Kettő vagy három hatóanyaggal támadjuk az áttétes hormonszenzitív prosztatarákot?

Triplet vagy doublet terápiát válasszunk

Riesz Péter

Semmelweis Egyetem Urológiai Klinika és Uroonkológiai Centrum

A prosztatarák férfiakban a leggyakoribb urológiai rosszindulatú megbetegedés. 20-30%-ban már későn, áttétes stádiumban fedezzük fel, amikor műtéti vagy sugárkezelés nem jelent terápiás lehetőséget. Metasztatikus esetekben a gyógyszeres kezeléseken van a hangsúly. Az androgén deprivációs terápia évtizedek óta az első lépése az áttétes prosztatarák kezelésének, amely alapja a rákos sejtek hormonérzékenysége. Ebben az úgynevezett hormonszenzitív állapotban teljes túlélési előnyt először az ADT mellett adott korai docetaxel kemoterápiával, majd az új típusú hormonterápiák bevezetésével tudtak kimutatni. Napjainkban a metasztatikus prosztatarák esetén a kombinációs kezelések jelentik a standard első vonalbeli terápiát. Jelenleg a legnagyobb dilemmát az okozza, hogy személyre és stádiumra szabva kettő vagy három hatóanyagból álló kombinációval induljon az onkoterápia. Van-e előnye az adott betegnél az ADT + új típusú hormonterápia kiegészítésének kemoterápiával.

Kulcsszavak

prosztatarák, metasztatikus, hormonszenzitív, androgén megvonásos terápia, androgén receptor ellenes kezelés, kemoterápia, doublet terápia, triplet terápia

Bevezetés

A férfiakban a prosztatarák a második leggyakrabban diagnosztizált rosszindulatú daganatos megbetegedés. Hazánkban évente 4600 prosztatarákos beteget fedezünk fel. Pontos adatok nem állnak rendelkezésünkre, hogy a diagnózis idejében hány százalékuk metasztatikus, de a nemzetközi epidemiológiai adatok alapján a prosztatarákos betegek 20-30 %-át adják a mHSPC esetek, így évente 920-1320 beteggel számolhatunk Magyarországon (1,2,3).

Huggins és Hodges 1941-ben megjelent tanulmánya óta a metasztatikus prosztatarák kezelésének alapja az elsődleges androgén deprivációs terápia (4). Ismert továbbá, hogy nincs jelentős különbség az ADT egyes típusai között a betegség onkológiai kimenetele szempontjából, legyen szó sebészi kasztrációról vagy kémiai kasztrációról, LHRH agonistával, illetve antagonistával. Az ADT kezelés a metasztatikus prosztatarák diagnózisát követően elkezdődik akkor is, ha még tünetmentes állapotban van a beteg (5,6,7).

Áttörés a metasztatikus prosztatarák kezelésében

Számtalan próbálkozás ellenére évtizedeken keresztül nem sikerült olyan hatóanyagot előállítani, amivel az önálló ADT kezeléshez képest az áttétes betegek életkilátását növelni lehetett (5,6). Az első hatékony kemoterápiás kezelést 2004-et követően vezették be, de a TAX327-es vizsgálatban a docetaxel teljes túlélést növelő eredményét hormonrezisztens stádiumban igazolták (8). Ezt követően még több, mint 10 év telt el a Chaarted vizsgálat közléséig, amely alapján 2015-től megjelent a hormonszenzitív prosztatarák esetén az első kombinált kezelés, a korai 6 ciklus docetaxel és ADT kombinációjával. Ebbe a vizsgálatba de novo metasztatikus, nagy volumenű betegségben szenvedő férfiakat randomizáltak és igazolták az ADT és korai kemoterápia (docetaxel) kombinációjának jótékony hatását a teljes túlélés javítására [9].

Az áttétes prosztatarák elleni kutatások újabb nagy lendületet akkor kaptak, amikor a tudósok a kétezres évek elején igazolták, a standard hormon megvonásos kezelés során a szérumban mért kasztrációs tesztoszteron szint ellenére, a prosztatarák sejteken belül magas tesztoszteron értékek detektálhatóak (5,10). Ennek az észlelésnek köszönhetjük, hogy 2010-től bevezették a kasztrációrezisztens prosztatarák fogalmát, és az új típusú hormonális hatóanyagokkal (ARTA = Androgen Receptor Target Therapy) sikerült terápiás választ kapni olyan betegeknél, akik a standard hormonkezelésekre már nem reagáltak (11,13,14,15). Az elmúlt évtizedben ezekkel a hatóanyagokkal sikeres vizsgálatok zárultak le a metasztatikus hormonszenzitív stádiumú betegeken is, így a terápiás sorban, - hasonlóan mint, ahogy a kemoterápiánál láttuk-, előrébb kerültek, ráadásul a teljes túlélési előnyön kívül, a panaszmentes túlélésben, a súlyos csontesemények, törések, fájdalom megjelenésének idejével kapcsolatban is szignifikáns javulást mutattak.

Jelenleg a standard első vonalbeli kezelést ADT és ARTA (abirateron, apalutamid, enzalutamid) kombinációja jelenti a hormonszenzitív metasztatikus prosztatarák esetén. A klinikai vizsgálatok közül a STAMPEDE és LATITUDE az abirateron-acetát hatékonyságát mutatta ki. ADT-vel együtt alkalmazva szignifikánsan javította a teljes túlélést, a progressziómentes túlélést és a radiológiai progresszióig eltelt időt is meghosszabbította (11). Az ENZAMET és ARCHES vizsgálatokban az enzalutamid, a TITAN vizsgálatban az apalutamid hatékonyságát igazolták ADT-vel kombinációban mHSPC-ben [16,17]. Hasonlóan az abirateronhoz szignifikánsan javították a teljes túlélést és a radiológiai progressziómentes túlélést.

Az újabb mérföldkőhöz érkeztünk, amikor 2022-ben a Lancet folyóiratban megjelent a PEACE-1 vizsgálat eredménye, amiben új terápiás lehetőségként bemutatták a „triplet” kezelést. A vizsgálatban ADT, docetaxel és abirateron-acetát együttes kezelést alkalmaztak és azt találták, hogy a hármas kombináció jótékony hatású a radiológiai progressziómentes túlélés és a teljes túlélés

tekintetében az ADT+docetaxel terápiához képest [18]. Az ARASENS vizsgálatban ADT és docetaxel kezelést egy másik ARTA hatóanyaggal, a darolutamid-dal egészítették ki és a teljes túlélés szignifikánsan növelését mutatták ki az ADT+docetaxel kombinációhoz képest [19]. A törzskönyvező vizsgálatokat követően több közlemény és real-world adat jelent meg a triplet terápiákkal kapcsolatban, de jelenleg a triplet kezelés pontos helye még mindig nem tisztázott. Valószínűleg a magas rizikójú, nagy volumenű, metasztatikus hormonszenzitív prosztatarákos betegek profitálhatnak a triplet kezelésből, azonban 2025-ben több olyan irodalmi hivatkozás jelent meg, melyek erősen megkérdőjelezik a triplet előnyét az ARTA doublet terápiákhoz képest (20,21).

A következőkben ezen irodalmi adatok bemutatását célozzuk meg, hogy megvizsgáljuk a triplet terápia valós előnyeit és hátrányait. A gyógyszeres terápia indításánál nagyon sok faktort kell számba venni. A döntéskor a klinikai stádiumon kívül számít a metasztázisok kiterjedtsége, lokalizációja, illetve az, hogy a betegség alacsony vagy magas kockázatú. Fontos szempont a beteg életkora, panaszainak mértéke, kisérőbetegségei, általános állapota, gyógyszerei, bizonyos esetekben a kezeléshez való hozzáférés ideje (pl. egyedi méltányosság, klinikai vizsgálatok stb.). Nem lehet figyelmen kívül hagyni a beteg preferenciáit, illetve a választott kezelések életminőségre gyakorolt hatását sem, a fájdalomcsillapítás fokozatait, típusait. A metasztatikus prosztatarákok 12 %-ban mutatható ki genetikai eltérés, így napjainkban a diagnózist követően törekedni kell ezen defektusok kimutatását célzó vizsgálatok elvégzésére, mely szintén befolyásolhatja a választott kezelést (6-11,14,15,22).

Triplet vagy doublet

Láthatjuk, hogy a hormonszenzitív metasztatikus prosztatarák gyógyszeres kezelésének intenzifikálására való törekvés, alig több mint 10 éve kezdődött el. Régebben elképzelhetetlen volt a hatóanyagok kombinálása. Egyedül a teljes androgén blokád keretei között adott LHRH–analóg plusz antiandrogén terápia volt kivétel, - az is csak átmenetileg - mert miután beigazolódott, hogy a kombináció nem növeli a teljes túlélést, kikerült az ajánlások közül. Alapelvként a szekvenciális kezelésekben való gondolkozás és csak a betegség progressziója esetén változtatott terápia volt jellemző a döntéseknél. Ehhez képest az elmúlt évtizedben megszűnt, de legalábbis nagyon háttérbe szorult a mono ADT terápia (6). A hatóanyagok együttes alkalmazásának sikerét hozó klinikai vizsgálatok miatt már a kezdeti terápiák is kombináltak. Így beszélhetünk doublet (ADT+ARTA) vagy triplet (ADT+ARTA+Kemo) kezelésről. Az előzőekben bemutatott vizsgálatoknál láttuk, hogy az ADT kiegészítése ARTA-val szignifikánsan javítja a túlélést. A PEACA-1 vizsgálat óta (2022.) azt is tudjuk, hogy a docetaxel ARTA-hoz és ADT-hez való hozzáadása szintén a túlélés javulását eredményezte a docetaxel + ADT kombinált kezeléséhez képest (18).

A triplet és a doublet terápia között közvetlen összehasonlítás nem történt, így a hatékonyságukat összevető vizsgálat nem áll rendelkezésünkre. Az minden kezelő orvos számára egyértelmű, hogy biztonsági szempontból, mellékhatások és szövődmények tekintetében a triplet kezelés magasabb rizikóval jár. Ezt kezdetektől ajánlott volt figyelembe venni a betegszelekció során, bár jelenleg sincs egyértelmű iránymutatás arra, hogy kinél javasolható a triplet terápia. Természetesen a „kemoterápiára alkalmasság” elengedhetetlen, és általánosságban a fiatalabb, nagy tumor mennyiséggel rendelkező, magas rizikójú betegek részesülnek a hármas kombinációs kezelésben (18,19).

A triplet megjelenése óta nagy az igény az onkológusok felől arra, hogy felmérésre kerüljön az, hogy jelent-e előnyt és ha igen, akkor milyen mértékűt a kezelés intenzifikálása. Mostanra jutottunk oda, kellő számú klinikai vizsgálati eredmény és real-world adat keletkezett ahhoz, hogy napvilágra kerüljenek az első metaanalízisek, melyek a docetaxel hozzáadott előnyét boncolgatják.

Olasz kutatók a 2025-ös Európai Urológus Kongresszuson mutatták be azzal kapcsolatos eredményeiket, hogy célkitűzésüknek megfelelően összevetették az irodalomban elérhető azon III. fázisú randomizált trial-ket, melyek a doublet vagy triplet kezeléseket vizsgálták (20). A metaanalízisük elsődleges végpontja a teljes túlélés volt. Az elemzés során IPD (invidual participant data) analízist végeztek és az esetek lekérdezése után a vizsgálatok eredményeit úgy egyesítették, hogy két, doublettel vagy triplettel kezelt betegpopulációt hoztak létre. A túlélési elemzést és a két csoport közötti összehasonlítást Cox-proportionális teszttel végezték el. Az elemzésbe 8 randomizált, kontrollált vizsgálatot (5 doublet, 3 triplet) vontak be.

A metaanalízis eredményei:

• mFU: 47,5 hónap a triplet és 31,9 hónap a doublet csoport esetében.

• A túlélési összehasonlítás nem mutatott különbséget a triplet és a doublet csoport között (HR: 1,03; 95% CI, 0,91-1,17; p=0,59).

• mOS: 66,8 hónap (62,1 hónap - NR) a triplet csoportban, szemben az NR-rel (NR - NR) a doublet csoportban.

Az eredmények alapján, az ARTA és az ADT kombinációja ugyanolyan hatékonyságot mutat, mint a triplet terápiák alkalmazása alacsonyabb toxicitás mellett. A doublet és a triplet kezelés között a metaanalízis nem mutatott szignifikáns különbséget a teljes túlélés tekintetében. Így a triplet kezeléssel kapcsolatban, a metaanalízis alapján a kutatók úgy fogalmaznak, hogy „annak megállapítására, hogy egyes betegcsoportok profitálhatnak-e a hozzáadott kemoterápiából, a kezelési stratégiák közötti közvetlen összehasonlítás ajánlott. Továbbiakban biomarker-elemzések és a különböző szekvenciális terápiás stratégiákból származó adatok segíthetnek pontosítani a kezelésintenzitás hatásának nagyságát.”

A jelenleg elérhető egyik legnagyobb elemszámú metaanalízis japán szerzőktől származik (21). Az elemzésük különlegességét az jelenti, hogy az általánosan alkalmazott végpontokat megvizsgálták a teljes kohorszon és a tumortérfogat-specifikus (magas/alacsony volumen) alcsoportokban külön-külön is. Így számot adtak a doublet és triplet terápia teljes túléléséről (OS), a radiológiai progressziómentes túlélésről (rPFS) és a kasztrációrezisztens prosztatarákig (CRPC) eltelt időről, de külön is elemezve a nagy vagy kis volumenű csoportot.

A metaanalízis alapjául a hét, mHSPC-re összpontosító klinikai vizsgálat (ARASENS, PEACE-1, TITAN, ENZAMET, ARCHES, STAMPEDE és LATITUDE) szolgált. Az elemzés erejét mutatja, hogy összesen 6931 eset került a vizsgálatba. A metaanalízis alapján a docetaxel hozzáadása az ARTA + ADT-hez nem javította szignifikánsan a teljes túlélést (kockázati arány [HR] = 1,07, 95%-os konfidencia intervallum [CI]: 0,95–1,22, p = 0,27), az rPFS-t (HR = 0,88, 95%-os CI: 0,73–1,05, p = 0,16) vagy a CRPC-ig eltelt időt (HR = 0,97, 95%-os CI: 0,80–1,18, p = 0,74).

A nagy volumenű betegséget külön kohorszként vizsgálva sem mutatott szignifikáns javulást a teljes túlélés (OS) szempontjából a triplet kezelés. Az alacsony volumenű betegséghez hasonló volt a túlélési tendencia. A kutatók tanulmányukat záró következtetése az, hogy mHSPC-ben szenvedő betegek, függetlenül a tumor volumentől nem mutattak szignifikáns javulást a docetaxel ARTA-alapú kezelésekhez való hozzáadásával. Véleményük szerint további kutatásokra van szükség a kombinált terápia lehetséges kedvezményezettjeinek azonosításához.

Összefoglalás

A prosztatarák a férfiak leggyakoribb urológiai daganata. A széleskörű felvilágosítás és az évtizedek óta elérhető PSA alapú korai felismerés ellenére manapság is a betegek jelentős része metasztatikus állapotban kerül felfedezésre. A korszerű kezelési lehetőségek alkalmazásával ma már az áttétes betegeknél is több éves, akár évtizedes túlélés érhető el. Az onkológiai gyógyszeres kezelések megfelelő időben, dózisban és sorrendben való adagolása kulcskérdés a lehető leghosszabb és jó életminőségű túlélés eléréséhez. Mai ismereteink szerint a kezelés intenzifikálására szükség van, amit a doublet terápiák sikere mutat, de egyelőre a további hatóanyag (docetaxel) hozzáadása a hormonszenzitív stádiumban további vizsgálatok tárgyát képezi. Még nem körvonalazódott az a betegcsoport, amelyik egyértelműen profitálna a triplet terápiából, ezért különösen fontos a betegek egyéni, onkogeriátriai szempontok alapján történő elbírálása. Ezt megerősíti az EAU irányelvek 2025-ös módosítása is, mely alapján a rendelkezésre álló adatok szerint egyelőre nincs olyan egyértelműen megnevezhető betegpopuláció, amely profitálna a triplet terápia alkalmazása esetén, beleértve a szinkron áttétesen felismert, nagy volumenű hormonszenzitív prosztatarákos betegeket is (23).

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.

EM-190388

2025. november

Irodalom

1. Kásler M, Ottó Sz, Kenessey I. A rákmorbiditás és -mortalitás jelenlegi helyzete a Nemzeti Rákregiszter tükrében. Orv hetil 2017; 158: 84–89.

2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68:394–424.

3. Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck Tet al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II-2020 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer. Eur Urol 2021;79(2):263-282.

4. Huggins C, Hodges C. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. Cancer Res 1941; 1: 293–297.

5. Riesz P, Nyirády P. Az áttétes hormonszenzitív prosztatarák abirateronkezelése. Orvostovábbképző Szemle. 2023, 30(7):142-145.

6. Horváth A, Szalontai J, Riesz P, Szűcs M, Nyirády P. A prosztatarák hormonterápiája (elsődleges hormonkezelés). Magy Urol. 2023, 35(2):93-95.

7. Kunath, F., et al. Early versus deferred standard androgen suppression therapy for advanced hormone-sensitive prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2019. 6: CD003506.

8. Tannock IF, de Wit R, Berry WR et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med 2004; 351: 1502–1512.

9. Gravis, G., et al. Burden of Metastatic Castrate Naive Prostate Cancer Patients, to Identify Men More Likely to Benefit from Early Docetaxel: Further Analyses of CHAARTED and GETUG-AFU15 Studies. Eur Urol, 2018. 73: 847.

10. Fizazi K, Scher HI, Molina A et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol 2012; 13: 983–992.

11. Fizazi K, Tran N, Fein L et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. N Engl J Med 2017; 377: 352–360.

12. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2019; 381:121-131.

13. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. N Engl J Med 2019; 381: 13–24.

14. Fazekas F, Maráz A, Lakosi F, Buzogány I, Beöthe T. A prosztatarák elsővonalbeli kezelése stádiumés rizikóbeosztás szerint. Magyar Urológia 2021; 33: 163–170.

15. Maráz A, Géczi L, Bíró K, Küronya Zs. Terápiás szekvenciák az előrehaladott/ áttétes prosztatadaganatok gyógyszeres kezelésében. Magyar Onkol 2020; 64: 263–272.

16. Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med. 2018;378(26):2465–74.

17. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. N Engl J Med. 2018;378:1408–18.

18. Fizazi, K., et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 21398042195×13980421952 factorial design. Lancet, 2022. 399: 1695.

19. Smith, M.R., et al. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med, 2022. 386: 1132.

20. Maiorano BA, Nuccio A, Briganti A, Montorsi F, Necchi A. Triplet versus doublet therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: An IPD meta-analysis. EAU25 - 40th Annual EAU Congress, P182.

21. Chen W, Yoshida S, Miura N et al. Efficacy of docetaxel addition to next-generation androgen receptor-axis-targeted therapies and androgen deprivation therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A tumor volume-specific analysis. International Journal of Urology, 2025;32,361—370.

22. Küronya Zs, Bíró K Maráz A, Géczi L. The modern treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. Magyar Onkol 2019; 63: 41–50.

23. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Madrid 2025. ISBN 978-94-92671-29-5.