

2007. október • Különszám

# UROLOGIA ONKOLOGIA

*Illyés Géza Alapítvány tudományos folyóirata – Scientific journal of „Illyés Géza” Endowment*



*Interdisciplinaris szakfolyóirat urológusok, onkológusok és a társszakmák orvosai számára*



# UROLOGIA

Illyés Géza Alapítvány tudományos folyóirata – Scientific journal of „Illyés Géza” Endowment

FŐSZERKESZTŐ – EDITOR IN CHIEF

**Romics Imre**

FŐSZERKESZTŐ HELYETTES – DEPUTY EDITOR IN CHIEF

**Szűcs Miklós**

## SZERKESZTŐBIZOTTSÁG – EDITORIAL BOARD

*Genetika, molekuláris biológia*

**Falus András, Oláh Edit, Csuka Orsolya**

*Epidemiológia, statisztika*

**Gundy Sarolta, Józan Péter**

*Patológia*

**Kopper László, Schaff Zsuzsa, Szende Béla**

*Kemoterápia*

**Kásler Miklós, Bodrogi István,**

**Baki Márta, Géczy Lajos, Horti József,**

**Mavrogenis Stelios**

*Urológia*

**Farkas László, Pajor László, Tóth Csaba,**

**Szabó Zoltán**

*Sugárterápia*

**Németh György, Mayer Árpád**

*Intenzív terápia*

**Pénzes István, Joós Lajos, Szabó Krisztina**

*Nukleáris medicina*

**Trón Lajos, Szilvási István**

*Nőgyógyászat*

**Papp Zoltán, Paulin Ferenc**

*Sebészet, ortopédia*

**Kupcsulik Péter, Szendrői Miklós, Harsányi László**

*Képkötő eljárások*

**Gódné Mária, Mester Ádám**

*Laboratórium*

**Ottó Szabolcs**

*Pszichológia*

**Pilling János**

## NEMZETKÖZI TANÁCSADÓ TESTÜLET – INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

**Rübben, H.** (Essen, Németország)

**Marberger, M.** (Wien, Ausztria)

**Altwein, J.** (München, Németország)

**Wirth, M.** (Dresden, Németország)

**Fitzpatrick, J.** (Dublin, Írország)

**Haas, G.** (Syracuse, N.Y., USA)

**Heidenreich, A.** (Köln, Németország)

**Hammerer, P.** (Braunschweig, Németország)

**Trombetta, C.** (Trieste, Olaszország)

**Pummer, K.** (Graz, Ausztria)

**Hoznek, A.** (Paris, Franciaország)

**Kirkali, Z.** (Izmir, Törökország)

**Jacqmin, D.** (Strasbourg, Franciaország)

**Debruyne, F. M. J.** (Nijmegen, Hollandia)

**Kurth, K. H.** (Amsterdam, Hollandia)

**Reijke, T.** (Amsterdam, Hollandia)

**Zlotta, A.** (Toronto, Kanada)

**Weidner, W.** (Giessen, Németország)

**Chapple, C.** (Sheffield, Anglia)

**Kiadja:** Illyés Géza Alapítvány

**Felelős kiadó:** Romics Imre

**Szerkesztőség:** Semmelweis Egyetem, Urológiai Klinika

1082 Budapest, Üllői út 78/B. Telefon/fax: (1) 210-0796 • E-mail: romimre@urol.sote.hu

**Lapmenedzselés:** Vomelin Kft. Telefon: 06-23/441-523, 06-30/459-9303

**Kivitelezés:** Millennium Csoport • Telefon: (1) 206-17-82

ISSN: 1785-864X

Megjelenik negyedévente 1000 példányban, a Magyar Urológiai Társaság és a Magyar Onkológusok Társasága tagjainak ingyenesen, címlista alapján, postai úton. Az egyes példányok megvásárolhatók vagy megrendelhetők a kiadóban 990 Ft-ért. Tájékoztatjuk, hogy a szerkesztőbizottság vállalja a külön megjelölés nélkül megjelenő cikkekért a felelősséget, a lapban közölt hirdetéseket és PR cikkeket kellő gondossággal kezeli, azonban azok tartalmáért felelősséget nem vállal. A folyóiratban megjelent valamennyi eredeti írásos és a kiadó által készített grafikai anyag közlési és sokszorosítási joga a kiadót illeti meg.

**TARTALOM**

**Impresszum**

1

**A lokális és lokálisan előrehaladt prosztatatarák kezelése**

*Romics Imre dr.*

3

**Az előrehaladott, áttétes prosztatatarák gyógyszeres kezelése**

*Horti József dr.*

9

SZAKKÖZTUDOMÁNYOS – EDITORIAL BOARD

Integratív onkológia  
Pétercs László, József Lajos, Szabó Krisztina  
Nukleáris medicina  
Tóth Lajos, Szilvési István  
Nőgyógyászat  
Papp Zoltán, Paulin Ferenc  
Sebész, urológia  
Kupcsulik Péter, Szendrői Miklós, Harsányi László  
Kópalakon eljárások  
Gödény Márta, Mester Ádám  
Laboratórium  
Óró Szabolcs  
Pszichológia  
Pilling János

Genetika, molekuláris biológia  
Falus András, Oláh Edit, Csuka Orsolya  
Epidemiológia, statisztika  
Gandy Sándor, József Péter  
Fülféreg  
Köpecz László, Schaff Zsuzsanna, Szendrői Béla  
Kóronautika  
Kásler Miklós, Bodrogi István,  
Baki Márta, Gécsi Lajos, Horti József,  
Mavrogenis Stelios  
Urológia  
Farkas László, Pajor László, Tóth Csaba,  
Szabó Zoltán  
Szűzgyógyászat  
Németh György, Mayer Árpád

NEMZETKÖZI TANÁCSADÓ TESTÜLET – INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Pammer K. (Graz, Ausztria)  
Hoxnek A. (Paris, Franciaország)  
Kihalli X. (Izmir, Törökország)  
Jacquin D. (Strasbourg, Franciaország)  
Debruyne R. M. J. (Nijmegen, Hollandia)  
Kurtz K. H. (Amsterdam, Hollandia)  
Reijke T. (Amsterdam, Hollandia)  
Zlotta A. (Toronto, Kanada)  
Weidner W. (Gießen, Németország)  
Chapple C. (Sheffield, Anglia)

Räbber H. (Essen, Németország)  
Marberger M. (Wien, Ausztria)  
Altwain J. (München, Németország)  
Wirth M. (Dresden, Németország)  
Fitzpatrick J. (Dublin, Írország)  
Hans G. (Syracuse, N.Y., USA)  
Heidenreich A. (Köln, Németország)  
Hammer P. (Braunschweig, Németország)  
Tomasetta C. (Firenze, Olaszország)

Klinika: Helys Géza Alapítvány

Felkiadó: Romics Imre

Szerkesztőség: Semmelweis Egyetem, Urológiai Klinika

1083 Budapest, Üllői út 78/A. Telefon/fax: (1) 310-0796 • E-mail: romicsim@urol.kote.hu

Laprendelvény: Nemzeti Könyvtár, Kft. Telefon: 06-33441-523, 06-30449-4310

Kirjalevelezés: Millenniumi Csoporthoz • Telefon: (1) 308-17-83

ISSN: 1782-867X

*A címlapon Kovács féle eszköz (a hólyagtamponád lebocsátására), a Semmelweis Egyetem Urológiai Klinika múzeumának tulajdona*

# A lokális és lokálisan előrehaladt prostatárák kezelése

Romics Imre dr.

Semmelweis Egyetem, Urológiai Klinika, Budapest

A prostatárák a férfiak egyik vezető haláloka. Az Európai Unióban az újonnan felfedezett daganatok 12%-a, az USA-ban 28%-a prostatárák. A betegség incidenciája folyamatosan nő az egész világon, még Ázsiában is, ahol a közelmúltig alacsony incidenciát detektáltak. A növekvő számú megbetegedés részben a növekvő életkornak, a fejlettebb egészségügyi kultúrának, a prostatárák helyenkénti kampányszerű szűrésének, vagy legalábbis a korai felismerés igényének tudható be. Ezek ellenére ötvenként 2-8%-kal nő a prostatárákban elhaltak száma.

A betegség természetéhez tartozik, hogy lokális és lokálisan előrehaladt stádiumban nincsenek tünetei. Gyakran a kiterjedt csontáttét sem okoz fájdalmat, panaszt. A medicina egyik legjobb (ha nem a legjobb) markere, a prostatata-specifikus antigén (PSA) két évtizede áll rendelkezésünkre, azonban a diagnosztikus értéke korlátozott, hibalehetőséget is rejt magában. Előnyeit, hátrányait a szakirodalom folyamatosan diszkutálja.

Túl a mortalitási és morbiditási adatokon, számos más tényező is az urológus figyelmének fókuszába helyezi a prostatárákat. Hihetetlen mértékű gyógyszergyári erők összpontosulnak újabb gyógyszerek felfedezésére és klinikai kipróbálására. Kutatólaboratóriumok százai foglalkoznak a prostatárákkal az alap kutatás szintjén. Számos kutató új markerek felfedezésén dolgozik. Minden urológiai kongresszuson az előadások, poszterek témájának százalékos arányában a prostatárák foglalja el az első helyet. Egyre több lokális kiterjedésű daganat kerül felismerésre. A különböző műtéti technikák (laparoszkópos, nyílt), illetve az esetleges szövődmények megelőzése és kezelése nagy érdeklődést vonz.

## Történeti áttekintés

Magam a hetvenes évek közepéig emlékszem vissza a prostatárák kezelésére – ekkor lényegében megegyezett az azt megelőző két évtized gyakorlatával. A diagnosztika mindössze a pozitív vagy pozitívnak vélt rectalis tapintásból állt. Ez alapján castráltunk betegeket, szövettani lelet nélkül. A csontáttétek kimutatására a röntgen szolgált. A hormonkezelés azonban ismert volt: a sebészi castratio mellett magas dóziszú (20 mg!) ösztrogén-kezelést alkalmaztunk, emlékeim szerint néhány hétig. Mellékhatásai

gyakran jelentkeztek, néha a kardiális szövődmények okozták a beteg halálát.

Az Estracytot a 70-es évek elején fedezték fel, hazai gyógyszerforgalomba valószínűleg jóval később került.

A biopszia a 80-as években vált általánossá. Diagnosztikus marker kutatását magunk is végeztük: a hydroxyprolin-ürítést vizsgáltuk vizeletben metasztázis korai kimutatására (1). A 80-as évek közepén megjelent a PSA, ez egy minden korábbinál érzékenyebb módszer. Az első hazai vizsgálatot a klinikán 1988-ban végeztük. A külföldön szerzett tapasztalatokról már az 1988-ban tartott Magyar Urológus Kongresszuson beszámoltunk, majd rövidesen megjelent az első dolgozat is (2).

A terápiában a nagy áttörés a 90-es évek elején az első antiandrogén, a flutamid volt. Rövidesen más antiandrogének is megjelentek a piacon. A következő „nagyágyú”-k, az LHRH-analógok voltak. Ezzel a kémiai castratio visszaszorította a sebészt.

A hormon-rezisztens betegek kemoterápiája, a taxánok, a biszfoszfonátok, az izotópkezelés már az utóbbi évtized, illetve a jelen kezelési módjai.

## A lokális prostatárák kezelése

A fejlett országokban a frissen felfedezett prostatárák közel 90%-a lokális kiterjedésű, ezekben az országokban inkább az overtreatment veszélye fenyeget (3).

A lokális daganat kezelése definitív kell legyen. Lehetőség van a daganat teljes eltávolítására radikálisan végzett prostatectomia útján. A külső besugárzás vagy a brachyterapia is alkalmas a lokálisan kiterjedt daganatok kezelésére.

Hormonkezelés lokális daganat esetében csak akkor indokolt, ha a fenti eljárásoknak bármilyen kontraindikációja van, egyébként a hormonkezelés szakmailag nem elfogadható.

Alacsony grade-ű, idős betegek esetében a „wait and see” is indokolt lehet (4).

A radikális prostatectomia ma még a leggyakoribb terápiás eljárás a lokális prostatárák kezelésében Európában. Az első helyen a retropubikus műtét áll, a laparoszkópos műtétek száma azonban naponta emelkedik. Gyakorlott kézben a perinealis műtét is biztonságos.

A műtéti indikáció a különböző országokban eltérő. Általában azt szokták mondani, hogy kor szempontjából a 10 éves várható élettartam az irányadó. Megítélni azt, hogy ki fog még 10 évet élni, elég nehéz, az országos átlagéletkor alapján nem jósolható meg az egyes betegek várható túlélése. A beteg biológiai kora az irányadó. Ezt, esetleg más szempontokat is figyelembe véve, magas korú, 80 év közeli betegeket is operálnak (5, 6). A PSA vonatkozásában is vannak íratlan szabályok (legyen a PSA 20 ng/ml alatt), de ezek alkalmazása meglehetősen flexibilis, akár 60-80 ng/ml PSA-szint mellett is végeznek műtétet, megfelelő módon inkább nyugaton. Az elektíve operált, lokálisan előrehaladt, T3-as stádiumú betegek esetében eleve magasabb PSA-szint várható.

A műtét egy sor műtéttechnikai kérdést vet fel. Elsősorban tisztában kell lennie az anatómiával annak, aki műtétet szándékozik végezni. Másodsorban jónéhány cystectomiát kell előbb végezni, hiszen a cystectomy férfiak esetében igazából „prostato-vesiculo-cystectomy”. Az így végzett műtét során gyakorlatot lehet szerezni a prosztatára preparálásában. Harmadsorban számos radikális műtétben kell asszisztálni, tapasztalatokat kell szerezni a feltárásban, a műtét alatt fellépő szövődmények és vérzések elállításában.

Olvasható, hogy a biztonságos műtét végzéséhez 25, mások szerint 200 műtét végzendő. Véleményünk szerint ez inkább 100 körül van.

A műtét kulcskérdései a következők:

- 10 ng/ml PSA-szint alatt is végezhető lymphadenectomy (LA), sokak szerint azonban felesleges. Magasabb PSA esetén regionális vagy kiterjesztett LA elvégzése szükséges. Az alacsony PSA mellett végzett regionális LA nem vesz hosszú időt igénybe, szövődményei minimálisak. Kiterjesztett LA magasabb PSA vagy lokálisan előrehaladt daganat esetén jön szóba. A lymphokele, lymphorrhoea kezelése ismert kell legyen. Klippek, bipoláris csipesz alkalmazása előnyös.
- A Santorini plexus ellátása kulcskérdés. Problémát jelenthet a plexuson kívül futó vénák ellátása is. A pánik és a tanácstalanság kerülendő, mert percek alatt több száz ml vér elvesztésével számolhatunk.
- Fontos a megfelelő hosszúságú húgycső kiperarálása, ez a kontinencia egyik, ha nem legfontosabb tényezője.
- Az idegek kímélése szükséges mind az apex mellett – ez a könnyebb –, mind a szárnyak és a hólyagnyak körüli preparálás során. High risk betegeknél (magas Gleason-score és PSA-szint) a radikalitásra kell törekedni.
- A prostata rectumról való lepreparálása során arra kell ügyelni, hogy a rectumot ne sértsük meg. Ha

megtörtént, két rétegben el kell varrni. A beteget három napig parenteralisan tápláljuk.

- A prostata és a hólyag szétpreparálása során a szájadékok sérülhetnek, ha „túl nagy a hólyag szája”. Gyakorlott kézben ez nem fordul elő. A hólyagnyílásnak kisujj méretűnek kell lennie; ha tágabb, szűkíteni kell.
- Az ondóhólyagok teljes vagy részleges eltávolítása a szakirodalomban diszkusszió tárgya, állítólag a hólyagok alsó harmadának benthagyása segít a kontinencia megőrzésében.
- Az anastomosiskészítés is több kérdést vet fel: hány és milyen öltés, milyen fonal, paramucosus vagy átöltő, hólyagevterációval vagy anélkül. Ennyi kérdésre röviden nem lehet válaszolni, mindenki maga alakítja ki azt a módszert, amivel sikeres. Általában 4-7 öltést tesznek be, monofil fonallal, átöltve és hólyagevterációs öltésekkel.

A műtétet követő kérdés, hogy a katéter eltávolítása során észlelünk-e extravasatumot, és ha igen, akkor mit tegyünk. A gyakorlat az, hogy pár napra vissza kell helyezni a katétert. A katéter eltávolítását követő másik azonnali kérdés, hogy a cystogramhoz betöltött kontrasztanyagot a beteg hogy vizeli ki, meg tudja-e szakítani a sphincter izomzatával a sugarat. Az azonnali kontinencia nagy öröm, de néha az enyhe kontinenzavar is rövid időn belül teljesen normalizálódik. A kontinencia kérdéskörét, okait *Majoros* és *mtsai* kitűnő dolgozataikban foglalják össze (7, 8).

A szcenárió következő felvonása a szövettani lelet megérkezése. Itt derül ki, hogy T2 stádiumú-e a tumor, mint műtét előtt gondoltuk, vagy alábecsültük, és T3 stádiumú; margin-pozitív-e vagy sem; a vesiculák érintettek-e vagy sem, valamint az is, hogy az eltávolított nyirokcsomókban van-e áttét.

A „darab” sokfelvonásos, és a betegség kimenetele változhat is.

Radikális prostataműtét után relapsusnak tekinthető, ha két egymást követő PSA-mérés több mint 0,2 ng/ml értéket mutat. Radiáció után három egymást követő, háromhavonként végzett mérést javasolnak a radiológusok, és a határérték 0,4 ng/ml.

A mérhető PSA-szintnek több oka lehet:

- maradék prostatatumor-szövet,
- nyirokcsomóáttét,
- extraprostaticus terjedés (pl. scan által nem bizonyított, vagy tévesen leletezett szcintigráfia, azaz csontáttét!),
- jóindulatú, nem tumoros prostata-megnagyobbodás (ez nem jár folyamatos PSA-szint-emelkedéssel).

A mérhető PSA oka gyakran nem vizualizálható sem transrectalis UH-val, sem más képalkotó eljárással.

Djavan szerint a következő a mérhető PSA arány műtét után:

1 év	4%	6 év	34%
2 év	12%	7 év	35%
3 év	16%	8 év	35%
4 év	19%	9 év	36%
5 év	31%	10 év	36%

A biochemical failure (a PSA-szint egy bizonyos ideig nem mérhető, majd emelkedik) a következő arányban fordul elő tíz évvel a műtét után, lokális és lokálisan előrehaladt tumorban:

Lokalizált	15%
Lokális, tokpenetrációval	32%
Kifejezett tokkítőrés	41%
Ondóhólyag-infiltráció	73%
N+	100%

Távoli áttéttel kell számoljunk, ha a PSA mérhetőségének ideje két éven belül van, és ezen kívül a PSA-DT rövidebb, mint hat hónap, a PSA-velocitás több mint 0,75 ng/ml/év. A biochemical failure a klinikai adatok közül a biopszia Gleason-score-jával, a műtét előtti PSA-szinttel, a klinikai kiterjedéssel (T) és a kivett prosztatatumor Gleason-pontjaival függött össze szignifikánsan (9, 10). Úgy tűnik, még az is befolyásolja a végkimenetelt, hogy a Gleason-score 3 + 4 vagy 4 + 3 volt. Az utóbbi esetek nagyobb arányban járnak biochemical failure-rel. *Hattab* és *mtsai* (11) még egy tercier Gleason-score-t is javasolnak, és ha az 5, akkor sokkal valószínűbb a PSA-relapszus, ellenében azokkal, akiknél ez az érték 5-nél kevesebb. Nem kétséges, a nyirokcsomó-pozitivitás jelentősen befolyásolja a betegség klinikai lefolyását.

### Mi legyen a PSA-relapszus terápiája?

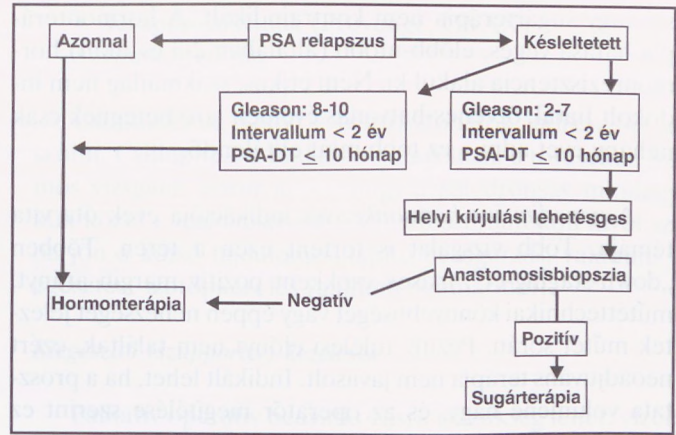
Tekintettel arra, hogy a PSA eredete is sokszor kérdéses (negatív tapintási lelet, negatív CT, MR, PET), a kezelés is ellentmondásos.

Ha a PSA a műtét után azonnal (8 hét múlva) mérhető, a stage több mint T2c, a Gleason-score magas, akkor mérlegelhető az azonnali kezelés. Kedvező klinikai paraméterek esetén érdemes a második PSA-mérés eredményét is megvárni.

Mérhetetlen PSA periódus után mérhetővé váló PSA-szint esetén a kezelés indokolt. A PSA akár 6-8 évig is mérhetetlen lehet. *Wirth* és *Fröhner* (12) az 1. ábrán látható algoritmust ajánlja.

A hormonális kezelés lehet antiandrogén monoterápia vagy TAB. *Bolla* és *mtsai* (13) 1005 betegen végzett kezelési sémája szerint a hormonterápia + radioterápia eredményesebb volt a csak hormonkezeltekkel összehasonlítva.

Margin-pozitivitás esetén a várakozás az ajánlott takti-



1. ábra

ka. Sok margin-pozitív esetben a posztoperatív PSA nem mérhető, konzekvenciája nincs.

A biochemical failure gyakori, kezelése ellentmondásos, oka nem mindig igazolható, sem képalkotó eljárással, sem biopsziával.

A szövődményeket nem ezen a helyen kívánjuk tárgyalni, de nyilvánvaló, hogy minél idősebb, illetve minél magasabb PSA-jú beteget operálunk, annál nagyobb a valószínűsége a szövődményeknek és a mérhető PSA-nak. Ha csak 10 ng/ml alatti PSA-szintű, fiatal beteget kívánunk operálni, akkor a műtét szám olyan alacsony lesz – különösen Magyarországon –, hogy a kellő gyakorlatot sem tudjuk megszerezni. Nyugat-európai és amerikai egy-kétezres szériákat elérni csak tágra nyitott indikációval lehet! Mind a potenciazavar, mind az inkontinencia fokozatosan javulhat az első év végéig. A biochemical failure viszont az eltelt évekkel párhuzamosan nő.

„Trifecta” kifejezéssel illetjük azt a beteget, akinek PSA-ja 0,0 ng/ml, kontinens és potens.

A laparoszkópos műtét technika terjed, a műtét szövődmények előfordulásának aránya hasonló a nyílt műtétéhez.

A sugárterápia népszerű, különösen Amerikában. A tízéves túlélési adatok nem érik el a műtét eredményeket, a biochemical failure is gyakoribb. A betegnek kétségtelenül kényelmesebb, azon kívül a szövődmények (cystitis, proctitis, potenciazavarok stb.) a sugárterápia után lassan alakulnak ki, időben is kissé elhúzódva, fordítva, mint a műtét szövődmények, melyek az idővel csökkennek. A legtöbb sugárszövődmény átmeneti, inkább „magától” gyógyul, mert igazi, oki kezelésük nincs, legfeljebb csak tüneti.

A brachyterápián átesettek száma nő, bizonyára az izotóp seeding is bekerül előbb-utóbb Magyarországra.

Még egyszer hangsúlyozzuk, lokális kiterjedésű daganat esetén a hormonkezelés nem indokolt, hacsak a seb-

szí vagy sugárterápia nem kontraindikált. A hormonterápia hatása véges, előbb-utóbb (általában 2-3 év után) hormonrezisztencia alakul ki. Nem etikus, szakmailag nem indokolt fiatal, ötvenes-hatvanas éveiben járó betegnek csak néhány évet adni – ez több mint elítélendő.

A *neoadjuváns hormonkezelés* indikációja évek óta vita témája. Több vizsgálat is történt ezen a téren. Többen „down-staging-et”, mások csökkent pozitív margin arányt, műtétechnikai könnyebbséget vagy éppen nehézséget jeleztek műtét során. Pozitív túlélési előnyt nem találtak, ezért neoadjuváns terápia nem javasolt. Indikált lehet, ha a prosztata volumene nagy, és az operatőr megítélése szerint ez technikai nehézséget okoz. Ilyenkor érdemes hat hétig hormonkezelést alkalmazni volumenredukció céljából.

Új lehetőség a *HIFU (high intensive focused ultrasound)*. A nagyenergiájú, fókuszált ultrahanggal milliméterről milliméterre pusztítjuk el a sejteket. Előny lehet egy Bechterew-kórban szenvedő, műtőasztalra nyílt műtét céljából nem fektethető betegnél, vagy mindenki másnál, akinél műtét nem jön szóba (pl. igen korpusens beteg). De lehet a műtét alternatívája is. Csak megfelelő nagyságú prosztata alkalmas rá (a rectumfal-prosztata távolság meghatározott), sokáig tart a kezelés, viszont a beteg másnap – leggyakrabban epicystostomiával – hazamehet. Nagy hátránya a készülék drágasága. Itt is előfordulhat, mint sugárterápia esetén, hogy a PSA mérhető a beavatkozás után, adjuváns terápia szükséges lehet.

A *cryoterápia* még kevésbé elterjedt, mint a HIFU, elsősorban a nagyobb és súlyosabb szövődmények miatt (rectumperforáció).

## Lokális kiterjedésű daganatok kezelése

Lokálisan kiterjedt daganatok esetében is végeznek radikális műtéteket.

A lokális kiterjedésű daganatoknál külön ki kell emelni a „high risk” betegek kezelését. Magas, 8-as vagy annál magasabb Gleason-score-ú betegek esetén sem kontraindikált a definitív terápia, de különösen, ha a PSA-szint is magasabb, idegkímélő technika megfontolandó, az ondóhólyagok teljes eltávolítása szükséges. Sokan ajánlják, hogy a húgycsővégből és a hólyagnyakkból küldjünk külön szövétmintát, valamint a lymphadenectomia sem mellőzhető. Külön dolgozat témája lehetne, hogy magas rizikójú beteg esetén standard vagy kiterjesztett lymphadenectomiát végezzünk-e, s ha az utóbbit, azt milyen magasan, milyen kiterjedésben, legalább hány nyirokcsomót kell eltávolítani, hogy annak negativitása esetén biztonsággal mondassuk, hogy nincs nyirokcsomóáttét.

Műtét előtt lokális kiterjedésű daganatnak vélt elváltozásról gyakran derül ki, hogy az előrehaladt:

- A T2c (klinikailag T2) stádiumúnak tartott betegség egyharmada alábecsült, így a lokálisból automatikusan lokálisan előrehaladt, pT3 (patológiai T3) stádiumú daganat lesz.
- A klinikailag N0 stádiumúnak tartott betegnél is található nyirokcsomóáttétet.
- A margin-pozitivitás valószínűsége is nő.

Elektíve is kezelhetünk sebészileg T3 stádiumú daganatot. Amikor már műtét előtt tudjuk, hogy a beteg valószínűleg nem lesz tumormentes, szövődményekkel is nagyobb arányban találkozhatunk. A világ számos táján a szövődménnyel vagy az adjuváns terápia céljából a beteg nem az operatőrnél jelentkezik, ezért ott az indikáció is könnyebb, ha a gondok nem az operatőr vállára tevődnek.

A sugárterápia indikációja szélesebb, bár ezen esetekben lehet, hogy a műtét + sugárterápia vagy a sugárterápia + hormonterápia eredményesebb, mint valamelyik kezelésfajta egyedül.

Hazánkban a hormonterápia a legszélesebb körben alkalmazott kezelés. Kétségtelen, hogy a beteg számára ez jár a legkevesebb vagy inkább legjobban eltűrhető szövődménnyel. A legkellemetlenebb szövődmény bizonyára a műtét utáni inkontinencia, különösen, ha teljes. A máshol támogatott és teljes mértékben hatásos arteficiális sphincter helyett itthon a jóval kevésbé sikeres szalag- és egyéb műtétekkel próbálkozhatunk. Így ezt a szövődményt elkerülendő, szívesebben javasolunk hormonterápiát.

A már ismert standard kezelések, a sebészi vagy kémiai castratio, illetve kombinációjuk hormonszenzitív esetben akár évekig is hatásos lehet, különösen alacsony grade esetén. Egy idő után hormon-rezisztencia alakul ki, és akkor taktikát kell változtatni.

A betegség a kezelése hatására átmenetileg javul, de időben nem kiszámíthatóan újra progresszió lép fel. Mik ennek a jelei?

Laboratóriumi jelek:

- A PSA-szint emelkedése
- A haemoglobinszint és a thrombocytaszám csökkenése
- Az AP-aktivitás növekedése
- A májfunkció romlása

Klinikai jelek:

- Csontfájdalom
- Csonttörés
- Testsúlycsökkenés
- Romló általános állapot, csökkent aktivitás

Ezekben az esetekben indokolt a szekunder hormonmanipuláció, melynek lehetőségei:

- Androgén-megvonás, ha TAB-ot alkalmaztunk
- Antiandrogén-kiegészítés, ha csak LHRH-analóg monoterápiát használtunk



- Antiandrogén-csere
- Ha még nem volt castrálva, castratio
- Ketoconazol-kezelés
- Alacsony dózisu ösztrogén-kezelés
- A hormonkezelést kiegészíthetjük sugárterápiával is

Ismert, hogy a hormon-érzékeny és definitív hormon-rezisztens állapot között létezik egy „intermediér” állapot. Ezt Kelly és mtsai igazolták (14), amikor a TAB-ból a flutamidot kivették, és remissziót észleltek. Magyarázata az volt, hogy feltételezték, hogy bizonyos idő után a flutamidnak tumorumolument növelő hatása van. 20%-ban várhatunk hatást az antiandrogén kivonásától (15). A hatásosságot a PSA csökkenésével, illetve a csökkenés arányával (több vagy kevesebb, mint 50%) mérhetjük le. Ez korrelálhat a túléléssel is.

Mikor ajánlott kemoterápia előtt szekunder hormonmanipulációval próbálkozni? Úgy tűnik, azok a betegek profitálhatnak a fentiekből, akiknek nincs csontmetasztázisuk vagy csak egészen kicsi, tünetmentes áttétük van.

A szekunder hormonmanipulációkkal 8-11 hónapos átmeneti javulást érhetünk el.

A terápia következtében létrejövő kismértékű PSA-csökkenés nem tükrözi a várható túlélést, de ha a csökkenés több mint 50%-os, az túlélési előnyt jelent. A túlélés legjobb összefüggést a PSA-csökkenés tartós időtartamával mutat. Az utóbbi időben a PSA-velocitást emelik ki, mint a túlélés legjobb mutatóját. Ugyancsak fontos a „PSA doubling time” és a túlélés összefüggése.

A szekunder hormonterápia hatástalansága esetén kemoterápia szükséges.

Nem kétséges, hogy előrelépés volt a mitoxantron + prednisolon kezelés, amivel 10-12 hónapos túlélést lehetett elérni, de a docetaxel + prednisolon kombináció 1700 beteg kezelése során szignifikáns túlélési előnyt mutatott. Háromhetenkénti taxán-kezeléssel az átlagos túlélés 17,5 hónap volt a SWOG, 18,9 hónap a TAX 327 vizsgálatban, a mitoxantronnal kezelt betegek 15,6 és 16,5 hónapos túlélésével szemben ( $p < 0,02$  és  $0,009$ ) (16).

A fentiek alapján a docetaxel első vonalbeli kezelésként szerepel az EAU guideline-jában, hazánkban is regisztrálták.

Újabb lehetőségek állnak küszöb előtt:

- Calcitriol, mely a taxánok aktivitását növeli
- Satraplatin, ami, ha a teljes túlélést nem is, de a progresszióig eltelt időt hosszabbítja
- Ixabepilon, amit taxán-rezisztens esetekben ajánlanak
- Endothelin A receptor gátló (Astrasentan)
- Angiogenesis inhibitor (bevacizumab, thalidomid)

- Terápiás vakcinák (Provenge, GVAX)
- Immunterápia

Csontáttétek esetén a biszfoszfonátok indikációja abszolút. Csillapítják a fájdalmat, megelőzik a töréseket. Számos vizsgálat bizonyította, hogy a zoledronsav mindegyikük közül a leghatásosabb. A biszfoszfonátokon kívül szóba jön a külső fájdalomcsillapító besugárzás, valamint az egésztest-izotópkezelés (gallium, szamárium).

### Kiegészítő (szupportív) kezelések

Palliatív operatív beavatkozásra is szükség lehet: vizeleti képtelenség esetén palliatív TUR, epicystostomia, lezárdott, pangó vese esetén percutan nephrostoma. Ez utóbbi nemcsak fájdalomcsillapító és antiuraemiás hatású, de a kemoterápiának is alapkövetelménye a normális szérum-kreatinin-szint. Az azotaemia csökkentésével vagy megszüntetésével a beteg terápiás lehetőséghez juttatjuk.

Ezért az urológus rendszeresen kell kövesse betegét az alábbi vizsgálatokkal:

- Rectalis digitális vizsgálat
- Veseultrahang-vizsgálat (pangás)
- Hólyagultrahang-vizsgálat (reziduum)
- Uroflow
- Mellkasröntgen
- Csontscan
- Válogatott esetekben egyéb képalkotó vizsgálat (CT, MR)
- Laboratóriumi vizsgálatok (PSA, AP, vese- és máj-funkció, ionok, összfehérje)

Szakmai folyóiratokban is megjelennek időnként ajánlatok táplálék-kiegészítők (lycopen, zöld tea, szelén, szója) és vitaminok (D- és E-vitamin) alkalmazására vonatkozóan. Tapasztalataink ezzel kapcsolatban nincsenek.

Aneszteziológiai-urológiai-onkológiai feladat a fájdalomcsillapítás. Ismert az a „lépcsősor”, mely a non-szteroid antiphlogisticumoktól a magas dózisu opiátokig tart.

Immobilizált betegnél fontos a decubitus prevenciója. Az ápolás része kell legyen az esetleges nephrostomia, cystostomia vagy katéter higiénés kezelése, a szájhigiéné, az ödémás végtagok kezelése.

A metastázisok vagy az opiátok miatt subileusos tünetek is felléphetnek. Ez parenterális táplálás szükségességét is maga után vonhatja. A gerincléziók ortopéd, idegyógyász szakorvos, az esetleg a betegséggel járó depresszió pszichiáter bevonását is indokolhatja. Néha a család közelsége, a pap vagy lelkész látogatása többet jelenthet az orvosi konzíliumoknál.

### Irodalom:

1. Romics I, Lengyel L: Study of serum and urine hydroxyproline level of patients with prostatic cancer. Eur. Urol. 10:395-397, 1984

2. Romics I, Bach D: A prostata specifikus antigénnel szerzett tapasztalataink prostatadaganatos betegekben. Orv. Hetil. 130:2797-2800, 1989

3. Chan MJ, Klotz L, Carroll PR: AUA News 12:1-2, 2007

4. Abrahamsson PA: Active surveillance vs radical prostatectomy. *BJU Int.* 100:26-28, 2007  
 5. Thüroff JW személyes közlés  
 6. Kröpfl D személyes közlés  
 7. Majoros A, Bach D, Keszthelyi A, Hamvas A, Romics I: Urinary incontinence and voiding dysfunction after radical retropubic prostatectomy (prospective urodynamic study). *Neurourol. Urodyn.* 25:2-7, 2006  
 8. Majoros A, Bach D, Keszthelyi A, Hamvas A, Mayer P, Riesz P, Seidl E, Romics I: Analysis of risk factors for urinary incontinence after radical prostatectomy. *Urol. Int.* 78:202-207, 2007  
 9. Yokomizo A, Murai M, Baba S, Ogawa O, Tsukamoto T, Niwakawa M, Tobisu K, Kinukawa N, Naito S: Percentage of positive biopsy cores, preoperative prostate-specific antigen (PSA) level, pT and Gleason score as predictors of PSA recurrence after radical prostatectomy: A multi-institutional outcome study in Japan. *BJU Int.* 98:549-553, 2006  
 10. Rosser CJ, Kamat AM, Wang X, Do KA, Naya Y, Hoover DC, Troncoso P, Sanchez-Ortiz RF, Pisters LL: Biochemical disease-free survival in men younger

than 60 years with prostate cancer treated with radical prostatectomy. *Urology* 67:769-773, 2006  
 11. Hattab EM, Koch MO, Eble JN, Lin H, Cheng L: Tertiary Gleason pattern 5 is a powerful predictor of biochemical relapse in patients with Gleason score 7 prostatic adenocarcinoma. *J. Urol.* 175:1695-1699, 2006  
 12. Wirth M, Frohner M: PSA rise after radical prostatectomy. *Urologe A* 39:3-8, 2000  
 13. Bolla M, van Poppel H, Collette L, van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, Verbaeys A, Bosset JF, van Velthoven R, Marechal JM, Scalliet P, Haustermans K, Pierari M: Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: A randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 366:572-578, 2005  
 14. Kelly WK, Scher HI: Prostate specific antigen decline after antiandrogen withdrawal: The flutamide withdrawal syndrome. *J. Urol.* 149:607-609, 1993  
 15. Small EJ, Ryan CJ: The case for secondary hormonal therapies in the chemotherapy age. *J. Urol.* 176:S66-S71, 2006  
 16. Lucas A, Petrylak DP: The case for early chemotherapy for the treatment of metastatic disease. *J. Urol.* 176:S72-S75, 2006

# Az előrehaladott, áttétes prosztatatarák gyógyszeres kezelése

Horti József dr.

Országos Onkológiai Intézet

A prosztatadaganat a leggyakoribb daganatos betegség a férfiak körében, és ez a tüdőrák után a második leggyakoribb daganatos halálok. A betegség gyógyítása bármely stádiumban nagy kihívás az urológus és onkológus számára. Definitív gyógyulásra kizárólag a betegség korai stádiumában van lehetőség, akkor, amikor még a prosztata tokján belül található a daganatos elváltozás. A prosztatatarákot Magyarországon leggyakrabban előrehaladott stádiumban fedezik fel, a betegek többségének már távoli áttéte van a diagnózis idején.

A hormonkezelés hatékonyságának tartama a betegek többségénél kevesebb, mint két év, így a további kezelés lehetőségének kutatása sürgető feladat. Az 1990-es évek végén számos sikeres vizsgálatot végeztek különböző taxánszermagokkal a nagy betegszámú csoportokat érintő daganatos betegségekben, mint az emlő- és tüdőrák. Ezen sikerekre támaszkodva több, második fázisú klinikai vizsgálatot végeztek docetaxellel az előrehaladott stádiumú prosztatatarákban szenvedő betegek körében. A betegek 50%-ánál jó terápiás választ regisztráltak, amelyet a PSA jelentős, általában 50%-ot meghaladó mértékű csökkenése mutatott. Az előzetes fázis II vizsgálatok eredménye szerint különböző kombinációkban a docetaxel akár a betegek 80%-ában jelentős klinikai eredményt érhet el.

Randomizált fázis III vizsgálat során a betegek naponta prednisolon-kezelést kaptak, és emellett docetaxel-, illetve mitoxantron-terápiát alkalmaztak a hatékonyság és a biztonságosság összehasonlítása céljából.

A **TAX-327 vizsgálat** hipotézise az volt, hogy a docetaxel + prednisolon kombináció javítja az előrehaladott stádiumú prosztatatarákban szenvedő betegek túlélését az eddig alkalmazott standard kezeléshez viszonyítva. A vizsgálatban a bevásztási kritériumok szerint olyan betegek vehettek részt, akik esetében szövettani vagy citológiai vizsgálat igazolta az adenocarcinoma fennállását, illetve klinikai vagy képkeltő vizsgálatok erősítették meg az áttétek jelenlétét. A vizsgálatba olyan hormonrefrakter betegeket lehetett bevonni, akiknél a korábbiakban alkalmazott hormonkezelés mellett progressziót igazoltak, és/vagy két irányban igazolható áttéttel, vagy egyhetes különbséggel ismételt PSA-szint-meghatározás során három alkalommal

folyamatos PSA-emelkedést lehetett észlelni. Feltétel volt a jó általános állapot (Karnowsky-index > 60%), a megfelelő kardiológiai státus és laboratóriumi paraméterek, valamint a megfelelő csontvelői kapacitás. A betegséggel összefüggő korábbi sebészeti beavatkozás vagy a csontvelői kapacitás legfeljebb 25%-át érintő sugárterápia után legalább négy hétnek kellett eltelnie, valamint a betegeknek a további mérhetőség céljából megfelelően beállított fájdalomcsillapító szinttel kellett rendelkezniük. A bevásztathatóságnál kizáró okként említhetjük a korábbi citotoxikus kezelést, a meglévő egyéb daganatos betegséget, illetve az agyi vagy leptomeningialis áttéteket.

2000 márciusa és 2002 júniusa között 1600 beteg került bevásztásra világszerte, 24 országban. A bevásztáskor stratifikációt alkalmaztunk, a meglévő fájdalom mértéke és a napi analgetikum-igény alapján kalkulált mutató szerint. A betegek vagy háromhetenként, vagy hetenként alkalmazott **docetaxel**-terápia, illetve háromhetenként alkalmazott **mitoxantron**-kezelés valamelyikébe voltak besorolhatók. A bevásztott betegek medián életkora 68 év volt, a résztvevők 20%-a betöltötte a 75 éves kort. A betegek 45%-a panaszkodott fájdalomról, és 40%-uknál volt lágyrészelváltozás igazolható. Az előrehaladott stádiumú betegeknek a progresszió meghatározása leggyakrabban az emelkedő PSA-szinten, illetve a csontáttétek kiterjedésének növekedésén alapult. A vizsgálatot megelőzően a betegek többsége elsődleges és másodlagos hormonkezelésen ment keresztül. A bármelyik csoportba bevásztott betegek 80%-ánál a vizsgálatkor mért PSA-szint meghaladta a 20 ng/ml-t.

A docetaxel-kezelésre sorolt betegek kétféle módon részesülhettek kezelésben: vagy 21 naponként, a ciklusok első napján 75 mg/m<sup>2</sup> dózisban, 1 órás intravénás infúzióban; vagy egy hathetes ciklus 1., 8., 15., 22. és 29. napján 30 mg/m<sup>2</sup> adagban, iv. infúzióban. A standard kezelésként értékelt mitoxantront a betegek 21 napos ciklusban 12 mg/m<sup>2</sup> dózisban, iv. infúzió formájában kapták. Mindhárom csoportban a betegek naponta 2x5 mg prednisolont kaptak orális adagolásban. A docetaxel alapú kezeléseknél premedikációként a betegek 12, 3, illetve 1 órával az infúzió beadása előtt, heti kezelés esetében a kezelés megkezdése előtt 8 mg-os dexamethason-kezelést kaptak. Az alkalmazott terápia tartama mindhárom karon 30 hét volt. Hét napig fennálló súlyos

neutropenia, fertőzések megbetegedése vagy lázzal járó neutropenia esetén a kemoterápiás dózis csökkenthető volt. A protokoll a soron következő ciklus legfeljebb kéthetes halasztását és a dózis csökkentését is engedélyezte. Neutropeniás láz esetén kolóniastimuláló faktor alkalmazása lehetséges volt szekunder profilaxisként.

A vizsgálatba bevonást megelőzően sor került a szükséges képalkotó és laboratóriumi, kardiológiai kivizsgálás elvégzésére. Dokumentálni kellett a fájdalom mértékét és a szükséges fájdalomcsillapítók mennyiségét. A PSA szérumszintjének változása a terápiás hatást jelezte, így a kiindulási értékhez viszonyított több mint 50%-os, három hétig fennálló csökkenés remissziót, a kiindulási értékhez viszonyított emelkedés progressziót jelzett. A kezelésre adott tumorválaszt lehetőség szerint a RECIST szerint is értékeltük. A fájdalom mértékének csökkenését vagy a fájdalomcsillapító-szükséglet csökkenését szintén regresszióként értékeltük. Az előrehaladott prosztatarákos betegek életminőségének változását a FACT-P 3 hetenkénti gyakorisággal történő mérésével követtük.

A vizsgálat elsődleges végpontja a teljes túlélés, másodlagos végpontja a fájdalom csökkenése, az életminőség javulása, a PSA szérumszintjének > 50%-os csökkenése, valamint az objektív tumorválasz volt. A kezelésre adott válasz elemzése kapcsán a docetaxel-terápia különböző formáinak eredményét külön-külön is összevetettük a mitoxantron-kezelés hatásosságával.

A vizsgálat eredményének értékelésére az 1006 bevont beteg közül 535 haláleset bekövetkezte után került sor. Az értékeléskor kitűnt, hogy a háromhetenkénti docetaxel karon a betegek több kezelési cikluson estek át, mint a mitoxantron ágon lévők. A betegek döntő többsége a protokoll szerinti dózisban és időzítésben esett át a kezelésen. Dózis-csökkentésre 8-12%-uknál, a ciklus elhalasztására 21-34%-uknál került sor. A 20,8 hónapos követés során a docetaxellel háromhetente kezelt betegcsoportból 166 beteg (50%), a hetenkénti docetaxel-kezelés ágára került betegek közül 190 beteg (57%), a mitoxantron-terápiában részesített csoportból 201 beteg (60%) hunyt el a követés alatt. A mitoxantronnal kezelt csoport túlélési arányával összehasonlítva a háromhetenkénti docetaxel-terápia ágán szignifikánsan nagyobbak találtuk a túlélési arányt. A medián túlélési idő a háromhetente alkalmazott docetaxel-terápiában részesülő betegek körében 19,3 hónap, a hetenkénti docetaxel-kezelés ágán 17,8 hónap, illetve a mitoxantron ágon 16,3 hónap volt. A többváltozós elemzés rámutatott, hogy a visceralis szervek érintettsége, az alkalis foszfatáz kezdeti magas és a haemoglobin kezdeti alacsony szérumszintje rossz prognózist jelez, ellentétben azal, amikor kizárólag a PSA-koncentráció emelkedése jelzi a betegség progresszióját. A magas Gleason pontszám

(8-10) szintén kedvezőtlen prognózist jelent. A docetaxellel háromhetente kezelt csoportban nagyobb gyakorisággal csökkent a fájdalom, mint a mitoxantronnal kezelt betegek körében. A hetenkénti docetaxel-terápia és a mitoxantron-kezelés összehasonlításakor nem mutatkozott szignifikáns különbség ezen a téren (31 vs. 22%). A PSA-szint alapján reagálnak tekintett betegek aránya szignifikánsan nagyobb volt a docetaxellel kezelt betegek körében (háromhetente alkalmazott docetaxel esetén: 45%; a mitoxantron csoportban: 32%).

A biztonság vizsgálata során kiderült, hogy a grade 3-4 súlyosságú neutropenia incidenciája mindhárom ágon viszonylag kicsinek bizonyult, neutropeniás láz ritkán fordult elő. Kardiális mellékhatások gyakrabban fordultak elő a mitoxantron, mint a docetaxel alkalmazása mellett. A docetaxellel kezelt betegekkel összehasonlítva a mitoxantronnal kezelt betegcsoportban több esetben került sor a kemoterápia leállítására a betegség progressziója miatt, míg a docetaxel ágakon több esetben indokolta azt a tervezett kezelés teljesítése, illetve nemkívánatos események előfordulása. A docetaxel-kezelés mellékhatásaként a leggyakoribb jelenség a fáradtságérzés, a körömelváltozások és a neuropathia, míg a mitoxantron csoportban a leggyakoribb nemkívánatos esemény a kardiális diszfunkció volt.

815 beteg esetében lehetett folyamatosan analizálni az életminőség változását. A docetaxel-kezelés alkalmazásakor a betegek 22%-ánál, míg a mitoxantron ágon a betegek 13%-ánál volt detektálható életminőség-javulás, ami szignifikáns különbség. A protokoll befejezése után a mitoxantron ágra került betegek 20%-át állították át docetaxel-kezelésre, míg a betegek majdnem 1/3-a került a krábbi docetaxel-kezelés után mitoxantron-kezelésre.

Összefoglalva, a vizsgálati eredmények azt mutatták, hogy a háromhetente alkalmazott docetaxel-kezelés lényegesen nagyobb medián túléléssel párosult, mint a mitoxantron-terápia alkalmazása. A docetaxel-kezelés a fájdalom nagyobb mértékű csökkenését, jobb életminőséget, valamint a PSA-szint alapján mért választ ért el, nemkívánatos események valamivel nagyobb gyakorisága mellett, mint a mitoxantron-kezelés. A kétféle séma szerint alkalmazott docetaxel-terápia összehasonlítása alapján elmondható, hogy a háromhetente adott kezelés hatásosabb és kényelmesebb a betegek számára. A docetaxel nemkívánatos hatásainak magasabb rizikója esetén a mitoxantron megfelelő kezelési alternatíva lehet. A TAX-327 vizsgálat legfontosabb eredménye az, hogy bebizonyította, hogy a hormonrezisztens metasztatikus prosztatarák kemoszintív betegség, és a citotoxikus kemoterápia szignifikánsan meghosszabbíthatja a betegségben szenvedők túlélését.

Az elmúlt évtizedben számos estramustin-kezelést alkalmazó klinikai vizsgálatot terveztek. Ezek eredményei

leggyakrabban az estramustin hatástalanságát bizonyították. A SWOG-9916 vizsgálat az estramustin és a docetaxel lehetséges szinergizmusát vette alapul, amikor hormonrezisztens prosztatarákos betegek részvételével kombinált citosztatikus kezelést tervezett. A vizsgálat elvégzésekor 770 beteget randomizáltak *docetaxel* + *estramustin* vs. *mitoxantron*-kezelésre. Minden beteg naponta 2x5 mg per os prednisonolt is kapott. A kombinációval kezelt betegek csoportjában a halál rizikója 20%-kal alacsonyabb volt, mint a kontroll, mitoxantronnal kezelt ágon. A medián idő a progresszió kialakulásához a kombinált karon hat, a kontroll karon három hónap volt. A lágyszöveti csökkenésében nem volt szignifikáns javulás.

A TAX-327 és a SWOG-9916 vizsgálat hatásossága lényegében összehasonlítható volt, azonban a docetaxel + estramustin karon észlelt lényegesen több hematológiai, gastrointestinalis és thromboemboliás szövődményt figyelembe véve az FDA a docetaxel-monoterápiát fogadta el elsővonalbeli kemoterápiás kezelésnek hormonrezisztens prosztatarákos betegek körében.

#### Atrasentan a csontmetasztázisok kezelésében

A szervezetünkben meglévő endothelin tengely két receptorból (ET-A, ET-B) és három különböző ligandból (ET-1, ET-2, ET-3) áll, amely képes a vasoconstrictio, a mitogenezis és a csont alapváz formáció befolyásolására. Ha a ligandok a megfelelő receptorokhoz kapcsolódnak, sejtproliferáció, csontanyag szintézis és az apoptosira való rezisztencia alakul ki. Ez a szabályzórendszer több daganatos betegségben is működik, és tudjuk, hogy a prosztata daganatos betegeknél az ET-A receptor az esetek 71%-ban kifejezett, és ennél is nagyobb a mértéke a high grade daganatokban, illetve a metasztázisokban.

Az atrasentan egy orálisan alkalmazható, specifikus ET-1-gátló, amely csökkenti a mitogénaktivitást, az osteoblastok aktivitását csontmetasztázisban, valamint az angiogenezist. Atrasentan alkalmazásakor mellékhatásként ritkán perifériás ödémát, rhinitist, fejfájást és nehézlégzést írtak le.

Az atrasentan hatékonyságát fázis III vizsgálatban vizsgálták. A vizsgálatba bevont 288 beteg placebót és 10, illetve 2,5 mg-os dózisban atrasentant kapott. A vizsgálat elsődleges végpontja a betegség progressziója, másodlagos végpontja pedig a PSA-progresszió volt. A vizsgálat során a placebót kapott betegekkel összehasonlítva szignifikáns különbséget észleltek a progresszióig eltelt idő és a túlélés vonatkozásában azon betegek körében, akik az atrasentan-kezelésben részesültek.

Egy nemrégiben befejezett vizsgálatban 10 mg atrasentan hatását hasonlították össze placebo alkalmazásával 811, hormonrezisztens prosztata daganatos betegben. A betegeknek aszimptomatikus progresszív betegségük volt.

A vizsgálat elsődleges végpontja a progresszióig eltelt idő volt, amelyet új csont- vagy visceralis áttét megjelenése, progrediáló tumor okozta fájdalom, illetve a csontrendszerhez fűződő nemkívánt esemény volt. A vizsgálat során kiderült, hogy azon betegek körében, akiknek csontát-tétjük volt, szignifikánsan megnőtt a progresszióig eltelt időtartam.

A rendelkezésre álló adatok szerint az atrasentan hatását folyamatos adagolás mellett tudja kifejteni, ezért a SWOG fázis III vizsgálatot indított docetaxel + prednisonon, illetve docetaxel + prednisonon + atrasentan kombinációval. Az elsődleges végpont a progressziómentes túlélés lesz. A tervek szerint a vizsgálatba 706 beteget fognak bevonni.

#### Angiogenesis prosztatarákban

Az új ér képződése és növekedése kritikus pont a daganatos betegségek metasztázisának kialakulásakor. Egy 3 mm-es daganatsejtcsoport a szervezetben képtelen növekedni új, saját erek kifejlesztése nélkül. A neovascularizatio folyamata a különböző vascularis növekedési faktorok (VEGF), matrix metalloproteinázok és integrinek hatása alatt van. Ezeket a faktorokat a prosztata daganatos betegek szöveteiben és szérumban is megtalálhatjuk. A korábbi vizsgálatok eredménye szerint a VEGF-szint növekedése a prosztatarákos betegek szérumban prognosztikai erővel bír. A vizsgálatok során különbséget észleltek a klinikailag lokalizált, illetve a metasztázist adó daganatos betegek körében a kísér-sűrűség vonatkozásában is.

Az első anti-angiogenetikum szer, amelyet prosztata daganatban vizsgáltak, a *thalidomid* volt. A thalidomid vizsgálatok során a betegek 14%-ánál észleltek > 50%-os PSA-csökkenést. A medián túlélés 15,8 hónap volt, ami összehasonlítható egyéb aktív vegyületekkel. A thalidomidot docetaxellal való kombinációban is vizsgálták, és a medián túlélés 28,9 hónapra nőtt, ami a legmagasabb a hasonló céllal végzett fázis II vizsgálatok körében.

A monoklonális antitestek képesek blokkolni a VEGF receptorához való kötődést, így gátolják az angiogenezist. Pícs és mtsai 79, hormonrefrakter prosztatarákos beteget kezeltek 70 mg/m<sup>2</sup> docetaxellal háromhetente, és a betegek 280 mg/m<sup>2</sup> estramustint is kaptak öt napig. A vizsgálati karon lévő betegek 15 mg/m<sup>2</sup>/kg *bevacizumab*ot kaptak a 2. napon. Az eredmények biztatóak, így fázis III vizsgálat elvégzését is kezdeményezték, több mint 700 beteg bevonásával.

#### Calcitriolt tartalmazó kombinációk

A humán prosztata sejtvonalak proliferációját a calcitriol gátolja. A calcitriol a D-vitamin biológiailag aktív formája. In vitro vizsgálatok igazolták szinergizmusát különböző kemoterápiás vegyületekkel, úgy mint docetaxel, paclitaxel és cisplatin. Folyamatos, nagy dózisú calcitriol al-

kalmazása esetén a legfontosabb, dózist limitáló mellékhatás a hypercalcaemia.

Fázis II vizsgálat során 36 mg/m<sup>2</sup> heti docetaxel mellett calcitriol alkalmazásakor 50%-ról 81%-ra emelkedett a jelentős PSA-csökkenést elérő betegek aránya. A betegek 53%-a mutatott parciális választ. Jelenleg több mint 900 beteget bevonó, fázis III vizsgálatban konfirmálják az eredményeket. Az internim analízisek szerint a calcitriol karon lényegesen alacsonyabb volt a gastrointestinalis mellékhatások és a mélyvénás thrombosis előfordulása is.

### Második vonalú kezelés előrehaladott prosztatarákos betegek számára

A *satraplatin* egy orálisan elérhető platinumvegyület, amelynek szignifikáns aktivitása van különböző humán solid tumorokban.

Sternberg és mtsai beteget randomizáltak satraplatin + prednisolon kezelésre (100 mg/m<sup>2</sup> satraplatin öt napig), valamint a ciklus végéig tartó, napi 2x5 mg prednisolonra. A kezelési ciklusokat öthetente indították. Lényegesen hosszabb idő telt el a progresszióig, mint placebo alkalma-

zásakor (5,2 vs. 2,5 hónap), és a PSA-érték > 50%-os csökkenése 33%-ban vs. 9%-ban fordult elő.

A satraplatin in vivo és in vitro aktivitása a SPARC vizsgálat megszervezéséhez vezetett. A vizsgálatot 2003-ban tervezték, és ekkor a mitoxantron + prednisolon kombináció volt az FDA által elfogadott citotoxikus kezelés hormonrefrakter prosztatarákos betegekénél. A vizsgálat elsődleges végpontja a progressziómentes és az általános túlélés, a másodlagos végpont a fájdalom progressziójáig eltelt idő volt. A vizsgálatba bevont betegek életkora hasonló volt (satraplatin + prednisolon karon: 70 év; placebo karon: 68 év). Az ECOG (általános állapot) mindkét karon 0-1 között volt. A satraplatin karon a betegek 63%-ánál, a placebo karon 66%-uknál szimptomatikus csontfájdalom volt észlelhető. Mind a fázis I, mind a fázis II vizsgálatban a satraplatin jól tolerálható vegyületként mutatkozott (grade 3-4 neutropenia a betegek 13,7%-ában; neutropeniás szepszis mindössze 0,06%-ban jelentkezett, a betegek 21%-ában észleltek szignifikáns thrombocytopeniát, azonban 33,8%-uk kívánt thrombocyta-transzfúziót). A betegek 15,9%-a kapott transzfúziót a kezelés során, míg a placebo karon csak 3,2%. Nem volt különbség a két kar között a grade 3-4 nephrotoxicitásban és neurotoxicitásban.



