

## Csont-orientált kezelés előrehaladott, androgén-independens prostatárákban: randomizált, II. fázisú vizsgálat

Shi-Ming Tu és mtsai. *Lancet* 2001; 357: 336-41.

A csontszöveti mikrokörnyezet kedvez a prostatárák terjedésének. A csontmetastasisok szövödményei az előrehaladott prostatárák kórlefolrásának meghatározó tényezői. A csontozatra terjedés mértéke és a beteg túlélése között közvetlen összefüggést bizonyítottak. A progresszív csontáttétekben és androgén-independens prostatárákban szenvedő betegek túlélésének átlagban 9 hónap.

A csont-orientált kezelés előnyös a betegek számára. Ebben a tanulmányban válogatott, az indukciós kezelésre jól reagáló, ugyanakkor vázrendszeri progresszió által fenyegetett betegeken, konzolidációs kezelésként alkalmaztak a Sr<sup>89</sup> + doxorubicin kombinációt. Azt kívánták tisztázni, hogy vajon beválik-e a csont-orientált terápiás stratégia a prostata előrehaladott, androgén-independens carcinomájának kezelésében. Elsődleges cél annak meghatározása volt, hogy a kétféle konzolidációs stratégia alkalmazásakor mennyi idő telik el a betegség progressziójáig.

### Betegek és módszerek

Progresszív, androgén-independens, csontáttéteket adó prostatárákban szenvedő betegeket vontak be a vizsgálatba. A folyamatot súlyosbodó paraneoplasias panaszok vagy emelkedő prostata-specifikus antigén (PSA) titer esetén minősítették progresszívnak. Panaszmentes betegek esetében a PSA szintnek 0,40 µg/l felett kellett lennie. A betegek castratio utáni szérum testosteron szintje 0,50 µg/l-nél alacsonyabb volt és betegségük progrediált az antiandrogén elvonása után. A résztvevőknek a kezelés ideje alatt mindvégig folytatniuk kellett a here androgén-termelését elnyomó szerek szedését. Kizáró feltétel volt, ha korábban egynél több alkalommal kíséreltek meg doxorubicin-, vinblastin-, vagy Sr<sup>89</sup>-kezelést. Kizáró körülménynek tekintettük a jelentős interkurrens betegségeket, vagy a súlyos szervi működészavarokat.

Az indukciós kemoterápiás protokoll szerinti kezelés időtartama minden alkalommal 8 hét volt. Az 1., 3. és 5. héten doxorubicint adtak (20 mg/m<sup>2</sup> dózisban, általában 24 órás i.v. infúzióban) ketoconazollal (naponta 3×400 mg-ot p.os, 7 napon keresztül). A 2., 4. és 6. héten vinblastint adtak (4 mg/m<sup>2</sup> dózisban intravénásan) estramustinnal (naponta 3×140 mg-ot p.os, 7 napon keresztül). A klinikai mellékvesekéreg-elégtelenség megelőzése érdekében mindegyik beteg 30 mg/nap hydrocortisont szedett p.os. Ha a vérkép ezt lehetővé tette, hetente megismélték az intravénás kemoterápiát. Az 1-6. hetekben alkalmazott terápia intenzitásától függetlenül, a 7-8. heteken mindig gyógyszerszünetet tartottunk.

Azokat a betegeket, akik állapota 2-3 indukciós-kemoterápia után javult, ill. stabilizálódott, random válogatással sorolták be a konzolidációs kezelésre kerülő csoportokba. Ha a beteg jól tolerálta a kezelést és a második kúra után folyamatosan, több mint 50%-kal csökkent a PSA-szint, általában egy harmadik kemoterápiás kúrát is végeztek. Konzolidációs kezelésként mindegyik beteg 6 héten keresztül kapott doxorubicint. Ezen kívül, a kombinált kezelésben részesülő csoport tagjai az első héten, az doxorubicin dózis beadása után (2,035 MBq/kg) Sr<sup>89</sup>-et is kaptak.

Terápiás hatást a kezelés elkezdése előtt mért PSA-szint legalább 50%-os és legalább 8 héten keresztül észlelhető csökkenése esetén állapították meg. Ha a vizsgálat kezdetekor hagyományos, röntgenfelvételek alapján határozták meg a betegség stádiumát, akkor az előbbin kívül a mérhető elváltozások függőleges átmérői szorzat-összegeinek legalább 50%-os, 8 héten keresztül észlelhető csökkenését is feltételként szabták. A betegség progresszióját a következő esetekben állapították meg: a szérum PSA szint legalább 25%-os emelkedése bármely mérhető elváltozás átmérő-szorzatainak több mint 25%-os növekedése; vagy rákbetegség okozta panaszok és tünetek kezelőorvos által észlelt súlyosbodása. Az eredményeket korrekt statisztikai módszerekkel elemezték.

### Eredmények

3 év alatt 105 beteget vontak be a vizsgálatba. A csontscintigráfia 83 beteg (81%) esetében hatnál több csontáttétet mutatott ki; 94 beteg (91%) csontfájdalmat panaszolt a vizsgálat kezdetekor. A csontscintigráfiával korábban már vizsgált 89 beteg közül 84 (94%) esetében mutatkoztak progresszió jelei. Csontvelő-biopsziával vizsgált betegek 35%-ában (17/48 beteg esetében) mutatott ki csontvelői metastasist. Tizenkét betegen jelentkeztek húgyúti tünetek 8 betegen (8%) észlelték fenyegető gerincvelő-kompresszió, koponyalapi szindróma, vagy idegyök-beecsípődés tüneteit a kezelés elkezdése előtt.

Két esetben észleltek a kezeléssel összefüggő halálozást. További 2 beteg szenvedett el non-fatális myocardiális infarktust. Tizenegy betegen (11%) alakult ki mélyvénás thrombosis. Összesen 9 beteg (9%) hagyta abba a kezelést mellékhatások jelentkezése miatt.

Tizenegy betegen (11%) negyedfokú neutropenia, 7 betegen (7%) harmadfokú anaemia alakult ki. Öt beteg (5%) szorult intravénás antibiotikum-kezelésre neutropeniás sepsis miatt.

A kezelés előtti értékhez képest legalább 50%-os és legalább 8 héten keresztül észlelhető PSA-szint csökkenés alapján ítélve a betegek valamivel több mint fele reagált a kezelésre. PSA-szint csökkenése a betegek kb. 40%-ában legalább 80%-os volt. A 94, a kezelés elkezdése előtt csontfájdalmat panaszoló beteg közül 76-an (81%) fájdalmaik enyhüléséről, 49-en (52%) a fájdalom teljes megszűnéséről számoltak be a kezelés ideje alatt. A vizsgálat kezdetekor 33 betegen mutattunk ki radiológiai eljárással mérhető nagyságú nyirokcsomóáttétet; a 26, ismételt keresztmetszeti képalkotó eljárással vizsgált beteg közül 5 esetében (19%) mutatkoztak a terápiás hatás objektív jelei

A Sr<sup>89</sup> izotóppal kezelt betegcsoportban szignifikánsan hosszabb idő telt el a betegség progressziójáig eltelt idő. Hatvanhét beteg sorsát halálukig figyelemmel kísérve a 103 fős betegpopulációra vonatkozóan 17,5 hónap volt a túlélés átlaga.

### Megbeszélés

A csont-orientált kezelés megváltoztatja az előrehaladott, androgén-independens prosztaták természetes körlefolysását. A Sr<sup>89</sup> izotóp és doxorubicin kombinációjával végzett csont-orientált konszolidációs kezelés klinikai hatását szisztémás indukciós kemoterápiára reagáló, stabil állapotú betegeken értékelték. A résztvevőinek több mint 90%-ában alakultak ki panaszokat és tüneteket okozó, progresszív csontáttétek.

A random besorolás alapján Sr<sup>89</sup>-izotóppal kezelt csoportban (a doxorubicin monoterápiával kezelthez képest) szignifikánsan hosszabb volt a progresszió bekövetkezéséig eltelt idő, valamint az összegezett túlélés időtartama. Eredményeik azt bizonyítják, hogy a Sr<sup>89</sup>-izotópot is tartalmazó, csont-orientált konszolidációs kezelés javítja az előrehaladott prosztaták kezelésének klinikai kimenetelét. A Sr<sup>89</sup>-izotópot is tartalmazó konszolidációs kezelés meghosszabbította a betegek túlélését. Az egyszeri adagban alkalmazott Sr<sup>89</sup> nem fokozta kimutatható mértékben az indukciós kemoterápia myelotoxicitását

A kemoterápia és a Sr<sup>89</sup>-izotópkezelés kedvező hatásának egyik lehetséges magyarázata, hogy a kemoterápia hatásosnak bizonyult a prosztaták („csíra”) ellen, míg a

Sr<sup>89</sup> a csontszöveti stromában („talaj”) fejtett ki moduláló hatást. Az citotoxikus kemoterápia az áttéteket adó prostatarak hámsajt-összetevőjére fejt ki tumoricid hatást. Lehetséges, hogy az osteoplasztikus áttétek helyén dúsuló Sr<sup>89</sup>-izotóp ezen kívül a stromális összetevőkre is hat (a röntgen-besugárzáshoz hasonlóan, ami úgyszintén gátolja a prostatarak sejtek meglepedését a csontban).

Eredményeik megerősítik azt a feltevést, mely szerint a csont-orientált terápia még a távoli daganatáttétek kialakulása után is meghosszabbíthatja a túlélést. A szerzők szerint prostatarakos betegeken elvégzett klinikai vizsgálatok során helyénvaló a betegség progressziójáig eltelt időt a túlélés időtartamát helyettesítő mutatóként monitorozni.

### Összefoglalás

A szerzők a csont-orientált konszolidációs kezelés hatékonyságát tanulmányozták előrehaladott, androgén-independens prostatarakban szenvedő betegek válogatott csoportján. 103 betegen végeztek indukciós kemoterápiát. Két-három ciklus után 72, stabil klinikai állapotú beteget random válogatással soroltak a hetente adagolt stroncium-89 (Sr<sup>89</sup>) izotóppal és/vagy doxorubicinnel 6 héten keresztül kezelt csoportok valamelyikébe.

62 (60%) esetében észlelték a szérum prostata-specifikus antigén koncentrációjának legalább 50%-os csökkenését. 43 betegen (42%) ez a csökkenés a 80%-ot is elérte, ill. meghaladta. 42 (52%), a vizsgálatot megelőzően csontfájdalmat panaszoló beteg fájdalmai teljesen megszűntek. 67 beteg sorsát halálukig figyelemmel kísérve megállapították, hogy a teljes vizsgálati populáció becslült túlélésének átlaga 17,5 hónap volt. A 36, random válogatással a Sr<sup>89</sup> + doxorubicin kombinációval kezelt csoportba sorolt beteg átlagos túlélése 27,7 hónap, a 36 doxorubicin monoterápiában részesült betegé 16,8 hónap volt ( $p=0,0014$ ).

Az indukciós kemoterápia után, a Sr<sup>89</sup> egyszeri adagjával, majd 6 héten keresztül hetente adagolt doxorubicinnel végzett csont-orientált konszolidációs kezelés meghosszabbítja a stabil vagy a kezelésre reagáló, androgén-independens prostata carcinomás betegek összegezett túlélését.

*Forgács Sándor dr.*