

## ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

## Διαδραματίζει το denosumab κάποιον ρόλο στην πρόληψη των μεταστάσεων;

Τα αποτελέσματα από μία μεγάλη τυχαioποιημένη ελεγχόμενη μελέτη φάσης III – η οποία δημοσιεύθηκε πρόσφατα στη διαδικτυακή έκδοση του *Lancet* – έχουν δείξει ότι το denosumab μπορεί να καθυστερήσει την εμφάνιση οστικών μεταστάσεων σε ασθενείς με ανθεκτικό στον ευνοχισμό καρκίνο του προστάτη (CRPC). Το ερώτημα τώρα είναι πώς αυτό το εύρημα θα πρέπει να μεταφραστεί στην κλινική πράξη – θα μπορούσε το denosumab να χορηγείται ως παράγοντας πρόληψης σε ασθενείς με CRPC που δεν έχει ακόμη εξαπλωθεί στα οστά;

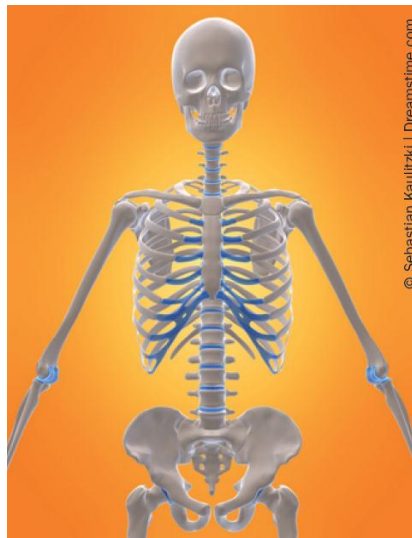
Το denosumab είναι ένα ανθρῶπινο μονοκλωνικό αντίσωμα με δράση έναντι του συνδέτη του ενεργοποιητή του υποδοχέα του πυρηνικού παράγοντα κΒ (RANKL). Έχει εγκριθεί από τον FDA για την πρόληψη των σκελετικών συμβαμάτων σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη με βάση δεδομένα από μία μελέτη φάσης III, τα οποία δημοσιεύθηκαν νωρίτερα μέσα στο τρέχον έτος και κατέδειξαν ότι το denosumab θα μπορούσε να καθυστερήσει την εμφάνιση τέτοιων συμβαμάτων για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα από ό,τι το ζολεδρονικό οξύ σε άνδρες με επιβεβαιωμένες οστικές μεταστάσεις.

Η τρέχουσα μελέτη, όπως αναφέρθηκε από τον Smith και τους συνεργάτες του, σχεδιάστηκε για την αξιολόγηση του ρόλου του denosumab στο προμεταστατικό πλαίσιο. Εντάχθηκαν 1.432 άνδρες με μη μεταστατικό CRPC από 319 κέντρα σε 30 χώρες. Όλοι οι ασθενείς θεωρήθηκε ότι διέτρεχαν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης μεταστάσεων, σύμφωνα είτε με επίπεδα PSA > 8 ng/ml στους 3 μήνες πριν από την τυχαioποίηση ή με χρόνο διπλασιασμού του PSA ≤10 μήνες είτε και με τα δύο, αλλά δεν υπήρχαν ενδείξεις προηγούμενων ή υφιστάμενων οστικών μεταστάσεων στις ακτινογραφίες.

Οι ασθενείς τυχαioποιήθηκαν για να λαμβάνουν μία ένεση είτε denosumab (120 mg, n = 716) είτε εικονικού φαρμάκου (στείρος φυσιολογικός ορός, n = 716) κάθε 4 εβδομάδες. Η παρακολούθηση συμπεριλάμβανε ένα σπινθηρογράφημα οστών με ραδιοϊσότοπα κάθε 4 μήνες και μία ακτινογραφική εξέταση των οστών ετησίως. Αμέσως μετά την ανίχνευση μίας μετάστασης (και την επιβεβαίωσή της με τη χρήση μιας δεύτερης απεικονιστικής τεχνικής), η χορήγηση του denosumab διακοπτόταν, προκειμένου οι ασθενείς να μπορέσουν να λάβουν τη συνήθη θεραπεία για τον μεταστατικό CRPC.

Η θεραπεία με denosumab βελτίωσε σημαντικά την ελεύθερη οστικών

μεταστάσεων επιβίωση σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (κατά ένα διάμεσο διάστημα 42 μηνών, HR 0,85, P = 0,028), ενώ επιμήκυνε σημαντικά τον χρόνο έως την ανίχνευση της πρώτης οστικής μετάστασης (33,2 μήνες για το denosumab έναντι 29,5 μηνών για το εικονικό φάρμακο, HR 0,84, P = 0,032). Δεν σημειώθηκε οποιαδήποτε διαφορά ως προς τη συνολική επιβίωση (HR 1,01, P = 0,91).



Το denosumab είναι το πρώτο φάρμακο που έχει καταδειχθεί ότι καθυστερεί την εμφάνιση οστικών μεταστάσεων σε ασθενείς με CRPC. Ενώ ορισμένοι ειδικοί το υποδέχθηκαν ως κάτι εκ βάθρων διαφορετικό, άλλοι είναι πιο επιφυλακτικοί σε σχέση με τα ευρήματα αυτά. Σε ένα συνοδευτικό κείμενο γνώμης στο *Lancet*, ο Χριστόφορος Λογοθέτης διατυπώνει την άποψη ότι τα δεδομένα δεν είναι επαρκή για να υποστηρίξουν τη χρήση του denosumab για την πρόληψη των οστικών μεταστάσεων. Ο κύριος προβληματισμός του είναι ότι η μεταστατική διεργασία μπορεί να έχει ήδη ξεκινήσει στους ασθενείς που επιλέχθηκαν για τη μελέτη αυτή. Εφιστά επίσης την προσοχή στο γεγονός ότι η διάρκεια του οφέλους (περίπου 4 μήνες) είναι παρόμοια με εκείνη που έχει παρατηρηθεί κατά το παρελθόν στο πλαίσιο μεταστατικής νόσου. Δεδομένου του ότι δεν παρατηρήθηκε οποιοδήποτε όφελος ως προς την επιβίωση σε σχέση με το denosumab σε αυτή τη μελέτη, δεν υπάρχει οποιοδήποτε λόγος να εξεταστεί το ενδεχόμενο προμεταστατικής χορήγησης αντί της τρέχουσας προσέγγισης.

Δυστυχώς, οι Smith *et al.* δεν μπόρεσαν να αξιολογήσουν την επίδραση του denosumab στη συνολική επιβίωση, επειδή η θεραπεία διακόπηκε αμέσως μετά την επιβεβαίωση της

ύπαρξης μετάστασης. Περίπου το 80% των θανάτων στον συνολικό πληθυσμό σημειώθηκαν σε ασθενείς που είχαν σταματήσει να λαμβάνουν το denosumab.

Ανεξάρτητα από το κατά πόσον τα δεδομένα αυτά δικαιολογούν τη χρήση του denosumab ως παράγοντα πρόληψης, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι αυτή η μελέτη παρέχει τις πρώτες άμεσες κλινικές ενδείξεις ότι η σηματοδότηση μέσω του RANKL και το οστικό μικροπεριβάλλον είναι σημαντικά στην εξάπλωση του καρκίνου του προστάτη στα οστά σε άνδρες με CRPC.

Προκλινικές μελέτες έχουν προηγουμένως αποσαφηνίσει μία σύνθετη αμφίδρομη σχέση μεταξύ των κυττάρων του καρκίνου του προστάτη και του οστικού μικροπεριβάλλοντος, η οποία είναι αναπόσπαστο κομμάτι της μεταστατικής διεργασίας. Αυξητικοί παράγοντες που εκκρίνονται από καρκινικά κύτταρα επάγουν την έκφραση του RANKL στα στρωματικά κύτταρα και τους οστεοβλάστες και ο RANKL στη συνέχεια ενεργοποιεί τους οστεοκλάστες, οδηγώντας σε μία αύξηση της οστικής εναλλαγής. Σε πειραματικά μοντέλα καρκίνου του προστάτη, η αναστολή των οστεοκλαστών έχει καταδειχθεί ότι προλαμβάνει την εμφάνιση μεταστάσεων. Συνεπώς, μπορεί να γίνει η πρόβλεψη ότι η χρήση της θεραπείας με denosumab για την αναστολή του RANKL θα μπορούσε να προλάβει την οστική εναλλαγή, και κατά συνέπεια την εμφάνιση μεταστάσεων σε άνδρες με CRPC.

Πράγματι, οι Smith *et al.* αξιολόγησαν διάφορους δείκτες οστικής εναλλαγής στη μελέτη τους και βρήκαν ότι η θεραπεία με denosumab συσχετίστηκε με μία σημαντική μείωση κάθε δείκτη (P <0,001). Για παράδειγμα, η συγκέντρωση της ειδικής για τα οστά αλκαλικής φωσφατάσης μειώθηκε κατά 49% μεταξύ της έναρξης της μελέτης και 22 μηνών μετά την τυχαioποίηση σε άνδρες που λάμβαναν το denosumab, σε σύγκριση με μία μείωση μόνο κατά 7% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Αν μη τι άλλο, υπάρχει η ελπίδα ότι τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης θα μπορούσαν να ενθαρρύνουν τους ερευνητές να κατανοήσουν καλύτερα τους σύνθετους μηχανισμούς που ενέχονται στην εξάπλωση του καρκίνου του προστάτη στα οστά.

Sarah Payton

**Πρωτότυπο άρθρο:** Smith, M. R. *et al.* Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* doi: 10.1016/S0140-6736(11)61226-9

