

Jakub Żołnierek

Klinika Onkologiczna, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Zastosowanie octanu abirateronu u ciężko przeleczonych chorych z rozsiałym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację

Streszczenie publikacji: Francini E., Fiaschi A.I., Petrioli R. i wsp. Abiraterone in heavily pretreated patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Anti-Cancer Drugs* 2014; 25: 472–477.

Onkol. Prak. Klin. 2014; 10, supl. B: B11–B18

Wstęp

Rak gruczołu krokowego jest drugą co do częstości przyczyną zgonów nowotworowych wśród społeczeństw krajów rozwiniętych. Początkowy efekt terapeutyczny możliwy do osiągnięcia dzięki zastosowaniu hormonoterapii kończy się wraz z wkroczeniem choroby w fazę oporności na kastrację (CRPC, *castration-resistant prostate cancer*) — postępowi nowotworu pomimo skutecznego hamowania syntezy męskich hormonów płciowych i utrzymania stężenia testosteronu poniżej progu 50 ng/dl (lub 1,7 nmol/l) w surowicy krwi obwodowej. U podłoża tego problemu leżą mechanizmy zależne od zmian molekularnych wewnątrz komórek guza ostatecznie prowadzące do pobudzenia autokrynnego [1].

Dominującą opcją terapeutyczną w CRPC na świecie, a w szczególności w Polsce, jest docetaksel. W przypadku stwierdzenia postępu choroby nowotworowej częstą praktyką jest próba reindukcyjnego zastosowania tego leku lub innych cytostatyków. Niemniej stałym problemem związanym z zastosowaniem chemioterapii jest jej toksyczność — tym istotniejsza, że mowa o populacji osób w wieku dojrzałym i starszym. Efektem poszukiwań leków skutecznych i lepiej tolerowanych są leki ukierunkowane molekularnie, stanowiące w części przypadków rozwinięcie opcji hormonoterapii. Przykładem jest octan abirateronu (AA, *abirateron acetate*) — doustny nieodwracalny inhibitor cytochromu CYP17 — kompleksu enzymatycznego o aktywności 17 α -hydroksylazy i C_{17,20}-liazy — odgrywającego istotną rolę w syntezie

hormonów steroidowych, w tym hormonów płciowych męskich. Wstępne dane sugerują też, że abirateron ma zdolność hamowania dehydrogenazy/izomerazy 3 β -hydroksysteroidowej odpowiedzialnej za syntezę 5 α -dihydrotestosteronu (DHT) — pochodnej T o 50-krotnie silniejszym potencjale agonistycznym względem receptora androgenowego (AR, *androgen receptor*). Ostatecznym efektem zastosowania abirateronu jest więc zmniejszenie stężenia testosteronu i DHT nie tylko w surowicy krwi, ale też w tkance i komórkach raka gruczołu krokowego [2–4]. W prospektywnych międzynarodowych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych III fazy z randomizacją oraz COU-AA-302 [5] abirateron zastosowany w skojarzeniu z prednizonem u chorych z CRPC uprzednio leczonych docetakselem (COU-AA-301) lub nieleczonych tym lekiem (COU-AA-302) istotnie wydłużył medianę całkowitego czasu przeżycia chorych (OS, *overall survival*).

Octan abirateronu po 3 liniach chemioterapii CRPC

Jaka jest skuteczność leku w przypadku jego stosowania u chorych ciężko przeleczonych cytostatykami?

W lutym 2014 roku ukazała się publikacja jednoosrodkowego prospektywnego badania oceniającego aktywność i tolerancję leczenia octanem abirateronu u chorych z rozsiałym CRPC leczonych uprzednio co najmniej 3 liniami chemioterapii [6].

Adres do korespondencji: dr n. med. Jakub Żołnierek, Klinika Onkologiczna, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, ul. Wawelska 15, e-mail: qbazolnier@wp.pl

Chorzy w dobrym stanie ogólnym [skala sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) < 2)], bez istotnych odchyśleń od normy w oznaczeniach laboratoryjnych, z potwierdzonym histologicznie gruczolakorakiem stercza, rozsiewem choroby: obecnością mierzalnych lub możliwych do oceny zmian nowotworowych oraz progresją nowotworu pomimo zastosowania cytostatyków otrzymywali abirateron w dawce dobowej 1000 mg oraz 5 mg prednizonu w dwóch dawkach podzielonych. Kryterium wykluczenia były cechy uszkodzenia wątroby, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, zaburzenia czynności przysadki mózgowej lub nadnerczy, istotne klinicznie choroby serca lub przebyte wcześniej leczenie ketokonazolem. Stosowanie bisfosfonianów u chorych z zajęciem kośćca było możliwe.

W okresie od sierpnia 2011 roku do lipca 2012 roku do badania włączono 36 chorych. Analiza statystyczna zakładała możliwość stwierdzenia z błędem α 5% oraz 90-procentową mocą 30-procentowego odsetka odpowiedzi (względem ok. 10-procentowego odsetka odpowiedzi dla stosowanych schematów chemioterapii II linii). W ocenie radiologicznej wykorzystano tomografię komputerową/rezonans magnetyczny jamy brzusznej i miednicy, badanie RTG klatki piersiowej (wykonywane wyjściowo, następnie co 8 tygodni) oraz scyntyografię kośćca. Leczenie prowadzono do momentu progresji choroby nowotworowej w postaci biochemicznej [wzrost stężenia swoistego antygenu gruczołu krokowego (PSA, *prostate-specific antigen*) przy braku kastracyjnych stężeń testosteronu], radiologicznej [zgodnie z kryteriami *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours* (RECIST)] lub klinicznej.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była odpowiedź biochemiczna (spadek stężenia PSA o przynajmniej 50% w stosunku do oznaczeń wyjściowych potwierdzony kolejnym badaniem wykonanym w odstępie co najmniej 4 tygodni). Z kolei progresję biochemiczną zdefiniowano jako wzrost stężenia PSA o przynajmniej 25% w stosunku do oznaczenia wyjściowego (i przynajmniej o 2 ng/ml). Punktami drugorzędowymi był czas do progresji PSA oraz efekt paliacyjny w postaci zmniejszenia natężenia dolegliwości bólowych, jeśli takie występowały. Ocenie poddano także efekt przeciwbólowy leczenia przyczynowego na podstawie *McGill Melzack Pain Questionnaire*. Odpowiedź przeciwbólową zdefiniowano jako zmniejszenie jego natężenia o minimum 2 punkty w sześcioletniej skali bólu stwierdzone w ewaluacjach odległych o co najmniej 3 tygodnie bez konieczności zwiększenia dawek analgetyków. Wszyscy chorzy zostali także poproszeni o dokonanie oceny jakości życia (QoL, *quality of life*) za pomocą formularza EORTC QLQ-C30 (przed rozpoczęciem leczenia, następnie co 6 tygodni). Toksyczność leczenia oceniano, wykorzystując *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria* wersja 3.0.

Wśród 36 chorych w średnim wieku 78,5 roku (zakres 66–87 lat) u 33 (92,3%) stwierdzono przerzuty do kości, a u 12 zmiany mierzalne. Średnie wyjściowe stężenia PSA wyniosło 38,94 ng/ml (zakres 2,65–282,4 ng/ml). Wszyscy chorzy otrzymali wcześniej minimum 3 linie chemioterapii, podczas gdy 15 spośród z nich otrzymało uprzednio 4 linie chemioterapii, a 4 mężczyźni nawet 5.

Odpowiedź biochemiczną w trakcie leczenia stwierdzono u 22 chorych (61,1%), a mediana czasu do progresji PSA wyniosła 7,3 miesiąca. U 7 spośród 12 chorych ze stwierdzonymi zmianami mierzalnymi osiągnięto częściową remisję choroby (58,5%). Po 12 tygodniach leczenia u 15 chorych doszło do progresji PSA, niemniej u 9 z nich utrzymywał się paliatywny przeciwbólowy efekt abirateronu. Po upływie średnio 10 miesięcy obserwacji nie stwierdzono żadnych poważnych działań niepożądanych ani nie odnotowano zgonów spowodowanych toksycznością leczenia. Leczenie było dobrze tolerowane. U 25 chorych (69,4%) spośród tych, u których wyjściowo obecne były dolegliwości bólowe, odnotowano ich istotne zmniejszenie z ograniczeniem przyjmowania leków przeciwbólowych. Efekt ten utrzymywał się średnio 5,25 miesiąca (95% CI: 3,05–7,95).

Autorzy analizy dokonali dodatkowo retrospektywnej oceny czasu przeżycia historycznej dopasowanej parametrycznie grupy kontrolnej 31 mężczyzn z CRPC, którzy po niepowodzeniu leczenia chemioterapią w liczbie co najmniej 3 linii (w tym docetaksem) w latach 2005–2012 z racji braku dostępności leków ukierunkowanych molekularnie otrzymali jedynie leczenie objawowe (BSC, *best supportive care*). Jak wspomniano, charakterystyka grupy historycznej była zbliżona do grupy otrzymującej w omawianym badaniu abirateron pod względem wieku, lokalizacji przerzutów raka gruczołu krokowego oraz wyjściowego średniego stężenia PSA. Średni czas do progresji PSA w tej grupie wyniósł 2 miesiące, a mediana całkowitego czasu przeżycia 4,4 miesiąca, wskazując na dużą różnicę skuteczności AA i BSC w tej populacji chorych.

Omówienie

Ostatnie lata to znaczny postęp w leczeniu CRPC. Lekami, które jako pierwsze w sposób istotny klinicznie i statystycznie wydłużyły całkowity czas przeżycia chorych oraz przeżycie wolne od progresji choroby nowotworowej — progresji biochemicznej i/lub radiologicznej (rPFS, *radiographic progression-free survival*), są cytostatyki z grupy taksanów [6, 8]. Docetaksel jest podstawową metodą leczenia CRPC w Polsce. Istotnym ograniczeniem związanym z zastosowaniem chemioterapii jest jej toksyczność, zwłaszcza w przypadku stosowania ich sekwencyjnie lub podawania reindukcyjnego — jak to ma miejsce w Polsce w odniesieniu do docetakselu.

W sytuacji ograniczonego dostępu do leków ukierunkowanych molekularnie jest to praktyka dość powszechna i choć rezerwowana do leczenia chorych w dobrym stanie ogólnym i z dobrą odpowiedzią na wcześniejsze zastosowanie docetakselu, to niestety obciążona większym kumulacyjnym ryzykiem toksyczności.

W omawianym wyżej badaniu w grupie 36 chorych uzyskano wysoki odsetek (61%) biochemicznych odpowiedzi — porównywalny z prezentowanym w publikacjach wyników badań II fazy z zastosowaniem AA (po chemioterapii z zastosowaniem docetakselu). Z kolei porównanie omawianych danych z wynikami badania III fazy (COU-AA-301) wskazuje na wyższy odsetek odpowiedzi biochemicznych, które jednak trwają krócej (7,3 wobec 10,2 miesiąca). Jest to najpewniej efekt molekularnych zmian adaptacyjnych guza poddanego wcześniej ekspozycji na liczne cytostatyki, a dodatkowo wzrostu procentowego udziału w masie guza komórek o biologii neuroendokrynej (NE) — prawdopodobnie pozbawionej AR, więc niewrażliwej na leczenie ukierunkowane na hamowanie tego szlaku przesyłu sygnału stymulującego. Z jednej strony eliminacja NE przez uprzednie zastosowanie chemioterapii promuje dominację komórek nabłonkowych i umożliwia uzyskanie nadspodziewanie wysokiego odsetka odpowiedzi biochemicznych, z drugiej strony wprowadzenie do środowiska guza AA szybko eliminuje komórki nabłonkowe z wtórną dominacją NE i progresją guza po krótkim okresie remisji czy stabilizacji [9, 10]. Wreszcie w grę wchodzi także inne mechanizmy, takie jak zwiększenie aktywności CYP17A1, nadekspresja AR/zwiększenie aktywności receptora, pojawienie się cząsteczek AR powstających w mechanizmie alternatywnego splicingu czy pobudzenie szlaku zależnego od AR przez niespecyficzne ligandy (niezależne od aktywności CYP17A1) [11–13].

Prezentowane wyniki porównane z publikowanymi danymi badania rejestracyjnego kabazytakselu wskazują na przewagę AA względem taksanu. Mając świadomość wszystkich ograniczeń małego populacyjnie, jednoośrodkowego, pozbawionego randomizacji i grupy kontrolnej badania, warto zauważyć znaczącą różnicę w tolerancji leczenia między inhibitorem CYP17 a cytostatykiem przy jednocześnie obiecujących wynikach dotyczących efek-

tywności takiego leczenia. Jest to nie do przecenienia, zwłaszcza że populacja mężczyzn włączonych do omawianego badania była bardziej zaawansowana wiekowo w porównaniu z grupami chorych badań rejestracyjnych docetakselu i kabazytakselu.

Zaprezentowane dotychczas dane dokumentują wysoką aktywność abirateronu w leczeniu chorych z CRPC przed zastosowaniem chemioterapii z docetakselem oraz po docetakselu. Omówiona praca wskazuje na skuteczność zastosowania AA u chorych poddanych uprzednio intensywnemu leczeniu cytotoksycznemu.

Piśmiennictwo

1. Attard G., Cooper C.S., de Bono J.S. Steroid hormone receptors in prostate cancer; a hard habit to break? *Cancer Cell*. 2009; 16: 458–462.
2. Attard G., Reid A.H., A'Hern R. i wsp. Selective inhibition of CYP17 with abiraterone acetate is highly active in the treatment of castration-resistant prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 3742–3748.
3. Tsao C.K., Galsky M.D., Small A.C. i wsp. Targeting the androgen receptor signaling axis in castration-resistant prostate cancer (CRPC). *BJU Int.* 2012; 110: 1580–1588.
4. Li R., Evaul K., Sharma K.K. i wsp. Abiraterone inhibits 3-hydroxysteroid dehydrogenase: a rationale for increasing drug exposure in castration-resistant prostate cancer. *Clin. Cancer Res.* 2012; 18: 3571–3579.
5. Rathkopf D.E., Smith M.R., de Bono J.S. i wsp. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302). *J. Clin. Oncol.* 2013; 31 (supl. 6; abstr. 5).
6. Tannock I.F., de Witt R., Berry W.R. i wsp. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1502–1512.
7. Fizazi K., Scher H.I., Molina A. i wsp. 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. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 983–992.
8. de Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M. i wsp. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomized open-label trial. *Lancet* 2010; 376: 1147–1154.
9. Sun Y., Niu J., Huang J. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer. *Am. J. Trans. Res.* 2009; 1: 148–162.
10. Hoffland J., van Weerden W.M., Dits N.F. i wsp. Evidence of limited contributions for intratumoral steroidogenesis in prostate cancer. *Cancer Res.* 2010; 70: 1256–1264.
11. Mostaghel E.A., Marck B.T., Plymate S.R. i wsp. Resistance to CYP17A1 inhibition with abiraterone in castration-resistant prostate cancer: induction of steroidogenesis and androgen receptor splice variants. *Clin. Cancer Res.* 2006; 17: 5913–5925.
12. Rehman Y., Rosenberg J.E. Abiraterone acetate: orazl androgen biosynthesis inhibitor for treatment of castration-resistant prostate cancer. *Drug Des. Devel. Ther.* 2012; 6: 13–18.
13. Zhao X.Y., Malloy P.J., Krishnan A.V. i wsp. Glucocorticoids can promote androgen-independent growth of prostate cancer cells through a mutated androgen receptor. *Nat. Med.* 2000; 6: 703–706.

LECZENIE OPORNEGO NA KASTRACJĘ RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO (ICD-10 C 61)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji do leczenia octanem abirateronu</p> <p>Do leczenia octanem abirateronu w ramach programu kwalifikują się chorzy na raka gruczołu krokowego:</p> <p>1.1. Rozpoznanego histologicznie (dopuszczalne kwalifikowanie chorych, u których rozpoznanie ustalono w przeszłości cytologicznie, kiedy histologiczne badanie nie było standardem postępowania diagnostycznego);</p> <p>1.2. W stadium oporności na kastrację, określonym na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 2,0 nmol/l lub mniej), u chorych z progresją choroby ocenioną wg kryteriów w pkt 1.3);</p> <p>1.3. Z progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii z udziałem docetakselu, określoną na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> — trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi dwoma wzrostami o 50% wobec wartości wyjściowych (nadir), przy nominalnej wartości stężenia PSA >2 ng/ml lub — wystąpienia objawów progresji zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych; <p>1.4. W stanie sprawności 0–1 według klasyfikacji WHO;</p> <p>1.5. W wieku powyżej 18. roku życia.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Do programu kwalifikowani są również pacjenci dotychczas leczeni z zastosowaniem octanu abirateronu w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej, pod warunkiem, że zostali zakwalifikowani do leczenia w ramach chemioterapii niestandardowej przed 1 stycznia 2014 r. oraz przed rozpoczęciem leczenia nie spełniali kryteriów wyłączenia z programu.</p>	<p>1. Dawkowanie</p> <p>Zalecana dawka octanu abirateronu wynosi 1000 mg (4 tabletki po 250 mg) i jest stosowana jednorazowo co 24 godziny. Leku nie wolno przyjmować razem z pokarmem (przyjmowanie leku z pokarmem zwiększa całkowite narażenie organizmu na abirateron).</p> <p>Octan abirateronu należy przyjmować w skojarzeniu z małą dawką prednizonu lub prednizolonu. Zalecana dawka prednizonu lub prednizolonu wynosi 10 mg na dobę.</p> <p>U chorych, którzy nie byli uprzednio poddani orchidektomii, w trakcie leczenia abirateronem należy utrzymać supresję androgenową, z zastosowaniem agonistów LHRH.</p> <p>Dopuszczalne są modyfikacje dawkowania w sytuacjach i w zakresie wskazanym w charakterystyce produktu leczniczego.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <p>1.1. Histologicznie lub cytologicznie potwierdzone rozpoznanie raka gruczołu krokowego,</p> <p>1.2. Ocena aktywności aminotransferaz w surowicy oraz innych wskaźników koniecznych do określenia kat. niewydolności wątroby wg Child Pugh przed rozpoczęciem leczenia,</p> <p>1.3. Scyntygrafia kośćca (jeżeli nie była wykonana wcześniej),</p> <p>1.4. Obrazowanie (rentgenografia lub tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny) w zależności od sytuacji klinicznej,</p> <p>1.5. Oznaczenie stężenia PSA.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia Zawsze w przypadku wskazań klinicznych:</p> <p>1.1. Oznaczenie stężenia PSA co 3 miesiące,</p> <p>1.2. Obrazowanie w zależności od badania wykonanego przy kwalifikacji,</p> <p>1.3. Ocena aktywności aminotransferaz w surowicy co dwa tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia a następnie co miesiąc,</p> <p>1.4. Inne badania w zależności od sytuacji klinicznej,</p> <p>1.5. Scyntygrafia po 6 miesiącach od włączenia do programu lub w przypadku stwierdzenia progresji klinicznej, na podstawie kryteriów zawartych w kryteriach progresji.</p>

cd. →

2. Określenie czasu leczenia w programie:

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.

3. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu:

- 3.1. Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 3.2. Umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby (Klasa B lub C wg Child-Pugh);
- 3.3. Aktywność aminotransferaz równa lub przekraczająca 2,5-krotną wartość górnego zakresu normy;
- 3.4. Wcześniejsze stosowanie ketokonazolu;
- 3.5. Niekontrolowane choroby układu sercowo-naczyniowego.

4. Kryteria wyłączenia z programu:

- 4.1. Wystąpienie objawów nadwrażliwości na octan abirateronu lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 4.2. Progresja choroby w trakcie stosowania leku, definiowana według następujących kryteriów:
 - 1) progresja kliniczna:
 - a) progresja bólu określona jako:
 - włączenie nowego opioidu na dłużej niż 2 tygodnie lub
 - wystąpienie SRE (skeletal related events — zdarzeń kostnych) lub
 - b) pogorszenie sprawności pacjenta (wg klasyfikacji WHO) do co najmniej stopnia 2
 - 2) progresja PSA określona jako trzy kolejne wzrosty PSA, oznaczone w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowych, przy nominalnej wartości stężenia PSA >2 ng/ml,
 - 3) progresja radiologiczna określona jako pojawienie się co najmniej dwóch nowych ognisk, potwierdzonych w badaniu RTG.

Dla potwierdzenia progresji dwa z powyższych kryteriów muszą wystąpić łącznie.
- 4.3. Wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z wytycznymi zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego,
- 4.4. Rezygnacja świadczeniobiorcy.

