

Paweł Wiechno

Klinika Nowotworów Układu Moczowego, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Przebieg leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem stercza w średnim stanie ogólnym z udziałem octanu abirateronu — opisy przypadków

The treatment of patients with metastatic prostate cancer with performance status equal 2 according to the Eastern Cooperative Oncology Group with the use of abiraterone — case reports

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Paweł Wiechno
 Klinika Nowotworów Układu Moczowego
 Centrum Onkologii — Instytut
 im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie
 e-mail: wiechno@coi.waw.pl

STRESZCZENIE

Obecnie przerzutowy rak stercza uznaje się za chorobę przewlekłą. Ostatnie lata przyniosły nowe możliwości postępowania u pacjentów w fazie choroby odpornej na hormonoterapię. W pracy przedstawiono opis wieloetapowego leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem stercza w średnim stanie ogólnym, w tym z zastosowaniem abirateronu. Opisany przebieg leczenia stanowi ilustrację możliwości terapeutycznych u pacjentów w fazie hormonoopornej.

Słowa kluczowe: hormonooporny rak stercza, docetaksel, abirateron

ABSTRACT

Currently, metastatic prostate cancer should be considered as a chronic disease. Recent years have brought new opportunities in treatment of patients in the phase of the disease that is resistant to hormone therapy. The paper presents a description of the treatment of a patients with metastatic prostate cancer, with performance status equal 2, according to the Eastern Cooperative Oncology Group, with the use of abiraterone. That is a good illustration of the possibilities of multi-stage therapy of patients with castrate resistant prostate cancer.

Key words: castrate resistant prostate cancer, docetaxel, abiraterone

Onkol. Prak. Klin. 2014; 10, supl. C, C1–C5

Onkologia w Praktyce Klinicznej
 2014, tom 10, supl. C, C1–C5
 Copyright © 2014 Via Medica
 ISSN 1734–3542
 www.opk.viamedica.pl

Opis przypadku 1

W listopadzie 2010 roku u 74-letniego pacjenta rozpoczęto diagnostykę z powodu dolegliwości bólowych kręgosłupa lędźwiowego oraz okolic stawu biodrowego lewego. W wykonanym badaniu rentgenowskim (RTG) stwierdzono liczne ogniska przebudowy blastycznej w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, przebudowę kości kulszowej lewej i nasady bliższej kości udowej lewej. Stężenie swoistego antygenu gruczołu krokowego (PSA, *prostate specific antigen*) wynosiło 13,09 ng/ml.

Na etapie podejrzenia raka stercza chorego skierowano do Centrum Onkologii w Warszawie. W badaniu przedmiotowym przy przyjęciu z nieprawidłowości zano-towano: chory poruszający się o kuli łokciowej, bolesność uciskowa kręgow lędźwiowych, w badaniu *per rectum* gruczoł krokowy przebudowany, o obustronnie zatartych granicach. Dolegliwości bólowe w wizualnej skali analogowej VAS (*Visual Analogue Scale*) oceniono na 7 punktów. Stan ogólny chorego z uwagi na dolegliwości bólowe i ograniczenia w poruszaniu się oceniono w skali sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group*

na 2 punkty. Chory otrzymał lek z pierwszego stopnia drabiny analgetycznej według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), to jest niesteroidowy lek przeciwzapalny (ketoprofen: 200 mg dwa razy na dobę, w osłonie inhibitora pompy protonowej), oraz opioidowy lek przeciwbólowy (fentanyl w systemie transdermalnym w dawce 50 μ g na godzinę).

Pacjenta zakwalifikowano do biopsji gruboigłowej pod kontrolą ultrasonografii przezodbytniczej (TRUS, *transrectal ultrasound*). Badanie TRUS z grudnia 2010 roku ujawniło ogniska przebudowy w obu strefach obwodowych gruczołu krokowego z obustronnym zatarciem torebki anatomicznej gruczołu krokowego. Badanie histopatologiczne 8 biopatów (po 4 cylindry tkankowe z każdego z płatów stercza) potwierdziło rozpoznanie wstępne. Wszystkie cylindry tkankowe zajęte były przez utkanie raka gruczołowego stercza, według skali złośliwości Mostofiego G2, według skali złośliwości Gleasona 3 + 4 = 7 punktów. W badaniu ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej oraz w badaniu radiologicznym klatki piersiowej nie stwierdzono istotnej patologii. W badaniu scyntygraficznym ujawniono bardzo liczne ogniska gromadzenia radioizotopu, obejmujące kręgosłup, żebra, miednicę, nasadę bliższą kości udowej lewej. Na podstawie badań ustalono stopień zaawansowania choroby według klasyfikacji guz-węzeł-przerzuty (TNM, *tumor-node-metastasis*) T3a Nx M1b.

Po uzyskaniu potwierdzenia raka stercza chorego zakwalifikowano do hormonoterapii. Otrzymywał on analog LH-RH (octan leuproleliny) z krótką początkową wstawką leczenia flutamidem w celu zapobiegnięcia wystąpieniu objawów przełomu raka stercza (*flare phenomenon*). W lutym 2011 roku pacjenta napromieniano fotonami \times 15 MeV obszaru lewej kości kulszowej z objęciem krętarza lewej kości udowej oraz bliższego odcinka trzonu kości udowej do dawki 8 Gy/t.

W wyniku leczenia uzyskano remisję biochemiczną z najniższym stężeniem PSA poniżej 0,008 ng/ml oraz poprawę w zakresie kontroli dolegliwości bólowych. W maju 2012 roku stwierdzono ponowne narastanie stężenia PSA oraz nasilenie dolegliwości bólowych. Scyntygrafia kości z maja 2012 roku wykazała progresję pod postacią nowych ognisk wzmożonego gromadzenia radioizotopu, w tomografii klatki piersiowej (TK), jamy brzusznej i miednicy nie stwierdzono zmian w tkankach miękkich. Przy stężeniu PSA 54,2 ng/ml, ECOG 1, chory został zakwalifikowany do chemioterapii docetakselem w dawce 75 mg/m², co 21 dni, w skojarzeniu ze steroidoterapią. Kontynuowano leczenie analogiem LH-RH. Początkowo uzyskano odpowiedź biochemiczną ze spadkiem PSA do 17,2 ng/ml oraz poprawę stanu ogólnego, jednak po podaniu 8. kursu stwierdzono: ponowną progresję biochemiczną (PSA 48 ng/ml), polineuropatię jatrogenną mieszaną czuciowo ruchową G2 w skali *Common Toxicity Criteria v. 04* (CTC), obrzęki kończyn

dolnych G2 w skali CTC, ECOG PS = 1. Na tym etapie zakończono leczenie docetakselem.

Chorego zakwalifikowano do leczenia abirateronem w ramach zgody indywidualnej Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) na finansowanie terapii. Leczenie rozpoczął w listopadzie 2012 roku przy stężeniu PSA o wartości 78,3 ng/ml i dolegliwościach bólowych w skali VAS wynoszących 4 punkty. U chorego współistniały bóle przebijające. Dominowały dolegliwości bólowe kręgosłupa piersiowego. Otrzymywał abirateron w dawce 1000 mg/dobę. Utrzymano steroidoterapię — prednizon w dawce 10 mg/dobę oraz leczenie analogiem LH-RH. Chorego zabezpieczono ortopedycznie gorsetem Javetta, napromieniono zmienione osteosklerotycznie kręgi piersiowe. W leczeniu wspomagającym stosowano niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz silne opioidy (fentanyl w systemie transdermalnym w dawce 75 μ g na godzinę, w razie bólu przebijającego zlecono siarczan morfiny w dawce jednorazowej 20 mg). Po trzech miesiącach leczenia uzyskano stabilizację biochemiczną, obraz scyntygrafii przedstawiał się stabilnie. Chory zgłaszał mniejsze dolegliwości bólowe z ustąpieniem bólu przebijającego. Leczenie tolerował bardzo dobrze. Po kolejnych trzech miesiącach stwierdzono wzrost stężenia PSA, nawrót dolegliwości bólowych oraz narastanie aktywności fosfatazy zasadowej, które wiązano ze wzrostem metabolizmu kostnego w przebiegu progresji procesu nowotworowego w tkance kostnej. Badanie scyntygraficzne potwierdziło progresję choroby zasadniczej. Chory zakończył leczenie abirateronem. Utrzymano steroidoterapię oraz leczenie analogiem LH-RH. Pacjent wymagał wielokrotnych przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych.

Pogorszenie stanu ogólnego wtórne do narastających dolegliwości bólowych oraz niewydolności krwiotwórczej szpiku uniemożliwiło pacjentowi leczenie w przychodni Centrum Onkologii w Warszawie. Opiekę nad chorym przekazano hospicjum domowemu. Pacjent zmarł w styczniu 2014 roku.

Opis przypadku 2

Pacjent pozostawał pod kontrolą urologiczną od 50. roku życia. Corocznie oznaczano stężenie PSA. W marcu 2006 roku w 58. roku życia pacjenta stwierdzono wzrost stężenia PSA do 5,7 ng/ml. W badaniu *per rectum* stwierdzono obecność twardego guza w obrębie płata prawego stercza, przy czym granice gruczołu były zachowane. Na tej podstawie chorego zakwalifikowano do biopsji gruczołu krokowego pod kontrolą TRUS.

W badaniu USG potwierdzono obecność przebudowy w większej części prawego płata stercza z uniesieniem torebki anatomicznej nad zmianą, bez cech jej przekraczania. Wykonano biopsję gruboigłową

obu płatów stercza. W badaniu histopatologicznym stwierdzono utkanie gruczolakoraka stercza w obrębie płata prawego. Stopień złośliwości w skali Gleasona wyniósł $4 + 3 = 7$ punktów. Konwencjonalne badanie radiologiczne klatki piersiowej oraz badanie USG jamy brzusznej nie ujawniło istotnej patologii. Na tym etapie ustalono kliniczny stopień zaawansowania choroby na T2b Nx M0.

W maju 2006 roku chory przebył prostatektomię radykalną. Po badaniu histologicznym preparatu pooperacyjnego stwierdzono, że patologiczny stopień zaawansowania choroby jest wyższy niż ustalony klinicznie: nowotwór naciekał torebkę stercza i ją przekraczał. Usunięte w trakcie zabiegu węzły chłonne były wolne od utkania nowotworowego. Ustalono ponownie stopień zaawansowania choroby na pT3a N0 M0. Jednocześnie ustalono, że stopień złośliwości jest wyższy, niż ustalono po biopsji i wynosi w skali Gleasona $4 + 5 = 9$ punktów. Po zabiegu operacyjnym pacjent uzyskał stężenie PSA niższe niż 0,008 ng/ml, to jest poniżej granicy czułości metody.

Chory pozostawał w obserwacji do lutego 2010 roku, kiedy to stwierdzono wzrost stężenia PSA do 3,8 ng/ml. Na tym etapie zakwalifikowano go do napromieniania na łożę po sterczu (napromienianie z pól zewnętrznych fotonami $\times 15$ MeV do dawki 54 Gy/g w 21 frakcjach). Wobec braku odpowiedzi biochemicznej po leczeniu wdrożono hormonoterapię analogiem LH-RH. Ostatecznie uzyskano spadek PSA do 0,1 ng/ml.

W sierpniu 2011 roku wystąpiły bóle kręgosłupa piersiowego. Badanie scyntygraficzne wykazało wzmożone gromadzenie radioizotopu w trzonie Th3. Konwencjonalne badanie RTG klatki piersiowej potwierdziło przebudowę blastyczną w obrębie trzonu Th3 kręgosłupa piersiowego (napromieniony paliatywnie na obszar Th2-Th4 z mierną poprawą). Pacjent wymagał dołączenia leków z drugiego stopnia drabiny analgetycznej według WHO (preparat łączony paracetamolu z tramadolem).

W lutym 2012 roku doszło do miernego wzrostu PSA do 3,6 przy utrzymującym się kastracyjnym stężeniu PSA. Obraz scyntygraficzny potwierdził progresję choroby pod postacią licznych nowych ognisk gromadzenia radioizotopu w szkielecie osiowym. Stosunkowo niskie wartości PSA były związane z wysokim stopniem złośliwości histologicznej nowotworu. Rozpoznano fazę hormonooporną przerzutowego raka stercza.

Chory został zakwalifikowany do leczenia docetakselem w dawce 75 mg/m² co 21 dni w skojarzeniu z deksametazonem. Utrzymano leczenie analogiem LH-RH. Pacjent leczenie tolerował średnio. Po 4. kursie wystąpiło atypowe zapalenie płuc w przebiegu neutropenii. Po leczeniu antybiotykami uzyskał ustąpienie objawów klinicznych zapalenia płuc. Z uwagi na wysoki stopień złośliwości i dynamiczny przebieg choroby podstawowej zdecydowano o kontynuacji chemioterapii z zastosowaniem profilaktyki wtórnej neutropenii. Po 9. kursie

stwierdzono znaczne nasilenie jatrogennej polineuropatii o charakterze mieszanym, która utrudniała pacjentowi poruszanie się — w skali CTC v. 4.0 oceniono nasilenie objawów na G3. Występowały także obrzęki obwodowe. Znaczne nasilenie polineuropatii można było przypisać współistniejącej u pacjenta cukrzycy typu 2 wymagającej leczenia insuliną. Pogorszenie jakości życia wymusiło zakończenie leczenia cytostatycznego na tym etapie. Stężenie PSA w chwili zakończenia leczenia wynosiło 0,5 ng/ml.

Po zakończeniu leczenia cytostatycznego kontynuowano leczenie analogiem LH-RH oraz steroidem. Obserwowano stopniowe wycofywanie się objawów polineuropatii, jednak bez jest ustąpienia.

W styczniu 2013 roku stwierdzono ponowny niewielki wzrost PSA do 4,8 ng/ml. Diagnostyka obrazowa ujawniła progresję pod postacią pojawienia się patologicznie powiększonych węzłów chłonnych miednicznych i wewnątrz jamy brzusznej. Stan ogólny pacjenta oceniono na ECOG-1.

Z uwagi na powikłania uprzedniego leczenia cytostatycznego chory nie kwalifikował się do reindukcji leczenia docetakselem ani do leczenia kabazytakselem. Spełniał zaś kryteria rejestracyjne oraz kryteria kliniczne do włączenia leczenia abirateronem.

Pacjent uzyskał zgodę NFZ na finansowanie leczenia. W lutym 2012 roku rozpoczął leczenie abirateronem w dawce 1000 mg/dobę. Utrzymano steroidoterapię — prednizon w dawce 10 mg/dobę oraz leczenie analogiem LH-RH. Po dwóch miesiącach leczenia pacjent zgłosił pojawienie się obrzęku i zaczerwienienia skóry kończyny dolnej lewej. Pogorszyła się wyraźnie tolerancja wysiłku. W badaniu przedmiotowym stwierdzono występowanie świstów nad polami płucnymi. Tomografia komputerowa klatki piersiowej i USG żył kończyn dolnych potwierdziło rozpoznanie kliniczne — chory z zakrzepicą żył kończyny dolnej prawej i zatorowością płucną. Wdrożono heparynoidy w dawce leczniczej z ustąpieniem objawów. Nie przerywano leczenia abirateronem mimo stanu ogólnego ECOG = 2. Po trzech miesiącach terapii stwierdzono częściową odpowiedź w zakresie zmian mierzalnych w badaniu tomograficznym oraz zmniejszenie stężenia PSA do 1,5 ng/ml. Kolejne comiesięczne oznaczenia PSA oraz fosfatazy zasadowej wskazywały na stabilizację procesu nowotworowego, w badaniach obrazowych stwierdzono dalsze zmniejszanie się wymiarów zmian mierzalnych i stabilizację w obrazie scyntygraficznym. Pacjent tolerował leczenie bardzo dobrze i pozostawał czynny zawodowo.

W sierpniu 2013 roku chory zgłosił narastanie dolegliwości bólowych — wędrujące bóle kostne, VAS = 6. Wymagał dołączenia silnych opioidów (fentanyl w systemie transdermalnym w dawce 100 μ g na godzinę). W badaniach obrazowych wykazano progresję zmian kostnych przy utrzymującej się bardzo dobrej

odpowiedzi ze strony tkanek miękkich (brak zmian w narządach mięszzowych, wymiar największego węzła miednicznego < 2 cm). Chorego włączono do badania klinicznego z radem-223. Otrzymał łącznie 6 podań radioizotopu. Początkowo stwierdzano poprawę, następnie doszło do kolejnej progresji w obrębie kręgosłupa z towarzyszącym narastaniem stężenia PSA, fosfatazy zasadowej i nawrotem dolegliwości bólowych. Obecnie chory leczony objawowo: otrzymuje leki przeciwbólowe trzeciego stopnia drabiny analgetycznej według WHO, bisfosfoniary (zoledronian dożylnie), przeżył stabilizację wewnętrzną kręgosłupa.

Dyskusja

U pacjentów z progresją w trakcie leczenia docetaksel lub po zakończeniu takiego leczenia, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, można zastosować trzy zarejestrowane substancje: kabazytaksel, enzalutamid i abirateron.

Kabazytaksel jest cytostatykiem z grupy taksanów i zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi może być stosowany w leczeniu skojarzonym z prednizonem lub prednizolonem po zakończeniu chemioterapii zawierającej docetaksel. Lek odznacza się jednak wysokim ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych o znacznym nasileniu, stanowiących często zagrożenie życia [1]. Wobec tego u pacjenta w stanie ogólnym średnim nie stanowi atrakcyjnej opcji terapeutycznej.

Enzalutamid kompetytywnie blokuje wiązanie się androgenów z receptorem androgenowym, blokuje przemieszczenie aktywnego receptora do jądra oraz wiązanie aktywnego receptora androgenowego z DNA, nawet w przypadku nadekspresji receptorów androgenowych oraz w raku prostaty opornym na leczenie antyandrogenami. Jest wskazany w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetaksel nastąpiła progresja choroby. Lek przedłuża przeżycia całkowite w tej grupie pacjentów o 4,8 miesiąca [2]. Niestety, lek nie jest w Polsce refundowany, co przy jego wysokiej cenie właściwie uniemożliwia jego praktyczne zastosowanie.

Abirateron jest inhibitorem biosyntezy androgenów, który silnie i nieodwracalnie hamuje enzym CYP17. Badanie III fazy potwierdziło, że lek ten przedłuża o niemal 4 miesiące przeżycie całkowite u pacjentów z progresją w trakcie leczenia docetaksel lub po zakończeniu tego leczenia przy akceptowalnej toksyczności tego leczenia [3]. Na podstawie wyników tego badania abirateron jest preparatem zarejestrowanym w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem do leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel.

W najbliższym czasie można spodziewać się wprowadzenia do praktyki klinicznej radu-223 — izotopu gromadzącego się w tkance kostnej, uwalniającego promieniowanie alfa. Niska przenikliwość tego promieniowania sprawia, że energia jest precyzyjnie deponowana w tkance kostnej, a zaburzenia funkcji szpiku nie stanowią istotnego problemu klinicznego w przebiegu leczenia. Terapia jest dedykowana pacjentom z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z objawowymi przerzutami do kości bez stwierdzonych przerzutów trzewnych. Wykazano, że leczenie takie przedłuża przeżycia całkowite o 2,8 miesiąca [4].

Reasumując, należy stwierdzić, że postęp badań nad leczeniem chorych z hormonoopornym rakiem stercza daje wiele nowych możliwości leczenia pacjentów z tym rozpoznaniem. Problemem pozostają wysokie koszty nowoczesnego leczenia onkologicznego.

Piśmiennictwo

1. 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.
2. Cabot R.C., Founder, Lee Harris N., Rosenberg E.S. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 1187–1197.
3. 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 study. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 983–992.
4. Parker C., Nilsson S., Heinrich D. i wsp.; ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 213–223.

Komentarz

Krzysztof Krzemieniecki

W Polsce rak prostaty pomimo charakterystycznego obrazu klinicznego, dobrze zdefiniowanej grupy ryzyka związanego z wiekiem oraz stosunkowo prostej diagnostyki jest najczęściej rozpoznawany w stadium zaawansowanym. Powoduje to brak możliwości stosowania radykalnych form leczenia, które ma na tym etapie choroby charakter paliatywny. Często dopiero

silne dolegliwości bólowe związane z rozsiewem do kości prowadzą do wdrożenia badań diagnostycznych. U części chorych prowadzone są badania skriningowe, ale ich jakość oraz zakres są nieoptymalne, co nie pozwala na wczesne wykrycie raka prostaty. Chory opisany w drugim przypadku objęty był kontrolą urologiczną przez okres 8 lat, a mimo to zaawansowanie guza w chwili rozpoznania oceniono na T3a. Istnieje potrzeba przyjęcia jednolitego, rekomendowanego postępowania skriningowego wśród mężczyzn z grupy podwyższonego ryzyka zachorowania na raka prostaty.