

Joanna Hudała-Klecha, Barbara Radecka

Oddział Onkologii Klinicznej, Opolskie Centrum Onkologii

Całkowita odpowiedź na leczenie abirateronem chorego na uogólnionego opornego na kastrację raka gruczołu krokowego — opis przypadku

Complete response during treatment with abiraterone in castration-resistant prostate cancer — case report

Adres do korespondencji:

Lek. Joanna Hudała-Klecha
 Oddział Onkologii Klinicznej
 Opolskie Centrum Onkologii
 ul. Katowicka 66a, 45-060 Opole
 Tel./faks: +48 (77) 441 60 01
 e-mail: kamyk@onkologia.opole.pl

Onkologia w Praktyce Klinicznej
 2014, tom 10, supl. C, C6–C8
 Copyright © 2014 Via Medica
 ISSN 1734–3542
 www.opk.viamedica.pl

STRESZCZENIE

Rak gruczołu krokowego jest jednym z najczęstszych nowotworów u mężczyzn. Leczenie systemowe opornej na kastrację choroby przerzutowej po niepowodzeniu chemioterapii docetakselem może wydłużyć czas życia chorego. W pracy opisano przypadek chorego, który uzyskał całkowitą remisję wskutek leczenia abirateronem opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z progresją po leczeniu docetakselem.

Słowa kluczowe: rak prostaty oporny na kastrację, abirateron

ABSTRACT

Prostatic cancer is one of the most common male cancer. Systemic treatment of metastatic castrate-resistant prostate cancer (mCRPC) after progression on docetaxel chemotherapy may prolongs overall survival. We describe a case of complete response during treatment with abiraterone in castration resistant prostate cancer.

Key words: castrate-resistant prostate cancer, abirateron

Onkol. Prak. Klin. 2014; 10, supl. C, C6–C8

Wstęp

Rak gruczołu krokowego to drugi pod względem częstości występowania nowotwór u mężczyzn w Polsce. W 2010 roku liczba zachorowań wyniosła 9273. Do najważniejszych czynników ryzyka należą wiek i uwarunkowania genetyczne. Ponad 95% raków gruczołu krokowego to gruczolakoraki [1]. Przerzuty występują najczęściej w węzłach chłonnych jamy brzusznej i kościach. Leczenie systemowe choroby przerzutowej obejmuje hormonoterapię i chemioterapię. Paliatywne leczenie hormonalne u większości chorych pozwala na uzyskanie wyraźnej poprawy objawowej i biochemicznej. Efekt ten utrzymuje się średnio około 2 lat. Początkowo stosuje się leczenie obniżające stężenie androgenów (kastracja chirurgiczna lub farmakologiczna). Mimo pierwotnej

wysokiej hormonowrażliwości u wielu chorych dochodzi do powstania oporności na pierwszorazowe leczenie hormonalne. Objawia się to progresją choroby pomimo utrzymywania kastracyjnego stężenia testosteronu. Taką sytuację określa się pojęciem „raka gruczołu krokowego opornego na kastrację” (CRPC, *castration-resistant prostate cancer*). W przypadku szybkiej progresji choroby u osób w dobrym stanie ogólnym i/lub z nasilonymi dolegliwościami związanymi z chorobą kolejnym etapem jest zastosowanie chemioterapii. Docetaksel zastosowany w skojarzeniu z prednizonem pozwala na wydłużenie czasu przeżycia [2]. U chorych, u których doszło do progresji po leczeniu docetakselem, można zastosować nowy lek hormonalny.

Octan abirateronu jest wybiórczym inhibitorem cytochromu CYP17, enzymu biorącego udział w syntezie

androgenów. Zastosowany w skojarzeniu z prednizonem u chorych z opornym na kastrację przerzutowym rakiem gruczołu krokowego wcześniej leczonych docetaxelem w porównaniu z placebo z prednizonem pozwala wydłużyć medianę czas przeżycia, a także zmniejsza dolegliwości bólowe i opóźnia wystąpienie poważnych zdarzeń kostnych.

W pracy opisano przypadek chorego na opornego na kastrację uogólnionego raka gruczołu krokowego, u którego uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie abirateronem.

Opis przypadku

W 2001 roku u 75-letniego wówczas chorego rozpoznano raka gruczołowego prostaty (w badaniu histopatologicznym: *adenocarcinoma* 3 + 3 wg Gleasona) w stopniu zaawansowania T1N0M0. Wyjściowe stężenie swoistego antygenu gruczołu krokowego (PSA, *prostate specific antigen*) wynosiło 27,3 ng/ml. Chory prezentował dobry stan sprawności (PS, *performance status*) 1 według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), podlegał insulinoterapii z powodu cukrzycy. Chorego napromieniono radykalnie do dawki 68 Gy. Po zakończeniu leczenia uzyskano spadek PSA do 0,379 ng/ml. Leczenie zakończono we wrześniu 2001 roku. Przez 3 miesiące chory przyjmował flutamid, a następnie podlegał regularnym kontrolom. Po roku stwierdzono progresję biochemiczną. Włączono analog GnRH, który stosowano przez 9 miesięcy, uzyskując normalizację PSA. Po 2 latach, we wrześniu 2005 roku w związku z ponownym wzrostem PSA zastosowano hormonoterapię całkowitą blokadą androgenową, łącząc flutamid z analogiem GnRH. Chory otrzymywał Zoladex przez cały czas, a flutamid z przerwami. Do kwietnia 2009 roku stężenie PSA wahało się nieznacznie, ale było niskie i nie przekraczało 4 ng/ml. Od kwietnia 2009 roku obserwowano powolny jego wzrost. W czerwcu 2010 roku w kontrolnych badaniach metodą tomografii komputerowej (TK) stwierdzono powiększone węzły chłonne zaotrzewnowe. Z uwagi na powolny przebieg, brak dolegliwości ze strony choroby i niewielką masę nowotworu oraz względnie niskie stężenie PSA (26,64 ng/ml) przez 15 miesięcy stosowano przerywaną hormonoterapię, podając flutamid, bikalutamid i analog GnRH.

Wobec dalszej progresji biochemicznej i w badaniach obrazowych (przy kastracyjnym poziomie testosteronu) oraz wyczerpaniu możliwości manipulacji hormonalnych rozpoznano raka prostaty opornego na kastrację i mimo braku objawów klinicznych zaproponowano choremu chemioterapię, na którą ten wyraził zgodę. Od listopada 2011 roku do lutego 2012 roku podano pacjentowi planowo 6 cykli docetakselu w dawce 75 mg/m², uzyskując

częściową regresję zmian węzłowych w jamie brzusznej i spadek PSA.

Od kwietnia 2012 obserwowano dalszą progresję choroby — wzrost PSA, powiększanie się przerzutów do węzłów chłonnych zaotrzewnowych, a także wystąpienie choroby objawowej (postępujące osłabienie, stany podgorączkowe). Zdecydowano o podjęciu leczenia abirateronem w skojarzeniu z prednizonem. Jednocześnie bez przerw kontynuowano leczenie analogiem GnRH. Po uzyskaniu zgody Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) we wrześniu 2012 roku rozpoczęto leczenie abirateronem w dawce 1000 mg na dobę. Wyjściowo stężenie PSA wynosiło 220,5 ng/ml, w badaniu TK jamy brzusznej opisywano węzły chłonne okołoaortalne średnicy do 40 mm. Po miesiącu leczenia nastąpił spadek PSA do wartości 10,03 ng/ml i poprawa samopoczucia, w grudniu 2012 roku — do 1,36 ng/ml. W badaniu TK w grudniu 2012 roku opisano wyraźną regresję wielkości powiększonych poprzednio węzłów chłonnych okołoaortalnych. W styczniu 2013 roku stężenie PSA wynosiło 0,299 ng/ml, w marcu 2003 roku w badaniach obrazowych opisano dalszą regresję zmian węzłowych. W czerwcu 2013 roku w TK stwierdzono radiologicznie całkowitą regresję zmian węzłowych w jamie brzusznej, stężenie PSA wynosiło 0,11 ng/ml. W ostatnim badaniu tomograficznym przeprowadzonym w grudniu 2013 roku potwierdzono utrzymującą się całkowitą regresję w zakresie poprzednio opisywanych zmian węzłowych, stężenie PSA w lutym 2014 wynosiło 0,102 ng/ml. Chory nieprzerwanie kontynuuje leczenie, pozostaje w dobrym stanie ogólnym, bez dolegliwości. Kontrolne badania zaplanowano na kwiecień 2014 roku.

Tolerancja leczenia jest dobra, obserwowano jedynie przejściowe wzrosty poziomu glikemii związane z podawaniem prednizonu. Parametry wątrobowe oceniane regularnie w trakcie całego leczenia utrzymują się w zakresie norm. Nie obserwuje się także hipokaliemii i retencji płynów.

Dyskusja

Zahamowanie wytwarzania lub działania androgenów jest standardową metodą postępowania u mężczyzn z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego. Odpowiedź na takie leczenie jest jednak nietrwała. Z czasem następuje zwiększenie stężenia PSA świadczące o ponownym uaktywnieniu szlaku sygnałowego androgen-receptor oraz rozwoju oporności na kastrację. Za progresję może odpowiadać pozagonadalna biosynteza androgenów. Typowa molekularna zmiana w opornym na kastrację raku gruczołu krokowego polega na pobudzeniu biosyntezy androgenów, co powoduje zwiększenie stężeń androgenów w tkance guza. Octan abirateronu jest selektywnym inhibitorem biosyntezy androgenów

silnie hamującym cytochrom P450 c17 (CYPO17), enzym odgrywający zasadniczą rolę w biosyntezie testosteronu, a tym samym hamujący wytwarzanie androgenów przez nadnercza, jądra oraz komórki raka gruczołu krokowego. W badaniu III fazy leczenie octanem abirateronu wydłużało przeżycie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami otrzymujących wcześniej chemioterapię. Mediana całkowitego czasu przeżycia wynosiła 14,8 miesiąca dla grupy octanu abirateronu wobec 10,9 miesiąca dla grupy placebo. Wyniki tego badania sugerują, że stała aktywność androgenowego szlaku przekazywania sygnałów przyczynia się do progresji nowotworu i potwierdzają przydatność innych metod leczenia hormonalnego. Jednocześnie profil bezpieczeństwa chorych otrzymujących octan abirateronu był akceptowalny. Zdarzenia niepożądane były głównie I lub II stopnia i rzadko stwarzały konieczność przerwania podawania leku lub zmniejszenia jego dawki [3].

W opisanym przypadku u chorego uzyskano wieloletnią korzyść, stosując konwencjonalne leki hormonalne w sposób ciągły lub przerywany, pojedynczo lub w skojarzeniu. W stosownym momencie sięgnięto

również po chemioterapię. Jednak po 10 latach możliwości standardowego postępowania zostały wyczerpane. Zastosowanie u chorego niestandardowej wówczas terapii abirateronem pozwoliło uzyskać spektakularną i długotrwałą korzyść z zachowaniem dobrej jakości życia. Leczenie charakteryzuje się szczególnie dobrą tolerancją, co ma ogromne znaczenie, biorąc pod uwagę jego przewlekły charakter. Innowacyjny mechanizm działania leku pozwolił uzyskać kolejną regresję choroby pomimo wieloletniego wcześniejszego leczenia. Opisany powyżej przypadek potwierdza wysoką skuteczność i dobrą tolerancję octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego.

Piśmiennictwo

1. Borówka A., Fijuth J., Potemski P. Rak gruczołu krokowego. W: Krzakowski M., Warzocha K. (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 rok. Via Medica, Gdańsk 2013.
2. Jassem J., Krzakowski M., Senkus-Konefka E., Zdrojowy R. Nowotwory układu moczowo-płciowego. Via Medica, Gdańsk 2013.
3. de Bono J.S. Abirateron i poprawa przeżycia chorych na raka gruczołu krokowego z przerzutami. N. Engl. J. Med. 2011; 364: 1995–2005.

Komentarz

Krzysztof Krzemieniecki

Wczesne wykrycie raka prostaty, dobra kwalifikacja do poszczególnych metod terapeutycznych, duża dbałość o stan ogólny chorego oraz umiejętne panowanie nad działaniami niepożądanymi przyniosły spektakularną

i długotrwałą korzyść kliniczną, przy zachowaniu dobrej jakości życia u chorego w podeszłym wieku. Aktualne przeżycie wynosi 13 lat od chwili zdiagnozowania choroby nowotworowej, a chory uzyskał całkowitą remisję kliniczną i kontynuuje leczenie abirateronem. Ciągły postęp w leczeniu raka prostaty przyniósł kolejne leki, które będą mogły być zastosowane u chorego w przyszłości, co może dalej znacząco wydłużyć przeżycie.