

Olga Milbrandt, Anna Szafryna-Kliwicka, Piotr Tomczak

Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Optymalne leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego — opis przypadku

Optimal treatment of patients affected by castration-resistant prostate — a case study

Adres do korespondencji:

Lek. Olga Milbrandt
Oddział Chemioterapii
ul. Szamarzewskiego 82/84, 60-569 Poznań
Tel.: +48 (61) 854 90 19
Faks: +48 (61) 854 90 72
e-mail: olga_m@op.pl

STRESZCZENIE

W pracy przedstawiono opis przypadku 64-letniego mężczyzny leczonego z powodu raka gruczołu krokowego od 2000 roku. Na przykładzie pacjenta przedstawiono ewolucję postępowania terapeutycznego od choroby zlokalizowanej przez zaawansowaną wrażliwą na hormonoterapię do raka stercza opornego na kastrację. Do chwili obecnej uzyskano u pacjenta ponad 14-letnie przeżycie pod wpływem stosowania różnych metod leczenia (prostatektomia, hormonoterapia, radioterapia, chemioterapia).

Słowa kluczowe: rak gruczołu krokowego, jakość życia, oporność na kastrację, hormonoterapia, chemioterapia

ABSTRACT

The following thesis presents a case study of 64-year old patient affected by prostate cancer who has been subjected to treatment since 2000. This specific example shows the progression of therapeutic procedure starting from the phase of localized disease through the advanced hormonal therapy responsive phase to the stage of castration-resistant prostate. So far, over 14-year span of survival has been gained by means of implementing various methods of treatment including prostatectomy, hormonal therapy, radiotherapy, chemotherapy.

Key words: prostate cancer, quality of life, hormonal therapy, chemotherapy

Onkol. Prak. Klin. 2014; 10, supl. C, C9–C11

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2014, tom 10, supl. C, C9–C11
Copyright © 2014 Via Medica
ISSN 1734–3542
www.opk.viamedica.pl

Wstęp

Do niedawna podstawą leczenia chorych na zaawansowanego raka gruczołu krokowego z przerzutami, u których pomimo zachowania kastracyjnych stężeń testosteronu następowała progresja choroby, była chemioterapia oparta na taksanach, ponieważ uważano, że rak stał się „hormonooporny” [1]. Jednakże dzięki lepszemu poznaniu mechanizmów w nabywaniu oporności na kastrację od kilku lat wyróżnia się raka stercza opornego na kastrację (CRPC, *castration-resistant prostate cancer*), czyli nadal zależnego od stymulacji androgenowej. Na podstawie badań klinicznych III fazy potwierdzono skuteczność leczenia chorych na CRPC nowoczesnymi terapiami hormonalnymi (octan abirateronu, enzalutamid) [2, 3]. Na szczególną uwagę zasługuje

octan abirateronu, który okazał się nie tylko skuteczny po chemioterapii, ale także przed wdrożeniem leczenia docetakselem. Opóźnia on progresję choroby u pacjentów z CRPC. Poniższy opis przypadku pacjenta leczonego w Klinice autorów jest przykładem silnej zależności między rodzajem zastosowanego leczenia a utrzymaniem maksymalnie dobrej jakości życia chorego, biorąc pod uwagę nie tylko wyniki leczenia, ale przede wszystkim efekty uboczne związane z wdrożoną terapią.

Opis przypadku

W listopadzie 2012 roku do Kliniki Onkologii przyjęto 64-letniego mężczyznę z powodu progresji opornego na kastrację rozsiazanego raka prostaty. W lu-

tym 2000 roku chory przeszedł zabieg prostatektomii radykalnej. W badaniu histopatologicznym materiału pooperacyjnego rozpoznano raka gruczołu krokowego dużego ryzyka (*adenocarcinoma*, pT4N0M0, Gleason 4 + 3). Chory po leczeniu chirurgicznym pozostawał pod obserwacją w poradni urologicznej, gdzie włączono hormonoterapie uzupełniającą analogiem LH-RH (goserelina w dawce 10,8 mg s.c. co 3 miesiące).

W listopadzie 2004 roku podczas wizyty kontrolnej w poradni urologicznej uwidoczono w zdjęciu RTG złamanie patologiczne żebra X. Z tego powodu pacjenta leczono na oddziale radioterapii, gdzie otrzymał radioterapię paliatywną (dawka 20 Gy) na okolicę żebra X oraz wdrożono leczenie bisfosfonianami doustnymi. Od stycznia 2004 roku pozostawał pod kontrolą Poradni Chemioterapii w Klinice Onkologii. W badaniach: scyntygrafii kości oraz jądrowym rezonansie magnetycznym (NMR, *nuclear magnetic resonance*) „whole body” nie potwierdzono zmian przerzutowych w układzie kostnym, w wyniku czego odstąpiono od leczenia bisfosfonianami. Ze względu na wzrost stężenia swoistego antygenu gruczołu krokowego (PSA, *prostate specific antigen*) w 2009 roku zastosowano całkowitą blokadę androgenową i dołączono do leczenia hormonalnego antyandrogen (flutamid 250 mg, 3 × 1 tabl.).

W sierpniu 2011 roku chorego skierowano do Kliniki Onkologii na Oddział Chemioterapii z powodu progresji procesu nowotworowego. Stężenie PSA wynosiło wówczas 32 ng/ml, natomiast w badaniu TK stwierdzono wznówę miejscową oraz liczne powiększone węzły chłonne w jamie brzusznej. Pacjenta zakwalifikowano do chemioterapii paliatywnej docetakselem (75 mg/m² co 21 dni) z prednizonem (10 mg na dobę). Po I kursie chemioterapii w wyniku małopłytkowości 3 stopnia [wg *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTC AE)] pacjent wymagał przetoczenia 8 jednostek koncentratu krwinek płytkowych (KKP). Kontynuowano jednak leczenie do 8 kursów, a poza polineuropatią II stopnia (wg CTC AE) nie odnotowano istotnych klinicznie toksyczności. W marcu 2012 roku, uzyskując jedynie stabilizację choroby (PSA 34,7 ng/ml), ze względu na zgłaszane przez pacjenta osłabienie wynikające z leczenia cytostatykami zakończono terapię. Chory pozostawał pod obserwacją w Poradni Chemioterapii do lipca 2012 roku.

W sierpniu 2012 roku z powodu szybkiego wzrostu PSA (85,6 ng/ml), pogorszenia stanu ogólnego oraz nasilenia dolegliwości bólowych jamy brzusznej pacjenta skierowano do Kliniki Onkologii na Oddział Chemioterapii w celu ewentualnego wdrożenia kolejnej linii leczenia paliatywnego. Wystąpiono wówczas z wnioskiem do NFZ o możliwość leczenia octanem abirateronu z powodu złej tolerancji i krótkiego czasu do progresji choroby [(PFS, *progression-free survival*) 3 miesiące] po I linii chemioterapii. Jednak z uwagi na zawile i długie

procedury biurokratyczne konieczne do włączenia leczenia tym preparatem zdecydowano o wdrożeniu chemioterapii w II linii leczenia paliatywnego według schematu VinDoc (winorelbina 20 mg/m² + docetaksel 25 mg/m² w dniach 1. i 8. w odstępach co 21 dni), kierując się przede wszystkim jego małą toksycznością, wykazaną w badaniach II fazy [4]. Do października 2012 roku chory otrzymał 4 kursy VinDoc bez poprawy klinicznej oraz biochemicznej. Zastosowane leczenie było powikłane niedokrwistością II stopnia (wg CTC AE), wymagającą przetoczenia 2 jednostek koncentratu krwinek czerwonych (KKCz), oraz zapaleniem płuc, w czasie którego konieczne były hospitalizacja w szpitalu rejonowym oraz wielolekowa antybiotykoterapia.

W listopadzie 2012 roku pacjent uzyskał zgodę NFZ na leczenie octanem abirateronu w III linii. W chwili kwalifikacji do leczenia stan sprawności ogólnej chorego był dobry (ECOG 1).

W badaniu podmiotowym pacjent skarżył się na dolegliwości bólowe ze strony jamy brzusznej oraz bóle kostne szczególnie w okolicy kręgosłupa lędźwiowego, słabo reagujące na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), brak apetytu, a także na stałe uczucie zmęczenia.

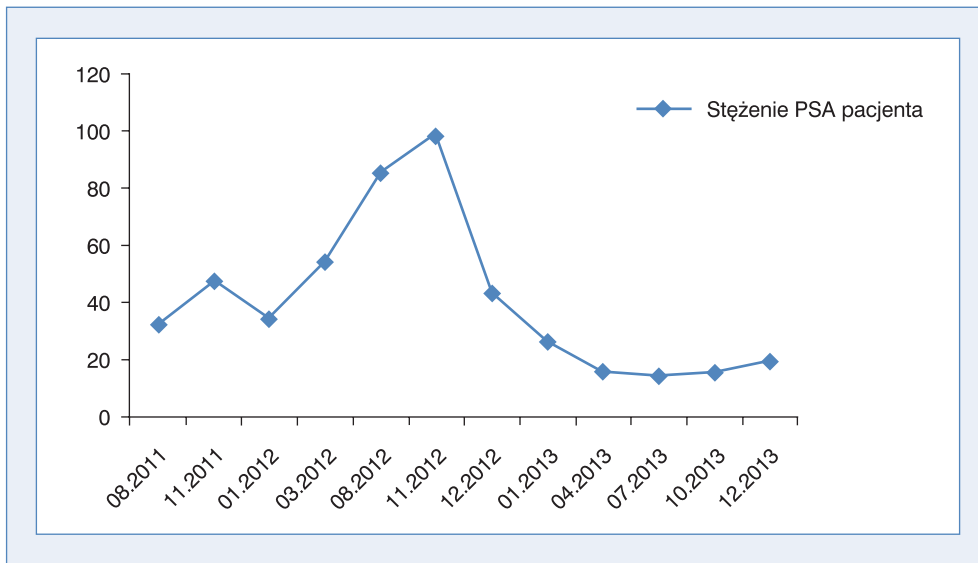
W badaniu przedmiotowym stwierdzono następujące odstępstwa od normy: obrzęki kończyn dolnych, ginekomastia, otyłość II stopnia [wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*)] [39]. Wyniki badań laboratoryjnych (morfologia, biochemia, koagulologia i badanie ogólne moczu) były prawidłowe, stężenie PSA wynosiło 99 ng/ml. U chorego stwierdzono nadciśnienie tętnicze I stopnia według *European Society of Hypertension/European Society of Cardiology* (ESH/ESC), wdrożono leczenie przeciwnadciśnieniowe.

Wywiad obciążony internistycznie zawierał dane: od 2009 roku pacjent leczony lekami hipoglikemizującymi oraz insuliną z powodu cukrzycy typu 2 oraz mesalazyną z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

W listopadzie 2012 roku rozpoczęto terapię: octanem abirateronu oraz prednizonem (Zytiga 250 mg, 1 × 4 tabl. 1000 mg/24 h przez 30 dni + Encorton 10 mg/dobę) oraz kontynuowano leczenie analogiem LH-RH (goserelina w dawce 10,8 mg s.c. co 3 miesiące).

Po miesiącu nie odnotowano żadnych efektów ubocznych terapii, natomiast chory zgłosił znaczne zmniejszenie dolegliwości bólowych. Po 3 miesiącach leczenia, w styczniu 2013 roku, w kontrolnym badaniu TK stwierdzono częściową remisję procesu nowotworowego oraz spadek PSA do poziomu 26,5 ng/ml (ryc. 1), a także ustąpienie dolegliwości bólowych, chory tolerował leczenie bardzo dobrze. W związku z powyższym oraz z poprawą stanu ogólnego pacjenta — stan bardzo dobry (ECOG 0) — zdecydowano o kontynuacji dotychczasowego leczenia.

W kolejnych badaniach kontrolnych po 6., 9., 12. i 15. kursie leczenia octanem abirateronu, na podstawie badań obrazowych (TK) oraz oznaczania stężenia



Rycina 1. Stężenie swoistego antygenu gruczołu krokowego (PSA) w trakcie terapii [ng/ml]

PSA stwierdzono stabilizację choroby bez istotnych klinicznie objawów toksyczności leczenia.

Obecnie pacjent kontynuuje leczenie, znajduje się w bardzo dobrym stanie ogólnym, nie wymaga przyjmowania leków przeciwbólowych, ciśnienie tętnicze utrzymuje się w granicach normy, a w kontrolnych badaniach biochemicznych nie odnotowano hepatotoksyczności. Z uwagi na poprawę w zakresie wznowy miejscowej pacjenta zakwalifikowano w grudniu 2013 roku do próby interwencji urologicznej, w wyniku której u chorego nastąpiła poprawa w zakresie oddawania moczu.

Podsumowanie

Przedstawiony wyżej przypadek stanowi pozytywny przykład skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania octanu abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w leczeniu CRPC po wcześniejszej chemioterapii. Lek charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z leczeniem cytostatykami, co ma szczególne znaczenie w przypadku starszych chorych ze współistniejącymi chorobami internistycznymi, którzy stanowią zdecydowaną większość tej populacji pacjentów [4].

Komentarz

Krzysztof Krzemieniecki

W przedstawionym opisie zwraca uwagę fakt wielu współistniejących schorzeń, które pogarszały stan ogólny chorego z zaawansowanym, opornym na kastrację rakiem

Analizując opisany przypadek i aktualne wyniki końcowe badania III fazy COU-AA-301 [mediana okresu obserwacji — 20,2 miesiąca; w grupie abirateronu mediana przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) wynosiła 15,8 miesiąca, a w grupie placebo — 11,2 miesiąca], można wnioskować, iż chory uzyska co najmniej taką samą lub większą korzyść kliniczną z leczenia abirateronem, gdyż jego PFS obecnie wynosi 15 miesięcy [5].

Piśmiennictwo

1. Tannock I.F., de Wit 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.
2. Borkowski T., Radziszewski P. (red.). Zaawansowany rak gruczołu krokowego. ER Medical, Warszawa 2013.
3. Massari F., Maines F., Modena A. i wsp. Castration resistant prostate cancer (CRPC): State of the art, perspectives and new challenges. *Anticancer Agents Med. Chem.* 2012; 13: 872–886.
4. Koletsky A.J., Guerra M.L., Kronish L. Phase II study of vinorelbine and low-dose docetaxel in chemotherapy-naïve patients with hormone-refractory prostate cancer. *Cancer J.* 2003; 9: 286–292.
5. de Bono J.S., Logothetis C.J., Fizazi K. i wsp. Abiraterone acetate (AA) plus low dose prednisone (P) improves overall survival (OS) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (MCRPC) who have progressed after docetaxel-based chemotherapy (chemo): results of COU-AA-301, a randomized double-blind placebo-controlled Phase III study. *Ann. Oncol.* 2010; 21 (supl. 8): LBA5.

prostaty. Dobra współpraca z lekarzami innych specjalności oraz zastosowanie abirateronu, charakteryzującego się dobrym profilem bezpieczeństwa spowodowały, że chory odniósł istotną korzyść kliniczną (przeżycie wolne od progresji na poziomie 15 miesięcy). Poprawa stanu ogólnego oraz dobra kontrola schorzeń współistniejących pozwalała na kontynuację skutecznej terapii onkologicznej.