

Anna Wrona, Elżbieta Senkus-Konefka

Klinika Onkologii i Radioterapii, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku

Wieloletni przebieg opornego na kastrację raka gruczołu krokowego u chorego leczonego docetakselem, kabazytakselem i octanem abirateronu

The perennial natural history of castration-resistant prostate cancer in the patient treated with docetaxel, cabazitaxel and abiraterone acetate

Adres do korespondencji:

Lek. Anna Wrona
Klinika Onkologii i Radioterapii
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne
w Gdańsku
e-mail: wronania@gmail.com

STRESZCZENIE

Rak gruczołu krokowego zajmuje w Polsce drugie pod względem częstości występowania miejsce wśród nowotworów złośliwych w populacji mężczyzn. Standardowymi metodami leczenia nowotworu we wczesnym i miejscowo zaawansowanym stadium pozostają chirurgia i radioterapia, zaś hormonoterapię stosuje się głównie w stadiach zaawansowanych. Wyzwaniem klinicznym w tej populacji chorych jest leczenie choroby w fazie oporności na kastrację (CRPC). Dostępne wówczas opcje terapeutyczne to chemioterapia (docetaksel, kabazytaksel) oraz nowe leki o działaniu hormonalnym (octan abirateronu, enzalutamid). W pracy przedstawiono wieloletni przebieg raka gruczołu krokowego u chorego leczonego sekwencyjnie wszystkimi dostępnymi metodami. Przez ostatnie 2 lata chory poddawany jest terapii octanem abirateronu, ze stabilizacją choroby, subiektywną poprawą jakości życia i jednocześnie bardzo dobrą kliniczną tolerancją leczenia.

Słowa kluczowe: rak gruczołu krokowego, oporność na kastrację, CRPC, octan abirateronu

ABSTRACT

Prostate cancer is the second most frequently diagnosed cancer of men in Poland. There are two well-established primary therapeutic modalities to manage patients with early and locally advanced prostate cancer: surgical treatment and radiotherapy. Hormonal therapy is mainly used in advanced disease. The state of castration-resistant prostate cancer remains still the main therapeutic challenge. In this clinical scenario available therapeutic options are: chemotherapy (docetaxel, cabazitaxel) and new hormonal agents (abiraterone acetate, enzalutamid). The paper presents perennial natural history of prostate cancer in the patient treated with all above mentioned therapeutic methods. For the last two years the patient has received abiraterone acetate, which was well tolerated, with the effect of disease stabilization and quality of life improvement.

Key words: prostate cancer, castration resistance, CRPC, abiraterone acetate

Onkol. Prak. Klin. 2014; 10, supl. C, C12–C15

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2014, tom 10, supl. C, C12–C15
Copyright © 2014 Via Medica
ISSN 1734–3542
www.opk.viamedica.pl

Wstęp

Rak gruczołu krokowego zajmuje w Polsce drugie pod względem częstości występowania miejsce wśród nowotworów złośliwych w populacji mężczyzn [1]. Od kilku lat obserwuje się znamienny wzrost zachorowa-

ności na ten nowotwór, co tłumaczy się wydłużeniem średniej długości życia społeczeństw oraz upowszechnieniem oznaczania stężenia swoistego antygenu gruczołu krokowego (PSA, *prostate specific antigen*) w populacji mężczyzn po 50 roku życia [1]. Mediana wieku chorych w chwili rozpoznania wynosi 68 lat, a zachorowalność roś-

nie wraz z wiekiem. Standardowymi metodami leczenia nowotworu we wczesnym i miejscowo zaawansowanym stadium pozostają chirurgia i radioterapia, zaś hormonoterapię stosuje się głównie w stadiach zaawansowanych [2–4]. Wyzwaniem klinicznym w tej populacji chorych jest leczenie choroby w fazie oporności na kastrację (CRPC, *castration-resistant prostate cancer*) [5]. Dostępne wówczas opcje terapeutyczne to chemioterapia (docetaksel, kabazytaksel) oraz nowe leki o działaniu hormonalnym (octan abirateronu, enzalutamid) [6–12].

Opis przypadku

W 1997 roku 63-letni chory zgłosił się do poradni urologicznej z powodu nasilających się w ciągu ostatnich 3 miesięcy zaburzeń mikcji o charakterze częstomoczku i nykturii. Stwierdzono powiększenie gruczołu krokowego w badaniu per rectum i badaniu ultrasonograficznym (USG) oraz podwyższone stężenie PSA (102 ng/ml). Rozpoznanie raka gruczołu krokowego potwierdzono ostatecznie na drodze biopsji transrektalnej — *adenocarcinoma prostaticae G2*. Na tym etapie nie wykonano niestety poszerzonej diagnostyki obrazowej w celu precyzyjnego określenia stopnia zaawansowania klinicznego choroby. Urolog prowadzący podjął decyzję o poddaniu chorego prostatektomii (brak szczegółowego opisu badania histopatologicznego materiału pooperacyjnego) oraz włączeniu hormonoterapii. W latach 1997–1999 chory otrzymywał flutamid w dawce dobowej 750 mg (3 × 250 mg na dzień). Pod koniec 1999 roku w badaniach laboratoryjnych obserwowano stopniowy wzrost PSA i wówczas zdecydowano o włączeniu analogu LH-RH — gosereliny (podawanej w iniekcjach co 3 miesiące) w celu uzyskania pełnej blokady androgenowej. Uzyskano odpowiedź biochemiczną — stopniowe obniżenie stężenia antygenu PSA do 25 ng/ml. W wykonanych wówczas badaniach obrazowych [tomografia komputerowa (TK) miednicy, jamy brzusznej i klatki piersiowej oraz scyntygrafia kośćca] wykluczono rozsiew nowotworu, a także obecność makroskopowej wznowy w łożu pooperacyjnej. W październiku 1999 roku decyzją konsylium urologiczno-onkologicznego zakwalifikowano chorego do teleradioterapii na obszar łoży po usuniętym gruczole krokowym w dawce 66 Gy w 33 frakcjach. W kolejnych latach obserwowano stopniowy spadek PSA: w grudniu 1999 roku — 10,83 ng/ml, w kwietniu 2000 roku — 2,46 ng/ml, we wrześniu 2000 roku — 2,46 ng/ml, w grudniu 2000 roku — 1,57 ng/ml, w czerwcu 2001 roku — 0,88 ng/ml. Kontynuowano hormonoterapię opartą na goserelinie w iniekcjach co 3 miesiące. Działaniem niepożądanym tej stosowanej przewlekłej manipulacji hormonalnej był rozwój ginekostatii. W latach 2001–2010 chory pozostawał pod opieką poradni onkologicznej, gdzie regularnie wykonywano

badania obrazowe oraz oznaczenia stężenia PSA. Na przełomie 2009/2010 roku zaobserwowano narastanie stężenia antygenu PSA, przy utrzymywaniu się kastracyjnego stężenia testosteronu (< 0,02 ng/ml), co świadczyło o przejściu choroby podstawowej w fazę oporności na kastrację. W wykonanym badaniu tomograficznym uwidoczniono obecność płynu w prawej jamie opłucnowej (warstwa do 25 mm) oraz pakietów powiększonych węzłów chłonnych (okołoortalnie, lewostronnie na poziomie wnęki nerkowej węzeł chłonny wielkości ok. 27 mm, powyżej rozwidlenia aorty, również lewostronnie pakiet powiększonych węzłów chłonnych wielkości ok. 26 mm, pakiety powiększonych węzłów chłonnych przy naczyniach biodrowych w obrębie miednicy, lewostronnie średnicy ok. 25 mm). W badaniu scyntygraficznym kośćca nie uwidoczniono ognisk patologicznego gromadzenia radioznacznika, wykluczono rozsiew do układu kostnego. Chory zgłaszał niewielkie uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, bez innych istotnych klinicznie dolegliwości. Podjęto decyzję o wdrożeniu leczenia cytostatycznego. W okresie od maja do września 2010 roku w ramach badania klinicznego chory otrzymał 6 cykli docetakselu (75 mg/m² co 3 tygodnie), prednizonu (2 razy dziennie po 5 mg doustnie) i lenalidomidu/placebo (25 mg na dobę doustnie). Leczenie powikłane było 2 epizodami gorączki neutropenicznej. Chemioterapię zakończono z powodu wzrostu PSA oraz radiologicznej progresji pod postacią powiększania się zaotrzewnowych węzłów chłonnych. Chory kontynuował hormonoterapię analogiem LH-RH z dobrą tolerancją. W maju 2011 roku pojawiła się możliwość zastosowania w ramach badania klinicznego typu *Expanded Access Protocol* (EAP) drugiej linii chemioterapii — kabazytakselu, cytostatyku z rodziny taksanów, niewykazującego oporności krzyżowej z docetakselem. W okresie od czerwca do listopada 2011 roku chory otrzymał 7 cykli kabazytakselu z prednizonem — pierwszy w dawce 25 mg/m², kolejne w dawce zredukowanej do 20 mg/m². Decyzję o redukcji dawki podjęto ze względu na wystąpienie gorączki neutropenicznej mimo zastosowania profilaktyki pegfilgrastimem. W trakcie leczenia cytostatycznego chory skarżył się na osłabienie utrudniające, a czasami wręcz uniemożliwiające wykonywanie codziennych czynności. Odpowiedź na leczenie sklasyfikowana została radiologicznie jako odpowiedź częściowa według kryteriów RECIST. Chory na własne życzenie przerwał udział w badaniu, co argumentował ogólnym zmęczeniem i logistycznymi trudnościami związanymi z dojazdem do ośrodka onkologicznego z miejsca zamieszkania. W wykonanym w styczniu 2012 roku kontrolnym badaniu tomograficznym potwierdzono pojawienie się nowych patologicznych węzłów chłonnych w miednicy mniejszej w sąsiedztwie naczyń biodrowych wspólnych lewych oraz pakietu węzłowego w okolicy zastłonowej wewnętrznej o łącznych wymiarach 65 × 23 mm. W mar-

cu 2012 roku pojawiła się możliwość leczenia octanem abirateronu w ramach badania klinicznego typu EAP. W maju 2012 roku chory rozpoczął terapię octanem abirateronu w dawce 1000 mg na dobę, w skojarzeniu z prednizonem 10 mg na dobę. W wykonanych kontrolnych badaniach tomograficznych stwierdzono częściową remisję w zakresie patologicznych węzłów chłonnych miednicy. W badaniach laboratoryjnych potwierdzono odpowiedź biochemiczną — stopniowy spadek PSA z 36 ng/ml do 13 ng/ml. Chory nie odczuwa dolegliwości bólowych, nie wymaga stosowania leków analgetycznych, bez ograniczeń podejmuje codzienne aktywności, co miesiąc dojeżdża na wizytę z odległej od Trójmiasta miejscowości, co, jak podaje, nie stanowi dla niego nadmiernego wysiłku. U chorego nie stwierdza się zespołu retencji płynów, a także znamion zaburzeń czynności wątroby i nerek, a regularnie kontrolowane wartości ciśnienia tętniczego jak do tej pory nie przekroczyły wartości referencyjnych. Występuje jedynie tendencja do hipokaliemii, korygowana doustną suplementacją. Aktualnie stwierdza się stabilizację stężenia PSA oraz zmian węzłowych w badaniach obrazowych. Chory pozostaje w dobrym stanie ogólnym (skala sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group* — 1), co 3 miesiące otrzymuje iniekcję analogu LH-RH i kontynuuje leczenie octanem abirateronu.

Dyskusja

Standardem postępowania w przypadku chorych na zaawansowanego raka prostaty jest hormonoterapia. W większości scenariuszy klinicznych skuteczność leczenia hormonalnego jest ograniczona czasowo — po okresie odpowiedzi biochemicznej dochodzi do wzrostu PSA i następnie progresji klinicznej choroby nowotworowej, przy utrzymywaniu się kastracyjnych stężeń testosteronu we krwi, co określa się mianem oporności na kastrację [5]. Mechanizm tej niewrażliwości jest wieloczynnikowy. Wynika ona głównie z pozagonadalnej syntezy androgenów, ponadto ze zmian w ekspresji receptorów steroidowych i ich powinowactwa do testosteronu, a także potencjalnie z niestabilności genetycznej nowotworu, prowadzącej do sekwencji mutacji w komórkach nowotworowych, wywołujących zmiany fenotypowe [13, 14].

Octan abirateronu jest selektywnym, nieodwracalnym inhibitorem enzymu CYP17, który uczestniczy w szlaku przemiany pregnenolonu i progesteronu do prekursorów testosteronu — dehydroepiandrosteronu (DHEA) i androstendionu. Hamowanie aktywności CYP17 skutkuje zablokowaniem syntezy androgenów w jądrach, nadnerczach i komórkach raka gruczołu krokowego.

W rejestracyjnym badaniu klinicznym COU-AA-301 potwierdzono skuteczność octanu abirateronu

u chorych na uogólnionego raka gruczołu krokowego z progresją choroby po chemioterapii pierwszej linii docetaksalem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. W grupie badanej obserwowano znamienne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia o 4–5 miesięcy, zmniejszenie dolegliwości bólowych i opóźnienie wystąpienia niepożądanych zdarzeń kostnych przy korzystnym w porównaniu z chemioterapią profilu toksyczności [8–11].

Wyniki wspomnianego badania klinicznego uzasadniły zastosowanie octanu abirateronu w przypadku omawianego chorego. Terapia octanem abirateronu przyniosła obiektywną korzyść kliniczną w postaci kontroli procesu nowotworowego (częściowa remisja, a następnie stabilizacja). Należy także podkreślić fakt subiektywnej poprawy jakości życia, stwierdzony przez chorego [15–19]. Wynika to bezpośrednio z bardzo dobrej klinicznej tolerancji octanu abirateronu, co jest szczególnie istotne u chorych po kilku liniach chemioterapii, oraz przyjaznej chorem doustnej drogi przyjmowania leku.

Optymalny bilans korzyści klinicznej i działań niepożądanych sprawia, że octan abirateronu stanowi wartościową opcję kliniczną dla chorych z rakiem gruczołu krokowego w stadium uogólnienia.

Piśmiennictwo

1. Didkowska J., Wojciechowska U., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2009 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów. Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2011.
2. Stelmach A., Potemski P. Nowotwory układu moczowo-płciowego. W: Krzakowski M., Warzocha K. (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 rok, t. 1. Via Medica, Gdańsk 2011; 335–332.
3. Heidenrich A., Bellmunt J., Bolla M. i wsp. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part I: Screening, diagnosis and treatment of clinically localised disease. *Eur. Urol.* 2011; 59: 61–71.
4. Mottet N., Bellmunt J., Bolla M. i wsp. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part II: treatment of advanced, relapsing and castration-resistant prostate cancer. *Eur. Urol.* 2011; 59: 572–583.
5. 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.
6. Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R. i wsp. TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1502–1512.
7. de Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M. i wsp. TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376: 1147–1154.
8. Attard G., Reid A.H.M., 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.
9. 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.
10. de Bono J.S., Logothetis C.J., Molina A. i wsp. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 1995–2005.
11. 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.
12. Scher H.I., Fizazi K., Saad F. i wsp. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 1187–1197.
 13. Scher H.I., Sawyers C.L. Biology of progressive, castration-resistant prostate cancer: directed therapies targeting the androgen-receptor signaling axis. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 8253–8261.
 14. Holzbeierlein J., Lal P., LaTulippe E. i wsp. Gene expression analysis of human prostate carcinoma during hormonal therapy identifies androgen-responsive genes and mechanisms of therapy resistance. *Am. J. Pathol.* 2004; 164: 217–227.
 15. Majkowicz M. Jakość życia w medycynie paliatywnej — uwagi ogólne. W: de Walden-Galuszko K., Majkowicz M. (red.). *Ocena jakości opieki paliatywnej w teorii i praktyce.* Akademia Medyczna, Gdańsk 2000; 13–14.
 16. Roila F., Cortesi E. Quality of life as primary end point in oncology. *Ann. Oncol.* 2001; 12 (supl.): S3–S6.
 17. Feld R. Endpoints in cancer clinical trials: Is there a need for measuring quality of life? *Support Care Cancer* 1995; 3: 23–27.
 18. Majkowicz M. Problemy i perspektywy oceny jakości życia w chorobie nowotworowej. W: De Walden-Galuszko K. (red.). *Psychoonkologia.* Kraków 2000; 141–149.
 19. Casali P., Licitra L., Costntini M. Quality of life assesement and clinical decision-making. *Ann. Oncol.* 1997; 8: 1207–1211.

Komentarz

Krzysztof Krzemieniecki

Autorki pokazują, jak sekwencyjne wykorzystanie trzech różnych leków pozwoliło uzyskać znaczącą ko-

rzyść kliniczną u chorego z rakiem prostaty w stadium oporności na kastrację. Abirateron zastosowany po dwóch rzutach chemioterapii nie doprowadził do istotnych powikłań leczenia, natomiast pozwolił na znaczącą poprawę jakości życia chorego.