

Łukasz Głogowski

Oddział Onkologii Klinicznej, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 4 w Bytomiu

Skuteczna kontrola objawów zaawansowanego raka gruczołu krokowego — opis pacjenta leczonego octanem abirateronu

Effective control of symptoms of advanced prostatic carcinoma — a case report of a patient treated with abiraterone acetate

Adres do korespondencji:

Lek. Łukasz Głogowski
 Oddział Onkologii Klinicznej
 Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 4
 Al. Legionów 10, 41-902 Bytom
 Tel.: +48 (32) 396 45 80
 e-mail: lglogowski@wp.pl

STRESZCZENIE

Rak prostaty jest jednym z najczęściej wykrywanych nowotworów u mężczyzn. Szczególny problem terapeutyczny stanowią chorzy na raka gruczołu krokowego w fazie oporności na kastrację — na tym etapie leczenia szczególnie nacisk należy kłaść na skuteczne kontrolowanie objawów choroby. W poniższym opisie przedstawiono przypadek chorego z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego w fazie oporności na kastrację, u którego zastosowano dwie linie leczenia, w każdym przypadku uzyskując znaczną poprawę kliniczną, przy dobrej tolerancji leczenia.

Słowa kluczowe: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację, docetaksel, octan abirateronu

ABSTRACT

Prostatic carcinoma is one of the most common malignancies in men. Patients with castration resistant prostatic carcinoma are a group of a special concern. In that phase of the disease effective control of all symptoms is crucial. In the study, the case of a patient with CRPC treated with two lines of systemic therapy is presented. The therapy was well tolerated and the condition of a patient improved.

Key words: castration resistant prostatic carcinoma, docetaxel, abiraterone acetate

Onkologia w Praktyce Klinicznej
 2015, tom 11, supl. C, C1–C4
 Copyright © 2015 Via Medica
 ISSN 1734-3542
 www.opk.viamedica.pl

Onkol. Prak. Klin. 2015; 11, supl. C, C1–C4

Wstęp

Rak gruczołu krokowego jest jednym z najczęściej wykrywanych nowotworów złośliwych u mężczyzn — w Polsce rocznie stwierdza się ponad 10 000 nowych zachorowań, co czyni raka prostaty drugim najczęściej wykrywanym nowotworem złośliwym wśród mężczyzn [1]. W przypadku rozpoznania choroby w stadium zaawansowania ograniczonego do narządu podstawą radykalnego leczenia jest leczenie operacyjne lub radioterapia [2]. Około 70% raków gruczołu krokowego wykrywanych jest w stadium zaawansowanym — w takim przypadku podstawowym leczeniem jest leczenie hormonalne, z wyko-

rzystaniem leków o działaniu antyandrogennym, kastracji chirurgicznej lub farmakologicznej (analogi LH-RH) [2, 3]. Z czasem (średnio po 2 latach), pomimo stosowania hormonoterapii i utrzymywania kastracyjnego stężenia testosteronu, hormonoterapia przestaje być skuteczna, co może wyrażać się w progresji biochemicznej [wzrost stężenia swoistego antygenu gruczołu krokowego (PSA, *prostate specific antigen*)], progresji klinicznej oraz radiologicznej [4]. Ten etap choroby określan jest mianem raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (CRPC, *castration-resistant prostatic cancer*).

W fazie oporności na kastrację zastosowanie znajdujących leki o działaniu cytostatycznym — docetaksel

w pierwszej linii leczenia oraz kabazytaksel w drugiej linii, a także leki hormonalne nowej generacji — octan abirateronu oraz enzalutamid. Skuteczność wszystkich wyżej wymienionych substancji została potwierdzona w wieloośrodkowych badaniach klinicznych III fazy [5–8]. Wykazano, że zastosowanie tych leków w fazie oporności na kastrację wydłuża czas do progresji oraz czas przeżycia całkowitego. W przypadku stosowania docetakselu, octanu abirateronu oraz enzalutamidu stwierdzono również korzystny wpływ na poprawę jakości życia.

W poniższej pracy przedstawiono przypadek chorego z wieloletnim przebiegiem raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości, u którego leczenie systemowe w fazie oporności na kastrację z wykorzystaniem docetakselu, a następnie octanu abirateronu doprowadziło do skutecznego kontrolowania objawów choroby, przy nieznacznej toksyczności leczenia.

Opis przypadku

W lutym 2010 roku 65-letni mężczyzna zgłosił się do urologa z powodu utrudnionego oddawania moczu. Ponadto pacjent zgłaszał dolegliwości bólowe kręgosłupa krzyżowego — z tego powodu zażywał niesteroidowe leki przeciwbólowe (ketoprofen, diklofenak) oraz słabe opiaty (tramadol). Pacjent nie leczył się przewlekłe z powodu innych schorzeń, w wywiadzie rodzinnym — ojciec zmarł na raka prostaty.

W badaniu *per rectum* urolog stwierdził znacznie powiększony gruczoł krokowy o wzmoczonej konsystencji. Zlecono oznaczenie stężenia PSA oraz zaplanowano biopsję prostaty. W marcu 2010 roku przeprowadzono wielopunktową przezodbytniczą biopsję stercza, pobierając 8 wycinków z obu płatów gruczołu. Uzyskano wynik badania histopatologicznego — we wszystkich biopatach stwierdzono utkanie: *adenocarcinoma* Gleason 3 + 4. Wyjściowe stężenie PSA wynosiło 811 $\mu\text{g/l}$. W celu ustalenia wstępnego zaawansowania zlecono wykonanie badania rentgenowskiego (RTG) klatki piersiowej, scyntygrafii kośćca oraz tomografii komputerowej (TK) jamy brzusznej i miednicy.

W badaniu TK jamy brzusznej uwidoczniło przerzuty do kości miednicy oraz kręgosłupa krzyżowego, nie stwierdzono rozsiewu do narządów miękkich. Badanie scyntygraficzne potwierdziło przerzuty do kości, w RTG klatki piersiowej nie odnotowano odchyłań od stanu prawidłowego.

Po kierunkiem urologa pacjent rozpoczął hormonoterapię — zdecydowano o wdrożeniu pełnej blokady androgenowej. W marcu 2010 roku włączono flutamid 3 \times 250 mg/dobę, po 4 tygodniach chory otrzymał pierwsze podanie analogu LH-RH — octan leuproreliny w dawce 22,5 mg co 3 miesiące.

Leczenie nadzorowane było przez urologa. Obserwowano stały spadek stężenia PSA, nadir (0,18 $\mu\text{g/l}$) został osiągnięty po około 6 miesiącach terapii. Zaobserwowano również niemal całkowite ustąpienie dolegliwości bólowych oraz objawów dyzurycznych. W maju 2011 roku wykonano kontrolną scyntyografię kośćca, w której stwierdzono całkowitą regresję zmian przerzutowych. Tolerancja hormonoterapii była bardzo dobra — pacjent zgłaszał niezbyt nasilone objawy wypadowe.

Kontynuowano leczenie w postaci pełnej blokady androgenowej pod stałym nadzorem urologicznym. Od grudnia 2011 roku obserwowano powolny wzrost stężenia PSA, w styczniu 2012 roku wynosiło ono 16,4 $\mu\text{g/l}$ przy kastracyjnym stężeniu testosteronu. Ponadto pacjent zgłaszał dolegliwości bólowe kręgosłupa lędźwiowego o podobnym charakterze i nasileniu jak na początku choroby. Zlecono konsultację onkologiczną. Konsultujący onkolog zlecił odstawienie flutamidu i oznaczenie PSA po 6 tygodniach. Kontrolne stężenie PSA po odstawieniu antyandrogeny wynosiło 25 $\mu\text{g/l}$. W badaniach obrazowych (scyntygrafia kośćca oraz TK jamy brzusznej i miednicy) stwierdzono progresję zmian przerzutowych w kościach.

Ze względu na progresję biochemiczną oraz radiologiczną stwierdzono fazę oporności na kastrację i pacjent został zakwalifikowany do chemioterapii, opierającej się na docetakselu 75 mg/m² co 21 dni wraz z prednizonem 10 mg/dobę. Leczenie w dawkach należnych rozpoczęto w kwietniu 2012 roku. Po 3 cyklach leczenia stwierdzono spadek stężenia PSA do wartości 4,7 $\mu\text{g/l}$ oraz poprawę kliniczną — całkowite ustąpienie dolegliwości bólowych kości. Początkowa tolerancja chemioterapii była dobra, od 6. cyklu obserwowano objawy polineuropatii G1. We wrześniu 2012 roku pacjent otrzymał 8. cykl chemioterapii, kontrolne stężenie PSA wynosiło 1,5 $\mu\text{g/l}$. Ze względu na nasilające się objawy neuropatii (utrzymujące się parestezje oraz trudności z wykonywaniem czynności precyzyjnych) zdecydowano o zakończeniu leczenia docetakselem i poddaniu chorego dalszej obserwacji. Kontrolne TK jamy brzusznej potwierdziło częściową regresję zmian przerzutowych w kośćcu.

Pacjent pozostawał pod kontrolą Poradni Onkologicznej, kontynuowano leczenie octanem leuproreliny. Od lutego 2013 roku obserwowano wzrost stężenia PSA do 18 $\mu\text{g/l}$ oraz nasilające się trudności z oddawaniem moczu. W marcu 2013 roku PSA wynosiło 30 $\mu\text{g/l}$, stężenie testosteronu było kastracyjne (19 ng/dl). Pacjent zgłaszał nasilenie dolegliwości bólowych kręgosłupa lędźwiowego, trudności z oddawaniem moczu, wymagał stałego stosowania cewnika Foleya. Utrzymywały się dyskretne objawy polineuropatii po chemioterapii. W TK jamy brzusznej i miednicy stwierdzono progresję zmian przerzutowych w kościach, znaczne powiększenie gruczołu krokowego, lewostronne wodonercze oraz przerzutowo zmienione węzły chłonne okołoaortalne.

Na oddziale urologii podjęto nieudaną próbę założenia sondy D-J do lewego moczowodu.

Wobec progresji choroby w kwietniu 2013 roku wystąpiono do Narodowego Funduszu Zdrowia z wnioskiem o refundację leczenia octanem abirateronu. Leczenie rozpoczęto w maju 2013 roku, stosując octan abirateronu w dawce 1000 mg/dobę w skojarzeniu z prednizonem 10 mg/dobę. Po pierwszym miesiącu terapii pacjent zgłosił znaczną poprawę samopoczucia — ustąpienie dolegliwości bólowych oraz poprawę w zakresie mikcji (chory nie wymagał stosowania cewnika Foleya). Nie obserwowano istotnych skutków ubocznych terapii abirateronem, po 3 miesiącach leczenia odnotowano spadek stężenia PSA do 8,4 $\mu\text{g/l}$. W wykonanym po 4 cyklach TK jamy brzusznej stwierdzono stabilizację zmian w kościach oraz nieznaczną regresję przerzutowych węzłów chłonnych.

Leczenie kontynuowano w dawce należytnej, co 28 dni oznaczono stężenie PSA, które utrzymywało się na stałym poziomie. Nie obserwowano skutków ubocznych leczenia — parametry prób wątrobowych były w normie, pacjent nie zgłaszał dolegliwości.

W styczniu 2014 roku w kontrolnym badaniu ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej opisano dwie zmiany ogniskowe w wątrobie, niewidoczne w badaniach poprzednich — z uwagi na podejrzenie progresji wstrzymano terapię octanem abirateronu do czasu wyjaśnienia charakteru zmian w wątrobie. Wykonano TK jamy brzusznej oraz rezonans magnetyczny wątroby — zmiany opisane w USG zostały ocenione jako łagodne, prawdopodobnie ogniska stłuszczenia. W lutym 2014 roku zdecydowano o kontynuacji leczenia octanem abirateronu.

Miesięczna przerwa w stosowaniu leku spowodowała wzrost stężenia PSA do wartości 14,2 $\mu\text{g/l}$. W czerwcu i we wrześniu 2014 roku wykonano kontrolne TK jamy brzusznej, które potwierdziły utrzymującą się częściową odpowiedź. W październiku 2014 roku została wykonana kontrolna scyntygrafia kośćca, w której stwierdzono stabilizację zmian przerzutowych. Chory kontynuuje leczenie w dawkach należnych. Stężenie PSA utrzymuje się na stałym poziomie, nie obserwuje się istotnych skutków ubocznych terapii, stan pacjenta jest bardzo dobry, nie zgłasza dolegliwości bólowych ani problemów z mikcją.

Dyskusja

Dążenie do maksymalnej kontroli objawów choroby oraz poprawa jakości życia choroby są jednymi z zasadniczych celów terapii systemowej zaawansowanej choroby nowotworowej. W opisanym przypadku chorego z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego w fazie

oporności na kastrację zastosowano dwie linie leczenia, w każdym przypadku uzyskując znaczną poprawę kliniczną, przy dobrej tolerancji leczenia.

W przypadku stosowania docetakselu istotnym powikłaniem, mogącym mieć potencjalnie znacznie niekorzystny wpływ na jakość życia chorego, jest polineuropatia. W zaprezentowanym przypadku objaw ten nasilił się po 7. kursie leczenia, zakończenie chemioterapii na 8 cyklach wydaje się postępowaniem optymalnym — na tym etapie leczenia uzyskano maksymalny efekt terapeutyczny i można przyjąć, że kontynuacja chemioterapii wiązałaby się z eskalacją toksyczności leczenia.

Zastosowanie octanu abirateronu w drugiej linii leczenia spowodowało skuteczną i szybką poprawę stanu klinicznego pacjenta — wycofanie się dolegliwości bólowych, brak konieczności stosowania cewnika Foleya. Należy również podkreślić wygodę stosowania leku w formie doustnej, która jest znacznie bardziej akceptowana przez pacjenta. Leczenie octanem abirateronu w zaprezentowanym przypadku jest bardzo dobrze tolerowane. Nie zaobserwowano istotnych zaburzeń w badaniach laboratoryjnych, nudności, zespołu zmęczenia czy zaburzeń sercowo-naczyniowych.

Zaprezentowany przypadek chorego z rakiem gruczołu krokowego opornego na kastrację potwierdza, że zastosowanie octanu abirateronu jest wartościową opcją terapeutyczną, która może prowadzić do regresji radiologicznej, biochemicznej i poprawy jakości życia, przy względnie niskiej toksyczności terapii.

Piśmiennictwo

1. Didkowska J., Wojciechowska U., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2010 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów. Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2012.
2. Krzakowski M., Warzocha K. i wsp. (red.) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Via Medica, Gdańsk 2013.
3. Heidenreich A., Bastian P., Bellmunt J. i wsp. EAU guidelines on prostate cancer, part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur. Urol.* 2014; 65: 124–137.
4. 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.
5. 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.
6. 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 randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376: 1147–1154.
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 study. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 983–992.
8. 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.

Komentarz

Maciej Krzakowski

Przedstawiony opis przypadku wskazuje na wartość octanu abirateronu pod względem możliwości uzyskania długotrwałej odpowiedzi oraz opanowania dolegliwości związanych z przerzutami w kościach (u chorego korzystny wpływ leczenia utrzymywał się do chwili przygotowania opisu przez około 18 miesięcy). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania octanu abirateronu są niedokrwistość z objawami zespołu wyczerpania, artralgia, retencja płynów z wystąpieniem obrzęków oraz nudności i wymioty. Octanu abirateronu nie cechuje znacząca klinicznie hepatotoksyczność — zaburzenia czynności wątroby (zwiększenie aktyw-

ności transaminaz) są jednym z rzadziej obserwowanych powikłań (wszystkie stopnie nasilenia ogółem — około 10% chorych, stopnie 3. i 4. — około 2–3% chorych) i nie stanowią przyczyny przerywania leczenia. Większe bezpieczeństwo leczenia octanem abirateronu może zapewnić unikanie jednoczesnego stosowania leków o działaniu zaburzającym prawidłowość funkcjonowania enzymatycznych układów CYP2D6 i CYP3A4 (np. wykonywane dość często u osób w starszym wieku blokery receptorów β lub trójpierścieniowe leki antydepresyjne). Stosowanie octanu abirateronu może — poza wydłużeniem czasu przeżycia — zmniejszyć dolegliwości i opóźnić konieczność korzystania z opioidów. Wspomniane efekty dotyczą zastosowania leku po wcześniejszej chemioterapii lub chorych, którzy nie otrzymywali chemioterapii w chwili wystąpienia oporności na kastrację.