

Bartosz Itrych, Bożena Sikora-Kupis

NZOZ Magodent w Warszawie

Octan abirateronu — czy tylko druga linia leczenia paliatywnego?

Abiraterone acetate — is only the second line palliative treatment?

Adres do korespondencji:

Lek. Bartosz Itrych
 NZOZ Magodent
 ul. Fieldorfa 40, 04–125 Warszawa
 e-mail: bartosz.itrych@wp.pl

STRESZCZENIE

Jednym z najczęściej spotykanych nowotworów złośliwych u mężczyzn jest rak prostaty [1]. W leczeniu radykalnym miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego znajdują zastosowanie takie metody, jak: leczenie chirurgiczne — radykalna prostatektomia oraz radioterapia [2]. W leczeniu paliatywnym zastosowanie hormonoterapii oraz chemioterapii pozwala wydłużyć czas do progresji choroby (PFS) i czas przeżycia całkowitego (OS). Hormonoterapia paliatywna pozwala uzyskać regresję biochemiczną, poprawę stanu ogólnego oraz zmniejszenie dolegliwości bólowych wywołanych nowotworem. Stosowanie rotacji antyandrogenów oraz steroidów skutkuje wydłużeniem czasu do progresji choroby. W raku gruczołu krokowego opornym na kastrację standardowym postępowaniem po niepowodzeniu leczenia docetakselem, możliwym i jedynym w Polsce jest obecnie stosowanie octanu abirateronu w drugiej linii leczenia paliatywnego [3, 4].

W opracowaniu przedstawiono dwóch mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego, u których zastosowano octan abirateronu w drugiej i piątej linii leczenia z dobrym efektem terapeutycznym.

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

ABSTRACT

One of the most common malignancies in men is prostate cancer [1]. The radical treatment of locally advanced prostate cancer are used such methods as surgery — radical prostatectomy and radiotherapy [2]. The use of hormonal therapy and palliative chemotherapy can extend the time to disease progression (PFS, progression-free survival) and overall survival (OS). Palliative hormonal therapy allows for regression biochemical improvement in general condition and reduce the pain caused by cancer. The use of anti-androgens, and steroids rotation, resulting in prolonged time to progression of the disease. In castration resistant prostate cancer to standard practice after failure of docetaxel, possible and only in Poland, is now the use of abiraterone acetate in the second line palliative treatment [3, 4].

The paper presents two cases of man with prostate cancer in the abiraterone acetate was used in the second and fifth lines of therapy with a good therapeutic effect.

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

Onkol. Prak. Klin. 2015; 11, supl. C, C5–C8

Onkologia w Praktyce Klinicznej
 2015, tom 11, supl. C, C5–C8
 Copyright © 2015 Via Medica
 ISSN 1734–3542
 www.opk.viamedica.pl

Przypadek 1

Pacjent w wieku 80 lat z podejrzeniem raka gruczołu krokowego został przyjęty do Kliniki w styczniu 2011 roku w celu poszerzenia diagnostyki onkologicznej. Wykonano badanie stężenia swoistego antygenu gruczołu krokowego (PSA, *prostate specific antigen*),

które wyniosło ponad 100 ng/ml. W przeprowadzonym ultrasonograficznym badaniu transrektalnym (TRUS, *transrectal ultrasound*) uwidoczniono podejrzone ogniska przebudowy w obu strefach obwodowych gruczołu krokowego. Następowo wykonano biopsję gruboigłową zmian, łącznie 8 bioptatów. W związku ze zgłaszanymi dolegliwościami bólowymi okolicy kręgosłupa lędź-

wiowego zlecono przeprowadzenie badania rentgenowskiego (RTG) kręgosłupa lędźwiowego, w którym stwierdzono ogniska przebudowy blastycznej. W badaniu histopatologicznym potwierdzono rozpoznanie raka gruczołu krokowego według skali złośliwości Gleasona 9 (4 + 5). W badaniu ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej oraz w badaniu radiologicznym klatki piersiowej nie stwierdzono zmian podejrzanych o złośliwość. Dodatkowo wykonano badanie scyntygraficzne kości, w którym ujawniono liczne ogniska patologicznego gromadzenia radioizotopu, obejmujące kręgosłup, miednicę, żebra, kość udową prawą. Ostatecznie ustalono stopień zaawansowania choroby według klasyfikacji TNM (*tumor, node, metastasis*) T3aNxM1b.

Chorego zakwalifikowano do paliatywnej hormonoterapii. Rozpoczęto leczenie antyandrogenem — flutamid w dawce 750 mg/dobę przez 2 tygodnie w celu uniknięcia nasilenia objawów choroby, ze względu na początkowy wzrost stężenia testosteronu (*flare-up*). Następnie wdrożono analog LH-RH (aGnRH, *gonadotropin-releasing hormone analogues*) — octan leuproreliny. Uzyskano remisję biochemiczną, najniższe stężenie PSA wyniosło 0,008 ng/ml. Uzyskano także poprawę stanu ogólnego, jak również poprawę w zakresie kontroli dolegliwości bólowych.

W październiku 2011 roku stwierdzono narastanie stężenia PSA oraz dolegliwości bólowych, wymagających zastosowania leków przeciwbólowych. Dolegliwości bólowe w wizualnej skali analogowej (VAS, *Visual Analogue Scale*) oszacowano na 7 punktów. Zastosowano chlorowodurek oksykodonu w dawce 20 mg/dobę w 2 dawkach podzielonych. Uzyskano poprawę w zakresie kontroli dolegliwości bólowych. W związku z dalszym narastaniem dolegliwości z okolicy kręgosłupa lędźwiowego pacjent w styczniu 2012 roku otrzymał radioterapię na obszar odcinka lędźwiowego. Podano fotonami X 15 MeV, 2 frakcje, po 8 Gy/g. Po zastosowaniu radioterapii uzyskano regresję dolegliwości bólowych. W związku z progresją biochemiczną i kliniczną zlecono wykonanie kontrolnych badań obrazowych: scyntygrafię kości i badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej oraz jamy brzusznej z miednicą. W scyntygrafii kości stwierdzono nowe ogniska patologicznego gromadzenia radioizotopu, natomiast w badaniu TK nie stwierdzono zmian w narządach miękkich. Stężenie PSA wyniosło 25 ng/ml.

Z powodu progresji biochemicznej pacjenta zakwalifikowano do chemioterapii docetakselem w dawce 75 mg/m² co 21 dni. Chory kontynuował leczenie analogami LH-RH. Uzyskano stabilizację biochemiczną choroby oraz poprawę stanu ogólnego. Po zakończeniu 10 kursów chemioterapii docetakselem chory pozostał w aktywnej obserwacji przez okres 6 miesięcy. W kwietniu 2013 roku stwierdzono ponownie progresję biochemiczną choroby. Stężenie PSA wyniosło 70 ng/ml.

W związku z progresją choroby podstawowej chorego zakwalifikowano w maju 2013 roku do leczenia octanem abirateronu w ramach indywidualnej zgody Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) na finansowanie leczenia. Chory otrzymał łącznie 9 kursów leczenia octanem abirateronu w dawce 1000 mg/dobę w skojarzeniu z prednizonem w dawce 10 mg/dobę, kontynuując jednocześnie leczenie analogami LH-RH. Podczas 6 pierwszych miesięcy leczenia uzyskano stabilizację biochemiczną i radiologiczną. W trakcie kolejnych 3 miesięcy zaobserwowano powolny wzrost stężenia PSA do poziomu 100 ng/ml. Dolegliwości bólowe uległy nasileniu. W badaniu scyntygrafii kości potwierdzono progresję choroby pod postacią pojawienia się kolejnych nowych ognisk patologicznego gromadzenia izotopu. Zakończono leczenie octanem abirateronu.

Wobec progresji choroby nowotworowej chorego zakwalifikowano do chemioterapii kolejnego rzutu w marcu 2014 roku. Pacjent rozpoczął leczenie gemcytabiną w monoterapii w dawce 1250 mg/m² w dniu 1. i 8. 3-tygodniowego cyklu. Uzyskano poprawę kontroli w zakresie dolegliwości bólowych oraz regresję stężenia PSA do poziomu 35 ng/ml. Łącznie podano 3 kursy z dobrą tolerancją wczesną i późną leczenia. Uzyskano stabilizację kliniczną choroby przez okres 3 miesięcy z następującą powolną progresją kliniczną i biochemiczną. Stężenie PSA wyniosło 89 ng/ml. W sierpniu 2014 roku zdecydowano o próbie reindukcji leczenia docetakselem. W związku z toksycznością hematologiczną — neutropenia w stopniu G2 według *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) oraz małopłytkowość w stopniu G3 — zdecydowano o przerwaniu chemioterapii z wykorzystaniem docetakselu po podaniu 2 kursów. Chory wyraził wolę ponownego leczenia octanem abirateronu. Biorąc pod uwagę dobrą tolerancję poprzedniego leczenia abirateronem, podjęto próbę reindukcji leczenia octanem abirateronu finansowanego ze środków własnych chorego, w związku z brakiem możliwości włączenia go do programu lekowego w ramach finansowania przez NFZ. Ponownie uzyskano stabilizację biochemiczną choroby, jak również poprawę stanu ogólnego chorego. Obecnie w badaniu scyntygraficznym stwierdza się stabilizację choroby. Aktualnie chory kontynuuje leczenie octanem abirateronu z dobrą tolerancją.

Przypadek 2

W marcu 2010 roku u 65-letniego pacjenta wdrożono diagnostykę z powodu zatrzymania moczu i pojawienia się dolegliwości bólowych okolicy kręgosłupa lędźwiowego. Na oddziale urologicznym wykonano badanie stężenia PSA, które wyniosło 15,6 ng/ml. Przeprowadzono badanie TRUS, w którym uwidoczniło zmianę w pra-

wym płacie gruczołu krokowego. Następowo wykonano biopsję gruboigłową podejrzanej zmiany. Równocześnie zlecono badanie RTG kręgosłupa lędźwiowego, na podstawie którego stwierdzono liczne ogniska przebudowy blastycznej. W badaniu histopatologicznym 6 biopłatów ze zmienionej strefy stercza potwierdzono rozpoznanie raka gruczołu krokowego według skali złośliwości Gleasona 8 (4 + 4). W badaniu USG jamy brzusznej oraz w badaniu radiologicznym klatki piersiowej nie stwierdzono istotnej patologii. Dodatkowo wykonano badanie scyntygraficzne kości, w którym ujawniono liczne ogniska patologicznego gromadzenia radioizotopu, obejmujące kręgosłup, miednicę oraz obie kości udowe. Ostatecznie ustalono stopień zaawansowania choroby według klasyfikacji TNM T2aNxM1b.

Pacjent został zakwalifikowany do paliatywnej hormonoterapii. Rozpoczęto leczenie flutamidem w dawce 750 mg/dobę przez 2 tygodnie w celu zapobiegnięcia niekorzystnemu zjawisku nasilenia objawów choroby, a następnie analogiem LH-RH — octanem leupreliny. W wyniku leczenia uzyskano remisję biochemiczną, najniższe stężenie PSA wyniosło 0,08 ng/ml. Uzyskano również poprawę stanu ogólnego, jak również poprawę w zakresie kontroli dolegliwości bólowych.

W grudniu 2011 roku stwierdzono narastanie stężenia PSA oraz dolegliwości bólowych, wymagających zastosowania leków przeciwbólowych z pierwszego stopnia drabiny analgetycznej według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*). Zastosowano niesteroidowy lek przeciwzapalny diklofenak w dawce 150 mg/dobę. W związku z dalszym narastaniem dolegliwości bólowych z okolicy kręgosłupa lędźwiowego pacjent w styczniu 2012 roku otrzymał radioterapię na obszar odcinka lędźwiowego. Podano fotonami X 15 MeV, 2 frakcje po 8 Gy/g. Po zastosowaniu radioterapii uzyskano regresję dolegliwości bólowych. W związku z progresją biochemiczną i kliniczną zlecono wykonanie kontrolnych badań obrazowych: scyntyografię kości i badanie TK klatki piersiowej oraz jamy brzusznej z miednicą. W scyntygrafii kości stwierdzono nowe ogniska patologicznego gromadzenia radioizotopu, natomiast w badaniu TK nie wykazano zmian w narządach miękkich. Stężenie PSA wynosiło 35 ng/ml.

W związku z progresją biochemiczną choroby chorego zakwalifikowano do chemioterapii docetakselem w dawce 75 mg/m² co 21 dni. Równocześnie chory kontynuował leczenie analogami LH-RH. Uzyskano kilkumiesięczną stabilizację biochemiczną choroby oraz poprawę stanu ogólnego chorego. Po zakończeniu 10 kursów chemioterapii docetakselem stwierdzono ponownie progresję biochemiczną choroby. Stężenie PSA wynosiło 70 ng/ml.

W związku z progresją choroby podstawowej chorego zakwalifikowano w grudniu 2012 roku do leczenia octanem abirateronu w ramach indywidualnej zgody NFZ na

finansowanie leczenia. Chory otrzymał łącznie 8 kursów leczenia octanem abirateronu w dawce 1000 mg/dobę w skojarzeniu z prednizonem w dawce 10 mg/dobę, kontynuując jednocześnie leczenie analogami LH-RH. Podczas 5 pierwszych miesięcy leczenia uzyskano stabilizację biochemiczną.

W trakcie kolejnych 3 miesięcy zaobserwowano powolny wzrost stężenia PSA do poziomu 110 ng/ml. Dolegliwości bólowe uległy nasileniu. W badaniu TK oraz scyntygrafii kości potwierdzono progresję choroby pod postacią pojawienia się kolejnych nowych ognisk patologicznego gromadzenia izotopu.

Zakończono leczenie octanem abirateronu. Wobec progresji choroby nowotworowej chorego zakwalifikowano do chemioterapii paliatywnej kolejnego rzutu w październiku 2013 roku. Pacjent rozpoczął leczenie gemcytabiną w monoterapii w dawce 1250 mg/m² w dniu 1. i 8. 3-tygodniowego cyklu. Uzyskano poprawę kontroli w zakresie dolegliwości bólowych oraz regresję stężenia PSA do poziomu 35 ng/ml.

Łącznie podano 4 kursy z dobrą tolerancją wczesną i późną leczenia. Uzyskano stabilizację kliniczną choroby przez okres 4 miesięcy z następową powolną progresją kliniczną i biochemiczną choroby.

W związku z brakiem możliwości kontynuacji leczenia systemowego opiekę nad chorym przekazano Hospicjum Domowemu. Pacjent zmarł 5 lipca 2014 roku.

Dyskusja

Leczenie chorych z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego w stadium oporności na kastrację stanowi wyzwanie dla współczesnej onkologii. Nie wszystkie obecnie zarejestrowane cząsteczki są dostępne w praktyce klinicznej w Polsce. Aktualnie wykorzystywane są docetaksel i octan abirateronu. Kabazytaksel (nowy chemioterapeutyk z grupy taksoidów) ze względu na negatywną opinię Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) nie jest stosowany w Polsce. Aktualna rejestracja octanu abirateronu obejmuje:

- leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie;
- leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel.

W Polsce octan abirateronu stosowany jest jedynie w przypadku leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemiote-

rapii zawierającej docetaksel. Powyższe przypadki stanowią przykład skuteczności klinicznej octanu abirateronu również w kolejnych liniach leczenia paliatywnego chorych z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego.

Komentarz

Maciej Krzakowski

Intencją autorów przedstawionego opisu było odniesienie się do zagadnienia najbardziej właściwego chronologicznie zastosowania octanu abirateronu, tzn. wykorzystania leku w ramach pierwszej lub drugiej linii leczenia chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego w stadium zaawansowanym. Obecnie dostępne informacje o charakterze naukowym przemawiają za wcześniejszym stosowaniem chemioterapii u chorych z objawami szybkiej progresji choroby i tzw. bardzo dużą masą nowotworu i/lub silnymi dolegliwościami pozostającymi w związku z nowotworem. W pozostałych sytuacjach obecny stan wiedzy uzasadnia stosowanie inhibitora syntezy androgenów (octan abirateronu) lub antagonisty re-

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. Heidenrich A., Bellmunt J., Bolla M. i wsp. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part I: screening, diagnosis and treatment of clinically localized disease. *Eur. Urol.* 2011; 59: 61–71.
3. 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.
4. Jassem J., Krzakowski M., Senkus-Konefka E., Zdrojowy R. Nowotwory układu moczowego-płciowego. *Via Medica*, Gdańsk 2013.

ceptora androgenowego (enzalutamid) z odroczeniem chemioterapii do wystąpienia niepowodzenia leczenia, przy czym nie jest wykluczona możliwość uzyskania korzyści w następstwie sekwencyjnego postępowania z udziałem octanu abirateronu i enzalutamidu. Dodatkowym kryterium — przydatnym w kwalifikowaniu chorych do leczenia octanem abirateronu — może być stan przetrwałej syntezy androgenów, co oznacza wykrywalne i stałe stężenie testosteronu. Oczywistym przeciwwskazaniem do stosowania octanu abirateronu jest wcześniejsze leczenie pochodnymi ketokonazolu. Pośrednie porównanie median czasu przeżycia do wystąpienia progresji udokumentowanej na podstawie wyników badań obrazowych wskazuje na wyraźnie większe korzyści w przypadku stosowania octanu abirateronu w pierwszej linii w porównaniu z wykorzystywaniem leku po wcześniejszej chemioterapii (mediana — odpowiednio — około 16 i 6 miesięcy).