

**Małgorzata Majecka-Kotwica**

Oddział Onkologiczny Dzienny, Powiatowy Zakład Opieki Zdrowotnej w Starachowicach

# Wieloletnia, długoterminowa terapia pacjenta z rozpoznaniem opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego

Multistage, long-term therapy for patients diagnosed with castration-resistant prostate cancer

## Adres do korespondencji:

Lek. Małgorzata Majecka-Kotwica  
 Oddział Onkologiczny Dzienny  
 Powiatowy Zakład Opieki Zdrowotnej  
 ul Radomska 70, 27-200 Starachowice  
 e-mail: majeckakotwica@o2.pl

## STRESZCZENIE

Rozsiany rak gruczołu krokowego jest chorobą niewyleczalną. Znaczący postęp odnotowano w zakresie możliwości skutecznego leczenia choroby (w szczególności postaci odpornej na kastrację) ze znacznym wydłużeniem całkowitego czasu przeżycia i czasu do progresji choroby. W pracy przedstawiono przypadek chorego z rozpoznaniem uogólnionym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u którego w trakcie terapii wykorzystano trzy linie dostępnego leczenia systemowego.

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

## ABSTRACT

Metastatic prostate cancer is an incurable disease. There has been a significant progress in the possibility of effective treatment of the disease (in particular, a castration-resistant form) with a significant prolongation of an overall survival, and prolongation of the time to progression of the disease. The paper shows the case of a patient diagnosed with metastatic castration-resistant prostate cancer who has been treated with three lines of available systemic therapy.

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

Onkol. Prak. Klin. 2015; 11, supl. C, C13–C15

Onkologia w Praktyce Klinicznej  
 2015, tom 11, supl. C, C13–C15  
 Copyright © 2015 Via Medica  
 ISSN 1734-3542  
 www.opk.viamedica.pl

## Wstęp

Rak gruczołu krokowego w Polsce stanowi 14% wszystkich złośliwych nowotworów mężczyzn (10 000 zachorowań rocznie). Najważniejszym czynnikiem ryzyka zachorowania jest wiek, ze szczytem zachorowań pomiędzy 74. a 78. rokiem życia. W populacji mężczyzn w tej grupie wiekowej stwierdza się istotne obniżenie rezerw narządowych i schorzenia współistniejące, co w istotny sposób może wpłynąć na tolerancję leczenia systemowego.

## Opis przypadku

Mężczyzna w wieku 66 lat zgłosił się do poradni urologicznej w 2008 roku z powodu zaburzeń oddawa-

nia moczu (nykturia, dolegliwości dyzuryczne), którym towarzyszyły objawy ogólne pod postacią stanów gorączkowych, osłabienia i dolegliwości bólowych kości — 3 według *Numerical Rating Scale* (NRS).

W wywiadzie odnotowano wieloletnie nadciśnienie tętnicze, dobrze kontrolowane za pomocą 3 leków hipotensyjnych: z grupy diuretyków pętlowych — indapamid, sartanów — losartan i beta-adrenolityków — bisoprolol oraz cukrzycę typu 2 wyrównaną dzięki stosowaniu leków doustnych z grupy pochodnych sulfonilomocznika — glicemipirydu i metforminy.

W wykonanej biopsji przegrodnicznej stercza rozpoznano raka gruczołu krokowego [wg Gleasona 8 (5 + 3)]. Stężenie swoistego antygenu gruczołu krokowego (PSA, *prostate specific antigen*) wynosiło 19,2 ng/ml. Na podstawie wykonanych badań ob-

razowych ustalono stopień zaawansowania CS IV (T4NxM1). W scyntygrafii kości stwierdzono obszar wzmożonego gromadzenia radioizotopu w okolicy górnej części stawu krzyżowo-biodrowego prawego oraz w górnej gałęzi lewej kości kulszowej, w trakcie dalszej diagnostyki — osteolityczną przebudowę wyżej opisanych zmian o charakterze przerzutu.

We wrześniu 2008 roku pacjent rozpoczął hormonoterapię paliatywną pełną blokadę androgenową: goserelina oraz bikalutamid, z dobrą odpowiedzią biochemiczną — minimalne stężenie PSA 0,9 ng/ml (grudzień 2008 r.) utrzymywało się do stycznia 2010 roku. Od lutego 2010 roku obserwowano stopniowy wzrost stężenia PSA — 38,9 ng/ml (maj 2010 r.) oraz narastające dolegliwości bólowe kości klatki piersiowej z bolesnością uciskową. W wykonanym w maju 2010 roku badaniu tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej i miednicy stwierdzono w VI lewym żebrze w linii pachowej ognisko hiperdensyjne, podobne ognisko w X żebrze lewym oraz IV po stronie prawej, w szyjce lewej i prawej kości udowej mogące odpowiadać przerzutom. W pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) z 18-fluorkiem sodu (18F-NaF) (czerwiec 2010 r.) potwierdzono progresję zmian przerzutowych w kościach.

Pacjent uzyskał zgodę Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) na leczenie kwasem zoledonowym od czerwca 2010 roku. Zastosowano paliatywną radioterapię — 40 Gy na obszar kości miednicy we frakcjonowaniu po 2,0 Gy dziennie z dobrą tolerancją leczenia. Uzyskano krótkotrwałą odpowiedź biochemiczną — stężenie PSA w lipcu 2010 roku wynosiło 8,9 ng/ml. W kolejnych oznaczeniach PSA odnotowano systematyczny wzrost jego stężenia — 36,22 ng/ml (wrzesień 2010 r.), stężenie testosteronu wynosiło 0,47 ng/ml. Zdiagnozowano stadium raka opornego na kastrację.

W październiku 2010 roku chory rozpoczął chemioterapię z zastosowaniem docetakselu w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> co 21 dni oraz prednizonem, kontynuując równocześnie leczenie analogami LH-RH (*luteising hormone-releasing hormone*), utrzymując kastracyjne stężenie testosteronu. Pacjent łącznie otrzymał 10 kursów chemioterapii do lutego 2012 roku z bardzo dobrą tolerancją i odpowiedzią na leczenie. Na podstawie badań obrazowych stwierdzono regresję zmian w kościach i regresję biochemiczną — stężenie PSA (luty 2011 r.) 6,11 ng/ml.

Po zakończonej chemioterapii kontynuowano leczenie analogami LH-RH oraz bisfosfonianami. Od września 2012 roku do analogów LH-RH dołączono leczenie antyandrogenami z powodu znacznego wzrostu stężenia PSA w kolejnych oznaczeniach (sierpień 2011 r. — 49,9 ng/ml, październik 2011 r. — 70,49 ng/ml). W wykonanej kontrolnej scyntygrafii kości w styczniu

2012 roku stwierdzono progresję zmian przerzutowych w kościach pod postacią nowych ognisk. Monitorowano stały wzrost stężenia PSA: 478,265 ng/ml. Kontynuowano leczenie bisfonianami i analogami LH-RH.

W marcu 2012 roku pacjent po uzyskaniu zgody NFZ rozpoczął chemioterapię: kabazytaksel 25 mg/m<sup>2</sup> co 21 dni z prednizonem. W trakcie leczenia u chorego zaobserwowano nasilenie dolegliwości bólowych kości pomimo zwiększania dawek leków przeciwbólowych — III stopień drabiny analgetycznej. W czerwcu 2013 roku w trakcie chemioterapii wystąpiło napadowe migotanie przedsionków (włączono heparyny drobnocząsteczkowe oraz lek antyarytmiczny klasy IC — propafenon (2 × 150 mg). Leczenie prowadzono w osłonie czynnikami stymulującymi tworzenie kolonii granulocytów (GCSF, *granulocyte colony-stimulating factor*) ze względu na ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej. W trakcie terapii obserwowano niedokrwistość II stopnia. Pacjent otrzymał 5 kursów chemioterapii (od marca do czerwca 2012 r.). Stężenie PSA (czerwiec 2012 r.) — 38,614 ng/ml — zatrzymywało się na stałym poziomie do października 2012 roku, kiedy to zaobserwowano wzrost — 98,45 ng/ml oraz progresję zmian przerzutowych w kościach w wykonanej scyntygrafii w listopadzie 2012 roku (nowe ogniska i powiększenie wymiarów już istniejących).

Wystąpiono do NFZ o refundację leczenia III rzutu — octanem abirateronu z prednizonem, jednocześnie kontynuując terapię agonistami LH-RH [7]. Po uzyskaniu zgody na leczenie od listopada 2012 roku pacjent rozpoczął terapię przy stężeniu PSA 153 ng/ml. W trakcie ponad 9-miesięcznego leczenia nastąpiła regresja stężenia PSA (do 56,7 ng/ml), zmniejszenie nasilenia dolegliwości bólowych z NRS 6 do NRS 2 i poprawa stanu ogólnego pacjenta. Tolerancja kliniczna podczas leczenia była bardzo dobra, pacjent nie zgłaszał żadnych objawów ubocznych towarzyszących terapii, nie odnotowano toksyczności leczenia pod postacią zespołu retencji płynów oraz wzrostu ciśnienia tętniczego [7, 8]. Leczenie kontynuowano do września 2013 roku, w tym czasie stwierdzono progresję zmian w kościach (wrzesień 2013 r. — w scyntygrafii kości zwiększenie wielkości ognisk poprzednio opisywanych oraz pojawienie się nowych) oraz biochemiczną — stężenie PSA 222,9 ng/ml.

Z powodu postępu choroby w kościach i narastania dolegliwości bólowych u pacjenta w listopadzie 2014 roku zlecono paliatywną radioterapię jedną frakcją w dawce 8 Gy na okolicę kręgosłupa Th 10–12. Pacjent pozostaje pod kontrolą Poradni Onkologicznej, Urologicznej i Kardiologicznej. W trakcie dalszej hormonoterapii stosowano blokadę androgenową, niesteroidowe antyandrogeny oraz analog gonadoliberyny (LH-RH) — octan leuproreliny.

## Dyskusja

Większość chorych na raka gruczołu krokowego to osoby w podeszłym wieku. Schorzenia współistniejące oraz przyjmowane leki mogą istotnie wpływać na tolerancję leczenia systemowego. Istotnym ograniczeniem związanym z zastosowaniem chemioterapii jest jej toksyczność.

Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację pozostaje chorobą nieuleczalną. Dlatego istotne jest sekwencyjne wykorzystanie dostępnych leków, co daje możliwość czasowego wstrzymania postępu nowotworu.

Na podstawie powyższego opisu przypadku można wnioskować, że terapia octanem abirateronu u pacjentów z rozpoznaniem opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, po niepowodzeniu leczenia docetaksem, wydłuża całkowity czas przeżycia oraz istotnie wpływa na poprawę jakości życia (biorąc pod uwagę, że jest to terapia paliatywna, której celem jest łagodzenie dolegliwości związanych z progresją nowotworu oraz zachowanie równowagi między przewidywaną korzyścią kliniczną a narażeniem na ewentualne działania niepożądane).

## Komentarz

### Maciej Krzakowski

Przedstawiony opis przebiegu leczenia chorego na raka gruczołu krokowego uzasadnia konieczność skojarzonego — wielospecjalistycznego — postępowania oraz wartość sekwencyjnego stosowania różnych możliwości leczenia systemowego w stadium uogólnionej choroby. Podczas leczenia octanem abirateronu chorego wcześniej poddanego hormonoterapii i chemioterapii uzyskano istotne zmniejszenie dolegliwości bólowych z bardzo znacznym obniżeniem stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA, *prostate-specific antygen*)

## Piśmiennictwo

1. Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global cancer statistics 2002. *CA Cancer. J. Clin.* 2005; 55: 74–108.
2. Dobruch J., Borówka A., Antoniewicz A.A., Chłosta P. Epidemiologia raka gruczołu krokowego: zmiany obserwowane w Polsce w latach 1991–2000.
3. Farkas A., Schneider D., Perrotti M., Cummings K.B., Ward W.S. National trends in the epidemiology of prostate cancer, 1973 to 1994; evidence for the effectiveness of prostate-specific antigen screening. *Urology* 1998; 52: 444–448.
4. Krzakowski M., Dziadziuszko R., Fijuth J. i wsp. (red.) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Via Medica, Gdańsk 2011.
5. 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.
6. 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.
7. de Bono J.S., Logthetics 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.
8. Attard G., Reid A.H., de Bono J.S. Abiraterone acetate is well tolerated without concomitant use of corticosteroids. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 560–561.

oraz obserwowano stabilizację zmian kostnych w badaniach obrazowych. Leczenie przerwano po okresie około 9-miesięcznego stosowania z powodu stwierdzenia progresji w badaniu obrazowym. Czas do wystąpienia progresji udokumentowanej wynikami badań obrazowych — w przypadku stosowania octanu abirateronu u chorych z rozpoznaniem zaawansowanego i opornego na kastrację raka gruczołu krokowego po wcześniejszej chemioterapii — wynosi około 6 miesięcy i jest wyraźnie krótszy od przeżycia wolnego od tzw. progresji biochemicznej (około 11 miesięcy), co uzasadnia prowadzenie starannego monitorowania przebiegu leczenia z wykorzystaniem badań obrazowych wykonywanych niezależnie od obserwacji stanu klinicznego i wartości stężenia PSA.