

**Dariusz M. Kowalski, Tomasz Jędrzejczak, Piotr Jaśkiewicz, Katarzyna Zajda, Maciej Krzakowski**

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii, Instytut w Warszawie

# Wieloletnie przeżycie chorego z pierwotnie uogólnionym rakiem gruczołu krokowego — opis przypadku

A long-term survival of 45-year old patient with primary metastatic prostate cancer — case report

## Adres do korespondencji:

lek. Dariusz M. Kowalski  
Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej,  
Centrum Onkologii, Instytut  
ul. W.K. Roentgena 5, 02-781 Warszawa  
tel.: (022) 546 28 39, faks: (022) 644 76 25  
e-mail: coval@coi.waw.pl

Onkologia w Praktyce Klinicznej  
Tom 1, nr 2, 116–119  
Copyright © 2005 Via Medica  
ISSN 1734-3542  
www.opk.viamedica.pl

## STRESZCZENIE

W pracy przedstawiono opis przypadku 45-letniego mężczyzny z uogólnionym pierwotnie rakiem gruczołu krokowego, u którego do chwili obecnej uzyskano ponad 4-letnie przeżycie pod wpływem stosowania różnych metod leczenia paliatywnego (hormonoterapia, radioterapia, chemioterapia, leczenie wspomagające).

**Słowa kluczowe:** rak gruczołu krokowego, choroba uogólniona, hormonoterapia, radioterapia, chemioterapia, leczenie wspomagające

## ABSTRACT

A long-term survival of 45-year old patient with primary metastatic prostate cancer treated with various palliative therapeutic methods (hormonotherapy, radiotherapy, chemotherapy and best supportive care) is presented.

**Key words:** prostate cancer, metastatic disease, hormonotherapy, radiotherapy, chemotherapy, best supportive care

## Wstęp

Rak gruczołu krokowego jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych występujących u mężczyzn zarówno w Polsce, jak i na świecie. W Stanach Zjednoczonych w 2004 roku rozpoznano 230 110 nowych zachorowań i 29 900 zgonów z powodu tego schorzenia [1]. Leczenie raka gruczołu krokowego zależy od stopnia zaawansowania klinicznego ocenianego na podstawie wyników badania *per rectum*, badań obrazowych (tomografii komputerowej, ultrasonografii i badania rezonansu magnetycznego) miednicy, badania histopatologicznego i oceny stężenia antygenu swoistego dla prostaty (PSA, *prostate-specific antigen*) w surowicy. Podstawową metodą leczenia chorych we

wczesnych stopniach zaawansowania pozostają leczenie chirurgiczne (radykalna prostatektomia) oraz radioterapia (teleterapia i brachyterapia). Podstawową metodą postępowania w uogólnionym raku gruczołu krokowego jest hormonoterapia (obustronna orchiektomia lub farmakologiczna supresja androgenowa lekami z grupy antagonistów receptorów androgenowych i analogami hormonu utrwalającego hormon luteinizujący [LH-RH, *luteinizing hormone-releasing hormone*]), pozwalająca uzyskać odpowiedzi trwające 18–24 miesiące [2]. Zastosowanie paliatywnej radioterapii powoduje poprawę jakości życia chorego, głównie przez zniesienie lub zmniejszenie dolegliwości bólowych, bez wpływu na całkowity czas przeżycia chorego.

## Opis przypadku

U 45-letniego chorego z powodu prawostronnego zapalenia płuc stosowano antybiotyki i kortykosteroidy. Ze względu na nawrót dolegliwości i brak efektu kolejnej antybiotykoterapii chorego skierowano do Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie. W tomografii komputerowej klatki piersiowej wykazano liczne rozsiarne zmiany drobnoguzkowe w obu płucach. Wykonano torakotomię diagnostyczną z pobraniem kilku guzków i węzłów chłonnych śródpiersia. Na podstawie badania histologicznego materiału rozpoznano utkanie raka gruczołowego o pochodzeniu z gruczołu krokowego zarówno w guzkach płuc, jak też w węzłach chłonnych z naciekaniem opłucnej i z zatorami z komórek nowotworowych w świetle naczyń chłonnych i krwionośnych. Stężenie PSA wynosiło 5000 ng/ml. Wobec potwierdzenia histopatologicznego (korelacja ze stężeniem PSA) nie wykonywano diagnostyki inwazyjnej gruczołu krokowego (biopsja aspiracyjna cienkoigłowa). W badaniu scyntygraficznym kośćca stwierdzono nieprawidłowy wychwyt znacznika w obrębie mostka oraz kręgosłupa (11. krąg piersiowy). W badaniu radiograficznym kręgosłupa wykazano przerzuty osteoblastyczno-osteolityczne w całym kręgosłupie piersiowym, szyjnym, lędźwiowym, krzyżowym, żebrach, mostku i kościach miednicy. Powyższe zmiany potwierdzono w badaniu rezonansem magnetycznym. Z innych odchyleń od normy zwracała uwagę niedokrwistość I° według skali Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), podwyższenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej oraz fosfatazy zasadowej. Stan ogólnej sprawności chorego oceniono na 70 według skali Karnofsky'ego. Chory zgłaszał silne dolegliwości bólowe kości, utratę apetytu i duszność spoczynkową. Wobec ustalenia rozpoznania uogólnionego raka gruczołu krokowego (przerzuty do kości i płuc) pacjenta przeniesiono do Kliniki Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej Centrum Onkologii, Instytutu w Warszawie, gdzie zastosowano terapię hormonalną (całkowitą blokadę androgenową). Leczenie rozpoczęto w styczniu 2001 roku od podania bikalutamidu w dawce 100 mg/d. w 2 dawkach podzielonych, a po 2 tygodniach zastosowano pierwszą iniekcję gosereliny w dawce 10,8 mg (planowany rytm 12-tygodniowy). Jednocześnie ze względu na bardzo silne dolegliwości bólowe kości wdrożono leczenie przeciwbólowe (siarczan morfiny i ketoprofen). Przeprowadzono również paliatywne napromienianie z podaniem na obszar kręgosłupa Th5–Th12 dawki 30 Gy we frakcjach po 3 Gy (Co-60). Ze względu na niedokrwistość stosowano erytropoetynę z jednoczesną suplementacją preparatem żelaza. Po pierwszym miesiącu leczenia uzyskano zdecydowaną poprawę stanu ogólnej sprawności (100 w skali Karnofsky'ego), ustąpienie duszności i odpowiedź częściową poprzez regresję zmian w płucach (potwierdzo-

ne w badaniach obrazowych). Kolejne napromienianie przeprowadzono w lutym 2001 roku, podając na obszar całego kręgosłupa szyjnego dawkę 30 Gy we frakcjach po 3 Gy. Uzyskano obniżenie stężenia PSA do 14 ng/ml i stężenia testosteronu do wartości kastracyjnych. W kwietniu 2001 roku stężenie PSA wynosiło 4,6 ng/ml, a chory nie wymagał leczenia przeciwbólowego. Zmiany guzkowe w obu płucach uległy całkowitej regresji. Niestety w okresie od czerwca do końca sierpnia 2001 roku ze względów osobistych chory przerwał zaleconą terapię. Badania wykonane w sierpniu 2001 roku wykazały pogorszenie stanu ogólnego, nasilenie dolegliwości bólowych oraz wzrost stężenia PSA do 40,1 ng/ml. Ponownie podjęto leczenie bikalutamidem oraz napromieniono kręgosłup lędźwiowy do dawki 30 Gy we frakcjach po 3 Gy, a następnie miednicę (dawka 30 Gy) i kręgosłup piersiowy w odcinku Th1–Th4 (dawka 30 Gy). W następnych miesiącach chory otrzymał również dwie dawki strontu radioaktywnego (po 4 mCi). Po 14 miesiącach trwania odpowiedzi na leczenie stwierdzono progresję choroby w postaci nowych zmian w kościach wykrytych na podstawie scyntygrafii kości wraz z podwyższeniem stężenia PSA do 185 ng/ml. Chorego zakwalifikowano do chemioterapii. Leczenie rozpoczęto w kwietniu 2002 roku. Podano docetaksel w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> w skojarzeniu z mitoksantronem w dawce 12 mg/m<sup>2</sup> w pierwszym dniu cyklu (odstęp 21-dniowy) oraz prednizon w dawce dobowej 10 mg. Po 4 cyklach chemioterapii uzyskano całkowite ustąpienie zmian w scyntygrafii kości i obniżenie stężenia PSA do wartości 8 ng/ml. Łącznie chory otrzymał 10 cykli chemioterapii. Leczenie było powikłane niedokrwistością, więc ponownie zastosowano erytropoetynę. Ze względu na kolejną progresję choroby (dolegliwości bólowe w obrębie kości, wystąpienie nowych zmian w scyntygrafii, wzrost stężenia PSA) w okresie od stycznia do czerwca 2003 roku chory otrzymał 6 cykli chemioterapii złożonej z paklitakselu w dawce 130 mg/m<sup>2</sup> (wlew 24-godzinny) w pierwszym dniu cyklu oraz estramustynę 150 mg/m<sup>2</sup> w dniach od pierwszego do piątego (cykle powtarzane co 21 dni). Zastosowano również paliatywną radioterapię mostka (dawka 20 Gy) i kości krzyżowej (dawka 20 Gy). Ponownie uzyskano obniżenie stężenia PSA do wartości prawidłowych oraz zdecydowaną poprawę stanu ogólnego chorego wraz z regresją zmian kostnych. Ze względu na kolejne progresje choroby przy jednoczesnym dobrym stanie ogólnym chorego i z uwagi na jego młody wiek podejmowano kolejne próby leczenia. Od czerwca do września 2003 roku podano 4 cykle chemioterapii z udziałem winorelbiny (30 mg/m<sup>2</sup> w pierwszym oraz ósmym dniu) w skojarzeniu z estramustyną (dawka jak poprzednio) w pierwszym dniu w odstępach 21-dniowych). Nie uzyskano obiektywnej odpowiedzi na leczenie. Następnie chory otrzymał 2 cykle chemioterapii złożonej z oksaliplatyny (125 mg/m<sup>2</sup>) i 5 fluorouracylu (1000 mg/m<sup>2</sup>)

— również bez odpowiedzi terapeutycznej. Od października 2003 roku do stycznia 2004 roku podano 6 cykli monoterapii docetakselem ( $80 \text{ mg/m}^2$ ), co początkowo pozwoliło uzyskać obniżenie stężenia PSA. Następnie doszło do ponownego jego wzrostu do wartości  $209 \text{ ng/ml}$ . W lutym 2004 roku podjęto próbę kolejnej chemioterapii według schematu złożonego z dokсорubicyny ( $20 \text{ mg/m}^2$  co 7 dni) i ketokonazolu ( $1200 \text{ mg}$  codziennie przez siedem dni) oraz hydrokortyzonu ( $50 \text{ mg}$  przez siedem dni). Po 8 tygodniach leczenia stwierdzono obniżenie stężenia PSA do wartości  $123 \text{ ng/ml}$ , czemu towarzyszyła poprawa stanu ogólnego chorego i regresja zmian w scyntygrafii kośćca. Podano w sumie 26 cykli tego leczenia do pełnej dawki kumulacyjnej dokсорubicyny (najniższe stężenie PSA wynosiło  $68 \text{ ng/ml}$ ). Leczenie było powikłane neutropenią z infekcją *Candida albicans* i *Candida glabrata* wymagającą leczenia flukonazolem. Obecnie ze względu na ponowną progresję choroby w postaci przerzutu do węzła chłonno-pachowego (potwierdzenie cytologiczne), chory od stycznia 2005 roku otrzymywał talidomid w dawce  $200 \text{ mg/m}^2$ . Po miesiącu leczenia stwierdzono obniżenie stężenia PSA o 50% wartości wyjściowej. Ze względu na ponowną infekcję *Candida glabrata* zastosowano worikonazol.

## Dyskusja

Przedstawiony opis przypadku dotyczy chorego z uogólnionym rakiem gruczołu krokowego w chwili rozpoznania (przerzuty do kości oraz płuc). Pacjenta poddano hormonoterapii z uzyskaniem krótkotrwałej odpowiedzi oraz wielokrotnej chemioterapii. Stosowano również inne metody leczenia paliatywnego — leczenie przeciwbólowe zgodnie z zaleceniami WHO (niesteroidowe leki przeciwzapalne, inhibitor cyklooksygenazy 2, tramadol, siarczan morfiny oraz fentanyl, a także leczenie wspomagające amitryptyliną, mianseryną i karbamazepiną), paliatywną radioterapię i leczenie radioizotopowe, bisfosfoniany (pamidronian, zoledronian), erytropoetynę, wielokrotną antybiotykoterapię ze względu na infekcje górnych i dolnych dróg oddechowych, leczenie heparyną frakcjonowaną z powodu mikrozatorowości płucnej (rozpoznanie na podstawie zaburzeń układu krzepnięcia, obrazu klinicznego i scyntygrafii perfuzyjnej płuc). Uzyskane wyniki można wiązać z naturalnym charakterem choroby, a także stosowaniem intensywnego leczenia wspomagającego oraz chemioterapii. Fakt 4-letniego przeżycia chorego należy interpretować w zestawieniu z zachowaniem dobrej jakości życia (pacjent nadal jest sprawny fizycznie i wykonuje pracę zawodową). Rak gruczołu krokowego należy do nowotworów hormonozależnych, co oznacza, że powinien być podatny na leczenie polegające na modyfikacji środowiska hormonalnego. W przypadku tego nowotworu najważniej-

szymi hormonami są testosteron oraz  $5\alpha$ -dihydrotestosteron. Leczenie hormonalne polega na wyeliminowaniu źródła hormonów (kastacja chirurgiczna lub farmakologiczna) lub zablokowaniu receptorów dla androgenów (antyandrogeny niesteroidowe i steroidowe). Zastosowanie hormonoterapii pierwszej linii daje szansę uzyskania odpowiedzi na leczenie u 80–90% chorych ze średnim czasem trwania odpowiedzi wynoszącym około 18 miesięcy. Leczenie hormonalne drugiej linii pozwala uzyskać efekt terapeutyczny jedynie u około 20% pacjentów ze średnim czasem trwania odpowiedzi około 6 miesięcy [2]. Wyższość całkowitej blokady androgenowej (analog gonadoliberyny lub kastacja w skojarzeniu z antyandrogenem) w stosunku do leczenia samym analogiem LH-RH lub antyandrogenem jest bardzo dyskusyjna [2]. W grupie chorych z nawrotami raka gruczołu krokowego po pierwszorazowym leczeniu korzystny efekt można uzyskać w wyniku odstawienia antyandrogeny (wskaźnik odpowiedzi 15–30%) lub zastosowania adrenalektomii farmakologicznej z wykorzystaniem hamującego działania aminoglutetymidu lub ketokonazolu na syntezę steroidów w nadnerczach (wskaźnik odpowiedzi 30–50%). W odniesieniu do chorych w okresie hormonooporności jest możliwe zastosowanie chemioterapii paliatywnej, chociaż rola chemioterapii u chorych na uogólnionego raka gruczołu krokowego pozostaje przedmiotem dyskusji.

W badaniu III fazy porównującym leczenie mitoksantronem i prednizonem ze stosowaniem samego prednizonu wykazano lepszą kontrolę dolegliwości bólowych oraz dłuższy czas trwania odpowiedzi na leczenie (48 vs. 18 tygodni) na korzyść leczenia mitoksantronem [3]. W kolejnym badaniu porównującym mitoksantron z hydrokortyzonem w stosunku do leczenia samym hydrokortyzonem wykazano u ponad 50% chorych obniżenie stężenia PSA w grupie otrzymującej oba leki w stosunku do 22% w grupie leczonej samym hydrokortyzonem. Wykazano również lepszą kontrolę dolegliwości w grupie chorych poddawanych chemioterapii, natomiast nie stwierdzono różnicy w przeżyciu całkowitym [4]. Zastosowanie estramustyny (doustnie lub dożylnie) w monoterapii pozwala uzyskać obniżenie stężenia PSA u 14–25% chorych, ale nie ma znamienego wpływu na czas przeżycia chorych [5]. Dodanie do estramustyny innych leków (etopozyd, winorelbina, paklitaksel lub docetaksel) poprawia współczynniki odpowiedzi terapeutycznych, ale nie ma danych na temat wpływu leczenia na czas przeżycia [6–12].

W ubiegłym roku przedstawiono wyniki dwóch randomizowanych badań klinicznych porównujących docetaksel z prednizonem w stosunku do standardowego schematu z udziałem mitoksantronu i prednizonu. W pierwszym z badań porównano docetaksel stosowany w dawce  $75 \text{ mg/m}^2$  co 21 dni lub w dawce  $30 \text{ mg/m}^2$  co tydzień w stosunku do mitoksantronu i prednizonu. Wykazano

dłuższy czas przeżycia w grupie chorych leczonych docetaksem (odpowiednio: 18,3, 17,4 i 16,5 miesiąca;  $p = 0,009$ ). Obniżenie stężenia PSA odnotowano u 47% chorych otrzymujących docetaxel w stosunku do 32% w grupie lezonej mitoksantronem [13].

W kolejnym badaniu przeprowadzonym przez Petrylaka i wsp. porównano docetaxel z estramustyną w stosunku do mitoksantronu z prednizonem. Również w tym badaniu wykazano dłuższe przeżycie w grupie chorych leczonych docetaksem (17,5 vs. 15,6 miesiąca;  $p = 0,02$ ). Wykazano również wydłużenie czasu do progresji choroby (6 vs. 3 miesiące;  $p = 0,001$ ) [14].

Podjęmowane są również próby łączenia docetakselu z talidomidem. W badaniu przedstawionym przez Figgę i wsp. uzyskano wyższy współczynnik odpowiedzi objektywnych na korzyść leczenia z talidomidem (53% vs. 35%) [15]. W badaniu II fazy oceniającym zastosowanie kalcitriolu w połączeniu z docetaksem wykazano obniżenie stężenia PSA u 81% chorych. Współczynnik przeżyć jednorocznych wyniósł 89%, średni czas przeżycia wyniósł 19,5 miesiąca i czas do progresji choroby — 11,4 miesiąca [16]. Obecnie prowadzone są badania kliniczne z użyciem zarówno nowych leków cytotoksycznych, jak i metod leczenia ukierunkowanego molekularnie (epotilon B, bortezomib, suramina, talidomid, atrasentan).

Znaczenie radioterapii w paliatywnym leczeniu raka gruczołu krokowego jest niepodważalne. Jest ona podstawową metodą łagodzenia dolegliwości bólowych spowodowanych przerzutami do kości oraz zmniejsza ryzyko powikłań kostnych i neurologicznych. Zastosowanie bisfosfonianów pozwala zmniejszyć częstość złamań patologicznych i ograniczyć zapotrzebowanie chorych na leki przeciwbólowe bez wpływu na czas przeżycia do progresji choroby oraz czas całkowitego przeżycia [17].

## Wnioski

Leczenie chorych z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego w stadium uogólnienia powinno być wielodyscyplinarne. Podstawowymi celami leczenia są: poprawa jakości życia chorego i wydłużenie czasu całkowitego przeżycia. Należy podkreślić, że w przedstawionym przypadku zastosowane leczenie pacjenta nie odpowiada standardowym algorytmom postępowania terapeutycznego. Opis ma na celu zwrócenie uwagi na konieczność indywidualizacji terapii, zwłaszcza w gru-

pie młodych chorych z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi, a także przedstawienie dostępnych lub będących w fazie klinicznych badań możliwości terapeutycznych.

## Piśmiennictwo

1. Jemal A., Tiwari R.C., Murray T. Cancer statistic 2004. *CA Cancer J. Clin.* 2004; 54: 8–29.
2. Martel C.L., Gumerlock P.H., Meyers F.J., Lara P.N. Jr. Current strategies in the management of hormone refractory prostate cancer. *Cancer Treat. Rev.* 2003; 29: 171–187.
3. Tannock I.F., Osoba D., Stockler M.R. i wsp. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone symptomatic hormone-resistance prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14: 1756–1764.
4. Kantoff P.W., Halabi S., Conaway M. i wsp. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 2506–2513.
5. Attivissimo L.A., Fettes J.V., Kreis W. Symptomatic improvement associated with combined estramustine and prednisone chemotherapy for metastatic prostate cancer. *Am. J. Clin. Oncol.* 1996; 19: 581–583.
6. Hudes G.R., Greenberg R., Krigel R.L. i wsp. Phase II study of estramustine and vinblastine, two microtubule targets for hormone refractory prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 1992; 10: 1754–1761.
7. Petrylak D.P., MacArthur R.B., O'Connor J. i wsp. Phase I trial of docetaxel with estramustine in androgen independent prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 958–967.
8. Hudes G.R., Nathan F.E., Khater C. i wsp. Paclitaxel plus estramustine in metastatic hormone refractory prostate cancer. *Semin. Oncol.* 1995; 22 (5, supl. 12): 41–45.
9. Mareel M.M., Storme G.A., Dragonetti D.M. i wsp. Antiinvasive activity of estramustine on malignant MO4 mouse/on DU-145 human prostate carcinoma cells in vitro. *Cancer Res.* 1988; 48: 1842–1849.
10. Pienta K.J., Redman B., Hussain M. i wsp. Phase II evaluation of oral estramustine and oral etoposide in hormone refractory adenocarcinoma of the prostate. *J. Clin. Oncol.* 1994; 12: 2005–2012.
11. Hudes G.R., Nathan F., Khater C. i wsp. Phase II trial of 96-hour paclitaxel plus oral estramustine phosphate on metastatic hormone refractory prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15: 3156–3163.
12. Tiersten A.D., Nelson C., Talbot S. i wsp. A phase II trial of docetaxel and estramustine in patients with refractory metastatic prostate carcinoma. *Cancer* 2003; 97: 537–544.
13. Tannock I.F., de Witt R., Berry W.J. i wsp. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1502–1512.
14. Petrylak D.P., Tangen C.M., Hussain M.H. i wsp. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1513–1520.
15. Figg W.D., Arlen P., Gulley J. i wsp. A randomized phase II trial of docetaxel (taxotere) plus thalidomide in advanced independent prostate cancer. *Semin. Oncol.* 2001; 28 (supl. 15): 62–66.
16. Beer T.M., Hough K.M., Garzotto M. i wsp. Weekly high-dose calcitriol and docetaxel in advanced prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 2001; 28 (supl. 15): 49–55.
17. Saad F., Gleason D.M., Murray R. i wsp. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 2002; 94: 1458–1468.