

## Bożena Sikora-Kupis

Klinika Nowotworów Układu Moczowego, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy

# Rak gruczołu krokowego

Prostate cancer

### Adres do korespondencji:

Lek. Bożena Sikora-Kupis  
 Klinika Nowotworów Układu Moczowego,  
 Centrum Onkologii — Instytut im. Marii  
 Skłodowskiej-Curie w Warszawie  
 ul. W.K. Roentgena 5, 02-781 Warszawa  
 e-mail: bsikorakupis@gmail.com

Copyright © 2019 Via Medica

ISSN 2450-1646

### STRESZCZENIE

Rak gruczołu krokowego jest najczęstszym nowotworem narządu moczowo-płciowego u mężczyzn. Wybór metody leczenia jest uzależniony od wielu czynników: stopnia zaawansowania choroby, oceny ryzyka, wieku chorego i spodziewanego czasu przeżycia. Hormonoterapia odgrywa znaczącą rolę zarówno w leczeniu uzupełniającym, jak również jako leczenie paliatywne u chorych bez możliwości leczenia radykalnego. Wprowadzenie do praktyki klinicznej nowych terapii hormonalnych znacząco wydłużyło czas przeżycia całkowitego (OS) u pacjentów z przerzutowym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego. W niniejszym opisie przedstawiono dwa przypadki pacjentów z przerzutowym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego leczonych octanem abirateronu w pierwszej linii leczenia.

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

### ABSTRACT

Prostate cancer is the most commonly diagnosed cancer of the genitourinary tract in men. The choice of treatment method depends on many factors: the severity of the disease, risk assessment, the patient's age and expected survival time. Hormonotherapy plays a significant role as well in adjuvant treatment as in palliative treatment in patients who is beyond the possibility of receiving radical treatment. The introduction of new hormonal therapies into clinical practice has significantly increased overall survival (OS) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. The presented description presents two cases of man with metastatic castration-resistant prostate cancer who were treated with abiraterone acetate in the first line of treatment.

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

## Wstęp

Rak gruczołu krokowego jest najczęstszym nowotworem narządu moczowo-płciowego u mężczyzn. Zgodnie z danymi z Krajowego Rejestru Nowotworów w 2016 roku w Polsce zanotowano 15 961 nowych przypadków [1]. Dokładne przyczyny rozwoju raka gruczołu krokowego nie są znane, natomiast wiadomo, że występowanie tego rodzaju nowotworu wiąże się przede wszystkim ze starszym wiekiem. Wybór metody leczenia jest uzależniony od wielu czynników: stopnia zaawansowania choroby, oceny ryzyka, wieku chorego i spodziewanego czasu przeżycia. Hormonoterapia odgrywa znaczącą rolę zarówno w leczeniu uzupełniającym, jak również jako leczenie paliatywne u chorych bez możliwości leczenia radykalnego. W przypadku stosowania hormonoterapii

paliatywnej średnio po 2 latach dochodzi do progresji choroby określanej jako rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (CRPC, *castration-resistant prostatic cancer*) [2]. Aktualnie wiadomo, że mimo stosowania kastracji (ADT, *androgen deprivation therapy*) postęp choroby wynika z wydzielania androgenów z kory nadnerczy, jak również same komórki nowotworowe nabywają zdolności do syntezy androgenów z cholesterolu [3]. Dochodzi również do zwiększenia ekspresji receptora androgenowego w tkankach oraz zwiększenia stężenia kofaktorów niezbędnych do wywołania pobudzenia w jądrze komórkowym. Wprowadzenie do praktyki klinicznej nowych terapii hormonalnych znacząco wydłużyło czas przeżycia całkowitego w tej grupie chorych. Pierwszym lekiem zarejestrowanym w leczeniu przerzutowego opornego na kastrację raka gruczołu krokowego

(mCRPC, *metastatic castration-resistant prostatic cancer*) był octan abirateronu.

Octan abirateronu jest lekiem, który hamuje enzymatyczną przemianę 17OH-pregnenolonu do androgenów. Hormonoterapia abirateronem jest leczeniem pozwalającym uzyskać znaczące wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) zarówno w grupie chorych przed zastosowaniem chemioterapii [4], jak również u pacjentów po leczeniu docetaksemem [5]. Bardzo ważne są wczesna identyfikacja mCRPC i właściwy dobór terapii indywidualnie dla każdego pacjenta, umożliwiające skorzystanie z jak największej liczby dostępnych terapii wydłużających przeżycie u chorych z mCRPC.

### Przypadek 1.

Pacjent od 60. roku życia regularnie raz w roku oznaczał stężenia swoistego antygenu gruczołu krokowego (PSA, *prostate specific antigen*). Początkowo wartość utrzymywała się na średnim poziomie 2 ng/ml, ale w lutym 2015 roku nastąpił wzrost do 5,8 ng/ml. Rozpoczęto diagnostykę, wykonano ultrasonograficzne badanie transrektalne (TRUS, *transrectal ultrasound*), w którym uwidoczono podejrzanego ognisko przebudowy w prawej strefie obwodowej gruczołu krokowego. Następnie wykonano biopsję gruboigłową zmian, łącznie 8 biopciatów. W badaniu histopatologicznym potwierdzono rozpoznanie raka gruczołu krokowego według skali złośliwości Gleasona 7 (4 + 3). W badaniu tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) klatki piersiowej oraz jamy brzusznej z miednicą nie stwierdzono żadnej patologii. Ostatecznie ustalono stopień zaawansowania choroby według klasyfikacji TNM (*tumor, node, metastasis* — guz, węzeł chłonny, przerzuty) T2aNxM0. Chory został zakwalifikowany do radykalnej prostatektomii z limfadenektomią zaszłonową, zabieg przeprowadzono we wrześniu 2015 roku. W materiale histopatologicznym pooperacyjnym potwierdzono raka gruczołu krokowego w stopniu złośliwości Gleasona 7, stopień zaawansowania klinicznego pT3bN0M0, naciek raka widoczny w linii cięcia na obszarze o łącznych wymiarach 0,7 cm.

Pacjenta zakwalifikowano do radioterapii uzupełniającej na łożę po gruczole krokowym, na którą nie wyraził zgody. W grudniu 2015 roku stwierdzono wzrost stężenia PSA do 12,68 ng/ml. W związku z progresją biochemiczną zlecono wykonanie kontrolnych badań obrazowych: CT klatki piersiowej i jamy brzusznej z miednicą oraz scyntyografię kości. W scyntygrafii kości stwierdzono ogniska patologicznego gromadzenia radioizotopu w kości krzyżowej, w kości biodrowej i stawie biodrowym prawym.

Chorego zakwalifikowano do paliatywnej hormonoterapii. Rozpoczęto leczenie antyandrogenem — flutamid w dawce 750 mg/dobę przez 2 tygodnie. Następnie

wdrożono analog LH-RH (aGnRH, *gonadotropin-releasing hormone analogues*) — octan leuporeliny. Uzyskano remisję biochemiczną, najniższe stężenie PSA wyniosło 0,03 ng/ml.

Od sierpnia 2017 roku stwierdzono stopniowe narastanie stężenia PSA. W sierpniu 2018 roku pojawiły się dolegliwości bólowe prawej kości biodrowej. Dolegliwości bólowe w skali numerycznej (NRS, *numerical rating scale*) oceniono na 5 punktów.

Chory otrzymał radioterapię na obszar kości krzyżowej i talerz prawej kości biodrowej fotonami X 15 MeV w dawce całkowitej 30 Gy/g. Po zastosowaniu radioterapii uzyskano całkowitą regresję dolegliwości bólowych.

W związku z dalszą progresją biochemiczną zlecono wykonanie kontrolnych badań obrazowych: scyntyografię kości i CT klatki piersiowej oraz jamy brzusznej z miednicą. W scyntygrafii kości stwierdzono powiększenie się zmiany w prawym stawie biodrowym, z zajęciem odcinka kości kulszowej, zmianę w kręgosłupie w odcinku lędźwiowym L5, w kości krzyżowej, w trzonie prawej kości biodrowej, w okolicach krzyżowo-biodrowych. W badaniu CT stwierdzono powiększenie się zmian w kośćcu, bez zmian w narządach miękkich. Stężenie PSA wynosiło 15 ng/ml.

Z powodu progresji biochemicznej pacjenta zakwalifikowano w listopadzie 2018 roku do leczenia octanem abirateronu przed chemioterapią w ramach programu lekowego finansowanego przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Chory otrzymywał octan abirateronu w dawce 1000 mg/dobę w skojarzeniu z prednizonem w dawce 10 mg/dobę, kontynuując jednocześnie leczenie analogami LH-RH. W trakcie leczenia uzyskano obniżenie stężenia PSA do 7,82 ng/ml, ze stabilizacją radiologiczną w 6. miesiącu leczenia. Od marca 2019 roku stwierdzono stopniowe narastanie stężenia PSA do wartości 17 ng/ml. W lipcu dodatkowo pojawiły się dolegliwości bólowe prawej kości biodrowej ocenione na 6 punktów w skali NRS. W badaniu scyntygrafii kości potwierdzono progresję choroby pod postacią nowych zmian patologicznego gromadzenia. Z powodu dolegliwości bólowych pacjent wymagał zastosowania leków przeciwbólowych. Zastosowano niesteroidowy lek przeciwzapalny diklofenak w dawce 200 mg/dobę. W związku z progresją choroby zakończono leczenie octanem abirateronu po 9 miesiącach leczenia.

Następnie z powodu progresji biochemicznej, klinicznej i radiologicznej pacjenta zakwalifikowano do chemioterapii docetaksemem w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> co 21 dni. Leczenie chemioterapią rozpoczęto w sierpniu 2019 roku. Wówczas stężenie PSA wynosiło 20 ng/ml. Po 2 cyklach leczenia uzyskano ustąpienie dolegliwości bólowych oraz obniżenie stężenia PSA do wartości 10 ng/ml. Aktualnie chory kontynuuje leczenie chemioterapią z dobrą tolerancją.

## Przypadek 2.

W kwietniu 2014 roku z powodu nykturii u 66-letniego pacjenta oznaczono stężenie PSA, które wyniosło 27 ng/ml. Z powodu nieprawidłowego wyniku PSA wykonano badanie TRUS, w którym uwidoczono zmianę w lewym płacie gruczołu krokowego. Następnie wykonano biopsję gruboigłową podejrzanej zmiany. W badaniu histopatologicznym 6 bioptatów ze zmienionej strefy stercza potwierdzono rozpoznanie raka gruczołu krokowego według skali złośliwości Gleasona 7 (4 + 3). W badaniu CT klatki piersiowej i jamy brzusznej z miednicą nie stwierdzono istotnej patologii. Dodatkowo wykonano badanie scyntygraficzne kości, w którym nie ujawniono patologicznego gromadzenia radioizotopu. Ostatecznie ustalono stopień zaawansowania choroby według klasyfikacji TNM T2aNxM0. W czerwcu 2014 roku wykonano zabieg radykalnej prostatektomii laparoskopowej z limfadenektomią. W badaniu histopatologicznym po zabiegu operacyjnym rak gruczołu krokowego stwierdzono: stopień złośliwości Gleasona 9 (5 + 4), stopień zaawansowania pT3aN1M0, w wielu wycinkach linia cięcia operacyjnego przechodzi przez utkanie nowotworu. Pacjent nie został zakwalifikowany do leczenia uzupełniającego radioterapią.

W lutym 2017 roku zanotowano narastanie stężenia PSA. W związku z dalszą progresją biochemiczną zlecono wykonanie kontrolnych badań obrazowych: scyntygrafię kości, CT klatki piersiowej i jamy brzusznej z miednicą oraz rezonans magnetyczny miednicy. W badaniach nie potwierdzono progresji choroby. Pacjenta zakwalifikowano 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 leuprolireliny.

W wyniku leczenia uzyskano remisję biochemiczną, najniższe stężenie PSA wyniosło 0,66 ng/ml w październiku 2018 roku. Pacjent dodatkowo zdecydował się na zabieg orchidektomii, który wykonano w październiku 2018 roku i odstawiono analog LHRH. Od stycznia 2019 roku zanotowano stopniowe narastanie stężenia PSA. Stężenie PSA w lutym tego roku wyniosło 4,02 ng/ml. W związku z progresją biochemiczną ponownie zlecono wykonanie kontrolnych badań obrazowych: scyntygrafię kości oraz CT klatki piersiowej i jamy brzusznej z miednicą. W scyntygrafii kości w porównaniu z poprzednim badaniem stwierdzono pojawienie się zwiększonego wychwytu radioizotopu w spojeniu łonowym po stronie lewej — wysokie prawdopodobieństwo zmiany przerzutowej, podejrzanego ogniska wymagało porównania w innych badaniach obrazowych. Pacjenta skierowano na badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) z oznakowaniem antygenu błony komórkowej komórek stercza (PSMA,

*prostate-specific membrane antigen*) w połączeniu z CT (PSMA-PET/CT). W badaniu opisano zmiany przerzutowe w węzłach chłonnych jamy brzusznej i miednicy oraz zmiany wtórne w obu kościach łonowych. Pacjent był w bardzo dobrym stanie ogólnym, bez objawów klinicznych. Stężenie PSA wyniosło 5,80 ng/ml.

W związku z progresją choroby podstawowej chorego zakwalifikowano do leczenia octanem abirateronu przed chemioterapią w ramach programu lekowego NFZ. Chory rozpoczął leczenie w maju 2019 roku octanem abirateronu w dawce 1000 mg/dobę w skojarzeniu z prednizonem w dawce 10 mg/dobę. Podczas 6 pierwszych miesięcy leczenia uzyskano spadek stężenia PSA do 2,04 ng/ml oraz stabilizację w badaniach obrazowych. Pacjent nie zgłaszał żadnych działań niepożądanych związanych z leczeniem. Aktualnie chory kontynuuje leczenie.

## Dyskusja

Chociaż liczba skutecznych metod leczenia w ostatnim czasie wzrosła, wciąż brakuje bezpośrednich porównań, jaka strategia postępowania jest najlepsza. Ważne jest jednak, aby decyzje dotyczące leczenia były zindywidualizowane. Wydaje się, że u pacjentów w dobrym stanie sprawności [0 wg skali *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)] bez przerzutów w narządach miękkich i bezobjawowych zastosowanie nowych antyandrogenów powinno być opcją pierwszego rzutu. Z kolei u pacjentów, u których objawy związane są z postępem choroby i wpływają na stopień sprawności, w pierwszej kolejności powinno się zastosować docetaksel — przedłużający przeżycie, a jednocześnie wpływający na poprawę kliniczną. Obecnie z Polsce istnieje możliwość stosowania octanu abirateronu przed chemioterapią oraz po niej. Przedstawione przypadki stanowią przykład skuteczności leczenia octanem abirateronu u pacjentów bezobjawowych, w dobrym stanie sprawności (ECOG 0) w pierwszej linii leczenia.

## Piśmienictwo

1. Krajowy Rejestr Nowotworów ([www.onkologia.org.pl](http://www.onkologia.org.pl)).
2. 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.
3. Ryan C.J., Smith M.R., Fizazi K. i wsp.; COU-AA-302 Investigators. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015; 16: 152–160.
4. Dillard P.R., Lin M.F., Khan S.A. Androgen-independent prostate cancer cells acquire the complete steroidogenic potential of synthesizing testosterone from cholesterol. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2008; 295: 115–120.
5. Fizazi K., Scher H.I., Molina A. i wsp.; COU-AA-301 Investigators. 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.