

Andrzej Słówek, Małgorzata Wachowiak

Kliniczny Oddział Onkologii, Dzienny Oddział Chemioterapii — Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Zielonej Górze

Długotrwała odpowiedź na leczenie octanem abirateronu u pacjenta z rozpoznaniem zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację

Prolonged response to treatment with abiraterone acetate in a patient with diagnosis of advanced metastatic castration resistant prostate cancer

Adres do korespondencji:

Lek. Andrzej Słówek
 Kliniczny Oddział Onkologii
 Dzienny Oddział Chemioterapii
 Uniwersytecki Szpital Kliniczny
 w Zielonej Górze
 ul. Zyty 26, 65-046 Zielona Góra
 e-mail: andrzej.slowek@gmail.com

Copyright © 2019 Via Medica
 ISSN 2450-1646

STRESZCZENIE

Octan abirateronu stosuje się w leczeniu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (mCRPC). Dostępny w Polsce w ramach programu lekowego jest stosowany zarówno u pacjentów poddanych wcześniejszej chemioterapii opartej na docetakselu, jak i u pacjentów niepoddanych wcześniejszej chemioterapii. W pracy opisano przypadek długotrwałego leczenia pacjenta z przerzutowym mCRPC nieleczzonego wcześniej chemioterapią, u którego zastosowanie octanu abirateronu spowodowało długotrwałą korzyść kliniczną.

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

ABSTRACT

Abiraterone acetate can be applied in metastatic castration resistant prostate cancer treatment (mCRPC). It's available in Poland within the drug program which allows to use the drug both patients with and without earlier chemotherapy.

We describe a case of long-term abiraterone acetate treatment for elder man with mCRPC diagnosis, without earlier standard chemotherapy.

Key words: castration resistant prostate cancer, abiraterone acetate, long-term survival

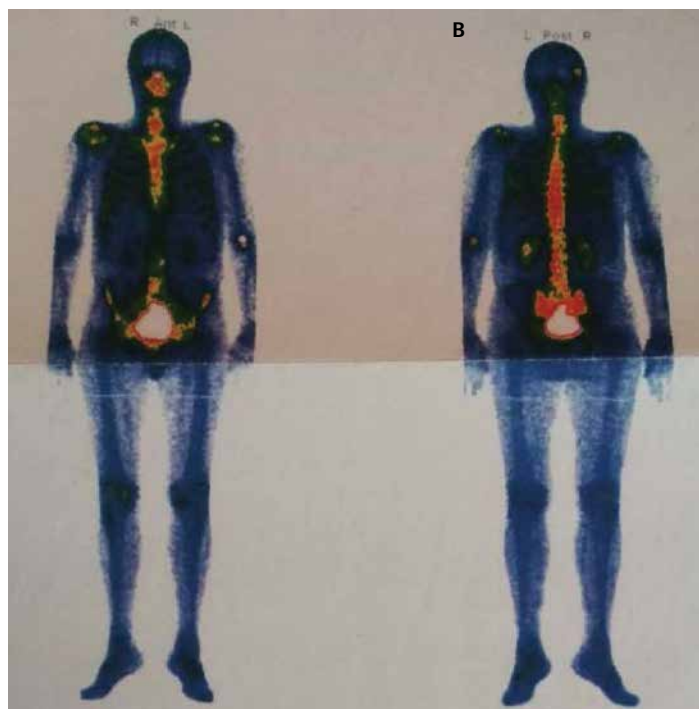
Wstęp

Rak prostaty stanowi 13% wszystkich zachorowań na nowotwory wśród mężczyzn [1]. Liczba zachorowań dynamicznie się zwiększała i w ciągu trzech dekad wzrosła prawie 5-krotnie. Większość zachorowań przypada na 7. i 8. dekadę życia. W zależności od stopnia zaawansowania w momencie rozpoznania stosowane są różne metody leczenia. We wczesnym raku prostaty są to leczenie chirurgiczne, radioterapia i leczenie farmakologiczne oparte na analogach hormonu uwalniającego gonadotropinę (LH-RH, *gonadotropin-releasing hormone*) [2], natomiast w stadium choroby przerzutowej — hormo-

noterapia oparta na analogach LH-RH, chemioterapia lub leki antyandrogenne, których przedstawicielem jest octan abirateronu.

Opis przypadku

U opisywanego pacjenta raka gruczołu krokowego rozpoznano w 2003 roku, gdy chory miał 64 lata. Rozpoznanie histopatologiczne — rak gruczołowy w stopniu złośliwości 7 w skali Gleasona (4+3), o zaawansowaniu miejscowym oznaczało kwalifikację pacjenta do leczenia farmakologicznego gosereliną, które trwało 8 lat.



Rycina 1A, B. Scyntygrafia pacjenta z kwietnia 2011 roku — pierwsza progresja obrazowa

Do miejscowej poradni onkologicznej pacjent zgłosił się po raz pierwszy w kwietniu 2011 roku, w wieku 72 lat, z powodu dolegliwości bólowych kręgosłupa lędźwiowego oraz lewego biodra. W wykonanej, zleconej przez specjalistę urologa, scyntygrafii stwierdzono zmiany przerzutowe do kręgów C7, Th1, L3–L4, do górnego bieguna prawego stawu krzyżowo-biodrowego oraz do talerza lewej kości biodrowej (ryc. 1A, B). Diagnostykę poszerzono o aktualną tomografię komputerową (CT, *computed tomography*) klatki piersiowej oraz jamy brzusznej, w których nie wykazano obecności odległych zmian przerzutowych. Pacjent z powodu dolegliwości bólowych o natężeniu w skali numerycznej (NRS, *Numerical Rating Scale*) równym 6/7, stosował tramadol z paracetamolem, osiągając zadowalający efekt. W wywiadzie, jak dotąd, był leczony jedynie z powodu przerostu gruczołu krokowego doksazosyną oraz z powodu zakrzepicy układu żył głębokich kończyn dolnych acenokumarolem.

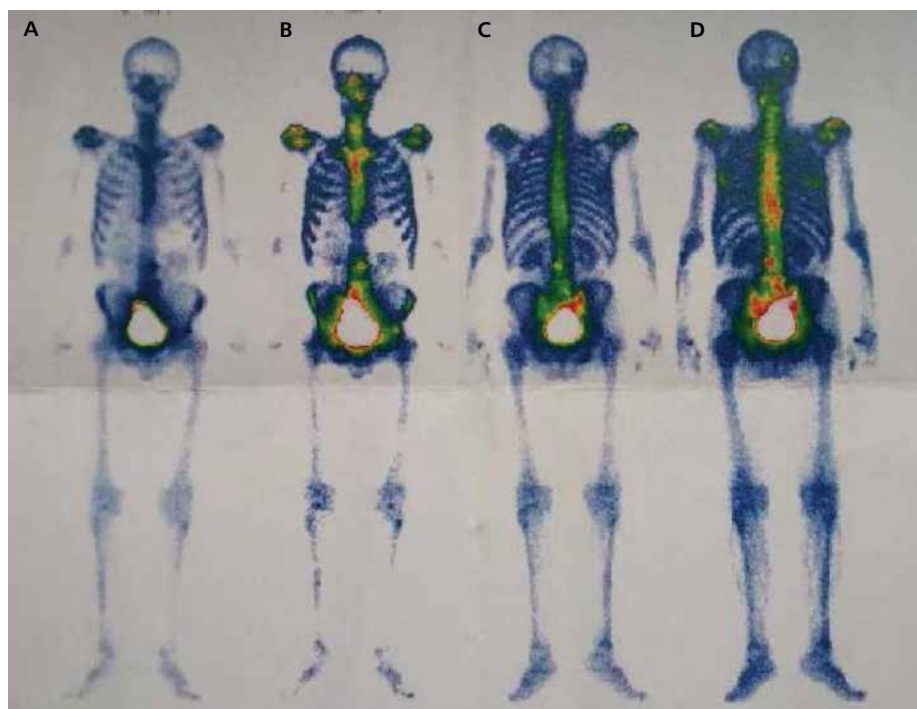
Pacjenta zakwalifikowano do leczenia radioterapią wyżej opisanych zmian w kośćcu. Chory wycofywał się ze stosowania leków przeciwbólowych ciągu około 6 miesięcy po zastosowanej radioterapii. W trakcie leczenia nadir stężenia antygenu gruczołu krokowego (PSA, *prostate-specific antigen*) wynosił 8 ng/ml.

We wrześniu 2017 roku w wieku 78 lat pacjent zgłosił się z cechami zarówno klinicznej, jak i biochemicznej progresji choroby nowotworowej. Stężenie PSA wynosiło 108 ng/ml, a w obrazie klinicznym dominowały dolegliwości bólowe kręgosłupa lędźwiowego o natężeniu

7 w NRS z poprawą po stosowaniu tramadolu z paracetamolem. Ze względu na znaczny rozrost gruczołu krokowego skutkujący zaburzeniami mikcji pacjentowi na stałe podłączono cewnik.

W październiku 2017 roku wykonano badania obrazowe: scyntygrafię układu kostnego oraz CT klatki piersiowej. W zakresie układu kostnego stwierdzono nowe ogniska przerzutowe w barkowym końcu prawego obojczyka oraz w głowie prawej kości ramiennej, które następnie poddano napromienianiu (ryc. 2 A–D). W CT klatki piersiowej stwierdzono drobne zmiany bliznowate w szczytach obu płuc oraz pojedyncze guzki w obu płucach nie większe niż 6 mm o morfologii niepokreślonej onkologicznie. W zakresie kośćca na granicy badania widoczne były ogniska osteolityczne w talerzach i trzonach kości biodrowych.

W styczniu 2018 roku pacjenta, wtedy już w wieku 79 lat, włączono do programu lekowego z zastosowaniem octanu abirateronu; wartość PSA wynosiła 153,57 ng/ml, a kastracyjne stężenie testosteronu — 0,07 ng/ml. Wyniki badań biochemiczne wykazały, że wydolność wątroby chorego mieści się w klasie A według Childa-Pugha. Stosowany dotychczas acenokumarol zastąpiono profilaktycznymi dawkami heparyny drobnocząsteczkowej. W kontrolnym badaniu echokardiograficznym serca frakcja wyrzutowa wynosiła 60%. Jednocześnie modyfikowano leczenie hormonalne i włączono preparat tryptoreliny o przedłużonym uwalnianiu w dawce 11,25 mg podawany w odstępach co 3 miesiące.



Rycina 2A–D. Scyntygrafia pacjenta z października 2017 roku — druga progresja obrazowa

W kwietniu 2018 roku w trakcie kontrolnej wizyty po 3 cyklach leczenia stwierdzono, że wartość PSA obniżyła się do 23,43 ng/ml. Po upływie 3 miesięcy leczenia pacjent nie stosował już żadnych leków przeciwbólowych. W trakcie kolejnych wizyt, na których oznaczano stężenie PSA co 3 cykle, notowano ciągłe obniżenie się jego wartości. W scyntygrafiach kośćca, wykonanych kolejno po 6., 12., 18. i 24. cyklu leczenia (listopad 2019 r.), nie odnotowano cech progresji. W trakcie leczenia, po 9 cyklach, pacjent upadł i doznał urazu wymagającego hospitalizacji — doszło do stłuczenia klatki piersiowej bez patologicznych złamań w obrębie kośćca.

Najniższe stężenie PSA odnotowano w grudniu 2018 roku, po 12 cyklach, i wynosiło wtedy 9,0 ng/ml. Od tego czasu zaczęło stopniowo narastać, osiągając obecnie (listopad 2019 r.) wartość 19,36 ng/ml. W czasie leczenia niezmiennie utrzymuje się kastracyjne stężenie testosteronu.

Obecnie pacjent liczy prawie 81 lat, a od momentu diagnozy mija prawie 17 lat. Do tej pory otrzymał 24 kursy leczenia. Pozostaje w stanie dobrej sprawności ECOG stopień 1 (ECOG — *Eastern Cooperative Oncology Group* — według mianownictwa WHO — *World Health Organisation*); zgłasza, że pierwsze 3 miesiące leczenia octanem abirateronu skutkowało wycofaniem się odczuwanych przez niego dolegliwości bólowych, a w ciągu roku terapii tym lekiem zgłasza zdecydowaną subiektywną poprawę samopoczucia. Nie doznaje obecnie żadnych powikłań stosowanej steroidoterapii

(jakość widzenia stosowna do wieku, prawidłowe wartości glikemii na czczo, prawidłowa funkcja nerek ze współczynnikiem filtracji kłębuszkowej [GFR, *glomerular filtration rate*] stosownym do wieku).

Omówienie

Ze względu na specyfikę biologiczną gruczolakoraka prostaty oraz na podstawie opisanego przypadku proces leczenia można podzielić na kilka okresów: okres od rozpoznania choroby zaawansowanej miejscowo do momentu przerzutowania (lata 2003–2011, w których opisywany pacjent nie przebywał pod opieką miejscowej poradni onkologicznej), okres stabilnej biochemicznie i klinicznie choroby przerzutowej (lata 2011–2017) oraz okres leczenia choroby przerzutowej po wznowieniu biochemicznej i klinicznej wraz z leczeniem podtrzymującym (od 2017 r. do dziś).

Octan abirateronu stanowi dobre narzędzie do przedłużenia OS w grupie chorych na zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (mCRPC, *metastatic castration resistant prostate cancer treatment*). Na podstawie badania COU-AA-302 [3] uznano, że octan abirateronu przedłuża czas wolny od progresji (PFS, *progression-free survival*) z medianą wynoszącą 11,1 miesiąca oraz przesunął czas przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) z medianą wynoszącą 33,7 miesiąca.

Na podstawie opisu niniejszego przypadku można założyć, że PFS oraz OS wydłużają się u pacjentów mniej obciążonych chorobami współistniejącymi. Na podstawie dostępnej literatury [4–6] można się przekonać, że odsetek pacjentów leczonych octanem abirateronu bez dodatkowych obciążeń internistycznych nie przekracza 30% chorych poddanych analizom.

Obecnie jednak przedmiotem licznych rozważań [7–9] staje się okres leczenia przed wystąpieniem pierwszych zmian przerzutowych. Wydłużenie okresu od pierwotnej choroby do rozwoju choroby oligo- lub metastatycznej ma znaczenie pierwszorzędowe w kontekście wydłużenia OS od momentu rozpoznania.

Rozwój diagnostyki obrazowej, w tym metod pozytonowej tomografii emisyjnej–tomografii komputerowej z podaniem błonowego antygenu specyficznego dla prostaty (PSMA-PET-CT, *prostate specific membrane antigen–positron emission tomography–computed tomography*), idzie w parze z dyskusją na temat choroby oligometastatycznej oraz tak zwanej *occult-metastatic disease* [10]. Dlatego właśnie w przypadku opisanego wyżej chorego to okres od rozpoznania choroby zaawansowanej miejscowo do pojawienia się pierwszych przerzutów (2003–2011) będzie w najbliższej przyszłości stanowił pole do dyskusji. Na horyzoncie pojawiają się nowe możliwości terapeutyczne — inhibitory receptorów androgenowych nowej generacji dla chorych na mCRPC oraz nowe możliwości diagnostyczne, takie jak PSMA-PET-CT.

Piśmiennictwo

1. Krajowy Rejestr Nowotworów . <http://onkologia.org.pl/howotwory-zlosliwe-gruczolu-krokowego-c61/> (10.12.2019).
2. Krzakowski M, Warzocha K. ed. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Via Medica, Gdańsk 2013.
3. Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. 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(10): 983–992, doi: 10.1016/S1470-2045(12)70379-0, indexed in Pubmed: 22995653.
4. Głogowski Ł. Skuteczna kontrola objawów zaawansowanego raka gruczolu krokowego — opis pacjenta leczonego octanem abirateronu. *Onkol Prak Klin.* 2015; 11(Suppl): C1–C4.
5. Boegemann M, Khaksar S, Bera G, et al. Abiraterone acetate plus prednisone for the management of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) without prior use of chemotherapy: report from a large, international, real-world retrospective cohort study. *BMC Cancer.* 2019; 19(1): 60, doi: 10.1186/s12885-019-5280-6, indexed in Pubmed: 30642291.
6. Poon DM, Chan K, Lee SH. Real-world experience with abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer. *BMC Urol.* 2016; 16(12), doi: 10.1186/s12894-016-0132-z, indexed in Pubmed: 27001043.
7. Smith MR, Saad F F, Oudard S, et al. Denosumab and bone metastasis-free survival in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time. *J Clin Oncol.* 2013; 31(30): 3800–3806, doi: 10.1200/JCO.2012.44.6716., indexed in Pubmed: 24043751.
8. Scher HI, et al. PLoS One 2015;10e0139440 [Scher HI, et al. Harnessing naturally occurring tumor immunity: a clinical vaccine trial in prostate cancer. *PLoS One.* 2010; 5(pii: e12367), doi: 10.1371/journal.pone.0012367., indexed in Pubmed: 20824184?].
9. Gartrell BA, Saad F. et al.. Managing bone metastases and reducing skeletal related events in prostate cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014; 11(6): 335–345, doi: 10.1038/nrclinonc.2014.70., indexed in Pubmed: 24821212.
10. Efsthathiou E, Smith M, Steuber T, Pinto A. The benefits of earlier treatment: identifying, treating and managing patients with nmCRPC. *GU Debates*, Budapest 2019.