

**Monika Żrebiec-Figura**

Oddział Onkologii Klinicznej z Pododdziałem Dziennym, Szpital Specjalistyczny im. L. Rydygiera w Krakowie

# Długotrwała odpowiedź na leczenie octanem abirateronu u pacjenta w podeszłym wieku

Prolonged response to treatment with abiraterone acetate in an elderly patient

## Adres do korespondencji:

Lek. Monika Żrebiec-Figura  
 Oddział Onkologii Klinicznej  
 z Pododdziałem Dziennym,  
 Szpital Specjalistyczny im. L. Rydygiera  
 w Krakowie  
 Os. Złotej Jesieni 1, 31–826 Kraków  
 tel.: +48 12 64 68 123

Copyright © 2019 Via Medica  
 ISSN 2450–1646

## STRESZCZENIE

Rak gruczołu krokowego jest drugim najczęstszym nowotworem złośliwym i piątą pod względem częstości przyczyną zgonu wśród mężczyzn na świecie. W Polsce charakteryzuje się najwyższą dynamiką wzrostu zachorowalności i od 2016 roku zajmuje pierwsze miejsce pod względem częstotliwości występowania u mężczyzn, wyprzedzając raka płuca. Niniejszy artykuł stanowi opis przypadku pacjenta w podeszłym wieku, leczonego octanem abirateronu najdłużej spośród wszystkich chorych leczonych w ośrodku autorów tej pracy. W dyskusji poruszono kwestie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania octanu abirateronu w grupie pacjentów w starszym wieku. Ponadto omówiono czynniki predykcyjne, które mogą wpływać na uzyskanie dobrej odpowiedzi na leczenie.

**Słowa kluczowe:** rak prostaty, octan abirateronu, skuteczność leczenia, podeszły wiek

## ABSTRACT

Prostate cancer is the second most common cancer and the fifth most common cause of death among men in the world. In Poland, it is characterized by the highest morbidity rate growth, and since 2016 it has been ranked first, ahead of lung cancer, in terms of frequency of occurrence in men. This article describes the case of an elderly patient treated with abiraterone acetate for the longest time among all patients treated in our center. The discussion is focused on the effectiveness and safety of abiraterone acetate use in elderly patients. Moreover, predictive factors, which may influence a good response to treatment, are discussed.

**Key words:** prostate cancer, abiraterone acetate, effectiveness, elderly

## Wstęp

Rak gruczołu krokowego jest drugim najczęstszym nowotworem złośliwym i piątą pod względem częstości przyczyną zgonu wśród mężczyzn na świecie. Zachorowalność zwiększa się z wiekiem; szacuje się, że tylko u jednego na 350 mężczyzn rak ten zostanie zdiagnozowany przed 50. rokiem życia. Współczynnik rośnie do 1 na 52 w wieku między 50 a 59 lat, a po 65. roku życia ryzyko zachorowania wynosi około 60% [1]. W Polsce nowotwór gruczołu krokowego charakteryzuje się najwyższą dynamiką wzrostu zachorowalności; szczególnie widoczne jest to w ostatniej dekadzie, a od 2016 roku zajmuje pierwsze miejsce pod względem częstotliwości

występowania u mężczyzn, wyprzedzając raka płuca. W 2016 roku rak prostaty był przyczyną 19,3% zachorowań i 9,5% zgonów [2].

Hormonoterapia jest jedną z kluczowych metod leczenia systemowego rozsianego raka prostaty, jednak u większości chorych po 2–3 latach dochodzi do progresji [3]. W przypadku oporności na kastrację (CRPC, *metastatic castration resistant prostate cancer*) można zastosować chemioterapię (docetaksel), antyandrogeny (octan abirateronu, enzalutamid) oraz rad-223. Octan abirateronu jako pierwszy zastosowano w ramach programu lekowego — 7 lat temu do leczenia mCRPC u dorosłych mężczyzn, u których choroba postępuje w trakcie chemioterapii zawierającej docetaksel lub po niej, natomiast

w listopadzie 2017 roku do leczenia mCRPC 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.

Niniejszy artykuł stanowi opis przypadku pacjenta w podeszłym wieku leczonego octanem abirateronu, najdłużej wśród wszystkich chorych leczonych w ośrodku autorów tej pracy.

## Opis przypadku

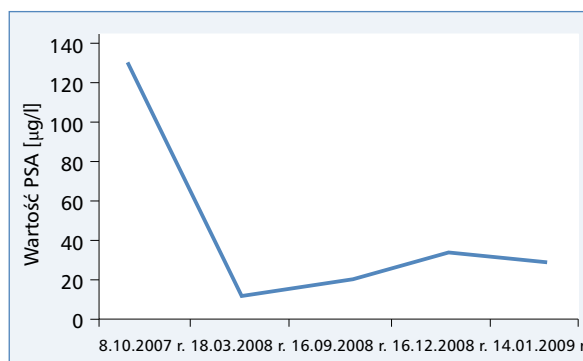
Pacjent w wieku 71 lat, z nadciśnieniem tętniczym i chorobą zwyrodnieniową stawów, w dobrym stanie ogólnym zgłosił się do poradni urologicznej z powodu podwyższonej wartości swoistego antygenu gruczołu krokowego (PSA, *prostate-specific antigen*). Biopsję gruboigłową wykonano 16 listopada 2007 roku. Potwierdzono w niej rozpoznanie raka gruczołu krokowego — *adenocarcinoma* o stopniu złośliwości 7 (4+3) w skali Gleasona. W wykonanej scyntygrafii stwierdzono rozsiew do kości. Chory początkowo był leczony w poradni urologicznej tryptoreliną i flutamidem. Z powodu wzrostu stężenia PSA 22 stycznia 2009 roku pacjenta skierowano do poradni onkologicznej z rozpoznaniem raka prostaty opornego na kastrację (ryc. 1).

Został zakwalifikowany do chemioterapii docetakselem, od 4 marca do 20 czerwca 2009 roku otrzymał 6 serii leczenia z efektem stabilizacji w badaniach obrazowych i progresji wartości PSA (ryc. 2).

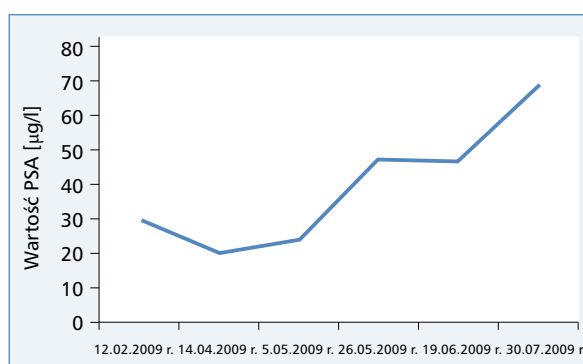
Dnia 3 listopada pacjent zgłosił się do poradni onkologicznej z własnym wynikiem PSA z 27 października 2009 r., które wzrosło do 148  $\mu\text{g/l}$ . Ze względu na wyczerpane możliwości leczenia na tym etapie (tryptorelina, flutamid, docetaksel) pozostawał pod kontrolą. Z powodu dalszego wzrostu stężenia PSA chory został zakwalifikowany do chemioterapii mitoksantronem; od 11 maja do 31 sierpnia 2010 roku otrzymał 6 serii z efektem stabilizacji w badaniach obrazowych i regresją wartości PSA (ryc. 3).

Dnia 8 lutego 2011 roku pacjent zgłosił się do poradni onkologicznej z wynikiem PSA z 1 lutego 2011 roku. Była to wartość 252,939  $\mu\text{g/l}$ . Wyznaczono termin hospitalizacji jednodniowej w Pododdziale Dziennym w celu rozważenia leczenia bikalutamidem z kastracją hormonalną. Dnia 9 marca 2011 roku podano goserelinę, a 15 marca 2011 roku rozpoczęto leczenie bikalutamidem, który chory przyjmował przez niecałe 4 lata. 13 lutego 2015 roku, ze względu na wzrost stężenia PSA do 0,9  $\mu\text{g/l}$  (najniższa wartość 0,37  $\mu\text{g/l}$ ) terapię bikalutamidem zakończono (ryc. 4).

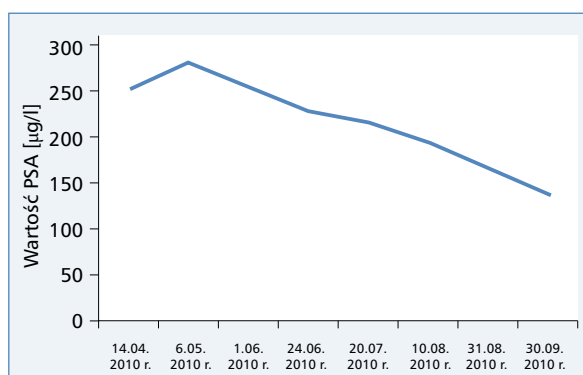
Następnie w marcu 2015 roku chory został przyjęty na oddział w celu włączenia do leczenia octanem abirateronu w ramach programu lekowego. Wówczas nie spełniał kryteriów włączenia i zdecydowano o powtó-



**Rycina 1.** Wartości swoistego antygenu gruczołu krokowego (PSA, *prostate-specific antigen*) (w  $\mu\text{g/l}$ ) podczas leczenia w poradni urologicznej

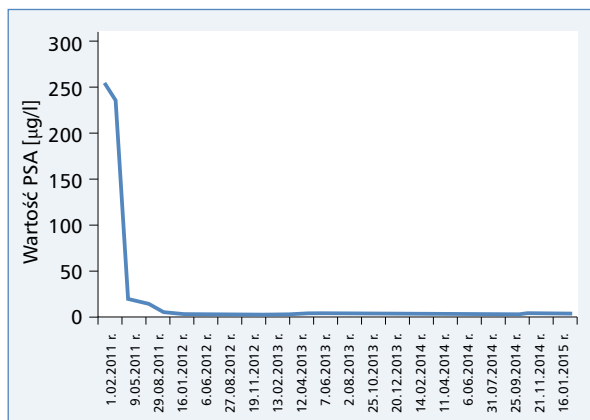


**Rycina 2.** Wartości swoistego antygenu gruczołu krokowego (PSA, *prostate-specific antigen*) (w  $\mu\text{g/l}$ ) podczas leczenia docetakselem

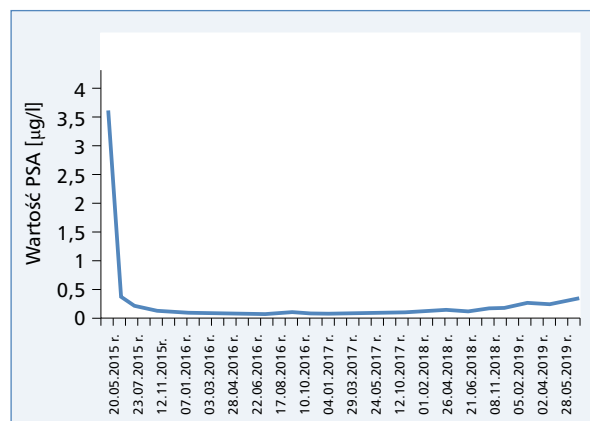


**Rycina 3.** Wartości swoistego antygenu gruczołu krokowego (PSA, *prostate-specific antigen*) (w  $\mu\text{g/l}$ ) podczas leczenia mitoksantronem

rzeeniu badań obrazowych i ponownej kwalifikacji, która odbyła się w maju 2015 roku. Pacjent rozpoczął leczenie 28 maja 2015 roku i od ponad 4 lat kontynuuje terapię z dobrą tolerancją. W badaniach obrazowych i scyntygra-



**Rycina 4.** Wartości swoistego antygenu gruczołu krokowego (PSA, *prostate-specific antigen*) (w µg/l) w trakcie leczenia bikalutamidem



**Rycina 5.** Wartości swoistego antygenu gruczołu krokowego (PSA, *prostate-specific antigen*) (w µg/l) w trakcie leczenia octanem abirateronu

fii utrzymuje się stabilizacja. Od stycznia 2019 roku jest zauważalna nieznaczna tendencja wzrostowa wartości PSA, niespełniająca kryterium progresji i wyłączenia z programu (ryc. 5). Chory jest leczony łącznie od ponad 12 lat na rozsianego raka prostaty. Obecnie ma 83 lata i pozostaje w dobrym stanie ogólnym.

## Dyskusja

Rak gruczołu krokowego jest chorobą osób starszych. W wielu badaniach klinicznych próbowano odpowiedzieć na pytanie odnośnie do skuteczności i bezpieczeństwa leczenia octanem abirateronu w populacji pacjentów w podeszłym wieku. W 2014 roku w „European Urology” ukazała się praca na ten temat u pacjentów w wieku 75 lat i starszych z mCRPC po chemioterapii docetakselem [4]. Przeanalizowano dane dotyczące

331 chorych w wieku 75 lat i starszych oraz 863 chorych poniżej 75. roku życia, których poddano randomizacji w stosunku 2:1 do leczenia octanem abirateronu w dawce 1000 mg na dobę łącznie z prednizonem w dawce 5 mg 2 razy na dobę w porównaniu ze stosowaniem placebo w połączeniu z prednizonem w dawce 5 mg 2 razy na dobę jak w ramieniu eksperymentalnym. Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie całkowite (OS, *overall survival*), a drugorzędowymi: czas do progresji PSA (TTP, *time to progression of PSA*), czas do progresji radiologicznej (rPFS, *radiographic progression-free survival*) oraz odsetek pacjentów, u których doszło do obniżenia PSA. Wykazano poprawę w zakresie OS (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] = 0,64), TTP (HR = 0,76) oraz rPFS (HR = 0,66) w grupie pacjentów starszych otrzymujących octan abirateronu. Działania niepożądane w stopniu G3/4 wystąpiły w przypadku 62% chorych starszych oraz 60% młodszych, zatem porównywalnie. We wnioskach autorzy opisanego wyżej badania kładą nacisk głównie na poprawę OS i dobrą tolerancję leczenia w obu grupach pacjentów wcześniej otrzymujących docetaksel i uznają octan abirateronu za ważną opcję terapeutyczną chorych w starszym wieku, którzy mogą nie tolerować terapii o większej toksyczności [4].

W innej pracy, opublikowanej w 2015 roku w „Journal of Geriatric Oncology” [5], oceniano skuteczność i toksyczność leczenia octanem abirateronu i docetakselem u pacjentów powyżej 80. roku życia chorych na mCRPC oraz u młodszych chorych. Analizie poddano 116 mężczyzn leczonych octanem abirateronu, spośród których 29% przekroczyło 80. rok życia, oraz 378 otrzymujących docetaksel, wśród których odsetek starszych chorych wyniósł 13%. W przypadku leczenia octanem abirateronu nie stwierdzono statystycznie znamiennych różnic w odniesieniu do odsetka odpowiedzi PSA, czasu do progresji biochemicznej, całkowitego czasu przeżycia (OS) czy toksyczności między grupami. Podobne wyniki osiągnięto u pacjentów leczonych docetakselem, wykazano jednak znamienne statystyczną różnicę dotyczącą ryzyka wystąpienia gorączki neutopenicznej u chorych starszych — 16% w porównaniu z 7%, a różnicę tę obserwowano mimo częstszego stosowania mniejszych niż standardowe dawek chemioterapii czy cotygodniowego schematu u pacjentów w wieku ponad 80 lat [5]. W pracy tej potwierdzono porównywalną skuteczność leczenia octanem abirateronu u chorych młodszych i starszych oraz lepszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z chemioterapią, zwłaszcza u pacjentów powyżej 80. roku życia.

Omawiając problematykę leczenia osób w podeszłym wieku należy także zwrócić uwagę na choroby współistniejące, zwłaszcza dotyczące układu sercowo-naczyniowego, które występują najczęściej. W 2015 roku w „American Journal of Clinical Oncology” opublikowano pracę dotyczącą bezpieczeństwa stosowania octanu abirateronu

u 51 chorych obciążonych kardiologicznymi czynnikami ryzyka, takimi jak nadciśnienie tętnicze (41%), choroba niedokrwienna serca (12%), arytmia (6%), dyslipidemia (18%) czy hiperglikemia (30%) [6]. Wszyscy pacjenci otrzymywali wcześniej co najmniej dwie linie hormonalnej oraz chemioterapię docetakselem. Mediana PFS wyniosła 5,1 miesiąca, a współczynnik kontroli PSA oszacowano na 64%. Nie obserwowano toksyczności 3. ani 4. stopnia, natomiast spośród działań niepożądanych 1. i 2. stopnia najczęściej obserwowano zatrzymanie płynów (18%), zmęczenie (15%) i nadciśnienie tętnicze (16%). Wydaje się zatem, że octan abirateronu jest bezpieczną i dobrze tolerowaną opcją terapeutyczną nawet dla pacjentów ze współistniejącymi chorobami układu sercowo-naczyniowego czy obciążonych podwyższonym ryzykiem ich wystąpienia [6].

Powyższy opis przypadku charakteryzuje ponadprzeciętnie długa odpowiedź na leczenie zarówno octanem abirateronu, jak i bikalutamidem. Podobnie jak w innych nowotworach badacze próbują zidentyfikować czynniki predykcyjne uzyskania dobrej odpowiedzi na leczenie, aby lepiej kwalifikować chorych na raka prostaty do nowoczesnych terapii. W 2015 roku w „Anticancer Research” opublikowano pracę, w której zidentyfikowano trzy potencjalne niezależne czynniki predykcyjne odpowiedzi na octan abirateronu — stan ogólny, wyjściowe stężenie hemoglobiny oraz długość odpowiedzi na terapię antyandrogenową (ADT, *androgen deprivation therapy*), przy czym ostatniego z nich nigdy wcześniej nie opisywano jako czynnik predykcyjny u chorych na mCRPC i wymaga dalszych badań [7].

W 2016 roku włoscy badacze opublikowali pracę, której celem było wytypowanie klinicznych czynników predykcyjnych długotrwałej odpowiedzi na octan abirateronu definiowanej jako ekspozycja na lek przez ponad 12 miesięcy [8]. Przeanalizowano 143 pacjentów lecz-

nych w 24 ośrodkach; wszyscy byli wcześniej poddani chemioterapii docetakselem. Średnia długość leczenia wyniosła 20 miesięcy. W analizie wieloczynnikowej tylko skala Gleasona i wartość PSA okazały się czynnikami predykcyjnymi długotrwałej odpowiedzi na leczenie octanem abirateronu. Co ciekawe, ani rozpoznanie rozsiewu w momencie włączenia leczenia, ani obecność przerzutów w narządach trzewnych nie wpływały na długość odpowiedzi, co sugeruje, że te podgrupy chorych mogą odnieść znaczną korzyść kliniczną z zastosowania octanu abirateronu [8].

## Piśmiennictwo

1. Rawla P. Epidemiology of prostate cancer. *World J Oncol.* 2019; 10(2): 63–89, doi: 10.14740/wjon1191, indexed in Pubmed: 31068988.
2. Krajowy Rejestr Nowotworów. [http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory\\_2016.pdf](http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2016.pdf) (27.11.2019).
3. Harris WP, Mostaghel EA, Nelson PS, et al. Androgen deprivation therapy: progress in understanding mechanisms of resistance and optimizing androgen depletion. *Nat Clin Pract Urol.* 2009; 6(2): 76–85, doi: 10.1038/ncpuro1296, indexed in Pubmed: 19198621.
4. Mulders PFA, Molina A, Marberger M, et al. Efficacy and safety of abiraterone acetate in an elderly patient subgroup (aged 75 and older) with metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel-based chemotherapy. *Eur Urol.* 2014; 65(5): 875–883, doi: 10.1016/j.eururo.2013.09.005, indexed in Pubmed: 24099659.
5. Leibowitz-Amit R., Templeton A.J., Alibhai S.M. i wsp. Efficacy and toxicity of abiraterone and docetaxel in octogenarians with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J. Geriatr. Oncol.* 2015; 6 (1): 23–28; doi: 10.1016/j.jgo.2014.09.183.
6. Procopio G, Grassi P, Testa I, et al. Safety of abiraterone acetate in castration-resistant prostate cancer patients with concomitant cardiovascular risk factors. *Am J Clin Oncol.* 2015; 38(5): 479–482, doi: 10.1097/COC.0b013e3182a790ce, indexed in Pubmed: 24064757.
7. Afshar M, Al-Alloosh F, Pirrie S, et al. Predictive factors for response to abiraterone in metastatic castration refractory prostate cancer. *Anticancer Res.* 2015; 35(2): 1057–1063, indexed in Pubmed: 25667494.
8. Verzoni E, De Giorgi U, Derosa L, et al. Predictors of long-term response to abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a retrospective cohort study. *Oncotarget.* 2016; 7(26): 40085–40094, doi: 10.18632/oncotarget.9485, indexed in Pubmed: 27223078.