

Magdalena Sikora-Skrabaka^{1,2}, Łukasz Głogowski¹, Ewa Nowakowska-Zajdel^{1,2}

¹Oddział Onkologii Klinicznej, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 4 w Bytomiu

²Katedra Profilaktyki Chorób Metabolicznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Trudności w ocenie skuteczności leczenia raka gruczołu krokowego opornego na kastrację octanem abirateronu

Difficulties with assessment of treatment effectiveness of castration-resistant prostate cancer with abiraterone acetate

Adres do korespondencji:

Lek. Magdalena Sikora-Skrabaka
 Oddział Onkologii Klinicznej
 Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 4
 w Bytomiu
 Al. Legionów 10, 41-902 Bytom
 tel.: 32 396 45 80
 e-mail: magda_sikora19@wp.pl

Copyright © 2019 Via Medica
 ISSN 2450-1646

STRESZCZENIE

Obecnie w Polsce rak gruczołu krokowego stanowi pierwszą przyczynę zachorowań na nowotwory złośliwe u mężczyzn. Szczególnym wyzwaniem jest leczenie raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (CRPC). W ostatnim czasie zastosowanie w tym stadium nowych leków hormonalnych (octan abirateronu i enzalutamid) pozwoliło na znaczne wydłużenie czasu do progresji oraz przeżycia całkowitego. W pracy przedstawiono opis przypadku chorego leczonego z powodu CRPC octanem abirateronu przed chemioterapią oraz trudności, jakie onkolog może napotkać w trakcie oceny skuteczności leczenia.

Słowa kluczowe: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację, octan abirateronu, PSA, 'flare-up syndrome'

ABSTRACT

Nowadays in Poland prostate cancer is the most common cause of cancer in men. Treatment of castration-resistant prostate cancer (CRPC) is particularly challenging. Introduction of novel hormonal drugs like abiraterone acetate or enzalutamid allowed to extend progression free survival and overall survival.

This article presents a case report of patient suffering from CRPC treated with abiraterone acetate before chemotherapy and analysis of difficulties with assessment of response to treatment.

Key words: castration-resistant prostate cancer, abiraterone acetate, prostate-specific antigen, flare-up phenomenon

Wstęp

Według najnowszych danych, dostępnych w Krajowym Rejestrze Nowotworów, na raka gruczołu krokowego w 2016 roku w Polsce zachorowało 15 961 mężczyzn, co plasuje ten nowotwór na pierwszym miejscu wśród wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn i stanowi 19% zachorowań [1]. Zwiększenie częstości występowania raka gruczołu krokowego w populacji zmusza do szczególnego zainteresowania zarówno wczesną diagnostyką, jak i leczeniem. Wybór optymalnego sposobu terapii jest szczególnie ważny w tej grupie chorych, ponieważ pozwala na uzyskanie długoletniego przeży-

cia bez objawów klinicznych choroby. W przypadku rozpoznania raka gruczołu krokowego ograniczonego do narządu chorym proponuje się aktywną obserwację (jeśli prognozowane przeżycie związane z chorobami współwystępującymi wynosi < 10 lat) albo jedną z metod leczenia radykalnego — chirurgię lub radioterapię [2]. Podstawą leczenia zaawansowanego raka gruczołu krokowego jest terapia antyandrogenowa pod postacią kastracji chirurgicznej lub farmakologicznej z wykorzystaniem agonistów hormon uwalniający gonadotropinę (*LH-RH, gonadotropin-releasing hormone*) i antyandrogenów [2, 3]. Udowodniono, że w pierwszej linii leczenia przerzutowego raka gruczołu krokowego jednoczesowa

hormono- i chemioterapia jest skuteczniejsza od samej hormonoterapii, powodując wydłużenie zarówno czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) jak i przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) [4].

Mimo stosowania leczenia hormonalnego i utrzymania kastracyjnego stężenia testosteronu dochodzi do progresji choroby, która wyraża się wzrostem wartości swoistego antygenu gruczołu krokowego (PSA, *prostate-specific antigen*), progresją kliniczną lub radiologiczną. W przypadku zaistnienia wymienionych wyżej czynników rozpoznaje się raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (CRPC, *castration resistant prostate cancer*) [5]. W tej fazie choroby stosuje się chemioterapię (docetaksel) lub hormonoterapię drugiego rzutu opartą na enzalutamidzie lub octanie abirateronu [2, 3]. Wybór metody leczenia zależy od stanu ogólnego pacjenta, chorób współwystępujących oraz objawów klinicznych.

Do oceny skuteczności leczenia zaawansowanego raka gruczołu krokowego (w tym CRPC) wykorzystuje się badania obrazowe i monitorowanie stężenia PSA w surowicy. Na początku terapii zdarza się wzrost wartości PSA, po którym następuje jego obniżenie, co jest wynikiem odpowiedzi na zastosowane leczenie. Zjawisko to, nazywane „PSA flare-up” jest dobrze znane u chorych leczonych hormonoterapią analogami LH-RH oraz chemioterapią [6, 7], ale występuje także podczas terapii octanem abirateronu [8, 9].

W pracy przedstawiono opis przypadku chorego na zaawansowanego CRPC octanem abirateronu w skojarzeniu z prednizonem przed chemioterapią. Szczegółnej analizie poddano zmiany wartości stężeń PSA, w tym zjawiska *flare-up* oraz wyniki badań obrazowych w relacji z obrazem klinicznym.

Opis przypadku

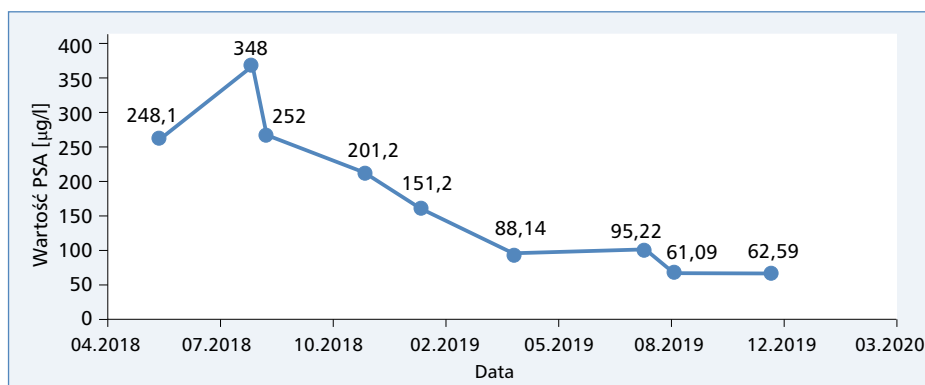
Dnia 9 stycznia 2017 roku pacjent w wieku 69 lat został przyjęty na oddział urologii z powodu podwyższonego do 127 ng/ml stężenia PSA. Chory zgłaszał jedynie niewielkie problemy z mikcją, poza tym nie skarżył się na inne dolegliwości. W trakcie hospitalizacji wykonano biopsję gruczołu krokowego, w której potwierdzono rozpoznanie gruczolakoraka gruczołu krokowego o stopniu złośliwości 7 w skali Gleasona (3+4). Wykonano badania obrazowe w celu ustalenia zaawansowania choroby. W tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) jamy brzusznej uwidoczniono wówczas podejrzaną radiologicznie węzły chłonne w sąsiedztwie wewnętrznych naczyń biodrowych po stronie lewej oraz okołoaortalne. W badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej–tomografii komputerowej (PET-CT, *positron emission tomography–computed tomography*) potwierdzono rozsiew raka gruczołu krokowego do węzłów

chłonnych miednicy i zaotrzewnowych. Pacjenta konsultowano w Zakładzie Radioterapii Instytutu Onkologii w Gliwicach, jednak ze względu na zaawansowanie choroby odstąpiono od leczenia napromienianiem. Chory pozostawał pod opieką poradni urologicznej, w której otrzymywał hormonoterapię w postaci całkowitej blokady androgenowej (analog LH-RH + antyandrogen) z dobrym efektem pod postacią obniżenia stężenia PSA do 30 µg/l.

Na pierwszą wizytę w poradni onkologicznej pacjent zgłosił się 2 marca 2018 roku. Chorego skierował prowadzący urolog ze względu na progresję biochemiczną celem rozważenia leczenia systemowego. Konsultujący onkolog zalecił wykonanie aktualnej TK jamy brzusznej i miednicy, której wynik nasunął podejrzenie rozsiewu procesu nowotworowego do układu kostnego oraz zlecono ocenę stężenia PSA w surowicy — 50,71 µg/l. Był to pierwszy zaobserwowany wzrost powyżej nadiru, jeszcze niespełniający kryteriów progresji. Biorąc pod uwagę powyższe czynniki pacjenta skierowano do badania scyntygraficznego oraz zalecono kolejne oznaczenie PSA. W wykonanej scyntygrafii kości potwierdzono rozsiew raka gruczołu krokowego do kości, obserwowano także wzrost wartości PSA do 190,4 µg/l. Stężenie testosteronu wynosiło 12,62 ng/dl (poziom kastracyjny). Postawiono rozpoznanie raka gruczołu krokowego opornego na kastrację. Ze względu na bardzo dobry stan ogólny pacjenta (ZUBROD 0), brak dolegliwości związanych z chorobą, zdecydowano o rozpoczęciu leczenia w ramach programu lekowego Ministerstwa Zdrowia „Leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego octanem abirateronu przed stosowaniem chemioterapii”.

Pacjent rozpoczął leczenie octanem abirateronu w dawce 1000 mg na dobę w skojarzeniu z prednizonem w dawce 10 mg/dobę od 8 czerwca 2018 roku. Wyjściowe stężenie PSA wynosiło 248,1 µg/l. Chory nie zgłaszał żadnych dolegliwości, w tym dolegliwości bólowych, a spośród obciążeń stwierdzono jedynie występowanie lezonego i dobrze kontrolowanego nadciśnienia tętniczego.

Podczas pierwszej kontroli biochemicznej w sierpniu 2018 roku stwierdzono wzrost stężenia PSA do 348 µg/l, w związku z czym wstrzymano terapię i zlecono kontrolne badanie markera za 7 dni. Kontrolna wartość PSA wynosiła 252 µg/l; chory nie spełniał kryteriów progresji biochemicznej, a w związku z tym zdecydowano o wznowieniu leczenia w ramach programu lekowego. W kolejnych oznaczeniach obserwowano stopniowe obniżenie stężenia PSA (z 201,2 µg/l do 151,2 µg/l). W terminie 9. cyklu pacjent zgłosił się z wynikiem badania scyntygraficznego, w którym opisano cechy dyskretnej progresji, nie uwidoczniono jednak nowych zmian w kośćcu — zaistniała sytuacja nie spełniała zatem kryteriów progresji radiologicznej.



Rycina 1. Stężenie swoistego antygenu gruczołu krokowego (PSA, prostate-specific antigen) (w $\mu\text{g/l}$) w trakcie terapii

Chory pozostawał w dobrym stanie sprawności, nie zgłaszał żadnych objawów, nie obserwowano także toksyczności leczenia. Po zestawieniu obrazu klinicznego i biochemicznego wydawało się, że pacjent odnosi korzyść z obecnej terapii, ponadto nie spełniał kryteriów wyłączenia z programu lekowego, w związku z czym leczenie kontynuowano.

W terminie 12. cyklu chory zgłosił się z wynikiem badania CT jamy brzusznej, w którym stwierdzono powiększenie węzłów chłonnych w porównaniu z badaniem z marca 2018 roku. Jednak ze względu na to, że obecny obraz radiologiczny zmian porównano z obrazowaniem wykonanym 3 miesiące przed rozpoczęciem leczenia (w momencie włączenia pacjenta do programu lekowego CT nie wykonywano ze względu na brak wskazań klinicznych), badanie CT uznano za wstępne i zalecono kontrolę za 3 miesiące. Dodatkowo obserwowano dalsze obniżenie wartości PSA do $88,14 \mu\text{g/l}$, pacjent nadal czuł się dobrze, nie zgłaszał dolegliwości. Biorąc pod uwagę całość obrazu klinicznego, ponownie zdecydowano o kontynuacji leczenia.

W terminie 14. cyklu zaobserwowano wzrost wartości ciśnienia tętniczego (RR) do 170/100 mm Hg, bez objawów klinicznych. Po zastosowanym leczeniu doraźnym uzyskano normalizację wartości RR, chorego skierowano jednak na konsultację kardiologiczną (rozpoznano obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory, cechy przewlekłej niewydolności serca). Konsultujący kardiolog zmodyfikował leczenie nadciśnienia tętniczego, ale nie stwierdził przeciwwskazań do kontynuowania hormonoterapii.

W kolejnych oznaczeniach stężenie PSA sukcesywnie się obniżało, a w kolejnej ocenie tomograficznej stwierdzono zmniejszenie zmian węzłowych o około 20% (obraz spełniał kryteria stabilizacji wg RECIST).

Pacjent jest leczony. Do tej pory otrzymał 20 cykli terapii w należnych dawkach — przez cały okres leczenia pozostaje w dobrym stanie sprawności (ZUBROD 0), nie zgłasza występowania działań niepożądanych,

parametry wartości wskaźników wątrobowych i wartości RR utrzymują się w normie. Ostatnia wizyta kontrolna odbyła się 20 listopada 2019 roku. Wówczas w badaniu CT stwierdzono stabilizację choroby według RECIST, stężenie PSA wynosiło $62,59 \mu\text{g/l}$ (ryc. 1).

Omówienie

Wybór optymalnego schematu postępowania terapeutycznego u chorych na CRPC jest bardzo istotny. Z jednej strony należy wziąć pod uwagę skuteczność stosowanych leków, z drugiej zaś ich działania niepożądane. W zaprezentowanym przypadku ze względu na bardzo dobry stan ogólny chorego, niewystępowanie objawów wtórnych, brak istotnych chorób dodatkowych jako leczenie pierwszego rzutu w stadium oporności na kastrację wybrano hormonoterapię zgodnie z zapisami programu lekowego octanem abirateronu.

Podczas analizy przedstawionego wyżej przypadku szczególną uwagę należy zwrócić na to, jak ważna w prowadzeniu leczenia pacjentów jest korelacja wyników badań laboratoryjnych i obrazowych z występującym u chorego stanem klinicznym. W przedstawionym opisie podczas pierwszej oceny biochemicznej zaobserwowano wzrost stężenia PSA, co już na początku leczenia mogło nasuwać podejrzenie nieskuteczności octanu abirateronu u opisywanego chorego. W toku dalszego postępowania wątpliwości co do sensu kontynuowania obecnej linii leczenia budziły także wyniki badań obrazowych — CT i scyntygrafii. Jednak żaden z tych czynników nie spełniał kryteriów progresji radiologicznej i biochemicznej, u chorego nie występowały także objawy klinicznej progresji czy istotnych działań niepożądanych stosowanego leczenia, wobec czego terapię kontynuowano. Decyzja ta okazała się słuszna, ponieważ z czasem obserwowano obniżenie wartości PSA oraz stabilizację choroby w badaniach obrazowych. Obserwowany na początku leczenia wzrost stężenia PSA mógł wynikać ze zjawiska PSA

flare-up opisywanego w piśmiennictwie nawet u 10% chorych leczonych octanem abirateronu [8, 9]. Dlatego tak ważne jest co najmniej 3-krotne udokumentowanie wzrostu wartości PSA w odstępie co najmniej 7 dni, zanim stwierdzi się progresję biochemiczną [10] i uzna leczenie za nieskuteczne.

U opisanego chorego interesujący jest także fakt, że przez cały okres leczenia nie zgłosił on pojawienia się istotnych działań niepożądanych, poza jednorazowym wzrostem RR, który szybko udało się opanować po modyfikacji farmakoterapii nadciśnienia tętniczego.

Pacjent pozostaje w bardzo dobrym stanie sprawności, a obecnie korzyść kliniczna w postaci PFS wynosi 17 miesięcy.

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U, Czaderny K, Ciuba A. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2016 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów. Centrum Onkologii — Instytut M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2018: Warszawa.
2. Arakelyan GA. 34th Annual Congress of the European Association of Urology in 2019: Review of oncological urology topics. *Cancer Urology*. 2019; 15(2): 143–147, doi: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-143-147.
3. Prostate Cancer Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2004; 2(3): 224, doi: 10.6004/jnccn.2004.0021.
4. Botrel TE, Clark O, Lima Pompeo AC, et al. Efficacy and Safety of Combined Androgen Deprivation Therapy (ADT) and Docetaxel Compared with ADT Alone for Metastatic Hormone-Naive Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016; 11(6): e0157660, doi: 10.1371/journal.pone.0157660, indexed in Pubmed: 27308831.
5. Saad F, Hotte SJ. Guidelines for the management of castrate-resistant prostate cancer. *Can Urol Assoc J*. 2010; 4(6): 380–384, doi: 10.5489/auaj.10167, indexed in Pubmed: 21191494.
6. Sella A, Sternberg CN, Skoneczna I, et al. Prostate-specific antigen flare phenomenon with docetaxel-based chemotherapy in patients with androgen-independent prostate cancer. *BJU Int*. 2008; 102(11): 1607–1609, doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.07873.x, indexed in Pubmed: 18990177.
7. Thompson IM. Flare associated with LHRH-agonist therapy. *Rev Urol*. 2001; 3 Suppl 3: S10–S14, indexed in Pubmed: 16986003.
8. Ueda Y, Matsubara N, Tabata KI, et al. Prostate-specific antigen flare phenomenon induced by abiraterone acetate in chemotherapy-naive patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2017; 15(2): 320–325, doi: 10.1016/j.clgc.2016.07.026, indexed in Pubmed: 27601278.
9. Burgio SL, Conteduca V, Rudnas B, et al. PSA flare with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2015; 13(1): 39–43, doi: 10.1016/j.clgc.2014.06.010, indexed in Pubmed: 24999168.
10. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2017; 71(4): 630–642, doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.002, indexed in Pubmed: 27591931.