

## ЛЕЧЕНИЕ НА ВЪЗРАСТНИ БОЛНИ С НАПРЕДНАЛ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

**Татяна Тодорова, Живко Андреев, Татяна Влайкова**

*КОЦ-Стара Загора, Клиника по Кардиология, МБАЛ-Стара Загора, Тракийски университет,  
Кат. Химия и биохимия, МФ, Тракийски университет, Стара Загора, e.mail:*

*[aztatjana@abv.bg](mailto:aztatjana@abv.bg)*

## TREATMENT OF ADULT PATIENTS WITH ADVANCED PROSTATE CANCER

**Tatyana Todorova, Zhivko Andreev, Tatyana Vlaykova**

*Oncology Center-Stara Zagora, Clinics of Cardiology, MBAL-Stara Zagora, Trakia University,  
Dept. Chemistry and Biochemistry, Medical Faculty, Trakia University, Stara Zagora, Bulgaria,*

*e.mail: [aztatjana@abv.bg](mailto:aztatjana@abv.bg)*

### ABSTRACT

We present a clinical case from our hospital practice of an adult male diagnosed with prostate cancer at the age of 72. We emphasize on the advanced age at the time of diagnosis, on the criteria for decision taking for therapeutic plan and on the possible treatment options by considering the health status and co-morbidity of the patient.

We follow the steps and sequence of treatment regimens, which are consistent with the evaluation criteria and the recommendations of international and national standards for therapeutic behavior. The specific characteristics in the treatment of adult patients are noted, however without focusing in taking the decision on the biological age rather than considering the expected survival of this patient according to his health status and co-morbidity.

We record the role of chemotherapy and hormonal therapy for influencing the quality of life, clinical therapeutic response and significant increased of the survival in advanced prostate cancer, in our case reaching more than 7 years up to the present.

**Key words:** *prostate cancer, survival, androgen suppressive therapy, castration resistant prostate cancer.*

### Въведение

Простатният карцином (ПК) е най-широко разпространеният карцином при мъжете и засяга предимно възрастни мъже (>70 години). Средната възраст на диагностициране е 68 години. Той е третата причина за смърт при мъже в ЕС през 2008 год. (след рака на бял дроб и колоректален карцином) и втора причина за смърт с рак при мъже в САЩ и Великобритания (Droz, Balducci et al. 2010). С възрастта нараства и агресивността на ПК (висок Gleason 8-10, най-често при 75-85+ г.) Назначаването на лечение при възрастни мъже изисква оценка на „полза-риск“. Оценя се риска от смърт, дължащ се на здравния статус, в частност коморбидност, и риска от смърт, свързан с агресивността на тумора (Gleason score; PSA, pT).

Консенсусът на работната група на SIOG (Международно дружество по гериатрична онкология) за ПК е че по-възрастните мъже с ПК трябва да се преценяват съответно с индивидуалния им здравен статус, който се определя главно от коморбидността, а не е свързан с хронологичната възраст (Droz, Balducci et al. 2010). Продължителността на живота е определящ фактор за потенциалната полза от терапията пред палиативни грижи, но тя варира значително между отделните индивиди в дадена възрастова група. Например, 75-годишните мъже се очаква да живеят още 8.3 години средно, но около 25% (е вероятно да са здрави индивиди) ще живеят в продължение най-малко 14.2 години, докато други около 25% (вероятно със съпътстващи заболявания) ще живеят <4.9 години (Walter and Covinsky 2001).

SIOG разглежда прогностичните фактори, които могат да повлияят здравословното състояние, общата преживяемост и рак-специфичната преживяемост: i) коморбидността е основен прогностичен фактор; ii) статус “зависимост”-ниво на самостоятелност в

ежедневните дейности, което влияе върху оцеляването; iii) хранителен статус – недохранването се свързва с увеличена смъртност в напреднала възраст (Droz, Balducci et al. 2010).

Съществуват международни препоръки (EAU, NCCN, AUA, ESMO), които са гръбнакът на стандартите за лечение на локализиран и напреднал простатен карцином, но трябва да се адаптират към здравния статус на пациента.

Въз основа на бърза и проста оценка, пациентите могат да се класифицират в 4 различни категории здравен статус:

**„Здрави“** – контролирана коморбидност; напълно независими в ежедневната си дейност; липсва недохранване. Пациентите от тази група трябва да получат същото лечение като младите.

**„Уязвими“** – обратимо увредени. Трябва да получат стандартно лечение, след медицинска намеса.

**„Крехък“** пациент- необратимо увредени. Трябва да получат адаптирано лечение за ПК.

**„Твърде болни“** – неизлечимо болни. Трябва да получат само симптоматично палиативно лечение.

#### **Клиничен случай**

Болен (ПТИ) на **възраст 72 години**, пенсиониран инженер, самостоятелен. През месец октомври, 2007 г, по повод дизурия и никтурия (2-3 пъти нощем), е извършен клиничен преглед. Изследван PSA – 222.88 ng/ml.

След простатна биопсия на 12.11. 2007 е доказан хистологично карцином на простатата с хистологична диагноза “умерено към ниско диференциран простатен аденокарцином”. Gleason score 8 (3+5), pT<sub>2b</sub>. Стадий T<sub>2b</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>.

#### *Здравен статус:*

- Коморбидност: 1) Контролирана артериална хипертония; 2) Преживян исхемичен инсулт през 2004.
- Напълно възстановен, активен начин на живот, ходи пеша до 3-4 км на ден.
- Липсва недохранване

Оценка по скалата на D'Amico за степен за риск (D'Amico, Moul et al. 2003) – висок риск (PSA >20 ng/ml, или Gleason score >7, или pT<sub>2c</sub>)

Начало на андроген потискаща терапия (АПТ) – месец ноември 2007.

Веднага след поставяне на диагнозата се започва хормонална терапия с Androcur depo, което води до намаляване на PSA до стойност 42.7 ng/ml за период от един месец (24.12.2007).

На 13.02.2008 по повод костна болка е извършена костна сцинтиграфия с резултат „мета в дясна сакроилиачна синхондроза и тяло на лява илиачна кост”. Високата стойност на PSA при диагнозата предполага наличието на костни метастази, още при откриване на заболяването.

Следва решение на Онкоурологична комисия за „максимална андрогенна блокада (МАБ), състоящо се от хирургична кастрация + антиандрогени и включване на бифосфонатна терапия”

На 06.03.2008 е извършено кастрацио тестис билатералис. Продължава приложението на Androcur Depo. Начало на бифосфонатно лечение с Bonefos – 13.04.2008 (Фигура 1). Повлиян болков синдром.

Ноември 2007: 72 г.

T2bNxM0, костни метастази в тазовите кости (13.02.2008)



Фигура 1. Последователност в андрогенната депривация.

В резултат на терапията до 2010 г, болният е в клинична ремисия, PSA в референтни граници.

През месец юни 2010, болният опипва увеличен лимфен възел в лява надключична област. Извършена биопсия с хистологичен резултат „метастаза от слабо диференциран аденокарцином”.

КТ от юли 2010 на гръден кош и абдомен със заключение „супраклавикуларна и абдоминална лимфаденомегалия вероятно от метастатичен тип”. **PSA-150 ng/ml.**

#### **Начало на първи ред лечебна химиотерапия с Mitoxantron – 09.08.2010.**

Основание за химиотерапията ни бяха появата на нови метастази нас фона на МАБ, бързо покачване на стойностите на PSA, анемичен синдром (Hb – 93 g/l), генерализирани метастази от лимфогенен тип.

Проведени бяха 6 курса стандартни дози **Mitoxantron u Prednisolon**. Завършени на 18.01.2011. Отчетена клинична редуция на надключични мета и снижение на стойностите на PSA.

КТ от 25.03.2013 на гръден кош и абдомен със заключение „при проведен нативен КТ изследване се установи супраклавикуларна и абдоминална лимфаденомегалия с тенденция за регресия”.

През месец април 2011 – клинично установен рецидив на надключични метастатични лимфни възли и нарастване на PSA.

**Начало на втори ред лечебна химиотерапия с Docetaxel u Prednisolon** (стандартни дози)– 07.04.2011 (Фигура 2)

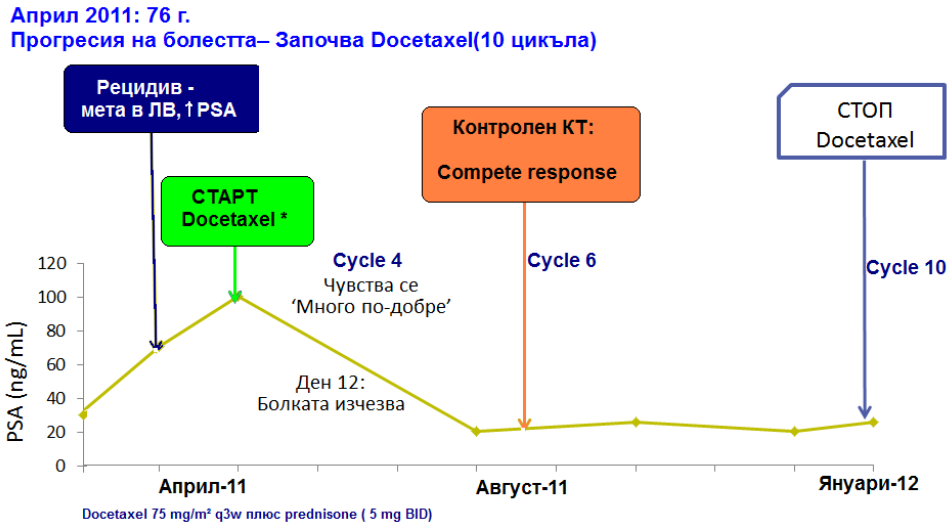
Проведени бяха 6 курса до 11.08.2011. Извършен контролен КТ на 11.08.2011 със заключение „при проведен нативен КТ изследване се установи редуция на супраклавикуларна и абдоминална лимфаденомегалия по типа на **Complete response**”.

Продължава химиотерапията по същата схема до 10 курса до януари 2012.

Продължава бифосфонатно лечение с Zometa. PSA в референтни стойности.

След приключване на химиотерапията от 19.01.2012 започва хормонотерапия с Vicusan.

От 06.02.2013. покачване на PSA до 32 ng/ml. Налице са клинични данни за рецидив на метастатични надключични лимфни възли и такива абдоминални, потвърдени с КТ на 27.03.2013.



Фигура 2. Втори ред лечебна химиотерапия

**Начало на трети ред лечебна химиотерапия с Docetaxel u Prednisolon** (стандартни дози) – 04.03.2013 до 11.07.2013 – 6 курса (Фигура 3)

Решението за повторно включване на химиотерапия с *Docetaxel* бе взето на основание пълния клиничен отговор от предходното приложение и добрата поносимост от страна на болния.

Контролен КТ от 08.07.2013 – отчетен **Partial response**.

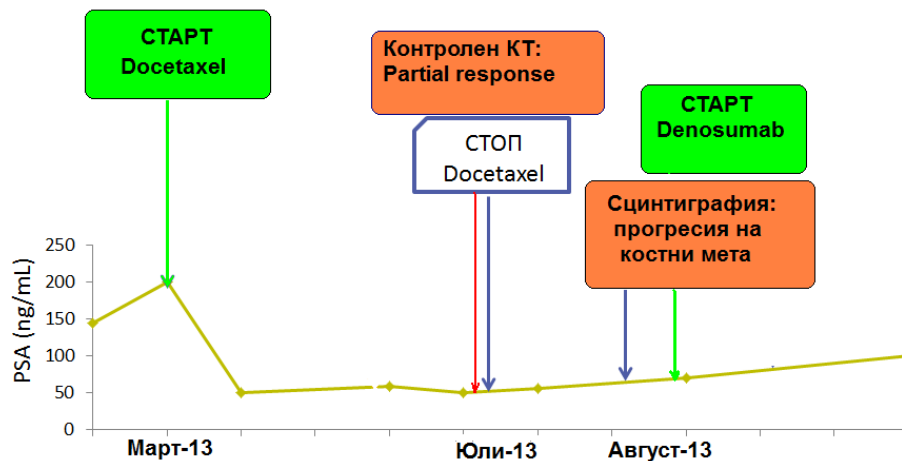
На 08.08.2013 – отчетена скитиграфски прогресия на костни мета.

Начало на терапия с Denosumab от 15.08.2013. до момента.

КТ от 11.02.2014 – „десиминация на основното заболяване в надключични, медиастенални, парааортални лимфни възли – **Progressive disease**”

2013 – 76 г.

Начало на 3-ти ред химиотерапия с Docetaxel (6 цикъла)



Фигура 3. Трети ред лечебна химиотерапия

**Начало на четвърти ред лечебна химиотерапия с Cabazitaxel u Prednisolon** (стандартни дози) – от 11.02.2014 (Фигура 4)

Настояща възраст на болния – **79 години**.

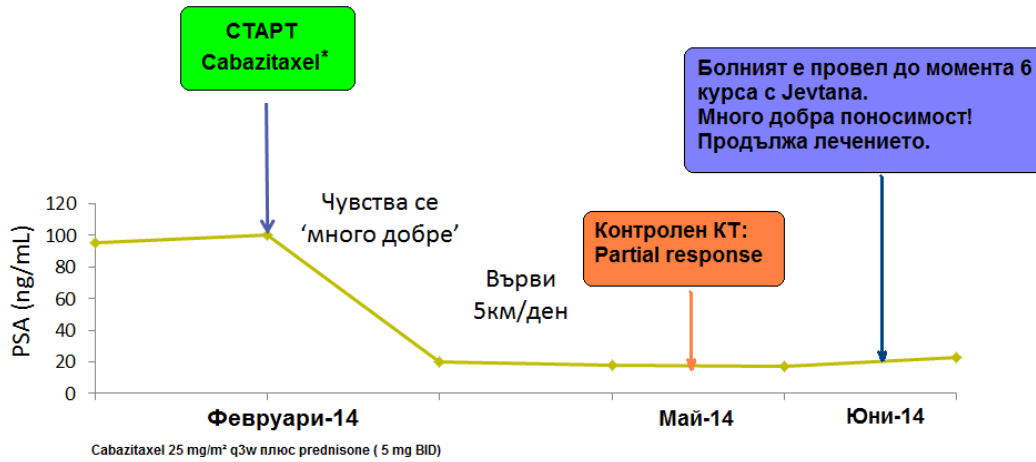
До месец юни 2014 са проведени 6 курса с Jevtana (25mg/m<sup>2</sup> q3w + Prednisolon 5 mg BID)

Много добра поносимост, не са използвани растежни фактори.

Контролен КТ от 26.05.2014 – „редукция на промените от предходното КТ в надключични, медиастенални, парааортални лимфни възли - **Partial response**”

Февруари 2014: 79 г.

Начало на 4-ти ред химиотерапия с Jevtana



Фигура 4. Четвърти ред лечебна химиотерапия

#### Сегашно състояние

Възраст 79 години, ECOG 0

7 години от поставяне на диагнозата метастатичен простатен карцином (Gleason 8), 38 месеца от първата доза *Docetaxel*. **ОЩЕ ЖИВ.**

#### Дискусия

Андроген потискащата терапия (АПТ) е основна за лечението на метастатичен простатен карцином. Със хирургична кастрация или LHRH-агонисти се постигат кастрационни нива на тестостерон (серумен тестостерон <1.7 nmol/l или 50 ng/dl). Монотерапия с антиандрогени (както стероидни, така и нестероидни) не се препоръчва. Стои въпросът кога да започне АПТ: рано при поставянето на диагнозата при безсимптомен метастатичен ПК или отсрочено при поява на симптоми или клинична прогресия. Според резултатите от клиничното проучване EORTC незабавното приложение на АПТ при безсимптомни пациенти при локално авансирала болест, които не са подходящи за дефинитивно лечение, осигурява статистически достоверно удължаване на общата преживяемост без прогресия (Studer, Whelan et al. 2006). Препоръчва се АПТ да започне незабавно при метастатична и локално авансирала болест с налична симптоматика, PSA > 50 ng/ml и кратко време за удвояване на PSA (Studer, Whelan et al. 2006).

Добавянето на антиандроген към кастрацията -оперативна или медикаментозна (МАБ) е с недоказана ефективност при метастатичен ПК (Klotz, Schellhammer et al. 2004).

Продължителността на отговора към андрогенното потискане при метастатичен ПК е от 14 до 20 месеца, след което настъпва прогресия (Дудов и Ганчева 2012).

Развитието на хормонална резистентност в хода на АПТ определя ПК като кастрация-резистентен (КРПК). Терапевтичните възможности при КРПК до 2004 г. бяха твърде скромни по ефективност и включваха допълнителни хормонални манипулации, като добавяне или отнемане на антиандрогени, приложение на кетоконазол, аминоклутетимид, кортикостероиди, естрогени, химиотерапия с митоксантрон и др. Тези лечебни методи при част от болните постигаха резултати по отношение на качеството на живот, редуциране на PSA, отлагане на костно-свързани събития, но те не повлияваха общата преживяемост.

През 2011 андроген системата инхибитор, *Abirateron acetate*, получи регистрация за лечение на пациенти с метастатичен ХРПК, получавали предишно лечение с Docetaxel. Този нов препарат води до значимо удължаване на общата преживяемост и преживяемостта без прогресия. Той е препоръчан за безсимптомни или с умерено изразени симптоми пациенти (Дудов и Ганчева 2012).

Enzalutamid е нов андроген-рецепторен сигнален инхибитор, при който също е доказана сигнификантно удължаване на общата преживяемост и преживяемост без прогресия (Дудов и Ганчева 2012).

През 2004 за първи път са публикувани данни за успех от приложение на химиотерапия при МКРПК. В рандомизираното клинично проучване TAX 327, е отчетено 24% подобряване на общата преживяемост с Docetaxel/Prednisolon спрямо Mitoxantron/Prednisolon (18.9 месеца към 16.5 месеца). Наблюдавано е снижение на PSA с 50% при 45% от болните на Docetaxel/Prednisolon спрямо 32% при тези с Mitoxantron/Prednisolon (Tannock, de Wit et al. 2004; Койнов 2012).

Резултатите от проучване TAX 327 са осъвременени през 2008 с 3-годишна преживяемост от 18.6% в рамото на Docetaxel/Prednisolon в сравнение с 13.5% в рамото на Mitoxantron/Prednisolon (Койнов 2012).

След публикуване на резултатите от това клинично проучване, химиотерапията с Docetaxel/Prednisolon е утвърдена като медицински стандарт в лечението на МКРПК.

Cabazitaxel (Jevtana) е нов таксан, създаден да преодолее таксановата резистентност, която се развива след употреба или съществува към Docetaxel. Проучването TROPIC, приложението на Cabazitaxel подобрява с 30% преживяемостта в сравнение с Mitoxantron/Prednisolon (15.1 месеца към 12.7 месеца) при пациенти с КРПК и прогресия на болестта по време или след лечение с Docetaxel. В допълнение, Cabazitaxel сигнификантно подобрява преживяемостта без прогресия, обективния отговор и PSA отговора и показва сравним ефект по отношение на болката както при Mitoxantron (Oudard 2011, Койнов, 2012 #10). В резултат на тези изследвания препаратът се приема като стандарт за втора линия на химиотерапия при МКРПК след Docetaxel.

Други съвременни препарати за лечение на МКРПК са Sipuleucel-T, който е регистриран за приложение като първа линия терапия при болни с безсимптомни или минимално симптоматичен МКРПК. Препаратът представлява активна клетъчна имунотерапия или вид лечебна противотуморна ваксина (Койнов 2012). Той удължава общата преживяемост при болни с КРПК и отлага приложението на химиотерапия.

Обсъжда се комбинираното приложение на АПТ заедно с химиотерапия като начално лечение при пациенти с напреднал и метастатичен ПК.

В заключение, при конкретния пациент в напреднала възраст, страдащ от високо рисков метастатичен простатен карцином, менажирането на терапевтичното поведение, което е подобно с това при млади болни, доведе до значително удължаване преживяемостта на пациента при запазване качеството на живот.

### Литература

1. D'Amico, A. V., J. Moul, et al. (2003). "Cancer-specific mortality after surgery or radiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate-specific antigen era." *J Clin Oncol* **21**(11): 2163-72.
2. Droz, J. P., L. Balducci, et al. (2010). "Background for the proposal of SIOG guidelines for the management of prostate cancer in senior adults." *Crit Rev Oncol Hematol* **73**(1): 68-91.
3. Droz, J. P., L. Balducci, et al. (2010). "Management of prostate cancer in older men: recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology." *BJU Int* **106**(4): 462-9.

4. Klotz, L., P. Schellhammer, et al. (2004). "A re-assessment of the role of combined androgen blockade for advanced prostate cancer." *BJU Int* **93**(9): 1177-82.
5. Oudard, S. (2011). "TROPIC: Phase III trial of cabazitaxel for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer." *Future Oncol* **7**(4): 497-506.
6. Studer, U. E., P. Whelan, et al. (2006). "Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891." *J Clin Oncol* **24**(12): 1868-76.
7. Tannock, I. F., R. de Wit, et al. (2004). "Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer." *N Engl J Med* **351**(15): 1502-12.
8. Walter, L. C. and K. E. Covinsky (2001). "Cancer screening in elderly patients: a framework for individualized decision making." *Jama* **285**(21): 2750-6.
9. Дудов, А. и С. Ганчева (2012). "Хормонотерапия при метастатичен простатен карцином." Учебна клнига: Клинично поведение при простатен карцином. : 207-215.
10. Койнов, К. (2012). "Система екарствена терапия при кастрация-рефрактерен простатен карцином." Учебна клнига: Клинично поведение при простатен карцином. : 219-225.