

Individualizovaná terapie u pacienta s karcinomem prostaty

Adam Lukáč

Onkologická klinika, 2. LF a FN Motol, Praha

Doba precizní a personalizované onkologie je zde, navzdory tomu dochází při zavádění nových terapeutických postupů a nových léčiv k mnohým dosud nepozorovaným překážkám. V drtivé většině případů jsou to onkologicky nemocní starších věkových skupin s komorbiditami a chronickou medikací, která často komplikuje aplikaci nových léků nebo lékových kombinací.

V kazuistice bychom rádi prezentovali průběh nemoci a výzev spojených s protinádorovou terapií u pacienta po jaterní transplantaci s karcinomem prostaty.

Klíčová slova: karcinom prostaty, transplantace, funkční kapacita jater, syndrom z předávkování, takrolimus, cytochrom CYP3A4.

Individualised therapy for patient with prostatic cancer

The age of precision and personalized oncology is now, but application of new therapeutic possibilities and new pharmaceuticals brings new challenges. In most cases, patients with malignant tumors are of older age with chronic diseases, which complicate usage of new pharmaceuticals or their combination.

In this clinical case, we would like to present treatment challenges on a patient with hepatic transplantation, who was diagnosed with prostate carcinoma.

Key words: prostatic cancer, transplantation, hepatic functional reserve, overdose, tacrolimus, cytochrome CYP3A4.

Úvod

Anamnéza a nynější onemocnění

V roce 2018 přichází 58letý pacient na urologickou kliniku pro laboratorní elevaci PSA, 13 µg/l, zjištěnou v rámci preventivní prohlídky. Byla indikována a provedena transrektální punkční biopsie, která prokázala adenokarcinom prostaty v 9/12 histologických vzorků, s Gleason skóre 3 + 4 a minoritními oblastmi Gleasonova skóre 5 prorůstající do paraprostatické tukové tkáně. Anamnesticky pacient trpěl hepatitidou B, absolvoval ortotopickou transplantaci jater pro epiteloidní hemangioendoteliom s významným jaterním postižením v roce 2010. Po 2 letech, v roce 2012, prodělal alloantigen dependentní hepatitidu. Dále trpěl

chronickou renální insuficiencí na podkladě nefrotoxicity imunosuprese a protivirové léčby. Dlouhodobě užíval takrolimus 3 mg 1×/den, lamivudin 100 mg 1×/den a omeprazol 20 mg 1×/den. Ve vstupním krevním obraze nebyla žádná patologie, chronické hodnoty kreatininu se pohybovaly v rozmezí 110–130 µmol/l, jaterní testy byly ve fyziologické normě.

Průběh onemocnění

Terapie lokalizovaného onemocnění

Po diagnostikování adenokarcinomu prostaty byla provedena radikální robotická prostatektomie v lednu 2019, s definitivním stagingem pT3a, pN0, pPn1, pL1, pV0, pR0. Pooperační hodnota PSA byla 0,11 µg/l.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Onkologie*. 2024;18(3):216-218

<https://doi.org/10.36290/xon.2024.041>

Článek přijat redakcí: 21. 2. 2024

Článek přijat k tisku: 31. 3. 2024

MUDr. Adam Lukáč

adam.lukac@fnmotol.cz

Biochemický relaps

První biochemický relaps nastává v lednu 2020, 11 měsíců od operace s elevací PSA na hodnotu 0,68 µg/l. Morfologická korelace byla potvrzena PET/CT s pozitivním signálem v 1 nezhvěšené pánevní lymfatické uzlině. Indikována byla salvage radioterapie ve 26 frakcích, kterou pacient toleroval bez větších potíží.

Biochemická progresse

Od června 2020 jsme pro biochemickou progresi indikovali androgen deprivační terapii triptorelin-acetátem 11,25 mg 1x/3 měsíce. Terapie byla efektivní s výbornou tolerancí do října 2021, kdy nastává radiologická progresse onemocnění.

Morfologická progresse – metastatický kastročně rezistentní karcinom prostaty – 1. linie léčby

Říjen 2021 – pro bolesti v oblasti levé kyčle byla provedena scintigrafie skeletu s nálezem kostních metastáz subtrochanterické části levého femuru a v manubriu sternu (Obr. 1). Hodnota PSA byla 45,89 µg/l, hodnota testosteronu 0,39 nmol/l. Nález potvrdil metastatický kastročně rezistentní karcinom prostaty (mCRCP). Při progresi jsme indikovali léčbu abirateron acetátem s konzultací transplantologie a klinického farmaceuta pro riziko významné lékové interakce s imunosupresivní a antivirotickou léčbou. Abirateron acetát je metabolizován cestou CYP17 a nehrozila interakce s chronickou léčbou, proto jsme zahájili dávku 1000 mg/den s prednisonem 10 mg/den. Léčba byla pacientem dobře snášena, obavy hepatotoxicity léčby se neprokázala a efekt trval necelých 11 měsíců.

2. linie léčby mCRCP

Výrazná biochemická, morfologická i klinická progresse nastává v září 2022, s korelací v axiálním a apendikulárním skeletu, lymfatických uzlinách retroperitonea a malé pánve (Obr. 2). Hodnota PSA byla 79 µg/l, hodnota testosteronu 0,24 nmol/l. Problematika lékových interakcí, možné snížené funkční kapacity jater a chronické renální insuficience se naplno objevuje. Indikovali jsme docetaxel, který je metabolizován přes cytochrom P450-3A4 a může výrazně ovlivnit metabo-

Obr. 1. Scintigrafie skeletu říjen 2021



Obr. 2. Scintigrafie skeletu září 2022



lizaci imunosupresiv s rizikem akutní rejekce transplantátu. Pro předpokládanou toxicitu jsme přistoupili k primární redukci docetaxelu o 20 % na 60 mg/m² při frekvenci aplikace 1x/3 týdny a redukci takrolimu na 2 mg/den. Dávku prednisonu jsme ponechali na 10 mg/den. Navzdory redukci byla léčba špatně tolerována. Silná hematologická toxicita v podobě anémie (Hgb 86 g/l) se objevila již po 1. cyklu chemoterapie s nutností aplikace krevních transfuzí. Navíc se po 4. cyklu chemoterapie objevila vzácně pozorována renální insuficience s elevací kreatininu (235 µmol/l) a urey (30,2 mmol/l), nejpravděpodobněji pro současnou podávání nefrotoxické imunosupresivní léčby se sníženou metabolickou funkcí jater a společnou metabolizací přes cytochrom P450-3A4. Nádorové onemocnění bylo k docetaxelu refrakterní, hodnota PSA dosahovala hodnoty 295 µg/l, došlo k eskalaci dekompen-

zace renálních parametrů a k dekompenzaci kostních bolestí. V docetaxelu jsme dále nepokračovali.

3. linie mCRCP

Při aktuální progresi onemocnění se pacient dostává k první hospitalizaci pro eskalaci kostních bolestí a předávkování opiáty k nastavení analgoterapie a zvážení dalšího terapeutického postupu. Pacient užíval oxycotin 40 mg 2x denně. Poměrně běžná dávka opioidu mu způsobila syndrom z předávkování – nevolnosti, nauzea, absence stolice, hypotenze pro sníženou funkční kapacitu jater. Eskalace analgoterapie za hospitalizace probíhala dle standardních postupů WHO a dostatečné kompenzace bylo dosaženo postupným navýšením fentanylové transdermální náplasti s rescue medikací sublingválním fentanylem. V další linii jsme zvažovali znovuna-

sazení ARTA, tentokrát enzalutamid. Pro opětovné obavy interakce s imunosupresivami proběhlo konzilium s klinickým farmaceutem. Enzalutamid je silný induktor CYP3A4 a výrazně by snižoval plazmatické koncentrace takrolimu s nutností předpokládaného navýšení terapeutické dávky až na dvojnásobek s nutností pravidelné kontroly hladiny takrolimu v séru. Zároveň by bylo nutné upravit i zavedenou analgoterapii, protože by došlo k významnému snížení účinku fentanylu. Pro zjevné důvody jsme terapii kontraindikovali a pacient zahájil cabazitaxel ve 3týdenním schématu o dávce 25 mg/m² s kombinací prednisonu 10 mg/den.

Paliativní péče

Po první aplikaci cabazitaxelu se objevila výrazná hematologická toxicita. Hemoglobin

dosahoval hodnotu 61 g/l. Klinicky došlo k dekompenzaci kostních bolestí s opětovným navýšením analgoterapie a opětovnou nutností hospitalizace pro syndrom z předávkování – rozostřené vidění, dysartrie, nechutenství, zvracení. Cestou urgentního příjmu bylo provedeno CT mozku, které vyloučilo intrakraniální metastatický proces. Kompenzace bolestí byla obtížnější, s nutností velmi diskrétní eskalace opioidů. Nastal moment vyčerpaných terapeutických možností, proto jsme zahájili optimální ošetrovatelskou péči. Pacient po dimisi do domácího prostředí umírá v květnu 2023, celkem 52 měsíců od stanovení diagnózy.

Závěr a praktické informace

Přibližný počet pacientů po orgánové transplantaci od roku 2006 do roku 2023 je

v České republice 13 000, s jasnou dominancí ledvinných transplantátů (téměř 8 000), následují jaterní transplantace (téměř 2 700 pacientů), následně srdce (1 300) a plíce (téměř 600) (1). Riziko vzniku nádoru u pacientů po orgánové transplantaci je průměrně dvojnásobně zvýšené (2). Zajímavost je, že riziko karcinomu prostaty je mírně snížené, přibližně o jednu desetinu (2). Vzácným problémem může být prezentovaná snížená funkční kapacita transplantovaného orgánu, která omezovala použití protinádorové terapie i léčby akutních potíží při generalizovaném onkologickém onemocnění. Nutno podotknout, že pacient neměl přítomné jaterní metastázy. Důležitá je komplexní multioborová spolupráce o pacienta s malignitou nejen při nasazování protinádorové terapie, ale i při řešení akutních komplikací.

LITERATURA

1. Koordinační středisko transplantací. Webové sídlo. Available from: <https://kst.cz/statistiky/>.
2. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF Jr, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. JAMA. 2011;306:1891.