

Opis przypadku

## Rak gruczołu krokowego u pacjenta w podeszłym wieku z wywiadem chorób współistniejących

Prostate cancer in an elderly patient with a history of comorbidities

**Adriana Stryczyńska-Mirocha<sup>1</sup>, Martyna Mirocha<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Katowickie Centrum Onkologii, Oddział Onkologiczny D, Oddział Chemioterapii Jednodniowej, Poradnia Onkologiczna

<sup>2</sup> Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Krakowie

### STRESZCZENIE

Rak gruczołu krokowego jest najczęstszym nowotworem występującym u mężczyzn w Polsce. Wybór metody leczenia zależy od wielu czynników, w tym stopnia zaawansowania choroby, wieku pacjenta, spodziewanego czasu życia, obecności chorób współistniejących oraz stanu ogólnego pacjenta. Hormonoterapia jest jedną z podstawowych metod leczenia raka prostaty w leczeniu zarówno uzupełniającym, jak i paliatywnym. Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego to choroba nieuleczalna. Jednak wprowadzenie do terapii nowych leków hormonalnych znacząco wydłużyło czas przeżycia pacjentów przy stosunkowo niskiej szkodliwości terapii.

**Słowa kluczowe:** rak gruczołu krokowego, hormonoterapia, nmCRPC, apalutamid

### ABSTRACT

Prostate cancer is the most common cancer in men in Poland. The choice of treatment method depends on many factors, including the stage of the disease, the patient's age, life expectancy, the presence of comorbidities and the general condition of the patient. Hormone therapy is one of the basic methods of prostate cancer treatment, both in adjuvant and palliative treatment. Castration-resistant prostate cancer is an incurable disease. However, the introduction of new hormonal drugs to therapy significantly extended the survival time of patients with relatively low harmfulness of therapy.

**Key words:** prostate cancer, hormone therapy, nmCRPC, apalutamide

#### Adres do korespondencji:

lek. Adriana Stryczyńska-Mirocha  
Katowickie Centrum Onkologii, Oddział  
Onkologiczny D, Oddział Chemioterapii  
Jednodniowej, Poradnia Onkologiczna  
40-074 Katowice, ul. Raciborska 27  
e-mail: adastry@onet.eu

#### Otrzymano:

20.03.2023

#### Zaakceptowano:

31.03.2023

DOI: 10.24292/01.OR.131310323

Copyright © Medical Education.

All rights reserved.

## WSTĘP

Nowotwór gruczołu krokowego jest najczęstszym nowotworem występującym u mężczyzn w Polsce. Charakteryzuje się największą dynamiką wzrostu zachorowalności przy jednoczesnym wzroście umieralności. Stanowi trzecią w kolejności przyczynę zgonu z powodu nowotworów w populacji męskiej [1].

Radykalna prostatektomia, radioterapia oraz kastracja farmakologiczna należą do podstawowych metod leczenia raka gruczołu krokowego [2]. Początek braku odpowiedzi na terapię deprywacji androgenów (ADT, *androgen deprivation therapy*) w raku prostaty jest ważnym biologicznym punktem zwrotnym postępu choroby, sygnalizującym zwiększone ryzyko zgonu z jej powodu. Przyczynę wystąpienia braku odpowiedzi stanowi selektywne namnażanie się niewrażliwych na androgeny komórek nowotworowych, które pierwotnie były obecne w środowisku w niewielkiej liczbie lub powstały w efekcie mutacji genów, w wyniku czego ogólna populacja komórek nowotworowych staje się w większości niewrażliwa na hormony. Utrata skuteczności ADT w hamowaniu aktywności choroby skutkuje zwiększonym rozrostem guza oraz wzrostem stężenia PSA (*prostate-specific antigen*) we krwi, co prowadzi do pojawienia się opornego na kastrację raka prostaty (CRPC, *castration-resistant prostate cancer*) [3].

Według definicji EAU (European Association of Urology) CRPC występuje, gdy pomimo uzyskania kastracyjnego stężenia testosteronu we krwi ( $< 50$  ng/dl lub  $< 1,7$  nmol/l) ma miejsce progresja choroby:

- biochemiczna – trzy kolejne wzrosty stężenia PSA w odstępie co najmniej jednego tygodnia skutkujące dwoma wzrostami o 50% w stosunku do wartości wyjściowej (nadir) przy nominalnej wartości stężenia PSA  $> 2$  ng/ml
- radiologiczna – pojawienie się dwóch lub więcej nowych zmian kostnych w badaniu scyntygraficznym kości lub zmiany w tkankach miękkich według RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) [4].

U większości pacjentów przerzuty rozwijają się przed osiągnięciem stanu CRPC. Jednakże u części chorych nie wykazuje się obecności przerzutów w konwencjonalnych badaniach obrazowych (scyntyigrafii, tomografii komputerowej). Pacjenci ci określani są jako nmCRPC (*non-metastatic CRPC*), a u 30% z nich rozwijają się przerzuty odległe w ciągu następnych 2 lat [5].

W leczeniu nmCRPC z dużym ryzykiem progresji choroby należy rozważyć zastosowanie apalutamidu, darolutamidu lub enzalutamidu [6]. Apalutamid oraz enzalutamid są bardziej skuteczne w terapii nmCRPC, natomiast darolutamid cechuje się największą

tolerancją. Wziąwszy pod uwagę porównanie całkowitego czasu przeżycia bez przerzutów (*metastatic free survival*) uzyskanego podczas terapii powyższymi lekami, apalutamid wydaje się najlepszą opcją leczenia [7]. W badaniu SPARTAN mediana czasu przeżycia wolnego od przerzutów w grupie leczonej apalutamidem wraz z terapią ADT była o 24,3 miesiąca dłuższa niż w grupie stosującej placebo z ADT. Czas do wystąpienia przerzutów oraz przeżycie wolne od progresji choroby również były statystycznie znacząco lepsze w stosunku do wyników uzyskanych w grupie kontrolnej [8].

## OPIS PRZYPADKU

Dnia 15.09.2008 r. wówczas 72-letni pacjent zgłosił się na ostry dyżur urologiczny z powodu zatrzymania moczu, do którego doszło po suto zakrapianej alkoholem imprezie rodzinnej. Pacjent nie był obciążony schorzeniami przewlekłymi. Rozpoznano u niego zatrzymanie moczu z towarzyszącą infekcją dróg moczowych. W badaniach dodatkowych: CRP = 31 mg/ml, PSA = 40 ng/ml, w moczu – leukocyty pokrywające pole widzenia. Pacjenta zacewnikowano i włączono antybiotyk szerokoprofilowy. Na kolejnych wizytach w poradni urologicznej obserwowano spadek CRP, ustąpienie cech stanu zapalnego układu moczowego oraz obniżenie PSA do 14,5 ng/ml. Po 4 tygodniach pacjenta rozcewnikowano. Z powodu zmian w USG prostaty podejrzanych o rozrost nowotworowy chorego zakwalifikowano 4.03.2009 r. do biopsji gruboigłowej prostaty. Wynik badania histopatologicznego: *adenocarcinoma prostatae Gleason 5(2+3)* przy PSA = 15,2 ng/ml.

Pacjenta zakwalifikowano do prostatektomii radykalnej dnia 22.04.2009 r. W badaniu histopatologicznym: *adenocarcinoma Gleason 5(2+3)*, nie obserwowano naciekania naczyń ani nerwów, obecny dodatni margines od strony pęcherzyków nasiennych prawych; pT3aN0M0 R1.

Pacjenta zakwalifikowano do radioterapii: terapii uzupełniającej na obszar gruczołu krokowego dawką 66 Gy/33 frakcje w dniach 15.09–28.10.2009 r. Chory przebywał pod kontrolą poradni urologicznej.

W 2015 r. u pacjenta rozpoznano raka odbytnicy. 12.05.2015 r. pacjent został zakwalifikowany do przedniej resekcji odbytnicy. Wynik badania histopatologicznego: *adenocarcinoma G1; pT2N0M0*. Chory nie wymagał leczenia uzupełniającego. Został przekazany do dalszej obserwacji w poradni onkologicznej. U pacjenta w międzyczasie rozpoznano nadciśnienie tętnicze, cukrzycę typu 2 B, przewlekłą chorobę nerek w stadium 2. oraz zmiany zwyrodnieniowe kręgosłupa.

Od maja 2017 r. obserwowano stopniową progresję PSA. W tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) klatki piersiowej i miednicy małej, w rezonansie magnetycznym (MR, *magnetic resonance*) miednicy małej oraz scyntygrafii kości nie zobrazowano cech rozsiewu. W badaniu PET-CT z zastosowaniem <sup>68</sup>Ga rozpoznano wznowę miejscową i w październiku 2017 r. przy wartości 2,1 ng/ml PSA pacjent został zakwalifikowany do hormonoterapii. Włączono leczenie flutamidem w dawce 750 mg/24 h przez miesiąc. Po 3 tygodniach terapii włączono terapię analogiem LHRH (*luteinizing-hormone-releasing hormone*) – octanem leuproreliny podawanym co 6 miesięcy. Po zastosowaniu terapii uzyskano zmniejszenie PSA do 0,036 ng/ml (nadir luty 2018 r.).

Od marca 2021 r. obserwowano powolne narastanie PSA, zaczęło ono dynamicznie rosnąć od września 2021 r.: 0,25 ng/ml (27.09.2021 r.), 1,4 ng/ml (15.11.2021 r.), 2,1 ng/l (10.01.2022 r.). Pacjent wykonał zaplanowane badania obrazowe: CT klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy małej, MR miednicy małej oraz scyntyografię kości. W badaniach tych nie uwidoczono wznowy ani rozsiewu nowotworowego.

Dnia 14.02.2022 r. chory został zakwalifikowany do terapii w ramach programu lekowego NFZ w oparciu o apalutamid przy wartości PSA 2,9 ng/ml. Pomimo zaawansowanego wieku (86 lat) oraz obecności chorób towarzyszących w chwili włączenia terapii apalutamidem pacjent był samodzielny we wszystkich sferach życia codziennego, mieszkał sam, był w stanie sprawności wg skali WHO na poziomie 0.

W trakcie terapii wykonano kontrolną scyntyografię kości dnia 11.08.2022 r. oraz CT klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy małej dnia 4.08.2022 r. Nie zaobserwowano cech rozsiewu choroby nowotworowej. Następnym punktem kontrolnym przypada na luty 2023 r. W trakcie badań kontrolnych 9.11.2022 r. odnotowano spadek PSA do 0,022 ng/ml. U chorego nie obserwowano działań ubocznych prowadzonej terapii.

## KOMENTARZ

Wprowadzenie do leczenia pacjentów z nmCRPC z wysokim ryzykiem rozwoju przerzutów trzech inhibitorów androgenowych nowej generacji: apalutamidu, enzalutamidu i daralutamidu, wraz z ADT (terapia deprivacji androgenów) stworzyło opcję wydłużenia ogólnego czasu przeżycia oraz przeżycia wolnego od przerzutów w tej grupie. Leczenie to wiąże się z utrzymaniem dobrej jakości życia pacjentów, ponieważ nmCRPC przebiega zazwyczaj bezobjawowo. Zastosowanie inhibitorów nowej generacji u pacjentów nmCRPC z wysokim ryzykiem rozwoju przerzutów ma też aspekt psychologiczny (zmniejszenie lęku wynikającego z progresji PSA).

Należy pamiętać o tym, że hormonooporny rak prostaty jest chorobą nieuleczalną, ale zazwyczaj ma przebieg długotrwały, często wieloletni. Wprowadzenie do programu lekowego NFZ trzech inhibitorów nowej generacji przeznaczonych dla pacjentów nmCRPC z wysokim ryzykiem rozwoju przerzutów jest dobrą opcją przedłużenia przeżycia tej grupy pacjentów z jednoczesną możliwością utrzymania dobrej jakości życia.

## Piśmiennictwo

1. Didkowska J, Wojciechowska U, Olasek P et al. Cancer in Poland in 2019. Ministry of Health, Warsaw 2021.
2. Parker C, Castro E, Fizazi K et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020; 31(9): 1119-34. <http://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.011>.
3. Shore ND, Morgans AK, Ryan CJ. Resetting the Bar of Castration Resistance – Understanding Androgen Dynamics in Therapy Resistance and Treatment Choice in Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 2021; 19(3): 199-207. <http://doi.org/10.1016/j.clgc.2020.08.008>.
4. Mottet N, Cornford P, Van den Bergh RCN et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on prostate cancer, Limited text update March 2022. European Association of Urology. 2022.
5. Vidal N, Rivas Gomez J, Fernández L et al. The past, present, and future of non-metastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC): a narrative review. *Precis Cancer Med.* 2022; 5: 14. <http://doi.org/10.21037/pcm-21-34>.
6. Parker C, Castro E, Fizazi K et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020; 31(9): 1119-34. <http://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.011>.
7. Mori K, Mostafaei H, Pradere B et al. Apalutamide, enzalutamide, and darolutamide for non-metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Clin Oncol.* 2020; 25(11): 1892-900. <http://doi.org/10.1007/s10147-020-01777-9>.
8. Smith MR, Saad F, Chowdhury S et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 378(15): 1408-18. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1715546>.