Opis przypadku

Apalutamid w leczeniu nieprzerzutowego opornego na kastrację raka gruczołu krokowego u pacjenta w podeszłym wieku z licznymi obciążeniami internistycznymi

Apalutamide in the treatment of non-metastatic castration-resistant prostate cancer in an elderly patient with multiple comorbidities

Katarzyna Liśkiewicz

Oddział Onkologii Klinicznej, Zachodniopomorskie Centrum Onkologii w Szczecinie

For non-commercial use only

STRESZCZENIE

Rak gruczołu krokowego od 2016 r. jest najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn w Polsce i stanowi drugą co do częstości przyczynę zgonu w tej grupie chorych. Podstawową metodą leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem prostaty jest terapia deprywacji androgenów, jednak z upływem czasu dochodzi do ewolucji guza i jego przemiany w postać oporną na kastrację, która stanowi rzeczywiste zagrożenie dla życia. W niniejszej pracy przedstawiono przypadek pacjenta w podeszłym wieku z obciążeniami internistycznymi, u którego w stadium oporności na kastrację zastosowano w I linii leczenia systemowego bloker receptora androgenowego nowej generacji – apalutamid.

Słowa kluczowe: nieprzerzutowy oporny na kastrację rak gruczołu krokowego, receptor androgenowy, apalutamid

Adres do korespondencji:
lek. Katarzyna Liśkiewicz
Oddział Onkologii Klinicznej,
Zachodniopomorskie Centrum
Onkologii w Szczecinie
71-730 Szczecin, ul. Strzałowska 22
tel.: 91 425 15 11

Otrzymano:
20.03.2023
Zaakceptowano:
30.03.2023

DOI: 10.24292/01.OR.131300323
Copyright © Medical Education.
All rights reserved.

ABSTRACT

Prostate cancer has been the most common malignant tumor in men in Poland since 2016 and is the second cause of death in this group of patients. The basic method of treatment in patients with advanced prostate cancer is androgen deprivation therapy, however, over time, the tumor evolves into a castration-resistant form, which poses a significant threat to the patient's life. This article presents a case of an elderly patient with internal diseases, who in the castration-resistant stage, was treated with a new generation androgen receptor blocker – apalutamide – in the first line of systemic treatment.

Key words: non-metastatic castration-resistant prostatic cancer, androgen receptor, apalutamide

© Medical Education. For private and non-commmercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/OncoReview/index: 04.08.2025; 12:12,16

WSTĘP

Rak gruczołu krokowego jest najczęściej występującym nowotworem układu moczowo-płciowego u mężczyzn. Liczba nowych zachorowań w 2020 r. wynosiła 14 244 przypadki. Rak prostaty charakteryzuje się największą dynamiką wzrostu zachorowalności i utrzymującą się od 2004 r. wzrostową tendencją jako przyczyna umieralności. Dane opublikowane w 2022 r. wskazują, że aktualnie zajmuje on pierwsze miejsce pod względem zachorowalności na nowotwory złośliwe u mężczyzn w Polsce (19,5% zachorowań) i stanowi drugą przyczynę umieralności w tej grupie (10,8% zgonów) [1]. Leczenie pacjentów z zaawansowanym rakiem prostaty obejmuje kastrację farmakologiczną lub chirurgiczną – terapię deprywacji androgenów (ADT, *androgen deprivation therapy*) [2], jednak u większości z nich dochodzi z czasem do oporności na ADT [3], co objawia się wzrostem stężenia swoistego antygenu gruczołu sterczowego (PSA) oraz skróceniem czasu podwojenia stężenia PSA (PSADT, *prostate-specific antigen doubling time*) [4]. U chorych, u których mimo zastosowania ADT dochodzi do wzrostu stężenia swoistego antygenu sterczowego przy braku obecności przerzutów odległych w badaniach obrazowych, rozpoznajemy opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów odległych (nmCRPC, *non-metastatic castration-resistant prostatic cancer*) [2].

Pacjentów, u których PSADT wynosi ≤ 10 miesięcy, zaliczamy do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia przerzutów odległych i zgonu z powodu nmCRPC [5, 6]. Wobec powyższego nadrzędnymi celami terapeutycznymi są: zapobieganie przerzutom, utrzymanie jakości życia oraz wydłużenie czasu całkowitego przeżycia [5, 7].

Lekiem obecnie zarejestrowanym w terapii nmCRPC jest apalutamid [8, 9]. To selektywny i nieodwracalny inhibitor receptora androgenowego (AR, *androgen receptor*), który wiąże się bezpośrednio z domeną wiążącą ligand AR; w ten sposób zapobiega translokacji kompleksu AR do jądra komórkowego, co hamuje jego wiązanie się z DNA i blokuje transkrypcję inicjowaną przez AR [10]. Hormonoterapia apalutamidem jest leczeniem wysoce skutecznym w zakresie wydłużenia czasu do progresji (PFS, *progression-free survival*), czasu do wystąpienia przerzutów (TTM, *time to metastasis*) i przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) przy jednoczesnej dobrej tolerancji [11].

Niniejszy artykuł stanowi opis przypadku pacjenta leczonego od 24 lat z powodu raka gruczołu krokowego, aktualnie z użyciem apalutamidu.

OPIS PRZYPADKU

W styczniu 1999 r. 63-letni pacjent obciążony nadciśnieniem tętniczym zgłosił się do poradni urologicznej w Szczecinie z powodu podwyższonego do 10 ng/ml stężenia PSA. Został przyjęty do Kliniki Urologii Pomorskiej Akademii Medycznej (PAM), gdzie 15.02.1999 r. wykonano u niego ultrasonograficzne badanie transrektalne (TRUS, *transrectal ultrasound*) oraz biopsję gruboigłową i rozpoznano wysokodojrzałego raka gruczołu krokowego. Na podstawie badań obrazowych tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) oraz scyntygrafii kości wykluczono obecność przerzutów odległych i ustalono stopień zaawansowania choroby jako cT1N0M0. W trakcie hospitalizacji choremu zaproponowano leczenie operacyjne – prostatektomię radykalną, jednak nie wyraził on zgody na zabieg. W związku z powyższym po konsultacji na Oddziale Radioterapii PAM w Szczecinie chorego zakwalifikowano do radioterapii z pól zewnętrznych (EBRT, *external beam radiation therapy*). W okresie od marca do kwietnia 1999 r. chory otrzymał 66 Gy w 33 frakcjach na obszar stercza oraz pęcherzyków nasiennych. Pacjent pozostawał pod opieką poradni urologicznej, gdzie prowadzono leczenie hormonalne, najpierw w postaci całkowitej blokady androgenowej (MAB, *maximum androgen blockade*) analogiem hormonu uwalniającego gonadoliberynę (LHRH, *luteinising hormone-releasing hormone*) i antyandrogenem, a następnie tylko analogiem LHRH; w efekcie uzyskano spadek stężenia PSA < 0,2 ng/ml.

W lipcu 2021 r. zanotowano pierwszy wzrost stężenia PSA – 7,71 ng/ml. Na wizytę w Poradni Onkologicznej Zachodniopomorskiego Centrum Onkologii w Szczecinie pacjent zgłosił się w październiku 2021 r. Chorego skierował prowadzący urolog z powodu narastającego od maja 2021 r. stężenia PSA w celu ewentualnej kwalifikacji do leczenia systemowego (tab. 1).

Tabela 1. Stężenie swoistego antygenu gruczołu krokowego (PSA, *prostate-specific antigen*) w czasie leczenia w poradni urologicznej.

Data	Stężenie PSA w surowicy (ng/ml)
1.03.2021	1,23
31.05.2021	4,79
29.07.2021	7,71
27.08.2021	9,06
4.11.2021	15,77
4.01.2022	19,15

Konsultujący radioterapeuta zalecił wykonanie pozytonowej emisyjnej tomografii komputerowej (PET-CT, *positron emission*

© Medical Education. For private and non-commmercial use only. Downloaded from
https://www.journalsmededu.pl/index.php/OncoReview/index: 04.08.2025; 12:12,16

tomography – computed tomography) ze znakowaną fluorem ^{18}F choliną. W wyniku badania opisano wznowę miejscową, ale nie uwidoczniono obecności przerzutów odległych. 4.11.2021 r. z wynikiem badania PET-CT chory udał się na konsultację do onkologa klinicznego, który wykonał ponowne oznaczenie PSA (wynik: 15,77 ng/ml) i oznaczył stężenie testosteronu (< 50 ng/dl). W momencie wizyty mimo podeszłego wieku (85 lat) chory pozostawał w bardzo dobrym stanie ogólnym (ECOG/WHO 0), skarżył się jedynie na osłabienie (stopień 1. wg CTCAE) i okresowo występujące uderzenia gorąca (stopień 1. wg CTCAE), negował dolegliwości bólowe kości i nie przyjmował leków przeciwbólowych. Pozostawał pod kontrolą kardiologa z powodu nadciśnienia tętniczego i zaburzeń rytmu serca w wywiadzie. Rozpoznano nmCRPC. Pacjent nie wymagał włączenia chemioterapii – nie miał klinicznych objawów choroby, masa nowotworu pozostawała niewielka, nie było ryzyka kryzy narządowej. Z uwagi na brak przerzutów w narządach odległych chory nie spełniał także kryteriów włączenia do programu terapeutycznego Narodowego Funduszu Zdrowia przed zastosowaniem chemioterapii. W związku z dynamicznym wzrostem markera i PSADT wynoszącym 2,7 miesiąca zdecydowano o zastosowaniu u chorego terapii selektywnym inhibitorem AR. 16.02.2022 r. rozpoczęto leczenie apalutamidem w ramach rozszerzonego dostępu do leku, utrzymując kastrację hormonalną. Wyjściowe stężenie PSA w momencie rozpoczęcia terapii wynosiło 19,74 ng/ml. 16.03.2022 r. pacjent został zakwalifikowany do kontynuacji leczenia w ramach programu terapeutycznego Narodowego Funduszu Zdrowia i do dziś przyjmuje apalutamid. W kontrolnych badaniach obrazowych wykonanych po 6 miesiącach leczenia utrzymywała się stabilizacja choroby (SD, *stable disease*), a stężenie PSA systematycznie spadało i najniższą dotychczas wartość – 2,63 ng/ml (nadir) – osiągnęło 2.11.2022 r. (tab. 2).

Tabela 2. Stężenie swoistego antygenu gruczołu krokowego (PSA, *prostate-specific antigen*) w czasie leczenia apalutamidem.

Data	Stężenie PSA w surowicy (ng/ml)
16.02.2022	19,74
13.04.2022	4,89
3.08.2022	3,03
2.11.2022	2,63

Chory jest nadal leczony. Do 28.12.2022 r. otrzymał 11 cykli terapii apalutamidem w należnych dawkach. Pozostaje w bardzo dobrym stanie ogólnym (ECOG/WHO 0), nie odczuwa objawów choroby nowotworowej ani nie zgłasza występowania działań niepożądanych.

KOMENTARZ

Powyższy opis przypadku dotyczy rozpoznania raka gruczołu krokowego u mężczyzny w średnim wieku i stanowi przykład wieloletniego przeżycia i korzyści klinicznej, jaką odniósł pacjent dzięki zastosowanej sekwencyjnie terapii systemowej.

Z uwagi na pośrednie czynniki rokownicze i spodziewany powolny przebieg choroby, a z drugiej strony stosunkowo młody wiek pacjenta w momencie zachorowania i spodziewane przeżycie naturalne > 10 lat zaproponowano mu radykalną prostatektomię. Chory nie wyraził na nią zgody, gdyż nie akceptował ryzyka powikłań związanych z operacją. Z powodu braku zgody na zabieg pacjenta zakwalifikowano do teleradioterapii, która w myśl zaleceń stanowi równoważną alternatywę dla leczenia operacyjnego u chorych w miejscowym stadium zaawansowania choroby [12]. W trakcie napromieniania gruczołu krokowego i po jego zakończeniu pacjent pozostawał pod ścisłą kontrolą urologa, który włączył ADT, najpierw w postaci MAB, a następnie jedynie analogu LHRH. To postępowanie jest dyskusyjne, skutkuje bowiem wydłużeniem czasu do wystąpienia progresji choroby i wydłużeniem OS w porównaniu z leczeniem opóźnionym jedynie u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia przerzutów, do której chory w momencie rozpoznania nie należał [13]. Hormonoterapię po leczeniu radykalnym prowadzono w sposób przerywany (IAB, *intermittent androgen blockade*), kierując się przede wszystkim dążeniem do poprawy jakości życia chorego bez wpływu na przeżywalność [14]. Monoterapia analogiem LHRH trwała 20 lat i zgodnie z powyższym opisem była dobrze tolerowana, a typowe działania niepożądane nie były na tyle dokuczliwe, aby pacjent zdecydował się trwale przerwać leczenie.

Po 20 latach stosowania ADT u chorego rozpoznano nmCRPC i konieczna była modyfikacja dotychczasowej terapii. Duża dynamika narastania PSA z PSADT wynoszącym 2,7 miesiąca wskazywała, że chory należy do grupy z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów odległych [5]. Z uwagi na podeszły wiek i obciążenia kardiologiczne pacjenta, wieloletni przebieg choroby, nieobecność przerzutów odległych i brak ryzyka kryzy narządowej zdecydowano o kontynuowaniu hormonoterapii i dołączeniu do ADT blokera receptora androgenowego – apalutamidu. Powyższy opis pokazuje, że zastosowanie tej terapii również w grupie pacjentów w podeszłym wieku i obciążonych internistycznie jest skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną [11]. Pozwala uniknąć zastosowania chemioterapii, a tym samym daje możliwość uniknięcia licznych powikłań związanych z toksycznością cytostatyków. Opisany pacjent w czasie terapii apalutamidem pozo-

© Medical Education. For private and non-commmercial use only. Downloaded from
https://www.journalsmededu.pl/index.php/OncoReview/index: 04.08.2025; 12:12,16

staje w bardzo dobrym stanie ogólnym, nie odczuwa objawów klinicznych choroby ani działań niepożądanych terapii, co pozwala mu nadal prowadzić aktywny tryb życia. Korzyść kliniczna, jaką odnosi z leczenia, to aktualnie PFS wynoszący 12 miesięcy.

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U, Barańska K, Michałek I et al. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2020 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 2020: 1-92.
2. Mohler JL, Antonarakis ES, Armstrong AJ et al. Prostate cancer, Version 2.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Cancer Netw. 2019; 17(5): 479-505.
3. Dai C, Heemers H, Sharifi N. Androgen signaling in prostate cancer. Cold Spring Harb Perspect Med. 2017; 7(9): a030452.
4. Howard LE, Moreira DM, De Hoedt A et al. Thresholds for PSA doubling time in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. BJU Int. 2017; 120(5B): E80-6.
5. Smith MR, Kabbinavar F, Saad F et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. J Clin Oncol. 2005; 23: 2918-25.
6. Whitney CA, Howard LE, Freedland SJ et al. Impact of age, comorbidity, and PSA doubling time on long-term competing risks for mortality among men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2019; 22: 252-60.
7. Saad F, Cella D, Basch E et al. Effect of apalutamide on health-related quality of life in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: an analysis of the SPARTAN randomised, placebo-controlled, phase 3 trial Lancet Oncol. 2018; 19: 1404-16.
8. ERLEADA (apalutamide) [prescribing information]. Janssen Pharmaceutical Companies, Horsham, PA (2019).
9. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. N Engl J Med. 2019; 381: 13-24.
10. Desai K, McManus JM, Sharifi N. Hormonal Therapy for Prostate Cancer. Endocr Rev. 2021; 42(3): 354-73.
11. Smith MR, Saad F, Chowdhury S et al. Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. Eur Urol. 2021; 79(1): 150-8.
12. Roach M 3rd, Ceron Lizarraga TL, Lazar AA. Radical Prostatectomy Versus Radiation and Androgen Deprivation Therapy for Clinically Localized Prostate Cancer: How Good Is the Evidence? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015; 93(5): 1064-70.
13. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. Lancet Oncol. 2010; 11(11): 1066-73.
14. Calais da Silva FE, Bono AV, Whelan P et al. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Uroncological Group. Eur Urol. 2009; 55(6): 1269-77.

For non-commercial use only

© Medical Education. For private and non-commmercial use only. Downloaded from
https://www.journalsmededu.pl/index.php/OncoReview/index: 04.08.2025; 12:12,16