Opis przypadku

Zastosowanie terapii apalutamidem u chorego z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów odległych

Apalutamide in the treatment of a patient with non-metastatic castration-resistant prostate cancer

Robert Dziura

Klinika Onkologii Klinicznej, Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach

For non-commercial use only

STRESZCZENIE

Leczenie chorych z rakiem gruczołu krokowego, którzy nie kwalifikują się do radykalnej terapii, opiera się na wykorzystaniu metod chirurgicznej lub farmakologicznej kastracji. Skuteczność tzw. deprywacji androgenowej z czasem się obniża. Nawet przy braku obecności przerzutów odległych może dochodzić do rozwoju oporności na kastrację hormonalną. Wówczas zastosowanie inhibitorów receptora androgenowego nowej generacji może zmniejszyć ryzyko powstania przerzutów oraz zgonu. W pracy zaprezentowano przypadek chorego z rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów odległych, który rozpoczął terapię apalutamidem w momencie rozwoju oporności na kastrację farmakologiczną.

Słowa kluczowe: rak gruczołu krokowego, oporność na kastrację, inhibitory receptora androgenowego

Adres do korespondencji:
dr n. med. Robert Dziura
Klinika Onkologii Klinicznej, Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach
25-738 Kielce, ul. Artwińskiego 3
e-mail: onko.rdz@gmail.com

Otrzymano:
19.03.2023
Zaakceptowano:
31.03.2023

DOI: 10.24292/01.OR.131318323
Copyright © Medical Education. All rights reserved.

ABSTRACT

The treatment of patients with prostate cancer, who do not qualify for the radical therapy is based on the use of surgical or pharmacological castration methods. The effectiveness of the so-called androgen deprivation tends to decrease over time. Even in the absence of distant metastases on imaging studies, the resistance for the hormonal castration may be developed. At this moment, the use of new generation androgen receptor inhibitors may reduce the risk of metastases or death. The paper presents a case report of a patient with prostate cancer without distant metastases who started therapy with apalutamide at the moment of developing re-sistance to the pharmacological castration.

Key words: prostate cancer, castration-resistant, androgen receptor inhibitor

© Medical Education. For private and non-commmercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/OncoReview/index: 04.08.2025; 12:10,20

WSTĘP

Wzrastająca zachorowalność na raka gruczołu krokowego stanowi istotny problem zdrowotny na całym świecie. W większości krajów europejskich, w tym w Polsce, jest to najczęstszy nowotwór złośliwy u mężczyzn. Najważniejszym czynnikiem ryzyka zachorowania jest wiek. Według szacunków Światowej Organizacji Zdrowia na całym świecie w 2040 r. liczba nowych zachorowań u chorych po 70. r.ż. ulegnie podwojeniu (710 tys. zachorowań w 2020 r. wobec 1,4 mln w 2040 r.) [1].

Wybór metody leczenia zależy od wyjściowego stopnia zaawansowania. U chorych niekwalifikujących się do terapii radykalnej stosuje się strategię zachowawczą polegającą na zmniejszeniu stężenia androgenów i zahamowaniu szlaku sygnalizacyjnego receptora androgenowego. Podstawą biologiczną jest androgenozależność raka stercza. Zablokowanie pobudzenia androgenowego pozwala na uzyskanie odpowiedzi klinicznej i spowalnia przebieg procesu rozrostowego [2]. W trakcie stosowania hormonoterapii dochodzi jednak do pojawienia się klonów komórek proliferujących niezależnie od utrzymujących się kastracyjnych stężeń testosteronu [1]. Zrozumienie i przełamanie mechanizmów oporności na metody deprywacji androgenowej (ADT, *androgen deprivation therapy*) to jedne z warunków skuteczności dalszej terapii chorych na raka gruczołu krokowego [3].

OPIS PRZYPADKU

64-letni pacjent w sierpniu 2019 r. został skierowany do poradni urologicznej z powodu objawów zatrzymania moczu oraz wzrostu stężenia antygenu specyficznego dla gruczołu krokowego (PSA, *prostate-specific antigen*) – 141 ng/ml. W trakcie badania fizykalnego chorego (DRE, *digital rectal examination*) stwierdzono: gruczoł krokowy twardy, nierówny, rowki boczne zniesione. W ocenie ultrasonograficznej (TRUS, *transrectal ultrasonography*): gruczoł krokowy o zaburzonej budowie strefowej, niejednorodnej echogeniczności, wpukla się do światła pęcherza moczowego, obszary obniżonej echostruktury naciekają oba pola trapezoidalne, pęcherzyki nasienne i szyję pęcherza moczowego. Chory został zakwalifikowany do wykonania rdzeniowej biopsji stercza. We wrześniu 2019 r. na podstawie badania histopatologicznego ustalono rozpoznanie raka gruczołu krokowego (*adenocarcinoma* Gls 4+5 oraz 5+5).

W kolejnym etapie diagnostykę poszerzono o wykonanie badania metodą PET-18-F-FCH (*18 F-choline positron emission tomography*) oraz rezonansu magnetycznego miednicy mniejszej. W obu badaniach obrazowych potwierdzono obecność zmiany naciekowej gruczołu krokowego o charakterze rozrostowym naciekającej obustronnie pęcherzyki nasienne, pęcherz moczowy, z przerzutami do węzłów chłonnych biodrowych zewnętrznych lewych, śr. 22 mm. Wyjściowy stopień zaawansowania oceniono jako cT4N1M0. Pacjent w momencie diagnozy był w dobrym stanie ogólnym (WHO 0), negował dolegliwości bólowe związane z chorobą nowotworową. Od wielu lat pozostawał pod opieką poradni diabetologicznej z powodu cukrzycy insulinozależnej.

We wrześniu 2019 r., po uzyskaniu wyniku badania histopatologicznego, rozpoczęto terapię hormonalną z intencją paliatywną. Początkowo przez 3 miesiące stosowano degareliks – antagonistę GnRH (*gonadotropin-releasing hormone*), następnie, w kolejnym etapie, octan leuproreliny – długo działający analog GnRH. Nadir PSA w trakcie trwającej 12 miesięcy monoterapii analogiem GnRH wyniósł 6,4 ng/ml. Od grudnia 2020 r. z uwagi na ponowny stopniowy wzrost stężenia markera PSA zdecydowano o zastosowaniu całkowitej blokady hormonalnej (MAB, *complete/maximum androgen blockade*). Najpierw dołączono flutamid, a w lipcu 2021 r. kolejny antyandrogen – bikalutamid.

W trakcie podwójnej terapii hormonalnej obserwowano w kolejnych miesiącach dalszy wzrost stężenia PSA. W grudniu 2021 r. stężenie markera wynosiło 22 ng/ml, stężenie testosteronu utrzymywało się < 50 ng/dl. W styczniu 2022 r. powtórzono badania obrazowe. Scyntygrafia oraz tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy mniejszej nie potwierdziły obecności ognisk podejrzanych o charakter przerzutowy. Leczenie bikalutamidem zakończono na początku 2022 r., przy czym nie dysponowano wtedy innymi możliwościami farmakoterapii w stadium nmCRPC (*non-metastatic castration-resistant prostate cancer*).

Zgodnie ze zmianami w obowiązującym programie lekowym [4] chorego w marcu 2022 r. zakwalifikowano do terapii apalutamidem – inhibitorem receptora androgenowego nowej generacji (ARi, *androgen receptor inhibitor*). W momencie rozpoczęcia leczenia 15.03.2022 r. stężenie markera PSA wynosiło 48 ng/ml, a testosteron utrzymywał się w granicach poziomu kastracyjnego < 50 ng/dl. Czas podwojenia stężenia PSA (PSADT, *PSA doubling time*) wynosił < 10 miesięcy. Chory obecnie kontynuuje terapię apalutamidem. W kontrolnych oznaczeniach obserwowany jest stopniowy spadek stężenia markera PSA (48 ng/ml – marzec 2022 r., 15 ng/ml – czerwiec 2022 r., 12 ng/ml – wrzesień 2022 r., 11,2 ng/ml – grudzień 2022 r., 10,8 ng/ml – marzec 2023 r.). Pacjent pozostaje w dobrym stanie ogólnym i jest aktywny zawodowo. Nie obserwowano działań niepożądanych w trakcie leczenia. W powtórzonych we wrześniu 2022 r. badaniach obrazowych (scyntygrafia oraz tomografia komputerowa klatki piersiowej, jamy brzusznej, miednicy mniejszej z kontra-

© Medical Education. For private and non-commmercial use only. Downloaded from
https://www.journalsmededu.pl/index.php/OncoReview/index: 04.08.2025; 12:10,20

stem) nie stwierdzono obecności ognisk przerzutowych nowotworu.

OMÓWIENIE

Rak gruczołu krokowego to nowotwór, który wykazuje zależność hormonalną. Zastosowanie chirurgicznej lub farmakologicznej kastracji jest leczeniem pierwszego wyboru u chorych niekwalifikujących się do terapii radykalnej. W wyniku ADT dochodzi do opóźnienia progresji nowotworu, zmniejszenia ryzyka wystąpienia powikłań oraz łagodzenia objawów choroby [2]. Z czasem skuteczność leczenia hormonalnego spada i ostatecznie u wszystkich chorych dochodzi do oporności na ADT [2, 3]. Długość czasu trwania remisji nowotworu w trakcie terapii hormonalnej jest różna, przy czym średnio wynosi ok. 24 miesięcy [2]. O oporności na ADT świadczy narastające stężenie markera PSA przy skutecznej kastracji (stężenie testosteronu < 50 ng/dl lub 1,7 nmol/l) [3].

Żeby można było ustalić rozpoznanie raka gruczołu krokowego opornego na leczenie kastracyjne (CRPC, *castration-resistant prostate cancer*), muszą być spełnione trzy warunki określające wzrost stężenia PSA [4]:

- udokumentowane trzy kolejne wzrosty stężenia PSA w odstępach co najmniej tygodniowych
- dwa z nich muszą być co najmniej o 50% wyższe niż nadir
- nominalna wartość stężenia PSA musi wynosić ponad 2 ng/ml.

Oporność na kastrację hormonalną można stwierdzić także przy braku obecności przerzutów odległych w badaniach obrazowych (nmCRPC, *non-metastatic castration-resistant prostate cancer*) [3]. Postępowanie w nmCRPC zależy od dynamiki wzrostu stężenia PSA. Za pacjentów wysokiego ryzyka powstania przerzutów uznaje się osoby, u których PSADT wynosi ≤ 10 miesięcy [5]. Dotychczas w terapii nmCRPC u chorych wysokiego ryzyka w skojarzeniu z ADT zarejestrowano trzy ARi: apalutamid, darolutamid, enzalutamid. Dla każdego z nich w skojarzeniu z ADT udokumentowano istotne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia bez przerzutów odległych w porównaniu z ADT + placebo [6–8].

U opisywanego chorego leczenie rozpoczęto od zastosowania antagonisty GnRH. Główną przesłankę stanowił naciek nowotworowy dochodzący do szyi pęcherza moczowego oraz obecność objawu zatrzymania moczu. Degareliks od razu hamuje wydzielanie hormonów gonadotropowych przez przysadkę, co pozwala na zmniejszenie ryzyka efektu *flare-up* [3]. Kontynuacja leczenia hormonalnego opierała się najpierw na zastosowaniu długo działającego analogu GnRH, a następnie MAB. W świetle obecnych zaleceń zastosowanie podwójnej blokady hormonalnej to postępowanie kontrowersyjne, wpływające przede wszystkim na czas do progresji biochemicznej. Nie ma danych z badań randomizowanych wskazujących na korzyść w zakresie przeżycia całkowitego w stosunku do stosowania wyłącznie agonisty GnRH [5]. Nie dysponowano wtedy jednak innymi możliwościami farmakoterapii w stadium nmCRPC.

Dynamika wzrostu stężenia PSA i PSADT < 10 miesięcy kwalifikowały chorego do grupy nmCRPC z wysokim ryzykiem powstania przerzutów. Zgodnie z wprowadzonymi w marcu 2022 r. zmianami w obowiązującym programie lekowym chorego zakwalifikowano do terapii ARi [4]. Apalutamid ma właściwości chemiczne i farmakologiczne podobne do enzalutamidu, charakteryzuje się jednak dłuższym czasem półtrwania, większym powinowactwem do receptora androgenowego oraz słabszą przenikalnością do centralnego układu nerwowego [3]. W badaniu III fazy w grupie chorych wysokiego ryzyka nmCRPC zastosowanie leku (240 mg/24 h) wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu przeżycia bez przerzutów (MFS, *metastasis-free survival*) w porównaniu z placebo (HR = 0,28; 40,5 miesiąca vs 16,2 miesiąca) [6]. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 52 miesiące poprawa mediany czasu przeżycia całkowitego (mOS, *median overall survival*) w grupie otrzymującej apalutamid względem placebo wyniosła 73,9 miesiąca vs 59,9 miesiąca (HR = 0,78) [9]. W zakresie drugorzędowych punktów końcowych grupa otrzymująca apalutamid miała istotnie statystycznie dłuższy: czas do powstania przerzutów (HR = 0,27), czas wolny od progresji choroby (HR = 0,29) oraz czas do objawowej progresji (HR = 0,45) [6]. Działania niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia wystąpiły u 10,6% chorych i u 7,0% w grupie placebo. Działania niepożądane 3. i 4. stopnia obserwowano u 45,1% chorych w grupie otrzymującej apalutamid i u 34,2% w grupie placebo. Do najczęstszych działań niepożądanych należały: zmęczenie (30,4%), nadciśnienie tętnicze (24,8%), wysypka (23,8%) i biegunka (20,3%) [6].

PODSUMOWANIE

Przedstawiony przypadek dokumentuje korzystny efekt terapeutyczny po zastosowaniu apalutamidu u chorego z nmCRPC. Zastosowanie antyandrogenu nowej generacji stanowi wartościową opcję terapeutyczną, która wpływa na zmniejszenie ryzyka powstania przerzutów oraz zgonu.

ORCID

Robert Dziura – ID – http://orcid.org/0000-0001-6177-6695

© Medical Education. For private and non-commmercial use only. Downloaded from
https://www.journalsmededu.pl/index.php/OncoReview/index: 04.08.2025; 12:10,20

Piśmiennictwo

1. Wiechno P. Rak stercza. Współczesne podejście. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2021.
2. Stelmach A, Potemski P, Borówka A et al. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Nowotwory układu moczowo-płciowego. Rak gruczołu krokowego. Via Medica, Gdańsk 2013.
3. Potocki PM, Wysocki PJ. Evolution of prostate cancer therapy. Part 1. Oncol Clin Pract. 2022; 18(3): 177-88. http://doi.org/10.5603/OCP.2021.0001.
4. Ministerstwo Zdrowia. Programy lekowe. https://www.gov.pl/zdrowie/programy-lekowe (access: 22.11.2022).
5. NCCN Guidelines Version 1.2023. Prostate cancer. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf (access: 16.10.2022).
6. 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.
7. Fizazi K, Shore N, Tammela TL et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med. 2019; 380(13): 1235-46. http://doi.org/10.1056/NEJMoa1815671
8. Hussain M, Fizazi K, Saad F et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med. 2018; 378(26): 2465--74. http://doi.org/10.1056/NEJMoa1800536.
9. Small EJ, Saad F, Chowdhury S et al. Final survival results from SPARTAN, a phase III study of apalutamide (APA) versus placebo (PBO) in patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). JCO. 2020; 38(15 suppl): 5516. http://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.5516.

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; 12:10,20