

Opis przypadku

## Rak gruczołu krokowego w praktyce klinicznej. Apalutamid – pierwsze doświadczenia w kontekście programu lekowego B.56

Prostate cancer in clinical practice. First experiences with apalutamide within the context of therapeutic program B.56

**Krzysztof Trzebiński**

*Klinika Nowotworów Układu Moczowego, Narodowy Instytut Onkologii – Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie*

For non-commercial use only

**Adres do korespondencji:**

*lek. Krzysztof Trzebiński  
Klinika Nowotworów Układu Moczowego, Narodowy Instytut Onkologii – Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie  
02-781 Warszawa, ul. Roentgena 5  
e-mail: krzysztof.trzebinski@pib-nio.pl*

**Otrzymano:**

23.03.2023

**Zaakceptowano:**

1.04.2023

DOI: 10.24292/01.OR.131316323

Copyright © Medical Education.

All rights reserved.

### STRESZCZENIE

W pracy opisano przypadek pacjenta z rozpoznaniem nieprzerzutowego raka gruczołu krokowego w fazie oporności na kastrację, leczonego z wykorzystaniem apalutamidu – nowoczesnego inhibitora receptora androgenowego.

**Słowa kluczowe:** nieprzerzutowy oporny na kastrację rak gruczołu krokowego, apalutamid, inhibitory receptora androgenowego

### ABSTRACT

The article contains a case report of patient diagnosed with castration-resistant non-metastatic prostate cancer, treated with a novel androgen receptor inhibitor – apalutamide.

**Key words:** non-metastatic castration-resistant prostate cancer, apalutamide, androgen receptor inhibitor

## WSTĘP

W ostatnich latach wraz ze starzeniem się społeczeństwa w Polsce i na świecie systematycznie wzrasta liczba zachorowań na raka gruczołu krokowego [1, 2]. Rośnie również specyficzna grupa pacjentów, jaką są chorzy z opornym na kastrację, nieprzerzutowym rakiem gruczołu krokowego (nmCRPC, *non-metastatic castration-resistant prostate cancer*). Do niedawna nie było w Polsce możliwości adekwatnego leczenia takich pacjentów, jednak w marcu 2022 r. został wprowadzony zaktualizowany program lekowy (PL) Ministerstwa Zdrowia (B.56). Jednym z leków w nim udostępnionych jest apalutamid – nowoczesny inhibitor receptora androgenowego (ARI, *androgen receptor inhibitor*) wydłużający czas przeżycia wolnego od przerzutów (MFS, *metastasis free survival*) i przeżycie całkowite (OS, *overall survival*) chorych na nmCRPC [3].

## OPIS PRZYPADKU

W 2013 r. u 82-letniego mężczyzny z wywiadem nadciśnienia tętniczego, przewlekłej niewydolności nerek w stadium 3. oraz optymalnie kontrolowanej astmy oskrzelowej, rozpoznano raka gruczołowego (*adenocarcinoma*) prostaty w wyjściowym stopniu zaawansowania cT2bN0M0, histopatologicznie złośliwość określono na Gleason 8 (3+5) przy najwyższym stężeniu PSA (*prostate-specific antigen*) 23 ng/ml. W badaniach obrazowych wykluczono rozsiew choroby. Rozpoczęto wstępną hormonoterapię analogiem hormonu uwalniającego luteinę (LHRH, *luteinizing hormone releasing hormone*) – leuproreliną w dawce 22,5 mg podskórnie. W efekcie uzyskano obniżenie stężenia PSA do 3,58 ng/ml. Chory został zakwalifikowany do leczenia radykalnego radioterapią sterowaną obrazem (IGRT, *image-guided radiotherapy*) fotonami 15 MV wg planu 3D CBCT (*cone beam computed tomography*, tomografia wiązki stożkowej) – podano dawkę 6500 cGy/g w 25 frakcjach na obszar gruczołu krokowego, następnie kontynuowano uzupełniającą hormonoterapię analogiem LHRH co 3 miesiące przez okres łącznie 3 lat (do 2016 r.) ze względu na zaliczenie pacjenta do grupy wysokiego ryzyka (Gleason 8 i PSA > 20 ng/ml) [4]. W trakcie leczenia hormonalnego stosowano profilaktykę osteoporozy preparatem wapnia i witaminy D<sub>3</sub>, stężenie PSA utrzymywało się w granicach < 0,3 ng/ml.

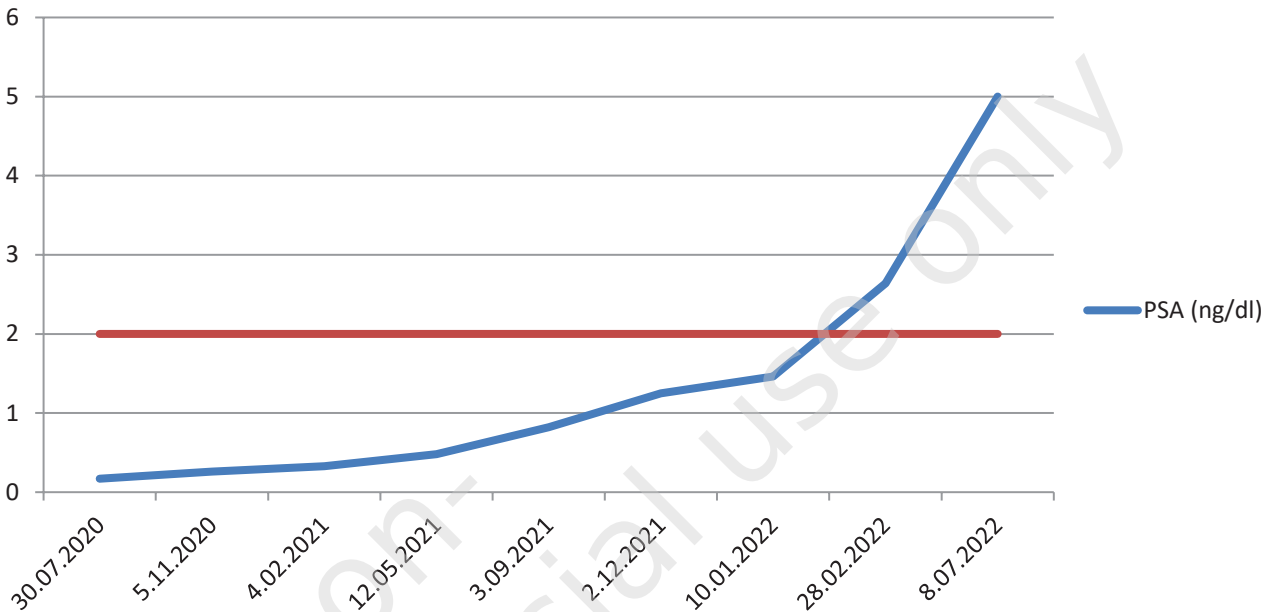
Chory pozostawał w obserwacji do 2018 r., wówczas z powodu wzrostu stężenia PSA do 1,8 ng/ml wdrożono diagnostykę obrazową (scyntygrafia statyczna układu kostnego), w której nie stwierdzono obecności przerzutów. Obserwację kontynuowano, jednak wobec dynamicznego wzrostu stężenia PSA do 5 ng/ml w ciągu 6 miesięcy zdecydowano o leczeniu analogiem LHRH – tryptoreliną podskórnie w dawce 11,25 mg co 3 miesiące. Uży-

skano przejściowy efekt terapii i spadek stężenia PSA do 0,2 ng/ml, jednak w 2020 r., przy stężeniu PSA 1,7 ng/ml, rozpoczęto całkowitą blokadę androgenową (MAB, *maximal androgen blockade*) i do dotychczasowego leczenia dołączono antagonistę androgenów – flutamid w dawce 250 mg doustnie 3 razy dziennie, a następnie, z powodu złej tolerancji, lek zmieniono na bikalutamid (50 mg doustnie raz dziennie). Podwójną terapię hormonalną prowadzono z dobrym efektem biochemicznym (spadek stężenia PSA do 0,17 ng/ml – nadir) i klinicznym przez prawie 2 lata (do grudnia 2021 r.), wówczas, przy PSA 1,25 ng/ml, odstawiono bikalutamid, co jednak nie przyniosło efektu w postaci spadku stężenia PSA. Pacjent został skierowany na badania obrazowe w celu oceny pod kątem obecności zmian wtórnych, co pozwoliłoby wdrożyć nowe leczenie (w tym czasie obowiązywał program lekowy umożliwiający nowoczesną hormonoterapię jedynie w chorobie przerzutowej). W wykonanej tomografii komputerowej klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy mniejszej z kontrastem dożylnym oraz w scyntygrafii kości nie stwierdzono obecności zmian metastatycznych.

W marcu 2022 r. w Polsce wprowadzono nowe narzędzie w terapii chorych z nmCRPC pod postacią programu lekowego Ministerstwa Zdrowia. Zgodnie z wymogami tego programu u opisywanego pacjenta powtórzono wyżej wymienione badania obrazowe i ponownie nie udowodniono obecności przerzutów. Chory został włączony do leczenia apalutamidem w dawce 240 mg raz dziennie z dniem 11.07.2022 r. przy stężeniu PSA 5,0 ng/ml i kastracyjnym stężeniu testosteronu (< 2,5 ng/dl), kontynuowano leczenie analogiem LHRH. Należy nadmienić, że pacjent spełnił szereg kryteriów określonych w programie: poza udokumentowaniem nieobecności zmian wtórnych uzyskano co najmniej trzy kolejne wzrosty stężenia PSA w odstępach minimum tygodniowych, w tym co najmniej dwa o 50% w stosunku do wartości wyjściowej (nadir), przy nominalnym stężeniu PSA > 2 ng/ml (wartości PSA pacjenta i punkt odcięcia dla rozpoczęcia leczenia przedstawiono na rycinie 1).

Kolejnym wymogiem programu jest czas podwojenia PSA (PSADT, *PSA doubling time*) wynoszący mniej niż 10 miesięcy, co przekłada się na wysokie ryzyko wystąpienia przerzutów u chorego [5]; również i to kryterium zostało spełnione, PSADT u pacjenta wyniósł 4,1 miesiąca (dysponujemy ogólnodostępnymi kalkulatorami pozwalającymi obliczyć PSADT, m.in. ONCOassist®). W chwili rozpoczęcia leczenia chory pozostawał w dobrym stanie ogólnym (1. stopień w skali ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group), choroby przewlekłe były dobrze kontrolowane, nie stwierdzano cech niewydolności serca ani ciężkiej niewydolności nerek czy wątroby.

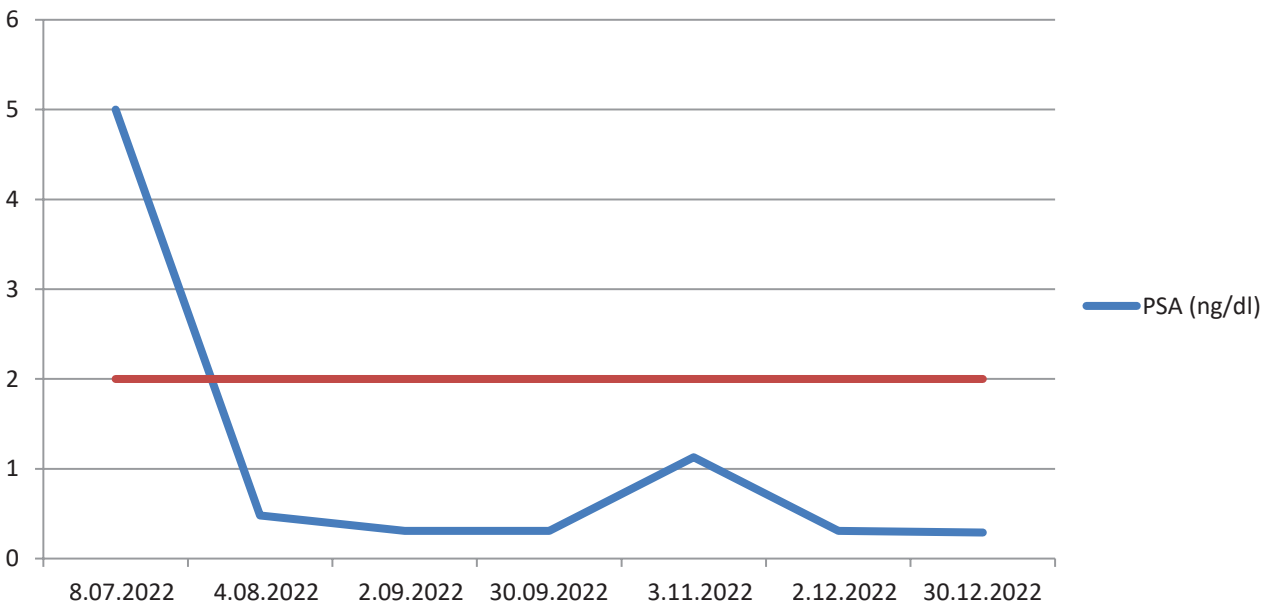
**Rycina 1.** Dynamika stężenia PSA przed leczeniem apalutamidem. Czerwonym kolorem oznaczono stężenie 2 ng/ml – wymagane do rozpoczęcia leczenia w programie lekowym.



W związku z zaawansowanym wiekiem chorego oraz ze współistniejącymi chorobami przewlekłymi zdecydowano się na przeprowadzanie wizyt kontrolnych w miesięcznych odstępach. Podczas pierwszej stwierdzono spadek stężenia PSA do 0,48 ng/ml, tolerancja leczenia była bardzo dobra, poza przejściowym kilkudniowym osłabieniem w stopniu umiarkowanym nie odnotowa-

no działań niepożądanych. Po 2 miesiącach terapii obserwowano dalsze obniżanie się stężenia PSA do 0,31 ng/ml, jednak chory zgłosił uciążliwe działania uboczne leczenia pod postacią przewlekłego osłabienia w stopniu G2 wg CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*), wysypki skórnej plamisto-grudkowej w stopniu G3, bólów głowy, zawrotów głowy w stopniu G1/2

**Rycina 2.** Dynamika stężenia PSA w trakcie leczenia apalutamidem. Czerwonym kolorem oznaczono stężenie 2 ng/ml – wymagane do rozpoczęcia leczenia w programie lekowym.



(w badaniu neurologicznym i w badaniach laboratoryjnych nie stwierdzono istotnych nowych nieprawidłowości). Zgodnie z zapisami z charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) zdecydowano o czasowym wstrzymaniu leczenia, zalecono doustne leki antyhistaminowe oraz miejscowe glikokortykosteroidy i ustalono przyspieszoną wizytę kontrolną po 7 dniach. W tym czasie nastąpiła poprawa stanu ogólnego pacjenta, wycofały się objawy ogólne i zmniejszyło nasilenie wysypki do stopnia G1, dlatego też w porozumieniu z pacjentem (i ponownie zgodnie z ChPL) zdecydowano o kontynuowaniu leczenia w dawce zredukowanej o połowę (120 mg raz dziennie). Warto zaznaczyć, że wysypka skórna w jakimkolwiek stopniu nasilenia oraz zmęczenie należą do najczęstszych działań niepożądanych apalutamidu (pojawiają się u > 25% chorych) i w zdecydowanej większości przypadków (> 90%) nie prowadzą do całkowitego odstawienia leku. Po miesiącu terapii w zredukowanej dawce stężenie PSA utrzymywało się na stabilnym poziomie 0,31 ng/ml, natomiast przy kolejnej ocenie wystąpiła progresja do 1,1 ng/ml (dynamika stężenia PSA została przedstawiona na rycinie 2). Pacjent przyznał, że w związku z wystąpieniem infekcji grypopodobnej, bez konsultacji z lekarzem, samodzielnie odstawił lek na blisko 2 tygodnie.

Wobec dobrego samopoczucia chorego w trakcie wizyty zdecydowano o przywróceniu pełnej dawki apalutamidu (240 mg/24 h), dzięki czemu w kolejnych dwóch comiesięcznych kontrolach uzyskano stężenia PSA odpowiednio 0,31 ng/ml oraz 0,29 ng/ml przy akceptowalnych działaniach niepożądanych terapii. W czasie powstawania niniejszego artykułu leczenie jest kontynuowane w pełnej dawce, pacjent oczekuje na opis kontrolnego badania scyntygrafii kości po 6 miesiącach od włączenia do programu.

Warto wspomnieć, że zgodnie z zapisami programu lekowego leczenie chorych z nmCRPC możemy prowadzić do czasu wystąpienia progresji PSA zdefiniowanej jako trzy kolejne wzrosty PSA oznaczone w co najmniej tygodniowych odstępach z udowodnionym wzrostem o co najmniej 50% w stosunku do wartości wyjściowej (czyli w przypadku opisywanego pacjenta jest to 5 ng/ml), przy nominalnym stężeniu PSA > 2 ng/ml. Kolejnym niezależnym warunkiem zakończenia leczenia jest wystąpienie przerzutów do kości potwierdzone w badaniu scyntygraficznym, które powinno być przeprowadzone obligatoryjnie po 6 miesiącach. Ponadto program daje lekarzowi możliwość wykonania badań obrazowych w dowolnym momencie, w zależności od sytuacji klinicznej; pojawienie się przerzutów w tych badaniach jest, oczywiście, bezwzględnym wskazaniem do wyłączenia chorego z programu lekowego.

## PODSUMOWANIE

W opisanym wyżej przypadku klinicznym pacjenta z nmCRPC z powodzeniem zastosowano nowoczesny lek antyandrogenowy, jakim jest apalutamid. To terapia, która daje chorym szansę na wydłużenie czasu przeżycia bez wystąpienia przerzutów, przede wszystkim do kości, i tym samym związanych z nimi powikłań, takich jak dolegliwości bólowe, złamania patologiczne czy zespół kompresji rdzenia kręgowego. Nowoczesna hormonoterapia w tym wskazaniu jest dostępna w Polsce od stosunkowo niedawna i obecnie prowadzone są obserwacje co do skuteczności tego leczenia, co będzie stanowić podstawę do dalszej wymiany doświadczeń z punktu widzenia lekarza klinicysty.

## Piśmiennictwo

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71: 209-49. <http://doi.org/10.3322/caac.21660>.
2. Didkowska J, Wojciechowska U, Olasek P et al. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2019 roku. Warszawa 2021.
3. Smith MR, Saad F, Chowdhury S et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med.* 2018; 378: 1408-18. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1715546>.
4. Parker C, Castro E, Fizazi K et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020; 31: 1119-34. <http://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.011>.
5. 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. <http://doi.org/10.1111/bju.13856>.