

Farmakologiczne aspekty terapii raka gruczołu krokowego

PRACA POGLĄDOWA W RAMACH SPECJALIZACJI Z FARMACJI KLINICZNEJ
MARTYNA CHABRACKA

Spis treści

1. Wprowadzenie

- 1.1. Epidemiologia raka prostaty
- 1.2. Czynniki ryzyka
- 1.3. Obraz kliniczny i naturalny przebieg choroby

2. Diagnostyka raka prostaty

- 2.1. Rola PSA w rozpoznaniu i monitorowaniu choroby
- 2.2. Ultrasonografia przezodbytnicza (TRUS)
- 2.3. Biopsja prostaty i ocena histopatologiczna – skala Gleasona

3. Możliwości terapeutyczne w raku prostaty

- 3.1. Leczenie chirurgiczne
- 3.2. Radioterapia
- 3.3. Chemioterapia
- 3.4. Deprywacja androgenowa (ADT)
- 3.5. Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (CRPC)
 - 3.5.1. Mechanizmy oporności i kryteria rozpoznania i wyboru terapii
 - 3.5.2. Nowoczesne metody leczenia CRPC
 - a) Abirateron
 - b) Antyandrogeny (bikalutamid, enzalutamid, apalutamid, darolutamid)
 - c) Inhibitory PARP (olaparyb)
- 3.6. Terapie wspomagające
 - 3.6.1. Leczenie powikłań kostnych (bisfosfoniany, denosumab)
 - 3.6.2. Postępowanie objawowe i poprawa jakości życia

4. Podsumowanie i wnioski

Bibliografia

Wykaz skrótów:

PSA (Prostate Specific Antigen) – swoisty antygen sterczowy

ADT (Androgen Deprivation Therapy)- terapia deprywacji androgenowej

mHSPC (Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer)- hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego z przerzutami

CRPC (Castration Resistant Prostate Cancer)- rak gruczołu krokowego oporny na kastrację

mCRPC (Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer)- rak gruczołu krokowego oporny na kastrację z przerzutami

NM-CRPC - rak gruczołu krokowego oporny na kastrację bez przerzutów

AR- receptor androgenowy

LH- hormon luteinizujący

FSH- hormon folikulotropowy

LHRH- hormon uwalniający hormon luteinizujący

DHEA- Dehydroepiandrosteron

1. Wprowadzenie

1.1. Epidemiologia raka prostaty

Rak prostaty to złośliwy nowotwór wywodzący się ze strefy obwodowej gruczołu krokowego. Jest on najczęściej występującym nowotworem u mężczyzn po 50. roku życia, zarówno w Polsce, jak i na świecie. Średni wiek w momencie rozpoznania choroby wynosi około 66 lat. Przebieg raka prostaty może być bardzo różny – od postaci łagodnych po wyjątkowo agresywne. Dlatego kluczowe znaczenie ma właściwe zakwalifikowanie pacjenta do odpowiedniej formy terapii. Nowotwór ograniczony do gruczołu krokowego i cechujący się niskim stopniem złośliwości często nie wymaga leczenia, a jedynie regularnej obserwacji. Leczenie staje się konieczne w przypadku bardziej agresywnych postaci raka, gdyż wówczas ryzyko zgonu istotnie wzrasta i przewyższa zagrożenie wynikające z innych chorób współistniejących.

1.2. Czynniki ryzyka

Do najważniejszych czynników ryzyka raka prostaty należą wiek oraz uwarunkowania genetyczne. Stwierdzono, że prawdopodobieństwo zachorowania podwaja się, jeśli nowotwór ten wystąpił u krewnego pierwszego stopnia. Gdy choroba dotyczy większej liczby bliskich krewnych, ryzyko wzrasta wielokrotnie – od 5 do nawet 11 razy.

1.3. Obraz kliniczny i naturalny przebieg choroby

Rak prostaty rozwijający się w części obwodowej gruczołu przez wiele lat może pozostawać ograniczony do narządu i nie dawać żadnych objawów. W fazie naciekającej zaczyna zajmować okoliczne tkanki i narządy, a następnie szerzyć się drogą krwionośną i limfatyczną. Przerzuty lokalizują się najczęściej w kościach, rzadziej w wątrobie. Wczesne stadia choroby zwykle przebiegają bezobjawowo lub dają symptomy przypominające łagodny rozrost prostaty. Do typowych dolegliwości należą m.in. częstomocz, nagłe parcie na mocz, pieczenie podczas mikcji czy uczucie niepełnego opróżnienia pęcherza. Natomiast w stadium zaawansowanym, kiedy występują przerzuty, charakterystycznym objawem są bóle kostne.

2. Diagnostyka raka prostaty

2.1. Rola PSA w rozpoznaniu i monitorowaniu choroby

Rozpoznanie raka prostaty opiera się głównie na oznaczeniu stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA) we krwi. Podwyższony poziom PSA może świadczyć zarówno o łagodnym przeroście prostaty, jak i o nowotworze. Marker ten jest powszechnie wykorzystywany w diagnostyce wstępnej oraz w badaniach przesiewowych raka gruczołu krokowego, gdyż umożliwia szybkie i stosunkowo proste wykrywanie nieprawidłowości. Trwają jednak intensywne poszukiwania nowych biomarkerów, które mogłyby wspierać ocenę stopnia zaawansowania choroby i ułatwiać dobór odpowiedniej terapii.

2.2. Ultrasonografia przezodbytnicza (TRUS)

Kolejnym narzędziem diagnostycznym jest ultrasonografia przezodbytnicza (TRUS), która pozwala na ocenę budowy prostaty i identyfikację obszarów podejrzanych o zmiany nowotworowe.

2.3. Biopsja prostaty i ocena histopatologiczna – skala Gleasona

W diagnostyce raka prostaty istotną rolę odgrywa także badanie histopatologiczne z wykorzystaniem skali Gleasona. Polega ono na ocenie architektury tkanki nowotworowej pod mikroskopem i przypisaniu jej punktacji numerycznej, co pozwala określić stopień złośliwości guza. Rokowanie pacjenta, w tym szansa na przeżycie, w dużej mierze zależy zarówno od stadium zaawansowania nowotworu, jak i od rodzaju zastosowanego leczenia.

Skala Gleasona to parametr określający stopień złośliwości raka prostaty. Jego nazwa pochodzi od nazwiska amerykańskiego histopatologa Donalda Gleasona, który w latach 60tych w celu ujednolicenia opisów oglądanych pod mikroskopem obrazów opracował skalę pozwalającą na łatwe opisywanie stopnia złośliwości raka prostaty.

W 2005 roku odbyła się Międzynarodowa Konferencja Towarzystwa Patologii Urologicznej (ISUP) wiodącego na świecie gremium patologów, podczas której ustalono i wytyczono nowe standardy dotyczące oceny materiału tkankowego pochodzącego ze sterca. Obecnie skala Gleasona obejmuje wzorce w przedziale 6 – 10. Jest to główny czynnik prognostyczny, stosowany w przypadku uzyskania pozytywnej próbki z biopsji prostaty.

Liczby **1-5** w skali Gleasona to obraz tkanki nowotworowej w powiększeniu. Komórki nowotworowe oznaczone numerem 1 to komórki wysokozróżnicowane, a swoją budową przypominają zwyczajne komórki prostaty. Niższy stopień w skali Gleasona oznacza również wolniejszy rozwój i mniejszą tendencję do przerzutów. Numer 5 na skali Gleasona to niskozróżnicowane, agresywne komórki rakowe z dużą tendencją do rozprzestrzeniania się. **Suma Gleasona** określa też prawdopodobieństwo wystąpienia przerzutów.

3. Możliwości terapeutyczne w raku prostaty

Wybór sposobu leczenia raka prostaty zależy od stopnia zaawansowania nowotworu oraz przebiegu choroby, a także od wieku pacjenta. W przypadku najmniej agresywnych postaci zaleca się jedynie regularną obserwację, odkładając rozpoczęcie terapii do momentu stwierdzenia progresji. Leczenie chirurgiczne, polegające na usunięciu prostaty wraz z pęcherzykami nasiennymi, stosuje się u chorych, u których nowotwór jest ograniczony wyłącznie do gruczołu krokowego. Skutkiem operacji jest zazwyczaj spadek stężenia PSA do wartości niewykrywalnych w badaniach laboratoryjnych. Jeśli jednak po zabiegu nie dochodzi do wyraźnego obniżenia PSA, w dalszym etapie zaleca się zastosowanie radioterapii lub hormonoterapii.



Rak prostaty niskiego ryzyka:

- Aktywny nadzór
- Radykalne wycięcie prostaty
- Radioterapia (brachyterapia, teleterapia)



Rak prostaty umiarkowanego ryzyka:

- Aktywny nadzór
- Radykalne wycięcie prostaty
- Radioterapia (brachyterapia, teleterapia)
- Radioterapia + ADT



Rak prostaty wysokiego ryzyka:

- Radioterapia + ADT
- Radykalne wycięcie prostaty z limfadenektomią

3.1. Leczenie chirurgiczne

Radykalne leczenie chirurgiczne raka prostaty stosuje się przede wszystkim u chorych z grupy niskiego i umiarkowanego ryzyka, u których przewidywany czas przeżycia przekracza 10 lat. Zabieg wykonuje się w przypadku nowotworu ograniczonego do gruczołu krokowego, czyli gdy guz nie przekracza jego anatomicznych granic. Polega on na całkowitym usunięciu prostaty wraz z pęcherzykami nasiennymi (tzw. radykalna prostatektomia).

Operację można przeprowadzić klasyczną metodą otwartą, wymagającą rozcięcia powłok brzusznych, a także techniką laparoskopową lub przy użyciu robota chirurgicznego. Metody małoinwazyjne zwykle umożliwiają szybszy powrót do sprawności, jednak skuteczność leczenia w dużym stopniu zależy od doświadczenia operatora.

Do najczęstszych powikłań czynnościowych po zabiegu należą:

- **nietrzymanie moczu** – występuje z różnym nasileniem i wiąże się z usunięciem wraz z prostatą wewnętrznego zwieracza cewki moczowej. Odzyskanie kondycji zależy m.in. od wieku pacjenta oraz od prowadzonej rehabilitacji pooperacyjnej; u młodszych chorych poprawa następuje szybciej.
- **zaburzenia erekcji** – pojawiają się u wszystkich pacjentów, u których operacja została przeprowadzona bez oszczędzania nerwów odpowiedzialnych za wzwód. U mężczyzn, którzy nie akceptują ryzyka wystąpienia tego powikłania, prostatektomia radykalna praktycznie nie wchodzi w grę.

3.2. Radioterapia

Radioterapia stanowi jedną z metod radykalnego leczenia raka gruczołu krokowego. Może być stosowana zarówno we wczesnych stadiach choroby, jak i w przypadkach bardziej zaawansowanych, np. przy zajęciu regionalnych węzłów chłonnych.

Podstawową zasadą tej terapii jest precyzyjne dopasowanie kształtu wiązek promieniowania do napromienianego obszaru. Wśród technik teleradioterapii

(napromieniania z zewnętrznych źródeł) zaleca się stosowanie metod konformalnych z intensywną modulacją dawki (IMRT, VMAT) lub radioterapii stereotaktycznej (SBRT). Umożliwiają one zwiększenie dawki terapeutycznej przy jednoczesnym ograniczeniu działań niepożądanych. Drugą metodą jest brachyterapia, czyli napromienianie nowotworu „od wewnątrz” za pomocą implantu radioaktywnego wprowadzonego bezpośrednio do guza.

Badania nie wykazały istotnych różnic w zakresie przeżycia i częstości powikłań między poszczególnymi technikami (IMRT, VMAT, SBRT, brachyterapia). Dlatego wybór metody zależy głównie od preferencji pacjenta oraz możliwości i doświadczenia danego ośrodka. U chorych z rakiem prostaty o niskim i umiarkowanym ryzyku zwykle wystarcza zastosowanie jednej z wymienionych technik, natomiast w przypadku nowotworów wysokiego ryzyka zaleca się połączenie teleradioterapii z brachyterapią.

Powikłania radioterapii obejmują przede wszystkim popromienne uszkodzenie pęcherza moczowego i odbytnicy. Objawia się to nagłymi parciem, zmianą rytmu i częstości oddawania moczu lub stolca, a także krwawieniami o różnym nasileniu. Dodatkowo mogą wystąpić zaburzenia erekcji i nietrzymanie moczu.

Radioterapia a terapia hormonalna

U części pacjentów radioterapię łączy się z terapią deprywacji androgenowej (ADT). Czas jej stosowania zależy od indywidualnej sytuacji klinicznej i wynosi od ok. 6 miesięcy (u chorych z umiarkowanym ryzykiem o niekorzystnym rokowaniu) do 18–36 miesięcy (przy wysokim ryzyku progresji).

Radioterapia może być również wykorzystana po leczeniu chirurgicznym, jeśli w badaniu histopatologicznym stwierdzi się:

- obecność komórek nowotworowych w linii cięcia,
- nacieki poza torebką stercza,
- zajęcie pęcherzyków nasiennych,
- utrzymujące się pooperacyjnie wykrywalne stężenie PSA (po wykluczeniu rozsiewu choroby).

Takie postępowanie zmniejsza ryzyko wznowy biochemicznej (czyli ponownego wzrostu PSA) i wydłuża czas przeżycia bez progresji choroby.

3.3. Chemioterapia

Chemioterapię obecnie stosuje się na różnych etapach choroby. W sytuacji wrażliwego na kastrację uogólnionego raka gruczołu krokowego w ramach leczenia trójkowego z równoległą terapią nowoczesnym lekiem hormonalnym i ADT lub w sytuacji progresji choroby w stadium oporności na kastrację. Pozwala ona na zabicie lub zahamowanie wzrostu komórek nowotworowych, jednak nie prowadzi do całkowitego wyleczenia. Jej stosowanie ma na celu poprawę jakości życia chorego i spowolnienie procesu nowotworowego.

Chemioterapia w raku prostaty znajduje zastosowanie głównie w dwóch sytuacjach:

- Rak prostaty oporny na kastrację (CRPC) – gdy choroba nie reaguje na terapię hormonalną.
- Rak prostaty z przerzutami (mCRPC) – gdy nowotwór rozprzestrzenił się poza prostatę.

Celem chemioterapii jest spowolnienie rozwoju choroby, zmniejszenie objawów oraz poprawa jakości i długości życia pacjentów.

Najczęściej wykorzystywanymi cytostatykami w raku prostaty są docetaksel i kabazytaksel.

Docetaksel

Docetaksel jest jednym z najważniejszych leków w leczeniu zaawansowanego raka prostaty. Mechanizm działania opiera się na hamowaniu podziałów komórkowych poprzez stabilizację mikrotubul. W badaniach klinicznych wykazano, że stosowanie docetakselu u pacjentów z mCRPC wydłuża przeżycie o kilka miesięcy w porównaniu z terapią opartą wyłącznie na hormonach.

Schematy leczenia z wykorzystaniem docetakselu:

Docetaksel co 3 tygodnie 75mg/m² + Prednizon 10mg/ dzień w tabletkach

Docetaksel co 3 tygodnie 75mg/m² + Abirateron 1000 mg/ dzień + Prednizon 10mg/ dzień w tabletkach + ADT

Docetaksel co 3 tygodnie 75mg/m² + Darolutamid 600 mg/ dzień + Prednizon 10mg/ dzień w tabletkach + ADT

Kabazytaksel

Kabazytaksel to kolejna generacja taksanów, stosowana głównie u pacjentów, u których docetaksel przestał być skuteczny. Charakteryzuje się większą zdolnością do przenikania przez barierę krew-mózg i skutecznością w nowotworach opornych na wcześniejsze linie terapii.

Schemat chemioterapii z kabazytakselem:

Kabazytaksel co 3 tygodnie 25 mg/m² + Prednizon 10 mg/ dzień w tabletkach

3.4. Deprywacja androgenowa

Rak prostaty jest nowotworem, którego rozwój jest uzależniony od hormonów. W 1941 roku Huggins i Hodges zauważyli korzystny wpływ obustronnej orchidektomii oraz stosowania estrogenów u pacjentów z przerzutami raka prostaty. Zjawisku temu towarzyszyło zmniejszenie stężenia fosfatazy kwaśnej i zasadowej w surowicy, redukcja zmian nowotworowych oraz złagodzenie objawów choroby. Naukowcy ci wykazali w ten sposób istotną rolę testosteronu w patogenezie raka prostaty. Około 25 lat później Huggins w kolejnej publikacji potwierdził, że terapia hormonalna jedynie spowalnia przebieg choroby. Zaobserwował, że u części pacjentów po upływie około roku rozwija się hormonooporny rak gruczołu krokowego, następuje progresja pomimo niskiego stężenia testosteronu we krwi.

Terapia deprywacji androgenów (ADT, Androgen Deprivation Therapy) jest rodzajem terapii hormonalnej, prowadzącym do zmniejszenia stężenia testosteronu w surowicy krwi.

W obecnej praktyce medycznej dostępnych jest kilka sposobów prowadzenia terapii deprywacji androgenowej. Można ją uzyskać poprzez kastrację chirurgiczną (obustronną orchidektomię), kastrację farmakologiczną z wykorzystaniem agonistów lub antagonistów LHRH, a także przy użyciu antyandrogenów.

Kastracja farmakologiczna

Hamowanie produkcji testosteronu przez jądra odbywa się dzięki obniżeniu stężenia hormonu luteinizującego (LH), co jest konsekwencją zablokowania wydzielania gonadotropin. Efekt ten można uzyskać zarówno przy użyciu agonistów, jak i antagonistów LHRH (hormonu uwalniającego hormon luteinizujący).

- **Agoniści LHRH (goserelina, leuprorelina, tryptorelina)**

W przypadku długotrwałego podawania agonistów następuje zmniejszenie liczby receptorów LHRH i przerwanie przewodzenia sygnału, co prowadzi do redukcji wydzielania LH przez przysadkę mózgową.

Na początku terapii agonistami LHRH dochodzi jednak do przejściowego wzrostu wydzielania LH, a w efekcie – do podwyższenia stężenia testosteronu. Zjawisko to występuje zwykle w ciągu 2–3 dni od podania leku i może utrzymywać się przez 1–2 tygodnie. Określa się je mianem zespołu flare-up. Klinicznie może ono skutkować miejscowym postępowaniem choroby, objawiającym się zatrzymaniem moczu, nasileniem bólu kostnego, wystąpieniem uropatii zaporowej, a także złamaniami kompresyjnymi kręgosłupa, które mogą doprowadzić do ucisku rdzenia kręgowego i w konsekwencji niedowładów. Aby ograniczyć ryzyko wystąpienia tego powikłania, zaleca się włączenie niesteroidowych antyandrogenów przed podaniem pierwszej dawki agonisty LHRH lub równolegle z nią.

Częstotliwość podawania agonistów LHRH zależy od substancji i przedstawia się następująco:

- ✓ Goserelina- co 3 miesiące w dawce 10,8mg lub co 28 dni w dawce 3,6mg - implant do podawania podskórnego,
- ✓ Leuprorelina- co 6 miesięcy w dawce 45mg lub co 3 miesiące w dawce 22,5 mg octanu leuproreliny- roztwór do podskórnych wstrzykiwań
- ✓ Tryptorelina- co 6 miesięcy w dawce 22,5mg – zawiesina do wstrzykiwań domięśniowych,

- **Antagoniści LHRH (degarelik)**

Działanie antagonistów LHRH polega natomiast na kompetycyjnym wiązaniu się z receptorami w przednim płacie przysadki, co prowadzi do natychmiastowego obniżenia stężenia LH, FSH, a w konsekwencji także testosteronu. Efekt kastracyjny pojawia się szybko i jest porównywalny z kastracją chirurgiczną. W odróżnieniu od agonistów, zastosowaniu antagonistów LHRH nie towarzyszy zjawisko flare-up, dlatego nie ma konieczności czasowego stosowania antyandrogenów podczas rozpoczynania terapii hormonalnej.

Przedstawicielem antagonistów LHRH jest degarelik, preparat podaje się podskórnie w dawce początkowej 240 mg, po której stosowana jest co miesiąc dawka podtrzymująca 80 mg.

3.5 Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (CRPC)

3.5.1. Mechanizmy oporności i kryteria rozpoznania i wyboru terapii

Odcięcie stymulacji androgenowej pozwala u większości pacjentów na czasowe zahamowanie rozwoju raka prostaty. Z biegiem czasu choroba jednak postępuje i rozwija się tzw. rak stercza oporny na kastrację (CRPC). Definiuje się go jako nowotwór występujący u

chorych z kastracyjnym stężeniem testosteronu w surowicy (< 50 ng/dl, czyli $< 1,7$ nmol/l), u których obserwuje się:

- **progresję biochemiczną** – trzy kolejne wzrosty PSA w odstępie ≥ 1 tygodnia, prowadzące do $\geq 50\%$ wzrostu względem wartości minimalnej i PSA > 2 ng/ml w momencie rozpoznania CRPC,
- **progresję radiologiczną** – ocenianą wg kryteriów PCWG (≥ 2 nowe ogniska w scyntygrafii kości) oraz RECIST (ocena zmian w tkankach miękkich).

Biosynteza androgenów odbywa się w jądrach, korze nadnerczy i komórkach raka gruczołu krokowego. W rozwoju CRPC zasadniczą rolę odgrywa wzrost pozagonadalnej syntezy męskich hormonów płciowych.

Raka gruczołu krokowego cechuje obecność wielu różnych subpopulacji komórek nowotworowych. Do głównych mechanizmów oporności komórek raka gruczołu krokowego na terapię antyandrogenową zaliczamy:

- zaburzenia ekspresji enzymów regulujących proces sterydogenezy prowadzące do wewnątrzkomórkowej syntezy androgenów;
- amplifikację i mutacje genów receptorów androgenowych;
- nadekspresję i nadwrażliwość receptorów androgenowych;
- nadekspresję koaktywatorów regulujących aktywację receptorów androgenowych;
- niezależną od ligandu aktywację receptorów androgenowych;
- powstanie alternatywnych, niezależnych od receptorów androgenowych szlaków transdukcji sygnału pobudzających proliferację i warunkujących oporność komórek nowotworowych na apoptozę.

Kryteria wyboru terapii

Dobór leczenia w CRPC wymaga uwzględnienia szeregu czynników:

- ogólnego stanu chorego,
- dotychczas stosowanych terapii i ich skuteczności,
- czasu odpowiedzi na wcześniejsze leczenie,
- obecności mutacji somatycznych/germinalnych (np. BRCA1/2),
- statusu receptora androgenowego (np. obecność wariantu AR-V7),
- chorób współistniejących i stosowanych leków.

Zasadą jest szybkie wdrożenie terapii o udowodnionym wpływie na przeżycie, bez zbędnej zwłoki.

3.5.2. Nowoczesne metody leczenia CRPC

a) Octan abirateronu jest doustnym niesterydowym inhibitorem blokującym nieodwracalnie aktywność cytochromu CYP17A1 (CYP450c17) uczestniczącego w biosyntezie androgenów.

Mechanizm działania

Octan abirateronu jest zamieniany *in vivo* do abirateronu, bezpośredniego inhibitora biosyntezy androgenów. Abirateron wybiórczo hamuje aktywność enzymu CYP17 (o aktywności 17 α -hydroksylazy i C17,20-liazy). Enzym ten wykazuje swoje działanie i jest niezbędny do biosyntezy androgenów w jądrach, nadnerczach i tkankach nowotworowych gruczołu krokowego.

CYP17 jest katalizatorem przemiany pregnenolonu i progesteronu do prekursorów testosteronu, DHEA i androstendionu, odpowiednio, w reakcji 17 α -hydroksylacji i rozerwania wiązania C17,20. Hamowanie CYP17 skutkuje także zwiększonym wytwarzaniem mineralokortykosteroidów w nadnerczach.

Rak gruczołu krokowego, który jest wrażliwy na androgeny, reaguje na leczenie zmniejszające stężenia androgenów. Terapie supresji androgenowej, takie jak leczenie analogami LHRH lub orchidektomia, zmniejszają wytwarzanie androgenów w jądrach, lecz nie wpływają na wytwarzanie androgenów w nadnerczach lub przez nowotwór. Leczenie abirateronem zmniejsza stężenie testosteronu w osoczu do wartości nieoznaczalnych (przy zastosowaniu testów komercyjnych), gdy jest stosowany z analogami LHRH.

Wskazania do stosowania abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem:

- leczenie nowo rozpoznanego hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka z przerzutami (ang. metastatic hormone sensitive prostate cancer, mHSPC) u dorosłych mężczyzn w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej (ang. Androgen Deprivation Therapy, ADT)
- leczenie opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego z przerzutami (ang. metastatic castration resistant prostate cancer, mCRPC) u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie
- leczenie mCRPC u dorosłych mężczyzn, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel.

Zalecana dawka wynosi 1000 mg (dwie tabletki 500 mg) podawana jednorazowo raz na dobę. Tabletek nie wolno przyjmować razem z jedzeniem, ponieważ zwiększa to całkowite narażenie organizmu na abirateron (zwiększa wchłanianie substancji). Podawanie abirateronu octanu z jedzeniem w porównaniu do podawania na czczo skutkowało nawet 10-krotnym zwiększeniem [AUC] i 17-krotnym [Cmax] zwiększeniem średniego całkowitego wpływu abirateronu na organizm, zależnego od zawartości tłuszczu w posiłku. Tabletki należy przyjmować co najmniej dwie godziny po posiłku oraz nie należy jeść przez co najmniej jedną godzinę po przyjęciu.

W leczeniu mHSPC abirateron stosuje się w skojarzeniu z 5 mg prednizonu lub prednizolonu na dobę.

W leczeniu mCRPC abirateron stosuje się w skojarzeniu z 10 mg prednizonu lub prednizolonu na dobę.

U pacjentów niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący.

Ostrzeżenia:

Nadciśnienie, hipokaliemia, zastój płynów i niewydolność serca wynikające z nadmiaru mineralokortykosteroidów. Z uwagi na mechanizm działania polegający na hamowaniu CYP17, stosowanie abirateronu, może skutkować zwiększonym wytwarzaniem mineralokortykosteroidów w nadnerczach a to prowadzi do szeregu działań niepożądanych takich jak: nadciśnienie, hipokaliemia, zastój płynów i niewydolność serca. Aby zmniejszyć częstość i nasilenie tych działań podaje się kortykosteroidy, które hamują wydzielanie hormonu kortykotropowego (ACTH) .

W leczeniu mHSPC abirateron stosuje się w skojarzeniu z 5 mg prednizonu lub prednizolonu na dobę.

W leczeniu mCRPC abirateron stosuje się w skojarzeniu z 10 mg prednizonu lub prednizolonu na dobę.

Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z istotnym ryzykiem zastoinowej niewydolności serca (np. niewydolność serca w wywiadzie, nieopanowane nadciśnienie lub zdarzenia sercowe, takie jak choroba niedokrwienna serca) należy rozważyć wykonanie badań oceniających czynność serca (np. echokardiografię). Przed rozpoczęciem leczenia abirateronem należy leczyć niewydolność serca i zoptymalizować czynność serca. Należy wyrównać i kontrolować nadciśnienie, hipokaliemię i zastój płynów. Podczas leczenia należy co 2 tygodnie przez 3 miesiące, a następnie co miesiąc monitorować ciśnienie krwi, stężenie potasu w osoczu, zastój płynów (przyrost masy ciała, obrzęki obwodowe) i inne objawy przedmiotowe i podmiotowe zastoinowej niewydolności serca i korygować nieprawidłowości. U pacjentów z hipokaliemią podczas leczenia abirateronem stwierdzano wydłużenie odstępu QT. Należy oceniać czynność serca zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, ustalić właściwe postępowanie i rozważyć odstawienie tego leczenia, gdy nastąpi znaczne pogorszenie czynności serca.

Oporność komórek raka gruczołu krokowego na abirateron.

Stosowanie abirateronu indukuje w tkance nowotworowej wzrost ekspresji CYP17 i innych genów zaangażowanych w produkcję androgenów. Ponadto abirateron może wzmacniać syntezę steroidów działających stymulująco na receptor androgenowy. Zjawiska te sprawiają, że zasadne jest stosowanie abirateronu w kombinacji z antyandrogenem.

b) Antyandrogeny.

Antyandrogeny stanowią zróżnicowaną grupę leków, różniącą się między sobą budową chemiczną, skutecznością oraz profilem bezpieczeństwa. Odgrywają one istotną rolę w funkcjonowaniu komórek prostaty. Mechanizm działania androgenów polega na ich wiązaniu się z receptorem obecnym w prawidłowych oraz nowotworowo zmienionych komórkach. Po związaniu ligandu receptor androgenowy ulega dimeryzacji, fosforylacji, a następnie

przeniesieniu z cytoplazmy do jądra komórkowego. Tam uczestniczy w transkrypcji i aktywacji wielu szlaków sygnałowych, wpływających m.in. na proliferację, różnicowanie oraz przeżycie komórek. Zaburzenie równowagi pomiędzy namnażaniem a obumieraniem komórek może wystąpić wtedy, gdy nieprawidłowa aktywacja receptora androgenowego nadmiernie pobudza procesy proliferacyjne i mechanizmy przeżycia komórki, jednocześnie osłabiając jej naturalną śmierć.

Antyandrogeny działają głównie poprzez blokowanie wiązania endogennych androgenów z receptorem androgenowym.

Dzieli się na dwie podstawowe grupy:

1. antyandrogeny steroidowe (takie jak octan cyproteronu, octan megestrolu czy medroksyprogesteron)
2. antyandrogeny niesteroidowe (np. bikalutamid, flutamid, enzalutamid).

Obie grupy różnią się strukturą chemiczną, właściwościami farmakologicznymi oraz bezpieczeństwem stosowania. Leki steroidowe mogą obniżać poziom testosteronu i oddziaływać również na inne receptory hormonalne, natomiast niesteroidowe cechują się większą selektywnością wobec receptora androgenowego, choć jednocześnie mogą zwiększać poziom testosteronu.

Antyandrogeny steroidowe mają liczne działania niepożądane, m.in. obniżenie libido i impotencja.

W grupie niesteroidowych leków antyandrogenowych stosowanych w terapii raka prostaty wyróżnia się trzy generacje. Do leków pierwszej generacji zalicza się flutamid i nilutamid. Druga generacja reprezentowana jest przez bikalutamid, natomiast trzecia obejmuje enzalutamid, apalutamid i darolutamid.

Rozwój tej klasy leków trwa od kilkudziesięciu lat. Już w latach 60. XX wieku wykazano, że antyandrogeny steroidowe mogą hamować wzrost niektórych nowotworów. W 1967 r. powstał flutamid jako pierwszy niesteroidowy lek antyandrogenowy, a w 1980 r. po raz pierwszy uzyskano efekt kastracji farmakologicznej za pomocą agonisty hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH). W 1989 r. Crawford i współpracownicy wykazali, że połączenie flutamidu z agonistą GnRH daje lepsze rezultaty terapeutyczne niż monoterapia. Kolejnymi kamieniami milowymi było odkrycie bikalutamidu w 1995 r., nilutamidu w 1996 r. oraz enzalutamidu w 2008 r., należącego do obecnie najnowszej – trzeciej generacji – niesteroidowych antyandrogenów.

Bikalutamid

Skuteczność bikalutamidu jest podobna do skuteczności flutamidu oraz nilutamidu. Jednakże lek ten charakteryzuje się znacznie dłuższym okresem półtrwania. W przypadku bikalutamidu okres ten wynosi 7 dni, co umożliwia jego dawkowanie tylko raz na dobę. Natomiast działania niepożądane obejmują dolegliwości bólowe piersi (ok. 76% pacjentów), ginekomastię (60% pacjentów), uderzenia gorąca (25% pacjentów), zmniejszenie libido oraz impotencję (25–28% pacjentów). Warto zaznaczyć, że bikalutamid wykazał w

przeprowadzonych badaniach wyraźną poprawę przeżywalności mężczyzn z wczesnym stadium raka prostaty, którzy wcześniej zostali poddani radioterapii.

Bikalutamid jest niesteroidowym przeciwandrogenem niewykazującym innej aktywności endokrynej. Wiąże się z typem dzikim lub normalnym receptora androgenowego, nie powodując ekspresji genu i w ten sposób hamuje stymulację androgenową. W wyniku tego hamowania dochodzi do regresji guza gruczołu krokowego. U niektórych pacjentów przerwanie leczenia bikalutamidem może prowadzić do wystąpienia zespołu odstawienia androgenów

Skuteczne dawkowanie to 150mg raz na dobę. Bikalutamid powinien być stosowany nieprzerwanie przez co najmniej 2 lata lub do czasu progresji choroby.

Trzecia generacja niesteroidowych antyandrogenów.

Apalutamid

jest wskazany u dorosłych mężczyzn w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów (NM-CRPC), z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów.

Zalecana dawka to 240 mg (cztery tabletki po 60 mg) doustnie w jednorazowej dawce dobowej.

Apalutamid jest selektywnym inhibitorem receptora androgenowego (AR), który wiąże się bezpośrednio z domeną wiążącą ligand AR. Apalutamid zapobiega translokacji kompleksu receptora androgenowego do jądra komórkowego, hamuje wiązanie DNA, hamuje transkrypcję zależną od AR i nie wykazuje aktywności agonistycznej receptora androgenowego.

Leczenie apalutamidem zmniejsza proliferację komórek nowotworowych i nasila apoptozę, prowadząc do silnej aktywności przeciwnowotworowej.

Interakcje:

Należy unikać jednoczesnego stosowania z warfaryną i lekami przeciwzakrzepowymi, pochodnymi kumaryny. Jeżeli lek jest stosowany jednocześnie z lekami przeciwzakrzepowymi metabolizowanymi przy udziale CYP2C9 (takimi jak warfaryna lub acenokumarol), należy wprowadzić dodatkowe monitorowanie czasu protrombinowego.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są: zmęczenie (30%), wysypka (24%), zmniejszenie masy ciała (16%), ból stawów (16%) i upadki (16%). Inne ważne działania niepożądane obejmują złamania (12%) i niedoczynność tarczycy (8%).

Enzalutamid

Zalecana dawka enzalutamidu to 160 mg (cztery kapsułki po 40 mg) w jednorazowej dawce dobowej.

Enzalutamid jest wskazany w:

- leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana

- leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby.

Mechanizm działania:

Enzalutamid jest silnym inhibitorem przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy. Blokuje on kilka etapów szlaku przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy. Enzalutamid kompetytywnie blokuje wiązanie się androgenów z receptorem androgenowym, blokuje przemieszczenie aktywnego receptora do jądra oraz wiązanie aktywnego receptora androgenowego z DNA, nawet w przypadku nadekspresji receptorów androgenowych oraz w raku prostaty opornym na leczenie antyandrogenami.

Ryzyko napadu drgawkowego

Należy zachować ostrożność w przypadku podawania enzalutamidu pacjentom z drgawkami w wywiadzie lub innymi opisanymi w wywiadzie czynnikami predysponującymi do ich wystąpienia, w tym między innymi: pierwotny uraz mózgu, udar, pierwotne nowotwory mózgu lub przerzuty do mózgu, lub alkoholizm. Ponadto, ryzyko wystąpienia napadu drgawkowego może być zwiększone u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze obniżające próg drgawkowy.

Darolutamid

jest wskazany w leczeniu dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów (ang. non-metastatic castration resistant prostate cancer, nmCRPC) z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów.

Charakteryzuje się nieco inną budową w porównaniu z omawianymi wcześniej, tj. apalutamidem oraz enzalutamidem. Ponadto, wykazuje on również słabszą przenikalność przez tzw. barierę krew-mózg w stosunku do tych dwóch ww. antyandrogenów. Darolutamid jest niewykrywalny w mózgu po 8 godzinach od jego zażycia, co wpływa na mniejsze ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z ośrodkowym układem nerwowym, które były obserwowane podczas stosowania enzalutamidu. Darolutamid jest inhibitorem receptora androgenowego z elastyczną strukturą pirazolu z podstawieniem biegunowym, wiążącą się z dużym powinowactwem bezpośrednio z domeną receptora wiążącą ligandy.

Darolutamid konkurencyjnie hamuje wiązanie się androgenów, translokację kompleksu receptora androgenowego do jądra komórkowego i transkrypcję zależną od receptora androgenowego.

W przeprowadzonych badaniach na modelu zwierzęcym (myszy) nie powodował wzrostu poziomu testosteronu i wykazywał zdolność do wiązania się ze zmutowanym receptorem androgenowym, w tym z mutacją F876L, która wywołuje oporność na enzalutamid i apalutamid.

U pacjentów niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (ang. luteinising hormone-releasing hormone, LHRH).

Zalecana dawka to 600 mg darolutamidu (dwie tabletki po 300 mg) przyjmowane dwa razy na dobę, co stanowi równoważność całkowitej dawki dobowej wynoszącej 1200 mg. Lek należy przyjmować z jedzeniem.

Modyfikacja dawki

Jeśli u pacjenta wystąpią objawy toksyczności stopnia ≥ 3 . lub niemożliwe do tolerowania działanie niepożądane, należy przerwać stosowanie produktu lub zmniejszyć dawkę do 300 mg dwa razy na dobę do czasu ustąpienia objawów. Leczenie można następnie wznowić, stosując dawkę 600 mg dwa razy na dobę. Nie zaleca się zmniejszania dawki poniżej 300 mg dwa razy na dobę, ponieważ nie określono skuteczności.

Interakcje:

Należy unikać podawania darolutamidu z rosuwastatyną, ponieważ darolutamid powoduje wzrost jej stężenia i ekspozycji.

Z działań niepożądanych najczęściej występuje zmęczenie.

c) Inhibitory PARP- rola w leczeniu raka stercza

Chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, u których w badaniach molekularnych wykryto patogenną mutację (germinalną lub somatyczną) w genie BRCA1 lub BRCA2 mogą być leczeni inhibitorami PARP. Mutacje w obrębie genów BRCA1/2 występują jednak u niewielkiej populacji diagnozowanych mężczyzn. Rak prostaty związany z mutacją BRCA1/2 odnotowuje się jako bardziej agresywny i o gorszym rokowaniu niż rak niezwiązany z BRCA.

Terapie z wykorzystaniem inhibitorów PARP:

1. Olaparyb

Olaparyb jest silnym inhibitorem ludzkich enzymów określanych mianem polimeraz poli-ADP-rybozy (ang. poly-ADP-ribose polymerase, PARP-1, PARP-2 i PARP-3) i wykazano, że hamuje on wzrost niektórych nowotworowych linii komórkowych w warunkach in vitro oraz wzrost guzów in vivo, stosowany jako jedyny lek (w monoterapii) lub w skojarzeniu z uznanymi chemioterapeutykami.

Program lekowy dopuszcza stosowanie olaparybu w raku opornym na kastrację z przerzutami dopiero po progresji choroby podczas terapii lekiem hormonalnym nowej generacji (możliwe wcześniejsze zastosowanie docetakselu lub kabazytakselu przed lub po leku hormonalnym nowej generacji, o ile stwierdzono nieskuteczność chemioterapii).

Zalecana dawka wynosi 300 mg (dwie tabletki po 150 mg) dwa razy na dobę, co odpowiada całkowitej dawce dobowej 600 mg. Lek można stosować z pokarmem lub bez pokarmu. Lek stosuje się w monoterapii (za wyjątkiem leczenia skojarzonego z analogiem lub antagonistą LHRH).

2. **Talazoparyb w skojarzeniu z enzalutamidem:** zalecana dawka to 0,5 mg talazoparybu w skojarzeniu ze 160 mg enzalutamidu raz na dobę. Lek można stosować z pokarmem lub bez pokarmu
3. **Niraparyb + octan abirateronu:** dawka początkowa obejmuje podanie raz dziennie dwóch tabletek zawierających w jednej tabletkie 2 substancje czynne (1 tabletka:

niraparyb 100 mg + octan abirateronu 500 mg) oraz 10 mg prednizonu/prednizolonu. Niedopuszczalne jest zastosowanie niraparybu w skojarzeniu z octanem abirateronu przy użyciu dwóch oddzielnych tabletek (tabletki zawierającej niraparyb i osobno tabletki zawierającej octan abirateronu).

3.6 Terapie wspomagające (leki działające na układ kostny – bisfosfoniany, denosumab)

W terapii raka prostaty często zaleca się również stosowanie leków oddziałujących na układ kostny, co ma związek z częstym występowaniem przerzutów tej choroby do kości. U ponad 90% pacjentów z rakiem gruczołu krokowego w stadium przerzutowym obserwuje się zajęcie układu kostnego. Przerzuty te prowadzą nierzadko do poważnych powikłań, takich jak złamania wymagające interwencji chirurgicznej. Leki działające na kości mogą skutecznie zapobiegać tego rodzaju powikłaniom lub znacząco opóźniać moment ich wystąpienia.

Z uwagi na częste przerzuty raka prostaty do kości, pacjenci są poddawani terapii bifosfonianami. Związki te działają antyresorpcyjnie i zapobiegają utracie masy kostnej oraz zdarzeniom kostnym u chorych onkologicznie. Należą do nich m.in. pamidronian, ryzedronian, alendronian i kwas zoledronowy. Najczęściej stosowany jest kwas zoledronowy, który wykazuje stosunkowo większą skuteczność w tym działaniu w porównaniu z innymi bisfosfonianami, dodatkowo zmniejsza bóle kostne i ogranicza częstotliwość występowania powikłań podczas choroby.

Innym lekiem często podawanym jest denosumab. To przeciwciało monoklonalne, które oddziałuje na interakcję receptor aktywator NF-kB (RANK) – ligand RANK (RANK-L). Zakłócenie powyższej interakcji RANK-RANK-L hamuje aktywację osteoklastów w kości, co tym samym zmniejsza nieprawidłową resorpcję. To lek biologiczny stosowany do zahamowania utraty masy kostnej i zmniejszenia ryzyka złamań, szczególnie w przebiegu osteoporozy u kobiet po menopauzie i mężczyzn, a także w leczeniu powikłań w przebiegu raka gruczołu krokowego czy długoterminowej terapii glikokortykosteroidami. Jest podawany w formie podskórnych zastrzyków co 6 miesięcy i wymaga regularnego suplementowania wapnia i witaminy D.

4. Podsumowanie i wnioski

Rak gruczołu krokowego jest jednym z najczęstszych nowotworów u mężczyzn, a jego wczesne wykrycie ma kluczowe znaczenie dla rokowania. Diagnostyka oparta na PSA, TRUS oraz biopsji z oceną w skali Gleasona pozwala na właściwe rozpoznanie i dobór optymalnej strategii leczenia.

W leczeniu miejscowo ograniczonej choroby skuteczność wykazują prostatektomia radykalna i radioterapia, natomiast w zaawansowanych postaciach standardem pozostaje deprywacja androgenowa. Rozwój oporności na kastrację stanowi jednak poważne wyzwanie, które obecnie udaje się częściowo przełamać dzięki nowym lekom, takim jak abirateron, enzalutamid, apalutamid, darolutamid czy olaparyb. Leczenie skojarzone oraz terapie wspomagające istotnie poprawiają zarówno przeżycie, jak i jakość życia pacjentów.

Wnioskiem nadrzędnym jest konieczność indywidualizacji terapii i interdyscyplinarnego podejścia, a dalsze badania powinny koncentrować się na poszukiwaniu nowych biomarkerów i rozwoju terapii celowanych, co może jeszcze bardziej poprawić wyniki leczenia w tej populacji chorych.

Piśmiennictwo:

1. Rak stercza. Współczesne spojrzenie. Paweł Wiechno
2. Dawid Wardecki, Małgorzata Dołowy Rak prostaty- aktualne możliwości terapeutyczne, Farmacja Polska 2022, 78 (5): 268–276
3. Tomasz Borkowski, Roman Sosnowski, Piotr Chłosta, Przemysław Dudek Rola i miejsce antagonistów LHRH w leczeniu zaawansowanego raka gruczołu krokowego, Przegląd urologiczny 2019/6 (118)
4. Ewelina Szliszka Nowa era terapii hormonalnej w raku gruczołu krokowego: enzalutamid (MDV3100) i inne antyandrogeny drugiej generacji, Przegląd Urologiczny 2013/6 (82)
5. Ewelina Szliszka Nowa era terapii hormonalnej w raku gruczołu krokowego: abirateron i inne inhibitory CYP17, Przegląd Urologiczny 2013/5 (81)
6. <https://onkologia.pacjent.gov.pl/pl/kompendium-chorob-nowotworowych/gruczol-krokowy/leczenie>
7. Cancer Therapy Regimens 2024. Current Protocols and „Targeted Therapies” T. Kuhr, E. Woll
8. Marta Grzebalska, Joanna Stanisławiak-Rudowicz, Edyta Szałek Olaparyb – nowe możliwości terapii onkologicznej, FARMACJA WSPÓŁCZESNA 2021; 14: 99-108
9. Charakterystyka produktu leczniczego Abiral
10. Charakterystyka produktu leczniczego Xtandi
11. Charakterystyka produktu leczniczego Nubeqa
12. Charakterystyka produktu leczniczego Erleada
13. Charakterystyka produktu leczniczego Lynparza
14. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 r.