

Tomasz Borkowski, Roman Sosnowski, Piotr Chłosta, Przemysław Dudek

Rola i miejsce antagonistów LHRH w leczeniu zaawansowanego raka gruczołu krokowego

Od czasu doświadczeń Hugginsa i Hodgesa, które zaowocowały uzyskaniem przez nich Nagrody Nobla w 1966 roku, kastracja chirurgiczna na długie lata stała się podstawową formą leczenia zaawansowanego raka stercza [1]. Szybkie, bo zaledwie w ciągu kilku godzin, obniżenie stężenia testosteronu, do którego dochodzi w przypadku obustronnej orchidektomii, nadal jest leczeniem z wyboru w pewnych sytuacjach klinicznych (np. przy kompresji rdzenia kręgowego spowodowanej przez przerzuty raka stercza do kręgosłupa). Obecnie jednak większość pacjentów chorych na zaawansowanego raka gruczołu krokowego poddawanych jest kastracji farmakologicznej. Podstawą takiego leczenia jest zastosowanie agonistów lub antagonistów gonadoliberyny (GnRH – LHRH). Kastracja farmakologiczna, w przeciwieństwie do kastracji chirurgicznej, jest odwracalna, co umożliwia jej zastosowanie w terapii przerywanej. Ponadto część mężczyzn traktuje kastrację chirurgiczną jako istotne upośledzenie ich męskości i nie jest chętna poddać się takiemu postępowaniu.

Kastracyjne stężenie testosteronu

Mimo że definicja kastracyjnego stężenia testosteronu opracowana przez towarzystwa naukowe określa obniżenie stężenia testosteronu do wartości poniżej 50 ng/dl, to jednak dzięki zastosowaniu współczesnych metod badań wykorzystujących chemiluminescencję stwierdzono, iż średnie stężenie testosteronu po kastracji chirurgicznej wynosi około 15 ng/dl [2]. Fakt ten potwierdzono w wielu badaniach, uzyskując wyraźnie niższe stężenia testosteronu po kastracji chirurgicznej niż historyczny poziom kastracji (50 ng/dl) [3, 4]. Doprowadziło to do zrewidowania poglądów odnośnie kastracyjnego stężenia testosteronu, który określono obecnie na poziomie poniżej 20 ng/dl (0,7 nmol/l) [5]. W kilku retrospektywnych pracach wykazano, że pacjenci leczeni hormonalnie uzyskujący obniżenie stężenia testosteronu <20 ng/dl prezentują poprawę wyników leczenia w odniesieniu do przeżycia bez progresji do fazy oporności na kastrację [6] i przeżycia całkowitego [7, 8]. W roku 2015 ukazała się pra-

ca autorstwa Klotza analizująca dane pacjentów z grupy ciągłej terapii hormonalnej badania PR-7 i wpływ nadiru testosteronu uzyskiwanego w pierwszym roku leczenia. Pacjenci, którzy uzyskiwali obniżenie stężenia testosteronu <20 ng/dl (0,7 nmol/l), cechowali się statystycznie znaczącym wydłużeniem przeżycia specyficznego dla nowotworu i opóźnieniem czasu do wystąpienia fazy oporności na kastrację [9]. Na podstawie dostępnych badań wydaje się uzasadnione dążenie do jak największej redukcji stężenia testosteronu u chorych leczonych z powodu przerzutowego raka gruczołu krokowego [6–9].

Zalecenia EAU dotyczące terapii hormonalnej

Historycznie hormonoterapię (deprywację androgenową – ADT) stosowano głównie u chorych z uogólnionym rakiem gruczołu krokowego, celem złagodzenia efektów klinicznych zmian przerzutowych. U większości pacjentów z przerzutami do kości obserwowano poprawę jakości życia głównie w wyniku zmniejszenia i/lub całkowitego ustąpienia dolegliwości bólowych. Obecnie wskazania do leczenia hormonalnego uległy znacznemu rozszerzeniu. ADT w monoterapii stosuje się w raku stercza miejscowo zaawansowanym u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia radykalnego lub niewyrażających zgody na takie postępowanie oraz u pacjentów z rakiem z grupy pośredniego i wysokiego ryzyka w skojarzeniu z radioterapią. Kolejne wskazanie stanowi leczenie uzupełniające u pacjentów z potwierdzonymi zmianami nowotworowymi w węzłach chłonnych po prostatektomii radykalnej [10] w skojarzeniu lub bez z radioterapią [11] a także leczenie wybranych pacjentów ze wznową biochemiczną po leczeniu radykalnym [12]. Zgodnie z wynikami ostatnich randomizowanych prospektywnych badań klinicznych w przypadku nowo rozpoznanej uogólnionej choroby nowotworowej zaleca się zastosowanie terapii hormonalnej w połączeniu z chemioterapią opartą na docetakselu [5, 13–17].

Formy deprywacji androgenowej

We współczesnej praktyce klinicznej istnieje możli-

wość zastosowania różnych form deprivacji androgenowej: na drodze kastracji chirurgicznej (obustronna orchidektomia), kastracji farmakologicznej z zastosowaniem agonistów lub antagonistów LHRH oraz przy użyciu antyandrogenów. Kastracja farmakologiczna przy zastosowaniu agonistów LHRH stanowi obecnie najczęstszą formę leczenia hormonalnego.

Mechanizm zahamowania produkcji testosteronu przez jądra warunkowany jest przez obniżenie stężenia hormonu luteinizującego (LH), do którego dochodzi na drodze zablokowania produkcji gonadotropin. Efekt ten uzyskiwany jest poprzez zastosowanie agonistów bądź też antagonistów LHRH.

W przypadku ciągłego **podania agonisty** dochodzi do obniżenia (zmniejszenia liczby) receptorów LHRH i rozłączenia mechanizmu transdukcji sygnału LHRH, co w konsekwencji skutkuje obniżeniem wydzielania hormonu luteinizującego przez przysadkę [18]. W początkowej fazie stosowania agonistów LHRH dochodzi jednak do niekontrolowanego zwiększenia stężenia testosteronu w wyniku czasowego wzrostu wydzielania LH. Wzrost stężenia testosteronu obserwuje się po upływie 2–3 dni od podania agonisty LHRH i utrzymuje się zazwyczaj przez 1–2 tygodnie. Zjawisko to nazywane jest *flare-up syndrom*. Klinczyznym następstwem takiej sytuacji może być progresja miejscowa raka stercza doprowadzająca do zatrzymania moczu, nasilenie bólu kości, wystąpienie uropatii zaporowej, wystąpienie złamania kompresyjnego w obrębie kręgosłupa skutkującego z kolei kompresją rdzenia kręgowego prowadzącą do niedowładu [5]. Aby zapobiec opisywanemu zjawisku, zalecane jest zastosowanie antyandrogenów niesteroidowych w okresie poprzedzającym zastosowanie pierwszej dawki agonisty LHRH lub równocześnie z nią.

Mechanizm **działania antagonistów LHRH** polega na kompetencyjnym wiązaniu się z receptorami LHRH w przednim płacie przysadki mózgowej, co powoduje natychmiastowy spadek stężenia LH, FSH i w konsekwencji testosteronu. Efekt kastracyjny (w przeciwieństwie do agonistów LHRH) jest osiągnięty bardzo szybko, co jest porównywalne z kastracją chirurgiczną [18]. Obniżeniu stężenia testosteronu nie towarzyszy zespół kliniczny *flare-up* związany z czasowym wzrostem stężenia tego hormonu. Nie istnieje więc potrzeba czasowego stosowania antyandrogenów jak w przypadku rozpoczynania terapii hormonalnej z zastosowaniem agonistów LHRH.

Fakt szybkiej redukcji stężenia testosteronu i braku efektu *flare-up* stanowi istotną zaletę i wzrastające zainteresowanie **antagonistami LHRH**. Szczególnie dotyczy to chorych z uogólnionym rakiem stercza

z towarzyszącymi zagrażającymi złamaniami patologicznymi, silnymi dolegliwościami bólowymi czy nasilonymi dolegliwościami ze strony dolnych dróg moczowych.

Dawkowanie

Degareliks to antagonist LHRH o formule comiesięcznego podawania podskórnego. Standardowo stosuje się dawkę 240 mg degareliksu przy pierwszym podaniu (dwie iniekcje po 120 mg), a następnie dawkę 80 mg w postaci comiesięcznych zastrzyków.

Badanie rejestracyjne agonistów LHRH i inne próby kliniczne

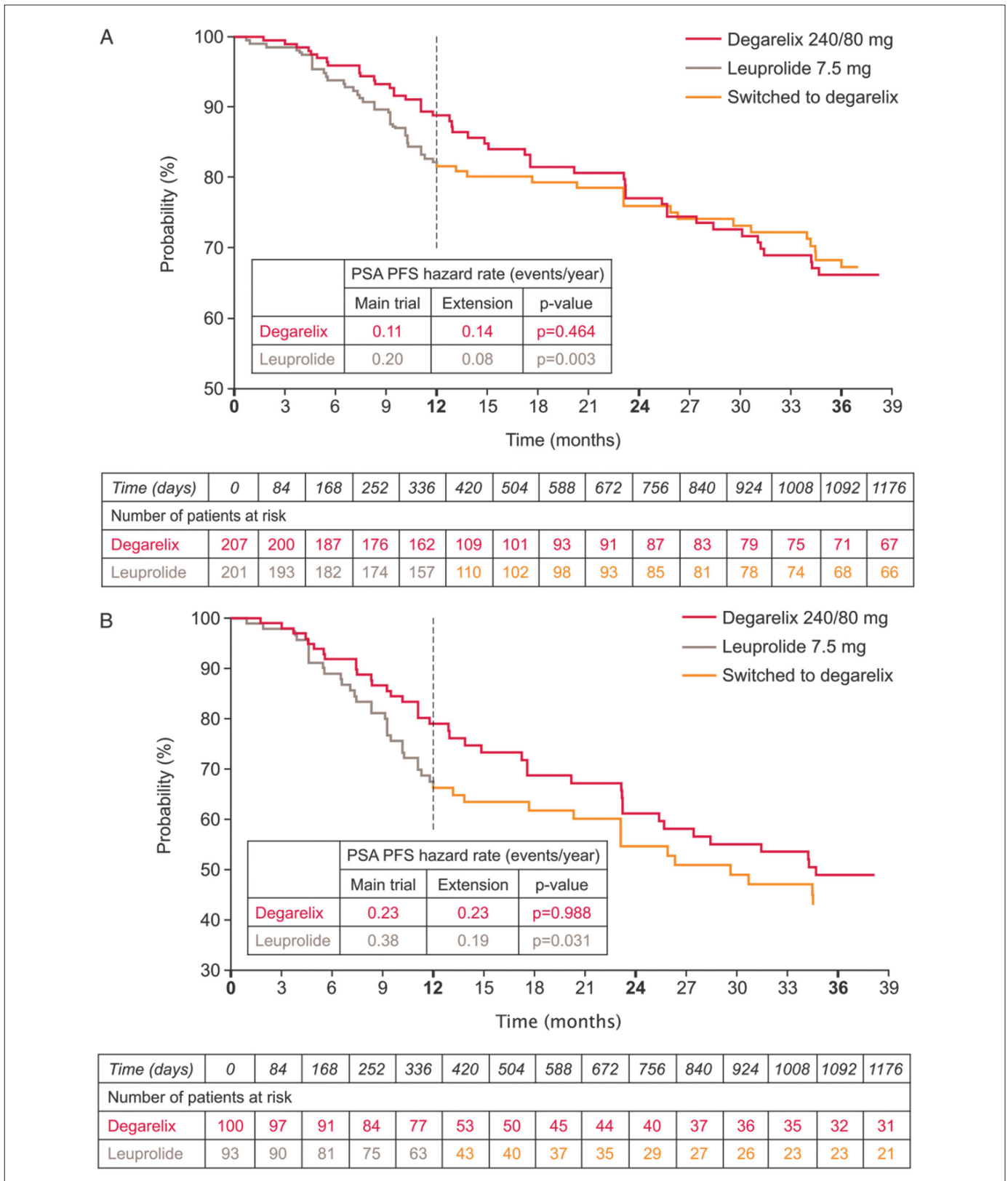
Skuteczność i tolerancja leku zostały zbadane w dwóch badaniach II fazy (oceniało w nich dwie dawki leku) [19, 20] oraz w badaniu III fazy – CS21 [21]. Celem badania CS21, będącego badaniem typu *noninferiority trial*, było porównanie degareliksu i analogu LHRH – leuproreliny w odniesieniu do skuteczności obniżania stężenia testosteronu. Pacjentów ze wskazaniem do terapii hormonalnej podzielono na trzy grupy: 1. grupa (202 pacjentów) otrzymywała degareliks w dawce 240/80 mg/miesiąc, 2. grupa (202 pacjentów) dostawała degareliks w dawce 240/160 mg/miesiąc, a 3. grupa (201 pacjentów) leuprorelinę 7,5 mg/miesiąc. W grupie pacjentów otrzymujących leuprorelinę badacze mogli stosować antyandrogeny w początkowej fazie kuracji jako ochronę przed efektem *flare-up*.

Czas do uzyskania kastracyjnych wartości testosteronu był znacząco różny: ponad 95% chorych otrzymujących degareliks osiągnęło poziom kastracyjny testosteronu w ciągu 3 dni, w tym samym czasie stężenie testosteronu u mężczyzn otrzymujących analog LHRH wzrosło o 65% [21].

Od 28. dnia we wszystkich badanych grupach obserwowano podobne odsetki kastracyjnego stężenia testosteronu (w tym przypadku była to wartość < 50 ng/dl).

U żadnego mężczyzny otrzymującego degareliks nie stwierdzono istotnego wzrostu stężenia testosteronu – *flare-up syndrom* (>15% od wartości wyjściowej) w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia kuracji, podczas gdy do takich epizodów dochodziło w 81% przypadków w grupie przyjmującej leuprorelinę, w tym u 17 z 23 pacjentów otrzymujących jednocześnie bikalutamid.

U 2% pacjentów stosujących leuprorelinę zaobserwowano przejściowe wzrosty stężenia testosteronu (*microsurge*) o więcej niż 50 ng/dl. Tego typu incydentów nie stwierdzono w grupach otrzymujących degareliks.



Ryc. 1. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji biochemicznej (PSA PFS) PFS u wszystkich pacjentów (A) oraz u pacjentów z wyjściowym PSA wyższym niż 20 ng/ml (B). W badaniu porównywano chorych leczonych od początku degareliksem do tych, u których po 12 miesiącach zmieniono leczenie z leuproreliny na degarelik 240/80 mg. Według: Crawford ED, Tombal B, Miller K, Boccon-Gibod L, Schroder F, Shore N, et al.: A phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix: comparison of gonadotropin-releasing hormone agonist and antagonist effect on prostate cancer. *J Urol* 2011; 186(3): 889–897.

Obniżenie stężenia PSA następowało wolniej w grupie otrzymującej analog LHRH i dopiero po 2 miesiącach pacjenci z obu grup uzyskiwali podobne wartości PSA. W podgrupach pacjentów z przerzutami lub z PSA >20 ng/ml stwierdzono mniejszy odsetek progresji PSA u osób otrzymujących degarelik (różnica nieznamienna statystycznie).

Co więcej, po roku leczenia stwierdzono, że częstość występowania progresji PSA lub zgonu była znacznie wyższa w grupie otrzymującej leuprorelinę ($p = 0,05$). Podobnie w podgrupie mężczyzn z PSA >20 ng/ml wyższa była częstość progresji do fazy oporności na kastrację ($p = 0,04$) (ryc. 1).

Badanie CS21 zostało następnie przedłużone. W niezaslepionym badaniu CS21A wzięli udział pacjenci chcący kontynuować terapię degareliksem [22]. Osoby otrzymujące dotychczas degarelik nadal go przyjmowały w tych samych dawkach, zaś otrzymujący dotychczas leuprorelinę zostali zrandomizowani do jednej z dwóch dawek degarelikosu. W czasie badania zaobserwowano, że u pacjentów, u których leuprorelinę zastąpiono degareliksem, zmniejszyło się znacznie ryzyko wystąpienia progresji PSA lub zgonu.

Bezpieczeństwo

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów otrzymujących degarelik w badaniach CS21 i CS21A były typowe objawy związane ze spadkiem stężenia testosteronu: zlewne poty i zwiększenie masy ciała.

Znacznie więcej obserwowano natomiast odczynów miejscowych po podskórnym podaniu degarelikosu niż po domięśniowym wstrzyknięciu leuproreliny (40% vs <1%; $p < 0,001$) [21]. Odczynowi towarzyszył zwykle ból utrzymujący się 3–5 dni. Objawy te częściej pojawiały się po pierwszym zastrzyku (33%) niż po podaniu dawek podtrzymujących (4%). Zaledwie 1% (5 pacjentów) przerwało leczenie z powodu objawów miejscowych. W grupie chorych otrzymujących degarelik częściej występowały dreszcze (4% vs 0%), rzadziej bóle stawowe (4% vs 9%) i zakażenia układu moczowego (3% vs 9%). Nie zaobserwowano uogólnionych reakcji anafilaktycznych. Nie odnotowano różnic we wpływie porównywanych leków na: stężenie transaminaz, parametrów życiowych, masy ciała i zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Szczególne wskazania do zastosowania antagonistów LHRH

Wskazania do stosowania

Zgodnie z wytycznymi EAU [5] u pacjentów z rozsia-
nym rakiem stercza narażonych na zwiększone ryzyko
wystąpienia kompresji rdzenia kręgowego lub zatrzy-

mania moczu leczenie antagonistami GnRH powinno być stosowane jako terapia pierwszego wyboru. W opinii polskich ekspertów z dziedziny onkologii i urologii antagoniści LHRH powinny być preferencyjnie stosowani u pacjentów, u których konieczne jest uzyskanie szybkiego obniżenia stężenia poziomu testosteronu do poziomu kastracyjnego w związku z ryzykiem istotnych klinicznie powikłań, takich jak: ból kości, zastój moczu w górnych drogach moczowych i powikłania sercowo-naczyniowe [23].

Specjalne sytuacje kliniczne

Zasadniczo u wszystkich pacjentów, u których istnieją wskazania do stosowania terapii hormonalnej w przebiegu raka gruczołu krokowego, możemy stosować zarówno agonistę, jak i antagonistę LHRH. Istnieją jednak szczególne sytuacje kliniczne, kiedy wybór antagonisty przynosi dodatkowe korzyści w terapii [23].

W badaniu klinicznym SC21A (5-letnia obserwacja pacjentów biorących udział w badaniu rejestracyjnym CS21) stwierdzono, że u pacjentów, u których zmieniono dotychczasową terapię hormonalną z leuproreliny na degarelik odnotowano poprawę w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji biochemicznej [22]. Różnica w ograniczeniu stopnia progresji biochemicznej była szczególnie wyraźna wśród pacjentów z **wyjściowym stężeniem PSA >20 ng/ml** – u tych chorych stwierdzono obniżenie HR progresji biochemicznej z 0,38 zdarzenia/rok w pierwszym roku leczenia do 0,19 zdarzenia/rok po 27,5 miesiącach obserwacji.

Kolejną grupę pacjentów odnoszącą szczególne korzyści z wczesnego leczenia antagonistą LHRH stanowią chorzy z **licznymi przerzutami kostnymi**. U tych pacjentów dochodzi do wcześniejszej normalizacji lub spadku stężenia fosfatazy alkalicznej (markera obrotu kostnego, którego podwyższenie obserwuje się u chorych z aktywnymi zmianami przerzutowymi w obrębie kości) niż u chorych leczonych agonistami LHRH. W badaniu CS21 po rocznej obserwacji stwierdzono statystycznie istotnie większe obniżenie stężenia ALP (*Alkaline phosphatase*) u pacjentów z wyjściowym PSA >50 ng/ml przyjmujących degarelik niż u pacjentów leczonych leuproreliną [24]. U chorych z bólami kostnymi lub zwiększonym ryzykiem kompresji rdzenia kręgowego zastosowanie antagonisty LHRH pozwala uniknąć efektu *flare-up* i zmniejsza możliwe nasilenie dolegliwości bólowych ze strony kości czy też ryzyko wystąpienia niedowładu związanego kompresją rdzenia kręgowego w przebiegu złamania patologicznego w obrębie kręgosłupa.

W licznych doniesieniach dotyczących wpływu terapii hormonalnej na układ krążenia przewija się problem zwiększonego ryzyka powikłań, co w sposób

najbardziej dotkliwy dotyczy pacjentów z istniejącą chorobą wieńcową lub **szeroko pojętymi chorobami sercowo-naczyniowymi w wywiadzie** (zatory tętnicze i zakrzepica, niedokrwienie mózgu, udary, zawał serca, nagły zgon sercowy). W zbiorczej analizie danych 2328 pacjentów leczonych w ramach sześciu badań klinicznych degareliksem lub leuproreliną wykazano 56% redukcję ryzyka zgonu lub wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych na korzyść pacjentów leczonych antagonistą LHRH w porównaniu do leczenia agonistą [25]. Ponieważ jednak analiza wpływu typu leczenia hormonalnego na powikłania kardiologiczne była wykonywana *post hoc*, pewna interpretacja obserwowanych prawidłowości będzie możliwa dopiero po zakończeniu prospektywnego badania klinicznego Pronounce (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02663908) odbywającego się w USA i Europie, w tym w Polsce [26]. Do tego badania klinicznego planuje się wprowadzić 900 pacjentów z rakiem gruczołu krokowego i współistniejącymi zaburzeniami sercowo-naczyniowymi, a na podstawie uzyskanych wyników powstaną zalecenia dotyczące wskazań do stosowania adekwatnych terapii hormonalnych. W roku 2018 na kongresie AUA zostało przedstawione pierwsze prospektywne randomizowane badanie fazy II porównujące zastosowanie antagonistów i agonistów LHRH u pacjentów z współwystępującymi obciążeniami kardiologicznymi. Wykazano, że zdarzenia sercowo-naczyniowe występują częściej u pacjentów otrzymujących agonistę LHRH niż przyjmujących antagonistę [27]. W roku 2019 badanie to zostało opublikowane na łamach „Journal of Urology”. Wśród pacjentów otrzymujących agonistę LHRH aż 20% doświadczyło poważnego zdarzenia naczyniowego w porównaniu do 3% w grupie chorych otrzymujących degareliks [28].

Chociaż dokładny biologiczny mechanizm zaburzeń sercowo-naczyniowych w trakcie deprywacji androgenowej nie jest do końca poznany, wydaje się, że prawdopodobne wyjaśnienie może być związane z nasileniem zmian metabolicznych, do których dochodzi w trakcie terapii hormonalnej. Nasilają one rozwój i progresję płytki miażdżycowej w naczyniach za pośrednictwem aktywności limfocytów T, między innymi prozapalnych limfocytów Th1 i makrofagów [29, 30]. Inny sugerowany mechanizm polega na bezpośrednim wpływie terapii hormonalnej, za pośrednictwem FSH, na wzrost płytki miażdżycowej, jej pęknięcie i występowanie zakrzepicy. Obecność receptorów FSH stwierdzono na powierzchni śródbłonna naczyń. Receptory dla FSH odgrywają istotną rolę w metabolizmie lipidów przez komórki śródbłonna naczyń, co w konsekwencji może zwiększać ryzyko epizodów sercowo-naczyniowych. Zastosowanie antagonistów LHRH prowadzi do obniżenia stymulacji receptorów FSH,

a to z kolei może zmniejszać negatywny wpływ stosowania terapii hormonalnej na ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych [21, 31].

Kolejną grupę chorych odnoszących istotne korzyści kliniczne ze stosowania antagonisty LHRH w porównaniu do agonistów stanowią mężczyźni z **nasilonymi dokuczliwymi objawami ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS)** poddawani ADT [32]. W prospektywnym badaniu klinicznym oceniającym wpływ terapii hormonalnej wykazano, że po 12 tygodniach leczenia redukcja nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych oceniana przy zastosowaniu formularza IPSS była istotnie statystycznie większa w grupie przyjmującej degareliks niż goserelinę ($-6,7 \pm 1,8$ vs $-4,0 \pm 1,0$; $p = 0,02$). Liczba chorych, u których doszło do obniżenia IPSS o >3 pkt w odniesieniu do wartości wyjściowych, była również istotnie statystycznie większa w grupie stosującej degareliks ($61,0$ vs $44,3\%$; $p = 0,02$).

U pacjentów poddanych deprywacji androgenowej zaleca się okresowe badanie stężenia testosteronu w celu weryfikacji, czy osiągnięto stężenie kastracyjne. W przypadku gdy w czasie stosowania agonistów LHRH nie uzyskano właściwego stężenia testosteronu, zaleca się zmianę leczenia na innego agonistę, degareliks lub wykonanie kastracji chirurgicznej [5]. Podobne postępowanie wskazane jest w przypadku progresji biochemicznej w czasie leczenia agonistami LHRH [33].

Terapia przerywana z antagonistami LHRH

Jedną z form deprywacji androgenowej jest przerywana terapia hormonalna polegająca na czasowym odstawieniu leków powodujących obniżenie stężenia testosteronu, uzyskaniu jego normalizacji i ponownym włączeniu aktywnego leczenia w przypadku progresji biochemicznej lub klinicznej. Taka forma terapii jest oczywiście możliwa tylko w przypadku stosowania kastracji farmakologicznej i może być z powodzeniem przeprowadzona z wykorzystaniem antagonisty LHRH [34].

Ograniczenia

Obecnie degareliks jest dostępny jedynie w formule 1-miesięcznej, co implikuje regularne konsultacje lekarskie, znacznie częstsze niż w przypadku stosowania agonistów LHRH. Należy jednak dobitnie podkreślić, że w początkowej fazie leczenia hormonalnego częste wizyty są postrzegane przez pacjentów pozytywnie, gdyż poprawiają radzenie sobie z chorobą oraz wpływają na poprawę jakości życia [28]. Częstsze wizyty lekarskie mają również szczególne znaczenie w opiece nad chorymi z masywnymi przerzutami, w szczególności do kręgosłupa, gdyż pozwalają

na wcześniejsze wykrycie powikłań związanych z progresją choroby.

Zastosowanie degareliksu w podaniach podskórnych wiąże się z częstszym występowaniem miejscowych odczynów skórnych niż w przypadku stosowania agonistów LHRH [21]. Reakcje te występowały najczęściej przy pierwszym podaniu, rzadziej towarzyszyły kolejnym iniekcjom. Jedynie w 1% przypadków miejscowe odczyny skórne były przyczyną przerwania terapii degarelikssem.

Obecnie degareliks zarejestrowany jest do stosowania u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego zaawansowanym miejscowo lub ogólnie (CHPL – charakterystyka produktu leczniczego). W przypadku hormonoterapii skojarzonej z radioterapią u chorych z rakiem stercza ograniczonym do narządu z grupy pośredniego i wysokiego ryzyka przy zastosowaniu antagonistów LHRH dyskusyjna jest kwestia refinansowania takiego leczenia przez NFZ.

Podsumowanie

Zastosowanie antagonistów LHRH, zgodnie z wytycznymi EAU (European Association of Urology) i NCCN (National Comprehensive Cancer Network),

stanowi alternatywę do leczenia agonistami LHRH lub kastracji chirurgicznej we wszystkich sytuacjach klinicznych, kiedy takie leczenie jest zalecane. Stosując antagonistę GnRH możemy jednak spodziewać się dodatkowych korzyści związanych z:

- szybkim (w ciągu kilku godzin) spadkiem stężenia testosteronu, co stanowi alternatywę dla kastracji chirurgicznej;
- brakiem konieczności zastosowania antyandrogenów;
- brakiem efektu *flare* i *miniflare*;
- mniejszą liczbą powikłań sercowo-naczyniowych.

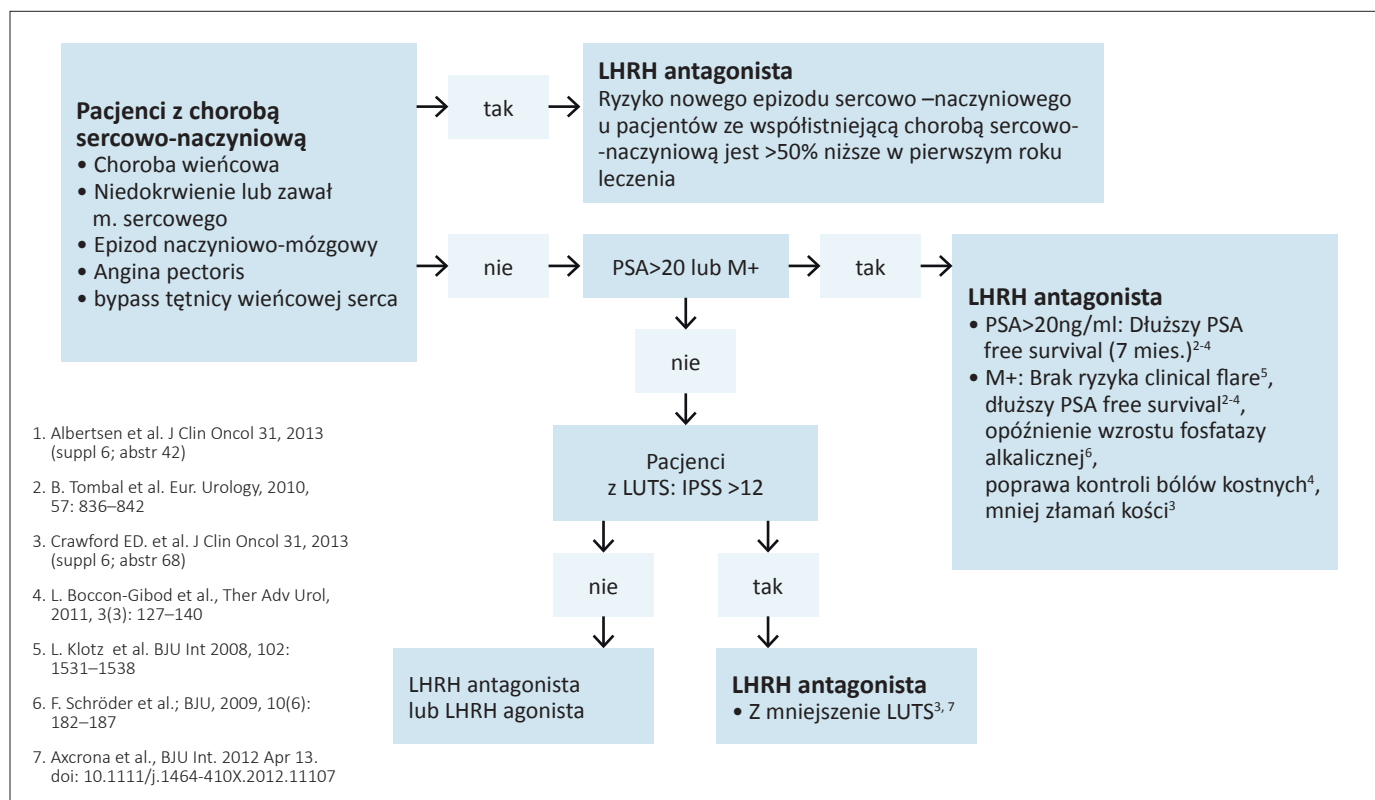
Proponowany algorytm postępowania decydujący o wyborze agonisty lub antagonisty u pacjentów chorych na raka gruczołu krokowego przedstawiono na rycinie poniżej (ryc. 2). ■

dr hab. n. med. **Tomasz Borkowski**
Katedra i Klinika Urologii Ogólnej Onkologicznej i Czynnościowej
Warszawski Uniwersytet Medyczny

dr hab. n. med. **Roman Sosnowski**
Klinika Nowotworów Układu Moczowego
Centrum Onkologii-Instytut

prof. dr hab. n. med. **Piotr Chłosta**
Katedra i Klinika Urologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

dr n. med. **Przemysław Dudek**
Katedra i Klinika Urologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie



Ryc. 2. Algorytm postępowania z chorymi na raka stercza kwalifikowanymi do hormonoterapii. Według prof. Bertrand Tombala

Piśmiennictwo:

- Huggins C, Hodges C. Studies on prostatic cancer I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941; 1: 293–7.
- Oefelein MG, Feng A, Scolieri MJ, Ricchiutti D, Resnick MI. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology*. 2000; 56: 1021–1024.
- Novara G, Galfano A, Secco S, Ficarra V, Artibani W. Impact of surgical and medical castration on serum testosterone level in prostate cancer patients. *Urol Int* 2009; 82: 249–255.
- Vogelzang NJ, Chodak GW, Soloway MS, Block NL, Schellhammer PF, Smith JA, Jr, et al. Goserelin versus orchiectomy in the treatment of advanced prostate cancer: final results of a randomized trial. Zoladex Prostate Study Group. *Urology*. 1995; 46: 220–226.
- Mottet N, R.C.N. vdB, Briers E. EAU – ESTRO – ESUR – SIOG Guidelines on Prostate Cancer. 2019.
- Morote J, Orsola A, Planas J, Trilla E, Raventos CX, Cecchini L, et al. Redefining clinically significant castration levels in patients with prostate cancer receiving continuous androgen deprivation therapy. *J Urol* 2007; 178: 1290–1295.
- Perachino M, Cavalli V, Bravi F. Testosterone levels in patients with metastatic prostate cancer treated with luteinizing hormone-releasing hormone therapy: prognostic significance? *BJU Int* 2010; 105: 648–651.
- Bertaglia V, Tucci M, Fiori C, Aroasio E, Poggio M, Buttigliero C, et al. Effects of serum testosterone levels after 6 months of androgen deprivation therapy on the outcome of patients with prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2013; 11: 325–330.e1.
- Klotz L, O’Callaghan C, Ding K, Toren P, Dearnaley D, Higano CS, et al. Nadir testosterone within first year of androgen-deprivation therapy (ADT) predicts for time to castration-resistant progression: a secondary analysis of the PR-7 trial of intermittent versus continuous ADT. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2015; 33: 1151–1156.
- Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G, et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006; 7: 472–479.
- Abdollah F, Karnes RJ, Suardi N, Cozzarini C, Gandaglia G, Fossati N, et al. Impact of adjuvant radiotherapy on survival of patients with node-positive prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2014; 32: 3939–3947.
- Duchesne GM, Woo HH, Bassett JK, Bowe SJ, D’Este C, Frydenberg M, et al. Timing of androgen-deprivation therapy in patients with prostate cancer with a rising PSA (TROC 03.06 and VCOG PR 01-03 [TOAD]): a randomised, multicentre, non-blinded, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 727–737.
- Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 149–158.
- James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1163–1177.
- Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHARTED Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2018; 36: 1080–1087.
- Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 737–746.
- Tucci M, Bertaglia V, Vignani F, Buttigliero C, Fiori C, Porpiglia F, et al. Addition of Docetaxel to Androgen Deprivation Therapy for Patients with Hormone-sensitive Metastatic Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 2016; 69: 563–573.
- Van Poppel H, Klotz L. Gonadotropin-releasing hormone: an update review of the antagonists versus agonists. *Int J Urol*. 2012 Jul; 19(7): 594–601.
- Gittelman M, Pommerville PJ, Persson BE, Jensen JK, Olesen TK. A 1-year, open label, randomized phase II dose finding study of degarelix for the treatment of prostate cancer in North America. *J Urol* 2008; 180: 1986–1992.
- Van Poppel H, Tombal B, de la Rosette JJ, Persson BE, Jensen JK, Kold Olesen T. Degarelix: a novel gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor blocker—results from a 1-yr, multicentre, randomised, phase 2 dosage-finding study in the treatment of prostate cancer. *Eur Urol* 2008; 54: 805–813.
- Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, Andreou C, Persson BE, Cantor P, et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int* 2008; 102: 1531–1538.
- Crawford ED, Tombal B, Miller K, Boccon-Gibod L, Schroder F, Shore N, et al. A phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix: comparison of gonadotropin-releasing hormone agonist and antagonist effect on prostate cancer. *J Urol* 2011; 186: 889–897.
- Wolski Z, Borkowski A, Demkow T, Borówka A, Rózański W, Krzakowski M, et al. Opinia ekspertów z dziedziny onkologii i urologii na temat stosowania leków z grupy agonistów i antagonistów GnRH u chorych na raka gruczołu krokowego. *Przegl Urol* 2013; 1(77): 61–63.
- Schroder FH, Tombal B, Miller K, Boccon-Gibod L, Shore ND, Crawford ED, et al. Changes in alkaline phosphatase levels in patients with prostate cancer receiving degarelix or leuprolide: results from a 12-month, comparative, phase III study. *BJU Int* 2010; 106: 182–187.
- Albertsen PC, Klotz L, Tombal B, Grady J, Olesen TK, Nilsson J. Cardiovascular morbidity associated with gonadotropin releasing hormone agonists and an antagonist. *Eur Urol* 2014; 65: 565–573.
- A Trial Comparing Cardiovascular Safety of Degarelix Versus Leuprolide in Patients With Advanced Prostate Cancer and Cardiovascular Disease (PRONOUNCE) 2017.
- Margel D, Peer A, Ber Y, Shapargberg M, Sela S, Ozalvo R, et al. MP57-13 EARLY Cardiovascular MORBIDITY IN A PILOT PROSPECTIVE RANDOMIZED TRIAL COMPARING LHRH AGONIST AND ANTAGONIST AMONG PATIENTS WITH ADVANCED PROSTATE CANCER. *Journal of Urology*. 2017; 197: e768-e.
- Margel D, Peer A, Ber Y, Shavit-Grievink L, Tabachnik T, Sela S, et al. Cardiovascular Morbidity in a Randomized Trial Comparing GnRH Agonist and GnRH Antagonist among Patients with Advanced Prostate Cancer and Preexisting Cardiovascular Disease. *J Urol* 2019; 101097ju0000000000000384.
- Tanriverdi F, Gonzalez-Martinez D, Hu Y, Kelestimir F, Bouloux PM. GnRH-I and GnRH-II have differential modulatory effects on human peripheral blood mononuclear cell proliferation and interleukin-2 receptor gamma-chain mRNA expression in healthy males. *Clinical and experimental immunology*. 2005; 142: 103–110.
- Zareba P, Duivenvoorden W, Leong DP, Pinthus JH. Androgen deprivation therapy and cardiovascular disease: what is the linking mechanism? *Ther Adv Urol* 2016; 8: 118–129.
- Knutsson A, Hsiung S, Celik S, Rattik S, Mattisson IY, Wigren M, et al. Treatment with a GnRH receptor agonist, but not the GnRH receptor antagonist degarelix, induces atherosclerotic plaque instability in ApoE(-/-) mice. *Scientific reports* 2016; 6: 26220.
- Axcrone K, Aaltomaa S, da Silva CM, Ozen H, Damber JE, Tanko LB, et al. Androgen deprivation therapy for volume reduction, lower urinary tract symptom relief and quality of life improvement in patients with prostate cancer: degarelix vs goserelin plus bicalutamide. *BJU Int* 2012; 110: 1721–1728.
- Network NCC. Prostate Cancer Version 4.2019. 2019.
- Boccon-Gibod L, Albers P, Morote J, van Poppel H, de la Rosette J, Villers A, et al. Degarelix as an intermittent androgen deprivation therapy for one or more treatment cycles in patients with prostate cancer. *Eur Urol* 2014; 66: 655–663.