

lek. Jolanta Korczak

Zmiany stanu odżywienia a wyniki leczenia pacjentów chorych na raka stercza

**Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: dr hab. n. med. Marta Stelmach-Mardas

Klinika Katedra i Zakład Leczenia Otyłości, Zaburzeń Metabolicznych oraz Dietetyki Klinicznej
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu



Kolegium Nauk Medycznych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań, 2021

Podziękowania

Pragnę podziękować Pani Profesor Marcie Stelmach-Mardas za pomoc, życzliwość i cierpliwość w trakcie tworzenia tej pracy, a także Rodzinie, Przyjaciołom i Pracownikom Wielkopolskiego Centrum Onkologii, którzy okazali mi ogromne wsparcie.

Spis treści

Wykaz skrótów stosowanych	5
1. Wstęp	8
1.1. Epidemiologia raka gruczołu krokowego.....	8
1.2. Diagnostyka raka prostaty	10
1.3. Leczenie raka gruczołu krokowego.....	13
1.3.1. Leczenie odroczone.....	13
1.3.2. Leczenie radykalne.....	14
1.3.3. Leczenia choroby miejscowo zaawansowanej i przerzutowej	15
1.4. Powikłania terapii raka prostaty	21
1.4.1. Powikłania ADT (<i>ang.Androgen Deprivation Therapy</i>).....	21
1.4.2. Powikłania chemioterapii docetakselem, terapii abirateronem, enzalutamidem, dichlorkiem radu.....	22
2. Stan odżywienia pacjentów onkologicznych.	24
2.1. Sarkopenia i metody jej oceny	24
2.2. Sarkopenia u pacjentów leczonych z powodu raka prostaty	32
2.2.1. Testosteron a układ mięśniowy	32
2.2.2. Leczenie raka prostaty a układ mięśniowy.....	34
3. Cele pracy.....	36
4. Materiał i metody	37
4.1. Charakterystyka pacjentów	37
4.2. Badania wstępne i w trakcie leczenia.....	38
4.3. Ocena progresji choroby.....	42
4.4. Ocena sarkopenii w oparciu o tomografię komputerową	43
5. Analiza statystyczna.....	47
6. Zgoda Komisji Bioetycznej	47
7. Wyniki.....	48
7.1. Charakterystyka pacjentów	48
7.2. Analiza parametrów laboratoryjnych	50
7.3. Ocena zmian składu ciała oraz ich wpływu na wyniki leczenia.....	50
8. Dyskusja.....	63
9. Wnioski	69
10. Streszczenie.....	70
11. Spis tabel.....	74
12. Spis rycin	76
13. Załączniki.....	78

14.	Pismiennictwo	93
-----	---------------------	----

Wykaz skrótów stosowanych:

ACTH	hormon adrenokortykotropowy
ADT	<i>Androgen Deprivation Therapy</i> – terapia deprivacyjna androgenów
AR	receptor androgenowy
ASPEN	<i>American Society for Parenteral and Enteral Nutrition</i> - Amerykańskie Towarzystwo Żywienia Pozajelitowego i Dojelitowego
AWGS	<i>Asian Working Group on Sarcopenia</i> – Azjatycka Grupa Robocza do Spraw Sarkopenii
BIA	<i>Bioimpedance Analysis</i> - analiza bioimpedancji elektrycznej
BMD	<i>Bone Mineral Density</i> - gęstość mineralna kości
BMI	<i>Body Mass Index</i>
CAB	całkowita blokada androgenowa
CCI	<i>Charlson Comorbidity Index</i> - Wskaźnik Charlsona dla osób z chorobami współistniejącymi
CHPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	<i>Complete Response</i> – całkowita odpowiedź
CRPC	<i>Castrate Resistant Prostate Cancer</i> – rak stercza oporny na kastrację
DFS	<i>Disease Free Survival</i> – przeżycie wolne od choroby
DHT	dihydrotestosteron
DRE	<i>digital rectal examination</i> - badanie palcem przez odbyt
DXA	<i>Dual Energy X-ray Absorptiometry</i> – absorpcjometria dwuwiązkowa rentgenowska
EAU	<i>European Association of Urology</i> - Europejskie Towarzystwo Urologiczne -
EBRT	<i>External Beam Radiotherapy</i> – radioterapia wiązką zewnętrzną
ECW	<i>Extracellular Water</i> - woda pozakomórkowa
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EEG	elektroencefalografia
EKG	elektrokardiogram
ESPEN	<i>European Society for Clinical Nutrition and Metabolism</i> - Europejskie Towarzystwo Żywienia Klinicznego i Metabolizmu
EWGSOP	<i>European Working Group on Sarcopenia in Older People</i> - Europejska Grupa Robocza do spraw sarkopenii u osób starszych
FELANPE	<i>Federación Latinoamericana de Terapia Nutricional, Nutrición Clínica y Metabolismo</i> - Południowoamerykańskie Towarzystwo do spraw Terapii Żywnieniowej, Żywienia Klinicznego i Metabolizmu
FFM	<i>Fat-Free Mass</i> – beztłuszczowa masa ciała
FM	<i>Fat Mass</i> - tłuszczowa masa ciała

FSH	hormon folikulotropowy
GLIM	<i>Global Leadership Initiative on Malnutrition</i> – Globalna Inicjatywa Liderów do spraw Niedożywienia
HDR	<i>High Dose Rate</i> - wysoka moc dawki
HU	<i>Hounsfield Units</i> – jednostki Hounsfielda
ICD	<i>International Classification of Disease</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób
IMAT	<i>Intermuscular Adipose Tissue</i> - tkanka tłuszczowa międzymięśniowa
IMRT	<i>Intensity-modulated radiotherapy</i> - radioterapia z modulowaną intensywnością dawki
ISUP	<i>International Society of Urological Pathology</i> - Międzynarodowe Towarzystwo Patologii Urologicznej
LBM	<i>Lean Body Mass</i> - beztłuszczowa masa ciała
LDR	<i>Low Dose Rate</i> - niska moc dawki
LH	<i>Luteinizing Hormone</i> – hormon luteinizujący
LHRH	<i>Luteinizing Hormone Releasing Hormone</i> – hormon uwalniający hormon luteinizujący
MAB	<i>Maximal Androgen Blockade</i> – maksymalna blokada androgenowa
MAMC	<i>Mid-arm muscle circumference</i> – pomiar obwodu mięśni w środkowej części ramienia
MF -BIA	<i>Multi frequency BIA</i> - bioimpedancja z wieloma częstotliwościami
MR	<i>Magnetic Resonance</i> -rezonans magnetyczny,
MRA	<i>Muscle radiation attenuation</i>
NCI	US National Cancer Institute – Amerykański Narodowy Instytut Raka
NRS	<i>Nutritional Risk Screening</i> –przesiewowa skala oceny odżywienia
NVB	<i>Nerve Vascular Bundle</i> - pęczek naczyniowo -nerwowy
ONS	<i>Oral Nutritional Support</i> – doustne wsparcie żywieniowe
OS	<i>Overall Survival</i> – przeżycie całkowite
OUN	ośrodkowego układu nerwowego
PD	<i>Progressive Disease</i> – progresja choroby
PENSA	<i>The Parenteral and Enteral Nutrition Society of Asia</i> -Azjatyckie Stowarzyszenie do spraw Żywienia Pozajelitowego i Dojelitowego
PET	pozytronowa tomografia emisyjna
PET- PSMA	<i>Positron Emission Tomography-Prostate Specific Membrane Antigen</i> - Pozytronowa Tomografia Emisyjna celowana na Specyficzny Powierzchniowy Antygen Prostatowy
POLSPEN	Polskie Towarzystwo Żywienia Pozajelitowego, Dojelitowego i Metabolizmu

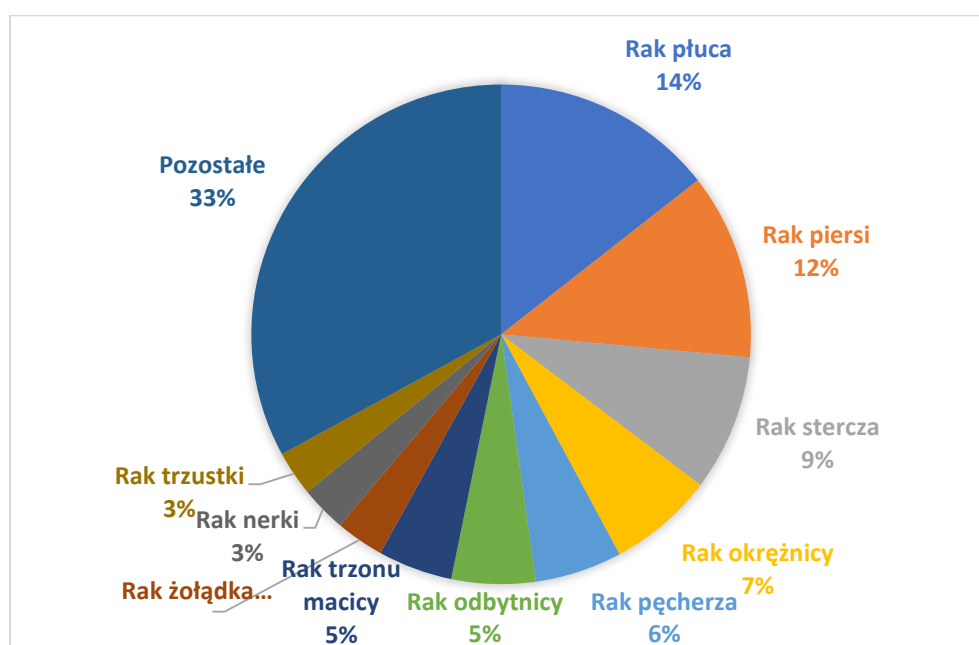
PR	<i>Partial Response</i> - odpowiedź częściowa
PRES	<i>Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome</i> – Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii
PSA	<i>Prostate Specific Antigen</i> – Swoisty Antygen Sterczowy
PSA-DT	<i>PSA-Doubling Time</i> - czas podwojenia PSA
PSAV	<i>PSA – Velocity</i> - prędkość narastania PSA
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> - Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie w guzach litych
SAT	<i>Subcutaneous Adipose Tissue</i> - tkanka tłuszczowa podskórna
SATI	<i>Subcutaneous Adipose Tissue Index</i> - wskaźnik tkanki tłuszczowej podskórnej
SBRT	<i>Stereotactic Body Radiation Therapy</i> - hipofrakcjonowana radioterapia stereotaktyczna
SD	<i>Stable Disease</i> - stabilizacja choroby
SF - BIA	<i>Single frequency – Bioimpedance</i> - bioimpedancja z jedną częstotliwością
SHBG	<i>Sex Hormone Binding Globulin</i> – globulina wiążąca hormony płciowe
SMA	<i>Skeletal Muscle Area</i> - Powierzchnia Mięśni Szkieletowych
SMD	<i>Skeletal Muscle Radiodensity</i> - radiogęstość mięśni szkieletowych
SMI	<i>Skeletal Muscle Index</i> - współczynnik mięśni szkieletowych
SMM	<i>Skeletal Muscle Mass</i> - masa mięśni szkieletowych
TK	tomografia komputerowa
TNM	<i>Tumor Node Metastasis</i> - Guz-węzły-przerzuty
USG	ultrasonografia
VAT	<i>Visceral Adipose Tissue</i> - tkanka tłuszczowa trzewna
VATI	<i>Visceral Adipose Tissue Index</i> - wskaźnik tkanki tłuszczowej trzewnej
VSR	<i>Visceral to Subcutaneous Adipose Tissue Ratio</i> - współczynnik tkanki tłuszczowej trzewnej do tkanki tłuszczowej podskórnej
WBI	<i>Whole Body Irradiation</i> – napromienianie całego ciała
WCO	Wielkopolskie Centrum Onkologii

1. Wstęp

Rak gruczołu krokowego jest nowotworem o stosunkowo różnorodnym, najczęściej powolnym przebiegu, którego rozwój bardzo długo może przebiegać bezobjawowo. Pojawienie się objawów takich jak: częstomocz, osłabienie strumienia moczu, naglące parcia, krwimocz, zatrzymanie moczu, wodonercze, krwawienie i ból odbytnicy, bóle krocza, zaburzenia wzrodu, może wskazywać na zaawansowanie ogniska raka lub zmian przerzutowych [1]. Objawy zmian przerzutowych związane są z ich lokalizacją (najczęściej bóle kości, objawy ucisku nerwów, rdzenia kręgowego, zaburzenia czynności wątroby, objawy przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) oraz z zaburzeniami przez nie wywołanymi (np. hiperkalcemia, niedokrwistość) [1].

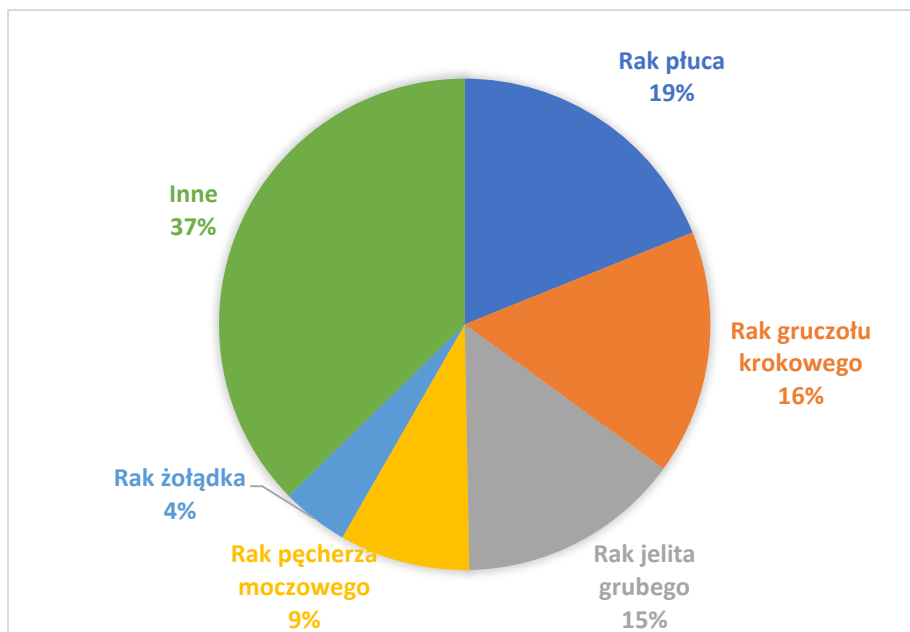
1.1. Epidemiologia raka gruczołu krokowego

Rak gruczołu krokowego jest jednym z najczęściej rozpoznawanych nowotworów wśród mężczyzn (stanowi około 16 % wszystkich zachorowań na nowotwory w Polsce) [2]. W roku 2018 zanotowano na świecie 1,3 miliona zachorowań na tę chorobę [3], przy czym aż 87% z nich było rozpoznawane po 60 roku życia, a szczyt zachorowania przypadał po 75 roku życia chorych [2]. Rozkład procentowy zachorowań na nowotwory w Polsce przedstawiono Rycinie 1.



Rycina 1. Zachorowalność na nowotwory w Polsce w roku 2020 [4]

Wśród nowotworów stwierdzanych u mężczyzn rak stercza zajmuje w Polsce drugie miejsce pod względem częstości zachorowań [4] - Rycina 2.



Rycina 2. Zachorowalność mężczyzn na nowotwory w Polsce w roku 2018 [4]

W tabeli 1 zestawiono najczęstsze nowotwory w Polsce w 2020 roku z uwzględnieniem liczby zachorowań a także kolejności zachorowań i śmiertelności.

Tabela 1. Zachorowalność na nowotwory w Polsce w 2020r [4].

Rozpoznanie	Liczba zachorowań w Polsce w 2020 roku	Ranking według zachorowań	Ranking według śmiertelności
Rak płuca	29 509	1	1
Rak piersi	24 644	2	3
Rak stercza	18 079	3	4
Rak okrężnicy	13 988	4	2
Rak pęcherza	11 521	5	8
Rak odbytnicy	11 113	6	7
Rak trzonu macicy	9 869	7	15
Rak żołądka	6 386	8	6
Rak nerki	6 105	9	12
Rak trzustki	5 934	10	5
Pozostałe	67 427		

Zachorowalność w Polsce (8,8%) jest nieco niższa od średniej zachorowalności w Europie (10,8%), zwłaszcza w porównaniu z Europą Zachodnią (11,9%), natomiast umieralność (5,9%

w Polsce w roku 2020) jest nieco wyższa w porównaniu z innymi krajami Europy (średnia w Europie - 5,50%) i znacząco niższa od średniej światowej (3,8%) (Tabela 2) [4].

Tabela 2. Porównanie zachorowań i zgonów na nowotwory w Polsce, w Europie, na świecie w roku 2020 [4]

Rok 2020	Polska		Europa z Rosją		Europa Zachodnia: Niemcy, Francja, Szwajcaria, Czechy, Belgia, Holandia		Świat	
Zachorowania na nowotwory	18 079	8,80%	473344	10,80%	170032	11,90%	1 414 259	7,3%
Zgony z powodu nowotworów	7 074	5,90%	108088	5,50%	31968	5,70%	375 304	3,8%

W roku 2010 współczynnik umieralności wynosił $12,4 \times 10^5$, natomiast średnia dla krajów Unii Europejskiej (dane z 2009 roku) – $12,1 \times 10^5$ [2]. W 2014 roku zanotowano w Polsce 4440 zgonów z powodu raka gruczołu krokowego, natomiast w roku 2018 – 5763 (co stanowiło 5,1% zgonów na wszystkie nowotwory u obu płci w Polsce) [4], a w roku 2030 prawdopodobnie wartość ta osiągnie poziom 6 550 i przewyższy liczbę zgonów spowodowanych rakiem piersi [5].

W swojej analizie prognozującej umieralność mężczyzn na nowotwór gruczołu krokowego w roku 2020 w Unii Europejskiej Carioli [6] zwrócił uwagę, na fakt, że Polska jest jedynym krajem Unii Europejskiej, w którym prognozowana umieralność na ten nowotwór jest i najprawdopodobniej będzie istotnie wyższa niż pozostałych krajach Unii. Podczas gdy w pozostałych unijnych krajach od roku 2015 zanotowano redukcję śmiertelności o 7%, Polska jest jedynym krajem, w którym śmiertelność związana z rakiem stercza wciąż rośnie, co sprawia, że prognozy zachorowań na ten nowotwór w Polsce na tle innych krajów Europy są najmniej korzystne [6].

1.2. Diagnostyka raka prostaty

Rozpoznanie raka gruczołu krokowego opiera się na wyniku badania histopatologicznego z materiału pobranego z guza, rzadziej zmiany przerzutowej, natomiast zasięg choroby oceniany jest w badaniu palpacyjnym (DRE -*ang. digital rectal examination*), badaniach obrazowych (USG - ultrasonografia, TK – tomografia komputerowa, MR – rezonans

magnetyczny, scyntygrafia, PET – pozytronowa scyntygrafia emisyjna). Ocena patomorfologiczna powinna zawierać: opis typu nowotworu (rak gruczolowy, neuroendokryny, urotelialny, płaskonabłonkowy) oraz skalę Gleasona, która coraz częściej zastępowana jest podziałem na tzw. *Grading Groups* wg - *ISUP* (ang. *International Society of Urological Pathology – Międzynarodowe Towarzystwo Patologii Urologicznej.*). Skala Gleasona opisana została przez Donalda Gleasona w 1974 roku i oparta jest na wskazaniu dwóch dominujących wzorów histologicznych (stopnie od 1 do 5) w postaci sumy (np. 1+1=Gleason 2, 4+3=Gleason 7) (Tabela 3) [7]. Kliniczna ocena zaawansowania oparta jest na klasyfikacji TNM (Guz – węzły -Przerzuty - ang. *Tumor Node Metastasis*). Klasyfikację TNM raka gruczołu krokowego przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 3. Skala Gleasona a podział wg. *International Society of Urological Pathology* [10]

Gleason	ISUP
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4 lub 3+5 lub 5+3)	4

Najbardziej powszechnym, wykonywanym często samodzielnie nawet przez bezobjawowych mężczyzn jest ocena stężenia PSA (ang. *Prostate Specific Antigen*). Jest to narzędzie stosowane do rozpoznawania, monitorowania wyników leczenia, przebiegu choroby. Powszechnie uważa się, że „bezpieczna”, czyli nie wymagająca wykonania biopsji, wartość stężenia PSA to < 4 ng/mL, jednak jak wskazują badania naukowe [7] w tej grupie mężczyzn ryzyko rozwoju raka gruczołu krokowego sięga 15 % [9]. Niemniej jednak, u osób bez rozpoznania nowotworu prostaty wykorzystanie PSA jako testu screeningowego powinno być powiązane raczej z analizą zmiany tego parametru w czasie tzw. *PSA – Velocity* (wyrażaną w ng/mL na rok – ang. *ng /mL/y*). Sugeruje się, że wartość $PSAV > 0,35$ ng/ml/rok w grupie chorych ze stężeniem PSA <4 ng/ml wskazuje na obecność nowotworu [7, 10, 11]. W praktyce wykorzystuje się również analizę zmiany PSA w czasie czyli tzw. czas podwojenia PSA (ang. *PSA-Doubling Time*), który ocenia dynamikę choroby i jest pomocny w wykrywaniu tzw. wznowy biochemicznej. W oszacowaniu ryzyka wystąpienia gruczołu krokowego na podstawie zmian stężenia PSA pomocne są kalkulatory on-line, których ze względu na często towarzyszący przerost łagodny gruczołu krokowego i towarzyszący mu wzrost markera PSA, przydatność jako wyłącznej metody screeningowej pozostaje ograniczona [7]. Stężenie PSA

jest przydatnym narzędziem w monitorowaniu pacjenta po leczeniu radykalnym (wykrycie nawrotu) lub w trakcie leczenia paliatywnego (ocena odpowiedzi na leczenie).

Tabela 4. Klasyfikacja kliniczna TNM zaawansowania raka gruczołu krokowego [7, 8]

T- Guz pierwotny	
Tx	Nie można ocenić guza pierwotnego
T0	Nie ma dowodów na istnienie guza pierwotnego
T1	Guz klinicznie niejawny (nie stwierdza się go na podstawie badania palpacyjnego, ani nie wykazują go badania obrazowe)
T1a	Guz wykryty przypadkowo na podstawie badania histopatologicznego w <5% wyciętej tkanki gruczołu krokowego
T1b	Guz wykryty przypadkowo na podstawie badania histopatologicznego w >5% wyciętej tkanki gruczołu krokowego
T1c	Guz rozpoznany na podstawie biopsji igłowej (wykonanej np. z powodu zwiększania się stężenia PSA w surowicy)
T2	Guz badalny i ograniczony do gruczołu krokowego
T2a	Guz zajmuje połowę jednego z płatów lub mniej
T2b	Guz zajmuje więcej niż połowę jednego z płatów, ale nie dwa płaty
T2c	Guz zajmuje dwa płaty
T3	Guz nacieka torebkę gruczołu krokowego
T3a	Naciekanie pozatorebkowe (jedno lub obustronne)
T3b	Guz nacieka pęcherzyk(i) nasienny(e)
T4	Guz jest nieruchomy lub nacieka tkanki okoliczne inne niż pęcherzyki nasienne: szyję pęcherza, zwieracz cewki moczowej, odbytnicę, mięsień dźwigacz odbytu i/lub ścianę miednicy
N – regionalne węzły chłonne (węzły poniżej rozwidlenia tętnic biodrowych wspólnych) [8]. <i>Przerzut o średnicy <0,2 cm może być sklasyfikowany jako pNmi</i>	
Nx	Nie można ocenić okolicznych węzłów chłonnych
N0	Nie stwierdza się przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych
N1	Przerzut(y) w okolicznych węzłach chłonnych
M – Przerzuty odległe <i>W przypadku stwierdzenia przerzutów w więcej niż jednej lokalizacji należy zastosować klasyfikację bardziej zaawansowaną</i>	
Mx	Nie można ocenić przerzutów odległych
M0	Nie stwierdza się przerzutów odległych
M1	Przerzuty odległe
M1a	Przerzut(y) w jednym lub kilku pozaregionalnych węzłach chłonnych
M1b	Przerzut(y) do kości
M1c	Przerzut(y) o innym umiejscowieniu

W codziennej praktyce, przy kwalifikacji do leczenia, klinicyści posługują się podziałem pacjentów według grupy ryzyka, pierwotnie zaproponowanym przez d'Amico, aktualnie zmodyfikowanym przez EAU (Europejskie Towarzystwo Urologiczne - ang. *European Association of Urology*) (Tabela 5) [7,12].

Tabela 5. Podział na grupy ryzyka raka stercza

Grupy ryzyka	Ryzyko niskie	Ryzyko pośrednie	Ryzyko wysokie	
PSA ng/mL	<10	10-20	> 20	Każde
GS (Skala Gleasona) / ISUP	GS < 7 (ISUP grade 1)	Lub GS 7 (ISUP grade 2/3)	Lub GS > 7 (ISUP grade 4/5)	każde
T (Tumor) wg skali TNM	cT1-2a	Lub cT2b	Lub cT2c	cT3-4 lub cN+
Zlokalizowany rak stercza				Miejscowo zaawansowany

Optymalnie postawienie diagnozy powinno być wykonane na etapie choroby ograniczonej do prostaty. Niestety nadal wielu pacjentów uzyskuje rozpoznanie zbyt późno, w stadium choroby miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej, a leczenie radykalne nie jest możliwe.

1.3. Leczenie raka gruczołu krokowego

Leczenie radykalne dotyczy pacjentów z chorobą ograniczoną do gruczołu krokowego. Coraz więcej chorych uzyskuje rozpoznanie choroby oligometastatycznej; część chorych z tej grupy ma także leczenie radykalne. Pozostali pacjenci z chorobą przerzutową poddawani są leczeniu paliatywnemu.

1.3.1. Leczenie odroczone

Istotą leczenia onkologicznego jest wydłużenie życia pacjenta oraz łagodzenie objawów choroby. Wśród pacjentów z nowotworem stercza wyróżnia się dużą grupę chorych, którzy ze względu na choroby współistniejące i wiek nie odnoszą korzyści z agresywnego leczenia onkologicznego, a leczenie to może ich narazić na ciężkie, istotne pogarszające jakość życia, powikłania. Nie wszyscy chorzy wymagają natychmiastowego podjęcia leczenia ze względu na często powolny przebieg choroby, a szybkie włączenie leczenia może być przyczyną prowadzenia niepotrzebnej terapii (*ang. over – treatment*) [7]. Dlatego przed podjęciem decyzji o rozpoczęciu terapii należy przeanalizować dokładnie sytuację chorego, ocenić jego stan ogólny, rokowanie co do przeżycia, choroby współistniejące i zakwalifikować do odpowiedniej grupy ryzyka. Pomocne w szacowaniu szans na przeżycie 10-letnie może być używanie skali rokowania przeżycia np. Skali Charlsona dla osób z chorobami współistniejącymi - *Charlson Comorbidity Index* (CCI) i kalkulatorów online [13]. U części chorych włączenie terapii może zostać odroczone pod warunkiem prowadzenia ścisłego nadzoru i wykonywania badań kontrolnych, których schemat przedstawiono w tabeli 6.

Tabela 6. Leczenie odroczone – główne założenia i zasady postępowania [7]

Leczenie odroczone		
	<i>Obserwacja (ang. active surveillance)</i>	<i>Obserwacja (ang. watchful waiting)</i>
Wskazania	w grupie niskiego ryzyka	w grupie niskiego ryzyka, u szczególnie wyselekcjonowanych pacjentów z grupy pośredniego ryzyka
Intencja	Wyleczenie	Terapia paliatywna
Rokowanie co do przeżycia	> 10 lat	<10 lat
Diagnostyka	DRE, PSA, powtarzanie biopsji, MRI	Zależna od objawów
Badania kontrolne (ang. follow-up)	Ustalony	Nieustalony, zależny od objawów, pacjenta
Cel postępowania	Uniknięcie powikłań terapii, poprawa przeżycia	Uniknięcie powikłań terapii,
Grupa ryzyka	Niskie	Może dotyczyć chorych we wszystkich stadiach

1.3.2. Leczenie radykalne

Leczenie radykalne, prowadzone jest intencją wyleczenia. Metody leczenia radykalnego przedstawiono w tabeli 7.

Tabela 7. Leczenie radykalne raka stercza – główne metody, powikłania i leczenie uzupełniające

Leczenie radioterapią	
Wskazania	W grupie niskiego, wysokiego i pośredniego ryzyka, w wybranych przypadkach; także leczenie raka miejscowo zaawansowanego.
Metody	<ul style="list-style-type: none"> • EBRT (<i>ang. External Beam Radiotherapy</i>) – radioterapia wiązką zewnętrzną - teleterapia -obszar napromieniania zależny jest od grupy ryzyka (wyłącznie gruczoł krokowy, gruczoł krokowy z węzłami chłonnyymi) • IMRT – radioterapia z modulowaną intensywnością dawki (<i>ang. Intensity-modulated radiotherapy</i>) • SBRT - hipofrakcjonowana radioterapia stereotaktyczna - (<i>ang. Stereotactic Body Radiation Therapy</i>) • Brachyterapia - techniki: LDR – niska moc dawki (<i>ang. Low Dose Rate</i>), HDR – wysoka moc dawki - (<i>ang. High Dose Rate</i>) • Połączenie teleterapii z brachyterapią
Charakterystyczne powikłania	Bezpłodność, zaburzenia erekcji, zaburzenia jelitowe, nietrzymanie moczu, odczyny skórne
Po leczeniu	Radioterapia często wymaga leczenia hormonalnego ADT jako przygotowanie do radioterapii (3 miesiące leczenia neoadjuwantowego) lub jako leczenie uzupełniające wydłużające całkowity czas przeżycia u pacjentów wysokiego ryzyka [5] lub czas wolny od choroby w grupie pośredniego ryzyka [16] po napromienianiu (6 do 36 miesięcy zależnie od grupy ryzyka).

Leczenie operacyjne	
Wskazania	w grupie wysokiego i częściowo pośredniego ryzyka
Metody	otwarta, laparoskopowa, robotyczna
Charakterystyczne powikłania	nietrzymanie moczu, zaburzenia erekcji (zastosowanie technik z zachowaniem nerwu NVB (<i>ang. nerve vascular bundle</i>) znacząco zmniejsza częstość tego powikłania
Po leczeniu	Po prostatektomii konieczne może być dołączenie radioterapii lub hormonoterapii jako leczenie uzupełniające
Inne metody	
<ul style="list-style-type: none"> • Termoablacja (krioterapii, kriochirurgia), • (HIFU) wiązka ultradźwięków o wysokiej intensywności • Ablacja laserową (ILA) 	

1.3.3. Leczenia choroby miejscowo zaawansowanej i przerzutowej

Termin „zaawansowany rak gruczołu krokowego” odnosi się do choroby miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej. Rak miejscowo zaawansowany według definicji EAU to rak posiadający przynajmniej jedną z wymienionych cech: cT3-4 lub cN+ [7]. Rak przerzutowy diagnozowany jest, gdy poza ogniskiem pierwotnym w obrębie gruczołu krokowego stwierdza się zmiany w pozaregionalnych lokalizacjach, najczęściej są to węzły chłonne i kości. Dotychczasowym niezbędnym standardem potwierdzającym zaawansowanie choroby jest wykonanie badania tomografii komputerowej i badania scyntygrafii kości oraz także badanie transrektalnego USG. Coraz częściej obrazowanie miednicy jest zastępowane badaniem rezonansu magnetycznego charakteryzującym się wyższą czułością. W oparciu o wyniki tych badań kwalifikuje się pacjenta wg klasyfikacji TNM i podejmuje decyzję o dalszym leczeniu.

Pacjenci z rozpoznaniem choroby przerzutowej (cecha M1) i miejscowo zaawansowanej (cecha cT3-4 lub cN+) stanowią zróżnicowaną grupę chorych. Rokowanie uzależnione jest od ilości zmian przerzutowych (tzw. objętość choroby - *ang. disease volume*), lokalizacji (gorzej rokują przerzuty trzewne), stężenia PSA i fosfatazy alkalicznej, stopnia ISUP (lub skali Gleasona). Dodatkowymi, bardzo istotnymi czynnikami przesądzającymi o rokowaniu, a także o możliwościach zastosowania leczenia są: stan ogólny danego pacjenta, obecność chorób współistniejących, potwierdzona obecność mutacji, wiek oraz przebyte dotychczas leczenie i stopień odpowiedzi na nie [7].

W badaniu randomizowanym III fazy-CHAARTED ustalono definicję choroby o wysokiej objętości (*ang. high volume*) (Tabela 8) i udowodniono wyraźnie krótsze całkowite przeżycia pacjentów z chorobą „*high-volume*” w stosunku do pacjentów o mniejszym zasięgu choroby

(ang. *low volume*) poddanych chemioterapii docetakselem z ADT lub samej hormonoterapii w hormonowrażliwym zaawansowanym raku gruczołu krokowego [14].

Tabela 8. Definicja choroby *High Volume* wg badania CHAARTED [7,14]

Choroba o dużej objętości - „High Volume”:
przerzuty do kości ≥ 4 , w tym przynajmniej 1 poza kręgosłupem lub
Przerzuty trzewne

1.3.3.1. Terapia zaawansowanego raka w stadium hormonowrażliwości (ang. *hormone naïve*)

Rak stercza jest chorobą wysoce androgenozależną. Leczenie zaawansowanego nowotworu gruczołu krokowego uzależnione jest od wrażliwości na leczenie hormonalne. Fizjologicznie testosteron u mężczyzn produkowany jest przez jądra (90-95%) i nadnercza (5-10%) [17]. Terapia hormonalna stanowi podstawę leczenia tego nowotworu od ponad 70 lat. W 1941 roku Huggins i Hodges zastosowali z powodzeniem orchidektomię w leczeniu mężczyzn z przerzutowym rakiem prostaty [18]. W roku 1971 Schally et al. [19] wynaleźli agonistę LHRH umożliwiając wdrażanie kastracji farmakologicznej poprzez blokowanie osi jądro-podwzgórzowo-przysadkowej. Do niedawna była to jedyna opcja leczenia pacjentów z przerzutowym nowotworem w stadium hormonowrażliwości. Przełomowym badaniem zmieniającym codzienną praktykę postępowania z pacjentami, u których rozpoznano pierwotnie zaawansowaną chorobę nowotworową były trzy randomizowane badanie III fazy - GETUG, CHAARTED, STAMPEDE [14, 20, 21, 33]. Po opublikowaniu ich wyników uznano stosowanie chemioterapii docetakselem (w połączeniu z 10 mg prednizonu lub bez niego) razem z ADT jako nowy standard postępowania u pacjentów z zaawansowanym rakiem stercza wrażliwym na hormonoterapię. Dodatkowa analiza wyników badania STAMPEDE umożliwiły porównanie wyników leczenia grupy chorych leczonych abirateronem z prednizonem z grupą kontrolną u której stosowano hormonoterapię długoterminową (ang. *SOC–Standard of Care*). W tabeli 9 zestawiono metody leczenia antyandrogenowego w raku prostaty wraz z ich najistotniejszymi cechami.

Tabela 9. Metody leczenia antyadrogenowego w raku prostaty i ich najistotniejsze cechy

Terapia kastracyjna	
Kastracja chirurgiczna - Orchidektomia	
Całkowita lub podtorebkowa (z pozostawieniem najądrzy i osłonki białawej) [22]	Jedyna nieodwracalna metoda kastracji, co stanowi często problem psychologiczny, nie jest związana ze zjawiskiem „flare-up” [23] Najszybszy sposób na uzyskanie kastracyjnego stężenia testosteronu we krwi - 15 ng/dL, 3-12 godzin po zabiegu [23]
Kastracja farmakologiczna –modyfikowanie działania osi podwzgórzowo -przysadkowej	
Agonista LHRH: Leuprorelina Goserelina Tryptorelina	Wymaga przygotowania pacjenta lekami antyandrogenowymi celem zniwelowania początkowego zjawiska „flare-up”. Polega ono na przejściowym podwyższeniu się stężenia testosteronu (zwiększenie stężenia testosteronu o \geq 15% w stosunku do wartości początkowej w ciągu pierwszych 2 tygodni [24] i nasileniu bólu związanego z przerzutami do kości, nasilenia objawów kompresji rdzenia kręgowego, zatrzymania moczu z ucisku na cewkę moczową zaraz po włączeniu agonisty LHRH [22].
Antagonista LHRH: Degarelik	Wskazany zwłaszcza u chorych z dużą masą nowotworu, u których zjawisko „flare-up” jest szczególnie niebezpieczne, u pacjentów objawowych, gdy konieczne jest uzyskanie szybkiej odpowiedzi na leczenie. [22] W 3. dniu po podaniu 1 dawki stężenie testosteronu ulega zmniejszeniu średnio o 94% [24].
Leki oddziałujące na receptor androgenowy	
Antyandrogeny: Stosowane: • w połączeniu z LHRH (MAB/CAB), • po orchidektomii • w monoterapii	<u>Niesteroidowe:</u> • Flutamid hamuje transport i /lub wiązanie dihydrotestosteronu w jądrach komórek tkanki gruczołu krokowego [25]. • Bicalutamid – wiąże się z receptorem androgenowym <u>Steroidowe:</u> • Octan cyproteronu • octan megestrolu, • octan medroksyprogesteronu
Enzalutamid	Lek antyandrogenowy nowej generacji. Wysokie powinowactwo do receptora androgenowego (5-8 większe niż bicalutamidu) [26]. Mechanizm działania związany jest z silną inhibicją receptora androgenowego, hamowaniem jego translokacji do jądra z cytozolu oraz hamowaniem transkrypcji genów zależnych od receptora [27].
Leki blokujące produkcję nadnerczowych androgenów	
Abirateron	Mechanizm działania tego leku polega na hamowaniu syntezy nadnerczowych steroidów. To on silny inhibitor enzymu P450 (CYP17) o aktywności 17 α -hydroksylazy i C17,20-liazy, który jest niezbędny do syntezy androgenów w jądrach, nadnerczach oraz komórkach raka stercza [28].
Ketokonazol	Lek przeciwgrzybiczy, obecnie rzadko stosowany w terapii raka prostaty
Kortykosteroidy	Aktualnie stosowane jako leczenie wspomagające
Estrogeny – znaczenie historyczne	
Połączenie leków działających w różnych mechanizmach	
MAB lub CAB (maksymalna/ całkowita blokada androgenowa)	Dodanie do agonisty LHRH leku antyandrogenowego

1.3.3.2. Rak stercza oligometastatyczny – szczególna grupa pacjentów

Rak oligometastatyczny jest chorobą, w której oprócz rozpoznania zmiany pierwotnej w obrębie gruczołu krokowego obserwuje się także pojedyncze zmiany przerzutowe. Nie ustalono jednoznacznie jaka liczba przerzutów rozgranicza chorobę oligometastatyczną od choroby polimetastatycznej, jednak w kilku badaniach wskazywano, że czas przeżycia pacjentów bez przerzutów i pacjentów z < 5 zmianami przerzutowymi jest podobny [29]. Wyróżnia się chorobę oligometastatyczną synchroniczną z rozpoznaniem zmiany w gruczole krokowym (*ang. primary oligometastes*) oraz chorobę metachroniczną, kiedy przerzuty rozpoznaje się po zakończeniu leczenia radykalnego (*ang. recurrent oligometastases*) [29]. Przed podjęciem decyzji o wyborze metody leczenia należy dodatkowo przeprowadzić możliwie najdokładniejszą ocenę radiologiczną, aby nie pominąć niezdiagnozowanych jeszcze ognisk przerzutowych. Według zaleceń EAU z 2019 roku [30] najdokładniejszą metodą oceny ukrytych ognisk przerzutowych jest aktualnie PET- PSMA (PET z radioznacznikiem 68-GaPSMA- *ang. Prostate Specific Membrane Antigen*). W Polsce metoda ta jest mało dostępna, refundowana w ograniczonych wskazaniach. Zalecenia co do prowadzenia terapii u tej grupy pacjentów są niejednoznaczne. Wskazuje się jednak, że terapia ta powinna uwzględniać leczenie ogniska pierwotnego lub wznowy miejscowej, terapii skierowanej na zmiany przerzutowe oraz leczeniu systemowym (hormonoterapia i ewentualnie chemioterapia) [29]. Poniżej, w tabeli 10 zestawiono posumowanie zasad leczenia choroby oligometastatycznej.

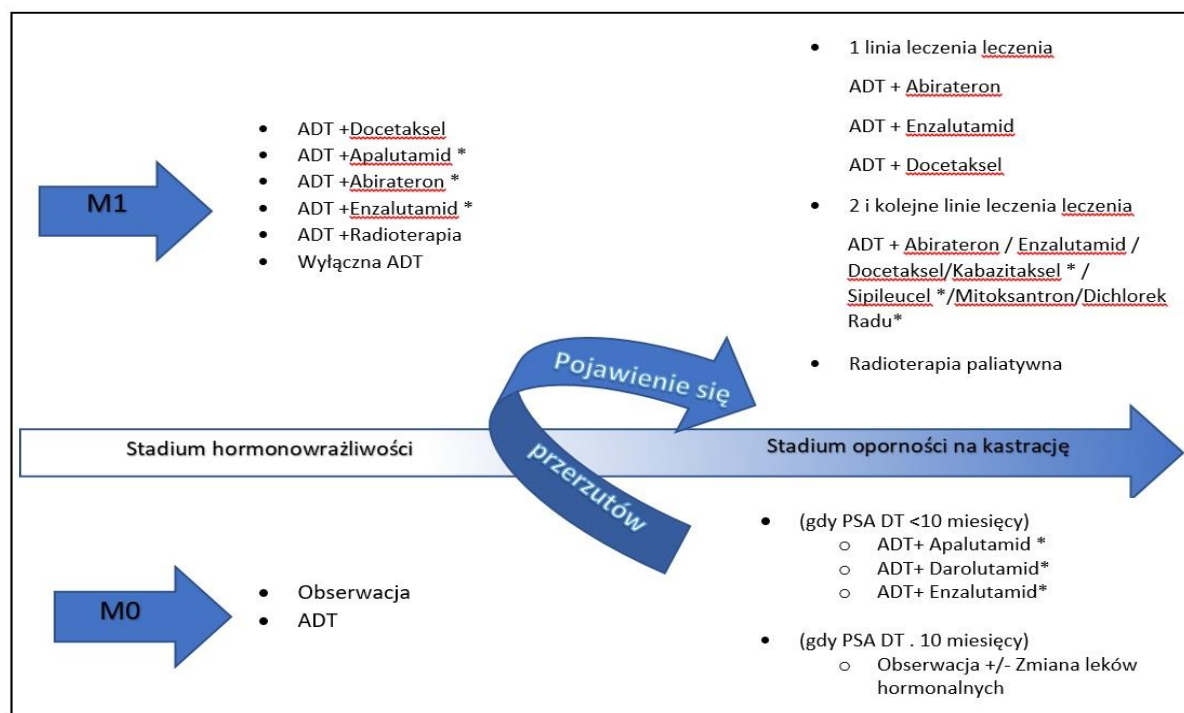
Tabela 10. Podsumowanie zasad leczenia choroby oligometastatycznej [30].

Choroba oligometastatyczna	Proponowana terapia
Rak synchroniczny	-Leczenie systemowe: (ADT +/- enzalutamid, abirateron, docetaksel) -Leczenie zmiany pierwotnej -Leczenie skierowane na wszystkie zmiany przerzutowe
Rak metachroniczny (choroba nawrotowa) - stan po radykalnym leczeniu ogniska pierwotnego)	-Leczenie systemowe: (ADT +/- enzalutamid, abirateron, docetaksel) -Leczenie skierowane na wszystkie zmiany przerzutowe
Progresja kilku zmian podczas ADT - (Oligoprogressive disease) - Rak oporny na kastrację [29]	-Kontynuacja dotychczasowego leczenia systemowego i leczenie miejscowe wszystkich zmian przerzutowych -Zmiana dotychczasowego leczenia systemowego -Zmiana dotychczasowego leczenia systemowego i leczenie miejscowe wszystkich zmian przerzutowych

1.3.3.3. Terapia raka w stadium oporności na kastrację

Leczenie przy użyciu ADT charakteryzuje się początkowo często spektakularną poprawą w zakresie poprawy samopoczucia pacjenta, ustąpienia objawów, obniżenia poziomu PSA. Jednak już sam Huggins, zauważył, że skuteczność hormonoterapii w przerzutowym raku

prostaty ma charakter przemijający [31]. Z czasem dochodzi do wzrostu stężenia PSA, mimo nadal bardzo niskiego, tzw. kastracyjnego stężenia testosteronu. Stan ten definiowany jest jako oporność na kastrację. Schematycznie naturalny przebieg raka stercza i możliwe opcje terapeutyczne przedstawiono na Rycinie 3. „Definicja” oporności na kastrację używana w odniesieniu do pacjentów kwalifikowanych do leczenia w onkologicznych programach lekowych Ministerstwa Zdrowia opisana została jako „*stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej), u chorych z progresją choroby ocenioną na podstawie: trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi dwoma wzrostami o 50% wobec wartości wyjściowej (nadir), przy nominalnej wartości stężenia PSA >2 ng/ml lub wystąpienia objawów progresji zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych*” [32].



Rycina 3. Naturalny przebieg raka stercza i dostępne opcje terapeutyczne w zależności od hormonowrażliwości i obecności przerzutów odległych (M0 - brak przerzutów, M1 – stwierdzone przerzuty odległe) (* oznaczono metody nierefundowane w Polsce – stan na 08.2021r) [33].

Leczenia raka stercza opornego na kastrację bez przerzutów (nmCRPC)

W ostatnich latach wyodrębniono szczególną grupę pacjentów z rakiem stercza opornym na kastrację bez przerzutów (nmCRPC – *ang. nonmetastatic castrate resistant prostate cancer*).

Należą do niej pacjenci, u których za pomocą konwencjonalnych metod obrazowania (scyntygrafia, tomografia) nie udaje się stwierdzić zmian przerzutowych, podczas gdy przy kastracyjnym poziomie testosteronu dochodzi do wzrostu stężenia PSA spełniającego kryteria oporności na kastrację. Dodatkowo czas podwojenia PSA – PSA-DT – (*ang. PSA - Doubling Time*) powinien wynosić ≤ 10 miesięcy, przy nominalnym stężeniu PSA >2 ng / ml) [32]. Na podstawie trzech randomizowanych badań III fazy (SPARTAN, PROSPER, ARAMIS), w których wykazano poprawę czasu przeżycia całkowitego od przerzutów zarejestrowano w tym wskazaniu 3 leki: apalutamid, enzalutamid i darolutamid [32, 34, 35, 36].

Leczenia raka stercza opornego na kastrację z przerzutami (mCRPC)

Kwalifikacja do leczenia pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem stercza jest uzależniona od stanu ogólnego chorego, objawów związanych z chorobą. Pacjenci bezobjawowi, lub skąpoobjawowi są kwalifikowani raczej do leczenia lekami hormonalnymi, natomiast pacjenci wymagający szybkiej redukcji objawów raczej kwalifikowani są do leczenia chemioterapią.

Na podstawie badania randomizowanego III fazy podstawą leczenia raka stercza z przerzutami stał się docetaksel, który udowodnił wydłużenie całkowitego przeżycia pacjentów w porównaniu z terapią mitoksantronem [37]. Wydłużenie całkowitego czasu przeżycia wykazano także dla enzalutamidu i abirateronu zarówno przed jak i po chemioterapii docetakselem [38, 39, 40, 41]. U pacjentów bezobjawowych lub skąpoobjawowych bez przerzutów trzewnych skuteczność wykazano także dla immunoterapii lekiem Sipuleucel-T, który wykorzystuje autologiczne komórki jednojądrzaste krwi obwodowej aktywowane PAP-GMCSF [42]. Podobnie, u pacjentów bez przerzutów trzewnych, z mnogimi przerzutami do kości, zastosowanie znajduje lek o działaniu promieniotwórczym, emitującym promieniowanie α - dichlorek radu [43]. Poprawę przeżycia u pacjentów leczonych uprzednio docetakselem wykazano także dla cytostatyku – kabazitakselu w badaniu TROPIC [43]. Optymalna sekwencja terapeutyczna nie została ustalona, jednak istnieją badania dowodzące przewagi sekwencji abirateron – enzalutamid w stosunku do sekwencji enzalutamid-abirateron [45], a także przewagę kabazitakselu nad abirateronem w drugiej linii leczenia [45]. W praktyce klinicznej decyzje o wyborze kolejnej terapii muszą być uzależnione od stanu pacjentów, chorób współistniejących, obecności objawów, zasięgu choroby i dynamiki progresji [33]. Dodatkowo, na Rycinie 3 zobrazowano naturalny przebieg raka stercza i dostępne opcje terapeutyczne w zależności od hormonowrażliwości i obecności przerzutów odległych.

1.4. Powikłania terapii raka prostaty

Leczenie raka stercza ma charakter interdyscyplinarny. Każda ze stosowanych terapii niesie ze sobą ryzyko powikłań, a ponieważ leczenie systemowe zaawansowanego o przerzutowego raka stercza niejednokrotnie jest długotrwałe konieczne jest stałe monitorowanie chorych pod kątem toksyczności terapii.

1.4.1. Powikłania ADT (*ang. Androgen Deprivation Therapy*)

Korzyść ze stosowania kastracji w terapii zaawansowanego raka stercza nie budzi wątpliwości. Jednakże w większości przypadków jest to leczenie przewlekłe i niesie ze sobą wiele powikłań, które muszą być przeanalizowane wraz z chorym jeszcze przed leczeniem. Wdrożenie działań profilaktycznych minimalizujących te powikłania powinno być integralną częścią terapii onkologicznej.

Większość powikłań leczenia ADT objawia się wkrótce po rozpoczęciu terapii - głównie w ciągu pierwszych 12 miesięcy [47]. Najważniejsze z nich przedstawiono w tabeli 11.

Tabela 11. Najczęstsze powikłania terapii kastracyjnej u mężczyzn z rakiem stercza [47].

POWIKŁANIA TERAPII ADT		
Problem kliniczny	Objawy	Zalecenia dla klinicysty i pacjenta
Przyrost masy ciała, Powiększenie obwodu pasa	Otyłość przede wszystkim podskórna, spadek beztłuszczowej masy ciała (<i>Lean Body Mass-LBM</i>)	Leczenie chorób współistniejących, ćwiczenia
Zaburzenia metabolizmu lipidów	↑stężenia LDL (już po 3 miesiącach) ↑triglicerydów, ↑HDL, ↑Cholesterol (po roku)	Odpowiednia farmakoterapia, dieta, ćwiczenia [48]
Zaburzenia metabolizmu glukozy	↑insulinooporności, ↓tolerancji glukozy ↑poziomu glukozy (po roku)	Wczesne rozpoznanie i leczenie cukrzycy [49]
Niedokrwistość	↓ Hemoglobiny	Suplementacja żelaza, witaminy B12 (po ocenie), ewentualnie erytropoetyna
Otyłość sarkopeniczna, Wzrost masy tłuszczowej zwłaszcza podskórnej, zmniejszenie beztłuszczowej masy ciała	Spadek masy mięśniowej powoduje zespół kruchości, upadki	Ćwiczenia fizyczne, przede wszystkim oporowe
Osteoporoza (spadek mineralnej gęstości kości), powikłania kostne	Złamania kości	Leczenie wspomagające (bisfosfoniany, denosumab, suplementacja witaminy D i wapnia, ćwiczenia)

Powikłania sercowo-naczyniowe	Wzrost ciśnienia tętniczego wydłużenie odstępu QT ↑ryzyko choroby zakrzepowozatorowej, w tym zatorowości płucnej)	Opieka i leczenie kardiologiczne
Uderzenia gorąca objawy wazomotoryczne	Znacznie obniżają jakość życia	Istnieją doniesienia o korzystnym wpływie gabapentyny na redukcję objawów [50].
Zmęczenie	Istotnie częstsze z ADT [50]	Informacja przed leczeniem, ćwiczenia fizyczne
Depresja	Obniżenie nastroju	Farmakoterapia
Ginekomastia i mastodynia	Powiększenie i bolesność gruczołów piersiowych	Leczenie tamoksyfenem, zabiegi chirurgiczne [51]
Spadek libido, zaburzenia erekcji	Znacznie obniżają jakość życia, samoocenę,	Wsparcie psychologiczne – seksuologiczne, leki, implanty docewkowe [52]

1.4.2. Powikłania chemioterapii docetaksem, terapii abirateronem, enzalutamidem, dichlorkiem radu

Docetaksel to klasyczny chemioterapeutyk, działający poprzez stabilizację wrzeciona mitotycznego, przez co dochodzi do zahamowania prawidłowego podziału komórkowego [54]. Amerykański Narodowy Instytut Raka - US National Cancer Institute (NCI) w poszukiwaniu leków przeciwnowotworowych zebrał próbkę cisa krótkolistnego (*lac. Taxus brevifolia*) [53], z którego wytworzono produkt paklitaksel. Ze względu na rzadkie występowanie tego drzewa próbowano wytworzyć lek cytostatyczny z częściej występującego cisu europejskiego - pospolitego (*lac. Taxus baccata*), z którego wyprodukowano drugi lek tej grupy – docetaksel [53]. Jest to lek o szerokim zastosowaniu w onkologii, a jego powikłania są powszechnie znane. Należą do nich przede wszystkim neutropenia, wyłysienie, nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej, biegunka i osłabienie, reakcje nadwrażliwości zaczerwienienie, wysypka, neuropatia (pod postacią parestezji, dyzestezji lub bólu), odczyny skórne, zmiany w obrębie płytek paznokciowych, oddzielanie się płytki, obrzęki obwodowe, rzadziej wysięk opłucnowy, wysięk osierdziowy, zaburzenia rytmu serca, zastoinowa niewydolność serca i wiele innych. U pacjentów w starszym wieku, obciążanych chorobami współistniejącymi podawanie docetakselu w monoterapii może być trudne lub niemożliwe. Często poprawę tolerancji leczenia można uzyskać modyfikując dawkowanie (co 3 tygodnie 75 mg/m², co 2 tygodnie 50 mg /m²) [54].

Abirateron -profil toksyczności tego leku jest ściśle związany z jego mechanizmem działania. Jako inhibitor syntezy steroidów powoduje zahamowanie steroidogenezy, w tym także szlaków glikokortykosteroidów. Niedobór glikokortykosteroidów powoduje zwiększony

wyrzut przysadkowego ACTH (hormon adrenokortykotropowy), co prowadzi do wzrostu produkcji mineralokortykosteroidów. Ich nadmiar może objawiać się obrzękami obwodowymi, retencją płynów, hipokaliemią, nadciśnieniem tętniczym. Stała suplementacja prednizonu zmniejsza wydzielanie ACTH i tym samym zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań związanych z nadmiarem mineralokortykosteroidów. Wskazane jest zachowanie szczególnej ostrożności u pacjentów z niewydolnością serca, a na wstępnym etapie leczenia ściśle monitorowanie masy ciała, czynności serca, stężenia potasu, oceny EKG (elektrokardiogram) (wydłużenie odcinka QT przy hipokaliemii) [28]. Lek może powodować hepatotoksyczność objawiającą się podwyższeniem stężenia we krwi transaminaz wątrobowych. Podczas terapii abirateronem z prednizonem należy szczególnie wnikliwie przeanalizować leki stosowane przez pacjenta, gdyż abirateron może modyfikować stężenie niektórych leków metabolizowanych przez cytochromy CYP2C8 CYP2D6 [28]. Część działań niepożądanych może być związana z przewlekłym stosowaniem prednizonu podczas terapii abirateronem.

Enzalutamid charakteryzuje się korzystnym profilem toksyczności. W codziennej praktyce lek jest dobrze tolerowany przez pacjentów. Bardzo poważnym, choć niezmiernie rzadkim, powikłaniem są drgawki, obserwowane u 4 na 1000 osób leczonych enzalutamidem [55], opisywane przy przedawkowaniu leku oraz raczej u osób bardziej narażonych na epizod drgawek lub przyjmujących pewne grupy leków ściśle opisanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego (CHPL). Natomiast u mniej niż 1 na 1000 pacjentów zaobserwowano zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. *posterior reversible encephalopathy syndrome* - PRES), odwracalny stan mózgu, przebiegający z bólem głowy, ślepotą, zaburzeniami świadomości, zaburzeniami widzenia, drgawkami. Najczęstsze powikłania to przede wszystkim zmęczenie, uderzenia gorąca, nadciśnienie tętnicze, osłabienie funkcji kognitywnych, neutropenia. Ze względu na metabolizm (CYP2C8) zalecane jest unikanie łączenia tego leku z silnymi inhibitorami i induktorami CYP2C8 [55].

Dichlorek Radu -działanie tego promieniotwórczego leku jest związane z emisją promieniowania α (95,3% promieniowania) na drodze sześciostopniowego rozpadu Radu-223 do ołowiu Pb 207. W trakcie tego rozpadu w minimalnym stopniu emitowane jest także promieniowanie β (3,6%) oraz γ (1,1%). Promieniowanie to powoduje niszczenie komórek nowotworowych, ale również mielosupresję, która objawia się pancytopenią lub małopłytkowością, neutropenią, leukopenią czy niedokrwistością. Lek wydalana się z kałem, a u $\geq 10\%$ pacjentów stwierdzano biegunkę, nudności, wymioty. Ze względu na kumulacyjną ekspozycję pacjenta na promieniowanie należy szczególnie obserwować pacjenta pod kątem wystąpienia nowotworów wtórnych (kostniakomięsaka (osteosarcoma), zespołu

mielodysplastycznego i białaczki, choć w badaniach klinicznych nie zaobserwowano tych powikłań [56].

2. Stan odżywienia pacjentów onkologicznych.

Ocena stanu odżywienia jest nieodzownym elementem badania stanu ogólnego każdego pacjenta, zwłaszcza onkologicznego. Jej celem jest analiza ryzyka wystąpienia wielu chorób lub toksyczności planowanych terapii. Zarówno niedożywienie, jak i otyłość są czynnikami istotnie wpływającymi na decyzje terapeutyczne. Wiele towarzystw na świecie zajmuje się oceną stanu odżywienia wprowadzając różne skale. W celu globalnego ujednoczenia kryteriów niedożywienia liderzy takich towarzystw jak ESPEN (*European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*), ASPEN (*American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*), FELANPE (*Federación Latinoamericana de Terapia Nutricional, Nutrición Clínica y Metabolismo A.C.*), PENSA (*The Parenteral and Enteral Nutrition Society of Asia*) w styczniu 2016 roku zdecydowali o stworzeniu konsensusu GLIM (*Global Leadership Initiative on Malnutrition*) wprowadzającego jednolite kryteria diagnozy niedożywienia [57]. Konsensus wprowadza kryteria etiologiczne (zmniejszenie ilości przyjmowanego pokarmu, zapalenie) oraz fenotypowe (ubytek masy ciała, redukcja wskaźnika BMI, redukcja masy mięśniowej). Kryteria GLIM pozwalają za pomocą różnych, ale wystandaryzowanych narzędzi ocenić stan odżywienia pacjenta. Uproszczone kryteria GLIM zebrano w tabeli 17. Warto podkreślić, że ocena masy mięśniowej jest integralnym elementem oceny stanu odżywienia. Ocenia się, że między 38-70% pacjentów onkologicznych doświadcza ubytku masy mięśniowej – sarkopenii [58].

2.1. Sarkopenia i metody jej oceny

Starzenie się organizmu to wiele procesów metabolicznych przyczyniających się do osłabienia i wydolności organizmu. Z wiekiem dochodzi bardzo często do obniżenia tolerancji wysiłku fizycznego, zdolności do samodzielnego wykonywania wielu czynności. Procesy te uitorowały drogę do stworzenia pojęcia zespołu kruchości (*ang. fraility*). Uważa się, że u 40-70 % starszych osób z tym zespołem można rozpoznać także zjawisko utraty masy i siły mięśniowej – czyli sarkopenię [59].

Pojęcie sarkopenii po raz pierwszy po raz pierwszy wprowadził Irwin Rosenberg podczas konferencji geriatrycznej w 1989 roku w Albuquerque, w stanie Nowy Meksyk, w USA dla związanej z wiekiem utraty mięśni [59]. Od tego czasu definicja ewoluowała uwzględniając

istotne aspekty nieodzownie związane z utratą mięśni. Najważniejszym elementem, na który zwrócono uwagę podczas konferencji w Rzymie w 2009 roku było uwzględnienie obok utraty masy mięśniowej także utratę funkcji mięśni [60]. W 2016 roku sarkopenia stała się osobną jednostką chorobową w klasyfikacji ICD -10 (*ang. International Classification of Disease*) o symbolu M62.84. [61, 62]. Współcześnie najszerzej cytowaną, uznawaną przez wiele towarzystw naukowych definicją sarkopenii jest ta zaproponowana przez *European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP)* i *Asian Working Group on Sarcopenia (AWGS)*.

Według tej definicji istnieją trzy kryteria rozpoznania sarkopenii:

- niska siła mięśniowa
- niska masa lub jakość (*ang. quality*) mięśni
- niski stan sprawności

Spełnienie tylko pierwszego kryterium oznacza prawdopodobieństwo sarkopenii, udokumentowanie kryterium drugiego potwierdza diagnozę, spełnienie wszystkich trzech kryteriów stanowi rozpoznanie ciężkiej sarkopenii. W styczniu 2019 definicja ta została dodatkowo wzbogacona przez EWGSOP 2 przez określenie punktów odcięcia w określeniu siły mięśniowej i masy beztłuszczowej [62, 63].

Sarkopenia stanowi szereg procesów patofizjologicznych, z których prawdopodobnie jedynie część została w pełni poznana. Wśród czynników odpowiedzialnych za sarkopenię związaną z wiekiem wymienia się degenerację nerwowomięśniową, zaburzenia metabolizmu białek w obrębie mięśni, zmiany stężenia hormonów, stres oksydacyjny, zmiany behawioralne. Grupa EWGSOP 2 stworzyła algorytm F-A-C-S, który stanowi bezcenne narzędzie diagnostyczne możliwe do zastosowania u znacznej większości pacjentów już w gabinecie lekarskim (Tabela 12).

Tabela 12. Algorytm FACS służący do rozpoznania sarkopenii [62].

F-A-C-S to akronim oznaczający:
F- <i>Find</i> -znajdź potencjalnego pacjenta z sarkopenią (test SARC-F)
A- <i>Assess</i> – oceń siłę mięśniową (siła uścisku ręki, test wstawania z krzesła)
C- <i>Confirm</i> -potwierdź rozpoznanie za pomocą wskazanych metod diagnostycznych, DEXA, BIA, CT, MRI)
S- <i>Severity</i> – oceń stopień zaawansowania choroby ocena sprawności fizycznej

Zgodnie z tym algorytmem u pacjentów, u których podejrzewa się sarkopenię należy zaproponować wykonanie przesiewowego testu SARC-F (Tabela 13) [61, 62].

Tabela 13. Test SARC-F szybki test przesiewowy przy podejrzeniu sarkopenii [64]

Test SARC-F	Test obejmuje 5 pytań: (każde oceniane na 0-1-2 punkty)
<i>S-strength</i>	o siłę (S-strength) w podnoszeniu ciężaru 5 kilogramów (0 punktów-podnoszenie bez kłopotów, trochę kłopotliwe – 1 punkt, bardzo trudne lub niemożliwe -2 punkty)
<i>A-assistance walking</i>	o pomoc w chodzeniu przy przejściu przez pokój (<i>ang. A-assistance walking</i>) (0 punktów- bez kłopotów, trochę kłopotliwe – 1 punkt, bardzo trudne lub niemożliwe korzystania z urządzeń wspierających chodzenie-2 punkty)
<i>R-rise from chair</i>	o trudność podczas wstawania z krzesła (<i>ang. R-rise from chair</i>) (0 punktów- bez kłopotów, trochę kłopotliwe – 1 punkt, bardzo trudne lub niemożliwe bez pomocy -2 punkty)
<i>C-climb stairs</i>	o kłopoty z pokonaniem 10 schodów (<i>ang. C-climb</i>) (0 punktów-podnoszenie bez kłopotów, trochę kłopotliwe – 1 punkt, bardzo trudne lub niemożliwe -2)
<i>F-falls</i>	o upadki w ciągu minionego roku (<i>ang. F-falls</i>): (brak – 0 punktów, 1-3 upadki – 1 punkt, powyżej 4 upadków-2 punkty)

Maksymalny wynik to 10 punktów, natomiast podejrzenie sarkopenii należy wysunąć gdy pacjent otrzyma 4 i więcej punktów [61].

Oceny siły mięśniowej dokonuje się przy użyciu przyrządu - kalibrowanego ręcznego dynamometru - do oceny siły mięśni kończyny górnej (wynik podaje się w kilogramach), oraz testu pięciokrotnego wstawania z krzesła (wynik w sekundach) dla oceny siły mięśni kończyn dolnych. Ustalono, że wyniki odpowiednio: 27 kg dla mężczyzn i 16 kg dla kobiet oraz 15 sekund świadczą o niskiej sile mięśniowej [61].

Do ustalenia zaawansowania sarkopenii w codziennej praktyce sugeruje się wykorzystanie łatwo dostępnych metod (DXA – *ang. Dual Energy X-ray Absorptiometry* – absorpcjometria dwuwiązkowa rentgenowska, i BIA – *ang. Bioimpedance Analysis* - analiza bioimpedancji elektrycznej), jednak za złoty standard do oceny masy mięśniowej uznaje się tomografię komputerową oraz rezonans magnetyczny [62].

Tabela 14. Metody oceny sarkopenii

Metoda	Najważniejsze cechy metody
Ocena siły mięśniowej	
Dynamometr ręczny	Metoda zalecana do oceny sarkopenii.
Test pięciokrotnego wstawania z krzesła	Metoda zalecana do oceny sarkopenii.
Ocena masy mięśniowej	
Absorpcjometria DXA	Ocena masy mięśniowej, tkanki tłuszczowej i gęstości kości. Zalecana do oceny sarkopenii.
Bioimpedancja elektryczna	Ocena przede wszystkim masy beztłuszczowej i wody w poszczególnych kompartmentach ciała. Zalecana do oceny sarkopenii.
Tomografia komputerowa	Ocena masy i jakości mięśni. Ocena tkanki tłuszczowej. Zalecana do oceny sarkopenii.
Rezonans magnetyczny	Ocena masy i jakości mięśni. Ocena tkanki tłuszczowej. Zalecana do oceny sarkopenii. Dostępność ograniczona.
Ultrasonografia mięśni	Technika wykorzystująca fale ultradźwiękowe rozchodzące się w ośrodku powodujące jego deformację sprężystą [82]. Metoda oceniająca grubość mięśni i ich przekrój; dostępna, mało inwazyjna, nie narażająca na promieniowanie, uzależniona od subiektywnej oceny badającego [65].
Metody antropometryczne	
Wymiary ciała (wzrost, masa), BMI	$BMI = \text{masa} / \text{wzrost}^2 \text{ (kg/m}^2\text{)}$
Pomiar fałdów skórno-mięśniowych	Np. <i>ang. triceps skinfold</i> – pomiar fałdu skórno-mięśniowego trójgłowego ramienia z użyciem fałdomierza
Pomiar obwodu środkowej części ramienia (<i>MAMC – ang. Mid-arm muscle circumference</i>)	Obliczany według wzoru: $MAMC \text{ (cm)} = \text{Obwód ramienia w części pośrodkowej} - [3,14 \times \text{triceps skinfold}^* \text{ (cm)}]$ [65]. * <i>ang. triceps skinfold</i> – pomiar fałdu skórno-mięśniowego trójgłowego Dostępne są kalkulatory online. Metoda łatwo dostępna, powtarzalna, duża zmienność w przypadku zaburzeń odżywiania, odwodnienia czy obrzękach [65].
Pomiar obwodu środkowej części podudzia	Największy obwód podudzia prawej (u leworęcznych -lewej) kończyny dolnej w pozycji siedzącej za pomocą miękkiej taśmy pomiarowej. Obwód poniżej 31 cm sugeruje niską masę mięśniową [65].
Metody biochemiczne	
Stężenie kreatyniny w osoczu i w moczu	Kreatynina – produkt rozpadu mięśniowej fosfatazy kreatynowej. Jej stężenie w osoczu i w 24 godzinnej zbiorce moczu jest proporcjonalne do masy mięśniowej. Konieczna stabilna funkcja nerek. Uzależniona od diety. Brak standardowych metod oceniających korelację tego parametru zależnie od wieku [65].
Stężenie potasu	W mięśniach zgromadzone jest ok 60% potasu organizmu; jego ocena za pomocą <i>Whole Body Scintillation Counter</i> (metoda izotopowa) pozwala za pomocą przeliczeń ocenić masę mięśniową. Metoda droga i mało dostępna [65].

DXA, DEXA (*Dual Energy X-ray Absorptiometry*)

Jest to metoda umożliwiająca pomiar parametrów składu ciała z użyciem promieniowania rentgenowskiego dwuwiązkowego, a więc równoczesny pomiar wiązką wysoko i niskoenergetyczną [odpowiednio 30-40keV (elektronowoltów) i 70-90keV] [66, 67]. Polega na pomiarze odsetka energii promieniowania przechodzącego przez badany obszar w stosunku do energii wiązki padającej po kalibracji densytometru zestawem wzorców. Badanie DXA obrazuje całe ciało po ułożeniu według specjalnych procedur. Badanie to dostarcza wiedzy o trzech głównych kompartmentach: tkance tłuszczowej, masie beztłuszczowej (LBM – *lean body mass*) oraz gęstości kości (BMD-*bone mineral density*). Niestety metoda ta nie pozwalała na rozróżnienie tkanki tłuszczowej podskórnej od trzewnej, również nie pozwalała na ocenę jakościową mięśni. [66]. Ekspozycja na promieniowanie rentgenowskie podczas tego badania jest niska (0.1 mSv-milisiwertów) [66], równa ekwiwalentowi 1-10% dawki zdjęcia klatki piersiowej. Badanie jest bezpieczne. Jedynym przeciwwskazaniem do niego jest ciąża [68].

Wykonanie badania DXA jest zalecane u starszych osób do pomiaru gęstości kości - BMD celem rozpoznania osteoporozy, a u pacjentów w trakcie hormonoterapii z powodu raka piersi i raka stercza powinna być rutynowo wykonywana celem wczesnego stwierdzenia osteopenii czy osteoporozy i włączenia odpowiedniego leczenia [70].

Bioimpedancja elektryczna (BIA – ang. *Bioimpedance Analysis*)

Impedancja biofizyczna określa wielkość przeszkody jaką stanowi ciało ludzkie dla przepływającego przez nie prądu. Jest metodą służącą do określania beztłuszczowej (FFM – *ang. fat-free mass*) i tłuszczowej masy ciała (FM – *ang. fat mass*) dzięki ocenie oporności (impedancji złożonej z rezystancji i reaktancji) tkanek podczas przepływu przez ciało prądu o natężeniu poniżej 1 mA (miliampera) [71]. Na objętość beztłuszczową (FFM) składają się: LBM (*lean body mass* – tzw. sucha masa ciała), ECW – (woda pozakomórkowa - *ang. extracellular water*), elementy lite (kości, kolagen) [71].

Urządzenia służące do pomiaru bioimpedancji dzielą się ze względu na ilość użytych elektrod (dwi i najczęstsze – czteroelektrodowe w układzie dwie elektrody wokół nadgarstków i dwie wokół kostek) oraz ze względu na częstotliwość zastosowanego prądu; urządzenia typu SF - BIA (*single frequency - BIA* – o jedynej częstotliwości, najczęściej 50 kHz, natężeniu 0,8-1 mA) są szczególnie przydatne do oceny u osób zdrowych, natomiast urządzenia o wielu

częstotliwościach MF -BIA (*multi frequency - BIA*, zakres 0- 500kHz) najczęściej stosowane są u osób o ograniczonej mobilności, w okresie pooperacyjnym [72].

Ocena składu ciała metodą bioimpedancji techniką czteroelektrodową przy częstotliwości 50kHz dostarcza informacji o proporcji mięśni i tłuszczu, o wodzie zewnątrz komórkowej (ECW - *ang. extracellular water* – woda zewnątrzkomórkowa) i jej stosunku do całkowitej wody w organizmie (TBW – *ang. total body water* – całkowita woda organizmu). Za pomocą obliczeń matematycznych można ocenić także masę komórkową organizmu i dzięki niej wyliczyć beztłuszczową masę ciała [72]. Bioimpedancja jest uznawana za bezpieczną metodę, także dla osób ze stymulatorem serca. Niewskazane jest wykonywanie BIA u osób z niedowładami, aktualnie poddawanych innemu badaniu (np. EKG, EEG - elektroencefalografia) [73]. Badanie powinno być wykonane w pozycji leżącej, po jedzeniu (około 4 godziny), po bardzo dokładnym zmierzeniu wysokości i masy ciała pacjenta, a pacjent nie powinien przed badaniem uprawiać ćwiczeń fizycznych, pić alkoholu, być odwodniony [72]. Na wyniki wpływ mogą mieć także metalowe protezy, implanty, amputacja kończyny, dializa, menstruacja [73].

Aktualnie dostępne są także urządzenia 3D, dodatkowo automatycznie obliczające parametry antropometryczne, pozwalające nawet za pomocą aplikacji w telefonie uzyskać bardziej szczegółowe informacje o składzie ciała [74]. Zachęcające do stosowania tej metody są dodatkowo jej powtarzalność, prostota przeprowadzenia [71].

Tomografia Komputerowa

Tomograf generuje promieniowanie rentgenowskie poprzez obracającą się wokół pacjenta lampę uzyskując obraz poszczególnych warstw ciała. Ocena sarkopenii w badaniu tomografii komputerowej uznawana jest za tzw. „złoty standard”. Sarkopenia jest schorzeniem przede wszystkim ludzi starszych. Proponowanie tej grupie osób badań obrazowych z kontrastem (KT, MR) w celu oceny ich tkanki mięśniowej wydaje się bardzo trudne do przeprowadzenia w codziennej praktyce. W onkologii natomiast badanie to stanowi podstawę oceny wyników leczenia większości nowotworów i równocześnie z oceną radiologiczną postępu choroby u pacjentów onkologicznych dodatkowa analiza zmiany masy mięśniowej w czasie staje się łatwo dostępna. Wielu badaczy stosuje różne algorytmy do tej oceny. Większość pomiarów masy mięśniowej opiera się na założeniu, że masa mięśni uwidocznionych w tomografii lub rezonansie na poziomie trzeciego kręgu lędźwiowego - L3 (L – lędźwiowy- *ang. lumbar*) - istotnie koreluje z masą mięśniową całego ciała [62]. Na tej podstawie można dokonywać analizy całkowitej masy mięśniowej obliczając jedynie masę mięśni uwidocznioną

na poziomie L3, skorygowaną przez wzrost pacjenta. Przekrojowe zdjęcie tomograficzne na poziomie L3 zawiera następujące mięśnie: mięsień lędźwiowy większy i mniejszy, mięśnie przykręgosłupowe (prostownik grzbietu, czworoboczny lędźwi), mięśnie ściany brzucha (mięsień poprzeczny brzucha, skośny zewnętrzny i wewnętrzny, prosty brzucha) [75]. W tomografii komputerowej większość tkanek ma charakterystyczne radiologiczne właściwości. Godfrey Hounsfield – wynalazca tomografu - zależnie od stopnia pochłaniania promieniowania emitowanego w tomografię ustalił skalę, nazwaną od jego nazwiska skalą Hounsfielda z jednostkami Hounsfielda (HU – *Hounsfield Units*). [76]. Skala ta określa względny współczynnik osłabiania tkanki (względem wody) razy 1000; według niej woda destylowana ma 0 HU, zbita struktura kostna średnio 1000 HU (zakres od 500 do 2000 HU), a powietrze - 1000 HU. [76]. Mięśnie szkieletowe w obrazie tomograficznym zawarte są w przedziale (-29 - +150 HU) [77], tkanka tłuszczowa trzewna (*ang. visceral adipose tissue* (VAT) – w przedziale (-150 to -50 HU), tkanka tłuszczowa międzymięśniowa- (*ang. intermuscular adipose tissue* (IMAT) i tkanka tłuszczowa podskórna (*ang. subcutaneous adipose tissue* - (SAT) -w przedziale (-190 to -30 HU) [78]. Wśród wielu prac najczęściej powtarzającą się metodą jest ocena powierzchni (w cm²) przekroju mięśni na poziomie trzonu trzeciego kręgu lędźwiowego (L3) z pojedynczego skanu obrazu tomograficznego, który najlepiej obrazuje oba wyrostki poprzeczne kręgu L3, nie zawiera artefaktów, mięśnie są widoczne w całości, wyraźnie odgraniczone od tkanek sąsiadujących [77]. Po zastosowaniu wartości (-29 HU – 150 HU) jako punktów odcięcia można uwidoczniać obszar mięśni (*ang. Skeletal Muscle Area* -SMA), ewentualnie dokonać manualnej poprawy obrysu, a obliczenie wykonać sumując wszystkie obszary mięśniowe, przeliczając liczbę pikseli zawartych w wyznaczonym przedziale na centymetry kwadratowe [79]. W praktyce stosuje się dedykowane do pomiaru kompartmentów tkankowych w tomografii oprogramowanie np. *SliceOmatic*, *CoreSlicer* [80]. Podstawą oceny sarkopenii jest wyliczenie wskaźnika: L3 (*ang. Skeletal Muscle Index*) - (SMI, cm² /m²), w którym uzyskaną wartość powierzchni mięśni szkieletowych (*ang. Skeletal Muscle Mass*) – (SMM) dzieli się przez wzrost pacjenta wyrażony w m² [77]. Poniżej przedstawiono wzór do obliczenia wskaźnika SMI (Rycina 5).

$$\text{SMI (cm}^2/\text{m}^2) = \text{SMM (cm}^2) : \text{Height}^2 (\text{m}^2)$$

- SMI - L3 *Skeletal Muscle Index* – wskaźnik mięśni szkieletowych na poziomie L3
- SMM -*Skeletal Muscle Mass* – Masa mięśni szkieletowych wyrażona jako powierzchnia zajmowana przez mięśnie na poziomie L3
- *Height* – wzrost² wyrażony w m²

Rycina 5. Wzór do obliczania wskaźnika SMI.

Następnym krokiem jest wyznaczanie punktu odcięcia, na podstawie którego możliwe będzie rozpoznanie sarkopenii. W metaanalizie z 2016 roku analizowano dane z 38 badań na 7843 pacjentach z guzami litymi uznano, że wskaźnik SMI wiąże się z krótszym całkowitym przeżyciem; wartość odcięcia sarkopenii dla mężczyzn zawierała się w przedziale 36-55,4 cm^2/m^2 [81]. W swoich badaniach nad rakiem żołądka Lee et al. [82] przyjęli dla rozpoznania sarkopenii wartość $L3\text{ SMI} \leq 49\text{ cm}^2/\text{m}^2$ dla mężczyzn. Ze zjawiskiem sarkopenii związane jest nie tylko obniżenie masy mięśniowej, ale również nacieczenie przez tkankę tłuszczową mięśni (*ang. myosteatosis*), objawiające się niską gęstością radiologiczną mięśni [*ang. skeletal muscle radiodensity (SMD) lub muscle radiation attenuation (MRA)*] wyrażaną w HU [78]. Istnieje również sugestia, że ocena tomograficzna może stanowić surogat oceny funkcji mięśni szkieletowych na podstawie wielkości jednostek Hounsfielda w obrębie mięśni (niższe wartości HU sugerują większe nagromadzenie tłuszczu międzymięśniowego i jednocześnie gorszą funkcję mięśni obserwowaną np. w chorobach nerwowo-mięśniowych [66]. W badaniach Werf et al. [77] oceniali SMA (powierzchnia mięśni szkieletowych- *ang. Skeletal Muscle Area*), SMI, MRA u 420 zdrowych osób rasy kaukaskiej uzyskując średnie wartości w zależności od płci, u mężczyzn wynoszące odpowiednio: 134.0 cm^2 , 41.6 cm^2/m^2 i 29.3 HU.

Rezonans Magnetyczny (MR)

Jest to metoda obrazowania oparta na zjawisku magnetycznego rezonansu jądrowego (*ang. nuclear magnetic resonance, NMR*), wykorzystująca silne pole magnetyczne i fale radiowe. Jądro każdego atomu składa się obojętnych elektrycznie neutronów oraz z naładowanych dodatnio protonów, które decydują o ładunku jądra [83]. Protony zachowują się jak miniaturowe magnesy - dipole magnetyczne [83]. Jądro wodoru (występującego w organizmie w wodzie, białkach i tłuszczach) posiada najsilniejszy moment magnetyczny. W trakcie badania silne zewnętrzne pole magnetyczne powoduje uporządkowanie układu przestrzennego protonów [83]. Dzięki wytworzeniu dodatkowego pola magnetycznego za pomocą krótkiego impulsu fali elektromagnetycznej o częstotliwości radiowej (*ang. Radio Frequency - RF*) [83], dochodzi do pojawienia się wektora magnetyzacji poprzecznej. Wyłączenie impulsu RF powoduje powrót magnetyzacji do wartości wyjściowej i emisję energii, co rejestruje cewka odbiorcza rezonansu [83], a czas powrotu protonów do stanu równowagi to czas relaksacji, który jest różny dla poszczególnych tkanek. Obraz MR przedstawia przestrzenny rozkład wektorów magnetyzacji wodoru (przede wszystkim wody) w wybranej warstwie ciała pacjenta w poszczególnych tkankach [83]. Rezonans magnetyczny jest metodą pozwalającą na bardzo dokładne, ilościowe i jakościowe obrazowanie mięśni

szkieletowych [65], niestety dostępność tego badania nadal jest istotnie mniejsza niż tomografii komputerowej, a większy koszt i czasochłonność ogranicza jego rolę w rutynowej ocenie onkologicznej.

2.2. Sarkopenia u pacjentów leczonych z powodu raka prostaty

W onkologii zjawisko wyniszczenia nowotworowego jest powszechne w zaawansowanym stadium choroby i w sposób jednoznaczny wiąże się z pogorszeniem rokowania chorych. Wyniszczenie nowotworowe może być wynikiem kacheksji, niedożywienia, zastosowanej terapii przeciwnowotworowej, sarkopenii lub najczęściej, współistnieniem tych jednostek chorobowych w różnym stopniu. Wpływ sarkopenii na wyniki leczenia onkologicznego wydaje się być niedoszacowany w codziennej praktyce onkologicznej. Problem ten analizowano wśród pacjentów z różnymi jednostkami chorobowymi (m.in. rak piersi, rak jelita grubego, rak żołądka, rak trzustki) na różnym etapie choroby. Dla przykładu w dużym badaniu [84] u 3241 pacjentek z nieprzerzutowym rakiem piersi, w którym oceniono za pomocą tomografii komputerowej zarówno tkankę tłuszczową jak i mięśniową udowodniono ścisły związek między masą tkanki mięśniowej i tłuszczowej a śmiertelnością pacjentek.

2.2.1. Testosteron a układ mięśniowy

Androgeny to męskie hormony płciowe produkowane głównie w jądrach i nadnerczach pod kontrolą osi podwzgórzowo- przysadkowej. Androgeny są hormonami steroidowymi, czyli pochodnymi cholesterolu. W nadnerczach dochodzi do przekształcenia cholesterolu w pregnenolon, następnie w 17- α -hydroksyprogesteron, dihydroepiandrosteronu (DHEA – słaby androgen), Δ 4-androstendion i ostatecznie testosteron [85]. W komórkach Leydiga w jądrze pod wpływem stymulacji przez przysadkowy hormon LH (*ang. Luteinizing Hormone*) z cholesterolu, przez pregnenolon, następnie przy udziale pięciu enzymów, produkowany jest testosteron (szlakiem syntezy Δ 4 -progesteronowym lub – preferowanym w jądrach- Δ 5-dehydroepiandrosteronowym) [85]. Testosteron następnie jest konwertowany w wątrobie do mniej aktywnych 17-ketosteroidów oraz w tkankach docelowych (np. w gruczole krokowym, niektórych obszarach skóry, jądrach) przy udziale 5 α -reduktazy do DHT (dihydrotestosteronu). DHT wykazuje znacznie silniejsze działanie niż testosteron [85]. We krwi testosteron łączy się w 97-99% z albuminami i globuliną wiążącą hormony płciowe - SHBG (*ang. Sex Hormone Binding Globulin*), a we krwi występuje tylko niewielka frakcja wolnego, biologicznie aktywnego testosteronu [84].

Wpływ testosteronu na przyrost tkanki mięśniowej i kostnej jest znaczący. Stężenie testosteronu we krwi mężczyzn jest około 15-krotnie wyższe niż przeciętnie u kobiet [86]. To

właśnie ze względu na różnice w stężeniu testosteronu we krwi mężczyźni i kobiety startują w osobnych zawodach sportowych. Dzięki testosteronowi mężczyźni są wyżsi, mają wyższe stężenie hemoglobiny, masa i siła mięśniowa mężczyzn jest przeciętnie większa niż kobiet [86]. Powszechnie jest także stosowanie preparatów zawierających androgeny czy testosteron przez mężczyzn uczęszczających na siłownię w celu przyspieszenia przyrostu masy mięśniowej [87].

Brak lub zmniejszenie stężenia testosteronu we krwi u mężczyzn skutkuje wystąpieniem szeregu objawów klinicznych określanych jako hipogonadyzm [87]. Hipogonadyzm może być pierwotny -związany z uszkodzeniem gonad (hipergonadotropowy) np. w Zespole Klinefeltera, kastracji, wtórny (hipogonadotropowy) np. w guzach i chorobach przysadki, nowotworach, obwodowy czy związany ze starzeniem organizmu [88]. Właściwy poziom testosteronu jest niezbędny już w życiu płodowym, kiedy to testosteron warunkuje prawidłową embriogenezę – regresję przewodów Müllera, różnicowanie przewodów Wolffa, wirylizację, a niedobór androgenów w życiu wewnątrzmacicznym może powodować dysgenezę gonad [89]. Hipogonadyzm występujący u dzieci związany jest z brakiem rozwoju drugorzędowych cech płciowych (wzrost, mutacja głosu, małe jądra i prącie) [89]. Hipogonadyzm pojawiający się po okresie pokwitania powoduje między innymi otyłość, osteoporozę, sarkopenię, zmniejszenie objętości jąder, zahamowanie spermatogenezy, obniżenie libido, depresję (Tabela 15) [88].

Tabela 15. Rodzaje hipogonadyzmu u mężczyzn [88, 90].

Pierwotny		Wtórny		Obwodowy	Związany ze starzeniem się organizmu (dotyczy ponad 30% mężczyzn po 65 roku życia)
Cechy charakterystyczne	Rozpoznanie	Cechy charakterystyczne	Rozpoznanie		
↑LH	Zespół Klinefeltera	LH: ↓ lub w normie	Zespół Kallmanna (brak GnRH)	Związany z zaburzeniem wrażliwości tkanek na działanie androgenów Np. Zespół Morrisa (zespół feminizujących jąder), niedobór 5- α -reduktazy typu 2	Związany ze zmniejszeniem syntezy testosteronu z wiekiem (0,8–1% rocznie), związany ze zmianami wstecznymi w obrębie komórek Leydiga, zaburzeniem pulsacji GnRH, wzrostem stężenia SHBG
↑FSH	wnętrostwo	FSH: ↓ lub w normie	Nowotwory podwzgórza przysadki		
↓Testosteron	Nabyty zanik jąder np. po urazie, zapaleniu, niedokrwieniu,	↓ Testosteron	Zmiany naczyniowe zapalne przysadki podwzgórza		
Zaburzenia spermatogenezy	Kastracja: Chirurgiczna, farmakologiczna	Zaburzenia spermatogenezy niepłodność	Radioterapia OUN, WBI*, całego ciała - Chemioterapia ,MOSH**		

* WBI – Whole Body Irradiation -radioterapia całego ciała, ** Zespół MOSH (ang. Male Obesity Secondary Hypogonadism) - hipogonadyzm związany z otyłością

W przypadku niedoboru testosteronu, na każdym etapie jego wystąpienia, bardzo charakterystyczne jest zmniejszenie objętości tkanki mięśniowej. Hipertrofia mięśni szkieletowych stymulowana testosteronem odbywa się zarówno poprzez receptor androgenowy (AR) i regulację ekspresji genów jak i przez szybką niezwiązaną z transkrypcją przez błonową transdukcję sygnału [91].

2.2.2. Leczenie raka prostaty a układ mięśniowy

Podstawą terapii pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem prostaty jest farmakologiczna lub obecnie rzadko stosowana, chirurgiczna kastracja, polegająca na utrzymaniu tzw. kastracyjnego stężenia testosteronu. Biologiczne skutki kastracji dotyczą wielu narządów, a wpływ na układ ruchu, tkankę mięśniową i kostną jest bardzo istotny. Osteoporoza i sarkopenia to powikłania dotyczące w różnym stopniu niemal wszystkich pacjentów poddawanych deprivacji androgenowej.

Zjawisko sarkopenii u pacjenta onkologicznego, także niepoddawanego ADT, jest coraz wnikliwiej badane, a zmiany składu ciała (*ang. body composition*) uważa się za czynnik ryzyka wystąpienia toksyczności chemioterapii, powikłań pooperacyjnych, czy skrócenia całkowitego przeżycia pacjentów [92]. Przykładowo w metaanalizie 38 badań klinicznych na 7843 pacjentach z różnymi typami nowotworów litych, zarówno przerzutowych, jak i nieprzerzutowych, stwierdzono, że u pacjentów, u których obszar mięśni w przekrojowych skanach tomografii komputerowej przed leczeniem był niski (27,7% pacjentów), uzyskano krótsze przeżycie całkowite (OS – *ang. Overall Survival*) i krótsze przeżycie wolne od choroby (DFS - *Disease Free Survival*) [81, 92]. Przeprowadzono wiele metaanaliz dotyczących sarkopenii pacjentów z poszczególnymi typami nowotworów i ustalono korelację między niską powierzchnią mięśni w skanach tomograficznych a krótszym czasem całkowitego przeżycia dla raka jelita grubego, żołądka, piersi, niedrobnokomórkowego raka płuca, raka endometrium [92].

Sarkopenia u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego jest dodatkowo związana z powikłaniami deprivacji androgenowej. W kilku badaniach u pacjentów z rakiem prostaty określano spadek masy mięśniowej w trakcie stosowania terapii antyandrogenowej. Zauważono, że tempo obniżania się masy mięśniowej (LBM) jest większe w początkowych 6-9 miesiącach od włączenia ADT i osiąga 2,6-3,2%, zaś w pierwszych 12 tygodniach wynosi 1,4% [93]. Dodatkowo, u pacjentów po 70 roku życia wielkość utraty masy mięśniowej jest trzykrotnie większa w porównaniu do pacjentów młodszych [94]. Podczas leczenia ADT dochodzi do wzrostu objętości tkanki tłuszczowej. Rocznie średnio przyrost ten wynosi 11%,

dotyczy on zwiększenia objętości tkanki podskórnej brzusznej (11-13%), tkanki tłuszczowej trzewnej (22% lub bez zmian) [96], zauważono także istotny wzrost ilości tłuszczu międzymięśniowego [94].

Nowoczesna terapia kastracyjna z wykorzystaniem abirateronu z prednizonem lub enzalutamidu powodują pogłębienie efektu kastracji. Jaki jest wpływ bardzo niskiego stężenia testosteronu we krwi (< 5 ng/dl) u pacjentów leczonych enzalutamidem i octanem abirateronu na wyniki leczenia jest przedmiotem kilku badań. Istnieją sugestie, że nieco wyższe stężenie testosteronu we krwi może wiązać się z lepszym rokowaniem [96, 97]. Ramalingan et al. [97]. oceniali także zmiany w zakresie tkanki mięśniowej u pacjentów leczonych enzalutamidem w połączeniu z ADT. Stwierdzono znaczny spadek tkanki mięśniowej po 6 miesiącach terapii enzalutamidem (wyrażonej jako średni SMA - obszar mięśniowy w przekroju na poziomie L3) z $153,9$ cm² do $145,4$ cm² [98].

3. Cele pracy

Głównym celem pracy była ocena stanu odżywienia i jego wpływ na wyniki leczenia w trakcie terapii onkologicznej pacjentów z rakiem stercza poddanych terapii na różnym etapie choroby

Cele szczegółowe:

- ocena stanu odżywienia z wykorzystaniem przesiewowej skali ryzyka niedożywienia NRS i jego wpływ na wyniki leczenia
- ocena stanu odżywienia z wykorzystaniem wybranych parametrów tomografii komputerowej i ich wpływ na wyniki leczenia
- ocena zmian masy ciała i składu ciała w trakcie leczenia i ich wpływ na wyniki leczenia
- ocena częstości występowania sarkopenii i jej wpływ na wyniki leczenia

4. Materiał i metody

4.1. Charakterystyka pacjentów

Badaniem objęto grupę 64 mężczyzn z rozpoznany przerzutowym rakiem gruczołu krokowego. Pacjenci byli poddani badaniom, a następnie leczeniu w Wielkopolskim Centrum Onkologii (WCO) między 2016, a 2021 rokiem. Leczenie systemowe prowadzono w Poradni i na Oddziale Chemioterapii. Badania laboratoryjne wykonano w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej Wielkopolskiego Centrum Onkologii (WCO), badania obrazowe w Zakładzie Radiologii, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) i Europejskiego Towarzystwa Urologicznego EAU (*European Association of Urology*).

Do analizy prospektywnej użyto wybrane parametry laboratoryjne oraz badania tomograficzne zarchiwizowane na zanonimizowanych płytach nagranych w Zakładzie Radiologii.

Kwalifikacja pacjentów do badań i kryteria wyłączenia

Rekrutacja pacjentów prowadzona była w oparciu o ustalone kryteria włączenia i wyłączenia. Do analizy włączono jedynie pacjentów z przerzutowym rakiem stercza, którzy badanie tomograficzne mieli wykonane na aparacie w Zakładzie Radiologii WCO oraz tych u których wszystkie procedury związane z leczeniem przeprowadzono w WCO.

Kryteria włączenia pacjentów do badania:

- rozpoznanie gruczolowego raka gruczołu krokowego
- stopień zaawansowania choroby IV – obecność przerzutów odległych
- metody leczenia:
 - kastracja farmakologiczna + chemioterapia docetakselem lub
 - kastracja farmakologiczna + terapia enzalutamidem / abirateronem
- dostępność badań tomograficznych wykonanych w Wielkopolskim Centrum Onkologii
- zgoda na udział w badaniu
-

Kryteria wyłączenia:

- pacjenci, u których we wstępnym badaniu tomograficznym nie uwidoczniiono kręgu L3, lub uwidoczniiono go fragmentarycznie
- współistnienie drugiego nowotworu

- współistnienie innej choroby stanowiącej przeciwwskazanie do włączenia planowanego leczenia
- brak zgody na udział w badaniu

Metody leczenia

Pod względem zastosowanego leczenia pacjentów podzielono na dwie grupy:

1. Grupę pierwszą stanowiło 34 pacjentów poddanych terapii ADT z docetaksem z powodu świeżo rozpoznanego, hormonowrażliwego, przerzutowego raka gruczołu krokowego.

2. Grupę drugą – stanowiło 30 pacjentów z opornym na kastrację, przerzutowym rakiem gruczołu krokowego, kontynuujący terapię ADT w połączeniu z enzalutamidem (10 pacjentów) lub octanem abirateronu (20 pacjentów), zakwalifikowanych do leczenia programie lekowym Ministerstwa Zdrowia (Załącznik 2) według aktualnych kryteriów włączenia [32].

Kwalifikacja do leczenia onkologicznego odbywała się w oparciu o aktualne wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK), Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU), Europejskiej Szkoły Onkologii Klinicznej (ESMO), z uwzględnieniem aktualnych przepisów refundacyjnych obowiązujących w Polsce zawartych w programie lekowym B.56 (Załącznik 2) [32].

4.2. Badania wstępne i w trakcie leczenia

Zestawienie badań wykonanych u pacjentów przedstawiono w tabeli 16.

Tabela 16. Badania wykonane przed i w trakcie leczenia u zakwalifikowanych do badania pacjentów z rakiem prostaty

Badania wykonane przed leczeniem				
Badania krwi: Hemoglobina Neutrofile Limfocyty Wskaźnik NRL PSA Testosteron	Badania obrazowe Tomografia jamy brzuszej i / lub miednicy	Parametry antropometryczne Wiek Masa ciała Wysokość ciała – na ich podstawie wyliczono: BMI	Ocena zaawansowania choroby Obecność i lokalizacja zmian przerzutowych	Ocena w skali NRS, GLIM

Badania kontrolne w trakcie leczenia				
Badania krwi: Hemoglobina Neutrofile Limfocyty Wskaźnik NRL PSA	Badania obrazowe Tomografia jamy brzuszej i / lub miednicy	Parametry antropometryczne Masa ciała Wysokość ciała – na ich podstawie wyliczono: BMI	Ocena odpowiedzi na leczenie Ocena odpowiedzi biochemicznej	Informacja o zgonie

Badania laboratoryjne (morfologia, PSA, testosteron) wykonano w certyfikowanym Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej Wielkopolskiego Centrum Onkologii. Analizę morfologii krwi obwodowej przeprowadzono przy użyciu automatycznego analizatora hematologicznego Sysmex XN. Liczba krwinek białych i subpopulacje leukocytów (neutrofile, limfocyty) określono metodą cytometrii przepływowej z użyciem lasera półprzewodnikowego. Wartości referencyjne: hemoglobina: mężczyźni – 8,0-11,0 mmol/l (błąd dopuszczalny 4%), granulocyty obojętnochłonne: mężczyźni – 1,8-5,4 G/l ($G/l = 10^9/l$), (błąd dopuszczalny 10%), limfocyty mężczyźni 1,3-3,6 G/l ($G/l = 10^9/l$). Wykazano, że całkowita liczba limfocytów może być jednym z biochemicznych wskaźników niedożywienia (obok stężenia albuminy, prealbuminy, transferyny), a stężenie limfocytów $<800 /mm^3$ wskazuje na znaczne upośledzenie stanu odżywienia [99].

Oznaczenie stężenia całkowitego PSA (ng/ml) przeprowadzono w analizatorze cobas e 801 firmy Roche metodą ECLIA (elektrochemiluminescencji) z użyciem mikrocząstek opłaszczonych streptawidyną, przeciwciał anti-PSA znakowanych biotyną oraz kompleksem rutenu-Ru(bpy) 3^{2+} (Trus(2,2'bipyridylo)ruteno(II)-kompleks).

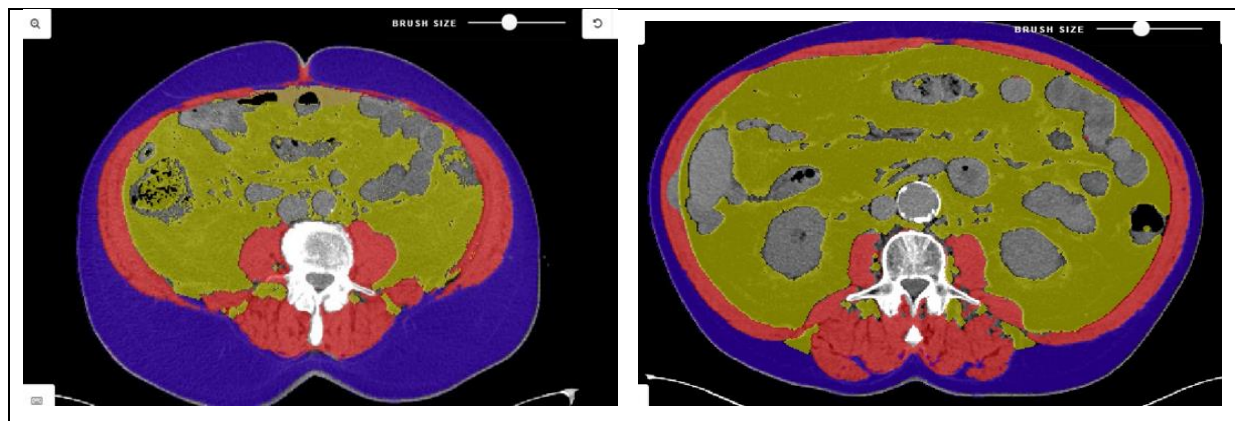
Ilościowe oznaczenie stężenia testosteronu (ng/ml) w osoczu odbywało się także metodą ECLIA w analizatorze cobas e 801 firmy Roche za pomocą mikrocząstek opłaszczonych streptawidyną, przeciwciał anti-PSA znakowanych kompleksem rutenu-Ru(bpy).

Wskaźnik NRL wyliczany był poprzez iloraz wartości neutrofilów i limfocytów. Iloraz neutrofilów i limfocytów analizowano w różnych grupach pacjentów z nowotworami litymi. Dostępne badania wskazują na prognostyczną rolę wskaźnika NRL u pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem stercza [100] oraz na istnienie korelacji między wartością NRL a całkowitym przeżyciem [101,102]. W dostępnej populacji pacjentów z przerzutowym rakiem stercza dokonano oceny wskaźnika NRL przed włączeniem planowanej linii leczenia, a następnie porównano z wartością uzyskaną w trakcie lub po leczeniu. 3 [104].

Ocenę ryzyka związanego ze stanem odżywienia dokonano według skali NRS 2002 (Załącznik 1). Zgodnie z rozporządzeniem Ministerstwa Zdrowia z 01.01.2012 obowiązkowo

w szpitalach ocenia się ryzyko związane z niedożywieniem. Pacjenci, którzy uzyskują w skali NRS wynik 3 i więcej zgodnie z zaleceniami ESPEN powinni poddani być interwencji żywieniowej, a zatem konsultacji dietetycznej, wprowadzenia ONS (*ang. Oral Nutritional Support* – doustne wsparcie żywieniowe) lub kwalifikacji do leczenia żywieniowego [104]. Pacjenci zostali poddani analizie zgodnie z kryteriami GLIM (Tabela 17) (*ang. Global Leadership Initiative on Malnutrition*) z roku 2019 [105] i podzieleni na osoby z niedożywieniem lub jego brakiem.

Do oceny stanu odżywienia wykorzystano również wskaźnik BMI, który pozwala na ocenę ryzyka rozwoju wielu chorób związanych z niedożywieniem lub nadmierną masą ciała. Nie uwzględnia on jednak różnic związanych z masą i rozmieszczeniem tkanki mięśniowej i tłuszczowej (Rycina 6).



Rycina 6. Przykładowy obraz tomograficzny (*CoreSlicer*) dwóch pacjentów z takim samym BMI (30 kg /m²) i różną dystrybucją tkanki mięśniowej i tłuszczowej.

Zgodnie z wytycznymi GLIM wszyscy pacjenci spełniali przynajmniej jedno kryterium etiologiczne – rozsiana choroba nowotworowa. Kryteria fenotypowe analizowano w oparciu o analizę zmian masy ciała, BMI i pomiar masy mięśniowej w skanie tomograficznym na poziomie kręgu L3 (Tabela 17).

Tabela 17. Fenotypowe i etiologiczne kryteria diagnozy niedożywienia wg GLIM

Fenotypowe i etiologiczne kryteria diagnozy niedożywienia wg GLIM	
Kryteria Fenotypowe	Kryteria Etiologiczne
Ubytek masy ciała (%):	Zmniejszenie ilości przyjmowanego pokarmu lub zmniejszone przyswajanie pokarmu
>5% w ciągu ostatnich 3 miesięcy lub >10% w czasie dłuższym niż 6 miesięcy	<ul style="list-style-type: none"> • ≤50% zapotrzebowania energetycznego w czasie >1 tygodnia lub • Każda redukcja > 2 tygodni lub Przewlekłe choroby przewodu pokarmowego wpływające ujemnie na przyswajanie lub wchłanianie pokarmu (np. wymioty, biegunka, dysfagia)
BMI (Body Mass Index kg/m ²)	Zapalenie
<20 u osób <70 roku życia <22 u osób >70 roku życia	Zapalenie związane z ostrą chorobą (np. infekcje, oparzenia) / urazem / chorobą przewlekłą (np. nowotwór, POCHP, niewydolność serca)
Redukcja masy mięśniowej – oceniona w jednej z walidowanych technik:	
<ul style="list-style-type: none"> • absorpcjometria podwójnej energii (DXA) • bioelektryczna impedancja (BIA) • pomiar powierzchni mięśni na poziomie L3 w tomografii komputerowej lub rezonansie magnetycznym SMI • jeżeli powyższe metody nie są dostępne dopuszczalne są pomiary: pomiar obwodu w środkowej części ramienia lub podudzia 	
Diagnozę niedożywienia można postawić w przypadku potwierdzenia przynajmniej jednego kryterium fenotypowego oraz jednego kryterium etiologicznego.	

W badanej populacji pacjentów rutynowo oznaczano masę ciała i wzrost. Na podstawie uzyskanych wyników obliczano wskaźnik BMI według wzoru.

$$\text{BMI (kg/m}^2\text{)} = \text{masa ciała (kg)} / \text{wzrost}^2 \text{ (m)}$$

Zgodnie z wytycznymi GLIM analizę niskiego BMI dokonywano ze zwróceniem uwagi na wiek pacjenta (> / < 70 roku życia) (Tabela 18).

Tabela 18. Określenie wartości niskiego BMI w zależności od wieku

Niski BMI	wiek
< 20	< 70 roku życia
< 22	> 70 roku życia

4.3. Ocena progresji choroby

Progresja biochemiczna

W leczeniu raka stercza na etapie zarówno diagnostyki, jak i leczenia wykorzystuje się marker nowotworowy- PSA – (*ang. Prostate Specific Antigen*). Istotna jest przede wszystkim dynamika jego wzrostu. Z tego powodu dla oceny dynamiki stężenia ocenia się czas podwojenia PSA - PSA DT (*ang. PSA Doubling Time*). Wzrost stężenia PSA musi spełniać określone kryteria, aby stwierdzić progresję biochemiczną. Podczas gdy po leczeniu radykalnym, zarówno radioterapią jak i operacją, stężenia budzące niepokój onkologiczny są niskie (po prostatektomii za wznowę biochemiczną uznaje się stężenie PSA >0,4 ng / ml [106] lub PSA \geq 0,2 ng/ml [107], natomiast po radykalnej radioterapii każdy wzrost o 2 ng/ml [106, 108], tak w przypadku choroby przerzutowej za progresję biochemiczną uznaje się trzykrotny wzrost o powyżej 50% w stosunku do najniższej osiągniętej w trakcie leczenia wartości – nadir - w badaniach wykonanych w odstępach przynajmniej tygodniowych, przy nominalnym stężeniu PSA > 2 ng/mL. [7]. Dla stwierdzenia oporności na kastrację konieczne jest stwierdzenie progresji choroby przy kastracyjnym stężeniu testosteronu

Progresja radiologiczna

Za kryterium radiologiczne uznaje się pojawienie się przynajmniej dwóch nowych zmian w kościach w scyntygrafii [109] lub progresję wg międzynarodowych kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie w guzach litych -RECIST (*ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) (Załącznik 3) [7].

Progresja kliniczna

Pogorszenie stanu ogólnego pacjenta, pojawienie się dolegliwości bólowych wymagających włączenia nowych leków opioidowych lub radioterapii, incydenty kostne wymagające interwencji chirurgicznej lub napromieniania świadczą o progresji klinicznej.

Na potrzeby niniejszej pracy za progresję choroby uznano progresję biochemiczną i / lub radiologiczną, które spowodowały włączenie nowej linii leczenia (Grupa 1) lub zakończenie dotychczasowej terapii (Grupa 2).

4.4. Ocena sarkopenii w oparciu o tomografię komputerową

Pacjenci mieli wykonywane badania tomograficzne w różnych odstępach czasu. Pierwsze badanie było wykonane zawsze przed włączeniem leczenia, natomiast druga tomografia wykonywana była w odstępie czasu zawierającym się w przedziale od 23 do 150 tygodni od daty badania wstępnego.

Badania tomograficzne w WCO u badanych pacjentów wykonywane były na 128-rzędowym aparacie Siemens Somatom Sensation AS PLUS (Adaptive Scanning). Do badania używano kontrastów: Ultravist 370 oraz Visipaque 320.

Pomiar powierzchni tkanki mięśniowej na poziomie kręgu L3 wykonywany był w oparciu o darmowe automatyczne narzędzie dostępne online – CoreSlicer.com. Zanonimizowane obrazy tomograficzne wybranych badań nagrano na płytach CD, następnie w oparciu o program odczytu RadiAnt DICOM Viewer dokonywano analizy obrazu i wyodrębniano skan przechodzący przez środkową część trzonu kręgu L3, na którym uwidoczniło oba wyrostki poprzeczne tego kręgu. Wybrany skan w formacie DICOM wczytywano do programu *CoreSlicer*. Program w sposób automatyczny dokonywał pomiaru powierzchni w cm^2 całkowitej tkanki mięśniowej, tkanki tłuszczowej podskórnej i tkanki tłuszczowej trzewnej. Następnie w przypadku konieczności, gdy u pojedynczych pacjentów program błędnie zakwalifikował struktury anatomiczne (np. nerki, jelito grube jako tkankę mięśniową) dokonywano ręcznej korekty obrysów struktur anatomicznych. Uzyskane wyniki w cm^2 zapisywano, następnie otrzymaną wartość używano do obliczenia parametru SMI skorygowanego względem wzoru podanego poniżej

Program *CoreSlicer* jest narzędziem, które porównano z innym komercyjnym programem walidowanym na ludzkich zwłokach – *SliceOmatic* [80]. Zgodność między tymi narzędziami porównywano na 50 skanach tomograficznych jamy brzusznej i wynosiła ona 97%. *CoreSlicer* wykorzystuje różnice w gęstości tkanek w tomografii komputerowej, na tej podstawie wyróżnia obszary tkanki mięśniowej, tłuszczowej (Tabela 19) [80]. Ze względu na automatyczne wykorzystanie zakresów gęstości w tomografii program niejednokrotnie błędnie określa obszary tkankowe, dlatego do obsługi programu niezbędna jest podstawowa znajomość anatomii w celu naniesienia manualnie poprawek do obrysów (Rycina 7).

Tabela 19. Zakres jednostek Hounsfieldda dla tkanki mięśniowej i tłuszczowej

TKANKA	Mięśnie szkieletowe okolicy lędźwiowej	Tkanka tłuszczowa
Zakres jednostek w skali Hounsfieldda (HU)	-29 - + 150 HU	-190 - - 30 HU

Wartości TM (*Total Muscle*) uzyskanej w cm^2 w programie *CoreSlicer* użyto następnie do obliczenia parametru SMI (*ang. Skeletal Muscle Index* – wskaźnik powierzchni mięśni lędźwiowych) według wzoru:

$$\text{SMI (cm}^2 / \text{m}^2) = \text{TM (cm}^2) : \text{Wzrost}^2 (\text{m}^2)$$

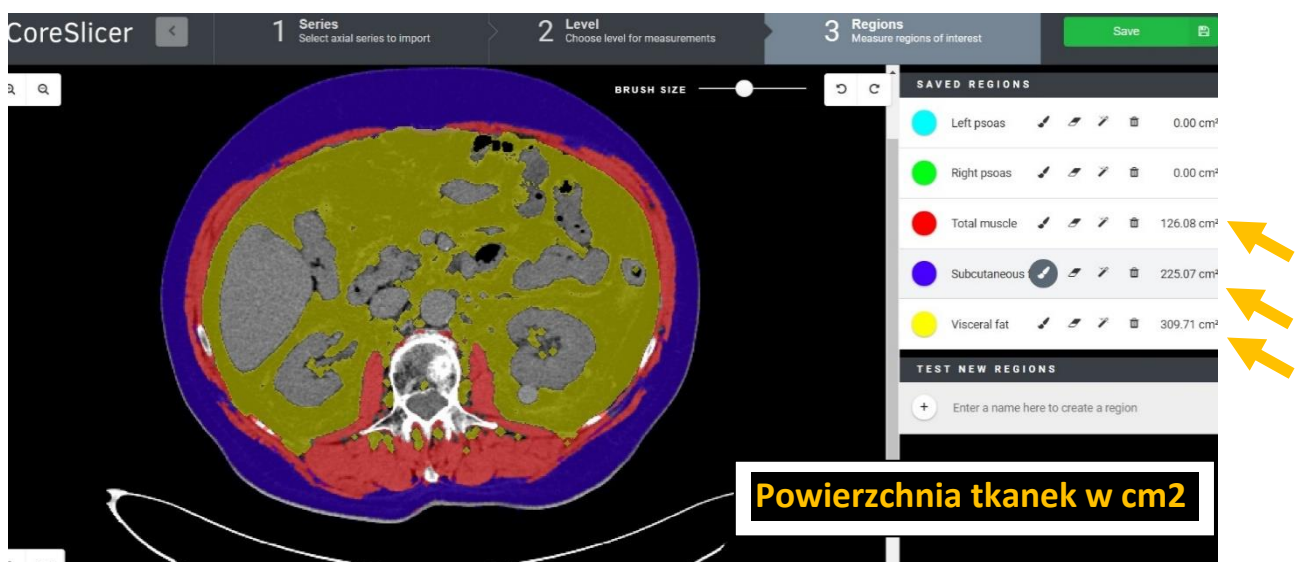
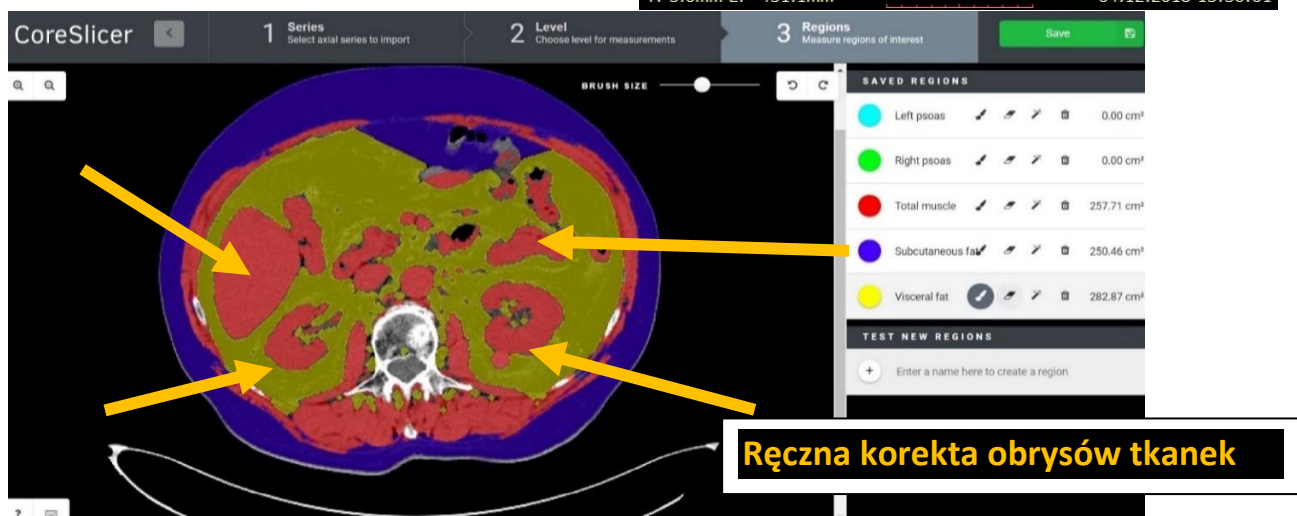
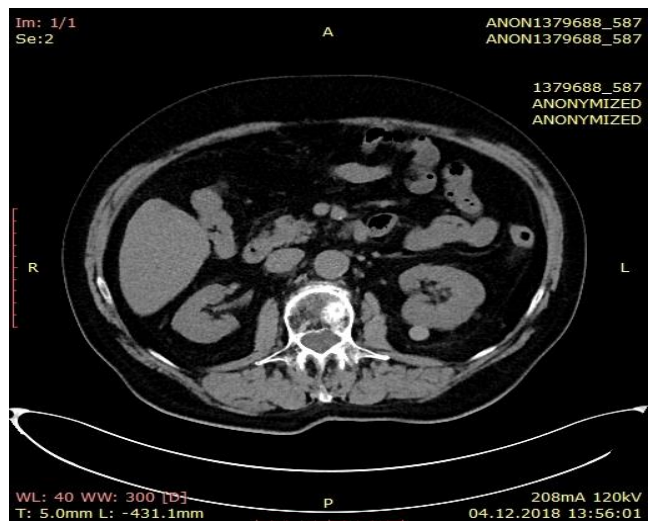
W oparciu o narzędzie jakim jest program *CoreSlicer* możliwe było także dokonanie automatycznej analizy zmian w zakresie rozmieszczenia tkanki tłuszczowej uwidocznionej w wybranym pojedynczym skanie na poziomie kręgu L3. Program pozwala na zobrazowanie tkanki tłuszczowej podskórnej oraz trzewnej. Uzyskaną wartość korygowano względem wzrostu pacjenta uzyskując wskaźnik SATI (*ang. Subcutaneous Adipose Tissue Index*) - dla tkanki tłuszczowej podskórnej i VATI (*ang. Visceral Adipose Tissue Index*) - dla tkanki tłuszczowej trzewnej.

Za pomocą zmian SMI, SATI i VATI zobrazowano zmiany w zakresie składu tkankowego ciała po włączeniu terapii.

$$\text{SATI (cm}^2 / \text{m}^2) = \text{SF (cm}^2) : \text{Wzrost}^2 (\text{m}^2)$$

$$\text{VATI (cm}^2 / \text{m}^2) = \text{VF (cm}^2) : \text{Wzrost}^2$$

1. Wyodrębniony skan L3 w formacie DICOM importowano do programu CoreSlicer
2. Program automatycznie obrysowuje obszary tkankowe zaznaczając je kolorami:
 - Całkowitej tkanki mięśniowej (*Total Muscle*)
 - Tkanki tłuszczowej podskórnej (*Subcutaneous Fat*)
 - Tkanki tłuszczowej trzewnej (*Visceral Fat*)
3. Po ręcznej korekcie obrysów tkanek wyliczono powierzchnię (w cm²).



Rycina 7. Etapy uzyskiwania pomiaru wybranych tkanek w skanie tomograficznym z użyciem programu CoreSlicer.

W oparciu o uzyskane wartości wskaźnika SMI diagnozowano sarkopenię w obu grupach pacjentów. Jako punkt odcięcia wykorzystano najczęściej w badaniach uznawaną wartość dla mężczyzn $53 \text{ cm}^2 / \text{m}^2$ [110, 111]. Zgodnie z badaniami Martin et al. [110] punkt odcięcia będący wartością graniczną SMI dla sarkopenii jest niższy u osób z $\text{BMI} < 25 \text{ kg} / \text{m}^2$ i wynosi $43 \text{ cm}^2 / \text{m}^2$ (Tabela 20).

Tabela 20. Kryteria rozpoznania sarkopenii w zależności od wartości BMI

BMI	Rozpoznanie sarkopenii u mężczyzn:
$< 25 \text{ kg} / \text{m}^2$	$\text{SMI} < 43 \text{ cm}^2 / \text{m}^2$
$> 25 \text{ kg} / \text{m}^2$	$\text{SMI} < 53 \text{ cm}^2 / \text{m}^2$

Uzyskane wyniki pozwoliły także na ocenę zmian w zakresie masy i dystrybucji tkanki tłuszczowej.

Bardzo istotnym parametrem wskazywanym przez wielu badaczy jako istotny rokowniczo dla pacjentów onkologicznych jest obecność otyłości sarkopenicznej, czyli zjawiska polegającego na współistnieniu sarkopenii i otyłości ($\text{BMI} 30 \text{ kg} / \text{m}^2$) [112]. Istnieje wiele danych wskazujących na krótsze przeżycia wśród pacjentów onkologicznych z towarzyszącą otyłością sarkopeniczną [112]. Wśród pacjentów onkologicznych zdarza się współistnienie sarkopenii, otyłości sarkopenicznej z prawidłowym lub podwyższonym wskaźnikiem BMI [113].

Kryteria diagnozy otyłości sarkopenicznej użyte w niniejszej pracy zebrano w tabeli 21.

Tabela 21. Rozpoznanie otyłości sarkopenicznej

Otyłość sarkopeniczna	
Wskaźnik masy mięśniowej SMI	$< 53 \text{ cm}^2 / \text{m}^2$
$\text{BMI} > 30 \text{ kg} / \text{m}^2$	$> 30 \text{ kg} / \text{m}^2$

5. Analiza statystyczna

Dla zmiennych ilościowych wykorzystano statystyki opisowe jak: średnia arytmetyczna, zakres, odchylenie standardowe. Dla zmiennych jakościowych zastosowano ocenę liczebności, wartości procentowe. W zależności od rozkładu danych przy ocenie zmian przed i w trakcie leczenia stosowano: rozkład normalny- gdy $k=2$ test t-Studenta dla zmiennych powiązanych i niepowiązanych lub $k>2$ test ANOVA i rozkład niezgodny z rozkładem normalnym –test Friedmana dla zmiennych powiązanych a dla zmiennych niepowiązanych test Kruskala-Walisa. Analizę tabel kontyngencji wykonano za pomocą Exact Fisher's Test, a analizę przeżycia testem log-rank (Mantel-Cox). Analizy statystyczne przeprowadzono z użyciem pakietu STATISTICA 13.3 (Tibco Software) oraz GraphPad Prism 5.01 (GraphPad Software).

6. Zgoda Komisji Bioetycznej

Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej (No: 1134/2018) przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Badania prowadzono zgodnie z poszanowaniem Deklaracji Helsińskiej.

7. Wyniki

7.1. Charakterystyka pacjentów

Charakterystykę badanej populacji z podziałem na dwie grupy (Grupa 1 – 34 pacjentów z hormonowrażliwym przerzutowym rakiem stercza rozpoczynających leczenie kastracją i chemioterapią oraz Grupa 2 - 30 pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem stercza rozpoczynających terapię abirateronem z prednizonem lub enzalutamidem) przedstawiono w tabeli 22. Średnia wieku chorych w grupie 1 wynosiła 68,6 lat, natomiast w grupie 2: 72 lata. W okresie obserwacji stwierdzono 10 zgonów w grupie 1 oraz 6 w grupie 2 pacjentów. Jak wynika z zebranych danych pacjenci różnili się istotnie wyłącznie w zakresie wysokości ciała. Wywiad odnośnie dotychczasowego leczenia, występowania chorób współistniejących przedstawiono w tabeli 23.

Tabela 22. Charakterystyka pacjentów zakwalifikowanych do badania (n=64)

Analizowany parametr	GRUPA 1 (n=34)		GRUPA 2 (n=30)		Wartość P
	Średnia	SD	Średnia	SD	
Wiek [lata]	68,6	7,1	72,0	7,5	0,0612
Masa ciała [kg]	87,6	17,8	85,8	15,1	0,9571
Wysokość ciała [cm]	174,9	6,3	170,7	6,7	0,001
BMI* [kg/m ²]	28,5	4,9	29,3	4,4	0,5316
BMI kategorie					
Niedowaga	3%		0%		0,3441
Norma	20%		17%		
Nadwaga	35%		37%		
Otyłość	42%		44%		
Skala Gleasona	Mediana 8	Zakres 5-9	Mediana 7	Zakres 4-9	0,5641
Miejsca przerzutów:					
Kości	94%				
Węzły chłonne	74%		70%		
Narządy miękkie	3%		53%		
Skala WHO	0	6%	100%		
	1	70%			
	2	24%			
NRS*	0-2	80%	62%		
	≥3	20%	38%		

*BMI- Body Mass Index-wskaźnik masy ciała, NRS – nutritional risk score

Tabela 23. Charakterystyka pacjentów z uwzględnieniem sposobu leczenia i wywiadu chorobowego

	Grupa 1 (n=34)	Grupa 2 (n=30)
Dotychczasowe leczenie radykalne:		
Brak	88,2%	23,3%
Radioterapia	11,8%	63,3%
Prostatektomia	0%	13,3%
Obecność chorób dodatkowych:		
Cukrzyca	26,5%	16,6%
Nadciśnienie tętnicze	61,8%	66,7%
Choroba niedokrwienna serca	14,7%	46,7%
Inne :(choroby tarczycy, dna moczanowa, jaskra, depresja, zapalenie wątroby, zaburzenia rytmu serca, udar, inne nowotwory, przewlekła obturacyjna choroba płuc, niewydolność nerek, choroba zwyrodnieniowa kręgosłupa, popromienne zapalenie odbytnicy, wady zastawkowe)	44,1%	40,0 %
Kwalifikacja do terapii:		
Docetaksel 75 mg /m ²	79,5%	-
Docetaksel 50 mg / m ²	20,5%	-
Enzalutamid	-	30%
Abirateron z Prednizonem	-	70%

Według wartości wskaźnika BMI odsetek pacjentów, którzy rozwinęli niedowagę, nadwagę czy otyłość był zbliżony w obu grupach. Ocena patomorfologiczna raka gruczołu krokowego według skali Gleasona również nie różniła się istotnie pomiędzy grupami. Większość pacjentów miała przerzuty do kości oraz węzłów chłonnych w obu grupach, a jedynie 3% do narządów mięsnych w grupie 1. Zgonie z interpretacją NRS 1/5 pacjentów w grupie 1 kwalifikowała się do leczenia żywieniowego i ponad 1/3 w grupie 2. Skala sprawności WHO wykazała, że pacjenci z grupy 1 w przeważającej większości prezentowali objawy, ale byli zdolni do wykonywania lekkiej pracy. Jednak 1/4 pacjentów była w gorszym stanie. Kwalifikacja pacjentów z grupy 2 opierała się na wytycznych programu lekowego B.56 (załącznik 2), zgodnie z którym wszyscy pacjenci musieli spełniać kryterium WHO / ECOG=0. W związku z tym do badania nie można była kwalifikować pacjentów w gorszym stanie sprawności.

7.2. Analiza parametrów laboratoryjnych

Analizie poddano w obu grupach wybrane parametry laboratoryjne (stężenie hemoglobiny, limfocytów i PSA). W trakcie leczenia pacjentów z rakiem prostaty odnotowano istotne zmiany w zakresie stężenia hemoglobiny oraz PSA w obu grupach pacjentów. Uważa się, iż stężenie limfocytów jest jednym z biochemicznych biomarkerów niedożywienia; stężenie <1,2 G/l świadczy o średnim niedożywieniu, a <0,8 G/l – o ciężkim niedożywieniu [99]. W grupie 2 pacjentów uzyskano w trakcie terapii istotny wzrost w zakresie stężenia limfocytów, a następnie przy końcowej ocenie ponowny spadek. Może to sugerować, że w momencie oceny końcowej, u połowy pacjentów z grupy 2 doszło do progresji choroby, natomiast 30 % pacjentów rozwinęło sarkopenię. Limfocyty odzwierciedlają pogorszenie stanu odżywienia związanego z progresją choroby (tabela 24).

Tabela 24. Zmiany parametrów laboratoryjnych na początku badania, w trakcie badania oraz na koniec z podziałem na grupy (n= 64)

Analizowany parametr	Badanie 1		Badanie 2		Badanie 3		Wartość-p
	Średnia	SD	Średnia	SD	Średnia	SD	
GRUPA 1 (n=34)							
Hemoglobina [mmol/L]	8,176	0,84	7,544	1,02	7,810	1,18	0,0092
Limfocyty [G/L]	1,919	0,75	2,101	1,05	2,028	1,25	0,2781
Neutrofile [G/l]	4,318	1,70	5,037	2,02	4,646	1,87	0,2781
Wskaźnik NLR	2,508	1,20	2,884	1,65	4,534	1,27	0,8370
PSA [ng/ml]	206,3	547,60	26,82	82,60	738,9	33,22	< 0,0001
GRUPA 2 (n=30)							
Hemoglobina [mmol/L]	8,778	1,41	8,691	1,77	8,014	1,70	0,0083
Limfocyty [G/L]	1,784	0,56	2,145	0,73	1,992	0,97	0,0165
Neutrofile [G/l]	4,400	1,28	4,509	1,07	5,243	2,71	0,4907
Wskaźnik NLR	2,664	1,10	2,309	0,81	3,116	1,91	0,3440
PSA [ng/ml]	82,40	155,5	16,44	32,62	111,5	214,20	< 0,0001

7.3. Ocena zmian składu ciała oraz ich wpływu na wyniki leczenia

Analiza zmian składu ciała w oparciu o pomiary uzyskane z tomografii komputerowej: TM, SF, VF oraz wskaźników SMI, SATI, VATI stanowiła jeden z najistotniejszych elementów niniejszej pracy. Uzyskane wyniki w zakresie wybranych parametrów wskazują na istotne zmiany zachodzące w składzie ciała pacjentów w trakcie leczenia (Tabela 25). Istotne zmiany stwierdzono w zakresie TM, SF, VF, SMI, SATI oraz VATI w grupie 1 pacjentów z hormonowrażliwym przerzutowym rakiem stercza oraz w zakresie parametru TM i SMI w grupie 2 pacjentów z opornym na kastrację, przerzutowym rakiem gruczołu krokowego,

kontynuujących terapię ADT w połączeniu z enzalutamidem lub octanem abirateronu. W obu grupach doszło do istotnej redukcji tkanki mięśniowej (TM, SMI), co sugeruje, iż ubytek masy mięśniowej zachodzi zarówno na wstępnym etapie leczenia, jak i po długotrwałej kastracji po dołączeniu nowych leków hormonalnych (abirateronu z prednizonem lub enzalutamidu). Redukcja masy mięśniowej w oparciu o wskaźniki TM i SMI w grupie 1 wynosiła 6,5 % (TM) i 6,6 % (SMI), natomiast w grupie 2 odpowiednio 8,8% i 8,8%. Wskazuje to na fakt, iż terapia abirateronem z prednizonem lub enzalutamidem w istotnym stopniu wpływa na dodatkową redukcję tkanki mięśniowej. Istotne zmiany zaobserwowano w dystrybucji tkanki tłuszczowej (SF VF, SATI, VATI) w grupie 1 pacjentów, u których stwierdzono przyrost zarówno tkanki tłuszczowej podskórnej-SF, jak i trzewnej - VF, co znalazło także potwierdzenie w zmianie tych parametrów znormalizowanych wzrostem (SATI, VATI). Zmiany te sugerują, że rozpoczęcie terapii kastracyjnej w połączeniu z chemioterapią docetakselem wpływa na przyrost tkanki tłuszczowej. Wśród pacjentów z grupy 2 także zaobserwowano wzrost ilości tkanki tłuszczowej (SF, VF, SATI, VATI), jednak zmiany te nie były istotne statystycznie, co sugeruje, że największy przyrost tkanki tłuszczowej dokonuje się zaraz po włączeniu kastracji.

Tabela 25. Zmiany w zakresie wybranych parametrów tomografii komputerowej przed i po badaniach w grupie pacjentów z rakiem prostaty z podziałem na grupy (n=64)

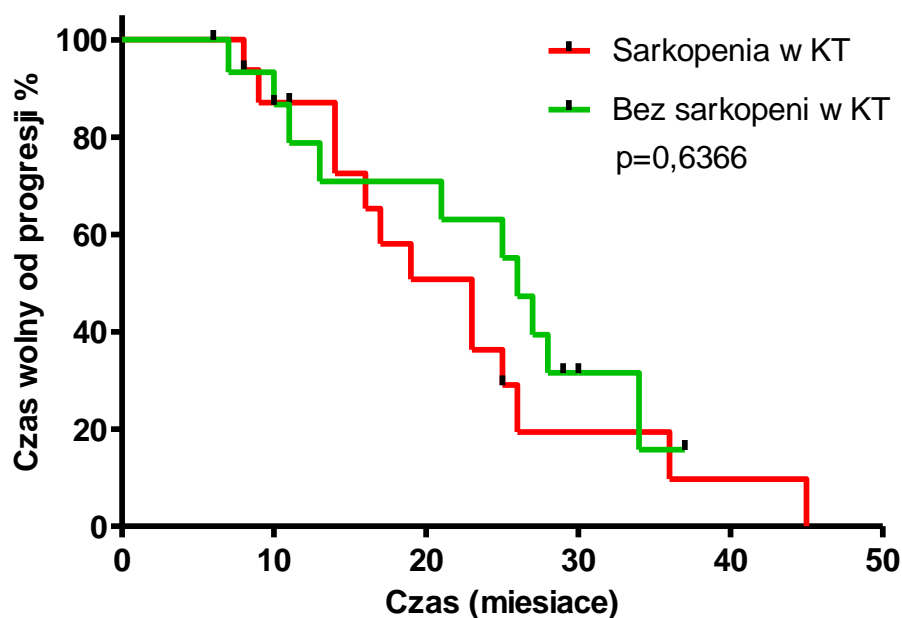
Analizowany parametr	Średnia	SD	Średnia	SD	Wartość -p
Grupa 1 (n=34)					
TM [cm²]	164,2	31,4	153,4	28,8	< 0,0001
SF [cm²]	202,4	103,2	237,8	120,1	0,0115
VF [cm²]	273,8	134,6	308,9	130,6	0,0209
SMI [cm²/m²]	54,01	9,85	50,4	9,61	< 0,0001
SATI [cm²/m²]	66,47	33,36	78,2	39,2	0,0088
VATI [cm²/m²]	90,40	44,2	101,7	42,6	0,0191
Grupa 2 (n=30)					
TM [cm²]	151,6	25,2	138,3	20,6	< 0,0001
SF [cm²]	250,9	86,3	267,8	115,0	0,1625
VF [cm²]	321,8	113,0	326,5	114,7	0,2966
SMI [cm²/m²]	52,0	8,311	47,4	6,46	< 0,0001
SATI [cm²/m²]	86,1	29,7	92,01	40,2	0,1591
VATI [cm²/m²]	110,2	37,9	112,4	39,89	0,211

W oparciu o wartości współczynników BMI i SMI ocenianych w 2 badaniach tomograficznych (TK 1 i TK 2) (tabela 20) rozpoznano sarkopenię w obu grupach pacjentów. Częstość występowania sarkopenii w poszczególnych grupach pacjentów przedstawiono w tabeli 26. W

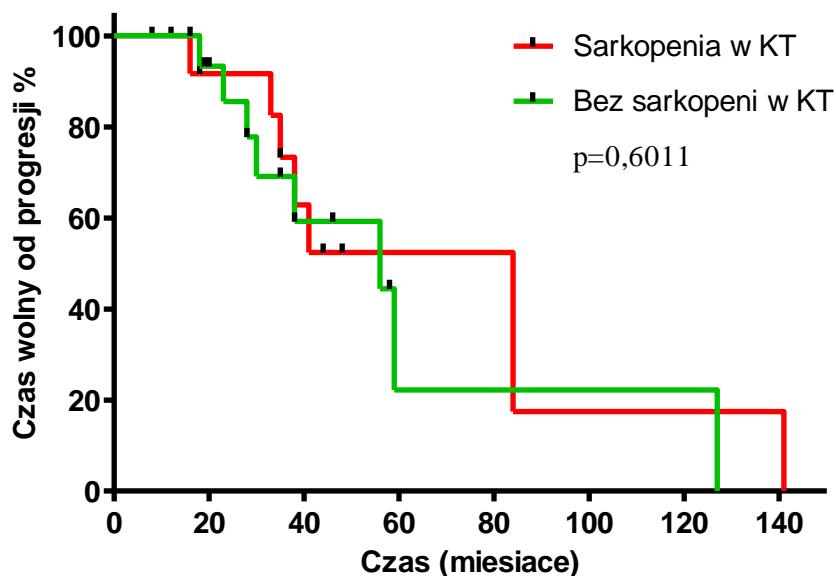
trakcie leczenia w obu grupach zwiększył się odsetek pacjentów z sarkopenią, jednak istotnie statystycznie wzrósł jedynie w grupie 2 kontynuującej terapię ADT w połączeniu z enzalutamidem lub octanem abirateronu (RR (*Relative Risk* Ryzyko względne) RR:2,578; 95%CI:1,173-5,666). Pomimo tego wyniki te nie przełożyły się w sposób istotny na przeżycia ani w grupie 1 ani w grupie 2 (Rycina 8-9).

Tabela 26. Rozwój sarkopenii u pacjentów z rakiem prostaty wg. tomografii komputerowej i BMI

	% pacjentów z sarkopenią w 1 TK	% pacjentów z sarkopenią w 2 TK	Wartość-p	RR	95%CI
Grupa 1	50	58	0,6159	1,192	0,694 – 2,046
Grupa 2	46,6	79,3	0,015	2,578	1,173 – 5,666



Rycina 8. Rozkład czasu wolnego od progresji choroby dla chorych poddanych terapii ADT z docetakselem z powodu świeżo rozpoznanego, hormonowrażliwego, przerzutowego raka gruczołu krokowego w odniesieniu do sarkopenii z 1 tomografii komputerowej



Rycina 9. Rozkład czasu wolnego od progresji choroby dla chorych z opornym na kastrację, przerzutowym rakiem gruczołu krokowego, kontynuujący terapię ADT w połączeniu z enzalutamidem lub octanem abirateronu w odniesieniu do sarkopenii w 1 badaniu TK

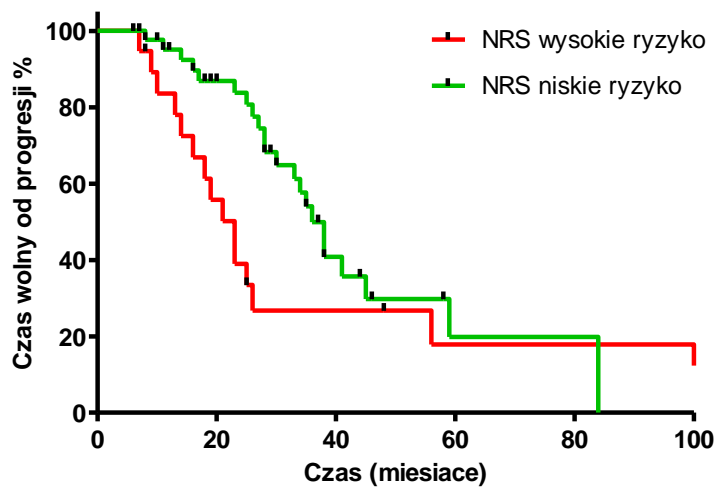
Posługując się oceną ryzyka związanego ze stanem odżywienia w oparciu o skalę NRS (załącznik 1) pacjentów przydzielono do jednej z grup: niskiego ($NRS \leq 2$) i wysokiego ($NRS \geq 3$) ryzyka niedożywienia (tabela 27).

Tabela. 27 Charakterystyka pacjentów w grupach pod kątem ryzyka niedożywienia w zależności od ilości punktów w skali NRS przed rozpoczęciem leczenia

Suma punktów w skali NRS	Grupa 1 (n=34 pacjentów)		Grupa 2 (n=30 pacjentów)	
	1	n=0	Grupa niskiego ryzyka niedożywienia (5,8%)	n=6
2	n=2	n=14		
3	n=17	Grupa wysokiego ryzyka niedożywienia (94,2 %)	n=8	Grupa wysokiego ryzyka niedożywienia (33,34%)
4	n=13		n=2	
5	n=2		n=0	

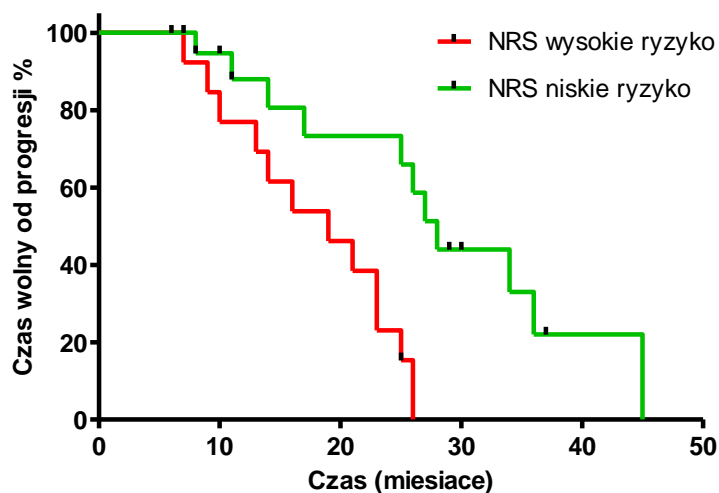
U wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do badania oceniono zależność czasu wolnego od progresji w zależności od wysokiego lub niskiego ryzyka rozwoju niedożywienia (Tabela 27). Przeprowadzono analizę statystyczną przeżyć dla wszystkich zakwalifikowanych do badania osób oraz osobno dla grupy 1 i grupy 2. W przypadku pacjentów o niskim ryzyku niedożywienia mediana czasu przeżycia wynosiła 36 miesięcy, natomiast w przypadku

pacjentów o wysokim ryzyku niedożywienia 23 miesiące, jednak różnice nie były istotne statystycznie ($p=0,1159$, 95% CI: 0,1106 ;1,167) (Rycina 10).



Rycina 10. Rozkład czasu wolnego od progresji choroby dla chorych z rakiem prostaty w odniesieniu do zmian stanu odżywienia -wg NRS

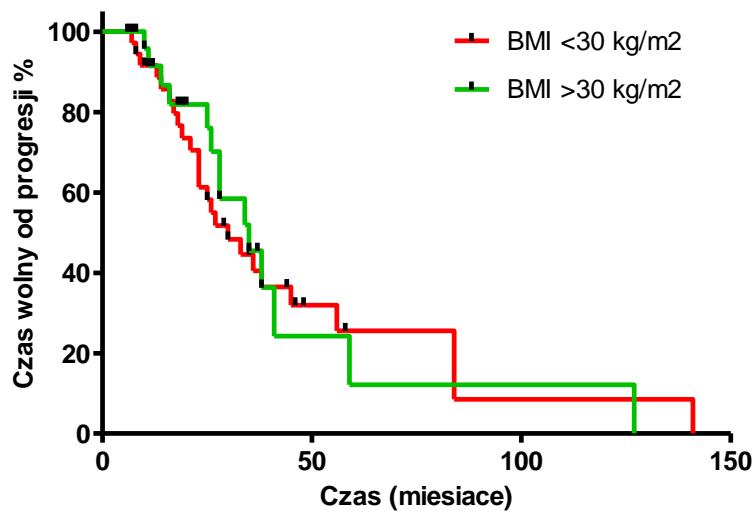
W przypadku grupy 1 chorych poddanych terapii ADT z docetakselem z powodu świeżo rozpozanego, hormonowrażliwego, przerzutowego raka gruczołu krokowego odnotowano istotny związek ($p=0,0032$ 95% CI: 0,2373; 0,8723) pomiędzy stanem odżywienia z czasem wolnym od choroby, gdzie mediana przeżyć u pacjentów z wysokim ryzykiem niedożywienia wynosiła 19 miesięcy a u chorych z niskim ryzykiem niedożywienia 28 miesięcy (Rycina 11).



Rycina 11. Rozkład czasu wolnego od progresji choroby dla chorych poddanych terapii ADT z docetakselem z powodu świeżo rozpozanego, hormonowrażliwego, przerzutowego raka gruczołu krokowego w odniesieniu do zmian stanu odżywienia -wg NRS

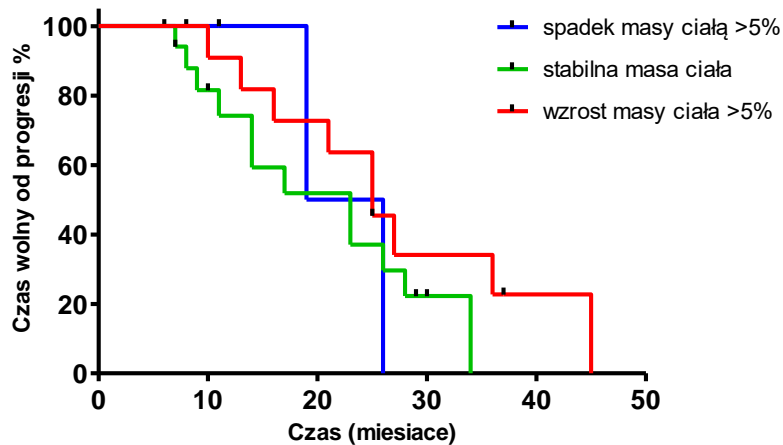
W przypadku chorych z grupy 2, czyli z opornym na kastrację, przerzutowym rakiem gruczołu krokowego, kontynuujących terapię ADT w połączeniu z enzalutamidem lub octanem abirateronu nie odnotowano istotnego związku ($p=0,1732$), grupa badana z wysokim ryzykiem niedożywienia była na tyle mała, że nie pozwalała na uzyskanie wiarygodnych wyników.

Ocenę zależności czasu wolnego od progresji w zależności od zmian wartości wskaźnika BMI ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ i $BMI < 30 \text{ kg/m}^2$) przeprowadzono testem Coxa- Mantela dla wszystkich zakwalifikowanych do badania osób. W przypadku pacjentów o $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ mediana czasu przeżycia wynosiła 35 miesięcy, natomiast w przypadku pacjentów o $BMI < 30 \text{ kg/m}^2$ 30 miesięcy, jednak różnice nie były istotne statystycznie ($p=0,8864$, 95% CI: 0,3373 to 1,377) (Rycina 12). Stąd, analizie w podgrupach poddano parametr zmian masy ciała i kolejne parametry oceniające skład ciała pacjentów jak: zawartość masy mięśniowej, zawartość tłuszczu podskórnego i trzewnego.

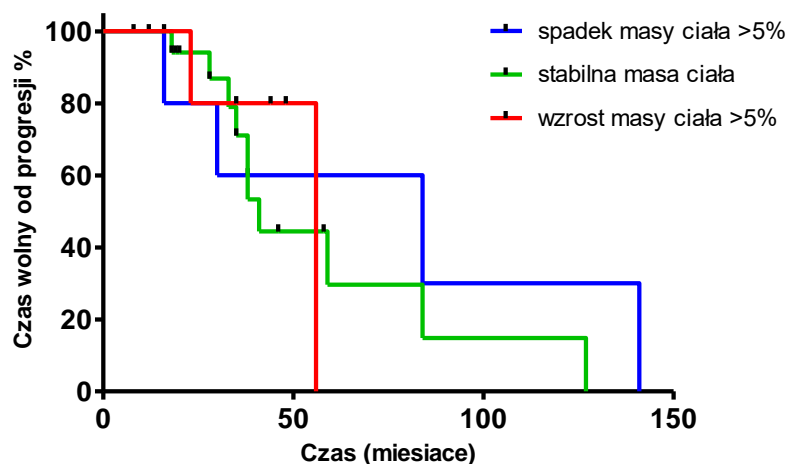


Rycina 12. Rozkład czasu wolnego od progresji choroby dla chorych z rakiem prostaty w odniesieniu do zmian wskaźnika BMI

Analizując zmiany masy ciała w 3 grupach chorych (osoby, które utraciły masę ciała, utrzymywały na stabilnym poziomie oraz chorzy, którzy odnotowali przyrost masy ciała) nie odnotowano istotnej zależności pomiędzy czasem wolnym od progresji a zmianą masy ciała (grupa 1: $p=0,5469$; Mediana przeżyć: 22,5; 23 i 25, oraz grupa 2: $p=0,7899$ Mediana przeżyć: 84, 41, 56) (Rycina 13 i Rycina 14).

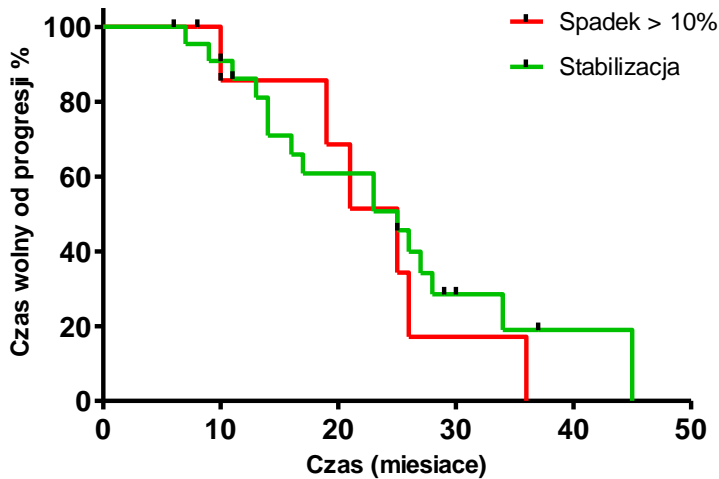


Rycina 13. Rozkład czasu wolnego od progresji choroby dla chorych z rakiem prostaty w odniesieniu do zmian masy ciała w grupie 1

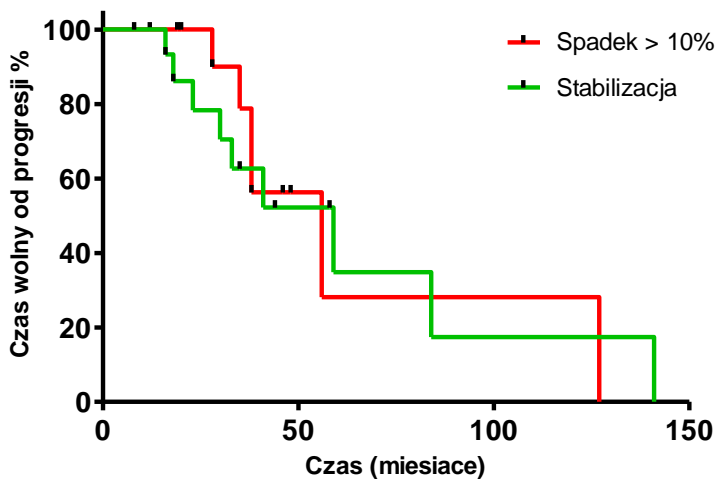


Rycina 14. Rozkład czasu wolnego od progresji choroby dla chorych z rakiem prostaty w odniesieniu do zmian masy ciała w grupie 2

Analizując czas wolny od progresji w zależności od zmian masy mięśniowej (stabilna i spadek o 10%) w podgrupach nie odnotowano również istotnego wpływu (grupa 1: $p=0,5569$, 95% CI: 0,6087 to 1,391; grupa 2: $p= 0,9086$, 95% CI: 0,5932;1,305 ; Mediana przeżyć w każdej z grup: 25 miesięcy) (Rycina 15 i Rycina 16).



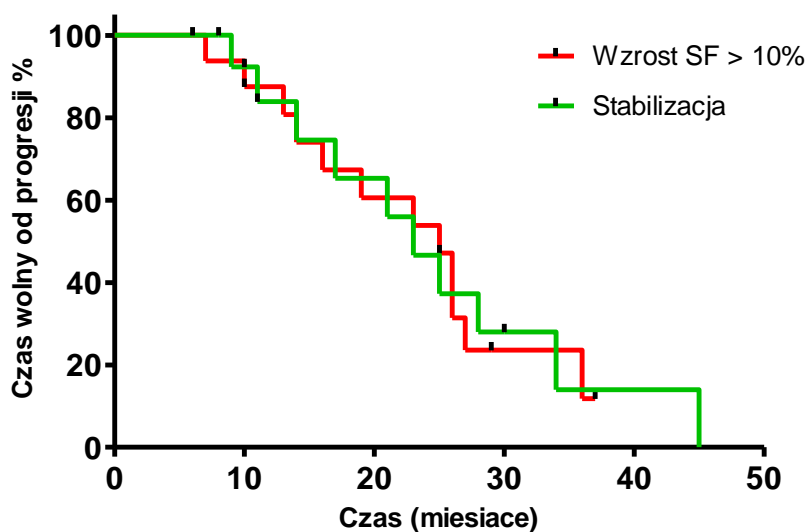
Rycina 15. Rozkład czasu wolnego od progresji choroby dla chorych z rakiem prostaty w odniesieniu do zmian masy mięśniowej w grupie 1



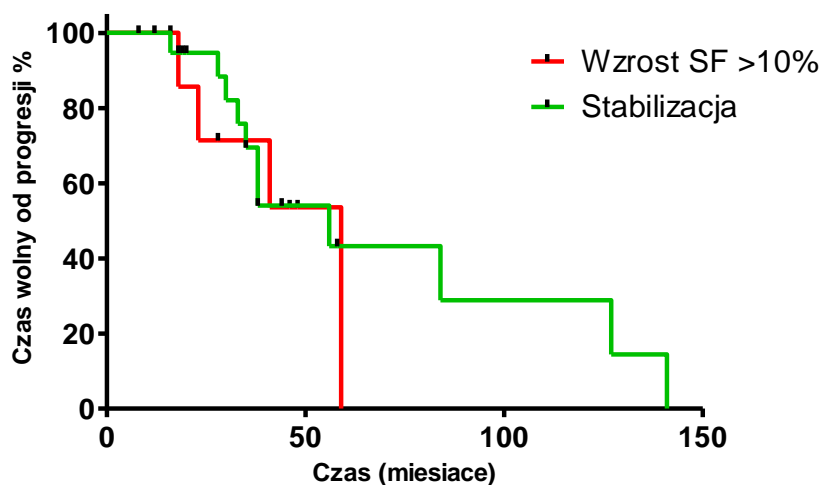
Rycina 16. Rozkład czasu wolnego od progresji choroby dla chorych z rakiem prostaty w odniesieniu do zmian masy mięśniowej w grupie 2

Posługując się zmianą zawartości tłuszczu podskórnego (Rycina 17, Rycina 18), tłuszczu trzewnego (Rycina 19 i Rycina 20) oceniono zależność czasu wolnego od progresji w odniesieniu do zmian SF i VF. W przypadku pacjentów, u których odnotowano wzrost tłuszczu podskórnego o 10% mediana czasu przeżycia w grupie 1 wynosiła 25 miesięcy, natomiast w przypadku pacjentów o stabilnej zawartości tłuszczu podskórnego: 23 miesiące, jednak różnice nie były istotne statystycznie ($p=0,9682$, 95% CI: 0,6549 to 1,519) (Rycina 19). W przypadku grupy 2 również nie odnotowano istotnego wpływu zmian tłuszczu podskórnego na czas wolny od progresji ($p=0,6216$, 95% CI: 0,7352 to 1,372), jednak

mediana przeżyć dla pacjentów ze wzrostem 10% kształtowała się na poziomie 59 miesięcy i u tych ze stabilną zawartością na poziomie 56 miesięcy (Rycina 20).

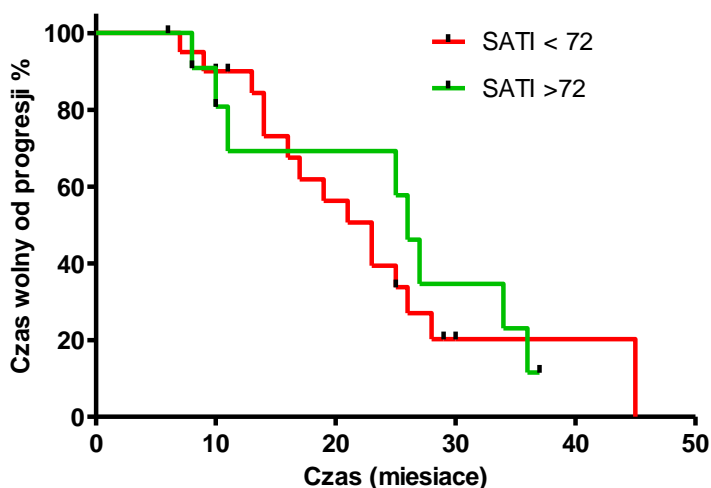


Rycina 17. Rozkład czasu wolnego od progresji choroby dla chorych z rakiem prostaty w odniesieniu do zmian tłuszczu podskórnego w grupie 1

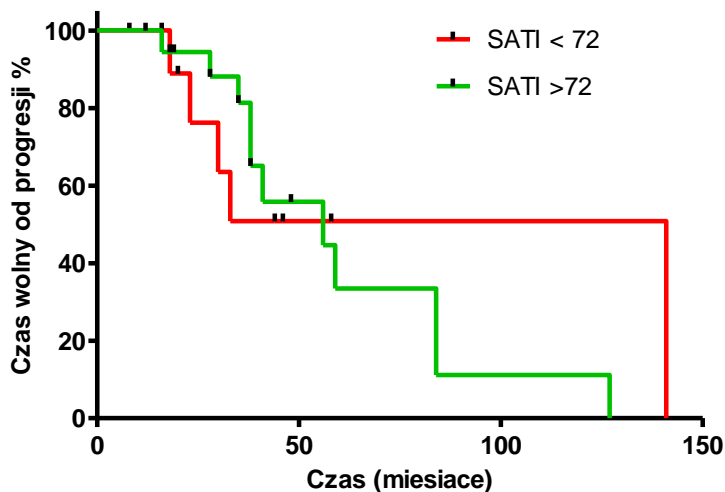


Rycina 18. Rozkład czasu wolnego od progresji choroby dla chorych z rakiem prostaty w odniesieniu do zmian tłuszczu podskórnego w grupie 2

Analizując medianę wartości wskaźnika tkanki tłuszczowej podskórnej (SATI): 72 jako punkt odcięcia nie odnotowano istotnego wpływu na przeżycia dla pacjentów z wyższymi wartościami (SATI>72, grupa 1 -mediana przeżyć: 26 miesięcy; grupa 2- mediana przeżyć:56 miesięcy) jak i niższymi (SATI<72; grupa 1-mediana przeżyć: 23 miesiące; grupa 2 - mediana przeżyć:141 miesięcy) (Rycina 19, Rycina 20).

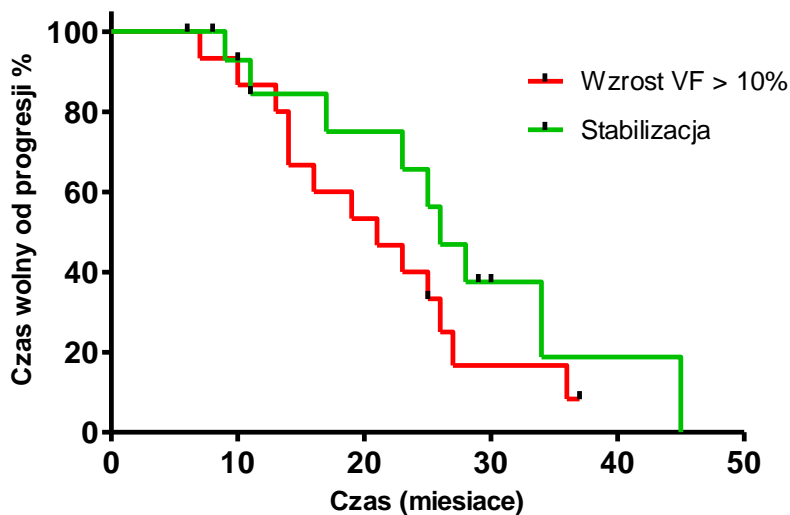


Rycina 19. Rozkład czasu wolnego od progresji choroby dla chorych z rakiem prostaty w grupie 1 biorąc pod uwagę medianę wartości wskaźnika tkanki tłuszczowej podskórnej

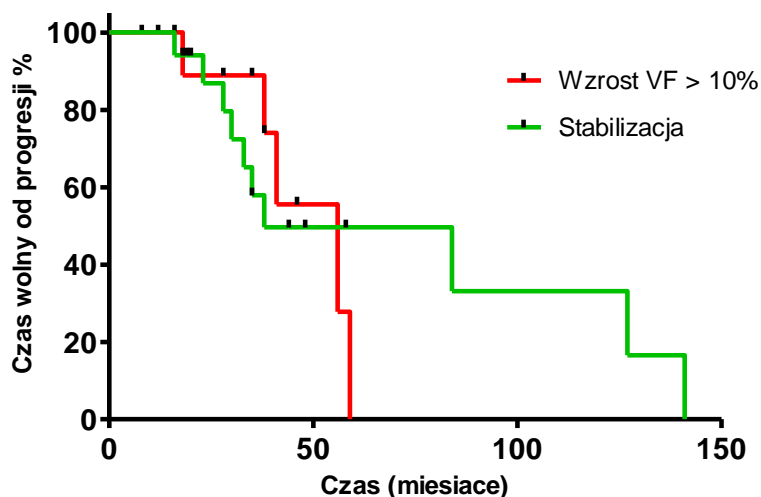


Rycina 20. Rozkład czasu wolnego od progresji choroby dla chorych z rakiem prostaty w grupie 2 biorąc pod uwagę medianę wartości wskaźnika tkanki tłuszczowej podskórnej

Podobnie u pacjentów u których odnotowano 10% wzrost tłuszczu trzewnego nie odnotowano istotnego wpływ na czas wolny od progresji choroby w poszczególnych grupach chorych. Mediana czasu przeżycia w grupie 1 chorych o 10% wzroście wynosiła 21 miesięcy, natomiast w przypadku pacjentów o stabilnej zawartości tłuszczu trzewnego: 26 miesiące, ($p=0,2311$, 95% CI: 0,3802;1,235) (Rycina 21). W przypadku grupy 2 mediana przeżyć dla pacjentów ze wzrostem 10% kształtowała się na poziomie 56 miesięcy i u tych ze stabilną zawartością na poziomie 38 miesięcy ($p=0,8362$, 95% CI: 1.132; 1.815) (Rycina 22).

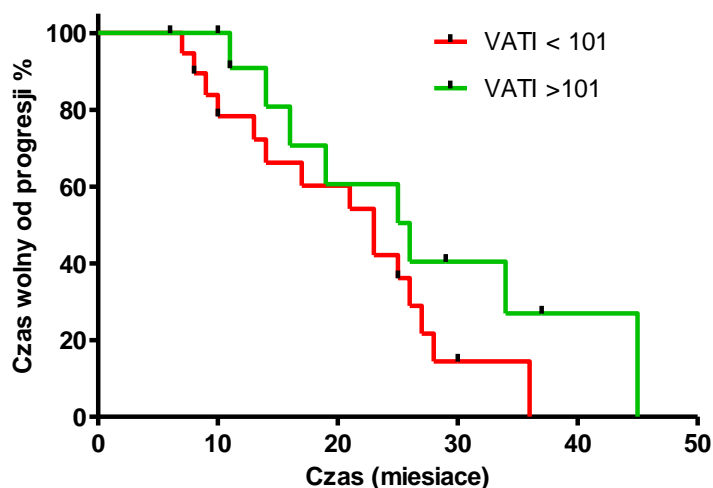


Rycina 21. Rozkład czasu wolnego od progresji choroby dla chorych z rakiem prostaty w odniesieniu do zmian tłuszczu trzewnego w grupie 1

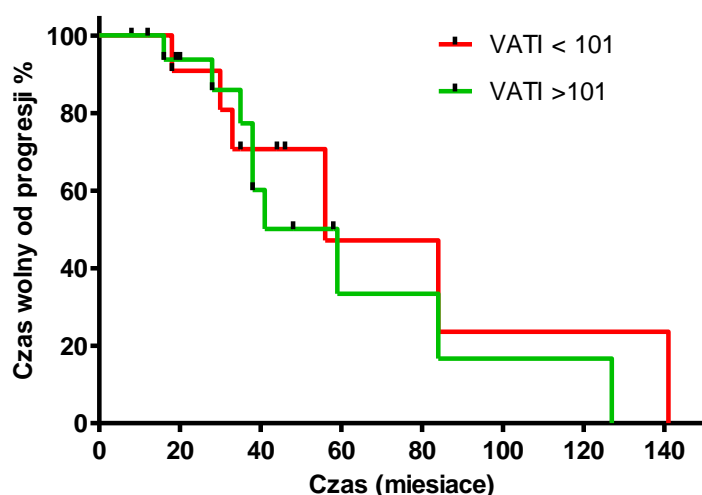


Rycina 22. Rozkład czasu wolnego od progresji choroby dla chorych z rakiem prostaty w odniesieniu do zmian tłuszczu trzewnego w grupie 2

Nie odnotowano również istotnego wpływu na przeżycia wskaźnika tkanki tłuszczowej trzewnej przyjmując medianę =101 jako punkt odcięcia dla analizowanej grupy pacjentów. (VATI>101, grupa 1 -mediana przeżyć: 26 miesięcy; grupa 2- mediana przeżyć: 59 miesięcy) jak i niższymi (VATI<101; grupa 1-mediana przeżyć: 23 miesiące; grupa 2 - mediana przeżyć:56 miesięcy) (Rycina 23, Rycina 24).

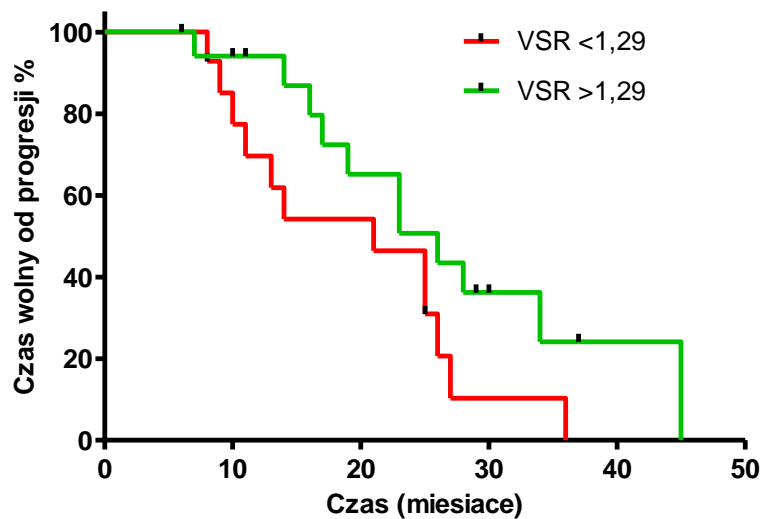


Rycina 23. Rozkład czasu wolnego od progresji choroby dla chorych z rakiem prostaty w grupie 1 biorąc pod uwagę medianę wartości wskaźnika tkanki tłuszczowej trzewnej

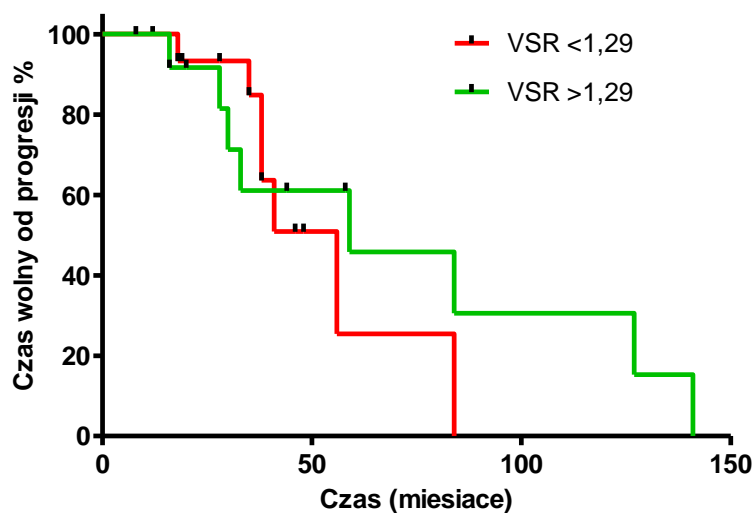


Rycina 24. Rozkład czasu wolnego od progresji choroby dla chorych z rakiem prostaty w grupie 2 biorąc pod uwagę medianę wartości wskaźnika tkanki tłuszczowej trzewnej

Biorąc pod uwagę stosunek tłuszczu trzewnego do podskórnego (VSR) i przyjmując medianę wyników: 1,29 jako punkt odcięcia otrzymano zbliżone do statystycznej istotności różnice pomiędzy pacjentami w odniesieniu do przeżyć w grupie 1 (gdy VSR > 1,29- mediana przeżyć: 26 miesiące; gdy VSR < 1,29 – mediana przeżyć: 21 miesięcy $p=0,0890$) (Rycina 25). Z kolei dla grupy 2 gdy VSR > 1,29- mediana przeżyć: 59 miesiące; gdy VSR < 1,29 – mediana przeżyć: 56 miesięcy $p=0,6075$ (Rycina 26).



Rycina 25. Rozkład czasu wolnego od progresji choroby dla chorych z rakiem prostaty w grupie 1 w odniesieniu do stosunku tłuszczu trzewnego do podskórnego



Rycina 26. Rozkład czasu wolnego od progresji choroby dla chorych z rakiem prostaty w grupie 2 w odniesieniu do stosunku tłuszczu trzewnego do podskórnego

8. Dyskusja wyników

Rozwój onkologii przynosi wiedzę na temat czynników wpływających na wyniki leczenia. W terapii guzów litych wskazuje się na czynniki związane z pacjentem, z nowotworem, które pomagają dobrać skuteczną terapię i prognozować o jej skuteczności i toksyczności. Dla zlokalizowanego raka stercza wyodrębniono kilka takich czynników np.: są one na co dzień stosowane przy kwalifikacji do leczenia radykalnego. W przypadku choroby zaawansowanej i przerzutowej określono także czynniki ryzyka pozwalające przewidywać wyniki leczenia tej grupy pacjentów (przykładowe czynniki niekorzystne: wysokie stężenie PSA, przerzuty do narządów miękkich, krótki PSA – DT). W niniejszej pracy podjęto próbę wskazania czynników głównie związanych z oceną składu ciała, które mogą mieć istotny wpływ na wyniki leczenia w zakresie czasu wolnego od choroby. Uzyskany wpływ stanu odżywienia wg skali NRS na czas wolny od wznowy związany był z istotnymi zmianami pozostałych parametrów składu ciała ocenianych w tomografii komputerowej jak: SF, VF, SATI, VATI u pacjentów po włączeniu kastracji. Terapia abirateronem z prednizonem lub enzalutamidem w istotnym stopniu wpływała również na redukcję tkanki mięśniowej. Obserwowano również tendencję do rozwoju sarkopenii w badanej populacji pacjentów, choć nie była ona istotnie związana z czasem wolnym od progresji.

Biorąc pod uwagę pacjentów kwalifikowanych dla badania należy podkreślić, że wszyscy pacjenci poddani byli ocenie według skali WHO / ECOG. Ze względu na wymogi kwalifikacyjne do terapii systemowej pacjenci do chemioterapii musieli spełniać kryterium WHO/ECOG 0-2, natomiast program lekowy, w ramach którego leczenie otrzymali pacjenci z grupy 2 wymagał, aby stan sprawności był = 0. Zgodnie z praktyką kliniczną przeprowadzono analizę stanu zaawansowania choroby, wykonano tomografię komputerową przed włączeniem danej linii leczenia oraz badanie scyntygrafii kości pod kątem obecności zmian przerzutowych w układzie kostnym. U wszystkich pacjentów objętych badaniem rozpoznano chorobę w stadium przerzutowym. W grupie 1 pacjenci nie byli leczeni radykalnie, a jedynie 11 % pacjentów przeżyło leczenie radioterapią radykalną. Jednak istotne dla rekrutacji do tej grupy chorych była hormonowrażliwość, która w przypadku pacjentów leczonych już wcześniej oznaczała brak wcześniejszego leczenia hormonalnego. Z kolei, pacjenci zrekrutowani do grupy 2 nie byli wcześniej poddawani chemioterapii (leczenie „przed chemioterapią” według programu B.56), a jedynie przewlekłemu leczeniu kastracyjnemu. Czas kastracji przed włączeniem do leczenia wynosił dla pacjentów leczonych abirateronem 68,3 miesiąca (10,3-212 miesiące), natomiast dla pacjentów leczonych enzalutamidem 67,7 miesiąca (17,7-151

miesiący). W jednym z badań oceniających wpływ czasu do uzyskania oporności na kastrację i jego wpływu na całkowite przeżycie wykazano, że pacjenci z czasem do uzyskania oporności na kastrację powyżej 18 miesięcy mieli istotnie dłuższe przeżycia całkowite [116]. Wśród badanych pacjentów z grupy 2 badań własnych większość (90%) miała dłuższy (niż 18 miesięcy) czas do uzyskania oporności na kastrację, co wskazuje, że pacjenci charakteryzowali się powolną progresją choroby, dobrym stanem ogólnym i długim czasem do stwierdzenia oporności na kastrację, co z kolei mogło mieć istotny wpływ na wyniki leczenia chorych właśnie w tej grupie.

Według zaleceń Polskiego Towarzystwa Żywności Pozajelitowej, Dojelitowej i Metabolizmu (POLSPEN) obowiązkowo przeprowadza się ocenę stanu odżywienia pacjentów hospitalizowanych m.in. w oparciu o wykorzystaną w prezentowanych wynikach badań skalę NRS 2002. Z punktu widzenia stanu odżywienia pacjenta jest to niezwykle istotne, gdyż pacjent otrzymujący łącznie 3 i więcej punktów, nawet jeżeli aktualnie nie jest niedożywiony, ale jest zagrożony niedożywieniem wymaga przynajmniej konsultacji dietetycznej [104]. W badanej populacji większość pacjentów, ponad 57 badanych, była powyżej 70 roku życia czyli zarówno za wiek, jak i rozpoznanie choroby nowotworowej, leczenie chemioterapią choroby uzyskali dodatkowe punkty [119], co sprawia, iż na wstępie wszyscy pacjenci z grupy 1 kwalifikowali się do grupy wysokiego ryzyka. Niemniej jednak, zgodnie z dostępną literaturą i postępowaniem, dodatkowe punkty w ocenie ciężkości choroby przyznawane są wyłącznie w przypadku chorób hematologicznych [120]. W całej grupie chorych tylko jeden pacjent miał niskie BMI ($\leq 18 \text{ kg/m}^2$). Po analizie chorób współistniejących dodatkowe punkty przyznano ze względu na występowanie cukrzycy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. W piśmiennictwie udowodniono istotny związek między wartością punktacji w skali NRS, a odpowiedzią na leczenie, całkowitym przeżyciem u pacjentów z rozpoznanymi różnymi typami guzów litych (m.in. rak żołądka, rak płuca) [117, 118]. W badaniach własnych w zależności od uzyskanej punktacji pacjenci obu grup zostali podzieleni na tych z niskim (NRS 0-2) oraz wysokim (NRS 3- więcej) ryzykiem niedożywienia. Na podstawie przeprowadzonej analizy danych wśród chorych z przerzutowym rakiem stercza udowodniono istotny wpływ na czas wolny od progresji u pacjentów z grupy 1.

Badania laboratoryjne stanowią niezbędny element prowadzenia leczenia w onkologii. Właściwa wydolność narządów w połączeniu z oceną stanu ogólnego stanowią element codziennej praktyki onkologa. W niniejszej pracy spośród licznych badań krwi wykonywanych u pacjentów analizie poddano jedynie te, które były zlecone u wszystkich pacjentów w analizowanych etapach leczenia. Niedostępność wyników dla wszystkich badanych chociażby

m.in. stężenia albumin, prealbuminy, transferryny [99], skutkowało brakiem możliwości dodatkowej analizy tych parametrów. Nie mniej jednak w praktyce diagnoza choroby przerzutowej, zwłaszcza z zajęciem układu kostnego, zwiększa ryzyko rozwoju niedokrwistości. Rzadziej może ona wynikać z niedoborów (np. żelaza), znacznie częściej pojawia się niedokrwistość chorób przewlekłych, czy też niedokrwistość wynikająca z supresji zajętego przez nowotwór szpiku kostnego [121], a samo leczenie kastracyjne uważane jest za istotny czynnik indukujący niedokrwistość poprzez zahamowanie wpływu testosteronu na erytropoezę szpikową [122]. Oznaczone stężenie hemoglobiny w badaniu wstępnym było obniżone u ponad 40% pacjentów z grupy 1 oraz u ponad 26% chorych w grupie 2. W badaniu powtórным po chemioterapii docetakselem odsetek pacjentów z niedokrwistością był wyższy (73,5%), natomiast w grupie 2 utrzymywał się na zbliżonym poziomie. W metaanalizie Dai et al. [122] potwierdzono, że niedokrwistość jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym u pacjentów z opornym na kastrację przerzutowym nowotworem stercza zarówno w zakresie całkowitego przeżycia, jak i czasu wolnego od progresji. Autorzy [122, 129] wskazują, że czas trwania kastracji związany jest z pogłębiającą się niedokrwistością. W badaniach własnych wykazano istotne statystycznie zmiany w zakresie stężenia hemoglobiny wskazujące na pogłębiającą się niedokrwistość po włączeniu deprivacji androgenowej w połączeniu z chemioterapią, a następnie wzrost stężenia tego biomarkera w badaniu powtórным wykonanym średnio 12 miesięcy po zakończeniu chemioterapii. Wyniki te są zgodne z badaniami dotychczas opublikowanymi [122, 129] i potwierdzają niekorzystny wpływ deprivacji androgenowej na stężenie hemoglobiny, która dodatkowo uległa przejściowemu obniżeniu po dołączeniu terapii docetakselem. Z kolei, w przypadku grupy 2 doszło do powolnego systematycznego spadku tego parametru na przestrzeni terapii średnio o 0,76 mmol/L (1,23 g/dl), co koresponduje z wynikami uzyskanymi w metaanalizie, w której uzyskano spadek stężenia hemoglobiny w trakcie ADT średnio o 1-2 g /dl.

Warto wspomnieć, że uznanymi czynnikami predykcyjnymi w raku stercza są stężenie PSA, Skala Gleasona, klasyfikacja TNM. Aktualnie zwraca się coraz częściej uwagę na fakt, iż odpowiedź na leczenie może być także uzależniona od stanu odporności pacjenta oraz ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej w trakcie choroby nowotworowej [123]. Uważa się, że markerem ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej jest wskaźnik NRL, którego wartość prognostyczną udowodniono dla wielu nowotworów, w tym dla przerzutowego, opornego na kastrację raka stercza [100, 123]. Podaje się, że wartość $NRL > 3$ oznacza gorsze rokowanie. W badanej populacji wraz z trwaniem terapii w obu grupach odsetek pacjentów z wysokim NRL był coraz wyższy. W ciągu średnio 15,9 miesięcy obserwacji zmiany w zakresie tego parametru

w grupie 1 wynosiły w kolejnych pomiarach: 2,5-2,88-4,27. W grupie 2 na przestrzeni czasu obserwacji, który średnio wynosił 18,7 miesiąca średnio NRL wzrósł z 2,66 do 3,11. Z uwagi na fakt notowanej progresji choroby u 64 % pacjentów grupy 1 oraz 50 % z grupy 2 wzrost NRL wskazuje również na związek z pogarszającym się rokowaniem pacjentów włączonych do badania, choć nie istotny statystycznie. Uzyskane w badaniach własnych istotne zmiany w zakresie PSA były kluczowe dla oceny odpowiedzi na leczenie i progresji choroby.

Należy podkreślić, iż ocena wpływu składu ciała a więc stanu odżywienia na wyniki leczenia pacjentów z chorobą nowotworową jest coraz częściej podnoszonym tematem przez wielu badaczy w onkologii klinicznej. Diagnostyka zmian składu ciała jest często niedoszacowana zwłaszcza u pacjentów z nadwagą lub otyłością [124]. Badania wskazują [93, 124, 125, 128], że terapia raka stercza wiąże się z przyrostem tkanki tłuszczowej. Naturalnie, u pacjentów bez rozpoznania choroby nowotworowej, przyrost ten stabilizuje się około 70 roku życia, natomiast według Owena et al. [93] leczenie kastracyjne powoduje stale utrzymujący się na poziomie ok. 11 %-13% przyrost tkanki tłuszczowej podskórnej. Dane na temat zmiany w zakresie tkanki tłuszczowej trzewnej nie są spójne [93, 126, 130] i wskazują z jednej strony na stabilną objętość VF w trakcie ADT, z drugiej na wzrost VF (nawet do 22%) w trakcie trwającej 50 tygodni terapii kastracyjnej [93]. W badaniach własnych potwierdzono istotne zmiany w dystrybucji tkanki tłuszczowej (SF, VF, SATI, VATI) w grupie 1 pacjentów, u których stwierdzono przyrost zarówno tkanki tłuszczowej podskórnej i trzewnej, co sugeruje, że rozpoczęcie terapii kastracyjnej w połączeniu z chemioterapią docetakselem wpływa na przyrost tkanki tłuszczowej.

W praktyce klinicznej dotychczas najczęściej stosowanym narzędziem do oceny stanu odżywienia był wskaźnik BMI. Co prawda pozwala on ocenić nadwagę, niedowagę u pacjenta, jednak nie ocenia zmian w zakresie poszczególnych tkanek. Tkanka tłuszczowa podskórna, tkanka tłuszczowa trzewna spełniają różne funkcje endokrynne, charakteryzują się różną sekrecją adipokin oraz aktywnością lipolityczną [128]. Ebadi et al. [128] wykazali, że wysoki wskaźnik SATI ($>50 \text{ cm/m}^2$) wiąże się z lepszym rokowaniem wśród pacjentów z różnymi typami nowotworów. W badaniach własnych oceniono zmiany w zakresie tkanki tłuszczowej za pomocą pomiaru wskaźników tłuszczu podskórnego (SF) i trzewnego (VF) ocenianych w tomografii komputerowej w automatycznym narzędziu *CoreSlicer*. W obu grupach zaobserwowano wzrost zarówno SF jak i VF, przy czym w grupie 1 zaobserwowano istotny wzrost SF i VF. Uzyskane wyniki potwierdzają charakter ciągły przyrostu tkanki tłuszczowej u pacjentów poddawanych ADT [93]. Podobne wyniki uzyskano analizując zmiany tych parametrów w skorygowanych wzrostem – SATI, VATI, przy czym istotne zmiany

odnotowano również wyłącznie w przypadku grupy 1. Wzrost masy tkanki tłuszczowej był najbardziej dynamiczny zaraz po włączeniu terapii kastracyjnej u pacjentów z hormonowrażliwym rakiem prostaty (grupa 1), a w fazie oporności na kastrację (grupa 2) wzrost ten był powolny. Na tej podstawie można przypuszczać, że dołączenie nowych leków hormonalnych nie wpływa istotnie na zmiany w zakresie tkanki tłuszczowej. Podjęto także próbę oceny wpływu zmian SF, VF, SATI i VATI na PFS. W tym przypadku nie wykazano istotnej zależności pomiędzy zmianami tych parametrów, a czasem wolnym od progresji. Zaobserwowano jednak trend dłuższej mediany PFS u chorych ze wzrostem SATI o 10%. Obserwacje te są spójne z wynikami Ebadi et al. [128], gdzie wskazano, że większa objętość tkanki tłuszczowej podskórnej koreluje z dłuższym przeżyciem pacjentów. W analizie zmian tkanki tłuszczowej trzewnej nie zaobserwowano istotnie statystycznej zależności, co zgodne jest z dotychczasowymi doniesieniami [93, 126, 130]. Należy podkreślić, że Ebadi et al. [128] wskazuje, że najkrótszy czas przeżycia dotyczy pacjentów z niskimi wartościami VATI i SATI.

W celu określenia proporcji między tkanką tłuszczową trzewną i podskórną warto posłużyć się wskaźnikiem VSR (*ang. Visceral to Subcutaneous Adipose Tissue Ratio*), który jest ilorazem VF/SF. Przykładowo, w swoich badaniach nad rakiem wątrobowokomórkowym Fujiwara et al. [131] wykazał, że $VSR > 1,33$ u mężczyzn koreluje z wyższą śmiertelnością w tym nowotworze. W badaniach własnych nie wykazano jednak istotnego wpływu VSR na czas wolny od progresji.

Warto podkreślić, że utrata masy mięśniowej jest związana z wiekiem pacjenta. Chorzy z rakiem stercza stanowią w większości populację osób starszych. Terapia tego nowotworu oparta na kastracji w połączeniu z zaawansowanym wiekiem przyczynia się do rozwoju tego zjawiska. Pacjenci z niską masą mięśniową charakteryzują się mniejszą mobilnością, są narażeni na częstsze hospitalizacje, gorsze rokowanie co do całkowitego przeżycia [125]. Wiek oraz obecność często objawowych zmian przerzutowych, głównie w kościach sprawiają, że ocena masy mięśniowej za pomocą algorytmu SARC-F, lub z użyciem metod oceny siły mięśniowej są utrudnione w tej grupie chorych. Zastosowanie do oceny tkanki mięśniowej „złotego standardu” w tej grupie chorych wydaje się więc szczególnie uzasadnione. W badaniach własnych pomiar tkanki mięśniowej TM w obu grupach pacjentów wykazał jej redukcję w trakcie prowadzonej terapii. W grupie 1 odnotowano istotny spadek masy TM o 6,5%, natomiast w grupie 2 o prawie 9%. Oceniona także wskaźnik TM znormalizowany wzrostem – SMI, którego zmiany były również istotne statystycznie. Fakt, że w grupie 2 wartości TM i SMI były nieco wyższe może sugerować, że dołączenie do długotrwałej ADT nowych leków hormonalnych (abirateronu lub enzalutamidu) może dodatkowo pogłębiać utratę

masy mięśniowej. Niemniej jednak zmiany TM i SMI nie wpłynęły w sposób statystycznie istotny na czas wolny od progresji.

Warto pamiętać o wysokiej częstości występowania sarkopenii u pacjentów z rakiem stercza (30-80%) [126, 127], którą w badaniach własnych charakteryzowali się w 50% chorzy z grupy 1 i w 46,6% chorzy w grupie 2. W badaniu powtórnym zaobserwowano istotny wzrost odsetka pacjentów sarkopenicznych w grupie 2 o 64%, co koresponduje z wynikami zmian TM, SMI uzyskanymi w tej grupie pacjentów. Analiza zależności między PFS, a obecnością sarkopenii w obu grupach pacjentów nie wykazała jednak istotnej zależności. Podobnie w badaniach Stangl-Kramser et al. [126] nie udało się wykazać istotnego wpływu zmian parametrów składu ciała na kluczowe parametry oceniające odpowiedź na leczenie-OS i PFS.

W obu grupach sprawdzono zmiany masy ciała, w grupie 1 zaobserwowano przyrost o średnio 2,25 kg, a w grupie 2 – spadek o 0,2 kg. Wśród pacjentów z grupy 1 u 7 doszło do obniżenia masy ciała, wzrost o powyżej 10 % wagi wstępnej przekroczyło jedynie 4 pacjentów. W grupie 2 spadek masy ciała stwierdzono u 11 chorych, przyrost powyżej 10 % u 3 chorych. Zmiany masy ciała zatem w obu grupach należy raczej uznać, za nieistotne. Średnie wartości BMI pozostały podobne w toku leczenia wszystkich pacjentów a jego zmiany nie były istotne.

Podsumowując, w niniejszej pracy wykazano, że przydatność wskaźnika BMI oraz pomiar masy ciała w ocenie stanu odżywienia są ograniczone. Wykazano istotny spadek masy mięśniowej w toku leczenia w obu badanych grupach. Znamienne wzrosło częstości sarkopenii w grupie pacjentów opornych na długotrwałą kastrację, u których włączono leczenie octanem abirateronu lub enzalutamidem. Uzyskano dane wskazujące, iż włączenie terapii ADT powoduje dynamiczny przyrost tkanki tłuszczowej podskórnej i trzewnej, przy czym nie jest on wyraźnie zaznaczony w oporności na kastrację. W analizowanej populacji chorych wykazano, że wstępna ocena ryzyka niedożywienia w oparciu o skalę NRS wpływa istotnie na czas wolny od choroby pacjentów z rakiem stercza świeżo zakwalifikowanych do terapii ADT.

9. Wnioski

1. Stan odżywienia oceniony skalą przesiewową ryzyka NRS wpływa istotnie na czas wolny od choroby pacjentów z rakiem stercza poddanych terapii ADT z docetakselem z powodu świeżo rozpoznanego, hormonowrażliwego, przerzutowego raka gruczołu krokowego.
2. Zarówno wśród pacjentów z przerzutowym rakiem stercza poddanych terapii ADT z docetakselem z powodu hormonowrażliwego, raka gruczołu krokowego jak i u chorych z rakiem opornym na kastrację, kontynuujących terapię ADT w połączeniu z enzalutamidem lub octanem abirateronu obserwowano istotne zmiany w zakresie składu ciała ocenione w tomografii komputerowej. Spadek TM jest procesem stałym zarówno w wrażliwym jak i opornym raku stercza
3. Zmiany masy ciała w trakcie leczenia nie wpływają istotnie na czas wolny od progresji
4. Rozwój sarkopenii w badanej populacji pacjentów w trakcie leczenia był znamieny, choć nie był on istotnie związany z czasem wolnym od progresji.

10. Streszczenie

Wstęp: Rak stercza jest drugim co do częstości nowotworem wśród mężczyzn w Polsce. Stosowane leczenie zarówno na etapie hormonowrażliwości jak i oporności na kastrację niesie ze sobą szereg działań niepożądanych. Kastracja, chemioterapia, nowe leki hormonalne niosą ze sobą istotne powikłania w tym m.in. sarkopenię. Jest to jednostką chorobową, która dotyczy przede wszystkim osób starszych, ale coraz częściej bywa rozpoznawana u pacjentów onkologicznych. Stwierdzono, że współistnienie sarkopenii istotnie wpływa na gorsze wyniki leczenia onkologicznego, w tym u pacjentów z rakiem stercza.

Cel pracy: ocena stanu odżywienia i jego wpływ na wyniki leczenia w trakcie terapii onkologicznej pacjentów z rakiem stercza poddanych terapii na różnym etapie choroby.

Materiał i metody: Analizie prospektywnej poddano 64 chorych z rozpoznaniem przerzutowego raka stercza. Pacjenci zrekrutowani zostali do dwóch grup: Grupa 1 -34 chorych z rozpoznaniem pierwotnie przerzutowym rakiem stercza w fazie hormonowrażliwości, grupa 2 - 30 chorych z opornym na kastrację przerzutowym rakiem stercza leczonych abirateronem z prednizolonem lub enzalutamidem. Pacjenci mieli rutynowo wykonywane badania laboratoryjne i obrazowe zgodnie z aktualnym zaleceniami EAU. Wszyscy pacjenci byli w stanie kastracji farmakologicznej. Przeprowadzono przesiewową ocenę ryzyka niedożywienia za pomocą skali NRS. W badaniach biochemicznych oceniano zmiany zachodzące w trakcie leczenia w zakresie wybranych parametrów. W badaniach tomograficznych oceniano na poziomie trzonu 3 kręgu lędźwiowego powierzchnię przekroju mięśni, tkanki tłuszczowej trzewnej i podskórnej. Otrzymany w cm^2 wynik korygowano według wzrostu uzyskując wskaźniki: SMI SATI, VATI. Ponownej oceny tych parametrów dokonywano w kontrolnym badaniu tomograficznym.

Wyniki: Zmiany w zakresie składu ciała odniesiono do wyników leczenia. Zaobserwowano istotne zmiany w zakresie stężenia hemoglobiny i PSA w obu grupach pacjentów, stwierdzono istotny wzrost SF, VF, SATI i VATI w 1 grupie chorych oraz znamienne spadki TM, SMI w obu grupach pacjentów. Nie wykazano wpływu tych parametrów na PFS. W przypadku chorych poddanych terapii ADT z docetakselem z powodu świeżo rozpoznanego, hormonowrażliwego, przerzutowego raka gruczołu krokowego odnotowano istotny związek ($p=0,0032$ 95% CI: 0.2373; 1.120) pomiędzy stanem odżywienia z czasem wolnym od choroby, gdzie mediana przeżyć u pacjentów z wysokim ryzykiem niedożywienia wynosiła 19 miesięcy a u chorych z niskim ryzykiem niedożywienia 28 miesięcy. Rozwój sarkopenii w badanej populacji pacjentów był znamienne, choć nie był ona istotnie związany z czasem wolnym od progresji.

Wnioski: Stan odżywienia oceniony skalą przesiewową ryzyka NRS wpływał istotnie na czas wolny od choroby pacjentów z rakiem stercza poddanych terapii ADT z docetakselem z powodu świeżo rozpoznanego, hormonowrażliwego, przerzutowego raka gruczołu krokowego. W badanej populacji odnotowano istotne zmiany w zakresie składu ciała ocenione w tomografii komputerowej. Spadek TM był procesem stałym zarówno we wrażliwym jak i opornym raku stercza. Zmiany masy ciała w trakcie leczenia nie wpływały istotnie na czas wolny od progresji. Rozwój sarkopenii w badanej populacji pacjentów w trakcie leczenia był znamieny, choć nie był on istotnie związany z czasem wolnym od choroby.

Słowa kluczowe: sarkopenia, raka stercza, czas wolny od progresji, niedożywienie

Abstract

Introduction: Prostate cancer is the second most common cancer among men in Poland. The treatment used both at the stage of hormone sensitivity and castration resistance has a number of side effects. Castration, chemotherapy, new hormonal drugs are associated with significant complications, including sarcopenia. It is a disease that mainly affects the elderly, but more and more often it is diagnosed in oncological patients. It was found that the coexistence of sarcopenia significantly affects the worse results of oncological treatment, including in patients

Aim of the study: assessment of the nutritional status and its influence on the results of treatment during oncological therapy in patients with prostate cancer undergoing therapy at various stages of the disease.

Material and methods: 64 patients with the diagnosis of metastatic prostate cancer were included in the prospective analysis. Patients were recruited into two groups: Group 1-34 patients with primary hormone-sensitive metastatic prostate cancer, group 2 - 30 patients with castration-resistant metastatic prostate cancer treated with abiraterone plus prednisolone or enzalutamide. Patients had routine laboratory and imaging tests in line with current EAU recommendations. All patients were in the state of pharmacological castration. The risk of malnutrition was screened using the NRS scale. Changes in selected parameters during treatment were assessed in biochemical tests. In tomographic examinations, the cross-sectional area of the muscles, visceral and subcutaneous fat was assessed at the level of the third lumbar vertebrae. The result obtained in cm² was corrected according to the height, obtaining the following indicators: SMI, SATI, VATI. These parameters were reassessed in a follow-up tomographic examination.

Results. Changes in body composition were related to treatment outcomes. Significant changes in hemoglobin and PSA concentrations were observed in both groups of patients, a significant increase in SF, VF, SATI and VATI was observed in 1 group of patients, and a significant decrease in TM, SMI in both groups of patients. These parameters have not been shown to influence PFS. In patients treated with ADT plus docetaxel due to newly diagnosed hormone-sensitive metastatic prostate cancer, there was a significant relationship ($p = 0.0032$ 95% CI: 0.2373, 1.120) between nutritional status and disease-free time, where median patient survival was patients with high risk of malnutrition was 19 months and in patients with low risk of malnutrition it was 28 months. The development of sarcopenia in the studied population of patients was significant, although it was not significantly associated with progression-free time.

Conclusions: The nutritional status assessed with the NRS risk screening scale significantly influenced the disease-free time for patients with prostate cancer treated with ADT plus docetaxel due to newly diagnosed, hormone-sensitive, metastatic prostate cancer. Significant changes in body composition assessed in computed tomography were noted in the study population. The decline in TM was a constant process in both sensitive and resistant prostate cancer. Body weight changes during treatment did not significantly affect PFS. The development of sarcopenia in the study population during treatment was significant, although it was not significantly associated with disease-free time.

Key words: sarcopenia, prostate cancer, progression-free time, malnutrition

11. Spis tabel

Tabela 1 - Zachorowalność na nowotwory w Polsce w 2020r

Tabela 2 - Porównanie zachorowań i zgonów na nowotwory w Polsce, w Europie, na świecie 2020

Tabela 3. Skala Gleasona a podział wg. International Society of Urological

Tabela 4. Klasyfikacja kliniczna TNM (Tumour Node Metastasis) zaawansowania raka gruczołu krokowego

Tabela 5. Kwalifikacja pacjentów z rakiem gruczołu krokowego do leczenia a grupy ryzyka

Tabela 6. Leczenie odroczone – główne założenia i zasady postępowania

Tabela 7. Metody leczenia radykalnego raka stercza i ich główne

Tabela 8. Definicja choroby High Volume wg badania CHARTED

Tabela 9. Metody leczenia antyadrogenowego w raku prostaty i ich najistotniejsze cechy

Tabela 10. Podsumowanie zasad leczenia choroby oligometastatycznej

Tabela 11. Najczęstsze powikłania terapii kastracyjnej u mężczyzn z rakiem stercza.

Tabela 12. Algorytm FACS służący do rozpoznania sarkopenii

Tabela 13. Test SARC-F szybki test przesiewowy przy podejrzeniu sarkopenii

Tabela 14. Metody oceny sarkopenii

Tabela 15. Rodzaje hipogonadyzmu u mężczyzn

Tabela 16. Badania wykonane przed i w trakcie leczenia u zakwalifikowanych do badania pacjentów z rakiem prostaty

Tabela 17. Fenotypowe i etiologiczne kryteria diagnozy niedożywienia wg GLIM

Tabela 18. Określenie wartości niskiego BMI w zależności od wieku.

Tabela 19. Zakres jednostek Hounsfielda dla tkanki mięśniowej i tłuszczowej

Tabela 20. Kryteria rozpoznania sarkopenii w zależności od wartości BMI

Tabela 21. Rozpoznanie otyłości sarkopenicznej

Tabela 22. Charakterystyka pacjentów zakwalifikowanych do badania (n=64)

Tabela 23. Charakterystyka pacjentów z uwzględnieniem sposobu leczenia i wywiadu chorobowego

Tabela 24. Zmiany parametrów laboratoryjnych na początku badania, w trakcie badania oraz na koniec z podziałem na grupy (n= 64)

Tabela 25. Zmiany w zakresie wybranych parametrów tomografii komputerowej przed i po badaniach w grupie pacjentów z rakiem prostaty z podziałem na grupy (n=64)

Tabela 26. Rozwój sarkopenii u pacjentów z rakiem prostaty wg. tomografii komputerowej i BMI

Tabela. 27 Charakterystyka pacjentów w grupach pod kątem ryzyka niedożywienia w zależności od ilości punktów w skali NRS przed rozpoczęciem leczenia

12. Spis rycin

Rycina 1. Zachorowalność na nowotwory w Polsce w 2020r

Rycina 2. Zachorowalność mężczyzn na nowotwory w Polsce w 2018r

Rycina 3. Naturalny przebieg raka stercza i dostępne opcje terapeutyczne w zależności od hormonowrażliwości i obecności przerzutów odległych (M0 - brak przerzutów, M1 – stwierdzone przerzuty odległe) (* oznaczono metody nierefundowane w Polsce – stan na 08.2021r)

Rycina 4. Aparat do badań DXA - GE HealthCare Lunar Prodigy w poznańskiej Akademii Wychowania Fizycznego.

Rycina 5. Wzór do obliczania wskaźnika SMI.

Rycina 6. Przykładowy obraz tomograficzny (CoreSlicer) dwóch pacjentów z takim samym BMI (30 kg /m²) i różną dystrybucją tkanki mięśniowej i tłuszczowej.

Rycina 7. Etapy uzyskiwania pomiaru wybranych tkanek w skanie tomograficznym z użyciem programu CoreSlicer. Rycina 7. Etapy uzyskiwania pomiaru wybranych tkanek w skanie tomograficznym z użyciem programu CoreSlicer.

Rycina 8. Rozkład czasu wolnego od progresji choroby dla chorych poddanych terapii ADT z docetakselem z powodu świeżo rozpoznanego, hormonowrażliwego, przerzutowego raka gruczołu krokowego w odniesieniu do sarkopenii z 1 tomografii komputerowej

Rycina 9. Rozkład czasu wolnego od progresji choroby dla chorych z opornym na kastrację, przerzutowym rakiem gruczołu krokowego, kontynuujący terapię ADT w połączeniu z enzalutamidem lub octanem abirateronu w odniesieniu do sarkopenii w 1 badaniu TK

Rycina 10. Rozkład czasu wolnego od progresji choroby dla chorych z opornym na kastrację, przerzutowym rakiem gruczołu krokowego, kontynuujący terapię ADT w połączeniu z enzalutamidem lub octanem abirateronu w odniesieniu do sarkopenii w 2 badaniu TK

Rycina 10. Rozkład czasu wolnego od progresji choroby dla chorych z rakiem prostaty w odniesieniu do zmian stanu odżywienia -wg NRS

Rycina 11. Rozkład czasu wolnego od progresji choroby dla chorych poddanych terapii ADT z docetakselem z powodu świeżo rozpoznanego, hormonowrażliwego, przerzutowego raka gruczołu krokowego w odniesieniu do zmian stanu odżywienia -wg NRS

Rycina 12. Rozkład czasu wolnego od progresji choroby dla chorych z rakiem prostaty w odniesieniu do zmian wskaźnika BMI

Rycina 13. Rozkład czasu wolnego od progresji choroby dla chorych z rakiem prostaty w odniesieniu do zmian masy ciała w grupie 1

Rycina 14. Rozkład czasu wolnego od progresji choroby dla chorych z rakiem prostaty w odniesieniu do zmian masy ciała w grupie 2

Rycina 15. Rozkład czasu wolnego od progresji choroby dla chorych z rakiem prostaty w odniesieniu do zmian masy mięśniowej w grupie 1

Rycina 16. Rozkład czasu wolnego od progresji choroby dla chorych z rakiem prostaty w odniesieniu do zmian masy mięśniowej w grupie 2

Rycina 17. Rozkład czasu wolnego od progresji choroby dla chorych z rakiem prostaty w odniesieniu do zmian tłuszczu podskórnego w grupie 1

Rycina 18. Rozkład czasu wolnego od progresji choroby dla chorych z rakiem prostaty w odniesieniu do zmian tłuszczu podskórnego w grupie 2

Rycina 19. Rozkład czasu wolnego od progresji choroby dla chorych z rakiem prostaty w grupie 1 biorąc pod uwagę medianę wartości wskaźnika tkanki tłuszczowej podskórnej

Rycina 20. Rozkład czasu wolnego od progresji choroby dla chorych z rakiem prostaty w grupie 2 biorąc pod uwagę medianę wartości wskaźnika tkanki tłuszczowej podskórnej

Rycina 21. Rozkład czasu wolnego od progresji choroby dla chorych z rakiem prostaty w odniesieniu do zmian tłuszczu trzewnego w grupie 1

Rycina 22. Rozkład czasu wolnego od progresji choroby dla chorych z rakiem prostaty w odniesieniu do zmian tłuszczu trzewnego w grupie 2

Rycina 23. Rozkład czasu wolnego od progresji choroby dla chorych z rakiem prostaty w grupie 1 biorąc pod uwagę medianę wartości wskaźnika tkanki tłuszczowej trzewnej

Rycina 24. Rozkład czasu wolnego od progresji choroby dla chorych z rakiem prostaty w grupie 2 biorąc pod uwagę medianę wartości wskaźnika tkanki tłuszczowej trzewnej

Rycina 25. Rozkład czasu wolnego od progresji choroby dla chorych z rakiem prostaty w grupie 1 w odniesieniu do stosunku tłuszczu trzewnego do podskórnego

Rycina 26. Rozkład czasu wolnego od progresji choroby dla chorych z rakiem prostaty w grupie 2 w odniesieniu do stosunku tłuszczu trzewnego do podskórnego

Załączniki

Załącznik 1 - SKALA NRS 2002

Ocena Ryzyka związanego ze stanem odżywienia			
Nutritional Risk Score, NRS 2002			
Pogorszenie stanu odżywienia		Nasilenie choroby (zwiększone zapotrzebowanie)	
Brak =0	Prawidłowy stan odżywienia	Brak =0	Zwykłe zapotrzebowanie
Lekkie = 1	Utrata masy ciała > 5 % w ciągu 3 miesięcy lub Spożycie pokarmu 50-75% w ostatnim tygodniu	Lekkie = 1	Np. złamanie uda Choroby przewlekłe z ostrymi powikłaniami: marskość wątroby, POCHP, przewlekła hemodializa, cukrzyca, choroby nowotworowe, radioterapia
Średnie = 2	Utrata masy ciała > 5% w ciągu 2 miesięcy lub BMI 18,5-20,5 + zły stan ogólny lub Spożycie pokarmu 25-60% potrzeb w ostatnim tygodniu	Średnie = 2	Rozległe operacje brzuszne Udar mózgu, ciężkie zapalenie płuc, złośliwe choroby hematologiczne, Chemioterapia
Ciężkie = 3	Utrata masy ciała > 5 % w ciągu 1 miesiąca lub BMI <18,5 + zły stan ogólny, lub Spożycie pokarmu 0-25% potrzeb w ostatnim tygodniu	Ciężkie = 3	uraz głowy, przeszczep szpiku, chory w oddziale Intensywnej Terapii (APACHE >10 pkt)
Jeżeli wiek chorego ≥ 70 lat + 1 pkt			
Nasilenie:		Nasilenie:	Suma punktów:
Wynik: ≥ 3 – wskazane leczenie żywieniowe < 3 - rozważ postępowanie zachowawcze, powtórz badanie za tydzień.			

LECZENIE OPORNEGO NA KASTRACJĘ RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO (ICD-10 C61)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego octanem abirateronu przed stosowaniem chemioterapii</p> <p>1.1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Do leczenia octanem abirateronu w ramach programu kwalifikują się chorzy na raka gruczołu krokowego z przerzutami spełniający poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego stercza; 2) zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie; 3) stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej), u chorych z progresją choroby ocenioną wg kryteriów w pkt 4); 4) progresja choroby określona na podstawie: <ol style="list-style-type: none"> a) trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi dwoma wzrostami o 50% wobec wartości wyjściowej (nadir), przy nominalnej wartości stężenia PSA >2 ng/ml lub <ol style="list-style-type: none"> b) wystąpienia objawów progresji zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych; 5) nieleczenie opioidami z powodu objawów raka gruczołu krokowego (dopuszczalne jest stosowanie opioidów w przeszłości); 6) stan sprawności 0 według klasyfikacji WHO; 7) wiek powyżej 18. roku życia. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione</p>	<p>1. Dawkowanie w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego octanem abirateronu przed stosowaniem chemioterapii</p> <p>Zalecana dawka octanu abirateronu wynosi 1000 mg i jest stosowana jednorazowo co 24 godziny. Leku nie wolno przyjmować razem z pokarmem (przyjmowanie leku z pokarmem zwiększa całkowite narażenie organizmu na abirateron).</p> <p>Octan abirateronu należy przyjmować w skojarzeniu z małą dawką prednizonu lub prednizolonu. Zalecana dawka prednizonu lub prednizolonu wynosi 10 mg na dobę.</p> <p>U chorych, którzy nie byli uprzednio poddani orchidektomii, w trakcie leczenia abirateronem należy utrzymać supresję androgenową, z zastosowaniem agonistów LHRH.</p> <p>Dopuszczalne są modyfikacje dawkowania w sytuacjach i w zakresie wskazanym w charakterystyce produktu leczniczego.</p> <p>2. Dawkowanie w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego enzalutamidem przed stosowaniem chemioterapii</p> <p>Zalecana dawka enzalutamidu to 160 mg (cztery kapsułki po 40 mg) w jednorazowej dawce dobowej. Kapsułki należy</p>	<p>1. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego octanem abirateronu przed stosowaniem chemioterapii</p> <p>1.1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka gruczołu krokowego; 2) ocena aktywności aminotransferaz w surowicy oraz innych wskaźników koniecznych do określenia kat. niewydolności wątroby wg Child-Pugh przed rozpoczęciem leczenia; 3) scyntygrafia kośćca (jeżeli nie była wykonana wcześniej); 4) obrazowanie (rentgenografia lub tomografia komputerowa, lub rezonans magnetyczny) w zależności od sytuacji klinicznej; 5) oznaczenie stężenia PSA i testosteronu. <p>1.2. Monitorowanie leczenia</p> <p>Zawsze w przypadku wskazań klinicznych:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) oznaczenie stężenia PSA co 3 miesiące; 2) obrazowanie w zależności od badania wykonanego przy kwalifikacji; 3) ocena aktywności

<p>łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego, w celu zapewnienia kontynuacji terapii, kwalifikowani są pacjenci z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, leczeni octanem abirateronu przed stosowaniem chemioterapii w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że przed rozpoczęciem terapii spełniali kryteria włączenia oraz nie spełniali kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu.</p> <p>1.2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.</p> <p>1.3. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby (Klasa B lub C wg Child-Pugh); 3) aktywność aminotransferaz równa lub przekraczająca 2,5-krotną wartość górnego zakresu normy; 4) stężenie potasu poniżej dolnej granicy normy; 5) wcześniejsze stosowanie ketokonazolu z powodu raka gruczołu krokowego powyżej 7 dni; 6) niekontrolowane choroby układu sercowo-naczyniowego; 7) niekontrolowane nadciśnienie tętnicze; 8) rozpoznanie drobnokomórkowego raka stercza; 9) wcześniejsze leczenie enzalutamidem lub octanem abirateronu. <p>1.4. Kryteria wyłączenia z programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na octan abirateronu lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) progresja choroby w trakcie stosowania leku, definiowana według następujących kryteriów: <ol style="list-style-type: none"> a) wystąpienie łącznie przynajmniej 2 z 3 następujących rodzajów progresji: 	<p>połykać w całości popijając wodą niezależnie od posiłku.</p> <p>W przypadku pominięcia przyjęcia leku o zwykłej porze, przepisaną dawkę należy przyjąć tak szybko jak to możliwe.</p> <p>W przypadku pominięcia dawki w danym dniu, leczenie należy wznowić następnego dnia przyjmując zazwyczaj stosowaną dawkę dobową.</p> <p>Jeśli u pacjenta wystąpią objawy toksyczności stopnia ≥ 3 lub inne działania niepożądane, należy przerwać stosowanie produktu na tydzień lub do czasu zmniejszenia objawów do stopnia ≤ 2. Maksymalna przerwa w podawaniu leku nie może być dłuższa niż 8 tygodni. Następnie należy wznowić stosowanie leku w tej samej lub, jeżeli jest to uzasadnione, zmniejszonej dawce (120 mg lub 80 mg).</p> <p>U chorych nie poddanych obustronnej orchiektomii należy kontynuować terapię farmakologiczną, której celem jest uzyskanie kastracji.</p> <p>3. Dawkowanie w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego octanem abirateronu</p> <p>Zalecana dawka octanu abirateronu wynosi 1000 mg i jest stosowana jednorazowo co 24 godziny. Leku nie wolno przyjmować razem z pokarmem (przyjmowanie leku z pokarmem zwiększa całkowite narażenie organizmu na abirateron).</p> <p>Octan abirateronu należy przyjmować w skojarzeniu z małą dawką prednizonu lub prednizolonu. Zalecana dawka prednizonu lub prednizolonu wynosi 10 mg na dobę.</p> <p>U chorych, którzy nie byli uprzednio poddani orchidektomii, w trakcie leczenia abirateronem należy utrzymać supresję androgenową, z zastosowaniem</p>	<p>aminotransferaz w surowicy co dwa tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia, a następnie co miesiąc;</p> <ol style="list-style-type: none"> 4) inne badania w zależności od sytuacji klinicznej; 5) scyntygrafia po 6 miesiącach od włączenia do programu lub wcześniej, w przypadku stwierdzenia progresji klinicznej, na podstawie kryteriów zawartych w kryteriach progresji. <p>2. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego enzalutamidem przed stosowaniem chemioterapii</p> <p>2.1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka gruczołu krokowego; 2) ocena aktywności aminotransferaz w surowicy oraz innych wskaźników koniecznych do określenia kat. niewydolności wątroby wg Child-Pugh przed rozpoczęciem leczenia; 3) scyntygrafia kośćca (jeżeli nie była wykonana wcześniej); 4) obrazowanie (rentgenografia lub tomografia komputerowa, lub rezonans magnetyczny) w zależności od sytuacji klinicznej; 5) oznaczenie stężenia PSA i testosteronu. <p>2.2. Monitorowanie leczenia</p> <p>Zawsze w przypadku wskazań klinicznych:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) oznaczenie stężenia PSA co 3 miesiące; 2) obrazowanie w zależności od badania wykonanego przy kwalifikacji; 3) inne badania w zależności
--	---	--

<ul style="list-style-type: none"> • progresja kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> ▪ progresja bólu związana z koniecznością zastosowania przeciwbólowego leku opioidowego przez okres dłuższy niż 2 tygodnie lub ▪ wystąpienie SRE (skeletal related events – zdarzeń kostnych) lub ▪ pogorszenie sprawności pacjenta (wg Klasyfikacji WHO) do co najmniej stopnia 2, utrzymujące się min. 2 tygodnie, <ul style="list-style-type: none"> • progresja PSA określona jako trzy kolejne wzrosty PSA, oznaczone w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej, przy nominalnej wartości stężenia PSA >2ng/ml, • progresja radiologiczna określona jako pojawienie się co najmniej dwóch nowych ognisk, potwierdzona badaniem obrazowym <p>lub</p> <p>b) progresja zgodnie z kryteriami RECIST;</p> <p>3) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z wytycznymi zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego;</p> <p>4) rezygnacja świadczeniobiorcy.</p> <p>2. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego enzalutamidem przed stosowaniem chemioterapii</p> <p>2.1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Do leczenia enzalutamidem w ramach programu kwalifikują się chorzy na raka gruczołu krokowego z przerzutami spełniający poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego stercza; 2) zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie; 3) stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej 	<p>agonistów LHRH.</p> <p>Dopuszczalne są modyfikacje dawkowania w sytuacjach i w zakresie wskazanym w charakterystyce produktu leczniczego.</p> <p>4. Dawkowanie w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego enzalutamidem</p> <p>Zalecana dawka enzalutamidu to 160 mg (cztery kapsułki po 40 mg) w jednorazowej dawce dobowej. Kapsułki należy połykać w całości popijając wodą niezależnie od posiłku.</p> <p>W przypadku pominięcia przyjęcia leku o zwykłej porze, przepisaną dawkę należy przyjąć tak szybko jak to możliwe.</p> <p>W przypadku pominięcia dawki w danym dniu, leczenie należy wznowić następnego dnia przyjmując zazwyczaj stosowaną dawkę dobową.</p> <p>Jeśli u pacjenta wystąpią objawy toksyczności stopnia ≥ 3 lub inne działania niepożądane, należy przerwać stosowanie produktu na tydzień lub do czasu zmniejszenia objawów do stopnia ≤ 2. Maksymalna przerwa w podawaniu leku nie może być dłuższa niż 8 tygodni. Następnie należy wznowić stosowanie leku w tej samej lub, jeżeli jest to uzasadnione, zmniejszonej dawce (120 mg lub 80 mg).</p> <p>U chorych nie poddanych obustronnej orchiektomii należy kontynuować terapię farmakologiczną, której celem jest uzyskanie kastracji.</p> <p>5. Dawkowanie w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego dichlorkiem radu Ra-223</p> <p>5.1. Lek jest podawany we wstrzyknięciach dożylnych w dawce 55 kBq/kg mc.</p> <p>5.2. Dawka leku nie może być modyfikowana.</p>	<p>od sytuacji klinicznej;</p> <p>4) scyntygrafia po 6 miesiącach od włączenia do programu lub wcześniej, w przypadku stwierdzenia progresji klinicznej, na podstawie kryteriów zawartych w kryteriach progresji.</p> <p>3. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego octanem abirateronu</p> <p>3.1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologicznie lub cytologicznie potwierdzone rozpoznanie raka gruczołu krokowego; 2) ocena aktywności aminotransferaz w surowicy oraz innych wskaźników koniecznych do określenia kat. niewydolności wątroby wg Child Pugh przed rozpoczęciem leczenia; 3) scyntygrafia kośćca (jeżeli nie była wykonana wcześniej); 4) obrazowanie (rentgenografia lub tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny) w zależności od sytuacji klinicznej; 5) oznaczenie stężenia PSA i testosteronu. <p>3.2. Monitorowanie leczenia</p> <p>Zawsze w przypadku wskazań klinicznych:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) oznaczenie stężenia PSA co 3 miesiące, w przypadku zwiększenia stężenia, kolejne oznaczenia PSA w celu wykluczenia progresji biochemicznej wykonywać co 28-30 dni; 2) obrazowanie w zależności od badania wykonanego przy kwalifikacji; 3) ocena aktywności
--	--	---

<p>(tj, wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej), u chorych z progresją choroby ocenioną wg kryteriów w pkt. 4);</p> <p>4) progresja choroby określona na podstawie:</p> <p>a) trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi dwoma wzrostami o 50% wobec wartości wyjściowej (nadir), przy nominalnej wartości stężenia PSA >2 ng/ml</p> <p>lub</p> <p>b) wystąpienia objawów progresji zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych;</p> <p>5) Nieleczenie opioidami z powodu objawów raka gruczołu krokowego (dopuszczalne jest stosowanie opioidów w przeszłości);</p> <p>6) Stan sprawności 0 według klasyfikacji ECOG;</p> <p>7) Wiek powyżej 18. roku życia.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego, w celu zapewnienia kontynuacji terapii, kwalifikowani są pacjenci z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, leczeni enzalutamidem przed stosowaniem chemioterapii w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że przed rozpoczęciem terapii spełniali kryteria włączenia oraz nie spełniali kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu.</p> <p>2.2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.</p> <p>2.3. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) ciężka niewydolność nerek lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby (Klasa C wg Child-Pugh); 3) wcześniejsze stosowanie ketokonazolu z powodu raka gruczołu 	<p>5.3. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych kolejna dawka leku może być podana z opóźnieniem, jednak nie może ono wynieść więcej niż 4 tygodnie.</p> <p>5.4. Warunkiem podania kolejnej dawki leku w przypadku, o którym mowa powyżej jest:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) w przypadku hematotoksyczności: działanie powinno zmniejszyć się co najmniej do stopnia 2 wg CTC; b) w przypadku toksyczności innych niż hematologiczne: działanie powinno zmniejszyć się do stopnia 2 wg CTC w przypadku działań żołądkowo-jelitowych lub stopnia 3 wg CTC w przypadku pozostałych działań; c) w przypadku kompresji rdzenia kręgowego, do której dojdzie w trakcie leczenia, stosowanie leku może być kontynuowane, jeżeli zaopatrzenie pacjenta nie spowoduje opóźnienia podania kolejnej dawki leku o więcej niż 4 tygodnie; d) w przypadku złamania kostnego, do którego dojdzie w trakcie leczenia, podanie kolejnej dawki leku powinno odbyć się w okresie od 2 do 4 tygodni po dokonaniu się złamania. 	<p>aminotransferaz w surowicy co dwa tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia, a następnie co miesiąc;</p> <p>4) inne badania w zależności od sytuacji klinicznej;</p> <p>5) scyntygrafia po 6 miesiącach od włączenia do programu lub w przypadku stwierdzenia progresji klinicznej, na podstawie kryteriów zawartych w kryteriach progresji.</p> <p>4. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego enzalutamidem</p> <p>4.1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologicznie lub cytologicznie potwierdzone rozpoznanie raka gruczołu krokowego; 2) ocena aktywności aminotransferaz w surowicy oraz innych wskaźników koniecznych do określenia kat. niewydolności wątroby wg Child Pugh przed rozpoczęciem leczenia; 3) scyntygrafia kośćca (jeżeli nie była wykonana wcześniej); 4) obrazowanie (rentgenografia lub tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny) w zależności od sytuacji klinicznej; 5) oznaczenie stężenia PSA i testosteronu. <p>4.2. Monitorowanie leczenia</p> <p>Zawsze w przypadku wskazań klinicznych:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) oznaczenie stężenia PSA co 3 miesiące, w przypadku zwiększenia stężenia, kolejne oznaczenia PSA w celu wykluczenia progresji
--	--	---

<p>krokowego powyżej 7 dni;</p> <ol style="list-style-type: none"> 4) niekontrolowane choroby układu sercowo-naczyniowego; 5) niekontrolowane nadciśnienie tętnicze; 6) rozpoznanie drobnokomórkowego raka stercza; 7) wcześniejsze leczenie enzalutamidem lub octanem abirateronu; 8) napady padaczkowe w wywiadzie lub inne opisane w wywiadzie czynniki predysponujące do ich wystąpienia. <p>2.4. Kryteria wyłączenia z programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na enzalutamid lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) progresja choroby w trakcie stosowania leku, definiowana według następujących kryteriów: <ol style="list-style-type: none"> a) Wystąpienie łącznie przynajmniej 2 z 3 następujących rodzajów progresji: <ul style="list-style-type: none"> • progresja kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> ▪ progresja bólu związana z koniecznością zastosowania przeciwbólowego leku opioidowego przez okres dłuższy niż 2 tygodnie lub ▪ wystąpienie SRE (skeletal related events – zdarzeń kostnych) lub ▪ pogorszenie sprawności pacjenta (wg. Klasyfikacji ECOG) do co najmniej stopnia 2, utrzymujące się min. 2 tygodnie • progresja PSA określona jako trzy kolejne wzrosty PSA, oznaczone w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej, przy nominalnej wartości stężenia PSA >2ng/ml. • progresja radiologiczna określona jako pojawienie się co najmniej dwóch nowych ognisk, potwierdzona badaniem obrazowym lub b) progresja zgodnie z kryteriami RECIST; 		<p>biochemicznej wykonywać co 28-30 dni;</p> <ol style="list-style-type: none"> 2) obrazowanie w zależności od badania wykonanego przy kwalifikacji; 3) inne badania w zależności od sytuacji klinicznej; 4) scyntygrafia po 6 miesiącach od włączenia do programu lub w przypadku stwierdzenia progresji klinicznej, na podstawie kryteriów zawartych w kryteriach progresji. <p>5. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego dichlorkiem radu Ra-223</p> <p>5.1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badania laboratoryjne wykonuje się maksymalnie na 2 tygodnie przed kwalifikacją do programu, badania obrazowe (z wyjątkiem scyntygrafii) na 2 miesiące przed kwalifikacją do programu, scyntyografię wykonuje się maksymalnie na 3 miesiące przed kwalifikacją pacjenta do programu. 2) w ramach kwalifikacji pacjenta do programu wykonuje się następujące badania: <ol style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi z rozmazem, b) oznaczenie stężenia PSA, c) oznaczenie w surowicy stężenia: bilirubiny, kreatyniny, fosfatasy alkalicznej, testosteronu, d) oznaczenie w surowicy aktywności transaminaz (AspAT, AlAT), 3) scyntygrafia kości, 4) tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy,
---	--	---

<p>3) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z wytycznymi zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego;</p> <p>4) rezygnacja świadczeniobiorcy.</p> <p>3. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego octanem abirateronu</p> <p>3.1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Do leczenia octanem abirateronu w ramach programu kwalifikują się chorzy na raka gruczołu krokowego:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoznanego histologicznie (dopuszczalne kwalifikowanie chorych, u których rozpoznanie ustalono w przeszłości cytologicznie, kiedy histologiczne badanie nie było standardem postępowania diagnostycznego); 2) stadium oporności na kastrację, określonym na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej); 3) z progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii z udziałem docetakselu, określoną na podstawie: <ol style="list-style-type: none"> a) trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi dwoma wzrostami o 50% wobec wartości wyjściowej (nadir), przy nominalnej wartości stężenia PSA >2 ng/ml lub b) wystąpienia objawów progresji zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych; 4) w stanie sprawności 0-1 według klasyfikacji WHO; 5) w wieku powyżej 18. roku życia. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Do programu kwalifikowani są również pacjenci dotychczas leczeni z zastosowaniem octanu abirateronu w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej, pod warunkiem, że zostali zakwalifikowani do leczenia w ramach chemioterapii niestandardowej przed 1 stycznia 2014 r. oraz przed rozpoczęciem leczenia nie spełniali kryteriów wyłączenia z programu.</p>		<p>5) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej.</p> <p>5.2. Monitorowanie leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) w ramach monitorowania leczenia w programie każdorazowo przed podaniem kolejnej dawki leku wykonuje się następujące badania: <ol style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi z rozmazem, b) oznaczenie w surowicy stężenia bilirubiny, kreatyniny, fosfatazy alkalicznej, c) oznaczenie w surowicy aktywności transaminaz (AspAT, AlAT), 2) oznaczenie stężenia PSA co 3 miesiące, w przypadku zwiększenia stężenia, kolejne oznaczenia PSA w celu wykluczenia progresji biochemicznej wykonywać co 28-30 dni; 3) po zakończeniu leczenia w programie, w okresie 4-8 tygodni od momentu podania ostatniej dawki leku, jednorazowo wykonuje się badania określone w pkt 1); 4) inne badania w razie wskazań klinicznych, zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego. <p>6. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością
---	--	---

<p>3.2. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.</p> <p>3.3. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa B lub C wg Child-Pugh); 3) aktywność aminotransferaz równa lub przekraczająca 2,5-krotną wartość górnego zakresu normy; 4) wcześniejsze stosowanie ketokonazolu z powodu raka gruczołu krokowego; 5) niekontrolowane choroby układu sercowo-naczyniowego; 6) wcześniejsze leczenie enzalutamidem lub octanem abirateronu. <p>3.4. Kryteria wyłączenia z programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na octan abirateronu lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) progresja choroby w trakcie stosowania leku, definiowana według następujących kryteriów: <ol style="list-style-type: none"> a) wystąpienie łącznie przynajmniej 2 z 3 następujących rodzajów progresji: <ul style="list-style-type: none"> • progresja kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> ▪ progresja bólu określona jako włączenie nowego opioidu na dłużej niż 2 tygodnie (nie dotyczy przypadków, gdy włączenie nowego opioidowego leku przeciwbólowego nastąpiło z powodu działań niepożądanych wywołanych przez lek dotychczas stosowany) lub ▪ wystąpienie SRE (skeletal related events - zdarzeń kostnych) lub ▪ utrzymujące się min. 2 tygodnie pogorszenie sprawności pacjenta do co najmniej stopnia 2 (wg klasyfikacji WHO); • progresja PSA określona jako trzy kolejne wzrosty PSA, oznaczone w 		<p>zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>
--	--	---

<p>co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej, przy nominalnej wartości stężenia PSA >2ng/ml,</p> <ul style="list-style-type: none"> • progresja radiologiczna określona jako pojawienie się co najmniej dwóch nowych ognisk, potwierdzona badaniem obrazowym, <p>lub</p> <p>b) progresja zgodnie z kryteriami RECIST;</p> <p>3) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z wytycznymi zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego;</p> <p>4) rezygnacja świadczeniobiorcy.</p> <p>4. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego enzalutamidem</p> <p>4.1. Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek: 18 lat i powyżej; 2) rozpoznanie histologiczne raka gruczołu krokowego; 3) stadium oporności na kastrację (stężenie testosteronu w surowicy wynoszące poniżej 50 ng/dl, tj. wynoszące mniej niż 1,7 nmol/l); 4) stan sprawności 0-1 według ECOG; 5) z progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii z udziałem docetakselu, określoną na podstawie: <ol style="list-style-type: none"> a) trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi dwoma wzrostami o 50% wobec wartości wyjściowej (nadir), przy nominalnej wartości stężenia PSA >2 ng/ml lub b) wystąpienia objawów progresji zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych; <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>4.2. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na enzalutamid lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 		
--	--	--

- 2) ciężka niewydolność nerek, ciężka niewydolność wątroby (klasa C wg skali Child – Pugh);
- 3) niekontrolowane choroby układu sercowo-naczyniowego;
- 4) wcześniejsze leczenie enzalutamidem lub octanem abirateronu;
- 5) napady padaczkowe w wywiadzie lub inne opisane w wywiadzie czynniki predysponujące do ich wystąpienia.

4.3. Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o zakończeniu leczenia świadczeniobiorcy w programie, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.

4.4. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na enzalutamid lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 2) progresja choroby w trakcie stosowania leku, definiowana według następujących kryteriów:
 - a) wystąpienie łącznie przynajmniej 2 z 3 następujących rodzajów progresji:
 - progresja kliniczna:
 - progresja bólu określona jako włączenie nowego opioidu na dłużej niż 2 tygodnie (nie dotyczy przypadków, gdy włączenie nowego opioidowego leku przeciwbólowego nastąpiło z powodu działań niepożądanych wywołanych przez lek dotychczas stosowany)
 - lub
 - wystąpienie SRE (skeletal related events - zdarzeń kostnych)
 - lub
 - utrzymujące się min. 2 tygodnie pogorszenie sprawności pacjenta do co najmniej stopnia 2 (wg klasyfikacji WHO);
 - progresja PSA określona jako trzy kolejne wzrosty PSA, oznaczone w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej, przy nominalnej wartości stężenia PSA >2ng/ml,

<ul style="list-style-type: none"> • progresja radiologiczna określona jako pojawienie się co najmniej dwóch nowych ognisk, potwierdzona badaniem obrazowym, <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> b) progresja zgodnie z kryteriami RECIST; <p>3) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z zaleceniami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego;</p> <p>4) rezygnacja świadczeniobiorcy.</p> <p>5. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego dichlorkiem radu Ra-223</p> <p>5.1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Do programu kwalifikuje się pacjentów spełniających łącznie następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) histologiczne lub cytologiczne rozpoznanie raka gruczołu krokowego; 2) kastracyjne stężenie testosteronu (poniżej 50 ng/dl) w wyniku prowadzonego farmakologicznego leczenia kastracyjnego (farmakologiczne leczenie kastracyjne powinno być kontynuowane) <p>lub</p> <p>po wykonanej kastracji chirurgicznej;</p> <p>3) progresja po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch linii leczenia systemowego (innych niż analogi LHRH) z powodu przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, w tym leczenie docetakselem ukończone co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia dichlorkiem radu-223. Jeśli pacjent przed rozpoczęciem leczenia dichlorkiem radu-223 przyjmował octan abirateronu z prednizonem/prednizolonem, należy zapewnić minimum 5 dniowy odstęp między podaniem ostatniej dawki octanu abirateronu z prednizonem/prednizolonem, a pierwszej dawki dichlorku radu-223.</p> <p>Dopuszcza się zastosowanie dichlorku radu-223 bez zastosowania wcześniejszych dwóch linii leczenia systemowego pod warunkiem braku możliwości zastosowania innej metody leczenia systemowego, co oznacza obecność przeciwwskazań</p>		
---	--	--

<p>medycznych;</p> <p>4) progresja nowotworu definiowana jest jako:</p> <p>a) wzrost stężenia PSA w kolejnych 3 badaniach wykonanych w co najmniej tygodniowych odstępach, w tym co najmniej dwoma wzrostami o 50% wobec wartości wyjściowej, która musi wynosić powyżej 2 ng/ml</p> <p>lub</p> <p>b) wystąpienie objawów progresji zmian w badaniach obrazowych;</p> <p>5) potwierdzenie w badaniu scyntygraficznym obecności co najmniej 6 przerzutów do kości;</p> <p>6) bóle kostne wymagające:</p> <p>a) stałego stosowania leków przeciwbólowych, w sposób zgodny z zasadami postępowania w leczeniu bólu pochodzenia nowotworowego, lub</p> <p>b) paliatywnej radioterapii, która została przeprowadzona w okresie nie więcej niż 12 tygodni przed zakwalifikowaniem do leczenia dichlorkiem radu-223;</p> <p>7) brak przerzutów do narządów trzewnych z wyjątkiem przerzutów do węzłów chłonnych o wymiarze mniejszym lub równym 3 cm w osi krótkiej;</p> <p>8) stan sprawności ogólnej 0-2 według ECOG;</p> <p>9) wiek pacjenta: 18 lat i powyżej;</p> <p>10) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:</p> <p>a) liczba płytek krwi większa lub równa $1,0 \times 10^5/\text{mm}^3$,</p> <p>b) bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa $1500/\text{mm}^3$,</p> <p>c) stężenie hemoglobiny większe lub równe 10,0 g/dl;</p> <p>11) stężenie bilirubiny mniejsze lub równe 1,5 GGN;</p> <p>12) aktywność AspAT i AlAT mniejsze lub równe 2,5 GGN;</p> <p>13) stężenie kreatyniny mniejsze lub równe 1,5 GGN;</p> <p>14) oczekiwany czas przeżycia dłuższy niż 6 miesięcy.</p> <p>5.2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie w programie obejmuje 6 podań</p>		
---	--	--

leku wykonywanych w odstępach 4 tygodni, chyba że w oparciu o kryteria zakończenia udziału w programie, określone w pkt 4.4., zostanie podjęta decyzja o wyłączeniu pacjenta z programu.

5.3. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu

Do programu nie kwalifikuje się pacjentów w przypadku wystąpienia co najmniej jednego z poniższych kryteriów:

- 1) współistnienie innego aktywnego nowotworu złośliwego (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry);
albo
wcześniejsze zachorowanie na jakikolwiek nowotwór złośliwy, o ile leczenie nie miało charakteru radykalnego lub miało charakter radykalny, ale nie uzyskano całkowitej remisji;
- 2) wystąpienie istotnych klinicznie działań niepożądanych spowodowanych chemioterapią, które nie ustępują w ciągu 4 tygodni od przerwania leczenia (z wyjątkiem utrzymującej się neuropatii);
- 3) leczenie z zastosowaniem strontu-89, samaru-153, renu-186 lub renu-188 w okresie 24 tygodni przed rozpoczęciem leczenia w ramach tego programu;
- 4) jednoczesne stosowanie innego systemowego leczenia przeciwnowotworowego z wyjątkiem farmakologicznego leczenia kastracyjnego (analog LHRH);
- 5) kompresja rdzenia kręgowego potwierdzona badaniem klinicznym lub badaniem rezonansu magnetycznego, wymagająca zaopatrzenia miejscowego lub radioterapii (leczenie dichlorkiem radu Ra-223 może zostać podjęte po skutecznym zakończeniu leczenia miejscowego);
- 6) obecność przerzutów do mózgu niekontrolowanych leczeniem miejscowym;
- 7) obecność co najmniej jednego z następujących schorzeń współistniejących:
 - a) niekontrolowana infekcja,
 - b) niewydolność serca w stopniu III lub IV NYHA,
 - c) choroba Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego,

<p>d) mielodysplazja szpiku;</p> <p>8) niepoddające się leczeniu nietrzymanie kału;</p> <p>9) obecność jakichkolwiek innych stanów lub schorzeń, które w opinii lekarza mogą stanowić przeciwwskazanie do zastosowania dichlorku radu Ra-223.</p> <p>5.4. Kryteria zakończenia udziału w programie</p> <p>Leczenie pacjenta w programie zostaje zakończone, jeżeli w trakcie tego leczenia wystąpi co najmniej jedno z następujących kryteriów:</p> <p>1) wystąpienie nieakceptowalnej toksyczności hematologicznej tj. neutropenii lub trombocytopenii w stopniu 3 lub 4 wg CTC, utrzymujące się pomimo podjętego leczenia objawowego przez okres powyżej 14 dni lub utrzymywanie się pomimo podjętego leczenia objawowego innej toksyczności w stopniu 4 wg CTC przez okres powyżej 7 dni;</p> <p>2) rozpoczęcie nowego leczenia z zastosowaniem innego preparatu radioizotopowego - z wyjątkiem zastosowania radioterapii paliatywnej na pojedyncze ogniska przerzutowe;</p> <p>3) progresja choroby definiowana jako: a) progresja PSA rozumiana jako postępujące zwiększenie stężenia PSA w kolejnych 3 badaniach wykonanych w co najmniej tygodniowych odstępach, z co najmniej dwoma wzrostami o 50% wobec wartości wyjściowej, która musi być większa 5 ng/ml oraz b) pogorszenie stanu sprawności ogólnej o co najmniej 2 stopnie wg ECOG w stosunku do wartości wyjściowej;</p> <p>4) niepoddające się leczeniu nietrzymanie kału;</p> <p>5) kompresja rdzenia kręgowego potwierdzona badaniem klinicznym lub badaniem rezonansu magnetycznego, która nie może zostać zaopatrzona miejscowo lub której zaopatrzenie wymagałoby opóźnienia podania kolejnej dawki leku o więcej niż 4 tygodnie;</p> <p>6) jakiegokolwiek inne poważne schorzenie,</p>		
---	--	--

które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwia kontynuację leczenia dichlorkiem radu Ra-223.		
--	--	--

Załącznik 3

KRYTERIA RECIST 1.1 dla zmian mierzalnych i niemierzalnych [114]

Kategorie odpowiedzi dla zmian mierzalnych	
CR (<i>ang. Complete Response</i>) – całkowita odpowiedź	Ustąpienie wszystkich zmian niemierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych < 10 mm
PR (<i>ang. Partial Response</i>) - Odpowiedź częściowa	Zmniejszenie sumy wymiarów zmian o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym
SD (<i>and. Stable Disease</i>) stabilizacja choroby	Suma wymiarów zmian niespełniająca kryteriów PR i PD
PD (<i>ang. Progressive Disease</i>) – progresja choroby)	Zwiększenie sumy wymiarów zmian o przynajmniej 20% i minimum o 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub pojawienie się nowej zmiany
Kategorie odpowiedzi dla zmian niemierzalnych	
CR (<i>ang. Complete Response</i>) – całkowita odpowiedź	Ustąpienie wszystkich zmian niemierzalnych, wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych < 10 mm, normalizacja markerów nowotworowych (gdy uwzględniane są w ocenie)
Nie-CR i nie-PD	Obecność zmian niemierzalnych i /lub utrzymywanie się podwyższonych stężeń markerów nowotworowych
PD (<i>ang. Progressive Disease</i>) – progresja choroby)	Pojawienie się nowej zmiany lub jednoznaczne zwiększenie zmian niemierzalnych

Załącznik 4 – Skala oceny stanu sprawności WHO/ ECOG (*ang. World Health Organization / Eastern Cooperative Oncology Group*) [115]

Stopień sprawności	Opis
0	Prawidłowa sprawność, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności bez ograniczeń
1	Obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy
2	Zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność spędzania w łóżku mniej niż połowy dnia
3	Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku ponad połowy dnia
4	Konieczność spędzania w łóżku całego dnia, konieczność stałej opieki z powodu choroby
5	Zgon

13. Piśmiennictwo

1. Objawy raka prostaty [Internet]. Dostępne na: <https://eurologia.pl/g/151,objawy-raka-prostaty>
2. Krajowy Rejestr Nowotworów [Internet]. Dostępne na: <http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-gruczolu-krokowego-c61>.
3. Prostate Cancer Statistics [Internet]. Dostępne na: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/prostate-cancer-statistics/>
4. Prostate. IARC. Globocan 2020 [Internet]. Dostępne na: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/27-Prostate-fact-sheet.pdf>
5. Czaderny G, Wysoka umieralność na nowotwory gruczołu krokowego w Polsce. Analiza przestrzenna, czasowa i strukturalna. Przegląd Epidemiologiczny. 2018;72(2):235–46.
6. Carioli G, Bertuccio P, Boffetta P, et al. European cancer mortality predictions for the year 2020 with a focus on prostate cancer. *Annals of Oncology*. maj 2020;31(5):650–8.
7. EAU Guidelines. <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>.
8. Brierley J, Gospodarowicz M, Wittekind C. TNM - Klasyfikacja nowotworów złośliwych. 8. wyd. Gdańsk: Via Medica; 2017.
9. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of Prostate Cancer among Men with a Prostate-Specific Antigen Level ≤ 4.0 ng per Milliliter. *N Engl J Med*. 27 maj 2004;350(22):2239–46.
10. Carter HB, Ferrucci L, Kettermann A, et al. Detection of Life-Threatening Prostate Cancer With Prostate-Specific Antigen Velocity During a Window of Curability. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1 listopad 2006;98(21):1521–7.
11. Milecki P. Kinetyka zmian stężenia swoistego antygenu dla prostaty (PSADT i PSAV) jako czynnik prognostyczny w raku stercza. *Współczesna Onkologia*. 2008;12(354–362).
12. D'Amico AV, Whittington R, S Malkowicz SB, et al. Biochemical Outcome After Radical Prostatectomy, External Beam Radiation Therapy, or Interstitial Radiation Therapy for Clinically Localized Prostate Cancer. *JAMA*. 16 wrzesień 1998;280(11):969.
13. Charlson Comorbidity Index (CCI) [Internet]. Dostępne na: <https://www.mdcalc.com/charlson-comorbidity-index-cci>
14. Kyriakopoulos CE, Chen Y-H, Carducci MA, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *JCO*. 10 kwiecień 2018;36(11):1080–7.
15. Zapatero A, Guerrero A, Maldonado X, et al. High-dose radiotherapy with short-term or long-term androgen deprivation in localised prostate cancer (DART01/05 GICOR): a randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. marzec 2015;16(3):320–7.
16. Bolla M, Maingon P, Carrie C, et al. Short Androgen Suppression and Radiation Dose Escalation for Intermediate- and High-Risk Localized Prostate Cancer: Results of EORTC Trial 22991. *JCO*. 20 maj 2016;34(15):1748–56.

17. Szliszka E. Nowa era terapii hormonalnej w raku gruczołu krokowego: abirateron i inne inhibitory CYP17. *Przegląd Urologiczny*. 2013;(4).
18. Huggins C, Hodges CV. Studies on Prostatic Cancer: I. The Effect of Castration, Of Estrogen and of Androgen Injection on Serum Phosphatases in Metastatic Carcinoma of the Prostate. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 1 lipiec 1972;22(4):232–40.
19. Schally AV, Arimura A, Kastin AJ, et al. Gonadotropin-Releasing Hormone: One Polypeptide Regulates Secretion of Luteinizing and Follicle-Stimulating Hormones. *Science*. 10 wrzesień 1971;173(4001):1036–8
20. Gravis G, Fizazi K, Joly F, 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. *The Lancet Oncology*. luty 2013;14(2):149–58.
21. James ND, Sydes MR, Clarke NW, 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. *The Lancet*. marzec 2016;387(10024):1163–77.
22. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S. Wytyczne postępowania u chorych na raka stercza Opracowane i przyjęte przez Polskie Towarzystwo Urologiczne. *Polskie Towarzystwo Urologiczne* [Internet]. 2011; Dostępne na: <https://www.pturol.org.pl/Image/files/Guidelines%20WYTYCZNE%20rak%20stercza.pdf>
23. Lin BJT, Chen K-K, Chen M-T, et al. The time for serum testosterone to reach castrate level after bilateral orchiectomy or oral estrogen in the management of metastatic prostatic cancer. *Urology*. czerwiec 1994;43(6):834–7.
24. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Firmagon. [Internet]. Dostępne na: [19. http://leki.urpl.gov.pl/files/Firmagon_80_120.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Firmagon_80_120.pdf)
25. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Flutamid. [Internet]. Dostępne na: http://leki.urpl.gov.pl/files/ApoFlutam_tablpowl_250mg.pdf
26. Tran C, Ouk S, Clegg NJ, et al. Development of a Second-Generation Antiandrogen for Treatment of Advanced Prostate Cancer. *Science*. 8 maj 2009;324(5928):787–90.
27. Żołnierek J, Enzalutamide in systemic treatment of prostate cancer. *Oncol Clin Pract* 2019;15(6):303-306.
28. Charakterystyka produktu leczniczego - Abirateron. [Internet]. Dostępne na: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161109136263/anx_136263_pl.pdf
29. Tosoian JJ, Gorin MA, Ross AE et al. Oligometastatic prostate cancer: definitions, clinical outcomes, and treatment considerations. *Nat Rev Urol*. styczeń 2017;14(1):15–25.
30. Gillessen S, Attard G, Beer TM, et al. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2019. *European Urology*. kwiecień 2020;77(4):508–47.
31. Huggins CB. Charles B. Huggins – Nobel Lecture. Endocrine-Induced Regression of Cancers. 13 grudzień 1966; Dostępne na: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1966/huggins/lecture/>
32. Program lekowy - leczenia raka stercza opornego na kastrację [Internet]. Dostępne na: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-onkologiczne>
33. Parker C, Castro E, Fizazi K, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Annals of Oncology*. wrzesień 2020;31(9):1119–34.

34. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, i in. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 12 kwiecień 2018;378(15):1408–18.
35. Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 28 czerwiec 2018;378(26):2465–74.
36. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, i in. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 28 marzec 2019;380(13):1235–46.
37. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 7 październik 2004;351(15):1502–12.
38. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *The Lancet Oncology.* luty 2015;16(2):152–60.
39. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. *N Engl J Med.* 31 lipiec 2014;371(5):424–33.
40. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. Cabot RC, Harris NL, Rosenberg ES, Shepard J-AO, Cort AM, Ebeling SH, i in., redaktorzy. *N Engl J Med.* 27 wrzesień 2012;367(13):1187–97.
41. Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *The Lancet Oncology.* październik 2012;13(10):983–92.
42. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Sipuleucel T. [Internet]. Dostępne na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/provenge-epar-product-information_pl.pdf
43. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Dichlorek radu-223. [Internet]. Dostępne na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xofigo-epar-product-information_pl.pdf
44. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *The Lancet.* październik 2010;376(9747):1147–54.
45. Maughan BL, Lubner B, Nadal R, Antonarakis ES. Comparing Sequencing of Abiraterone and Enzalutamide in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Retrospective Study: Comparing Sequencing of Abiraterone and Enzalutamide. *Prostate.* styczeń 2017;77(1):33–40.
46. de Wit R, de Bono J, Sternberg CN, Fizazi K, Tombal B, Wülfing C, i in. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 26 grudzień 2019;381(26):2506–18.
47. Mitsuzuka K, Arai Y. Metabolic changes in patients with prostate cancer during androgen deprivation therapy. *Int J Urol.* styczeń 2018;25(1):45–53.
48. Piotrowicz S. Powikłania metaboliczne związane z terapią hormonalną (androgen deprivation therapy – ADT) w leczeniu chorych na raka stercza. *Przeгляд Urologiczny.* 2014;1(83).
49. Jagielska B, Poniatowska G, Tałasiewicz K, et al. Powikłania ogólnoustrojowe leczenia hormonalnego chorych na raka gruczołu krokowego i raka piersi. *Nowotwory Journal of Oncology.* 2017;67:206–14.

50. Loprinzi CL, Dueck AC, Khoiratty BS, Barton DL, Jafar S, Rowland KM, i in. A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial of gabapentin in the management of hot flashes in men (N00CB). *Annals of Oncology*. marzec 2009;20(3):542–9.
51. Nelson AM, Gonzalez BD, Jim HSL, Cessna JM, Sutton SK, Small BJ, i in. Characteristics and predictors of fatigue among men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a controlled comparison. *Support Care Cancer*. październik 2016;24(10):4159–66.
52. White ID, Wilson J, Aslet P, et al. Development of UK guidance on the management of erectile dysfunction resulting from radical radiotherapy and androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Int J Clin Pract*. styczeń 2015;69(1):106–23.
53. Bryan, J. How bark from the Pacific yew tree improved the treatment of breast cancer. *The Pharmaceutical Journal* (2011);287, 369
54. Charakterystyka Produktu Leczniczego- Docetaksel. [Internet]. Dostępne na: http://chpl.com.pl/data_files/2011-11-24_docetaxel_pharmaki_generics_20_mg_0.5_ml_spc_final_15112011.pdf
55. Charakterystyka Produktu Leczniczego-Enzalutamid. [Internet]. Dostępne na: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161212136636/anx_136636_pl.pdf
56. Charakterystyka Produktu Leczniczego Dichlorek Radu. [Internet]. Dostępne na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xofigo-epar-product-information_pl.pdf
57. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. luty 2019;10(1):207–17
58. Sánchez-Torralvo FJ, Ruiz-García I, Contreras-Bolívar V, González-Almendros I, Ruiz-Vico M, Abuín-Fernández J, i in. CT-Determined Sarcopenia in GLIM-Defined Malnutrition and Prediction of 6-Month Mortality in Cancer Inpatients. *Nutrients*. 30 lipiec 2021;13(8):2647.
59. Rosenberg IH. Sarcopenia: Origins and Clinical Relevance. *The Journal of Nutrition*. 1 maj 1997;127(5):990S-991S.
60. Chumlea WmC, Cesari M, Evans WJ, et al. International working group on Sarcopenia. *J Nutr Health Aging*. czerwiec 2011;15(6):450–5.
61. Krzysińska-Siemaszko R, Wytyczne do diagnozowania niewydolności mięśni. *Geriatrics* 12, 227–234 (2018). Sarkopenia 2018 -zaktualizowane kryteria diagnostyczne do diagnozowania niewydolności mięśni. *Geriatrics*. 2018;12(12):227–34.
62. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing*. 1 styczeń 2019;48(1):16–31.
63. Phu S, Vogrin S, Zanker J, Bani Hassan E, Al Saedi A, Duque G. Agreement Between Initial and Revised European Working Group on Sarcopenia in Older People Definitions. *Journal of the American Medical Directors Association*. marzec 2019;20(3):382-383.e1.
64. Morley JE, Cao L. Rapid screening for sarcopenia: Editorial. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. grudzień 2015;6(4):312–4.
65. Tosato M, Marzetti E, Cesari M, et al. Measurement of muscle mass in sarcopenia: from imaging to biochemical markers. *Aging Clin Exp Res*. luty 2017;29(1):19–27.
66. Yip C, Dinkel C, Mahajan A, et al. Imaging body composition in cancer patients: visceral obesity, sarcopenia and sarcopenic obesity may impact on clinical outcome. *Insights Imaging*. sierpień 2015;6(4):489–97.
67. Czerwiński E., Densytometria. Badanie gęstości kości. Krakowskie Centrum Medyczne [Internet]. Dostępne na: http://www.kcm.pl/wp-content/uploads/2016/01/A.6.1_Densytometria-pacjent-29-PORADNIA-2015.11.07ec.pdf

68. Marra M, Sammarco R, De Lorenzo A, et al. Assessment of Body Composition in Health and Disease Using Bioelectrical Impedance Analysis (BIA) and Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DXA): A Critical Overview. *Contrast Media & Molecular Imaging*. 29 maj 2019;2019:1–9.
69. Skład Ciała [Internet]. Dostępne na: <http://www.la.awf.poznan.pl/index.php/laboratorium/sklad-ciala>
70. VanderWalde A, Hurria A,. Starzenie się i osteoporoza w przebiegu nowotworów. *Onkologia po Dyplomie*. 2011;8(6).
71. Strzelecki A, Ciecchanowicz R, Zdrojewski Z,. Sarkopenia wieku podeszłego. 2011;19(3–4):134–45.
72. Lewitt A, Mądro E, Krupienicz A,. Podstawy teoretyczne i zastosowania analizy impedancji bioelektrycznej (BIA). *Endokrynol Otył Zab Przem Mat*. 2007;2(4):79–84.
73. Kusy, K. Zieliński, J. Skład ciała w świetle metod BIA i DXA. Zakład Lekkiej Atletyki i Przygotowania Motorycznego AWF Poznań. [Internet]. Dostępne na: <https://docplayer.pl/71411254-Krzysztof-kusy-jacek-zielinski-zaklad-lekkiej-atletyki-i-przygotowania-motorycznego-awf-poznan.html>
74. Contactless 3D Body Body Scan with Fit 3D [Internet]. Dostępne na: <https://fit3d.com/product>
75. Prado CMM, Baracos VE, McCargar LJ, et al Sarcopenia as a Determinant of Chemotherapy Toxicity and Time to Tumor Progression in Metastatic Breast Cancer Patients Receiving Capecitabine Treatment. *Clin Cancer Res*. 15 kwiecień 2009;15(8):2920–6.
76. Budzik G, Dziubek T. Turek, P,. Podstawowe czynniki wpływające na jakość obrazów tomograficznych. *Problemy Nauk Stosowanych* 3, 077 – 084 (2015). *Problemy Nauk Stosowanych*. 2015;(3):077–84.
77. van der Werf A, Langius JAE, de van der Schueren MAE, et al. Percentiles for skeletal muscle index, area and radiation attenuation based on computed tomography imaging in a healthy Caucasian population. *Eur J Clin Nutr*. luty 2018;72(2):288–96.
78. Xiao J, Caan BJ, Cespedes F EM, et al. The association of medical and demographic characteristics with sarcopenia and low muscle radiodensity in patients with nonmetastatic colorectal cancer. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1 marzec 2019;109(3):615–25.
79. Nipp RD, Fuchs G, El-Jawahri A, et al. Sarcopenia Is Associated with Quality of Life and Depression in Patients with Advanced Cancer. *The Oncol*. styczeń 2018;23(1):97–104.
80. Mullie L, Afilalo J, CoreSlicer: a web toolkit for analytic morphomics. *BMC Med Imaging* (2019);19(15).
81. Shachar SS, Williams GR, Muss HB, et al. Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: A meta-analysis and systematic review. *European Journal of Cancer*. kwiecień 2016;57:58–67.
82. Lee JS, Kim YS, Kim EY, et al. Prognostic significance of CT-determined sarcopenia in patients with advanced gastric cancer. *Bianchi C*, redaktor. *PLoS ONE*. 20 sierpień 2018;13(8):e0202700.
83. Pruszyński B, Cieszanowski A,. *Radiologia. Diagnostyka obrazowa RTG TK USG I MR.*, 3. wyd. PZWL Wydawnictwo Lekarskie; 2014. 754 s.
84. Caan BJ, Cespedes Feliciano EM, Prado CM, et al. Association of Muscle and Adiposity Measured by Computed Tomography With Survival in Patients With Nonmetastatic Breast Cancer. *JAMA Oncol*. 1 czerwiec 2018;4(6):798.
85. Rodwell V, Bender A, Botham K,. *Biochemia Harpera*. 7. wyd. PZWL Wydawnictwo Lekarskie; 2018.
86. Handelsman DJ, Hirschberg AL, Bermon S. Circulating Testosterone as the Hormonal Basis of Sex Differences in Athletic Performance. *Endocrine Reviews*. 1 październik 2018;39(5):803–29.

87. Rabijewski M. Leczenie hipogonadyzmu u mężczyzn w wieku rozrodczym. *Przegląd Urologiczny*. 2015;2(90).
88. Rabijewski M, Hipogonadyzm u mężczyzn. [Internet]. 2011. Dostępne na: [file:///C:/Users/HP/Downloads/10.3_Hipogonadyzm%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/HP/Downloads/10.3_Hipogonadyzm%20(1).pdf)
89. Rey RA, Grinspon RP, Gottlieb S, et al. Male hypogonadism: an extended classification based on a developmental, endocrine physiology-based approach. *Andrology*. styczeń 2013;1(1):3–16.
90. De Lorenzo A, Noce A, Moriconi E, et al. MOSH Syndrome (Male Obesity Secondary Hypogonadism): Clinical Assessment and Possible Therapeutic Approaches. *Nutrients*. 12 kwiecień 2018;10(4):474.
91. Basualto-Alarcón C, Jorquera G, Altamirano F, et al. Testosterone Signals through mTOR and Androgen Receptor to Induce Muscle Hypertrophy. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. wrzesień 2013;45(9):1712–20.
92. Brown JC, Cespedes Feliciano EM, Caan BJ. The evolution of body composition in oncology-epidemiology, clinical trials, and the future of patient care: facts and numbers: Editorial. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. grudzień 2018;9(7):1200–8.
93. Owen PJ, Daly RM, Livingston PM, et al.. Lifestyle guidelines for managing adverse effects on bone health and body composition in men treated with androgen deprivation therapy for prostate cancer: an update. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. czerwiec 2017;20(2):137–45.
94. Smith MR, Saad F, Egerdie B, et al. Sarcopenia During Androgen-Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *JCO*. 10 wrzesień 2012;30(26):3271–6.
95. Chang D, Joseph DJ, Ebert MA, et al. Effect of androgen deprivation therapy on muscle attenuation in men with prostate cancer: Androgen deprivation muscle attenuation. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*. kwiecień 2014;58(2):223–8.
96. Hashimoto K, Tabata H, Shindo T, et al. Serum testosterone level is a useful biomarker for determining the optimal treatment for castration-resistant prostate cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. lipiec 2019;37(7):485–91.
97. Sakamoto S, Maimaiti M, Xu M, et al. Higher Serum Testosterone Levels Associated with Favorable Prognosis in Enzalutamide- and Abiraterone-Treated Castration-Resistant Prostate Cancer. *JCM*. 11 kwiecień 2019;8(4):489.
98. Ramalingam S, Sermer DJ, Gupta R, et al. Changes in skeletal muscle cross sectional area (CSA) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) treated with enzalutamide (ENZ). *JCO*. 20 maj 2016;34(15_suppl):e16601–e16601.
99. Kłęk S, Leczenie Żywieniowe w Onkologii. 1. wyd. Warszawa: PZWL Wydawnictwo Lekarskie; 2020.
100. Yin, X. et al. Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Medicine* 95, e2544 (2016).
101. Howard, R., Kanetsky, P. A. & Egan, K. M. Exploring the prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in cancer. *Scientific Reports* 9, 19673 (2019).
102. Castro, E., Lozano, R. & Olmos, D. Neutrophil to lymphocyte ratio: another drop in the ocean of CRPC biomarkers? *Annals of Oncology* 26, 622–623 (2015).
103. Donate-Moreno, M. J. et al. Inflammatory markers as prognostic factors in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Actas Urológicas Españolas (English Edition)* 44, 692–700 (2020)
104. Aleksandra Kapala. *Praktyczny Przewodnik po ONS*. (Scientifica, 2015).
105. Cederholm, T. et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 10, 207–217 (2019).
106. Van den Broeck T, van den Bergh RCN, Briers E, et al. Biochemical Recurrence in Prostate Cancer: The European Association of Urology Prostate Cancer Guidelines Panel Recommendations. *European Urology Focus*. marzec 2020;6(2):231–4.

107. ASTRO/AUA Guideline on Adjuvant and Salvage Radiation Therapy After Prostatectomy [Internet]. Dostępne na: <https://www.astro.org/Patient-Care-and-Research/Clinical-Practice-Statements/ASTRO-39;s-guideline-on-adjuvant-and-salvage-RT-af>
108. NCCN Guidelines Prostate Cancer [Internet]. Dostępne na: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf
109. Scher HI, et al. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *JCO* 34, 1402–1418 (2016).
110. Martin, L. et al. Cancer Cachexia in the Age of Obesity: Skeletal Muscle Depletion Is a Powerful Prognostic Factor, Independent of Body Mass Index. *JCO* 31, 1539–1547 (2013).
111. Sánchez-Torralvo, F. J. *et al.* CT-Determined Sarcopenia in GLIM-Defined Malnutrition and Prediction of 6-Month Mortality in Cancer Inpatients. *Nutrients* 13, 2647 (2021).
112. Baracos VE, Arribas L. Sarcopenic obesity: hidden muscle wasting and its impact for survival and complications of cancer therapy. *Annals of Oncology*. luty 2018;29:ii1–9.
113. Prado, C. M., Cushen, S. J., Orsso, C. E. et al. Sarcopenia and cachexia in the era of obesity: clinical and nutritional impact. *Proc. Nutr. Soc.* 75, 188–198 (2016).
114. Płużański A. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1. *Nowotwory Journal of Oncology*. 2014;64(Nowotwory. 4).
115. Borkowski T, Krzakowski M, Potemski P, et al. *Via Medica. Onkologia kliniczna*. T. 2 T. 2. Gdańsk: Via Medica; 2015.
116. Miyake H, Matsushita Y, Watanabe H, et al. Prognostic Significance of Time to Castration Resistance in Patients With Metastatic Castration-sensitive Prostate Cancer. *Anticancer Res.* marzec 2019;39(3):1391–6.
117. Illa P, Tomiskova M, Skrickova J. Nutritional Risk Screening Predicts Tumor Response in Lung Cancer Patients. *Journal of the American College of Nutrition*. 3 wrzesień 2015;34(5):425–9.
118. Li Y-F, Nie R-C, Wu T, et al. Prognostic Value of the Nutritional Risk Screening 2002 Scale in Metastatic Gastric Cancer: A Large-Scale Cohort Study. *J Cancer*. 2019;10(1):112–9.
119. Zarządzenia Prezesa NFZ [Internet]. Dostępne na: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-322008dsoz,3264.html>
120. NRS 2002 medcalc [Internet]. Dostępne na: <https://www.mdcalc.com/nutrition-risk-screening-2002-nrs-2002>
121. Bolkun L, Kloczko J., Anemia in cancer patients. *Acta Haematologica Polonica*. 2021;52(4):397–401.
122. Dai D, Han S, Li L, et al. Anemia is associated with poor outcomes of metastatic castration-resistant prostate cancer, a systematic review and meta-analysis. *Am J Transl Res*. 2018;10(12):3877–86.
123. Donate-Moreno MJ, Lorenzo-Sánchez MV, Díaz de Mera-Sánchez M, et al. Inflammatory markers as prognostic factors in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Actas Urológicas Españolas, English Edition*. 2020;44(10):692–700.
124. Baracos VE, Arribas L. Sarcopenic obesity: hidden muscle wasting and its impact for survival and complications of cancer therapy. *Annals of Oncology*. luty 2018;29:ii1–9.
125. Anjanappa M, Corden M, Green A, et al. Sarcopenia in cancer: Risking more than muscle loss. *Technical Innovations & Patient Support in Radiation Oncology*. grudzień 2020;16:50–7.

126. Stangl-Kremser J, Suarez-Ibarrola R, Andrea D, et al. Assessment of body composition in the advanced stage of castration-resistant prostate cancer: special focus on sarcopenia. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* czerwiec 2020;23(2):309–15.
127. Ohtaka A, Aoki H, Nagata M, et al. Sarcopenia is a poor prognostic factor of castration-resistant prostate cancer treated with docetaxel therapy. *Prostate International.* marzec 2019;7(1):9–14.
128. Ebadi M, Martin L, Gosh S, et al. Subcutaneous adiposity is an independent predictor of mortality in cancer patients. *Br J Cancer.* czerwiec 2017;117(1):148–55.
129. Beer TM, Tangen CM, Bland LB, et al. Prognostic value of anaemia in newly diagnosed metastatic prostate cancer. A Multivariate Analysis of Southwest Oncology Group Study. 8894. *Journal of Urology.* grudzień 2004;172(6 Part 1):2213–7.
130. Hamilton EJ, Gianatti E, Strauss BJ, et al. Increase in visceral and subcutaneous abdominal fat in men with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy: Increase in visceral fat secondary to androgen deprivation therapy. *Clinical Endocrinology.* marzec 2011;74(3):377–83.
131. Fujiwara N, Nakagawa H, Kudo Y, et al. Sarcopenia, intramuscular fat deposition, and visceral adiposity independently predict the outcomes of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology.* lipiec 2015;63(1):131–40.