

**Jakub Żołnierek**

Klinika Onkologiczna, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

# Enzalutamid w leczeniu systemowym raka gruczołu krokowego opornego na kastrację

Enzalutamide in treatment of castrate-resistant prostate cancer

**Adres do korespondencji:**

Dr n. med. Jakub Żołnierek  
 Klinika Onkologiczna, Centrum Onkologii  
 — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie  
 ul. Wawelska 15, 02-061 Warszawa  
 e-mail: qbazolnier@wp.pl

**STRESZCZENIE**

Rak gruczołu krokowego to jeden z najczęstszych nowotworów u mężczyzn. Poważnym problemem klinicznym jest jego specyficzna ewolucja w kierunku postaci opornej na kastrację (CRPC).

Postęp w dziedzinie biologii molekularnej pozwolił ustalić, że szlak sygnałowy zależny od receptora androgenowego (AR) nadal odgrywa kluczową rolę w CRPC. Enzalutamid jest pierwszym antyandrogenem wpływającym na mechanizm progresji guza zależnej od amplifikacji genu kodującego *AR* i/lub jego nadekspresji. Na kongresie ASCO GU 2014 zaprezentowano wyniki badania III fazy PREVAIL oceniającego enzalutamid w populacji chorych z rozsiałym CRPC nieleczonych uprzednio docetakselem. Dokumentują one znamienne wyższość enzalutamidu nad placebo w odniesieniu do wszystkich analizowanych punktów końcowych.

Enzalutamid jest jedynym lekiem, który znamienne poprawia rokowanie (OS) chorych z CRPC uprzednio nieleczonych docetakselem.

**Słowa kluczowe:** oporny na kastrację rak gruczołu krokowego, receptor androgenowy, enzalutamid

**ABSTRACT**

Prostate cancer is one of the most common tumours in men. Castrate resistance of prostate cancer (CRPC) is a serious clinical problem.

Progress in the field of molecular biology enabled identification of the crucial role of signal transduction pathway dependent on the androgen receptor (AR) in CRPC. Enzalutamide is the first anti-androgen that interferes with mechanism of progression related to *AR* gene amplification and/or AR over-expression. The results of PREVAIL — phase 3 trial in population of men with metastatic CRPC not previously exposed to docetaxel were presented on ASCO GU 2014. These data prove significant advantage of enzalutamide use over placebo in regards to all study end-points.

Enzalutamide is the only drug that prolongs survival in men with CRPC not previously treated with docetaxel.

**Key words:** castrate-resistant prostate cancer, androgen receptor, enzalutamide

Onkol. Prak. Klin. 2014; 10, 3: 148–151

Onkologia w Praktyce Klinicznej  
 2014, tom 10, nr 3, 148–151  
 Copyright © 2014 Via Medica  
 ISSN 1734-3542  
 www.opk.viamedica.pl

**Wstęp**

Rak gruczołu krokowego to jeden z najczęściej rozpoznawanych nowotworów. Stanowi jedną z głównych przyczyn przedwczesnych zgonów mężczyzn. Wraz ze starzeniem się społeczeństwa przy współczesnym stylu

życia zapadalność na raka gruczołu krokowego rośnie. Jednocześnie dzięki skutecznym metodom leczenia śmiertelność spowodowana tą chorobą nie wzrasta. Poważnym problemem klinicznym związanym z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego jest jego ewolucja w kierunku oporności na leczenie hormonalne — obec-

nie określana mianem oporności na kastrację (CRPC, *castration-resistant prostate cancer*).

To etap choroby będący specyficznym następstwem przemian molekularnych, na którym postęp nowotworu dokonuje się pomimo skutecznego hamowania syntezy męskich hormonów płciowych (stężenie testosteronu < 50 ng/dl lub 1,7 nmol/l). Przemiany te to między innymi amplifikacja genu kodującego i/lub nadekspresja receptorów androgenowych w komórkach raka gruczołu krokowego, zmiany w strukturze receptora prowadzące do jego zwiększonej aktywności (po pobudzeniu przez fizjologiczne, ale i niespecyficzne ligandy). To także zdolność do konwersji hormonów produkowanych w nadnerczach lub produkcji testosteronu i jego metabolitów *de novo* w obrębie tkanki guza z następowym lokalnym pobudzeniem autokrynnym [1].

## Enzalutamid

Postęp w dziedzinie biologii molekularnej raka gruczołu krokowego pozwolił ustalić, że szlak sygnałowy zależny od receptora androgenowego (AR, *androgen receptor*) nadal odgrywa kluczową rolę w postępie choroby odpornej na kastrację. Enzalutamid jest pierwszym lekiem o aktywności antyandrogenu zaprojektowanym tak, by umożliwić obejście mechanizmu progresji guza zależnego od wspomnianej amplifikacji genu kodującego AR lub jego nadekspresji. Mechanizm działania leku polega na hamowaniu pełnowymiarowej cząsteczki receptora AR, upośledzeniu jej translokacji z cytoplazmy do jądra komórkowego i hamowaniu aktywności transkrypcyjnej poprzez modulowanie wzajemnej interakcji AR i molekuł koregulatorowych w obszarach promotorowych genów zależnych od AR.

W pierwszym z przeprowadzonych badań III fazy z zastosowaniem enzalutamidu oceniono skuteczność leku w populacji chorych na rozsiały CRPC (mCRPC, *metastatic CRPC*) uprzednio leczonych docetakselam (AFFIRM) [2]. Pierwszorzędownym punktem końcowym tego kontrolowanego placebo badania była ocena wpływu leku na czas całkowitego przeżycia chorych (OS, *overall survival*). Mediana OS dla enzalutamidu wyniosła 18,4 miesiąca [95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) 17,3 — nie osiągnięto górnej granicy przedziału] i była znamienne większa w porównaniu z medianą stwierdzoną w ramieniu kontrolnym badania — 13,6 miesiąca [95% CI 11,3–15,8 miesiąca, iloraz hazardu (HR, *hazard ratio*) 0,63; 95% CI 0,53–0,75]. Znamienne wyższość enzalutamidu nad placebo dowiedziono także w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych, to jest odsetka chorych ze zmniejszeniem stężenia swoistego antygenu gruczołu krokowego (PSA, *prostate specific antigen*) w surowicy  $\geq 50\%$  wynoszącego 54% (wobec 2% w grupie kontrolnej); odsetka

odpowiedzi obiektywnych zmian przerzutowych do tkanek miękkich — 29% wobec 4%); czasu do progresji biochemicznej (8,3 wobec 3,0 miesiąca); czasu wolnego od radiologicznych cech progresji (rPFS, *radiographic progression-free survival*) (8,3 wobec 2,9 miesiąca); czasu do pierwszego zdarzenia kostnego (16,7 wobec 13,3 miesiąca).

## PREVAIL

Na tegorocznym kongresie Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej poświęconym nowotworom układu moczowo-płciowego (ASCO GU) zaprezentowano wyniki międzynarodowego, wielośrodkowego, prospektywnego badania III fazy PREVAIL [3] oceniającego wpływ enzalutamidu na OS oraz rPFS choroby nowotworowej (pierwszorzędowne punkty końcowe) w populacji 1717 chorych z mCRPC niepoddawanych wcześniejszej chemioterapii.

Bezobjawowi lub skąpoobjawowi chorzy zostali losowo przydzieleni (randomizacja 1:1) do grupy otrzymującej dobową dawkę 160 mg enzalutamidu lub placebo. Równoległe stosowanie kortykosteroidów było możliwe, choć niewymagane (ostatecznie ok. 4% chorych w obu ramionach badania wyjściowo otrzymywało te leki). Chorych włączano do badania przez okres 2 lat — od września 2010 roku do września 2012 roku. Wśród nich dominowali chorzy rasy białej (> 76% w obu ramionach badania), w bardzo dobrym stanie sprawności ogólnej [Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 u 67–69% populacji], z medianą wieku 71–72 lata (zakres 42–93 lata) i z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego o wyższym stopniu złośliwości histologicznej — w skali Gleasona  $\geq 8$  u 50,6% i 52,4% odpowiednio w grupie otrzymującej enzalutamid i placebo. Średnie wyjściowe stężenia PSA wynosiły w ramieniu badanym 54 ng/ml, a w ramieniu kontrolnym 44 ng/ml. W grupie otrzymującej enzalutamid przerzuty do kośćca stwierdzano wyjściowo u 85% chorych, w tkankach miękkich u 59,3%, a w narządach mięsnych (wątroba i/lub płuca) u 11,2%, podczas gdy analogiczny udział procentowy tych lokalizacji przerzutów w grupie placebo wyniósł odpowiednio 81,7%, 59,6% i 12,5%.

Protokół badania zakładał skumulowany dwustronny błąd alfa 0,05; przeprowadzenie okresowej oceny OS po około 516 zdarzeniach (67% wszystkich) jednocześnie z ostateczną analizą rPFS (po zgłoszeniu 410 zdarzeń). Końcowa ocena OS miała nastąpić po zaraportowaniu 765 zdarzeń. Niemniej już po przeprowadzeniu pierwszej analizy okresowej badanie przerwano. Powodem było stwierdzenie znamiennej różnicy w przeżyciu pomiędzy ramionami badania [zmniejszenie ryzyka zgonu o 30% (HR 0,70; 95% CI 0,59–0,83;  $p = 0,0001$ ) oraz zmniejszenie ryzyka progresji radiologicznej o 81% (HR 0,19;

95% CI 0,15–0,23;  $p = 0,0001$ ] na korzyść chorych leczonych enzalutamidem. W momencie przerwania badania, po średnim czasie obserwacji pod kątem przeżycia wynoszącym około 22 miesięcy, szacowana mediana OS wynosiła 32,4 miesiąca (95% CI, 31,5 — nie osiągnięto górnej granicy przedziału) wobec 30,2 miesiąca (95% CI, 28 — nie osiągnięto górnej granicy przedziału) w grupie otrzymującej placebo. Analiza podgrup wykazała, że znamienne korzyść OS uzyskano w każdej subpopulacji oprócz mieszkańców Ameryki Północnej oraz chorych z obecnością przerzutów w narządach mięsnych (wątroba i/lub płuca).

Jednocześnie nie osiągnięto mediany rPFS dla enzalutamidu (95% CI 13,8 — nie osiągnięto górnej granicy przedziału), podczas gdy dla placebo wyniosła ona 3,9 miesiąca (95% CI 3,7–5,4). W analizie podgrup korzyść względem rPFS obserwowano w sposób wysoce znamienne statystycznie w każdej z ocenianych subpopulacji ( $HR < 0,5$ ). Średni czas trwania leczenia (prowadzonego do progresji choroby nowotworowej, śmierci, nietolerowanej toksyczności lub wycofania zgody chorego na udział w badaniu) był w grupie otrzymujących enzalutamid ponad 3-krotnie dłuższy niż w ramieniu kontrolnym (16,6 wobec 4,6 miesiąca). W momencie odcięcia danych 42,1% chorych otrzymujących lek oraz 7,2% chorych w grupie placebo pozostawało w badaniu.

Punktami drugorzędowymi badania były: ocena odsetka obiektywnych odpowiedzi (ORR, *objective response rate*), w tym odsetek całkowitych (CR, *complete response*) i częściowych remisji (PR, *partial response*), mediana czasu do progresji PSA (TTP PSA, *time to PSA progression*), czas do pogorszenia jakości życia (ocenianej za pomocą ankiety FACT-P — *Functional Assessment of Cancer Therapy — Prostate*) oraz odsetki potwierdzonych odpowiedzi biochemicznych (*confirmed PSA response rates*) w postaci zmniejszenia stężenia PSA o  $\geq 50\%$  i  $\geq 90\%$  w stosunku do wartości stwierdzonych wyjściowo.

W odniesieniu do powyższych punktów końcowych ustalono, że ocena obiektywnych odpowiedzi (OR, *objective response*), ze względu na obecność mierzalnych zmian w tkankach miękkich, możliwa jest u 396 z 872 chorych otrzymujących badany lek oraz 381 spośród 845 chorych włączonych do ramienia kontrolnego. Odsetek obiektywnych odpowiedzi (według skali i definicji RECIST) wyniósł 58,8% oraz 5,0% odpowiednio dla grup otrzymujących enzalutamid i placebo ( $p < 0,0001$ ). W grupach tych uzyskano też 19,7% wobec 1% oraz 39,1% wobec 3,9% odpowiednio całkowitych i częściowych odpowiedzi na leczenie. Czas do progresji PSA dla leku badanego wyniósł 11,2 miesiąca wobec 2,8 miesiąca wśród osób otrzymujących placebo ( $HR 0,17$ ,  $p < 0,0001$ ), a odsetek potwierdzonych odpowiedzi biochemicznych (spadek stężenia PSA  $\geq 50\%$  i  $\geq 90\%$  w stosunku do wartości wyjściowych) 78,0% i 46,8%

w grupie otrzymującej enzalutamid oraz 3,5% i 1,2% w ramieniu placebo ( $p < 0,0001$ ). Powyższe parametry świadczą o możliwości odroczenia decyzji o podjęciu leczenia systemowego z zastosowaniem chemioterapii o 17 miesięcy.

Enzalutamid okazał się lekiem dobrze tolerowanym i bezpiecznym. Działania niepożądane odnotowywano w trakcie leczenia często (u 96,9% chorych otrzymujących lek oraz 93,2% chorych z ramienia kontrolnego), niemniej u odpowiednio 42,9% i 37,1% oraz 32% i 26,8% sklasyfikowano je jako zdarzenia o wyższym stopniu natężenia ( $G \geq 3$ ) lub poważne. Jednocześnie średni czas do wystąpienia zdarzenia w stopniu nasilenia  $G \geq 3$  w przypadku enzalutamidu był niemal 2-krotnie dłuższy w porównaniu z placebo (22,3 wobec 13,3 miesiąca), przy czym tylko u odpowiednio 5,6% i 6,0% działania niepożądane stanowiły przyczynę przerwania leczenia, a u 4,2% i 3,8% były przyczyną śmierci.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi leku badanego były: uczucie osłabienia ogólnego (35,6%), bóle pleców (27%), zaparcia (22,2%), bóle stawowe (20,3%), nadciśnienie tętnicze (13,4%), zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej w surowicy krwi (0,9%). Sklasyfikowane jako kardiologiczne — działania niepożądane odnotowano u 10,1% chorych (7,8% w grupie otrzymującej placebo). Podkreślenia wymaga fakt, iż w badaniu PREVAIL nie wystąpiły opisywane wcześniej (badanie AFFIRM) i podnoszone jako zagrożenie związane ze stosowaniem leku drgawki. Czas do pogorszenia jakości życia (mierzony za pomocą ankiety FACT-P) był 2-krotnie dłuższy dla leku badanego (11,3 wobec 5,6 miesiąca w grupie kontrolnej).

Na podstawie powyższych danych lek uznano za skuteczny w odniesieniu do zastosowanych miar efektywności oraz bezpieczeństwa.

## Podsumowanie

Chociaż CRPC pozostaje chorobą nieuleczalną, to ostatnie lata przyniosły przełom w leczeniu tej choroby.

Przeprowadzone prospektywne badania kliniczne wskazują kilka leków, które w sposób istotny klinicznie i statystycznie przekładają się na wydłużenie OS, PFS, progresji biochemicznej i/lub radiologicznej (rPFS) oraz poprawę jakości życia osób leczonych.

Jako pierwsze zarejestrowano leki cytotoksyczne z grupy taksanów: docetaksel (badanie TAX 327) [4] oraz kabazytaksel (badanie TROPIC) [5]. Przez lata docetaksel dominował w praktyce klinicznej, pozostając najskuteczniejszą formą leczenia CRPC. Niemniej problemem związanym z chemioterapią, zwłaszcza kabazytaksem, pozostaje jej toksyczność.

Ostatnie lata to intensywne badania nad zastosowaniem szerepionek przeciwnowotworowych i innych

strategii potencjalizacji działania układu odpornościowego w zwalczaniu tej choroby. Aktualnie znane są tylko wyniki jednego prospektywnego badania III fazy w tej grupie leków — badania IMPACT [6] z zastosowaniem sipuleucelu T w grupie 512 skąpoobjawowych lub bezobjawowych chorych z progresją mCRPC. Lek istotnie wydłużył OS, pozostając bez wpływu na PFS. Niemniej stosowanie sipuleucelu T w warunkach polskich nie jest możliwe, głównie z powodu złożoności procedury przygotowania leku. Ponadto wydaje się, że immunoterapia jako taka rezerwowana jest do leczenia osób z bezobjawową (klinicznie) progresją biochemiczną raka gruczołu krokowego, czyli osób, u których dysponujemy czasem koniecznym na wygenerowanie odpowiedzi klonalnej.

Z praktycznego punktu widzenia najważniejszym lekiem ukierunkowanym molekularnie w leczeniu CRPC w Polsce jest octan abirateronu, który w badaniu COU-AA-301 (po docetakselu) wykazał znamienne poprawę OS i PFS, a w badaniu i COU-AA-302 (przed docetakselem) znamienne poprawę PFS i nieznamienne zwiększenie mediany OS.

Enzalutamid jest obecnie na podobnym etapie prób klinicznych. Wyniki pośrednich porównań i analiz [7] stwierdzają równoważność leków w odniesieniu do OS [HR 0,95 (95% CI 0,71–1,26)]. Wyniki badania AFFIRM (populacja chorych na mCRPC po uprzedniej chemioterapii opartej na docetakselu) wskazują na

znamienne klinicznie i statystycznie korzyść w zakresie wydłużenia PFS i OS.

Omawiane badanie PREVAIL dokumentuje podobny efekt terapeutyczny w populacji mężczyzn z mCRPC uprzednio nieotrzymujących docetakselu. Tym samym czyni to enzalutamid jedynym lekiem, który znacząco poprawia rokowanie chorych wcześniej nieleczonych chemioterapią.

## Piśmiennictwo

1. Attard G., Cooper C.S., de Bono J.S. Steroid hormone receptors in prostate cancer; a hard habit to break? *Cancer Cell* 2009; 16: 458–462.
2. Scher H.I., Fizazi K., Saad F. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367:1187–1197.
3. Beer T.M. ASCO-GU 2014. Prezentacja ustna. *ClinicalTrials.gov* identifier: NCT01212991.
4. Tannock I.F., de Witt R., Berry W.R. i wsp. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1502–1512.
5. de Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M. i wsp. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomized open-label trial. *Lancet* 2010; 376: 1147–1154.
6. Kantoff P.W., Higano C.S., Shore N.D. i wsp. Sipuleucel T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 411–422.
7. Li T., Thompson M., Todd M.B. i wsp. An indirect treatment comparison (ITC) and cost-effectiveness analysis of abiraterone acetate and enzalutamide for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) post-chemotherapy. ASCO GU 2014. General Poster Session (BE17).