

Jakub Żołnierek

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie
 Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Białej Podlaskiej
 Magodent Sp z o.o. „Szpital Elbląska” w Warszawie

Enzalutamid w leczeniu systemowym raka gruczołu krokowego

Enzalutamide in systemic treatment of prostate cancer

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Żołnierek J. Enzalutamide in systemic treatment of prostate cancer. *Oncol Clin Pract* 2019; 15: 303–309. DOI: 10.5603/OCP.2019.0026.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Jakub Żołnierek
 Centrum Onkologii — Instytut
 im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie
 ul. Roentgena 5, 02–781 Warszawa
 e-mail: qbazolnier@wp.pl

STRESZCZENIE

Rak gruczołu krokowego to jeden z najczęstszych nowotworów w populacji oraz najliczniejszy w grupie chorób uroonkologicznych. Chociaż skuteczność postępowania w tym rozpoznaniu jest relatywnie wysoka, to nadal pozostaje on jedną z istotnych przyczyn przedwczesnej umieralności wśród dojrzałych mężczyzn. Powodów tego zjawiska jest kilka. Jednym z istotnych są powikłania związane z rozsiewem choroby i lokalizacją zmian przerzutowych; innym powodem są powikłania prowadzonego leczenia — zwłaszcza chemioterapii. Niemniej najważniejsza nadal pozostaje przemiana biologiczna guza i jego ewolucja w kierunku postaci odpornej na kastrację (CRPC), dokonująca się wraz z upływem czasu i prowadzonego leczenia hormonalnego. To właśnie CRPC stanowi problemem kliniczny i zagrożenie dla życia chorego.

Dzięki postępowi w dziedzinie biologii molekularnej ustalono, że u podłoża wspomnianej transformacji wśród licznych zmian kluczową rolę nadal odgrywają zmiany związane ze szlakiem sygnałowym zależnym od receptora androgenowego (AR). Enzalutamid jest antyandrogenem wpływającym na mechanizm progresji guza zależnej od amplifikacji genu kodującego *AR* i/lub jego nadekspresji.

Enzalutamid jest lekiem, który wydłuża czas wolny od progresji choroby nowotworowej oraz całkowity czas przeżycia w różnych subpopulacjach chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego.

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

ABSTRACT

Prostate cancer is one of the most common tumors in human population and the most frequently diagnosed among genitourinary tumors. Despite relatively high efficacy of systemic treatment in prostate cancer it is still one of the most important cause of premature cancer mortality in men. There are several causes of this phenomenon. One of the most important reason for such are complications of disease spread and localization of metastatic lesions. Another ones are complications related to implemented treatment especially if chemotherapy is being administered. However it is still the specific biological transformation and tumour evolution into state of resistance to castration (CRPC), that develops with time and under hormonal therapy the major clinical challenge.

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 drug that prolongs progression-free survival and overall survival in different populations men with CRPC.

Key words: castration-resistant prostate cancer, androgen receptor, enzalutamide

Wstęp

Rak gruczołu krokowego jest jednym z najczęściej rozpoznawanych nowotworów. W Polsce gruczolakoraki prostaty są drugim co do częstości rozpoznaniem u mężczyzn, stanowiąc ponad 13% zachorowań. Ryzyko zachorowania wzrasta gwałtownie od szóstej dekady życia, osiągając maksimum po 75. roku życia (ok. 5-krotnie), osiągając w 2013 roku ponad 12 000 przypadków. Jednocześnie nowotwór stanowi jedną z częstszych 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 — obecnie określana mianem oporności na kastrację (CRPC, *castration-resistant prostate cancer*).

Oporność na kastrację 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). Do przemian należy 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].

Mechanizm działania enzalutamidu w kontekście biologii molekularnej CRPC

Dzięki postępowi w dziedzinie biologii molekularnej raka gruczołu krokowego ustalono, że szlak sygnałowy zależny od receptora androgenowego (AR, *androgen receptor*) odgrywa kluczową rolę w rozwoju raka gruczołu krokowego zarówno na etapie wrażliwości, jak i oporności na kastrację.

Receptor androgenowy należy do rodziny receptorów steroidowych wykazujących aktywność czynnika transkrypcyjnego. Nieaktywny lokalizuje się w cytozolu związanym z białkami szoku termicznego (HSPs, *heat shock proteins*). Połączenie z ligandem powoduje dysocjację kompleksu AR-HSPs, dimeryzację AR i jego przemieszczenie się do jądra komórkowego. Tam aktywuje transkrypcję genów zależnych od sygnału androgenowego, czego skutkiem jest głównie proliferacja

komórek. Ustalono, że oporność na kastrację, przy całej złożoności tego zjawiska, jest głównie efektem produkcji testosteronu w obrębie guza i pobudzenia para- i autokrynnego komórek nowotworowych raka stercza i/lub zmian molekularnych dokonujących się w obrębie samego receptora AR. Są to zarówno zmiany o charakterze ilościowym, jak i jakościowym, takie jak: nadekspresja AR, wydłużony — względem fizjologicznego — okres półtrwania AR/kompleksu transkrypcyjnego z AR, mutacje zwiększające powinowactwo/wrażliwość AR na fizjologiczne ligandy, mutacje zwiększające powinowactwo do ligandów fizjologicznie nieaktywujących AR, czy wreszcie mutacje aktywujące konstytutywnie (niezależnie od stymulacji ligandem) AR.

Enzalutamid jest pierwszym i najbardziej zaawansowanym w procesie weryfikacji klinicznej oraz stosowanym w praktyce lekiem o aktywności antyandrogenowej nowej generacji. Posiada on 5–8-krotnie wyższe powinowactwo do AR niż bikalutamid [2] oraz, w przeciwieństwie do antyandrogenów starszych generacji, jest pozbawiony aktywności agonistycznej względem punktu uchwytu. Został zaprojektowany tak, aby skutecznie blokować aktywność AR oraz umożliwić obejście mechanizmu progresji guza zależnego od wspomnianych przemian molekularnych związanych z receptorem androgenowym w fazie oporności na kastrację. 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 [3].

Dane kliniczne

Enzalutamid w leczeniu chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego

Badanie AFFIRM

Chronologicznie pierwszym z przeprowadzonych badań III fazy z zastosowaniem enzalutamidu było badanie kliniczne oceniające skuteczność leku w populacji chorych na rozsianego CRPC (mCRPC, *metastatic CRPC*) po niepowodzeniu uprzedniego leczenia docelaksem (AFFIRM) [4]. 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 przewagę 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% vs. 4%); czasu do progresji biochemicznej (8,3 vs. 3,0 miesiąca); czasu wolnego od radiologicznych cech progresji (rPFS, *radiographic progression-free survival*) (8,3 vs. 2,9 miesiąca); czasu do pierwszego zdarzenia kostnego (16,7 vs. 13,3 miesiąca).

Badanie PREVAIL

Na kongresie Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w 2014 roku poświęconym nowotworom układu moczowo-płciowego (ASCO-GU, *American Society of Clinical Oncology — Genitourinary*) zaprezentowano wyniki międzynarodowego, wielośrodkowego, prospektywnego badania III fazy PREVAIL [5, 6] oceniającego wpływ enzalutamidu na OS oraz rPFS choroby nowotworowej (pierwszorzędowe punkty końcowe) w populacji 1717 chorych z mCRPC niepoddawanych wcześniejszej chemioterapii.

Bezobjawowi lub skąpo-objawowi chorzy zostali losowo przydzieleni (w stosunku 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 i z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego o wyższym stopniu złośliwości histologicznej — w skali Gleasona ≥ 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%. Grupy były zrównoważone pod względem lokalizacji przerzutów.

Badanie przerwano już po przeprowadzeniu pierwszej analizy okresowej. 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 wynoszą-

cym około 22 miesięcy, szacowana mediana OS wynosiła 32,4 miesiąca (95% CI, 31,5–nie osiągnięto górnej granicy przedziału) w porównaniu z 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, 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 vs. 4,6 miesiąca).

W 2016 roku opublikowano wyniki analizy, przeprowadzonej na danych zgromadzonych po dłuższym czasie obserwacji: kolejnych 20 miesiącach obserwacji pod kątem rPFS, 9 miesiącach obserwacji pod kątem OS oraz dodatkowych 4 miesiącach monitorowania potencjalnych działań niepożądanych związanych z leczeniem przyczynowym [7]. Dotyczyła ona już zmodyfikowanej populacji chorych, w której 325 mężczyzn otrzymywało enzalutamid (158 osób z grupy otrzymującej lek od początku trwania badania oraz 68 mężczyzn, którzy nie zostali jeszcze przesunięci do osłepionej fazy badania [26% grupy eksperymentalnej] oraz 167 chorych, którzy skorzystali z możliwości *crossover*).

Ostatecznie stwierdzono, że enzalutamid zmniejsza ryzyko progresji radiologicznej lub śmierci o 68% (HR 0,32, 95% CI 0,28–0,37; $p < 0,0001$) oraz ryzyko śmierci o 23% (HR 0,77, 95% CI 0,67–0,88; $p = 0,0002$). Mediana rPFS w ocenie badaczy wyniosła 20,0 miesiąca (95% CI 18,9–22,1) dla enzalutamidu oraz 5,4 miesiąca (95% CI 4,1–5,6) w grupie otrzymującej placebo. Medianę OS w grupie leczonej enzalutamidem oszacowano na 35,3 miesiąca (95% CI 32,2–nie osiągnięto) oraz 31,3 miesiąca (95% CI 28,8–34,2) wśród chorych otrzymujących placebo. Najczęstszymi stwierdzonymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem enzalutamidu były: uczucie osłabienia ogólnego, bóle okolicy pleców, zaparcia oraz bóle stawowe, chociaż należy podkreślić, że oceny dokonano z wyłączeniem chorych, którzy w ramach *crossover* rozpoczęli leczenie enzalutamidem po odślepieniu próby.

Wspomniana analiza dodatkowa potwierdziła korzyść ze stosowania enzalutamidu w odniesieniu do rPFS, a przede wszystkim OS. W tym miejscu należy podkreślić, że stało się tak pomimo różnic pomiędzy ocenianymi grupami w odniesieniu do następnego

leczenia przyczynowego, o dowiedzionym wpływie na OS, które zastosowano u chorych. Otóż wspomniane leczenie kolejnej linii otrzymało 81% chorych z grupy kontrolnej i 52% chorych z grupy enzalutamidu, przy czym enzalutamid lub octan abirateronu zostały zastosowane u dwukrotnie większej liczby (odpowiednio 64% vs. 30%) mężczyzn z grupy komparatora.

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 stwierdzanych wyjściowo.

Odsetek obiektywnych odpowiedzi (według skali i definicji RECIST [*Response Evaluation Criteria for Solid Tumors*]) 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 w porównaniu z 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.

Na podstawie powyższych danych lek uznano za skuteczny w odniesieniu do zastosowanych miar efektywności oraz bezpieczeństwa. Z powodu stwierdzenia tak znacznej przewagi enzalutamidu nad placebo podjęto decyzję o odśledzeniu próby. W jej wyniku 167 chorych otrzymujących wcześniej placebo rozpoczęło leczenie lekiem aktywnym (*crossover*).

Badanie TERRAIN

W 2016 roku opublikowano wyniki badania TERRAIN [8], którego protokół powstawał mniej więcej równoległe z protokołami do badań PREVAIL oraz PROSPER. W badaniu zaprojektowanym jako prospektywne zaślepienie badanie II fazy z losowym doбором próby (1:1) porównywano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia z zastosowaniem enzalutamidu i bikalutamidu w populacji chorych na rozsialego raka gruczołu krokowego oraz postępek choroby w fazie oporności na kastrację. Postępek choroby nowotworowej definiowano

jako progresję stężenia PSA (zgodna z ogólnie przyjętą definicją progresji biochemicznej w CRPC), progresję zmian według kryteriów RECIST lub progresję zmian w kośćcu zgodnie z definicją PCWG2 (*Prostate Cancer Working Group*).

Do badania włączono mężczyzn, u których nie występowały lub występowały jedynie nieznaczne kliniczne objawy rozsiewu pomimo progresji choroby nowotworowej w trakcie prowadzonej skutecznej kastracji farmakologicznej (ADT, *androgen-deprivation therapy*) tzn.: punktacja odpowiedzi na pytanie 3 w BPI-SF (*Brief Pain Inventory — Short Form*) < 4 , brak wskazań do stosowania opioidowych leków przeciwbólowych, stan sprawności według skali ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 0–1 oraz przewidywany czas przeżycia przynajmniej 12 miesięcy. Do badania nie włączono mężczyzn z progresją raka prostaty w trakcie uprzednio prowadzonego leczenia antyandrogenem, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię oraz u których stwierdzono przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego. Leczenie wraz z ADT prowadzono w standardowej dla obu leków dawce (enzalutamid 160 mg/dzień, bikalutamid 50 mg/dzień) do momentu stwierdzenia dalszej progresji choroby. Progresję definiowano jako progresję radiologiczną, stwierdzenie SRE lub rozpoczęcie leczenia przeciwnowotworowego kolejnej linii. Stratyfikacja chorych uwzględniała m.in. rodzaj zastosowanej kastracji (obustronna orchiectomia lub agonista/antagonista LHRH [*luteinising hormone-releasing hormone*]) przed lub po stwierdzeniu rozsiewu raka prostaty. Punktem pierwszorzędowym badania była ocena wpływu prowadzonego leczenia na PFS (*progression-free survival*) ocenianego w całej populacji poddanej losowemu podziałowi na podgrupy terapeutyczne (*intention-to-treat*). Dane dotyczące bezpieczeństwa analizowano na populacji wszystkich chorych, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę antyandrogenu.

Rekrutację przeprowadzono w okresie między marcem 2011 roku a lipcem 2013 roku, włączając do badania ogółem 375 chorych (184 i 191 mężczyzn do leczenia odpowiednio: enzalutamidem i bikalutamidem). W grupie leczonej enzalutamidem w porównaniu z grupą leczoną bikalutamidem stwierdzono istotnie dłuższą medianę PFS (15,7 miesiąca; 95% CI 11,5–19,4 vs. 5,8 miesiąca; 95% CI 4,8–8,1 [HR 0,44; 95% CI 0,34–0,57; $p < 0,0001$]).

Badanie TERRAIN wskazuje na istotną przewagę enzalutamidu nad bikalutamidem w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji radiologicznej, odsetka obiektywnych odpowiedzi guza na leczenie, czasu do progresji biochemicznej (progresji stężenia PSA) oraz odpowiedzi biochemicznej niezależnie od takich czynników, jak: wiek chorego, wyjściowy stan sprawności ogólnej, wyjściowe stężenia PSA, moment rozpoczęcia hormonoterapii czy wcześniejsze stoso-

wanie antyandrogenu. Autorzy publikacji podkreślali fakt nieuzasadnionego częstego stosowania w praktyce klinicznej bikalutamidu u chorych z CRPC. Praktyka ta kłóci się z zapisami rejestracyjnymi dla bikalutamidu, danymi wskazującymi na jedynie krótkotrwały efekt uzyskiwany dzięki tej manipulacji hormonalnej oraz wiedzą dotyczącą samego mechanizmu działania tego antyandrogenu — komponent agonistyczny stwarzający niebezpieczeństwo akcelerowania procesu nowotworowego, zwłaszcza w sytuacji gdy u podłoża przemiany w CRPC w danym przypadku jest nadekspresja AR.

Badanie PROSPER

Biorąc pod uwagę dane dotyczące skuteczności enzalutamidu w leczeniu chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, wysunięto hipotezę, iż lek ten może dawać korzyść kliniczną z jego stosowania także u chorych z CRPC, u których nie doszło jeszcze do ujawnienia się zmian przerzutowych, a jedyną manifestacją kliniczną choroby jest szybko rosnące stężenie PSA w surowicy krwi obwodowej (czas podwojenia stężenia PSA [PSA DT, PSA doubling time] \leq 10 miesięcy). To grupa szczególnie zagrożona rozsiewem. W celu weryfikacji wyżej wymienionej hipotezy przeprowadzono w tej populacji prospektywne badanie kliniczne III fazy z losowym doбором próby, w którym, w stosunku 2:1, zastosowano leczenie enzalutamidem w dawce typowej (160 mg na dobę) lub podawano placebo [9]. Pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu był czas przeżycia wolny od przerzutów (MFS, *metastasis-free survival*), który zdefiniowano jako czas upływający od rozpoczęcia leczenia do momentu radiologicznych cech postępu choroby nowotworowej lub śmierci chorego (także jeśli doszło do niej przed ujawnieniem się rozsiewu w badaniach obrazowych).

Do badania włączono i poddano podziałowi na grupy terapeutyczne 1401 mężczyzn z medianą PSA DT rzędu 3,7 miesiąca. W momencie odcięcia danych (czerwiec 2017 r.) ogółem u 219 spośród 933 chorych leczonych enzalutamidem (23%) oraz u 228 spośród 468 mężczyzn otrzymujących placebo (49%) stwierdzono przerzuty raka prostaty lub zgon. Mediana czasu wolnego od przerzutów dla enzalutamidu i placebo wyniosła odpowiednio: 36,6 i 14,7 miesiąca (HR dla stwierdzenia przerzutów lub śmierci chorego 0,29; 95% CI 0,24–0,35; $p < 0,001$). Ustalono, iż czas do włączenia kolejnej linii przyczynowego leczenia przeciwnowotworowego był znacząco dłuższy po zastosowaniu enzalutamidu w porównaniu z placebo i wyniósł 39,6 vs. 17,7 miesiąca (HR 0,21; $p < 0,001$). Leczenie takie rozpoczęło 15% chorych z grupy leku aktywnego. W grupie kontrolnej badania odsetek ten wyniósł 48% chorych. Z kolei mediana czasu do progresji biochemicznej (progresji stężenia PSA w surowicy krwi obwodowej) dla enzalutamidu i placebo była wielokrotnie dłuższa i wyniosła odpowiednio: 37,2

miesiąca vs. 3,9 miesiąca (HR 0,07; $p < 0,001$). Progresję choroby nowotworowej stwierdzono u 22% mężczyzn otrzymujących leczenie eksperymentalne i 69% chorych z grupy kontrolnej otrzymującej placebo. W momencie pierwszej analizy okresowej z oceną czasu przeżycia całkowitego śmierć stwierdzono w 11% i 13% przypadków z grupy leczonej enzalutamidem i otrzymujących placebo, przy czym mowa tu o przypadkach zgonów u chorych, u których nie stwierdzono jednocześnie radiologicznych cech progresji choroby nowotworowej. Ustalono, że były to zgony nagle wywołane okolicznościami niezwiązanymi z prowadzonym leczeniem przeciwnowotworowym za wyjątkiem dwóch mężczyzn leczonych enzalutamidem. Analogicznie — istotne klinicznie działania niepożądane (tj. w stopniu natężenia ≥ 3) stwierdzono u 31% i 23% chorych. Należy jednak podkreślić, że obserwacje te przeprowadzono w okresie 4-krotnie dłuższym niż zwykle przyjęte w projektowaniu badań klinicznych czasu tzw. *follow-up*.

Tym samym wykazano, że leczenie enzalutamidem jest bezpieczne i wiąże się z 71-procentowym zmniejszeniem względnego ryzyka radiologicznej progresji choroby nowotworowej lub śmierci chorych z CRPC bez ujawnionych w badaniach obrazowych przerzutów, ale dynamicznie rosnącym stężeniem PSA w surowicy krwi obwodowej.

Bezpieczeństwo leczenia. Profil toksyczności leku i wpływ leczenia na jakość życia

Analizując dane pochodzące z oceny profilu toksyczności leku dokonanej w kilku wyżej wymienionych badaniach klinicznych, należy stwierdzić, iż enzalutamid jest lekiem dobrze tolerowanym i bezpiecznym. W badaniu PREVAIL (enzalutamid w CRPC stosowany przed chemioterapią docetakselem) 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 vs. 13,3 miesiąca). Wskazuje to na fakt, iż znacząca część obserwowanych działań niepożądanych była związana raczej z samą chorobą nowotworową niż z rzeczywistym toksycznym oddziaływaniem leku. Należy także podkreślić, że tylko u odpowiednio 5,6% i 6,0% osób działania niepożądane stanowiły przyczynę przerwania leczenia, a u 4,2% i 3,8% osób były przyczyną śmierci.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi leku u osoby badanej 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%). Działania niepożądane, sklasyfikowane jako kardiologiczne, odnotowano u 10,1% chorych (7,8% w grupie otrzymującej placebo). Należy podkreślić, iż w badaniu PREVAIL nie wystąpiły opisywane wcześniej drgawki (badanie AFFIRM) i podnoszone jako zagrożenie związane ze stosowaniem leku. Czas do pogorszenia jakości życia (mierzony za pomocą ankiety FACT-P) był 2-krotnie dłuższy dla leku badanego (11,3 vs. 5,6 miesiąca w grupie kontrolnej).

W 2015 roku opublikowano wyniki analizy [10] dotyczącej wpływu leczenia enzalutamidem na jakość życia (HRQoL, *health-related quality of life*), dolegliwości bólowe oraz częstość występowania zdarzeń kostnych (SRE, *skeletal-related events*) w populacji omawianego wyżej badania PREVAIL.

HRQoL oceniano w momencie kwalifikacji do leczenia oraz w trakcie jego trwania na podstawie formularzy FACT-P (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*) oraz EQ-5D, natomiast natężenie dolegliwości bólowych oceniano z wykorzystaniem formularza BPI-SF (*Brief Pain Inventory Short Form*). Dokonano oceny zmian w stosunku do stanu wyjściowego, względnej zmiany na korzyść wyrażonej procentowo oraz czasu do pogorszenia HRQoL i natężenia dolegliwości bólowych, odsetka chorych, u których doszło do SRE oraz czasu do SRE. Kalkulacje przeprowadzono na populacji *intention-to-treat*.

Mediana czasu trwania leczenia enzalutamidem wyniosła 16,6 miesiąca (IQR 10,1–21,1), a w grupie otrzymującej placebo — 4,6 miesiąca (2,8–9,7). Analiza wykazała znaczące różnice w zmianach oceny jakości życia (dla oceny wyjściowej i w tygodniu 61 od rozpoczęcia leczenia) na korzyść enzalutamidu w odniesieniu do większości punktów końcowych formularza FACT-P oraz wizualnej skali analogowej EQ-5D. Mediana czasu do pogorszenia jakości życia określona na podstawie oceny dokonanej z wykorzystaniem punktacji formularza FACT-P wyniosła 11,3 miesiąca (95% CI 11,1–13,9) w grupie leczonej enzalutamidem w porównaniu z 5,6 miesiąca (5,5–5,6) w grupie otrzymującej placebo (HR 0,62 [95% CI 0,54–0,72]; $p < 0,0001$). Znacząco wyższy odsetek mężczyzn z grupy terapeutycznej enzalutamidu w porównaniu z grupą kontrolną placebo zgłosił istotną poprawę jakości życia w ocenie dokonanej z wykorzystaniem punktacji FACT-P (327 [40%] spośród 826 vs. 181 [23%] spośród 790), indeksu EQ-5D (224 [28%] spośród 812 vs. 99 [16%] spośród 623), wizualnej skali analogowej (218 [27%] spośród 803 vs. 106 spośród [18%] 603; w każdym przypadku $p < 0,0001$). Mediana czasu do nasilenia dolegliwości bólowych (moment najwyższego natężenia w ocenie BPI-SF) wyniosła 5,7 miesiąca (95% CI 5,6–5,7) w grupie eksperymentalnej

i 5,6 miesiąca (5,4–5,6) w grupie kontrolnej (HR 0,62 [95% CI 0,53–0,74]; $p < 0,0001$). Zdarzenia w postaci nasilenia dolegliwości bólowych w tygodniu 13. były rzadziej obserwowane w grupie leczonej enzalutamidem niż w grupie placebo (220 [29%] spośród 769 vs. 257 [42%] spośród 610; $p < 0,0001$), ale prawidłowości tej nie stwierdzono w tygodniu 25. (225 [32%] spośród 705 vs. 135 [38%] spośród 360; $p = 0,068$). Na moment odcięcia danych SRE odnotowano u 278 (32%) spośród 872 chorych otrzymujących lek aktywny oraz 309 (37%) spośród 845 chorych z grupy komparatora. Mediana czasu do pierwszego zdarzenia SRE wyniosła 31,1 miesiąca (95% CI 29,5–nie osiągnięto) oraz 31,3 miesiąca (95% CI 23,9–nie osiągnięto) odpowiednio: w grupie enzalutamidu i placebo (HR 0,72 [95% CI 0,61–0,84]; $p < 0,0001$).

Wobec powyższych danych stwierdzono, iż lek daje znaczącą korzyść kliniczną w odniesieniu nie tylko do miar skuteczności przeciwnowotworowej, ale także w odniesieniu do jakości życia chorych poddanych terapii przyczynowej z zastosowaniem enzalutamidu.

W badaniu TERRAIN dającym możliwość porównania enzalutamidu do bikalutamidu zaobserwowano wśród leczonych antyandrogenem nowej generacji zmiennie częstsze występowanie takich działań niepożądanych, jak: uczucie osłabienia ogólnego (28% vs. 20%), ból okolicy pleców (19% vs. 18%) oraz uderzenia gorąca (15% vs. 11%). Z kolei ze stosowaniem bikalutamidu częściej wiązały się takie działania niepożądane, jak: nudności (17% vs. 14% w grupie enzalutamidu) oraz bóle stawowe (odpowiednio: 16% vs. 10%). Istotne klinicznie działania niepożądane (w stopniu ≥ 3) stwierdzane podczas leczenia enzalutamidem lub bikalutamidem były stosunkowo rzadkie. Stwierdzono, że jeden na dziewięć obserwowanych w trakcie leczenia zgonów prawdopodobnie był powikłaniem przyjmowania enzalutamidu (zespół uogólnionej systemowej reakcji zapalnej) w porównaniu z jednym na 3 zgony w grupie leczonej bikalutamidem.

Ogólnie profil toksyczności enzalutamidu daje mu dużą przewagę nad chemioterapią z potencjalnie z nią związanymi działaniami niepożądanymi.

Podsumowanie

Chociaż oporny na kastrację rak gruczołu krokowego pozostaje chorobą nieuleczalną, to ostatnie lata przyniosły przełom w jej leczeniu.

Przeprowadzone prospektywne badania kliniczne wskazują kilka leków, które w sposób istotny klinicznie i statystycznie przekładają się na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego, czasu wolnego od progresji choroby nowotworowej (biochemicznej i/lub radiologicznej i/lub klinicznej) oraz poprawę jakości życia osób leczonych.

Jako pierwsze zarejestrowano leki cytotoksyczne z grupy taksoidów: docetaksel (badanie TAX 327) [11] oraz kabazytaksel (badanie TROPIC) [12]. 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 także intensywne badania nad zastosowaniem szczepionek 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 [13] 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 nigdy nie było możliwe, głównie z powodu złożoności procedury przygotowania leku. Dodatkowo lek utracił rejestrację do stosowania w CRPC. Abstrahując od powyższego, wydaje się także, że immunoterapia jest rezerwowana do leczenia osób z bezobjawową (klinicznie) progresją biochemiczną raka gruczołu krokowego, czyli osób, u których dysponuje się czasem koniecznym na wygenerowanie odpowiedzi klonalnej.

Z praktycznego punktu widzenia najważniejszymi lekami ukierunkowanymi molekularnie w leczeniu CRPC w Polsce są octan abirateronu oraz enzalutamid. Leki mają odmienny mechanizm działania. Enzalutamid, jak wspomniano wcześniej, jest lekiem blokującym receptor androgenowy, uniemożliwiając w ten sposób wiązanie przez niego ligandów w postaci androgenów, natomiast octan abirateronu hamuje produkcję androgenów w gonadach męskich, nadnerczach oraz w obrębie samej tkanki guza. Abirateron w badaniu COU-AA-301 (stosowany po chemioterapii z zastosowaniem docetakselu), a w badaniu i COU-AA-302 (przed leczeniem chemioterapią z docetaksem) charakteryzował się znaczącą poprawą mediany czasu wolnego od progresji choroby nowotworowej (biochemicznie, radiologicznie i klinicznie) oraz czasu całkowitego przeżycia.

Enzalutamid w powszechnej praktyce klinicznej ma podobne zastosowanie, ponieważ w świetle prezentowanych wyników kontrolowanych prospektywnych badań klinicznych z oceną skuteczności i bezpieczeństwa stosowania enzalutamidu w leczeniu CRPC zarówno po chemioterapii (badanie AFFIRM), jak i przed jej zastosowaniem (badania PREVAIL, TERRAIN, PROSPER) wykazuje znaczącą przewagę w odniesieniu do wszystkich klasycznych, istotnych z perspektywy klinicysty, a przede wszystkim chorego, punktów końcowych oceny. Wyniki pośrednich porównań i analiz [14] wskazują na równoważność leków w odniesieniu do czasu całkowitego przeżycia [HR 0,95 (95% CI 0,71–1,26)]. Z kolei analizy porównawcze opracowane na podstawie

metaanalizy wyników 19 badań klinicznych [15] sugerują przewagę enzalutamidu nad octanem abirateronu. Zgodnie z wynikami prezentowanymi w przytoczonej publikacji enzalutamid daje możliwość zwiększenia mediany czasu całkowitego przeżycia o 5,6 miesiąca w stosunku do abirateronu ($p < 0,001$; HR 0,81), podobnie jak mediany PFS o 8,3 miesiąca ($p < 0,001$, HR 0,47), jeśli leki te są stosowane przed podaniem chemioterapii docetaksem. Różnice te rosną jeszcze bardziej, gdy porównania skoryguje się o stopień złośliwości histologicznej guza w skali Gleasona (odpowiednio do 19,5 miesiąca i 14,6 miesiąca). Z kolei, gdy leki te są stosowane już po chemioterapii docetaksem, różnica w odniesieniu do mediany PPFS jest już dużo mniejsza (1,2 miesiąca na korzyść enzalutamidu [$p = 0,02$]) przy jednoczesnym braku różnicy w odniesieniu do mediany OS.

Piśmiennictwo

1. Attard G, Cooper CS, de Bono JS. Steroid hormone receptors in prostate cancer: a hard habit to break? *Cancer Cell*. 2009; 16(6): 458–462, doi: [10.1016/j.ccr.2009.11.006](https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.11.006), indexed in Pubmed: [19962664](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19962664/).
2. Tran C, Ouk S, Clegg NJ, et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science*. 2009; 324(5928): 787–790, doi: [10.1126/science.1168175](https://doi.org/10.1126/science.1168175), indexed in Pubmed: [19359544](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19359544/).
3. Hu R, Denmeade SR, Luo J. Molecular processes leading to aberrant androgen receptor signaling and castration resistance in prostate cancer. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2010; 5(5): 753–764, doi: [10.1586/eem.10.49](https://doi.org/10.1586/eem.10.49), indexed in Pubmed: [21318111](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21318111/).
4. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012; 367(13): 1187–1197, doi: [10.1056/NEJMoa1207506](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1207506), indexed in Pubmed: [22894553](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22894553/).
5. Beer TM. ASCO-GU 2014. Prezentacja ustna. ClinicalTrials.gov identifier: NCT01212991.
6. Armstrong AJ, Lin P, Higano CS, et al. PREVAIL Investigators. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014; 371(5): 424–433, doi: [10.1056/NEJMoa1405095](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1405095), indexed in Pubmed: [24881730](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24881730/).
7. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D, et al. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. *Eur Urol*. 2017; 71(2): 151–154, doi: [10.1016/j.eururo.2016.07.032](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.07.032), indexed in Pubmed: [27477525](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27477525/).
8. Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide in Men with Non-metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378(26): 2465–2474, doi: [10.1056/NEJMoa1800536](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800536), indexed in Pubmed: [29949494](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29949494/).
9. Shore ND, Chowdhury S, Villers A, et al. Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomised, double-blind, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2016; 17(2): 153–163, doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)00518-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00518-5), indexed in Pubmed: [26774508](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26774508/).
10. Lortio Y, Miller K, Sternberg CN, et al. Effect of enzalutamide on health-related quality of life, pain, and skeletal-related events in asymptomatic and minimally symptomatic, chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (PREVAIL): results from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16(5): 509–521, doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)70113-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70113-0), indexed in Pubmed: [25888263](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25888263/).
11. Tannock I, Wit Rde, Berry W, et al. Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2004; 351(15): 1502–1512, doi: [10.1056/nejmoa040720](https://doi.org/10.1056/nejmoa040720).
12. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010; 376(9747): 1147–1154, doi: [10.1016/S0140-6736\(10\)61389-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61389-X), indexed in Pubmed: [20888992](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20888992/).

13. Crawford ED, Petrylak DP, Higano CS, et al. IMPACT Study Investigators. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010; 363(5): 411–422, doi: [10.1056/NEJMoa1001294](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001294), indexed in Pubmed: [20818862](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20818862/).
14. Li T, Thompson M, Todd M, et al. 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2014; 32(4_suppl): 270–270, doi: [10.1200/jco.2014.32.4_suppl.270](https://doi.org/10.1200/jco.2014.32.4_suppl.270).
15. Fang M, Nakazawa M, Antonarakis ES, et al. Efficacy of Abiraterone and Enzalutamide in Pre- and Postdocetaxel Castration-Resistant Prostate Cancer: A Trial-Level Meta-Analysis. *Prostate Cancer*. 2017; 2017: 8560827, doi: [10.1155/2017/8560827](https://doi.org/10.1155/2017/8560827), indexed in Pubmed: [29359049](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29359049/).