

Anna Katarzyna Czech¹, Iwona Skoneczna², Piotr Chłosta¹

¹Katedra i Klinika Urologii, Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum* w Krakowie

²Narodowy Instytut Onkologii — Państwowy Instytut Badawczy im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Enzalutamid w raku stercza opornym na kastrację bez przerzutów

Enzalutamide in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer

Opracowanie na podstawie:

Hussain M, Fizazi K, Saad F i wsp. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 378(26): 2465–2474. doi: 10.1056/NEJMoa1800536 [1]

Tombal B, Saad F, Penson D i wsp. Patient-reported outcomes following enzalutamide or placebo in men with non-metastatic, castration-resistant prostate cancer (PROSPER): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20(4): 556–569. doi: 10.1016/S1473–2045(18)30898–2 [2]

Sternberg CN, Fizazi K, Saad F i wsp. Enzalutamide and survival in nonmetastatic, castration resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2020; 382(23): 2179–2206. doi: 10.1056/NEJMoa2003892 [3]

Badanie PROSPER (ClinicalTrials.gov NCT02003924; sponsor: Pfizer i Astellas)

Adres do korespondencji:

Lek. Anna Katarzyna Czech, FEBU

Katedra i Klinika Urologii,

Uniwersytet Jagielloński,

Collegium Medicum w Krakowie

ul. Jakubowskiego 2,

30–688 Kraków

e-mail: anna.czech@gmail.com

STRESZCZENIE

Badanie PROSPER to badanie 3 fazy z randomizacją, w którym oceniano wyniki terapii enzalutamidem w połączeniu z hormonoterapią w porównaniu z hormonoterapią i placebo u chorych z rakiem stercza opornym na kastrację (CRPC, *castration-resistant prostate cancer*) bez przerzutów z czasem podwojenia swoistego antygenu sterczowego (PSA, *prostate specific antigen*) (PSADT, *prostate specific antigen doubling time*) wynoszącym maksymalnie 10 miesięcy. Artykuł podsumowuje kluczowe wyniki badania PROSPER.

Do badania PROSPER włączono 1401 mężczyzn z CRPC z utrzymaną deprywacją androgenową, u których wykuczono obecność przerzutów w scyntygrafii kośćca i tomografii komputerowej lub rezonansie magnetycznym. Chorych poddano randomizacji w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej enzalutamid lub do grupy otrzymującej placebo.

Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie wolne od przerzutów zdefiniowane jako czas od randomizacji do progresji radiologicznej lub jako czas do zgonu bez stwierdzenia progresji radiologicznej. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały czas do progresji PSA, odsetek odpowiedzi PSA, czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej, ocenę jakości życia, przeżycie całkowite oraz bezpieczeństwo.

Mediana przeżycia bez przerzutów wyniosła 36,6 miesiąca w grupie enzalutamidu, a 14,7 miesiąca w grupie placebo (HR 0,29; 95% CI 0,24–0,35; $p < 0,001$). Leczenie enzalutamidem wiązało się z lepszymi wynikami w porównaniu z placebo w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych czasu do progresji PSA i czasu do pierwszego zastosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej. Profil bezpieczeństwa enzalutamidu był zgodny z odnotowywanym w poprzednich badaniach dotyczących enzalutamidu.

W maju 2020 roku opublikowane zostały wyniki ostatecznej analizy przeżycia całkowitego w badaniu PROSPER. Stwierdzono 288 (31%) zgonów w grupie enzalutamidu i 178 (38%) w grupie placebo. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 67 miesięcy w grupie enzalutamidu (95% CI 64,0 — nieosiągnięte), natomiast w grupie placebo wyniosła 56,3 miesiąca (95% CI 54,4–63,0) (HR 0,73; 95% CI 0,61–0,89; $p = 0,001$).

Podsumowując, w badaniu PROSPER wykazano, że stosowanie enzalutamidu wiąże się z wydłużeniem czasu do wystąpienia przerzutów oraz wydłużeniem przeżycia całkowitego u chorych z CRPC z PSADT wynoszącym maksymalnie 10 miesięcy w porównaniu z placebo. Aktualnie enzalutamid jest zalecany przez wytyczne urologiczne i onkologiczne u mężczyzn z CRPC bez przerzutów z wysokim ryzykiem ich wystąpienia.

Słowa kluczowe: rak gruczołu krokowego; rak gruczołu krokowego oporny na kastrację; leczenie

ABSTRACT

PROSPER was a double-blind phase 3 randomized clinical trial evaluating treatment with enzalutamide and androgen deprivation therapy (ADT) compared with ADT and placebo in patients with nonmetastatic castration resistant prostate cancer (CRPC) and a PSA doubling time (PSADT) \leq 10 months. In this review, the key features and outcomes of the PROSPER trial are summarized.

A total of 1401 CRPC patients continuing ADT who had no evidence of metastases in a bone scan and computed tomography or magnetic resonance imaging underwent randomization in a 2:1 ratio to receive enzalutamide or placebo.

The primary end point was metastasis-free survival defined as the time from randomization to radiographic progression or time to death without radiographic progression. Secondary end points included time to PSA progression, time to first subsequent antineoplastic therapy, quality of life evaluation, overall survival, and safety. The median metastasis-free survival was 36.6 in the enzalutamide group, and 14.7 months in the placebo group (HR 0.29; 95% CI 0.24–0.35; $p < 0.001$). Enzalutamide treatment was associated with better outcomes regarding PSA progression and time to first subsequent antitumor therapy. The safety profile of enzalutamide was consistent with the previous reports on enzalutamide.

In May 2020, final overall survival analysis outcomes of the PROSPER trial were published. There were 288 (31%) deaths in enzalutamide group and 178 (38%) in placebo group. Median overall survival was 67 months in the enzalutamide group (95% CI 64.0 — not reached), and 56.3 months in the placebo group (95% CI 54.4–63.0) (HR 0.73; 95% CI 0.61–0.89; $p = 0.001$).

In conclusion, the PROSPER trial showed that enzalutamide treatment resulted in prolonged metastasis free-survival and overall survival in nonmetastatic CRPC patients with a PSADT \leq 10 months compared with placebo. Current urological and oncological guidelines recommend enzalutamide in men with nonmetastatic CRPC with high risk of metastasis.

Key words: prostate cancer; castration resistant prostate cancer; treatment

Copyright © 2021 Via Medica

ISSN 2450–1646

e-ISSN 2450–6567

Onkol Prakt Klin Edu 2021; 7, 2: 80–84

Do rozpoznania raka stercza opornego na kastrację (CRPC, *castration-resistant prostate cancer*) niezbędne jest stwierdzenie kastracyjnego stężenia testosteronu (< 50 ng/dl; 1,7 nmol/l) oraz progresji biochemicznej definiowanej jako trzykrotny wzrost stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA, *prostate specific antigen*) w odstępach co najmniej tygodniowych, o 50% ponad nadir dwukrotnie i stężenia PSA powyżej 2ng/ml; lub progresji radiologicznej definiowanej jako minimum 2 nowe zmiany w kośćcu w scyntygrafii lub zmiana w tkankach miękkich według kryteriów *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) [4].

Szacuje się, że minimum 84% chorych w chwili rozpoznania CRPC ma przerzuty, a jedna trzecia chorych bez przerzutów w chwili rozpoznania rozwinie przerzuty w ciągu 2 lat [5]. Mediana przeżycia wolnego od przerzutów do kości u chorych z CRPC wynosi 25–30 miesięcy [6, 7]. Ryzyko wystąpienia przerzutów jest powiązane ze stężeniem PSA oraz z czasem podwojenia PSA (PSADT, *prostate specific antigen doubling time*). Czas podwojenia PSA wynoszący 10 miesięcy lub mniej wiąże się z wyższym ryzykiem wystąpienia przerzutów [6–8].

Pomimo znacznych postępów w zakresie leczenia chorych z CRPC związanych z wprowadzeniem nowych preparatów wydłużających przeżycie całkowite, należy zwrócić uwagę, że preparaty te były wstępnie badane

i dostępne jedynie dla chorych z chorobą przerzutową, natomiast przez wiele lat nie było dostępnych leków dedykowanych chorym z CRPC bez przerzutów i postępowanie w tej grupie chorych opierało się niemal wyłącznie na obserwacji.

Rok 2018 przyniósł publikację wyników badań oceniających zastosowanie nowoczesnych antyandrogenów u chorych z CRPC bez przerzutów [1, 9, 10]. Badanie PROSPER to badanie 3 fazy z randomizacją, w którym oceniano wyniki terapii enzalutamidem w połączeniu z hormonoterapią w porównaniu z samą hormonoterapią u chorych z CRPC bez przerzutów z PSADT wynoszącym maksymalnie 10 miesięcy, czyli o największym ryzyku wystąpienia przerzutów [1, 2].

Enzalutamid to nowoczesny antyandrogen, którego działanie polega nie tylko na kompetywnym blokowaniu wiązania androgenów z receptorem androgenowym (AR, *androgen receptor*), ale również na hamowaniu translokacji aktywnego receptora do jądra oraz na hamowaniu wiązania aktywnego receptora z DNA. Stosowanie enzalutamidu u chorych z przerzutowym CRPC wiąże się z wydłużeniem przeżycia całkowitego zarówno w ramach leczenia drugiej linii po chemioterapii, jak i przed chemioterapią [11, 12].

Do badania PROSPER [1] włączano mężczyzn z gruczolakorakiem stercza, u których stwierdzono

rosnące stężenie PSA pomimo stężenia testosteronu poniżej progu kastracyjnego ($\leq 1,73$ nmol/l; $\leq 0,5$ ng/ml). Chorzy musieli otrzymywać deprivację androgenową (agonista lub antagonistę GnRH, albo stan po obustronnej orchidektomii). Konieczne było stwierdzenie przynajmniej trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA w odstępach co najmniej tygodniowych, wyjściowego stężenia PSA wynoszącego minimum 2 ng/ml oraz PSADT wynoszącego maksymalnie 10 miesięcy. U chorych wykluczono obecność przerzutów w ocenie w tomografii komputerowej lub rezonansie magnetycznym (dla tkanek miękkich) oraz w scyntygrafii kośćca. Ocena radiologiczna była przeprowadzana w ośrodkach badawczych oraz potwierdzana centralnie w sposób zaślepiiony i niezależny. Wszyscy chorzy musieli mieć stopień sprawności (*performance status*) w skali *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) w zakresie 0–1 (w skali od 0 do 5, gdzie wyższe stopnie oznaczają większą niesprawność, a stopień 5 oznacza zgon). Chorzy z podejrzeniem przerzutów do mózgu lub z aktywną chorobą opon mózgowo-rdzeniowych, z drgawkami w wywiadzie lub z innymi schorzeniami mogącymi predysponować do drgawek, zostali wyłączeni z badania.

Chorych stratyfikowano względem PSADT (< 6 miesięcy vs. ≥ 6 miesięcy) oraz uprzedniej lub aktualnej terapii preparatami wpływającymi na metabolizm kostny i losowo przydzielano w proporcji 2:1 do grupy przyjmującej enzalutamid (w dawce 160 mg dziennie) lub do grupy przyjmującej placebo. Schemat leczenia był kontynuowany do czasu progresji radiologicznej według centralnej oceny przeprowadzanej w sposób zaślepiiony. Nie zalecano przerywania leczenia na podstawie wyłącznie wzrostu stężenia PSA. Dozwolona była dyskontynuacja leczenia z powodu progresji klinicznej lub toksyczności.

Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie wolne od przerzutów (MFS, *metastasis-free survival*), zdefiniowane jako czas od randomizacji do progresji radiologicznej według oceny centralnej w dowolnym czasie lub jako czas do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w okresie od randomizacji do 112 dni po dyskontynuacji leczenia przypisanego w badaniu, bez stwierdzenia progresji radiologicznej.

Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały czas do progresji PSA, odsetek odpowiedzi PSA (na podstawie spadku o $\geq 50\%$ w stosunku do stężenia wyjściowego), czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej, ocenę jakości życia, przeżycie całkowite oraz bezpieczeństwo.

Badania obrazowe wykonywane były co 16 tygodni do czasu potwierdzenia progresji radiologicznej. Niezależni radiolodzy, którzy nie znali przydziału do grup w badaniu, określali status choroby postępującej (*progressive disease*) według *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* wersja 1.1 dla tkanek miękkich oraz na podstawie pojawienia się jednej lub większej ilości zmian

w kościach (zmiany w kościach, które stwierdzano w jednym obszarze, wymagały potwierdzenia inną metodą obrazowania). Stężenie PSA oceniano w laboratorium centralnym, a badacze i pacjenci nie znali wyników PSA.

Wstępnie badanie zostało zaprojektowane z intencją włączenia około 1560 chorych, w celu stwierdzenia wystąpienia przynajmniej 574 wydarzeń dotyczących pierwszorzędownego punktu końcowego oraz przynajmniej 480 zgonów. Na podstawie analizy podgrupy chorych bez przerzutów w badaniu STRIVE [13], zaplanowaną liczbę chorych włączanych do badania PROSPER zredukowano do 1440, aby stwierdzić co najmniej 440 wydarzeń dotyczących pierwszorzędownego punktu końcowego oraz aby rozłączyć ostateczną analizę pierwszorzędownego punktu końcowego od ostatecznej analizy przeżycia całkowitego.

Pierwszorzędowny punkt końcowy analizowano w populacji *intention to treat*. Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe czasu do progresji PSA, czasu do pierwszego zastosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej oraz pierwsza analiza okresowa (*interim*) przeżycia całkowitego były oceniane podczas analizy pierwotnej. Ostatecznej analizy przeżycia całkowitego nie wykonano do czasu publikacji artykułu przedstawiającego wyniki analizy pierwotnej.

Od 26 listopada 2013 roku do 28 czerwca 2017 roku w sumie 2874 mężczyzn poddano screeningowi, a 1401 chorych zostało włączonych do badania i poddanych randomizacji (933 do grupy enzalutamidu i 468 do grupy placebo). Włączanie do badania wstrzymano po wystąpieniu 447 wydarzeń dotyczących pierwszorzędownego punktu końcowego. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna grup badanych była dobrze zbalansowana. Mediana wieku w grupie enzalutamidu wynosiła 74 lata, a w grupie placebo 73 lata; mediana stężenia PSA — odpowiednio 11,1 ng/ml i 10,2 ng/ml, a PSADT — odpowiednio 3,8 i 3,6 miesiąca (w całej grupie 3,7 miesiąca), przy czym po 77% chorych w każdej z grup miało PSADT poniżej 6 miesięcy. Odpowiednio 11% i 10% mężczyzn podawało w wywiadzie stosowanie leków wpływających na metabolizm kostny.

W sumie 1395 mężczyzn otrzymało przynajmniej jedną dawkę enzalutamidu lub placebo. Mediana czasu otrzymywania leczenia przypisanego wyniosła 18,4 miesiąca w grupie enzalutamidu, a 11,4 miesiąca w grupie placebo. W chwili analizy danych 810 chorych nadal przyjmowało przypisane leczenie (634 enzalutamid i 176 placebo). Najczęstszą przyczyną przerwania leczenia była progresja choroby (15% w grupie enzalutamidu i 44% w grupie placebo) oraz działania niepożądane (odpowiednio 10% i 6%).

W momencie odcięcia analizy danych 219 (23%) chorych w grupie enzalutamidu i 228 (49%) w grupie placebo doświadczyło zdarzenia dotyczącego pierwszorzędownego punktu końcowego (progresja radiologiczna lub zgon). **Mediana przeżycia bez przerzutów wyniosła**

36,6 miesiąca grupie enzalutamidu, a 14,7 miesiąca w grupie placebo (przy medianie czasu obserwacji wynoszącym odpowiednio 18,5 miesiąca i 15,1 miesiąca). Leczenie enzalutamidem skutkowało mniejszym o 71% względnym ryzykiem progresji radiologicznej lub zgonu w porównaniu z placebo [współczynnik ryzyka (HR, hazard ratio) 0,29; 95% przedział ufności (CI, confidence interval) 0,24–0,35; $p < 0,001$].

Spośród 219 chorych z grupy enzalutamidu, u których wystąpiło zdarzenie dotyczące pierwszorzędnego punktu końcowego, u 187 (85%) stwierdzono progresję radiologiczną, a 32 (15%) zmarło bez progresji radiologicznej. Spośród 228 chorych z grupy placebo, u których wystąpiło zdarzenie dotyczące pierwotnego punktu końcowego, u 224 (98%) stwierdzono progresję radiologiczną, a 4 (2%) zmarło bez progresji radiologicznej. Spośród 32 zgonów bez progresji radiologicznej, które wystąpiły w grupie enzalutamidu, dwa uznano za powiązane z lekiem podawanym w badaniu. Mediana wieku chorych, którzy zmarli bez wznowy radiologicznej, wynosiła 80 lat w grupie enzalutamidu, a 81 lat w grupie placebo.

Więcej niż połowa przypadków progresji radiologicznej dotyczyła tkanek miękkich (58% w grupie enzalutamidu i 59% w grupie placebo). Efekt leczenia enzalutamidem był utrzymany wśród wszystkich wcześniej określonych podgrup.

Leczenie enzalutamidem wiązało się z lepszymi wynikami w porównaniu z placebo w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych: czasu do progresji PSA (mediana czasu do progresji PSA w grupie enzalutamidu wyniosła 37,2 miesiąca, a w grupie placebo 3,9 miesiąca; $p < 0,001$) i czasu do pierwszego zastosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej (odpowiednio 39,6 i 17,7 miesiąca; $p < 0,001$).

W pierwszej okresowej analizie przeżycia całkowitego stwierdzono 103 (11%) zgony chorych w grupie enzalutamidu i 62 (13%) zgony w grupie placebo. Nie osiągnięto mediany czasu przeżycia całkowitego w żadnej z grup (wyniki dotyczące przeżycia całkowitego w czasie analizy pierwszorzędnego punktu końcowego były „niedojrzałe”).

Odsetek odpowiedzi PSA (obniżenie stężenia o $\geq 50\%$) był wyższy w grupie enzalutamidu (76% vs. 2%). Mediana czasu do pogorszenia jakości życia według kwestionariusza *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*, wskazującego na istotne klinicznie obniżenie jakości życia związanej ze zdrowiem, była taka sama w obu grupach.

Mediana czasu raportowania działań niepożądanych wyniosła 18 miesięcy w grupie enzalutamidu i 11,1 miesiąca w grupie placebo. Działania niepożądane stopnia 3. i wyższego według *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) były odnotowywane częściej w grupie enzalutamidu niż w grupie placebo (31% vs. 23%). Dyskontynuacja przypisanego leczenia z powo-

du działań niepożądanych częściej występowała w grupie enzalutamidu niż placebo. Najczęstszym działaniem niepożądanim u chorych otrzymujących enzalutamid było zmęczenie. Działania niepożądane szczególnego zainteresowania, które wystąpiły częściej (o 2 punkty procentowe) w grupie enzalutamidu w porównaniu z placebo, niezależnie od związku z leczeniem otrzymywanym w badaniu, to nadciśnienie tętnicze (12% vs. 5%), „duży” incydent sercowo-naczyniowy (5% vs. 3%) oraz zaburzenia dotyczące stanu umysłowego (5% vs. 2%). Pomimo że podczas badania nie stwierdzono przypadków zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii, u 5 chorych w grupie enzalutamidu odnotowano „nieinfekcyjne zapalenie mózgu lub delirium”. Trzech pacjentów w grupie enzalutamidu miało drgawki, które uznano za poważne i związane z lekiem, i wystąpiły one w ciągu 180 dni od rozpoczęcia przyjmowania leku badanego. Jeden pacjent z drgawkami przerwał leczenie enzalutamidem. Inny chory z drgawkami doświadczył powikłań, które doprowadziły do zgonu. U większego odsetka chorych z grupy enzalutamidu odnotowano upadki i złamania niepatologiczne w porównaniu z placebo (17% vs. 8%).

Najczęstszym działaniem niepożądanim prowadzącym do zgonu były incydenty sercowe — u 9 (1%) chorych otrzymujących enzalutamid i u 2 ($< 1\%$) otrzymujących placebo. W grupie enzalutamidu zawał mięśnia sercowego wystąpił u 6 pacjentów, a niewydolność serca, zatrzymanie krążenia i komorowe zaburzenia rytmu — po jednym przypadku. W grupie placebo, zatrzymanie krążenia i niewydolność lewej komory serca — po jednym przypadku. W obu grupach występowanie „dużych” incydentów sercowych było częstsze u chorych z wywiadem chorób sercowo-naczyniowych, nadciśnienia, cukrzycy lub hiperlipidemii, lub u chorych w 75. roku życia i starszych, w porównaniu z chorymi bez tych cech.

Podsumowując, u chorych z nieprzerzutowym rakiem stercza opornym na kastrację, z szybko rosnącym stężeniem PSA, leczenie enzalutamidem wiązało się z istotnym opóźnieniem wystąpienia przerzutów, czasu do pierwszego włączenia kolejnej terapii przeciwnowotworowej oraz czasu do progresji PSA w porównaniu z placebo, bez różnicy w jakości życia. Profil bezpieczeństwa enzalutamidu był zgodny z odnotowywanym w poprzednich badaniach dotyczących enzalutamidu.

W osobnej publikacji przedstawiono rezultaty dotyczące wyników w ocenie pacjenta (PRO, *patient-reported outcomes*) w badaniu PROSPER [2]. Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące jakości życia oceniane w badaniu obejmowały progresję dolegliwości bólowych [oceniającą na podstawie kwestionariusza *Brief Pain Inventory Short Form* (BPI-SF)] i jakość życia powiązaną ze zdrowiem (HRQOL, *health-related quality of life*), ocenianą na podstawie kwestionariuszy *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (EORTC QLQ-PR25),

EuroQol 5-Dimensions 5-Levels health questionnaire visual analogue scale (EQ-5D-FL, EQ-VAS) oraz *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P)*. Chorzy wypełniali kwestionariusze najpierw na początku badania, potem w 17. tygodniu, a następnie co 16 tygodni do czasu dyskontynuacji leczenia. Wyjściowe punktacje w obu grupach badanych były podobne. Podczas terapii enzalutamidem utrzymany był niski poziom dolegliwości bólowych i objawów raka gruczołu krokowego, a wyśoki — HRQOL. Enzalutamid wiązał się z opóźnieniem: progresji dolegliwości bólowych, pogorszenia w zakresie objawów i pogorszenia stanu czynnościowego w porównaniu z placebo [2].

Wyniki badania PROSPER [1] wraz z wynikami badań SPARTAN [9] (dotyczącego apalutamidu) i ARAMIS [10] (dotyczącego darolutamidu) poskutkowały zmianą wytycznych towarzystw urologicznych i onkologicznych. Od 2019/2020 roku wytyczne Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU, *European Association of Urology*) zalecają proponowanie apalutamidu, darolutamidu lub enzalutamidu u chorych z CRPC bez przerzutów, u których ryzyko wystąpienia przerzutów jest wysokie (PSADT < 10 miesięcy) [4].

W dniu 29 maja 2020 roku opublikowane zostały wyniki ostatecznej analizy przeżycia całkowitego w badaniu PROSPER [3]. **Stwierdzono 288 (31%) zgonów w grupie enzalutamidu i 178 (38%) w grupie placebo. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 67,0 miesięcy w grupie enzalutamidu (95% CI 64,0 — nieosiągnięte), natomiast w grupie placebo wyniosła 56,3 miesiąca (95% CI 54,4–63,0) (HR dla zgonu 0,73; 95% CI 0,61–0,89; p = 0,001).** Przeprowadzono również zaktualizowaną analizę działań niepożądanych, stwierdzając odsetek działań niepożądanych stopnia 3. i wyższych (dostosowany do ekspozycji) wynoszący 17 na 100 pacjentolat w grupie enzalutamidu, a 20 na 100 pacjentolat w grupie placebo. Profil działań niepożądanych enzalutamidu był zgodny z wcześniej raportowanym dla tego leku (najczęściej odnotowywanymi działaniami niepożadanymi były zmęczenie i dolegliwości kostno-mięśniowe).

Podsumowując, w badaniu PROSPER wykazano, że stosowanie enzalutamidu wraz z hormonoterapią wiąże się z wydłużeniem czasu do wystąpienia przerzutów oraz wydłużeniem przeżycia całkowitego u chorych z CRPC z PSADT ≤ 10 miesięcy. Aktualnie enzalutamid jest zalecany przez wytyczne urologiczne i onkologiczne u mężczyzn z CRPC bez przerzutów z wysokim ryzykiem ich wystąpienia.

W opinii Ekspertów zajmujących się tym obszarem leczenia w Polsce, populacja chorych M0 CRPC szacowana jest na około 200 nowych chorych rocznie.

Konflikt interesów

Artykuł napisany na zlecenie firmy Astellas.
A.K. Czech: Honoraria za wykłady i/lub artykuły i/lub wsparcie udziału w konferencjach: Astellas, Ferring, Ipsen, Janssen, Roche. Badania kliniczne: Janssen. Rada doradcza: Janssen.

Piśmiennictwo

- Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378(26): 2465–2474. doi: [10.1056/nejmoa1800536](https://doi.org/10.1056/nejmoa1800536).
- Tombal B, Saad F, Penson D, et al. Patient-reported outcomes following enzalutamide or placebo in men with non-metastatic, castration-resistant prostate cancer (PROSPER): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019; 20(4): 556–569. doi: [10.1016/S1470-2045\(18\)30898-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30898-2), indexed in Pubmed: 30770294.
- Sternberg C, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide and survival in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2020; 382(23): 2197–2206. doi: [10.1056/nejmoa2003892](https://doi.org/10.1056/nejmoa2003892).
- Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Pozyskano z <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2020v3.pdf>.
- Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract*. 2011; 65(11): 1180–1192. doi: [10.1111/j.1742-1241.2011.02799.x](https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02799.x), indexed in Pubmed: 21995694.
- Smith MR, Kabbinavar F, Saad F, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2005; 23(13): 2918–2925. doi: [10.1200/JCO.2005.01.529](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.01.529), indexed in Pubmed: 15860850.
- Smith MR, Cook R, Lee KA, et al. Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer. *Cancer*. 2011; 117: 2077–85.
- Smith MR, Saad F, Oudard S, et al. Denosumab and bone metastasis-free survival in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time. *J Clin Oncol*. 2013; 31(30): 3800–3806. doi: [10.1200/JCO.2012.44.6716](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.6716), indexed in Pubmed: 24043751.
- Smith M, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378(15): 1408–1418. doi: [10.1056/nejmoa1715546](https://doi.org/10.1056/nejmoa1715546).
- Fizazi K, Shore N, Tammela T, et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2019; 380(13): 1235–1246. doi: [10.1056/nejmoa1815671](https://doi.org/10.1056/nejmoa1815671).
- Scher H, Fizazi K, Saad F, et al. 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).
- Beer T, Armstrong A, Rathkopf D, et al. 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).
- Penson DF, Armstrong AJ, Concepcion R, et al. Enzalutamide versus bicalutamide in castration-resistant prostate cancer: The STRIVE Trial. *J Clin Oncol*. 2016; 34(18): 2098–2106. doi: [10.1200/JCO.2015.64.9285](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.9285), indexed in Pubmed: 26811535.