

Enzalutamid (Xtandi®) – nová šance pro pacienty s kastračně refrakterním karcinomem prostaty

Tomášek J.

Klinika komplexní onkologické péče LF MU a Masarykův onkologický ústav, Brno

Povzniku rezistence na hormonální léčbu se prognóza pacientů s karcinomem prostaty výrazným způsobem zhoršuje. V průběhu hormonálních manipulací se adaptací na nízkou hladinu testosteronu mění fenotyp nádorové buňky. Ta je pak schopna reagovat na minimální koncentrace androgenů, které vznikají v nadledvinách nebo přímo v nádorové tkáni. V průběhu vzniku rezistence k hormonální manipulací dochází k amplifikaci androgenních receptorů (AR) a jejich zvýšené expresi. Mutace genů pro AR umožňují alternativní aktivace AR non-androgenními ligandy a růstovými faktory, což podporuje nádorový růst. Medián přežití (overall survival – OS) pacientů s kastračně refrakterním karcinomem prostaty (castration-resistant prostate cancer – CRPC) se pohybuje kolem 18 měsíců od vzniku rezistence na hormonální manipulace. Standardní systémovou protinádorovou léčbou je v této situaci chemoterapie na bázi docetaxelu. V poslední době se objevilo několik nových léčivých přípravků, které také mají efekt v léčbě CRPC.

Enzalutamid je nový perorální inhibitor signální dráhy AR, který blokuje tuto signalizaci na několika úrovních. Vysokou afinitou k AR brání vazbě androgenů a dalších aktivujících ligandů na AR, blokuje translokaci AR do jádra a narušuje vazbu AR na DNA (obr. 1). Není znám žádný agonistický účinek enzalutamidu. Doporučená dávka enzalutamidu je 160 mg na den perorálně. V randomizované klinické studii III. fáze AFFIRM bylo oproti placebo prokázáno signifikantní a klinicky velmi významné prodloužení

OS u pacientů s CRPC předléčených docetaxelem (18,4 vs 13,6 měsíce, HR = 0,63; $p < 0,001$), prodloužena byla signifikantně také doba do progresu PSA (8,3 vs 3,0 měsíce, HR = 0,25; $p < 0,001$) a doba do progresu metastáz v měkkých tkáních podle RECIST 1.1 (8,3 vs 2,9 měsíce, HR = 0,40; $p < 0,001$). Ke snížení bolesti došlo u 45 % pacientů v aktivním rameni oproti 7 % v rameni s placebem ($p = 0,008$). Také parametry kvality života byly lepší v aktivním rameni proti léčbě placebem. Pro praxi je důležitý velmi dobrý bezpečnostní profil enzalutamidu. Proti placebo se častěji vyskytovala únava (všechny stupně 33,6 vs 29,1 %), svalové a kostní bolesti, bolesti hlavy, hypertenze, návaly a průjemy. V 0,6 % se vyskytl epileptický záchvat, vzhledem k predispozičním faktorům u některých pacientů není ale vztah k enzalutamidu jednoznačný [1].

V roce 2013 bylo na konferencích ASCO a ESMO prezentováno několik zajímavých analýz studie AFFIRM. Studie byla ukončena po předem plánované interim analýze, kdy bylo prokázáno prodloužení OS. Pacienti v rameni s enzalutamidem mohli v léčbě pokračovat. Fleming se věnoval analýze pacientů, kteří byli léčeni enzalutamidem dlouhodobě – 35 % (276/800) pacientů bylo léčeno ≥ 12 měsíců, 22 % (174/800) bylo léčeno ≥ 18 měsíců. Tito dlouhodobě léčeni měli delší čas do iniciace léčby enzalutamidem od diagnózy karcinomu prostaty oproti celé skupině pacientů léčených enzalutamidem (7,9 vs 5,9 roku). Jejich společným znakem byl také menší rozsah metastáz při vstupu do studie [2].

Tato aktualita byla podpořena firmou Astellas.

This actuality was supported by Astellas.



MUDr. Jiří Tomášek

Klinika komplexní onkologické péče LF MU a Masarykův onkologický ústav

Žlutý kopec 7

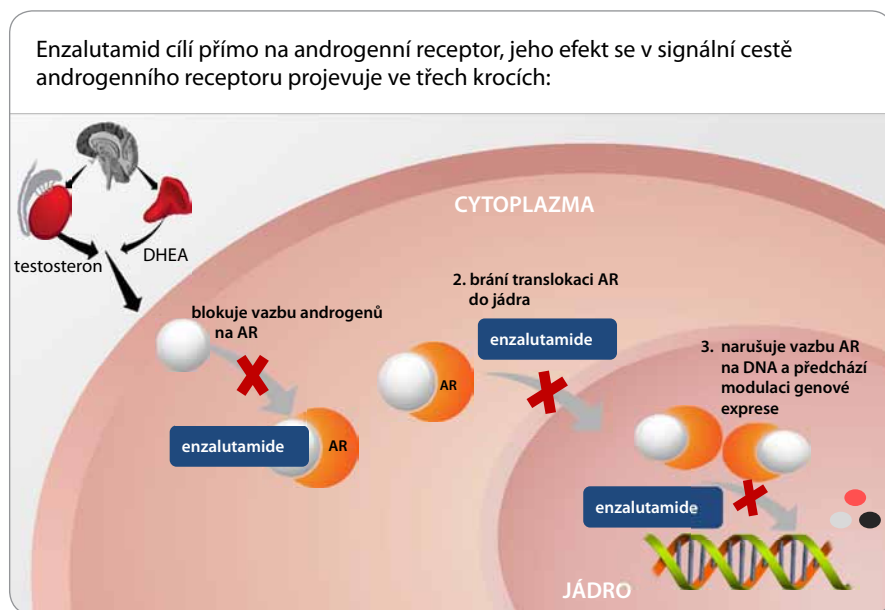
656 53 Brno

e-mail: tomasek@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 19. 1. 2014

De Bono et al se věnovali vztahu efektu léčby enzalutamidem k předchozí terapii karcinomu prostaty. Byla hodnocena účinnost enzalutamidu ve vztahu k celkové době chemoterapie docetaxelem, k celkové době hormonální terapie a době terapie pouze LHRH analogy. Ve všech těchto skupinách byl prokázán prospěch z podání enzalutamidu. Kratší OS byl prokázán u pacientů s rychlejší progresí na LHRH analogiích nebo při jakékoliv hormonální manipulaci. Důležitá informace je, že účinnost nebyla vázána na dobu trvání předchozí terapie docetaxelem, účinnost enzalutamidu tedy není ovlivněna předchozí účinností docetaxelu [3].

Velmi dobrá účinnost enzalutamidu u pacientů předléčených chemoterapií vedla ke snaze posunout přípravek do časnějších linií léčby. Cílem randomizované, placebem kontrolované klinické studie III. fáze PREVAIL bylo zjistit, zda enzalutamid dokáže prodloužit OS a čas do radiologicky dokumentované progresy



Obr. 1. Mechanismus účinku enzalutamidu [4,5].

AR – androgenní receptor, DHEA – dehydroepiandrosteron, DHT – dihydrotestosteron

u asymptomatických nebo jen mírně symptomatických pacientů s metastatickým CRPC (metastatic castration-resistant prostate cancer – mCRPC), kteří nebyli předléčeni chemoterapií. Tyto parametry byly primárními cíli studie. Do této dvojitě zaslepené studie bylo randomizováno 1 717 pacientů s mCRPC. Pacienti byli léčeni opět dávkou enzalutamidu 160 mg/den. Při interim analýze bylo prokázáno, že podání enzalutamidu vedlo k 30% snížení rizika úmrtí (OS: HR = 0,70; 95% CI 0,59–0,83; $p < 0,0001$) a snížení rizika radiologicky dokumentované pro-

grese (rPFS) nebo úmrtí o 81 % (rPFS: HR = 0,19; 95% CI 0,15–0,23; $p < 0,0001$). Podle dosavadních výsledků byl OS v rameni s enzalutamidem delší oproti placebo (31,5 vs 30,2 měsíce). Nezávislá komise zhodnotila poměr benefitu a rizika a doporučila zastavit studii a pacientům v rameni s placebem podat enzalutamid. Výsledky studie budou prezentovány na konferenci ASCO-GU 2014 na konci ledna. Výbor ASCO je ale považuje za natolik zásadní, že předběžně výsledky zveřejnil na svých webo-

vých stránkách výjimečně ještě před konferencí.

V současné době probíhá řada dalších studií s enzalutamidem, velká část právě na poli karcinomu prostaty. Za zmínku ale stojí studie II. fáze zaměřená na pacienty s triple-negativním karcinodem prsu s pozitivními androgenními receptory. Nemoc těchto pacientek bývá agresivnější a léčebné možnosti jsou proti ostatním skupinám pacientů s karcinodem prsu jen omezené.

Pokroky v onkologii se obvykle dějí po malých krůčcích, v případě enzalutamidu je to ale velký krok ke zlepšení prognózy pacientů s mCRPC [6]. Jde o léčbu, která prodlužuje život nemocných, je bezpečná a nezhoršuje kvalitu života.

Literatura

1. 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: 1187–1197.
2. Fleming MT. Long-term responders to enzalutamide (ENZA) during the phase III AFFIRM trial: Baseline characteristics and efficacy outcomes. Prezentováno na ASCO-GU 2013.
3. De Bono J, Fizazi K, Shore N et al. Assessing the impact of prior treatments on the efficacy of enzalutamide (ENZ): A subanalysis of the phase 3 AFFIRM trial. Prezentováno na ESMO 2013, poster 2862.
4. 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.
5. Hu R, Denmeade SR, Luo L. Molecular processes leading to aberrant androgen receptor signaling and castration resistance in prostate cancer. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2010; 5(5): 753–764.
6. ClinicalTrials.gov [homepage on the internet]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01889238?term=enzalutamide+and+breast&rank=3>