Enzalutamid v léčbě metastatického kastročně rezistentního karcinomu prostaty

Igor Richter^{1,2}, Josef Dvořák²

¹Onkologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a. s.

²Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

Metastatický kastročně rezistentní karcinom prostaty představuje závažné onemocnění, u kterého ale došlo v posledních letech k významnému rozšíření léčebných možností a hlavně k významnému prodloužení celkového přežití pacientů. Enzalutamid patří k terapii, která je primárně zaměřená na blokádu androgenního receptoru. Na podkladě významných klinických studií 3. fáze AFFIRM a PREVAIL se enzalutamid stal pevným pilířem u pacientů s metastatickým kastročně rezistentním karcinomem prostaty, jednak před chemoterapií, jednak po předchozí cytotoxické léčbě. Přehledový článek popisuje aktuální postavení enzalutamidu u tohoto onkologického onemocnění.

Klíčová slova: karcinom prostaty, metastázy, hormonální léčba, cílená léčba, toxicita.

Enzalutamide in treatment of the metastatic castrate resistant prostate cancer

Metastatic castration-resistant prostate cancer is a severe disease. Recently, however, its therapy has been significantly enriched adding novel treatment options extending patient overall survival. Enzalutamide targets multiple steps in the androgen-receptor signaling pathway. In patients with metastatic castration-resistant prostate cancer, enzalutamide has become a cornerstone of the treatment due to results of AFFIRM and PREVAIL studies. The overview article describes the current position of enzalutamide in the treatment of this malignancy.

Key words: prostate cancer, metastases, hormonal therapy, targeted therapy, toxicity.

Úvod do problematiky

Karcinom prostaty patří mezi nejčastější onkologická onemocnění u mužů (1). Metastatický karcinom prostaty je prakticky vždy zpočátku hormonálně senzitivní onemocnění. Postupem času dochází k poklesu účinku na primární hormonální léčbu, i přes kastroční hodnoty testosteronu. Onemocnění definujeme jako kastročně rezistentní karcinom prostaty (CRPC) (2). U těchto pacientů již stávající hormonální léčba nepřináší efekt, proto byli nemocní s metastatickým CRPC (mCRPC) léčeni systémovou chemoterapií docetaxelem (3–6). Další publikované práce ale potvrdily, že i přes kastroční hodnoty testosteronu má aktivace androgenního receptoru (AR) významný vliv na progresi onemocnění (7, 8, 9). Došlo tak k dalšímu rozšíření léčebných

možností s cílem ovlivnit právě dráhu zprostředkovanou aktivací AR. Mluvíme o ARTA (androgen receptor targeted agents) léčbě. V běžné klinické praxi se používají aktuálně 2 preparáty – enzalutamid a abirateron. Přehledový článek se zabývá aktuálním postavením enzalutamidu v léčbě mCRPC.

Aktuální indikace v České republice

Podle Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) je aktuální indikace enzalutamidu stanovena:

- u pacientů s mCRPC se stavem výkonnosti 0–2 dle ECOG dříve léčených docetaxelem, u kterých došlo k progresi onemocnění. Pacienti mohou být předléceni jednou až dvěma liniemi chemoterapie. Léčba je hra-

zena do progresu onemocnění (progrese onemocnění dle kritérií RECIST nebo výskytu nepříznivé skeletální příhody)

- u asymptomatických či mírně symptomatických pacientů s mCRPC a se stavem výkonnosti 0–1 dle ECOG po selhání androgenní deprivace terapie, u nichž dosud nebyla chemoterapie klinicky indikována. Léčba je hrazena do progresu onemocnění dle kritérií RECIST.

Mechanismus účinků a dávkování

Enzalutamid patří do skupiny nesteroidních antiandrogenů. Na rozdíl od předchozích antiandrogenů (např. bicalutamid), enzalutamid působí na AR celkem na 3 úrovních:

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Igor Richter, Ph.D., igor.richter@nemlib.cz

Onkologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a. s., Husova 357/10, 460 63 Liberec

Cit. zkr: Onkologie 2019; 13(4): 157–160

Článek přijat redakcí: 29. 5. 2019

Článek přijat k publikaci: 18. 7. 2019

Obr. 1. Celkové přežití pacientů podle klinické studie AFFIRM (11)

A Overall Survival

Obr. 2. Celkové přežití pacientů podle klinické studie PREVALE (12)

- navázáním na androgen vázající doménu AR inhibuje přímou vazbu androgenů. V porovnání s bicalutamidem má enzalutamid výrazně vyšší afinitu k vazbě na AR
- inhibuje translokaci komplexu AR do jádra
- inhibuje expresi genů stimulovaných androgeny (10).

Enzalutamid se podává perorálně ve formě 40 mg tablet. Doporučená dávka je 160 mg/den (celkem 4 tablety), léčba probíhá kontinuálně každý den. Důležitým rozdílem v porovnání s abirateronem je, že enzalutamid lze užívat i společně s jídlem a bez nutnosti současného podávání kortikoidů.

Přehled klinických studií

Zmíníme 2 zásadní klinické studie, na podkladě výsledků kterých se enzalutamid stal pevnou součástí u pacientů s mCRPC jednak před

chemoterapií, jednak po předchozí cytotoxické léčbě.

V roce 2012 byly publikovány výsledky klinické studie 3. fáze AFFIRM, která hodnotila podání enzalutamidu u nemocných s mCRPC po předchozím podání chemoterapie. Celkem 1 199 mužů bylo randomizováno v poměru 2:1 k podání enzalutamidu (160 mg/den) nebo placeba. Primárním cílem bylo stanovení celkového přežití (OS). Medián OS u pacientů léčených enzalutamidem bylo významně prodlouženo (18,4 versus 13,6 měsíce, HR 0,63, 95 % CI 0,53–0,75, $p < 0,001$). Podobně i sekundární cíle studie byly významně příznivě ovlivněny ve skupině léčené enzalutamidem: pokles PSA o více než 50 % (54 versus 2 %), léčebná odpověď při hodnocení postižení měkkých tkání (29 versus 4 %), čas do PSA progresu (8,3 versus 3,0 měsíce), radiologická progresu (8,3 versus 2,9 měsíce),

prodloužení doby do vzniku kostní komplikace (16,7 versus 13,3 měsíce) (11).

Další klinická studie 3. fáze PREVALE byla publikována v roce 2014. Na rozdíl od předchozí zmíněné práce, tato studie hodnotila pacienty s mCRPC léčených enzalutamidem bez předchozího podání chemoterapie. Celkem bylo hodnoceno 1 717 pacientů, kteří byli randomizováni v poměru 1:1 k podání enzalutamidu (160 mg/den) nebo placeba. Primárními cíli bylo stanovení OS a přežití bez radiologické progresu. Klinická studie významně prodloužila OS s redukcí rizika úmrtí o 29 % (HR 0,71, 95 % CI 0,60–0,84, $p < 0,001$). Podobně i 12 měsíční přežití bez radiologické progresu bylo významně delší u pacientů léčených enzalutamidem (65 versus 14 %, HR 0,19, 95 % CI 0,5–0,23, $p < 0,001$) (12). V roce 2017 byla publikována další analýza této studie, která potvrdila významné prodloužení mediánu OS u pacientů léčených enzalutamidem (35,3 versus 31,3 %, HR 0,77, 95 % CI 0,67–0,88, $p = 0,0002$) (13).

Toxicita enzalutamidu

Léčba enzalutamidem je hlavně ve skupině pacientů bez předchozího podání chemoterapie dlouhodobá, jak bylo zmíněno v klinické studii PREVALE. Do popředí se proto dostává otázka tolerance. Obecně lze zhodnotit, že ARTA léčba je dobře tolerovaná. Mezi nejčastější nežádoucí účinky enzalutamidu řadíme únavu, bolesti kloubů a svalů, bolesti hlavy, návaly, průjem či ztrátu hmotnosti. Ve studii PREVALE byl výskyt toxicity stupně 3–4 celkem popsán u 43 % nemocných, ve studii AFFIRM to bylo u 45 % pacientů. Přehled toxicity z dat studie PREVALE je uveden v tabulce 1 (12).

Nežádoucí účinky, zvláště při dlouhodobé léčbě, hrají významnou roli v kvalitě života pacientů. Právě potenciální toxicita je jedním z důležitých faktorů při volbě typu ARTA léčby (enzalutamid nebo abirateron/prednison). Enzalutamid na rozdíl od abirateronu nevyvolává nežádoucí účinky z důvodu mineralokortikotropního efektu související s metabolismem abirateronu. Při léčbě abirateronem lze pozorovat vyšší incidenci periferních otoků, retenci tekutin, arteriální hypertenze, kardiálních komorbidit než u pacientů léčených enzalutamidem. Dále dochází k častější elevaci jaterních enzymů při léčbě abirateronem. V této indikaci navíc situaci může komplikovat i současné podávání

Tab. 1. Přehled toxicity enzalutamidu podle klinické studie PREVAIL (12)

Nežádoucí účinek	Enzalutamid (N = 871) N – počet pacientů (%)		Placebo (N = 844) N – počet pacientů (%)	
	Celkem	Stupeň 3–4	Celkem	Stupeň 3–4
Únava	310 (36)	16 (2)	218 (26)	16 (2)
Bolesti zad	235 (27)	22 (3)	187 (22)	25 (3)
Zácpa	193 (22)	4 (< 1)	145 (17)	3 (< 1)
Bolesti kloubů	177 (20)	12 (1)	135 (16)	9 (1)
Nechutenství	158 (18)	2 (< 1)	135 (16)	6 (1)
Návaly	157 (18)	1 (< 1)	65 (8)	0
Průjem	142 (16)	2 (< 1)	119 (14)	3 (< 1)
Arteriální hypertenze	117 (13)	59 (7)	35 (4)	19 (2)
Astenia	113 (13)	11 (1)	67 (8)	8 (1)
Periferní otoky	92 (11)	2 (< 1)	69 (8)	3 (< 1)
Bolesti hlavy	91 (10)	2 (< 1)	59 (7)	3 (< 1)
Kardiální potíže	88 (10)	24 (3)	66 (8)	18 (2)
Akutní renální selhání	32 (4)	12 (1)	38 (5)	12 (1)
Elevace jaterních testů	8 (1)	2 (< 1)	5 (1)	1 (< 1)
Křeče	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	0

prednisonu, který není nutný při terapii enzalutamidem, jak zhodnotila analýza klinických studií hodnotících abirateron (14). Celková incidence nežádoucích účinků kortikoidů byla 25,5 % u pacientů léčených kombinací abirateronu s prednisonem. Nejčastějšími projevy toxicity byla hyperglykemie (7,8 %) a nárůst hmotnosti (3,9 %). Závažné projevy užívání prednisonu (stupeň 3–4) se podle analýzy objevily celkem u 4,5 % pacientů: hyperglykemie (3,0 %), katarakta (0,4 %), diabetes (0,4 %), či krvácení do GIT (0,3 %). V klinické praxi zvláště u pacientů, kde není jistá dobrá kompenzace diabetu, lze proto upřednostnit podání enzalutamidu.

Dalším často diskutovaným nežádoucím účinkem enzalutamidu je výskyt křečí. V klinické studii AFFIRM byly křeče popsány celkem u 5 pacientů z 800 hodnocených, což představuje 0,6 % pacientů. Jednalo se u všech o těžší křečový stav. Ve skupině s placebem tento stav popsán nebyl. Při další analýze bylo prokázáno, že výskytu křečí předcházelo podání léků s účinkem na CNS (lidocain, haloperidol), dva pacienti měli výskyt mozkových metastáz, byl popsán i alkoholismus v anamnéze. Ve studii PREVAIL byl křečovitý stav zdokumentován u jednoho nemocného (podobně jako ve skupině s placebem). Není tedy zcela jasné, zda enzalutamid může přímo způsobovat křeče. Možným teoretickým podkladem této skutečnosti je inhibice kanálu pro kyselinu gama-amino-máselnou (GABA) v CNS. V každém případě, je nutná opatrnost při indikaci enzalutamidu u pacientů se stavy, kterou mohou potenciálně vyvolávat křeče (11).

Predikce léčby enzalutamidem

Vlivem výrazné heterogenity karcinomu prostaty, pozorujeme často odlišné průběhy onemocnění léčených enzalutamidem (15). Zatím nemáme k dispozici jednoznačně definovaný prediktivní faktor, který by identifikoval skupinu pacientů, u kterých by terapie enzalutamidem byla účinná. Výše zmíněné klinické studie AFFIRM a PREVAIL prokázaly významnou účinnost enzalutamidu, nicméně existuje 46 % nemocných ve studii AFFIRM a 22 % nemocných ve studii PREVAIL, kde nebyl prokázán pokles PSA nad 50 % při terapii enzalutamidem. Stále lze pozorovat skupinu nemocných, u kterých dochází k rychle progresi onemocnění i přes podání enzalutamidu. Mezi diskutované možné prediktory řadíme:

- **Prostatický specifický antigen (PSA).** PSA řadíme mezi rutinně stanovovaný ukazovatel nejenom v diagnostice karcinomu prostaty, ale i v průběhu monitorace léčebné účinnosti. Pokles PSA (o více než 30–50 % po 3 měsících léčby) je spojen s lepším léčebným výsledkem než u pacientů se stabilní či stoupající koncentrací PSA (16, 17, 18).
- **Cirkulující tumorové buňky (CTCs).** Monitorace CTCs lze považovat za lepší prediktivní ukazovatel než stanovení PSA, zvláště v případech, kdy progresi onemocnění není spojená s elevací PSA. Bylo prokázáno, že pokles CTCs o více než 30 % po 4 týdnech terapie koreluje s lepším prognózou pacientů (19, 20, 21).
- **Mutace AR.** Bodové mutace AR se vyskytují u 5–40 % pacientů s mCRPC (22, 23, 24).

Zvláště u pacientů s progredujícím onemocněním toto procento výrazně stoupá. Mutovaný AR je může být aktivován nejenom testosteronem, ale i dalšími cirkulujícími steroidy jako jsou i kortikoidy. Tato skutečnost může mít vliv při léčbě abirateronu s prednisonem. Dalším důsledkem mutace AR může být ztráta citlivosti AR k antiandrogenní léčbě s „přepnutím“ antagonistického účinku na agonistický (antagonist-to-agonist switching) (25).

- **Splice varianta AR.** U části nemocných s mCRPC dochází během syntézy AR k alternativnímu sestřihu mRNA se vznikem zkrácené formy AR bez vazebné domény pro androgeny. Receptor následně může aktivovat signální dráhy i bez svého ligandu. Mezi nejvýznamnější stříhovou variantu AR patří AR-V7. Vyšetření AR-V7 vychází z izolace CTCs (26). V roce 2014 byla publikována klinická studie, která prokázala, že detekce AR-V7 v cirkulujících nádorových buňkách u pacientů s mCRPC je spojena s rezistencí na enzalutamid či abirateron. Celkem bylo hodnoceno 31 pacientů léčených enzalutamidem a 31 pacientů léčených abirateronem. Pacienti s detekcí AR-V7 prokázali v obou skupinách významně kratší medián OS, kratší přežití bez PSA či radiologické progresi než pacienti bez detekce AR-V7 (27). Další klinická studie ale tuto skutečnost nepotvrdila (28). Zdá se, že výskyt AR-V7 stoupá po proběhlé ARTS léčbě, kdy může dosahovat výskytu až 19–34 %, ve srovnání s 3 % před zahájením terapie mCRPC. Možný přínos vyšetření AR-V7 je při uvažované ARTA – ARTA sekvenci.

- **Glukortikoidní receptor (GR).** Byla prokázána zvýšená exprese GR po zahájení léčebné blokády AR, nespíše z důvodu možného vzájemného překřížení drah obou receptorů. Následná aktivace GR tedy může vyústit ke stimulaci dráhy AR s progresí onemocnění (29). Opět lze tady identifikovat jistou výhodu léčby enzalutamidem, který na rozdíl do abirateronu není vázán na současné podávání kortikoidů.
- **Intratumorová produkce androgenu.** Produkce androgenů v tumorové tkáni s reaktivací AR způsobuje další progresi buněk i při současně probíhající androgenní blokádě (30). Bylo prokázáno zvýšená exprese enzymů biosyntézy androgenů v tumorových

buňkách karcinomu prostaty rezistentních na enzalutamid (31, 32). Jedním z nových léčebných přístupů by mohla být právě inhibice těchto enzymů eventuálně i s kombinací s enzalutamidem (např. AKR1C3).

Diskutovanou otázkou je vzájemné srovnání obou představitelů ARTA terapie. Zatím

nebyla publikovaná klinická studie, která by přímo hodnotila účinnost enzalutamidu a abirateronu u pacientů s mCRPC po předchozí aplikaci chemoterapie. V roce 2014 bylo publikováno nepřímé zhodnocení enzalutamidu a abirateronu na podkladě výsledků klinických studií AFFIRM a COO-AA-301 (33). V rámci celkového přežití nebyl nalezen statisticky

významný rozdíl mezi enzalutamidem a abirateronem (HR 0,85, 95 % CI 0,68–1,07, $p = 0,17$). Enzalutamid ale prokázal delší čas do progresu PSA (HR 0,4, 95 % CI 0,3–0,47, $p < 0,001$), delší přežití bez radiologické progresu (HR 0,61, 95 % CI 0,5–0,74, $p < 0,001$) a větší procento PSA odpovědi (HR 10,69, 95% CI 3,92–29,20, $p < 0,001$) než abirateron.

LITERATURA

- Ondrušová M, Mužík J, Kliment J, et al. Prostate cancer incidence and mortality in selected countries of central Europe. *Klin Onkol* 2011; 24: 126–132.
- Mottet N, Bellmunt J, van den Bergh RCN et al. EAU Guidelines on prostate cancer – update April 2014. *Arnhem: european Association of Urology* 2014: 172.
- Richter I, Dvořák J, Bartoš J. Možnosti chemoterapie v léčbě karcinomu prostaty. *Klin Onkol*. 2017; 30: 28–33.
- Tannock IF, de Wit R, Berry WR et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantron plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1502–1512.
- Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone plus prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1513–1520.
- Rušarová N, Študentová H. Současné možnosti léčby metastatického kastročně rezistentního karcinomu prostaty. *Onkologie* 2017; 11: 200–204.
- Sartor AO. Progression of metastatic castrate-resistant prostate cancer: impact of therapeutic intervention in the post-docetaxel space. *J Hematol Oncol* 2011; 4: 18.
- Chen CD, Welsbie DS, Tran C et al. Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. *Nat Med* 2003; 10: 33–39.
- Scher HI, Sawyers CL. Biology of progressive, castration-resistant prostate cancer: directed therapies targeting the androgen-receptor signaling axis. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8253–8261.
- Tran C, Ouk S, Clegg NJ, et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science* 2009; 324: 787–790.
- Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *New England Journal of Medicine* 2012; 367: 1187–1197.
- Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *New England Journal of Medicine* 2014; 371: 424–433.
- 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. *European Urology* 2017; 71: 151–154.
- Fizazi K, Chi KN, de Bono JS, et al. Low incidence of corticosteroid-associated adverse events on long-term exposure to low-dose prednisone given with abiraterone acetate to patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2016; 70: 438–444.
- Boyd LK, Mao X, Lu YJ. The complexity of prostate cancer: genomic alterations and heterogeneity. *Nature Reviews. Urology* 2012; 9: 652–664.
- Scher HI, Halabi S, Tannock IF, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26: 1148–1159.
- Brasso K, Thomsen FB, Schrader AJ, et al. Enzalutamide antitumour activity against metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel and abiraterone: a multicentre analysis. *European Urology* 2015; 68: 317–324.
- Fuerea A, Baciarello G, Patrikidou A, et al. Early PSA response is an independent prognostic factor in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with next-generation androgen pathway inhibitors. *European Journal of Cancer* 2016; 61: 44–51.
- Scher HI, Heller G, Molina A, et al. Circulating tumor cell biomarker panel as an individual-level surrogate for survival in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33: 1348–1355.
- Lorente D, Olmos D, Mateo J, et al. Decline in circulating tumor cell count and treatment outcome in advanced prostate cancer. *European Urology* 2016; 70: 985–992.
- Heller G, Fizazi K, McCormack R, et al. The added value of circulating tumor cell enumeration to standard markers in assessing prognosis in a metastatic castration-resistant prostate cancer population. *Clinical Cancer Research* 2017; 23: 1967–1973.
- Taplin ME, Bubley GJ, Ko YJ, et al. Selection for androgen receptor mutations in prostate cancers treated with androgen antagonist. *Cancer Research* 1999; 59: 2511–2515.
- Coutinho I, Day TK, Tilley WD et al. Androgen receptor signaling in castration-resistant prostate cancer: a lesson in persistence. *Endocrine-Related Cancer* 2016; 23: T179–T197.
- Pal SK, Patel J, He M, et al. Identification of mechanisms of resistance to treatment with abiraterone acetate or enzalutamide in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Cancer* 2018; 124: 1216–1224.
- Grossmann ME, Huang H, Tindall DJ. Androgen receptor signaling in androgen-refractory prostate cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2001; 93: 1687–1697.
- Buchler T, Bobek V, Koložstová K. Testování varianty androgenového receptoru AR-V7 pro výběr pacientů s kastročně refrakterním metastazujícím karcinomem prostaty k léčbě novými hormonálními léky. *Klin Onkol* 2018; 3: 9–14.
- Antonarakis ES, Lu C, Wang H, et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med* 2014; 371: 1028–1038.
- Bernemann C, Schnoeller TJ, Luedke M, et al. Expression of AR-V7 in Circulating Tumour Cells Does Not Preclude Response to Next Generation Androgen Deprivation Therapy in Patients with Castration Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2017; 71(1): 1–3.
- Arora VK, Schenkein E, Murali R, et al. Glucocorticoid receptor confers resistance to antiandrogens by bypassing androgen receptor blockade. *Cell* 2013; 155: 1309–1322.
- Locke JA, Guns ES, Lubik AA, et al. Androgen levels increase by intratumoral de novo steroidogenesis during progression of castration-resistant prostate cancer. *Cancer Research* 2008; 68: 6407–6415.
- Pfeiffer MJ, Smit FP, Sedelaar JP, et al. Steroidogenic enzymes and stem cell markers are upregulated during androgen deprivation in prostate cancer. *Molekuliarna Meditsina* 2011; 17: 657–664.
- Hamid AR, Pfeiffer MJ, Verhaegh GW, et al. Aldo-keto reductase family 1 member C3 (AKR1C3) is a biomarker and therapeutic target for castration-resistant prostate cancer. *Molekuliarna Meditsina* 2013; 18: 1449–1455.
- Tan PS, Haaland B, Montero AJ, et al. Hormonal therapeutics enzalutamide and abiraterone acetate in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) post-docetaxel – an indirect comparison. *Clin Med Insights: Oncol* 2014; 8: 29–36.