

Enzalutamid v liečbe metastatického kastračne rezistentného karcinómu prostaty

Doc. MUDr. Jozef Marenčák, PhD.

Karcinóm prostaty (KP) je nesmierne komplikovaný a interindividuálne rozdielny nádor. Spôsob liečby závisí od viacerých faktorov, ale predovšetkým od štádia ochorenia. Štandardným spôsobom liečby metastatického KP je androgénová deprivácia (ADT). Muži s kastračne rezistentným karcinómom prostaty (KRKP) predstavujú pomerne heterogénnu skupinu. V minulosti boli možnosti liečby KRKP obmedzené na minimálne utíšenie prítomných bolestí. V súčasnosti máme k dispozícii oveľa viac terapeutických postupov, ktoré nielen zlepšujú kvalitu života a zmiernujú bolesti, ale aj predlžujú celkové prežívanie pacientov. Enzalutamid je inhibítor signalizácie androgénového receptora, ktorý bol schválený na liečbu metastatického KRKP buď pred chemoterapiou, alebo po predchádzajúcej liečbe docetaxelom. V tomto článku je podaný prehľad mechanizmu účinku, efektivity, bezpečnosti ako aj perspektív liečby s využitím enzalutamidu.

Kľúčové slová: kastračne rezistentný karcinóm prostaty, enzalutamid, účinnosť, bezpečnosť, perspektívy

Enzalutamide in treatment of the metastatic castration resistant prostate cancer

Prostate cancer (PC) is extremely complicated and interindividual different tumour. The methods of treatment depends on several factors, but mainly on the stage of PC. The standard treatment for metastatic PC is androgen deprivation therapy (ADT). Men with castrate resistant prostate cancer (CRPC) are quite a heterogeneous group. Historically, therapy had little effect beyond modest palliation. More recently, significantly more options have become available and there are now several treatment possibilities that not only improve quality of life and relief pain, but also increase overall survival. Enzalutamide is an androgen receptor signaling inhibitor, approved for the treatment of metastatic CRPC either prior to chemotherapy or after previous docetaxel treatment. The article provides an overview of the mechanism of action, efficacy, side effects as well as the perspective of CRPC treatment with using enzalutamide.

Key words: castrate resistant prostate cancer, enzalutamide, efficacy, safety, perspectives

Onkológia (Bratisl.), 2017; roč. 12(6): 429–433

Úvod

Karcinóm prostaty (KP) je jednou z najzávažnejších tém súčasnej urológickej onkológie. Na Slovensku sa zaznamenáva významný nárast incidencie KP (z hodnôt 14,5/100 000 v roku 1980 na 54,9/100 000 v roku 2010), v posledných rokoch až o 6,7 % medziročne. Mortalita vykazuje pomalší vzostupný trend, z hodnôt 9,4/100 000 v roku 1980 na 13,6/100 000 zaznamenaných v roku 2010, pričom v posledných rokoch sa eviduje stabilizácia, až mierny pokles hodnôt mortality. Tieto fakty prispievajú k tomu, že KP sa stáva najviac prevalentným zhubným nádorom u mužov (1). Antriandrogénová terapia (ADT – androgen deprivation therapy) je základom liečby v prípade progresie alebo rozvoja metastatického štádia rakoviny prostaty. Podstatou ADT je blokovanie tvorby testosterónu kastráciou, a to buď chirurgicky (bilaterálna orchiektómia) alebo medikamentózne (aplikácia agonistov alebo antagonistov LHRH (luteinizing hormone releasing hormone), prípadne ich kombinácia s antiandrogénmi) (2, 3). Aj keď asi 95 % pacientov má iníciaľne priaznivú klinickú odpoveď na ADT, približne u jednej pätiny z nich sa neskôr v priebehu liečby vyvinie re-

zistencia na takúto hormonálnu manipuláciu, a to napriek kastračnej hodnote testosterónu v sére. Kastračne rezistentný karcinóm prostaty (KRKP) predstavuje väčšinou finálne štádium karcinómu prostaty (KP). Aktuálna definícia KRKP je nasledovná: potvrdenie kastračnej sérovej hladiny testosterónu (< 50 ng/dl; resp. < 1,73 nmol/l; resp. < 0,5 ng/ml) spolu s jedným z nasledujúcich kritérií: 1. buď prítomnosť biochemickej progresie – tri po sebe nasledujúce vzostupy sérovej hladiny prostatického špecifického antigénu (PSA – prostate specific antigen) s odstupom minimálne jedného týždňa vyúsťujúce do dvoch zvýšení (o 50 %) hodnoty PSA nad nadir (= najnižšia hodnota PSA dosiahnutá predchádzajúcou liečbou KP), pričom PSA je súčasne ≥ 2 ng/ml alebo 2. prítomnosť rádiologickej progresie – výskyt ≥ 2 nových kostných lézií (metastáz) preukázaných na kostnom skene alebo progresia lézií mäkkých tkanív podľa RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) kritérií (2). KRKP zahŕňa celé spektrum znakov a príznakov (zvýšenie hladiny PSA, vznik metastáz – kostných, orgánových, závažná morbidita: bolesti, patologické zlomeniny, kompresia miechy, útlm kostnej drene, paraneoplastické prejavy:

anémia, úbytok hmotnosti, hyperkoagulačný stav, väčšia náchylnosť na infekcie a pod.). Symptomatická progresia samotná však nestačí na diagnózu KRKP (2, 3).

Mechanizmus účinku enzalutamidu

KRKP bol ešte donedávna považovaný za hormonálne refraktérne ochorenie, ale ukázalo sa, že to tak celkom nie je. Existujú minimálne dva typy KRKP: 1. KRKP recidivujúci po hormonálnej manipulácii prvej línie, ktorý je však stále hormonálne senzitívny a reaguje na hormonálnu manipuláciu druhej línie (napr. enzalutamid); 2. skutočne hormonálne rezistentný KP, ktorý je rezistentný na akýkoľvek typ hormonálnej terapie. Významnú úlohu (samozrejme, okrem ďalších faktorov) v mechanizme vzniku KRKP zohrávajú androgénové receptory (ARs – androgen receptors) a aj signálne androgén-receptorové dráhy. Napriek nízkej hladine testosterónu v sére (napr. po ADT) zostáva v bunkách KP stále dostatočná hladina androgénov umožňujúca aktiváciu ARs, ktoré si tak udržiavajú stálu aktivitu aj v tkanive KRKP (2, 3). Enzalutamid (nesteroidový agonista tiohydantoínu s jeho aktívnym metabolitom N-desmetyl enzalutamidom) predstavuje novú triedu antagonistov ARs, kto-

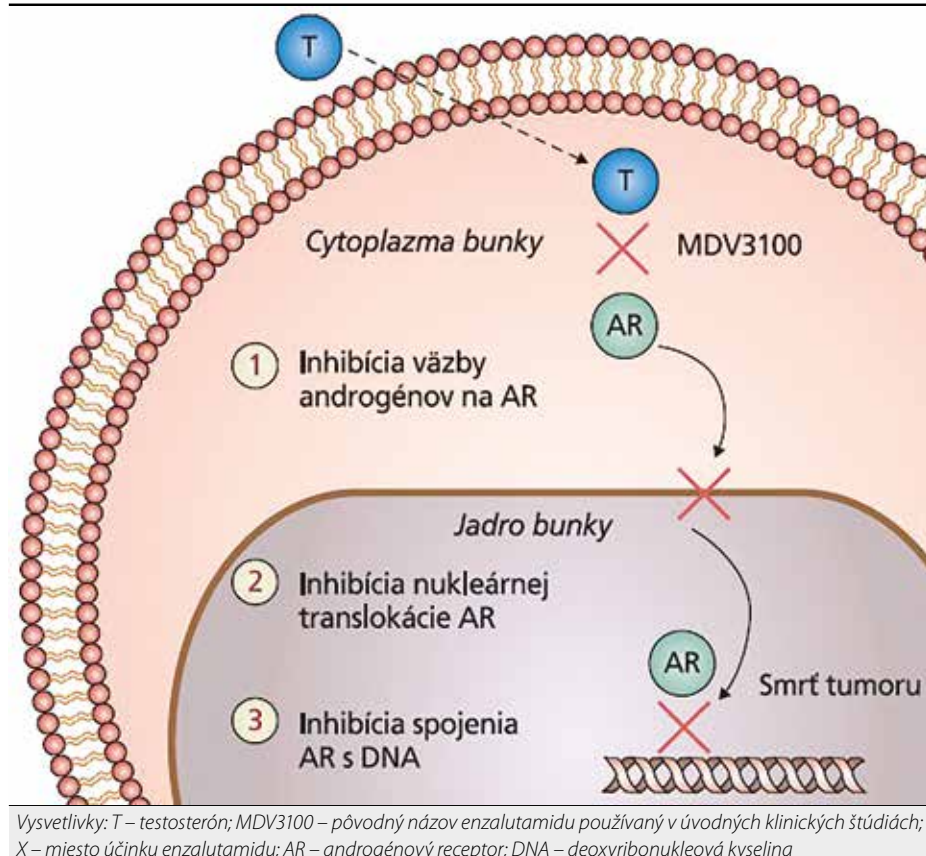
rá vykazuje vyššiu afinitu pre ARs (v porovnaní s inými antiandrogénmi, napr. bicalutamidom), a pritom nemá aktivity agonistov LHRH (4). Enzalutamid účinkuje na úrovni rôznych signálnych dráh vnútri bunky, kde kompetitívne inhibuje väzbu androgénov na AR, bráni translokácii aktivovaných receptorov do celulórného jadra a potláča spojenie aktivovaného AR s kyselinou deoxyribonukleovou (DNK) v bunkovom jadre (obrázok 1) (3). Týmito mechanizmami dochádza k deaktivácii transkripcie, ktorá je potrebná na proliferáciu nádoru a výsledkom je smrť (apoptóza) buniek KP s regresiou nádoru. Enzalutamid teda zabraňuje signalizácii cez ARs, a to aj v kastrovačnom štádiu, keď štruktúra, počet a funkcia ARs sú zmenené a liek dokonca funguje i v bunkách KP rezistentných proti „klasickému“ ADT (1, 3, 4, 5).

Efektivita a bezpečnosť enzalutamidu

Účinnosť enzalutamidu bola stanovená najmä v dvoch randomizovaných, placebo kontrolovaných, multicentrických klinických štúdiách fázy III (AFFIRM a PREVAIL) u pacientov s progresívnym metastázujúcim KP, ktorí boli liečení ADT (analog LHRH alebo obojstranná orchiektómia). Do klinického skúšania PREVAIL boli zahrnutí pacienti, ktorí predtým nepodstúpili chemoterapiu, zatiaľ čo v štúdiu AFFIRM sa zúčastnili jedinci, ktorí predtým dostávali docetaxel. Všetci pacienti pokračovali v liečbe analogom LHRH alebo predtým podstúpili obojstrannú orchiektómiu (2, 6, 7).

V štúdiu AFFIRM bolo zo 156 centier v 15 krajinách celkovo randomizovaných 1 199 mužov (medián veku 69 [rozpätie 41 – 92] rokov) v pomere 2 : 1 na perorálne užívanie enzalutamidu v dávke 160 mg 1-krát denne (n = 800) alebo na placebo 1-krát denne (n = 399). Aplikácia prednizónu (maximálne však 10 mg denne) bola povolená, ale nie vyžadovaná. Muži zaradení do štúdie boli celkovo v dobrom výkonnostnom stave (skóre ECOG [Eastern Cooperative Group] 0 až 1 u 91,5 % a ECOG 2 u 8,5 %) a 28 % pacientov malo priemerné skóre bolesti (BPI – Brief Pain Inventory) ≥ 4 . Väčšina (91 %) mužov mala metastázy v kostnom systéme a 23 % malo viscerálne (pľúcne alebo pečenevé) metastázy. Na začiatku štúdie bolo 51 % mužov liečených bisfosfonátmi. Pacienti randomizovaní do niektorej zo skupín pokračovali v liečbe až do vzniku progresie ochorenia (definovaného ako rádiologicky potvrdená progresia alebo výskyt kostnej metastázy), prípadne do začiatku ďalšej systémovej protinádorovej liečby, pri

Obrázok 1. Mechanizmus účinku enzalutamidu (3)



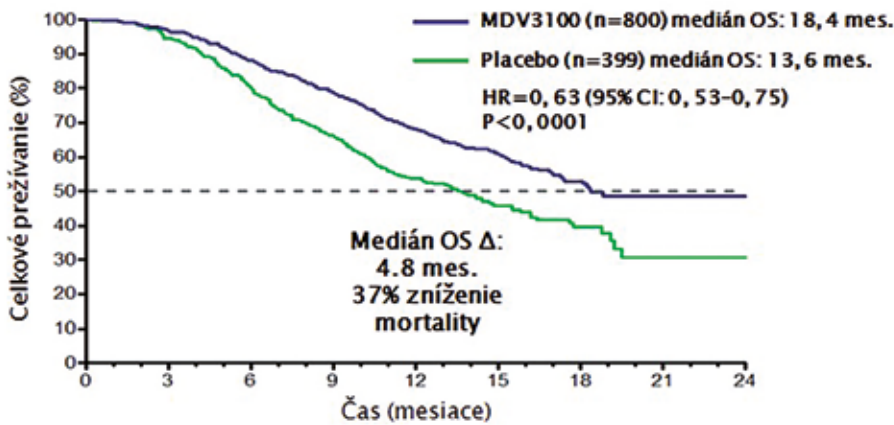
Vysvetlivky: T – testosterón; MDV3100 – pôvodný názov enzalutamidu používaný v úvodných klinických štúdiách; X – miesto účinku enzalutamidu; AR – androgénový receptor; DNA – deoxyribonukleová kyselina

neakceptovateľnej toxicite, prerušení terapie a pod. Primárnym cieľom štúdie bolo celkové prežívanie (čas od randomizácie do smrti z akejkoľvek príčiny). Definované boli aj sekundárne ciele: zníženie PSA, odpoveď metastáz v mäkkých tkanivách, zmeny v kvalite života na základe FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate) skóre, čas do PSA progresie, čas do vzniku prvej kostnej príhody, prežívanie bez rádiologickej progresie (rPFS – radiographic Progression Free Survival). Enzalutamid signifikantne predĺžil medián celkového prežívania (OS – overall survival) v porovnaní s placebom (18,4 vs 13,6 mesiaca; $p < 0,001$) a o 37 % znížil riziko úmrtia (HR [hazard ratio] = 0,63; CI [confidence interval]: 0,53 – 0,75; $p < 0,001$) (graf 1) (5). Prospech v prežívaní bol potvrdený bez rozdielu vo viacerých sledovaných podskupinách pacientov (vek viac/menej ako 65 rokov, východiskové skóre bolesti, počet kostných metastáz/lézií, východisková hodnota PSA a pod.) (6). Prežívanie bez progresie bolo významne dlhšie (8,3 mesiaca) u mužov užívajúcich enzalutamid v porovnaní s placebom (2,9 mesiaca). Boli dosiahnuté aj sekundárne ciele štúdie: zníženie sérových hodnôt PSA, stabilizácia až redukcia metastáz v mäkkých tkanivách, predĺženie času do prvej SRE (skeletal related event: patologická fraktúra, radiačná/chirurgická terapia kostí, kompresia

miechy), stabilizácia/zlepšenie kvality života (QoL – quality of life) (2, 3, 4). Z hľadiska bezpečnosti podania v skupine liečenej enzalutamidom (i napriek dvojnásobnému počtu sledovaných) bola toxicita stupňa 3 a viac nižšia (45,3 %) než v skupine s placebom (53,1 %) (6). Najčastejšie nežiaduce vedľajšie účinky po aplikácii enzalutamidu boli: návaly horúčav, únava, muskuloskeletálna bolesť, hypertenzia, cefalea a hnačky. Prerušenie liečby v dôsledku vedľajších účinkov bolo mierne vyššie v skupine s placebom (u 10 %) v porovnaní s mužmi liečenými enzalutamidom (u 8 %) (2, 3, 4, 6).

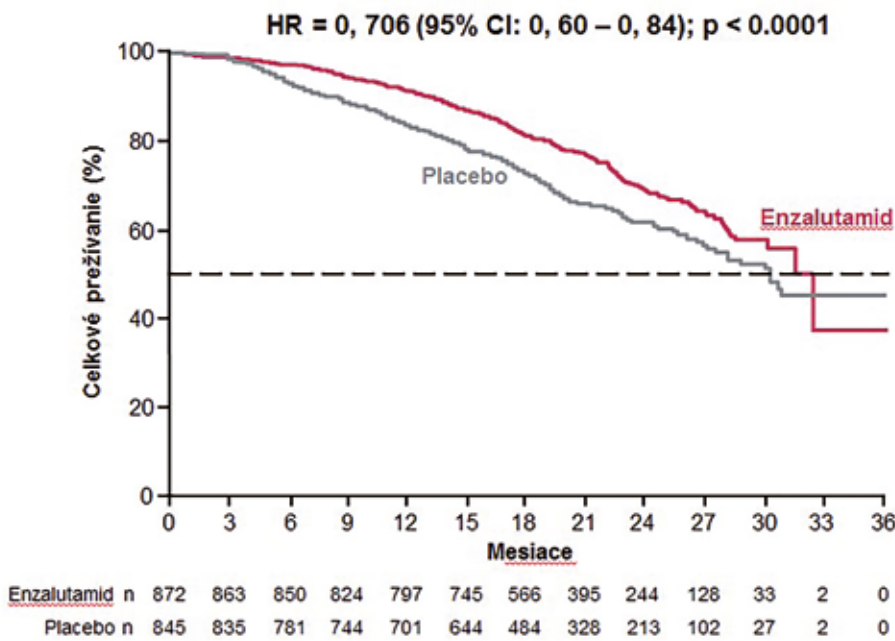
Do štúdie PREVAIL bolo z 207 centier v 22 krajinách celkovo zaradených 1 717 asymptomatických alebo mierne symptomatických (ECOG 0 u 68 % a ECOG 1 u 32 %) pacientov (medián veku 71; rozpätie 42 – 93 rokov), ktorí predtým nepodstúpili chemoterapiu pre KRKP. Jedinci zaradení do štúdie boli randomizovaní v pomere 1 : 1 na perorálne užívanie enzalutamidu v dávke 160 mg 1-krát denne (n = 872) alebo placebo 1-krát denne (n = 845). Kortikosteroidy boli podobne ako v štúdiu AFFIRM povolené, ale neboli povinné. Pacienti, ktorí nemali už predtým urobenú orchiektómiu, pokračovali v kontinuálnej medikamentóznej ADT. Východiskové hodnotenie bolesti podľa skráteného dotazníka bolesti (BPISF – Brief Pain Inventory Short Form) bolo

Graf 1. Štúdia AFFIRM: primárny cieľ – celkové prežitie (6)



Vysvetlivky: MDV3100 – pôvodný názov enzalutamidu používaný v úvodných klinických štúdiách; OS – celkové prežitie (overall survival); HR – hazard ratio; CI – confidence interval; n – počet pacientov; p – štatistická významnosť (signifikancia)

Graf 2. Štúdia PREVAIL – primárny cieľ – celkové prežitie (6)



Vysvetlivky: HR – hazard ratio; CI – confidence interval; p – štatistická významnosť (signifikancia); n – počet pacientov

u 67 % pacientov 0 – 1 (asymptomatickí pacienti) a u 32 % pacientov 2 – 3 (mierne symptomatickí pacienti). Pacienti s ECOG skóre (≥ 2) a s výraznejšou (BPISF > 3) bolesťou spôsobenou KP boli zo štúdie vylúčení. Muži s viscerálnymi (pľúcne a/alebo pečenevé) metastázami boli síce zaradení, ale ich počet bol malý (12 %). Primárne ciele štúdie PREVAIL: celkové prežitie a prežitie bez rádiologickej progresie ochorenia. Ako sekundárne ukazovatele sa hodnotili: interval do začatia protinádorovej chemoterapie, celková odpoveď v mäkkých tkanivách, interval do prvého výskytu kostnej príhody, odpovede PSA (≥ 50 % zníženie oproti východiskovej hodnote), čas do progresie PSA, čas do zhoršenia celkového skóre FACT-P. Rádiologická progresia a rPFS (radiographic Progression Free Survival) sa posudzovala

centrálne podľa štandardných kritérií platných pre kostné lézie a/alebo podľa kritérií RECIST pre mäkké tkanivá. Liečba pokračovala až do progresie ochorenia (rádiologický dôkaz progresie, výskyt kostnej príhody alebo klinická progresia) a začiatku buď protinádorovej chemoterapie, alebo do neakceptovateľných prejavov toxicity. Enzalutamid v „prechemo“ indikácii preukázal štatisticky významný prínos vo všetkých sledovaných parametroch. Odhadovaný medián celkového prežívania bol 32,4 mesiaca u pacientov liečených enzalutamidom a 30,2 mesiaca u pacientov užívajúcich placebo. Zlepšenie celkového prežívania v porovnaní s placebom (HR: 0,706; CI: 0,6 – 0,84, $p < 0,0001$) ukazuje graf 2 (6). V predbežnej analýze bolo zaznamenaných 27,6 % úmrtí (241 z 872 pacientov liečených

enzalutamidom) v porovnaní s 35,4 % úmrtí (299 z 845 jedincov užívajúcich placebo). Zdá sa však, že jedinci s viscerálnymi metastázami majú predsa len obmedzený prospech týkajúci sa OS. Zaznamenané boli ďalšie priaznivé výsledky: 81 % zníženie rizika rádiologickej progresie (HR: 0,186, CI: 0,15 – 0,23, $p < 0,0001$); zníženie rizika úmrtia o 29,4 % po 22 mesiacoch užívania enzalutamidu ($p < 0,001$); > 50 % pokles sérového PSA u 78 % pacientov (4). Oddialenie začatia chemoterapie o 17 mesiacov je jedným z najvýznamnejších benefitov podania enzalutamidu u „chemonaivných“ pacientov s metastatickým KRKP. Štúdia bola zastavená po predbežnej analýze po 22 mesiacoch pre dosiahnutie vytýčených cieľov a mužom dovtedy užívajúcim placebo bolo ponúknuté pokračovanie v terapii enzalutamidom. Najčastejšie klinicky relevantné vedľajšie účinky boli: únava, bolesti v boku, obštipácia, artralgie a hypertenzia (4). Prerušenie liečby v dôsledku vedľajších účinkov bolo rovnaké (6 %) v skupine s aktívnou liečbou, ako aj u pacientov užívajúcich placebo. Enzalutamid bol rovnako dobre tolerovaný u mladších i starších mužov (> 75 rokov), ako aj u pacientov s viscerálnymi metastázami alebo bez nich (2, 3, 6).

Enzalutamid bol porovnaný aj s bikalutamidom v dvoch štúdiách. Do medzinárodnej, multicentrickej, dvojito zaslepanej štúdie TERRAIN bolo z 84 centier v 8 krajinách zaradených celkovo 375 asymptomatických alebo mierne symptomatických pacientov s metastatickým KRKP, ktorí boli randomizovaní v pomere 1 : 1 na užívanie enzalutamidu 160 mg/deň ($n = 184$) alebo bikalutamidu 50 mg per os denne ($n = 191$) súbežne s ADT. Liečba pokračovala do progresie základného ochorenia, do výskytu závažných vedľajších účinkov, do odobratia súhlasu so štúdiou pacientom samotným a pod. Primárny cieľ štúdie: prežitie bez progresie (PFS – progression free survival) bolo definované ako čas od randomizácie do progresie (rádiologickej, vzniku kostných príhod, začatia cytotoxickej chemoterapie) alebo do úmrtia z akejkoľvek príčiny. Pacienti boli sledovaní v priemere 20 mesiacov (enzalutamidová skupina) a 16,7 mesiaca (bikalutamidová skupina). Medián PFS bol 15,7 mesiaca v skupine s enzalutamidom a 5,8 mesiaca u jedincov užívajúcich bikalutamid (HR 0,4495 % CI: [0,34 – 0,57]; $p < 0,0001$) (8). Priemerné trvanie liečby bolo dlhšie (11,7 mesiaca) u jedincov užívajúcich enzalutamid vs bikalutamid (5,8 mesiaca). V štúdiu bol preukázaný prospech aj v niektorých sekundárnych cieľoch pri porovnaní enzalutamidu (vs bikalutamid): čas do progresie PSA 19,4 mesiaca (vs 5,8 mesiaca), $p < 0,0001$;

Tabuľka. Ukončené alebo prebiehajúce randomizované klinické štúdie s enzalutamidom samotným alebo v kombináciách a sekvenciách u mužov s karcinómom prostaty v rôznom štádiu ochorenia (11)

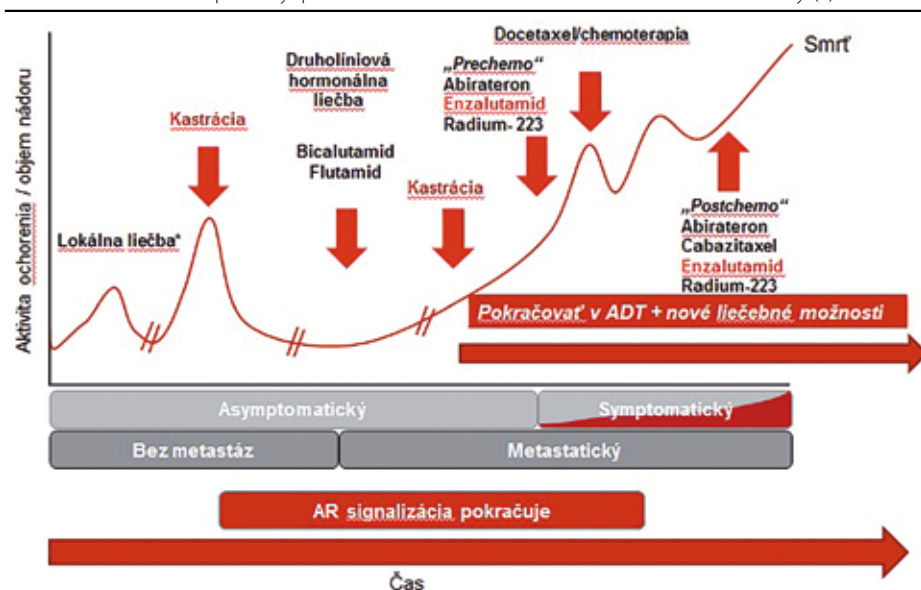
Nastavenie štúdie/ cieľová populácia	Klinické štúdie (ukončené/prebiehajúce)	Riešené klinické otázky/ciele štúdie
Neoadjuvantná aplikácia Lokalizovaný KP	NCT01547299 nerandomizovaná	efektivita pridania enzalutamidu k intenzívnej ADT + abiraterón acetát
Biochemické zlyhanie po lokálnej liečbe KP	EMBARK (NCT02319837) randomizovaná; fáza III	efektivita a bezpečnosť enzalutamidu + leuprolid vs enzalutamid samotný vs placebo + leuprolid u mužov s nemetastatickým KP progredujúcim po definitívnej (radikálnej*) terapii
M1 HSKP	STAMPEDE (NCT00268476) viacramenná a viacstupňová	hodnotenie kombinácie enzalutamid + abiraterón acetát vs „klasická“ hormonálna terapia
	TERRAIN (NCT01288911) randomizovaná, fáza II	porovnanie enzalutamidu s bicalutamidom (výsledky štúdie sú uvedené v texte)
	STRIVE (CT01664923) randomizovaná, fáza II	porovnanie bezpečnosti a účinnosti enzalutamidu vs bicalutamid u asymptomatických pacientov s KRKP (výsledky štúdie sú uvedené v texte)
	ENZAMET, ANZUP-1304 randomizovaná, fáza III	efektivita kombinácie enzalutamidu + LHRH analóg (alebo chirurgická kastrácia) ako liečba prvej línie pri metastatickom KP
M0 HSKP	PROSPER (NCT02003924) mnohonárodnostná, randomizovaná, fáza III	hodnotenie bezpečnosti enzalutamidu vs placebo u pacientov s nemetastatickým KRKP
M1KRKP pred CHT	PREVAIL	enzalutamid vs placebo (výsledky štúdie sú uvedené v texte)
M1KRKP po CHT	AFFIRM	enzalutamid vs placebo (výsledky štúdie sú uvedené v texte)
Sekvenčné kombinácie schválených liekov	PLATO (NCT01995513) fáza IV	enzalutamid a potom enzalutamid + abiraterón acetát vs enzalutamid nasledovaný abiraterón acetátom + placebo u pacientov s KRKP (asymptomatickí alebo minimálne symptomatickí) bez predchádzajúcej CHT
	PRESIDE (NCT02288247)	enzalutamid a následne docetaxel vs enzalutamid nasledovaný enzalutamidom + docetaxelom u pacientov s KRKP, ktorí progredujú pri liečbe enzalutamidom
	ALLIANCE (NCT01949337) fáza III	hodnotenie efektivity a bezpečnosti enzalutamidu oproti enzalutamidu + abiraterón acetátu a prednizónu pre metastatický KRKP
	EORTC Peace III (NCT02194842) randomizovaná, multicentrická, fáza III	porovnanie enzalutamidu s kombináciou enzalutamid + rádium 223 u asymptomatických alebo mierne symptomatických pacientov s KRKP metastázujúcim do kostného systému
	CHEIRON (NCT02453009) fáza II	pridanie enzalutamidu k docetaxelu v prvej línii liečby KRKP
	NCT01650194 fáza II	bezpečnosť a znášanlivosť enzalutamidu (MDV3100) v kombinácii s abiraterón acetátom u mužov s KRKP a súčasne prítomnými kostnými metastázami
	NCT01565928 fáza I	hodnotenie bezpečnosti a znášanlivosti MDV3100 v kombinácii s docetaxelom u mužov s pokročilým KP

Vysvetlivky: ADT – androgénna deprivácia; KP – karcinóm prostaty; M1 – prítomné vzdialené metastázy; HSKP – hormonálne senzitivný karcinóm prostaty; KRKP – kastračne rezistentný karcinóm prostaty; LHRH – luteinizačný hormón uvoľňujúci hormón; M0 – vzdialené metastázy neprítomné; CHT – chemoterapia; MDV3100 – pôvodný názov enzalutamidu používaný v úvodných klinických štúdiách
*kuratívna liečba (radikálna prostatektómia, rádioterapia)

čas do rádiologickej progresie nebol dosiahnutý v skupine s enzalutamidom (vs 16,4 mesiaca), $p = 0,0002$ a pod. Najčastejšími ($u > 10\%$ jedincov) vedľajšími účinkami pri aplikácii enzalutamidu boli únava, bolesti v boku, návaly tepla, nauzea, obštipácia a hnačka (2, 3, 8).

Do randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdie STRIVE bolo zaradených 396 mužov (už liečených medikamentóznou ADT alebo po bilaterálnej orchiektómii, ale bez predchádzajúcej aplikácie chemoterapie) vrátane pacientov s metastatickým ($n = 257$) a na rozdiel od štúdie TERRAIN aj s nemetastatickým KRKP ($n = 139$). Rovnaký počet jedincov dostával buď enzalutamid 160 mg denne ($n = 198$), alebo bicalutamid 50 mg denne ($n = 198$). Primárny cieľ štúdie bol čas do PFS – definovaný ako čas do PSA progresie, čas do rádiologickej progresie (kostný systém a/alebo mäkké tkanivá) alebo do smrti z akýchkoľvek príčin. Sekundárne ciele: čas

Obrázok 2. Karcinóm prostaty: priebeh ochorenia a niektoré základné možnosti liečby (4)



Vysvetlivky: AR – androgénový receptor; ADT – androgénna deprivácia; *kuratívna liečba: chirurgická terapia; rádioterapia

do PSA progresie, $\geq 50\%$ zníženie hodnôt PSA kedykoľvek po začatí aplikácie študijnej medicíny, rPFS, ale len u jedincov s metastatickým KRKP. Liečba pokračovala až do progresie (PSA, rádiologickej) alebo do výskytu vedľajších účinkov, ktoré si vyžiadali prerušenie terapie. U 257 pacientov (65 %) s metastatickou chorobou bol zaznamenaný medián prežívania bez progresie (PFS) 16,5 mesiaca v skupine s enzalutamidom a len 5,5 mesiaca u osôb užívajúcich bicalutamid (HR 0, 24,95 % CI: [0,34 – 0,57]; $p < 0,0001$ (9). Naplnené boli aj niektoré sekundárne ciele porovnávajúce enzalutamid (vs bicalutamid): priemerný čas do progresie nebol dosiahnutý v skupine s enzalutamidom (vs 8,3 mesiaca pri liečbe bicalutamidom), $p < 0,001$; pokles PSA o $\geq 50\%$ u 81 % (vs 31 %), $p < 0,001$; medián rPFS nebol dosiahnutý u pacientov s metastatickým KRKP a liečených enzalutamidom (vs 8,3 mesiaca). Najčastejšie (u $\geq 10\%$ jedincov) vedľajšie účinky zaznamenané v priebehu aplikácie enzalutamidu boli: slabosť, bolesti v boku, návaly tepla, pády, hypertenzia, závraty, obštipácia, znížená chuť do jedla (9).

Záver

Enzalutamid dosiahol v liečbe pacientov s metastatickým KRKP významný prínos v predĺžení celkového prežívania a aj prežívania bez progresie. Na základe štúdie AFFIRM bol enzalutamid zaregistrovaný v krajinách Európskej únie (EÚ) od júna 2013 v indikácii pre pacientov „post – chemo“ a následne na základe štúdie PREVAIL bol zaregistrovaný v krajinách EÚ aj v indikácii pre pacientov „pre – chemo“ od decembra 2014. Základné možnosti liečby KP sú už definované, ale závisia od štádia ochorenia (obrázok 2) (3, 10). Stručný, aktuálny prehľad klinických štúdií s enzalutamidom ukazuje tabuľka (11).

Literatúra

1. Ondrušová M, Ondruš D. Epidemiológia karcinómu prostaty. *Klin. Urol.* 2017;13(1):4–8.
2. Mottet N, Belmunt J, Briers E, et al. Prostate cancer. In: *EAU guidelines on prostate cancer. European Association of Urology.* Arnhem, 2017. 1-126 p. ISBN 978-90-79754-91-5.
3. Kirby R, Patel M. *Fact Facts: Prostate cancer.* 9th ed. Oxford: Health Press, 2017. 1-134. ISBN 978-1-910797-37-2.
4. Graff J, Gordon M, Beer T. Safety and effectiveness of enzalutamide in men with metastatic, castration – resistant prostate cancer. *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 2015;16(5):749–754.

5. Schalken J, Fitzpatrick J. Enzalutamide: targeting the androgen signaling pathway in metastatic castration resistant prostate cancer. *BJU Int.* 2016;117(2):215–225.
6. 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.
7. Beer T, Armstrong A, Rathkopf D, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014;371(5):424–433.
8. Shore N, 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.
9. Penson D, Armstrong A, Concepcion R, et al. Enzalutamide versus bicalutamide in castration resistant prostate cancer: the STRIVE trial. *J Clin Oncol.* 2016;34(11):2098–2106.
10. Marenčák J. Súčasná možnosti liečby kastrocačne rezistentného karcinómu prostaty. *Lek listy.* 2016;11(5):11–15.
11. Lorente D, Fizazi K, Sweeney Ch, et al. Optimal treatment sequence for metastatic castration resistant prostate cancer. *Eur Urol Focus.* 2016;2(5):488–498.



Doc. MUDr. Jozef Marenčák, PhD.
jozef.marencak@gmail.com