

Эффективность новых ингибиторов андрогенной оси в лечении гормоночувствительного рака предстательной железы у пациентов с висцеральными метастазами: систематический обзор и метаанализ

Я.Г. Муразов¹, Д.Г. Прохоров², Ю.С. Тареев³, Р.В. Смирнов⁴

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

²ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70;

³ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68А;

⁴БУЗ ВО «Вологодская областная клиническая больница»; Россия, 160002 Вологда, ул. Лечебная, 17

Контакты: Ярослав Геннадьевич Муразов yaroslav84@yandex.ru

Введение. Наличие висцеральных метастазов (ВМ) является значимым неблагоприятным прогностическим фактором, влияющим на общую выживаемость пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы (мГЧРПЖ). Возможности лекарственного лечения мГЧРПЖ за последние годы значительно расширились благодаря появлению новой антиандрогенной терапии (НААТ).

Цель исследования – оценить, влияет ли исходное наличие или отсутствие ВМ на риск смерти пациентов с мГЧРПЖ, получающих НААТ в комбинации с андрогендепривационной терапией (АДТ), в сравнении со стандартной терапией (АДТ ± антиандроген 1-го поколения).

Стратегия поиска. Поиск исследований выполняли в базах данных PubMed и Google Scholar. Последний поиск проводили 21 января 2022 г.

Критерии отбора. В систематический обзор включали рандомизированные клинические исследования с параллельным дизайном, в которых участвовали пациенты с мГЧРПЖ и в которых отдельно выделяли подгруппы больных с ВМ и без них. В качестве интервенционного воздействия были выбраны следующие лекарственные препараты: абиратерона ацетат, апалутамид, энзалутамид, даролутамид. Препараты применяли на фоне продолжающейся АДТ. Исследования должны были включать в качестве конечной точки оценку общей выживаемости.

Анализ данных. Для метаанализа отношений рисков (ОР) был применен метод обратной дисперсии. При анализе ОР использовали модель фиксированного эффекта.

Результаты. В анализ было включено 3 рандомизированных клинических исследования, насчитывающих 3376 пациентов, из них с ВМ суммарно 485 (14,4 %) больных. При сравнении с АДТ риск смерти больных с ВМ, получавших НААТ + АДТ (ОР 0,69; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,53–0,89; $n = 485$; $p = 0,004$), был сопоставим с риском смерти пациентов без ВМ (ОР 0,66; 95 % ДИ 0,59–0,75; $n = 2461$; $p < 0,00001$). Различия эффектов в подгруппах с ВМ и без них было статистически незначимо ($\chi^2 = 0,05$; $df = 1$; $p = 0,82$; $I^2 = 0$ %). В соответствии с результатами рандомизированных клинических исследований порядок препаратов, увеличивающих общую выживаемость пациентов с мГЧРПЖ и ВМ, от наиболее до наименее эффективного выглядит следующим образом: абиратерона ацетат (ОР 0,58; 95 % ДИ 0,41–0,82), апалутамид (ОР 0,76; 95 % ДИ 0,47–1,23), энзалутамид (ОР 1,05; 95 % ДИ 0,54–2,04). У пациентов без ВМ наибольшей эффективностью в отношении общей выживаемости обладает энзалутамид (ОР 0,62; 95 % ДИ 0,47–0,82), далее следуют апалутамид (ОР 0,65; 95 % ДИ 0,52–0,81) и абиратерона ацетат (ОР 0,69; 95 % ДИ 0,58–0,82).

Заключение. Пациенты с мГЧРПЖ получают пользу от комбинации НААТ с АДТ независимо от наличия или отсутствия ВМ (ОР 0,67; 95 % ДИ 0,60–0,75; $n = 2946$; $p < 0,00001$). Абиратерона ацетат обладает наибольшими преимуществами в снижении риска смерти в подгруппе больных с ВМ.

Ключевые слова: рак предстательной железы, висцеральные метастазы, абиратерона ацетат, апалутамид, энзалутамид, даролутамид

Для цитирования: Муразов Я.Г., Прохоров Д.Г., Тареев Ю.С., Смирнов Р.В. Эффективность новых ингибиторов андрогенной оси в лечении гормоночувствительного рака предстательной железы у пациентов с висцеральными метастазами: систематический обзор и метаанализ. Онкоурология 2022;18(2):171–81. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-171-181

Efficacy of novel androgen axis inhibitors for the treatment of hormone-sensitive prostate cancer in patients with visceral metastases: a systematic review and meta-analysis

Ia.G. Murazov¹, D.G. Prokhorov², Yu.S. Tareev³, R.V. Smirnov⁴

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia;

²A.M. Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of Russia; 70 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia;

³Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological); 68A Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia;

⁴Vologda Regional Clinical Hospital; 17 Lechebnaya St., Vologda 160002, Russia

Contacts: Iaroslav Gennad'evich Murazov yaroslav84@yandex.ru

Background. The presence of visceral metastases (VM) is a significant adverse prognostic factor affecting the overall survival of patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). Recently, new drugs, such as novel antiandrogen therapies (NAT), have been introduced, expanding the options for the treatment of mHSPC.

Aim. To assess whether presence or absence of VM at baseline affects risk of death in patients with mHSPC receiving NAT therapy in combination with androgen deprivation therapy (ADT) compared with standard therapy (ADT ± 1st generation antiandrogen).

Search strategy. Bibliographic databases PubMed and Google Scholar were searched from inception through January 21, 2022.

Selection criteria. Eligible studies were randomized clinical trials with parallel design in patients with mHSPC. Subgroups of patients with or without VM at baseline were required. The following drugs were chosen as interventional agents: abiraterone acetate, apalutamide, enzalutamide, darolutamide. All in addition to ADT. The main outcome was overall survival.

Data analysis. We applied the inverse variance technique for the meta-analysis of hazard ratios (HR). In HR analysis we adopted a fixed-effect model.

Results. The analysis included three randomized clinical trials with 3376 patients, of which a total of 485 (14.4 %) patients had VM. Compared with ADT, the risk of death in patients with VM treated with NAT + ADT (HR 0.69; 95 % confidence interval (CI) 0.53–0.89; $n = 485$; $p = 0.004$) was similar to the risk of death in patients without VM (HR 0.66; 95 % CI 0.59–0.75; $n = 2461$; $p < 0.00001$). The test for subgroup differences suggests that there is no statistically significant subgroup effect ($\chi^2 = 0.05$; $df = 1$; $p = 0.82$; $I^2 = 0$ %). Ordered from the most to the least effective, treatments with improved overall survival in patients with VM when added to ADT included abiraterone acetate (HR 0.58; 95 % CI 0.41–0.82), apalutamide (HR 0.76; 95 % CI 0.47–1.23), enzalutamide (HR 1.05; 95 % CI 0.54–2.04). In patients without VM, the drugs are in the following order: enzalutamide (HR 0.62; 95 % CI 0.47–0.82), apalutamide (HR 0.65; 95 % CI 0.52–0.81), abiraterone acetate (HR 0.69; 95 % CI 0.58–0.82).

Conclusion. Patients with mHSPC benefit from the combination of NAT with ADT, regardless of the presence or absence of VM (HR 0.67; 95 % CI 0.60–0.75; $n = 2946$; $p < 0.00001$). Abiraterone acetate has the greatest advantages in reducing the risk of death in patients with VM.

Keywords: prostate cancer, visceral metastases, abiraterone acetate, apalutamide, enzalutamide, darolutamide

For citation: Murazov Ia.G., Prokhorov D.G., Tareev Yu.S., Smirnov R.V. Efficacy of novel androgen axis inhibitors for the treatment of hormone-sensitive prostate cancer in patients with visceral metastases: a systematic review and meta-analysis. Onkourologiya = Cancer Urology 2022;18(2):171–81. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-171-181

Введение

Висцеральные метастазы (ВМ) у больных раком предстательной железы (РПЖ) встречаются нечасто. По данным Центров по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention), с 2003 по 2017 г. доля пациентов с метастатическим РПЖ

выросла с 4 до 8 % [1]. Для сравнения: при анализе аутопсийного материала, проведенном с 1967 по 1995 г. и включившем более 1500 пациентов с клинически значимым или индолентным РПЖ, метастазы в печени были выявлены у 25 % больных, в легком — у 46 % [2]. Доля мужчин с метастатическим гормоночувствительным

РПЖ (мГЧРПЖ) и ВМ, участвующих в клинических исследованиях, составляет 3–19 %. Наиболее часто поражаются печень и легкие [3].

В историческом плане стандартным подходом к лечению мГЧРПЖ (включая популяцию больных с ВМ) была андрогендепривационная терапия (АДТ), достигаемая путем хирургической или медикаментозной кастрации. В последние годы подходы к лекарственной терапии данной группы пациентов значительно расширились. С 2015 г. добавление доцетаксела к АДТ стало «золотым стандартом» лечения мГЧРПЖ с большим объемом метастатического поражения [4]. Существенным прогрессом стали изучение и внедрение в клиническую практику новых ингибиторов андрогенной оси регуляции (новой антиандрогенной терапии (НААТ): абиратерона ацетата, энзалутамида, апалутамида, даролутамида) в комбинации с АДТ на гормоночувствительном этапе метастатической болезни [5, 6]. Эти препараты вошли в рутинную практику для лечения кастрационно-резистентных форм РПЖ [7, 8]. Активно изучаются применение химиогормональных триплетов и их потенциальная польза для пациентов с мГЧРПЖ [9].

У пациентов с распространенной формой заболевания наличие висцеральных очагов является неблагоприятным прогностическим фактором, влияющим на общую выживаемость (ОВ). Из-за низкой частоты встречаемости ВМ в общей популяции специальные клинические исследования на данной категории пациентов проводятся крайне редко, а доля этих больных в проводимых клинических исследованиях низкая. С расширением доступности арсенала новых лекарственных препаратов для лечения мГЧРПЖ выбор терапии должен осуществляться на основании прогностических и предиктивных факторов, включая наличие ВМ. Тем не менее среди специалистов до сих пор отсутствует консенсус относительно выбора прогностической классификации пациентов с мГЧРПЖ в рутинной клинической практике [10].

Цель исследования — оценка исходного влияния наличия или отсутствия ВМ на риск смерти пациентов с мГЧРПЖ, получающих НААТ в комбинации с АДТ, в сравнении со стандартной терапией (АДТ ± антиандроген 1-го поколения).

Материалы и методы

Алгоритм поиска информации был разработан в соответствии с требованиями и положениями отчетности для систематических обзоров и метаанализов PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis guidelines) [11].

Поиск публикаций и отбор исследований. Поиск исследований выполняли в базах данных PubMed и Google Scholar. Он включал использование поисковых запросов, ключевых слов (в том числе MeSH) и логических операторов.

Ключевые слова для поиска в базе данных PubMed: (((((((prostate cancer) AND (hormone-sensitive)) OR (castration-sensitive)) NOT (resistant)) AND (abiraterone)) OR (enzalutamide)) OR (apalutamide)) OR (darolutamide)) AND (randomized).

Для поиска в базе данных Google Scholar использовали запрос: (randomized) AND (hormone-sensitive prostate cancer OR castration-sensitive prostate cancer) — resistant AND (abiraterone OR enzalutamide OR apalutamide OR darolutamide). Последний поиск выполняли 21 января 2022 г.

Критерии включения/исключения. Для поиска исследований использовали модель PICO (the Population, Intervention, Comparator, and Study Eligibility criteria). В систематический обзор включали рандомизированные клинические исследования (РКИ) с параллельным дизайном, в которых участвовали пациенты с мГЧРПЖ и в которых отдельно выделяли подгруппы больных с ВМ и без них (P — population). В качестве интервенционного воздействия были выбраны следующие лекарственные препараты: апалутамид (Erleada®; Janssen Biotech, Inc.), энзалутамид (Xtandi®; Astellas Pharma, Inc. и Pfizer, Inc.), даролутамид (Nubeqa®; Orion Corporation и Bayer HealthCare) и абиратерона ацетат (Zytiga®; Janssen Biotech, Inc.) в комбинации с преднизолоном (I — intervention). Данные препараты применяли на фоне продолжающейся АДТ. АДТ включала хирургическую кастрацию или агонисты/антагонист лютеинизирующего гормона релизинг-гормона. В качестве терапии сравнения рассматривалась стандартная АДТ или комбинация АДТ с антиандрогенами 1-го поколения — максимальная андрогенная блокада (C — comparator). Исследования должны были включать в качестве конечной точки оценку ОВ и отношений рисков (ОР) (O — outcome).

Согласно поставленной цели поиска в исследование не включали абстракты, клинические случаи, систематические обзоры, книги, письма в редакцию и комментарии редакции, мнения экспертов, газетные статьи, нерандомизированные исследования, исследования по качеству жизни, фармакокинетические исследования, фармакоэкономические исследования, исследования токсичности. Английский язык был установлен в качестве языкового ограничения.

Оценка риска систематической ошибки. Оценку риска систематической ошибки индивидуальных исследований, включенных в систематический обзор, проводили 2 соавтора с помощью опросника кокрановского сотрудничества для оценки риска систематических ошибок (смещений) (The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias). Общий риск систематической ошибки оценивали по 6 доменам: методу рандомизации (random sequence generation); сокрытию рандомизационной последовательности (allocation concealment); «ослеплению» пациентов и медицинского персонала (blinding of patients and personnel); «ослеплению» лиц,

оценивающих эффект вмешательства (blinding of outcome assessment); пропуском данных об исходах (incomplete outcome data) и представлении результатов исследования (selective reporting) [12, 13]. Возникшие разногласия решали путем переговоров.

Статистический анализ. Статистическую обработку данных выполняли в программе Review Manager (RevMan), версии 5.4.1 (The Cochrane Collaboration, 2020). Интегральные показатели ОВ выражали в виде ОР и границ его 95 % доверительного интервала (ДИ). Метаанализ проводили с использованием модели фиксированного эффекта с применением метода обратной дисперсии. Результаты метаанализа представляли в виде блобограммы (forest plot). Оценку статистической гетерогенности выполняли с использованием кокрановского Q-теста, имеющего χ^2 -распределение, а также индекса гетерогенности I^2 .

Результаты

Результаты поиска. При первичном отборе с использованием вышеописанных поисковых запросов было найдено 405 публикаций в базе данных PubMed и 402 публикации в базе данных Google Scholar. Из 807 публикаций 12 дублировались. После анализа заголовков и их аннотаций непосредственно поставленной цели соответствовали 110 публикаций. Полнотекстовые версии были доступны для 82 публикаций. Оценка полнотекстовых версий привела к исключению 76 публикаций по причине отсутствия требуемых данных. Таким образом, из первоначально идентифицированных результатов поиска сводные количественные данные 3 РКИ и 6 статей были обработаны с помощью статистического анализа. Алгоритм отбора публикаций представлен на рис. 1.

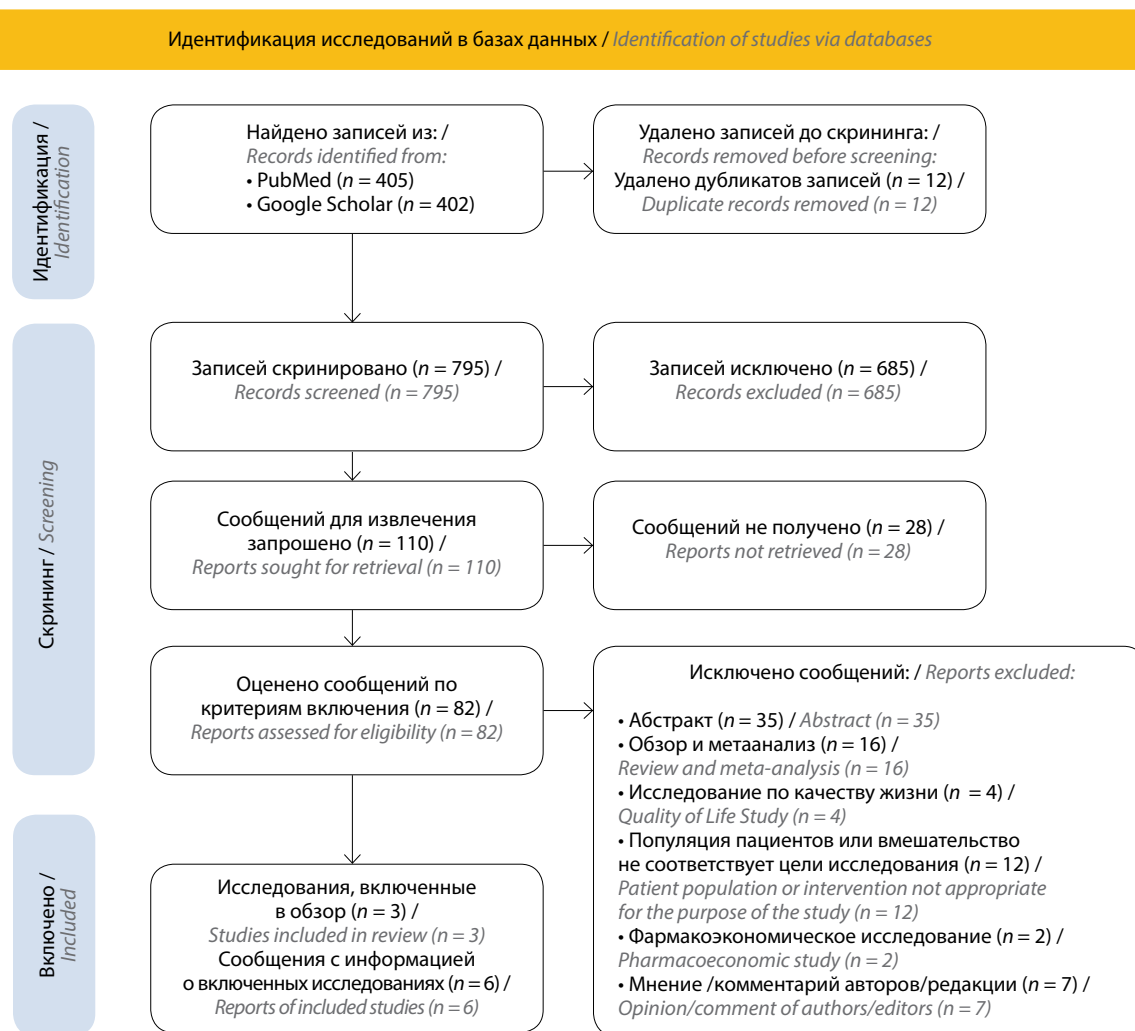


Рис. 1. Блок-схема PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis guidelines) идентификации исследований, скрининга, соответствия целям поиска и исключения

Fig. 1. PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis guidelines) flow diagram of trial identification, screening, eligibility and inclusion

Характеристика включенных РКИ. Все 3 исследования, включенные в анализ, были многоцентровыми РКИ фазы III, результаты которых опубликованы в период с 2019 по 2021 г. В общей сложности в них были включены 3376 пациентов, из них с ВМ суммарно 485 (14,4 %) больных. Период наблюдения составил от 34 мес в исследовании ENZAMET до 51,8 мес в исследовании LATITUDE. Основными критериями включения в эти РКИ были наличие диагностированной аденокарциномы предста-

тельной железы с метастазами, подтвержденными данными радиологических методов обследования, а также удовлетворительный функциональный статус пациентов.

В исследованиях TITAN и ENZAMET допускалось проведение предшествующей химиотерапии (ХТ) доцетакселом. В исследовании LATITUDE условием включения в протокол было наличие как минимум 2 факторов высокого риска (см. таблицу). В исследовании LATITUDE отдельно выделялись подгруппы больных

Характеристика рандомизированных клинических исследований, включенных в анализ
Characteristics of included randomized clinical trials

Рандомизированное клиническое исследование, источник Randomized clinical trial, reference	Критерии включения Inclusion criteria	Группы сравнения Comparison groups	Число пациентов с ВМ Number of patients with VM	Первичные конечные точки Co-primary endpoints	Медиана периода наблюдения, мес Median follow up, months
LATITUDE [14]	<ul style="list-style-type: none"> Впервые диагностированная аденокарцинома предстательной железы с отдаленными метастазами без нейроэндокринного или мелко-клеточного компонентов АДТ <3 мес без прогрессирования заболевания ≥2 прогностических факторов высокого риска* Статус по шкале ECOG 0–2 Отсутствие предшествующей ХТ Допускалась предыдущая гормональная терапия при наличии метастазов в течение последних 3 мес, или 1 курс паллиативной лучевой терапии, или хирургическое вмешательство по поводу симптомов метастатической болезни Newly diagnosed prostate adenocarcinoma with metastasis, without neuroendocrine or small-cell component ADT <3 months without disease progression Number of high-risk prognostic factors ≥2* ECOG 0–2 No previous CT Previous hormone therapy in metastatic setting within the past 3 months or 1 cycle of radiotherapy or surgical intervention for symptoms of metastatic disease 	Абиратерона ацетат + АДТ vs плацебо + АДТ 1:1 Abiraterone acetate + ADT vs placebo + ADT 1:1	Экспериментальная группа: 114 (19,1 %) из 597 Контрольная группа: 114 (18,9 %) из 602 Experimental group: 114 (19.1 %) out of 597 Control group: 114 (18.9 %) out of 602	ОВ, ВБП OS, PFS	51,8
TITAN [15]	<ul style="list-style-type: none"> Аденокарцинома предстательной железы с отдаленными метастазами** АДТ ≤6 мес и 1 цикл лучевой терапии или хирургического вмешательства, завершённые до рандомизации Статус по шкале ECOG 0–1 Предшествующая ХТ ≤6 циклов, завершённая ≤2 мес до рандомизации, без прогрессирования заболевания Prostate adenocarcinoma with distant metastasis** ADT ≤6 months and 1 cycle of radiotherapy or surgery completed prior to randomization ECOG 0–1 Previous CT ≤6 cycles ≤2 prior to randomization without disease progression 	Апалутамид + АДТ vs плацебо + АДТ 1:1 Apalutamide + ADT vs placebo + ADT 1:1	Экспериментальная группа: 56 (10,7 %) из 525 Контрольная группа: 72 (13,7 %) из 527 Experimental group: 56 (10.7 %) out of 525 Control group: 72 (13.7 %) out of 527	ВБП, ОВ PFS, OS	44

Рандомизированное клиническое исследование, источник Randomized clinical trial, reference	Критерии включения Inclusion criteria	Группы сравнения Comparison groups	Число пациентов с ВМ Number of patients with VM	Первичные конечные точки Co-primary endpoints	Медиана периода наблюдения, мес Median follow up, months
ENZAMET [16]	<ul style="list-style-type: none"> Аденокарцинома предстательной железы с метастазами Предшествующая АДТ в течение последних 3 мес до рандомизации Статус по шкале ECOG 0–2 Предшествующая ХТ ≤2 циклов без прогрессирования заболевания Prostate adenocarcinoma with metastasis Prior ADT within the last 3 months prior to randomization ECOG 0–2 Prior CT ≤2 cycles without disease progression 	Энзалутамид + АДТ vs антиандроген (бикалутамид, нилутамид, флутамид) + АДТ 1:1 Enzalutamide + ADT vs antiandrogen (bicalutamide, nilutamide, flutamide) + ADT 1:1	Экспериментальная группа: 62 (11,0 %) из 563 Контрольная группа: 67 (11,9 %) из 562 Experimental group: 62 (11.0 %) out of 563 Control group: 67 (11.9 %) out of 562	OB OS	34

*Факторы высокого риска в рандомизированном клиническом исследовании LATITUDE: сумма баллов по шкале Глисона ≥ 8 , наличие ≥ 3 метастазов в костях и наличие измеряемых висцеральных очагов (исключая лимфатические узлы) по данным компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии.

**Как минимум один очаг в костях при наличии или отсутствии висцеральных очагов или поражения лимфатических узлов.

Примечание. АДТ – андрогендепривационная терапия; ХТ – химиотерапия; ОБ – общая выживаемость; ВБП – выживаемость без прогрессирования.

*High risk factors in randomized clinical trials LATITUDE: Gleason score ≥ 8 , presence of ≥ 3 bone metastases and presence of measurable visceral lesions (excluding lymph nodes) on computed tomography or magnetic resonance imaging.

**At least one bone lesion with or without visceral lesions or lymph node involvement.

Note. ADT – androgen deprivation therapy; CT – chemotherapy; OS – overall survival; PFS – progression-free survival.

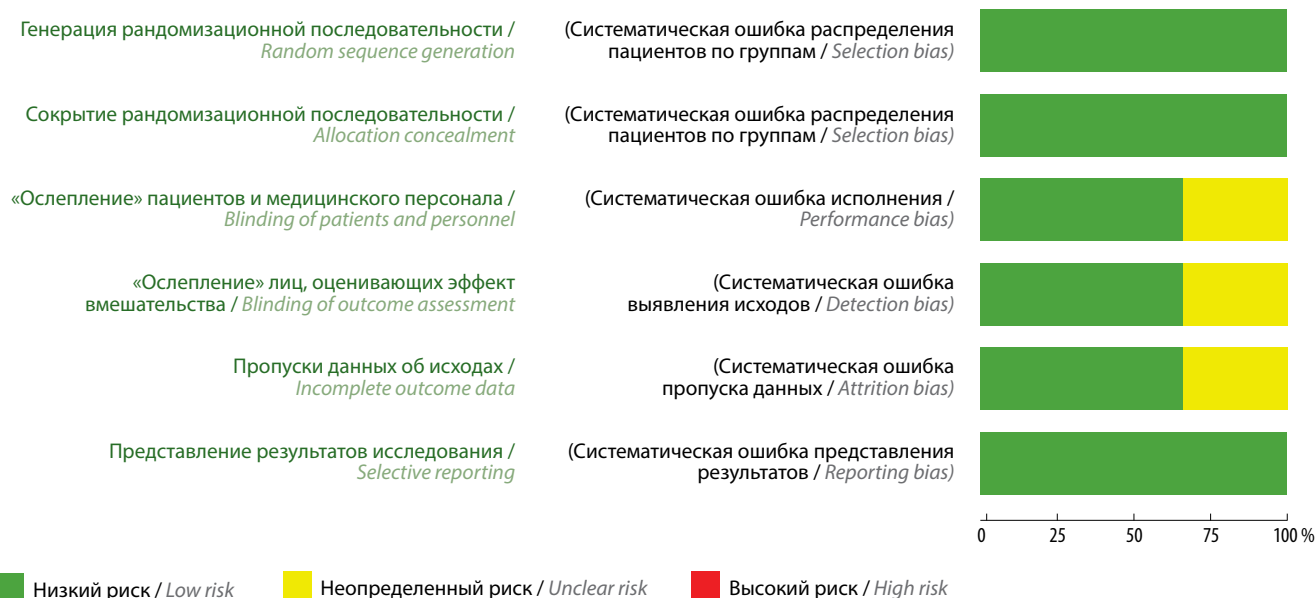


Рис. 2. Оценка рисков систематической ошибки включенных рандомизированных клинических исследований. Представлены суждения авторов о каждом элементе риска систематической ошибки в процентах по всем включенным рандомизированным клиническим исследованиям
Fig. 2. Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies

с метастазами в легком (по 12 % в экспериментальной и контрольной группах) и печени (по 5 % в экспериментальной и контрольной группах), а также пациенты с другими ВМ (3 % в экспериментальной группе и 2 % в контрольной).

Лечение и оценка исходов. Исследуемые препараты назначались перорально. Абиратерона ацетат в дозе 1000 мг/сут назначался в комбинации с глюкокортикоидами, доза апалутамида составила 240 мг/сут, энзалутамида — 160 мг/сут. Следует обратить внимание, что больные контрольной группы в исследовании ENZAMET получали максимальную андрогенную блокаду, т.е. АДТ с добавлением антиандрогена 1-го поколения, а в исследованиях LATITUDE и TITAN — только АДТ. ОВ определялась как время с момента рандомизации до гибели пациента от любых причин.

Оценка рисков систематической ошибки. Оценка рисков систематической ошибки включенных РКИ проведена в соответствии с опросником, предложенным коокрановским сотрудничеством (рис. 2). Необходимо отметить, что РКИ ENZAMET было открытым. Это могло повлиять на систематическую ошибку исполнения (performance bias) и систематическую ошибку выявления исходов (detection bias). В исследовании TITAN 39 из 1052 пациентов были либо потеряны для последующего наблюдения, либо отказались от дальнейшего сбора данных; это, по мнению авторов, имеет неопределенный риск систематической ошибки пропуска данных (attrition bias) (рис. 3) [17]. Тем не менее оценка

TITAN	LATITUDE	ENZAMET	
+	+	+	Генерация рандомизационной последовательности / Random sequence generation
+	+	+	Соккрытие рандомизационной последовательности / Allocation concealment
+	+	?	«Ослепление» пациентов и медицинского персонала / Blinding of patients and personnel
+	+	?	«Ослепление» лиц, оценивающих эффект вмешательства / Blinding of outcome assessment
?	+	+	Пропуски данных об исходах / Incomplete outcome data
+	+	+	Представление результатов исследования / Selective reporting

Рис. 3. Сводная оценка риска систематической ошибки. Представлен обзор суждений авторов о каждом элементе риска систематической ошибки для каждого включенного рандомизированного клинического исследования

Fig. 3. Risk of bias summary: review authors' judgements about each risk of bias item for each included study

включенных РКИ подтвердила, что дизайн исследований, методология их проведения и характеристики пациентов были схожими, что делает имеющиеся результаты подходящими для метаанализа.

Анализ ОВ. Проведенный анализ РКИ показал, что риск смерти больных с ВМ, получавших НААТ + АДТ (ОР 0,69; 95 % ДИ 0,53–0,89; $n = 485$), был сопоставим с риском смерти пациентов без ВМ (ОР 0,66; 95 % ДИ 0,59–0,75; $n = 2461$) (рис. 4). В обеих подгруппах

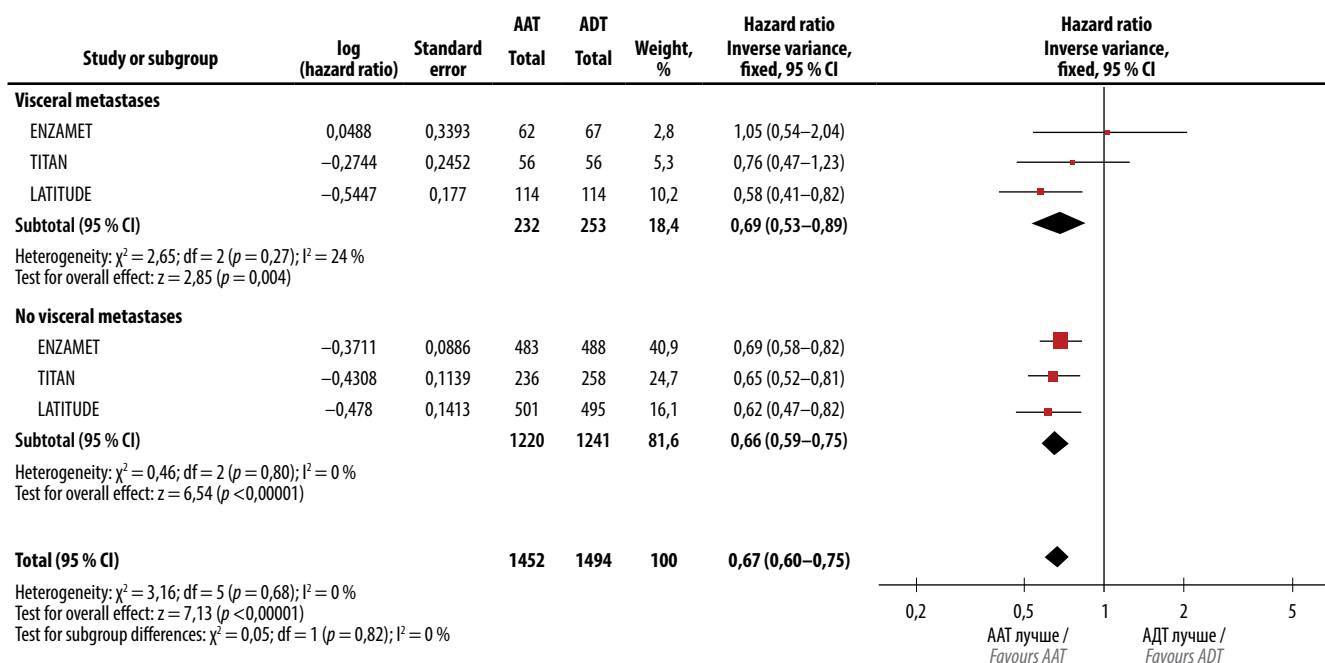


Рис. 4. Модель фиксированного эффекта для сравнения комбинации новой антиандрогенной терапии (НААТ) + андрогендепривационной терапии (АДТ) со стандартной АДТ. ААТ — пациенты, получавшие НААТ + АДТ, АДТ — пациенты контрольной группы, получавшие только АДТ (\pm антиандроген 1-го поколения)

Fig. 4. Fixed effect model for comparison of novel antiandrogen therapies (NAT) + androgen deprivation therapy (ADT) versus standard ADT. AAT — patients treated with NAT + ADT, ADT — control group treated with ADT only (\pm 1st generation antiandrogen); CI — confidence interval

различия с АДТ были статистически значимыми. Не выявлено статистически значимых различий эффектов в подгруппах ($\chi^2 = 0,05$; $df = 1$; $p = 0,82$; $I^2 = 0\%$). В соответствии с результатами РКИ порядок препаратов, увеличивающих ОВ пациентов с мГЧРПЖ и ВМ, от наиболее до наименее эффективного выглядит следующим образом: абиратерона ацетат (ОР 0,58; 95 % ДИ 0,41–0,82), апалутамид (ОР 0,76; 95 % ДИ 0,47–1,23), энзалутамид (ОР 1,05; 95 % ДИ 0,54–2,04). У пациентов без ВМ наибольшей эффективностью в отношении ОВ обладает энзалутамид (ОР 0,62; 95 % ДИ 0,47–0,82), далее следуют апалутамид (ОР 0,65; 95 % ДИ 0,52–0,81) и абиратерона ацетат (ОР 0,69; 95 % ДИ 0,58–0,82).

Оценка риска публикационного смещения. На рис. 5 приведена воронкообразная диаграмма рассеяния (funnel plot). Обращает на себя внимание разброс размера эффектов для пациентов с ВМ в трех РКИ относительно оси центральной тенденции, при этом для пациентов без ВМ размеры эффекта по данным проанализированных РКИ расположены близко и симметрично относительно величины среднего эффекта. Положение точек на диаграмме обусловлено большим числом пациентов без ВМ, включенных в РКИ, и существенно меньшим числом участников с ВМ. Тем не менее сложно говорить о симметричности воронкообразной диаграммы рассеяния при таком малом количестве включенных в анализ исследований.

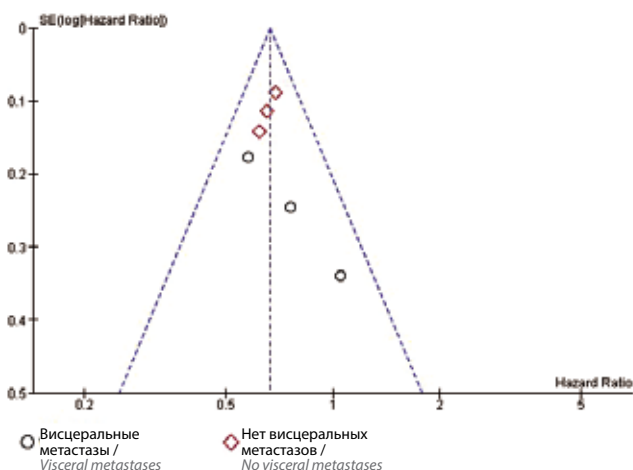


Рис. 5. Риск публикационного смещения (funnel plot) оценки отношения риска смерти для комбинации новой антиандрогенной терапии + андрогендепривационной терапии в сравнении с андрогендепривационной терапией. SE – стандартная ошибка

Fig. 5. The risk of publication bias (funnel plot) to assess the hazard ratio of death for novel antiandrogen therapies + androgen deprivation therapy versus androgen deprivation therapy. SE – standard error

Обсуждение

Известно, что наиболее часто РПЖ метастазирует в кости и регионарные лимфатические узлы. Диссеминация опухоли в печень, легкое и центральную нервную систему наблюдается значительно реже [18].

Локализация ВМ и их количество являются независимыми прогностическими факторами, влияющими на ОВ пациентов с распространенным РПЖ [19].

Анализ индивидуальных исследований, включенных в данный систематический обзор, показал, что не все новые антиандрогенные препараты обладают явными преимуществами перед стандартной АДТ в отношении ОВ у пациентов с мГЧРПЖ и ВМ. Так, для энзалутаида в исследовании ENZAMET ОР составило 1,05 (95 % ДИ 0,54–2,02) [16]. В исследовании TITAN (апалутамид) в подгруппе больных с ВМ ОР составило 0,76 (95 % ДИ 0,47–1,23) [15]. Лишь для абиратерона ацетата в исследовании LATITUDE в подгруппе пациентов с ВМ наблюдались статистически значимые эффекты в отношении ОВ (ОР 0,58; 95 % ДИ 0,41–0,83) [14]. Это можно объяснить, с одной стороны, тем, что в исследованиях TITAN и ENZAMET часть пациентов получили предшествующую ХТ, с другой стороны, лучший эффект абиратерона ацетата может быть связан с его механизмом действия за счет тотального блокирования синтеза андрогенов путем ингибирования ключевого фермента CYP17 [20]. В исследовании ARCHES в качестве первичной конечной точки оценивалась выживаемость без прогрессирования у пациентов с мГЧРПЖ, получавших энзалутамид и АДТ. Данные по ОВ на момент проведения анализа не опубликованы. У пациентов при наличии только ВМ на старте лечения энзалутамид статистически значимо не влиял на риск прогрессирования заболевания (ОР 0,42; 95 % ДИ 0,15–1,20) [21]. Позднее А.А. Armstrong и соавт. провели post-hoc анализ результатов РКИ ARCHES. Авторы проанализировали результаты выживаемости без прогрессирования в зависимости от локализации отдаленных метастазов. Было установлено, что добавление энзалутаида к АДТ статистически значимо увеличивает выживаемость без прогрессирования у пациентов с метастазами только в костях (ОР 0,33; 95 % ДИ 0,22–0,49), в костях и лимфатических узлах (ОР 0,31; 95 % ДИ 0,21–0,47), но имеет значительно меньшую эффективность у пациентов с ВМ при наличии или отсутствии метастазов в костях и/или лимфатических узлах (ОР 0,94; 95 % ДИ 0,51–1,73). Ожидаются данные по ОВ, которая была вторичной конечной точкой в этом исследовании [22].

Проведенный нами метаанализ РКИ, включенных в систематический обзор, показал, что риск смерти больных с ВМ, получавших НААТ + АДТ (ОР 0,69; 95 % ДИ 0,53–0,89; $n = 485$), сопоставим с риском смерти пациентов без ВМ (ОР 0,66; 95 % ДИ 0,59–0,75; $n = 2461$). В обеих подгруппах различия с АДТ были статистически значимыми. Различия эффектов в подгруппах были статистически незначимы ($\chi^2 = 0,05$; $df = 1$; $p = 0,82$; $I^2 = 0\%$). Полученные данные согласуются с выводами ранее проведенных исследований.

Так, в объединенном анализе РКИ, проведенном G. Roviello и соавт., было продемонстрировано, что добавление НААТ или ХТ доцетакселом к АДТ значительно увеличивает ОВ пациентов с мГЧРПЖ как без ВМ (ОР 0,64; 95 % ДИ 0,56–0,74; $p < 0,01$), так и с ВМ (ОР 0,68; 95 % ДИ 0,51–0,91; $p < 0,01$) [23]. Однако, на наш взгляд, объединять в одном анализе ХТ и гормональную терапию не совсем корректно, что подтверждается высоким значением индекса гетерогенности I^2 между исследованиями в подгруппе пациентов с ВМ ($\chi^2 = 5,40$; $df = 3$; $p = 0,14$; $I^2 = 44$ %) [23].

Наличие ВМ является одним из 3 критериев отнесения пациентов с мГЧРПЖ к группе с большим объемом метастатического поражения (high-volume disease) в исследовании CHAARTED: наличие ВМ или ≥ 4 метастазов в костях, из которых ≥ 1 за пределами аксиального скелета. Именно для этой группы больных были выявлены явные преимущества в показателях ОВ при добавлении доцетаксела к АДТ (ОР 0,63; 95 % ДИ 0,50–0,79; $p < 0,001$) [24]. Для пациентов с небольшим объемом опухолевого поражения (low-volume disease) роль ХТ доцетакселом остается неясной [25]. В исследовании LATITUDE добавление абиратерона ацетата с преднизолоном к АДТ значительно увеличивало ОВ пациентов группы высокого риска (≥ 2 фактора: сумма баллов по шкале Глисона ≥ 8 , наличие ≥ 3 метастазов в костях и наличие измеряемых висцеральных очагов, исключая лимфатические узлы), ОР 0,66 (95 % ДИ 0,56–0,78; $p < 0,0001$) [14]. В РКИ LATITUDE были включены по 114 пациентов с ВМ в каждую из групп, из них метастазы в легком имели 51,3 % пациентов, метастазы в печени – 23,2 %, метастазы в других внутренних органах – 7,9 %. По данным post-hoc-анализа LATITUDE, медиана ОВ пациентов с мГЧРПЖ и ВМ, получавших абиратерона ацетат, была сопоставима с медианой ОВ пациентов без ВМ (55 мес против 53 мес). Пациенты с метастазами в легком имели большие преимущества в ОВ от комбинации абиратерона ацетата с АДТ (ОР 0,60; 95 % ДИ 0,35–1,04; $p = 0,0678$) по сравнению с пациентами, имевшими метастазы в печени (ОР 0,82; 95 % ДИ 0,41–1,66; $p = 0,5814$) [3].

L. Wang и соавт. в сетевом метаанализе, включившем результаты 7 РКИ (7287 пациентов), показали, что в общей популяции больных мГЧРПЖ наибольшие преимущества в показателях ОВ продемонстрировали абиратерона ацетат и апалутамид при низком уровне

токсичности этой терапии [26]. В систематическом обзоре с метаанализом V. Di Nunno и соавт., включившем 9 исследований (9987 пациентов), было установлено отсутствие преимуществ апалутамида и энзалутамида в отношении ОВ пациентов с мГЧРПЖ, ранее получавших ХТ доцетакселом (ОР 0,948; 95 % ДИ 0,671–1,338). Кроме этого, авторы утверждают, что пациенты с ВМ и высоким уровнем лактатдегидрогеназы не имеют преимуществ при назначении НААТ [27]. Продолжается исследование ARANOTE, в котором оценивается эффективность добавления еще одного представителя НААТ даролутамида к АДТ у пациентов с мГЧРПЖ [28]. Определенный интерес представляют продолжающиеся исследования химиогормональных триплетов у пациентов с мГЧРПЖ [29, 30].

Заключение

Включенные в представленный нами анализ релевантные публикации доказывают, что пациенты с мГЧРПЖ получают пользу от комбинации НААТ (абиратерона ацетат, апалутамид, энзалутамид) с АДТ независимо от наличия или отсутствия ВМ (ОР 0,67; 95 % ДИ 0,60–0,75; $n = 2946$; $p < 0,00001$). При этом абиратерона ацетат обладает наибольшими преимуществами в снижении риска смерти в подгруппе больных с ВМ; следует учитывать, что абиратерона ацетат не зарегистрирован в России для лечения пациентов с мГЧРПЖ. Из-за низкой частоты встречаемости ВМ в общей популяции пациентов с гормоночувствительным РПЖ требуются проведение дальнейших клинических исследований, обобщение и анализ полученных результатов. Критерии выбора между ХТ и НААТ в качестве первоочередного лечения при наличии ВМ у пациентов с мГЧРПЖ остаются до конца не определенными. В настоящее время выбор лекарственной терапии пациентов с мГЧРПЖ и ВМ должен определяться не только эффективностью, но и профилем безопасности препарата, наличием симптомов болезни, стоимостью лечения, предпочтениями пациента и опытом врача-онколога.

Ограничения

Проведенное исследование имеет ряд ограничений, многие из которых связаны с дизайном и представленным объемом данных РКИ, на которые авторы опирались при анализе.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel D.A., O'Neil M.E., Richards T.B. et al. Prostate cancer incidence and survival, by stage and race/ethnicity – United States, 2001–2017. *Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69(41):1473–80. DOI: 10.15585/mmwr.mm6941a1
2. Bubendorf L., Schöpfer A., Wagner U. et al. Metastatic patterns of prostate cancer: An autopsy study of 1,589 patients. *Hum Pathol* 2000;31(5):578–83. DOI: 10.1053/hp.2000.6698
3. Baciarello G., Özgüroğlu M., Mundle S. et al. Impact of abiraterone acetate plus prednisone in patients with castration-sensitive prostate cancer and visceral metastases over four years of follow-up: a post-hoc exploratory analysis of the LATITUDE study. *Eur J Cancer* 2022;162:56–64. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.11.026
4. Sweeney C.J., Chen Y.H., Carducci M. et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015;373:737–46. DOI: 10.1056/NEJMoa1503747
5. Condon B., Liskaser G., Thangasamy I.A., Murphy D.G. Chemotherapy, not androgen receptor-targeted therapy should be used upfront for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *CON: Novel oral agents provide an attractive alternative to chemotherapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. Curr Opin Urol* 2020;30(4):620–2. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000694
6. Crawford E.D., Schellhammer P.F., McLeod D.G. et al. Androgen receptor targeted treatments of prostate cancer: 35 years of progress with antiandrogens. *J Urol* 2018;200(5):956–66. DOI: 10.1016/j.juro.2018.04.083
7. Hird A.E., Magee D.E., Bhindi B. et al. A systematic review and network meta-analysis of novel androgen receptor inhibitors in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2020;18(5):343–50. DOI: 10.1016/j.clgc.2020.02.005
8. Rice M.A., Malhotra S.V., Stoyanova T. Second-Generation antiandrogens: from discovery to standard of care in castration resistant prostate cancer. *Front Oncol* 2019;9:801. DOI: 10.3389/fonc.2019.00801
9. APCCC 2021: “Triplet Therapy” for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. (ADT + Docetaxel + Additional Systemic Therapy). Available at: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/apccc-2021/133257-apccc-2021-what-is-the-evidence-for-triplet-therapy-adt-docetaxel-additional-systemic-therapy.html> (accessed January 27, 2022).
10. Gillesen S., Attard G., Beer T.M. et al. Management of patients with advanced prostate cancer: report of the advanced prostate cancer consensus conference 2019. *Eur Urol* 2020;77(4):508–47. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.01.012
11. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. DOI: 10.1136/bmj.n71
12. Реброва О.Ю., Федяева В.К., Хачатрян Г.Р. Адаптация и валидизация вопросника для оценки риска систематических ошибок в рандомизированных контролируемых испытаниях. Медицинские технологии. Оценка и выбор 2015(1):9–17. [Rebrova O.Yu., Fedyeva V.K., Khachatryan G.R. Adaptation and validation of the cochrane questionnaire to assess risks of bias in randomized controlled trials. *Meditsinskie tekhnologii. Otsenka i vybor* = Medical Technologies. Assessment and Choice 2015;(1):9–17. (In Russ.)].
13. Higgins J.P.T., Altman D.G., Gøtzsche P.C. et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928. DOI: 10.1136/bmj.d5928
14. Fizazi K., Tran N., Fein L. et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(5):686–700. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30082-8
15. Chi K.N., Chowdhury S., Bjartell A. et al. Apalutamide in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer: final survival analysis of the randomized, double-blind, phase III TITAN study. *J Clin Oncol* 2021;39(20):2294–303. DOI: 10.1200/JCO.20.03488
16. Davis I.D., Martin A.J., Stockler M.R. et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381(2):121–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1903835
17. Chi K.N., Agarwal N., Bjartell A. et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381(1):13–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1903307
18. Gandaglia G., Abdollah F., Schiffmann J. et al. Distribution of metastatic sites in patients with prostate cancer: a population-based analysis. *Prostate* 2014;74(2):210–6. DOI: 10.1002/pros.22742
19. Cui P.F., Cong X.F., Gao F. et al. Prognostic factors for overall survival in prostate cancer patients with different site-specific visceral metastases: a study of 1358 patients. *World J Clin Cases* 2020;8(1):54–67. DOI: 10.12998/wjcc.v8.i1.54
20. Caffo O., Vecchia A., Kinspergher S., Maines F. Abiraterone acetate and its use in the treatment of metastatic prostate cancer: a review. *Future Oncol* 2018;14(5):431–42. DOI: 10.2217/fon-2017-0430
21. Armstrong A.J., Szmulewitz R.Z., Petrylak D.P. et al. ARCHES: a randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2019;37(32):2974–86. DOI: 10.1200/JCO.19.00799
22. Armstrong A.J., Shore N.D., Szmulewitz R.Z. et al. Efficacy of enzalutamide plus androgen deprivation therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer by pattern of metastatic spread: ARCHES post hoc analyses. *J Urol* 2021;205(5):1361–71. DOI: 10.1097/JU.0000000000001568
23. Roviello G., Gatta Michelet M.R., D'Angelo A. et al. Role of novel hormonal therapies in the management of non-metastatic castration-resistant prostate cancer: a literature-based meta-analysis of randomized trials. *Clin Transl Oncol* 2020;22(7):1033–9. DOI: 10.1007/s12094-019-02228-2
24. Kyriakopoulos C.E., Chen Y.H., Carducci M.A. et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHARTED trial. *J Clin Oncol* 2018;36(11):1080–7. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.3657
25. Cattrini C., Castro E., Lozano R. et al. Current treatment options for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Cancers* 2019;11(9):1355. DOI: 10.3390/cancers11091355
26. Wang L., Paller C.J., Hong H. et al. Comparison of systemic treatments for metastatic castration-sensitive prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Oncol* 2021;7(3):412–20. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.6973
27. Di Nunno V., Santoni M., Mollica V. et al. Systemic treatment for metastatic hormone sensitive prostate cancer: a comprehensive meta-analysis evaluating efficacy and safety in specific sub-groups of patients. *Clin Drug Investig* 2020;40(3):211–26. DOI: 10.1007/s40261-020-00888-5
28. Bayer. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of darolutamide in addition to androgen deprivation therapy (ADT) versus placebo plus ADT in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). clinicaltrials.gov, 2022.

29. Fizazi K., Galceran J.C., Foulon S. et al. LBA5 A phase III trial with a 2x2 factorial design in men with de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer: Overall survival with abiraterone acetate plus prednisone in PEACE-1. *Ann Oncol* 2021;32:S1299. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.08.2099
30. Thomas C., Baunacke M., Erb H.H.H. et al. Systemic triple therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC): ready for prime time or still to be explored? *Cancers* 2022;14(1):8. DOI: 10.3390/cancers14010008

Вклад авторов

Я.Г. Муразов: разработка концепции и дизайна исследования, поиск и анализ полученных данных, написание текста рукописи;
Д.Г. Прохоров: анализ полученных данных, написание текста рукописи;
Ю.С. Тареев: анализ полученных данных, редактирование текста рукописи;
Р.В. Смирнов: редактирование текста рукописи, критические замечания.

Authors' contributions

Ia.G. Murazov: study design, experimental data collecting, results processing, writing the manuscript;
D.G. Prokhorov: results processing, writing the manuscript;
Yu.S. Tareev: results processing, editing of the manuscript;
R.V. Smirnov: editing of the manuscript, critical revision of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Я.Г. Муразов / Ia.G. Murazov: <https://orcid.org/0000-0002-6573-3112>
Д.Г. Прохоров / D.G. Prokhorov: <https://orcid.org/0000-0001-5795-337X>
Ю.С. Тареев / Yu.S. Tareev: <https://orcid.org/0000-0003-3345-0270>
Р.В. Смирнов / R.V. Smirnov: <https://orcid.org/0000-0002-3728-1796>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 16.02.2022. **Принята к публикации:** 13.05.2022.

Article submitted: 16.02.2022. **Accepted for publication:** 13.05.2022.