

Эффективность и безопасность даролутамида как компонента комбинированной терапии у больных раком предстательной железы

Б.Я. Алексеев^{1,2}, В.М. Перепухов¹, К.М. Ньюшко^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;

²Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11

Контакты: Кирилл Михайлович Ньюшко kirandja@yandex.ru

Рак предстательной железы – чрезвычайно актуальная проблема современной онкоурологии. «Золотым стандартом» лечения распространенных форм рака предстательной железы на этапе развития отдаленных метастазов на протяжении длительного времени было проведение андрогендепривационной терапии, направленной на супрессию нативного уровня тестостерона. Комбинированное лечение с применением длительной андрогендепривационной терапии и антиандрогенов новой генерации в настоящее время является научно обоснованным концептуально новым стандартом терапии, пришедшим на смену парадигме лечения с использованием андрогендепривационной терапии в монорежиме у больных метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы. В статье представлены результаты крупных исследований, проведенных у больных метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы, охарактеризована роль одного из наиболее эффективных и безопасных препаратов, даролутамида, применяемого для лечения пациентов данной подгруппы.

Ключевые слова: даролутамид, неметастатический кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы, метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы, высокий риск прогрессирования, комбинированная терапия, двойная комбинация, тройная комбинация

Для цитирования: Алексеев Б.Я., Перепухов В.М., Ньюшко К.М. Эффективность и безопасность даролутамида как компонента комбинированной терапии у больных раком предстательной железы. Онкоурология 2023;19(4):167–75. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-4-167-175>

Effectiveness and safety of darolutamide as a component of combination therapy in patients with prostate cancer

B. Ya. Alekseev^{1,2}, V. M. Perepukhov¹, K. M. Nyushko^{1,2}

¹National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²Medical Institute of Continuing Education, Russian Biotechnological University; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia

Contacts: Kirill Mihaylovich Nyushko kirandja@yandex.ru

Prostate cancer is an extremely important problem in current urologic oncology. For a long time, the golden standard of treatment of common forms of prostate cancer at the stage of distant metastases was androgen deprivation therapy directed at suppression of native testosterone level. Combination treatment using long-term androgen deprivation therapy and new generation antiandrogens is currently a scientifically substantiated conceptually new standard of therapy which has replaced treatment paradigm using androgen deprivation therapy as a monotherapy in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. The article presents the results of large trials performed in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer and characterizes the role of one of the most effective and safe drugs, darolutamide, used to treat patients of this subgroup.

Keywords: darolutamide, nonmetastatic castration-resistant prostate cancer, metastatic hormone-sensitive prostate cancer, high progression risk, combination therapy, double combination, triple combination

For citation: Alekseev B.Ya., Perepukhov V.M., Nyushko K.M. Effectiveness and safety of darolutamide as a component of combination therapy in patients with prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2023;19(4):167–75. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-4-167-175>

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) — чрезвычайно актуальная онкоурологическая патология, что связано с неуклонно возрастающими показателями заболеваемости и смертности от нее. В России в 2022 г. впервые было выявлено 42 124 новых случая РПЖ. На конец года на учете состояли 290 176 пациентов, из них 5 лет и более — 140 160. Несмотря на улучшение методов диагностики и увеличение числа пациентов с локализованными формами заболевания, летальность от прогрессирования РПЖ на первом году с момента установления диагноза остается высокой и составляет 3,8 %. Кроме этого, примерно у 60 % больных локализованным и местно-распространенным РПЖ в группе высокого риска будет диагностирован биохимический рецидив болезни после радикального лечения, значительная часть этих пациентов будут нуждаться в проведении системной лекарственной терапии по причине реализации отдаленных метастазов [1].

В течение нескольких десятилетий андрогендепривационная терапия (АДТ) оставалась «золотым стандартом» лечения пациентов с метастатическим гормоночувствительным РПЖ (мГЧРПЖ). Фокус исследований за последние 10 лет все больше стал смещаться в сторону комбинированной лекарственной терапии у больных мГЧРПЖ [2]. В течение нескольких последующих лет комбинированная терапия показала значительное преимущество в увеличении показателей общей выживаемости (ОВ) при сочетании АДТ с химиотерапией доцетакселом или новыми ингибиторами андрогенных рецепторов (иАР) в исследованиях CHAARTED [3] и LATITUDE [4], поэтому комбинированная терапия стала новым стандартом лечения. Еще в 2018 и 2019 гг. комбинированная терапия новыми иАР (энзалутамид и апалутамид) в дополнение к АДТ впервые продемонстрировала значительное преимущество в показателях выживаемости, независимо от опухолевой нагрузки, а также во времени до выявления отдаленных метастазов и факта проведенного локального лечения (первичный или рецидивный мГЧРПЖ) [5–7].

В 2021 г. на конференции ASCO (American Society of Clinical Oncology, Американское общество клинической онкологии) были представлены первые данные по так называемой тройной комбинированной терапии, состоящей из АДТ, доцетаксела и абиратерона*, которая продемонстрировала значительное преимущество в выживаемости по сравнению с лечением,

включающим АДТ и доцетаксел (исследование PEACE-1) [8]. В 2019 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) на основании результатов международного исследования III фазы ARAMIS для лечения неметастатического кастрационно-рефрактерного РПЖ был одобрен препарат даролутамид, который чуть позднее также был одобрен для терапии пациентов с мГЧРПЖ [9]. В исследовании ARASENS оценивалась эффективность тройной комбинированной терапии, состоящей из даролутамида, доцетаксела и АДТ. Статистически значимое увеличение ОВ было выявлено у пациентов как с *de novo* (отношение рисков (ОР) 0,71; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,59–0,85), так и с рецидивирующим (ОР 0,61; 95 % ДИ 0,35–1,05) мГЧРПЖ [10]. На момент разработки исследования ARASENS данные исследований CHAARTED и LATITUDE не были опубликованы, поэтому в ARASENS не были заранее определены подгруппы на основе объема метастатического поражения и риска прогрессирования РПЖ [11]. Анализ этих подгрупп был проведен ретроспективно с целью оценить эффективность комбинации даролутамида, доцетаксела и АДТ в конкретных подгруппах пациентов в зависимости от объема метастатического поражения или риска прогрессирования.

Комбинированная терапия метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы

Результаты исследований STAMPEDE и CHAARTED по раннему использованию доцетаксела фундаментально изменили подходы к терапии мГЧРПЖ. Исследуемые популяции больных в этих исследованиях различаются, что затрудняет проведение их прямого сравнения. В исследовании CHAARTED АДТ + доцетаксел сравнивали с АДТ в монорежиме. В него были включены пациенты с мГЧРПЖ, рандомизированные в соотношении 1:1. Медиана ОВ впервые увеличилась более чем на 10 мес (57,6 мес против 47,2 мес; ОР 0,72; 95 % ДИ 0,59–0,89; $p = 0,0018$). Доля пациентов с метастатическим заболеванием *de novo* составила 73 %. В подгрупповом анализе пациенты с высокой опухолевой нагрузкой в результате усиленной терапии достигли медианы ОВ 51,2 мес против 34,4 мес (ОР 0,63; 95 % ДИ 0,50–0,79; $p < 0,001$). Напротив, у пациентов с низкой опухолевой нагрузкой увеличения ОВ не наблюдалось (ОР 1,04;

*Здесь и далее по тексту: показание мГЧРПЖ не зарегистрировано.

95 % ДИ 0,70–1,55; $p = 0,86$) [3, 12]. В исследовании STAMPEDE медиана ОВ у пациентов с мГЧРПЖ, получавших АДТ в монорежиме, составила 43,1 мес, 5-летняя выживаемость — 37 % (95 % ДИ 34–41 %). Медиана ОВ у пациентов, получавших АДТ + доцетаксел, составила 59,1 мес, 5-летняя выживаемость — 49 % (ОР 0,81; 95 % ДИ 0,69–0,95; $p = 0,003$) [13].

Первым зарегистрированным препаратом, нацеленным на андрогеновый рецептор, стал абиратерон, эффективность которого у пациентов с синхронным мГЧРПЖ группы высокого риска была продемонстрирована в исследовании LATITUDE. АДТ + плацебо ($n = 597$) сравнивали с АДТ + абиратерон ($n = 602$). Применение комбинации АДТ + абиратерон привело к значительному увеличению ОВ (ОР 0,62; 95 % ДИ 0,51–0,76; $p < 0,001$) по сравнению с АДТ + плацебо [14]. В исследовании STAMPEDE (группа G) сравнивалась АДТ в монорежиме ($n = 957$) и комбинация АДТ + абиратерон ($n = 960$). У пациентов, получавших комбинированную терапию, также продемонстрировано значительное увеличение ОВ (ОР 0,63; 95 % ДИ 0,52–0,76; $p < 0,001$) [15].

Одобрение применения апалутамида при мГЧРПЖ основано на результатах исследования TITAN. В исследование были включены пациенты с синхронным ($n = 1052$) (*de novo*; $n = 852$) и метакронным ($n = 144$) мГЧРПЖ. По сравнению с АДТ + плацебо, апалутамид в сочетании с АДТ значительно снижал риск смерти на 35 % (ОР 0,65; 95 % ДИ 0,53–0,79; $p < 0,0001$) и на 48 % после учета перекрестных пациентов (ОР 0,52; 95 % ДИ 0,42–0,64; $p < 0,0001$). Апалутамид в сочетании с АДТ увеличивал выживаемость без прогрессирования (ВБП) и время до развития кастрационной резистентности ($p < 0,0001$) [7].

Эффективность энзалутамида оценивалась в 2 исследованиях ARCHES и ENZAMET*. В исследование ARCHES включены пациенты с мГЧРПЖ, как выявленные *de novo*, так и с метакронным заболеванием, которых рандомизировали 1:1 (энзалутамид + АДТ против плацебо + АДТ). Доля больных с метастазами *de novo* составила 82,1 % ($n = 471$) в основной группе против 82,3 % ($n = 474$) в контрольной группе. Комбинация энзалутамид + АДТ увеличивала ОВ по сравнению с АДТ + плацебо (ОР 0,66; 95 % ДИ 0,53–0,81; $p < 0,0001$) независимо от опухолевой нагрузки и предшествующей терапии доцетакселом, 4-летняя выживаемость составила 70,61 % против 57,01 % [6].

Результаты исследований двойной комбинированной терапии мГЧРПЖ представлены в табл. 1.

Новый суперселективный иАР 2-го поколения — даролутамид — изучали в международном рандомизированном исследовании III фазы ARASENS, в котором

комбинацию данного препарата с доцетакселом и АДТ сравнивали комбинацией доцетаксела и АДТ [10, 11, 16]. Стоит отметить, что ARASENS является единственным успешно завершившимся на сегодняшний день исследованием с включением пациентов с мГЧРПЖ, в котором в качестве сравнения используется терапия доцетакселом, достоверно увеличивающая показатель ОВ. В этом исследовании, исторически проведенном несколько позже, чем другие исследования комбинированных режимов, продемонстрировано статистически значимое увеличение показателя ОВ при применении тройной комбинированной терапии, включающей даролутамид, доцетаксел и АДТ, по сравнению с комбинацией доцетаксела и АДТ, у больных как с *de novo* (ОР 0,71; 95 % ДИ 0,59–0,85) так и с рецидивирующим (ОР 0,61; 95 % ДИ 0,35–1,05) мГЧРПЖ. Дополнительно стоит отметить, что добавление даролутамида в комбинацию доцетаксел + АДТ значимо не увеличивало профиль токсичности терапии, а также не ограничивало возможность получения всех 6 курсов доцетаксела.

Объем метастатического поражения

Малый объем метастатического поражения мГЧРПЖ характеризуется чрезвычайной гетерогенностью популяции пациентов. В эту категорию попадают все пациенты: от когорты с олигометастатическим поражением лимфатических узлов без костных метастазов, которым возможно проведение локальной терапии, до популяции пациентов с метастатическим поражением позвоночника и костей таза [5, 7].

В соответствии с исследованием SCHARTEД метастатическое поражение большого объема оценивается как наличие как минимум 4 костных метастазов, один из которых должен быть расположен за пределами осевого скелета, или наличие висцеральных метастазов [3, 17]. Стоит отметить, что эта классификация основана только на общепринятых стандартах обследования (остеосцинтиграфия и компьютерная томография).

До публикации результатов исследований тройных комбинаций (тройной комбинированной терапии) при лечении пациентов с большим объемом метастатического поражения на этапе мГЧРПЖ возникал вопрос, следует ли начинать терапию 1-й линии, включающую АДТ + иАР, или отдавать предпочтение комбинации АДТ и доцетаксела. Несмотря на тот факт, что двойная комбинированная терапия демонстрировала лучший терапевтический ответ вне зависимости от используемого в сочетании с АДТ препарата, оба варианта лечения всегда считались эквивалентными. Так, объединенный метаанализ всех доступных исследований

*Здесь и далее по тексту: ENZAMET не является регистрационным клиническим исследованием.

Таблица 1. Обзор одобренных методов лечения метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы
Table 1. Summary of the approved methods of treatment of hormone-sensitive prostate cancer

Исследование Trial	Терапия Therapy	Результат Result	Отноше- ние рисков Hazard ratio
STAMPEDE	АДТ (n = 1184) ADT (n = 1184)	Медиана ОВ 43,1 мес, 5-летняя ОВ 37 % Median OS 43.1 months, 5-year OS 37 %	0,81
	АДТ + доцетаксел (n = 592) ADT + docetaxel (n = 592)	Медиана ОВ 59,1 мес, 5-летняя ОВ 49 %; p = 0,003 Median OS 59.1 months, 5-year OS 49 %; p = 0.003	
CHAARTED	АДТ (n = 393) ADT (n = 393)	Медиана ОВ 47,2 мес Median OS 47.2 months	0,72
	АДТ + доцетаксел (n = 397) ADT + docetaxel (n = 397)	Медиана ОВ 57,6 мес; p = 0,0018 Median OS 57.6 months; p = 0.0018	
LATITUDE	АДТ + плацебо (n = 597) ADT + placebo (n = 597)	3-летняя ОВ 49 % 3-year OS 49 %	0,62
	АДТ + абиратерон* (n = 602) ADT + abiraterone* (n = 602)	3-летняя ОВ 66 %; p < 0,001 3-year OS 66 %; p < 0.001	
ENZAMET**	АДТ + бикалутамид/флутамид/нилутамид (n = 562) ADT + bicalutamide/flutamide/nilutamide (n = 562)	3-летняя ОВ 72 % 3-year OS 72 %	0,67
	АДТ + энзалутамид (n = 563) ADT + enzalutamide (n = 563)	3-летняя ОВ 80 %; p = 0,002 3-year OS 80 %; p = 0.002	
TITAN	АДТ + плацебо (n = 527) ADT + placebo (n = 527)	Медиана ОВ – н/д; отношение рисков 52,2 мес (51,8 %) Median OS – n/a; hazard ratio 52.2 months (51.8 %)	0,65
	АДТ + апалутамид (n = 525) ADT + apalutamide (n = 525)	Медиана ОВ – н/д (65,1 %); p = 0,005 Median OS – n/a (65.1 %); p = 0.005	
ARCHES	АДТ + плацебо ADT + placebo	Медиана ОВ – н/д (57 %) Median OS – n/a (57 %)	0,66
	АДТ + энзалутамид ADT + enzalutamide	Медиана ОВ – н/д (71 %) Median OS – n/a (71 %)	
ARASENS	АДТ + доцетаксел ADT + docetaxel	Медиана ОВ – н/д (50 %) Median OS – n/a (50 %)	0,68
	АДТ + даролутамид + доцетаксел ADT + darolutamide + docetaxel	Медиана ОВ – н/д (63 %) Median OS – n/a (63 %)	

* Не зарегистрирован в Российской Федерации.

** Не является регистрационным клиническим исследованием.

Примечание. АДТ – андрогендепривационная терапия; ОВ – общая выживаемость; н/д – нет данных.

*Not registered in the Russian Federation.

**Is not a registration clinical trial.

Note. ADT – androgen deprivation therapy; OS – overall survival; n/a – not available.

III фазы, касающихся двойной комбинированной терапии доцетакселом + АДТ и абиратероном + АДТ, продемонстрировал, что в условиях большого количества метастазов медиана выживаемости при применении абиратерона + АДТ составляла 50,1 мес против 45,9 мес для доцетаксела + АДТ [18]. Однако после появления данных исследования PEACE-1 эта концепция фундаментально изменилась [8]: тройная комбинированная терапия абиратероном + доцетакселом + АДТ продемонстрировала значительное преимущество в выживаемости при наличии метастатического поражения большого объема по сравнению с двойной комбинированной терапией доцетакселом + АДТ (ОР 0,72, т. е. имела преимущество ОВ 28 %) и столь же значитель-

но более длительной ВБП (ОР 0,47). В абсолютных значениях это медиана ОВ 5,1 года против 3,5 года и медиана ВБП 4,1 года против 1,6 года в пользу тройной комбинированной терапии. Однако при интерпретации этих данных важно отметить, что некоторые пациенты с мГЧРПЖ в этом исследовании также получали локальную лучевую терапию, что, безусловно, оказало влияние на продолжительность ОВ и безрецидивной выживаемости, но не имело отражения в интерпретации полученных результатов. В то же время существуют четкие объективные данные, демонстрирующие, что тройная комбинированная терапия, включающая АДТ + абиратерон + доцетаксел, превосходит двойную комбинированную терапию с лучшими показателями ОВ (АДТ + абиратерон) при мГЧРПЖ

с большим объемом метастатического поражения (ОР для ОВ 0,52 против 0,61) [19–23].

Сравнение различных вариантов комбинированной терапии

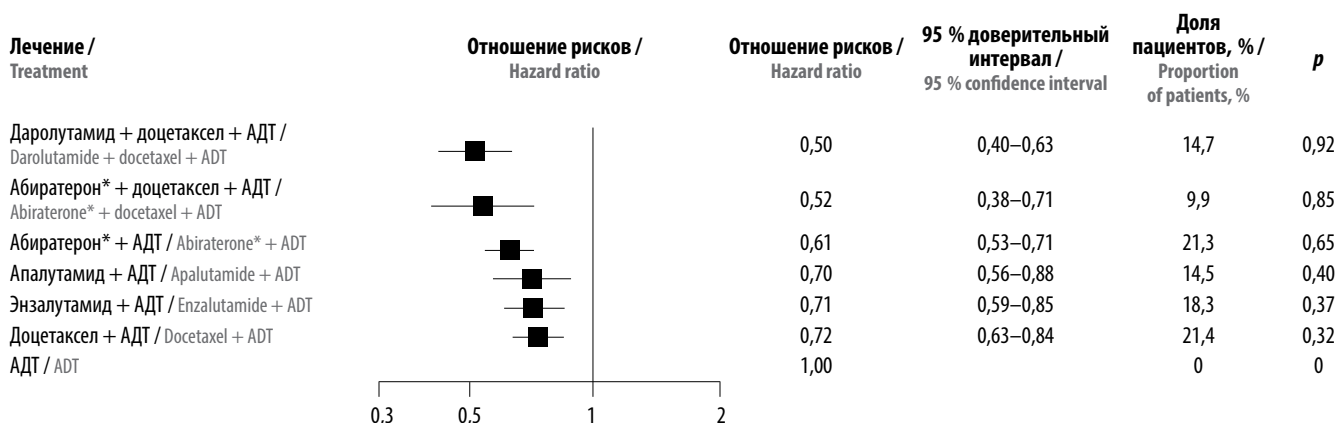
Согласно последним опубликованным данным, все препараты, используемые в комбинации у больных мГЧРПЖ, смогли продемонстрировать значительные преимущества двойной комбинированной терапии по сравнению с АДТ в монорежиме в общей когорте (независимо от объема метастатического поражения) в отношении конечных точек ОВ и ВБП. Прямое сравнение между отдельными иАР не может быть выполнено в рамках клинического исследования III фазы, в связи с чем были проведены не прямые сравнения – сетевые метаанализы (СМА), в которых оценивали различные формы двойной комбинированной терапии с АДТ. Так, К. Могі и соавт. продемонстрировали, что даже после объединения всех контрольных групп АДТ двойная комбинированная терапия продолжает демонстрировать явное преимущество в выживаемости по сравнению с АДТ в монорежиме [24].

Сетевой метаанализ двойных и тройных комбинаций при лечении метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы

Для обновленной версии СМА [19] использованы результаты 10 рандомизированных клинических исследований [3, 5, 8, 10, 13, 16, 25–29]. Схемы лечения включали двойную комбинированную терапию с применением иАР (апарлутамид, абиратерон, энзалутамид + АДТ или химиотерапия (доцетаксел) + АДТ), а также схемы тройной комбинированной терапии иАР (абиратерон, даролутамид) с доцетакселем и АДТ. Во всех анализах конечной ключевой точкой явилась оценка ОВ. СМА проводили отдельно для пациентов с мГЧРПЖ,

стратифицированных по объему метастатического поражения (низкий или высокий) в соответствии с критериями CHAARTED. Для мГЧРПЖ с малым объемом метастатического поражения ($n = 3392$) АДТ в качестве эталона показала, что польза от комбинированной терапии, отличной от иАР + АДТ, была незначительной. Напротив, СМА для мГЧРПЖ с большим объемом метастатического поражения ($n = 6054$) показал, что все комбинированные методы лечения приводили к более длительной выживаемости по сравнению с АДТ в монорежиме. В рейтинге наибольшей вероятности максимального увеличения ОВ, полученном с помощью СМА, даролутамид + доцетаксел + АДТ заняли 1-е место ($p = 0,92$), за ним следовали абиратерон + доцетаксел + АДТ ($p = 0,85$), абиратерон + АДТ ($p = 0,65$), апарлутамид + АДТ ($p = 0,40$), энзалутамид + АДТ ($p = 0,37$) и доцетаксел + АДТ ($p = 0,32$) (см. рисунок).

В другом СМА двойная комбинированная терапия иАР + АДТ была представлена в виде одной из опции лечения мГЧРПЖ. При мГЧРПЖ с малым объемом опухолевого поражения не было выявлено существенной разницы в ОВ для тройной комбинации даролутамид + доцетаксел + АДТ (ОР 1,04; 95 % ДИ 0,58–1,87) или абиратерон + доцетаксел + АДТ (ОР 1,27; 95 % ДИ 0,70–2,28) по сравнению с двойной комбинированной терапией иАР + АДТ. Однако при большом объеме метастатического поражения у больных мГЧРПЖ комбинация даролутамид + доцетаксел + АДТ (ОР 0,76; 95 % ДИ 0,59–0,97) ассоциировалась со значительным увеличением ОВ по сравнению с иАР + АДТ. Это соответствует наибольшей вероятности максимального увеличения ОВ для триплета с даролутамидом ($p = 0,90$), за которым следует абиратерон + доцетаксел + АДТ ($p = 0,83$). Результаты данного СМА согласуются с предыдущими сообщениями у больных мГЧРПЖ,



Сетевой метаанализ двойных и тройных комбинаций при лечении метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы.
*Не зарегистрирован в Российской Федерации. АДТ – андрогендепривационная терапия
Network meta-analysis of double and triple combinations in treatment of metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Not registered in the Russian Federation.
ADT – androgen deprivation therapy

независимо от объема метастатического поражения: АДТ в монорежиме больше не представляет собой действенный вариант лечения, о чем свидетельствуют самые низкие показатели p как для малых ($p = 0,07$), так и для больших ($p = 0,00$) объемов метастатического поражения при мГЧРПЖ [19, 21, 23]. Принимая во внимание, что в предыдущих исследованиях продемонстрирован более благоприятный профиль побочных эффектов/нежелательных явлений (НЯ) для комбинации иАП + АДТ и добавление, например, даролутамида к доцетакселу + АДТ существенно не изменило вероятность НЯ, для достижения максимального терапевтического эффекта схему доцетаксел + АДТ следует применять в комбинации с даролутамидом. Таким образом, новый стандарт терапии с применением тройного комбинированного режима с использованием даролутамида (или абиратерона), доцетаксела и АДТ в настоящее время пришел на смену комбинации доцетаксел + АДТ как наиболее эффективный и действенный.

Еще один CMA 9 крупных исследований (ARCHES, TITAN, ENZAMET, PEACE-1, LATITUDE, STAMPEDE, ARASENS, CHAARTED и GETUG-AFU [28, 30]) также продемонстрировал, что триплет с даролутамидом превосходит другие комбинированные режимы (ОР 0,68; 95 % ДИ 0,57–0,81) среди 4 иАП у пациентов с высокой суммой баллов по шкале Глисона (ОР 0,71; 95 % ДИ 0,59–0,86). Кроме этого, переносимость терапии даролутамидом была лучше, а частота развития побочных эффектов ниже по сравнению с другими новыми антиандрогенами [31].

В целом метаанализы исследований демонстрируют, что для больших объемов поражения при мГЧРПЖ триплетная схема терапии даролутамидом + доцетакселом + АДТ занимала 1-е место (ОР 0,76; 95 % ДИ 0,59–0,97), превосходила комбинации иАП + АДТ и, следовательно, должна быть предложена этим пациентам (если они могут получать химиотерапию). Для мГЧРПЖ с малым объемом поражения не наблюдалось существенного увеличения выживаемости при использовании любой из триплетных схем терапии по сравнению с комбинациями иАП + АДТ. Однако при интерпретации данных требуется осторожность, особенно для мГЧРПЖ с малым объемом поражения, так как анализ может быть недостаточно точным из-за меньшего числа включенных пациентов, относительно небольшого количества заверенных случаев наблюдения (летальных исходов за фиксированный период наблюдения в этой подгруппе было меньше, поскольку пациенты имели лучший прогноз и жили дольше), а также незрелости статистических данных при коротком периоде наблюдения. Таким образом, некоторым пациентам с небольшим объемом метастатического поражения, но с наличием агрессивной низкодифференцированной опухоли, болевого синдрома, с высо-

ким риском прогрессирования заболевания, а также больным молодого возраста может быть более предпочтительно назначение именно тройной комбинированной терапии по схеме даролутамид + доцетаксел + АДТ, поэтому этот вариант следует обсуждать непосредственно с пациентами данной подгруппы.

Безопасность комбинации даролутамид + доцетаксел + андрогендепривационная терапия

Даролутамид имеет отличную от других иАП химическую структуру, и его аффинность связывания с андрогеновыми рецепторами выше, чем у других одобренных антагонистов андрогеновых рецепторов. Более того, он в основном метаболизируется ферментом цитохрома CYP3A4 и в клинической практике риск лекарственного взаимодействия, вызванного ингибированием CYP, намного ниже, что дает преимущество в виде более низкой токсичности по сравнению с другими иАП [32, 33]. Аналогичные результаты у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями были продемонстрированы в исследовании ARAMIS [34] при лечении неметастатического кастрационно-рефрактерного РПЖ (ишемическая болезнь сердца: даролутамид 3,2 %, плацебо 2,5 %). Прямого сравнительного анализа сердечно-сосудистого риска между даролутамидом и другими иАП не проводилось. Описанные результаты должны учитываться в рутинной клинической практике при выборе тактики терапии с применением иАП 2-го поколения и могут повлиять на проводимое лечение как основного, так и сопутствующих заболеваний.

В исследовании ARASENS частота НЯ была одинаковой во всех подгруппах больных с большим и малым объемом метастатического поражения, а также в подгруппах заболевания с высоким и низким риском [16]. Частота серьезных НЯ у пациентов, получавших даролутамид, значимо не отличалась от таковой в группе контроля и составила 45,4 % против 43,5 % для пациентов с большим объемом метастазирования, 42,9 % против 38,2 % для пациентов с низким объемом заболевания, 45,3 % против 42,9 % для пациентов с высоким риском прогрессирования и 43,7 % против 40,9 % у пациентов с заболеванием низкого риска. Прекращение приема даролутамида и плацебо из-за НЯ отмечено соответственно у 13,3 и 10,7 % пациентов с большим объемом опухолевой нагрузки, у 14,3 и 10,4 % пациентов с малым объемом, у 12,8 и 9,8 % пациентов с высоким риском и у 15,1 и 12,4 % пациентов с низким риском прогрессирования. Кроме этого, пациенты группы даролутамида получали лечение дольше, чем в группе плацебо, во всех подгруппах вне зависимости от объема метастатического поражения и риска прогрессирования заболевания, что указывает на хорошую переносимость комбинации даролутамида с доцетакселом и АДТ.

В исследовании PEACE-1 добавление комбинации абиратерона и преднизолона к АДТ и доцетакселу приводило к увеличению на 11 % частоты возникновения НЯ III–IV степеней по сравнению с доцетакселом в сочетании с АДТ (63 % против 52 %). Эта разница была в основном обусловлена артериальной гипертензией и повышением уровня трансаминаз. Среди всех пациентов, получавших доцетаксел в исследовании ENZAMET, частота НЯ в течение первых 6 мес была выше в группе энзалутамида, чем в контрольной группе, что могло быть связано с лекарственным взаимодействием между энзалутамидом и доцетакселом [5]. Как уже отмечено выше, даролутамид продемонстрировал низкий потенциал клинически значимого межлекарственного взаимодействия с доцетакселом и широко применяемыми препаратами для терапии сопутствующих заболеваний [33]. Средняя продолжительность лечения в ARASENS составила 41 мес для комбинации даролутамид + доцетаксел + АДТ, тогда как в PEACE-1 — 34,1 мес в подгруппе абиратерона в комбинации с доцетакселом и АДТ, данные по медиане продолжительности терапии для подгруппы энзалутамид + доцетаксел + АДТ в ENZAMET не сообщаются.

М. Dou и соавт. провели СМА показателей эффективности и безопасности опций лечения пациентов с мГЧРПЖ. Даролутамид продемонстрировал самый низкий риск смертности во всех подгруппах. Кроме этого, пациенты с высокой суммой баллов по шкале Глисона (≥ 8), вероятно, получают значительные преимущества в выживаемости при лечении даролутамидом (ОР 0,71; 95 % ДИ 0,59–0,86). Комбинации с применением даролутамида, энзалутамида и апалутамида не имели высокой токсичности, приводящей к НЯ $\geq$ III степени. Таким образом, проведенный анализ препаратов, используемых в комбинированных режимах с АДТ, продемонстрировал высокий профиль безопасности даролутамида и тройной комбинации даролутамид + доцетаксел + АДТ (табл. 2) [31].

Заключение

Применение тройной комбинации даролутамид + доцетаксел + АДТ продемонстрировало статистически значимое увеличение показателя ОВ в популяции пациентов с мГЧРПЖ, в том числе в подгруппах с большим объемом метастатического поражения и высоким риском прогрессирования заболевания с суммой баллов по шкале Глисона ≥ 8 . Кроме этого, хорошая переносимость даролутамида и его низкий профиль межлекарственных взаимодействий позволяли применять данный препарат без рисков снижения показателей эффективности и безопасности проводимого лечения, в том числе у пациентов, получающих терапию по поводу сердечно-сосудистых и других заболеваний. Стоит отметить, что на данный момент комбинация даролутамид + доцетаксел + АДТ является единственной зарегистрированной триплетной схемой лечения

Таблица 2. Безопасность препаратов по результатам метаанализа
Table 2. Safety of the drugs according to the results of meta-analysis

Терапия Therapy	Отношение рисков, 95 % доверительный интервал Hazard ratio, 95 % confidence interval
Нежелательные явления $\geq$ III степени Adverse events $\geq$ III grade	
Сравнение с доцетакселом: Comparison with docetaxel:	
даролутамид + доцетаксел darolutamide + docetaxel	1,1 (0,9–1,4)
абиратерон* + доцетаксел abiraterone* + docetaxel	1,6 (1,2–2,1)
абиратерон* abiraterone*	1,7 (1,3–2,3)
апалутамид apalutamide	0,94 (0,64–1,4)
энзалутамид enzalutamide	1,2 (0,87–1,7)
АДТ ADT	0,68 (0,5–0,91)
Патологические переломы Pathological fractures	
Сравнение с АДТ: Comparison with ADT:	
даролутамид darolutamide	1,52 (0,968–2,42)
абиратерон* abiraterone*	1,66 (1,02–2,76)
апалутамид apalutamide	1,41 (0,823–2,45)
энзалутамид enzalutamide	3,22 (2,28–4,61)
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	
Сравнение с АДТ: Comparison with ADT:	
даролутамид darolutamide	1,56 (1,10–2,21)
абиратерон* abiraterone*	2,10 (1,70–2,60)
апалутамид apalutamide	1,17 (0,845–1,62)
энзалутамид enzalutamide	2,02 (1,57–2,60)
Сердечно-сосудистые осложнения Cardiovascular complications	
Сравнение с АДТ: Comparison with ADT:	
даролутамид darolutamide	0,923 (0,655–1,30)
абиратерон* abiraterone*	2,17 (1,54–3,10)
апалутамид apalutamide	3,78 (2,06–7,42)
энзалутамид enzalutamide	1,74 (1,34–2,28)

*Не зарегистрирован в Российской Федерации.

*Not registered in the Russian Federation.

для пациентов с мГЧРПЖ в России. Эти результаты могут послужить клиническим руководством для врачей при лечении пациентов с мГЧРПЖ и обеспечить

теоретическую основу для принятия индивидуальных решений о выборе того или иного комбинированного режима.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шахзадова А.О., Старинский В.В., Лисичникова И.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Сибирский онкологический журнал 2023;22(5):5–13. DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13
Shakhzadova A.O., Starinsky V.V., Lisichnikova I.V. Cancer care to the population of Russia in 2022. Siberian Journal of Oncology 2023;22(5):5–13. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13
2. Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med 2004;351(15):1502–12. DOI: 10.1056/NEJMoa040720
3. 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 CHAARTED trial. J Clin Oncol 2018;36(11):1080–7. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.3657
4. Fizazi K., Tran N., Fein L. et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. N Engl J Med 2017;377(4):352–60. DOI: 10.1056/NEJMoa1704174
5. 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
6. 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
7. 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
8. Fizazi K., Foulon S., Carles J. et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in *de novo* metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2×2 factorial design. Lancet 2022;399(10336):1695–707. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00367-1
9. Markham A., Duggan S. Darolutamide: first approval. Drugs 2019;79(16):1813–8. DOI: 10.1007/s40265-019-01212-y
10. Smith M.R., Hussain M., Saad F. et al. Darolutamide and survival in metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. N Engl J Med 2022;386(12):1132–42. DOI: 10.1056/NEJMoa2119115
11. Bowling G.C., Dimitrakoff J.D. Darolutamide in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2022;386(24):2344. DOI: 10.1056/NEJMc2205310
12. Sweeney C.J., Chen Y.H., Carducci M. et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. N Engl J Med 2015;373(8):737–46. DOI: 10.1056/NEJMoa1503747
13. Clarke N.W., Ali A., Ingleby F.C. et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial [published correction appears in Ann Oncol 2020;31(3):442]. Ann Oncol 2019;30(12):1992–2003. DOI: 10.1093/annonc/mdz396
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. James N.D., de Bono J.S., Spears M.R. et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. N Engl J Med 2017;377(4):338–51. DOI: 10.1056/NEJMoa1702900
16. Hussain M., Tombal B., Saad F. et al. Darolutamide plus androgen-deprivation therapy and docetaxel in metastatic hormone-sensitive prostate cancer by disease volume and risk subgroups in the phase III ARASENS trial. J Clin Oncol 2023;41(20):3595–607. DOI: 10.1200/JCO.23.00041
17. Preisser F., Chun F.K., Banek S. et al. Management and treatment options for patients with *de novo* and recurrent hormone-sensitive oligometastatic prostate cancer. Prostate Int 2021;9(3):113–8. DOI: 10.1016/j.prnil.2020.12.003
18. Wenzel M., Würnschimmel C., Nocera L. et al. Overall survival after systemic treatment in high-volume *versus* low-volume metastatic hormone-sensitive prostate cancer: systematic review and network meta-analysis. Eur Urol Focus 2022;8(2):399–408. DOI: 10.1016/j.euf.2021.04.003
19. Mandel P., Hoeh B., Wenzel M. et al. Triplet or doublet therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer patients: a systematic review and network meta-analysis. Eur Urol Focus 2023;9(1):96–105. DOI: 10.1016/j.euf.2022.08.007
20. Sathianathan N.J., Pan H.Y.C., Lawrentschuk N. et al. Emergence of triplet therapy for metastatic castration-sensitive prostate cancer: an updated systematic review and network meta-analysis. Urol Oncol 2023;41(5):233–9. DOI: 10.1016/j.urolonc.2022.10.016
21. Yanagisawa T., Rajwa P., Thibault C. et al. Androgen receptor signaling inhibitors in addition to docetaxel with androgen deprivation therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur Urol 2022;82(6):584–98. DOI: 10.1016/j.eururo.2022.08.002
22. Maiorano B.A., de Giorgi U., Roviello G. et al. Addition of androgen receptor-targeted agents to androgen-deprivation therapy and docetaxel in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. ESMO Open 2022;7(5):100575. DOI: 10.1016/j.esmoop.2022.100575
23. Roy S., Sayyid R., Saad F. et al. Addition of docetaxel to androgen receptor axis-targeted therapy and androgen deprivation therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a network meta-analysis. Eur Urol Oncol 2022;5(5):494–502. DOI: 10.1016/j.euo.2022.06.003
24. Mori K., Mostafaei H., Sari Motlagh R. et al. Systemic therapies for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: network meta-analysis. BJU Int 2022;129(4):423–33. DOI: 10.1111/bju.15507
25. Chi K.N. LATITUDE study – final analysis of phase III study in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-naïve prostate cancer. Presented at the American Society of Clinical Oncology Genitourinary Cancers Symposium, February 14–16, 2019, San Francisco, CA.
26. 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
27. Armstrong A. Final overall survival analysis from ARCHES: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of enzalutamide + ADT in men with mHSPC. Presented at the 2021 European Society for Medical Oncology Annual Congress, September 16–21, 2021.
28. Gravis G., Boher J.M., Joly F. et al. Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel *versus* ADT alone in metastatic

- non castrate prostate cancer: impact of metastatic burden and long-term survival analysis of the randomized phase 3 GETUG-AFU15 trial. *Eur Urol* 2016;70(2):256–62. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.11.005
29. James N.D. Abiraterone acetate plus prednisolone for hormone-naïve prostate cancer: long-term results from metastatic (M1) patients in the STAMPEDE randomized trial. Presented at the 2020 European Society for Medical Oncology Virtual Congress, September 19–21, 2020.
 30. Gravis G., Fizazi K., Joly F. et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(2):149–58. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70560-0
 31. Dou M., Liang H., Liu Y. et al. Based on ARASENS trial: efficacy and safety of darolutamide as an emerging option of endocrinotherapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer-an updated systematic review and network meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2023;149(10):7017–27. DOI: 10.1007/s00432-023-04658-6
 32. Borgmann H., Lallous N., Ozistanbullu D. et al. Moving towards precision urologic oncology: targeting enzalutamide-resistant prostate cancer and mutated forms of the androgen receptor using the novel inhibitor darolutamide (ODM-201). *Eur Urol* 2018;73(1):4–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.08.012
 33. Shore N., Zurth C., Fricke R. et al. Evaluation of clinically relevant drug-drug interactions and population pharmacokinetics of darolutamide in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: results of pre-specified and post hoc analyses of the phase III ARAMIS trial. *Target Oncol* 2019;14(5):527–39. DOI: 10.1007/s11523-019-00674-0
 34. Fizazi K., Shore N., Tammela T.L. et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer [published correction appears in *N Engl J Med* 2022;387(9):860]. *N Engl J Med* 2019;380(13):1235–46. DOI: 10.1056/NEJMoa1815671

Вклад авторов

Б.Я. Алексеев: разработка дизайна исследования;

В.М. Перепухов, К.М. Ньюшко: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contributions

B.Ya. Alekseev: developing the research design;

V.M. Perepukhov, K.M. Nyushko: reviewing of publications of the article's theme, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>

В.М. Перепухов / V.M. Perepukhov: <https://orcid.org/0000-0001-7280-2553>

К.М. Ньюшко / K.M. Nyushko: <https://orcid.org/0000-0002-4171-6211>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 14.12.2023. Принята к публикации: 26.12.2023.

Article submitted: 14.12.2023. Accepted for publication: 26.12.2023.