

Апалутамид в комбинации с андрогендепривационной терапией в клинических подгруппах пациентов с метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы: подгрупповой анализ рандомизированного клинического исследования TITAN*

A.S. Merseburger¹, N. Agarwal², A. Bhaumik³, F. Lefresne⁴, L.I. Karsh⁵, A.J. Pereira de Santana Gomes⁶, Á. Juárez Soto⁷, R.W. Given⁸, S.D. Brookman-May^{4,9}, S.D. Mundle¹⁰, S.A. McCarthy¹⁰, H. Uemura¹¹, S. Chowdhury^{12, 13}, K.N. Chi¹⁴, A. Bjartell¹⁵

¹University Hospital Schleswig-Holstein; Любек, Германия;

²Huntsman Cancer Institute, University of Utah; Солт-Лейк-Сити, штат Юта, США;

³Janssen Research & Development; Солт-Лейк-Сити, штат Юта, США;

⁴Janssen Research & Development; Спринг-Хаус, штат Пенсильвания, США;

⁵The Urology Center of Colorado; Денвер, штат Колорадо, США;

⁶Liga Norte Riograndense Contra O Cancer; Натал, Бразилия;

⁷Hospital Universitario de Jerez de la Frontera; Кадис, Испания;

⁸Urology of Virginia, Eastern Virginia Medical School; Норфолк, штат Виргиния, США;

⁹Ludwig-Maximilians-University; Мюнхен, Германия;

¹⁰Janssen Research & Development; Паритан, штат Нью-Джерси, США;

¹¹Kindai University Faculty of Medicine; Осака, Япония;

¹²Guy's, King's, and St Thomas' Hospitals; Лондон, Великобритания;

¹³Sarah Cannon Research Institute; Лондон, Великобритания;

¹⁴BC Cancer and Vancouver Prostate Centre; Ванкувер, Канада;

¹⁵Skåne University Hospital, Lund University; Мальмё, Швеция

Контакты: Axel S. Merseburger axel.merseburger@uksh.de

Введение. Роль объема метастатического поражения у пациентов с метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы для прогнозирования результатов лечения неизвестна.

Цель исследования – оценить эффективность лечения апалутамидом у пациентов с метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы в исследовании TITAN в зависимости от объема поражения, количества метастазов и времени их появления.

Материалы и методы. В проспективном плацебоконтролируемом рандомизированном исследовании III фазы TITAN проведена оценка клинических исходов у пациентов, получавших апалутамид в дозе 240 мг/сут ($n = 525$) или плацебо ($n = 527$) в комбинации с андрогендепривационной терапией (АДТ). Пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от объема метастатического поражения (большим объемом считалось наличие висцеральных метастазов и ≥ 1 костного метастаза или ≥ 4 костных очагов, из которых ≥ 1 за пределами позвоночника/таза), времени появления метастазов по данным традиционных методов визуализации (синхронные метастазы – имевшиеся при первичном диагнозе; метакхронные – развившиеся после лечения локализованного заболевания) и характера заболевания (олигометастатический – ≤ 5 только костных метастазов; полиметастатический – > 5 в костях \pm в других локализациях или ≤ 5 в костях и других локализациях). Общую выживаемость, рентгенологическую выживаемость без прогрессирования или выживаемость без повторного прогрессирования, а также время до прогрессирования по уровню простатического специфического антигена или до развития резистентности к кастрации оценивали с помощью модели пропорциональных рисков Кокса.

Результаты. Среди 1052 пациентов у 63, 81, 54, 27, 5,7 и 8,0 % имело место соответственно метастатическое поражение большого объема, синхронное, синхронное/большого объема, синхронное/малого объема, метакхронное/

*Публикуется на русском языке с разрешения авторов. Оригинал: Merseburger A.S., Agarwal N., Bhaumik A. et al. Apalutamide plus androgen deprivation therapy in clinical subgroups of patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer: a subgroup analysis of the randomised clinical TITAN study. Доступно по: [https://www.ejca.com/article/S0959-8049\(23\)00392-1/fulltext](https://www.ejca.com/article/S0959-8049(23)00392-1/fulltext).

большого объема и метакронное/малого объема. Лучшие результаты по показателям общей выживаемости были отмечены у пациентов, получавших апалутамид в комбинации с АДТ, по сравнению с больными, получавшими только АДТ, в подгруппах синхронных метастазов/большого объема поражения (отношение риска (ОР) 0,68; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,53–0,87; $p = 0,002$), синхронных/малого объема (ОР 0,65; 95 % ДИ 0,40–1,05; $p = 0,08$), метакронных/большого объема (ОР 0,69; 95 % ДИ 0,33–1,44; $p = 0,32$) и метакронных/малого объема (ОР 0,22; 95 % ДИ 0,09–0,55; $p = 0,001$). Применение апалутамида улучшило и другие клинические показатели независимо от подгруппы при схожем профиле безопасности. Наиболее благоприятные исходы наблюдались при олигометастатическом заболевании.

Заключение. В исследовании TITAN пациенты получили значительную пользу при применении апалутамида в комбинации с АДТ независимо от объема поражения и времени появления метастазов при одинаковом уровне безопасности, что подтверждает необходимость ранней интенсификации терапии апалутамидом при метастатическом кастрационно-чувствительном раке предстательной железы.

Регистрация клинического исследования: NCT02489318.

Ключевые слова: большой объем, малый объем, синхронный, метакронный, олигометастатический, полиметастатический, метастатический кастрационно-чувствительный рак предстательной железы

Для цитирования: Merseburger A.S., Agarwal N., Bhaumik A. и др. Апалутамид в комбинации с андрогендепривационной терапией в клинических подгруппах пациентов с метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы: подгрупповой анализ рандомизированного клинического исследования TITAN. Онкоурология 2024;20(1):79–93. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-1-79-93>

Apalutamide plus androgen deprivation therapy in clinical subgroups of patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer: a subgroup analysis of the randomised clinical TITAN study

A.S. Merseburger¹, N. Agarwal², A. Bhaumik³, F. Lefresne⁴, L.I. Karsh⁵, A.J. Pereira de Santana Gomes⁶, Á. Juárez Soto⁷, R.W. Given⁸, S.D. Brookman-May^{4,9}, S.D. Mundle¹⁰, S.A. McCarthy¹⁰, H. Uemura¹¹, S. Chowdhury^{12,13}, K.N. Chi¹⁴, A. Bjartell¹⁵

¹University Hospital Schleswig-Holstein; Lübeck, Germany;

²Huntsman Cancer Institute, University of Utah; Salt Lake City, UT, USA;

³Janssen Research & Development; Titusville, NJ, USA;

⁴Janssen Research & Development; Spring House, PA, USA;

⁵The Urology Center of Colorado; Denver, CO, USA;

⁶Liga Norte Riograndense Contra O Cancer; Natal, Brazil;

⁷Hospital Universitario de Jerez de la Frontera; Cádiz, Spain;

⁸Urology of Virginia, Eastern Virginia Medical School; Норфолк, Norfolk, VA, USA;

⁹Ludwig-Maximilians-University; München, Germany;

¹⁰Janssen Research & Development; Raritan, NJ, USA;

¹¹Kindai University Faculty of Medicine; Osaka, Japan;

¹²Guy's, King's, and St Thomas' Hospitals; London, UK;

¹³Sarah Cannon Research Institute; London, UK;

¹⁴BC Cancer and Vancouver Prostate Centre; Vancouver, Canada;

¹⁵Skåne University Hospital, Lund University; Malmö, Sweden

Contacts: Axel S. Merseburger axel.merseburger@uksh.de

Background. Whether disease burden in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) predicts treatment outcomes is unknown. We assessed apalutamide treatment effect in TITAN patients with mCSPC by disease volume, metastasis number and timing of metastasis presentation.

Methods. These protocol-defined and post hoc analyses of the phase III randomised TITAN study evaluated clinical outcomes in patients receiving 240 mg/day apalutamide ($n = 525$) or placebo ($n = 527$) plus androgen-deprivation therapy (ADT). Subgroups were defined by volume (high: visceral and ≥ 1 bone metastases or ≥ 4 bone lesions with ≥ 1 beyond vertebral column/pelvis), development of metastases per conventional imaging (synchronous: at initial diagnosis; metachronous: after localised disease) and oligometastases (≤ 5 bone-only metastases) or polymetastases (> 5 in bone \pm other locations or ≤ 5 in bone plus other locations). Overall survival (OS), radiographic or second progression-free survival, and time to prostate-specific antigen progression or castration resistance were assessed using Cox proportional hazards models.

Results. Of 1052 patients, 63 %, 81 %, 54 %, 27 %, 5.7 %, and 8.0 % had high-volume, synchronous, synchronous/high-volume, synchronous/low-volume, metachronous/high-volume, and metachronous/low-volume disease, respectively. The OS benefit favoured apalutamide plus ADT *versus* ADT alone in synchronous/high-volume (hazard ratio (HR) 0.68; 95 % confidence interval (CI) 0.53–0.87; $p = 0.002$), synchronous/low-volume (HR 0.65; 95 % CI 0.40–1.05; $p = 0.08$), metachronous/high-volume (HR 0.69; 95 % CI 0.33–1.44; $p = 0.32$) and metachronous/low-volume (HR 0.22; 95 % CI

0.09–0.55; $p = 0.001$) subgroups. Apalutamide improved other clinical outcomes regardless of subgroup, with similar safety profiles. Most favourable outcomes were observed in oligometastatic disease.

Conclusion. TITAN patients derived a robust benefit with apalutamide plus ADT regardless of disease volume and timing of metastasis presentation without differences in safety, supporting early apalutamide intensification in mCSPC.

Clinical trial registration: NCT02489318.

Keywords: high-volume, low-volume, synchronous, metachronous, oligometastatic, polymetastatic, metastatic castration-sensitive prostate cancer

For citation: Merseburger A.S., Agarwal N., Bhaumik A. et al. Apalutamide plus androgen deprivation therapy in clinical subgroups of patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer: a subgroup analysis of the randomised clinical TITAN study. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(1):79–93. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-1-79-93>

Введение

Метастатическая нагрузка является прогностическим фактором у пациентов с метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы (мКЧРПЖ). Метастатическое поражение большого объема при первоначальном диагнозе (синхронное заболевание) связано с менее благоприятным прогнозом, а поражение малого объема, возникающее после первичного лечения локализованного рака предстательной железы (метахронное заболевание), — с более благоприятным [1]. Другими важными прогностическими факторами могут являться олигометастатический и полиметастатический характер заболевания и локализация метастазов, хотя необходимо дальнейшее подтверждение их прогностической ценности [1–3].

В настоящее время изучаются эффективные подходы к лечению пациентов с мКЧРПЖ и различными характеристиками заболевания. Так, в исследовании PEACE-1 (исследование III фазы с участием пациентов с метастатическим гормонально-наивным раком предстательной железы) благодаря интенсификации лечения с помощью абиратерона ацетата в комбинации с преднизолоном в дополнение к стандартному лечению (андрогендепривационная терапия (АДТ) ± доцетаксел) с лучевой терапией или без нее было достигнуто улучшение показателей рентгенологической выживаемости без прогрессирования (рВБП) в подгруппах как с большим, так и с малым метастатическим объемом поражения, а также общей выживаемости (ОВ) в подгруппе большого объема поражения [4]. На Консенсусной конференции по распространенному раку предстательной железы было достигнуто общее мнение о важности дифференциации мКЧРПЖ синхронного и метахронного для малого объема поражения и необходимости лечения пациентов обеих групп с использованием АДТ в комбинации с ингибитором пути андрогенных рецепторов с добавлением первичной лучевой терапии при мКЧРПЖ синхронного/малого объема поражения [5]. Последующий длительный анализ PEACE-1 показал, что добавление лучевой терапии

предстательной железы к системному лечению абиратерона ацетатом + преднизолоном в комбинации с АДТ и доцетакселом или без него в случаях синхронного мКЧРПЖ малого объема поражения не улучшало показатели ОВ, но увеличивало рВБП, время до резистентности к кастрации и частоту серьезных нежелательных явлений со стороны мочеполовой системы [6].

В исследовании ARCHES (исследование энзалутамида в комбинации с АДТ в сравнении с плацебо в комбинации с АДТ у пациентов с метастатическим гормонально-чувствительным раком предстательной железы) благодаря интенсификации лечения энзалутамидом и АДТ было достигнуто улучшение исходов при метастатическом гормонально-чувствительном раке предстательной железы независимо от объема, риска, количества метастазов и метахронного или синхронного характера поражения [7–13].

В исследованиях CHAARTED (рандомизированное исследование химиогормональной терапии в сравнении с андрогенной депривацией при распространенном раке предстательной железы) и GETUG-AFU15 (сравнение гормональной терапии + доцетаксел с только гормональной терапией при лечении пациентов с метастатическим раком предстательной железы) добавление доцетаксела к АДТ увеличивало ОВ при мКЧРПЖ большого, но не малого объема поражения [14–17]. Метаанализ этих 2 исследований и данные исследования STAMPEDE (системная терапия при прогрессирующем или метастатическом раке предстательной железы: оценка эффективности препаратов) показали, что двухкомпонентное лечение увеличивает выживаемость без прогрессирования и ОВ у всех пациентов, кроме группы с метахронными метастазами/малым объемом поражения, наилучшие результаты были достигнуты у пациентов с большим объемом поражения [18, 19].

В исследовании ARASENS (ODM-201 в добавление к стандартной АДТ и доцетакселу при мКЧРПЖ) трехкомпонентное лечение даролутамидом, АДТ и доцетакселом улучшало показатели ОВ в группах большого объема и синхронного/большого объема поражения [20].

В исследовании ENZAMET (энзалутамид и АДТ в качестве 1-й линии при метастатическом раке предстательной железы) применение энзалутамида в комбинации с АДТ продемонстрировало преимущества в показателях выживаемости пациентов с метастазами/малым объемом поражения по сравнению с нестероидными антиандрогенами 1-го поколения в комбинации с АДТ [3]. Кроме этого, в исследовании ENZAMET комбинация энзалутамида с АДТ привела к значительным улучшениям у не получавших доцетаксел пациентов с поражением малого объема по сравнению с пациентами, получавшими доцетаксел, или с поражением большого объема [21].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы TITAN (целевой анализ лечения новым антиандрогеном; ClinicalTrials.com: NCT02489318) применение апалутамида в комбинации с АДТ в сравнении с АДТ в монорежиме привело к значительному снижению риска рентгенологического прогрессирования, увеличению выживаемости без повторного прогрессирования (ВБП2), продлению времени до прогрессирования по уровню простатического специфического антигена (ПСА) и наступления резистентности к кастрации [22, 23]. Нами уже ранее сообщалось об улучшениях результатов лечения апалутамидом в большой популяции пациентов с мКЧРПЖ и синхронным/метахронным характером или с поражением большого/малого объема либо с различной метастатической нагрузкой при использовании раннего ограничения данных (cutoff) [22–26]. Однако требуются дополнительные исследования, чтобы установить различия в пользе от применения апалутамида в комбинации с АДТ между подгруппами пациентов на конечном этапе.

Цель исследования — представить подробную оценку эффективности лечения апалутамидом и его профиля безопасности в конкретных подгруппах исследования TITAN, отличающихся объемом поражения, количеством метастазов и их синхронным/метахронным характером, при использовании окончательного отсеечения данных.

Материалы и методы

Полная информация о методологии исследования TITAN, в том числе критерии включения, была опубликована ранее [22, 23]. Вкратце, в исследование включали пациентов с мКЧРПЖ с ≥ 1 отдаленным метастазом по данным традиционных методов визуализации и со статусом 0 или 1 по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group). Исследование TITAN проводилось в 260 центрах в 23 странах с соблюдением принципов надлежащей клинической практики

Международного совета по гармонизации и принципов Хельсинкской декларации. Исследование одобрено экспертными советами организаций, пациентами предоставлено письменное информированное согласие.

За двойные первичные конечные точки были приняты показатели рВБП и ОВ; за исследовательские конечные точки — время до прогрессирования по уровню ПСА и ВБП2. Подробную информацию можно найти в разделе «Дополнительные методы»*.

В запланированных и post hoc анализах оценена эффективность в группах пациентов, получающих лечение (ITT), по показателям рВБП (время до рентгенологического прогрессирования заболевания или смерти по любой причине), ОВ (время от рандомизации до даты смерти по любой причине), ВБП2 (время от рандомизации до появления прогрессирования заболевания при первой последующей терапии рака предстательной железы или до смерти), подтвержденному снижению уровня ПСА (снижение на $\geq 50\%$ или $\geq 90\%$ от исходного значения либо снижение $\leq 0,2$ нг/мл, достигнутое в любое время в ходе исследования и подтвержденное спустя ≥ 4 нед), времени до прогрессирования по уровню ПСА (время от даты рандомизации до даты прогрессирования по уровню ПСА по критериям PCWG2 (Prostate Cancer Working Group 2) [27]) и времени до развития резистентности к кастрации (время от даты рандомизации до даты прогрессирования по уровню ПСА по критериям PCWG2 [27]). Данные визуализации оценивали по критериям RECIST v.1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors version 1.1), модифицированным на основе критериев PCWG2 [27]. Выраженное снижение показателя ПСА определялось как снижение на $\geq 90\%$ или уровень $\leq 0,2$ нг/мл.

Эффективность лечения апалутамидом оценивали в зависимости от объема метастатического поражения, синхронного или метахронного характера метастазов или от обоих показателей. Поражение большого объема определяли как наличие висцеральных метастазов с ≥ 1 костным очагом или ≥ 4 костных очагов, в том числе ≥ 1 за пределами позвоночника или таза (модифицированные критерии CHAARTED [16]). Пациенты, не соответствующие критериям поражения большого объема, считались имевшими малый объем поражения. Синхронное заболевание определяли как наличие метастазов при первичном диагнозе; метахронное — как развитие метастазов после лечения локализованного заболевания. Влияние количества метастатических очагов оценивали у получавших апалутамид пациентов с олигометастазами (≤ 5 только в костях) в сравнении с пациентами с полиметастазами (> 5 в костях при наличии или отсутствии в других локализациях либо ≤ 5 в костях и других локализациях). Анализы подгрупп по объему поражения

*Здесь и далее по тексту: доступно по [https://www.ejccancer.com/article/S0959-8049\(23\)00392-1/fulltext](https://www.ejccancer.com/article/S0959-8049(23)00392-1/fulltext).

(большой или малый) и времени появления метастазов (синхронные или метасинхронные) определены в протоколе исследования TITAN; другие анализы подгрупп были *post hoc*.

Нежелательные явления, возникшие в ходе лечения (НЯВЛ), определяли как нежелательные явления (НЯ), развившиеся при введении или после введения первой дозы исследуемого препарата в течение 30 дней после последнего применения исследуемого лечения включительно и классифицировали согласно критериям National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (версия 4.0.3): I, или легкая, степень — легко переносимые симптомы, причиняющие минимальные неудобства и не мешающие повседневной деятельности; II, или умеренная, степень — значительный дискомфорт, мешающий повседневной деятельности; III, или тяжелая, степень — крайний дистресс, приводящий к значительному нарушению функций или инвалидизации, препятствующий повседневной деятельности; IV, или угрожающая жизни, степень — НЯ, при которых показано экстренное вмешательство; V степень, или смерть.

Согласно руководствам Международного совета по гармонизации и Европейского союза по фармаконадзору за препаратами для медицинского применения, НЯВЛ считается серьезным НЯ (СНЯ), если независимо от дозы препарата оно приводит к смерти или к стойкой либо значительной инвалидизации/недееспособности, требует стационарного лечения или продления существующей госпитализации, несет угрозу жизни, представляет собой врожденную аномалию/врожденный порок развития, возможную передачу возбудителя инфекции через медицинский препарат или является медицински значимым. Медицински значимое явление может считаться СНЯ, если оно несет с собой риск для пациента или может потребовать вмешательства для предотвращения вышеуказанных последствий, хотя может и не угрожать жизни непосредственно и не приводить к смерти или госпитализации.

Статистический анализ

Демографические и клинические характеристики были обобщены описательно. С помощью первого запланированного промежуточного анализа была проведена окончательная оценка рВБП. ОВ и другие клинические конечные точки оценивали на этапе окончательного анализа с учетом кроссовера ряда пациентов в группе плацебо в качестве части ИТТ-популяции. Определение объема выборки описано в разделе «Дополнительные методы». Время до события определяли для каждой подгруппы с помощью метода Каплана—Майера и модели пропорциональных рисков Кокса для оценки отношения рисков (ОР) и соответствующих 95 % доверительных интервалов (ДИ). Номинальные значения *p* были указаны без поправки на

множественную проверку. Двусторонние значения *p* < 0,05 считали статистически значимыми. НЯВЛ оценивали в группе безопасности (пациенты, получавшие исследуемый препарат) с использованием порогового значения окончательного анализа и были обобщены описательно или с помощью их кумулятивной частоты.

Результаты

Демографические данные пациентов и характеристики заболевания на момент включения в исследование

Всего в исследование были включены 1052 пациента, которые рандомизированы в соотношении 1:1 для получения либо апалутамида в дозе 240 мг/сут (*n* = 525), либо плацебо (*n* = 527) (в обоих случаях в дополнение к АДТ) с 15 декабря 2015 г. по 25 июля 2017 г. (рис. S1*). Предварительно определенный первый промежуточный анализ (окончательный анализ на рВБП) был проведен 23 ноября 2018 г., после того как при медиане наблюдения 22,7 мес произошло необходимое количество событий. Предварительно определенный окончательный анализ был проведен 7 сентября 2020 г., после того как при медиане наблюдения 44,0 мес имело место статистически значимое количество смертей.

У большинства пациентов в исследовании TITAN имело место метастатическое поражение большого объема (63 %; 660/1052) и синхронное (81 %; 852/1052). В 4 группы, стратифицированные по объему поражения и времени появления метастазов, вошли 54 % (567/1052; синхронное/большого объема), 27 % (285/1052; синхронное/малого объема), 5,7 % (60/1052; метасинхронное/большого объема) и 8,0 % (84/1052; метасинхронное/малого объема) пациентов.

Основные характеристики были сопоставимы в группах лечения (табл. 1).

Метастазы только в костях имели место у 558 (53 %) пациентов: у 286 (27 %) с ≤5 очагами и у 272 (26 %) с >5 очагами. Метастазы в костях и висцеральные метастазы выявлены у 128 (12 %) пациентов. Только 58 (11 %) пациентов до лечения апалутамидом в комбинации с АДТ получили до 6 циклов терапии доцетакселом, из них у 44 метастатическое поражение было большого объема, у 40 — синхронное/большого объема. Среди пациентов с поражением большого объема у 81 % (532/660) было >5 костных очагов, а среди пациентов с поражением малого объема у 91 % (356/392) было ≤5 костных очагов.

Эффективность лечения апалутамидом

В целом применение апалутамида в комбинации с АДТ позволило улучшить результаты лечения во всех подгруппах пациентов по сравнению с использованием АДТ в монорежиме. В подгруппе синхронного/большого объема поражения применение апалутамида увеличило ОВ с номинальным значением *p* < 0,05 (рис. 1, а;

Таблица 1. Демографические данные и характеристики заболевания (ITT-популяция) на момент включения в исследование

Характеристика	Апалутамид + АДТ (n = 525)	Плацебо + АДТ (n = 527)
Медиана возраста (диапазон), лет	69 (45–94)	68 (43–90)
Раса:		
европеоидная	354 (67)	365 (69)
азиатская	119 (23)	110 (21)
негроидная или афроамериканская	10 (1,9)	9 (1,7)
индейская или аборигены Аляски	6 (1,1)	13 (2,5)
не указано	11 (2,1)	8 (1,5)
другая	24 (4,6)	22 (4,2)
смешанная	1 (0,2)	0
Сумма баллов по шкале Глисона:		
≤7	174 (33)	169 (32)
>7	351 (67)	358 (68)
Статус по шкале ECOG:		
0	328 (63)	348 (66)
1	197 (38)	178 (34)
2	0	1 (0,2)
Объем метастатического поражения:		
большой	325 (62)	335 (64)
малый	200 (38)	192 (36)
Предшествующее лечение доцетакселом	58 (11)	55 (10)
Медиана уровня простатического специфического антигена (диапазон), нг/мл	5,97 (0–2682)	4,02 (0–2229)
Наличие метастазов при первичном диагнозе:		
синхронные:		
большого объема	411 (78)	441 (84)
малого объема	273 (52)	294 (56)
метахронные:		
большого объема	138 (26)	147 (28)
малого объема	85 (16)	59 (11)
большого объема	32 (6,1)	28 (5,3)
малого объема	53 (10)	31 (5,9)
невозможно оценить	29 (5,5)	27 (5,1)
Наиболее частые (≥5 %) взаимоисключающие анатомические локализации метастазов:		
только костные:		
≤5 очагов	289 (55)	269 (51)
>5 очагов	150 (29)	136 (26)
≤5 костных очагов + другие локализации	139 (27)	133 (25)
>5 костных очагов + другие локализации	89 (17)	109 (21)
костные + метастазы в лимфатических узлах	147 (28)	149 (28)
костные + висцеральные	163 (31)	166 (32)
костные + метастазы в лимфатических узлах + висцеральные	24 (4,6)	30 (5,7)
костные + метастазы в лимфатических узлах + висцеральные + другие локализации (мягкоткан-ные или в лимфатических узлах)	27 (5,1)	35 (6,6)
костные + другие локализации*	5 (1,0)	7 (1,3)
Средний балл по опроснику BPI-SF:		
0 (боль отсутствует)	198 (38)	200 (38)
1–3 (слабая боль)	195 (37)	207 (39)
4–7 (умеренная боль)	98 (19)	95 (18)
8–10 (сильная боль)	12 (2,3)	11 (2,1)
Данные отсутствуют	22 (4,2)	14 (2,7)

*Включает варианты: костные + в лимфатических узлах; костные + мягкотканые; костные + в лимфатических узлах + мягкотканые.

Примечание. Все данные представлены в виде n (%), если не указано иного. АДТ – андрогендепривационная терапия; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group (Восточная кооперативная онкологическая группа); BPI-SF – Brief Pain Inventory-Short Form (Опросник оценки боли, краткая форма).

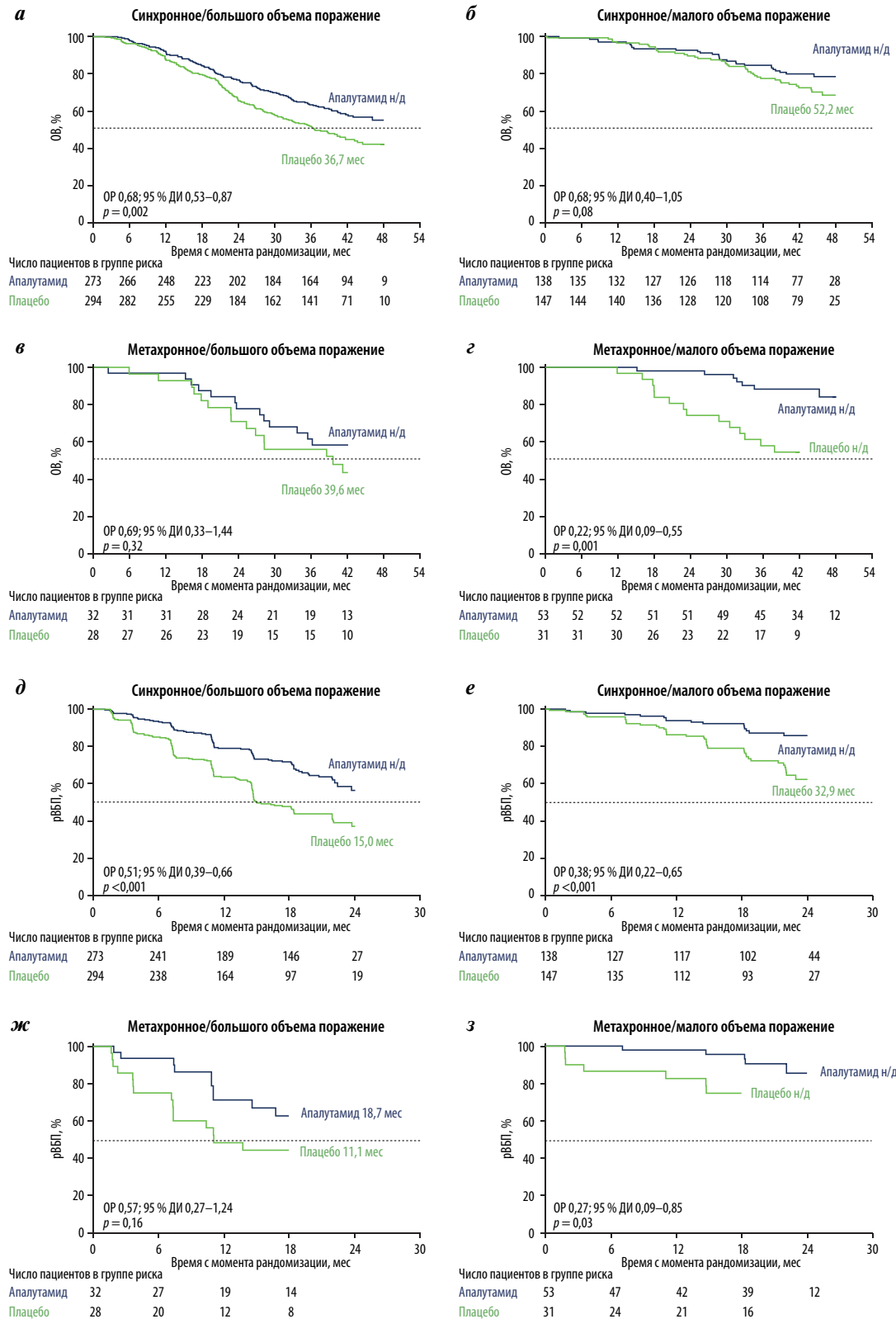


Рис. 1. Эффективность лечения апалутамидом в комбинации с андрогендепривационной терапией у пациентов с различным объемом поражения и временем появления метастазов. Графики Каплана–Майера общей выживаемости (ОБ) (а–г) и рентгенологической выживаемости без прогрессирования (рВБП) (д–ж), а также диаграммы forest plots, демонстрирующие выживаемость без повторного прогрессирования (ВБП2) и время до развития резистентности к кастрации (и), у пациентов с синхронным/большого объема, синхронным/малого объема, метакхронным/большого объема и метакхронным/малого объема поражением. Кривые Каплана–Майера усечены в случаях, когда число подверженных риску пациентов той или иной группы было <5. ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; н/д – не достигнуто

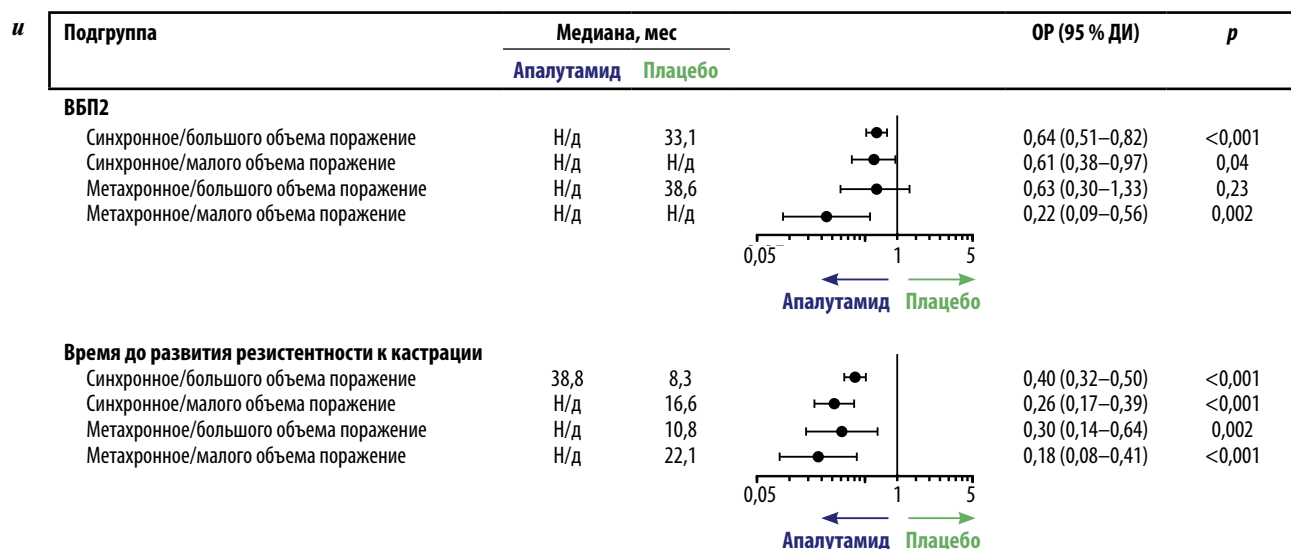


Рис. 1. Окончание

ОР 0,68; 95 % ДИ 0,53–0,87). В этой подгруппе частота событий в отношении ОВ (количество событий среди пациентов в группе риска) у пациентов, получавших апалутамид или плацебо, составила 112/273 (41 %) и 156/294 (53 %) соответственно (табл. S1*). В подгруппе синхронного/малого объема поражения применение апалутамида также увеличило ОВ, однако номинальное значение p составило $>0,05$ (рис. 1, б; ОР 0,65; 95 % ДИ 0,40–1,05). В этой подгруппе частота событий составила 28/138 (20 %) и 43/147 (29 %) для пациентов, получавших апалутамид или плацебо соответственно (табл. S1*). Эффективность лечения в отношении ОВ была выше при применении апалутамида при номинальном значении $p >0,05$ в подгруппе метахронного/большого объема поражения (рис. 1, в; ОР 0,69; 95 % ДИ 0,33–1,44) и при $p <0,05$ в подгруппе метахронного/малого объема (рис. 1, г; ОР 0,22; 95 % ДИ 0,09–0,55). Для пациентов, получавших апалутамид или плацебо, соответствующая частота событий составила 13/32 (41 %) и 15/28 (54 %) в подгруппе метахронного/большого объема поражения, 7/53 (13 %) и 14/31 (45 %) в подгруппе метахронного/малого объема.

Эффект лечения апалутамидом наблюдался несмотря на то, что первую последующую терапию рака предстательной железы получало большее число пациентов, принимавших плацебо (72 % (212/294) в подгруппе синхронного/большого объема поражения, 54 % (80/147) в подгруппе синхронного/малого объема, 75 % (21/28) в подгруппе метахронного/большого объема, 65 % (20/31) в подгруппе метахронного/малого объема), чем пациентов, принимавших апалутамид (56 % (153/273) в подгруппе синхронного/большого объема поражения, 28 % (39/138) в подгруппе синхронного/малого объема, 56 % (18/32) в подгруппе метахронного/большого объема, 43 % (23/53) в подгруппе метахронного/малого объема) (табл. 2).

Улучшение показателей рВБП в целом соответствовало таковому для ОВ. Так, в подгруппах синхронного/большого объема поражения и синхронного/малого объема применение апалутамида увеличило рВБП при номинальном значении $p <0,05$ (рис. 1, д, е; ОР 0,51; 95 % ДИ 0,39–0,66 и 0,38; 95 % ДИ 0,22–0,65). Преимущество в пользу апалутамида в отношении рВБП при номинальном значении $p >0,05$ наблюдалось в подгруппе метахронного/большого объема поражения (рис. 1, ж; ОР 0,57; 95 % ДИ 0,27–1,24) и при $p <0,05$ в подгруппе метахронного/малого объема (рис. 1, з; ОР 0,27; 95 % ДИ 0,09–0,85). Частота событий в отношении рВБП у пациентов, получавших апалутамид или плацебо, составила 89/273 (33 %) и 151/294 (51 %), 19/138 (14 %) и 45/147 (31 %), 12/32 (38 %) и 15/28 (54 %), 5/53 (9,4 %) и 8/31 (26 %) в подгруппах синхронного/большого объема поражения, синхронного/малого объема, метахронного/большого объема и метахронного/малого объема соответственно (табл. S1*).

Аналогично результатам, полученным по двойным первичным конечным точкам, добавление апалутамида увеличивало ВБП2 (рис. 1, и, рис. S2*) во всех подгруппах при номинальном значении $p <0,05$, кроме подгруппы метахронного/большого объема поражения, и время до развития резистентности к кастрации (см. рис. 1, и, рис. S3*) и прогрессирования по уровню ПСА (рис. S4, А–D*) во всех 4 подгруппах. При добавлении апалутамида также увеличивалась доля пациентов с подтвержденным наилучшим снижением уровня ПСА на ≥ 50 % или с выраженным снижением уровня ПСА на ≥ 90 % или до $\leq 0,2$ нг/мл в любой момент в течение исследования, независимо от стратификации (рис. S5*).

В случаях, когда результаты оценивались в подгруппах, стратифицированных по одному фактору для увеличения количества событий (табл. S1*), улучшение

Таблица 2. Варианты первой последующей терапии рака предстательной железы после прекращения исследуемого лечения, n (%)

Терапия	Синхронное/большого объема поражение		Синхронное/малого объема поражение		Метахронное/большого объема поражение		Метахронное/малого объема поражение	
	Апалутамид + АДТ (n = 273)	Плацебо + АДТ (n = 294)	Апалутамид + АДТ (n = 138)	Плацебо + АДТ (n = 147)	Апалутамид + АДТ (n = 32)	Плацебо + АДТ (n = 28)	Апалутамид + АДТ (n = 53)	Плацебо + АДТ (n = 31)
Число выживших пациентов, прекративших получать лечение, n								
	153	212	39	80	18	21	23	20
Абиратерона ацетат в комбинации с преднизолоном	26 (17)	60 (28)	7 (18)	22 (28)	4 (22)	6 (29)	2 (8,7)	5 (25)
Энзалутамид	11 (7,2)	28 (13)	3 (7,7)	18 (23)	2 (11)	5 (24)	2 (8,7)	4 (20)
Доцетаксел	43 (28)	70 (33)	5 (13)	26 (33)	3 (17)	6 (29)	3 (13)	4 (20)
Кабазитаксел	11 (7,2)	22 (10)	2 (5,1)	7 (8,8)	1 (5,6)	0	1 (4,3)	0
Радий-223	8 (5,2)	13 (6,1)	2 (5,1)	0	1 (5,6)	2 (9,5)	1 (4,3)	1 (5,0)
Сипулейцел-Т	1 (0,7)	3 (1,4)	2 (5,1)	1 (1,3)	0	2 (9,5)	1 (4,3)	1 (5,0)

Примечание. АДТ — андрогендепривационная терапия.

всех показателей при лечении апалутамидом в комбинации с АДТ имело место при номинальных значениях $p < 0,05$ как в подгруппах синхронного и метахронного заболевания (рис. S4, E–F, рис. S6*), так и в подгруппах поражения большого и малого объема по сравнению с АДТ в монорежиме. У получавших апалутамид пациентов подгрупп метахронного заболевания или малого объема поражения наблюдались более высокие показатели ОВ, чем у пациентов подгрупп синхронного заболевания или большого объема поражения (ОР 0,62; 95 % ДИ 0,39–0,997; $p = 0,046$ и 0,36; 95 % ДИ 0,25–0,51; $p < 0,001$ соответственно). Аналогичное преимущество выявлено и для других показателей (данные не представлены). Эффективность лечения (апалутамид + АДТ по сравнению с АДТ) в отношении ОВ и рВБП была сопоставима в подгруппах большого и малого объема поражения (эффект взаимодействия $p = 0,262$ и $p = 0,194$ для ОВ и рВБП соответственно) и метахронного/синхронного заболевания (эффект взаимодействия $p = 0,075$ и $p = 0,526$ для ОВ и рВБП соответственно).

Влияние количества и локализации метастазов на исход у пациентов, получавших апалутамид

У получавших апалутамид пациентов с олигометастатическим заболеванием с ≤ 5 только костными метастазами получены наиболее благоприятные результаты в отношении ОВ и других показателей по сравнению с пациентами с полиметастатическим заболеванием,

у которых было либо >5 только костных метастазов, либо >5 костных метастазов и метастазов в других органах, либо ≤ 5 костных метастазов и дополнительные метастазы в других органах (рис. 2). Наихудшие результаты наблюдались у пациентов с полиметастатическим заболеванием, у которых было >5 костных метастазов и метастазы в других локализациях. По сравнению с пациентами с поражением только костей ($n = 289$) у пациентов с костными, висцеральными метастазами и метастазами в других локализациях ($n = 56$), а также у пациентов с костными метастазами и метастазами в других локализациях ($n = 180$) отмечена более короткая ОВ (ОР 2,63; 95 % ДИ 1,68–4,10 и ОР 1,90; 95 % ДИ 1,37–2,63) и рВБП (ОР 3,42; 95 % ДИ 2,10–2,55 и ОР 2,22; 95 % ДИ 1,52–3,25 соответственно; $p < 0,001$ во всех случаях). Подобные результаты наблюдались и в отношении других показателей (данные не представлены).

Показатели у получавших плацебо пациентов соответствовали таковым у пациентов группы апалутамида, за исключением пациентов с ≤ 5 костными метастазами и метастазами в других локализациях, у которых результаты не позволяли сделать окончательные выводы (рис. S8*).

Безопасность

В подгруппе большого объема НЯВЛ, НЯВЛ III–IV степеней тяжести и СНЯ зарегистрированы у 96, 54 и 29 % пациентов группы апалутамида и у 97,

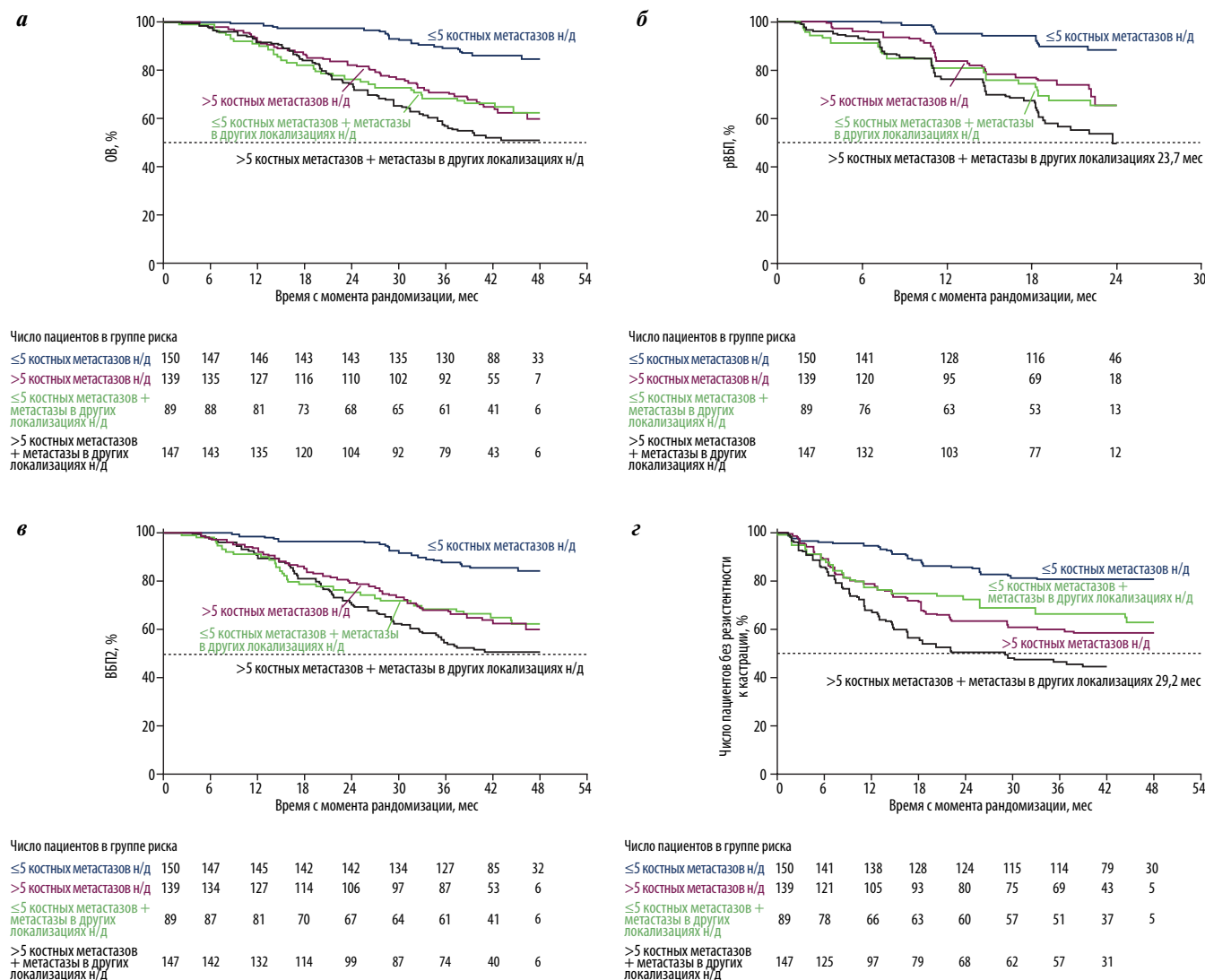


Рис. 2. Влияние олигометастатического и полиметастатического характера заболевания на клинический исход при лечении апалутамидом в комбинации с андрогендепривационной терапией: а — общая выживаемость; б — рентгенологическая выживаемость без прогрессирования; в — выживаемость без повторного прогрессирования; г — время до развития резистентности к кастрации. Кривые усечены в случаях, когда число подверженных риску пациентов той или иной группы было ≤ 5 . Н/д — не достигнуто

47 и 22 % пациентов группы плацебо; в подгруппе поражения малого объема — у 99, 43 и 30 % и у 96, 33 и 21 % пациентов соответственно. Аналогичная частота НЯВЛ, НЯВЛ III–IV степеней тяжести, СНЯ и представляющих интерес НЯВЛ наблюдалась в обеих группах лечения в подгруппах метакронного и синхронного заболевания, за исключением того, что падения и переломы чаще отмечались в подгруппе метакронного, чем синхронного заболевания. Кумулятивная частота НЯВЛ III–IV степеней тяжести (рис. 3) и серьезных НЯВЛ (данные не представлены) оказалась сопоставимой в группах лечения независимо от объема поражения и наличия метастазов на момент постановки диагноза.

Обсуждение

В исследовании TITAN добавление апалутамида к АДТ привело к улучшению клинических показателей в общей популяции пациентов [22, 23]. Запланированные и post hoc анализы результатов исследования TITAN у пациентов с МКЧРПЖ подтверждают пользу от применения апалутамида во всех клинко-прогностических подгруппах с различными характеристиками заболевания, определенными на основе объема поражения, времени появления метастазов и количества метастазов. Также при применении апалутамида наблюдались выраженное снижение уровня ПСА и стабильная эффективность при любом исходе

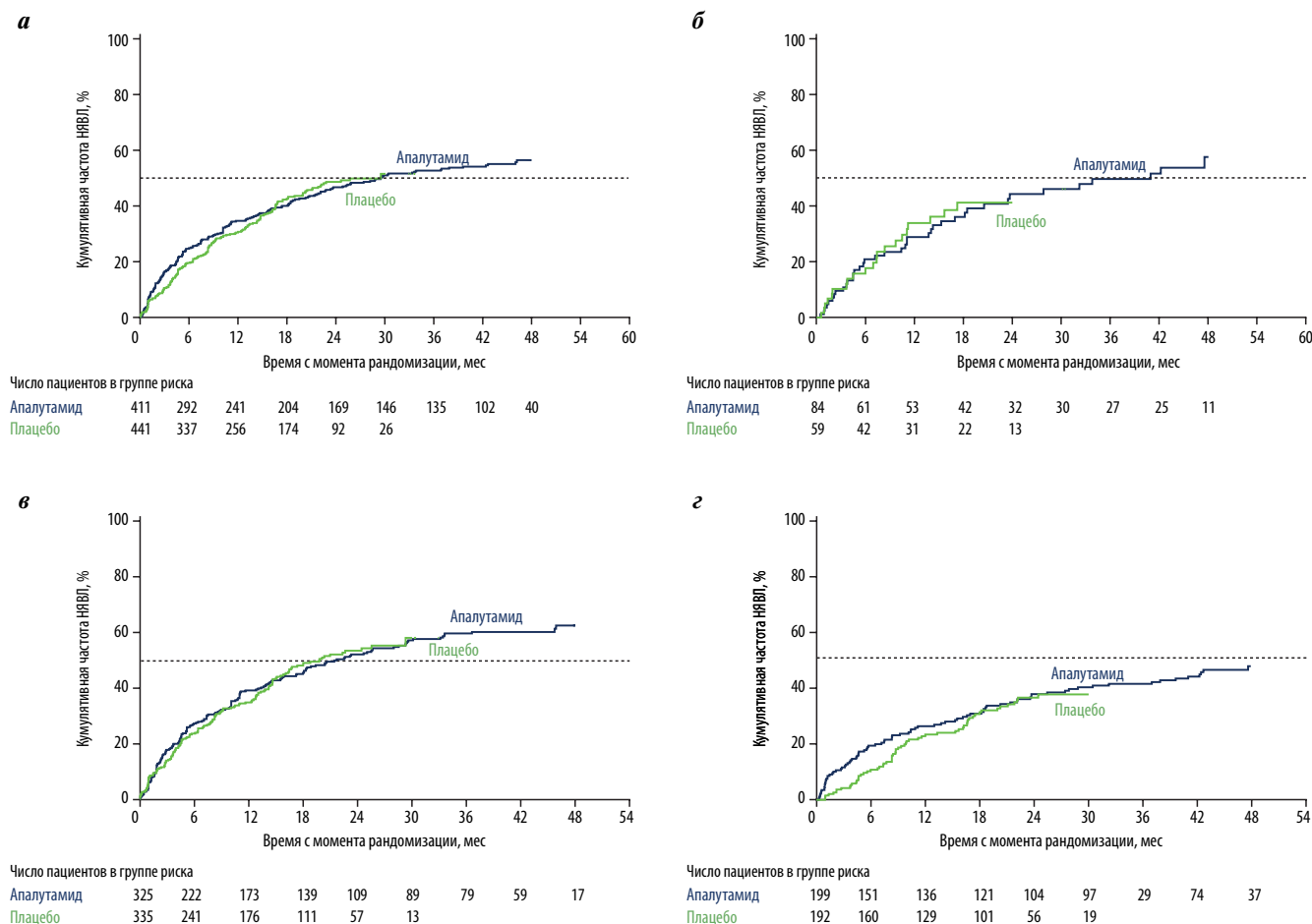


Рис. 3. Кумулятивная частота нежелательных явлений, возникших в ходе лечения (НЯВЛ), III–IV степеней тяжести в группах лечения апалутамидом в комбинации с андрогендепривационной терапией и плацебо в комбинации с андрогендепривационной терапией в исследовании TITAN: а — синхронное заболевание; б — метастатическое заболевание; в — поражение большого объема; г — поражение малого объема

независимо от объема поражения и времени появления метастазов. Несмотря на то что наибольшая польза от применения апалутамида в комбинации с АДТ отмечена у пациентов с малым объемом метастатического поражения или метастатическим характером заболевания, пациенты других подгрупп, в том числе с синхронным/большим объемом поражения (подгруппа неблагоприятного прогноза при применении только АДТ [1]), также получили пользу от использования апалутамида в комбинации с АДТ. Наши данные согласуются с тем, что у большинства пациентов в исследовании TITAN наблюдалось выраженное снижение уровня ПСА, что коррелировало с улучшением долгосрочных результатов [28–30]. Профиль безопасности апалутамида независимо от подгруппы соответствовал представленному ранее [22, 23]. Эти данные говорят в пользу эффективности и безопасности интенсификации лечения апалутамидом в разных популяциях пациентов с мКЧРПЖ.

Наблюдалось улучшение клинических показателей в отношении расчетного ОР в пользу апалутамида

во всех подгруппах, несмотря на то что номинальные значения p для ОВ, рВБП и ВБП2 в подгруппе метастатического/большого объема поражения или для ОВ в подгруппе синхронного/малого объема поражения составили $>0,05$. Ввиду небольшого числа пациентов и событий в этих подгруппах статистическая мощность была снижена, потому заключения в отношении этих подгрупп нуждаются в подтверждении в исследованиях на большей выборке с более длительным периодом наблюдения. Однако значения ОР для ОВ в подгруппах метастатического/большого объема поражения и синхронного/малого объема были схожи с таковыми в подгруппе синхронного/большого объема поражения, что подтверждает преимущество в этих 3 подгруппах. Отсутствие влияния большого/малого объема поражения, а также синхронного/метастатического характера заболевания также подтверждает эффективность лечения апалутамидом.

В подобных анализах подгрупп в исследовании ARCHES оценивалась эффективность энзалутамида

и АДТ при мКЧРПЖ [10, 11, 31]. Эти анализы также показали, что по сравнению с АДТ в монорежиме добавление энзалутамида увеличивает рВБП и улучшает показатели по другим вторичным конечным точкам независимо от объема поражения, олигометастатического/полиметастатического, метакронного/синхронного заболевания, а также характера метастатического распространения.

Предлагаемые для пациентов с мКЧРПЖ схемы лечения зависят от тяжести заболевания, и связанные с ней риски все еще изучаются. Среди 4 подгрупп, стратифицированных по времени появления метастазов и объему поражения, наименьший риск смерти или развития резистентности к кастрации наблюдался у пациентов с мКЧРПЖ с метакронным/малого объема поражения, а наибольший — у пациентов с синхронным/большого объема [1]. У пациентов подгруппы метакронного/малого объема поражения не получена польза от двухкомпонентного лечения доцетакселом и АДТ по сравнению с АДТ в монорежиме [19], однако такая польза отмечена при применении энзалутамида + АДТ по сравнению с комбинацией нестероидных антиандрогенов и АДТ. Стоит отметить, что такое преимущество наблюдалось и у пациентов в исследовании ENZAMET [3, 21], из которых примерно половина одновременно получали доцетаксел в рамках стандартного лечения [3, 21, 32]. Нами наблюдалась эффективность лечения комбинацией апалутамида с АДТ по сравнению с АДТ в монорежиме при номинальном двустороннем $p < 0,05$ во всех подгруппах малого объема поражения, в том числе с метакронным или синхронным характером.

Двух- и трехкомпонентное комбинированное лечение доцетакселом и АДТ и ингибитором синтеза андрогенов представляется наиболее эффективным в подгруппах пациентов с неблагоприятным прогнозом (с большим объемом поражения). Метаанализ исследований доцетаксела и АДТ показал, что эффективность доцетаксела выше при большом объеме поражения и распространенности заболевания (которая определяются более высокой стадией T) и (в меньшей степени) при синхронных метастазах [19]. В настоящее время на основании результатов исследований PEACE-1 и ARASENS пациентам с мКЧРПЖ, подходящих для терапии доцетакселом, рекомендуется трехкомпонентное лечение с включением доцетаксела, АДТ и абиратерона ацетата + преднизолона или доцетаксела, АДТ и даролутамида [4, 33, 34]. Однако еще предстоит определить популяции пациентов, которые получают пользу от такой трехкомпонентной терапии. Обновленный анализ подгрупп исследования ARASENS не показал значимого увеличения ОВ в подгруппе метакронного/большого объема поражения при трехкомпонентном лечении [20]. Нами наблюдалась эффективность лечения апалутамидом на основании

ОР и значений p в подгруппе синхронного/большого объема поражения по всем оцениваемым конечным точкам. Эффективность трехкомпонентного лечения апалутамидом, доцетакселом и АДТ, возможно, будет рассмотрена в дальнейших исследованиях, тем не менее нами было продемонстрировано, что ОВ и другие клинические показатели как в общей, так и в выбранной по принципу «случай—контроль» популяции исследования TITAN, а также в субпопуляции с поражением большого объема были схожими независимо от предшествующего лечения доцетакселом [35]. Поскольку подгруппа синхронного/большого объема поражения составляла 91 % (40/44) популяции с поражением большого объема, вероятно, аналогичные результаты в этой подгруппе будут наблюдаться и в случае предшествующего лечения доцетакселом. Необходима проспективная оценка, чтобы понять, обеспечивает ли одновременный прием доцетаксела дополнительную пользу по сравнению с апалутамидом и АДТ.

К ограничениям данного исследования можно отнести ретроспективный характер некоторых анализов, относительно малые размеры ряда подгрупп, а также сравнительно непродолжительный период наблюдения за подгруппой синхронного/малого объема поражения, в которой прогноз был более благоприятным. Все это ограничивает возможности интерпретации. Метастатическая нагрузка определялась только с помощью традиционных методов визуализации, возможно, применение более чувствительных методов повлияло бы на результаты. Для подтверждения полученных результатов необходимы дальнейшие проспективные анализы больших групп пациентов.

Заключение

Настоящий анализ данных показал, что у пациентов с мКЧРПЖ апалутамид в комбинации с АДТ приводит к устойчивой длительной пользе независимо от стратификации по объему поражения, синхронному или метакронному появлению метастазов или по сочетанию обоих факторов. Среди пациентов, принимающих апалутамид, наибольшую пользу согласно ОР получили пациенты с поражением малого объема или метакронными метастазами, чем пациенты с поражением большого объема или синхронными метастазами. Однако у пациентов с синхронными метастазами/большим объемом поражения добавление апалутамида к АДТ также привело к значительному увеличению выживаемости и улучшению других клинических показателей по сравнению с АДТ в монорежиме. Полученные результаты согласуются с благоприятным профилем соотношения пользы и риска, присущим апалутамиду при лечении мКЧРПЖ, что подтверждает эффективность и безопасность раннего лечения во всех подгруппах пациентов с мКЧРПЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Francini E., Gray K.P., Xie W. et al. Time of metastatic disease presentation and volume of disease are prognostic for metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC). *Prostate* 2018;78(12):889–95. DOI: 10.1002/pros.23645
2. 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
3. Sweeney C.J., Martin A.J., Stockler M.R. et al. Overall survival of men with metachronous metastatic hormone-sensitive prostate cancer treated with enzalutamide and androgen deprivation therapy. *Eur Urol* 2021;80(3):275–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.05.016
4. 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
5. Gillesen S., Armstrong A., Attard G. et al. Management of patients with advanced prostate cancer: report from the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2021. *Eur Urol* 2022;82(1):115–41. DOI: 10.1016/j.eururo.2022.04.002
6. Bossi A., Foulon S., Maldonado X. et al. Prostate irradiation in men with *de novo*, low-volume, metastatic, castration-sensitive prostate cancer (mCSPC): results of PEACE-1, a phase 3 randomized trial with a 2 × 2 design. Presented at: 2023 ASCO Annual Meeting, Chicago, IL, USA; 2023.
7. 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
8. Armstrong A.J., Iguchi T., Azad A.A. et al. The efficacy of enzalutamide plus androgen deprivation therapy in oligometastatic hormone-sensitive prostate cancer: a post hoc analysis of ARCHES. *Eur Urol* 2023;84(2):229–41. DOI: 10.1016/j.eururo.2023.04.002
9. Armstrong A.J., Iguchi T., Azad A. et al. Overall survival (OS) in patients (pts) with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) treated with enzalutamide (ENZA) + androgen deprivation therapy (ADT) by high or low disease volume and progression to mHSPC (M0 at diagnosis) or *de novo* mHSPC (M1 at diagnosis): post hoc analysis of the phase 3 ARCHES trial. *J Clin Oncol* 2021;40(Suppl.6):115. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.6_suppl.115
10. Armstrong A.J., Iguchi T., Azad A. et al. The efficacy of enzalutamide (ENZA) plus androgen deprivation therapy (ADT) on bone oligometastatic hormone-sensitive prostate cancer: a post hoc analysis of ARCHES. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl.15):5071. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.5071
11. Azad A., Villers A., Alekseev B. et al. Efficacy of enzalutamide (ENZA) plus androgen deprivation therapy (ADT) in men with *de novo* (M1) metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) versus progression to mHSPC (M0): post hoc analysis of the phase III ARCHES trial. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl.6):102. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.102
12. Armstrong A.J., Azad A.A., Iguchi T. et al. Improved survival with enzalutamide in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2022;40(15):1616–22. DOI: 10.1200/JCO.22.00193
13. Azad A.A., Armstrong A.J., Alcaraz A. et al. Efficacy of enzalutamide in subgroups of men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer based on prior therapy, disease volume, and risk. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2022;25(2):274–82. DOI: 10.1038/s41391-021-00436-y
14. Gravis G., Boher J.M., Chen Y.H. et al. Burden of metastatic castrate naive prostate cancer patients, to identify men more likely to benefit from early docetaxel: further analyses of CHAARTED and GETUG-AFU15 studies. *Eur Urol* 2018;73(6):847–55. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.02.001
15. 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
16. 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, respectively III E3805 CHAARTED trial. *J Clin Oncol* 2018;36(11):1080–7. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.3657
17. Tripathi A., Chen Y.H., Jarrard D.F. et al. Eight-year survival rates by baseline prognostic groups in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC): an analysis from the ECOG-ACRIN 3805 (CHAARTED) trial. *J Clin Oncol* 2022;40(Suppl.16):5081. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.5081
18. Vale C.L., Fisher D., Godolphin P. et al. Defining more precisely the effects of docetaxel plus ADT for men with mHSPC: meta-analysis of individual participant data from randomized trials. *J Clin Oncol* 2022;40(Suppl.16):5070. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.5070
19. Vale C.L., Fisher D.J., Godolphin P.J. et al. Which patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer benefit from docetaxel: a systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet Oncol* 2023;24(7):783–97. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00230-9
20. 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;JCO2300041. DOI: 10.1200/JCO.23.00041
21. Sweeney C.J., Martin A.J., Stockler M.R. et al. Testosterone suppression plus enzalutamide versus testosterone suppression plus standard antiandrogen therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer (ENZAMET): an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023;24(4):323–34. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00063-3
22. 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
23. 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
24. Bjartell A., Agarwal N., Karsh L. et al. Relationships of sites and burden of metastases with long-term outcomes and molecular subtypes in TITAN. *Abstr MP24-08. J Urol* 2021;206(Suppl.3):e414–5. DOI: 10.1097/JU.0000000000002015.08
25. Bjartell A., Ye D., Agarwal N. et al. Apalutamide (APA) for metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) in TITAN: outcomes in patients (pts) with *de novo* (D1) mCSPC vs. progression to mCSPC after localized disease (D0) at diagnosis. *Eur Urol Open Sci* 2020;19(Suppl.2):e863. DOI: 10.1016/S2666-1683(20)33159-1
26. Chowdhury S., Bjartell A., Merseburger A.S. et al. Apalutamide (APA) for metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC): outcomes in high-volume (HV) and low-volume (LV) disease from the titan final analysis (FA). *Eur Urol* 2021;79(Suppl.1):S1180–1. DOI: 10.1016/S0302-2838(21)01220-3
27. Scher H.I., Halabi S., Tannock I. et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol* 2008;26(7):1148–59. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.4487

28. Chi K.N., Saad F., Chowdhury S. et al. Prostate-specific antigen (PSA) kinetics in patients (pts) with advanced prostate cancer treated with apalutamide: results from the TITAN and SPARTAN studies. *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl.15):5541. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.5541
29. Chowdhury C., Bjartell A., Agarwal N. et al. Apalutamide for metastatic castration-sensitive prostate cancer in TITAN: prognostic importance of prostate-specific antigen responses. *J Urol* 2020;203(4S):e250. DOI: 10.1097/JU.0000000000000844.011
30. Chowdhury S., Bjartell A., Agarwal N. et al. Deep, rapid, and durable prostate-specific antigen decline with apalutamide plus androgen deprivation therapy is associated with longer survival and improved clinical outcomes in TITAN patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer. *Ann Oncol* 2023;34(5):477–85. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.02.009
31. 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
32. 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
33. National Comprehensive Cancer Network. Prostate cancer. Version 1. 2023–September 16, 2022. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf (accessed 15th November 2022).
34. 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
35. Chi K.N., Merseburger A.S., Ozguroglu M. et al. The effect of prior docetaxel (DOC) treatment on efficacy and safety of apalutamide (APA) plus androgen deprivation therapy (ADT) in patients (pts) with metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) from TITAN. *J Clin Oncol* 2022;40(Suppl.6):89. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.6_suppl.089

Доступность данных

Политика обмена исследовательскими данными, принятая в фармацевтических компаниях Janssen группы компаний Johnson & Johnson, доступна по адресу <https://www.janssen.com/clinical-trials/transparency>. Как отмечается на этом сайте, запросы о предоставлении данных исследования можно подать на сайте Йельского проекта по открытым данным (Yale Open Data Access) по адресу <http://yoda.yale.edu>.

Благодарность

Авторы выражают благодарность пациентам, их родственникам, а также исследователям, координаторам, членам исследовательской группы и медицинскому персоналу.

Данная работа была написана при содействии кандидата наук Ларисы Беловой (Parexel) и при финансовой поддержке Janssen Global Services, LLC.

Вклад авторов по системе CRediT

A.S. Merseburger, N. Agarwal, L.I. Karsh, A.J. Pereira de Santana Gomes, Á. Juárez Soto, R.W. Given, H. Uemura, S. Chowdhury, K.N. Chi, A. Bjartell: разработка концепции исследования, сбор материала, контроль за проведением исследования, написание текста статьи, редактирование статьи; A. Bhaumik: разработка концепции исследования, сбор материала, анализ данных, написание текста статьи, редактирование статьи; F. Lefresne, S.D. Brookman-May, S.A. McCarthy: разработка концепции исследования, сбор материала, обеспечение ресурсов, контроль за проведением исследования, написание текста статьи, редактирование статьи; S.D. Mundle: разработка концепции исследования, сбор материала, написание текста статьи, редактирование статьи.

Конфликт интересов

A.S. Merseburger является консультантом и советником в Astellas, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, EUSAPharm, Ipsen, Janssen, Merck Serono, MSD, Novartis, Teva, Pfizer, Roche и Takeda; лектором/выступающим, получал гонорары от Astellas, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, Eisai, Ipsen, Janssen, Merck Serono, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Takeda и Teva; является участником клинических и иных исследований в Astellas, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, EUSAPharm, Ipsen, Janssen, Merck Serono, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Takeda и Teva.

N. Agarwal является консультантом и советником в Astellas, AstraZeneca, Aveo, Bayer, Bristol Myers Squibb, Calithera, Clovis, Eisai, Eli Lilly, EMD Serono, Exelixis, Foundation Medicine, Genentech, Gilead, Janssen, Merck, MEI Pharma, Nektar, Novartis, Pfizer, Pharmacyclics и Seattle Genetics; получал финансирование исследований для учреждения от Astellas, AstraZeneca, Bavarian Nordic, Bayer, Bristol Myers Squibb, Calithera, Celldex, Clovis, Eisai, Eli Lilly, EMD Serono, Exelixis, Genentech, Gilead, Glaxo Smith Kline, Immunomedics, Janssen, Medivation, Merck, Nektar, New Link Genetics, Novartis, Pfizer, Prometheus, Rexahn, Roche, Sanofi, Seattle Genetics, Takeda и Tracoon.

L.I. Karsh является консультантом и советником в 3D Biopsy, Astellas, AstraZeneca, Bayer, Dendreon, Ferring, Janssen, Pfizer и Vaxiion; участвует в бюро докладчиков Astellas, Bayer, Janssen, Pfizer и Clovis; получал гонорары от Astellas, Bayer, Janssen, Pfizer и Dendreon; владеет акциями или иными формами участия в Swan Valley Medical; получал финансирование исследований от Astellas, AstraZeneca, Bayer, BioXcel Therapeutics, Bristol Myers Squibb, BU Optics, CUSP, Dendreon, Epizyme, Exact Sciences, Ferring, FKD, Genetech/Roche, GenomeDx, Genomic Health, Janssen, Merck, Myovant, Nucleix, OncoCell MDx, Pfizer, Pharmtech/Very, Precision Med и QED; получал оплату расходов на транспорт, проживание и текущих расходов от Astellas, Bayer, Dendreon, Janssen и Pfizer.

A.J. Pereira de Santana Gomes является консультантом и советником в Janssen Oncology; участвует в бюро докладчиков Astellas Pharma, Bayer и Janssen Oncology; получал финансирование исследований от Bayer, Janssen Oncology, MSD Oncology и Roche.

Á. Juárez Soto является консультантом и советником в Astellas, Bayer и Janssen; участником собраний/лектором в Astellas, Bayer и Janssen; исследователем в Bayer и Janssen; участником клинических исследований в Janssen.

R.W. Given участвует в бюро докладчиков Bayer, Janssen и Myovant; участвует в клинических исследованиях в Bayer и Janssen.

H. Uemura является консультантом и советником в AstraZeneca, Bayer, Janssen, MSD, Ono/BMS и Sanofi; участником собраний/лектором в Astellas, AstraZeneca, Bayer, Janssen, MSD, Novartis, Ono/BMS, Pfizer и Takeda; исследователем в Astellas, AstraZeneca, Bayer, Janssen, MSD, Ono/BMS, Pfizer, Sanofi, Taiho и Takeda; участником клинических исследований в Bayer, Janssen, MSD и Ono/BMS.

S. Chowdhury является консультантом и советником в Astellas Pharma, Bayer, BeiGene, Clovis, Janssen-Cilag, Johnson & Johnson, Novartis и Sanofi; получал финансирование (собственных) исследований от Clovis; получал гонорары от Astellas Pharma, Bayer, BeiGene, Clovis, Janssen-Cilag, Johnson & Johnson, Novartis и Sanofi.

K.N. Chi является консультантом и советником в Janssen, Astellas, Essa, Sanofi, Bayer, Roche, AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Novartis, Pfizer, Merck, Bristol Myers Squibb и Point Pharma; получал финансирование исследований для учреждения от Janssen, Astellas и Sanofi; получал гонорары от Janssen, Astellas, Bayer, AstraZeneca, Merck и Pfizer.

A. Bjartell является консультантом и советником в Astellas и Bayer; членом совета директоров/должностным лицом/доверенным управляющим в Glactone Pharma и LIDDS Pharma; участником собраний/лектором в Astellas, AstraZeneca, Bayer, Incyte, Ipsen, Janssen и Merck; участником клинических исследований в Astellas, Ferring и Janssen; владеет акциями в Glactone Pharma, LIDDS Pharma и WntResearch. A. Bhaumik, F. Lefresne, S.D. Brookman-May, S.D. Mundle, S.A. McCarthy являются сотрудниками Janssen Research & Development и могут владеть акциями Johnson & Johnson. A. Bhaumik также заявляет о владении акциями AbbVie.

Финансирование

Исследование проведено при поддержке компании Janssen Research & Development.

Представители спонсора (компании Janssen Research & Development) принимали участие в разработке и проведении исследования, сборе, контроле, анализе и интерпретации данных, а также в написании и редактировании текста статьи. Все авторы имели доступ к данным, участвовали в написании статьи при участии спонсора (Janssen), пересмотре и одобрении финальной версии текста статьи, а также приняли решение представить его для публикации.

Декларация о представлении для публикации

Результаты исследования частично были представлены на конгрессах Европейской ассоциации урологов EAU20 и EAU21 и на Американской ассоциации урологов AUA21.

Дополнительные материалы

Дополнительные материалы для данной статьи можно найти онлайн по ссылке [https://www.ejcancer.com/article/S0959-8049\(23\)00392-1/fulltext](https://www.ejcancer.com/article/S0959-8049(23)00392-1/fulltext).