

Новый стандарт лечения больных неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы

Б.Я. Алексеев

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

Контакты: Борис Яковлевич Алексеев byalekseev@mail.ru

У пациентов с неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы и быстрым ростом уровня простатического специфического антигена существует высокий риск образования метастазов. До недавнего времени не существовало стандарта терапии данной категории пациентов. В двойное слепое исследование III фазы PROSPER был включен 1401 пациент с неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы и с временем удвоения уровня простатического специфического антигена 10 мес или менее. Пациенты продолжали получать андрогендепривационную терапию в комбинации с энзалутамидом в дозе 160 мг или плацебо. По данным исследования медиана выживаемости без образования метастазов составила 36,6 мес в группе энзалутамида по сравнению с 14,7 мес в группе плацебо. Терапия энзалутамидом приводила к снижению риска радиологического прогрессирования или смерти на 71 % по сравнению с плацебо (отношение рисков 0,29; 95 % доверительный интервал 0,24–0,35; $p < 0,001$). Нежелательные явления соответствовали установленному профилю безопасности энзалутамида.

Ключевые слова: неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, гормональная терапия, энзалутамид

Для цитирования: Алексеев Б.Я. Новый стандарт лечения больных неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Онкоурология 2018;14(3):68–77.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-3-68-77

New treatment standard for patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer

B. Ya. Alekseev

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

Men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer and a rapidly rising prostate-specific antigen level are at high risk for metastasis. Until recently there was no standard of treatment for this category of patients. A total of 1401 patients with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer and a prostate-specific antigen doubling time of 10 months or less underwent randomization to double-blind, phase III PROSPER trial. Patients were continuing androgen-deprivation therapy in combination with enzalutamide (at a dose of 160 mg) or placebo once daily. The median metastasis-free survival was 36.6 months in the enzalutamide group versus 14.7 months in the placebo group. Enzalutamide treatment resulted in a 71 % lower risk of radiographic progression or death than did placebo (hazard ratio 0.29; 95 % confidence interval 0.24 to 0.35; $p < 0.001$). Adverse events were consistent with the established safety profile of enzalutamide.

Key words: non-metastatic castration-resistant prostate cancer, hormone therapy, enzalutamide

For citation: Alekseev B. Ya. New treatment standard for patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2018;14(3):68–77.

Лечение пациентов с распространенным и рецидивным раком предстательной железы (РПЖ) является актуальной проблемой онкоурологии в связи с продолжающимся ростом как заболеваемости, так и смертности от этого злокачественного новообразования в России. Несмотря на увеличение доли больных с локализованными формами опухоли, в 2017 г. у 42 % пациентов был первично диагностирован

местно-распространенный и метастатический опухолевый процесс [1]. Кроме того, у значительного числа больных, которым по поводу начальных стадий РПЖ проводится местное радикальное лечение (хирургическое или лучевое), возникает прогрессирование заболевания, чаще всего в варианте биохимического рецидива — повышения уровня простатического специфического антигена (ПСА) без признаков

местного рецидива или генерализации процесса. Несмотря на достижения методов лучевой диагностики в визуализации опухолевых очагов даже небольшого размера и попытки проведения локальных методов лечения, направленных на эрадикацию метастазов, стандартным методом лечения больных как с биохимическим рецидивом, так и с диагностированными распространенными формами РПЖ является гормональная андрогендепривационная терапия (АДТ) [2]. У больных неметастатическим РПЖ АДТ обычно назначают в качестве адъювантного лечения после дистанционной лучевой терапии и реже после радикальной простатэктомии как самостоятельный вариант терапии при невозможности проведения радикальных методов местного лечения, а также при развитии биохимического рецидива после операции или облучения. У ряда больных, получающих кастрационную терапию в таких клинических ситуациях, при динамическом наблюдении отмечается дальнейшее прогрессирование болезни в виде только увеличения уровня ПСА и/или местного рецидива опухоли без появления метастатических очагов. Такую стадию заболевания называют неметастатическим кастрационно-резистентным РПЖ (нмКРРПЖ). Несмотря на определенные сложности в диагностике нмКРРПЖ (необходим тщательный мониторинг уровня ПСА и регулярное применение стандартных методов лучевой диагностики), число больных с этой стадией опухолевого процесса возрастает, что связано с увеличением числа пациентов, подвергшихся местному лечению с последующей АДТ по поводу ПСА-рецидива.

При дальнейшем прогрессировании заболевания у больных нмКРРПЖ диагностируют отдаленные метастазы, т.е. развивается финальная стадия опухолевого процесса — метастатический КРРПЖ (мКРРПЖ). Несмотря на значительные успехи в лечении мКРРПЖ, достигнутые при применении химиотерапии таксанами (доцетаксел, кабазитаксел) и антиандрогенами нового поколения (энзалутамид, абиратерона ацетат), медиана выживаемости больных на этой стадии развития болезни в различных прогностических подгруппах составляет 20–35 мес [3–5]. Поэтому увеличение периода до появления отдаленных метастазов — выживаемости без метастазов (ВБМ) — является основной задачей лечения больных нмКРРПЖ. Увеличение ВБМ транслируется в увеличение общей выживаемости (ОВ) больных [6]. Кроме того, более длительный период до развития костных метастазов приводит к увеличению периода до возникновения костных осложнений и, соответственно, к улучшению качества жизни больных.

По данным M.R. Smith и соавт., костные метастазы по результатам скинтиграфии диагностировали у каждого 3-го больного нмКРРПЖ в течение 2 лет наблюдения, а медиана ВБМ составила 30 мес [7].

В другом исследовании за 2-летний период наблюдения костные метастазы развились у 46 % пациентов, а 20 % больных умерли от мКРРПЖ [8]. Медиана ВБМ составила 25 мес. Были выделены факторы неблагоприятного прогноза течения нмКРРПЖ, при которых период до развития метастазов уменьшался. К ним относится уровень ПСА при выявлении стадии нмКРРПЖ более 10 нг/мл и период удвоения уровня ПСА менее 10 мес [7, 9].

К 2018 г. в руководствах международных онкологических и урологических профессиональных сообществ отсутствовали конкретные рекомендации по тактике лечения больных нмКРРПЖ. Так, клиническое руководство Европейского общества урологов (EAU) 2018 г. рекомендует определенный алгоритм обследования больных на предмет выявления метастазов, основанный на факторах прогноза, а также включение больных в клинические исследования [2]. Рекомендации Национальной всеобщей онкологической сети США (NCCN 2017) также предлагали включать пациентов в клинические исследования (предпочтительно), наблюдать, если период удвоения уровня ПСА составляет более 10 мес, или проводить гормональную терапию 2-й линии (антиандрогены, кетоканазол, стероиды, эстрогены) [10]. Следует отметить, что применение в качестве 2-й линии антиандрогенной терапии флутамида, бикалутамида, эстрогенов, стероидов и кетоканазола может приводить только к снижению уровня ПСА, но никогда не увеличивает ВБМ и ОВ.

Наиболее крупным являлось рандомизированное исследование III фазы по изучению влияния деносу-маба на ВБМ [11]. В протокол включили 1432 больных нмКРРПЖ с уровнем ПСА более 8,0 нг/мл и/или периодом удвоения уровня ПСА 10 мес и менее. Пациентов рандомизировали в группы деносу-маба ($n = 716$) и плацебо ($n = 716$). Медиана ВБМ в группе деносу-маба была на 4,2 мес больше, чем в группе плацебо (29,5 и 25,2 мес соответственно; $p = 0,028$). В то же время ОВ больных в группах деносу-маба и плацебо достоверно не различалась (43,9 и 44,8 мес соответственно; $p = 0,91$). Кроме того, у 5 % больных, получавших деносу-маб, развился остеонекроз нижней челюсти, а у 2 % — гипокальциемия. В связи с отсутствием различий в выживаемости и высокой частотой некроза нижней челюсти Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и Европейское агентство по лекарственным средствам (ЕМА) не рекомендовали применять деносу-маб у больных нмКРРПЖ.

Для терапии 1-й линии у больных мКРРПЖ в настоящее время чаще всего используют препараты с антиандрогенным механизмом действия, так называемые новые антиандрогены, — абиратерон и энзалутамид. Последний является суперселективным блокатором

андрогенового рецептора. За счет конкурентного с андрогенами блокирования рецептора, подавления транслокации рецептора в ядро и блокирования его связывания с ДНК препарат обладает выраженной противоопухолевой активностью. Энзалутамид продемонстрировал увеличение ОВ больных мКРРПЖ при его применении как в 1-й, так и во 2-й линии терапии после неэффективности доцетаксела [5, 12]. Энзалутамид обладает хорошей переносимостью, не требует, в отличие от абиратерона, комбинации со стероидами и, соответственно, может быть безопасно назначен гораздо более широкому контингенту больных, чем абиратерон. В связи с высокой эффективностью и низкой токсичностью энзалутамид стал наиболее популярным препаратом для лечения мКРРПЖ.

В 2016 г. были опубликованы данные многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования II фазы STRIVE, в котором сравнивали результаты применения энзалутаида и бикалутаида у больных нмКРРПЖ и мКРРПЖ [13]. В исследование включили 139 больных нмКРРПЖ, из них 70 были рандомизированы в группу энзалутаида, 69 — в группу бикалутаида. При анализе ВБМ выявлено выраженное преимущество энзалутаида: медиана ВБМ в группе больных, получавших энзалутамид, не была достигнута, в группе больных, принимающих бикалутамид, она составила 8,6 мес ($p < 0,001$). Снижение уровня ПСА ≥ 50 и ≥ 90 % также значительно чаще наблюдалось в группе энзалутаида (в 76 и 59 % случаев) по сравнению с группой бикалутаида (в 25 и 7 % случаев). Таким образом, энзалутамид продемонстрировал потенциальные возможности существенного улучшения результатов лечения больных нмКРРПЖ, что было подтверждено данными исследования III фазы PROSPER.

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы PROSPER было проведено в более чем 300 центрах в 32 странах мира [14]. В него включали больных, соответствующих критериям нмКРРПЖ высокого риска прогрессирования: кастрационный уровень тестостерона (не более 50 нг/дл или 1,7 нмоль/л), 3 последовательных повышения уровня ПСА, минимальное значение ПСА более 2,0 нг/мл, период удвоения уровня ПСА не более 10 мес и отсутствие отдаленных метастазов по данным компьютерной томографии/магнитно-резонансной томографии и скинтиграфии скелета. Больных рандомизировали в соотношении 2:1 в 2 группы: в 1-й группе пациенты принимали энзалутамид в дозе 160 мг/сут, во 2-й — плацебо. Перед рандомизацией пациенты были стратифицированы по времени удвоения уровня ПСА (< 6 и ≥ 6 мес) и наличию или отсутствию в анамнезе получения остеомодифицирующих препаратов. Лечение в обеих группах проводили

до появления прогрессирования, зафиксированного по данным лучевых методов диагностики в центральной независимой радиологической лаборатории. Рост уровня ПСА без появления отдаленных метастазов не рассматривался как критерий прекращения терапии. Допускалось прекращение лечения при развитии токсичности или признаков клинического прогрессирования.

Первичной конечной точкой исследования являлось время до выявления метастазов (ВБМ), которое определялось от момента рандомизации до обнаружения метастатических очагов по данным радиологического обследования или до смерти больного по любой причине. Кроме того, в исследовании оценивали и такие параметры, как ПСА-безрецидивная выживаемость, частота ответа по уровню ПСА (снижение более чем на 50 % от исходного), время до начала другой противоопухолевой терапии, качество жизни больных, ОВ и безопасность.

В протокол PROSPER был рандомизирован 1401 больной: 933 — в группу энзалутаида и 468 — в группу плацебо. Характеристика больных представлена в табл. 1. Медиана периода удвоения уровня ПСА составила 3,8 мес в группе энзалутаида и 3,6 мес в группе плацебо. У большинства (77 %) пациентов в обеих когортах период удвоения уровня ПСА был менее 6 мес. Всего 1395 рандомизированных больных получили хотя бы одну дозу энзалутаида или плацебо. Медиана длительности терапии составила 18,4 мес в группе больных, получавших энзалутамид, и 11,1 мес в группе плацебо. На момент окончания сбора данных 810 больных продолжали лечение: 634 — в группе энзалутаида и 176 — в группе плацебо. Наиболее частыми причинами прекращения терапии были прогрессирование процесса (у 15 % больных в группе энзалутаида и у 44 % в группе плацебо) и нежелательные явления (у 10 и 6 % больных соответственно).

На момент анализа данных прогрессирование процесса было выявлено у 219 (23 %) больных в группе энзалутаида и у 228 (49 %) в группе плацебо. Медиана ВБМ в группе энзалутаида составила 36,6 мес, в группе плацебо — 14,7 мес (рис. 1; табл. 2). Таким образом, терапия энзалутамидом приводила к снижению риска радиологического прогрессирования или смерти на 71 % по сравнению с плацебо (отношение рисков 0,29; 95 % доверительный интервал 0,24—0,35; $p < 0,001$).

Из 219 пациентов из группы энзалутаида, у которых возникло явление, рассматриваемое как первичный конечный показатель, у 187 (85 %) больных было отмечено рентгенологическое прогрессирование и 32 (15 %) пациента умерли при отсутствии признаков рентгенологического прогрессирования. Из 228 пациентов из группы плацебо, у которых возникло явление, рассматриваемое как первичный конечный

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики пациентов на момент начала исследования¹

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients at the start of the study¹

Показатель Characteristic	Группа энзалутамида (n = 933) Enzalutamide group (n = 933)	Группа плацебо (n = 468) Placebo group (n = 468)
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	74 (50–95)	73 (53–92)
Оценка общего состояния по шкале ECOG, n (%): ² ECOG performance status, n (%): 0 1 отсутствующие данные no data	747 (80) 185 (20) 1 (<1)	382 (82) 85 (18) 1 (<1)
Медиана уровня ПСА в сыворотке крови (диапазон), нг/мл Median serum PSA level (range), ng/ml	11,1 (0,8–1071,1)	10,2 (0,2–467,5)
Медиана времени удвоения уровня ПСА (диапазон), мес Median PSA doubling time (range), months	3,8 (0,4–37,4)	3,6 (0,5–71,8)
Распределение, n (%): Distribution, n (%): <6 мес <6 months ≥6 мес ≥6 months отсутствующие данные no data	715 (77) 217 (23) 1 (<1)	361 (77) 107 (23) 0
Использование остеомодифицирующих препаратов, n (%): Use of bone-modifying drugs, n (%): нет no да yes	828 (89) 105 (11)	420 (90) 48 (10)

¹На момент начала исследования не отмечено значимых различий между группами в отношении этих характеристик. Сумма процентных значений может не быть равной 100 из-за округления.

¹At the start of the study, no significant differences between the groups were observed for these characteristics. Sums of percent values can diverge from 100 due to roundoff.

²Показатели по шкале для оценки общего состояния Восточной объединенной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) составляют от 0 до 5, при этом более высокие значения указывают на более высокую степень инвалидизации, а показатель 5 соответствует смерти.

²Values per the performance scale of the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) vary from 0 to 5, and higher values correspond to higher level of disability while 5 corresponds to death.

Примечание. ПСА — простатический специфический антиген.

Note. PSA — prostate-specific antigen.

показатель, у 224 (98 %) больных было отмечено рентгенологическое прогрессирование и 4 (2 %) умерли при отсутствии признаков рентгенологического прогрессирования (см. табл. 2). Более половины случаев рентгенологического прогрессирования приходилось на мягкие ткани (у 109 (58 %) из 187 пациентов в группе энзалутамида и у 132 (59 %) из 224 пациентов в группе плацебо).

Терапия с применением энзалутамида была более эффективной, по сравнению с плацебо, в отношении ключевых вторичных конечных показателей: времени до прогрессирования, определяемого по уровню ПСА, и времени до первого применения последующей

противоопухолевой терапии (см. табл. 2; рис. 2). В общей сложности, у 138 (15 %) пациентов в группе энзалутамида и у 222 (48 %) в группе плацебо было прекращено лечение в рамках исследования и начата последующая противоопухолевая терапия. Наиболее часто использовавшейся последующей терапией было применение абиратерона ацетата (у 52 (38 %) из 138 пациентов в группе энзалутамида и у 81 (36 %) из 222 пациентов в группе плацебо). На момент первого промежуточного анализа ОВ умерли 103 (11 %) пациента в группе энзалутамида и 62 (13 %) в группе плацебо (см. табл. 2). Ни в одной группе не была достигнута медиана ОВ. Частота достижения ответа

Таблица 2. Первичные и вторичные конечные показатели¹

Table 2. Primary and secondary endpoints¹

Конечный показатель Endpoint	Группа энзалутами- да (n = 933) Enzalutamide group (n = 933)	Группа плацебо (n = 468) Placebo group (n = 468)	Отношение рисков (95 % доверитель- ный интервал) Risk ratio (95 % confidence interval)	p
Первичные конечные показатели Primary endpoints				
Медиана выживаемости без образования метастазов, мес Median metastasis-free survival, months	36,6	14,7	0,29 (0,24–0,35)	<0,001
Метастаз или смерть, n (%) ² Metastasis or death, n (%) ²	219 (23)	228 (49)	—	—
Рентгенологическое прогрессирование, число/общее число (%) X-ray progression, number/total number (%)	187/219 (85)	224/228 (98)	—	—
Новые метастазы в костях, число/общее число (%) New metastases in bones, number/total number (%)	71/219 (32)	79/228 (35)	—	—
Новые метастазы в мягких тканях, число/общее число (%) New metastases in soft tissue, number/total number (%)	109/219 (50)	132/228 (58)	—	—
Метастазы в лимфатических узлах, число/общее число (%) Metastases in lymph nodes, number/total number (%)	79/219 (36)	116/228 (51)	—	—
Висцеральные метастазы, число/общее число (%) Visceral metastases, number/total number (%)	34/219 (16)	27/228 (12)	—	—
Новые метастазы одновременно в костях и в мягких тканях, число/общее число (%) New simultaneous metastases in bones and soft tissue, number/total number (%)	7/219 (3)	13/228 (6)	—	—
Метастазы в лимфатических узлах, число/общее число (%) Metastases in lymph nodes, number/total number (%)	7/219 (3)	12/228 (5)	—	—
Висцеральные метастазы, число/общее число (%) Visceral metastases, number/total number (%)	3/219 (1)	1/228 (<1)	—	—
Вторичные конечные показатели Secondary endpoints				
Прогрессирование, определяемое по уровню ПСА: PSA progression: медиана времени до прогрессирования, мес median time to progression, months	37,2	3,9	0,07 (0,05–0,08)	<0,001
пациенты, у которых выявлено прогрессирование, n (%) patients with progression, n (%)	208 (22)	324 (69)	—	—
Применение последующей антинеопластической терапии: Use of subsequent antineoplastic therapy: медиана времени до первого применения, мес median time to first use, months	39,6	17,7	0,21 (0,17–0,26)	<0,001
пациенты, для которых применяли такую терапию, n (%) patients who received this therapy, n (%)	142 (15)	226 (48)	—	—
Общая выживаемость: Overall survival: медиана, мес median, months	НД NR	НД NR	0,80 (0,58–1,09)	0,15
умершие пациенты, n (%) patients who died, n (%)	103 (11)	62 (13)	—	—
подтвержденный ответ по уровню ПСА ≥50 %, n (%) confirmed PSA response ≥50 %, n (%)	712 (76)	11 (2)	—	—

Конечный показатель Endpoint	Группа энзалутами- да (n = 933) Enzalutamide group (n = 933)	Группа плацебо (n = 468) Placebo group (n = 468)	Отношение рисков (95 % доверитель- ный интервал) Risk ratio (95 % confidence interval)	p
Уменьшение суммы баллов по шкале FACT-P ³ : Decrease in FACT-P score ³ :				
медиана времени до уменьшения суммы баллов, мес median time to decrease in total score, months	11,1	11,1	0,92 (0,79–1,08)	—
пациенты, у которых произошло уменьшение суммы баллов, n (%) patients with decreased total score, n (%)	506 (54)	239 (51)	—	—

¹В анализе выживаемости без метастазов приведено отношение рисков для образования метастазов или смерти, в анализе общего выживания — отношение рисков для смерти.

¹In analysis of metastasis-free survival, risk ratio for metastases or death is indicated; in analysis of overall survival — risk ratio for death.

²Смерть определяли как смерть при отсутствии признаков рентгенологического прогрессирования, которая произошла в период с момента рандомизации до 112 дней после прекращения режима терапии в рамках исследования.

²Death was defined as death without signs of X-ray progression which took place between randomization and 112 days after the end of study therapy regimen.

³Показатели по «шкале функциональной оценки противоопухолевой терапии — рак предстательной железы» (Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, FACT-P) составляют от 0 до 156, при этом более высокие значения указывают на более благоприятное качество жизни, связанное с состоянием здоровья. Уменьшение суммы баллов по шкале FACT-P было определено как уменьшение общего показателя по шкале, как минимум, на 10 пунктов относительно начального значения для каждого пациента.

³Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P) score varies from 0 to 156, and the highest values indicate better quality of life associated with health. Decrease in total FACT-P score was defined as a decrease in total score of at least 10 points relative to the baseline value for each patient.

Примечание. ПСА — простатический специфический антиген; НД — не достигнуто.

Note. PSA — prostate-specific antigen; NR — not reached.

Медиана выживаемости без образования метастазов (95 % доверительный интервал), мес / Median metastasis-free survival (95 % confidence interval), months

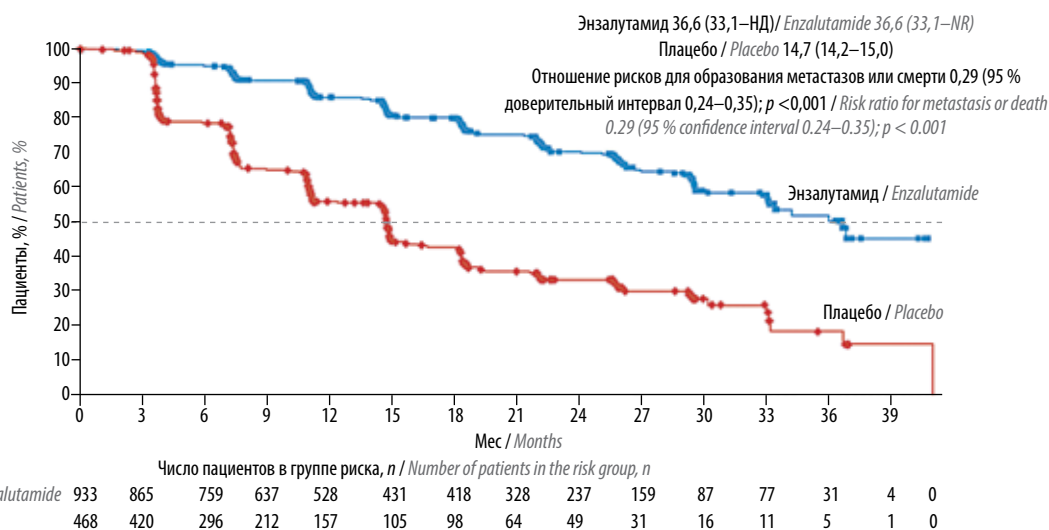


Рис. 1. Оценка Каплана—Майера для выживаемости без образования метастазов. Показаны данные по первичному конечному показателю, выживаемость без образования метастазов. Пунктирной линией указана медиана. Значения отношения рисков были основаны на модели регрессии Кокса, которая была стратифицирована в соответствии со значениями времени удвоения уровня простатического специфического антигена (<6 или ≥6 мес), а также прошлого или настоящего использования агента, мишенью которого являются кости (да или нет), при этом группа исследования была единственной ковариатой, а значения меньше 1,0 указывали на преимущество терапии энзалутамидом. Символы показывают цензурированные данные. НД — не достигнуто.

Fig. 1. Kaplan—Meier estimator for metastasis-free survival. Data for primary endpoint — metastasis-free survival — are presented. Dashed line shows median value. Values of risk ratio were based on Cox regression model stratified in accordance with the PSA doubling time (<6 or ≥6 months) as well as previous or current use of bone-targeting agents (yes or no). The study group was the only co-variate, and values below 1.0 indicated advantage of enzalutamide therapy. Symbols denote censored data. NR — not reached.

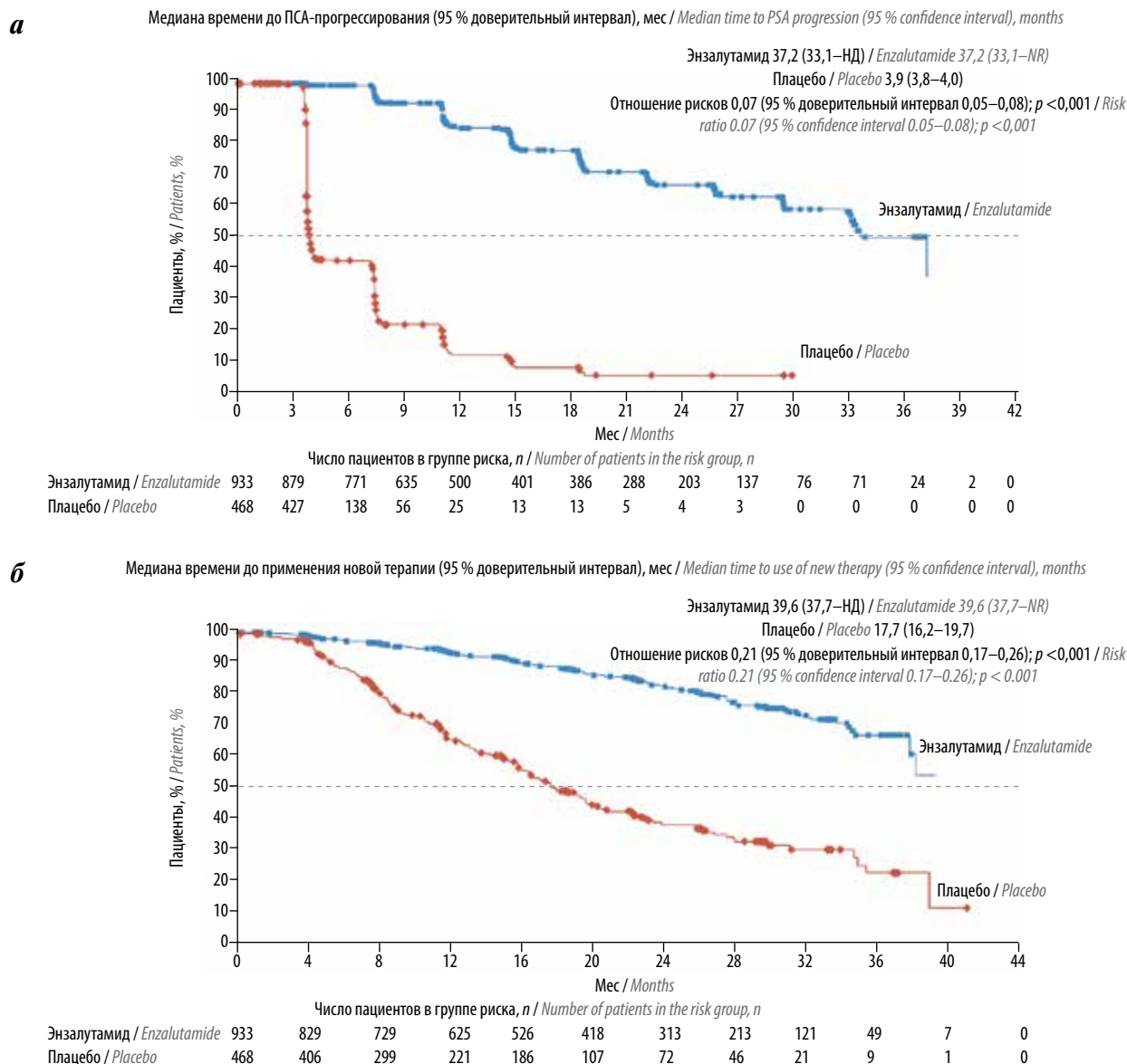


Рис. 2. Оценка Каплана—Майера для времени до прогрессирования, определяемого по уровню ПСА, и времени до первого применения последующей антинеопластической терапии. Показаны данные для вторичных конечных показателей эффективности: времени до прогрессирования, определяемого по уровню ПСА (а), и времени до первого применения последующей антинеопластической терапии (б). Пунктирной линией на каждой панели указана медиана. Значения отношения рисков были основаны на моделях регрессии Кокса, которые стратифицированы в соответствии со значениями времени удвоения уровня ПСА (< 6 или ≥ 6 мес), а также прошлого или настоящего использования агента, мишенью которого являются кости (да или нет), при этом группа исследования была единственной ковариатой, а значения меньше 1,0 указывали на преимущество терапии энзалутамидом. Символы показывают цензурированные данные. ПСА — простатический специфический антиген; НД — не достигнуто

Fig. 2. Kaplan—Meier estimator of time to PSA progression and time to the first use of subsequent antineoplastic therapy. Data for secondary endpoints are shown: time to PSA progression (a) and time to the first use of subsequent antineoplastic therapy (b). Dashed lines show median values at each panel. Values of risk ratio were based on Cox regression model stratified in accordance with the PSA doubling time (< 6 or ≥ 6 months) as well as previous or current use of bone-targeting agents (yes or no). The study group was the only co-variate, and values below 1.0 indicated advantage of enzalutamide therapy. Symbols denote censored data. PSA — prostate-specific antigen, NR — not reached.

уровня ПСА 50 % или более была выше в группе энзалутамида (76 %) по сравнению с группой плацебо (2 %).

Информация о нежелательных явлениях, независимо от их связи с исследуемым режимом терапии, представлена в табл. 3. Наиболее часто отмечавшимся

нежелательным явлением у пациентов, получавших энзалутамид, была утомляемость. Нежелательными явлениями, представляющими особый интерес, которые возникали чаще (на ≥ 2 %) в группе энзалутамида, чем в группе плацебо, независимо от их связи с исследуемым режимом терапии, были гипертензия (12 %

Таблица 3. Нежелательные явления, n (%)

Table 3. Adverse events, n (%)

Нежелательное явление Adverse event	Группа энзалутамида (n = 930) Enzalutamide group (n = 930)		Группа плацебо (n = 465) Placebo group (n = 465)	
	все степени all grades	≥III степени ≥ grade III	все степени all grades	≥III степени ≥ grade III
Любое Any	808 (87)	292 (31)	360 (77)	109 (23)
Любое серьезное ¹ Any serious ¹	226 (24)	—	85 (18)	—
Приведшее к прекращению исследуемого режима терапии Leading to the end of the study therapy regimen	87 (9)	—	28 (6)	—
Приведшее к смертельному исходу Leading to death	32 (3)	—	3 (1)	—
Наиболее частые нежелательные явления, возникшие у ≥5 % пациентов² <i>The most frequent adverse events detected in ≥5 % of patients²</i>				
Утомляемость Fatigue	303 (33)	27 (3)	64 (14)	3 (1)
Приливы Hot flushes	121 (13)	1 (<1)	36 (8)	0
Тошнота Nausea	106 (11)	3 (<1)	40 (9)	0
Диарея Diarrhea	91 (10)	3 (<1)	45 (10)	2 (<1)
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	111 (12)	43 (5)	24 (5)	10 (2)
Падение Fall	106 (11)	12 (1)	19 (4)	3 (1)
Запор Constipation	85 (9)	2 (<1)	32 (7)	2 (<1)
Головокружение Vertigo	91 (10)	4 (<1)	20 (4)	0
Артралгия Arthralgia	78 (8)	1 (<1)	32 (7)	1 (<1)
Астения Asthenia	82 (9)	11 (1)	28 (6)	1 (<1)
Снижение аппетита Decreased appetite	89 (10)	2 (<1)	18 (4)	1 (<1)
Боль в спине Back pain	73 (8)	2 (<1)	33 (7)	1 (<1)
Головная боль Headache	85 (9)	2 (<1)	21 (5)	0
Гематурия Hematuria	62 (7)	16 (2)	36 (8)	13 (3)
Инфекция мочевыводящих путей Urine tract infection	38 (4)	7 (1)	30 (6)	3 (1)
Уменьшение массы тела Decreased weight	55 (6)	2 (<1)	7 (2)	0

Нежелательное явление Adverse event	Группа энзалутамида (n = 930) Enzalutamide group (n = 930)		Группа плацебо (n = 465) Placebo group (n = 465)	
	все степени all grades	≥III степени ≥ grade III	все степени all grades	≥III степени ≥ grade III
Задержка мочи Urinary retention	20 (2)	4 (<1)	28 (6)	5 (1)
Нежелательные явления, представляющие особый интерес The most interesting adverse events				
Гипертензия ³ Hypertension ³	114 (12)	43 (5)	25 (5)	11 (2)
Значительные нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы ⁴ Significant adverse events related to the cardiovascular system ⁴	48 (5)	34 (4)	13 (3)	8 (2)
Нарушения психической деятельности ⁵ Decreased mental performance ⁵	48 (5)	1 (<1)	9 (2)	0
Нарушение функции печени Decreased liver function	11 (1)	5 (1)	9 (2)	2 (<1)
Нейтропения Neutropenia	9 (1)	5 (1)	1 (<1)	1 (<1)
Судороги Seizures	3 (<1)	2 (<1)	0	0
Синдром задней обратимой энцефалопатии Posterior reversible encephalopathy syndrome	0	0	0	0

¹Серьезными нежелательными явлениями считали те, которые были угрожающими жизни, привели к смерти, продолжительной госпитализации, неспособности осуществлять нормальную жизнедеятельность либо привели к врожденной аномалии или пороку развития. Полное определение приведено в протоколе.

¹Adverse events were considered serious if they were life-threatening, lead to death, prolonged hospitalization, inability to function normally, or lead to congenital anomaly or developmental defect. The full description is presented in the protocol.

²Перечислены нежелательные явления, которые были зарегистрированы, как минимум, у 5 % пациентов в каждой группе, в порядке уменьшения частоты.

²Adverse events detected in at least 5 % of patients in each group are listed in order of decreasing frequency.

³Это нежелательное явление включает повышенное артериальное давление.

³This adverse event includes elevated arterial pressure.

⁴Это нежелательное явление включает острый инфаркт миокарда, геморрагические цереброваскулярные состояния, ишемические цереброваскулярные состояния и сердечную недостаточность.

⁴This adverse event includes acute myocardial infarction, hemorrhagic cerebrovascular events, ischemic cerebrovascular states, and heart failure.

⁵Это нежелательное явление включает ухудшение памяти, нарушения внимания, когнитивные нарушения, амнезию, болезнь Альцгеймера, сенильную деменцию, нарушения психической деятельности и васкулярную деменцию.

⁵This adverse event includes memory impairment, attention disorders, cognitive disorders, amnesia, Alzheimer's disease, senile dementia, mental activity disorders, and vascular dementia.

против 5 %), значительные нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы (5 % против 3 %) и нарушения психической деятельности (5 % против 2 %). У 3 пациентов из группы энзалутамида возникли судороги, все эти явления были оценены как серьезные и связанные с применением лекарственного препарата и возникли в течение 180 дней после начала применения энзалутамида (у 1 пациента с судорогами терапия энзалутамидом была прекращена, у другого возникло осложнение, которое привело

к смертельному исходу). Большой процент пациентов, получавших энзалутамид, сообщили о случаях падения и непатологических переломах, по сравнению с группой плацебо (17 % против 8 %). Следует отметить, что профиль безопасности энзалутамида согласовался с профилем безопасности, описанным в предыдущих клинических исследованиях, проведенных с участием мужчин с кастрационно-резистентным РПЖ [5, 12, 13]. В процессе лечения не выявлено никакого уменьшения качества жизни в связи с терапией энзалутамидом.

Таким образом, результаты исследования PROSPER показали, что применение энзалутамида у больных нмКРПЖ с быстрым ростом уровня ПСА приводит к существенному (на 21,9 мес) увеличению периода до появления метастазов и снижает риск радиологического прогрессирования на 71 %. Кроме того, энзалутамид увеличивает время до ПСА-прогрессирования и период до назначения другой противоопухолевой терапии. Качество жизни больных, получавших энзалутамид и плацебо, не различалось. Энзалутамид приводил к более частому развитию

нежелательных явлений, но профиль токсичности препарата был предсказуемым, а большинство нежелательных явлений — контролируемые. Результаты исследования PROSPER меняют современные подходы к терапии нмКРПЖ, а энзалутамид может являться препаратом выбора для данной категории больных. На сегодняшний момент применение энзалутамида у больных нмКРПЖ уже рекомендовано руководствами NCCN 2018 (рекомендации категории 1) и Американской урологической ассоциации (AUA 2018; стандарт терапии, уровень доказательности A) [15, 16].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 236 с. [State of oncological care in Russia in 2017. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMIRTS" Minzdrava Rossii, 2018. 236 p. (In Russ.)].
2. EAU guidelines 2018. Available at: <http://uroweb.org/guidelines/>.
3. 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.
4. Ryan C.J., Smith M.R., de Bono J.S. et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368(2):138–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1209096. PMID: 23228172.
5. Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E. et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371(18):424–33. DOI: 10.1056/NEJMc1410239. PMID: 25354111.
6. Xie W., Regan M.M., Buyse M. et al. Metastasis-free survival is a strong surrogate of overall survival in localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(27):3097–104. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.9987. PMID: 28796587.
7. Smith M.R., Kabbavar F., Saad F. et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate non-metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:2918–25. DOI: 10.1200/JCO.2005.01.529. PMID: 15860850.
8. Smith M.R., Cook R., Lee K.A., Nelson J.B. Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer. *Cancer* 2011;117(10):2077–85. DOI: 10.1002/ncr.25762. PMID: 21523719.
9. Smith M.R., Saad F., Oudard S. et al. Denosumab and bone metastasis-free survival in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time. *J Clin Oncol* 2013;31(30):3800–6. DOI: 10.1200/JCO.2012.44.6716. PMID: 24043751.
10. NCCN guidelines version 2.2017. February 21, 2017. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx
11. Smith M.R., Saad F., Coleman R. et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;379(9810):39–46. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61226-9. PMID: 22093187.
12. Scher H.I., Fizazi K., Saad F. et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367(13):1187–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1207506. PMID: 22894553.
13. Penson D.F., Armstrong A.J., Concepcion R. et al. Enzalutamide versus bicalutamide in castration-resistant prostate cancer: the STRIVE trial. *J Clin Oncol* 2016;34(18):2098–106. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.9285. PMID: 26811535.
14. Hussain M., Fizazi K., Saad F. et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castrate-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378:2465–74.
15. NCCN guidelines 2018. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.
16. AUA guidelines 2018. Available at: [https://www.auanet.org/guidelines/prostate-cancer-castration-resistant-\(2013-amended-2018\)](https://www.auanet.org/guidelines/prostate-cancer-castration-resistant-(2013-amended-2018)).

ORCID автора/ORCID of author

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

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке компании «Астеллас».

Financing. The study was performed with the support of Astellas.

Статья поступила: 13.08.2018. Принята к публикации: 19.09.2018.

Article received: 13.08.2018. Accepted for publication: 19.09.2018.