

Новые возможности комбинированной антиандрогенной терапии больных метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы

Б.Я. Алексеев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России;
Россия, 249031 Обнинск, ул. Королева, 4

Контакты: Борис Яковлевич Алексеев byalekseev@mail.ru

В настоящее время препарат энзалутамид является стандартом лекарственной терапии при метастатическом и неметастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы. При этом до недавнего времени отсутствовали данные по эффективности и безопасности энзалутамида при метастатическом гормоночувствительном раке предстательной железы. Результаты 2 крупных рандомизированных исследований ARCHES и ENZAMET продемонстрировали, что раннее назначение энзалутамида в комбинации со стандартной андрогендепривационной терапией позволяет значительно увеличить выживаемость больных метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы. В представленном обзоре освещены данные этих исследований и целесообразность назначения энзалутамида в комбинации с андрогендепривационной терапией в качестве 1-й линии терапии метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы.

Ключевые слова: метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы, гормональная терапия, энзалутамид

Для цитирования: Алексеев Б.Я. Новые возможности комбинированной антиандрогенной терапии больных метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы. Онкоурология 2019;15(3):89–101.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-3-89-101

New possibilities of combined antiandrogen therapy in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer

B. Ya. Alekseev

National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249031, Russia

Currently, enzalutamide is the standard of pharmaceutical therapy of metastatic and non-metastatic castration-resistant prostate cancer. However, until recently there was no data on effectiveness and safety of enzalutamide in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. Results of 2 large randomized clinical trials ARCHES and ENZAMET showed that early prescription of enzalutamide in combination with standard androgen deprivation therapy allows to significantly increase survival of patient with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. The review describes data of these trials and advisability of prescribing enzalutamide in combination with androgen deprivation therapy as 1st line therapy of metastatic hormone-sensitive prostate cancer.

Key words: metastatic hormone-sensitive prostate cancer, hormone therapy, enzalutamide

For citation: Alekseev B. Ya. New possibilities of combined antiandrogen therapy in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(3):89–101.

В течение последнего десятилетия возможности терапии больных метастатическим раком предстательной железы (мРПЖ) значительно расширились, а онкологические результаты лечения существенно улучшились. Впервые увеличение выживаемости было показано в когорте больных кастрационно-резистентным мРПЖ (мКРРПЖ) при применении химиотерапии доцетакселом [1]. Результаты последующих исследований показали высокую онкологическую эффективность, которая также транслировалась в увеличение общей выживаемости (ОВ) пациентов

с мКРРПЖ, препаратов с антиандрогенным механизмом действия — абиратерона и энзалутамида, причем как в 1-й линии терапии, так и после использования доцетаксела [2–5]. В стандарты терапии больных на стадии развития кастрационной резистентности вошли также препараты кабазитаксел (после доцетаксела) и радия хлорид (Ra-223) (при наличии только костных метастазов) [6, 7].

В то же время стандартом терапии больных с первично выявленным мРПЖ или больных, у которых метастазы развились после лечения локализованного

или местно-распространенного процесса, несколько десятилетий являлась андрогендепривационная терапия (АДТ) в варианте хирургической или медикаментозной кастрации (кастрационная терапия). Для обозначения процесса у больных мРПЖ, которые не получали АДТ (за исключением неoadъювантной или адъювантной гормонотерапии в составе комбинированного лечения), обычно используют термин «гормоночувствительный» мРПЖ (мГЧРПЖ). Несмотря на то что АДТ у больных мГЧРПЖ может приводить к купированию симптомов заболевания, регрессии опухолевых очагов, снижению уровня простатического специфического антигена (ПСА), в крупных исследованиях не было получено данных о достоверном увеличении выживаемости пациентов при проведении немедленной кастрационной терапии. Попытки улучшить результаты лечения путем добавления к АДТ стероидных и нестероидных антиандрогенов 1-го поколения (флутамид, нилутамид, ципротерон) не привели к успеху: рандомизированные исследования со схожим дизайном демонстрировали различные результаты в отношении выживаемости больных, а метаанализ 27 протоколов показал, что комбинированная или максимальная андрогенная блокада приводит к увеличению 5-летней выживаемости всего на 1,8 %, но при этом значительно увеличивает частоту побочных реакций [8].

Первым вариантом комбинированного подхода к лечению больных мГЧРПЖ, который показал достоверное и значительное увеличение выживаемости, явилась комбинация АДТ и 6 курсов химиотерапии доцетакселом. В исследовании CHAARTED добавление доцетаксела к стандартной кастрационной терапии привело к увеличению медианы ОВ на 16,8 мес (отношение рисков (ОР) 0,63; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,50–0,79; $p < 0,001$) в группе больных с высокой метастатической нагрузкой [9]. Результаты исследования STAMPEDE показали преимущество комбинации АДТ и доцетаксела в отношении ОВ пациентов как с мГЧРПЖ, так и с неметастатическим раком предстательной железы (РПЖ) группы высокого риска прогрессирования [10]. В то же время комбинированная химиогормональная терапия приводила к увеличению частоты нежелательных явлений (НЯ), прежде всего гематологических: частота развития фебрильной нейтропении составила 6 и 15 % в исследованиях CHAARTED и STAMPEDE соответственно.

В исследовании LATITUDE изучали эффективность комбинации АДТ с абиратероном – препаратом, ингибирующим синтез андрогенов во всех органах и тканях организма больного, включая клетки опухоли [11]. В протокол включали больных с первично выявленным мГЧРПЖ и наличием 2 из 3 неблагоприятных факторов прогноза: наличие 3 и более костных метастазов, сумма баллов по шкале Глисона ≥ 8 , наличие

висцеральных метастазов. В группе сравнения пациенты получали стандартную кастрационную терапию. Комбинация АДТ с абиратероном привела к значительному улучшению онкологических результатов лечения: медиана ОВ составила 53,3 мес в группе комбинированного лечения и 36,5 мес в группе АДТ как монотерапии (ОР 0,66; 95 % ДИ 0,56–0,77; $p < 0,0001$), выживаемость без биохимического и радиологического прогрессирования также была достоверно выше в группе больных, получавших абиратерон. В то же время частота НЯ III–IV степеней тяжести была выше в группе больных, получавших комбинированную терапию (26,8 %), чем в группе АДТ (19,9 %), в основном за счет проявлений гиперминералокортицизма (артериальная гипертензия, гипокалиемия, задержка жидкости). Увеличение выживаемости при добавлении абиратерона к АДТ у больных как мГЧРПЖ, так и РПЖ с лимфогенными метастазами и местно-распространенным РПЖ высокого риска прогрессирования, было подтверждено в исследовании STAMPEDE [12]. После публикации результатов данных исследований применение абиратерона, как и доцетаксела, в комбинации с АДТ рекомендовано как стандартный вариант лечения мГЧРПЖ.

Еще одним препаратом с гормональным механизмом действия, показавшим высокую эффективность в лечении кастрационно-резистентного РПЖ, является энзалутамид. В исследовании PREVAIL энзалутамид показал достоверное увеличение ОВ и безпрогрессивной выживаемости по сравнению с плацебо у больных мКРПЖ с отсутствием симптомов или с минимальной симптоматикой, не получавших химиотерапии [3]. В протоколе AFFIRM назначение энзалутамида во 2-й линии терапии мКРПЖ после доцетаксела также было ассоциировано с достоверным увеличением медианы ОВ и безпрогрессивной выживаемости [4]. Кроме этого, в исследовании PROSPER препарат существенно увеличил медиану времени до развития метастатического процесса у пациентов с неметастатическим кастрационно-резистентным РПЖ [13]. Таким образом, энзалутамид является одним из препаратов выбора для 1-й и 2-й линий терапии мКРПЖ и для лечения больных неметастатическим кастрационно-резистентным РПЖ. Препарат имеет определенное преимущество перед другими вариантами терапии, связанное с его более низкой токсичностью и лучшей переносимостью. Энзалутамид не обладает гематологической токсичностью, как доцетаксел и кабазитаксел, не вызывает явления гиперминералокортицизма, как абиратерон, и не требует назначения преднизолона.

Высокая эффективность и хорошая переносимость энзалутамида явились предпосылками его применения для лечения больных мГЧРПЖ. В 2019 г. получены первые результаты 2 крупных многоцентровых рандомизированных исследований, в которых изучали

Таблица 1. Исходные демографические характеристики

Table 1. Baseline demographic characteristics

Характеристика Characteristic	Энзалутамид + АДТ (n = 574) Enzalutamide + ADT (n = 574)	Плацебо + АДТ (n = 576) Placebo + ADT (n = 576)
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	70 (46–92)	70 (42–92)
Возрастная категория, n (%): Age category, n (%):		
<65 лет <65 y. o	148 (25,8)	152 (26,4)
65–74 года 65–74 y. o	256 (44,6)	255 (44,3)
≥75 лет ≥75 y. o	170 (29,6)	169 (29,3)
Географический регион, n (%): Geographic region, n (%):		
Европа Europe	341 (59,4)	344 (59,7)
Азиатско-Тихоокеанский регион Asian-Pacific area	104 (18,1)	113 (19,6)
Северная Америка North America	86 (15,0)	77 (13,4)
Южная Америка South America	32 (5,6)	30 (5,2)
Другой Other	11 (1,9)	12 (2,1)
Общее состояние онкологического больного по шкале ECOG в 1-й день, n (%): The performance status of the cancer patient on the ECOG scale on day 1, n (%):		
0	448 (78,0)	443 (76,9)
1	125 (21,8)	133 (23,1)
Сумма баллов по шкале Глисона при постановке диагноза, n (%): Total of Gleason score at diagnosis, n (%):		
<8	171 (29,8)	187 (32,5)
≥8	386 (67,2)	373 (64,8)
Подтвержденные метастазы при скрининге, n (%): Confirmed metastases during screening, n (%):		
да yes	536 (93,4)	531 (92,2)
нет no	34 (5,9)	45 (7,8)
неизвестно unknown	4 (0,7)	0
Локализация подтвержденных метастазов при скрининге, n (%): Localization confirmed metastases at screening, n (%):		
только кости bones only	268 (46,7)	245 (42,5)
только мягкие ткани soft tissue only	51 (8,9)	45 (7,8)
кости и мягкие ткани bones and soft tissue	217 (37,8)	241 (41,8)
Отдаленные метастазы при первоначальном диагнозе, n (%): Distant metastases at initial diagnosis, n (%):		
M1	402 (70,0)	365 (63,4)
M0	83 (14,5)	86 (14,9)
MX/неизвестно MX/unknown	88 (15,3)	125 (21,7)

Окончание табл. 1
End of table 1

Характеристика Characteristic	Энзалутамид + АДТ (n = 574) Enzalutamide + ADT (n = 574)	Плацебо + АДТ (n = 576) Placebo + ADT (n = 576)
Степень распространенности заболевания, n (%): Disease volume, n (%):		
высокая high	354 (61,7)	373 (64,8)
низкая low	220 (38,3)	203 (35,2)
Предшествующее радикальное лечение, n (%): Previous radical treatment, n (%):		
радикальная простатэктомия radical prostatectomy	72 (12,5)	89 (15,5)
лучевая терапия radiation therapy	73 (12,7)	72 (12,5)
Количество циклов предшествующей терапии доцетакселом, n (%): Number of cycles of previous therapy with docetaxel, n (%):		
0	471 (82,1)	474 (82,3)
1–5	14 (2,4)	11 (1,9)
6	89 (15,5)	91 (15,8)
Предшествующее применение АДТ, n (%): Previous administration of ADT, n (%):		
не было absence	39 (6,8)	61 (10,6)
≤3 мес ≤3 month	414 (72,1)	394 (68,4)
>3 мес >3 month	121 (21,1)	120 (20,8)
неизвестно unknown	0	1 (0,2)
Медиана продолжительности предшествующей АДТ (диапазон), мес The median duration of prior ADT (range), month	1,6 (0,03–55,3)	1,6 (0,03–198,8)
Предшествующее применение антиандрогенов, n (%) Prior administration of antiandrogen, n (%)	205 (35,8)	229 (39,9)
Медиана уровня ПСА (диапазон), нг/мл Median PSA level (range), ng/ml	5,4 (0–4823,5)	5,1 (0–19000,0)
Оценка синдромов со стороны мочевыводящих путей по модифицированному опроснику QLQ-PR25, среднее число баллов (СО) Assessment of syndromes from the urinary tract using the modified questionnaire QLQ-PR25, the average number of points (SD)	35,2 (25,3)	35,8 (25,4)
Оценка по ФАКТ-Р, среднее число баллов (СО) Score by FACT-P, average number of points (SD)	113,9 (19,8)	112,7 (19,0)
Пункт 3 опросника BPI-SF (наихудшая боль), среднее число баллов (СО) Point 3 of the questionnaire BPI-SF (the most severe pain), average score (SD)	1,8 (2,4)	1,8 (2,3)
Оценка тяжести боли по опроснику BPI-SF, среднее число баллов (СО) Assessment of pain severity according to the BPI-SF questionnaire, average number of points (SD)	1,4 (1,8)	1,4 (1,7)

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: АДТ – андрогендепривационная терапия; ECOG – Восточная объединенная онкологическая группа; ПСА – простатический специфический антиген; QLQ-PR25 – опросник по качеству жизни при заболеваниях предстательной железы; СО – стандартное отклонение; ФАКТ-Р – функциональная оценка противоопухолевой терапии – предстательная железа; BPI-SF – краткий опросник оценки выраженности болевого синдрома.

Note. Here and in tables 2–4: ADT – androgen-deprivation therapy; ECOG – Eastern United cancer group; PSA – prostatic specific antigen; QLQ-PR25 – questionnaire on quality of life in prostate diseases; SD – standard deviation; FACT-P – functional assessment of antitumor therapy – prostate; BPI-SF – brief questionnaire to assess the severity of pain syndrome.

эффективность и токсичность комбинации энзалутамида и АДТ у больных мГЧРПЖ, не получавших ранее гормонального лечения, в сравнении с АДТ.

В исследование ARCHES включили 1150 больных мГЧРПЖ вне зависимости от факторов прогноза течения заболевания [14]. Больных рандомизировали в соотношении 1:1 в группы АДТ + энзалутамид и АДТ + плацебо. Хотя бы 1 дозу исследуемого препарата получили 1146 больных. Демографические характеристики больных представлены в табл. 1. К моменту начала исследования применение доцетаксела в комбинации с АДТ уже являлось стандартом лечения больных мГЧРПЖ, в связи с чем в исследование можно было включать больных, которые уже получили химиотерапию. Больных стратифицировали по наличию или отсутствию в анамнезе химиотерапии доцетакселом (не было, 1–5 циклов и 6 циклов) и по степени распространенности метастатического процесса (высокая и низкая распространенность). Высокая распространенность оценивалась по критериям CHAARTED: 4 и более костных метастаза, один из которых находится вне осевого скелета (позвоночник и кости таза), или наличие висцеральных метастазов. Из рандомизированных больных высокая распространенность метастатического процесса отмечена у 61,7 % в группе энзалутамида и у 64,8 % в группе плацебо. Доцетаксел до включения в протокол получили 17,9 и 17,7 % больных в группах энзалутамида и плацебо соответственно. Энзалутамид назначали в стандартной дозе: 160 мг перорально ежедневно. Лечение энзалутамидом и плацебо проводили непрерывно до развития радиологического прогрессирования или непереносимой токсичности.

Первичной конечной точкой являлась выживаемость без прогрессирования по данным радиологического обследования (рВБП), определенная как время с момента рандомизации до первых объективных данных радиологического прогрессирования заболевания или смерти (определена как смерть по любой причине в течение 24 нед после прекращения применения исследуемого препарата), в зависимости от того, какое событие наступит раньше. Основными вторичными конечными точками были время до ПСА-прогрессии, время до инициации новой противоопухолевой терапии (включая цитотоксическую и гормональную), частота встречаемости не поддающегося обнаружению уровня ПСА, частота развития объективного ответа, время до усугубления симптомов со стороны мочевыводящих путей и ОВ. Другие вторичные конечные точки включали время до первого осложнения со стороны костной системы с клиническими проявлениями, время до развития кастрационной резистентности, время до ухудшения качества жизни и время до прогрессирования боли.

На момент первичного анализа данных исследования ARCHES медиана времени наблюдения за больными составила 14,4 мес. К этому моменту 377 (32,8 %) пациентов досрочно прекратили лечение, из них 135 (23,5 %) в группе энзалутамида и 242 (42,0 %) в группе плацебо. Основной причиной досрочного прекращения лечения было прогрессирование заболевания (65 (11,3 %) больных в группе энзалутамида, 171 (29,7 %) больной в группе плацебо). Прогрессирование заболевания по данным радиологического обследования или смерть зарегистрированы у 91 (15,9 %) больного в группе энзалутамида и у 201

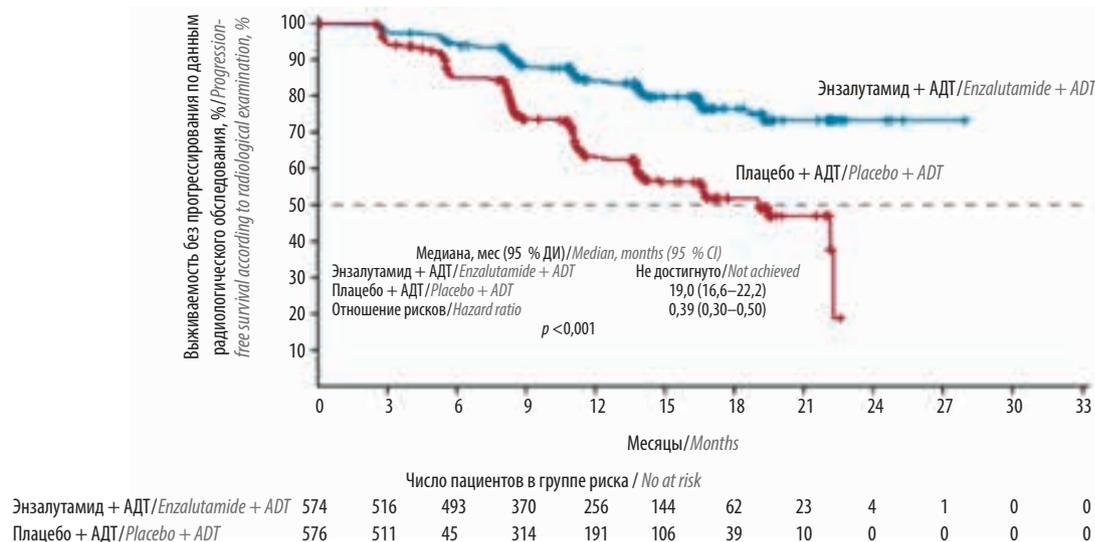


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования по данным радиологического обследования в группах энзалутамид + АДТ и плацебо + АДТ. АДТ – андрогендепривационная терапия; ДИ – доверительный интервал

Fig. 1. Progression-free survival according to radiological examination in the groups administered enzalutamide + ADT and placebo + ADT. ADT – androgen-deprivation therapy; CI – confidence interval

Таблица 2. Выживаемость без прогрессирования по данным радиологического обследования в различных подгруппах больных
Table 2. Progression-free survival according to radiological examination in various patient subgroups

Подгруппа Subgroup	Энзалутамид + АДТ, n (С) Enzalutamide + ADT, n (E)	Плацебо + АДТ, n (С) Placebo + ADT, n (E)	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)
Все пациенты All patients	574 (91)	576 (201)	0,39 (0,30–0,50)
Возраст, лет: Age, years			
<65	148 (21)	152 (58)	0,29 (0,17–0,47)
≥65	426 (70)	424 (143)	0,44 (0,33–0,58)
Географический регион, n (%): Geographic region, n (%):			
Европа Europe	341 (55)	344 (122)	0,42 (0,31–0,58)
Северная Америка North America	86 (14)	77 (29)	0,30 (0,16–0,57)
остальные страны мира other countries of the World	147 (22)	155 (50)	0,40 (0,24–0,66)
Состояние по шкале ECOG исходно: Initial ECOG value:			
0	448 (67)	443 (146)	0,38 (0,29–0,51)
1	125 (24)	133 (55)	0,43 (0,27–0,70)
Сумма баллов по шкале Глисона при первоначальном диагнозе: Total of Gleason score at initial diagnosis:			
<8	171 (21)	187 (47)	0,42 (0,25–0,70)
≥8	386 (65)	373 (151)	0,36 (0,27–0,48)
Локализация заболевания исходно: Localization of the disease initially:			
только кости bones only	268 (35)	245 (82)	0,33 (0,22–0,49)
только мягкие ткани soft tissue only	51 (5)	45 (12)	0,42 (0,15–1,20)
кости и мягкие ткани bones and soft tissue	217 (50)	241 (104)	0,42 (0,30–0,60)
Значение уровня ПСА исходно: The initial value of the PSA level:			
на уровне или ниже медианы equal or below the median level	293 (41)	305 (96)	0,38 (0,26–0,54)
выше медианы above the median	279 (50)	269 (104)	0,41 (0,30–0,58)
Степень распространенности заболевания: Disease volume			
низкая low	220 (14)	203 (47)	0,25 (0,14–0,46)
высокая high	354 (77)	373 (154)	0,43 (0,33–0,57)
Предшествующая терапия доцетакселом: Prior therapy with docetaxel:			
нет no	471 (70)	474 (166)	0,37 (0,28–0,49)
да yes	103 (21)	102 (35)	0,52 (0,30–0,89)
Предшествующее применение АДТ или орхэктомия: Prior use of ADT or orchiectomy:			
да yes	535 (88)	515 (179)	0,41 (0,32–0,53)
нет no	39 (3)	61 (22)	0,19 (0,06–0,62)

Примечание. С – количество событий.
Note. E – No. of events.

В пользу комбинации энзалутамид + АДТ
 In favor of the enzalutamide + ADT combination

В пользу комбинации плацебо + АДТ
 In favor of the placebo + ADT combination

Таблица 3. Вторичные конечные точки исследования

Table 3. Secondary endpoints of the study

Конечная точка Endpoint	Энзалутамид + АДТ (n = 574) Enzalutamide + ADT (n = 574)	Плацебо + АДТ (n = 576) Placebo + ADT (n = 576)	Отношение рисков (95 % доверитель- ный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)	p
Основные вторичные конечные точки <i>The main secondary endpoints</i>				
Медиана времени до прогрессирования уровня ПСА, мес Median time before PSA progression, months	НД NA	НД NA	0,19 (0,13–0,26)	<0,001
Медиана времени до инициации новой противоопухолевой терапии, мес Median time before initiation of new antitumor therapy, months	30,2	НД NA	0,28 (0,20–0,40)	<0,001
Частота неопределяемого уровня ПСА (<0,2 нг/мл), n (%) Frequency of undetectable PSA level (<0.2 ng/ml), n (%)	348 (68,1)	89 (17,6)		<0,001
Частота объективного ответа, n (%) Frequency of objective response, n (%)	147 (83,1)	116 (63,7)		<0,001
Полный ответ, n (%) Complete response, n (%)	65 (36,7)	42 (23,1)		
Частичный ответ, n (%) Partial response, n (%)	82 (46,3)	74 (40,7)		
Стабильное заболевание, n (%) Stable disease, n (%)	17 (9,6)	43 (23,6)		
Прогрессирование заболевания, n (%) Disease progression, n (%)	7 (4,0)	9 (4,9)		
Не применимо/Не поддается оценке Not Applicable/Not Assessable	6 (3,4)	14 (7,7)		
Медиана времени до усугубления симптомов со стороны мочевыводящих путей, мес Median time to worsening of urinary tract symptoms, months	НД NA	16,8	0,88 (0,72–1,08)	0,2162
Медиана общей выживаемости, мес Median overall survival, months	НД NA	НД NA	0,81 (0,53–1,25)	0,3361
Другие вторичные конечные точки <i>Other secondary endpoints</i>				
Медиана времени до первого явления со стороны костей с клиническими проявления- ми, мес Median time till a first clinical manifestation of bones, months	НД NA	НД NA	0,52 (0,33–0,80)	0,0026
Медиана времени до кастрационной рези- стентности, мес Median time till to castration resistance, months	НД NA	13,8	0,28 (0,22–0,36)	<0,001
Медиана времени до ухудшения качества жизни, мес Median time till to worsened quality of life, months	11,3	11,1	0,96 (0,81–1,14)	0,6548
Медиана времени до прогрессирования боли, мес Median time to pain progression, months	8,3	8,3	0,92 (0,78–1,07)	0,2715
Предварительно установленные анализы чувствительности времени до прогрессирования боли из плана статистическо- го анализа исхода, сообщенного пациентом <i>Pre-established sensitivity analyses of time to pain progression from pre-established sensitivity analyses of time to pain progression from a patient statistical outcome analysis plan</i>				
Медиана времени до наихудшей боли (пункт 3), мес Median time till to worst pain (point 3), months	14,1	11,1	0,82 (0,69–0,98)	0,0322
Медиана времени до тяжести боли, мес Median time till to pain severity, months	19,4	16,8	0,79 (0,65–0,97)	0,0209

Примечание. НД – не достигнуто.

Note. NA – not achieved.

Таблица 4. Исходные характеристики пациентов

Table 4. Baseline patient characteristics

Характеристика Characteristic	Энзалутамид (n = 563) Enzalutamide (n = 563)	Стандартное лечение (n = 562) Standard treatment (n = 562)
Возраст, лет: Age, year: средний average медиана (межквартильный размах) median (interquartile range)	68,9 ± 8,1 69,2 (63,2–74,5)	68,8 ± 8,3 69,0 (63,6–74,5)
Регион, n (%): Region, n (%): Австралия Australia Канада Canada Ирландия Ireland Новая Зеландия New Zealand Великобритания UK Соединенные Штаты Америки USA	324 (58) 97 (17) 38 (7) 20 (4) 63 (11) 20 (4)	321 (57) 107 (19) 43 (8) 19 (3) 50 (9) 22 (4)
Запланированное раннее применение доцетаксела, n (%) Planned early use of docetaxel, n (%)	254 (45)	249 (44)
Степень распространенности заболевания, n (%): Volume of disease, n (%): высокая high низкая low	291 (52) 272 (48)	297 (53) 265 (47)
Висцеральные метастазы, n (%): Visceral metastases, n (%): среднее количество average медиана (межквартильный размах) median (interquartile range)	62 (11) 2,9 ± 6,9 1,9 (0,9–2,8)	67 (12) 3,1 ± 7,2 1,9 (1,0–2,8)
Сумма баллов по шкале Глисона, n (%): Gleason score, n (%): ≤7 8–10 данные отсутствуют no data	152 (27) 335 (60) 76 (13)	163 (29) 321 (57) 78 (14)
Предшествующая терапия, n (%): Previous therapy, n (%): адъювантная АДТ adjuvant ADT антиандрогены antiandrogens агонист или антагонист лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона agonist or antagonist of luteinizing hormone releasing hormone билатеральная орхиэктомия bilateral orchiectomy доцетаксел docetaxel	58 (10) 285 (51) 411 (73) 5 (1) 95 (17)	40 (7) 316 (56) 418 (74) 8 (1) 83 (15)

(34,9 %) пациента в группе плацебо. Таким образом, добавление энзалутамида к АДТ у больных с мГЧРПЖ привело к достоверному снижению риска прогрессирования или смерти на 61 % (ОР 0,39; 95 % ДИ 0,30–0,50; $p < 0,001$) (рис. 1). Как видно из рис. 1, медиана рВВП в группе энзалутамид + АДТ еще не достигнута, а в группе плацебо + АДТ она составила 19 мес. При подгрупповом анализе результатов лечения выявлено достоверное увеличение выживаемости при назначении энзалутамида во всех предварительно определенных подгруппах больных, в том числе у больных, получавших и не получавших химиотерапию доцетакселом, и у больных с высокой и низкой степенью распространенности опухолевого процесса (табл. 2).

При анализе вторичных точек исследования комбинация энзалутамид + АДТ показала достоверное преимущество перед плацебо + АДТ в отношении времени до прогрессирования по уровню ПСА, частоты снижения уровня ПСА до неопределяемых значений, частоты развития объективного ответа, времени до назначения новой противоопухолевой терапии, времени до развития первого костного осложнения и времени до развития кастрационной резистентности (табл. 3). На момент промежуточного анализа ОВ умерли только 84 больных, включенных в исследование: 39 – в группе энзалутамид + АДТ и 45 – в группе плацебо + АДТ. Медиана ОВ не достигнута ни в одной подгруппе. Комбинация энзалутамида с АДТ не приводила к ухудшению качества жизни больных по сравнению только с АДТ.

При оценке безопасности применения энзалутамида в комбинации с АДТ не выявлено непредвиденных НЯ. Частота НЯ III–IV степеней тяжести составила 24,3 и 25,6 % в группах энзалутамида и плацебо соответственно. Серьезные НЯ, связанные с приемом препарата, зарегистрированы у 3,8 % больных в группе энзалутамид + АДТ и у 2,8 % больных в группе плацебо + АДТ. НЯ, приведшие к смерти, отмечены у 14 (2,4 %) больных в группе энзалутамида, при этом ни одно из них, по мнению исследователей, не было связано с лечением, и у 10 (1,7 %) больных в группе плацебо. Наиболее частыми побочными эффектами в обеих группах были приливы, утомляемость, артралгия, артериальная гипертензия. Следует отметить, что частота развития судорог не различалась в подгруппах больных, получавших энзалутамид и плацебо (0,3 %).

Таким образом, исследование ARCHES показало высокую эффективность энзалутамида в комбинации с АДТ у больных с мГЧРПЖ в отношении увеличения времени до прогрессирования заболевания. Применение энзалутамида приводило к снижению риска радиологического прогрессирования или смерти на 61 % по сравнению с плацебо. При этом добавление энзалутамида к кастрационной терапии не приводило

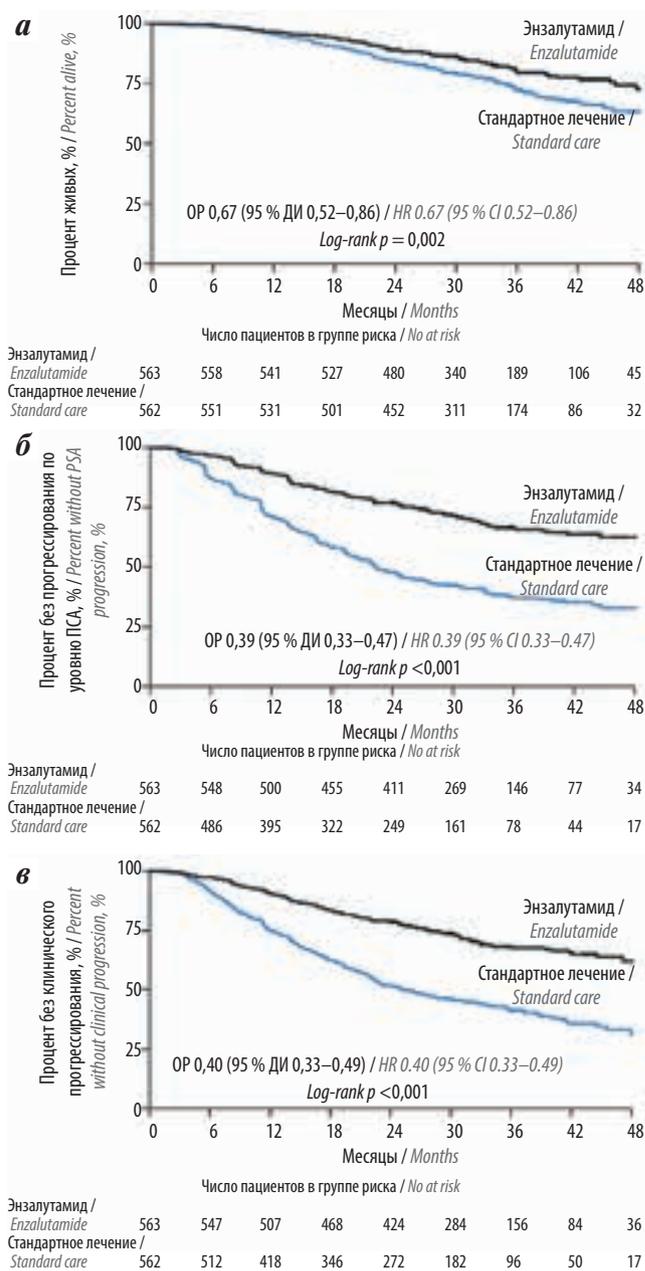


Рис. 2. Общая выживаемость (а) и выживаемость без биохимического (б) и клинического (в) прогрессирования. ПСА – простатический специфический антиген; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал

Fig. 2. The overall survival (a), survival without biochemical (б), and clinical (в) progression. PSA – specific prostatic antigen; HR – hazard ratio; CI – confidence interval

к ухудшению качества жизни больных и увеличению частоты побочных эффектов. Для оценки различий ОВ необходим более длительный период наблюдения за больными.

В другое крупное открытое рандомизированное многоцентровое исследование III фазы ENZAMET, посвященное изучению эффективности раннего назначения энзалутамида, также включали больных

Таблица 5. Общая выживаемость больных в различных подгруппах
Table 5. Overall survival of patients in various subgroups

Подгруппа Subgroup	Энзалутамид, n/N Enzalutamide, n/N	Стандартное лечение, n/N Standard treatment, n/N	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)	p для взаимодействия p for interaction	Скорректированное p p adjusted
Все пациенты All patients	102/563	143/562		0,67 (0,52–0,86)	
Степень распространенности заболевания: Volume of disease:				0,04	0,14
низкая low	22/272	46/265			
высокая high	80/291	97/297			
Запланированное раннее применение доцетаксела: Planned early use of docetaxel:				0,04	0,14
да yes	52/254	55/249			
нет no	50/309	88/313			
Количество баллов по шкале оценки сопутствующей патологии ACE-27: The number of points on the assessment scale of concomitant pathology ACE-27:				0,73	0,81
2 или 3 2 or 3	31/141	42/143			
0 или 1 0 or 1	71/422	101/419			
Антирезорбтивная терапия: Antiresorptive therapy:				0,006	0,06
да yes	17/55	11/58			
нет no	85/508	132/504			
Регион: Region:				0,25	0,42
Ирландия и Великобритания Ireland and UK	22/102	22/93			
Северная Америка North America	21/117	31/129			
Австралия и Новая Зеландия Australia and New Zealand	59/344	90/340			
Сумма баллов по шкале Глисона: Gleason score:				0,66	0,81
≤7	13/152	23/163			
8–10	55/335	84/321			
Общее состояние по шкале ECOG: Performance status on the ECOG scale:				0,96	0,96
1 или 2 1 or 2	44/158	59/157			
0	58/405	84/405			
Возраст, лет: Age, year				0,16	0,33
≥70	47/257	79/257			
<70	55/306	64/305			
Висцеральные метастазы: Visceral metastases				0,16	0,33
да yes	18/62	18/67			
нет no	84/501	125/495			
Предшествующее радикальное лечение: Pre-radical treatment:				0,72	0,81
да yes	39/238	49/235			
нет no	63/325	94/327			

Примечание. N – число пациентов; n – число явлений.
Note. N – number of patients; n – number of events.

Таблица 6. Нежелательные явления

Table 6. Adverse events

Характеристика Characteristic	Энзалутамид (n = 563) Enzalutamide (n = 563)	Стандартное лечение (n = 558) Standard treatment (n = 558)
Любое нежелательное явление, n (%): Any adverse event, n (%):		
I степени I degree	40 (7)	77 (14)
II степени II degree	202 (36)	230 (41)
III степени III degree	277 (49)	194 (35)
IV степени IV degree	38 (7)	40 (7)
V степени V degree	6 (1)	7 (1)
Серьезное нежелательное явление: Serious adverse event:		
число пациентов, n (%) number of patients, n (%)	235 (42)	189 (34)
число явлений number of event	385	297
частота во время лечения (95 % доверительный интервал) frequency during treatment (95 % confidence interval)	0,34 (0,29–0,40)	0,33 (0,28–0,39)
нежелательное явление, приводящее к досрочному прекращению лечения в любой момент времени, n an undesirable phenomenon leading to early termination of treatment at any time, n	33	14
Нежелательное явление степени III–V, n (%): Adverse event III–V degree, n (%):		
фебрильная нейтропения febrile neutropenia	37 (7)	32 (6)
артериальная гипертензия arterial hypertension	43 (8)	25 (4)
снижение числа нейтрофилов neutrophil reduction	31 (6)	16 (3)
утомляемость fatigue	31 (6)	4 (1)
обморок fainting	20 (4)	6 (1)
хирургическая или терапевтическая процедура surgical or therapeutic procedures	13 (2)	10 (2)
анемия anemia	4 (1)	5 (1)
падение fall	6 (1)	2 (<1)
тромбоэмболическое явление thromboembolic event	4 (1)	4 (1)
острый коронарный синдром acute coronary syndrome	3 (1)	4 (1)
инфаркт миокарда myocardial infarction	5 (1)	2 (<1)
боль в грудной клетке по причине нарушения со стороны сердца chest pain due to a heart disorder	3 (1)	2 (<1)
инсульт stroke	1 (<1)	2 (<1)
судороги cramps	2 (<1)	0
делирий delirium	0	1 (<1)

мГЧРПЖ, не получавших самостоятельной АДТ (допускалось применение адъювантной гормонотерапии, если она была завершена не менее, чем за 1 год до включения пациента в исследование) [15]. Больных рандомизировали в соотношении 1:1 в 2 группы: АДТ в комбинации с энзалутамидом в дозе 160 мг и АДТ в комбинации с нестероидным антиандрогеном предыдущего поколения (бикалутамид, флутамид, нилутамид). Терапию энзалутамидом или антиандрогеном проводили до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности. Критерии включения больных согласно 2-й версии протокола допускали проведение 6 курсов химиотерапии доцетакселом. В связи с этим больных стратифицировали согласно применению доцетаксела (да или нет), степени распространенности метастатического процесса (высокая и низкая по критериям CHAARTED) и количеству баллов по шкале оценки сопутствующей патологии (ACE-27).

Первичной целью исследования ENZAMET являлась оценка влияния раннего назначения энзалутамида в комбинации с АДТ на ОВ больных мГЧРПЖ. Вторичными конечными точками протокола были выживаемость без клинического прогрессирования (по данным радиологических методов обследования и симптоматики), выживаемость без прогрессирования по данным ПСА-мониторинга и частота развития НЯ.

В исследование ENZAMET были включены 1125 больных мГЧРПЖ, их характеристики представлены в табл. 4. Высокая степень распространенности опухолевого процесса выявлена у 52 и 53 % больных в группах энзалутамида и контроля. Полный курс химиотерапии доцетакселом получили 159 (65 %) из 243 больных в группе энзалутамида и 181 (76 %) из 238 больных в группе контроля.

Первый промежуточный анализ ОВ выполнен после регистрации 245 смертей больных, включенных в исследование. При медиане наблюдения 34 мес в группе АДТ + энзалутамид умерли 102 больных, в группе АДТ + стандартный антиандроген – 143 (ОР 0,67; 95 % ДИ 0,52–0,86; $p = 0,002$). Трехлетняя ОВ по методу Каплана–Майера составила 80 % в группе энзалутамида и 72 % в группе контроля. Выживаемость без клинического и биохимического прогрессирования также была достоверно лучше в группе больных, получавших энзалутамид (рис. 2).

При подгрупповом анализе было выявлено, что влияние энзалутамида на увеличение ОВ было менее значимым и статистически недостоверным у больных с высокой распространенностью метастатического процесса

и у больных, получивших химиотерапию доцетакселом (табл. 5). В то же время при анализе выживаемости без клинического прогрессирования выявлено достоверное преимущество раннего назначения энзалутамида у больных с высокой опухолевой нагрузкой и у пациентов, получивших доцетаксел. Возможно, с увеличением периода наблюдения увеличится преимущество энзалутамида в данных подгруппах и в отношении ОВ.

При оценке безопасности лечения частота развития НЯ III–V степеней тяжести в группе энзалутамида составила 57 %, в группе контроля – 43 % (табл. 6). Частота развития фебрильной нейтропении не различалась значимо в 2 группах лечения (37 случаев в группе энзалутамида и 32 – в группе контроля), и все случаи фебрильной нейтропении, кроме 2 (67 из 69), возникли во время раннего лечения доцетакселом. Судороги возникали чаще среди пациентов группы энзалутамида (7 по сравнению с 0). По причине судорог применение энзалутамида прекратили 6 пациентов, по причине клинического прогрессирования до явления судорог – 1. Утомляемость любой степени была более распространена при применении энзалутамида, чем при применении стандартного лечения (465 и 363 пациента соответственно). Утомляемость II степени (клинически значимая) была зарегистрирована у 142 (25 %) пациентов группы энзалутамида и у 80 (14 %) пациентов группы контроля.

Таким образом, комбинация энзалутамида с АДТ по данным исследования ENZAMET привела к достоверному увеличению ОВ, выживаемости без клинического и биохимического прогрессирования по сравнению со стандартной терапией (комбинация АДТ с нестероидными антиандрогенами 1-го поколения). Влияние энзалутамида на ОВ было меньше у больных, получивших химиотерапию доцетакселом. Добавление энзалутамида к АДТ было ассоциировано с некоторым увеличением частоты НЯ, в частности утомляемости и судорог.

В заключение следует отметить, что 2 крупных рандомизированных исследования ARCHES и ENZAMET продемонстрировали высокую эффективность раннего назначения энзалутамида в комбинации со стандартной АДТ у больных мГЧРПЖ, которая транслируется в увеличение ОВ и рВБП. С учетом улучшения онкологических результатов и невысокой частоты побочных реакций при применении данного препарата в ближайшее время следует ожидать включение энзалутамида в стандарты лечения больных мРПЖ, не получавших гормональной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1502–12. DOI: 10.1056/NEJMoa040720.
2. Ryan C.J., Smith M.R., de Bono J.S. et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2010;368(2):138–48.
3. Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E. et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371(5):424–33. DOI: 10.1056/NEJMoa1405095.
4. 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.
5. Fizazi K., Scher H.I., Molina A. et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012;13(10):983–92. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70379-0.
6. de Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M. et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376(9747):1147–54. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X.
7. Parker C., Nilsson S., Heinrich D. et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369(3):213–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1213755.
8. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomized trials. Prostate Cancer Trialist's Collaborative Group. *Lancet* 2000;355:1491–8.
9. Kyriakopoulos C.E., Chen Y.H., Carducci M.A. et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHAARTED trial. *J Clin Oncol* 2018;36(11):1080–7. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.3657.
10. James N.D., Sydes M.R., Clarke N.W. et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10024):1163–77. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5.
11. Fizazi K., Tran M.P., Fein L. et al. Abiraterone acetate and prednisone in patients with newly diagnosed high risk metastatic castrate-sensitive prostate cancer (LATITUDE) final overall survival analysis of a randomized, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2019;5:686–700.
12. James N.D., de Bono I.S., Spears M.R. et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med* 2017;377(4):338–51. DOI: 10.1056/NEJMoa1702900.
13. 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.
14. 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. DOI: 10.1200/JCO.19.00799.
15. 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.

ORCID автора/ORCID of author

Б.Я. Алексеев/B. Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-1353-2271>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 05.08.2019. Принята к публикации: 20.09.2019.

Article received: 05.08.2019. Accepted for publication: 20.09.2019.