



Энзалутамид в лечении распространённого рака предстательной железы

В рамках Мультидисциплинарной практической школы Российского общества онкоурологов (РООУ) состоялся симпозиум, на котором обсуждались особенности лечения распространённого рака предстательной железы. С докладом выступил профессор, д.м.н., член-корреспондент РАН, президент РООУ, заместитель директора по научной и инновационной работе аппарата управления, заведующий урологическим отделением НИИ клинической онкологии ФБГУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России Всеволод Борисович МАТВЕЕВ. Он рассказал о современных подходах к терапии распространённого рака предстательной железы и месте антиандрогенов второго поколения в схеме лечения пациентов с таким заболеванием.

В настоящее время в распоряжении специалистов появились высокоэффективные антиандрогены нового поколения, такие как энзалутамид, апалутамид и даролутамид, которые изменили судьбу пациентов. Несмотря на все попытки специалистов проводить скрининг и раннюю диагностику, процент пациентов с метастатическим раком в Российской Федерации остается высоким. В 2019 г. в РФ было выявлено 44 706 новых случаев рака предстательной железы (РПЖ), в том числе 59,7% пациентов с локализованным, 20,7% пациентов с местно-распространённым и 18,7% (около 8300 пациентов) с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы (мГЧРПЖ). Многие пациенты с местно-распространённым РПЖ в конечном итоге переходят в категорию метастатического рака, то есть как минимум 30%

всех больных РПЖ – пациенты с метастатическим РПЖ.

На сегодняшний день всех пациентов с мГЧРПЖ принято разделять на пациентов с большим объемом метастатического поражения и пациентов с малым объемом или на пациентов с высоким и низким риском раннего прогрессирования заболевания. Большой объем или высокий риск мГЧРПЖ определяют следующие факторы:

1) большой объем мГЧРПЖ (критерии CHAARTED)¹:

✓ висцеральные метастазы (плохой прогноз или высокий риск ранней прогрессии);

✓ костные метастазы в количестве четырех и более, если один находится за пределами позвоночника и таза;

2) высокий риск мГЧРПЖ при наличии двух из следующих трех факторов риска (критерии LATITUDE)²:

✓ висцеральные метастазы;

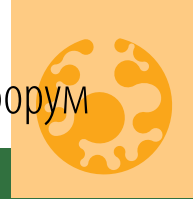
✓ три и более костных метастаза любой локализации;

✓ 8 баллов и выше по шкале Глисона.

Подобное разделение позволяет прогнозировать течение заболевания, поскольку прогноз у пациентов с метастатическим РПЖ может быть разным. Как известно, РПЖ может быть первично-метастатическим. И в этом случае медиана выживаемости составляет всего три года при большом объеме метастатического поражения и 4,5 года при малом объеме метастазов. Но у пациентов с метастазами, развившимися после радикального лечения, например через некоторое время после радикальной простатэктомии, при малом объеме метастазов медиана выживаемости составляет восемь лет, то есть почти в три раза больше. У пациентов с появлением метастазов после радикального лечения прогноз будет лучше

¹ 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): 1080–1087.

² Hoyle A.P., Ali A., James N.D., et al. Abiraterone in "high-" and "low-risk" metastatic hormone-sensitive prostate cancer. Eur. Urol. 2019; 76 (6): 719–728.



Мультидисциплинарная практическая школа РООУ

по сравнению с первичными пациентами³.

Антиандрогены применяются давно, но механизм действия антиандрогенов нового поколения отличается от флутамида и бикалутамида, которые используются уже много лет. Их действие заключалось только в том, что они связывались с андрогенным рецептором на опухолевой клетке и блокировали его. Специалисты пробовали усилить кастрационную терапию с помощью хирургической медикаментозной кастрации аналогами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ), добавляя к ним антиандрогены первого поколения. Но кривые выживаемости при этом не отличались от кривых выживаемости пациентов, которые получали просто кастрационную терапию либо комбинацию антиандрогенов первого поколения с кастрационной терапией. Метаанализ 27 исследований не показал достоверных различий в исследованиях. Было получено минимальное различие 3% через пять лет наблюдения. До пяти лет практически никто из пациентов не доживал⁴.

В.Б. Матвеев сообщил, что в рекомендациях Министерства здравоохранения РФ антиандрогены первого поколения занимают очень небольшое место. Пациентам со стадией заболевания М1, получающим агонисты ЛГРГ, для снижения риска возникновения эффекта «вспышки», который может отмечаться в начале применения аналогов ЛГРГ, рекомендуется начальная краткосрочная терапия антиандрогенами. Согласно приказу Минздрава России, средний курс лечения бикалутамидом 50 мг составляет 22 дня, флутамидом 250 мг – 29 дней, далее применять эти препараты бессмысленно. При этом бикалутамид 150 мг вообще не включен в действующий стандарт медицинской помощи при РПЖ и назначаться не должен. Пациентам со стадией заболевания М1 терапия только с применением антиандрогенов (в монорежиме) не рекомендуется. Комбинированная терапия в виде полной блокады андрогенов (максимальная андрогеновая блокада) также не рекомендована.

Механизм действия антиандрогенов второго поколения несколько иной. Эти препараты

блокируют не только андрогеновые рецепторы, но и транслокацию комплекса «андрогеновый рецептор – тестостерон» в ядро опухолевой клетки и блокируют связывание с участками ДНК, ответственными за связь с этим комплексом, тем самым препятствуя пролиферации опухолевой клетки. Огромный прогресс в лечении больных мГЧРПЖ за последние пять лет связан именно с появлением антиандрогенов нового поколения (энзалутамид, апалутамид и даролутамид), которые изучались во многих исследованиях⁵⁻¹³.

Сегодня парадигма лечения пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком изменилась: специалисты должны применять комбинированное лечение, причем как при раке почки, так и при РПЖ. Стандартом лечения в первой линии терапии мГЧРПЖ является кастрационная терапия либо с антиандрогенами нового поколения, либо с абиратероном, либо с доцетакселом. То есть назначать пациентам только аналоги ЛГРГ или выполнять только хирургическую кастрацию недостаточно. Разница в продолжительности жизни больных в зависимости

³ 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): 889–895.

⁴ Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 2000; 355 (9214): 1491–1498.

⁵ Huggins C., Hodges C.V. Studies on prostatic cancer I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res*. 1941; 1 (4): 293–297.

⁶ Sweeney C.J., Chen Y.-H., Carducci M., et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N. Engl. J. Med*. 2015; 373 (8): 737–746.

⁷ 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): 1163–1177.

⁸ Fizazi K., Tran N.P., Fein L., et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N. Engl. J. Med*. 2017; 377 (4): 352–360.

⁹ James N.D., de Bono J.S., Spears M.R., et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N. Engl. J. Med*. 2017; 377 (4): 338–351.

¹⁰ 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): 2974–2986.

¹¹ 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.

¹² 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): 121–131.

¹³ US National institutes of Health, ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/nct02799602>.



от лекарственных назначений составляет один год, и это очень большое преимущество в продолжительности жизни.

В исследовании третьей фазы ARCHES¹⁴ энзалутамид назначали как пациентам, которые уже получили доцетаксел в качестве комбинации, так и пациентам, которые его не получили. Кроме того, исследователи сравнивали эффективность энзалутамида и плацебо. Критериями выбывания из исследования были прогрессирование заболевания и неприемлемая токсичность или начало новой линии терапии по поводу РПЖ. При анализе результатов учитывали, что часть пациентов, которые получали плацебо, перешли в группу энзалутамида по этическим соображениям при регистрации рентгенологического прогрессирования.

В исследовании ARCHES пациенты были стратифицированы в зависимости от объема метастатического поражения (большой или малый) и наличия/отсутствия предшествующей терапии доцетакселом. Большинство пациентов (63%) имели большой объем метастатического поражения, 37% – малый объем опухоли, 82% участников исследования ранее не получали доцетаксел и 18% ранее получали доцетаксел.

После расщепления исследования 184 пациента (31,9%, то есть практически каждый третий пациент) из группы «андрогендепривационная терапия (АДТ) + плацебо» не имели прогрессирования, дали согласие на кроссовер и перешли в группу энзалутамида. Медиана времени до кроссовера составила 21,5 месяца. Пациенты в группе «АДТ + плацебо», которые прошли кроссовер, исходно имели более благоприятный прогноз:

в этой группе была меньше частота большого метастатического поражения, более высокая частота метастазов только в лимфоузлы и меньше частота первичного мГЧРПЖ, который является фактором неблагоприятного прогноза¹⁴.

Анализ общей выживаемости (ОВ) показал снижение риска смерти от РПЖ на 34% при применении АДТ и энзалутамида по сравнению с АДТ и плацебо, и это с учетом того, что часть больных перешли из группы плацебо в группу энзалутамида. Результаты показали, что при сроке наблюдения 48 месяцев 71% больных в группе энзалутамида были живы. Медиана периода наблюдения составила 44,6 месяца, медианы ОВ не были достигнуты ни в одной из групп. Таким образом, исследование ARCHES показало, что энзалутамид + АДТ увеличивает ОВ по сравнению с АДТ в большинстве подгрупп пациентов¹⁴.

Что касается влияния объема метастатического поражения, различий не установлено: снижение риска было одинаковым и составило 34% независимо от объема поражения.

Профессор В.Б. Матвеев обратил внимание специалистов на наличие определенной перекрестной резистентности между антиандрогенами нового поколения и доцетакселом. Не случайно применение доцетаксела несколько снижало эффективность энзалутамида. Тем не менее как у пациентов, получавших доцетаксел, так и у пациентов, которые не получали доцетаксел, наблюдалось преимущество в выживаемости. Единственными подгруппами, где не было выявлено преимуществ, были пациенты с висцеральными метастазами и исходной локализацией только в мягких тканях. То есть это

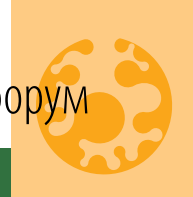
все две подгруппы пациентов. Однако профессор отметил, что данные могут быть обусловлены недостаточной мощностью исследования из-за малого числа пациентов в подгруппах.

В отношении рентгенологической выживаемости без прогрессирования у пациентов с ГЧРПЖ также наблюдалось снижение риска радиологического прогрессирования на 61% при использовании энзалутамида по сравнению с АДТ + плацебо. При подгрупповом анализе не выявлено различий у пациентов в зависимости от объема опухоли и от того, получали они доцетаксел или не получали. По словам профессора В.Б. Матвеева, пациенты с синхронными метастазами имеют худший прогноз. Исследование показало преимущество у тех, кто получал энзалутамид, по сравнению с пациентами, которые его не получали. И вне зависимости от того, имелись у пациентов метастазы на момент установления первичного диагноза или нет, преимущество также было в группе энзалутамида.

Часть больных получали местное лечение в виде лучевой терапии или радикальной простатэктомии. При этом преимущество энзалутамида отмечалось как в группе больных, которые получили предшествующее местное лечение, так и у пациентов, которые его не получили.

Из исследований американского научно-исследовательского центра SWOG известно, что надир ПСА (простат-специфического антигена) при первой линии системной гормональной терапии является очень важным и достоверным прогностическим признаком, позволяющим прогнозировать медиану выживаемости пациентов. Если удастся достичь уровня надир ПСА < 0,2 нг/мл,

¹⁴ Armstrong A.J., Iguchi T., Azad A.A., et al. LBA25. Final overall survival (OS) analysis from ARCHES: a phase III, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study of enzalutamide (ENZA) + androgen deprivation therapy (ADT) in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). Ann. Oncol. 2021; 32 (suppl. 5): S1283–S1346.



Мультидисциплинарная практическая школа РООУ

то пациент будет жить долго. Неопределяемый уровень ПСА ($< 0,2$ нг/мл) был получен у 68% больных, которые получали энзалутамид, и только у 18% пациентов, которые получали плацебо¹⁰. Профессор напомнил, что критерии SWOG – это достаточно старое исследование 2006 г.¹⁵, в котором изучали роль надир ПСА (то есть самого низкого значения ПСА) после шести месяцев кастрационной терапии. Если у пациентов уровень ПСА снижался до $0,2$ нг/мл, то медиана выживаемости составляла 75 месяцев, то есть более пяти лет. При этом у пациентов с ПСА > 4 нг/мл медиана выживаемости составила всего 13 месяцев, то есть один год. Таким образом, если на фоне применения энзалутамида у 68% пациентов достигается неопределяемый уровень ПСА ($< 0,2$ нг/мл), то можно рассчитывать, что у 68% больных медиана выживаемости превысит пять лет.

Что касается преимуществ времени до симптомного скелетного осложнения в группе «АДТ + энзалутамид» по сравнению с АДТ, при использовании энзалутамида снижение риска симптомного скелетного осложнения составляет 48%. Комбинация «энзалутамид + АДТ» позволяет снизить риск развития кастрационной резистентности (радиографического прогрессирования, ПСА-прогрессирования или костного осложнения на фоне кастрационного уровня тестостерона (< 50 нг/дл)) на 72% по сравнению с монотерапией АДТ с использованием аналогов ЛГРГ¹⁰.

В.Б. Матвеев также сообщил, что энзалутамид ассоциируется с крайне низкой частотой нежелательных явлений (НЯ). При этом НЯ 3–4-й степени, заставляющие врачей прекра-

На сегодняшний день энзалутамид – первый и единственный зарегистрированный в Российской Федерации лекарственный препарат, увеличивающий выживаемость пациентов при любом виде распространенного РПЖ

тить лечение, возникают редко (7,2% случаев) и проявляются, как правило, в виде головокружения, падений и повышения артериального давления¹¹.

Таким образом, клинические преимущества энзалутамида доказаны для обширной популяции пациентов с мГЧРПЖ. По всем конечным точкам эффективности в исследовании ARCHES продемонстрировано, что комбинация «энзалутамид + АДТ» обеспечивает значимые клинические преимущества для пациентов с мГЧРПЖ по сравнению с АДТ в виде монотерапии по следующим показателям¹⁰:

- время до прогрессирования и смерти;
- время до начала новой противоопухолевой терапии;
- время до развития первого костного осложнения;
- время до развития кастрационной резистентности;
- частота объективного ответа (надир ПСА $< 0,2$ нг/мл).

Таким образом, на сегодняшний день энзалутамид – первый и единственный зарегистрированный в Российской Федерации лекарственный препарат, увеличивающий выживаемость пациентов при любом виде распространенного РПЖ, начиная от метастатического гормоночувствительного рака, неметастатического кастрационно-рефрактерного и метастатического кастрационно-рефрактерного, независимо от того, получал па-

циент химиотерапию или не получал (то есть как до, так и после химиотерапии)^{10, 12}.

Энзалутамид – препарат, доказавший свою эффективность в исследованиях III фазы на всех этапах развития болезни. В.Б. Матвеев подчеркнул, что комбинированная терапия является стандартом лечения больных мГЧРПЖ, и на сегодняшний день специалисты должны проводить только комбинированную терапию (за очень редким исключением): либо доцетаксел (шесть курсов), либо абиратерон в сочетании с преднизолоном, либо апалутамид, либо энзалутамид на этапе гормоночувствительного рака.

По сообщению В.Б. Матвеева, завершается исследование комбинации лучевой терапии, абиратерона и различных антиандрогенов уже в первой линии терапии. Предварительные данные говорят о том, что одновременное назначение лучевой терапии, абиратерона и доцетаксела эффективнее, чем назначение только абиратерона или только доцетаксела. Профессор считает, что в перспективе в первой линии будет назначаться максимально агрессивное и максимально эффективное лекарственное лечение, что позволит увеличить ОВ пациентов, которая сегодня уже возросла с 3,5 до пяти лет благодаря появлению антиандрогенов нового поколения. ☺

¹⁵ Hussain M., Tangen C.M., Higano C., et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). J. Clin. Oncol. 2006; 24 (24): 3984–3990.