

# Гормональная терапия второй линии с применением препарата энзалутамид у больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы

Б.Я. Алексеев, К.М. Ньюшко, А.С. Калпинский, А.Д. Каприн

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ НМИРЦ Минздрава России; Россия, Москва, 125284, 2-й Боткинский пр-д, 3

Контакты: Алексей Сергеевич Калпинский dr.kalpinский@rambler.ru

Рак предстательной железы (РПЖ) является актуальной проблемой современной онкоурологии по причине сохраняющихся высоких показателей заболеваемости и смертности от данной патологии. Несмотря на улучшение методов диагностики, частота выявления распространенных форм заболевания остается высокой. Метастатический кастрационно-резистентный РПЖ (КРРПЖ) является заболеванием с крайне неблагоприятным прогнозом, при котором стандартные методы гормонального воздействия являются неэффективными. Гетерогенность популяции больных КРРПЖ требует дифференцированного подхода при назначении терапии с учетом наличия тех или иных факторов прогноза. Не так давно химиотерапия с применением доцетаксела являлась основным методом лечения данного контингента больных. Гормональная терапия во 2-й линии введена в клиническую практику в 2011 г. с появлением новых лекарственных средств, направленных на полное подавление продукции тестостерона. Принципиально иным механизмом действия обладает новый препарат для гормональной терапии 2-й линии энзалутамид, который способен селективно блокировать андрогеновые рецепторы и нарушать транслокацию сигнала от рецептора внутрь клетки и клеточное ядро. Крупные рандомизированные исследования, изучавшие эффективность данного препарата, позволили зарегистрировать его для клинического применения, в том числе в нашей стране. В статье представлен обзор литературы, освещающий исследования по применению препарата энзалутамид у больных КРРПЖ.

**Ключевые слова:** кастрационно-резистентный рак предстательной железы, гормональная терапия 2-й линии, селективный блокатор андрогеновых рецепторов, механизм действия, ингибитор сигнального пути андрогеновых рецепторов, аффинность, ядерная транслокация сигнала, станди, энзалутамид

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-3-87-95

## Second-line hormonal therapy with the enzalutamid in patients with castrate-resistant prostate cancer

B. Ya. Alekseev, K. M. Nyushko, A. S. Kalpinskiy, A. D. Kaprin

Moscow Research Oncological Institute named after P. A. Herzen – affiliated by the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Radiological Center”, Russian Ministry of Health; 3<sup>rd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia

Prostate cancer (PC) is an actual problem of modern oncology due to the continuing high rates of this disease morbidity and mortality. Despite improvements in diagnostic techniques, incidence of common forms of the disease remain to be high. Metastatic castrate-resistant prostate cancer (mCRPC) is a disease with an extremely poor prognosis, in which standard methods of hormonal treatment are ineffective. Heterogeneity of CRPC patient population requires differentiated approach to the administration of therapy based on the availability of various prognostic factors. Not so long ago chemotherapy with docetaxel was the main treatment for this group of patients. Second-line hormonal therapy was introduced into clinical practice in 2011 with the advent of new drugs aimed at the complete suppression of testosterone production. Enzalutamid, a new drug for second-line hormonal therapy, has essentially different mechanism of action. It is able to block androgen receptors selectively and disrupt translocation of the signal from the receptor into the cell and into the cell nucleus. Large randomized trials that studied the effectiveness of this drug allowed to register it for clinical use, including our country. An article presents a review of the literature on clinical trials devoted to the use of a drug in CRPC patients.

**Key words:** castrate-resistant prostate cancer, second-line hormonal therapy, selective androgen receptor blocker, mechanism of action, androgen receptor signaling pathway inhibitor, affinity, nuclear signal translocation, xstandi, enzalutamid

Рак предстательной железы (РПЖ) является актуальной проблемой онкоурологии во всем мире по причине сохраняющихся высоких показателей заболеваемости и смертности. Ежегодно в мире диагностируют более 1100 тыс. новых случаев заболевания данной патологией. В России РПЖ занимает 2-е место в структуре заболеваемости мужского населения злокачественными новообразованиями, его доля составляет 14,3 % [1]. В 2014 г. в России зарегистрировано 37 168 новых случаев заболевания РПЖ, при этом средний возраст мужчин с впервые выявленным РПЖ составил 64,4 года. Стандартизованный показатель заболеваемости РПЖ в 2014 г. на 100 тыс. мужского населения в России — 39,38. При среднегодовом темпе 7,11 % прирост заболеваемости РПЖ с 2004 по 2014 г. составил 116,68 %. В 2014 г. по сравнению с 2004 г. у мужчин на фоне значительного снижения стандартизованного показателя смертности (–12,3 %) от всех злокачественных новообразований сохраняется нарастание показателя смертности от РПЖ. Его прирост по данным 2014 г. составил 26,2 %. У мужчин в возрасте 60–69 лет РПЖ является причиной смерти в 6,2 % случаев, а в возрастной группе старше 70 лет достигает 14,16 %, занимая 2-е место после опухолей трахеи, бронхов и легкого [1]. Таким образом, на сегодняшний день РПЖ является одной из наиболее актуальных проблем онкологии.

РПЖ — относительно медленно прогрессирующее и чрезвычайно гетерогенное заболевание. От момента возникновения клинически незначимого РПЖ до появления симптомов заболевания может пройти 15–20 лет. На ранних этапах процесс протекает бессимптомно. По этой причине больные часто обращаются к врачу слишком поздно и проведение радикального лечения невозможно [2]. Основным методом терапии диссеминированного РПЖ является гормональная терапия (ГТ). Путем блокады андрогенов удается достичь стабилизации заболевания более чем у 90 % пациентов [3], однако среднее время до прогрессирования после проведенной ГТ у больных метастатическим РПЖ составляет в среднем 24 мес [4]. Пациенты, у которых наблюдается прогрессирование опухолевого процесса на фоне сохраняющегося кастрационного уровня тестостерона, переходят в стадию кастрационно-резистентного РПЖ (КРРПЖ). Кроме того, у ряда пациентов (до 20 %) опухоль изначально резистентна к гормональному воздействию [5, 6].

С 2004 г. «золотым стандартом» терапии больных КРРПЖ является цитостатическая химиотерапия [7, 8]. Доцетаксел — первый препарат, продемонстрировавший достоверное увеличение общей выживаемости у больных КРРПЖ [8]. У пациентов с КРРПЖ в качестве 2-й линии лекарственного воздействия при прогрессировании заболевания после терапии доцетакселом в клиническую практику внедрен таксан нового поколения — кабазитаксел. На основании результатов крупного

рандомизированного исследования TROPIC, продемонстрировавшего эффективность химиотерапии 2-й линии с применением кабазитаксела, данный препарат был одобрен у больных КРРПЖ, в том числе в России [9].

Более глубокое понимание патогенетических механизмов, лежащих в основе развития кастрационной резистентности, позволило разработать ряд новых подходов в терапии данного тяжелого контингента больных. Адаптация опухолевых клеток к низким уровням тестостерона посредством гиперэкспрессии андрогеновых рецепторов (АР), а также других механизмов может быть убедительным доказательством их сохраняющейся зависимости от андрогенов. Этот факт свидетельствует о необходимости продолжения гормональной андроген-депривационной терапии, направленной на снижение уровня тестостерона у больных КРРПЖ. Более того, разработка новых препаратов, направленных на блокирование внутриклеточного синтеза андрогенов в опухоли или ингибирование механизма передачи сигнала от АР внутрь опухолевой клетки, является весьма актуальной.

Одним из первых гормональных препаратов 2-й линии терапии явился препарат абиратерона ацетат, продемонстрировавший свою эффективность в исследованиях III фазы у пациентов как до, так и после проведенной химиотерапии доцетакселом [10, 11]. Абиратерон — препарат, направленный на ингибирование фермента СУР17, являющегося одним из коэнзимов цитохрома Р450. Данный фермент играет ключевую роль в биосинтезе тестостерона из внегонадных андрогенов и холестерина в надпочечнике, яичках и других органах и тканях. В основе механизма действия абиратерона ацетата лежит подавление синтеза тестостерона в организме больного КРРПЖ путем селективного ингибирования активности фермента СУР17А1 в тканях яичек, надпочечников, а также непосредственно в предстательной железе. Блокирование коэнзимов СУР17, а именно ферментов 17- и 20-лиазы приводит к подавлению продукции тестостерона из его предшественников на всех уровнях. Абиратерон не влияет на активность ферментов, принимающих участие в биосинтезе альдостерона из холестерина, поэтому в ответ на угнетение продукции тестостерона происходит усиление минералокортикоидной активности за счет повышения продукции альдостерона из общих с тестостероном предшественников, таких как прегненолон и прогестерон (рис. 1). Снижение концентрации кортизола и тестостерона в крови влечет за собой стимуляцию продукции адренкортикотропного гормона гипоталамусом и запускает так называемый порочный круг, заключающийся в стимуляции повышенной продукции альдостерона [12]. Это приводит к развитию побочных эффектов терапии абиратероном, таких как артериальная гипертензия, гипокалиемия и задержка жидкости, что требует постоянного

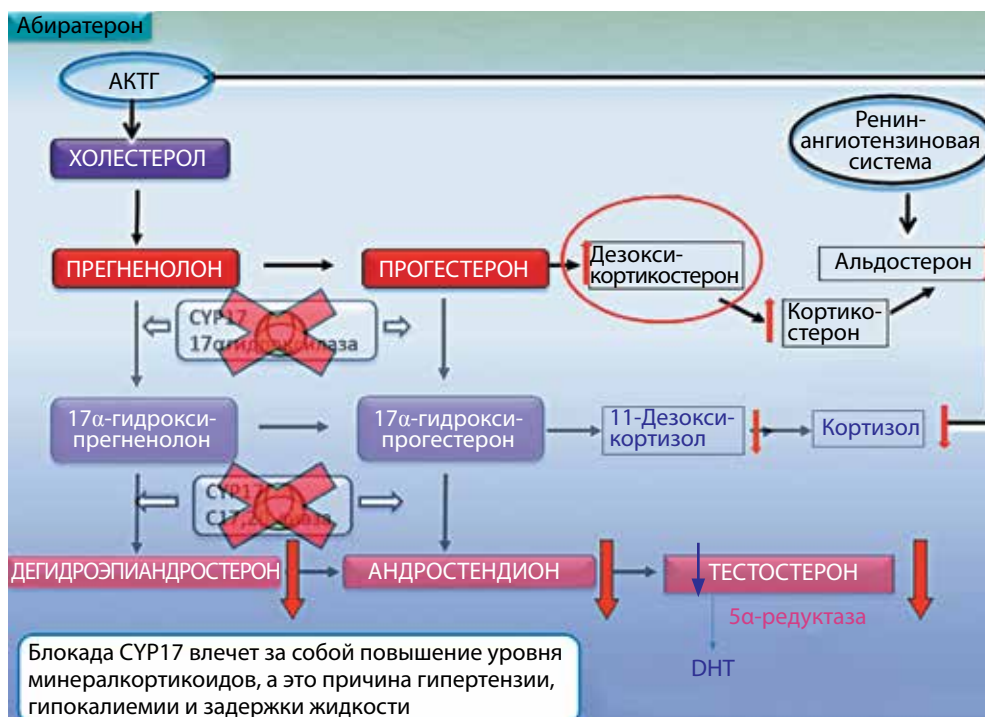


Рис. 1. Схема биосинтеза тестостерона и механизм действия абиратерона. АКГГ – аденокортикотропный гормон

мониторинга артериального давления и контроля биохимического анализа крови. Кроме того, в целях снижения степени выраженности побочных эффектов при проведении терапии больным рекомендуют дополнительный прием преднизолона, который, в свою очередь, обладает рядом неблагоприятных побочных эффектов, особенно при длительном использовании. Все это создает определенные неудобства при терапии данным препаратом несмотря на тот факт, что в целом побочные эффекты абиратерона ацетата, как правило, не являются тяжелыми.

Новый суперселективный блокатор АР – энзалутамид – также является препаратом ГТ 2-й линии. Данное лекарственное средство зарегистрировано в Российской Федерации в мае 2016 г. В отличие от абиратерона, препарат обладает иным механизмом действия: он не влияет на активность коэнзимов цитохрома P450 и является селективным блокатором АР за счет гораздо большей аффинности, т. е. сродства к лигандсвязывающему домену рецептора. Кроме того, энзалутамид не только конкурентно связывается с АР, что приводит к его конкурентному антагонистическому блокированию, но и нарушает транслокацию, т. е. передачу сигнала от рецептора внутрь клетки и клеточного ядра за счет необратимой конформации белковой структуры рецептора. Схематично механизм действия энзалутамида представлен на рис. 2. Поскольку препарат не влияет на активность цитохрома P450, при его применении не наблюдается побочных эффектов, связанных с повышением минералокортикоидной

активности, таких как гиперкалиемия, гипертензия и задержка жидкости, что нивелирует необходимость мониторинга концентрации калия в анализах крови и показателей артериального давления, а также сопутствующего приема преднизолона. Еще одним преимуществом энзалутамида является отсутствие необходимости применения препарата натощак, поэтому его прием можно сочетать с употреблением пищи [13].

В процессе экспериментальных исследований отмечено, что устойчивость к антагонистам АР 1-го поколения, таким как бикалутамид и флутамид, ассоциирована с агонистическими свойствами в клетках, экспрессирующих более высокие концентрации АР, но только в случае, когда АР содержит функциональный лигандсвязывающий домен [14, 15]. Разработка энзалутамида была начата с создания библиотеки молекул с использованием нестероидного агониста RU59063 в качестве исходной химической матрицы на основании его относительно высокой аффинности к АР и селективности в отношении рецептора по сравнению с другими ядерными гормональными рецепторами [13, 16–17]. Затем было проведено исследование соотношения структуры и активности на ряде аналогов с использованием экспрессии простатического специфического антигена (ПСА) в качестве регистрируемой величины на 2 различных линиях клеток РПЖ человека: нормальной (гормон-чувствительной) клеточной линии LNCaP и кастрационно-резистентной клеточной линии LNCaR, которая создана для экспрессии 3- и 5-кратных уровней АР дикого типа.

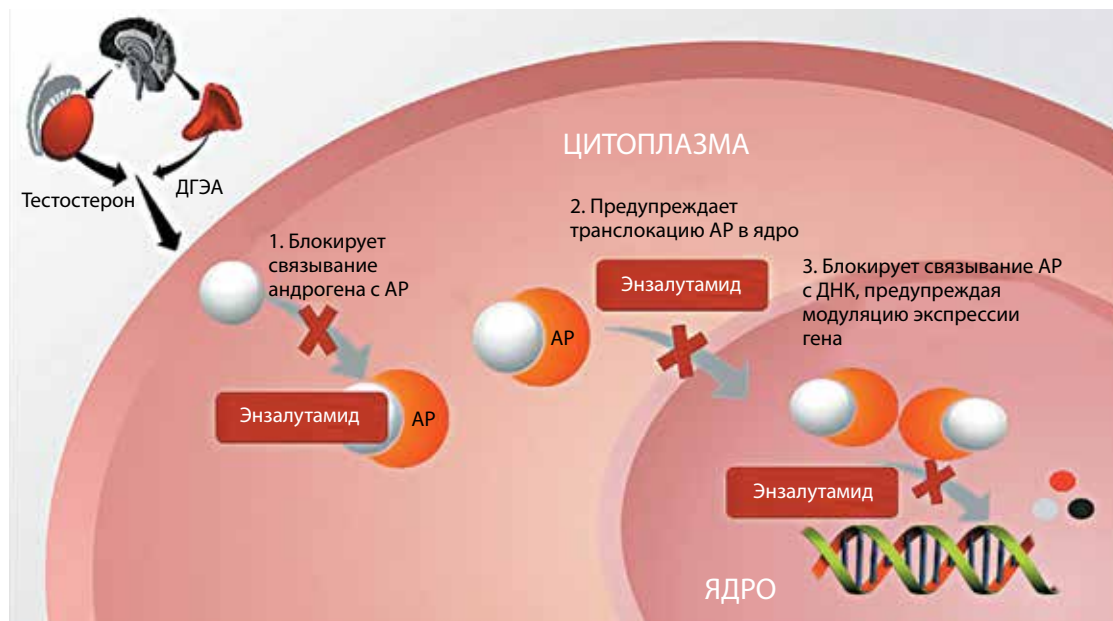


Рис. 2. Механизм действия суперселективного блокатора андрогенного рецептора препарата энзалутамид

MDV3100, впоследствии названный энзалутамидом, — производное фенилтиогидантоина с сульфонамидной боковой цепью — было выбрано в качестве основной молекулы на основании результатов, демонстрирующих мощное ингибирование активации сигнального пути АР и благоприятные фармакокинетические свойства [18].

Энзалутамид блокирует АР в клетках LNCaP/AR с аффинностью, в 5–8 раз превышающей аффинность бикалутамида и в 2–3 раза ниже аффинности 16β-фтор-5α-дигидротестостерона, производного тестостерона. Лечение энзалутамидом не индуцирует экспрессию фосфосеринаминотрансферазы 1, серина и трансмембранной протеазы 2 (TMPS2), что может свидетельствовать о том, что в условиях кастрационной резистентности данный препарат не проявляет агонистического действия [13]. В отличие от энзалутамида, бикалутамид не предотвращает связывание АР с ДНК, а активирует накопление корепрессоров, таких как NCoR и SMRT, в регионах-промотерах генов-мишеней АР [19, 20]. Одним из нескольких способов, посредством которых энзалутамид ингибирует активацию сигнального пути АР, является блокирование транслокации АР в ядро, предотвращающее связывание АР с ДНК [13], что позволяет энзалутамиду сохранять эффективность ингибирования активации сигнального пути АР даже в условиях его избыточной экспрессии.

В проспективном открытом исследовании II фазы по оценке экспрессии молекулярных компонентов активации сигнального пути АР у больных КРРПЖ, получавших энзалутамид, локализация АР имела сдвиг от ядерной к цитоплазматической после 8 нед лечения, а концентрации тестостерона в костном мозге и в крови повысились, что свидетельствовало о физио-

логическом механизме обратной связи. Это было доказательством того, что терапевтическая польза энзалутамида могла быть обусловлена ингибированием АР, ассоциированным с перемещением ядерных АР в цитоплазму [21].

По результатам доклинических исследований показано, что воздействие энзалутамида на модель ксенотрансплантата КРРПЖ у мыши приводило к сокращению объема опухоли [22]. На основании высокой аффинности к АР, отсутствия агонистического действия и этих многообещающих доклинических результатов энзалутамид был отобран для клинической разработки Ассоциацией клинических исследований РПЖ. Это исследование 1-го применения данного препарата у человека (NCT00510718) было изначально разработано как исследование I фазы для оценки безопасности и переносимости, а также для расчета максимальной переносимой дозы [23]. После наблюдаемого выраженного ответа ПСА при применении наименьшей дозы исследование было изменено и расширено до исследования фазы I/II, чтобы провести более надежную оценку эффективности лечения [24]. Также были изучены фармакокинетика, противоопухолевая активность, включая влияние на уровень ПСА, циркулирующие опухолевые клетки, метастазы в мягкие ткани и кости и влияние на захват 2-[18F]-фтор-5α-деокси-D-глюкозы (ФДГ) по данным позитронно-эмиссионной томографии у отобранных пациентов [25]. Были оценены 7 вариантов доз (20, 60, 150, 240, 360, 480 и 600 мг/сут). В исследование включали больных КРРПЖ как без предшествующей химиотерапии доцетакселом, так и с ней, с гистологически подтвержденной аденокарциномой предстательной железы и кастра-

ционным уровнем тестостерона < 50 нг/дл. Подходящая доза была выбрана на основании нескольких факторов, включая фармакокинетику, эффективность и безопасность. Энзалутамид во всех дозах вызывал существенное изменение связывания ФДГ, максимальный эффект был достигнут при концентрациях в плазме крови 5–15 мкг/мл, свидетельствуя, что это концентрация, при которой связывание АР энзалутамидом являлось насыщенным [25]. Данные концентрации в плазме крови были согласованно достигнуты у пациентов, получающих препарат в дозе 150 мг/сут, но не у больных, получавших более низкие дозы. Отсутствовали выраженные различия противоопухолевого эффекта доз 150 и 240 мг/сут, тем не менее было сообщено об утомляемости III степени у 10 % пациентов, получающих дозу 240 мг/сут, но лишь у 2 % больных, получавших 150 мг/сут. У 3 (по 1 в группах доз 360, 480 и 600 мг/сут) пациентов возникли судороги, ни один из больных не отмечал возникновение судорог при более низких дозах. По причине этого, а также ввиду частой необходимости досрочного прекращения лечения при более высоких дозах доза 240 мг/сут была объявлена максимальной переносимой дозой. Твердые желатиновые капсулы по 30 мг были заменены на мягкие желатиновые по 40 мг для уменьшения требуемого их количества для достижения правильной дозы; таким образом, в исследованиях III фазы использовали дозу 160 мг/сут, а не 150 мг/сут [26]. Определение профиля метаболитов посредством экспериментальной жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии в остаточных образцах пациентов после исследования I/II фазы установило 2 избыточных метаболита: N-десметил-метаболит и карбоновую кислоту. В течение нескольких месяцев после этого открытия метод жидкостной хроматографии-танDEMной масс-спектрометрии был валидирован для одновременного измерения концентрации энзалутамида и 2 избыточных продуктов его метаболизма в плазме крови человека. Это явилось важным инструментом для оптимизации дозы и схемы применения энзалутамида при различных патологических состояниях или при комбинации его с другими лекарственными средствами [27].

В исследование II фазы TERRAN, сравнившее клиническую эффективность энзалутамида и бикалутамида у больных метастатическим КРРПЖ, были включены 375 больных, которых рандомизировали в соотношении 1:1 на терапию бикалутамидом 50 мг/сут или энзалутамидом в 160 мг/сут на фоне продолжения кастрационной терапии [28]. Первичным критерием оценки явилась выживаемость без признаков прогрессирования. Параметры безопасности были проанализированы у всех пациентов, получивших по крайней мере 1 дозу исследуемого препарата. Терапию энзалутамидом провели 184 больным, бикалутамидом — 191 пациенту. Прекратили назначенное лечение до окончания

исследования главным образом по причине прогрессирования заболевания у 126 (68 %) и 168 (88 %) пациентов соответственно. Медиана периода наблюдения составила 20,0 (15,0–26,6) мес в группе энзалутамида и 16,7 (10,2–21,9) мес в группе бикалутамида. У пациентов группы энзалутамида отмечали значительное увеличение медианы выживаемости без прогрессирования (15,7 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 11,5–19,4)) по сравнению с пациентами группы бикалутамида (5,8 мес (отношение рисков (ОР) 0,44; 95 % ДИ 0,34–0,57;  $p < 0,0001$ )), что отражено на рис. 3 и 4.

Самыми частыми нежелательными явлениями в подгруппе энзалутамида явились утомляемость (51 (28 %) из 183 пациентов группы энзалутамида по сравнению с 38 (20 %) из 189 пациентов группы бикалутамида), боль в спине (35 (19 %) и 34 (18 %) больных соответственно) и гиперемия (27 (15 %) и 21 (11 %) соответственно). Среди явлений, которые встречались чаще при лечении бикалутамидом, были тошнота (26 (14 %) по сравнению с 33 (17 %) больными соответственно), запор (23 (13 %) и 25 (13 %) соответственно) и артралгия (18 (10 %) и 30 (16 %) соответственно). Самыми частыми нежелательными явлениями III степени выраженности и выше в группе энзалутамида и бикалутамида соответственно были артериальная гипертензия (13 (7 %) и 8 (4 %) больных), гидронефроз (3 (2 %) и 7 (4 %)) и боль в спине (5 (3 %) и 3 (2 %)). Серьезные нежелательные явления были отмечены у 57 (31 %) из 183 пациентов в группе энзалутамида и у 44 (23 %) из 189 больных в группе бикалутамида.

Таким образом, данные исследования TERRAIN продемонстрировали неоспоримые преимущества энзалутамида по сравнению с бикалутамидом у больных метастатическим КРРПЖ без симптомов или с минимальными симптомами заболевания.

Клиническая эффективность и безопасность энзалутамида у больных КРРПЖ продемонстрированы в 2 рандомизированных клинических исследованиях III фазы [26, 29]. В исследование III фазы AFFIRM были включены 1199 больных КРРПЖ, получавших ранее химиотерапию доцетакселом, которых рандомизировали на терапию энзалутамидом 160 мг/сут ( $n = 800$ ) либо плацебо ( $n = 399$ ) в соотношении 2:1 [26]. Сопутствующее лечение стероидами было разрешено, но не требовалось. Также была проведена оценка частоты ответа очагов в мягких тканях функциональная оценка противоопухолевой терапии согласно опроснику FACT-P, определено число циркулирующих опухолевых клеток, и проведено тщательное электрокардиографическое исследование. После запланированного промежуточного анализа по достижении 520 смертельных исходов, продемонстрировавшего статистически значимую пользу энзалутамида по сравнению с плацебо, независимый комитет по мониторингу данных и безопасности рекомендовал остановить исследование

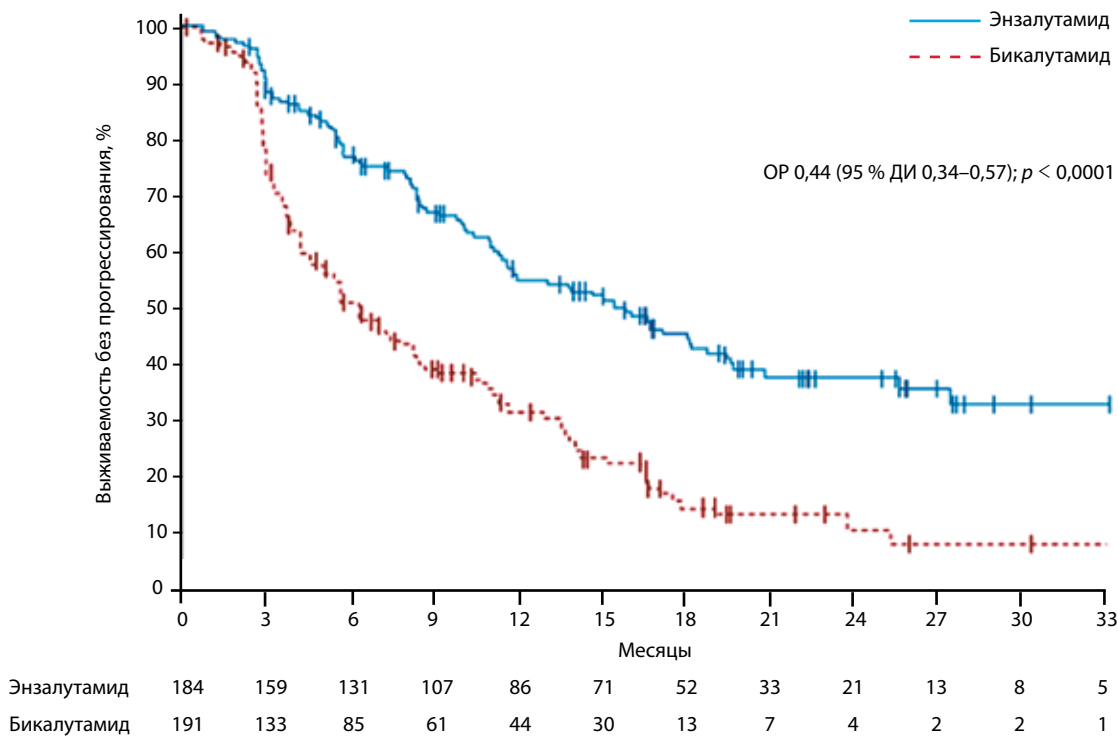


Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования в группах больных, получавших терапию энзалутамидом и бикалутамидом

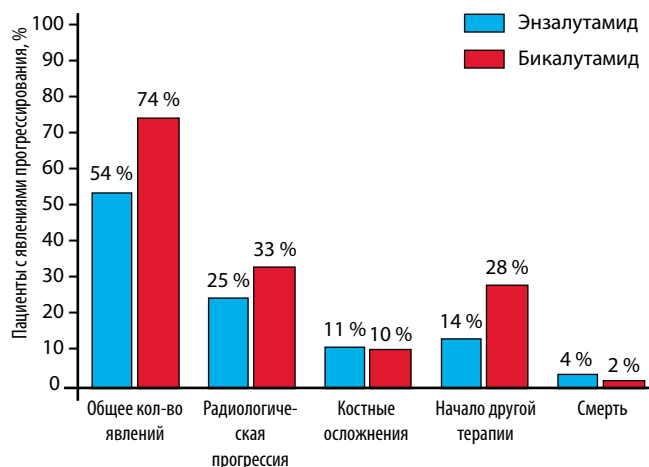


Рис. 4. Исходы лечения в подгруппах больных, получавших терапию энзалутамидом и бикалутамидом

и предложить энзалутамид пациентам, рандомизированным в группу плацебо. На момент промежуточного анализа отмечено достоверное преимущество энзалутамида в виде снижения риска смерти от РПЖ на 37 % по сравнению с плацебо (ОР 0,63; 95 % ДИ 0,53–0,75;  $p < 0,001$ , медиана общей выживаемости – 18,4 и 13,6 мес соответственно). Этот эффект отмечен во всех проанализированных подгруппах пациентов. Энзалутамид был ассоциирован со значимым улучшением всех вторичных конечных точек по сравнению с плацебо, включая выживаемость без радиологического прогрессирования, ПСА-безрецидивную выживаемость,

частоту ответа со стороны ПСА и мягких тканей [26]. Качество жизни больных, ассоциированное с болевым синдромом, частотой развития костных осложнений и общим самочувствием, также было достоверно лучшим в подгруппе пациентов, получавших терапию энзалутамидом [26, 30]. Результаты исследования AFFIRM представлены в табл. 1.

Вторичный анализ подтвердил преимущества энзалутамида в увеличении показателей общей, безрецидивной выживаемости, а также радиологической выживаемости без прогрессирования по сравнению с плацебо у больных пожилого ( $> 75$  лет) и более молодого ( $< 75$  лет) возраста [31] и у пациентов в различных группах риска, стратифицированных согласно оценке по исходным концентрациям уровня ПСА [32].

В исследовании III фазы PREVAIL, включившем 1717 больных КРРПЖ, ранее не получавших химиотерапию, пациентов также рандомизировали на терапию энзалутамидом 160 мг/сут и плацебо в соотношении 1:1 [29]. У 12 % больных, включенных в протокол, определялись висцеральные метастазы. На момент запланированного промежуточного анализа (по достижении 540 смертельных исходов) в группе больных, получавших терапию энзалутамидом, отмечено достоверное снижение риска радиологического прогрессирования на 81 % по сравнению с плацебо (ОР 0,19; 95 % ДИ 0,15–0,23;  $p < 0,001$ ), а также риска смерти на 29 % (ОР 0,71; 95 % ДИ 0,60–0,84;  $p < 0,001$ ). Преимущества энзалутамида зарегистрированы во всех

Таблица 1. Обобщенные результаты исследования AFFIRM

Конечная точка	Энзалутамид (n = 800)	Плацебо (n = 399)	Отношение рисков (95 % доверительный интервал)	p
Медиана общей выживаемости, мес	18,4	13,6	0,63 (0,53–0,75)	< 0,001
Радиологическая выживаемость без прогрессирования, мес	8,3	2,9	0,49 (0,35–0,47)	< 0,001
Снижение уровня ПСА > 50 % от исходного	395/731 (54)	5/330 (2)	–	< 0,001
Снижение уровня простатического специфического антигена > 90 % от исходного	181/731 (25)	3/330 (1)	–	< 0,001
Пациенты с измеряемыми очагами, n (%)	446 (56)	208 (52)	–	–
Полный/частичный объективный ответ, %	129/446 (29)	8/208 (4)	–	< 0,001
Медиана времени до ПСА-прогрессирования, мес	8,3	3,0	0,25 (0,2–0,3)	< 0,001
Медиана времени до первого костного осложнения, мес	16,7	13,3	0,69 (0,57–0,84)	< 0,001
Ответ со стороны качества жизни, n/N (%)	281/651 (43)	47/257 (18)	–	< 0,001

ПСА – простатический специфический антиген.

подгруппах больных, включая стратифицированных по возрасту, исходной интенсивности болевого синдрома, количество костных очагов и других факторов прогноза. Кроме этого, терапия энзалутамидом была ассоциирована с увеличением времени до начала химиотерапии (ОР 0,35; 95 % ДИ 0,3–0,4) и времени до ПСА-прогрессирования (ОР 0,17; 95 % ДИ 0,15–0,20). Снижение концентрации ПСА, объективный ответ со стороны мягких тканей и лучшее качество жизни также отмечены в подгруппе больных, получавших терапию энзалутамидом [29]. Обобщенные результаты исследования PREVAII представлены в табл. 2.

В исследовании PREVAII энзалутамид продемонстрировал в целом благоприятный профиль переносимости.

Побочные эффекты терапии включали утомляемость (36 % в группе энзалутамида и 26 % в группе плацебо), боль в спине (27 и 22 % соответственно), запор (22 и 17 % соответственно) и артралгию (20 и 16 % соответственно). Нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдали у 10 % пациентов, получавших энзалутамид, и у 8 % больных группы плацебо. Артериальную гипертензию наблюдали в группе энзалутамида достоверно чаще, чем в группе плацебо (13 % по сравнению с 4 %).

Таким образом, возможности терапии больных КРРПЖ в настоящее время существенно расширились за счет более глубокого понимания механизмов, лежащих в основе развития кастрационной резистентно-

Таблица 2. Обобщенные результаты исследования PREVAII

Конечная точка	Энзалутамид (n = 872)	Плацебо (n = 845)	Отношение рисков (95 % доверительный интервал)	p
Медиана общей выживаемости, мес	32,4	30,2	0,71 (0,60–0,84)	< 0,001
Радиологическая выживаемость без прогрессирования, мес	Не достигнута	3,9	0,19 (0,15–0,23)	< 0,001
Медиана времени до начала химиотерапии, мес	28,0	10,8	0,35 (0,30–0,40)	< 0,001
Снижение уровня простатического специфического антигена ≥ 50 % от исходного	666/854 (78)	27/777 (3)	–	< 0,001
Снижение уровня простатического специфического антигена ≥ 90 % от исходного	400/854 (47)	9/777 (1)	–	< 0,001
Пациенты с измеряемыми очагами, n (%)	396 (45)	381 (45)	–	–
Полный или частичный объективный ответ, n/N (%)	223/396 (59)	19/381 (5)	–	< 0,001
Медиана времени до ПСА-прогрессирования, мес	11,2	2,8	0,17 (0,15–0,20)	< 0,001
Медиана времени до первого костного осложнения, мес	31,1	31,3	0,72 (0,61–0,84)	< 0,001
Ответ со стороны качества жизни, n/N (%)	328/827 (40)	181/790 (23)	–	< 0,0001

сти, и внедрения в клиническую практику инновационных лекарственных препаратов, направленных на селективное блокирование лигандзависимого пути активации AR. Эта новая эра лечения КРРПЖ отчасти обусловлена успехом энзалутамида. Мощный ингибитор AR энзалутамид был разработан с использованием знаний о лежащей в основе заболевания биологии

и устойчивости к стандартному лечению. Он способствовал радикальному изменению терапевтических подходов у больных КРРПЖ за счет предоставления пациентам безопасного перорального лекарственного препарата, который не только улучшает показатели ОВ, существенно отодвигает время до начала химиотерапии, но и улучшает качество жизни больных.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2014 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2016. [Malignant tumors in Russia in 2014 (morbidity and fatality). Ed. by: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, 2016. (In Russ.)].
2. Матвеев В.Б. Онкоурология. Роль гормонотерапии у больных локальным и местно-распространенным раком предстательной железы при использовании радикальных методов лечения. 2005;(2):54–7. [Mateev V.B. The role of hormone therapy at patients with local and locally spread prostate cancer, using the definitive therapy. *Onkourologiya = Oncourology* 2005;(2):54–7. (In Russ.)].
3. Garnick M.B. Prostate cancer: screening, diagnosis, and management. *Ann Intern Med* 1993;118:804–18.
4. Per-Anders A. Revolutions in the management of hormone-refractory prostate cancer. *Eur Urol* 2003;2:1–2.
5. EAU Guidelines 2016.
6. Матвеев В.Б., Бабаев Э.Р. Факторы прогноза выживаемости больных распространенным раком предстательной железы, получающих гормонотерапию. *Онкоурология* 2011;(2):78–83. [Matveev V.B., Babaev E.R. Survival forecast factors of patients with spread prostate cancer, receiving hormone therapy. *Onkourologiya = Oncourology* 2011;(2):78–83. (In Russ.)].
7. Oh W. Chemotherapy for patients with advanced prostate carcinoma: a new option for therapy. *Cancer* 2000;88:3015–21.
8. 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.
9. 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.
10. de Bono J.S., Logothetis C.J., Molina A. et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364(21):1995–2005. DOI: 10.1056/NEJMoa1014618.
11. 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.
12. Attard G., Belldegrun A.S., de Bono J.S. Selective blockade of androgenic steroid synthesis by novel lyase inhibitors as a therapeutic strategy for treating metastatic prostate cancer. *BJU Int* 2005;96(9):1241–6.
13. Tran, C., Ouk S., Clegg N.J. et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science* 2009;324:787–90.
14. Chen C.D., Welsbie D.S., Tran C. et al. Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. *Nat Med* 2004;10:33–9.
15. Kelly W.K., Slovin S., Scher H.I. Steroid hormone withdrawal syndromes. Pathophysiology and clinical significance. *Urol Clin North Am* 1997;24:421–31.
16. Teutsch G., Goubet F., Battmann T. et al. Nonsteroidal antiandrogens: synthesis and biological profile of high-affinity ligands for the androgen receptor. *J. Steroid Biochem. Mol Biol* 1994;48:111–9.
17. Van Dort M.E., Robins D.M., Wayburn B. Design, synthesis, and pharmacological characterization of 4-[4, 4-dimethyl-3-(4-hydroxybutyl)–5-oxo-2-thioxo-1-imidazolidinyl]–2-iodobenzonitrile as a high-affinity nonsteroidal androgen receptor ligand. *J Med Chem* 2000;43:3344–7.
18. Jung M.E., Ouk S., Yoo D. et al. Structure-activity relationship for thiohydantoin androgen receptor antagonists for castration-resistant prostate cancer (CRPC). *J Med Chem* 2010;53:2779–96. DOI: 10.1021/jm901488g.
19. Hodgson M.C., Astapova I., Cheng S. et al. The androgen receptor recruits nuclear receptor CoRepressor (N-CoR) in the presence of mifepristone via its N and C termini revealing a novel molecular mechanism for androgen receptor antagonists. *J Biol Chem* 2005;280:6511–9.
20. Baek S.H., Ohgi K.A., Nelson C.A. et al. Ligand-specific allosteric regulation of coactivator functions of androgen receptor in prostate cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:3100–5.
21. Efsthathiou E., Titus M., Wen S. et al. Molecular characterization of enzalutamide-treated bone metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2015;67:53–60. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.05.005.
22. Guerrero J., Alfaro I.E., Gomez F. et al. Enzalutamide, an androgen receptor signaling inhibitor, induces tumor regression in a mouse model of castration-resistant prostate cancer. *Prostate* 2013;73:1291–305. DOI: 10.1002/pros.22674.
23. Morris M.J., Basch E.M., Wilding G. et al. Department of Defense prostate cancer clinical trials consortium: a new instrument for prostate cancer clinical research. *Clin Genitourin Cancer* 2009;7:51–7. DOI: 10.3816/CGC.2009.n.009.
24. Bambury R.M., Scher H.I. Enzalutamide: Development from bench to bedside. *Urol Oncol* 2015;33:280–8. DOI: 10.1016/j.urolonc.2014.12.017.
25. Scher H.I., Beer T.M., Higano C.S. et al. Antitumor activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1–2 study. *Lancet* 2010;375:1437–46. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60172-9.
26. Scher H.I., Fizazi K., Saad F. et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:1187–97.
27. Bennett D., Gibbons J.A., Mol R. et al. Validation of a method for quantifying enzalutamide and its major metabolites in human plasma by LC–MS/MS. *Bioanalysis* 2014;6:737–44. DOI: 10.4155/bio.13.325.
28. Shore N.D., Chowdhury S., Villers A. et al. Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomized, double-blind, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016;13:2016. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00518-5.
29. Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E. et al. Enzalutamide in metastatic prostate



cancer before chemotherapy.

N Engl J Med 2014;371:424–33.

DOI: 10.1056/NEJMoa1405095.

30. Fizazi K., Scher H.I., Miller K. et al. Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: results from the randomised, phase 3 AFFIRM trial.

Lancet Oncol 2014;15:1147–56.

DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70303-1.

31. Sternberg C.N., de Bono J.S., Chi K.N. et al. Improved outcomes in elderly patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with the androgen receptor inhibitor enzalutamide: results from the phase III AFFIRM trial.

Ann Oncol 2014;25:429–34.

DOI: 10.1093/annonc/mdt571.

32. Saad F., de Bono J., Shore N. et al. Efficacy outcomes by baseline prostate-specific antigen quartile in the AFFIRM trial.

Eur Urol 2014;67:223–30.

DOI: 10.1016/j.eururo.2014.08.025.