

А.А. ГРИЦКЕВИЧ<sup>2</sup>, к.м.н., С.В. МИШУГИН<sup>1</sup>, к.м.н., И.Г. РУСАКОВ<sup>1,3</sup>, д.м.н., профессор

<sup>1</sup> Городская клиническая больница №57, Москва

<sup>2</sup> Институт хирургии им. А.В. Вишневского, Москва

<sup>3</sup> Национальный медицинский исследовательский радиологический центр, Москва

# МЕСТО ЭНЗАЛУТАМИДА В ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОМ ЛЕЧЕНИИ

## КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рак предстательной железы первоначально отвечает на андроген-депривационную терапию, но у большинства пациентов в конечном итоге развивается кастрационно-резистентная форма заболевания. Энзалутамид является суперселективным ингибитором андрогенного рецептора (АР), который блокирует несколько этапов сигнального пути АР. Препарат показал значительную эффективность в лечении метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (КРРПЖ) как в 1-й линии терапии, так и во 2-й линии после предшествующей цитотоксической терапии доцетакселом. Чтобы обеспечить оптимальное лечение, важно понять последствия применения энзалутамида в контексте других методов лечения, так как недавние исследования показали, что перекрестная резистентность возникает между классами препаратов и внутри них. Мутации и сплайс-варианты АР также влияют на течение рака предстательной железы. Будущие стратегии лечения, включающие энзалутамид, должны учитывать предшествующий уровень воздействия таксанов или антиандрогенной терапии и наличие вариантов АР, которые могут повлиять на эффективность.

**Ключевые слова:** метастатический рак предстательной железы, энзалутамид, абиратерона ацетат, кастрационная резистентность.

A.A. GRITSKEVICH<sup>2</sup>, PhD in medicine, S.V. MISHUGIN<sup>1</sup>, PhD in medicine, I.G. RUSAKOV<sup>1,3</sup>, MD, Prof.

<sup>1</sup> City Clinical Hospital No. 57, Moscow

<sup>2</sup> Vishnevsky Institute of Surgery, Moscow

<sup>3</sup> National Medical Research and Radiological Center, Moscow

### THE PLACE OF ENZALUTAMIDE IN THE SERIAL TREATMENT OF TREATMENT-RESISTANT PROSTATE CANCER

Prostate cancer initially responds to androgen-deprivation therapy, but most patients eventually develop a castration-resistant form of disease. Enzalutamide is the superselective inhibitor of the androgen receptor (AR), which blocks several stages of the AR signal path. The drug showed significant effectiveness in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer (MCRPC) in both the first line therapy and the second line therapy after the previous cytotoxic therapy of Docetaxel. To ensure optimum treatment, it is important to understand the impact of Enzalutamide in the context of other therapies, as recent studies have shown that cross-resistance occurs between and within classes of drugs. Mutations and AR splice-variants also affect prostate cancer. Future treatment strategies, including enzalutamide, should take into account the previous level of exposure to taxanes or anti-androgen therapy and the existence of variants of AR that may affect efficiency.

**Keywords:** metastatic cancer, Enzalutamide, abiraterone acetate, castration resistance.

## ВВЕДЕНИЕ

Рост опухоли РПЖ обусловлен активностью андрогенных рецепторов (АР), которые при связывании с андрогенами действуют как транскрипционные факторы и активируют негеномные цитоплазматические сигнальные каскады [1]. Опухоли первоначально реагируют на андрогенную депривацию (АДТ), которая снижает уровень тестостерона и тем самым тормозит передачу сигналов АР. Однако большинство опухолей в конечном итоге становятся резистентными к АДТ, и у пациентов развивается кастрационно-резистентный РПЖ (КРРПЖ). Опухоли, резистентные к АДТ, продолжают секретировать простатспецифический антиген (ПСА), что свидетельствует о реактивации АР [2]. Активация АР, несмотря на кастрационные уровни тестостерона, может происходить с помощью нескольких различных механизмов, включая гиперэкспрессию АР, мутации АР, развитие вариантов сплай-

синга, изменения в перекрестных путях передачи сигналов АР и усиление кофакторов АР. В 2004 г. доцетаксел (цитостатик из группы таксанов) с преднизолоном стал стандартным методом лечения пациентов с КРРПЖ [3]. В последние годы ряд агентов продемонстрировали преимущества общей выживаемости (ОВ) при лечении метастатического КРРПЖ (мКРРПЖ), включая кабазитаксел [4], абиратерона ацетат [5, 6], radium-223 [7], sipuleucel-T [8] и энзалутамид [9–12]. Энзалутамид является нестероидным ингибитором АР, который связывает АР с более высокой аффинностью по сравнению с обычными антиандрогенами и снижает локализацию и транскрипционную активность АР даже в условиях избыточной экспрессии АР [13].

Разработка новых антиандрогенов и ингибиторов синтеза андрогенов на протяжении последнего десятилетия демонстрирует, что прогрессирование КРРПЖ остается зависимым от функции АР путем развития многочисленных механизмов активации сигнального пути рецеп-

торов, таких как лиганд-независимая активация AP, чрезмерная экспрессия AP-рецепторов, приобретение функциональных мутаций AP и восходящая регуляция ферментов биосинтеза андрогенов [14].

Абиратерона ацетат представляет собой селективный необратимый ингибитор продуктов гена CYP17 (включая как 17,20-лиазу, так и 17-альфа-гидроксилазу) и, следовательно, блокирует синтез андрогенов в опухоли, а также в яичках и надпочечниках. Энзалутамид представляет собой мощный антиандрогенный препарат следующего поколения, который непосредственно блокирует три этапа сигнального пути андрогеновых рецепторов: связывание андрогенов с андрогеновыми рецепторами, ядерную транслокацию андрогеновых рецепторов и связывание андрогеновых рецепторов с ядерной ДНК. В отличие от абиратерона сопутствующее лечение стероидами при применении энзалутамида не требуется.

И абиратерон, и энзалутамид были изучены и продемонстрировали увеличение ОВ в крупномасштабных исследованиях фазы III как в 1-й линии терапии мКРПЖ, так и во 2-й линии терапии после применения доцетаксела. В исследовании сравнительной эффективности энзалутамида и абиратерона было проведено косвенное сравнение общей выживаемости (ОВ), рентгенологической выживаемости без прогрессирования (ВБП), времени до прогрессирования ПСА, частоты ответа ПСА и нежелательных явлений в условиях до и после применения доцетаксела [6, 9, 11, 15].

В статье представлена сравнительная эффективность энзалутамида и абиратерона с использованием доступных данных рандомизированных исследований. Непрямой метаанализ часто используют для получения предварительного руководства в случаях, когда непосредственные доказательства недоступны. Данный обзор представлен для практикующих онкологов для понимания места цитостатических и антиандрогенных агентов в лечебном алгоритме и выработки оптимальной лечебной стратегии при прогрессирующем КРПЖ.

## ПЕРЕКРЕСТНАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ МЕЖДУ ТАКСАМИ, ЭНЗАЛУТАМИДОМ И АБИРАТЕРОНОМ

Многочисленные ретроспективные отчеты свидетельствуют о том, что использование абиратерона может вызвать перекрестную резистентность к энзалутамиду. Однако следует отметить, что большинство из этих исследований являются ретроспективными и на ограниченном количестве пациентов, поэтому требуется проведение рандомизированных проспективных исследований для оценки данного эффекта. Доклинические исследования показали, что таксаны, цитотоксический эффект которых, как было показано, влияет на активность андрогеновых рецепторов, также могут иметь перекрестную резистентность с энзалутамидом и абиратероном [16, 17].

Ряд ретроспективных небольших исследований оценивали эффективность энзалутамида у пациентов, уже получивших доцетаксел вслед за абиратероном для лечения РПЖ [18–24].

Все эти исследования показали, что энзалутамид имел умеренную эффективность после лечения доцетакселом и абиратероном, хотя это и было значимым в подгруппе пациентов. Четыре из этих исследований выясняли, предсказывала ли чувствительность к абиратерону последующую эффективность энзалутамида, и все четыре не обнаружили корреляции [23–26]. Thomson и соавт. наблюдали тенденции, указывающие на повышение эффективности энзалутамида среди пациентов с чувствительностью к абиратерону (более длительная биохимическая ВБП у пациентов с любым ПСА-ответом на абиратерон: 3,7 месяца;  $n = 13$ ) по сравнению с теми, кто не отвечал на терапию (1,2 месяца,  $n = 10$ ,  $p = 0,07$ ). В то время как когорты в этих преимущественно ретроспективных исследованиях были ограниченными и гетерогенными, многие исследователи предположили, что в некоторой степени перекрестная резистентность между абиратероном и энзалутамидом существует [22, 23].

***Прогрессирование КРПЖ остается зависимым от функции андрогенных рецепторов из-за развития многочисленных механизмов активации сигнального пути рецепторов, таких как лиганд-независимая активация AP, чрезмерная экспрессия AP-рецепторов, приобретение функциональных мутаций AP и восходящая регуляция ферментов биосинтеза андрогенов***

В дальнейшем доказательства этой возможности исходили из двух исследований, в которых последовательность назначения ингибитора AP была изменена (абиратерон после энзалутамида). Эти исследования показали, что эффективность абиратерона также умеренна, если он назначается после лечения энзалутамидом и доцетакселом [27, 28]. По-видимому, в этих представленных данных нет разницы в эффективности любой последовательности (энзалутамид после абиратерона или абиратерон после энзалутамида).

В других исследованиях сравнивались различные последовательности химиотерапии и лечения антиандрогенами у пациентов с РПЖ. В одном из таких исследований изучалось применение энзалутамида у 310 пациентов в семи североамериканских центрах. Пациенты получали химиотерапию без антиандрогенов, лечились доцетакселом или абиратероном или получали оба вида терапии [29].

Наблюдались значительные различия в зависимости от вида последовательности в отношении биохимической ВБП ( $p = 0,008$ ) и ОВ ( $p = 0,004$ ). Из-за ретроспективного характера этих анализов эти различия, вероятно, являются результатом влияния базовых прогностических характеристик на выбор различных линий терапии. Однако результаты Cheng и др. позволяют предположить, что лечение либо доцетакселом, либо абиратероном снижает эффективность энзалутамида в сопоставимой степени и что лечение доцетакселом после абиратерона снижает эффективность лечения энзалутамидом в большей степени.

В анализе 260 пациентов в многоцентровом итальянском исследовании изучались результаты лечения препаратами кабазитаксел, энзалутамид и абиратерон в различной последовательности после первой линии доцетаксела [30]. В рамках этого исследования не было выявлено существенных различий между эффективностью третьей линии терапии, независимо от терапии второй линии, однако размеры групп были небольшими. Для пациентов, получающих лечение в последовательности «доцетаксел – энзалутамид – абиратерон», не было достигнуто медианы ОВ, а медиана ВБП составила 4 месяца; у пациентов, получающих последовательность «доцетаксел – абиратерон – энзалутамид», медиана ОВ была 8 месяцев, а средний показатель ВБП был также 4 месяца.

**Были получены убедительные доказательства того, что энзалутамид превосходит абиратерон по показателям рентгенологической ВБП, времени до прогрессирования ПСА и частоты ответа со стороны ПСА как в 1-й линии терапии мКРРПЖ, так и во 2-й линии терапии мКРРПЖ после применения доцетаксела при ретроспективной вероятности того, что энзалутамид лучше абиратерона как в среднем, так и в отдельных исследованиях (более 0,97)**

В ретроспективном Канадском исследовании изучалось влияние лечения доцетакселом на эффективность энзалутамида в когорте 115 пациентов, которые либо прогрессировали, либо не переносили абиратерон [31]. Медиана ОВ не зависела от предшествующего лечения доцетакселом (10,6 и 8,6 мес. соответственно), так же как и темпы снижения ПСА не менее 50% (22,0 и 25,5% пациентов соответственно). При этом следует отметить, что результаты других исследований не поддерживают концепцию выраженной перекрестной резистентности между абиратероном и энзалутамидом. Suzman и др. ретроспективно оценивали 61 пациента, получавшего доцетаксел или энзалутамид после абиратерона [32]. Первичная устойчивость к абиратерону не коррелировала с ответом на таксаны или энзалутамид. Несмотря на то что пациенты, получавшие химиотерапию, имели в большей степени висцеральные метастазы при лечении, показатели ответа по ПСА и медиана ВБП были аналогичными в обеих группах. Кроме того, в абстракте, представленном на симпозиуме по борьбе с онкоурологическими заболеваниями в рамках конгресса ASCO в 2015 г., сообщалось о результатах ретроспективного анализа эффективности последующего применения таксанов после лечения энзалутамидом (38 больных) или плацебо (58 пациентов) у пациентов из исследования PREVAIL [33]. Ответ по ПСА после лечения таксанами статистически достоверно не отличался у пациентов, которые ранее получали энзалутамид в 1-й линии, и тех, кто получал плацебо (34% против 53% соответственно,  $p = 0,1$ ); медиана ВБП была сходной в обеих группах (4,8 мес. против 6,7 мес. соответственно,  $p = 0,14$ ).

Два доклинических исследования с использованием экспериментов *in vitro* и на моделях ксенотрансплантатов мыши *in vivo* изучали перекрестную резистентность между таксанами и ингибиторами AP. В первом исследовании было показано, что предварительная обработка злокачественных клеток простаты с применением абиратерона или энзалутамида нарушает активность доцетаксела и кабазитаксела [34]. Кроме того, энзалутамид имел минимальную эффективность в предварительно обработанных абиратероном клетках *in vitro*, как и абиратерон в клетках, обработанных энзалутамидом. Также *in vitro* было продемонстрировано, что доцетаксел, кабазитаксел, абиратерон и энзалутамид непосредственно влияют на сигналинг AP, ослабляя ядерную транслокацию AP. Это может указывать на общий механизм действия и возможное объяснение перекрестной резистентности между различными лекарствами. Поскольку эти данные отражают то, что происходит в клинических условиях, они должны быть дополнительно изучены.

Во втором доклиническом исследовании введение доцетаксела нарушало транслокацию AP в ксенотрансплантатах, не обработанных энзалутамидом, но не резистентных к данному препарату у кастрированных мышей [35]. Доцетаксел также не индуцировал снижение ПСА и не вызывал остановку роста опухоли в ксенотрансплантатах, резистентных к энзалутамиду. Это означает, что при РПЖ доцетаксел может оказывать влияние на опухолевый рост, нарушая передачу сигналов AP в дополнение к хорошо известному воздействию на микротрубочки. Хотя лечение кабазитакселом также не нарушило транслокацию AP в энзалутамид-резистентных ксенотрансплантатах, но при этом в отличие от доцетаксела это привело к снижению ПСА и гибели клеток. Это важное наблюдение свидетельствует о том, что кабазитаксел, как показано, является более сильным ингибитором микротрубочек, чем доцетаксел, и может действовать через AP-независимый путь.

Эффективность кабазитаксела у пациентов, ранее получавших доцетаксел и/или ингибиторы AP, оценивалась в двух ретроспективных работах [36, 37]. Полученные данные о снижении ПСА по меньшей мере на 50% у 35–39% пациентов согласуются с результатами исследования TROPIC, которое оценивало эффективность преднизолона и кабазитаксела в сравнении с митоксантроном и преднизолоном у пациентов с прогрессированием мКРРПЖ после лечения доцетакселом (ответ по ПСА  $\geq 50\%$  у 39,2% пациентов) [4]. В параллельных экспериментах *in vitro* Al Nakouzi et al. также показали, что кабазитаксел поддерживал свою активность в энзалутамид-резистентных клетках [36]. Доцетаксел и кабазитаксел были одинаково эффективны при ингибировании транслокации AP. Предположительно в клетках, обработанных кабазитакселом, цитоплазматическая локализация AP в основном является результатом циклического ареста, а не прямого торможения.

Результаты исследований на животных и *in vitro* подразумевают, что энзалутамид и абиратерон могут

вызывать перекрестную резистентность к таксанам; однако картина ретроспективных исследований на небольших гетерогенных когортах пациентов менее ясна и полностью не может быть объективной. Таким образом, следует ожидать снижения эффективности при последующих линиях терапии, что может наводить на размышления о перекрестной резистентности как между доцетакселом и ингибиторами АР, так и между самими ингибиторами. Предполагается, что доцетаксел имеет более низкую активность *in vitro* и *in vivo* при использовании после антиандрогенной терапии; при этом доклинические и клинические данные свидетельствуют о том, что кабазитаксел может сохранять свою активность даже после использования антиандрогенов нового поколения. Следует с осторожностью относиться к переносу результатов исследований *in vitro* и малых ретроспективных исследований на большие группы пациентов, но эти результаты действительно дают обоснование для разработки рандомизированных контролируемых исследований для идентификации факторов прогноза эффективности и более персонализированного лечения.

В недавнем исследовании Chopra et al. получены убедительные доказательства того, что энзалутамид превосходит абиратерон с преднизолоном в отношении рентгенологической ВБП, времени до прогрессирования ПСА и частоты ответа со стороны ПСА, но не в отношении ОВ в условиях как до, так и после применения доцетаксела. Первичным показателем эффективности в работе была ретроспективная вероятность того, что энзалутамид превзойдет абиратерон с преднизолоном в отношении общей выживаемости (ОВ) в среднем. Непрямые метаоценки были получены из четырех рандомизированных исследований в контексте байесовской иерархической модели с метаанализом по логарифмической шкале специфичных для исследования оценок эффективности [38].

Были получены убедительные доказательства того, что энзалутамид превосходит абиратерон по показателям рентгенологической ВБП, времени до прогрессирования ПСА и частоты ответа со стороны ПСА как в 1-й линии терапии мКРРПЖ, так и во 2-й линии терапии мКРРПЖ после применения доцетаксела при ретроспективной вероятности того, что энзалутамид лучше абиратерона как в среднем, так и в отдельных исследованиях (более 0,97).

Частота встречаемости нежелательных явлений > 3-й степени при применении в 1-й линии терапии мКРРПЖ для энзалутаида в сравнении с плацебо составила 46% в сравнении с 37% ( $p = 0,001$ ), для абиратерона в сравнении с плацебо/преднизолоном при применении в 1-й линии терапии мКРРПЖ – 48% в сравнении с 42% ( $p = 0,057$ ), для энзалутаида в сравнении с плацебо при применении во 2-й линии терапии мКРРПЖ после применения доцетаксела – 45% в сравнении с 53% ( $p = 0,012$ ) и для абиратерона в сравнении с плацебо/преднизолоном после применения доцетаксела – 60% в сравнении с 62% ( $p = 0,146$ ).



*Когда рак переходит в стадию мКРРПЖ, меняется только лечение*



- КСТАНДИ достоверно увеличивает общую выживаемость при сохранении качества жизни<sup>1-3</sup>
- КСТАНДИ отодвигает время до начала химиотерапии с нескольких месяцев до нескольких лет<sup>2,3</sup>
- КСТАНДИ хорошо переносится, его просто и удобно принимать<sup>1-3</sup>

КСТАНДИ показал увеличение общей выживаемости пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ) как в первой линии терапии, так и второй линии после прогрессирования на химиотерапии с применением доцетаксела.<sup>1,2,3</sup>

\* для таргетной терапии мКРРПЖ  
Ссылка: 1. 1199 пациентов с мКРРПЖ - исследование (AFFIRM), продемонстрировало достоверное увеличение медианы общей выживаемости при приеме энзалутаида по сравнению с плацебо. Достоверное улучшение качества жизни у 43% пациентов в группе энзалутаида vs 18% в группе плацебо ( $p < 0,001$ ). Частота серьезных нежелательных явлений составила 34% в группе энзалутаида и 39% в группе плацебо. Адаптировано из Scher HI et al. The New England Journal of Medicine. 2012; 367:1187-1197. 2. 1717 пациентов с мКРРПЖ, исследование (PREVAL), продемонстрировало достоверное увеличение медианы общей выживаемости при приеме энзалутаида по сравнению с плацебо; увеличение медианы времени до начала химиотерапии при приеме энзалутаида по сравнению с плацебо: 28 мес vs 10,8 мес соответственно (разница 17 мес,  $p < 0,001$ ). Адаптировано из Bee T et al. N Engl J Med 2014; 371: 424-33. 3. Инструкция по применению лекарственного препарата Кстанди для медицинского применения (ЛП-003605 от 04.05.2016).  
Имеются противопоказания. Перед назначением препарата Кстанди ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению (доступна на [www.kstandi.ru](http://www.kstandi.ru)).  
Номер регистрационного удостоверения ЛП-003605, 04.05.2016.

АО «Астеллас Фарма»  
Россия, 109147, Москва,  
ул. Марксистская, 16.  
Тел: +7 (495) 737-07-56

**Кстанди**  
энзалутамид  
То, что действительно имеет значение при мКРРПЖ\*

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ  
ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

## ОБСУЖДЕНИЕ

Недавно ставшие доступными новые эффективные препараты, изученные в рандомизированных исследованиях, усложнили алгоритм принятия решения при мКРРПЖ. Отсутствие данных рандомизированных прямых сравнительных исследований между абиратероном и энзалутамидом затрудняет выбор оптимальной терапии первой линии у пациентов с мКРРПЖ как до, так и после цитотоксической терапии.

В работе Чорга А. обнаружены убедительные доказательства того, что энзалутамид превосходит абиратерон в отношении таких показателей эффективности, как рентгенологическая ВБП, время до прогрессирования ПСА и частота ответа со стороны ПСА, при применении как в 1-й линии терапии мКРРПЖ, так и во 2-й линии после применения доцетаксела. Частота встречаемости нежелательных явлений 3-й и более высокой степени была сходной для абиратерона и энзалутамида при применении в 1-й линии терапии мКРРПЖ. Вместе с тем были получены некоторые данные в пользу того, что энзалутамид может иметь более низкую частоту встречаемости нежелательных явлений 3-й степени и выше по сравнению с абиратероном в условиях после применения доцетаксела. Таким образом, онкологи могут рассматривать терапию энзалутамидом как более предпочтительную в сравнении с абиратероном при необходимости положительного ответа со стороны ПСА, улучшения ВБП и времени до прогрессирования ПСА. Выбор любого лекарственного препарата должен быть сделан на основании предпочтений пациента, потребности в сопутствующем применении стероидов, наличия сопутствующих заболеваний и доступности лекарственных препаратов.

Анализ Чорга А. становится даже более релевантным с учетом недавней публикации трех рандомизированных клинических исследований, которые свидетельствуют о том, что антиандрогенная терапия (АДТ) в комбинации с ранней химиотерапией доцетакселом улучшает выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость у мужчин с метастатическим чувствительным к кастрации раком предстательной железы в сравнении с только антиандрогенной терапией у пациентов группы высокого риска [39–41]. У таких пациентов при прогрессировании энзалутамид может давать результаты лучше, чем абиратерон с преднизолоном.

Продолжающиеся попытки сфокусированы на разработке прогностических биомаркеров, способных облегчить выбор пациентов для специфической терапии или последовательности способов терапии. Недавно было показано, что сплайс-вариант AR-V7, сокращенная изоформа AR, у которой отсутствует связывающий домен как для энзалутамида, так и для абиратерона, связан с устойчивостью к обоим препаратам, что подтверждено низкой частотой ответа со стороны ПСА, ВБП и ОВ [42]. Продолжаются проспективные исследования комбинации и последовательности с применением обоих лекарственных препаратов, действующих на путь андрогеновых рецепторов, при распространенном КРРПЖ [43–45].

Данные из небольшого проспективного исследования фазы I/II с участием 60 мужчин, получавших комбинацию энзалутамида и абиратерона, были представлены в ходе недавней встречи ASCO [46]. Предварительные результаты демонстрируют безопасность и отсутствие нежелательных фармакокинетических взаимодействий этой комбинации.

Представленные в обзоре данные исследования Шорга А. по изучению сравнительной эффективности энзалутамида и абиратерона имеют ряд ограничений и сильных сторон. Исследование ограничено непрямым характером сравнений между энзалутамидом и абиратероном: эти сравнения включают качество оценок компонентов дисперсии между исследованиями и отсутствие систематического взаимодействия между характеристиками отдельного исследования и эффективностью лечения. Кроме того, отсутствие индивидуальных данных пациентов препятствует подробной идентификации источников гетерогенности исследований. С другой стороны, все включенные исследования были хорошо выполнены с объективно определенными конечными точками. Доказательства систематической ошибки публикации отсутствовали. Байесовский подход хорошо адаптирован для выбора между вариантами лечения при отсутствии ретроспективного предпочтения, в частности ретроспективной вероятности того, что одно лечение будет считаться эффективнее другого, когда в действительности это различие отсутствует. Ретроспективная оценка отношения рисков, наряду с доверительными и прогностическими интервалами, указывает, насколько лучшего можно обоснованно ожидать. Напротив, перспектива традиционного тестирования гипотезы до некоторой степени смещена по направлению к нулевой гипотезе. При отсутствии достаточно убедительных доказательств, чтобы опровергнуть истинные сомнения, выбирают нулевую гипотезу. В целом это исследование сравнительной эффективности представляет собой синтез высокого качества оптимально доступных доказательств по сравнению препаратов первой линии терапии мКРРПЖ энзалутамида и абиратерона.

## ВЫВОДЫ

Представленные нами результаты свидетельствуют, что при применении в 1-й линии терапии мКРРПЖ энзалутамид может быть лучшим препаратом по сравнению с абиратероном в отношении рентгенологической ВБП, времени до прогрессирования ПСА и частоты ответа со стороны ПСА. В условиях применения препаратов во 2-й линии терапии мКРРПЖ после применения доцетаксела анализ сравнительной эффективности показал, что энзалутамид может превосходить абиратерон в отношении вторичных конечных точек. Результаты проведенного анализа могут помочь онкологам при принятии решений по выбору лучшего лечения для своих пациентов. Для более глубокого понимания оптимальной последовательности и комбинаций лечения в этой группе пациентов необходимы проспективные рандомизированные исследования.



## ЛИТЕРАТУРА

- Zarif JC, Miranti CK. The importance of non-nuclear AR signaling in prostate cancer progression and therapeutic resistance. *Cell Signal*, 2016, 28: 348-356.
- Agoulnik IU, Weigel NL et al. Androgen receptor action in hormone-dependent and recurrent prostate cancer. *J. Cell. Biochem.*, 2006, 99: 362-372.
- Tannock IF, De Wit R, Berry WR et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 351: 1502-1512.
- De Bono JS, 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: 1147-1154.
- De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2011, 364: 1995-2005.
- Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, Staffurth JN, North S, Vogelzang NJ, Saad F, Mainwaring P, Harland S, Goodman OB, Jr, Sternberg CN, Li JH, Kheoh T, Haqq CM, de Bono JS. 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: 983-992.
- Parker C, Nilsson S, Heinrich D et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2013, 369: 213-223.
- Kantoff PW, Higano CS, Shore ND et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2010, 363: 411-422.
- Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*, 2014, 371: 424-433.
- Beer TM, Armstrong AJ, Sternberg CN et al. Enzalutamide (ENZA) in men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): final analysis of the phase 3 PREVAIL study. *J. Clin. Oncol.*, 2015, 33(15Suppl): Abstr 5036.
- Scher HI, Fizazi K, Saad F et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*, 2012, 367: 1187-1197.
- Scher HI, Fizazi K, Saad F et al. Impact of on-study corticosteroid use on efficacy and safety in the phase III AFFIRM study of enzalutamide (ENZA), an androgen receptor inhibitor [abstract]. *J. Clin. Oncol.*, 2013, 31(Suppl 6): Abstr 6.
- Tran C, Ouk S, Clegg NJ et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science*, 2009, 324: 787-790.
- Chen Y, Clegg NJ, Scher HI. Anti-androgens and androgen-depleting therapies in prostate cancer: New agents for an established target. *Lancet Oncol*, 2009, 10: 981-991.
- Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PFA, Sternberg CN, Miller K, Logothetis CJ, Shore ND, Small EJ, Carles J, Flaig TW, Taplin M-E, Higano CS, de Souza P, de Bono JS, Griffin TW, De Porre P, Yu MK, Park YC, Li J, Kheoh T, Naini V, Molina A, Rathkopf DE. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): Final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2015, 16: 152-160.
- Darshan MS, Loftus MS, Thadani-Mulero M et al. Taxane-induced blockade to nuclear accumulation of the androgen receptor predicts clinical responses in metastatic prostate cancer. *Cancer Res*, 2011, 71: 6019-6029.
- Zhu ML, Horbinski CM, Garzotto M, Qian DZ, Beer TM, Kyrianiou N. Tubulin-targeting chemotherapy impairs androgen receptor activity in prostate cancer. *Cancer Res*, 2010, 70: 7992-8002.
- Badrising S, Van Der Noort V, Van Oort IM et al. Clinical activity and tolerability of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic, castration-resistant prostate cancer who progress after docetaxel and abiraterone treatment. *Cancer*, 2014, 120: 968-975.
- Bianchini D, Lorente D, Rodriguez-Vida A et al. Antitumour activity of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) pre-treated with docetaxel and abiraterone. *Eur. J. Cancer*, 2014, 50: 78-84.
- Bournakis E, Gyftaki R, Kafantari E et al. Enzalutamide (ENZA) in heavily pretreated patients with bone metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) resistant to androgen biosynthesis inhibitor (ABI) treatment—the Hellenic experience of the Name Patient Access Program (NPAP). *Eur. J. Cancer*, 2013, 49(Suppl): S699.
- Brasso K, Thomsen FB, Schrader AJ et al. Enzalutamide antitumour activity against metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel and abiraterone: a multicentre analysis. *Eur. Urol.*, 2015, 68: 317-324.
- Schmid SC, Geith A, Boker A et al. Enzalutamide after docetaxel and abiraterone therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Adv. Ther.*, 2014, 31: 234-241.
- Schrader AJ, Boegemann M, Ohlmann CH et al. Enzalutamide in castration-resistant prostate cancer patients progressing after docetaxel and abiraterone. *Eur. Urol.*, 2014, 65: 30-36.
- Thomsen FB, Roder MA, Rathenborg P, Brasso K, Borre M, Iversen P. Enzalutamide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after chemotherapy and abiraterone acetate. *Scand. J. Urol.*, 2014, 48: 268-275.
- Badrising S, Van Der Noort V, Van Oort IM et al. Clinical activity and tolerability of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic, castration-resistant prostate cancer who progress after docetaxel and abiraterone treatment. *Cancer*, 2014, 120: 968-975.
- Thomson D, Charnley N, Parikh O. Enzalutamide after failure of docetaxel and abiraterone in metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Eur. J. Cancer*, 2014, 50: 1040-1041.
- Loriot Y, Bianchini D, Ileana E et al. Antitumour activity of abiraterone acetate against metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and enzalutamide (MDV3100). *Ann. Oncol.*, 2013, 24: 1807-1812.
- Noonan KL, North S, Bittling RL, Armstrong AJ, Ellard SL, Chi KN. Clinical activity of abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after enzalutamide. *Ann. Oncol.*, 2013, 24: 1802-1807.
- Cheng HH, Gulati R, Azad A et al. Activity of enzalutamide in men with metastatic castration-resistant prostate cancer is affected by prior treatment with abiraterone and/or docetaxel. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2015, 18: 122-127.
- Caffo O, De Giorgi U, Fratino L et al. Clinical outcomes of castration-resistant prostate cancer treatments administered as third or fourth line following failure of docetaxel and other second-line treatment: results of an Italian multicentre study. *Eur. Urol.*, 2015, 68: 147-153.
- Azad AA, Eigl BJ, Murray RN, Kollmannsberger C, Chi KN. Efficacy of enzalutamide following abiraterone acetate in chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *Eur. Urol.*, 2015a, 67: 23-29.
- Suzman DL, Lubner B, Schweizer MT, Nadal R, Antonarakis ES. Clinical activity of enzalutamide versus docetaxel in men with castration-resistant prostate cancer progressing after abiraterone. *Prostate*, 2014, 74: 1278-1285.
- Gizzi M, Baciarello G, Flechon A et al. Previous enzalutamide therapy and response to subsequent taxane therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2015, 33(Suppl 7): Abstr 227.
- Van Soest RJ, Van Royen ME, De Murrée ES et al. Cross-resistance between taxanes and new hormonal agents abiraterone and enzalutamide may affect drug sequence choices in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur. J. Cancer*, 2013, 49: 3821-3830.
- Van Soest RJ, De Murrée ES, Kweldam CF et al. Targeting the androgen receptor confers in vivo cross-resistance between enzalutamide and docetaxel, but not cabazitaxel, in castration-resistant prostate cancer. *Eur. Urol.*, 2015, 67: 981-985.
- Al Nakouzi N, Le Moulec S, Albiges L et al. Cabazitaxel remains active in patients progressing after docetaxel followed by novel androgen receptor pathway targeted therapies. *Eur. Urol.*, 2015, 68: 228-235.
- Pezaro C, Omlin AG, Altavilla A et al. Activity of cabazitaxel in castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and next-generation endocrine agents. *Eur. Urol.*, 2014, 66: 459-465.
- Chopra A, Georgieva M, Lopes G, Yeo CM & Haaland B. Abiraterone or Enzalutamide in Advanced Castration-Resistant Prostate Cancer: An Indirect Comparison. *Prostate*, 2017, 77(6): 639-646. DOI: 10.1002/pros.23309.
- Gravis G, Fizazi K, Joly F et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2013, 14: 149-158.
- Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, Wong YN, Hahn N, Kohli M, Cooney MM, Dreicer R, Vogelzang NJ, Picus J, Shevrin D, Hussain M, Garcia JA, DiPaola RS. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med*, 2015, 373: 737-746.
- James ND, Sydes MR, Clarke NW 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. *The Lancet*, 2016, 387: 1163-1177.
- Antonarakis ES, Lu C, Wang H, Lubner B, Nakazawa M, Roeser JC, Chen Y, Mohammad TA, Chen Y, Fedor HL, Lotan TL, Zheng Q, De Marzo AM, Isaacs JT, Isaacs WB, Nadal R, Paller CJ, Denmeade SR, Carducci MA, Eisenberger MA, Luo J. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med*, 2014, 371: 1028-1038.
- Clinicaltrials.gov [Web site]. A Study to Evaluate Enzalutamide After Abiraterone in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Available at: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02116582> Accessed October 2016.
- Clinicaltrials.gov [Web site]. Enzalutamide with or Without Abiraterone Acetate and Prednisone in Treating Patients with Castration-Resistant Metastatic Prostate Cancer. Available at: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01949337> Accessed October 2016.
- Clinicaltrials.gov [Web site]. Sequencing Abiraterone and Enzalutamide in mCRPC. Available at: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02125357> Accessed October 2016.
- Efstathiou E, Titus MA, Wen SJ, SanMiguel A, Hoang A, Haas-Amatsaleh AD, Perabo F, Phung D, Troncso P, Ouatat T, Logothetis C. Enzalutamide (ENZA) in combination with abiraterone acetate (AA) in bone metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol*, 2014, 32: 5 Suppl Abstr5000.