Возможности терапии больных кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы с применением препарата энзалутамид

Б.Я. Алексеев¹, e-mail: byalekseev@mail.ru

К.М. Ньюшко², ORCID: 0000-0002-4171-6211, e-mail: kirandja@yandex.ru

А.Д. Каприн¹, e-mail: kaprin@mail.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр радиологии; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

² Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

Резюме

Рак предстательной железы – одно из наиболее актуальных онкоурологических заболеваний по причине сохраняющихся высоких показателей заболеваемости и смертности от данной патологии. Ежегодно в мире регистрируют более 1 100 000 новых случаев данной патологии. Заболеваемость раком предстательной железы в Российской Федерации продолжает неуклонно возрастать. Несмотря на успехи в раннем выявлении данного заболевания прежде всего за счет внедрения диагностики с применением простатического специфического антигена, частота выявления первичного метастатического рака предстательной железы остается высокой и составляет около 20%. Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы является крайне гетерогенным заболеванием с неблагоприятным прогнозом у большей части данных пациентов, что требует дифференцированного подхода при назначении терапии в каждом конкретном случае. Несмотря на стандартный подход к назначению химиотерапии как одного из основных методов лекарственного лечения, метод гормональной терапии второй линии с использованием препаратов, направленных на андрогеновый механизм регуляции клеточной пролиферации, является эффективным и менее токсичной опцией. Принципиально иным механизмом действия обладает новый препарат гормональной терапии второй линии энзалутамид, который способен селективно блокировать андрогеновые рецепторы и нарушать транслокацию сигнала от рецептора внутрь клетки и клеточное ядро. Ряд крупных рандомизированных исследований, изучивших 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 метастатическим кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы, а также описание клинического случая применения данного лекарственного средства в реальной практике.

Ключевые слова: кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы, гормональная терапия второй линии, блокатор андрогеновых рецепторов, аффинность, энзалутамид

Для цитирования: Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М., Каприн А.Д. Возможности терапии больных кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы с применением препарата энзалутамид. *Медицинский совет*. 2019;(19):176-180. doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-176-180.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities of treatment of patients with castration-refractory prostate cancer using enzalutamide

Boris Ya. Alekseyev¹, e-mail: byalekseev@mail.ru

Kirill M. Nyushko², ORCID: 0000-0002-4171-6211, e-mail: kirandja@yandex.ru

Andrey D. Kaprin¹, e-mail: kaprin@mail.ru

¹ National Medical Research Radiological Centre; 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russian Federation

² P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russian Federation

Abstract

Prostate cancer is one of the most actual oncurological diseases because of the persisting high rates of morbidity and mortality from this pathology. More than 1 100 000 new cases of this pathology are registered in the world every year. The incidence of prostate cancer in the Russian Federation continues to increase steadily. Despite the success in early detection of this disease, primarily due to the introduction of diagnostics with the use of a specific prostatic antigen, the frequency of detection of primary metastatic cancer of the prostate gland remains high and is about 20%. Metastatic castration-resistant prostate cancer is an extremely heterogeneous disease with an unfavorable prognosis in most of these patients, which requires a differentiated approach when prescribing therapy in each case. Despite the standard approach to prescribing chemotherapy as one of the main methods of drug treatment, the method of hormonal therapy of the second line using drugs aimed at the androgenic mechanism of cellular proliferation regulation is an effective and less toxic option. A fundamentally different mechanism of action has a new drug hormonal therapy of the second line

enzalutamide, which is able to selectively block androgen receptors and disturb the translocation of the signal from the receptor into the cell and the cell nucleus. A number of large randomized trials that studied the effectiveness of this drug have allowed to register it for clinical use, including in our country. The article presents a review of the literature on the use of enzalutamide in patients with metastatic castration-refractory prostate cancer, as well as a description of the clinical case of the use of this drug in real practice.

Keywords: castration-refractory prostate cancer, hormonal therapy of the second line, androgen receptor blocker, affinity, enzalutamide

For citation: Alekseyev B.YA., Nyushko K.M., Kaprin A.D. Possibilities of treatment of patients with castration-refractory cancer of the prostate gland with the use of enzalutamide. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(19):176-180. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-176-180.

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) является актуальной проблемой онкоурологии во всем мире по причине сохраняющихся высоких показателей заболеваемости и смертности. Ежегодно в мире диагностируют более 1 100 000 новых случаев данной патологии. В России РПЖ занимает второе место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения после опухолей трахеи, бронхов и легких. В 2017 г. в РФ зарегистрировано 40 785 новых случаев РПЖ. По темпу ежегодного прироста заболеваемости РПЖ занимает первое место среди других онкологических заболеваний у мужчин, что соответствует 5,09%. Прирост показателя заболеваемости в России за 10 лет составил 70,6%. Стандартизованный показатель заболеваемости в 2017 г. составил 40,47 на 100 000 населения [1]. Таким образом, РПЖ является одной из наиболее актуальных проблем в онкологии на сегодняшний день.

РПЖ является относительно медленно прогрессирующим и чрезвычайно гетерогенным заболеванием. От момента возникновения клинически незначимого РПЖ до появления симптомов заболевания может пройти 15–20 лет. На ранних этапах заболевание протекает бессимптомно, по этой причине часто больные обращаются к врачу слишком поздно, когда проведение радикального лечения невозможно [2]. Основным методом терапии диссеминированного рака предстательной железы является гормональная терапия (ГТ). Путем блокады андрогенов удается достичь стабилизации заболевания более чем у 90% пациентов [3], однако среднее время до прогрессирования после проведенной гормонотерапии у больных метастатическим РПЖ составляет около 2 лет [4]. Пациенты, у которых наблюдается прогрессирование опухолевого процесса на фоне сохраняющегося кастрационного уровня тестостерона, переходят в стадию кастрационно-рефрактерного заболевания (КРРПЖ). Кроме того, у ряда пациентов (до 20%) опухоль изначально резистентна к гормональному воздействию. Средняя продолжительность жизни пациентов данной группы составляет около 6–12 месяцев [5, 6].

Не так давно золотым стандартом терапии больных КРРПЖ являлась цитостатическая химиотерапия [7, 8]. Доцетаксел явился первым препаратом, продемонстрировавшим достоверное увеличение общей выживаемости у больных КРРПЖ [8]. У больных КРРПЖ в качестве

второй линии лекарственного воздействия при прогрессировании заболевания после терапии доцетакселом не так давно в клиническую практику внедрен таксан нового поколения – кабазитаксел. На основании результатов крупного рандомизированного исследования TROPIC, продемонстрировавшего эффективность химиотерапии 2-й линии с применением препарата кабазитаксел, данный препарат был одобрен у больных КРРПЖ, в том числе в нашей стране [9].

Более глубокое понимание патогенетических механизмов, лежащих в основе развития кастрационной резистентности, позволило разработать ряд новых подходов в терапии данного тяжелого контингента больных, в том числе с использованием нового класса препаратов с иным механизмом действия. Одним из первых гормональных препаратов второй 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 является препаратом, направленным на ингибирование фермента CYP17, являющегося одним из коэнзимов цитохрома P450. 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 CYP17A1 в тканях яичек, надпочечников, а также непосредственно в предстательной железе. Блокирование коэнзимов CYP17, а именно ферментов 17-й и 20-й лиазы, приводит к подавлению продукции тестостерона и его предшественников на всех уровнях [12]. Тем не менее такой механизм действия терапией абиратероном приводит к развитию побочных эффектов, таких как артериальная гипертензия, гипокалиемия и задержка жидкости, что требует постоянного мониторинга артериального давления и контроля биохимического анализа крови. Кроме того, с целью 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 применении. Все это создает определенные неудобства при терапии данным препаратом.

ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ВТОРОЙ ЛИНИИ

Новый суперселективный блокатор АР препарат энзалутамид также является препаратом гормональной терапии второй линии. Данный препарат был зарегистрирован 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 лиганд-связывающему домену рецептора. Кроме того, препарат 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 рисунке. 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 цифр артериального давления. Еще одним преимуществом препарата является отсутствие необходимости применения энзалутамида натощак, поэтому прием препарата можно сочетать с употреблением пищи [13–17].

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 (ФДГТ), производного тестостерона. Лечение энзалутамидом не индуцирует экспрессию фосфосериаминотрансферазы 1, серина и трансмембранной протеазы 2 (TMP2), что может свидетельствовать о том, что в условиях резистентности к кастрации 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 [13, 18, 19, 20]. 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 восьми недель лечения, а концентрации тестостерона в костном мозге и в крови повысились, что свидетельствовало о физиологическом механизме обратной связи. Это было первое доказательство того, что терапевтическая польза энзалутамида могла быть обусловлена ингибированием АР, ассоциированным с перемещением ядерных АР в цитоплазму [21–24]. В другом исследовании были оценены фармакокинетика, противоопухолевая активность, включая влияние на ПСА, циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК), метастазы в мягких тканях и костях и влияние на захват 2-[18F]-фтор-5α-деокси-D-глюкозы (ФДГ) по данным позитронно-эмиссионной томографии у отобранных пациентов [25–27]. Были исследованы семь когорт доз – 20, 60, 150, 240, 360, 480 и 600 мг/сут. По результатам проведенного анализа доза препарата 240 мг/сут была объявлена максимальной переносимой и наиболее эффективной.

- **Рисунок.** Механизм действия суперселективного блокатора АР препарата энзалутамид
- **Figure.** Mechanism of action of the super-selective AR blocker preparation enzalutamide

В других клинических исследованиях также продемонстрирована эффективность и безопасность данного препарата [28–32]. Среди наиболее частых нежелательных явлений в подгруппе энзалутамида явились слабость и утомляемость. Самыми частыми нежелательными явлениями ≥ 3 степени выраженности при терапии энзалутамидом по данным этих исследований были артериальная гипертензия, гидронефроз, боль в спине. Так, в исследовании III фазы PREVAIL, включившем 1 717 больных КРРПЖ, ранее не получавших химиотерапию, пациентов также рандомизировали на терапию энзалутамидом 160/сут или плацебо в соотношении 1:1 [29]. У 12% больных, включенных в протокол, определялись висцеральные метастазы. На момент запланированного промежуточного анализа (после достижения 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 отмечены во всех подгруппах больных, включая стратифицированных по возрасту, исходной интенсивности болевого синдрома, количества костных очагов и других факторов прогноза. Кроме этого, терапия энзалутамидом была ассоциирована с увеличением времени до инициации химиотерапии (ОР 0,35; 95% ДИ 0,30–0,40) и времени до ПСА-прогрессирования (ОР 0,17; 95% ДИ 0,15–0,20). Кроме того, снижение концентрации ПСА, объективный ответ со стороны мягких тканей и лучшее качество жизни также отмечены в подгруппе больных, получавших терапию энзалутамидом [29].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больной М. 1949 года рождения. Из анамнеза: при обследовании по месту жительства по поводу повышения уровня ПСА до 296 нг/мл в мае 2017 г. выполнена биопсия предстательной железы. При гистологическом исследовании – аденокарцинома 8 баллов (4+4) по шкале Глисона. По данным остеосцинтиграфии (ОСГ) – множественные очаги в костях. С учетом распространенности заболевания рекомендовано проведение комбинированного химиогормонального лечения. С июня по август 2017 г. проведено 6 курсов химиогормональной терапии, на фоне которой отмечено снижение уровня ПСА до 20 нг/мл. На фоне лечения отмечались явления нейтропении, проводилась корригирующая терапия с применением лейкоцитарных колониестимулирующих факторов роста с эффектом, также отмечалась выраженная слабость и утомляемость. При радиологическом обследовании – стабилизация заболевания. После окончания химиотерапии доцетакселом больному предложено продолжить кастрационную терапию аналогами ЛГРГ. При контрольном обследовании в декабре 2017 г. отмечен плавный рост ПСА до 40 нг/мл на фоне продолжающейся кастрационной терапии аналогами ЛГРГ. При контроле уровня тестостерона отмечены кастрационные

значения (27 нг/дл). Зарегистрирована кастрационно-рефрактерная фаза заболевания. При проведении контрольного радиологического обследования в декабре 2017 г. по данным ОСГ отмечено появление новых очагов в костях. Болевой синдром отсутствует. Больному предложены варианты дальнейшей терапии: проведение химиотерапии второй линии с применением препарата кабазитаксел или проведение гормональной терапии второй линии с применением препаратов абиратерона или энзалутамида. С учетом отказа пациента от проведения химиотерапии (неудовлетворительная переносимость), больному назначена терапия энзалутамидом в дозе 160 мг в сутки с января 2018 г. на фоне продолжения кастрационной терапии аналогами ЛГРГ, также рекомендована терапия бисфосфонатами. На фоне терапии энзалутамидом отмечена выраженная положительная динамика: уровень ПСА снизился до 1,5 нг/мл, по данным ОСГ отмечено снижение интенсивности захвата радиофармпрепарата в зоне метастатических очагов. Терапия энзалутамидом продолжалась с января 2018 г. по март 2019 г., на фоне лечения уровень ПСА оставался стабильным и не превышал 2 нг/мл. При контрольном обследовании в апреле 2019 г. отмечено плавное повышение уровня ПСА до 5 нг/мл, болевой синдром отсутствовал. По данным контрольного радиологического обследования признаков прогрессирования заболевания не отмечено. С учетом данного факта решено продолжить терапию энзалутамидом еще на протяжении нескольких месяцев. При обследовании в мае 2019 г. уровень ПСА – 9,6 нг/мл, болевого синдрома нет, больной продолжает терапию энзалутамидом. В ближайшее время планируется проведение контрольного обследования и определение дальнейшей тактики лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, возможности терапии больных КРРПЖ в настоящее время существенно расширились за счет более глубокого понимания механизмов, лежащих в основе развития кастрационной рефрактерности и внедрения в клиническую практику инновационных лекарственных препаратов, направленных на селективное блокирование лиганд-зависимого 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 отдалает время до начала химиотерапии, но и улучшает качество жизни больных.

Поступила / Received 25.05.2019
Отрецензирована / Review 27.09.2019
Принята в печать / Accepted 20.10.2019

Список литературы / References

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018. Режим доступа: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (eds). *Cancer statistics in Russia in 2017*. Moscow: Gertsen P.A. Moscow Cancer Research Institute – filial of TSYB Medical Radiological Research Center of the Ministry of Health of Russia; 2018. (In Russ.). Available at: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf.
- Deng Y., Bi R., Zhu Z., et al. A Surveillance, Epidemiology and End Results database analysis of the prognostic value of organ-specific metastases in patients with advanced prostatic adenocarcinoma. *Oncol Lett.* 2019;18(2):1057-1070. doi: 10.3892/ol.2019.10461.
- Teo M.Y., Rathkopf D.E., Kantoff P. Treatment of Advanced Prostate Cancer. *Annu Rev Med.* 2019;70:479-499. doi: 10.1146/annurev-med-051517-011947.
- Pham T., Sadowski M.C., Li H., et al. Advances in hormonal therapies for hormone naïve and castration-resistant prostate cancers with or without previous chemotherapy. *Exp Hematol Oncol.* 2016;5:15. doi: 10.1186/s40164-016-0046-1.
- Lebret T., Ruffion A., Latorzeff I., et al. Criteria for indication and treatment modification in a cohort of patients with prostate cancer treated with hormone therapy. *Eur Urol.* 2017;72(1):118-124. doi: 10.1016/j.eururo.2017.03.020.
- Sartor O. Advanced prostate cancer update 2018. *Eur Urol.* 2017;72(1):118-124. doi: 10.1016/j.eururo.2017.03.020.
- Oh W. Chemotherapy for patients with advanced prostate carcinoma: a new option for therapy. *Cancer.* 2000;88:3015-3021. doi: 10.1002/1097-0142(20000615)88:12<3015::aid-cncr18>3.0.co;2-m.
- 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.
- 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):1147-1154. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X.
- 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.
- 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.
- 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):1241-1246. doi: 10.1111/j.1464-410X.2005.05821.x.
- Tran C., Ouk S., Clegg N.J., et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science.* 2009;324:787-790. doi: 10.1126/science.1168175.
- Chen C.D., Welsbie D.S., Tran C., et al. Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. *Nat Med.* 2004;10(3):33-39. doi: 10.1038/nm972.
- Paul R., Breul J. Antiandrogen withdrawal syndrome associated with prostate cancer therapies: incidence and clinical significance. *Drug Saf.* 2000;23(5):381-390. doi: 10.2165/00002018-200023050-00003.
- 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;48:111-119. doi: 10.1016/0960-0760(94)90257-7.
- 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-iodobenzo-nitrile as a high-affinity nonsteroidal androgen receptor ligand. *J Med Chem.* 2000;43:33443347. doi: 10.1021/jm000163y.
- 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;53:2779-2796. doi: 10.1021/jm901488g.
- 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;280:6511-6519. doi: 10.1074/jbc.M806384200.
- 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 U.S.A.* 2006;103:3100-3105. doi: 10.1073/pnas.1815087116.
- Efstathiou 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.
- Guerrero I., 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;73:1291-1305. doi: 10.1002/pros.22674.
- 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;7:51-57. doi: 10.3816/CGC.2009.n009.
- Bambury R.M., Scher H.I. Enzalutamide: Development from bench to bedside. *Urol Oncol.* 2015;33:280288. doi: 10.1016/j.urolonc.2014.12.017.
- 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;375:1437-1446. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31458-1.
- Scher H.I., Fizazi K., Saad F. et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012;367:1187-1197. doi: 10.1056/NEJMoa1207506.
- 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;6:737-744. doi: 10.4155/bio.13.325.
- 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;17(2):153-163. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00518-5.
- Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E. et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014;371:424-433. doi: 10.1056/NEJMoa1405095.
- 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.
- 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;25:429-434. doi: 10.1093/annonc/mdt571.
- Saad F., de Bono J., Shore N. et al. Efficacy outcomes by baseline prostate-specific antigen quartile in the AFFIRM trial. *Eur Urol.* 2014;67:223-230. doi: 10.1016/j.eururo.2014.08.025.

Информация об авторах:

Алексеев Борис Яковлевич, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по научной работе, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; e-mail: byalekseev@mail.ru

Нюшко Кирилл Михайлович, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела опухолей репродуктивных и мочевыводящих органов, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125834, Россия, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; e-mail: kirandja@yandex.ru

Каприн Андрей Дмитриевич, академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; e-mail: kaprin@mail.ru

Information about the authors:

Boris YA. Alekseyev, Dr. of Sci. (Med), Professor, Deputy Director General for Scientific Work, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Radiological Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russian Federation; e-mail: byalekseev@mail.ru

Kirill M. Nyushko, Cand. of Sci. (Med), Leading Researcher of the Department of Tumors of Reproductive and Urinary Organs, P.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russian Federation; e-mail: kirandja@yandex.ru

Andrey D. Kaprin, Academician of the RAS, Dr. of Sci. (Med), Professor, General Director, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Radiological Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russian Federation; e-mail: kaprin@mail.ru