

Современная антиандрогенная терапия пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы без метастазов

С.В. Попов, ORCID: 0000-0002-0567-4616, e-mail: servit77@yandex.ru

Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

Распространенность рака предстательной железы продолжает повсеместно увеличиваться. Эффективность андроген-депривационной терапии распространенного рака предстательной железы имеет ограничение во времени, после чего формируется резистентность к кастрации и прогрессирование заболевания. У части пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы отсутствуют метастазы (по данным стандартных методов визуализации). Основной целью лечения этих пациентов является пролонгирование времени до формирования метастаза. В статье представлен обзор современных представлений о молекулярных механизмах, лежащих в основе ингибирования андроген-рецепторной сигнализации при применении энзалутамида – антагониста андрогенных рецепторов второго поколения, а также результатов клинических исследований его эффективности и безопасности при кастрационно-резистентном раке предстательной железы без метастазов. Определено, что энзалутамид стимулирует экспрессию нового класса генов, которые не регулируются дигидротестостероном. Установлено, что, помимо ингибирования андрогенных рецепторов, энзалутамид может выступать в роли частичного транскрипционного агониста. Показано, что терапия энзалутамидом обуславливает снижение риска прогрессирования опухолевого процесса и смерти у пациентов с неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы и хорошо переносится. Лечение этим препаратом увеличивает время до появления метастазов, до необходимости первого применения последующей противоопухолевой терапии и период до прогрессирования уровня простатического специфического антигена. Исследование механизмов, индуцируемых энзалутамидом, – ингибирования роста клеток рака предстательной железы и активации генов, способствующих развитию рака с помощью энзалутамид-связанного андрогенного рецептора, может способствовать уточнению возможных путей формирования резистентности к этому препарату и возможностей ее преодоления при комбинированной терапии.

Ключевые слова: рак предстательной железы, кастрационная резистентность, метастазы, андрогенный рецептор, энзалутамид, эффективность, безопасность

Для цитирования: Попов С.В. Современная антиандрогенная терапия пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы без метастазов. *Медицинский совет*. 2020;(20):84–88. doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-84-88.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Modern antiandrogenic therapy of patients with castration-resistant prostate cancer without metastases

Sergey V. Popov, ORCID: 0000-0002-0567-4616, e-mail: servit77@yandex.ru

Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

The prevalence of prostate cancer continues to increase worldwide. The effectiveness of androgen deprivation therapy for advanced prostate cancer has a time limit, after which castration resistance and disease progression are formed. A part of patients with castrate-resistant prostate cancer has no metastases (according to standard imaging methods). The main goal of treatment of these patients is to prolong the time before metastasis formation. This article presents a review of the current understanding of the molecular mechanisms underlying the inhibition of androgen-receptor signaling with enzalutamide, a second-generation androgen receptor antagonist, and the results of clinical studies of its efficacy and safety in castrate-resistant prostate cancer without metastases. It was determined that enzalutamide stimulates the expression of a new class of genes that are not regulated by dihydrotestosterone. It was found that, in addition to inhibiting androgen receptors, enzalutamide can act as a partial transcriptional agonist. Enzalutamide therapy has been shown to reduce the risk of tumor progression and death in patients with non-metastatic castrate-resistant prostate cancer and is well tolerated. Treatment with this drug increases the time before metastases appear, before the first use of subsequent anti-tumor therapy is necessary, and the period before prostate-specific antigen levels have progressed. Study of mechanisms induced by enzalutamide – inhibition of prostate cancer cells growth and activation of genes contributing to cancer development by enzalutamide-related androgen receptor – can help to clarify possible ways of resistance formation to this drug and possibilities of its overcoming with combined therapy.

Keywords: prostate cancer, castration resistance, metastases, androgen receptor, enzalutamide, efficacy, safety

For citation: Popov S.V. Modern antiandrogenic therapy of patients with castration-resistant prostate cancer without metastases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(20):84–88. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-84-88.

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

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность рака предстательной железы (РПЖ), характеризующегося высокими показателями заболеваемости и смертности во всем мире, постоянно увеличивается [1]. В 2018 г. распространенность РПЖ в РФ составила 162,2 случая на 100 тыс. населения [2]. Показатели заболеваемости и смертности при РПЖ определяют необходимость внедрения эффективных методов лечения.

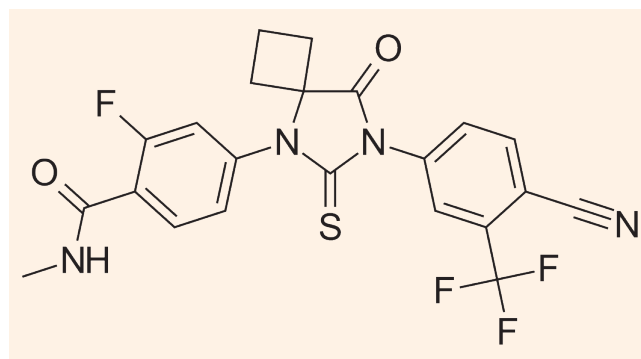
Гормональная терапия распространенного РПЖ имеет временные рамки эффективности, после этого развивается резистентность к кастрации и прогрессирование заболевания, связанное с неблагоприятным прогнозом. В соответствии с актуальными рекомендациями кастрационно-резистентный РПЖ (КРРПЖ) документируется на основании кастрационного уровня тестостерона сыворотки крови < 50 нг/дл или 1,7 нмоль/л в сочетании с одним из следующих признаков прогрессирования: три последовательных повышения уровня ПСА с интервалом в одну неделю, из них два должны быть на 50% больше надира при уровне ПСА более 2 нг/мл; появление двух или более новых поражений костей при остеосцинтиграфии или увеличении размеров измеряемых очагов в мягких тканях по критериям оценки ответа при солидных опухолях [3]. При формировании кастрационной резистентности большинство пациентов с РПЖ уже имеют метастазы [4–6]. Установлено, что риск метастазирования связан с повышением уровня ПСА и временем его удвоения [7, 8]. Однако существует также определенное количество пациентов с КРРПЖ без метастазов (по данным общепринятых методов визуализации). Определено, что средняя выживаемость без метастазирования в кости мужчин с КРРПЖ составляет от 25 до 30 мес. [7]. Основной целью лечения таких пациентов является задержка времени до образования метастаза. Отсрочка времени до метастазирования является клинически значимой и может отложить развитие осложнений, связанных с раком, и увеличить выживаемость пациентов [9].

До 2018 г. основными лечебными опциями у мужчин с неметастатическим КРРПЖ считались наблюдение, применение антагонистов АР первого поколения (бикалутамида или флутамида), эстрогенов или кетоконазола. При этом ни один из этих подходов не продемонстрировал преимущества в отношении увеличения выживаемости [10–12]. Создание антагонистов АР второго поколения изменило стратегию лечения пациентов с КРРПЖ без метастазов с возможностью увеличения продолжительности жизни при прогрессировании опухолевого процесса.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ЭНЗАЛУТАМИДА

Энзалутамид, принадлежащий к антиандрогенам нового поколения, был одобрен FDA и Европейским агентством по лекарственным средствам в 2013 г. Химическая структура энзалутамида представлена на рис. Энзалутамид связывается непосредственно с андрогенным рецептором (АР) и осуществляет его прямое ингиби-

- **Рисунок.** Химическая формула энзалутамида
- **Figure.** Chemical formula of enzalutamide



рование, препятствует транслокации АР в ядро и его связыванию с ДНК, что приводит к уменьшению транскрипции [13–16]. Этот препарат проявляет более высокую аффинность к АР по сравнению с антиандрогенами предыдущего поколения, такими как бикалутамид и флутамид [17]. В ряде случаев возможно развитие резистентности к энзалутамиду, поэтому исследование механизмов ее развития может способствовать улучшению терапевтической эффективности данного препарата [18–21].

Изначально было установлено, что энзалутамид действует исключительно как антагонист АР [17]. Используя подход ChIP-ехо с высоким разрешением, Z. Chen et al. определили, что энзалутамид индуцирует связывание АР с новым связывающим мотивом 5'-NCHKGNndDCHDGN, стимулируя экспрессию нескольких чувствительных к антагонистам генов рака (например, CPEB4) в клетках РПЖ [22]. Таким образом, было установлено, что энзалутамид может действовать как частичный транскрипционный агонист. Впоследствии F. Yuan et al. обнаружили, что энзалутамид стимулирует экспрессию нового класса генов, которые не регулируются физиологическим андрогеном-дигидротестостероном [23]. В данном исследовании продемонстрировано, что новый фактор GATA2 играет решающую роль в глобальной регуляции индуцированной энзалутамидом транскрипции путем рекрутирования АР, медиатора и РНК Pol II (Pol II) в антагонистически чувствительных локусах генов. Особенно важно, что в этом исследовании показано, что ингибитор GATA2 K7174 нарушает активацию АР-опосредованной энзалутамид-лигандной транскрипции и заметно усиливает способность данного препарата снижать пролиферацию клеток РПЖ. Анализ RNA-seq показал, что энзалутамид стимулирует особый класс генов, имеющих отношение к раку и не подверженных влиянию дигидротестостерона. Подавление энзалутамидом некоторых генов, связанных с ростом, таких как BIRC5 и CDK1, может объяснять индуцируемое этим препаратом ингибирование роста клеток РПЖ (Tran, Chen). Вместе с тем активация генов, способствующих развитию рака, таких как NR3C1, SLC7A11 и LAMP3, с помощью энзалутамид-связанного АР предполагает, что эти пути могут способствовать возникновению резистентности [24–28]. Блокируя эти эффекты одновременно, можно предполагать повышение терапевтической эффективности энзалутамида.

Результаты исследования раскрыли молекулярные механизмы, лежащие в основе индуцированной энзалутамидом транскрипции, и позволили говорить о потенциальной стратегии комбинированной терапии для более эффективного ингибирования AP-сигнализации при РПЖ.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ЭНЗАЛУТАМИДА ПРИ НЕМЕТАСТАТИЧЕСКОМ КРРПЖ

Эффективность и безопасность энзалутамида были изучены при КРРПЖ без метастазов в ряде исследований. В рандомизированном двойном слепом исследовании II фазы STRIVE эффективность ингибитора AP – энзалутамида сравнивали с нестероидным антиандрогеном – бикалутамидом у пациентов с КРРПЖ с метастазами и без таковых [29]. 396 мужчин с метастазами ($n = 257$) и без таковых ($n = 139$) КРРПЖ были рандомизированы в группы приема энзалутамида 160 мг/сут ($n = 198$) и бикалутамида 50 мг/сут ($n = 198$). Андроген-депривационную терапию продолжали проводить в обеих группах. Первичным конечным показателем исследования была выживаемость без прогрессирования. В общей популяции риск прогрессирования оказался ниже на 76% (отношение рисков 0,24; 95% доверительный интервал 0,18–0,32; $p < 0,001$) при применении энзалутамида, кроме того, медиана выживаемости без прогрессирования заболевания составила 19,4 мес. по сравнению с 5,7 для бикалутамида. Первичный конечный показатель – выживаемость без прогрессирования для пациентов без метастазов, получавших энзалутамид ($n = 70$), не была достигнута по сравнению с 8,6 мес. в группе бикалутамида ($n = 69$, отношение рисков 0,24; 95% доверительный интервал 0,14–0,42; $p < 0,001$). Вместе с тем энзалутамид по сравнению с бикалутамидом показал лучшие результаты по основным вторичным конечным показателям при КРРПЖ: времени до прогрессирования ПСА (отношение рисков 0,19; 95% доверительный интервал 0,14–0,26; $p < 0,001$); доле пациентов с ответом по ПСА (его снижение более чем на 50% от исходного) (81% против 31%; $p < 0,001$) и радиологической выживаемости без прогрессирования у метастатических больных (отношение рисков 0,32; 95% доверительный интервал 0,21–0,50; $p < 0,001$). При этом положительные эффекты энзалутамида наблюдали у пациентов как с метастазами, так и без них. Следует отметить, что нежелательные явления соответствовали их профилю, полученному в ходе исследования эффективности и безопасности энзалутамида III фазы. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что энзалутамид значительно снижает риск прогрессирования рака и смерти по сравнению с бикалутамидом у пациентов с КРРПЖ с метастазами и без них.

Энзалутамид (160 мг/сут) был одобрен для лечения КРРПЖ без метастазов по результатам рандомизированного контролируемого исследования III фазы PROSPER. В данном исследовании пациентов с неметастатическим КРРПЖ сравнивали с группой плацебо в

рандомизации 2 : 1. Все пациенты имели высокий риск метастазирования с временем удвоения ПСА ≤ 10 мес. и его базовым уровнем ≥ 2 нг/мл. Стадирование осуществляли при помощи компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии и сканирования костей. Первичным конечным показателем исследования была выживаемость без метастазирования или смерти без признаков радиологического прогрессирования метастазов. Время до прогрессии ПСА, время до начала последующего противоопухолевого лечения, качество жизни (оценивалось с помощью Функциональной оценки терапии рака простаты – Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P)), общая выживаемость и безопасность явились вторичными конечными показателями исследования [30]. С 26 ноября 2013 г. по 28 июня 2017 г. в общей сложности 2 874 пациента прошли скрининг; 1 401 подходящий пациент был включен в исследование и прошел рандомизацию (933 пациента в группу энзалутамида и 468 в группу плацебо). Включение в исследование было приостановлено после того, как произошло 447 событий первичного конечного показателя. Демографические и клинические характеристики пациентов в исходном состоянии были сопоставимы. Медиана времени удвоения ПСА у всех пациентов составила 3,7 мес. В общей сложности 1 395 пациентов получили по крайней мере одну дозу энзалутамида или плацебо. Средняя продолжительность приема препарата составила 18,4 мес. в группе энзалутамида и 11,1 мес. в группе плацебо. Наиболее частыми причинами прекращения лечения были прогрессирование заболевания (у 15% пациентов в группе энзалутамида и у 44% пациентов в группе плацебо) и нежелательные явления (у 10 и 6% соответственно).

После 219 (23%) и 228 (49%) событий по первичному конечному показателю в группе энзалутамида и плацебо медиана выживаемости без метастазирования составила 36,6 и 14,7 мес. в пользу энзалутамида (отношение рисков 0,29; 95% доверительный интервал 0,24–0,35; $p < 0,001$) со средним сроком наблюдения 18,5 и 15,1 мес. соответственно. Результаты терапии энзалутамидом превосходили плацебо в отношении ключевых вторичных конечных показателей: времени до прогрессирования ПСА и периода до первого применения последующего противоопухолевого лечения. Средний интервал между прекращением приема препарата и последующей противоопухолевой терапией составил 25 дней в группе энзалутамида и 18 дней в группе плацебо. В общей сложности 138 пациентов (15%) в группе энзалутамида и 222 (48%) в группе плацебо получили последующую противоопухолевую терапию. Наиболее распространенным препаратом последующего противоопухолевого лечения был абиратерона ацетат (у 52 (38%) из 138 пациентов в группе энзалутамида и у 81 (36%) из 222 в группе плацебо). При промежуточном анализе общей выживаемости обнаружено, что умерло 103 (11%) пациента из группы энзалутамида и 62 (13%) из группы плацебо. Медиана общей выживаемости не была достигнута ни в одной из групп. Частота ПСА-ответа на

50% и более оказалась выше в группе энзалутамида, чем в группе плацебо. Медиана времени до ухудшения FACT-P, свидетельствующая о клинически значимом снижении качества жизни, была одинаковой в обеих группах. Таким образом, применение энзалутамида привело к уменьшению прогрессирования ПСА (отношение рисков 0,07; 95% доверительный интервал 0,05–0,08; $p < 0,001$) и использования последующей противоопухолевой терапии (отношение рисков 0,21; 95% доверительный интервал 0,17–0,26; $p < 0,001$). Однако в отношении увеличения общей выживаемости статистической значимости между энзалутамидом и плацебо не отмечено (отношение рисков 0,80; 95% доверительный интервал 0,58–1,09; $p = 0,15$).

Медиана периода отчетности по нежелательным явлениям составила 18,0 мес. в группе энзалутамида и 11,1 мес. в группе плацебо. Нежелательные явления третьей степени и выше были зарегистрированы чаще у принимавших энзалутамид, чем в группе плацебо. Прекращение приема препарата из-за нежелательных явлений было более частым в группе энзалутамида, чем в группе плацебо.

Наиболее частым нежелательным явлением у пациентов, получавших энзалутамид, была усталость. Нежелательными явлениями особой важности, которые возникали чаще (на ≥ 2 процентных пункта) у получавших энзалутамид, чем в группе плацебо, независимо от связи с приемом препарата, были артериальная гипертензия (у 12% против 5%), сердечно-сосудистые осложнения (у 5% против 3%) и психические расстройства (у 5% против 2%). Хотя в ходе исследования не было зарегистрировано ни одного случая синдрома задней обратимой энцефалопатии, у пяти пациентов, получавших энзалутамид, отмечена «неинфекционная энцефалопатия или делирий» (у 3 – делирий, 1 – энцефалопатия и 1 – лейкоэнцефалопатия). У трех пациентов из группы энзалутамида зарегистрированы судороги, такие нежелательные явления отнесены к серьезным, связанным с приемом лекарственных препаратов, и возникали в течение 180 дней после начала исследования препарата. Один пациент с судорогами вынужден был прекратить лечение энзалутамидом. У другого пациента с судорогами отмечено осложнение, которое привело к смерти. Необходимо отметить, что пациенты, получавшие энзалутамид, чаще сообщали о падениях и непатологических переломах по сравнению с принимавшими плацебо (17% против 8%).

Наиболее частыми нежелательными явлениями, приводящими к смерти, оказались кардиологические осложнения (у девяти пациентов [1%], получавших энзалутамид, и у двух [$<1\%$] – плацебо). В группе энзалутамида острый инфаркт миокарда произошел у шести пациентов и у одного пациента зарегистрирована сердечная недостаточность, еще у одного остановка сердца и у 1 – желудочковая аритмия. В группе плацебо отмечены один случай остановки сердца и один случай левожелудочковой недостаточности. В каждой из исследованных групп частота основных кардиологических осложнений была выше у пациентов, имевших в анамнезе сердечно-сосуди-

стые заболевания, гипертонию, сахарный диабет или гиперлипидемию исходно или достигших возраста 75 лет и старше, чем среди пациентов без этих характеристик. Качество жизни, проанализированное при помощи FACT-P, оказалось схожим в обеих группах, что свидетельствовало о приемлемой общей переносимости терапии энзалутамидом.

Клинический случай. Пациенту О., 75 лет, в сентябре 2016 г. в связи с повышением уровня ПСА до 21 нг/мл выполнена биопсия предстательной железы, при гистологическом исследовании – аденокарцинома предстательной железы 7 (4 + 3) баллов по шкале Глисона. При компьютерной томографии, МРТ, остеосцинтиграфии метастазы не обнаружены. Больному проведена дистанционная лучевая терапия с суммарной очаговой дозой 78 Гр, а также назначена андроген-депривационная терапия гозерелином 3,6 мг один раз в 28 дней. На фоне такой терапии отмечено снижение уровня ПСА до 2 нг/мл в июле 2018 г. Однако в октябре 2018 г. документирована кастрационная резистентность (уровень тестостерона сыворотки крови составил 30 нг/дл), но метастазы стандартными радиологическими методами обнаружены не были. Пациенту на фоне продолжения терапии гозерелином назначен энзалутамид (160 мг/сут), который пациент принимает до настоящего времени. Периодически отмечает тошноту и усталость, не требующие отмены препарата. При контрольном обследовании в феврале этого года уровень ПСА составляет 1,5 нг/мл, метастазов нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день ингибитор АР нового поколения энзалутамид признан эффективным препаратом для лечения пациентов с КРРПЖ без метастазов. Применение энзалутамида приводит к значительному снижению риска прогрессирования опухолевого процесса и смерти у пациентов с неметастатическим КРРПЖ, характеризуется приемлемой общей переносимостью. Терапия этим препаратом существенно задерживает появление метастазов, пролонгирует время до необходимости первого применения последующего противоопухолевого лечения и период до прогрессирования уровня ПСА. В настоящее время изучены молекулярные механизмы, лежащие в основе индуцированной энзалутамидом транскрипции. Определена его возможность стимулировать особый класс генов, имеющих отношение к раку и не подверженных влиянию дигидротестостерона. Исследование механизмов индуцируемых энзалутамидом ингибирования роста клеток РПЖ и активации генов, способствующих развитию рака с помощью энзалутамид-связанного АР, могут способствовать определению возможных путей формирования резистентности к этому препарату и потенциальной стратегии комбинированной терапии для более эффективного подавления АР-сигналикации.



Поступила / Received 07.05.2020
Поступила после рецензирования / Revised 11.06.2020
Принята в печать / Accepted 13.10.2020

Список литературы / References

- Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М., Крашенинников А.А., Сафронова Е.Ю., Сергиенко С.А., Калпинский А.С. и др. Методы диагностики и лечения олигометастазов у больных раком предстательной железы с прогрессированием заболевания после проведенного радикального лечения. *Онкоурология*. 2016;12(2):64–73. doi: 10.17650/1726-9776-2016-12-2-64-73.
- Alekseev B.Y., Nyushko K.M., Krasheninnikov A.A., Safronova E.Yu., Sergienko S.A., Kalpinskiy A.S. et al. Methods for the diagnosis and treatment of oligometastases in patients with prostate cancer and progressive disease after radical treatment. *Onkourologiya = Cancer Urology*. 2016;12(2):64–73. (In Russ.) doi: 10.17650/1726-9776-2016-12-2-64-73.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). *Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019. 236 с. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. (eds.). *The State of Cancer Care in Russia in 2018*. Moscow: P.A. Herzen Moscow state medical research Institute – branch of the Federal state medical research CENTER of radiology of the Ministry of health of Russia; 2019. 236 p. (In Russ.) Available at: <http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2018.pdf>.
- Cornford P., Bellmunt J., Bolla M., Briers E., De Santis M., Gross T. et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on Prostate Cancer. Part II: treatment of relapsing, metastatic, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2017;71(4):630–642. doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.002.
- Nuhn P., De Bono J.S., Fizazi K., Freedland S.J., Grilli M., Kantoff P.W. et al. Update on systemic prostate cancer therapies: management of metastatic castration-resistant prostate cancer in the era of precision oncology. *Eur Urol*. 2019;75(1):88–99. doi: 10.1016/j.eururo.2018.03.028.
- Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E., Loriot Y., Sternberg C.N., Higano C.S. et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014;371(5):424–433. doi: 10.1056/NEJMoa1405095.
- Afshar M., Evison F., James N.D., Patel P. Shifting paradigms in the estimation of survival for castration-resistant prostate cancer: a tertiary academic center experience. *Urol Oncol*. 2015;33(8):338.e1–7. doi: 10.1016/j.urolonc.2015.05.003.
- Smith M.R., Cook R., Lee K.A., Nelson J.B. Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer. *Cancer*. 2011;117(10):2077–2085. doi: 10.1002/cncr.25762.
- Smith M.R., Saad F., Oudard S., Shore N., Fizazi K., Sieber P. et al. Denosumab and bone metastasis-free survival in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time. *J Clin Oncol*. 2013;31(30):3800–3806. doi: 10.1200/JCO.2012.44.6716.
- Xie W., Regan M.M., Buyse M., Halabi S., Kantoff P.W., Sartor O. et al. Metastasis-free survival is a strong surrogate of overall survival in localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(27):3097–3104. doi: 10.1200/JCO.2017.33.9987.
- Lodde M., Lacombe L., Fradet Y. Salvage therapy with bicalutamide 150 mg in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. *Urology*. 2010;76(5):1189–1193. doi: 10.1016/j.urol.2009.12.057.
- Suzuki H., Okihara K., Miyake H., Fujisawa M., Miyoshi S., Matsumoto T. et al. Alternative nonsteroidal antiandrogen therapy for advanced prostate cancer that relapsed after initial maximum androgen blockade. *J Urol*. 2008;180(3):921–927. doi: 10.1016/j.juro.2008.05.045.
- Heidegger I., Brandt M.P., Heck M.M. Treatment of non-metastatic castration resistant prostate cancer in 2020: What is the best? *Urol Oncol*. 2020;38(4):129–136. doi: 10.1016/j.urolonc.2019.11.007.
- Culig Z., Bartsch G., Hobisch A. Antiandrogens in prostate cancer endocrine therapy. *Curr Cancer Drug Targets*. 2004;4(5):455–461. doi: 10.2174/1568009043332925.
- Bambury R.M., Rathkopf D.E. Novel and next-generation androgen receptor-directed therapies for prostate cancer: Beyond abiraterone and enzalutamide. *Urol Oncol*. 2016;34(8):348–355. doi: 10.1016/j.urolonc.2015.05.025.
- Guerrero I., Alfaro I.E., Gómez F., Protter A.A., Bernales S. Enzalutamide, an androgen receptor signaling inhibitor, induces tumor regression in a mouse model of castration-resistant prostate cancer. *Prostate*. 2013;73(12):1291–1305. doi: 10.1002/pros.22674.
- Efstathiou E., Titus M., Wen S., Hoang A., Karlou M., Ashe R. et al. Molecular characterization of enzalutamide-treated bone metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2015;67(1):53–60. doi: 10.1016/j.eururo.2014.05.005.
- Tran C., Ouk S., Clegg N.J., Chen Y., Watson P.A., Arora V. et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science*. 2009;324(5928):787–790. doi: 10.1126/science.1168175.
- Leibowitz-Amit R., Joshua A.M. Targeting the androgen receptor in the management of castration-resistant prostate cancer: rationale, progress, and future directions. *Curr Oncol*. 2012;19(3 Suppl.):22–31. doi: 10.3747/co.19.1281.
- Zhang T., Zhu J., George D.J., Armstrong A.J. Enzalutamide versus abiraterone acetate for the treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(4):473–485. doi: 10.1517/14656566.2015.995090.
- Yuan X., Cai C., Chen S., Chen S., Yu Z., Balk S.P. Androgen receptor functions in castration-resistant prostate cancer and mechanisms of resistance to new agents targeting the androgen axis. *Oncogene*. 2014;33(22):2815–2825. doi: 10.1038/onc.2013.235.
- Watson P.A., Arora V.K., Sawyers C.L. Emerging mechanisms of resistance to androgen receptor inhibitors in prostate cancer. *Nat Rev Cancer*. 2015;15(12):701–711. doi: 10.1038/nrc4016.
- Chen Z., Lan X., Thomas-Ahner J.M., Wu D., Liu X., Ye Z. et al. Agonist and antagonist switch DNA motifs recognized by human androgen receptor in prostate cancer. *EMBO J*. 2015;34(4):502–516. doi: 10.15252/embj.201490306.
- Yuan F., Hankey W., Wu D., Wang H., Somarelli J., Armstrong A.J. et al. Molecular determinants for enzalutamide-induced transcription in prostate cancer. *Nucleic Acids Res*. 2019;47(19):10104–10114. doi: 10.1093/nar/gkz790.
- Arora V.K., Schenkein E., Murali R., Subudhi S.K., Wongvipat J., Balbas M.D. et al. Glucocorticoid receptor confers resistance to antiandrogens by bypassing androgen receptor blockade. *Cell*. 2013;155(6):1309–1322. doi: 10.1016/j.cell.2013.11.012.
- Isikbay M., Otto K., Kregel S., Kach J., Cai Y., Vander Griend D.J. et al. Glucocorticoid receptor activity contributes to resistance to androgen-targeted therapy in prostate cancer. *Horm Cancer*. 2014;5(2):72–89. doi: 10.1007/s12672-014-0173-2.
- Cramer S.L., Saha A., Liu J., Tadi S., Tiziani S., Yan W. et al. Systemic depletion of L-cyst(e)ine with cyst(e)inase increases reactive oxygen species and suppresses tumor growth. *Nat Med*. 2017;23(1):120–127. doi: 10.1038/nm.4232.
- Ji X., Qian J., Rahman S.M.J., Siska P.J., Zou Y., Harris B.K. et al. xCT (SLC7A11)-mediated metabolic reprogramming promotes non-small cell lung cancer progression. *Oncogene*. 2018;37(36):5007–5019. doi: 10.1038/s41388-018-0307-z.
- Alessandrini F., Pezze L., Ciribilli Y. LAMPs: Shedding light on cancer biology. *Semin Oncol*. 2017;44(4):239–253. doi: 10.1053/j.seminoncol.2017.10.013.
- Penson D.F., Armstrong A.J., Conception R., Agarwal N., Olsson C., Karsh L. et al. Enzalutamide versus bicalutamide in castration-resistant prostate cancer: the STRIVE Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(18):2098–2106. doi: 10.1200/JCO.2015.64.9285.
- Hussain M., Fizazi K., Saad F., Rathenborg P., Shore N., Ferreira U. et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2465–2474. doi: 10.1056/NEJMoa1800536.

Информация об авторе:

Попов Сергей Витальевич, д.м.н., врач-уролог, профессор кафедры общей врачебной практики Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; e-mail: servit77@yandex.ru

Information about the author:

Sergey V. Popov, Dr. of Sci. (Med.), urologist, Professor of the Department of General Practice of the Medical Institute Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; e-mail: servit77@yandex.ru