



ЭНЗАЛУТАМИД И УВЕЛИЧЕНИЕ ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ

Жураев Шахзод Шавкатович

Санкт-Петербургский Государственный
Педиатрический Медицинский Университет

Email: dr.shaxzod.shavkatovich@gmail.com

<https://doi.org/10.5281/zenodo.17189255>

ARTICLE INFO

Qabul qilindi: 18- sentabr 2025 yil

Ma'qullandi: 20- sentabr 2025 yil

Nashr qilindi: 24- sentabr 2025 yil

KEYWORDS

Энзалутамид;
кастрационно-
резистентный рак
предстательной железы;
выживаемость;
химиотерапия; клиническая
эффективность.

ABSTRACT

Энзалутамид (MDV3100), ингибитор андроген-рецепторного сигнального пути, был изучен в международном рандомизированном исследовании III фазы с участием 1199 пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы после химиотерапии. Применение энзалутамида в дозе 160 мг/сут достоверно увеличивало общую выживаемость по сравнению с плацебо (18,4 против 13,6 месяцев; HR 0,63; $p < 0,001$) и показало преимущество по всем вторичным показателям, включая снижение уровня ПСА, объективный ответ опухоли, улучшение качества жизни и увеличение времени до прогрессирования. Основными побочными эффектами были утомляемость, диарея и приливы, в редких случаях отмечались судороги. Полученные данные подтверждают значимую клиническую эффективность энзалутамида у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы после химиотерапии

Введение

Рак предстательной железы относится к андрогензависимым опухолям, которые на ранних стадиях хорошо поддаются терапии, направленной на снижение уровня циркулирующего тестостерона или блокаду его связывания с андрогенными рецепторами. Однако по мере прогрессирования заболевания развивается устойчивость к данным методам лечения, и на фоне кастрационных уровней тестостерона наблюдается реактивация опухолевого роста. Этот процесс отражает переход в кастрационно-резистентную стадию рака предстательной железы (КРРПЖ), которая характеризуется агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом. Ранее данное состояние обозначалось как андрогеннезависимый или гормон-рефрактерный рак, однако современные исследования показали, что ведущая роль в патогенезе сохраняется за сигнальными путями андрогенных рецепторов, гиперактивация

которых происходит, в том числе, вследствие их сверхэкспрессии. В доклинических моделях такая сверхэкспрессия ассоциировалась с укорочением латентного периода опухоли и устойчивостью к стандартным антиандрогенам (например, бикалутамиду).

Энзалутамид (ранее MDV3100) был разработан как ингибитор сигнального пути андрогенного рецептора нового поколения. Его механизм действия принципиально отличается от существующих препаратов: он блокирует ядерную транслокацию рецептора, связывание с ДНК и рекрутирование коактиваторов, обладает более высоким сродством к рецептору и индуцирует регрессию опухоли в доклинических моделях, в то время как традиционные средства лишь замедляют её рост. В отличие от большинства антиандрогенов, энзалутамид не проявляет агонистической активности. В клинических исследованиях I-II фазы препарат показал выраженную противоопухолевую активность у пациентов с КРППЖ как после, так и до проведения химиотерапии, что позволило определить оптимальную дозу для дальнейших испытаний и обосновало необходимость крупного международного исследования III фазы.

Методы

Исследование AFFIRM (A Study Evaluating the Efficacy and Safety of the Investigational Drug MDV3100) представляло собой международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое испытание III фазы. В исследование включались пациенты с гистологически или цитологически подтверждённым диагнозом рака предстательной железы, кастрационным уровнем тестостерона (<50 нг/дл), прогрессирующим течением заболевания после одной или двух линий химиотерапии (обязательно с использованием доцетаксела). Прогрессирование определялось по критериям PCWG2 и включало как динамику уровня простат-специфического антигена (ПСА), так и радиологически подтверждённое распространение заболевания.

Набор пациентов осуществлялся с сентября 2009 по ноябрь 2010 года на 156 клинических базах в 15 странах. Рандомизация проводилась централизованно в соотношении 2:1 с использованием системы интерактивного голосового ответа, с учётом исходного функционального статуса по шкале ECOG (0-1 против 2) и выраженности болевого синдрома по шкале BPI-SF (0-3 против 4-10). Пациенты получали энзалутамид в дозе 160 мг внутрь ежедневно (четыре капсулы по 40 мг) или соответствующее плацебо. Применение преднизолона или других глюкокортикоидов было разрешено, но не являлось обязательным. Лечение продолжалось до объективного прогрессирования, подтверждённого рентгенологически и требующего назначения нового системного противоопухолевого препарата.

Первичной конечной точкой исследования являлась общая выживаемость, определяемая как время от рандомизации до смерти от любой причины. Вторичные конечные точки включали показатели ответа (снижение уровня ПСА, объективный мягкотканевой ответ, улучшение качества жизни) и показатели прогрессирования (время до биохимического прогрессирования, радиографическая безрецидивная выживаемость, время до первого скелетного осложнения). Оценка качества жизни проводилась по опроснику FACT-P, а объективный ответ опухоли — по критериям RECIST 1.1.

Статистический анализ выполнялся по принципу «намерение лечить» (intention-to-treat). Для сравнения общей выживаемости применялся лог-ранговый тест со стратификацией по ECOG и VPI-SF. Планировалось достичь мощности 90% для выявления различия с HR=0,76 при уровне значимости 0,05. Предусматривался межименной анализ после 520 летальных исходов с использованием границ остановки по O'Brien–Fleming.

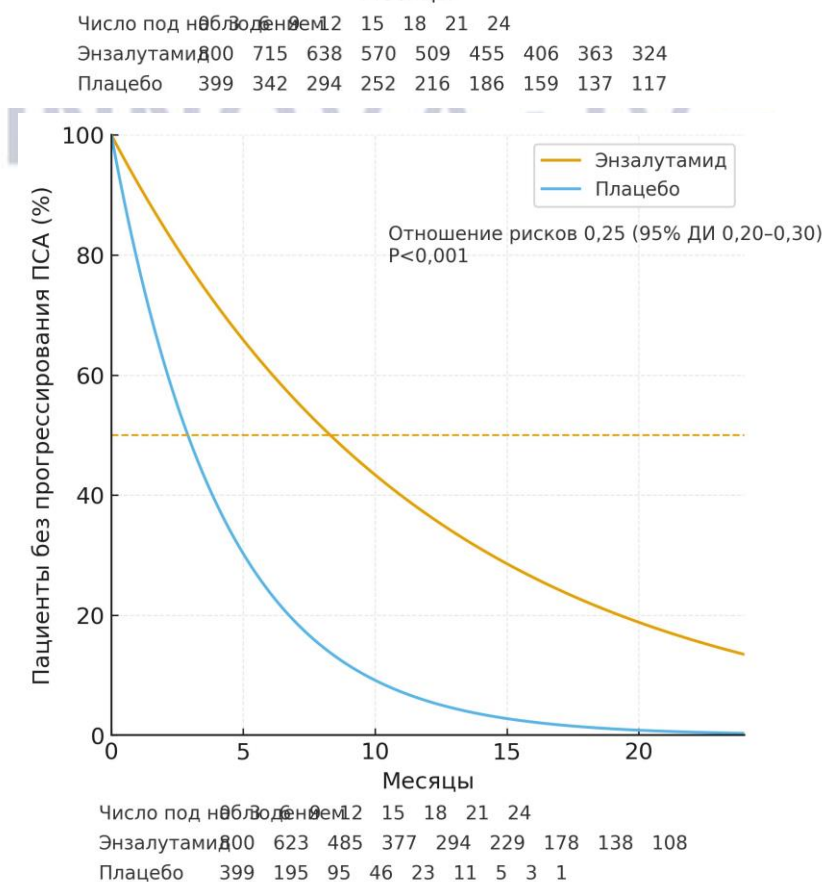
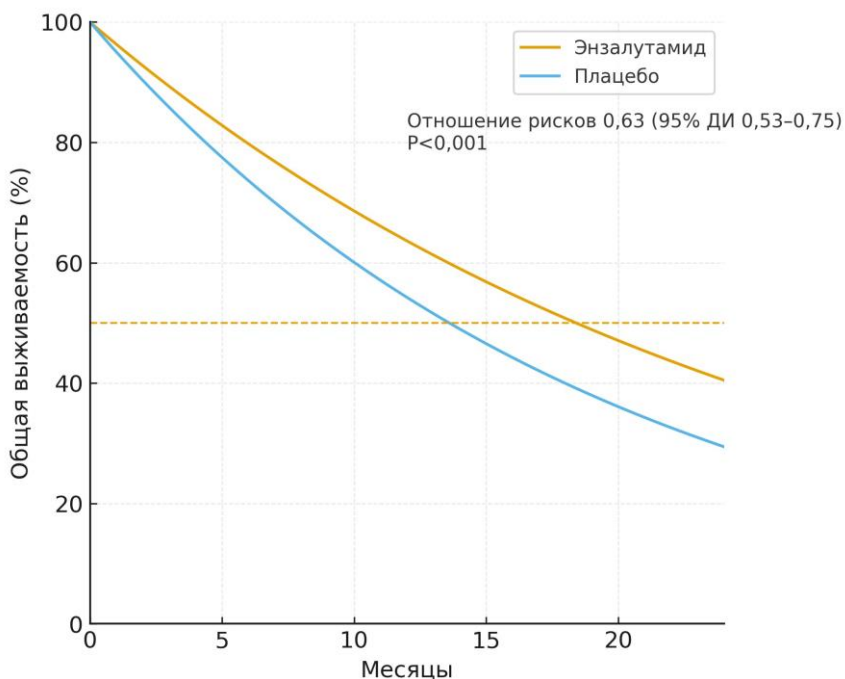


Рисунок 1. Оценка Каплана-Мейера первичной и вторичных конечных точек в

nonуляцуu intention-to-treat.

Представлены данные по общей выживаемости (первичная конечная точка, панель А), а также по двум вторичным конечным точкам - времени до прогрессирования простат-специфического антигена (ПСА) (панель В) и радиологической безрецидивной выживаемости в группе энзалутамида по сравнению с группой плацебо.

Статистический анализ

Анализ общей выживаемости проводился с использованием нестратифицированного критерия лог-ранга и моделей пропорциональных рисков Кокса. Дополнительно выполнялись анализы по подгруппам для определения сопоставимости эффекта лечения среди различных категорий пациентов. Также был проведён многофакторный анализ. Только при наличии статистически достоверного превосходства энзалутамида над плацебо по показателю общей выживаемости допускалось тестирование ключевых вторичных конечных точек в ранжированном порядке: времени до прогрессирования простат-специфического антигена (ПСА), радиологической безрецидивной выживаемости и времени до первого скелетного осложнения. Каждая конечная точка оценивалась с использованием стратифицированного критерия лог-ранга в защищённой иерархической последовательности при двустороннем уровне значимости 0,05.

Результаты

Пациенты и лечение

В исследование были включены 1199 пациентов, рандомизированных для получения энзалутамида (n=800) или плацебо (n=399). Процесс набора, наблюдения и анализа данных представлен на рисунке 1S в дополнительном приложении. Исходные характеристики пациентов были сопоставимы в обеих группах по демографическим параметрам, предшествующему лечению и распространённости заболевания (таблица 2S в дополнительном приложении). К моменту промежуточного анализа медиана длительности лечения составила 8,3 месяца в группе энзалутамида и 3,0 месяца в группе плацебо. Медиана продолжительности наблюдения для оценки статуса выживаемости составила 14,4 месяца.

Эффективность

Медиана общей выживаемости составила 18,4 месяца (95% ДИ: 17,3 – не достигнуто) у пациентов, получавших энзалутамид, по сравнению с 13,6 месяца (95% ДИ: 11,3–15,8) у пациентов, получавших плацебо (рис. 1А). Применение энзалутамида привело к снижению риска смерти на 37% по сравнению с плацебо (отношение рисков смерти 0,63; 95% ДИ 0,53–0,75; $p<0,001$). На основании этих результатов независимый комитет по мониторингу данных и безопасности рекомендовал прекратить исследование досрочно и провести процедуру расслепления, при этом пациентам из группы плацебо, соответствующим критериям включения, было предложено лечение энзалутамидом. Эти результаты были подтверждены на момент окончательной фиксации базы данных.

Результаты исследования AFFIRM убедительно продемонстрировали, что энзалутамид значительно увеличивает общую выживаемость у пациентов с

метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы после химиотерапии, снижая риск смерти на 37% по сравнению с плацебо. Препарат показал превосходство и по ряду вторичных конечных точек, включая время до прогрессирования ПСА, радиологическую безрецидивную выживаемость и время до развития скелетных осложнений, что подтверждает его выраженную клиническую эффективность. Профиль безопасности энзалутамида в целом оказался благоприятным, а побочные эффекты носили управляемый характер. Полученные данные подтверждают, что энзалутамид является важной терапевтической опцией для пациентов с данным типом опухоли, улучшая как выживаемость, так и качество жизни.

Список литературы:

1. Scher HI, Sawyers CL. Biology of progressive castration-resistant prostate cancer: directed therapies targeting the androgen-receptor signaling axis. *J Clin Oncol.* 2005;23:8253–61.
2. Attard G, Richards J, de Bono JS. New strategies in metastatic prostate cancer: targeting the androgen receptor signaling pathway. *Clin Cancer Res.* 2011;17:1649–57.
3. Tran C, Ouk S, Clegg NJ, et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science.* 2009;324:787–90.
4. Scher HI, Beer TM, Higano CS, et al. Antitumour activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1–2 study. *Lancet.* 2010;375:1437–46.
5. 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;376:1147–54.
6. Scher HI, Buchanan G, Gerald W, Butler LM, Tilley WD. Targeting the androgen receptor: improving outcomes for castration-resistant prostate cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2004;11:459–76.
7. Holzbeierlein J, Lal P, LaTulippe E, et al. Gene expression analysis of human prostate carcinoma during hormonal therapy identifies androgen-responsive genes and mechanisms of therapy resistance. *Am J Pathol.* 2004;164:217–27.
8. Visakorpi T, Hyytinen E, Koivisto P, et al. In vivo amplification of the androgen receptor gene and progression of human prostate cancer. *Nat Genet.* 1995;9:401–6.
9. Chen CD, Welsbie DS, Tran C, et al. Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. *Nat Med.* 2004;10:33–9.