

## Исследования, изменившие подходы к лечению больных мГЧРПЖ в 2020 году

**Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2019 г. (заболеваемость и смертность). Москва, 2020 г.**

- В 2019 году в РФ было выявлено 42 763 новых случаев РПЖ, ~8500 новых пациентов с мГЧРПЖ, ~4000 пациентов с рецидивом заболевания.
- Смертность мужчин от РПЖ в РФ продолжает ↑: абсолютное число умерших в 2009 г. – 9971 человек, в 2019 г. – 13205.
- РПЖ лидирует по темпу прироста смертности мужского населения от злокачественных заболеваний.

5-летняя выживаемость у больных локализованным/местно-распространенным РПЖ достигает 100%, при этом у больных метастатическим ГЧРПЖ 5-летняя выживаемость ↓ до 29%.

ASCO

**Francini E, Gray KP et al. Time of metastatic disease presentation and volume of disease are prognostic for metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC). Prostate. 2018 Sep;78(12):889-895**

**Gravis Ge et al. Burden of Metastatic Castrate Naive Prostate Cancer Patients, to Identify Men More Likely to Benefit from Early Docetaxel: Further Analyses of CHAARTED and GETUG-AFU15 Studies. Eur Urol. 2018 Jun;73(6):847-855**

У пациентов с появлением метастазов после радикального лечения прогноз лучше по сравнению с первичными пациентами.

Медиана общей выживаемости у больных мГЧРПЖ

	Малый объем мтс	Большой объем* мтс
Рецидив (после ранее проведенного радикального лечения)	~8 лет	4,5 года
Первичный (вновь выявленный)	4,5 года	2-3 года

\*висцеральные метастазы и/или 4 и более костных очагов с одним за пределами костей таза и осевого скелета

Борьба с онкологическими заболеваниями – приоритет государственной политики РФ.

Национальная стратегия по борьбе с онкологическими заболеваниями на период до 2030 г. предполагает существенное ↓ смертности от РПЖ.

**Клинические рекомендации. Рак предстательной железы. 2020 г.**

Рекомендуется назначение синтетических аналогов гонадотропин рилизинг-гормона (медикаментозная кастрация) при наличии показаний и отсутствии противопоказаний, поскольку данный метод равноэффективен хирургической кастрации.

**Chen Y, Clegg NJ, Scher HI. Anti-androgens and androgen-depleting therapies in prostate cancer: new agents for an established target. Lancet Oncol. 2009 Oct;10(10):981-91**

Недостатки антиандрогенов I поколения

- Блокада андрогенных рецепторов осуществляется только на поверхности опухолевой клетки.
- Эффективность монотерапии антиандрогенами уступает кастрационной терапии у пациентов

с метастатическим РПЖ.

- При длительном применении проявляют агонистическую активность к клеткам опухоли (с этим связан с-м отмены антиандрогенов – ↓ ПСА).
- Не ↑ выживаемость больных мГЧРПЖ при применении в составе тах андрогеновой блокады.

**Мета-анализ 27 исследований: Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomized trials. ProstateCancerTrialist'sCollaborativeGroup. Lancet 2000; 355:1491-8**

Кастрация в комбинации с антиандрогенами 1-го поколения (МАБ) не привела к улучшению общей выживаемости (ОВ) больных.

**Daniel J George et al. J Clin Oncol 38, 2020**

В ходе ретроспективного анализ данных 3174 пациентов с мКРРПЖ, получавших энзалутамид или абиратерон в качестве 1-й линии терапии мКРРПЖ, было проанализировано влияние предшествующей терапии бикалутамидом на ОВ больных мКРРПЖ.

**Результаты**

Раннее назначение бикалутамида оказывало негативное влияние на ОВ (↓ ОВ на 4-6 мес.).

**Место антиандрогенов I поколения в рекомендациях АОР**

1. Пациентам со стадией М1, получающим лечение агонистами ЛГРГ, для ↓ риска возникновения эффекта «вспышки» рекомендуется начальная краткосрочная терапия антиандрогенами.
2. У пациентов со стадией заболевания М1 терапия только с применением антиандрогенов (в монорежиме) не рекомендуется.
3. Применение комбинированной терапии в виде полной блокады андрогенов (МАБ) не рекомендовано.

**Приказ МЗ РФ от 24 ноября 2020 г. N 1244н "Об утверждении стандартов медицинской помощи взрослым при раке предстательной железы"**

- Препараты бикалутамид в дозировке 50 мг и флутамид в дозировке 250 мг включены в стандарт медицинской помощи взрослым при РПЖ только для пациентов со стадией заболеваний М1.
- Средний курс лечения: бикалутамид 50 мг – 22 дня, флутамид 250 мг – 29 дней.
- Бикалутамид в дозировке 150 мг не включен в действующий стандарт медицинской помощи взрослым при РПЖ.

Существуют ресурсы для ↑ эффективности терапии мГЧРПЖ – комбинация АДТ с другими препаратами.

**Энзалутамид (Кстанди®)** – антиандроген II поколения, имеет тройной механизм действия:

- блокирует связывание андрогена с рецептором;
- препятствует ядерной транслокации;
- нарушает связывание с ДНК → происходит подавление роста опухоли.

Tran C, Ouk S et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. Science. 2009 May 8;324(5928):787-90

Hu R, Denmeade SR, Luo J. Molecular processes leading to aberrant androgen receptor signaling and castration resistance in prostate cancer. Expert Rev Endocrinol Metab. 2010

Sep;5(5):753-764

**Исследование ENZAMET**

В РКИ III фазы ENZAMET (n=1125) пациенты с первично выявленным/рецидивным мГЧРПЖ, большим/малым объемом опухоли, получавшие/не получавшие до рандомизации ≤ 2 курсов доцетаксела, были разделены на группы:

- энзалутамид (Кстанди®) + АДТ (n=563);

- нСАА (бикалутамид, нилатумид, флутамид) + АДТ (n=562).

#### *Результаты*

1. При применении комбинации энзалутамид (Кстанди®) + АДТ по сравнению с МАБ:
  - ↑ ОВ (↓ риска смерти на 33%), у больных с малым объемом опухоли отмечалось ↓ риска смерти > чем в 2 раза;
  - ↑ БПВ (↓ риска прогрессирования или смерти на 61%).
2. Раннее назначение энзалутамида при мГЧРПЖ не ↓ количество последующих линий терапии.

Пациенты с мГЧРПЖ с малым объемом опухоли имеют медиану ОВ ~8 лет на фоне монотерапии АДТ.

*Исследования CHAARTED и GETUG15*

Пациенты с мГЧРПЖ с малым объемом опухоли могут прожить до 12 лет на комбинированной терапии с энзалутамидом.

#### **Исследование ARCHES**

В РКИ III фазы ARCHES (n=1150) пациенты с мГЧРПЖ, получавшие АДТ ≤ 3 мес., с большим/малым объемом опухоли, с предшествующей/нет терапией доцетакселом ≤ 6 мес. были разделены на группы:

- энзалутамид (Кстанди®) + АДТ;
- плацебо + АДТ.

В группе препарата Кстанди® 63% больных были с большим объемом опухоли, 18% пациентов ранее получали лечение доцетакселом.

#### *Результаты*

1. В группе энзалутамид (Кстанди®) + АДТ по сравнению с АДТ:
  - ↓ риска радиологического прогрессирования на 61%;
  - ↑ рБПВ независимо от объема опухоли и предшествующей терапии доцетакселом;
  - ↓ риска ПСА-прогрессирования на 81% как с малым (92%), так и большим (78%) объемом опухоли, как у пациентов без предшествующей терапии доцетакселом (82%), так и после применения 1-6 циклов (78%);
  - ↑ частоты неопределяемого уровня ПСА (68,1% против 17,6%);
  - ↑ частоты объективного ответа (83,1% против 63,7%);
  - ↓ риска развития кастрационной резистентности на 72%.

2. Общая частота НЯ в группе энзалутамид + АДТ - 85,1%, в группе плацебо + АДТ - 85,9%.

Комбинированная терапия с энзалутамидом ↑ ОВ больных распространенным РПЖ.

В настоящее время новые антиандрогенные препараты включены во все рекомендации: ESMO, EAU, AUA, NCCN.

#### **Клинические рекомендации АОР**

Комбинированная терапия - стандарт лечения больных мГЧРПЖ

АДТ + один из вариантов

А\*

В

С

• Доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup>  
(включен в ЖНВЛП), 6  
циклов

• Абиратерон\*\* в  
сочетании с  
преднизолоном (включен  
в ЖНВЛП)

• Апалутамид (включен в  
ЖНВЛП)

• **Энзалутамид**  
(включен в ЖНВЛП)

Дистанционная лучевая терапия  
предстательной железы при  
малом объеме метастатического  
поражения

Только АДТ в сочетании с  
терапией антиандрогеном или без  
него (в случае невозможности  
комбинированной терапии)

*\*уровень убедительности рекомендаций*

*\*\* данное показание к применению абиратерона не зарегистрировано в РФ*

## **Заключение**

1. Современный стандарт лекарственной терапии 1-й линии, увеличивающий выживаемость больных мГЧРПЖ – комбинированная терапия.

2. В РФ зарегистрированы 3 варианта комбинированной терапии больных мГЧРПЖ: АДТ + доцетаксел, АДТ + апалутамид, АДТ + энзалутамид.

3. Энзалутамид – единственный препарат, который достоверно улучшает результаты лечения больных мГЧРПЖ независимо от:

- объема опухолевого поражения;
- предшествующей терапии доцетакселом;
- времени появления метастазов.