

Клинические исследования эффективности химиотерапии в сочетании с андрогенной депривацией у пациентов с олигометастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы

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

Рак предстательной железы относится к числу самых распространенных злокачественных новообразований у мужчин. В настоящее время продолжает регистрироваться увеличение общего показателя смертности от этого заболевания, в т. ч. из-за высокой частоты первичного выявления его распространенных и метастатических форм. Эффективность гормонотерапии метастатического рака предстательной железы имеет ограничение во времени, после чего отмечается прогрессирование заболевания. Применение у пациентов данной категории более агрессивных стратегий, в т. ч. химиотерапии, в дополнение к андрогенной депривации может иметь некоторые преимущества и продолжает обсуждаться. В статье представлен обзор результатов клинических исследований эффективности доцетаксела в сочетании с андроген-депривационной терапией у больных с олигометастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы. Определено, что химиотерапия у пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы приводит к увеличению показателя общей выживаемости. Эффективность химиотерапии может зависеть от объема метастатического поражения. Хотя более высокая эффективность такого лечения отмечена при большом объеме метастатического поражения, на сегодняшний день нельзя высказаться однозначно в отношении необходимости добавления доцетаксела к андроген-депривационной терапии у пациентов с олигометастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы в связи с ограниченной статистической мощностью представленных данных и гетерогенностью больных, обусловленной отсутствием четко определенных критериев олигометастазов. С учетом этих обстоятельств проведение в будущем клинических исследований по оценке эффективности химиотерапии у больных с олигометастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы и анализ их результатов могут способствовать расширению границ лечебных стратегий.

Ключевые слова: рак предстательной железы, гормоночувствительность, олигометастазы, андроген-депривационная терапия, химиотерапия, доцетаксел, эффективность

Для цитирования: Попов С.В. Клинические исследования эффективности химиотерапии в сочетании с андрогенной депривацией у пациентов с олигометастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы. *Медицинский совет.* 2019;(19):170-175. doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-170-175.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Clinical studies of chemotherapy efficacy in combination with androgenic deprivation in patients with oligometastatic hormone-sensitive prostate cancer

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

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

Abstract

Prostate cancer is one of the most common malignant neoplasms in men. Nowadays, the overall mortality rate of this disease continues to increase, including due to the high frequency of primary detection of its widespread and metastatic forms. The effectiveness of hormone therapy of metastatic prostate cancer is limited in time, after which the disease progresses. The use of more aggressive strategies, including chemotherapy, in addition to androgenic deprivation in this category of patients may have some advantages and continues to be discussed. The article presents an overview of the results of clinical studies of docetaxel efficacy in combination with androgen-deprivational therapy in patients with oligometastatic hormone-sensitive prostate cancer. It has been determined that chemotherapy in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer leads to an increase in the overall survival rate. The effectiveness of chemotherapy may depend on the amount of metastatic lesion. Although the higher efficacy of such treatment is noted in the case of a large volume of metastatic lesion, currently it is impossible to speak unequivocally about the need of adding docetaxel to the androgen-deprivational therapy in patients with oligometastatic hormone-sensitive prostate cancer due to the limited statistical power of the presented data and heterogeneity of patients due to the lack of clearly defined criteria of oligometastases.

Taking into account these circumstances, future clinical studies to assess the effectiveness of chemotherapy in patients with oligometastatic hormone-sensitive prostate cancer and the analysis of their results can help to expand the boundaries of treatment strategies.

Keywords: prostate cancer, hormone sensitivity, oligometastases, androgen-deprivational therapy, chemotherapy, docetaxel, effectiveness

For citation: Popov S.V. Clinical studies of chemotherapy efficacy in combination with androgenic deprivation in patients with oligometastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(19):170-175. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-170-175.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

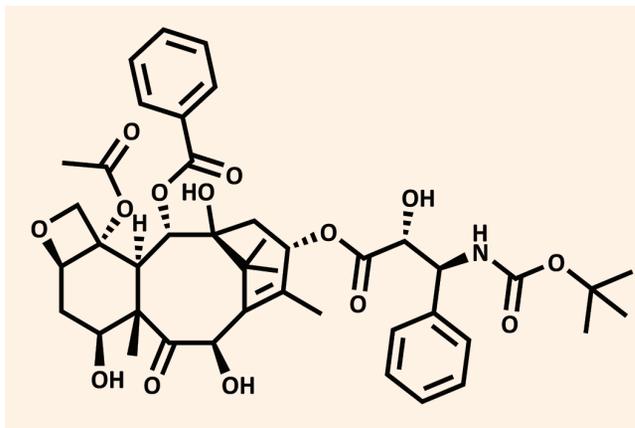
ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из самых распространенных злокачественных новообразований у мужчин. В Российской Федерации наблюдается постоянное увеличение распространенности РПЖ, которая составила в 2018 г. 162,2 случая на 100 тыс. населения [1]. Одной из причин роста общего показателя смертности от РПЖ является высокая частота первичного выявления его распространенных и метастатических форм [2]. В последнее время особый интерес представляют дискуссии о лечебных стратегиях у пациентов с олигометастатическим РПЖ. Термин «олигометастатическое заболевание» был предложен S. Hellman, R.R. Weichselbaum в 1995 г. и обозначает промежуточное опухолевое состояние (ограниченное количество – как правило, до 3–5 очагов) метастазов в определенных органах: легких, печени, костях и в головном мозге) между локализованными поражениями и широко распространенными метастазами [3]. Эффективность гормонального лечения метастатического РПЖ, длительное время считавшегося «золотым стандартом» у данной категории пациентов, ограничена во времени, после чего наблюдается развитие кастрационной резистентности и прогрессирование заболевания, ассоциирующееся с неблагоприятным прогнозом. Рядом исследователей установлено, что применение мультимодального подхода, включающего локальную абляционную терапию с краткосрочной андрогенной депривацией или без нее, для уменьшения ее токсичности может улучшать прогноз у части пациентов с олигометастатическим РПЖ [4, 5]. Однако основным недостатком этих исследований является гетерогенность пациентов из-за отсутствия четко определенных критериев олигометастазов. Таким образом, в настоящее время остается открытым вопрос о возможности отмены андроген-депривационной терапии (АДТ) или сокращения ее продолжительности, при применении локальной абляционной терапии у больных с олигометастатическим РПЖ.

Несмотря на то, что роль различных вариантов системного лечения (АДТ, химиотерапия) олигометастатического РПЖ нельзя считать окончательно определенной, в ряде клинических исследований установлено, что использование такой, более агрессивной, стратегии может иметь некоторые преимущества. На сегодняшний день получены данные о том, что добавление доцетаксела – полусинтети-

ческого препарата из группы таксанов (рис. 1) с антинеопластической активностью, обусловленной цитостатическим действием за счет ареста клеточного цикла в фазе G (2) М и прямого действия на сигнальный путь андрогенного рецептора к АДТ, сразу после выявления метастатического гормоночувствительного РПЖ может увеличить общую выживаемость таких пациентов [2, 6–24].

- **Рисунок.** Химическая структура доцетаксела
- **Figure.** Chemical structure of docetaxel



В представленном обзоре проанализированы результаты некоторых клинических исследований эффективности доцетаксела в сочетании с АДТ у больных с олигометастатическим гормоночувствительным РПЖ.

ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИМИОГОРМОНОТЕРАПИИ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ ГОРМОНОЧУВСТВИТЕЛЬНОМ РПЖ

В обзоре литературы, недавно опубликованном Y. Miura et al., показано, что на сегодняшний день не существует данных, полученных в проспективных рандомизированных исследованиях, демонстрирующих необходимость АДТ у пациентов с олигометастатическим гормоночувствительным РПЖ [25]. Проведение АДТ рекомендуется таким пациентам только на основании некоторых рекомендаций [26]. Однако в этих рекомендациях методы лечения не стратифицированы в зависимости от объема метастатического поражения. В результате АДТ в

настоящее время рекомендуется для общей популяции пациентов с метастатическим РПЖ, независимо от объема метастазирования.

Необходимо отметить, что в настоящее время пока не существует достаточного количества доказательных данных, полученных в результате проспективных рандомизированных исследований, о необходимости добавления доцетаксела к гормонотерапии для повышения эффективности лечения пациентов с олигOMETастатическим гормоночувствительным РПЖ. На сегодняшний день особый интерес представляют результаты 3 рандомизированных исследований третьей фазы, посвященных изучению эффективности химиогормонотерапии у пациентов с гормоночувствительным РПЖ: GETUG-AFU 15, CHAARTED-E3805 и STAMPEDE [6–24, 27].

ИССЛЕДОВАНИЕ GETUG-AFU 15

В исследовании GETUG-AFU 15 пациентов с метастатическим РПЖ были рандомизированы в группы: 193 мужчинам проводили АДТ (орхэктомия или терапия агонистами ЛГРГ в моноварианте или в сочетании с нестероидными антиандрогенами) и 192 – АДТ в сочетании с доцетакселом (75 мг/м²) внутривенно в 1-й день каждого 21-дневного цикла; до 9 циклов) [6]. Первичной конечной точкой в исследовании являлась общая выживаемость. Медиана наблюдения составила 50 мес. (от 39 до 63 мес.). Медиана общей выживаемости составила 58,9 мес. (95% ДИ 50,8–69,1) в группе, получавшей АДТ и доцетаксел, и 54,2 мес. у получавших только АДТ (ОР 1,01; 95% ДИ 0,75–1,36). В группе АДТ с доцетакселом были зарегистрированы 72 серьезных нежелательных явления, из которых наиболее частыми были нейтропения у 40 (21%) пациентов, фебрильная нейтропения – у 6 (3%), нарушение функции печени – у 3 (2%) и нейтропения с инфекцией – у 2 (1%).

В 2016 г. были опубликованы обновленные данные исследования GETUG-AFU 15 с анализом объема метастатического поражения и общей выживаемости [28]. Основной конечной точкой была общая выживаемость. Вторичными конечными точками являлись биохимическая и радиологическая выживаемость без прогрессирования заболевания. Ретроспективный анализ проводился на основании оценки объема метастатического поражения. Медиана периода наблюдения составила 83,9 мес. Медиана общей выживаемости для пациентов из группы АДТ и доцетаксела составила 62,1 мес. (95% ДИ 49,5–73,7) против 48,6 мес. (95% ДИ 40,9–60,6) для группы мужчин, получавших только АДТ (ОР 0,88; 95% ДИ 0,68–1,14; $p = 0,3$). Таким образом, было отмечено увеличение общей выживаемости в группе химиогормонотерапии по сравнению с контрольной (только АДТ). Медиана общей выживаемости в группах АДТ с доцетакселом и только с АДТ у пациентов с большим объемом метастатического поражения составила 39,8 мес. (95% ДИ 28,0–53,4) и 35,1 мес. (95% ДИ 29,9–43,6) (ОР 0,78; 95% ДИ 0,56–1,09; $p = 0,14$) соответственно. У пациентов в группах АДТ с доцетакселом и только с АДТ с малым объемом метастатического поражения медиана не была достигнута (NR; 95% ДИ 69,5-NR) против 83,4 мес. (95% ДИ 61,8-

NR) (ОР 1,02; 95% ДИ 0,67–1,55; $p = 0,9$) соответственно. Необходимо отметить, что показатели биохимической (ОР 0,73; 95% ДИ 0,56–0,94; $p = 0,014$) и радиологической (ОР 0,75; 95% ДИ 0,58–0,97; $p = 0,030$) выживаемости без прогрессирования пациентов были лучше в группе химиогормонотерапии. Проведенный апостериорный анализ данных исследования GETUG-AFU 15 продемонстрировал снижение риска смерти на 20% в подгруппе пациентов с большим объемом метастатического поражения. При этом у пациентов с малым объемом метастатического поражения не было зарегистрировано улучшения выживаемости при раннем назначении доцетаксела в дополнение к АДТ, возможно, вследствие методологических проблем данного исследования.

ИССЛЕДОВАНИЕ CHAARTED-E3805

В исследовании CHAARTED-E3805 основной целью была проверка гипотезы о том, что может ли быть медиана общей выживаемости на 33,3% больше у пациентов, получающих доцетаксел в дополнение к АДТ на ранних стадиях терапии, чем у мужчин, которым назначена только АДТ [7]. В исследование были включены 790 пациентов с метастатическим РПЖ (средний возраст – 63 года), а медиана периода наблюдения составила 28,9 мес. Медиана общей выживаемости оказалась на 13,6 мес. больше при проведении химиогормонотерапии, чем при применении только АДТ (57,6 против 44,0 мес.; коэффициент риска смерти в группе химиогормонотерапии – 0,61; 95% ДИ, 0,47–0,80; $p < 0,001$). Медиана времени до биохимического, симптоматического или радиологического прогрессирования в группе химиогормонотерапии составила 20,2 мес. по сравнению с 11,7 мес. в группе принимавших только АДТ (ОР 0,61; 95% ДИ 0,51–0,72; $p < 0,001$). Уровень ПСА менее 0,2 нг/мл через 12 мес. составил 27,7% в группе доцетаксела в сочетании с АДТ против 16,8% в группе получавших только АДТ ($p < 0,001$). В группе химиогормонотерапии частота фебрильной нейтропении 3 или 4 степени составила 6,2%, нейтропении с инфекцией 3 или 4 степени – 2,3%, а сенсорную нейропатию 3 степени и моторную нейропатию 3 степени наблюдали в 0,5% случаев. Таким образом, добавление доцетаксела к АДТ по сравнению с АДТ в моноварианте привело к повышению общей выживаемости пациентов с метастатическим гормоночувствительным РПЖ в общей популяции (коэффициент риска смерти в группе химиогормонотерапии составил 0,61; 95% ДИ 0,47–0,80; $p < 0,001$). Среди пациентов с большим объемом метастатического поражения медиана общей выживаемости в группе доцетаксела в сочетании с АДТ по сравнению с группой АДТ составила 49,2 и 32,2 мес. соответственно (коэффициент риска смерти в группе химиогормонотерапии составил 0,61; 95% ДИ 0,45–0,81; $p < 0,001$). В то же время среди пациентов с малообъемным метастатическим поражением (35% пациентов, включенных в исследование) добавление доцетаксела к АДТ не оказало существенного влияния на увеличение общей выживаемости (коэффициент риска смерти составил 0,60; 95% ДИ 0,32–1,13; $p = 0,11$).

Эта тенденция также была прослежена в результате долгосрочного анализа выживаемости в данном исследовании и была подтверждена в обеих подгруппах пациентов: с метастазами *de novo* и ранее перенесших локальную терапию [29]. При этом был проведен дополнительный анализ проспективно определенных подгрупп пациентов с малым и большим объемом метастатического поражения. Большой метастатический поражения определяли при наличии висцеральных метастазов и/или \geq четырех метастазов в кости, по крайней мере с одним за пределами позвоночного столба и таза. Медиана периода наблюдения составила 53,7 мес., а медиана общей выживаемости – 57,6 мес. для группы пациентов, получавших химиогормонотерапию, по сравнению с 47,2 мес. у получавших только АДТ (ОР 0,72; 95% ДИ 0,59–0,89; $p = 0,0018$). Для 513 пациентов с большим объемом метастатического поражения медиана общей выживаемости составила 51,2 мес. при химиогормонотерапии по сравнению с 34,4 мес. при АДТ (отношение рисков 0,63; 95% ДИ 0,50–0,79; $p < 0,001$). Для 277 пациентов с малым объемом метастатического поражения увеличения общей выживаемости не наблюдали (ОР 1,04; 95% ДИ 0,70–1,55; $p = 0,86$). Таким образом, применение химиогормонотерапии привело к увеличению общей выживаемости только у пациентов с большим объемом метастатического поражения.

ИССЛЕДОВАНИЕ STAMPEDE

Рандомизированное контролируемое исследование STAMPEDE было спланировано по многоступенчатому принципу [8]. Изучали эффективность применения различных методов лечения у мужчин, начинающих гормонотерапию первой линии при недавно диагностированном местнораспространенном или метастатическом РПЖ и у пациентов с рецидивом после локальной терапии с плохим прогнозом. В исследовании проанализированы показатели выживаемости при дополнении стандартного лечения (гормонотерапии не менее 2 лет) золедроновой кислотой, доцетакселом или их сочетанием в сравнении с только стандартной терапией. В данном исследовании принимали участие гетерогенные группы пациентов: с РПЖ *de novo*, а также ранее перенесшие локальную терапию мужчины как с метастазами, так и без таковых. 1817 (61%) пациентов имели метастатический РПЖ. При анализе общей выживаемости у них было обнаружено преимущество назначения доцетаксела в сочетании со стандартной терапией (медиана общей выживаемости составила 60 мес. против 45 мес. только стандартной терапии; ОР 0,76; 95% ДИ 0,62–0,92; $p = 0,005$). Нежелательные явления 3–5 степени были зарегистрированы у 399 (32%) пациентов, получавших стандартную терапию, и у 288 (52%) – химиогормонотерапию. На основании полученных результатов исследователи сделали вывод о том, что терапия доцетакселом может стать частью комбинированного лечения тщательно отобранных пациентов с метастатическим РПЖ, начинающих длительную гормонотерапию. Необходимо отметить, что в исследовании STAMPEDE не была проведена стратификация пациентов по объему метастатического поражения.

МЕТААНАЛИЗ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ХИМИОГОРМОНОТЕРАПИИ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ ГОРМОНОЧУВСТВИТЕЛЬНОМ РПЖ

Систематический обзор и метаанализ рандомизированных клинических исследований, опубликованный М. Tucci et al., был посвящен оценке эффективности комбинации доцетаксела с АДТ при метастатическом гормоночувствительном РПЖ [30]. Первичной конечной точкой была общая выживаемость, вторичной конечной точкой – выживаемость без прогрессирования. Также был проведен анализ подгруппы по объемам метастазирования. Были проанализированы результаты исследований GETUG-AFU 15, CHAARTED-E3805 и STAMPEDE. В общей сложности 2951 пациент участвовал в этих исследованиях, 2262 пациента (951 получал химиогормонотерапию, 1311 – АДТ) были с метастатическим РПЖ. У этих пациентов добавление доцетаксела к АДТ было ассоциировано с увеличением общей выживаемости (ОР 0,73; 95% ДИ 0,60–0,90; $p = 0,002$), с незначительной гетерогенностью в исследованиях. Принимая во внимание всю исследуемую популяцию пациентов, добавление доцетаксела было связано с аналогичным увеличением общей выживаемости (ОР 0,74; 95% ДИ 0,61–0,91; $p = 0,003$).

Информация об объеме метастатического поражения была доступна для исследований GETUG-AFU 15 и CHAARTED-E3805, но не для STAMPEDE. В исследовании CHAARTED-E3805 большой объем метастатического поражения определялся наличием висцеральных метастазов или ≥ 4 поражений костей с ≥ 1 за пределами тел позвонков и таза. Необходимо отметить, что пациентов без таких состояний классифицировали в качестве имеющих малый объем метастатического поражения. В результате было зарегистрировано около 30% пациентов с малым объемом метастатического поражения (33,8%, 134 из 397 пациентов и 36,4%, 143 из 393 пациентов в группах АДТ плюс доцетаксел и только АДТ соответственно). При сравнении с использованием апостериорного анализа в исследовании GETUG-AFU15 почти половина пациентов была классифицирована как имеющие заболевания с малым объемом метастатического поражения, определенные по критериям CHARTED-E3805 (52%, 100 из 192 пациентов и 53%, 102 из 193 пациентов в группах АДТ и доцетаксел и только АДТ соответственно). Согласно определению объема метастатического поражения пациенты с малым объемом должны классифицироваться как олигометастатические. К олигометастатическому РПЖ можно также отнести крайне немногочисленную группу пациентов с солитарными висцеральными метастазами. На основании полученных в ходе исследований CHAARTED и GETUG-AFU 15 результатов проведен метаанализ эффективности лечения в зависимости от объема метастатического поражения (большого по сравнению с малым) в соответствии с критериями CHARTED-E3805. Отношение рисков при добавлении доцетаксела к АДТ в аспекте общей выживаемости составило 0,67 (95% ДИ 0,51–0,88) при большом объеме поражения и 0,80 (95% ДИ 0,49–1,32) – при малом объеме. Выполненный метаанализ не продемонстрировал значимой взаимосвязи между объемом поражения и эффективностью препарата,

вероятно, из-за ограниченной статистической мощности. Таким образом, не было выявлено значимого взаимодействия между добавлением доцетаксела и большим или малым объемом метастазирования ($p = 0,5$). Дополнение доцетаксела к АДТ было также связано с увеличением выживаемости без прогрессирования заболевания (у пациентов с метастазами: ОР 0,63; 95% ДИ 0,57–0,70; $p < 0,001$).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Т., 65 лет, в ноябре 2017 г. отметил боли в спине и через 2 сут – явления пареза в нижних конечностях с компрессией спинного мозга. Выполнена ламинэктомия грудных позвонков Th 6 – Th 7, декомпрессия спинного мозга, фиксация Th 4 – Th 9. При гистологическом исследовании резецированной костной ткани обнаружен метастаз рака предстательной железы, ПСА общий сыворотки крови составил 365,7 нг/мл. В декабре 2017 г. выполнена биопсия предстательной железы, при гистологическом исследовании – аденокарцинома предстательной железы 8 (4+4) баллов по шкале Глисона. При компьютерной томографии висцеральные метастазы не обнаружены. При остеосцинтиграфии обнаружено накопление радиофармпрепарата в Th 6 – Th 7. Назначена АДТ гозерелином 3,6 мг один раз в 28 дней. В феврале 2018 г. за рубежом, в амбулаторных условиях к АДТ добавлен доцетаксел по 75 мг/м² каждые 3 нед. Пациенту проведены 6 циклов терапии доцетакселем. Переносимость такого лечения была хорошей, а уровень общего ПСА сыворотки крови снизился до 2,5 нг/мл.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день нельзя высказаться однозначно в отношении эффективности добавления доцетаксела к АДТ у пациентов с олигOMETASTATическим гормоночувствительным РПЖ в связи с тем, что данные об объеме поражения в этом анализе подгруппы имели ограниченную статистическую мощность. В целом данные по общей популяции исследования продемонстрировали клиническую эффективность химиогормонотерапии для улучшения общей выживаемости пациентов данной категории. Эффективность такого лечения может зависеть от объема метастатического поражения. Более высокая эффективность терапии отмечена при большом объеме метастатического поражения. В связи с этим проведение в будущем клинических исследований по оценке эффективности химиогормонотерапии у больных с олигOMETASTATическим гормоночувствительным РПЖ с учетом объема метастатического поражения может способствовать расширению границ лечебных стратегий. Между тем по результатам проспективных исследований GETUG-AFU 15 и STAMPEDE Американское общество клинической онкологии (ASCO) и Европейское общество медицинской онкологии (ESMO) включили доцетаксел в сочетании с АДТ в стандарт первой линии терапии метастатического гормоночувствительного РПЖ.



Поступила / Received 14.05.2019
Отрецензирована / Review 08.09.2019
Принята в печать / Accepted 11.10.2019

Список литературы

- 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. Режим доступа: <http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2018.pdf>.
- Алексеев Б.Я., Андрианов А.Н., Каприн А.Д. Современные подходы к выбору терапии 1-й линии больных метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы. *Онкоурология*. 2017;13(4):85-90. doi: 10.17650/1726-9776-2017-13-4-85-90.
- Hellman S, Weichselbaum R.R. Oligometastases WRR. *Oligometastases. J Clin Oncol*. 1995;13:8–10. doi: 10.1200/JCO.1995.13.1.8.
- Ost P, Jereczek-Fossa B.A., As N.V., Zilli T., Muacevic A., Olivier K. et al. Progression-free survival following stereotactic body radiotherapy for oligometastatic prostate cancer treatment-naïve recurrence: a multi-institutional analysis. *Eur Urol*. 2016;69:9–12. doi: 10.1016/j.eururo.2015.07.004.
- Pasqualetti F., Panichi M., Sainato A., Baldaccini D., Cocuzza P., Gonnelli A. et al. Image-guided stereotactic body radiotherapy in metastatic prostate cancer. *Anticancer Res*. 2018;38:3119–3122. doi: 10.21873/anticancer.12572.
- Gravis G., Fizazi K., Joly F., Oudard S., Priou F., Esterni B. 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(2):149–158. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70560-0.
- Sweeney C.J., Chen Y.H., Carducci M., Liu G., Jarrard D.F., Eisenberger M. et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:737–746. doi: 10.1056/NEJMoa1503747.
- James N.D., Sydes M.R., Clarke N.W., Mason M.D., Dearnaley D.P., Spears M.R. et al.; STAMPEDE investigators. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multi-stage, platform randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387:1163–1177. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5.
- Fizazi K., Jenkins C., Tannock I.F. Should docetaxel be standard of care for patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer? Pro and contra. *Ann Oncol*. 2015;26(8):1660–1667. doi: 10.1093/annonc/mdv245.
- Sheny N., Kohli M. Role of systemic chemotherapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Indian J Urol*. 2016;32:257–261. doi: 10.4103/0970-1591.191234.
- Puente J., Grande E., Medina A., Maroto P., Lainez N., Arranz J.A. Docetaxel in prostate cancer: a familiar face as the new standard in a hormone-sensitive setting. *Ther Adv Med Oncol*. 2017;9(5):307–318. doi: 10.1177/1758834017692779.
- Vale C.L., Burdett S., Rydzewska L.H.M., Albiges L., Clarke N.W., Fisher D., et al., for the STOPCaP Steering Group. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *Lancet Oncol*. 2016;17(2):243–256. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00489-1.
- Kapoor A. What's New in Prostate Cancer Research? Highlights of GU-ASCO 2015. *Can Urol Assoc J*. 2015;9(5-6Suppl3):S148–S153. doi: 10.5489/auaj.2994.
- Botrel T.E.A., Clark O., Pompeo A.C.L., Bretas F.F.H., Sadi M.V., Ferreira U., Borges dos Reis R. Efficacy and Safety of Combined Androgen Deprivation Therapy (ADT) and Docetaxel Compared with ADT Alone for Metastatic Hormone-Naïve Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157660. doi: 10.1371/journal.pone.0157660.
- Damodaran S., Kyriakopoulos C.E., Jarrard D.F. Newly diagnosed metastatic prostate cancer – has the paradigm changed? *Urol Clin North Am*. 2017;44(4):611–621. doi: 10.1016/j.ucl.2017.07.008.
- Kapoor A., Hotte S.J. Androgen receptor axis-targeted agents. *Can Urol Assoc J*. 2016;10(7-8Suppl3):S146–S148. doi: 10.5489/auaj.4057.
- Merseburger A.S., Alcaraz A., von Klot C.A. Androgen deprivation therapy as backbone therapy in the management of prostate cancer. *Onco Targets Ther*. 2016;9:7263–7274. doi: 10.2147/OTT.S117176.
- Shiota M., Yokomizo A., Eto M. Taxane Chemotherapy for Hormone-Naïve Prostate Cancer with Its Expanding Role as Breakthrough Strategy. *Front Oncol*. 2015;5:304. doi: 10.3389/fonc.2015.00304.
- Chen J., Zhang X., Sun G., Zhao J., Liu J., Zhao P., Dai J., Shen P., Zeng H. The effect of additional chemotherapy on high-risk prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther*. 2018;11:9061–9070. doi: 10.2147/OTT.S187239.
- Komura K., Sweeney C.J., Inamoto T., Ibuki N., Azuma H., Kantoff P.W. Current treatment strategies for advanced prostate cancer. *Int J Urol*. 2018;25(3):220–231. doi: 10.1111/iju.13512.
- Sathianathan N.J., Philippou Y.A., Kuntz G.M., Konety B.R., Gupta S., Lamb A.D., Dahm P. Taxane-based chemohormonal therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10:CD012816. doi: 10.1002/14651858.CD012816.pub2.

22. Nader R, Amm J.E., Aragon-Ching J.B. Role of chemotherapy in prostate cancer. *Asian J Androl.* 2018;20(3):221–229. doi: 10.4103/aja.aja_40_17.
23. Gravis G. Systemic treatment for metastatic prostate cancer. *Asian J Urol.* 2019;6(2):162–168. doi: 10.1016/j.ajur.2019.02.002.
24. Hurwitz M.D. Chemotherapy and radiation for prostate cancer. *Transl Androl Urol.* 2018;7(3):390–398. doi: 10.21037/tau.2018.03.07.
25. Miura Y, Horie S. The role of hormone therapy and chemotherapy in oligometastatic prostate cancer. *ESMO Open.* 2019;4(Suppl 1):e000471. doi: 10.1136/esmoopen-2018-000471.
26. 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;71:630–642. doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.002.
27. Грицкевич А.А., Мишугин С.В., Русаков И.Г. Возможности комбинации доцетаксела с андрогенной депривацией при инициальной терапии гормоночувствительного рака предстательной железы. *Медицинский совет.* 2017;(6):94–97. doi: 10.21518/2079-701X-2017-6-94-97.
28. Gravis G, Boher J.M., Joly F., Soulié M., Albiges L., Priou F. et al.; GETUG. Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel versus ADT alone in metastatic non-castrate prostate cancer: impact of metastatic burden and long-term survival analysis of the randomized phase 3 GETUG-AFU15 trial. *Eur Urol.* 2016;70:256–62. doi: 10.1016/j.eururo.2015.11.005.
29. Kyriakopoulos C.E., Chen Y.H., Carducci M.A., Liu G., Jarrard D.F., Hahn N.M. et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHAARTED trial. *J Clin Oncol.* 2018;36:1080–1087. doi: 10.1200/JCO.2017.75.3657.
30. Tucci M., Bertaglia V., Vignani F., Buttigliero C., Fiori C., Porpiglia F., Scagliotti G.V., Di Maio M. Addition of docetaxel to androgen deprivation therapy for patients with hormone-sensitive metastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2016;69:563–573. doi: 10.1016/j.eururo.2015.09.013.
1. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (eds). *State of Cancer Care in Russia in 2018.* Moscow: Gertsen P.A. Moscow Cancer Research Institute – filial of TSVB Medical Radiological Research Center of the Ministry of Health of Russia; 2019. 236 c. (In Russ.) Available at: <http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2018.pdf>.
2. Alekseev B.Y., Andrianov A.N., Kaprin A.D. Current approaches to selection of the 1st line therapy in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Onkourologiā = Cancer Urology.* 2017;13(4):85–90. (In Russ.) doi: 10.17650/1726-9776-2017-13-4-85-90.
3. Hellman S., Weichselbaum R.R. Oligometastases WRR. *Oligometastases. J Clin Oncol.* 1995;13:8–10. doi: 10.1200/JCO.1995.13.1.8.
4. Ost P., Jereczek-Fossa B.A., As N.V., Zilli T., Muacevic A., Olivier K. et al. Progression-free survival following stereotactic body radiotherapy for oligometastatic prostate cancer treatment-naïve recurrence: a multi-institutional analysis. *Eur Urol.* 2016;69:9–12. doi: 10.1016/j.eururo.2015.07.004.
5. Pasqualetti F., Panichi M., Sainato A., Baldaccini D., Cocuzza P., Gonnelli A. et al. Image-guided stereotactic body radiotherapy in metastatic prostate cancer. *Anticancer Res.* 2018;38:3119–3122. doi: 10.21873/anticancer.12572.
6. Gravis G., Fizazi K., Joly F., Oudard S., Priou F., Esterni B. 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(2):149–158. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70560-0.
7. Sweeney C.J., Chen Y.H., Carducci M., Liu G., Jarrard D.F., Eisenberger M. et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:737–746. doi: 10.1056/NEJMoa1503747.
8. James N.D., Sydes M.R., Clarke N.W., Mason M.D., Dearnaley D.P., Spears M.R. et al.; STAMPEDE investigators. 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. *Lancet.* 2016;387:1163–1177. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5.
9. Fizazi K., Jenkins C., Tannock I.F. Should docetaxel be standard of care for patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer? Pro and contra. *Ann Oncol.* 2015;26(8):1660–1667. doi: 10.1093/annonc/mdv245.
10. Shenoy N., Kohli M. Role of systemic chemotherapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Indian J Urol.* 2016;32:257–261. doi: 10.4103/0970-1591.191234.
11. Puente J., Grande E., Medina A., Maroto P., Lainez N., Arranz J.A. Docetaxel in prostate cancer: a familiar face as the new standard in a hormone-sensitive setting. *Ther Adv Med Oncol.* 2017;9(5):307–318. doi: 10.1177/1758834017692779.
12. Vale C.L., Burdett S., Rydzewska L.H.M., Albiges L., Clarke N.W., Fisher D., et al., for the STOpCaP Steering Group. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of aggregate data. *Lancet Oncol.* 2016;17(2):243–256. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00489-1.
13. Kapoor A. What's New in Prostate Cancer Research? Highlights of GU-ASCO 2015. *Can Urol Assoc J.* 2015;9(5-6Suppl3):S148–S153. doi: 10.5489/auaj.2994.
14. Botrel T.E.A., Clark O., Pompeo A.C.L., Bretas F.F.H., Sadi M.V., Ferreira U., Borges dos Reis R. Efficacy and Safety of Combined Androgen Deprivation Therapy (ADT) and Docetaxel Compared with ADT Alone for Metastatic Hormone-Naïve Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(6):e0157660. doi: 10.1371/journal.pone.0157660.
15. Damodaran S., Kyriakopoulos C.E., Jarrard D.F. Newly diagnosed metastatic prostate cancer – has the paradigm changed? *Urol Clin North Am.* 2017;44(4):611–621. doi: 10.1016/j.ucl.2017.07.008.
16. Kapoor A., Hotte S.J. Androgen receptor axis-targeted agents. *Can Urol Assoc J.* 2016;10(7-8Suppl3):S146–S148. doi: 10.5489/auaj.4057.
17. Merseburger A.S., Alcaraz A., von Klot C.A. Androgen deprivation therapy as backbone therapy in the management of prostate cancer. *Onco Targets Ther.* 2016;9:7263–7274. doi: 10.2147/OTT.S117176.
18. Shiota M., Yokomizo A., Eto M. Taxane Chemotherapy for Hormone-Naïve Prostate Cancer with Its Expanding Role as Breakthrough Strategy. *Front Oncol.* 2015;5:304. doi: 10.3389/fonc.2015.00304.
19. Chen J., Zhang X., Sun G., Zhao J., Liu J., Zhao P., Dai J., Shen P., Zeng H. The effect of additional chemotherapy on high-risk prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther.* 2018;11:9061–9070. doi: 10.2147/OTT.S187239.
20. Komura K., Sweeney C.J., Inamoto T., Ibuki N., Azuma H., Kantoff P.W. Current treatment strategies for advanced prostate cancer. *Int J Urol.* 2018;25(3):220–231. doi: 10.1111/iju.13512.
21. Sathianathan N.J., Philippou Y.A., Kuntz G.M., Konety B.R., Gupta S., Lamb A.D., Dahm P. Taxane-based chemohormonal therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;(10):CD012816. doi: 10.1002/14651858.CD012816.pub2.
22. Nader R, Amm J.E., Aragon-Ching J.B. Role of chemotherapy in prostate cancer. *Asian J Androl.* 2018;20(3):221–229. doi: 10.4103/aja.aja_40_17.
23. Gravis G. Systemic treatment for metastatic prostate cancer. *Asian J Urol.* 2019;6(2):162–168. doi: 10.1016/j.ajur.2019.02.002.
24. Hurwitz M.D. Chemotherapy and radiation for prostate cancer. *Transl Androl Urol.* 2018;7(3):390–398. doi: 10.21037/tau.2018.03.07.
25. Miura Y, Horie S. The role of hormone therapy and chemotherapy in oligometastatic prostate cancer. *ESMO Open.* 2019;4(Suppl 1):e000471. doi: 10.1136/esmoopen-2018-000471.
26. 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;71:630–642. doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.002.
27. Gritskevich A.A., Mishugin S.V., Rusakov I.G. Possibilities of a combination of docetaxel with androgen deprivation in initial therapy of hormone-sensitive prostate cancer. *Medicinskij sovet = Medical Council.* 2017;(6):94–97. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-6-94-97.
28. Gravis G, Boher J.M., Joly F., Soulié M., Albiges L., Priou F. et al.; GETUG. Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel versus ADT alone in metastatic non-castrate prostate cancer: impact of metastatic burden and long-term survival analysis of the randomized phase 3 GETUG-AFU15 trial. *Eur Urol.* 2016;70:256–62. doi: 10.1016/j.eururo.2015.11.005.
29. Kyriakopoulos C.E., Chen Y.H., Carducci M.A., Liu G., Jarrard D.F., Hahn N.M. et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHAARTED trial. *J Clin Oncol.* 2018;36:1080–1087. doi: 10.1200/JCO.2017.75.3657.
30. Tucci M., Bertaglia V., Vignani F., Buttigliero C., Fiori C., Porpiglia F., Scagliotti G.V., Di Maio M. Addition of docetaxel to androgen deprivation therapy for patients with hormone-sensitive metastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2016;69:563–573. doi: 10.1016/j.eururo.2015.09.013.

Информация об авторе:

Попов Сергей Витальевич, д.м.н., профессор кафедры общей врачебной практики Медицинского института, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «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), Professor of the Department of General Medical Practice at the Medical Institute, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Peoples' Friendship University of Russia»; 6, Miklukho-Maklay St., 117198, Moscow, Russia; e-mail: servit77@yandex.ru