

# Выбор варианта лечения при метастатическом гормоночувствительном раке предстательной железы

**Р.А. Гафанов**✉, ORCID: 0000-0002-7592-0392, e-mail: docgra@mail.ru

**А.Г. Дзидзария**, ORCID: 0000-0001-5789-375X, e-mail: dzidzariam@gmail.com

**И.Б. Кравцов**, ORCID: 0000-0003-1671-369X, e-mail: kravtsov1985@yandex.ru

**С.В. Фастовец**, ORCID: 0000-0002-8665-3103, e-mail: sega14@mail.ru

Российский научный центр рентгенорадиологии; 117485, Россия, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86

## Резюме

Арсенал имеющихся средств и методов лечения метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы существенно увеличился за последние 5 лет. Хотя андроген-депривационная терапия по-прежнему остается основой лечения, добавление доцетаксела, абираптерона, энзалутамида, апалутамида или локальной дистанционной лучевой терапии улучшает результаты лечения пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы (мГЧРПЖ) и становится стандартом лечения. Выбор терапии для улучшения результатов лечения пациентов с мГЧРПЖ становится все более сложной задачей, поскольку появились различные варианты для этой стадии заболевания. В настоящей статье представлен обзор клинических исследований, включавших андроген-депривационную терапию (АДТ) в сочетании с химиотерапией, новой гормональной и лучевой терапией. Также мы рассмотрим последние достижения в выборе лечения мужчин с диагностированным мГЧРПЖ и влияние предшествующей терапии на последующую биологию заболевания. Варианты включают химиогормональную терапию, терапию, направленную на андрогенные рецепторы (АР), в дополнение к АДТ или – реже – только АДТ. Выбор лечения должен основываться на рассмотрении клинических характеристик и характеристик заболевания, а также учете предпочтений пациента, территориальных ограничений и финансовых возможностей.

**Ключевые слова:** метастатический гормоночувствительный рак, предстательная железа, андроген-депривационная терапия, доцетаксел, абираптерон, энзалутамид, апалутамид

**Для цитирования:** Гафанов Р.А., Дзидзария А.Г., Кравцов И.Б., Фастовец С.В. Выбор варианта лечения при метастатическом гормоночувствительном раке предстательной железы. *Медицинский совет*. 2020;(20):90–99. doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-90-99.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Choice of treatment options for metastatic hormone-sensitive prostate cancer

**Rustem A. Gafanov**✉, ORCID: 0000-0002-7592-0392, e-mail: docgra@mail.ru

**Alexander Dzidzaria**, ORCID: 0000-0001-5789-375X, e-mail: dzidzariam@gmail.com

**Igor B. Kravtsov**, ORCID: 0000-0003-1671-369X, e-mail: kravtsov1985@yandex.ru

**Sergey V. Fastovets**, ORCID: 0000-0002-8665-3103, e-mail: sega14@mail.ru

Russian Scientific Center of Roentgenoradiology; 86, Profsoyuznaya St., Moscow, 117485, Russia

## Abstract

The arsenal of available treatments and treatments for metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHRPC) has increased significantly over the past 5 years. Although androgen-preferential therapy (ADT) remains the mainstay of treatment, the addition of docetaxel, abiraterone, enzalutamide, apalutamide, or local external beam radiation therapy improves the outcome of patients with mHRPC and becomes the standard of care. Choosing a therapy to improve treatment outcomes for patients with mHRPC is becoming increasingly challenging as there are different options for this stage of the disease. This article provides an overview of clinical trials that included ADT in combination with chemotherapy, new hormonal therapy, and radiation therapy. We will also consider recent advances in the choice of treatment for men diagnosed with mHPCR and the impact of previous therapy on the subsequent biology of the disease. Options include chemohormone therapy, androgen receptor (AR) targeted therapy in addition to ADT or, less commonly, ADT alone. The choice of treatment should be based on a consideration of the clinical characteristics and characteristics of the disease, as well as taking into account the patient's preferences, territorial constraints and financial resources.

**Keywords:** metastatic hormone-sensitive cancer, prostate, androgen-deprivation therapy, docetaxel, abiraterone, enzalutamide, apalutamide

**For citation:** Gafanov R.A., Dzidzaria A.G., Kravtsov I.B., Fastovets S.V. Choice of treatment options for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Meditinskij sovet = Medical Council*. 2020;(20):90–99. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-90-99.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

С 1944 г., когда Хаггинс и Ходжес продемонстрировали эффективность двусторонней орхиэктомии при метастатическом раке предстательной железы (РПЖ), андроген-депривационная терапия (АДТ) стала первой линией лечения для мужчин с генерализованным РПЖ. Частота встречаемости РПЖ, который является метастатическим при постановке диагноза, варьирует от 5 до 20% в странах с широко распространенной практикой скрининга и от 30 до 60%, где скрининг минимален. В одних только Соединенных Штатах Америки в 2020 г. будет диагностировано 191 000 новых случаев РПЖ, из которых примерно 20% будут метастатическими [1]. Продолжающиеся споры о методах скрининга с определением простат-специфического антигена (ПСА), расширение доступа к новым методам визуализации и глобально стареющее население будут стимулировать увеличение частоты выявляемости метастатического гормоночувствительного рака простаты (мГЧРПЖ) [2–6]. В то же время достижения в области первичной гормональной или химиогормональной терапии привели к резкому изменению парадигмы лечения. В этой статье мы рассмотрим последние достижения в выборе лечения мужчин с недавно диагностированным мГЧРПЖ и влияние предшествующей терапии на последующую биологию заболевания. Варианты включают химиогормональную терапию, терапию, направленную на андрогенные рецепторы (АР), в дополнение к АДТ или, что реже, только АДТ. Выбор лечения должен основываться на рассмотрении клинических характеристик и характеристик заболевания, а также учете предпочтений пациента, территориальных ограничений и финансовых возможностей.

*Практические рекомендации по лечению пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы*

- Решение о назначении первой линии терапии при мГЧРПЖ требует рассмотрения всех доступных вариантов, включая АР-таргетную и химиотерапию, учета клинической картины и предпочтений пациента с целью подбора для каждого больного наиболее подходящего лечения.
- Химиогормональная терапия доцетакселом в сочетании с АДТ может быть эффективной у пациентов с мГЧРПЖ с высоким и низким объемом метастазов, но может быть наиболее эффективной у пациентов с первичным мГЧРПЖ, а не при рецидивирующем заболевании после локальной терапии.
- Терапия, направленная на андрогенную ось регуляции, эффективна у мужчин с мГЧРПЖ высокого и низкого риска, а вариантами лечения могут быть энзалутамид, апалутамид и абираптерон.
- При выборе первой линии терапии при метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы (мКРРПЖ) клиницисты должны учитывать лечение, используемое при мГЧРПЖ, и осуществлять выбор терапии, которая использует другой механизм действия, если начальное лечение включало АР-таргетную терапию.

## КАКИЕ ПАЦИЕНТЫ С МГЧРПЖ ДОЛЖНЫ ПОЛУЧАТЬ ХИМИОГОРМОНАЛЬНУЮ ТЕРАПИЮ В КАЧЕСТВЕ ПЕРВОЙ ЛИНИИ?

В течение более чем 15 лет доцетаксел используется при мКРРПЖ в качестве паллиативного средства и является стандартом лечения в первой и последующих линиях после АР-таргетной терапии [7, 8]. Раннее использование шести циклов доцетаксела каждые 3 нед. для пациентов, начинающих АДТ при мГЧРПЖ, также является стандартом терапии. Тем не менее целесообразность использования и оптимальный отбор пациентов для химиогормональной терапии остаются неясными из-за тонких различий в данных ключевых клинических испытаний и пробелов в нашем понимании биологии, лежащей в основе наблюдаемых преимуществ.

GETUG-AFU 15 было первым рандомизированным исследованием III фазы, в котором изучалось раннее использование доцетаксела в дополнение к АДТ. 385 пациентов с мГЧРПЖ были случайным образом отобраны для стандартной АДТ в сравнении с АДТ плюс максимум 9 циклов доцетаксела без преднизона или с преднизоном [9]. При медиане наблюдения в течение 50 мес. исследование было признано отрицательным для первичной конечной точки – общей выживаемости (ОВ): медиана составила 54,2 мес. в когорте АДТ и 58,9 мес. – в когорте АДТ + доцетаксел (отношение рисков [ОР] 1,01; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,75–1,36). Обновленные данные о выживаемости были представлены в абстрактной форме в 2015 г. с медианой наблюдения 82,9 мес. [10]. Отмечалась незначительная тенденция к повышению эффективности доцетаксела (медиана ОВ 46,5 против 60,9 мес.; ОР 0,9; 95% ДИ 0,7–1,2). При использовании критериев CHAARTED для определения объема опухоли, которая изучалась ретроспективно, польза от доцетаксела, по-видимому, была выше в подгруппе большого объема (48% от всей популяции исследования), но опять-таки не достигала статистической значимости.

В исследовании CHAARTED 790 пациентов с мГЧРПЖ были рандомизированы только для АДТ или АДТ + 6 циклов доцетаксела без использования кортикостероидов [11]. Терапию доцетакселом начинали в среднем через 5 нед. после АДТ, хотя разрешался интервал до 4 мес. Первичной конечной точкой исследования была ОВ с предполагаемой стратификацией пациентов по объему метастазов с целью выявления пациентов с плохим прогнозом [12]. Заболеванием с большим объемом поражения считалось состояние с наличием висцеральных метастазов и/или по меньшей мере четырех костных метастазов (причем по меньшей мере один за пределами позвоночника/таза), которое выявлялось у 2/3 исследуемой популяции. Обновленные результаты общей выживаемости для всей популяции пациентов после медианы наблюдения 53,7 мес. показали 47,2 мес. с АДТ и 57,6 мес. с АДТ + доцетаксел [ОР, 0,72; 95% ДИ, 0,59–0,89;  $p < 0,001$ ] [13]. Как и в первоначальном анализе, положительный эффект химиотерапии, по-видимому, был ограничен только у

пациентов с большим объемом метастазов, хотя следует отметить, что исследование не планировало предварительного анализа с учетом объема метастатического поражения. Комбинированный анализ с использованием данных CHAARTED и GETUG 15 снова подтвердил неоднородность ответа в зависимости от объема метастазов [14].

STAMPEDE – это продолжающееся многоэтапное, многостадийное британское исследование, в котором оценивается лечение пациентов с недавно диагностированным местнораспространенным или метастатическим раком предстательной железы. Первоначально сравнительное исследование включало пациентов, получавших АДТ, с или без шести циклов доцетаксела с применением преднизона, а также рандомизированное использование золедроновой кислоты [15]. Результаты для каждой группы лечения сравнивались только с контрольной группой, которая получала АДТ. Из 2 962 мужчин, включенных в исследование, у 61% был метастатический рак, а терапия доцетакселом была начата в среднем через 9 нед. после АДТ. Преимущество наблюдалось при использовании доцетаксела с медианой ОВ 71 мес. в группе «АДТ» и 81 мес. в группе «АДТ + доцетаксел» (ОР для доцетаксела 0,78; 95% ДИ 0,66–0,93;  $p = 0,005$ ). Обновленные данные общей выживаемости были опубликованы при медиане наблюдения 78,2 мес. Для 1 086 мужчин с мГЧРПЖ медиана ОВ составила 43,1 мес. с АДТ против 59,1 мес. с АДТ + доцетаксел [ОР, 0,81; 95% ДИ, 0,69–0,95;  $p = 0,009$ ] [16]. Ретроспективное распределение объема опухоли с использованием критерииев CHAARTED не позволило выявить неоднородность эффекта в зависимости от объема или локализации заболевания. Было выдвинуто предположение, что разница в эффекте в зависимости от объема метастазов может быть связана с различными долями мужчин с первичным или рецидивирующими мГЧРПЖ после предшествующей местной терапии в каждом из исследований. В исследовании STAMPEDE 95% пациентов с мГЧРПЖ имели первичное метастатическое заболевание во время скрининга, как и 83% пациентов в исследовании CHAARTED. Однако в малообъемной когорте CHAARTED и GETUG 15 была большая популяция пациентов, которые ранее проходили местную терапию предстательной железы, а также имели более длительную ОВ с одной АДТ [14]. Хотя эти различия предлагают двоякое повествование, формально эта гипотеза проверена не была. Характер локального лечения локализованного РПЖ может учитываться при назначении химиогормональной терапии, но по-прежнему не известно, насколько весомым этот фактор должен быть при принятии решения.

Общеизвестно, что добавление доцетаксела к АДТ несет определенные риски. При мКРРПЖ пациенты, получавшие лечение вне клинических исследований, испытывали большую токсичность и имели более короткую ОВ по сравнению с исследованием TAX 327, которое продемонстрировало преимущество в общей выживаемости [17]. В исследовании GETUG 15 были отмечены четыре случая смерти, связанные с лечением. Это побудило комитет по

мониторингу данных рекомендовать использование гранулоцитарного колониестимулирующего фактора для предотвращения нейтропении [9]. В исследовании STAMPEDE 14% пациентов, получавших доцетаксел, испытывали фебрильную нейтропению, а пять пациентов в группе «АДТ + доцетаксел + золедроновая кислота» с более высокой частотой тяжелой токсичности умерли от нейтропенического сепсиса [18]. В исследовании CHAARTED примерно у 6% пациентов, получавших доцетаксел, отмечалась фебрильная нейтропения, также была одна смерть, связанная с лечением [11]. Использование гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в качестве первичной профилактики вариативно у клиницистов, но рекомендуется для пациентов с высоким риском нейтропении [19]. В исследовании STAMPEDE последние данные о когортах пациентов, получавших доцетаксел или абиатерон в начале исследования, показали более низкое качество жизни у больных, получавших доцетаксел, эффект сохранялся в течение почти 12 мес. после рандомизации [20]. В ситуациях, когда существует несколько вариантов ранней терапии, понятно, что пациенты могут отложить химиотерапию, а с ней и токсичность до развития мКРРПЖ.

Хотя онкологическое сообщество было поглощено дискуссиями о прогнозирующем влиянии объема опухоли на химиогормональное лечение, предиктором для принятия решения может стать молекулярно-биологическая характеристика опухоли. Пациенты с быстропрогрессирующим РПЖ, скорее всего, выигрывают от эффективного эскалационного предварительного лечения и тщательного мониторинга. Некоторые пациенты, по-видимому, быстро прогрессируют до мКРРПЖ, даже несмотря на доцетаксел. Как в исследовании CHAARTED, так и в исследовании STAMPEDE, примерно у 10% пациентов прогрессирование происходит в течение 9 мес. после начала лечения. Представляется маловероятным, что измерение объема в статический момент времени с использованием традиционных методов визуализации и любого из существующих критериев останется оптимальным средством оценки при злокачественном новообразовании. Есть надежда, что трансляционные исследования помогут выявить популяцию пациентов, которая, скорее всего, получит пользу от лечения и позволит изучить механизмы, посредством которых использование доцетаксела путем нацеливания на клони, не являющиеся АР-чувствительными, не будет приводить к резистентности при последующем лечении.

У пациентов с мКРРПЖ, получающих доцетаксел, был описан ряд механизмов резистентности [21]. Трансляционные исследования также выявили циркулирующие цитокины и эпигенетические изменения, связанные с более слабым ответом и более короткой выживаемостью при лечении доцетакселом [22, 23]. Еще предстоит выяснить, будут ли эти факторы также способствовать устойчивости в условиях мГЧРПЖ, но вполне вероятно, что разные механизмы могут быть ответственны за раннюю врожденную резистентность и более позднее прогрессирование.

Мы очень мало знаем о гетерогенности пациентов и опухолей и как она влияет на течение рака у пациентов с мГЧРПЖ. Кинетика ПСА может быть полезным прогностическим маркером для мужчин, получающих АДТ, в отношении долгосрочной выживаемости, связанной с более длительным (время до надира > 6 мес.) и полным ответом по ПСА [надир ПСА < 0,2] [24]. Базовая метаболическая дисрегуляция и подтип рака также могут влиять на скорость развития мКРРПЖ [25–27]. Циркулирующие биомаркеры должны стать доминирующим направлением исследований в ближайшие годы. Так, корреляционное исследование, проведенное в рамках CHARTED, представленное на симпозиуме ASCO GU в феврале 2020 г., продемонстрировало, что наличие люминального подтипа В связано с худшей ОВ у пациентов, получивших АДТ, и имеет преимущество в выживаемости у пациентов в группе химиогормональной терапии. Наличие базального подтипа показывает отсутствие преимущества от добавления доцетаксела [28]. Пока не известно, можно ли изменить базовые характеристики риска или кинетику ПСА, добавив предварительное лечение, такое как доцетаксел. В настоящее время не существует набора согласованных прогностических факторов для выбора предварительного лечения, клиницисты должны принимать решение вместе со своими пациентами.

Основываясь на двух крупных исследованиях III фазы с положительной первичной конечной точкой «улучшение ОВ», экспертная группа на конференции APCCC пришла к выводу, что для мужчин с мГЧРПЖ раннее назначение доцетаксела является стандартом лечения, начатого с АДТ в течение 4 мес. с или без непрерывного приема стероидов [29]. При более глубоком понимании биологии опухоли мы сможем обосновать отбор пациентов, пересмотреть оптимальные сроки лечения доцетакселом и, возможно, даже рассмотреть снижение агрессивности терапии у некоторых пациентов и при необходимости интенсифицировать лечение других, используя дополнительную системную противоопухолевую терапию.

## КАКИЕ ПАЦИЕНТЫ С мГЧРПЖ ДОЛЖНЫ ПОЛУЧАТЬ АР-ТАРГЕТНУЮ ТЕРАПИЮ В ПЕРВУЮ ЛИНИЮ?

Широко распространено мнение, что подавление тестостерона только с помощью АДТ больше не является стандартом лечения для большинства пациентов с мГЧРПЖ [30, 31]. АДТ была объединена с рядом методов лечения, включая доцетаксел, абираптерон, энзалутамид и апалутамид. Существует небольшое количество прямых сравнительных исследований по выбору конкретного агента для АР-блокады (АРБ), комбинированной с АДТ, но установленных прогностических биомаркеров, которыми можно было бы руководствоваться при выборе лечения, нет. Клиницисты при выборе комбинированного режима должны учитывать особенности бремени опухоли, сопутствующие заболевания пациентов и сопутствующие препараты, доступность лекарств и предпочтения пациентов.

В двух исследованиях III фазы было показано преимущество лечения абираптероном при мГЧРПЖ с высо-

ким риском (в исследовании LATITUDE), а также у более широкой популяции (в исследовании STAMPEDE) [18, 32]. В LATITUDE были включены только пациенты, которые соответствовали двум из трех критериев, указывающих на болезнь высокого риска: показатель Глисона ≥ 8, наличие как минимум трех метастазов при остеосцинтиграфии и наличие измеримых висцеральных поражений. В обоих исследованиях использовалась более низкая доза преднизона, чем в исследованиях при мКРРПЖ, чтобы уменьшить влияние токсичности, связанной со стероидами. В LATITUDE ОВ была статистически значимо выше в группе, получавшей абираптерон, чем в группе плацебо [медиана ОВ в 34,7 мес. не достигнута; ОР 0,62; 95% ДИ 0,51–0,76;  $p < 0,001$ ] [32]. В исследовании STAMPEDE также было продемонстрировано снижение риска смерти в группе, получавшей абираптерон по сравнению с только АДТ [ОР 0,63; 95% CI, 0,52–0,76] [18]. Преимущество, однако, не ограничивалось только теми, кто имел метастатическую болезнь или признаки высокого риска, т. к. в STAMPEDE также включались пациенты с неметастатическим РПЖ. Кроме того, вторичные исходы, такие как скелетные события (измеренные в STAMPEDE и LATITUDE) и прогрессирование по боли (LATITUDE), были статистически значимо улучшены по сравнению с контролем [18, 32].

Исследования ENZAMET и ARCHES, представленные в 2019 г., показали высокую эффективность энзалутамида в первой линии при мГЧРПЖ [33, 34]. Поскольку эти исследования проводились после представления данных исследований CHARTED и STAMPEDE, предварительно доцетаксел был получен меньшинством пациентов в обоих случаях. ENZAMET было уникальным среди исследований АРБ, т. к. контрольная группа получала нестероидные антиандрогены в сочетании с АДТ, а не только одну АДТ. В исследовании ENZAMET была достигнута первичная конечная точка ОВ [ОР 0,67; 95% ДИ, 0,52–0,86] [33]. В исследовании ARCHES использовалась комбинированная первичная конечная точка «радиографическая выживаемость без прогрессирования (рВБП) или смерти», которая была достигнута (ОР 0,39; 95% ДИ, 0,30–0,50;  $p < 0,001$ ) в пользу энзалутамида [35]. Преимущество в выживаемости было продемонстрировано во всех заранее определенных группах, включая тех пациентов, которые ранее получали терапию доцетакселом.

Апалутамид был протестирован в исследовании TITAN с использованием двойных первичных конечных точек – рВБП и ОВ [36, 37]. Примечательно, что исследование TITAN было остановлено при первом промежуточном анализе после того, как он продемонстрировал соответствие заданным критериям эффективности. Отношение рисков для рВБП составило 0,48 (95% ДИ, 0,39–0,60;  $p < 0,001$ ), а для ОВ – 0,67 (95% ДИ, 0,51–0,89;  $p = 0,005$ ). Дополнительные данные, представленные на симпозиуме ASCO GU в 2020 г., подтвердили, что предварительное лечение апалутамидом приводило к улучшению выживаемости от исходного уровня до второго прогрессирования, независимо от выбора лечения с последующим АРБ или доцетакселом [38].

Объем заболевания, опухолевая нагрузка (кости, мягкие ткани или висцеральные органы) и первичный/рецидивирующий метастатический статус являются ключевыми факторами для принятия решения о выборе режима терапии. Несмотря на отсутствие подтверждающих данных, многие клиницисты предпочитают химиогормональную терапию для пациентов с поражением внутренних органов, что частично подтверждается данными о преимуществах у пациентов с высоким уровнем заболевания в исследовании CHAARTED [39]. Для многих пациентов, которые отказываются от химиотерапии или считаются неподходящими для нее из-за возраста, сопутствующих заболеваний или риска токсичности, предпочтительной является стратегия интенсификации, основанная на АР-мишениях. Клиницисты и пациенты должны рассматривать другие потенциальные токсические эффекты, в т. ч. финансовую токсичность, которая связана с длительным ежедневным приемом дорогостоящих пероральных АР-тартгетных препаратов.

Хотя некоторые побочные эффекты являются общими для всех препаратов АРБ, используемых для лечения мГЧРПЖ, существуют некоторые уникальные эффекты, которые могут влиять на выбор лечения. Например, аби-ратерон должен назначаться в сочетании с преднизоном, чтобы избежать токсичности, связанной с избыточной минералокортикоидной активностью, тогда как другие АР-агенты назначаются без стероидов. Как энзалутамид, так и апалутамид связан с повышенным риском падений (3,7 и 7,4% соответственно) и переломов (6,5 и 6,3% соответственно) по сравнению с только АДТ [35, 37]. Апалутамид был связан с сыпью у 27% и с гипотиреозом у 6,5% пациентов, тогда как энзалутамид был связан с судорогами у 0,3% пациентов [35, 37]. Эти токсичности могут негативно влиять на конкретные сопутствующие заболевания или характеристики пациента. К ним относятся диабет (возможно, следует избегать лечения, которое требует сопутствующих кортикоидов), падения в прошлом или проблемы с балансом (возможно, следует избегать назначения апалутамида и энзалутамида), предрасположенность к судорогам (следует избегать приема энзалутамида), заболевание печени (следует избегать аби-ратерона) и сердечно-сосудистые заболевания (избегать аби-ратерона). В популяционном исследовании мужчин с мКРПЖ, получавших аби-ратерон или энзалутамид, у пациентов с множественными сердечно-сосудистыми сопутствующими заболеваниями была повышенная кратковременная смертность по сравнению с пациентами без сердечно-сосудистых заболеваний [40]. В рандомизированном исследовании II фазы при мКРПЖ у мужчин в возрасте 75 лет и старше отмечено худшее физическое и функциональное самочувствие во время лечения энзалутамидом, но не аби-ратероном [41]. Другие факторы неэффективного лечения, которые могут повлиять на качество жизни и способствовать принятию решений, все еще находятся в стадии определения.

Понимание предпочтений пациента и его семьи, а также проблем, с которыми они сталкиваются при определенной терапии, является важной частью выбора методов

лечения при мГЧРПЖ. АР-тартгетные агенты назначаются при мГЧРПЖ на длительный период, часто превышающий 2 года, и пациенты должны быть готовы продолжать ежедневное пероральное лечение. Это может быть проблемой для мужчин с когнитивными нарушениями, с напряженным личным или профессиональным графиком или тех, кто сталкивается с финансовой или другими социально-экономическими проблемами. Финансовая токсичность представляет собой сложную и недостаточно изученную проблему, которая должна рассматриваться как неблагоприятное воздействие и включаться в общее обсуждение с пациентами при принятии решения [42].

При выборе системной терапии врачи могут также рассмотреть вопрос о дополнительных локальных методах лечения некоторых пациентов. Одно из преимуществ лечения АР-тартгетными препаратами заключается в том, что, по данным исследования STAMPEDE, дополнительное лечение может продолжаться одновременно, например, с облучением первичной опухоли у мужчин с низкой опухолевой нагрузкой<sup>1</sup>. Хотя возможна последовательная терапия (18% из тех, кто был включен в STAMPEDE в группу Н, получали доцетаксел до лучевой терапии), это может увеличивать частоту посещений клиники и продлить токсичность, связанную с лечением. Независимо от того, продолжают ли пациенты химиогормональную или АР-тартгетную терапию, больных с мГЧРПЖ также следует поощрять к участию в клинических исследованиях с локальной терапией, включая исследование SWOG 1802, в котором пациенты получают системную терапию в течение 6 мес. перед рандомизацией перед простатэктомией или продолжение мониторинга [43].

Несмотря на темпы изменений при лечении мГЧРПЖ, результаты прямых сравнительных исследований по оценке одобренных агентов для мГЧРПЖ пока отсутствуют. Результаты анализа подгрупп (некоторые заранее спланированы и заранее заданы в различных исследованиях) могут вызывать гипотезы, но не считаются окончательными [44]. Текущие исследования биомаркеров, проспективные сравнительные испытания и различные мета-анализы могут помочь устранить некоторые из оставшихся клинических пробелов для мГЧРПЖ и поддержать в принятии решения при выборе между химиогормональной и АР-тартгетной терапией.

## ВАРИАНТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПОСЛЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ МГЧРПЖ

Быстрые изменения в лечении мГЧРПЖ в первой линии с учетом данных исследований CHAARTED, STAMPEDE, LATITUDE, TITAN, ARCHES и ENZAMET создали новую парадигму лечения [10, 11, 32, 34–36]. Хотя резкое увеличение числа терапевтических комбинаций внушает оптимизм, остаются вопросы относительно последующих линий терапии у пациентов с развивающейся кастрационной резистентностью после прогрессирования на этих агентах

<sup>1</sup> NCT03678025. Standard Systemic Therapy With or Without Definitive Treatment in Treating Participants With Metastatic Prostate Cancer. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03678025>.

в условиях мГЧРПЖ. Выбор должен включать рассмотрение лечения, используемого при мГЧРПЖ, клинические характеристики пациента, функциональный статус, локализацию метастатических очагов, степень бремени симптомов и предпочтения пациента. Принятие решений в будущем, вероятно, будет включать рассмотрение врожденной и соматической генетической информации и в конечном счете будет основано на нескольких ключевых исследованиях, которые в настоящее время проводятся при мКРРПЖ.

## ЧТО НАЗНАЧИТЬ ПОСЛЕ АР-ТАРГЕТНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ РАЗВИТИИ МКРРПЖ?

Для пациентов с мГЧРПЖ, которые получали комбинированное лечение «АДТ + АР-таргетный препарат (апалутамид, энзалутамид или абираптерон)», использование варианта терапии с четким механизмом действия обычно является предпочтительным. Многочисленные исследования показали ограниченный ответ на второй АР-таргетный агент после прогрессирования на АРБ-терапии при мКРРПЖ, хотя эти данные не учитывали мужчин с начальным лечением при мГЧРПЖ [45, 46]. В исследовании II фазы PLATO оценивались пациенты с мКРРПЖ, у которых отмечалось ПСА-прогрессирование после лечения энзалутамидом. Пациенты получали абираптерон и преднизон, с или без продолжения лечения энзалутамидом. Результаты терапии были неудовлетворительными в обеих группах: медиана ВБП составляла 5,7 мес. в комбинированной группе против 5,6 мес. в последовательной группе (ОР 0,83; 95% ДИ 0,61–1,12;  $p = 0,22$ ), а коэффициент ответа – 0% против 5% при одном агенте и комбинированной терапии соответственно [47]. В рандомизированном исследовании II фазы 202 пациента с мКРРПЖ получали абираптерон с последующим переходом на энзалутамид при ПСА-прогрессировании (группа А) или энзалутамид с последующим переходом на абираптерон (группа В), сравнивали ответ по ПСА и ПСА-прогрессированию на первой и второй линиях терапии [48]. Исследование показало разницу в ответе по ПСА на второй АР-таргетный агент с 50%-ным или более снижением ПСА с частотой 34% против 4% ( $p < 0,001$ ) для групп А и В соответственно, но незначительной разницей ВБП по ПСА на второй линии терапии, она составила 2,7 против 1,3 мес. соответственно (ОР 0,38; 95% ДИ 0,26–0,56).

В многоцентровом исследовании третьей линии CARD участвовали пациенты с мКРРПЖ, ранее получавшие доцетаксел и препарат, направленный на АР (абираптерон или энзалутамид). Пациенты случайным образом были выбраны для лечения другим АР-таргетным препаратом в сравнении с кабазитакселом. Кабазитаксел ассоциировался со снижением смертности на 36% по сравнению с альтернативным АР-таргетным препаратом [ОР 0,64;  $p = 0,0078$ ] [49]. Примечательно, что при химиотерапии нежелательные явления не были существенно выше, чем при АР-таргетной терапии, у 56,3% против 52,4% пациентов отмечались побочные эффекты по меньшей мере 3-й степени в группе кабазитаксела и АР-таргетной терапии соответственно.

Учитывая эти данные, свидетельствующие о плохом ответе на второй АР-таргетный агент при мКРРПЖ, лечение пациентов с мКРРПЖ, которые ранее получали АРБ, должно быть направлено на изменение механизма действия, а не на выбор второго АР-таргетного агента. Поэтому варианты терапии для таких пациентов включают доцетаксел, радий-223 или участие в клинических исследованиях.

## ЧТО НАЗНАЧИТЬ ПОСЛЕ ДОЦЕТАКСЕЛА ПРИ РАЗВИТИИ МКРРПЖ?

Варианты лечения отличаются у пациентов, которые получали химиогормональную терапию (АДТ + доцетаксел) при мГЧРПЖ. Для больных, получавших доцетаксел, также можно рассмотреть стратегию смены механизма действия препаратов, но также доказано, что и химиотерапия кабазитакселом эффективна при лечении мКРРПЖ у пациентов с прогрессированием заболевания после доцетаксела [50]. Следовательно, лечение мКРРПЖ после химиогормональной терапии (АДТ + доцетаксел) может включать кабазитаксел, АР-таргетную терапию (энзалутамид или абираптерон), радий-223 или лечение в клиническом исследовании. Кроме того, для пациентов, у которых после первоначальной терапии доцетакселом, используемым при мГЧРПЖ, был длительный период контроля заболевания ( $\geq 12$ –18 мес.), может рассматриваться повторное лечение доцетакселом, хотя нет никаких проспективных рандомизированных данных, определяющих частоту ответа или другие конкретные результаты для этих пациентов.

Энзалутамид и абираптерон в настоящее время являются единственными АР-таргетными препаратами, которые одобрены в условиях до и после химиотерапии у пациентов с мГЧРПЖ [51–55]. Они могут использоваться у больных, получающих только АДТ или химиогормональную терапию при мГЧРПЖ. Энзалутамид ассоциировался с улучшением ОВ по сравнению с АДТ плюс плацебо в условиях первой линии терапии при мКРРПЖ [ОР 0,71; 95% ДИ 0,6–0,81;  $p < 0,001$ ] [52, 53]. У пациентов с прогрессированием заболевания после лечения доцетакселом энзалутамид ассоциировался с улучшенной ОВ по сравнению с АДТ плюс плацебо [ОР 0,63; 95% ДИ 0,53–0,75;  $p < 0,001$ ] [54]. Использование абираптерона было связано с улучшенной ОВ по сравнению с АДТ плюс плацебо при мКРРПЖ до лечения доцетакселом (ОР 0,81; 95% ДИ 0,7–0,93;  $p = 0,0033$ ). Улучшение выживаемости также было продемонстрировано с применением абираптерона в условиях постхимиотерапии [ОР 0,65; 95% ДИ 0,54–0,77;  $p < 0,001$ ] [55]. Ни одно прямое сравнение не показало превосходства для отдельных вариантов или последовательностей лечения в условиях кастрационной резистентности. Таким образом, выбор агента предполагает тщательный, совместный с пациентами и лицами, обеспечивающими уход, процесс принятия решений.

Несмотря на то что все реже пациенты с мГЧРПЖ получают только АДТ, они нуждаются в усилении лечения, когда у них развивается прогрессирование до развития

кастрационной резистентности. К счастью, имеется достаточно данных исследований III фазы, чтобы подтвердить выбор терапии для этих пациентов. В этом случае врачи должны учитывать состояние пациента, сопутствующие заболевания, личные предпочтения и возможные ограничения для получения или безопасного приема комбинированной с АДТ терапии.

## ВАЖНОСТЬ СОВМЕСТНОГО ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ

При выборе вариантов терапии врачи должны учитывать как клинические факторы, так и предпочтения пациентов, которым предстоит лечение мКРРПЖ в первой линии. Клинические факторы, которые могут быть важными, включают скорость и тип прогрессирования заболевания. Например, ПСА-прогрессирование, которое непропорционально мало для объема заболевания, или прогрессирование преимущественно с метастазами в печени может побудить к биопсии метастатического очага, чтобы гарантировать то, что у пациента не развивается нейроэндокринная дифференцировка опухоли или АР-независимый фенотип. При прогрессировании заболевания, которое связано с мелкоклеточной дифференцировкой опухоли, лучше всего назначать комбинацию химиопрепараторов (платина + этопозид), а не стандартное лечение мКРРПЖ, хотя существует мало официальных доказательств в поддержку этого подхода. Пациенты с прогрессирующими метастазами в кости и выраженным симптомами, в дополнение к изменению системной терапии мКРРПЖ в первой линии, могут «выиграть» при рас-

смотрении вопроса о паллиативном облучении, поддерживающем лечение костно-целевыми препаратами и консультации со службами паллиативной помощи. Кроме того, врачи должны обсуждать существующие варианты лечения с пациентами для поддержки общего процесса принятия решений.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С увеличением числа вариантов лечения мГЧРПЖ первостепенное значение имеет понимание преимуществ и рисков каждого вида потенциальной терапии, чтобы оптимизировать лечение наших пациентов. Независимо от того, какое лечение выбрано, критическое обсуждение с пациентами и их близкими играет решающую роль. Важно учитывать не только потенциальную токсичность, но и материально-технические, финансовые барьеры, связанные с лечением. Кроме того, должны быть реалистичными ожидания относительно ответов на лечение, продолжительность которых может быть ограничена несколькими месяцами, например у мужчин с высокоагgressивным заболеванием. Наконец, всегда, когда это возможно, лечение в контексте клинического исследования предпочтительнее, т. к. мы можем получить дополнительные данные, важные для поддержания решения о терапии и понимания того, как лучше вести пациента.



Поступила / Received 15.09.2020

Поступила после рецензирования / Revised 11.10.2020

Принята в печать / Accepted 19.10.2020

## Список литературы

- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7–30. doi: 10.3322/caac.21590.
- Herlemann A., Washington S.L., Cooperberg M.R. Health care delivery for metastatic hormone-sensitive prostate cancer across the globe. *Eur Urol Focus.* 2019;5(2):155–158. doi: 10.1016/j.euf.2018.12.003.
- Гафанов Р.А. Гормональная и химиотерапия у больных гормоначувствительным раком предстательной железы. *Онкология.* 2016;12(1):63–68. doi: 10.17650/1726-9776-2016-12-1-63-68.
- Павлов А.Ю., Гафанов Р.А., Цыбульский А.Д., Фастовец С.В., Кравцов И.Б. Современная стратегия лекарственной терапии метастатического и кастрационно-резистентного рака предстательной железы. *РМЖ.* 2016;(8):476–479. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/urologiya/Sovremennaya\\_strategiya\\_lekarstvennoy\\_terapii\\_metastaticheskogo\\_i\\_kastracionno-rezistentnogo\\_raka\\_predstatelynoy\\_ghelezy](https://www.rmj.ru/articles/urologiya/Sovremennaya_strategiya_lekarstvennoy_terapii_metastaticheskogo_i_kastracionno-rezistentnogo_raka_predstatelynoy_ghelezy).
- Гафанов Р.А., Дзидзария А.Г., Кравцов И.Б., Фастовец С.В. Метастатический гормоначувствительный рак предстательной железы: практические рекомендации и оптимизация выбора терапии. *Онкология.* 2018;14(4):139–149. doi: 10.17650/1726-9776-2018-14-139–149.
- Харченко В.П., Каприн А.Д., Гафанов Р.А., Костин А.А. Гормонрезистентный рак предстательной железы. Возможности лечения. *Андрология и генитальная хирургия.* 2001;2(4):8–12.
- Харченко В.П., Каприн А.Д., Гафанов Р.А., Костин А.А., Подшивалов А.В. Химиотерапия гормонрезистентного рака простаты. В: *Тезисы I конгресса профессиональной ассоциации андрологов России.* Кисловодск; 2001. С. 35–36.
- Lee D.J., Mallin K., Graves A.J., Chang S.S., Penson D.F., Resnick M.J., Barocas D.A. Recent changes in prostate cancer screening practices and epidemiology. *J Urol.* 2017;198(6):1230–1240. doi: 10.1016/j.juro.2017.05.074.
- Gravis G., Fizazi K., Joly F., Oudard S., Priou F., Esterri 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.
- Gravis G., Boher J.M., Joly F., Soulié M., Laurence Albiges L., Priou F. et al. 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(2):256–262. doi: 10.1016/j.euro.2015.11.005.
- 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(8):737–746. doi: 10.1056/NEJMoa1503747.
- Eisenberger M., Crawford E., Wolf M., Blumenstein B., McLeod D., Benson R. et al. Prognostic factors in stage D2 prostate cancer; important implications for future trials: results of a cooperative intergroup study (INT.0036). The National Cancer Institute Intergroup Study #0036. *Semin Oncol.* 1994;21(5):613–619. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7939752/>
- Kyriakopoulos C.E., Chen Y.H., Carducci M., 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(11):1080–1087. doi: 10.1200/JCO.2017.75.3657.
- Gravis G., Boher J.M., Chen Y.H., Liu G., Fizazi K., Carducci M.A. et al. Burden of metastatic castrate naïve prostate cancer patients, to identify men more likely to benefit from early docetaxel: further analyses of CHARTED and GETUG-AFU15 studies. *Eur Urol.* 2018;73(6):847–855. doi: 10.1016/j.euro.2018.02.001.
- James N.D., Sydes M.R., Clarke N.W., Mason M.D., Dearnaley D.P., Spears M.R. et al. 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(10024):1163–1177. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5.
- Clarke N., Ali A., Ingleby F.C., Hoyle A., Amos C.L., Attard G. et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial. *Ann Oncol.* 2019;30(12):1992–2003. doi: 10.1093/annonc/mdz396.
- Templeton A.J., Vera-Badillo F.E., Wang L., Attalla M., De Gouveia P., Leibowitz-Amit R. et al. Translating clinical trials to clinical practice: outcomes of men with metastatic castration resistant prostate cancer treated with docetaxel and prednisone in and out of clinical trials. *Ann Oncol.* 2013;24(12):2972–2977. doi: 10.1093/annonc/mdt397.

18. James N.D., de Bono J.S., Spears M.R., Clarke N.W., Mason M.D., Dearnaley D.P. et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med.* 2017;377(4):338–351. doi: 10.1056/NEJMoa1702900.
19. Becker P.S., Griffiths E.A., Alwan L.M., Bachiashvili K., Brown A., Cool R. et al. NCCN guidelines insights: hematopoietic growth factors, version 1.2020. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020;18(1):12–22. doi: 10.6004/jnccn.2020.0002.
20. Rush H., Cook A.D., Brawley C.D., Murphy L., Macnair A., Millman R. et al. Comparative quality of life in patients randomized contemporaneously to docetaxel or abiraterone in the STAMPEDE trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(6S). doi: 10.1200/JCO.2020.38.6\_suppl.14.
21. Bumbaca B., Li W. Taxane resistance in castration-resistant prostate cancer: mechanisms and therapeutic strategies. *Acta Pharm Sin B.* 2018;8(4):518–529. doi: 10.1016/j.apbs.2018.04.007.
22. Mahon K.L., Qu W., Lin H.M., Spielman C., Cain D., Jacobs C. et al. Serum free methylated glutathione S-transferase 1 DNA levels, survival, and response to docetaxel in metastatic, castration-resistant prostate cancer: post hoc analyses of data from a phase 3 trial. *Eur Urol.* 2019;76(3):306–312. doi: 10.1016/j.eururo.2018.11.001.
23. Mahon K., Lin H., Lee-Ng M., Cain D., Jacobs C., Stockler M. et al. Clinical validation of circulating cytokines as markers of prognosis and response to docetaxel in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(7S). doi: 10.1200/JCO.2019.37.7\_suppl.230.
24. Choueiri T.K., Xie W., D'Amico A.V., Ross R.W., Hu J.C., Pomerantz M. et al. Time to prostate-specific antigen nadir independently predicts overall survival in patients who have metastatic hormone-sensitive prostate cancer treated with androgen-deprivation therapy. *Cancer.* 2009;115(5):981–987. doi: 10.1002/cncr.24064.
25. Flanagan J., Kathryn Gray P., Hahn N., Hayes J., Myers L.J., Carney-Doebbeling C., Sweeney C.J. Presence of the metabolic syndrome is associated with shorter time to castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol.* 2011;22(4):801–807. doi: 10.1093/annonc/mdq443.
26. Sharma J., Gray K.P., Evan C., Nakabayashi M., Fichorova R., Rider J. et al. Elevated insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) in men with metastatic prostate cancer starting androgen deprivation therapy (ADT) is associated with shorter time to castration resistance and overall survival. *Prostate.* 2014;74(3):225–234. doi: 10.1002/pros.22744.
27. Zhao S.G., Laura Chang S.L., Erhui N., Yu M., Lehrer J., Alshalalfa M. et al. Associations of luminal and basal subtyping of prostate cancer with prognosis and response to androgen deprivation therapy. *JAMA Oncol.* 2017;3(12):1663–1672. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0751.
28. Hamid A., Wang X.V., Chen Y.H., Feng F.Y., Benjamin Den R., Attard G. et al. Luminal B subtype as a predictive biomarker of docetaxel benefit for newly diagnosed metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC): a correlative study of E3805 CHARTED. *J Clin Oncol.* 2020;38(6S):160–162. doi: 10.1200/JCO.2020.38.6\_suppl.162.
29. Gillessen S., Attard G., Beer T.M., Beltran H., Bossi A., Bristow R. et al. Management of patients with advanced prostate cancer: the Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017. *Eur Urol.* 2018;73(2):178–211. doi: 10.1016/j.eururo.2017.06.002.
30. Mohler J.L., Antonarakis E.S., Armstrong A.J., D'Amico A.V., Davis B.J., Dorff T. et al. Prostate cancer, version 2.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17(5):479–505. doi: 10.6004/jnccn.2019.0023.
31. Heidenereich A., Bastian P.J., Bellmunt J., Bolla M., Joniau S., van der Kwast T. et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2014;65(2):467–479. doi: 10.1016/j.eururo.2013.11.002.
32. Fizazi K., Tran N., Fein L., Matsubara N., Rodriguez-Antolin A., Alekseev B.Y. et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(4):352–360. doi: 10.1056/NEJMoa1704174.
33. Davis I.D., Martin A.J., Stockler M.R., Begbie S., Chi K.N., Chowdhury S. et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(2):121–131. doi: 10.1056/NEJMoa1903835.
34. Armstrong A., Szmulewitz R., Petrylak D., Villers A., Azad A., Alcaraz A. et al. Phase III study of androgen deprivation therapy (ADT) with enzalutamide (ENZA) or placebo (PBO) in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC): the ARCHES trial. *J Clin Oncol.* 2019;37(7):687. doi: 10.1200/JCO.2019.37.7\_suppl.687.
35. Chi K.N., Agarwal N., Bjartell A., Chung B.H., Pereira de Santana Gomes A.J., Given G. et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(1):13–24. doi: 10.1056/NEJMoa1903307.
36. Armstrong A.J., Szmulewitz R.Z., Petrylak D.P., Holzbeierlein J., Villers A., Azad A. et al. ARCHES: a randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(32):2974–2986. doi: 10.1200/JCO.19.00799.
37. Agarwal N., Chowdhury S., Bjartell A., Chung B., Gomes A., Given R. et al. Time to second progression (PFS2) in patients (pts) from TITAN with met-
- astatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) by first subsequent therapy (hormonal vs. taxane). *J Clin Oncol.* 2020;38(6 Suppl):82–89. doi: 10.1200/JCO.2020.38.6\_suppl.82.
38. Gillessen S., Attard G., Beer T.M., Beltran H., Bjartell A., Bossi A. et al. Management of patients with advanced prostate cancer: report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2019. *Eur Urol.* 2020;77(4):508–547. doi: 10.1016/j.eururo.2020.01.012.
39. Lu-Yao G., Nikita N., Keith S.W., Nightingale G., Gandhi K., Hegarty S.E. et al. Mortality and hospitalization risk following oral androgen signaling inhibitors among men with advanced prostate cancer by pre-existing cardiovascular comorbidities. *Eur Urol.* 2020;77(2):158–166. doi: 10.1016/j.eururo.2019.07.031.
40. Khalaf D.J., Sunderland K., Eigl B.J., Kollmannsberger C.K., Ivanov N., Finch D.L. et al. Health-related quality of life for abiraterone plus prednisone versus enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: results from a phase II randomized trial. *Eur Urol.* 2019;75(6):940–947. doi: 10.1016/j.eururo.2018.12.015.
41. Penson D.F. *Keynote: Financial toxicity and quality of life: understanding and improving patient-centered outcomes in genitourinary malignancies.* Available at: <https://meetinglibrary.asco.org/record/180842/video>.
42. Parker C., James N., Brawley C., Clarke N., Hoyle A., Ali A. et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018;392(10162):2353–2366. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32486-3.
43. Halabi S. *Subgroup analysis in clinical trials.* Paper presented at: Advanced Prostate Cancer Consensus Conference; August 2019; Basel, Switzerland. Available at: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/apccc-2019/114634-apccc-2019-subgroup-analysis-of-mcrpc-trials.html>.
44. Attard G., Borre M., Gurney H., Loriot Y., Andresen-Daniil C., Kalleda R. et al. Abiraterone alone or in combination with enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer with rising prostate-specific antigen during enzalutamide treatment. *J Clin Oncol.* 2018;36(25):2639–2646. doi: 10.1200/JCO.2018.77.9827.
45. Khalaf D., Annala M., Finch D.L., Oja C.D., Vergidis J., Zulfiqar M. et al. Phase 2 randomized cross-over trial of abiraterone + prednisone (ABI+P) vs enzalutamide (ENZ) for patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCPRC): results for 2nd-line therapy. *J Clin Oncol.* 2018;36(15S):5015. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15\_suppl.5015.
46. Smith M.R., Saad F., Rathkopf D.E., Mulders P.F.A., de Bono J.S., Small E.J. et al. Clinical outcomes from androgen signaling-directed therapy after treatment with abiraterone acetate and prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: post hoc analysis of COU-AA-302. *Eur Urol.* 2017;72(1):10–13. doi: 10.1016/j.eururo.2017.03.007.
47. Zhang T., Dhawan M.S., Healy P., George D.J., Harrison M.R., Oldan J. et al. Exploring the clinical benefit of docetaxel or enzalutamide after disease progression during abiraterone acetate and prednisone treatment in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 2015;13(4):392–399. doi: 10.1016/j.clgc.2015.01.004.
48. Azad A.A., Eigl B.J., Murray R.N., Kollmannsberger C., Chi K.N. Efficacy of enzalutamide following abiraterone acetate in chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *Eur Urol.* 2015;67(1):23–29. doi: 10.1016/j.eururo.2014.06.045.
49. de Wit R., de Bono J., Sternberg C.N., Fizazi K., Tombal B., Wülfing C. et al. Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(26):2506–2518. doi: 10.1056/NEJMoa1911206.
50. de Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M., Hansen S., Machiels J.P., Kocak I. 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.
51. 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.
52. Алексеев Б.Я., Матвеев В.Б., Русаков И.Г., Волкова М.И., Калякин О.Б., Болотина Л.В. и др. Резолюция по итогам Совещания экспертов по лечению кастрационно-резистентного рака предстательной железы. *Онкоурология.* 2016;12(3):109–110. doi: 10.17650/1726-9776-2016-12-3-109-110.
53. Scher H.I., Fizazi K., Saad F., Taplin M.E., Sternberg C.N., Miller K. et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012;367(13):1187–1197. doi: 10.1056/NEJMoa1207506.
54. de Bono J.S., Logothetis C.J., Molina A., Fizazi K., North S., Chu L. et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011;364(21):1995–2005. doi: 10.1056/NEJMoa1014618.
55. Ryan C.J., Smith M.R., Fizazi K., Saad F., Mulders P.F., Sternberg C.N. et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):152–160. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71205-7.

## References

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7–30. doi: 10.3322/caac.21590.
2. Herlemann A., Washington S.L., Cooperberg M.R. Health care delivery for metastatic hormone-sensitive prostate cancer across the globe. *Eur Urol Focus.* 2019;5(2):155–158. doi: 10.1016/j.euf.2018.12.003.
3. Gafanov R.A. Hormonal therapy and chemotherapy in patients with hormone-sensitive prostate cancer. *Onkurologiya = Cancer Urology.* 2016;12(1):63–68. (In Russ.) doi: 10.17650/1726-9776-2016-12-1-63-68.
4. Pavlov A.Yu., Gafanov R.A., Tsybul'skiy A.D., Fastovets S.V., Kravtsov I.B. Modern strategy of drug therapy for metastatic and castrate-resistant prostate cancer. *RMZh = RMJ.* 2016;8(4):476–479. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/urologiya/Sovremennaya\\_strategiya\\_lekarstvennoy\\_terapii\\_metastaticheskogo\\_i\\_kastracionno-rezistentnogo\\_raka\\_prestataleyo\\_ghelezy](https://www.rmj.ru/articles/urologiya/Sovremennaya_strategiya_lekarstvennoy_terapii_metastaticheskogo_i_kastracionno-rezistentnogo_raka_prestataleyo_ghelezy).
5. Gafanov R.A., Dzidzarina A.G., Kravtsov I.B., Fastovets S.V. Metastatic hormone-sensitive prostate cancer: Practical guidelines and optimization of therapy selection. *Onkurologiya = Cancer Urology.* 2018;14(4):139–149. (In Russ.) doi: 10.17650/1726-9776-2018-14-4-139-149.
6. Kharchenko V.P., Kaprin A.D., Gafanov R.A., Kostin A.A. Hormone-resistant prostate cancer. Treatment options. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery.* 2001;24(8):8–12. (In Russ.)
7. Kharchenko V.P., Kaprin A.D., Gafanov R.A., Kostin A.A., Podshivalov A.V. Chemotherapy for hormone-resistant prostate cancer. In: *Abstracts of the 1st Congress of the Professional Association of Andrologists of Russia.* Kislovodsk; 2001, pp. 35–36. (In Russ.)
8. Lee D.J., Mallin K., Graves A.J., Chang S.S., Penson D.F., Resnick M.J., Barocas D.A. Recent changes in prostate cancer screening practices and epidemiology. *J Urol.* 2017;198(6):1230–1240. doi: 10.1016/j.juro.2017.05.074.
9. Gravis G., Fizazi K., Joly F., Oudard S., Priou F., Esterri B. et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(2):149–158. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70560-0.
10. Gravis G., Boher J.M., Joly F., Soulié M., Laurence Albiges L., Priou F. et al. 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(2):256–262. doi: 10.1016/j.euro.2015.11.005.
11. 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(8):737–746. doi: 10.1056/NEJMoa1503747.
12. Eisenberger M., Crawford E., Wolf M., Blumenstein B., McLeod D., Benson R. et al. Prognostic factors in stage D2 prostate cancer; important implications for future trials: results of a cooperative intergroup study (INT.0036). The National Cancer Institute Intergroup Study #0036. *Semin Oncol.* 1994;21(5):613–619. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7939752>.
13. Kyriakopoulos C.E., Chen Y.H., Carducci M., 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(11):1080–1087. doi: 10.1200/JCO.2017.75.3657.
14. Gravis G., Boher J.M., Chen Y.H., Liu G., Fizazi K., Carducci M.A. 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;73(6):847–855. doi: 10.1016/j.euro.2018.02.001.
15. James N.D., Sydes M.R., Clarke N.W., Mason M.D., Dearnaley D.P., Spears M.R. et al. 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(10024):1163–1177. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5.
16. Clarke N., Ali A., Ingleby F.C., Hoyle A., Amos C.L., Attard G. et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial. *Ann Oncol.* 2019;30(12):1992–2003. doi: 10.1093/annonc/mdz396.
17. Templeton A.J., Vera-Badillo F.E., Wang L., Attalla M., De Gouveia P., Leibowitz-Amit R. et al. Translating clinical trials to clinical practice: outcomes of men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with docetaxel and prednisone in and out of clinical trials. *Ann Oncol.* 2013;24(12):2972–2977. doi: 10.1093/annonc/mdt397.
18. James N.D., de Bono J.S., Spears M.R., Clarke N.W., Mason M.D., Dearnaley D.P. et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med.* 2017;377(4):338–351. doi: 10.1056/NEJMoa1702900.
19. Becker P.S., Griffiths E.A., Alwan L.M., Bachishvili K., Brown A., Cool R. et al. NCCN guidelines insights: hematopoietic growth factors, version 1.2020. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020;18(1):12–22. doi: 10.6004/jnccn.2020.0002.
20. Rush H., Cook A.D., Brawley C.D., Murphy L., Macnair A., Millman R. et al. Comparative quality of life in patients randomized contemporaneously to docetaxel or abiraterone in the STAMPEDE trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(6S). doi: 10.1200/jco.2020.38.6\_suppl14.
21. Bumbaca B., Li W. Taxane resistance in castration-resistant prostate cancer: mechanisms and therapeutic strategies. *Acta Pharm Sin B.* 2018;8(4):518–529. doi: 10.1016/j.apsb.2018.04.007.
22. Mahon K.L., Qu W., Lin H.M., Spielman C., Cain D., Jacobs C. et al. Serum free methylated glutathione S-transferase 1 DNA levels, survival, and response to docetaxel in metastatic, castration-resistant prostate cancer: post hoc analyses of data from a phase 3 trial. *Eur Urol.* 2019;76(3):306–312. doi: 10.1016/j.euro.2018.11.001.
23. Mahon K., Lin H., Lee-Ng M., Cain D., Jacobs C., Stockler M. et al. Clinical validation of circulating cytokines as markers of prognosis and response to docetaxel in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(7S). doi: 10.1200/jco.2019.37.7\_suppl230.
24. Choueiri T.K., Xie W., D'Amico A.V., Ross R.W., Hu J.C., Pomerantz M. et al. Time to prostate-specific antigen nadir independently predicts overall survival in patients who have metastatic hormone-sensitive prostate cancer treated with androgen-deprivation therapy. *Cancer.* 2009;115(5):981–987. doi: 10.1002/cncr.24064.
25. Flanagan J., Kathryn Gray P., Hahn N., Hayes J., Myers L.J., Carney-Doebeling C., Sweeney C.J. Presence of the metabolic syndrome is associated with shorter time to castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol.* 2011;22(4):801–807. doi: 10.1093/annonc/mdq443.
26. Sharma J., Gray K.P., Evan C., Nakabayashi M., Fichorova R., Rider J. et al. Elevated insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) in men with metastatic prostate cancer starting androgen deprivation therapy (ADT) is associated with shorter time to castration resistance and overall survival. *Prostate.* 2014;74(3):225–234. doi: 10.1002/pros.22744.
27. Zhao S.G., Laura Chang S.L., Erho N., Yu M., Lehrer J., Alshalalfa M. et al. Associations of luminal and basal subtyping of prostate cancer with prognosis and response to androgen deprivation therapy. *JAMA Oncol.* 2017;3(12):1663–1672. doi: 10.1001/jamaonc.2017.0751.
28. Hamid A., Wang X.V., Chen Y.H., Feng F.Y., Benjamin Den R., Attard G. et al. Luminal B subtype as a predictive biomarker of docetaxel benefit for newly diagnosed metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC): a correlative study of E3805 CHAARTED. *J Clin Oncol.* 2020;38(6S):160–162. doi: 10.1200/jco.2020.38.6\_suppl162.
29. Gillessen S., Attard G., Beer T.M., Beltran H., Bossi A., Bristow R. et al. Management of patients with advanced prostate cancer: the Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017. *Eur Urol.* 2018;73(2):178–211. doi: 10.1016/j.euro.2017.06.002.
30. Mohler J.L., Antonarakis E.S., Armstrong A.J., D'Amico A.V., Davis B.J., Dorff T. et al. Prostate cancer, version 2.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17(5):479–505. doi: 10.6004/jnccn.2019.0023.
31. Heidenreich A., Bastian P.J., Bellmunt J., Bolla M., Joniau S., van der Kwast T. et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2014;65(2):467–479. doi: 10.1016/j.euro.2013.11.002.
32. Fizazi K., Tran N., Fein L., Matsubara N., Rodriguez-Antolin A., Alekseev B.Y. et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(4):352–360. doi: 10.1056/NEJMoa1704174.
33. Davis D.I., Martin A.J., Stockler M.R., Begbie S., Chi K.N., Chowdhury S. et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(2):121–131. doi: 10.1056/NEJMoa1903835.
34. Armstrong A., Szmulewitz R., Petrylak D., Villers A., Azad A., Alcaraz A. et al. Phase III study of androgen deprivation therapy (ADT) with enzalutamide (ENZA) or placebo (PBO) in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC): the ARCHES trial. *J Clin Oncol.* 2019;37(7):687. doi: 10.1200/JCO.2019.37.7\_supplL687.
35. Chi K.N., Agarwal N., Bjartell A., Chung B.H., Pereira de Santana Gomes A.J., Given G. et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(1):13–24. doi: 10.1056/NEJMoa1903307.
36. Armstrong A., Szmulewitz R.Z., Petrylak D.P., Holzbeierlein J., Villers A., Azad A. et al. ARCHES: a randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(32):2974–2986. doi: 10.1200/JCO.19.00799.
37. Agarwal N., Chowdhury S., Bjartell A., Chung B., Gomes A., Given R. et al. Time to second progression (PFS2) in patients (pts) from TITAN with metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) by first subsequent therapy (hormonal vs. taxane). *J Clin Oncol.* 2020;38(6 Suppl):82–89. doi: 10.1200/JCO.2020.38.6\_suppl82.
38. Gillessen S., Attard G., Beer T.M., Beltran H., Bjartell A., Bossi A. et al. Management of patients with advanced prostate cancer: report of the

- Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2019. *Eur Urol.* 2020;77(4):508–547. doi: 10.1016/j.eururo.2020.01.012.
39. Lu-Yao G., Nikita N., Keith S.W., Nightingale G., Gandhi K., Hegarty S.E. et al. Mortality and hospitalization risk following oral androgen signaling inhibitors among men with advanced prostate cancer by pre-existing cardiovascular comorbidities. *Eur Urol.* 2020;77(2):158–166. doi: 10.1016/j.eururo.2019.07.031.
40. Khalaf DJ., Sunderland K., Egl BJ., Kollmannsberger C.K., Ivanov N., Finch D.L. et al. Health-related quality of life for abiraterone plus prednisone versus enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: results from a phase II randomized trial. *Eur Urol.* 2019;75(6):940–947. doi: 10.1016/j.eururo.2018.12.015.
41. Penson D.F. *Keynote: Financial toxicity and quality of life: understanding and improving patient-centered outcomes in genitourinary malignancies.* Available at: <https://meetinglibrary.asco.org/record/180842/video>.
42. Parker C., James N., Brawley C., Clarke N., Hoyle A., Ali A. et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018;392(10162):2353–2366. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32486-3.
43. Halabi S. *Subgroup analysis in clinical trials.* Paper presented at: Advanced Prostate Cancer Consensus Conference; August 2019; Basel, Switzerland. Available at: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/apccc-2019/114634-apccc-2019-subgroup-analysis-of-mcrpc-trials.html>.
44. Attard G., Borre M., Gurney H., Loriot Y., Andresen-Daniil C., Kalleda R. et al. Abiraterone alone or in combination with enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer with rising prostate-specific antigen during enzalutamide treatment. *J Clin Oncol.* 2018;36(25):2639–2646. doi: 10.1200/JCO.2018.77.9827.
45. Khalaf D., Annala M., Finch D.L., Oja C.D., Vergidis J., Zulfiqar M. et al. Phase 2 randomized cross-over trial of abiraterone + prednisone (ABI+P) vs enzalutamide (ENZ) for patients (pts) with metastatic castration resistant prostate cancer (mCPRC): results for 2nd-line therapy. *J Clin Oncol.* 2018;36(15S):5015. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15\_supplL5015.
46. Smith M.R., Saad F., Rathkopf D.E., Mulders P.F.A., de Bono J.S., Small E.J. et al. Clinical outcomes from androgen signaling-directed therapy after treatment with abiraterone acetate and prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: post hoc analysis of COU-AA-302. *Eur Urol.* 2017;72(1):10–13. doi: 10.1016/j.eururo.2017.03.007.
47. Zhang T., Dhawan M.S., Healy P., George D.J., Harrison M.R., Oldan J. et al. Exploring the clinical benefit of docetaxel or enzalutamide after disease progression during abiraterone acetate and prednisone treatment in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 2015;13(4):392–399. doi: 10.1016/j.clgc.2015.01.004.
48. Azad A.A., Egl BJ., Murray R.N., Kollmannsberger C., Chi K.N. Efficacy of enzalutamide following abiraterone acetate in chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *Eur Urol.* 2015;67(1):23–29. doi: 10.1016/j.eururo.2014.06.045.
49. de Wit R., de Bono J., Sternberg C.N., Fizazi K., Tombal B., Wülfing C. et al. Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(26):2506–2518. doi: 10.1056/NEJMoa1911206.
50. de Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M., Hansen S., Machiels J.P., Kocak I. 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.
51. 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.
52. Alekseev B.Y., Matveev V.B., Rusakov I.G., Volkova M.I., Karjakin O.B., Bolotina L.V. et al. Resolution on the results of the Meeting of Experts on the treatment of castrate-resistant prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology.* 2016;12(3):109–110. (In Russ.) doi: 10.17650/1726-9776-2016-12-3-109-110.
53. Scher H.I., Fizazi K., Saad F., Taplin M.E., Sternberg C.N., Miller K. et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012;367(13):1187–1197. doi: 10.1056/NEJMoa1207506.
54. de Bono J.S., Logothetis C.J., Molina A., Fizazi K., North S., Chu L. et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011;364(21):1995–2005. doi: 10.1056/NEJMoa1014618.
55. Ryan C.J., Smith M.R., Fizazi K., Saad F., Mulders P.F., Sternberg C.N. et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):152–160. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71205-7.

## Вклад авторов

Написание текста – Гафанов Р.А.

Обзор литературы – Дзидзария А.Г.

Анализ материала – Кравцов И.Б., Фастовец С.В.

## Contribution of authors

Text development – Rustem A. Gafanov

Literature review – Alexander G. Dzidzaria

Material analysis – Igor B. Kravtsov, Sergey V. Fastovets

## Информация об авторах:

**Гафанов Рустем Айратович**, к.м.н., старший научный сотрудник отделения онкоурологии, Российский научный центр рентгенорадиологии; 117485, Россия, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86; e-mail: docgra@mail.ru

**Дзидзария Александр Гудисович**, к.м.н., заведующий урологическим отделением, Российский научный центр рентгенорадиологии; 117485, Россия, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86; e-mail: dzidzariam@gmail.com

**Кравцов Игорь Борисович**, к.м.н., младший научный сотрудник отделения онкоурологии, Российский научный центр рентгенорадиологии; 117485, Россия, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86; e-mail: kravtsov1985@yandex.ru

**Фастовец Сергей Владимирович**, к.м.н., младший научный сотрудник отделения онкоурологии, Российский научный центр рентгенорадиологии; 117485, Россия, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86; e-mail: sega14@mail.ru

## Information about the authors:

**Rustem A. Gafanov**, Cand. of Sci. (Med.), Senior Research Associate, Oncurology Department, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology; 86, Profsoyuznaya St., Moscow, 117647, Russia; e-mail: docgra@mail.ru

**Alexander G. Dzidzaria**, Cand. of Sci. (Med.), Senior Research Associate, Oncurology Department, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology; 86, Profsoyuznaya St., Moscow, 117647, Russia; e-mail: dzidzariam@gmail.com

**Igor B. Kravtsov**, Cand. of Sci. (Med.), Junior Research Associate, Oncurology Department, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology; 86, Profsoyuznaya St., Moscow, 117647, Russia; e-mail: kravtsov1985@yandex.ru

**Sergey V. Fastovets**, Cand. of Sci. (Med.), Junior Research Associate, Oncurology Department, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology; 86, Profsoyuznaya St., Moscow, 117647, Russia; e-mail: sega14@mail.ru