

Метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы: практические рекомендации и оптимизация выбора терапии

Р.А. Гафанов, А.Г. Дзидзария, И.Б. Кравцов, С.В. Фастовец

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Профсоюзная, 86

Контакты: Рустем Айратович Гафанов docgra@mail.ru

Арсенал имеющихся средств и методов лечения метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы (мГЧРПЖ) существенно увеличился за последние 5 лет. Несмотря на то что андрогендепривационная терапия по-прежнему остается основной, добавление доцетаксела или абиратерона улучшает результаты лечения пациентов с мГЧРПЖ и становится стандартом терапии. Выбор терапии для улучшения результатов лечения пациентов с мГЧРПЖ становится все более сложной задачей, поскольку появились различные варианты лечения данной стадии заболевания. В настоящей статье представлен обзор клинических исследований, включавших андрогендепривационную терапию в сочетании с доцетакселом или абиратероном, и рекомендации по выбору терапии у пациентов с мГЧРПЖ. Простатэктомия и/или лучевая терапия являются стандартом лечения локализованного РПЖ среднего и высокого риска или местно-распространенного РПЖ, но при этом пока такие виды лечения пациентов с первично выявленным мГЧРПЖ не используют в рутинной практике в качестве одного из этапов. Недавно полученные клинические данные подвергают сомнению этот постулат, и в статье приведен обзор литературы, касающийся комбинированного применения хирургического вмешательства или лучевой терапии вместе с системной терапией при мГЧРПЖ.

Ключевые слова: метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы, андрогендепривационная терапия, доцетаксел, абиратерон, энзалутамид

Для цитирования: Гафанов Р.А., Дзидзария А.Г., Кравцов И.Б., Фастовец С.В. Метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы: практические рекомендации и оптимизация выбора терапии. Онкоурология 2018;14(4):139–49.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-4-139-149

Metastatic hormone-sensitive prostate cancer: Practical guidelines and optimization of therapy selection

R.A. Gafanov, A.G. Dzidzaria, I.B. Kravtsov, S.V. Fastovets

Russian Scientific Center of Roentgen Radiology, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow 117997, Russia

The treatment landscape for metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) has rapidly evolved over the past 5 years. Although androgen-deprivation therapy is still the backbone of treatment, the addition of docetaxel or abiraterone acetate has improved outcomes for patients with mHSPC and become standard of care. With multiple treatment options available for patients with mHSPC, treatment selection to optimize patient outcomes has become increasingly difficult. Here, we review the clinical trials involving androgen-deprivation therapy plus docetaxel or abiraterone and provide clinicians with guidelines for treatment. Although surgery and/or radiation are standard of care for localized, intermediate- and high-risk prostate cancer, these treatments are not routinely used as part of initial treatment plans for patients with de novo mHSPC. Recent clinical data are challenging that dogma, and we review the literature on the addition of surgery and radiation to systemic therapy for mHSPC.

Key words: metastatic hormone-sensitive prostate cancer, androgen-deprivation therapy, docetaxel, abiraterone, enzalutamide

For citation: Gafanov R.A., Dzidzaria A.G., Kravtsov I.B., Fastovets S.V. Metastatic hormone-sensitive prostate cancer: Practical guidelines and optimization of therapy selection. Onkourologiya = Cancer Urology 2018;14(4):139–49.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает 2-е место среди всех онкологических заболеваний у мужчин. В 2017 г. в России было выявлено 40 785 новых случаев РПЖ. Таким образом, в нашей стране продолжился нарастающий тренд на увеличение количества впервые выявленных случаев заболевания. Также

важно отметить, что практически каждый 5-й пациент при постановке диагноза имеет метастатическое поражение [1]. В США РПЖ занимает 1-е место среди всех онкологических заболеваний у мужчин, а метастатическая форма является 2-й по частоте причиной смерти от злокачественных новообразований в стране [2]. Частота возникновения РПЖ в США начала

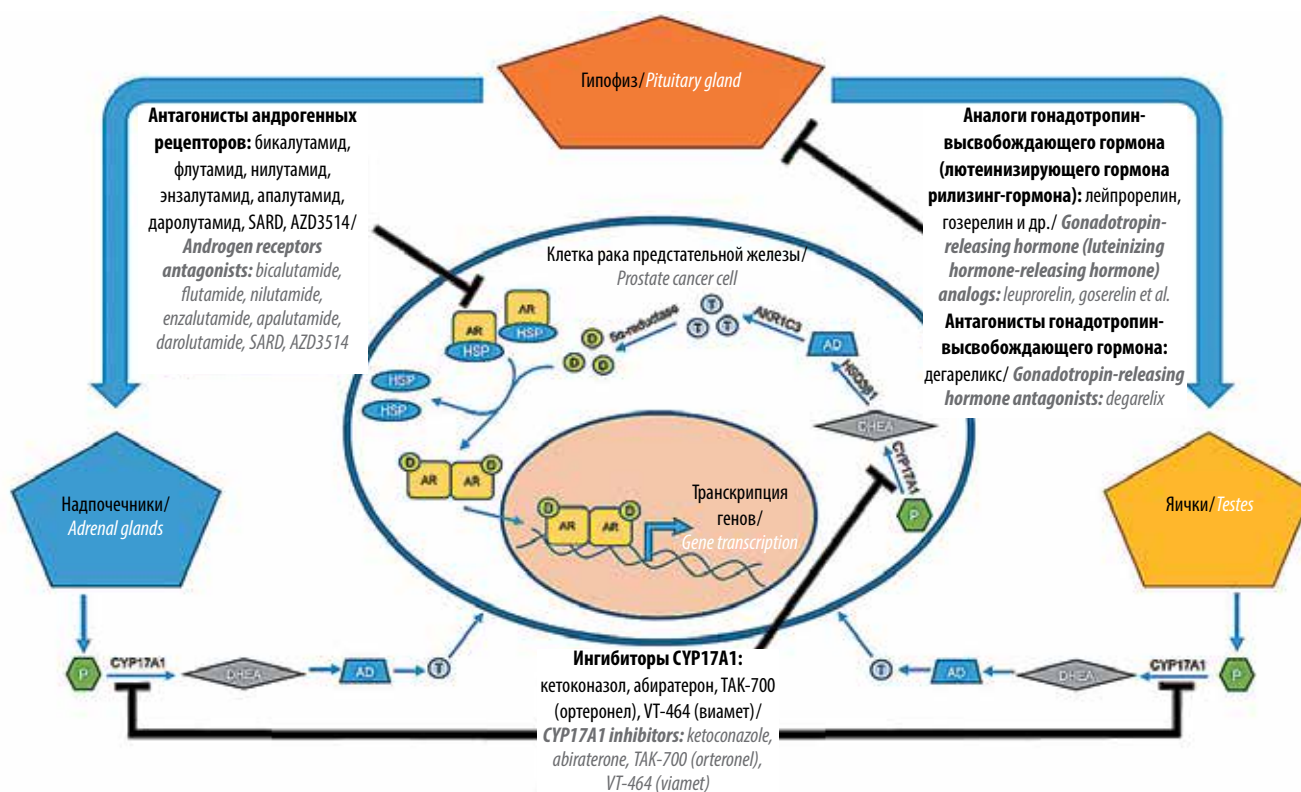
снижаться в 2000 г., темпы снижения стали еще выше, когда Специальная рабочая группа по профилактическим мероприятиям в США изменила свои рекомендации относительно использования в скрининге простатического специфического антигена (ПСА) в 2008 и 2011 гг. [2, 3]. Однако за тот же период в США частота возникновения метастатического РПЖ увеличилась, при этом, как минимум, в одном исследовании было показано, что частота возникновения новых случаев метастатического гормоночувствительного РПЖ (мГЧРПЖ) в 2013 г. была, как минимум, на 72 % выше, чем в 2004 г. [4, 5]. Имеется ли специфическая связь увеличения частоты возникновения мГЧРПЖ с изменениями в рекомендациях по скринингу неизвестно, однако это увеличение является поводом для беспокойства, поскольку мГЧРПЖ, как правило, рассматривают как неизлечимое заболевание. Известно, что для локализованного РПЖ 5-летняя выживаемость составляет 100 %, а для мГЧРПЖ — всего 29,8 % [6].

За последние 5 лет терапия мГЧРПЖ претерпела существенные изменения. Основой лечения мГЧРПЖ остается андрогендепривационная терапия (АДТ), направленная на уменьшение количества андрогенов [7]. В 2013 г. по результатам исследования III фазы SWOG 9346, сравнивавшего постоянную и интермиттирующую АДТ, был поднят вопрос о роли интермиттирующей АДТ. Существенный прогресс в отношении результатов лечения пациентов с мГЧРПЖ связан с добавлением новых агентов, доцетаксела или абиратерона, к АДТ в целях обеспечения ранней агрессивной терапии. За период с 2015 г. результаты 2 клинических исследований CHAARTED и STAMPEDE (группа С) продемонстрировали, что раннее применение 6 циклов доцетаксела в сочетании с АДТ увеличивает общую выживаемость пациентов с мГЧРПЖ [8–10]. Затем, в 2017 г., результаты 2 клинических исследований LATITUDE и STAMPEDE (группа G) показали, что раннее применение абиратерона в сочетании с преднизолом и АДТ увеличивает общую выживаемость приблизительно также, как и использование доцетаксела в сочетании с АДТ [11, 12]. Данные этих клинических исследований впервые улучшили прогноз для пациентов с мГЧРПЖ, однако также они ставят перед врачами задачу по выбору оптимальной терапии для каждого пациента: только АДТ, АДТ в сочетании с доцетакселом и АДТ в сочетании с абиратероном. К настоящему моменту не опубликовано прямых сравнений АДТ в сочетании с доцетакселом или абиратероном. Помимо этого, возникает логичный вопрос, какова экономическая эффективность добавления как доцетаксела, так и абиратерона, к стандартной гормональной терапии. В настоящее время отсутствуют данные по этому поводу.

Андрогендепривационная терапия

При мГЧРПЖ рост и размножение клеток РПЖ происходят за счет высокого уровня андрогенов. Соответственно, приблизительно у 90 % пациентов с мГЧРПЖ достигается ответ на первичную АДТ [13]. АДТ при мГЧРПЖ работает за счет уменьшения продукции андрогенов яичками [14]. Существует несколько вариантов терапевтического воздействия, за счет которых возможна блокада продукции андрогенов яичками, включая билатеральную орхиэктомию, применение агонистов лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (ЛГРГ), а также антагонистов ЛГРГ [15]. Антиандрогены 1-го поколения, флутамид и бикалутамид, не рекомендуются в качестве монотерапии при мГЧРПЖ, однако эти лекарственные препараты часто используют перед началом терапии агонистами ЛГРГ в целях предотвращения феномена «выпрыжки опухоли». До 2015 г. максимальная андрогенная блокада с применением комбинации агониста ЛГРГ и антиандрогенов 1-го поколения была широко используемым режимом терапии при мГЧРПЖ. Максимальная андрогенная блокада с применением антиандрогенов 1-го поколения до сих пор может быть использована, однако данных, подтверждающих пользу такой терапии по сравнению только с АДТ, нет [16] (см. рисунок).

Для достижения баланса между эффективностью и качеством жизни пациента в недавних исследованиях был проведен поиск оптимальной схемы режима АДТ. В клиническом исследовании III фазы Юго-восточной онкологической группы (SWOG) с участием 3040 мужчин с мГЧРПЖ сравнивались 2 режима АДТ: интермиттирующая и постоянная АДТ [17]. Все пациенты в течение 7 мес получали АДТ в постоянном режиме, а затем были рандомизированы в группы, получавшие АДТ в интермиттирующем или постоянном режиме, в том случае, если у них наблюдался ответ, определяемый по уровню ПСА. Первичными конечными точками в исследовании SWOG 9346 были не меньшие эффективность интермиттирующей АДТ в отношении общей выживаемости и качество жизни через 3 мес после рандомизации. Неудивительно, что интермиттирующая АДТ была связана с лучшим качеством жизни через 3 мес после рандомизации, но не позднее, из-за вариабельности периода времени «без терапии». Однако в исследовании не удалось доказать сопоставимость интермиттирующей и постоянной АДТ по показателю общей выживаемости (5,1 года по сравнению с 5,8 года; отношение рисков (ОР) 1,10; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,99–1,23). Полученные результаты не позволили сделать какой-либо определенный вывод. Тем не менее исследование SWOG 9346 поставило под сомнение целесообразность интермиттирующей АДТ у пациентов с мГЧРПЖ и определило постоянную АДТ в качестве



Пути синтеза андрогенов с указанием лекарственных средств, которые на них воздействуют
Androgen production pathways and drugs that affect them

предпочтительной стратегии при лечении данного заболевания. Результаты нескольких клинических исследований указывают на то, что более агрессивная терапия может обеспечить лучшие результаты лечения пациентов с мГЧРПЖ. Так, в подгруппе из 1 345 пациентов из исследования SWOG 9346 более низкие значения уровня ПСА после 7 мес непрерывной АДТ явились фактором прогнозирования увеличения медианы общей выживаемости [18]. В частности, для 383 (25 %) пациентов с уровнем ПСА выше 4 нг/мл медиана общей выживаемости составила 13 мес, тогда как для 602 (45 %) пациентов с уровнем ПСА менее 0,2 нг/мл — 75 мес.

Результаты исследования PR-7 у мужчин с биохимическим рецидивом РПЖ показали, что более низкие значения уровня тестостерона были прогностическим фактором для увеличения онкоспецифической выживаемости и времени до развития кастрационной резистентности. У пациентов, не достигших снижения концентрации тестостерона ≤ 20 нг/дл в течение первого года лечения, было отмечено достоверное увеличение риска смерти от РПЖ (от 20 до 50 нг/дл: ОР 2,08; 95 % ДИ 1,28–3,38; ≥ 50 нг/дл: ОР 2,93; 95 % ДИ 0,70–12,30) и времени до развития кастрационной резистентности (от 20 до 50 нг/дл: ОР 1,62; 95 % ДИ 1,20–2,18; ≥ 50 нг/дл: ОР 1,90; 95 % ДИ 0,77–4,70) [19].

Данные этих исследований указывают на то, что более глубокая андрогенная депривация может улучшить результаты лечения у пациентов с мГЧРПЖ [20]. Тем не менее не все аналоги ЛГРГ продемонстрировали одинаковую эффективность в достижении минимального уровня тестостерона при проведении кастрационной терапии [21–23].

Как показали результаты многочисленных клинических исследований, проведенных с одним из наиболее изученных на сегодняшний день аналогов ЛГРГ, препаратом Элигард (депо-форма лейпрорелина ацетата), терапия данным лекарственным средством ассоциирована с достижением оптимальных предельно низких кастрационных значений тестостерона у большинства пациентов [24]. Особенностью и преимуществом лейпрорелина-депо (Элигард) являются применение системы атригель и наличие двойной дозировки действующего вещества по сравнению с традиционными аналогами ЛГРГ. Перед введением лиофилизат лейпрорелина смешивается с биodeградирующим полимером (атригель). После инъекции в подкожной клетчатке препарат взаимодействует с межтканевой жидкостью, что приводит к осаждению полимера и затвердеванию препарата. Это обеспечивает лучшую фармакокинетику и постоянную концентрацию препарата в крови, а также позволяет снизить частоту

инъекций до 4 или 2 раз в год при использовании 3- или 6-месячной депо-формы препарата соответственно [25, 26]. По данным клинических исследований, средняя концентрация тестостерона при использовании депо-форм препарата Элигард была ниже 20 нг/дл и составила 6,1; 10,1 и 12,6 нг/дл для 1-, 3- и 6-месячной формы соответственно. При этом более 90 % пациентов (94, 90 и 96 % для 1-, 3- и 6-месячной формы соответственно) достигли снижения концентрации тестостерона ≤ 20 нг/дл в течение 6 нед лечения. Таким образом, препарат Элигард является эффективным методом АДТ у больных метастатическим и гормоно-рефрактерным РПЖ [27].

Андрогендепривационная терапия в сочетании с доцетакселом

К настоящему времени эффективность АДТ в сочетании с доцетакселом была изучена в 3 клинических исследованиях: CHAARTED, STAMPEDE (группа С) и GETUG-AFU 15.

В клиническом исследовании III фазы CHAARTED 790 мужчин с мГЧРПЖ были рандомизированы в группы, получавшие АДТ в сочетании с доцетакселом или только АДТ [8]. Доцетаксел без ежедневного применения преднизона вводили каждые 3 нед, в общей сложности 6 циклов. В исследовании было показано увеличение медианы общей выживаемости на 13,6 мес в группе пациентов, получавших АДТ в сочетании с доцетакселом, по сравнению с пациентами, получавшими только АДТ (57,6 мес по сравнению с 44,0 мес; ОР 0,61; 95 % ДИ 0,47–0,80). Комбинация АДТ с доцетакселом также увеличивала медиану времени до прогрессирования по сравнению с применением только АДТ (20,2 мес по сравнению с 11,7 мес; ОР 0,61; 95 % ДИ 0,51–0,72). При этом применение доцетаксела приводило к увеличению токсичности терапии, профиль которой отличался от профиля токсичности АДТ, и у 29,3 % пациентов, получавших АДТ в сочетании с доцетакселом, были зарегистрированы те или иные нежелательные явления III–IV степеней тяжести. Наиболее частыми нежелательными явлениями III–IV степеней тяжести были нейтропения (12,1 %) и утомляемость (4,1 %). Также в исследовании CHAARTED был проведен анализ результатов общей выживаемости в зависимости от степени распространенности метастазов [28]. Было показано, что комбинированная терапия АДТ в сочетании с доцетакселом имела преимущество только у пациентов со значительной распространенностью метастатического процесса, определяемой как наличие висцеральных метастазов или, как минимум, 4 очагов поражения в костях, при этом один или несколько очагов должны находиться вне тел позвонков и тазовых костей (медиана общей выживаемости 51 мес по сравнению с 34 мес; ОР 0,63; 95 % ДИ

0,50–0,79), тогда как для пациентов с незначительной распространенностью процесса результаты терапии при применении только АДТ или АДТ в сочетании с доцетакселом были сопоставимыми (медиана общей выживаемости 64 мес по сравнению с «не достигнуто»; ОР 1,04; 95 % ДИ 0,70–1,55).

GETUG-AFU 15, проведенное перед исследованием CHAARTED, было клиническим исследованием III фазы, в котором 385 мужчин с мГЧРПЖ были рандомизированы в группы, получавшие только АДТ или АДТ в сочетании с доцетакселом [29]. В группе пациентов, получавших АДТ в сочетании с доцетакселом, не было отмечено достоверного увеличения медианы общей выживаемости по сравнению с пациентами, получавшими только АДТ (58,9 мес по сравнению с 54,2 мес; ОР 1,01; 95 % ДИ 0,75–1,36). Кроме того, до применения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в группе пациентов, получавших АДТ в сочетании с доцетакселом, были зарегистрированы 4 случая смерти, связанных с терапией. После публикации результатов CHAARTED в исследовании GETUG-AFU 15 был проведен анализ ретроспективно собранных данных, касающихся связи общей выживаемости со степенью распространенности заболевания [30]. При значительной распространенности метастатического процесса был отмечен не достигший уровня статистической значимости тренд в сторону увеличения общей выживаемости в группе АДТ + доцетаксел (39,8 мес по сравнению с 35,1 мес; ОР 0,78; 95 % ДИ 0,56–1,09), при незначительной распространенности процесса различий в отношении общей выживаемости не выявлено («не достигнуто» по сравнению с 83,4 мес; ОР 1,02; 95 % ДИ 0,67–1,55).

С учетом противоречивых данных, полученных в CHAARTED и GETUG-AFU 15, в исследовании STAMPEDE (группа С) была поставлена цель дополнительно изучить вопрос о том, действительно ли применение АДТ в сочетании с доцетакселом увеличивает выживаемость пациентов с мГЧРПЖ. В исследовании STAMPEDE 2962 мужчины с местно-распространенным РПЖ или мГЧРПЖ были рандомизированы в группы, получавшие только АДТ (группа А), АДТ в сочетании с золедроновой кислотой (группа В), АДТ и доцетаксел (группа С) или АДТ, доцетаксел и золедроновую кислоту (группа Е) [8]. Как и в исследовании CHAARTED, в группе С исследования STAMPEDE применение АДТ в сочетании с доцетакселом привело к достоверному увеличению медианы общей выживаемости по сравнению с использованием только АДТ (81,0 мес по сравнению с 71,3 мес; ОР 0,78; 95 % ДИ 0,66–0,93). АДТ в сочетании с доцетакселом также увеличивала медиану выживаемости без прогрессирования по сравнению с применением только АДТ (37 мес по сравнению с 20 мес; ОР 0,61; 95 % ДИ 0,53–0,70). У пациентов,

получающих АДТ в сочетании с доцетакселом, чаще отмечались нежелательные явления III–IV степеней тяжести по сравнению с пациентами, получавшими только АДТ (39 % по сравнению с 17 %), помимо этого, в группе С был зарегистрирован 1 случай смерти, связанный с терапией. К сожалению, в исследовании STAMPEDE не представлены данные об исходах лечения в зависимости от объема метастатического поражения [31].

В метаанализе, который включал исследования CHAARTED, STAMPEDE (группа С/Е) и GETUG-AFU 15, было подтверждено, что применение АДТ в сочетании с доцетакселом достоверно увеличивает медианы общей выживаемости (ОР 0,77; 95 % ДИ 0,68–0,87) и выживаемости без прогрессирования заболевания (ОР 0,64; 95 % ДИ 0,58–0,70) по сравнению с использованием только АДТ. Результаты этих исследований и последующего метаанализа позволили окончательно одобрить АДТ в сочетании с доцетакселом в качестве стандарта терапии для пациентов с мГЧРПЖ со значительной распространенностью метастатического процесса [32].

Андрогендепривационная терапия в комбинации с абиратероном и преднизоном

Как и доцетаксел, абиратерон был первоначально зарегистрирован в качестве препарата, предназначенного для лечения метастатического кастрационно-резистентного РПЖ (КРРПЖ) [33–35]. Абиратерон является нестероидным, необратимым ингибитором фермента CYP17A1, таким образом, он ингибирует синтез андрогенов как в гонадах, так и вне гонад. К настоящему моменту опубликованы 2 клинических исследования применения абиратерона при мГЧРПЖ: LATITUDE и STAMPEDE (группа G). Одно исследование, PEACE-1, в настоящее время продолжается.

В клиническом исследовании III фазы LATITUDE 1199 мужчин с мГЧРПЖ были рандомизированы в группы, получавшие АДТ в сочетании с абиратероном (1000 мг/сут) и преднизоном (5 мг/сут) либо только АДТ [11]. Для включения в исследование мужчины с мГЧРПЖ должны были иметь как минимум 2 прогностических фактора, указывающих на высокий уровень риска, в том числе сумму баллов по шкале Глисона 8 или более, наличие как минимум 3 очагов поражения в костях либо висцеральных метастазов. Исследование LATITUDE обладало достаточной мощностью для оценки 2 первичных конечных показателей: медианы общей выживаемости и выживаемости без рентгенологически подтвержденного прогрессирования. Применение АДТ в сочетании с абиратероном привело к достоверному увеличению медианы общей выживаемости («не достигнуто» по сравнению с 34,7 мес; ОР 0,62; 95 % ДИ 0,51–0,76) и медианы

выживаемости без рентгенологически подтвержденного прогрессирования (33,0 мес по сравнению с 14,8 мес; ОР 0,47; 95 % ДИ 0,39–0,55). Нежелательные явления III–IV степеней тяжести чаще встречались у пациентов, получавших АДТ в сочетании с абиратероном (63 % по сравнению с 48 %). Наиболее частыми нежелательными явлениями III–IV степеней тяжести у пациентов, получавших абиратерон, были связанная с минералокортикоидными эффектами гипертензия (20 %), гипокалиемия (11 %) и повышение уровня аланинаминотрансферазы (5 %).

Интересно отметить, что в 2017 г. исследование STAMPEDE (группа G), данные которого были представлены одновременно с результатами исследования LATITUDE на ежегодном конгрессе Американского общества клинических онкологов (ASCO), продемонстрировало сходные преимущества применения абиратерона у пациентов с мГЧРПЖ. Клиническое исследование III фазы STAMPEDE (группа G) включало несколько когорт пациентов с распространенным РПЖ, в том числе с отдаленными и регионарными метастазами, местно-распространенным заболеванием высокого риска [12]. В общей сложности 1917 мужчин с распространенным РПЖ были рандомизированы в группы, получавшие АДТ в сочетании с 1000 мг абиратерона и 5 мг преднизона либо только АДТ. У 941 из 1917 мужчин диагноз мГЧРПЖ был установлен впервые. В исследовании было продемонстрировано достоверное преимущество применения АДТ в сочетании с абиратероном над использованием только АДТ в отношении показателей общей выживаемости (83 % по сравнению с 76 %; ОР 0,63; 95 % ДИ 0,52–0,76) и выживаемости без прогрессирования заболевания в течение 3-летнего периода (75 % по сравнению с 45 %; ОР 0,29; 95 % ДИ 0,25–0,34). Частота возникновения нежелательных явлений III–IV степеней тяжести была выше у пациентов, получавших АДТ в сочетании с абиратероном, чем у пациентов, получавших только АДТ (47 % по сравнению с 33 %). На конгрессе Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) 2018 г. были представлены обновленные результаты исследования STAMPEDE (группа G), продемонстрировавшие эффективность АДТ в сочетании с абиратероном и у пациентов с незначительной распространенностью метастатического процесса [36]. В настоящее время на основании результатов, полученных в клинических исследованиях LATITUDE и STAMPEDE (группа G), АДТ в сочетании с абиратероном и преднизоном рекомендуют как стандарт терапии при мГЧРПЖ независимо от объема метастатического поражения. Однако результаты, полученные при наблюдении за пациентами с неметастатическим РПЖ, не являются адекватными для установления преимущества добавления абиратерона к АДТ.

Третье клиническое исследование III фазы, изучающее применение АДТ в сочетании с абиратероном, в настоящее время продолжается. В исследование PEACE-1 были рандомизированы 916 пациентов с мГЧРПЖ в одну из 4 групп: АДТ ± доцетаксел; АДТ + абиратерон и преднизон ± доцетаксел; АДТ + лучевая терапия ± доцетаксел; АДТ + лучевая терапия + абиратерон и преднизон ± доцетаксел. Исследование PEACE-1 поможет лучше понять, могут ли доцетаксел и абиратерон давать синергетический эффект при лечении мГЧРПЖ.

Новые исследуемые комбинации для лечения метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы

С учетом знаний о том, что более глубокая блокада сигнальных путей андрогенового рецептора ведет к улучшению результатов лечения мГЧРПЖ, а также недавних успехов применения доцетаксела и абиратерона в настоящее время ведутся исследования нескольких новых комбинаций АДТ + ингибиторы сигнальной оси андрогенов.

Энзалутамид — антиандроген 2-го поколения, который связывает андрогенные рецепторы с более высокой аффинностью, чем бикалутамид, и предотвращает транслокацию андрогенных рецепторов в ядро клетки. Энзалутамид используется в качестве терапии 1-й и 2-й линий (после доцетаксела) для лечения метастатического и неметастатического КРПЖ [37–40]. В настоящее время проходят 2 клинических исследования III фазы, изучающих применение АДТ в сочетании с энзалутамидом у пациентов с мГЧРПЖ: ENZA-MET и ARCHES (см. таблицу). В исследование ENZA-MET (NCT02446405) рандомизированы более 1000 пациентов с мГЧРПЖ в группы, получающие АДТ + энзалутамид ± доцетаксел либо АДТ + нестероидный антиандроген ± доцетаксел. Результаты исследования ENZA-MET, ожидающиеся к 2020 г., покажут, является ли применение энзалутамида в сочетании АДТ более эффективным, чем стандартная максимальная андрогенная блокада, и дает ли энзалутамид в сочетании с АДТ синергетический эффект с доцетакселом. Цель исследования ARCHES (NCT02677896) — изучение эффективности энзалутамида в сочетании с АДТ у пациентов с мГЧРПЖ. Исследование ARCHES предусматривает рандомизацию 1100 пациентов в группы, получающие АДТ + энзалутамид ± доцетаксел либо АДТ + плацебо ± доцетаксел. Результаты исследования ARCHES ожидаются в 2019 г.

Апалутамид (ARN-509) является еще одним антиандрогеном 2-го поколения. Недавно в исследовании SPARTAN у мужчин с неметастатическим КРПЖ апалутамид продемонстрировал увеличение показателей выживаемости и был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов

и медикаментов США у этой группы пациентов [41]. В настоящее время проводится исследование применения АДТ в сочетании с апалутамидом для лечения мГЧРПЖ в клиническом исследовании III фазы TITAN (NCT02489318). Ранее в клиническом исследовании II фазы применения апалутамида были продемонстрированы приемлемые безопасность и эффективность, что стало основой для дальнейших исследований использования этого препарата при мГЧРПЖ и неметастатическом КРПЖ [42]. Исследование TITAN предусматривает рандомизацию 1000 пациентов с мГЧРПЖ в группы, получающие АДТ в сочетании с апалутамидом по сравнению с применением только АДТ (см. таблицу). Цель исследования TITAN — изучение эффективности апалутамида в сочетании со стандартной терапией при мГЧРПЖ. Результаты исследования TITAN ожидаются в 2020 г.

Даролутамид (ODM-201) также представляет собой антиандроген 2-го поколения [43]. Даролутамид в настоящее время не зарегистрирован в качестве лекарственного препарата, предназначенного для лечения РПЖ. Однако в клиническом исследовании I/II фазы с участием 134 мужчин с прогрессирующим мГЧРПЖ было показано, что даролутамид имеет приемлемый профиль токсичности [44]. Исследование III фазы ARASENS (NCT02799602) предусматривает рандомизацию 1300 мужчин с мГЧРПЖ в группы, получающие АДТ в сочетании с доцетакселом, даролутамидом или плацебо (см. таблицу). Результаты исследования ARASENS ожидаются в 2022 г.

Роль местной терапии при метастатическом гормоночувствительном раке предстательной железы

В настоящее время облучение предстательной железы или радикальная простатэктомия не рекомендуется для лечения пациентов с метастатическим РПЖ. При некоторых распространенных злокачественных заболеваниях, таких как метастатический почечно-клеточный рак, наблюдается увеличение выживаемости пациентов в результате циторедуктивной операции, которую рассматривают как стандарт терапии для таких пациентов [45]. Это привело к повышенному интересу к роли местной терапии при мГЧРПЖ. Несмотря на то что опубликованные работы имеют серьезные ограничения, ранние результаты этого подхода при мГЧРПЖ являются многообещающими и требуют проведения дальнейших исследований.

Первоначально в 2 ретроспективных исследованиях, направленных на формирование гипотезы и проведенных по данным из базы SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), было показано, что локальная терапия в сочетании с системным лечением улучшает показатели выживаемости при метастатическом РПЖ. В 1-м анализе SEER 8185 пациентов

Продолжающиеся клинические исследования III фазы по оценке антиандрогенов 2-го поколения для лечения метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы

Continued phase III clinical trials evaluating the 2nd generation antiandrogens for treatment of metastatic hormone-sensitive prostate cancer

Название исследования Trial name	Группы Groups	Число пациентов Number of patients	Первичный конечный показатель Primary endpoint	Идентификатор в системе ClinicalTrials.gov ClinicalTrials.gov ID	Ожидаемая дата получения результатов Estimated primary completion date
PEACE-1	АДТ ± доц, ± ЛТ, ± аби ADT ± doc, ± RT, ± abi	916	рВБП, ОБ XPFS, OS	NCT01957436	2020
SWOG 1216	АДТ + ТАК-700 по сравнению с бикалутамидом ADT + TAK-700 compared to bicalutamide	1304	ОБ OS	NCT01809691	2020
ARASENS	АДТ + доц + ODM-201 по сравнению с плацебо ADT + doc + ODM-201 compared to placebo	1300	ОБ OS	NCT02799602	2022
ENZA-MET	АДТ ± доц + энз по сравнению с HCAA ADT ± doc + enz compared to NSAA	1100	ОБ OS	NCT02446405	2020
ARCHES	АДТ ± доц + энз по сравнению с плацебо ADT ± doc + enz compared to placebo	1100	рВБП, ОБ XPFS, OS	NCT02677896	2019
STAMPEDE ARM J	АДТ ± доц, ± ЛТ, ± аби + энз ADT ± doc ± RT, ± abi + enz	1800	ОБ OS	NCT00268476	2020
TITAN	АДТ ± апа ADT ± apa	1000	рВБП, ОБ XPFS, OS	NCT02489318	2020

Примечание. АДТ — андрогендепривационная терапия; доц — доцетаксел; ЛТ — лучевая терапия; аби — абиратерона ацетат; рВБП — выживаемость без прогрессирования, подтверждаемого рентгенологически; ОБ — общая выживаемость; энз — энзалутамид; HCAA — нестероидный антиандроген; апа — апалутамид.

Note. ADT — androgen deprivation therapy; doc — docetaxel; RT — radiation therapy; abi — abiraterone acetate; XPFS — X-ray confirmed progression-free survival; OS — overall survival; enz — enzalutamide; NSAA — non-steroid antiandrogen; apa — apalutamide.

с РПЖ IV стадии проходили лечение в период с 2004 по 2010 г. [46]. Из этой когорты 245 (3,0 %) пациентам была проведена радикальная простатэктомия, а 129 (1,6 %) — брахитерапия. Оставшиеся пациенты, не получившие подобной терапии, относились к более возрастной группе ($p < 0,001$) и имели сумму баллов по шкале Глисона 7 или менее ($p < 0,001$). Общая 5-летняя и онкоспецифическая выживаемость были выше среди пациентов, которым выполнялась радикальная простатэктомия (67,4 и 75,8 % соответственно) и брахитерапия (52,6 и 61,3 % соответственно) по сравнению с пациентами, не получавшими локальную терапию (22,5 и 48,7 % соответственно; $p < 0,001$). Из-за использования базы данных SEER это исследование имеет существенные ограничения, включая отсутствие учета того, получали ли пациенты АДТ,

а также тот факт, что менее 5 % всей когорты пациентов получили местное лечение [47]. В 3-м проспективном исследовании была использована Национальная онкологическая база данных для подтверждения результатов, полученных в предыдущем исследовании SEER [48]. В этой базе данных из 6382 мужчин с впервые диагностированным мГЧРПЖ 538 (8,4 %) мужчин получали АДТ в сочетании с лучевой терапией, а оставшиеся мужчины только АДТ. Для мужчин, получавших АДТ в сочетании с лучевой терапией, в многофакторном анализе было показано достоверное увеличение общей выживаемости (ОР 0,62; 95 % ДИ 0,55–0,71).

Для устранения влияния ограничений, связанных с предыдущими исследованиями SEER, были объединены результаты 2 баз данных SEER и Medicare [49].

Такой дизайн исследования позволил авторам учесть сопутствующие медицинские состояния, получить информацию о АДТ, типе использованной лучевой терапии (паллиативная, локальная лучевая терапия с модуляцией интенсивности излучения или конформное облучение). Многофакторный анализ, учитывающий эти факторы, показал, что применение радикальной простатэктомии (ОР 0,48; 95 % ДИ 0,27–0,85) и лучевой терапии с модуляцией интенсивности излучения (ОР 0,38; 95 % ДИ 0,24–0,61) приводило к улучшению канцерспецифической выживаемости. Поскольку 3 первых исследования были основаны на базе данных SEER из США, было проведено ретроспективное исследование по материалам Мюнхенского регистра онкологических пациентов для оценки влияния радикальной простатэктомии на выживаемость при мГЧРПЖ [50]. Радикальной простатэктомии подверглись 75 (5 %) из 1538 мужчин с мГЧРПЖ. В этой группе было отмечено увеличение общей выживаемости в пределах 5-летнего периода по сравнению с группой, которая не подверглась хирургическому лечению (55 % по сравнению с 21 %; $p < 0,01$). Наконец, в серии «случай – контроль» из 140 мужчин с мГЧРПЖ была проведена рандомизация, в ходе которой 38 мужчин были распределены в группу лучевой терапии предстательной железы, 39 – в группу паллиативной лучевой терапии и 63 – в группу без лучевой терапии [51]. У пациентов, получивших лучевую терапию, было отмечено увеличение общей выживаемости в пределах 3-летнего периода по сравнению с другими группами (69 % по сравнению с 43 %; $p = 0,004$), при этом не было зарегистрировано ни одного нежелательного явления III степени тяжести со стороны мочеполовой системы.

В рамках конгресса ESMO 2018 были доложены результаты проспективного исследования STAMPEDE, которые продемонстрировали увеличение показателей общей выживаемости (с 73 до 81 % через 3 года) у пациентов с мГЧРПЖ с незначительной распространенностью метастатического процесса при применении дистанционной лучевой терапии на предстательную железу в сочетании с АДТ по сравнению с использованием только АДТ (ОР 0,68; 95 % ДИ 0,52–0,90; $p = 0,007$) [52].

Таким образом, лучевую терапию в настоящее время следует рассматривать как стандарт лечения у мужчин с впервые выявленным мГЧРПЖ с незначительной распространенностью метастатического процесса.

Заключение

1. В настоящее время АДТ считается эффективной при снижении концентрации тестостерона ≤ 20 нг/дл (0,7 нмоль/л). Уровень тестостерона должен рутинно мониторироваться 1 раз в 3–6 мес у пациентов на фоне АДТ. Если уровень тестостерона выше кастрационного,

можно попробовать перейти на другой аналог ЛГРГ или на хирургическую орхиэктомию.

2. АДТ в сочетании с 6 циклами доцетаксела рассматривается как стандарт терапии при мГЧРПЖ со значительной распространенностью метастатического процесса на основании данных клинических исследований CHAARTED, STAMPEDE (группа C) и GETUG-AFU 15.
3. АДТ в сочетании с абиратерона ацетатом (продолжают до прогрессирования заболевания) считают стандартом терапии для всех пациентов с мГЧРПЖ на основании данных клинических исследований LATITUDE и STAMPEDE (группа G).
4. В целях отбора пациентов для применения АДТ в сочетании с доцетакселом или АДТ в сочетании с абиратероном требуются прогностические биомаркеры. До тех пор, пока они не установлены, АДТ в сочетании с доцетакселом можно рассматривать как вариант терапии для пациентов с мГЧРПЖ, у которых имеется более 4 метастазов, которые находятся в хорошем функциональном состоянии, хотя бы, чтобы продолжительность терапии была меньше, либо имеют затруднения с доступом к дорогостоящим лекарственным средствам; АДТ в сочетании с абиратерона ацетатом можно рассматривать как вариант терапии для пациентов, у которых имеется менее 4 метастазов, либо которые не способны/не желают переносить потенциальные токсические воздействия химиотерапии. Специфичные для пациента сопутствующие заболевания и состояния также могут служить ограничивающим фактором при выборе терапии. Например, применения абиратерона в сочетании с преднизолоном желательно избегать у пациентов с сахарным диабетом, заболеваниями печени, остеопорозом, трудно поддающейся контролю гипертензией, а использования доцетаксела – у пациентов с нейропатией или с высоким риском миелосупрессии.
5. В нескольких клинических исследованиях III фазы ведется изучение новых комбинаций АДТ с антиандрогенами 2-го поколения, включая энзалутамид, апалутамид и даролутамид, без кортикостероидов для лечения мГЧРПЖ.
6. Добавление лучевой терапии к системному лечению увеличивает выживаемость пациентов с мГЧРПЖ с незначительной распространенностью метастатического процесса и должно стать новым стандартом терапии данной категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMIRTS" Minzdrava Rossii, 2018. 250 p. (In Russ.)].
2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68:7–30. DOI: 10.3322/caac.21442. PMID: 29313949.
3. Jemal A., Fedewa S.A., Ma J. et al. Prostate cancer incidence and PSA testing patterns in relation to USPSTF screening recommendations. *JAMA*. 2015;314(19):2054–61. DOI: 10.1001/jama.2015.14905. PMID: 26575061.
4. Weiner A.B., Matulewicz R.S., Eggener S.E., Schaeffer E.M. Increasing incidence of metastatic prostate cancer in the United States (2004–2013). *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2016;19(4):395–7. DOI: 10.1038/pcan.2016.30. PMID: 27431496.
5. Dalela D., Sun M., Diaz M. et al. Contemporary trends in the incidence of metastatic prostate cancer among US men: results from nationwide analyses. *Eur Urol Focus* 2017. DOI: 10.1016/j.euf.2017.04.012. PMID: 28753893.
6. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer Stat Facts. Prostate Cancer. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>. Accessed January 7, 2018.
7. Huggins C., Hodges C.V. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. 1941. *J Urol* 2002;167(2 Pt 2):948–51, discussion 952. PMID: 11905923.
8. Sweeney C.J., Chen Y.H., Carducci M. et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015;373(8):737–46. DOI: 10.1056/NEJMoa1503747.
9. James N.D., Sydes M.R., Clarke N.W. 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(10024):1163–77. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5. PMID: 26719232.
10. Гафанов Р.А. Гормональная и химиотерапия у больных гормончувствительным раком предстательной железы. *Онкоурология* 2016;12(1):63–8. DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-1-63-68. [Gafanov R.A. Hormonal therapy and chemotherapy in patients with hormone-sensitive prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2016;12(1):63–8. (In Russ.)].
11. Fizazi K., Tran N., Fein L. et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2017;377(4):352–60. DOI: 10.1056/NEJMoa1704174. PMID: 28578607.
12. James N.D., de Bono J.S., Spears M.R. et al. STAMPEDE Investigators. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med* 2017;377:338–51.
13. Massie C.E., Lynch A., Ramos-Montoya A. et al. The androgen receptor fuels prostate cancer by regulating central metabolism and biosynthesis. *EMBO J* 2011;30(13):2719–33. DOI: 10.1038/emboj.2011.158. PMID: 21602788.
14. Harris W.P., Mostaghel E.A., Nelson P.S. et al. Androgen deprivation therapy: progress in understanding mechanisms of resistance and optimizing androgen depletion. *Nat Clin Pract Urol* 2009;6(2):76–85. DOI: 10.1038/ncpuro1296. PMID: 19198621.
15. Clinton T.N., Wolu S.L., Raj G.V. Degarelix versus luteinizing hormone-releasing hormone agonists for the treatment of prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2017;18(8):825–32. DOI: 10.1080/14656566.2017.1328056. PMID: 28480768.
16. Seidenfeld J., Samson D.J., Hasselblad V. et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2000;132(7):566–77. PMID: 10744594.
17. Hussain M., Tangen C.M., Berry D.L. et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;368(14):1314–25. DOI: 10.1056/NEJMoa1212299. PMID: 23550669.
18. Hussain M., Tangen C.M., Higano C. et al. Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol* 2006;24(24):3984–90. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.4246. PMID: 16921051.
19. Klotz L., O'Callaghan C., Ding K. et al. Nadir testosterone within first year of androgen-deprivation therapy (ADT) predicts for time to castration-resistant progression: a secondary analysis of the PR-7 trial of intermittent versus continuous ADT. *J Clin Oncol* 2015;33(10):1151–6. DOI: 10.1200/JCO.2014.58.2973. PMID: 25732157.
20. Hahn A.W., Hale P., Rath N. et al. Novel androgen axis systemic therapies for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2017;27(6):559–65. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000443. PMID: 28816716.
21. McLeod D., Zinner N., Tomera K. et al. A phase 3, multicenter, open-label, randomized study of abarelix versus leuprolide acetate in men with prostate cancer. *Urology* 2001;58(5):756–61. PMID: 11711355.
22. Morote J., Esquena S., Abascal J.M. et al. Failure to maintain a suppressed level of serum testosterone during long-acting depot luteinizing hormone-releasing hormone agonist therapy in patients with advanced prostate cancer. *Urol Int* 2006;77(2):135–8. DOI: 10.1159/000093907. PMID: 16888418.
23. Schulman C. Assessing the attitudes to prostate cancer treatment among European male patients. *BJU Int* 2007;100 Suppl 1:6–11. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2007.6976.x. PMID: 17593202.
24. Schulman C., Alcaraz A., Berges R. et al. Expert opinion on 6-monthly luteinizing hormone-releasing hormone agonist treatment with the single-sphere depot system for prostate cancer. *BJU Int* 2007;100 Suppl 1:1–5. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2007.06967.x. PMID: 17593201.
25. Perez-Marrero R., Tyler R.C. A subcutaneous delivery system for the extended release of leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5(2):447–57. DOI: 10.1517/14656566.5.2.447. PMID: 14996640.
26. Sartor O. Eligard: leuprolide acetate in a novel sustained-release delivery system. *Urology* 2003;61(2 Suppl 1):25–31. PMID: 12667884.
27. Shore N.D., Chu F., Moul J. et al. Polymer-delivered subcutaneous leuprolide acetate formulations achieve and maintain castrate concentrations of testosterone in four open-label studies in patients with advanced prostate cancer. *BJU Int* 2017;119(2):239–44. DOI: 10.1111/bju.13482. PMID: 26991743.
28. Sweeney C., Chen Y., Liu G. et al. Long term efficacy and QOL data of chemohormonal therapy in low and high volume hormone naive metastatic prostate cancer: E3805 CHAARTED trial. *Ann Oncol* 2016;27(suppl_6):243–65.

29. Gravis G., Fizazi K., Joly F. 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):149–58. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70560-0. PMID: 23306100.
30. Gravis G., Boher J.M., Joly 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-AFU 15 Trial. *Eur Urol* 2016;70:256–62.
31. Sridhar S.S., Sweeney C.J. It is time to harmonize the design and conduct of clinical trials in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Eur Urol* 2016;70(2):263–4. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.11.025. PMID: 26683759.
32. Vale C.L., Burdett S., Rydzewska L.H.M. et al. 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;17:243–56.
33. de Bono J.S., Logothetis C.J., Molina A. et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364(21):1995–2005. DOI: 10.1056/NEJMoa1014618. PMID: 21612468.
34. Павлов А.Ю., Гафанов Р.А., Цыбульский А.Д. и др. Современная стратегия лекарственной терапии метастатического и гормон-резистентного рака предстательной железы. *Российский медицинский журнал* 2016;(8):476–9. [Pavlov A.Yu., Gafanov R.A., Tsybul'skiy A.D. et al. Current strategy of drug therapy of metastatic and hormone-resistant prostate cancer. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal* 2016;(8):476–9. (In Russ.)].
35. Ryan C.J., Smith M.R., de Bono J.S. et al. COU-AA-302 Investigators. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368(2):138–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1209096. PMID: 23228172.
36. Hoyle A. Role of AAP + ADT in low- and high-risk mHNPC. *ESMO* 2018. Oral LBA4.
37. Scher H.I., Fizazi K., Saad F. et al. AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367(13):1187–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1207506. PMID: 22894553.
38. Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E. et al. PREVAIL Investigators. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371(18):424–33. DOI: 10.1056/NEJMoa1410239. PMID: 25354111.
39. Алексеев Б.Я., Матвеев В.Б., Русаков И.Г. и др. Резолюция по итогам Совещания экспертов по лечению гормон-резистентного рака предстательной железы. *Онкоурология* 2016;12(3):109–10. [Alekseev B.Ya., Matveev V.B., Rusakov I.G. 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):109–10. (In Russ.)].
40. Hussain M., Karim Fizazi K., Saad F. et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378(26):2465–74. DOI: 10.1056/NEJMoa1800536. PMID: 29949494.
41. Small E.J., Saad F., Chowdhury S. et al. SPARTAN, a phase 3 doubleblind, randomized study of apalutamide (APA) versus placebo (PBO) in patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). *J Clin Oncol* 2018;36(6 suppl): abstr 161.
42. Rathkopf D.E., Antonarakis E.S., Shore N.D. et al. Safety and antitumor activity of apalutamide (ARN-509) in metastatic castration-resistant prostate cancer with and without prior abiraterone acetate and prednisone. *Clin Cancer Res* 2017;23(14):3544–51. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2509. PMID: 28213364.
43. Shore N.D. Darolutamide (ODM-201) for the treatment of prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2017;18(9):945–52. DOI: 10.1080/14656566.2017.1329820. PMID: 28490267.
44. Fizazi K., Massard C., Bono P. et al. ARADES study group. Activity and safety of ODM-201 in patients with progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (ARADES): an open-label phase 1 dose-escalation and randomised phase 2 dose expansion trial. *Lancet Oncol* 2014;15(9):975–85. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70240-2. PMID: 24974051.
45. Lenis A.T., Salmasi A.H., Donin N.M. et al. Trends in usage of cytoreductive partial nephrectomy and effect on overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 2018;36(2):78.e21–8. DOI: 10.1016/j.urolonc.2017.09.030. PMID: 29128421.
46. Culp S.H., Schellhammer P.F., Williams M.B. Might men diagnosed with metastatic prostate cancer benefit from definitive treatment of the primary tumor? A SEER-based study. *Eur Urol* 2014;65(6):1058–66. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.11.012. PMID: 24290503.
47. Tosoian J.J., Gorin M.A., Ross A.E. et al. Oligometastatic prostate cancer: definitions, clinical outcomes, and treatment considerations. *Nat Rev Urol* 2017;14(1):15–25. DOI: 10.1038/nrurol.2016.175. PMID: 27725639.
48. Rusthoven C.G., Jones B.L., Flaig T.W. et al. Improved survival with prostate radiation in addition to androgen deprivation therapy for men with newly diagnosed metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(24):2835–42. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.4788. PMID: 27325855.
49. Satkunasivam R., Kim A.E., Desai M. et al. Radical prostatectomy or external beam radiation therapy vs no local therapy for survival benefit in metastatic prostate cancer: a SEER-Medicare analysis. *J Urol* 2015;194:378–85.
50. Gratzke C., Engel J., Stief C.G. Role of radical prostatectomy in metastatic prostate cancer: data from the Munich Cancer Registry. *Eur Urol* 2014;66(3):602–3. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.04.009. PMID: 24821581.
51. Cho Y., Chang J.S., Rha K.H. et al. Does radiotherapy for the primary tumor benefit prostate cancer patients with distant metastasis at initial diagnosis? *PLoS One* 2016;11(1):e0147191. DOI: 10.1371/journal.pone.0147191. PMID: 26807740.
52. Parker et al. Radiotherapy to the primary tumour for men with newly-diagnosed mPCa: survival results from STAMPEDE. *ESMO* 2018. Oral LBA5.

Вклад авторов

Р.А. Гафанов: написание текста рукописи;
 А.Г. Дзидзария: обзор публикаций по теме статьи;
 И.Б. Кравцов, С.В. Фастовец: анализ полученных данных.

Authors' contributions

R.A. Gafanov: article writing;
 A.G. Dzidzaria: reviewing of publications of the article's theme;
 I.B. Kravtsov, S.V. Fastovets: analysis of the obtained data.

ORCID авторов/ORCID of authors

Р.А. Гафанов/R.A. Gafanov: <https://orcid.org/0000-0002-7592-0392>

А.Г. Дзидзария/A. G. Dzidzaria: <https://orcid.org/0000-0001-5789-375X>

И.Б. Кравцов/I. B. Kravtsov: <https://orcid.org/0000-0003-1671-369X>

С.В. Фастовец/S.V. Fastovets: <https://orcid.org/0000-0002-8665-3103>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 11.07.2018. **Принята к публикации:** 04.12.2018.

Article received: 11.07.2018. **Accepted for publication:** 04.12.2018.