

© В.Ю. Старцев¹, Г.В. Кондратьев¹, К.А. Мальцев^{1,2}

Метастатический гормон-чувствительный рак предстательной железы: роль доцетаксела в трехкомпонентной схеме терапии

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Vladimir Yu. Startsev¹, Gleb V. Kondratyev¹, Kirill A. Maltsev^{1,2}

Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: The Role of Docetaxel in Triple-Therapy Regimens

¹St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

²St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological), St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. В последние годы достигнуты значительные успехи в разработке новых системных методов лечения пациентов с метастатическим раком предстательной железы. В обзорной статье приведены результаты основных исследований по лекарственной терапии с применением доцетаксела у пациентов с метастатическим раком предстательной железы (РПЖ) с анализом действия препаратов, одобренных для клинического применения. Данный обзор — оценка «серых», недостаточно изученных вопросов применения доцетаксела при РПЖ с использованием новых данных.

Материалы и методы. Выполнен анализ публикаций отечественных и иностранных издателей (учебники, статьи, клинические исследования, системные метаанализы) с 2015 по 2024 г. о роли доцетаксела в трехкомпонентной схеме лекарственной терапии пациентов с метастатическим РПЖ. В обзор также включены клинические исследования и метаанализы с информацией о двухкомпонентных схемах терапии для полного понимания патофизиологических предпосылок развития данного направления.

Результаты. Показано преимущество раннего применения доцетаксела для задержки развития кастрационной резистентности и улучшения показателя общей выживаемости у пациентов с большим объемом метастатического поражения. Дополнение терапии, направленной на ось андрогенных рецепторов (АА), к стандартному курсу (АДТ (андрогенная депривационная терапия) + доцетаксел), повышает общую выживаемость, но эффективность доцетаксела при отсутствии эффекта от АА пока не изучена. Роль триплетной терапии до сих пор находится на стадии обсуждения в связи с ожидаемой потенциальной токсичностью доцетаксела.

Выводы. Несмотря на доказанные преимущества доцетаксела как компонента комбинированной лекарственной терапии, вопросы его патогенетической роли при метастатическом РПЖ и сроках применения этой важной составной части лечения предстоит детально изучить.

Ключевые слова: метастатический рак предстательной железы; комбинированная лекарственная терапия; двойная комбинация; тройная комбинация; доцетаксел

Introduction. Recent years have witnessed substantial progress in developing novel systemic treatments for metastatic prostate cancer (mPC). This review synthesizes findings from pivotal studies on docetaxel (D) drug therapy in mPC, including analyses of the effects of clinically approved drugs. This review focuses on “gray” understudied aspects of docetaxel application in prostate cancer management, incorporating new data.

Materials and Methods. We analyzed domestic and international publications on docetaxel’s role in triple-agent chemotherapy regimens for mPC (including textbooks, research articles, clinical studies, and systematic meta-analyses) published between 2015 and 2024. To fully elucidate the pathophysiological rationale underlying this therapeutic approach, we also incorporated clinical trials and meta-analyses evaluating two-component therapy regimes.

Results. Early administration of docetaxel demonstrates clinical benefits in delaying castration-resistant progression and improving overall survival rates in patients with advanced metastatic disease. While the addition of androgen axis (AA)-targeted therapy to standard treatment (ADT + docetaxel) regimens enhances survival outcomes, the efficacy of docetaxel in AA-refractory cases remains insufficiently investigated. The therapeutic potential of triplet regimens continues to be debated, primarily due to concerns regarding docetaxel’s anticipated toxicity profile.

Conclusion. While docetaxel has demonstrated clear benefits as a component of combination therapy for mPCa, several critical questions regarding its precise pathogenetic mechanisms and optimal timing in treatment protocols remain unanswered and require thorough investigation.

Keywords: metastatic prostate cancer; combination drug therapy; double-agent combination; triple-agent combination; docetaxel

Для цитирования: Старцев В.Ю., Кондратьев Г.В., Мальцев К.А. Метастатический гормон-чувствительный рак предстательной железы: роль доцетаксела в трехкомпонентной схеме терапии. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(4): 00-00.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2167

✉ Контакты: Мальцев Кирилл Александрович, maltsevk9@gmail.com

For Citation: Vladimir Yu. Startsev, Gleb V. Kondratyev, Kirill A. Maltsev. Metastatic hormone-sensitive prostate cancer: The role of docetaxel in triple-therapy regimens. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(4): 00-00.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2167

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) — серьезная проблема для здоровья мужчин всего мира и для систем здравоохранения разных стран [4]. По состоянию на 2018 г. в США у более 3,2 млн мужчин диагностирован РПЖ, а к 2021 г. абсолютное число впервые выявленных случаев данной патологии составило 13,1 % от контингента всех зарегистрированных злокачественных новообразований (ЗНО). У жителей РФ также отмечен рост заболеваемости и смертности от РПЖ со среднегодовым приростом + 4,39 %, и по темпам роста заболеваемости это ЗНО до недавних пор занимало второе место среди мужчин (14,9 % от всех ЗНО среди мужчин в РФ) [2, 3]. В 2022 г. РПЖ впервые за 10 лет заняло первое место (17,0 %) [10]. Более чем в 50 % случаев ЗНО выявляют в I–II стадиях, около 20 % — в III стадии опухоли, и в 18,7 % случаев — в IV стадии; при показателях десятилетней выживаемости пациентов 90, 60–70, 30–40 и 10–15 % соответственно, в зависимости от стадии ЗНО [1].

Лечение пациентов с метастатическим гормон-чувствительным раком предстательной железы (мГЧРПЖ) — сложная и во многом не решенная до сих пор задача. Традиционно лечение пациентов с мГЧРПЖ включало андрогенную депривационную терапию (АДТ) в сочетании с локальным лечением (лучевая терапия или хирургическое вмешательство). В 60–70-х гг. 20 в. внедрены эстрогены с высоким профилем печеночной токсичности и частыми проявлениями венозной тромбоэмболии. В 1970–1980-х гг. зарегистрированы первые препараты-агонисты и антагонисты лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (ЛГРГ). В начале 2000-х в качестве опции лечения пациентов с метастатическим раком предстательной железы (мРПЖ) отмечено появление доцетаксела [1].

Со временем практическая медицина получает результаты использования новых лекарств как итог осмысления клинических исследований (КИ). В целом, эффект применения доцетаксела в качестве средства лечения пациентов с мГЧРПЖ изучен относительно хорошо, и в контексте новых исследований роль этого лекарства дополнительно уточняется. Обзор служит попыткой оценить роль доцетаксела в терапии пациентов с мГЧРПЖ, опираясь на результаты давних и новых исследований.

Материалы и методы

Выполнен анализ сведений из публикаций отечественных и иностранных издателей (учебники, статьи, КИ, системные метаанализы) с 2015 по 2024 г. о роли доцетаксела в трехкомпонентной схеме лекарственной терапии пациентов с мРПЖ в базах данных PubMed, Google Scholar. Критериями отбора служили ключевые слова «доцетаксел», «метастатический рак предстательной железы».

Результаты

1. Доцетаксел в двухкомпонентной схеме терапии

Следует кратко упомянуть крупнейшие исследования двухкомпонентных схем лечения с включением доцетаксела для полного понимания роли трехкомпонентных режимов.

Недавний отчет с долгосрочным наблюдением разделил когорту пациентов исследования STAMPEDE, в соответствии с критериями CHAARTED, на метастатическое заболевание с малым и большим объемом поражения. После периода наблюдения 78,2 мес. у пациентов показано увеличение общей выживаемости (ОВ) при добавлении доцетаксела к АДТ (HR: 0,81), во всех подгруппах вне зависимости от метастатической нагрузки. Авторы пришли к выводу, что предварительную терапию доцетакселом следует рассматривать независимо от метастатической нагрузки на момент верификации диагноза мРПЖ. Однако частота нежелательных явлений (НЯ) увеличилась на 20 % [6].

В исследовании STAMPEDE (рукав G) отмечено лучшее качество жизни у пациентов, получавших абиратерон (совместно с преднизолоном) вместо доцетаксела, при сравнительно одинаковом воздействии на ОВ при высоком и низком риске заболевания по критериям Latitude [7] (пятилетняя ОВ — 60 и 63 % соответственно, при меньшем количестве НЯ 3–5 степени — 9 и 52 %). Однако экономические затраты на использование абиратерона оказались выше [13, 25].

Исследование CHAARTED во многом подтвердило выводы исследования STAMPEDE — подтверждена польза лечения доцетакселом у пациентов с большим опухолевым поражением: разница ОВ больше на 10,4 мес. (57,6 против 47,2 мес.) [4]. Все второстепенные конечные

точки были в пользу комбинированной схемы лечения (АДТ + доцетаксел). В подгруппе пациентов с опухолевым поражением малого объема не выявлено признаков улучшения ОВ при комбинации с доцетакселом (HR 1,04): преимущество в ОВ при использовании доцетаксела не подтверждено. Авторы предположили, что пациентам с поздним рецидивом и низкой опухолевой нагрузкой, получающим АДТ, может быть полезно использование интенсивного ингибирования пути андрогенных рецепторов (АА) [5].

Напротив, результаты КИ GETUG-AFU 15 (2013) не показали улучшения ОВ при лечении доцетакселом (до девяти циклов) в общей популяции пациентов: у 32 % (n = 62) пациентов развились метастазы после курса лечения с включением доцетаксела. В анализе (медианное наблюдение — 83,9 мес.) сообщалось о незначительном (20 %-ном) снижении риска смерти в подгруппе пациентов с большим объемом поражения, без улучшения ОВ в подгруппе малого объема поражения (согласно стратификации исследования CHAARTED). Остается непонятным, почему добавление доцетаксела в исследовании STAMPEDE у пациентов с небольшим объемом мГЧРПЖ показало улучшение результатов (в отличие от CHAARTED и GETUG-AFU 15) [15, 16].

В ретроспективном анализе E. Francini и соавт. предполагают, что у пациентов с метастатическим мГЧРПЖ и малым объемом поражения, по-видимому, имеется более благоприятный исход по сравнению с синхронным ЗНО с малым объемом и метастатическим мГЧРПЖ большого объема поражения. Наихудший прогноз — у синхронного мГЧРПЖ большого объема поражения [28].

У большинства пациентов в КИ STAMPEDE определено синхронное метастатическое заболевание и примерно у 50 % из CHAARTED. У 30 % из GETUG-AFU 15 — метастатический мГЧРПЖ. Метастатический малообъемный мГЧРПЖ обладает наиболее благоприятным прогнозом, что потенциально может объяснить расхождение результатов у пациентов из трех исследований. У пациентов с синхронным мГЧРПЖ комбинацию с доцетакселом следует рассматривать как возможный вариант лечения, однако неясно, насколько полезен доцетаксел для пациентов с метастатическим мГЧРПЖ [22, 27].

Результаты ретроспективного КИ, представленного Y. Takafumi и соавт. (сравнение результатов «АДТ + абиратерон» и «АДТ + доцетаксел»), показали, что схемы АДТ с доцетакселом или АДТ с абиратероном имеют сопоставимые онкологические результаты с точки зрения ОВ, онкоспецифической выживаемости (76,2 против 75,1 % и 78,2 против 78,6 % соответственно) и безрецидивной выживаемости (БРВ) 2-й линии (49 мес. и 43 мес.) у пациентов с мГЧРПЖ

высокого риска de novo. По сравнению с доцетакселом, применение абиратерона приводило к более длительному периоду времени до развития кастрационной резистентности, но к худшей выживаемости без прогрессирования (ВБП) во 2-й и 3-й линиях терапии. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения оптимальной последовательности терапии [26]. В исследованиях от D. Park и J. Briones авторы пришли к схожим выводам [33, 34].

2. Доцетаксел в трехкомпонентной схеме терапии

2.1. Доцетаксел с абиратероном. Целью исследования PEACE-1 была оценка эффективности и безопасности комбинации абиратерон + преднизолон с лучевой терапией (ЛТ) или без ЛТ в дополнение к стандартному лечению у пациентов мГЧРПЖ с ECOG 0-2. Участники рандомизированы в группы стандартного лечения (1 : 1 : 1 : 1): только АДТ или введение доцетаксела, стандартного лечения (СЛ) + ЛТ, СЛ + абиратерон, СЛ + ЛТ + абиратерон. Эффективность абиратерона оценивали в общей популяции, а затем в популяции пациентов, получавших АДТ + доцетаксел в качестве стандартного лечения.

В общей популяции пациенты, проходившие терапию абиратероном (n = 583), имели более длительную ОВ без рентгенологического прогрессирования, чем пациенты, не получавшие абиратерон (n = 589) (HR 0,54 и 0,84 соответственно). В популяции АДТ с или без доцетаксела (n = 355) ОВ была схожей (рентгенографическая выживаемость без прогрессирования — 99,9 %, ОВ — 95,1 %).

Добавление комбинации абиратерон + преднизолон к АДТ и доцетакселу привело к увеличению частоты возникновения НЯ 3–5-й степени по сравнению с СЛ (63 против 52 %), что клинически значимо и влияет на выбор препарата для триплетного режима. Дополнение абиратерона к АДТ +/- доцетаксел не увеличивало частоту нейтропении, фебрильной нейтропении (ФН), астении или нейропатии по сравнению с АДТ +/- доцетаксел.

Улучшение ОВ при применении триплета (абиратерон + АДТ + доцетаксел) наблюдалось у пациентов с большим объемом поражения, со снижением риска на 28 %. Снижение риска у пациентов с небольшим объемом поражения составило 17 % [14, 24].

Исследование продолжается, и результаты вторичных конечных точек пока не опубликованы, а эффективность ЛТ не проанализирована. Важнейшие вопросы, на которые предстоит ответить, заключаются в следующем: в каких группах больных мГЧРПЖ (по объему заболевания,

по наличию лечения в прошлом) агрессивный режим (АДТ + доцетаксел + абиратерон) принесет пользу? Может ли деэскалация после хорошего ответа с помощью назначенного режима лечения иметь какое-либо влияние на результаты выживаемости?

Из отрицательных моментов следует отметить следующие:

1. В исследование вошли только пациенты с мГЧРПЖ *de novo*.

2. Дизайн предполагает именно добавление абиратерона к схеме АДТ + доцетаксел, а не добавление доцетаксела к СЛ. Таким образом, это исследование не может полностью ответить на вопрос об эффективности триплета [24].

2.2. *Доцетаксел с энзалутамидом*. Применение энзалутамида, ингибитора андрогенных рецепторов, ранее связывали с улучшением ОВ у мужчин с кастрационно-резистентным раком предстательной железы (КРПЖ). Оставался вопрос — улучшит ли добавление энзалутамида к схеме АДТ + доцетаксел показатель ОВ при мГЧРПЖ? В исследовании ENZAMET сравнивалось добавление энзалутамида (к одной из опций стандартной терапии (АДТ, антиандрогены 1-го поколения, доцетаксел, остеомодифицирующие агенты (ОМА), локальное лечение).

Большой объем поражения наблюдался у 52 % пациентов в двух группах. Оценка по шкале Gleason 8–10 у пациентов группы энзалутамид + СЛ — у 60 и 57 % пациентов соответственно (различия недостоверны). Ранее полный запланированный курс из шести циклов доцетаксела был проведен 159/243 пациентам (65 %) в группе энзалутамида и 181/238 (76 %) в группе СЛ.

По результатам КИ сформулированы выводы: (а) при использовании энзалутамида возрастает ОВ (HR 0,70), ВБП по простат-специфическому антигену (ПСА) (67 и 37 % в течение срока наблюдения соответственно), ВБП (68 и 41 % соответственно) вне зависимости от объема поражения и степени риска; (б) частота судорог у пациентов выше в группе энзалутамида (имеет смысл отсеивать кандидатов для терапии энзалутамида с высоким риском судорог); (в) среди пациентов, ранее получавших доцетаксел, риск сенсорной нейропатии 3-й степени выше у пациентов группы энзалутамида — 9 против 3 %; (г) дополнение энзалутамида к схеме АДТ + доцетаксел не оказало положительного эффекта на ОВ. Авторы сделали вывод о том, что энзалутамид следует применять раньше, чем доцетаксел [8].

2.3. *Применение доцетаксела с даролутамидом*. В 2021 г. опубликованы результаты исследования ARASENS, в котором сравнивался эффект лечения пациентов с мГЧРПЖ с ис-

пользованием даролутамида или плацебо в сочетании с АДТ и доцетакселом. Проведен ретроспективный анализ на основании разделения пациентов в группы по степени риска и объему поражения. Особенности включенной популяции пациентов были большая доля мГЧРПЖ *de novo*, большая доля с метастатическим поражением большого объема и высокой степенью риска по шкале Latitude.

Результаты исследования показали, что: (а) даролутамид, в сочетании с АДТ + доцетаксел увеличивает ОВ у пациентов с мГЧРПЖ во всех подгруппах вне зависимости от объема заболевания и риска со снижением риска смерти на 31 и 32 % для заболеваний с большим и низким объемом, и на 29 и 38 % — для РПЖ с высоким и низким риском, что аналогично общей популяции в ARASENS; (б) в группе с большим объемом заболевания ОВ в группе даролутамида была дольше по сравнению с плацебо (медиана ОВ не достигнута в группе даролутамида, 42,4 мес. в группе плацебо). У пациентов с небольшим объемом заболевания результаты позволили предположить улучшение ОВ при приеме даролутамида: медиана выживаемости не достигнута в группах лечения, зафиксировано преимущество во вторичных конечных точках (период времени до развития КРПЖ и до начала последующей системной противоопухолевой терапии); (в) благоприятный профиль безопасности даролутамида подтвержден в подгруппах пациентов с учетом объема и группы риска РПЖ: частота наиболее распространенных НЯ практически одинакова (разница между группами составила 1,9–4,7 %); (г) относительно малое количество пациентов с рецидивирующим мГЧРПЖ и небольшая доля пациентов с малым объемом поражения (23 %) в исследовании не дает судить в полной мере об эффекте даролутамида в этой подгруппе пациентов [11].

Помимо ARASENS проводились и другие исследования: M.R. Smith и соавт. сравнивали даролутамид с плацебо в комбинации с АДТ или с доцетакселом у пациентов с мГЧРПЖ. Популяция КИ имела особенности: средний возраст пациентов обеих групп составил 67 лет; большинство (71,6 %) — с функциональным статусом ECOG-0, у 28,4 % — ECOG-1; РПЖ по ISUP-5 — у 78,2 % пациентов. Исходно у всех определен мРПЖ: у 79,5 % — метастазы в кости (M1b), у 17,5 % — висцеральные метастазы (M1c). У большинства пациентов (86,1 %) на момент включения в КИ заболевание *de novo*.

Показатель ОВ через четыре года составил 62,7 % в группе даролутамида и 50,4 % в группе плацебо, а риск смерти был на 32,5 % ниже в группе даролутамида. Время до развития КРПЖ и до прогрессирования болевого

синдрома было значительно дольше в основной группе [27]. При обзоре токсичности результаты исследования частично повторяли аналогичные показатели ARASENS и ARAMIS: различия частоты большинства НЯ между группами исследования не превышали 2 % [27].

2.4. Доцетаксел в 2- и 3-составной комбинации. В исследовании от М. Wenzel в подгруппе больных мГЧРПЖ с большим объемом поражения при сравнении эффективности АДТ в монорежиме с двухкомпонентной комбинацией показывала более длительную ОВ: АДТ + абиратерон (HR 0,59), АДТ + апалутамид (HR 0,68) и АДТ + доцетаксел (HR 0,73): схема с доцетакселем демонстрировала гораздо худшие результаты [21].

В метаанализе от К. Mori все три антиандрогена: абиратерон (HR = 0,85), энзалутамид (HR = 0,80), апалутамид (HR = 0,87), оказались более эффективными, чем доцетаксел в отношении ВБП у пациентов с мГЧРПЖ, в то время как ОВ, ассоциированная с каждым препаратом, существенно не различалась. У пациентов с большим объемом поражения дополнение доцетакселя и абиратерона по отдельности к АДТ продемонстрировало наибольший эффект в отношении ОВ, при этом абиратерон не проигрывал доцетакселу (HR 0,79 и 0,86 соответственно) [9].

В метаанализе S. Roy и соавт., при сравнении тройной комбинации АДТ, АА (даролутамид) и доцетаксел против АДТ + доцетаксел, показано, что тройная комбинация (HR = 0,89) имеет наибольший эффект по сравнению с АДТ + доцетаксел (HR = 1,16); но она не продемонстрировала статистически значимого преимущества по ОВ при сравнении с АДТ + АА (HR = 1,0). Однако в исследовании не оценивались токсичность терапии и качество жизни пациентов [18]. В метаанализах от N. Sathianathan и I. Riaz авторы пришли к схожим выводам [20, 23].

В метаанализе от D. Menges показаны меньший вред терапии и более высокая вероятность чистой клинической пользы схемы АДТ + АА. Риск смерти при использовании схемы АДТ + АА меньше (HR в зависимости от антиандрогена с 0,60 до 0,66), чем при использовании схемы АДТ + доцетаксел (HR 0,77), в сравнении с АДТ в монорежиме [29]. В метаанализе P. Mandel и соавт. в общей когорте пациентов с мГЧРПЖ, по показателю ОВ, триплет (даролутамид + доцетаксел + АДТ, в сравнении с абиратерон + доцетаксел + АДТ) занял первое и второе места (HR = 0,54 и HR = 0,60). Следующее место по эффективности для ОВ занимает двойной режим терапии (АА и АДТ) и, наконец, доцетаксел + АДТ. Триплетной терапии (абиратерон + доцетаксел + АДТ) было определено первое место для лечения подгруппы пациентов

с высоким объемом мГЧРПЖ [17]. В метаанализе от В. Noeh пришли к схожим выводам. В их исследовании схема даролутамид + доцетаксел + АДТ заняла первое место [30].

По результатам метаанализа В. Mariano и соавт., применение триплета с АА значительно улучшило ОВ и ВБП у пациентов с мГЧРПЖ по сравнению со схемой АДТ + доцетаксел. Триплет не увеличивал риск НЯ, за исключением выраженной гипертензии. Улучшение ОВ было более значимым в группе из 1,141 пациента *de novo* (HR 0,76), получавшего триплет, чем в группе дублета (n = 1,155). Преимущество сохранялось при метахронном заболевании (HR 0,61), хотя выборка была небольшой (n = 168). Исследователи изучили эффективность одновременного (HR = 0,73) и последовательного (HR 0,86) дополнения АА к схеме АДТ + доцетаксел: при межгрупповом анализе различий показателей не обнаружено [19].

Обсуждение

Дать однозначный ответ на вопрос о целесообразности включения доцетакселя в триплетную комбинацию затруднительно. Однако данные метаанализов показывают, что на сегодняшний день любая комбинация лучше, чем «АДТ + доцетаксел». По мнению многих авторов, схема терапии АДТ + доцетаксел устарела и применяется из-за недоступности широкого применения АА 2-го поколения и абиратерона.

Доцетаксел находит свое применение в триплетах с даролутамидом и абиратероном при большом объеме поражения мГЧРПЖ, но влечет увеличение частоты НЯ [12, 19, 31]. Есть данные о возможном раннем (до 2,2 мес. от начала АДТ) эффективном применении доцетакселя при мГЧРПЖ *de novo* большого объема в ретроспективном исследовании от С. Pisano и соавт. [32].

Добавление АА к стандарту лечения (АДТ + доцетаксел) способно повысить ОВ. При этом результаты дополнения доцетакселя к АДТ + АА (конкретно к даролутамиду) пока не изучены. Остается непонятным, влияет ли независимо доцетаксел на улучшение ОВ у пациентов, получающих триплетную терапию. Что если оптимальной безопасной и эффективной схемой лечения пациентов с мГЧРПЖ служит не триплет с поддерживающей терапией АА, а последовательная терапия АДТ + АА, а затем, после развития КРПЖ — использование доцетакселя объемом до шести циклов? В настоящее время проспективных рандомизированных исследований, непосредственно сравнивающих воздействие схем «АДТ + АА 2 поколения» и доцетаксел + дублет «АДТ + АА», не проводилось.

Продолжаются КИ, которые позволят раскрыть больше информации о перспективах применения трехкомпонентных комбинаций с доцетакселом и АА: PEACE-1, ARASENS.

Заключение

Для окончательного решения вопроса о роли доцетаксела в триплетной терапии необходимо изучить результаты воздействия ряда модификаций лечения пациентов: «АДТ + даролутамид» с последующей терапией доцетакселом при прогрессировании против схемы «АДТ + даролутамид + доцетаксел» + поддерживающая терапия даролутамидом. Подобный вариант тактики предполагается проводить пациентам с МГЧРПЖ *de novo*, ранее получавшим разные варианты лечения, со стратификацией по объему поражения, степени риска и оценкой качества жизни пациентов.

Несмотря на эффективную современную диагностику, число пациентов с впервые выявленным мРПЖ растет. Требуются рандомизированные исследования с большой выборкой пациентов, результаты которых, несомненно, будут оценены медицинским сообществом.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Authors' contributions

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Аксель Е.М., Алешин В.А., Алиев М.Д., et al. Онкология. Справочник практического врача. Под ред. Поддубной И.В. М: МЕДпресс-информ. 2009: 768.-ISBN: 5-98322-247-3. [Aksel E.M., Aleshin V.A., Aliev M.D., et al. Oncology. Handbook of a practical physician. Ed. by Poddubnaya I.V. Moscow: MEDpress-inform. 2009: 768.-ISBN: 5-98322-247-3 (In Rus)].
- Алиев Т.З., Артамонова Е.В., Архири П.П., et al. Противоопухолевая лекарственная терапия; под ред. Горбуновой В.А. М: ГЭОТАР-Медиа. 2022: 708.-ISBN: 978-5-9704-6897-5. [Aliev T.Z., Artamonova E.V., Arkhiri P.P., et al. Antitumor drug therapy. ed. by Gorbunova V.A. Moscow: GEOTAR-Media. 2022: 708.-ISBN: 978-5-9704-6897-5 (In Rus)].
- DeVita V.T., Lawrence T.S., Rosenberg S.A. Devita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles and practice of oncology. Ed Twelfth edition. Philadelphia: Wolters Kluwer. 2023; 1(various paging).-ISBN: 9781975184742, 9781975184681.
- Алексеев Б.Я., Перепухов В.М., Ньюшко К.М. Эффективность и безопасность даролутамида как компонента комбинированной терапии у больных раком предстательной железы. *Онкоурология*. 2023; 19(4): 167-75.-DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-4-167-175. [Alekseev B.Ya., Perepukhov V.M., Nyushko K.M. Efficacy and safety of darolutamide as a component of combination therapy in patients with prostate cancer. *Oncourology*. 2023; 19(4): 167-75.-DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-4-167-175 (In Rus)].
- Kyriakopoulos C.E., Chen Y.H., Carducci M.A., 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.
- James N.D., Sydes M.R., Clarke N.W., 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. *The Lancet*. 2016; 387(10024): 1163-1177.-DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5.
- Fizazi K., Tran N.P., Fein L., et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019; 20(5): 686-700.-DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30082-8.
- Sweeney C.J., Martin A.J., Stockler M.R., et al. Testosterone suppression plus enzalutamide versus testosterone suppression plus standard antiandrogen therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer (ENZAMET): an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2023; 24(4): 323-334.-DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00063-3.
- Mori K., Mostafaei H., Sari Motlagh R., et al. Systemic therapies for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: network meta-analysis. *BJU International*. 2022; 129(4): 423-433.-DOI: 10.1111/bju.15507.
- Шахзадова А.О., Старинский В.В., Лисичникова И.В., et al. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. *Сибирский онкологический журнал*. 2023; 22(5): 5-13.-DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13. [Shakhzadova A.O., Starinsky V.V., Lisichnikova I.V., et al. The state of oncological care for the population of Russia in 2022. *Siberian Oncological Journal*. 2023; 22(5): 5-13.-DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13 (In Rus)].
- Hussain M., Tombal B., Saad F., et al. Darolutamide plus androgen-deprivation therapy and docetaxel in metastatic hormone-sensitive prostate cancer by disease volume and risk subgroups in the phase III ARASENS trial. *J Clin Oncol*. 2023; 41(20): 3595-3607.-DOI: 10.1200/JCO.23.00041.
- 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): 737-746.-DOI: 10.1056/NEJMoa1503747.
- Clarke N.W., Ali A., Ingleby F.C., 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.
- James N.D., de Bono J.S., Spears M.R., et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med*. 2017; 377(4): 338-351.-DOI: 10.1056/nejmoal702900.

15. 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): 149-158.-DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70560-0.
16. Lavaud P., Gravis G., Foulon S., et al. Anticancer activity and tolerance of treatments received beyond progression in men treated upfront with androgen deprivation therapy with or without docetaxel for metastatic castration-naïve prostate cancer in the GETUG-AFU 15 phase 3 trial. *Eur Urol.* 2018; 73(5): 696-703.-DOI: 10.1016/j.eururo.2017.09.022.
17. Mandel P., Hoeh B., Wenzel M., et al. Triplet or doublet therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer patients: A systematic review and network meta-analysis. *Eur Urol Focus.* 2023; 9(1): 96-105.-DOI: 10.1016/j.euf.2022.08.007.
18. Roy S., Sayyid R., Saad F., et al. Addition of docetaxel to androgen receptor axis-targeted therapy and androgen deprivation therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A network meta-analysis. *Eur Urol Oncol.* 2022; 5(5): 494-502.-DOI: 10.1016/j.euo.2022.06.003.
19. Maiorano B.A., De Giorgi U., Roviello G., et al. Addition of androgen receptor-targeted agents to androgen-deprivation therapy and docetaxel in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *ESMO Open.* 2022; 7(5): 100575.-DOI: 10.1016/j.esmoop.2022.100575.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36152486>.
20. Sathianathan N.J., Pan H.Y.C., Lawrentschuk N., et al. Emergence of triplet therapy for metastatic castration-sensitive prostate cancer: An updated systematic review and network meta-analysis. *Urol Oncol.* 2023; 41(5): 233-239.-DOI: 10.1016/j.urolonc.2022.10.016.
21. Wenzel M., Würnschimmel C., Nocera L., et al. Overall survival after systemic treatment in high-volume versus low-volume metastatic hormone-sensitive prostate cancer: Systematic review and network meta-analysis. *Eur Urol Focus.* 2022; 8(2): 399-408.-DOI: 10.1016/j.euf.2021.04.003.
22. Preisser F., Chun F.K.H., Banek S., et al. Management and treatment options for patients with de novo and recurrent hormone-sensitive oligometastatic prostate cancer. *Prostate Int.* 2021; 9(3): 113-118.-DOI: 10.1016/j.pnil.2020.12.003.
23. Riaz I. bin, Naqvi S.A.A., He H., et al. First-line systemic treatment options for metastatic castration-sensitive prostate cancer: A living systematic review and network meta-analysis. *JAMA Oncology.* 2023; 9(5): 635-645.-DOI: 10.1001/jamaoncol.2022.7762.
24. Fizazi K., Tran N.P., Fein L., et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20(5): 1695-1707.-DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30082-8.
25. James N.D., Sydes M.R., Clarke N.W., 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): 422-434.-DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5.
26. Yanagisawa T., Hata K., Narita S., et al. Docetaxel versus abiraterone for metastatic hormone-sensitive prostate cancer with focus on efficacy of sequential therapy. *Prostate.* 2023; 83(6): 563-571.-DOI: 10.1002/pros.24488.
27. Davis I.D., Martin A.J., Stockler M.R., 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.
28. Francini E., Gray K.P., Xie W., et al. Time of metastatic disease presentation and volume of disease are prognostic for metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC). *Prostate.* 2018; 78(12): 889-895.-DOI: 10.1002/pros.23645.
29. Menges D., Yebo H.G., Sivec-Muniz S., et al. Treatments for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: Systematic review, network meta-analysis, and benefit-harm assessment. *Eur Urol Oncol.* 2022; 5(6): 605-616.-DOI: 10.1016/j.euo.2022.04.007.
30. Hoeh B., Garcia C.C., Wenzel M., et al. Triplet or doublet therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: Updated network meta-analysis stratified by disease volume. *Eur Urol Focus.* 2023; 9(5): 838-842.-DOI: 10.1016/j.euf.2023.03.024.
31. Hussain M., Fizazi K., Shore N.D., et al. Metastatic hormone-sensitive prostate cancer and combination treatment outcomes: A review. *JAMA oncology.* 2024; 10(6): 807-820.-DOI: 10.1001/jamaoncol.2024.0591.
32. Pisano C., Turco F., Arnaudo E., et al. TEAM Study: Upfront docetaxel treatment in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A real-world, multicenter, retrospective analysis. *Clin Genitourin Cancer.* 2024; 22(2): 56-67.-DOI: 10.1016/j.clgc.2023.08.006.
33. Park D.J., Kwon T.G., Park J.Y., et al. Comparison of short-term outcomes and safety profiles between androgen deprivation therapy + abiraterone/prednisone and androgen deprivation therapy + docetaxel in patients with de novo metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *World J Mens Health.* 2024; 42(3): 620-629.-DOI: 10.5534/wjmh.230104.
34. Briones J., Khan M., Sidhu A.K., et al. Population-based study of docetaxel or abiraterone effectiveness and predictive markers of progression free survival in metastatic castration-sensitive prostate cancer. *Front Oncol.* 2021; 11: 658331.-DOI: 10.3389/fonc.2021.658331.

Поступила в редакцию / Received / 04.09.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 04.02.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 20.03.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Владимир Юрьевич Старцев / Vladimir Yu. Startsev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1243-743X>, SPIN: 8925-7380.

Глеб Валентинович Кондратьев / Gleb V. Kondratiev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1462-6907>, SPIN: 9092-3185.

Кирилл Александрович Мальцев / Kirill A. Maltsev / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-7448-7482>, SPIN: 2991-6512.

