

## Современные возможности лекарственного лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы

А.С. Маркова

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Анна Сергеевна Маркова mark-an@yandex.ru

Появление целого ряда новых препаратов для лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы (КРРПЖ), доказавших свою эффективность в отношении увеличения общей и безрегрессионной выживаемости, значительно расширило возможности лечения этой категории пациентов. Стандартом лечения метастатического КРРПЖ (мКРРПЖ) в 1-й линии остается химиотерапия доцетакселом в дозировке 75 мг/м<sup>2</sup> в сочетании с преднизолоном в дозе 10 мг/сут курсом каждые 3 нед. Новыми препаратами, доступными в том числе и в России, являются кабазитаксел и абиратерона ацетат, одобренные для применения во 2-й линии у пациентов с мКРРПЖ, получавших доцетаксел. Остается открытым вопрос об оптимальной последовательности терапии и сроках ее назначения с учетом гетерогенности популяции больных КРРПЖ.

**Ключевые слова:** кастрационно-резистентный рак предстательной железы, доцетаксел, кабазитаксел, абиратерона ацетат

### Current possibilities of drug therapy for castration-resistant prostate cancer

A.S. Markova

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The advent of a variety of new drugs to treat castration-resistant prostate cancer (CRPC), which have demonstrated their efficacy in increasing overall and progression-free survival, has considerably enhanced treatment possibilities in this category of patients. The standard treatment of metastatic CRPC (mCRPC) remains to be first-line chemotherapy with docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> in combination with prednisolone 10 mg/day every 3 weeks. The new drugs also available in Russia are cabazitaxel and abiraterone acetate, which are approved for second-line treatment in mCRPC patients treated with docetaxel. The optimum sequence of therapy and the time of its use in view of the heterogeneity of a CRPC patient population remain open.

**Key words:** castration-resistant prostate cancer, docetaxel, cabazitaxel, abiraterone acetate

В России рак предстательной железы (РПЖ) остается одним из самых частых онкологических заболеваний среди мужчин, сохраняющим высокие темпы прироста заболеваемости — около 10 % в год. В 2011 г. в России зарегистрировано 28 тыс. 552 новых случая РПЖ [1]. Несмотря на успехи в ранней диагностике РПЖ и совершенствование локальных и системных методов лечения уровень смертности от РПЖ продолжает неуклонно расти, что отличает нашу страну от ряда зарубежных стран [2]. Также в России доля больных с III–IV стадией заболевания на момент установления диагноза остается высокой и составляет около 50 %, при этом на метастатический РПЖ приходится 17,4 % [3].

Как известно, основой системного лечения местно-распространенного и метастатического РПЖ является гормональная терапия (ГТ), направленная на снижение уровня мужских половых гормонов [4]. Использование как хирургической, так и фармакологической кастрации аналогами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ) позволяет быстро и эффективно снизить уровень простатспецифического антигена (ПСА) и достичь кастрационных значений

тестостерона [5]. Однако даже при получении исходно положительного ответа на ГТ в среднем через 2 года наступает прогрессирование заболевания, выражающееся либо в повышении уровня ПСА, либо в появлении клинических и радиологических признаков прогрессии [6–8].

Появление признаков прогрессирования РПЖ при проведении кастрационной терапии свидетельствует о переходе заболевания в кастрационно-резистентную форму. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов 2013 г. критериями диагноза кастрационно-резистентного РПЖ (КРРПЖ) считаются: 1) кастрационный уровень тестостерона < 50 нг/дл или < 1,7 нмоль/л; 2) 3 последовательных повышения уровня ПСА, измеренных с интервалом не менее 1 нед, с двумя повышениями выше надира более 50 % при уровне ПСА > 2 нг/мл; 3) отмена антиандрогенов (флутамида в течение не менее 4 нед, бикалутамида — не менее 6 нед); 4) рост уровня ПСА, несмотря на различные стандартные модификации ГТ [9].

По статистике у 10–20 % больных РПЖ в течение 5 лет развивается КРРПЖ. Наступление кастрацион-

но-резистентной формы РПЖ традиционно ассоциировано с плохим прогнозом. У большинства пациентов на момент установления диагноза КРРПЖ уже имеются отдаленные метастазы. При неметастатическом КРРПЖ в 1/3 случаев отдаленные метастазы ожидаемы в течение 2 лет. Медиана выживаемости больных КРРПЖ варьирует от 9 до 30 мес и во многом зависит от распространенности опухолевого процесса, степени злокачественности опухоли и исходного общего состояния пациента [10].

Ранее считалось, что при прогрессировании на фоне различных модификаций ГТ утрачивается зависимость опухолевых клеток от андрогенов, т. е. опухоль становится резистентной к гормональному воздействию, а андрогенные рецепторы (АР) более не являются мишенями для лекарственной терапии, что отражалось в определении – «гормоно-резистентный или андрогеннезависимый РПЖ». В настоящее время считается правильным термин «кастрационно-резистентный РПЖ», в основе которого лежат изменения регуляции АР и чувствительность к сверхмалым концентрациям андрогенов, синтезируемых в том числе клетками самой опухоли *de novo*. Было доказано, что в клетках РПЖ определяются высокие уровни андрогенов, несмотря на кастрационные значения тестостерона в плазме крови [11]. Кроме интракринального синтеза андрогенов, при КРРПЖ происходит многократное повышение чувствительности АР, их гиперактивация за счет стимуляции вспомогательными факторами транскрипции АР [12]. Также возможна лиганднезависимая активация АР различными факторами роста и цитокинами. В ряде случаев причиной изменения структуры АР является амплификация гена АР или мутация гормонсвязывающего домена АР [13]. Таким образом, воздействие на АР-зависимый сигнальный путь остается одним из центральных направлений в лечении КРРПЖ.

Основной целью новых лечебных подходов должно быть не только увеличение общей и беспрогрессивной выживаемости, но и максимальное сохранение качества жизни этих пациентов. А выбор лечебной опции также должен осуществляться с учетом понимания гетерогенности исходного статуса больных КРРПЖ. Пациенты на момент установления диагноза КРРПЖ могут отличаться наличием или отсутствием отдаленных метастазов, их распространенностью, а также наличием или отсутствием симптомов заболевания. S. Halabi и соавт. была предложена прогностическая модель на основе анализа данных 6 исследований, включавших в общей сложности более 1100 больных метастатическим КРРПЖ, позволяющая разделить пациентов на группы риска в зависимости от ряда клинических характеристик состояния пациента (соматический статус, степень анемии и слабости) и распространенности и агрессивности опухоли

(локализация метастатических очагов, уровень ПСА, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, сумма баллов по шкале Глисона). Медианы выживаемости составили 7,5 (95 % доверительный интервал (ДИ) 6,2–10,9), 13,4 (95 % ДИ 9,7–26,3), 18,9 (95 % ДИ 16,2–26,3) и 27,2 (95 % ДИ 21,9–42,8) для 1, 2, 3 и 4-й групп риска соответственно [14]. Следует отметить, что представленные медианы выживаемости получены у пациентов, проходивших лечение до 2004 г., когда было только завершено исследование доцетаксела, ставшего в дальнейшем стандартом лечения больных метастатическим КРРПЖ (мКРРПЖ). А ввиду значительного расширения возможностей лекарственного лечения КРРПЖ в последние годы, в том числе и возможностей 2-й линии при прогрессировании на фоне доцетаксела, можно надеяться на увеличение выживаемости этой непростой категории больных.

Исследования TAX-327 и SWOG 9916 [15, 16], в ходе которых сравнивали эффективность комбинаций доцетаксела с преднизолоном и митоксантроном с преднизолоном, первыми показали преимущества доцетаксела в отношении увеличения общей выживаемости (ОВ) больных мКРРПЖ, в то время как схема на основе митоксантрона позволяет лишь уменьшить выраженность болевого синдрома и улучшить качество жизни [17, 18].

В период с 2004 по 2010 г. ни в одном из клинических испытаний не было зарегистрировано статически значимого увеличения ОВ у пациентов с мКРРПЖ после лечения доцетакселом, единственным методом лечения которых становилась симптоматическая терапия или терапия митоксантроном, который, как уже было отмечено, оказывает лишь паллиативный эффект.

Первым препаратом, показавшим эффективность при мКРРПЖ после применения доцетаксела, стал кабазитаксел – полусинтетический таксан нового поколения, добываемый из хвои тисового дерева. Связываясь с тубулином микротрубочек и тормозя тем самым их деполимеризацию, таксаны препятствуют делению клеток. Отличием кабазитаксела являются более низкое сродство к Р-гликопротеину и другим белкам множественной лекарственной устойчивости по сравнению с доцетакселом, что обуславливает его активность по отношению к доцетаксел-резистентным опухолям. А способность кабазитаксела проникать через гематоэнцефалический барьер делает его препаратом выбора у пациентов с метастазами в головной мозг.

Применение кабазитаксела при мКРРПЖ в качестве 2-й линии лечения после химиотерапии доцетакселом было одобрено после завершения многоцентрового рандомизированного исследования III фазы TROPIC, включавшего 755 больных [19]. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы

применения либо кабазитаксела в дозе 25 мг/м<sup>2</sup>, либо митоксантрона в дозе 12 мг/м<sup>2</sup> в сочетании с преднизолоном в дозе 10 мг/сут. Основной целью исследования было достижение статистически значимого увеличения ОВ. Анализ результатов исследования показал преимущество в отношении увеличения медианы ОВ на 2,4 мес у пациентов, получавших кабазитаксел, при медиане наблюдения 12,8 мес (15,1 мес против 12,7 мес;  $p = 0,0001$ ). Полученный результат соответствует 30 % снижению риска смерти по сравнению с терапией митоксантроном. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 2,8 мес в группе кабазитаксела и 1,4 мес в группе митоксантрона. Анализ выживаемости в подгруппах продемонстрировал стабильное преимущество кабазитаксела без значимых корреляций между факторами прогноза и ответом на лечение.

Основным видом токсичности при терапии кабазитакселом являлась гематологическая, а наиболее частыми побочными эффектами III степени тяжести и выше были нейтропения, лейкопения и анемия. Самым распространенным негематологическим видом токсичности III–IV степени была диарея. Редукция дозы в целом требовалась в 2 раза чаще при терапии кабазитакселом, но процент курсов лечения, проходивших с редукцией дозы, составлял всего 10 % для кабазитаксела. Главной причиной прекращения лечения в обеих группах являлось прогрессирование болезни [19].

Применение кабазитаксела противопоказано у пациентов с печеночной недостаточностью. Профилактикой побочных эффектов, в том числе фебрильной нейтропении, могут быть тщательный медицинский контроль и своевременная редукция дозы препарата наряду с профилактическим назначением гранулоцитарного колониестимулирующего фактора у пациентов группы высокого риска (ослабленные пациенты, в том числе после предшествующей лучевой терапии и др.).

Абиратерона ацетат в комбинации с преднизолоном также рекомендован для лечения пациентов мКРРПЖ, получавших химиотерапию доцетакселом. Абиратерон, являясь структурным аналогом предшественника прогестерона — прегненолона, ингибирует необходимый для синтеза андрогенов фермент 17 $\alpha$ -гидроксилазу (CYP17). Результатом блокирования CYP17 является нарушение синтеза андрогенов в яичках, надпочечниках и в ткани предстательной железы, что приводит к еще более выраженному снижению концентрации тестостерона и его производных в плазме крови [20]. Абиратерон обладает более селективным и специфичным действием, чем кетоконазол, который также использовался для лечения прогрессирующего на фоне кастрационной терапии распространенного РПЖ. Ингибируя синтез андрогенов, абиратерон вторично повышает продукцию минералокортикоидов,

что обуславливает развитие таких побочных эффектов, как гипокалиемия и гипертензия. Уменьшить минералокортикоидную активность позволяет сочетанное применение абиратерона с небольшими дозами глюкокортикостероидов [21].

Основанием для одобрения абиратерона ацетата для применения у пациентов с мКРРПЖ после доцетакселсодержащей химиотерапии стали результаты рандомизированного плацебоконтролируемого исследования III фазы COU-AA-301 [22]. В исследование было включено 1195 пациентов, получавших доцетаксел и продолжающих получать кастрационную терапию. Критерием включения являлся сывороточный уровень тестостерона < 50 нг/дл. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 в группу лечения абиратерона ацетатом в дозе 1000 мг/сут + преднизолон 10 мг/сут ( $n = 797$ ) и в группу применения плацебо ( $n = 398$ ). Первичной конечной точкой исследования было достижение ОВ. Вторичными целями являлись время до ПСА-прогрессирования, выживаемость до прогрессирования, частота ПСА-ответов. Согласно результатам исследования медиана ОВ была значительно выше в группе абиратерона (14,8 мес против 10,9 мес;  $p < 0,001$ ). Прием абиратерона снижал риск смерти на 35,4 % по сравнению с плацебо. Вторичные цели исследования были также статистически достоверно ( $p < 0,001$ ) выше в группе абиратерона, включая частоту ПСА-ответов (29 % против 6 %), медиану выживаемости до прогрессирования (5,6 мес против 3,6 мес) и время до ПСА-прогрессирования (10,2 мес против 6,6 мес).

Применение абиратерона характеризовалось хорошей переносимостью, а большинство побочных эффектов были I–II степени. Наиболее часто встречающимся побочным эффектом была слабость, которая регистрировалась у 44 % больных. Из специфических явлений токсичности, преобладавших в группе абиратерона по сравнению с плацебо, следует отметить задержку жидкости и отеки (31 % против 22 %;  $p = 0,04$ ) и гипокалиемию (17 % против 8 %;  $p < 0,001$ ). Также пациентов из обеих групп беспокоили боли в пояснице, отеки, тошнота, артралгии и запоры. Основными нежелательными явлениями III–IV степени тяжести, регистрировавшимися как в группе абиратерона, так и в группе плацебо, были слабость (9 % против 10 %), анемия (7 % против 8 %), боль в пояснице (7 % против 10 %) и костях (6 % против 7 %) [22].

Первые исследования абиратерона показали компенсаторное повышение уровня лютеинизирующего гормона в ответ на торможение синтеза андрогенов, который превосходил супрессивный эффект абиратерона [23]. Поэтому рекомендуется продолжать применение агонистов ЛГРГ у пациентов, получающих абиратерона ацетат.

Лекарственное лечение КРРПЖ находится на этапе бурного развития. Еще целый ряд новых препаратов

проходят клинические испытания. Некоторые из них уже одобрены для применения за рубежом и могут в скором времени появиться и в России. Среди них отметим энзалутамид (ранее MDV3100), действие которого направлено на ингибирование AP-зависимого сигнального пути. Продолжаются исследования нескольких иммунопрепаратов и аутовакцин. Также представляют интерес препараты, воздействующие на костные метастазы, такие как альфарадин и деносуаb.

Несмотря на значительное расширение возможностей лекарственного лечения этой формы РПЖ, многие российские пациенты продолжают получать стероиды и симптоматическую терапию. Лечение больных с симптомами костными метастазами нередко ограничивается проведением паллиативной лучевой терапии, назначением бисфосфонатов и анальгетиков, что не всегда связано с социально-экономическими аспектами, хотя вопросы стоимости и доступности новых лекарственных средств остаются актуальными. Улучшить результаты лечения КРРПЖ сможет понимание терапевтических возможностей новых лечебных подходов, в частности при их последовательном применении, наряду с разработкой четких рекомендаций по лечению больных КРРПЖ.

Основной проблемой остается определение оптимальной последовательности применения новых лекарственных препаратов. Ни один из исследовавшихся биомаркеров не показал значимой диагностической или прогностической точности. Для определения групп риска прогрессирования используются номограммы S. Halabi и соавт. [14] в сочетании с целым рядом отдельных клинических, лабораторных и генетических факторов прогноза. Широко применяется в клинической практике такой простой и доступный параметр, как время удвоения ПСА. Новым перспективным, хотя и требующим наличия специальной системы детекции прогностическим критерием является концентрация циркулирующих в крови опухолевых клеток у пациентов с мКРРПЖ. Так, определение более 5 циркулирующих опухолевых клеток в 7,5 мл крови ассоциировано с неблагоприятным прогнозом и худшей ОВ [24].

Стандартом терапии 1-й линии мКРРПЖ остается химиотерапия доцетакселом. Но продолжают споры относительно времени назначения химиотерапии пациентам с мКРРПЖ, доказавшей свою эффективность как у пациентов с наличием симптомов заболевания, так и у асимптомных пациентов. Высказывается точка зрения о возможности проведения химиотерапии доцетакселом в отсроченном режиме больным без симптомов заболевания на момент установления диагноза. Пытаясь использовать индивидуальный подход к лечению, безотлагательное проведение химиотерапии у асимптомных пациентов можно считать оправданным в случае наличия факторов неблагоприятного прогноза, таких как, например, уровень гемоглобина

менее 130 г/л, наличие висцеральных метастазов, период удвоения ПСА менее 55 дней [25].

На сегодняшний день нет четких стандартов 2-й линии лечения после химиотерапии доцетакселом. В России зарегистрированы пока только 2 препарата для применения у пациентов с прогрессирующим на фоне применения доцетаксела КРРПЖ, показавших увеличение ОВ, — кабазитаксел и абиратерона ацетат. Рандомизированных исследований по прямому сравнению этих препаратов не проводилось, не прямое сравнение результатов исследований кабазитаксела и абиратерона ацетата проблематично ввиду отсутствия активного контроля в протоколе абиратерона ацетата. Также нет четких практических рекомендаций, определяющих выбор между двумя этими препаратами. Одним из решающих факторов становится спектр побочных эффектов каждого из агентов. Возможным представляется переход на абиратерона ацетат при плохой переносимости доцетаксела в 1-й линии, позволяющим избежать кумулятивной токсичности при последовательном применении таксанов. Напротив, пациенты без выраженных побочных эффектов при лечении доцетакселом могут быть кандидатами для последующей терапии кабазитакселом. Назначение последнего, возможно, более предпочтительно у больных с низкодифференцированными опухолями (8–10 баллов по шкале Глисона) [26], при развитии прогрессирования во время лечения доцетакселом [27] и при коротком (менее 16 мес) периоде чувствительности к антиандрогенной терапии [28].

В настоящее время изучается роль этих препаратов в 1-й линии терапии: проводится сравнение эффективности кабазитаксела и доцетаксела, ожидаются окончательные результаты плацебоконтролируемого исследования III фазы COU-AA-301 абиратерона ацетата у пациентов, не получавших химиотерапию доцетакселом. По данным промежуточного анализа исследования, проведенного на момент регистрации более 55 % смертельных исходов, комбинация абиратерона и преднизолона в 1-й линии терапии до применения доцетаксела характеризуется значительно большей выживаемостью без радиографического прогрессирования по сравнению с группой применения плацебо с преднизолоном (16,5 мес против 8,3 мес соответственно, отношение рисков (ОР) 0,53,  $p < 0,0001$ ). Несмотря на то, что медиана ОВ в группе абиратерона была более продолжительной по сравнению с плацебо, различия не являются статистически достоверными (35,3 мес против 30,1 мес, ОР 0,79,  $p = 0,15$ ). Более длительная терапия абиратерона ацетатом не была ассоциирована с увеличением токсичности [29].

При современных подходах к лечению КРРПЖ важным вопросом является не только выбор оптимальной последовательности лечения с учетом индивидуальных особенностей пациента, но и определение сроков нача-

ла лечения. Несмотря на обеспокоенность многих пациентов из-за роста уровня ПСА и боязнь упустить время, возможно, более правильна попытка модификаций гормонального лечения при отсутствии отдаленных метастазов и симптомов заболевания, в то время как химиотерапия таксанами будет терапией резерва при появлении метастазов и симптомов заболевания. У асимптомных или малосимптомных пациентов с мКРПЖ

логичным представляется назначение менее агрессивных препаратов, не ассоциированных с высоким риском побочных эффектов. Следует также отметить необходимость продолжения кастрационной терапии аналогами ЛГРГ у пациентов, которым не выполнялась хирургическая кастрация, для поддержания кастрационных значений уровня тестостерона при назначении тех или иных современных вариантов лечения КРПЖ.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России. 2013. 289 с.
2. GLOBOCAN, 2008. <http://globocan.iarc.fr/>
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году. Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2012. 240 с.
4. Huggins C., Hodges C.V. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941;1:293–7.
5. Shelley M., Harrison C., Coles B. et al. Chemotherapy for hormone-refractory prostate cancer. *Cochrane Database of Syst Rev* 2006;18(4):CD005247.
6. Crawford E.D., Eisenberger M.A., McLeod D.G. et al. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med* 1989;321:419–24.
7. Dijkman G.A., Janknegt R.A., De Reijke T.H.M. et al. Long-term efficacy and safety of nilutamide plus castration in advanced stage prostate cancer, and the significance of early prostate specific antigen normalization. *J Urol* 1997;158:160–3.
8. Eisenberger M.A., Blumenstein B.A., Crawford E.D. et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 1998;339:1036–42.
9. Heidenreich A., Bastian P.J., Bellmunt J. et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. *European Association of Urology Guidelines*, 2013. P. 1–154.
10. Kirby M., Hirst C., Crawford E.D. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review». *Int J Clin Pract* 2011;65(11):1180–92.
11. Locke J.A., Guns E.S., Lubik A.A. et al. Androgen levels increase by intratumoral de novo steroidogenesis during progression of castration-resistant prostate cancer. *Cancer Res* 2008;68:6407–15.
12. Halkidou K., Gnanapragasam V.J., Mehta P.B. et al. Expression of Tip60, an androgen receptor coactivator, and its role in prostate cancer development. *Oncogene* 2003;22(16):2466–77.
13. Grossmann M.E., Huang H., Tindall D.J. Androgen receptor signaling in androgen-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001;21:93(22):1687–97.
14. Halabi S., Small E., Kantoff P. et al. Prognostic model for predicting survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:1232–7.
15. Petrylak D.P., Tangen C.M., Hussain M.H.A. et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1513–20.
16. Tannock I.A., de Wit R., Berry W.R. Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502–12.
17. Kantoff P.W., Halabi S., Conaway M. et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2506–13.
18. Tannock I.F., Osoba D., Stockler D.R. et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996;14(6):1756–64.
19. de Bono J., Oudard S., Ozguroglu M. 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: 1147–54.
20. Rehman Y., Rosenberg J.E. Abiraterone acetate: oral androgen biosynthesis inhibitor for treatment of castration-resistant prostate cancer. *Drug Design Dev Ther* 2012;6:13–8.
21. Danila D.C., Morris M.J., de Bono J.S. et al. Phase II multicenter study of abiraterone acetate plus prednisone therapy in patients with docetaxel treated castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1496–501.
22. de Bono J.S., Logothetis C.J., Molina A. et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1995–2005.
23. O'Donnell A., Judson I., Dowsett M. et al. Hormonal impact of the 17 alpha-hydroxylase/C17, 20-lyase inhibitor abiraterone acetate (CB7630) in patients with prostate cancer. *Br J Cancer* 2004;90:2317–25.
24. Danila D., Heller G., Gignac G. et al. Circulating tumor cell number and prognosis in progressive castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2007;(13):7053–8.
25. Eisenberger M.A., Garret-Mayer E.S., Ou Yang Y. et al. Multivariate prognostic nomogram incorporation PSA kinetics in hormone-refractory metastatic prostate cancer (HRPC). *Abstract ASCO. J Clin Oncol* 2007;25 (18S):5058.
26. Azria D., Massard C., Tosi D. et al. An ambispective observational study in the safety and efficacy of abiraterone acetate in the French temporary authorizations for use (ATU): Predictive parameters of response. *J Clin Oncol* 2012;30 (suppl 5; abstr 149).
27. De Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M. et al. A subgroup analysis of the TROPIC trial exploring reason for discontinuation of prior docetaxel and survival outcome of cabazitaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 2011;29: (suppl; abstr 4526).
28. Loriot Y., Massard C., Albiges L. et al. Personalizing treatment in patients with castrate-resistant prostate cancer: A study of predictive factors for secondary endocrine therapies activity. *J Clin Oncol* 2012;30 (suppl 5; abstr 213).
29. Saad F., Shore N.D., Van Poppel H. et al. Abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy – interim analysis of the COU-AA-302 phase 3 trial. *J Urol* 2013;189, abstr. 713.