

Химиотерапия гормонорезистентного рака предстательной железы

Я.В. Гриднева, В.Б. Матвеев, Б.В. Бухаркин, Д.З. Купчан
ГУРОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Яна Владимирована Гриднева gridnevuana@mail.ru

Среди основных методов лечения гормонорезистентного рака предстательной железы (ГРПЖ) можно выделить гормональную терапию 2-й линии, химио- и глюкокортикостероидную терапию, лечение аминоклотетимидами, кетоконазолом, сураминол, таргетными препаратами и вакцинотерапию. Ведется поиск новой эффективной терапии ГРПЖ, связанный с разработкой новых схем на основе доцетаксела в комбинации с таргетной терапией и новыми классами противоопухолевых препаратов, что позволяет надеяться на улучшение результатов лечения этого заболевания.

Ключевые слова: гормонорезистентный рак предстательной железы, таргетная терапия, вакцинотерапия

Chemotherapy for hormone refractory prostate cancer

Ya. V. Gridneva, V. B. Matveev, B. V. Bukharkin, D. Z. Kupchan

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

Second-line hormonal therapy, chemo- and glucocorticosteroid therapy, treatment with aminoglutetimides, ketoconazole, suramin, target agents, and vaccines may be singled out among the basic treatments for hormone refractory prostate cancer (HRPC). There is a search for a new effective therapy for HRPC, which is associated with the development of new regimens based on docetaxel in combination with target therapy and new classes of antitumor drugs, which shows promise of improving the results of treatment for this disease.

Key words: hormone refractory prostate cancer, target therapy, vaccine therapy

Тактика ведения больных гормонорезистентным раком предстательной железы (ГРПЖ) остается одной из актуальных проблем современной онкоурологии.

Среди основных методов лечения ГРПЖ можно выделить гормональную терапию (ГТ) 2-й линии, химио- (ХТ) и глюкокортикостероидную терапию, применение аминоклотетимидов, кетоконазола, сурамина, таргетных препаратов, лучевой и вакцинотерапии.

Ранее эффективность ХТ ГРПЖ была довольно низкой и не превышала 10%, однако благодаря появлению новых препаратов можно надеяться на достижение определенных успехов в будущем [1].

При осуществлении ХТ 1-й линии использовали в основном 3 препарата: эстрамустин, одобренный FDA (Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США) для проведения паллиативного лечения ГРПЖ еще в 1981 г.; митоксантрон, применение которого в комбинации с кортикостероидами для купирования болевого синдрома было одобрено в 1996 г., и доцетаксел. По результатам 2 независимых исследований, опубликованных в 2004 г. (TAX-327 и SWOG 99-16), именно по-

следний препарат оказался наиболее эффективным и перспективным.

В первом многоцентровом исследовании TAX-327, включавшем 1006 пациентов, проведено сравнение 2 режимов введения доцетаксела со стандартным режимом лечения митоксантроном. Оба препарата назначали в комбинации с таблетированным преднизолоном. Больные 1-й группы ($n=334$) получали доцетаксел в дозе 75 мг/м^2 внутривенно (в/в) каждые 3 нед (Q3W), пациенты 2-й группы ($n=334$) – доцетаксел в дозе 30 мг/м^2 в/в каждую неделю с недельным перерывом после 5 введений, 3-й (контрольной) группы ($n=337$) – митоксантрон – 12 мг/м^2 в/в каждые 3 нед.

Результаты исследования превзошли все ожидания. Использование доцетаксела способствовало увеличению медианы общей выживаемости (ОВ) больных по сравнению с таковой при применении митоксантрона (16,3 мес против 19,2 мес, $p=0,04$), 50% снижению уровня простатспецифического антигена – ПСА (45% против 32%, $p < 0,001$) и установлению контроля за болевым синдромом (35% против 22%, $p=0,01$). Режим введения доцетаксела существенно не повлиял на результаты исследования за

исключением более низкой медианы ОВ (17,8 мес) при еженедельном применении препарата [2, 3].

Во втором исследовании SWOG-99-16, включавшем 770 больных ГРПЖ, проведено сравнение комбинаций доцетаксел (Q3W) + эстрамустин + дексаметазон и митоксантрон + преднизолон [4]. Так же как и в исследовании TAX-327, зафиксированы более высокие показатели выживаемости пациентов, получавших доцетаксел (медиана 17,5 мес против 15,6 мес, $p=0,02$).

Результаты этих исследований послужили основанием для признания комбинации доцетаксел (75 мг/м² в/в каждые 3 нед) + преднизолон (5 мг перорально 2 раза в день) новым стандартом 1-й линии ХТ ГРПЖ в 2004 г. [5, 6].

В настоящее время во II фазе исследований активно изучаются различные потенциально активные комбинации доцетаксела. Доступные результаты этих исследований представлены в таблице.

Таблица. II фаза исследований ХТ ГРПЖ с применением доцетаксела

Комбинация доцетаксела	Частота снижения уровня ПСА \geq 50%, %	Частота ответа опухоли, %	Медиана ОВ, мес
АТ-101 [7]	18	24	–
АТ-101 + преднизолон [8]	67	47	–
Атразентан [9]	23	15	17,6
Бевацизумаб [10]	55	38	9
Бевацизумаб + эстрамустин [11]	65	53	–
Бевацизумаб + талидомид + преднизолон [12]	88	62,5	–
Бортезомиб [13]	28	11	–
Бортезомиб [14]	25	–	13,8
Капецитабин [15]	68	24	17,7
Капецитабин [16]	41	41	17
Капецитабин [17]	76	56	22
Карбоплатин [18]	18	14	12,4
Целекоксиб + эстрамустин [19]	58	21	19,2
Дазатиниб + преднизолон [20]	49	42	–
Диэтилстильбэстрол [21]	69	40	–
DN-101 [22]	63	29	24,5
Эрлотиниб [23]	23	0	24,6
Эстрамустин [24]	75	47	20,7
Эстрамустин [25]	68	18	19,3
Эстрамустин [26]	54	–	27
Эстрамустин [4]	50	13	17,5
Эстрамустин + карбоплатин [27]	95	67	26,6

Эстрамустин + карбоплатин [28]	68	52	19
Эстрамустин + преднизолон [29]	73	23	19,3
Экзисулинд [30]	63	13	17,8
Экзисулинд [31]	38	23	16
Экзисулинд [32]	21	7	17,3
Гефитиниб [33]	45	24	14,7
Гвакс [34]	–	–	12,2
Иматиниб [35]	28	8	20,9
Облимерсен [36]	52	33	19,8
Облимерсен [37]	37	37	–
OGX-011 + преднизолон [38]	53	19	23,8
Оксалиплатин [39]	69	36	20,1
Пикоплатин + преднизолон [40]	83	0	–
Преднизолон [2, 3]	45	12	19,2
Преднизолон [2, 3]	48	8	17,8
Самариум-153 [41]	44	–	–
Самариум-153 [42]	77	–	29
Сорафениб [43]	46	–	–
Сунитиниб + преднизолон [44]	56	39	–
Талидомид [45]	53	35	28,9
Вадимезан [46]	63	23	–
Вандетаниб + преднизолон [47]	40	8	–
Винбластин [48]	63	50	17,5

Кроме того, продолжается или планируется проведение в III фазе следующих исследований 1-й линии ХТ ГРПЖ по изучению различных комбинаций доцетаксела: CALGB/ECOG-90401 (NCT00110214) – с бевацизумабом и преднизолоном, ENTHUSEMIC (NCT00617669) – с зиботентаном, VENICE (NCT00519285) – с афлиберсептом, CA180-227 (NCT00744497) – с дазатинибом и преднизолоном, MAINSAIL (NCT00988208) – с леналидомидом и преднизолоном, SWOG-S0421 (NCT00134056) – с атразентаном и преднизолоном и ТВС – с OGX-011 и преднизолоном.

Таким образом, в настоящее время в стадии изучения находятся ингибиторы тирозинкиназы, ангиогенеза и сигнальной трансдукции, производные 13-цисретиновой кислоты, антагонисты нейропептидов, ингибиторы теломеразы, препараты генной терапии и др.

Из препаратов первой группы для лечения ГРПЖ пробуют применять такие ингибиторы протеинтирозинкиназы, как гефитиниб [33], эрлотиниб [23], вандетаниб [47], иматиниб [35], сорафениб [43],

сунитиниб [49–51], дазатиниб [52–54]. В некоторых исследованиях [23, 33] отмечено благоприятное влияние эрлотиниба на ОВ пациентов. Медиана выживаемости составила 24,6 мес. Рандомизированное исследование (II фаза) комбинации иматиниба с доцетакселом было остановлено из-за возникновения нежелательных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта [35], исследование (I фаза) комбинации иматиниба с доцетакселом и эстрамустином – из-за высокой частоты развития тромбозов [55]. Первые результаты (II фаза) изучения комбинации сорафениба с доцетакселом свидетельствуют о регрессе костных метастазов [43], дальнейшие исследования продолжаются. Обнадешивают и позитивные результаты монотерапии сунитинибом, проведенной больным РПЖ, резистентным к использованию доцетаксела [51], однако в одном из исследований [56] приблизительно в 50% случаев лечение было прекращено из-за возникновения у пациентов нежелательных явлений. В 2009 г. получены обнадеживающие результаты 1-й линии ХТ метастатического ГРПЖ (I–II фазы исследования). При использовании комбинации сунитиниба с доцетакселом и преднизолоном вероятность достижения ОВ в 48 нед составила 92% [44]. Для определения медианы ОВ необходим более длительный период наблюдения. Положительные результаты получены и в исследовании (I–II фазы) комбинации дазатиниба с доцетакселом и преднизолоном. У 49% больных зарегистрировано 50% снижение уровня ПСА, у 42% подтвержден частичный ответ опухоли, у 28% наблюдалось сокращение размеров и/или числа костных метастазов [20]. В настоящее время продолжается III фаза плацебо-контролируемого исследования CA180-227 (NCT00744497).

Среди ингибиторов ангиогенеза, используемых для лечения ГРПЖ, следует особо отметить бевацизумаб [10, 11], талидомид [12, 45] и вадимезан [46]. В настоящее время бевацизумаб одобрен для лечения распространенного колоректального рака, немелкоклеточного рака легкого и рака молочной железы. Исследование (II фаза) комбинации бевацизумаба с доцетакселом и эстрамустином у больных ГРПЖ дало обнадеживающие результаты. Частота получения ответа опухоли составила 53%, частота 50% снижения уровня ПСА – 65% [11]. В настоящее время заканчивается III фаза исследования комбинации доцетаксел + преднизолон ± бевацизумаб (CALGB/ECOG-90401, NCT00110214). Рандомизированное исследование II фазы, посвященное изучению комбинации доцетаксел + талидомид или плацебо, показало, что применение талидомида способствует повышению частоты 50% снижения уровня ПСА с 37 до 53% и увеличению медианы ОВ больных с 15 до 29 мес, однако у 28% пациентов, не получавших профи-

лактического лечения антикоагулянтами, отмечено развитие нежелательных явлений в виде тромбозов [45]. При проведении исследования II фазы по изучению комбинации талидомида с бевацизумабом, доцетакселом и преднизолоном зафиксированы обнадеживающе высокая частота 50% снижения уровня ПСА – 88% и высокая выживаемость без прогрессирования заболевания – 18,2 мес [12]. На сегодняшний день проведение этого исследования продолжается. При изучении во II фазе эффективности комбинации вадимезана с доцетакселом выявлено, что данный ингибитор ангиогенеза обеспечивает 30% снижение уровня ПСА в течение 3 мес у 63% больных и повышает частоту получения ответа опухоли с 9 до 23% по сравнению с таковыми при проведении монотерапии доцетакселом [46].

Из группы препаратов – ингибиторов антиапоптотических белков в настоящее время для лечения ГРПЖ пробуют применять облимерсен, АТ-101 и ОГХ-011. Использование облимерсена способствует не только подавлению экспрессии Vcl-2 в клетках, но и индуцированию в них апоптоза, что приводит к повышению эффективности ХТ ГРПЖ [57–59]. Проведенные исследования II фазы показали, что ответы опухоли на применение комбинации облимерсена с доцетакселом у больных ГРПЖ сопоставимы с данными, полученными при проведении монотерапии доцетакселом, и составляют 33%, частота 50% снижения уровня ПСА – 52%, медиана ОВ – 19,8 мес [36]. В рандомизированном исследовании (II фаза) комбинации доцетаксел ± облимерсен продемонстрированы аналогичная частота получения ответов опухоли и снижения уровня ПСА в обеих группах, однако частота развития нежелательных эффектов у больных, получавших облимерсен, оказалась выше [37]. Проведение дальнейшей оценки препарата остановлено. АТ-101 – ингибитор Vcl-2 и антиапоптотических белков BCL-XL, MCL 1 и BCL-W – проявил предварительную активность в монотерапии [60]. На данном этапе в литературе доступны результаты I–II фаз исследования комбинации АТ-101 + доцетаксел + преднизолон. У больных ГРПЖ, ранее не подвергавшихся ХТ, частота 50% снижения уровня ПСА составила 67%, частота получения подтвержденных ответов опухоли – 42% [8]. У пациентов, ранее уже получавших доцетаксел, уровни достижения ответов были существенно ниже – 14 и 18% соответственно [7]. В обоих исследованиях отмечена хорошая общая переносимость ХТ. В настоящее время продолжается проведение рандомизированного исследования II фазы ($n=220$) по применению комбинации доцетаксел + преднизолон ± АТ-101, результаты которого ожидаются в ближайшее время (NCT00571675). В 2008 г. в литературе появилось сообщение об эффективности использования ОГХ-011 при доцетак-

селрефрактерном РПЖ [61]. Рандомизированное исследование II фазы, включавшее 82 больных метастатическим ГРППЖ, показало, что применение комбинации OGX-011 + доцетаксел + преднизолон обеспечивает повышение медианы ОВ с 17 до 24 мес по сравнению с результатами использования комбинации доцетаксел + преднизолон. Уровни полученных ответов ПСА и опухоли были аналогичными. Наблюдалась хорошая переносимость лечения, однако частота возникновения нежелательных явлений в группе OGX-011 оказалась более высокой [38].

Из цитостатических препаратов, эффективных при лечении ГРППЖ, следует отметить таксаны доцетаксел и паклитаксел, препарат с алкилирующей активностью эстрамустин, винкаалкалоид винбластин, препараты платины карбоплатин, оксалиплатин, пикоплатин, антиметаболит капецитабин.

Эффективность применения комбинации доцетаксела и эстрамустина при ГРППЖ изучена многократно. В рандомизированном исследовании II фазы ($n=95$) [24] установлено, что у пациентов, получавших лечение эстрамустином, частота 50% снижения уровня ПСА (75%) и достижения ответа опухоли (47%) была достоверно выше по сравнению с данными, полученными при проведении монотерапии доцетакселом (40 и 36% соответственно). Другие исследователи также сообщали об эффективности использования эстрамустина [25, 26]. Однако в другом большом рандомизированном исследовании ($n=150$) не выявлено преимуществ эстрамустина и показано, что его применение приводит к повышению частоты развития тромбозов и нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы [29]. Еще в одном исследовании ($n=27$) у 2 пациентов, получавших комбинацию доцетаксел + эстрамустин + золедроновая кислота, были диагностированы тромбоз глубоких вен и эмболия легочной артерии, вызвавшие летальный исход [62]. Результаты метаанализа эффективности и безопасности комбинации эстрамустин + ХТ (доцетаксел, паклитаксел, иксабепилон или винбластин) показали, что по сравнению с применением одной только ХТ использование эстрамустина может способствовать увеличению времени до прогрессирования опухоли и повышению уровня ПСА (ОР 0,74, $p=0,01$), а также ОВ (ОР 0,77; $p=0,008$; увеличение на 9,5% в 1 год) больных. Однако при этом возрастает и частота развития тромбозов (III–IV степень нежелательных явлений, ОР 4,51; $p=0,02$) [63]. Аналогичные осложнения отмечены и в небольшом исследовании (I–II фазы) комбинации доцетаксела с винбластином. У 4 из 19 пациентов зафиксировано возникновение венозного тромбоза [48].

Обнадёживающие результаты получены также при изучении эффективности применения комбинации доцетаксела с препаратами платины. Во II фазе

исследований у больных ГРППЖ, ранее получавших доцетаксел, зарегистрировано 14% ответов опухоли на использование у них комбинации карбоплатина с доцетакселом. Медиана ОВ составила 12,4 мес [18]. У пациентов, получавших оксалиплатин и доцетаксел, частота получения ответов опухоли повысилась до 36%, медиана ОВ – до 20,1 мес, а частота 50% снижения уровня ПСА составила 69% [39]. У больных, ранее не подвергавшихся ХТ, частота 50% снижения уровня ПСА при лечении комбинацией пикоплатина с доцетакселом достигла 83%, однако ответов опухоли получено не было [40]. Оценка эффективности использования комбинации карбоплатина с доцетакселом и эстрамустином (II фаза исследования) показала, что частота снижения уровня ПСА и медиана выживаемости больных были сравнимы с историческими данными [27], однако в другом исследовании [28] эти результаты не подтвердились. Применение комбинации доцетаксела с капецитабином способствовало достижению 50% снижения уровня ПСА у 41–76% больных метастатическим ГРППЖ, полный или частичный ответы опухоли зарегистрированы в 24–56% случаев. Медиана ОВ составила 17–22 мес [15–17]. Третьей фазы исследований данной комбинации пока нет.

Сегодня при проведении 2-й линии ХТ ГРППЖ в основном используют алкилирующие агенты циклофосфамид и ирофулвен, антрациклин эпирубицин, антиметаболиты капецитабин и пеметрексед, новый аутокринный препарат абиратерон (СВ7630), таксан доцетаксел и его комбинации с оксалиплатином и карбоплатином, винкаалкалоид винорельбин и его сочетания с паклитакселом, эстрамустином, кортикостероидами и аминоклутетимидом, а также препарат платины сатраплатин. При этом частота 50% снижения уровня ПСА колеблется от 16,1% при использовании комбинации ирофулвена и капецитабина до 69,2% при лечении эпирубицином.

В исследованиях *in vitro* продемонстрирован синергизм действия винорельбина и паклитаксела при РПЖ. В 2000 г. С. Trivedi и соавт. [64] опубликовали результаты клинической апробации данной комбинации у 17 больных. У 4 пациентов получен хороший ответ опухоли, у 7 (41%) отмечено снижение уровня ПСА на $\geq 50\%$. В III фазе исследования, включавшего 414 больных ГРППЖ, показана эффективность применения винорельбина в комбинации с кортикостероидами \pm аминоклутетимид. Результаты работы опубликованы в 2004 г. Частота уменьшения уровня ПСА в течение 6 нед составила 30,1% у больных, получавших винорельбин, и 19,2% – у пациентов, которым проводили только ГТ. Медиана выживаемости без прогрессирования в группе винорельбина также была значительно лучше: 3,7 мес против 2,8 мес ($p=0,05$). Существенных различий в показателях ОВ не зарегистрировано [65].

В 2006 г. на конференции Американского общества клинической онкологии (ASCO) E. Silva и соавт. [66] представили результаты II фазы исследования, включавшего 44 больных ГРППЖ, которые получали винорельбин. Частота снижения уровня ПСА составила 16%, стабилизация этого показателя отмечена в 39% наблюдений. Средняя продолжительность получения ответа ПСА и среднее время увеличения уровня маркера составили 7 мес. В 2007 г. опубликованы также результаты исследования эффективности и безопасности использования во 2-й линии ХТ комбинации винорельбин ± эстрамустин у 39 больных ГРППЖ, 21 (54%) из которых получал только винорельбин и 18 (46%) — комбинацию винорельбина с эстрамустином. У 7 пациентов 1-й группы зафиксировано снижение уровня ПСА на 50%. Медиана ОВ всех больных, включенных в исследование, составила 6,9 мес. Медиана выживаемости пациентов, получавших комбинацию винорельбина с эстрамустином, была значительно выше — 8,5 мес против 4,1 мес ($p < 0,05$) [67]. В 2007 г. S. Sewak и соавт. [68] обнародовали данные II фазы исследования, посвященного оценке эффективности лечения ГРППЖ комбинацией винорельбин + паклитаксел ($n=30$). В 20% случаев был получен ответ ПСА и в 63% — достигнута стабилизация болезни в течение, по крайней мере, 4 нед. Медиана выживаемости без прогрессирования и ОВ составили 5,1 и 9,7 мес соответственно. Один пациент умер от нейтропенического сепсиса. В 2010 г. опубликованы результаты лечения 30 больных ГРППЖ, получавших винорельбин в дозе 20 мг/м² и паклитаксел в дозе 40 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни каждого 21-дневного цикла. У 2 пациентов констатирован частичный ответ опухоли, частота 50% снижения уровня ПСА составила 20%, медиана ОВ — 7,3 мес, медиана выживаемости без прогрессирования — 3,3 мес [69].

Особого внимания заслуживают таргетные препараты, применяющиеся с целью воздействия на костные метастазы. К ним относят атразентан (Atrasentan) [9, 70–72] — ингибитор рецепторов эндотелина и зиботентан (ZD4054) [73] — альтернативный антагонист рецептора ET-A.

В рандомизированном исследовании II фазы, посвященном использованию атразентана в монотерапии ГРППЖ, были продемонстрированы его клиническая эффективность и способность снижать уровень ПСА [70], однако последующие исследования III фазы, проведенные в группе больных метастатическим и неметастатическим ГРППЖ, показали, что монотерапия не останавливала прогрессирование

заболевания [71, 72]. Кроме того, в ходе проведения небольшого ($n=31$) исследования I–II фазы по изучению эффективности применения комбинации атразентана с доцетакселом при метастатическом ГРППЖ отмечено, что снижение уровня ПСА происходило реже (23% случаев), чем в исследовании TAX-327 (45% наблюдений) [9], что объяснялось отсутствием использования преднизолона. На данном этапе продолжается III фаза исследования (SWOG-S0421) по оценке эффективности применения комбинации доцетаксел/преднизолон ± атразентан у больных ГРППЖ с метастазами в кости (NCT00134056).

В рандомизированном исследовании II фазы, включавшем больных ГРППЖ с костными метастазами, установлено, что проведение монотерапии зиботентаном (ZD4054) в 2 различных дозах способствовало увеличению ОВ пациентов с 17,3 (при приеме плацебо) до 23,5–24,5 мес [73]. На сегодняшний день продолжается III фаза исследования эффективности использования комбинации зиботентан + доцетаксел у больных метастатическим ГРППЖ (ENTHUSEM1C; NCT00617669).

Методом выбора при осуществлении системного лечения ГРППЖ с метастазами в кости и болевым синдромом, не купируемым обезболиванием или паллиативной ХТ, может служить применение радиоактивных медицинских препаратов. Так, в ряде исследований I–II фазы [41, 42] была проведена оценка безопасности и эффективности самариума-153. Использование данного препарата в комбинации с доцетакселом обеспечивало 50% снижение уровня ПСА у 44% пациентов, в том числе у 23% больных с таксанрефрактерными опухолями [41]. Применение данной комбинации после проведения 4 начальных циклов доцетаксел + эстрамустин у больных привело к значительному повышению частоты 50% снижения уровня ПСА до 77%. При этом у 69% пациентов был достигнут контроль над болевым синдромом. Медиана ОВ составила 29 мес [42]. В настоящее время начата III фаза плацебо-контролируемого исследования еще одного радиоактивного препарата — радия-223. Результаты ожидаются в ближайшее время (NCT00699751).

Будущие успехи ХТ ГРППЖ напрямую связаны с изучением молекулярно-биологических механизмов клеточного деления и дифференцировки. Знание этих механизмов позволит создавать препараты, которые будут обладать большей избирательностью действия и меньшей токсичностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Garmey E., Sartor O., Halabi S., Vogelzang N. Second-line chemotherapy for advanced hormone-refractory prostate cancer. *Clin Advanc Hematol Oncol* 2008; 6(2):118–32.
2. Berthold D.R., Pond G.R., Soban F. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008;26:242–5.
3. Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502–12.
4. Petrylak D.P., Tangen C.M., Hussain M.H. et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1513–20.
5. Basch E.M., Somerfield M.R., Beer T.M. et al. American Society of Clinical Oncology endorsement of the Cancer Care Ontario Practice Guideline on nonhormonal therapy for men with metastatic hormone-refractory (castration-resistant) prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5313–8.
6. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology: Prostate Cancer 2009;2. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
7. Poiesz B., Reeves J., McNulty W. et al. Preliminary report of an open-label, multicenter, phase I/II study of AT-101 in combination with docetaxel (D) and prednisone (P) in men with docetaxel refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(Suppl):270;abstr 5145.
8. MacVicar G.R., Greco A., Reeves J. et al. An open-label, multicenter, phase I/II study of AT-101 in combination with docetaxel (D) and prednisone (P) in men with castrate-resistant prostate cancer (CRPC). *J Clin Oncol* 2009;27(Suppl):249;abstr 5062.
9. Armstrong A.J., Creel P., Turnbull J. et al. A phase I–II study of docetaxel and atrasentan in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:6270–6.
10. Di Lorenzo G., Figg W.D., Fossa S.D. et al. Combination of bevacizumab and docetaxel in docetaxel-pretreated hormone-refractory prostate cancer: a phase 2 study. *Eur Urol* 2008;54:1089–94.
11. Picus J., Halabi S., Rini B. et al. The use of bevacizumab with docetaxel and estramustine in hormone refractory prostate cancer: initial results of CALGB 90006. *J Clin Oncol* 2003;22(Suppl):393;abstr 1578.
12. Ning Y.M., Arlen P.M., Gulley J.L. et al. Phase II trial of thalidomide, bevacizumab, and docetaxel in patients with metastatic castration-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl):250;abstr 5000.
13. Dreicer R., Petrylak D., Agus D. et al. Phase I/II study of bortezomib plus docetaxel in patients with advanced androgen-independent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13:1208–15.
14. Hainsworth J.D., Meluch A.A., Spigel D.R. et al. Weekly docetaxel and bortezomib as first-line treatment for patients with hormone-refractory prostate cancer: a Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial. *Clin Genitourin Cancer* 2007;5:278–83.
15. Ferrero J.M., Chamorey E., Oudard S. et al. Phase II trial evaluating a docetaxel/capecitabine combination as treatment for hormone-refractory prostate cancer. *Cancer* 2006;107:738–45.
16. Kolodziej M., Neubauer M.A., Rousey S.R. et al. Phase II trial of docetaxel/capecitabine in hormone-refractory prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2006;5:155–61.
17. Vaishampayan U.N., Marur S., Heilbrun L.K. et al. Phase II trial of capecitabine and weekly docetaxel for metastatic castrate resistant prostate cancer. *J Urol* 2009;182:317–23.
18. Ross R.W., Beer T.M., Jacobus S. et al. A phase 2 study of carboplatin plus docetaxel in men with metastatic hormone-refractory prostate cancer who are refractory to docetaxel. *Cancer* 2008;112:521–6.
19. Carles J., Font A., Mellado B. et al. Weekly administration of docetaxel in combination with estramustine and celecoxib in patients with advanced hormone-refractory prostate cancer: final results from a phase II study. *Br J Cancer* 2007;97:1206–10.
20. Araujo J., Armstrong A.J., Braud E.L. et al. Dasatinib and docetaxel combination treatment for patients with castration-resistant progressive prostate cancer: a phase I/II study (CA180086). *J Clin Oncol* 2009;27(Suppl):249;abstr 5061.
21. Montgomery R.B., Nelson P.S., Lin D. et al. Diethylstilbestrol and docetaxel: a phase II study of tubulin active agents in patients with metastatic, androgen-independent prostate cancer. *Cancer* 2007;110:996–1002.
22. Beer T.M., Ryan C.W., Venner P.M. et al. Double-blinded randomized study of highdose calcitriol plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel in androgen-independent prostate cancer: a report from the ASCENT Investigators. *J Clin Oncol* 2007;25:669–74.
23. Gross M., Higano C., Pantuck A. et al. A phase II trial of docetaxel and erlotinib as first-line therapy for elderly patients with androgen-independent prostate cancer. *BMC Cancer* 2007;7:142.
24. Caffo O., Sava T., Compj E. et al. Docetaxel, with or without estramustine phosphate, as first-line chemotherapy for hormone-refractory prostate cancer: results of a multicentre, randomized phase II trial. *BJU Int* 2008;102:1080–5.
25. Eymard J.C., Priou F., Zannetti A. et al. Randomized phase II study of docetaxel plus estramustine and single-agent docetaxel in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Ann Oncol* 2007;18:1064–70.
26. Matsumoto A., Inoue A., Yokoi S. et al. Evaluation of docetaxel plus estramustine in the treatment of patients with hormone-refractory prostate cancer. *Int J Urol* 2009;16:687–91.
27. Kikuno N., Urakami S., Nakamura S. et al. Phase-II study of docetaxel, estramustine phosphate, and carboplatin in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Eur Urol* 2007;51:1252–8.
28. Oh W.K., Halabi S., Kelly W.K. et al. A phase II study of estramustine, docetaxel, and carboplatin with granulocyte-colony-stimulating factor support in patients with hormone-refractory prostate carcinoma: Cancer and Leukemia Group B 99813. *Cancer* 2003;98:2592–8.
29. Machiels J.P., Mazzeo F., Clausse M. et al. Prospective randomized study comparing docetaxel, estramustine, and prednisone with docetaxel and prednisone in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:5261–8.
30. Dawson N.A., Halabi S., Ou S.S. et al. A phase II study of estramustine, docetaxel, and exisulind in patients with hormone-refractory prostate cancer: results of cancer and leukemia group B trial 90004. *Clin Genitourin Cancer* 2008;6:110–6.
31. Ryan C.W., Stadler W.M., Vogelzang N.J. et al. A phase I/II dose-escalation study of exisulind and docetaxel in patients with hormone-refractory prostate cancer. *BJU Int* 2005;95:963–8.
32. Sinibaldi V.J., Elza-Brown K., Schmidt J. et al. Phase II evaluation of docetaxel plus exisulind in patients with androgen independent prostate carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2006;29:395–8.
33. Salzberg M., Rochlitz C., Morant R. et al. An open-label, noncomparative phase II trial to evaluate the efficacy and safety of docetaxel in combination with gefitinib in patients with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *Onkologie* 2007;30:355–60.
34. Small E., Demkow T., Gerritsen W.R. et al. A phase III trial of GVAX immunotherapy for prostate cancer in combination with docetaxel versus docetaxel plus prednisone in symptomatic, castration-resistant prostate cancer (CRPC). In: American Society of Clinical Oncology – Genitourinary Cancers Symposium. February 26–28, 2009, Orlando, FL.
35. Mathew P., Thall P.F., Bucana C.D. et al. Platelet-derived growth factor receptor inhibition and chemotherapy for castration-resistant prostate cancer with bone metastases. *Clin Cancer Res* 2007;13:5816–24.
36. Tolcher A.W., Chi K., Kuhn J. et al. A phase II, pharmacokinetic, and biological correlative study of oblimersen sodium and docetaxel in patients with hormone refractory prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11:3854–61.

37. Sternberg C.N., Dumez H., Van P.H. et al. Docetaxel plus oblimersen sodium (Bcl-2 antisense oligonucleotide): an EORTC multicenter, randomized phase II study in patients with castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol* 2009;20:1264–9.
38. Chi K.N., Hotte S.J., Yu E.Y. et al. Mature results of a randomized phase II study of OGX-011 in combination with docetaxel/prednisone versus docetaxel/prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(Suppl):238;abstr 5012.
39. Chatta G.S., Feinstein T.M., Appelman L.J. et al. Oxaliplatin and docetaxel in castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients treated with up to two prior chemotherapeutic regimens: updated results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 2008;26 (Suppl):286;abstr 5148.
40. De Jager R.L., Roman L., Lopatkin N. et al. Results of a phase II study of picoplatin with docetaxel and prednisone in first-line treatment of castration-resistant prostate cancer (CRPC). *J Clin Oncol* 2009;27(Suppl):268;abstr 5140.
41. Morris M.J., Pandit-Taskar N., Stephenson R.D. et al. Phase I/II study of docetaxel and 153Sm for castrate metastatic prostate cancer (CMPC): summary of dose-escalation cohorts and first report on the expansion cohort. *J Clin Oncol* 2009;27(Suppl):248;abstr 5057.
42. Fizazi K., Beuzebec P., Lumbroso J. et al. Phase II trial of consolidation docetaxel and samarium-153 in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:2429–35.
43. Cetnar J.P., Rosen M.A., Vaughn D.J. et al. Phase II study of sorafenib and docetaxel in men with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 2009;27(Suppl);abstr 16055.
44. Zurita A.J., Liu G., Hutson T. et al. Sunitinib in combination with docetaxel and prednisone in patients (pts) with metastatic hormone-refractory prostate cancer (mHRPC). *J Clin Oncol* 2009;27(Suppl):275; abstr 5166.
45. Dahut W.L., Gulley J.L., Arlen P.M. et al. Randomized phase II trial of docetaxel plus thalidomide in androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:2532–9.
46. Pili R., Rosenthal M. AS1404-203 study group investigators. Addition of DMXAA (ASA404) to docetaxel in patients with hormone-refractory metastatic prostate cancer (HRMPC): update from a randomized, phase II study. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl):251;abstr 5007.
47. Horti J., Widmark A., Stenzl A. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of vandetanib plus docetaxel/prednisolone in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Biother Radiopharm* 2009;24:175–80.
48. Tester W., Ackler J., Tijani L. et al. Phase I/II study of weekly docetaxel and vinblastine in the treatment of metastatic hormone-refractory prostate carcinoma. *Cancer J* 2006;12:299–304.
49. Cumashi A., Tinari N., Rossi C. et al. Sunitinib malate (SU-11248) alone or in combination with low-dose docetaxel inhibits the growth of DU-145 prostate cancer xenografts. *Cancer Lett* 2008;270:229–33.
50. Guerin O., Formento P., Lo Nigro C. et al. Supra-additive antitumor effect of sunitinib malate (SU11248, Sutent) combined with docetaxel. A new therapeutic perspective in hormone refractory prostate cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008;134:51–7.
51. Michaelson M.D., Regan M.M., Oh W.K. et al. Phase II study of sunitinib in men with advanced prostate cancer. *Ann Oncol* 2009;20:913–20.
52. Park S.I., Zhang J., Phillips K.A. et al. Targeting SRC family kinases inhibits growth and lymph node metastases of prostate cancer in an orthotopic nude mouse model. *Cancer Res* 2008;68:3323–33.
53. Vandyke K., Dewar A.L., Farrugia A.N. et al. Therapeutic concentrations of dasatinib inhibit in vitro osteoclastogenesis. *Leukemia* 2009;23:994–7.
54. Koreckij T., Nguyen H., Brown L.G. et al. Dasatinib inhibits the growth of prostate cancer in bone and provides additional protection from osteolysis. *Br J Cancer* 2009;101:263–8.
55. Lin A.M., Rini B.I., Derynck M.K. et al. A phase I trial of docetax-el/estramustine/ imatinib in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2007;5:323–8.
56. Sonpavde G., Periman P.O., Bernold D. et al. Sunitinib malate for metastatic castration-resistant prostate cancer following docetaxel-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2010;21:319–24.
57. McDonnell T.J., Troncoso P., Brisbay S.M. et al. Expression of the protooncogene Bcl-2 in the prostate and its association with emergence of androgen-independent prostate cancer. *Cancer Res* 1992;52:6940–4.
58. Gleave M.E., Miyake H., Goldie J. et al. Targeting Bcl-2 gene to delay androgen-independent progression and enhance chemosensitivity in prostate cancer using antisense Bcl-2 oligodeoxynucleotides. *Urology* 1999;54:36–46.
59. Leonetti C., Biroccio A., D'Angelo C. et al. Therapeutic integration of c-myc and Bcl-2 antisense molecules with docetaxel in a preclinical model of hormone-refractory prostate cancer. *Prostate* 2007;67:1475–85.
60. Liu G., Kelly W.K., Wilding G. et al. An open-label, multicenter, phase I/II study of single-agent AT-101 in men with castrate-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15:3172–6.
61. Sowers R.D., Hadaschik B.A., So A.I. et al. Clusterin knockdown using the antisense oligonucleotide OGX-011 re-sensitizes docetaxel-refractory prostate cancer PC-3 cells to chemotherapy. *BJU Int* 2008;102:389–97.
62. Kattan J.G., Farhat F.S., Chahine G.Y. et al. Weekly docetaxel, zoledronic acid and estramustine in hormone-refractory prostate cancer (HRPC). *Invest New Drugs* 2008;26:75–9.
63. Fizazi K., Le M.A., Hudes G. et al. Addition of estramustine to chemotherapy and survival of patients with castration-refractory prostate cancer: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2007;8:994–1000.
64. Trivedi C., Redman B., Flaherty L.E. et al. Weekly 1-hour infusion of paclitaxel. Clinical feasibility and efficacy in patients with hormone-refractory prostate carcinoma. *Cancer* 2000;89:431–6.
65. Abratt R.P., Brune D., Dimopoulos M.A. et al. Randomised phase III study of intravenous vinorelbine plus hormone therapy versus hormone therapy alone in hormone-refractory prostate cancer. *Ann Oncol* 2004;15:1613–21.
66. Silva E., Silva F. Phase II study of intravenous vinorelbine plus hormone therapy in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(1):18;abstr 14601.
67. Nakabayashi M., Ling J., Xie W. et al. Response to Vinorelbine with or without Estramustine as second-line chemotherapy in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Cancer J* 2007;13:125–9.
68. Sewak S., Kosmider S., Ganju V. et al. A phase II study of paclitaxel and vinorelbine (Pac-Vin) in hormone-refractory metastatic prostate cancer (HRPC): a final update. *J Clin Oncol* 2007;25(1):18;abstr 15505.
69. Sewak S., Kosmider S., Ganju V. et al. Phase II study of paclitaxel and vinorelbine (Pac-Vin) in hormone-refractory metastatic prostate cancer: double tubulin targeting. *Intern Med J* 2010;40:201–8.
70. Carducci M.A., Padley R.J., Breul J. et al. Effect of endothelin-A receptor blockade with atrasentan on tumor progression in men with hormone-refractory prostate cancer: a randomized, phase II, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2003;21:679–89.
71. Carducci M.A., Saad F., Abrahamsson P.A. et al. A phase 3 randomized controlled trial of the efficacy and safety of atrasentan in men with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Cancer* 2007;110:1959–66.
72. Nelson J.B., Love W., Chin J.L. et al. Phase 3, randomized, controlled trial of atrasentan in patients with nonmetastatic, hormone-refractory prostate cancer. *Cancer* 2008;113:2478–87.
73. James N.D., Caty A., Borre M. et al. Safety and efficacy of the specific endothelin-A receptor antagonist ZD4054 in patients with hormone-resistant prostate cancer and bone metastases who were pain free or mildly symptomatic: a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 2 trial. *Eur Urol* 2009;55:1112–23.