

## Возможности индивидуализации химиотерапии 2-й линии у больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы

Б.Я. Алексеев<sup>1, 2</sup>, К.М. Ньюшко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

<sup>2</sup>Институт медико-социальных технологий ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет пищевых производств»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11

Контакты: Кирилл Михайлович Ньюшко kirandja@ya.ru

Рак предстательной железы (РПЖ) — одна из наиболее актуальных проблем современной онкологии, что связано с высокими показателями заболеваемости данной патологией во всем мире. Ежегодно в мире регистрируют более 1 100 000 новых случаев РПЖ. Основным методом лечения больных местно-распространенным и/или метастатическим РПЖ является гормональная терапия. Путем андрогенной депривации удается достичь стабилизации заболевания более чем у 90 % пациентов, но среднее время до прогрессирования после проведенной гормональной терапии у больных метастатическим РПЖ составляет около 2 лет. Затем пациенты, у которых наблюдается прогрессирование опухолевого процесса на фоне сохраняющегося кастрационного уровня тестостерона, переходят в стадию так называемого кастрационно-резистентного РПЖ (КРРПЖ). Распространенный КРРПЖ является не только прогностически неблагоприятным заболеванием, но также существенно ухудшает качество жизни больных. Химиотерапия таксанами остается одним из стандартных методов лечения данной когорты пациентов. В статье представлен обзор исследований, посвященных изучению эффективности различных доз и режимов химиотерапии 2-й линии с применением препарата кабазитаксел у больных метастатическим КРРПЖ.

**Ключевые слова:** кастрационно-резистентный рак предстательной железы, химиотерапия, кабазитаксел, доцетаксел, исследование PROSELICA, исследование FIRSTANA

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-4-104-109

### Prospects of 2<sup>nd</sup> line chemotherapy personalization in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer

B. Ya. Alekseev<sup>1, 2</sup>, K. M. Nyushko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2<sup>nd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

<sup>2</sup>Institute of Medical and Social Technologies, Moscow State University of Food Production; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia

Prostate cancer (PC) is one of the most challenging and pressing problems of modern oncology because of high morbidity associated with the disease worldwide. About 1 100 000 new cases are diagnosed each year. The main approach to treatment of locally advanced and/or metastatic PC is hormonal therapy. Androgen deprivation therapy allows to achieve stabilization in more than 90 % of patients, but average time until progression after hormonal therapy in patients with metastatic PC is about 2 years. Then patients with tumor progression accompanied by castration level of testosterone enter the stage of so-called castration-resistant PC (CRPC). Prognosis for regional CRPC is unfavorable, and it substantially lowers patients' quality of life. Taxane-based chemotherapy remains a standard method of treatment in this patient cohort. The article reviews studies of efficacy of different doses and regimes of 2<sup>nd</sup> line chemotherapy using cabazitaxel in patients with metastatic CRPC.

**Key words:** castration-resistant prostate cancer, chemotherapy, cabazitaxel, docetaxel, PROSELICA study, FIRSTANA study

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из самых распространенных злокачественных новообразований в России, составляя 14 % в структуре опухолей всех локализаций у мужчин [1]. Заболеваемость РПЖ ежегодно увеличивается, а ее прирост за прошедшее десятилетие составил 116 %. При этом

в отличие от других злокачественных опухолей регистрируется также рост показателей смертности от РПЖ (на 26 % за 10 лет). В 2015 г. в России выявлено 38 812 новых случаев данной патологии, при этом средний возраст мужчин с впервые выявленным заболеванием составил 64,4 года. Стандартизированный

показатель заболеваемости РПЖ в 2015 г. на 100 тыс. мужского населения в России составил 40,23. При среднегодовом показателе 7,11 % прирост заболеваемости РПЖ с 2005 по 2015 г. составил 135,5 %. В 2015 г. по сравнению с 2005 г. у мужчин на фоне значительного снижения стандартизированного показателя смертности от всех злокачественных новообразований сохраняется увеличение показателя смертности от РПЖ (22,27 % в 2015 г.). У мужчин в возрасте 60–69 лет РПЖ является причиной смерти в 6,2 % случаев, а в возрастной группе > 70 лет достигает 14,16 %, занимая 2-е место после опухолей трахеи, бронхов и легкого [1]. Таким образом, РПЖ – одна из наиболее актуальных проблем в онкологии на сегодняшний день.

Гормональная терапия – основной метод лечения у большинства больных местно-распространенным и/или метастатическим РПЖ. Имеющиеся в настоящее время методы андрогенной депривации, включающие медикаментозную (аналоги и антагонисты лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона – ЛГРГ) или хирургическую (двусторонняя орхиэктомия) кастрацию, обеспечивают ответ примерно у 90 % больных в 1-й линии терапии РПЖ [2]. Однако с течением времени у большинства пациентов развивается резистентность к гормональной терапии 1-й линии, проявляющая себя увеличением числа и размеров опухолевых очагов с нарастанием уровня сывороточного простатического специфического антигена (ПСА) [3], что может быть обусловлено интратуморальным синтезом дигидротестостерона из стероидов-предшественников и рядом других причин [4, 5]. Среднее время до прогрессирования заболевания после проведенной гормональной терапии у больных метастатическим РПЖ составляет около 2 лет [6]. Пациенты, у которых наблюдается прогрессирование опухолевого процесса на фоне сохраняющегося кастрационного уровня тестостерона, переходят в стадию кастрационно-резистентного РПЖ (КРРПЖ). Кроме того, у ряда больных (до 20 %) опухоль изначально резистентна к гормональному воздействию. Средняя продолжительность жизни пациентов данной группы составляет около 6–12 мес [7–9].

Химиотерапия препаратами группы таксанов – доцетакселом и кабазитакселом – является одним из стандартных методов терапии больных метастатическим КРРПЖ (мКРРПЖ). Доцетаксел стал первым цитостатиком, зарегистрированным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) в 2004 г. для лечения больных мКРРПЖ, так как в исследованиях TAX 327 [10] и SWOG 99–16 [11] впервые было показано увеличение общей выживаемости пациентов при применении данного препарата по сравнению с митоксантроном. Стандартной

схемой использования доцетаксела является его введение 1 раз в 21 день в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> в комбинации с ежедневным пероральным приемом преднизолона в дозе 10 мг. На протяжении 6 лет доцетаксел был единственным лекарственным средством, которое применяли как стандартный метод терапии больных мКРРПЖ, поэтому когда были зарегистрированы новые препараты, эффективные в лечении данной категории пациентов (в 2010 г. – кабазитаксел, в 2011 г. – абиратерона ацетат, в 2012 г. – энзалутамид), их использование стали рассматривать по отношению к доцетакселу: до – 1-я линия терапии и после – 2-я линия терапии. В 2015 г. опубликованы данные исследования CHAARTED, в которое были рандомизированы 790 больных метастатическим РПЖ, не получавших гормонотерапии (гормон-наивный РПЖ) [12]. В группе пациентов, которым вместе с андроген-депривационной терапией (АДТ) проводили 6 курсов химиотерапии доцетакселом в стандартной дозе (без преднизолона), было достигнуто значительное увеличение (на 13,6 мес) общей выживаемости по сравнению с группой больных, которым выполняли только АДТ. При анализе результатов лечения в подгруппе больных с большим объемом метастатического поражения (≥ 4 костных очагов с наличием хотя бы 1 метастаза вне аксиального скелета и/или висцеральные метастазы) показано, что назначение химиотерапии доцетакселом приводит к увеличению продолжительности жизни на 17 мес (49,2 мес в группе АДТ + доцетаксел и 32,2 мес в группе только АДТ;  $p < 0,001$ ). Результаты протокола CHAARTED были подтверждены данными, полученными в другом крупном рандомизированном исследовании STAMPEDE [13]. Преимущество в общей выживаемости больных с метастатическим РПЖ, получавших раннюю (немедленную) химиотерапию доцетакселом в комбинации с кастрационной терапией, составило 22 мес по сравнению с общей выживаемостью пациентов, которым проводили только АДТ. Столь значимое увеличение выживаемости, которое достигается при назначении доцетаксела в начале лечения, привело к изменению стандартов терапии больных гормон-наивным метастатическим РПЖ. В настоящее время по рекомендациям ведущих международных профессиональных сообществ (ESMO, EAU, NCCN) пациентам с метастатическим РПЖ доцетаксел при отсутствии противопоказаний следует назначать одновременно с АДТ.

Кабазитаксел (Джевтана) также является цитостатиком из группы таксанов, показавшим в экспериментальных доклинических исследованиях активность в отношении опухолей, резистентных к доцетакселу [14]. Эффективность кабазитаксела связана с заменой 2 гидроксигрупп на метоксигруппы, что приводит к отсутствию, в отличие от доцетаксела, средства

к гликопротеину Р — одному из факторов резистентности к таксанам [15, 16]. В настоящее время кабазитаксел применяется для лечения больных мКРППЖ, получивших химиотерапию доцетакселом (2-я линия терапии). Эффективность химиотерапии кабазитакселом показана в большом рандомизированном исследовании TROPIC, в которое были включены 755 пациентов с мКРППЖ после 1-й линии химиотерапии доцетакселом [17]. Анализ результатов исследования продемонстрировал статистически достоверное увеличение общей выживаемости больных, получавших кабазитаксел в комбинации с преднизолоном, по сравнению с пациентами, которым проводили химиотерапию митоксантроном. Выживаемость больных, получавших терапию кабазитакселом, составила 15,1 мес, а в группе митоксантрона и преднизолона — 12,7 мес ( $p < 0,0001$ ), риск летальных исходов от РПЖ в группе кабазитаксела был на 30 % ниже, чем при терапии митоксантроном ( $p < 0,0001$ ). Объективный ответ по уровню ПСА составил 39,2 и 17,8 % ( $p = 0,002$ ), медиана времени до биохимического прогрессирования — 6,1 и 3,1 мес в группах кабазитаксела и митоксантрона соответственно. Частота объективного ответа по данным лучевых методов диагностики также была достоверно выше в группе больных, получавших кабазитаксел по сравнению с частотой ответа в группе митоксантрона — 14,4 и 4,4 % соответственно ( $p = 0,0005$ ). При анализе продолжительности жизни пациентов, включенных в исследование, показано, что начиная с 1-го введения доцетаксела медиана выживаемости в группе кабазитаксела составила 29,4 мес, в группе митоксантрона — 25 мес [18].

С учетом эффективности кабазитаксела во 2-й линии терапии мКРППЖ было инициировано исследование FIRSTANA, в которое включали больных мКРППЖ, не получавших ранее никакого специфического лечения кроме АДТ [19]. Пациентов рандомизировали в 3 группы: в 2 группах назначали кабазитаксел в дозах 25 (группа А) или 20 мг/м<sup>2</sup> (группа В) в комбинации с преднизолоном, в группе сравнения (группа С) — доцетаксел в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> с преднизолоном. Первичной конечной точкой исследования FIRSTANA было продемонстрировать превосходство кабазитаксела в сочетании с преднизолоном в дозе 25 мг/м<sup>2</sup> или 20 мг/м<sup>2</sup> над доцетакселом в сочетании с преднизолоном по показателю общей выживаемости у больных мКРППЖ, ранее не получавших химиотерапию. Вторичные конечные точки данного исследования включали безопасность, эффективность (безрецидивную выживаемость), время до прогрессирования заболевания, ответ опухоли, ответ по показателю концентрации ПСА, ответ по выраженности подавления боли, время до возникновения костных осложнений и качество жизни больных. Исследование не продемонстрировало преимуществ раннего назначения

кабазитаксела, в связи с чем данный препарат не рекомендуется применять в 1-й линии терапии мКРППЖ (до доцетаксела).

Отличаясь эффективностью при использовании во 2-й линии терапии больных мКРППЖ, применение кабазитаксела характеризуется достаточно высокой частотой развития побочных реакций (нежелательных явлений), особенно гематологического профиля. Так, в исследовании TROPIC нейтропению III–IV степени регистрировали у 82 % больных, получавших кабазитаксел, фебрильную нейтропению — у 8 % мужчин. К наиболее часто встречающимся негематологическим осложнениям III–IV степени тяжести относили диарею (6 %), усталость (5 %) и астению (5 %). Частота отмены лечения в связи с развившейся токсичностью составила 18 %. Смертность в период проведения исследования и в течение 30 дней после последнего введения препарата была 5 %. При детальном анализе исследования отмечено, что большинство летальных исходов, связанных с токсичностью кабазитаксела, наблюдалось в начале проведения протокола, что, очевидно, было связано с отсутствием необходимого опыта по использованию эффективных методов лечения нейтропении и фебрильной нейтропении [20].

После того как кабазитаксел был зарегистрирован для лечения больных КРППЖ, получавших химиотерапию доцетакселом, были инициированы исследования, посвященные изучению эффективности и токсичности препарата в реальной клинической практике. Так, в исследовании CUP, которое включало 111 больных из нескольких клиник Германии, проводили активную профилактику и лечение гематологических осложнений терапии кабазитакселом согласно рекомендациям ASCO (American Society of Clinical Oncology) [21]. Частота регистрации нежелательных явлений III–IV степени тяжести оказалась существенно меньше, чем в протоколе TROPIC: нейтропению III–IV степени диагностировали у 7,2 %, фебрильную нейтропению — у 3,6 % пациентов. Отмену лечения кабазитакселом наблюдали только у 8,0 % больных, что свидетельствует о целесообразности активного профилактического и лечебного применения колониестимулирующих факторов (КСФ).

С учетом риска развития нейтропении у больных при выполнении химиотерапии кабазитакселом необходимо пользоваться рекомендациями EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) и ASCO, согласно которым риск развития нейтропенических осложнений следует оценивать у каждого пациента, которому планируется проведение цитотоксической химиотерапии. Профилактическое назначение КСФ роста рекомендовано выполнять у всех больных с наличием высокого риска развития нейтропенических осложнений. Среди наиболее важных факторов риска развития данных

осложнений выделяют возраст > 65 лет, наличие эпизодов нейтропении в анамнезе, предшествующую лучевую терапию, а также статус по шкале ECOG > 2. Таким образом, у больных с наличием  $\geq 1$  факторов риска рекомендуется назначение профилактической стимуляции костного мозга лейкоцитарными КСФ [20, 22].

Несмотря на введение в клиническую практику профилактических режимов применения КСФ роста лейкоцитов, продолжает существовать риск развития нейтропении при проведении химиотерапии с применением таксанов, в том числе препарата для химиотерапии 2-й линии кабазитаксела. В целях снижения вероятности развития тяжелых побочных эффектов терапии кабазитакселом было инициировано исследование PROSELICA. Это рандомизированное многоцентровое открытое исследование III фазы, проведенное для подтверждения равнозначной эффективности терапии кабазитакселом в дозе 25 или 20 мг/м<sup>2</sup> в комбинации с преднизолоном у больных мКРПЖ с прогрессированием заболевания на фоне терапии доцетакселом. В исследование были включены 1200 больных мКРПЖ. Рандомизация пациентов произведена в соотношении 1:1. В группу терапии кабазитакселом в дозе 25 мг/м<sup>2</sup> вошли 602 пациента, в дозе 20 мг/м<sup>2</sup> — 598 больных. Исследование было спланировано с целью подтвердить, что эффективность дозы кабазитаксела 20 мг/м<sup>2</sup> составляет как минимум 50 % эффективности дозы 25 мг/м<sup>2</sup>, установленной на основании показателя общей выживаемости по сравнению с митоксантроном, по данным исследования TROPIC. Дизайн данного исследования не подразумевал подтверждения значимых различий в выживаемости больных в 2 группах терапии [23].

Первичной конечной точкой исследования PROSELICA было на основании показателя общей выживаемости продемонстрировать сопоставимую эффективность лечения кабазитакселом в дозе 25 или 20 мг/м<sup>2</sup> в комбинации с преднизолоном у больных мКРПЖ с прогрессированием заболевания после терапии доцетакселом. Вторичные конечные точки исследования включали оценку безопасности, эффективности (выживаемость без прогрессирования (ВБП), длительность ПСА-безрецидивной выживаемости (время до увеличения уровня ПСА), время до прогрессирования по болевому синдрому, объективный ответ опухоли, ответ со стороны уровня ПСА, уменьшение выраженности болевых ощущений) и оценку качества жизни. В регистрационном исследовании (TROPIC) применение кабазитаксела было ограничено 10 циклами по причине кардиотоксичных эффектов митоксантрона. Поскольку в исследовании PROSELICA участвовали пациенты из той же популяции, а также для обеспечения сопоставимости данных по безопасности в PROSELICA аналогично

ограничивали применение препарата. Использование гранулоцитарного КСФ (Г-КСФ) допускалось в терапевтических или профилактических целях на усмотрение исследователя. В рамках 1 цикла пациенты не получали Г-КСФ в профилактических целях, чтобы была возможность оценить гематологическую токсичность. Применение Г-КСФ разрешалось после регистрации нейтропении. Пациенты обеих групп были сопоставимы между собой по основным характеристикам. Медиана числа курсов терапии кабазитакселом в дозе 20 мг/м<sup>2</sup> составляла 6, в дозе 25 мг/м<sup>2</sup> — 7. Цель исследования была достигнута для первичной конечной точки — продемонстрирована не меньшая эффективность лечения кабазитакселом в дозе 20 мг/м<sup>2</sup> по сравнению с дозой 25 мг/м<sup>2</sup>. Между 2 исследуемыми группами не выявлено статистически значимых различий по показателю общей выживаемости (13,40 (12,19–14,88) мес в группе кабазитаксела в дозе 20 мг/м<sup>2</sup>, 14,50 (13,47–15,28) мес в группе кабазитаксела в дозе 25 мг/м<sup>2</sup>; отношение рисков 1,024). В исследовании не обнаружено статистически значимых различий показателей ВБП, времени до усиления болевого синдрома, степени выраженности боли согласно данным анкетирования, объективного ответа опухоли и общего качества жизни (на основании результатов функциональной оценки противоопухолевой терапии для пациентов с РПЖ (ФАСТ-Р)). В группе кабазитаксела в дозе 25 мг/м<sup>2</sup> наблюдали достоверно более выраженный ответ со стороны уровня ПСА. Медиана периода ВБП в группе больных, получавших кабазитаксел в дозе 20 мг/м<sup>2</sup>, была незначимо ниже по сравнению с группой пациентов, получавших дозу 25 мг/м<sup>2</sup> (2,9 и 3,5 мес соответственно). Сходные результаты были получены для показателей времени до прогрессирования согласно критериям оценки ответа опухолей репродуктивной системы на лечение (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST) (9,0 и 9,3 мес соответственно), времени до увеличения уровня ПСА (5,7 и 6,8 мес соответственно) и времени до прогрессирования болевых симптомов (6,2 и 6,4 мес соответственно). Кривые Каплана–Майера не демонстрировали существенного расхождения между исследуемыми группами по данным анализов времени до прогрессирования всех явлений, за исключением увеличения уровня ПСА. Ответ опухоли и уменьшение выраженности боли не различались в 2 группах, однако в группе кабазитаксела в дозе 25 мг/м<sup>2</sup> по сравнению с группой кабазитаксела в дозе 20 мг/м<sup>2</sup> наблюдалось превосходство числа пациентов, у которых были зарегистрированы ответ опухоли на лечение (23,4 и 18,5 % соответственно) и уменьшение болевых ощущений (37,0 и 34,7 % соответственно). Показатель ответа со стороны уровня ПСА был достоверно выше в группе кабазитаксела в дозе 25 мг/м<sup>2</sup> (42,9 %)

по сравнению с группой кабазитаксела в дозе 20 мг/м<sup>2</sup> (29,5 %);  $p < 0,0001$  [23].

Нежелательные явления III–IV степени тяжести были выявлены у 39,7 и 54,5 % больных, получавших кабазитаксел в дозах 20 и 25 мг/м<sup>2</sup> соответственно. У 21,3 % пациентов в группе кабазитаксела в дозе 20 мг/м<sup>2</sup> и 48,6 % больных в группе кабазитаксела в дозе 25 мг/м<sup>2</sup> была выявлена нейтропения IV степени. Сепсис развился у 2,2 и 6,1 % пациентов соответственно [23].

Таким образом, полученные в исследовании данные подтверждают результаты протокола TROPIC по применению препарата кабазитаксел у больных МКРППЖ, которые ранее получали доцетаксел. Эффективность 2 режимов дозирования препарата была одинаковой в отношении показателей общей и безрецидивной выживаемости, частота нежелательных явлений III и IV степени, вызванных применением препарата, была ниже при использовании режима лечения 20 мг/м<sup>2</sup>. Новых проблем безопасности при применении препарата кабазитаксел не выявлено.

Результаты исследования FIRSTANA также подтвердили существенно меньшую токсичность кабазитаксела в дозе 20 мг/м<sup>2</sup>. У пациентов, получавших эту

дозу, реже наблюдались нежелательные явления III–IV степени тяжести, возникшие во время лечения (41,2 % по сравнению с 60,1 %), фебрильная нейтропения (2,4 % по сравнению с 12 %) и нейтропенические инфекционные осложнения (1,4 % по сравнению с 5,9 %). Сопутствующее введение Г-КСФ чаще назначали в группе терапии кабазитакселом в дозе 25 мг/м<sup>2</sup> (52,4 %) по сравнению с группой доцетаксела (34,6 %) и кабазитаксела в дозе 20 мг/м<sup>2</sup> (21,4 %) [19, 24].

Таким образом, возможности цитотоксической терапии 2-й линии у больных МКРППЖ в настоящее время существенно расширились за счет появления результатов исследований, сравнивших различные дозы препарата кабазитаксел. Данные исследований свидетельствуют о возможности назначения кабазитаксела в дозе 20 мг/м<sup>2</sup> в целях снижения частоты развития побочных явлений, так как эффективность данного режима не снижается по сравнению со стандартной дозой. Применение кабазитаксела в дозе 20 мг/м<sup>2</sup> может быть целесообразным у больных с факторами риска развития нейтропении, а также у пациентов с уже развившейся нейтропенией тяжелой степени на фоне лечения кабазитакселом в дозе 25 мг/м<sup>2</sup>.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, 2016. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2014 (morbidity and fatality). Eds. by: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: FGBU "Moskovskiy nauchno-issledovatel'skiy onkologicheskii institut im. P.A. Gertsena" – filial FGBU "Natsional'nyy meditsinskiy issledovatel'skiy radiologicheskii tsentr" Minzdrava Rossii, 2016. 250 p. (In Russ.)].
2. Lam J.S., Leppert J.T., Vemulapalli S.N. et al. Secondary hormonal therapy for advanced prostate cancer. *J Urol* 2006;175(1):27–34. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)00034-0. PMID: 16406864.
3. Holzbeierlein J., Lal P., LaTulippe E. et al. Gene expression analysis of human prostate carcinoma during hormonal therapy identifies androgenresponsive genes and mechanisms of therapy resistance. *Am J Pathol* 2004;164(1):217–27. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63112-4. PMID: 14695335.
4. Montgomery R.B., Mostaghel E.A., Vessella R. et al. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res* 2008;68(11):4447–54. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0249. PMID: 18519708.
5. Titus M.A., Schell M.J., Lih F.B. et al. Testosterone and dihydrotestosterone tissue levels in recurrent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11(13):4653–7. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0525. PMID: 16000557.
6. Scher H.I., Sawyers C.L. Biology of progressive, castration-resistant prostate cancer: directed therapies targeting the androgen-receptor signaling axis. *J Clin Oncol* 2005;23(32):8253–61. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.4777. PMID: 16278481.
7. Garnick M.B. Prostate cancer: screening, diagnosis, and management. *Ann Intern Med* 1993;118(10):804–18. PMID: 7682387.
8. EAU Guidelines 2016.
9. Матвеев В.Б., Бабаев Э.Р. Факторы прогноза выживаемости больных распространенным раком предстательной железы, получающих гормонотерапию. *Онкоурология* 2011;(2):78–83. [Matveev V.B., Babaev E.R. Survival prognosis factors in patients with regional prostate cancer receiving chemotherapy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2011;(2):78–83. (In Russ.)].
10. 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(15):1502–12. DOI: 10.1056/NEJMoa040720. PMID: 15470213.
11. Rathkopf D.E., Smith M.R., deBono J.S. et al. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302). *Eur Urol* 2014;66(5):815–25. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.02.056. PMID: 24647231.
12. Sweeney C.J., Chen Y.H., Carducci M. et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015;373(8):737–46. PMID: 26244877. DOI: 10.1056/NEJMoa1503747.
13. 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, multi-stage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10024):1163–77. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5. PMID: 26719232.

14. Sanofi-Aventis. Jevtana prescribing information, 2010. Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/201023lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/201023lbl.pdf).
15. Jordan M.A., Wilson L. Microtubules as a target for anticancer drugs. *Nat Rev Cancer* 2004;4(4):253–65. DOI: 10.1038/nrc1317. PMID: 15057285.
16. Borst P., Evers R., Koel M., Wijnholds J. A family of drug transporters: the multidrug resistance-associated proteins. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(16):1295–302. PMID: 10944550.
17. deBono J.S., 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(9747):1147–54. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X. PMID: 20888992.
18. Sartor A.O., Oudard S., Ozguroglu M. et al. Survival benefit from first docetaxel treatment for cabazitaxel plus prednisone compared with mitoxantrone plus prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) enrolled in the TROPIC trial (abstract 4525). *J Clin Oncol* 2011;29(Suppl).
19. Sartor A.O., Oudard S., Semenov L. et al. Cabazitaxel vs docetaxel in chemotherapy-naive (CN) patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): a three-arm phase III study (FIRSTANA). *J Clin Oncol* 2016 (suppl; abstract 5006).
20. Aapro M.S., Bohlius J., Cameron D.A. et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer* 2011;47(1):8–32. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.10.013. PMID: 21095116.
21. Heidenreich A., Albers P., Bokemeyer C. et al. Results of a compassionate use programme in Germany with cabazitaxel plus prednisone for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with a docetaxel-containing regimen (abstract 128). Presented at: European Association of Urology annual congress; February 24–28, 2012; Paris, France.
22. Smith T.J., Khatcheressian J., Lyman G.H. et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006;24(19):3187–205. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.4451. PMID: 16682719.
23. de Bono J.S., Hardy-Bessard A.C., Kim C.S. Phase III non-inferiority study of cabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup> versus cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel (PROSELICA). ASCO Annual Meeting, 2016.
24. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) NCT01308567.