

# Современные подходы к выбору терапии 1-й линии больных метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы

Б.Я. Алексеев<sup>1</sup>, А.Н. Андрианов<sup>2</sup>, А.Д. Каприн<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 105425 Москва, ул. 3-я Парковая, 51, стр. 1

**Контакты:** Андрей Николаевич Андрианов [mailandrianov@gmail.com](mailto:mailandrianov@gmail.com)

Гормональная терапия метастатического рака предстательной железы (мРПЖ) являлась «золотым стандартом» лечения с 1941 г. Однако показатели выживаемости у пациентов с данной патологией сохранялись на низком уровне. По результатам новых исследований раннее начало химиотерапии доцетакселом или антиандрогенной терапии абиратероном в комбинации со стандартной гормональной терапией позволяет значительно увеличить выживаемость больных мРПЖ. В представленном обзоре освещены данные этих исследований и целесообразность назначения доцетаксела или абиратерона в качестве 1-й линии терапии мРПЖ.

**Ключевые слова:** гормоночувствительный метастатический рак предстательной железы, гормональная терапия, химиотерапия, доцетаксел, абиратерон

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-4-85-90

## Current approaches to selection of the 1<sup>st</sup> line therapy in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer

*B. Ya. Alekseev<sup>1</sup>, A.N. Andrianov<sup>2</sup>, A.D. Kaprin<sup>1</sup>*

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

<sup>2</sup>N.N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 51 3rd Parkovaya St., Moscow 105425, Russia

Hormone therapy of metastatic prostate cancer (mPC) has been the “golden standard” of treatment since 1941. However, survival rates in patients with this pathology have remained low. Based on the results of newer studies, early start of docetaxel chemotherapy or antiandrogen abiraterone therapy in combination with standard hormone therapy allows to significantly increase survival of patients with mPC. In this review, data from these studies and advisability of docetaxel and abiraterone at the 1<sup>st</sup> line therapy of mPC are discussed.

**Key words:** metastatic hormone-sensitive prostate cancer, hormone therapy, chemotherapy, docetaxel, abiraterone

### Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) — одно из наиболее часто выявляемых злокачественных новообразований у мужчин. В России в 2016 г. отмечен 38371 новый случай данной патологии, а среднегодовой темп прироста заболеваемости составил 7,12 % [1]. Несмотря на то что диагностика и лечение ранних форм РПЖ в настоящее время позволяют достигнуть практически стопроцентную 5-летнюю выживаемость пациентов с локализованными формами заболевания, общий показатель смертности от РПЖ продолжает расти со среднегодовым темпом прироста 3,21 % [1]. Это, помимо прочих причин, связано с достаточно высокой частотой первичного выявления распространенных и метастатических форм заболевания. Так, в России

в 2016 г. у 17,4 % пациентов с первично выявленным РПЖ диагностирована IV стадия заболевания [2]. По сведениям базы данных SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results), в США в период с 2007 по 2013 г. метастатический РПЖ (мРПЖ) был выявлен у 5 % пациентов с РПЖ, при этом 5-летняя выживаемость этих больных составила 29,8 % (100 % при локализованном и местно-распространенном РПЖ) [3].

«Золотым стандартом» терапии мРПЖ с момента ее изучения С. Huggins и С. Hodges в 1941 г. считалась гормональная терапия агонистами рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона [4]. В 2005 г. анализ результатов лечения 80 больных мРПЖ в клинических исследованиях National Cancer Institute показал, что медиана времени до развития кастрационно-реф-

рактерного мРПЖ (мКРРПЖ) у больных с наличием метастазов на момент начала антиандрогенной терапии (ААТ) и без них составила 13,1 и 19,3 мес соответственно [5]. Низкие показатели выживаемости данной группы больных стали причиной поиска новых подходов к терапии мРПЖ.

Гормоночувствительный мРПЖ (мГЧРПЖ) является гетерогенным заболеванием, развитие которого обусловлено присутствием в опухолевой ткани как клонов клеток с наличием сигнального пути андрогенных рецепторов (AR<sup>+</sup>), так и с его отсутствием (AR<sup>-</sup>) [6,7]. Следовательно, поскольку оба пула клеток участвуют в развитии и прогрессировании данного заболевания, гормональная терапия в монорежиме, вероятно, предрасполагает к селекции и выживанию клеток AR<sup>-</sup>, жизнеспособных в среде с низкой концентрацией андрогенов [6]. Результаты доклинических исследований указывают на то, что развитие резистентности к ААТ может быть обусловлено как лигандзависимой, так и лиганднезависимой активацией андрогенного сигнального пути [6, 8]. Механизмы действия таксанов основаны на их способности связываться с β-тубулином, что приводит к ингибированию деполимеризации микротрубочек и, следовательно, к аресту клеточного цикла в фазе G(2)M, а также к ингибированию антиапоптотического белка Bcl-2 за счет его фосфорилирования [9]. Кроме того, данные ряда доклинических исследований показывают, что таксаны влияют и на андрогензависимые сигнальные пути за счет блокировки транслокации рецепторов в ядра клеток и последующей экспрессии их генов-эффекторов [10–12]. Таким образом, логичным является предположение о том, что доцетаксел, помимо своего цитотоксического эффекта на AR<sup>-</sup>-клоны клеток, также может действовать синергически с ААТ за счет своего влияния на AR.

#### Химиотерапия на основе таксанов

**Доцетаксел** — полусинтетический препарат из группы таксанов, антинеопластическая активность которого обусловлена цитостатическим действием как за счет ареста клеточного цикла в фазе G(2)M, так и за счет прямого действия на сигнальный путь AR. В 2004 г. после публикации данных исследований TAX 327 [13] и SWOG 99-16 [14], результатом которых стало увеличение показателей общей выживаемости (ОВ) на 2,4 и 1,9 мес соответственно при назначении доцетаксела и митоксантрона больным мРПЖ с прогрессированием на фоне ААТ, доцетаксел был одобрен для лечения мКРРПЖ.

В настоящее время опубликованы результаты 3 исследований III фазы, в которых доцетаксел применяли у больных мГЧРПЖ.

**GETUG-AFU 15** — исследование III фазы, проведенное группой изучения опухолей мочеполовой системы

и французской ассоциацией урологов (Groupe d'Etude des Tumeurs Uro-Genital and Association Française d'Urologie), было первым сравнением эффективности ААТ в монорежиме с комбинированной химиогормональной терапией препаратом доцетаксел [15]. В исследование вошли 385 пациентов с впервые выявленным мРПЖ (в 71 % случаев метастазы обнаружены при первичной диагностике), без предшествующей терапии или получавшие ААТ в течение не более чем 2 мес до включения в анализ. На фоне ААТ 192 мужчинам проводили до 9 циклов химиотерапии доцетакселем в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела каждые 3 нед. Медиана числа циклов химиотерапии составила 8, при этом 48 % пациентов получили все 9 циклов, 11 % больных потребовалось снижение дозы препарата. Наиболее частым (21 %) осложнением в группе химиотерапии была нейтропения, которая стала причиной 2 из 4 летальных исходов, после чего комитет по мониторингу данных рекомендовал назначать таким больным гранулоцитарный колониестимулирующий фактор. После получения данной рекомендации летальных исходов, связанных с проводимой терапией, не зарегистрировано. Первичной целью исследования была ОВ, вторичными — выживаемость без клинического и биохимического прогрессирования. При первичной публикации результатов исследования, по достижении медианы времени наблюдения в 50 мес, статистически достоверных различий в ОВ между группами не достигнуто (58,9 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 50,8–69,1 мес) против 54,2 мес (95 % ДИ 42,2 мес — не достигнуто); отношение рисков (ОР) 1,01 (95 % ДИ 0,75–1,36);  $p = 0,955$ ). Тем не менее в группе химиотерапии выживаемость без биохимического прогрессирования (22,9 мес против 12,9 мес; ОР 0,72 (95 % ДИ 0,57–0,91);  $p = 0,005$ ) и без клинического прогрессирования (23,5 мес против 15,4 мес; ОР 0,75 (95 % ДИ 0,59–0,94);  $p = 0,015$ ) оказалась достоверно выше, чем в контрольной группе.

В 2016 г. были опубликованы обновленные результаты анализа (медиана времени наблюдения 83,9 мес) [16]. Достоверных различий в ОВ также не было достигнуто (62,1 мес (95 % ДИ 49,5–73,7) против 48,6 мес (95 % ДИ 40,9–60,6); ОР 0,88 (95 % ДИ 0,68–1,14);  $p = 0,3$ ), тем не менее отмечено улучшение показателя ОВ исследуемой группы относительно контрольной. Достоверных различий в ОВ не удалось достигнуть также для группы больных плохого прогноза (39,8 мес (95 % ДИ 28,0–53,4 мес) против 35,1 мес (95 % ДИ 29,9–43,6 мес); ОР 0,78 (95 % ДИ 0,56–1,09);  $p = 0,14$ ).

**CHAARTED** (Chemo-Hormonal therapy vs Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer) — первое исследование III фазы, в котором показано достоверное увеличение ОВ при назначении доцетаксела больным мГЧРПЖ [17]. В исследование были включены 790 пациентов с мРПЖ. Допускалось

участие в исследовании больных, которым ранее назначали адъювантную гормональную терапию, при условии, что ее длительность не превышала 24 мес и она была завершена не менее чем за 12 мес до развития метастазов. Пациентов, которым уже проводили ААТ, рандомизировали не позднее 120-го дня с начала терапии.

После рандомизации в контрольную группу вошли 393 больных, которым выполняли ААТ в стандартном режиме, в группу комбинированного лечения – 397 пациентов, которым на фоне стандартной ААТ проводили до 6 циклов химиотерапии доцетакселом в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела каждые 3 нед. У больных с выраженными побочными эффектами допускалось до 2 снижений дозы препарата (до 65 мг/м<sup>2</sup>, затем до 55 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела). Первичной целью исследования была ОВ, вторичными – ответ на терапию по результатам исследования крови на уровень простатического специфического антигена, время до развития мКРРПЖ и выживаемость без клинического прогрессирования. Первоначальный дизайн исследования предполагал включение больных с обширным метастатическим поражением (висцеральные метастазы или 4 и более костных метастазов с наличием как минимум 1 очага вне позвоночника и костей таза). Однако после обновления дизайна исследования было допущено включение больных с минимальной метастатической нагрузкой.

Впервые результаты анализа были опубликованы по достижении медианы времени наблюдения в 28,9 мес. Первичная цель исследования была достигнута – ОВ в группе комбинированного лечения оказалась на 13,6 мес больше, чем в контрольной (57,6 мес против 44,0 мес; ОР 0,61 (95 % ДИ 0,47–0,80);  $p < 0,001$ ). Кроме того, добавление доцетаксела к стандартной ААТ достоверно увеличивало время до развития мКРРПЖ (20,2 мес против 11,7 мес; ОР 0,61 (95 % ДИ 0,51–0,72);  $p < 0,001$ ), а также выживаемость без клинического прогрессирования (33,0 мес против 19,8 мес; ОР 0,61 (95 % ДИ 0,50–0,75);  $p < 0,001$ ). При анализе результатов с учетом стратификации больных по распространенности метастатического процесса достоверное увеличение ОВ отмечено только в группе больных с обширным поражением (49,2 мес против 32,2 мес; ОР 0,60 (95 % ДИ 0,45–0,81);  $p < 0,001$ ), в то время как в группе больных с минимальным поражением увеличение ОВ не достигло статистически достоверных значений (медиана не достигнута для обеих групп; ОР 0,60 (95 % ДИ 0,32–1,13);  $p = 0,11$ ).

Обновленные данные исследования по достижении медианы времени наблюдения в 53,7 мес были опубликованы на конгрессе Европейского общества медицинских онкологов (Europe Society of Medical Oncology, ESMO) в 2016 г. [18]. При длительном наблюдении за больными отмечено достоверное увеличение

ОВ в группе комбинированного лечения (57,6 мес против 47,2 мес; ОР 0,73 (95 % ДИ 0,59–0,89);  $p = 0,0018$ ). Аналогично результатам первой публикации достоверные различия в выживаемости выявлены только в группе распространенного метастатического поражения (57,6 мес против 47,2 мес; ОР 0,73 (95 % ДИ 0,59–0,89);  $p = 0,0018$  в группе распространенного метастатического поражения и 63,5 мес против «не достигнуто»; ОР 1,04 (95 % ДИ 0,70–1,55);  $p = 0,86$  в группе минимального метастатического поражения). На основании полученных данных авторы пришли к выводу о том, что для больных мГЧРПЖ с обширным метастатическим процессом назначение 6 циклов химиотерапии доцетакселом достоверно увеличивает показатели ОВ, время до развития кастрационно-рефрактерной фазы, безрецидивную и опухолеспецифическую выживаемость.

**STAMPEDE** (Systematic Therapy in Advancing of Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy) – многогрупповое многостадийное исследование II/III фазы, задачей которого стало сравнение различных вариантов лекарственного лечения больных с впервые выявленным мРПЖ с поражением регионарных лимфатических узлов, больных местно-распространенным РПЖ высокого риска ( $\geq 2$  критериев: стадия T3–T4, сумма баллов по шкале Глисона 8–10, уровень простатического специфического антигена  $\geq 40$  нг/мл), а также пациентов с прогрессированием заболевания после предшествующего радикального хирургического и/или лучевого лечения с наличием критериев высокого риска [19]. В контрольную группу (ААТ) были включены 1184 пациента, 1185 больным проводили комбинированное лечение (ААТ + 6 циклов доцетаксела в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела каждые 3 нед, максимально 6 циклов) с добавлением золедроновой кислоты ( $n = 593$ ) и без нее ( $n = 592$ ). ОВ, оцененная при достижении медианы времени наблюдения в 43 мес, была значительно выше в группах больных, получавших комбинированную терапию (81 мес против 71 мес; ОР 0,78 (95 % ДИ 0,66–0,93);  $p = 0,006$  в группе пациентов, не получавших золедроновую кислоту, и 76 мес против 71 мес; ОР 0,82 (95 % ДИ 0,69–0,97);  $p = 0,022$  в группе пациентов, получавших золедроновую кислоту). При анализе показателей ОВ среди больных мРПЖ (61 % случаев) также выявлено преимущество назначения доцетаксела в комбинации со стандартной терапией (медиана ОВ 60 мес против 45 мес; ОР 0,76; 95 % ДИ 0,62–0,92;  $p = 0,005$ ). Таким образом, эти результаты подтвердили данные, полученные в исследовании CHAARTED, однако стоит отметить, что в исследовании STAMPEDE не проводили стратификацию по распространенности метастатического поражения.

**Метаанализ исследований GETUG-AFU 15, CHAARTED и STAMPEDE.** В 2016 г. M. Tucci и соавт. опубли-

ковали данные метаанализа 3 исследований III фазы, которые подтвердили гипотезу о том, что назначение доцетаксела в комбинации с ААТ больным мГЧРПЖ достоверно увеличивает ОВ по сравнению с гормональной терапией в монорежиме (ОР 0,73; 95 % ДИ 0,60–0,90;  $p = 0,002$ ) [20]. Химиотерапия доцетакселом позволяет добиться 33 % снижения риска смертности у больных с распространенным метастатическим поражением (ОР 0,67; 95 % ДИ 0,51–0,88) и 22 % снижения у пациентов с минимальным метастатическим поражением (ОР 0,80; 95 % ДИ 0,49–1,32). На основании этих данных, обладающих I степенью достоверности, были выработаны рекомендации Национальной онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN), согласно которым всем больным мГЧРПЖ показано проведение в 1-й линии ААТ в комбинации с химиотерапией доцетакселом. Тем не менее с учетом относительно хорошего прогноза у пациентов с мГЧРПЖ с минимальным метастатическим поражением и отсутствия достоверных различий в ОВ в данной группе больных в исследовании SCHAARTED целесообразно использовать индивидуальный подход при назначении комбинированной терапии 1-й линии.

Наиболее частым побочным явлением в группах комбинированного лечения во всех исследованиях была фебрильная нейтропения (8, 6 и 12 % в исследованиях GETUG-AFU 15, SCHAARTED, STAMPEDE соответственно), которая стала причиной 2 летальных исходов в исследовании GETUG-AFU 15. Однако после назначения гранулоцитарных колониестимулирующих факторов летальных исходов в данном исследовании не зарегистрировано. Если принимать во внимание то, что в исследованиях плохо представлена популяция мужчин в возрасте старше 70 лет (значимая доля больных мРПЖ), тщательная клиническая оценка, своевременный контроль и коррекция общесоматического статуса крайне важны при назначении терапии и ведении пациентов с мГЧРПЖ.

**Кабазитаксел.** С учетом успешных результатов исследований III фазы с применением доцетаксела в комбинированной терапии 1-й линии при мГЧРПЖ авторы из Швеции провели исследование III фазы, в котором больным с впервые выявленным мГЧРПЖ назначали 10 циклов химиотерапии кабазитакселом в дозе 25 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела, после чего проводили стандартную ААТ [21]. Изначально планировалось включить в исследование 400 пациентов, однако оно было закрыто в связи с низкой скоростью набора пациентов. Всего в анализе приняли участие 31 пациент. На момент публикации данных медиана времени наблюдения составила 34 мес в исследуемой группе ( $n = 15$ ) и 30 мес в контрольной (стандартная ААТ,  $n = 16$ ). Медиана ОВ соста-

вила 32,5 и 29,5 мес в исследуемой и контрольной группах соответственно. Несмотря на положительные результаты, это исследование характеризуется слабым уровнем доказательности по причине малого числа включенных больных, однако полученные данные должны привести к дальнейшему изучению влияния комбинации ААТ с кабазитакселом в исследованиях III фазы.

#### Абиратерона ацетат

Абиратерон – высокоактивный селективный необратимый ингибитор CYP17, фермента, катализирующего 2 ключевые реакции биосинтеза дегидроэпиандростерона и андростендиона, предшественников тестостерона и эстрадиола [22, 23]. В 2011 г. по результатам клинического исследования III фазы СОU-AA-301 абиратерон в комбинации с ААТ был одобрен в качестве терапии мКРПЖ [24].

Использование абиратерона в качестве терапии мГЧРПЖ изучено в 3 исследованиях III фазы, одно из которых все еще находится в активной фазе.

В исследовании *LATITUDE*, в которое были включены 1199 больных мГЧРПЖ высокого риска прогрессирования ( $\geq 2$  критериев: сумма баллов по шкале Глисона  $\geq 8$ ,  $\geq 3$  метастатических очагов в кости, наличие висцеральных метастазов), при медиане времени наблюдения 30,4 мес медиана ОВ в группе комбинированного лечения не была достигнута, в то время как в группе плацебо она составила 34,7 мес [25]. В группе абиратерона 3-летняя выживаемость была достоверно выше по сравнению с группой плацебо (66 % против 49 %; ОР 0,62; 95 % ДИ 0,51–0,76;  $p < 0,001$ ). Также достоверно больше оказались медиана времени до радиологического прогрессирования (33,0 мес против 14,8 мес; ОР 0,47; 95 % ДИ 0,39–0,55;  $p < 0,001$ ), время до прогрессирования болевого синдрома (ОР 0,70;  $p < 0,001$ ), время до биохимического прогрессирования (ОР 0,30;  $p < 0,001$ ), время до начала следующей линии терапии (ОР 0,42;  $p < 0,001$ ) и до начала химиотерапии (ОР 0,44;  $p < 0,001$ ).

При анализе данных больных мКЧРПЖ из группы терапии абиратероном в исследовании *STAMPEDE* [26] ОВ была достоверно выше в группе комбинированного лечения (ОР 0,61; 95 % ДИ 0,49–0,75) по сравнению с группой ААТ при показателях 3-летней ОВ 83 % против 76 % (ОР 0,63; 95 % ДИ 0,52–0,76;  $p < 0,001$ ).

Результаты исследования *PEACE-1* на настоящий момент не опубликованы, так как оно находится в активной фазе.

#### Последовательность терапии

На основании данных рандомизированных исследований как доцетаксел, так и абиратерон в комбина-

ции со стандартной ААТ являются «золотым стандартом» лечения больных мГЧРПЖ. С клинической точки зрения назначение доцетаксела в качестве препарата 1-й линии имеет несколько потенциальных преимуществ. Во-первых, пациенты с впервые выявленным мГЧРПЖ чаще характеризуются более высокими показателями общесоматического статуса вследствие меньшей распространенности заболевания и, следовательно, они легче смогут перенести химиотерапию. Кроме того, целесообразным считается одновременное воздействие первичного режима терапии как на  $AR^+$ -клоны опухолевых клеток, так и на  $AR^-$ -клоны. С другой стороны, терапии абиратероном свойственна меньшая степень выраженности побочных эффектов, что в случае тяжелого общего состояния больного может стать фактором ее выбора в 1-й линии.

### Заключение

Новые исследования III фазы в настоящее время изменили «золотой стандарт» первичной терапии больных мГЧРПЖ. Так, комбинированное лечение в качестве терапии 1-й линии больных мГЧРПЖ в настоящее время рекомендовано клиническими руководствами на основании данных с I уровнем доказательности. Решение о выборе препарата 1-й линии в настоящее время должно приниматься онкологом с учетом общего состояния, возраста пациента, распространенности опухолевого поражения, также немаловажной является стоимость предлагаемой терапии.

Тем не менее необходимо проведение дальнейших исследований для определения максимально эффективных схем терапии, эффективности новых препаратов, одобренных для лечения мРПЖ, возможности и целесообразности выполнения последовательных схем лечения.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** Authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2018. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2016 (morbidity and fatality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Rossii, 2018. 250 p. (In Russ.)].
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 236 с. [State of oncological care in Russia in 2016. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Rossii, 2017. 236 p. (In Russ.)].
3. National Cancer Institute. Stat Facts: Prostate Cancer. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>.
4. Denmeade S.R., Isaacs J.T. A history of prostate cancer treatment. *Nat Rev Cancer* 2002;2(5):389–96. DOI: 10.1038/nrc801. PMID: 12044015.
5. Sharifi N., Dahut W.L., Steinberg S.M. et al. A retrospective study of the time to clinical end-points for advanced prostate cancer. *BJU Int* 2005;96(7):985–9. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2005.05798.x. PMID: 16225513.
6. Ahmed M., Li L.C. Adaptation and clonal selection models of castration-resistant prostate cancer: current perspective. *Int J Urol* 2013;20(4):362–71. DOI: 10.1111/iju.12005. PMID: 23163774.
7. Prins G.S., Birch L., Greene G.L. Androgen receptor localization in different cell types of the adult rat prostate. *Endocrinology* 1991;129(6):3187–99. DOI: 10.1210/endo-129-6-3187. PMID: 1954898.
8. Karantanos T., Corn P.G., Thompson T.C. Prostate cancer progression after androgen deprivation therapy: mechanisms of castrate resistance and novel therapeutic approaches. *Oncogene* 2013;32(49):5501–11. DOI: 10.1038/onc.2013.206. PMID: 23752182.
9. Pienta K.J. Preclinical mechanisms of action of docetaxel and docetaxel combinations in prostate cancer. *Semin Oncol* 2001;28(4 Suppl 15):3–7. PMID: 11685722.
10. Darshan M.S., Loftus M.S., Thadani-Mulero M. et al. Taxane-induced blockade to nuclear accumulation of the androgen receptor predicts clinical responses in metastatic prostate cancer. *Cancer Res* 2011;71(18):6019–29. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1417. PMID: 21799031.
11. Thadani-Mulero M., Nanus D.M., Giannakakou P. Androgen receptor on the move: boarding the microtubule expressway to the nucleus. *Cancer Res* 2012;72(18):4611–5. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-0783. PMID: 22987486.
12. Gan L., Chen S., Wang Y. et al. Inhibition of the androgen receptor as a novel mechanism of taxol chemotherapy in prostate cancer. *Cancer Res* 2009;69(21):8386–94. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-1504. PMID: 19826044.
13. 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.
14. 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(15):1513–20. DOI: 10.1056/NEJMoa041318. PMID: 15470214.

15. Gravis G., Fizazi K., Joly F. et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(2):149–58. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70560-0. PMID: 23306100.
16. Gravis G., Boher J.M., Joly F. et al. Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel versus ADT alone in metastatic non castrate prostate cancer: impact of metastatic burden and long-term survival analysis of the randomized phase 3 GETUG-AFU 15 trial. *Eur Urol* 2016;70(2):256–62.
17. Sweeney C.J., Chen Y.H., Carducci M. et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2015 20;373(8):737–46. DOI: 10.1056/NEJMoa1503747.
18. Sweeney C., Chen Y., Liu G. et al. Long term efficacy and QOL data of chemohormonal therapy (C-HT) in low and high volume hormone naïve metastatic prostate cancer (PrCa). *Ann Oncol* 2016;27(6):243–65.
19. James N.D., Sydes M.R., Clarke N.W. et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016 19;387(10024):1163–77. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5. PMID: 26719232.
20. Tucci M., Bertaglia V., Vignani F. et al. Addition of docetaxel to androgen deprivation therapy for patients with hormone-sensitive metastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2016;69(4):563–73. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.09.013. PMID: 26422676.
21. Andrén O., Widmark A., Fält A. et al. Cabazitaxel followed by androgen deprivation therapy significantly improves time to progression in patients with newly diagnosed metastatic hormone sensitive prostate cancer – a randomized, open label, phase III, multicenter trial. *ESMO congress 2017*, poster session.
22. Auchus R.J. The genetics, pathophysiology, and management of human deficiencies of P450c17. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30(1):101–19. PMID: 11344930.
23. Barrie S.E., Potter G.A., Goddard P.M. et al. Pharmacology of novel steroidal inhibitors of cytochrome P450(17)alpha (17-alpha-hydroxylase/C17-20 lyase). *J Steroid Biochem Mol Biol* 1994;50(5–6):267–73. PMID: 7918112.
24. De Bono J.S., Logothetis C.J., Molina A. et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364(21):1995–2005. DOI: 10.1056/NEJMoa1014618. PMID: 21612468.
25. Fizazi K., Tran N., Fein L. et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2017;377(4):352–60. DOI: 10.1056/NEJMoa1704174. PMID: 28578607.
26. James N.D., de Bono J.S., Spears M.R. et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med* 2017;377(4):388–51. DOI: 10.1056/NEJMoa1702900. PMID: 28578639.

Статья поступила: 04.12.2017. Принята в печать: 23.12.2017.

Article received: 04.12.2017. Accepted for publication: 23.12.2017.