

¹ *Национальный
медицинский
исследовательский центр
онкологии им. Н.Н. Петрова
(Россия, Санкт-Петербург)*

² *Первый
Санкт-Петербургский
государственный
медицинский университет
им. И.П. Павлова
(Россия, Санкт-Петербург)*

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ПРОСТАТЫ

А.К. Носов¹, С.А. Рева^{1,2}, М.В. Беркут¹

CONTEMPORARY ASPECTS OF TREATMENT METASTATIC PROSTATE CANCER

А.К. Носов¹

*Кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник,
научный отдел общей онкологии и урологии,
Заведующий хирургическим отделением
онкоурологии и общей онкологии,
НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России,
197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская 68.
E-mail: nakuro@yandex.ru.*

С.А. Рева^{1,2}

*Кандидат медицинских наук,
научный сотрудник,
научный отдел общей онкологии и урологии,
НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России;
руководитель отделения андрологии и онкоурологии,
научно-исследовательский центр урологии,
ПСПбГМУ им. И.П. Павлова,
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 17-54.*

М.В. Беркут¹

*Аспирант,
научный отдел общей онкологии и урологии,
врач-онколог,
хирургическое отделение онкоурологии и общей онкологии.*

A.K. Nosov¹

*Candidate of Medicine,
Senior Researcher,
Head of Department Oncourology and General Oncology,
N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology,
197758, Russia, St. Petersburg, pos. Pesochniji, Leningradskaya St., 68.
E-mail: nakuro@yandex.ru.*

S.A. Reva^{1,2}

*Candidate of Medicine,
Researcher,
Department Oncourology and General Oncology,
N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology;
Chairman of Urooncological Department,
Pavlov First Medical State University,
197022, St. Petersburg, str. Lva Tolsotogo, 17-54.*

M.V. Berkut¹

*Postgraduate Student, Surgical Oncologist,
Surgical Department of Oncourology and General Oncology.*

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из ведущих причин смерти от онкологических заболеваний у мужчин. Нарушение жизненного цикла клетки имеет решающее значение для развития и прогрессирования РПЖ. Таксаны, включая доцетаксел и кабазитаксел, являются стабилизирующими микротрубочки агентами, блокирующими митотическое деление и приводящие к апоптозу. Прошлые исследования показали относительно хорошую переносимость таксанов и многообещающую эффективность в различных режимах применения. В предыдущих работах отмечено увеличение выживаемости при использовании таксанов при метастатическом (как гормоночувствительном, так и кастрационно резистентном) и местнораспространенном (в том числе и как элемент комбинированного лечения) процессе. В настоящей статье описываются современные подходы к использованию этого класса препаратов в лечении РПЖ на различных стадиях.

Ключевые слова: рак предстательной железы, кабазитаксел, доцетаксел, абиратерон, энзалутамид.

Prostate cancer (PCa) is one of the leading causes of death from cancer in men. Violation of the cell life cycle is crucial for the development and progression of prostate cancer. Taxanes, including docetaxel and cabazitaxel, are microtubule stabilizing agents that block mitotic division and lead to apoptosis. Some past studies have shown relatively good tolerability of taxanes and promising efficacy in various regimens. In previous studies, an increase in the survival rate was observed with the use of taxanes in metastatic (both hormone-sensitive and castration-resistant) and mesoprotective (including as part of the combined treatment) process. This article describes modern approaches including new antiandrogens to the use of this class of drugs in the treatment of metastatic prostate cancer.

Keywords: prostate cancer, cabazitaxel, docetaxel, abiraterone, enzalutamide.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее часто выявляемым некожным злокачественным заболеванием в США и Европе [1]. Смертность от рака предстательной железы стабильно находится на 2-м месте в структуре смертности от других онкологических болезней [1, 2]. На фоне продолжительного применения андрогендепривационной терапии (АДТ) в случае лечения пациентов с рецидивом заболевания или впервые выявленной метастатической формой РПЖ, последний начинает прогрессировать, несмотря на снижение уровня тестостерона до кастрационных значений. Подобную клиническую ситуацию принято считать переходом в кастрационно-резистентный рак предстательной железы (КРРПЖ), который ассоциирован с плохими показателями общей выживаемости, не достигающими в отдельных исследованиях 6–12 месяцев.

Современная концепция терапии заключается в более раннем назначении активных препаратов. За последнее несколько лет количество вариантов лечения пациентов с мКРРПЖ увеличилось на несколько препаратов: цитостатикитаксаны (доцетаксел, кабазитаксел), новые антиандрогены (абиратерон, энзалутамид). Кроме того, за счет обновленных данных по препаратам изменился подход к лечению метастатического гормонально-чувствительного РПЖ. Однако требуется проведение дальнейших исследований для определения максимально эффективных схем терапии, возможен поиск новых эффективных препаратов (в том числе иммуноотрепии) или иных режимов введения.

Фармакокинетика и первые опыты клинического применения таксанов

Разработка стратегии выбора препарата при развитии резистентности к доцетакселу привела к уточнению роли микротрубочек, являющихся важной частью цитоскелета и играющих важную роль в клеточных процессах, таких как деление, миграция, интрацеллюлярный транспорт и клеточная передача сигнала.

Первым препаратом, показавшим эффективность воздействия на эти структуры и, как результат, улучшение выживаемости у пациентов с метастатическим кастрационно резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ) оказался доцетаксел, с 2004 года до настоящего времени бесспорно являющимся (в комбинации с преднизолоном/ преднизолоном) стандартом лечения этого заболевания. По результатам исследования TAX327 комбинация доцетаксела с кортикостероидом митоксантроном продемонстрировало увеличение общей выживаемости на 3 месяца. В данной работе были проанализированы результаты лечения 1006 пациентов с мКРРПЖ, рандомизированных на несколько групп: доцетаксел в дозе 75 мг/м² каждые 3 недели, митоксантрон 12 мг/м² каждые 3 недели или доцетаксел 30 мг/м² каждую неделю до 5–6 недель, в сочетании с преднизолоном 5 мг 2 раза в день [3]. До и после получения этих данных прочие препараты, использовавшиеся при прогрессировании на фоне гормональной терапии (ГТ), такие как кортикостероиды, эстрогены, кетоконазол, радионуклиды и бифосфонаты, не показали значимого улучшения выживаемости, после чего сразу несколько исследований сконцентрировались на изучении роли таксанов.

Практически сразу же с признанием эффективности доцетаксела при мКРРПЖ, начались исследования по оценке преимуществ назначения препарата сразу при выявлении метастатического процесса. Так, набор в III фазу исследования GETUG-AFU15 был закончен в 2008 году, однако результаты изначально не были благоприятными для комбинированной терапии [4].

Кабазитаксел, полусинтетический тубулин-связывающий таксан второго поколения, был разработан и внедрен в клиническую практику позднее. Препарат частично был синтезируем из 10-децетилбаккатина III, основного натурального таксоида, выработанного из растения семейства Taxus. Кабазитаксел является противоопухолевым средством, которое действует путем разрушения клеточной сети микротрубочек. Он связывается с тубулином, способствует сборке тубулина в микротрубочки и одновременно ингибирует их разборку. Это приводит к стабилизации микротрубочек, что в итоге ингибирует митотическую и интерфазную активность клетки более мощно, чем доцетаксел [5].

Цитотоксичность XRP6258 по сравнению с доцетакселом была оценена на нескольких линиях клеток *in vitro* [6]. В ситуациях с чувствительностью к доцетакселу на клетках P388, HL60, KB и and Calc18, XRP6258 показал противоопухолевую активность, сопоставимую с доцетакселом, с 50% опухоль-ингибирующей концентрацией (IC50). При этом XRP6258 (позднее известный как кабазитаксел) показал большую эффективность в широком спектре линий клеток с приобретенной вследствие гиперэкспрессии белка P-gp резистентностью к доцетакселу, таких как P388/DOX, P388/TXT, P388/VCR, HL60/TAX, Calc18/TXT и KBV1 [5]. Отношение фактора резистентности было от 1,8 до 10 для XRP6258 и 4,8–50,7 для доцетаксела. Кроме того, XRP6258 показал большую цитотоксичность по сравнению с доцетакселом в отношении линии клеток CaCo-2, которым присуща первичная резистентность к таксанам [7]. Более широкий спектр противоопухолевой активности XRP6258 показан на различных линиях клеток человека, имплантированных мышам, прежде всего при резистентности к доцетакселу, вплоть до полной регрессии в 8 из 9 линий, включая и Du-145 (рак простаты). Все эти результаты послужили основанием для начала I фазы исследований по оценке результатов применения препарата, а именно его токсичности, определением максимально переносимой дозы, рекомендуемой для II фазы, фармакокинетического профиля и предварительной противоопухолевой активности [6].

В клинической практике, первой рандомизированной проспективной работой, показавшей его эффективность, стала III фаза исследования TROPIC, в котором кабазитаксел сравнивался с митоксантроном (оба – в сочетании с преднизолоном) у пациентов с мКРРПЖ с отмеченным прогрессированием на фоне терапии доцетакселом. Преимущество в общей

выживаемости – 15,1 против 12,7 месяцев (HR 0.70 [95%CI 0.59–0.83]; $p < 0,0001$) – прочно поставило кабазитаксел в ряд препаратов второй линии терапии при рефраксерности или развитии резистентности к доцетакселу (позиции последнего на тот момент оставались неизменными) [8]. Таким образом, кабазитаксел стал первым препаратом, доказавшим свою эффективность в терапии доцетаксел-резистентного процесса. Результаты исследования TROPIC основаны на данных 755 пациентов были разделены на 2 группы, в обеих получали преднизон 10 мг в сутки и кроме этого из которых в одной – ежедневно митоксантрон 12 мг/м² внутривенно в течение 15–30 минут, а во второй – кабазитаксел в дозе 25 мг/м² в течение 1 часа каждые 3 недели (до 10 циклов). Медиана выживаемости составила 15,1 месяцев в группе кабазитаксела (95%CI 14,1–16,3) и 12,7 месяцев (11,6–13,7) среди получавших митоксантрон. Среднее время до прогрессирования составило 2,8 (95%CI 2,4–3,0) и 1,4 (1,4–1,7) месяцев при терапии, соответственно, кабазитакселом и митоксантроном (HR 0,74; 0,64–0,86, $p < 0,0001$). Кроме того, при терапии таксаном отмечен более частый ответ согласно критериям RECIST (14,4% против 4,4%; $p < 0,005$) и по ПСА (39,2% против 17,8%, $p < 0,0002$) [8].

В двух рандомизированных исследованиях III фазы, оценивших эффективность кабазитаксела уже после начала его использования в клинической практике, кабазитаксел использовался в различных дозировках для сравнения их эффективности. Целью исследования FIRSTANA (NCT01308567) была оценка эффективности и безопасности кабазитаксела в двух дозировках – 20 мг/м² (C20) и 25 мг/м² (C25) и доцетаксела в стандартной дозировке (75 мг/м², D75), в которые 1168 пациентов было рандомизировано в отношении 1:1:1. Медиана ОВ (первичная конечная точка) составила 24,5, 25,2 и 24,3 месяцев в группе C20, C25 и D75, соответственно. Различия между группами были не значимы: HRC20 против D75 был 1.01 (95%CI, 0,85–1,20; $p = 0,997$), HRC25 против D75 – 0,97 (95%CI, 0,82–1,16; $p = 0,757$). Выживаемость без прогрессирования составила 4,4 месяца для C20, 5,1 месяцев для C25, 5,3 месяца для D75, и снова – без значимых различий между группами. Тем не менее, ответ по данным лучевой диагностики был выше при получении препарата в дозе 25 мг/м² – 41,6%, в то время как и в группе D75 – 30,9% ($p = 0,037$) [9].

Современные представления о биологии опухоли и механизме действия препаратов группы таксанов показали возможность и необходимость использования доцетаксела не только при развитии резистентности к гормональным агентам, но и при их совместном использовании с самого начала выявления метастатического процесса [10]. Таким образом, несмотря на 15-летний опыт использования доцетаксела как стандарта при терапии метастатического процесса, интерес к препарату не ослабевает; больше того, но-

вые исследования показывают большие возможности и расширение спектра использования.

Предсказать токсичность и противоопухолевую активность доцетаксела у индивидуальных пациентов непросто, так как фармакокинетика его довольно вариабельна (в пределах 30–45%) [11]. Кроме того, факторами, влияющими на фармакокинетiku доцетаксела, считаются сопутствующая медикаментозная терапия, нарушение функции печени, пол и гормональный статус, однако роль и пути учета этих факторов в клинической практике не доказаны [12]. Вследствие ограниченности гастроинтестинальной абсорбции таксанов, путь введения препаратов только внутривенный. Тем не менее, работа по повышению биодоступности пероральных форм продолжают [13]. Попадая в кровеносное русло, как доцетаксел, так и кабазитаксел, более чем на 90% связывается с белками плазмы и впоследствии кумулируется и метаболизируется (CYP3A4 механизм) в печени, причём доцетаксел – до четырёх форм, каждая из которых имеет ограниченную противоопухолевую активность [14]. Экскреция доцетаксела и метаболитов происходит с желчью через ABCB1- и ABCG2-опосредованный транспорт. Опухолевые клетки также могут экспрессировать ABCB1, который вызывает выведение препарата и таким образом приводят к таксан-резистентности [15]. В связи с этим, проводится ряд клинических исследований для оценки эффективности комбинации ингибиторов ABCB-1 и таксанов [16].

Безопасность химиотерапии таксанами

Доцетаксел обладает значительной вариабельностью фармакокинетики, и поэтому его токсичность плохо предсказуема, однако некоторые показатели все же являются предикторами осложнений. Так, показано, что снижение клиренса препарата повышает риск развития нейтропении 4 степени и фебрильной нейтропении [17].

Возможные варианты снижения токсичности терапии доцетакселом – снижение разовой дозы (обычно – с 70–75 мг/м² до 30–35 мг/м²) или интервалов введения. Cash H. et al. предприняли попытку проведения рандомизированного исследования, в котором сравнили оба варианта – непрерывный и интермиттирующий (с возобновлением лечения при развитии прогрессирования по общепринятым критериям) режимы, доза 35 мг/м² раз в неделю или 75 мг/м² каждые 3 недели. Увеличение интервала между введениями может служить рациональным объяснением для достижения контроля за заболеваниями с более низкой кумулятивной дозой химиопрепарата и, как следствие, уменьшением токсичности и улучшением качества жизни. Авторы показали снижение кумулятивной дозы доцетаксела на 17%; тем не менее, частота нейтропении 3–4 степени составила 8,9% в обеих группах [18]. В то же время, Li et al. показали

улучшение качества жизни как минимум у некоторых пациентов [19]. Интервалы между введениями у Cash H. et al. составили в среднем 110 дней, что сопоставимо с более ранними работами – например, 126 дней в исследовании ASCENT, где больные получали в интермиттирующем режиме доцетаксел с кальцитриолом или плацебо [20], и также с равнозначной токсичностью.

По данным Nosov A.K. et al., при применении химиотерапии в неoadьювантной режиме терапии местнораспространенного рака простаты, гематологические осложнения встречались не более чем в 50% введений и преобладали нарушения 1 и 2 степени. Частота негематологических осложнений не превышала 10%. Среди осложнений >2 степени, приведшие к смене режима введения, отмечены единичные случаи алопеции, гипергликемия, нейтропения и повышение уровня щелочной фосфатазы. Ни у одного пациента из 20, подвергнутых терапии, не потребовалось изменения объема операции или лечебной тактики [21]. Авторы сделали вывод о безопасности данной методики.

Кабазитаксел имеет отличный от доцетаксела профиль токсичности. Одно из ранних исследований, направленное на определение безопасной дозировки кабазитаксела, включило в себя 25 пациентов и 4 режима применения препарата – от 10 до 25 мг/м². Основной лимитирующей дозировкой формой токсичности была нейтропения: 4 степень (1 пациент) и фебрильная нейтропения (2 пациента) при использовании дозы 25 мг/м². Не гематологические проявления токсичности включали в себя тошноту, рвоту, диарею, нейротоксичность и утомляемость, в основном – в легком и умеренном проявлении тяжести. Прежде всего, это были диарея – у 52% пациентов, тошнота (40%) и рвота (16%). Диарея 3 степени отмечена только у 1 пациента, получавшего кабазитаксел в дозе 15 мг/м². При большей дозировке (20 и 25 мг/м²), 1 и 2 степени утомляемости и 1 степень сенсорной нейротоксичности встречались чаще. Это нежелательное явление проявлялось преимущественно парестезией со снижением тактильной чувствительности и рефлексов от глубоких сухожилий. Среди прочих осложнений 3 степени, в отличие от терапии доцетакселом, не отмечено ни одного пациента с нарушением структуры ногтей или отеком, однако отмечались астения, боль в спине и животе, рвота и гематурия (все проявления – у менее чем 5% пациентов). Авторы сделали вывод, что среди различных режимов применения наибольшая противоопухолевая эффективность при наименьшей токсичности отмечена с использованием кабазитаксела в дозе 20 мг/м² [6].

Одной из конечных точек в исследовании TROPIC была оценка токсичности кабазитаксела в дозе 25 мг/м² в сравнении с митоксантроном. Ассоциированные с лечением нежелательные явления 3–4 степени были более часты в группе терапии таксаном, что отмечено

как среди гематологических осложнений (68,2% против 47,3%, $p < 0,0002$), так и среди негематологических (57,4% против 39,8%, $p < 0,0002$). Наиболее частыми осложнениями 3 и более степени были нейтропения – 303 пациента (82%) при использовании кабазитаксела против 215 пациентов (58%) в группе митоксантрона. Далее в списке серьезных нежелательных явлений следовали, также с большей частотой при терапии кабазитакселем во всех случаях, диарея (6% против 1%), фебрильная нейтропения (8% против 1%) [8]. В дальнейшей оценке работы показано, что при системной терапии мКРРПЖ смерть как исход развития нежелательных явлений отмечается в 5% как при использовании кабазитаксела, так и митоксантрона. Редукция дозы потребовалась при терапии кабазитакселем в 2 раза чаще в 10% случаев, по сравнению с 5% в группе митоксантрона [22].

В исследовании FIRSTANA частота токсичности 3–4 степени составила 41,2%, 60,1%, и 46,0% для, соответственно, кабазитаксела в дозировке 20 мг/м², 25 мг/м² и доцетаксела 75 мг/м². Фебрильная нейтропения, диарея и гематурия чаще встречались при большей дозе доцетаксела, тогда как периферическая нейропатия, отеки, алопеция и изменения ногтей – в группе доцетаксела. Таким образом, несмотря на принадлежность к одной группе препаратов, кабазитаксел и доцетаксел показали различный профиль токсичности; при этом дозировка кабазитаксела 20 мг/м² оказалась в этом плане более благоприятной. Авторы сделали вывод, что независимо от дозы в случае терапии кабазитакселем использование его предпочтительно сопровождать профилактическим назначением гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) для контроля нейтропении и сепсиса [9].

Отдельного внимания заслуживает взаимодействие таксанов с другими противоопухолевыми препаратами и медикаментами поддерживающей терапии. Снижение клиренса доцетаксела зарегистрировано в исследованиях, оценивавших результаты его сочетания с топотеканом – на 50%, что привело к повышению частоты развития нейтропении [9], и пазопанибом [23]. В то же время, при сочетании с эрлотинибом не отмечено ухудшения фармакокинетики, однако частота осложнений возрастала [24]. Среди поддерживающей терапии одними из наиболее часто используемых являются препараты, действие которых направлено на профилактику тошноты и рвоты. Так, апрепитант за счёт своего механизма действия – ингибирование CYP3A4 и индуцирование CYP2C9 – может снижать клиренс доцетаксела [25]. Аналогичный эффект отмечен и при сочетании с другими сильными ингибиторами CYP3A4, например, кетоконазолом – снижение клиренса доцетаксела на 40–50%. В то же время, проведении пре- и постмедикации дексаметазоном не повлияло на фармакокинетику таксана [26]. В то же время, безопасность комбинации кабазитак-

села с этими препаратами не оценивалась, однако учитывая схожий механизм действия, есть основания предполагать и схожий результат.

Аналогично манипуляциям с доцетакселем, предпринимались попытки уменьшить токсичность кабазитаксела без ущерба эффективности за счет разделения дозы. Одна из последних таких работ, II фаза рандомизированного исследования включила в себя 101 пациента, получавшего один из двух режимов терапии кабазитакселем – 25 мг/м² один раз в 3 недели (группа А) или 10 мг/м² раз в 7 дней (группа В, полный курс терапии – 5–6 недель). В группе более частого введения препарата больше пациентов прекратили терапию вследствие токсичности, однако в группе стандартного режима у большего количества больных отмечена фебрильная нейтропения – у 10 пациентов против 1 из экспериментальной группы; в то же время в группе В чаще встречалась гематурия 1–2 степени. Медиана ВВП (6,0 и 6,4 месяца в группе А и В) и ОВ (14,6 и 15,6 месяцев, соответственно, в группе А и В) не отличались между режимами терапии [27].

Среди таких демографических показателей как пол, раса и возраст ни один из них не показал достоверное влияние на клиренс таксанов. Тем не менее, пациенты, включаемые в исследования с применением доцетаксела, обычно получают меньше дозу препарата по сравнению с западными странами. Это связано с результатом исследования II фазы, показавшим большую токсичность у этих пациентов по сравнению с западными странами [28]. К прочим факторам, снижающим клиренс доцетаксела и кабазитаксела и вследствие этого потенциально повышающими токсичность препарата, являются нарушение функции печени, менопаузальный и кастрационный статус и площадь поверхности тела [29]. Интересно, что курение хоть и не влияет на фармакокинетику доцетаксела, была показана меньшая частота нейтропении 4-ой степени у курильщиков (35%) по сравнению с некурящими пациентами (52%). Одним из возможных механизмов этого эффекта заключается в повышении выработки КСФ ИЛ-6 и гранулоцитарными макрофагами [30].

Тактика при развитии резистентности к таксанам

Развитие резистентности к таксанам – процесс неизбежный, стало быть с момента внедрения доцетаксела в качестве терапии первой линии КРРПЖ, стали предприниматься попытки пролонгировать эффект. В первой же работе TAX 327 отмечена большая переносимость и меньшая токсичность еженедельной схемы введения, что, однако, сопровождалось отсутствием преимуществ в общей выживаемости [3]. В рандомизированном исследовании III фазы, включившем 156 не получавших химиотерапию пациентов с мКРРПЖ, сравнены два режима применения доцетаксела – непрерывный и интермиттирующий (с возобновлением

лечения при развитии прогрессирования по общепринятым критериям). В обеих группах пациенты (по 78 в каждой) получали доцетаксел в двух режимах – 35 мг/м² раз в неделю или 75 мг/м² каждые 3 недели. Первичной конечной точкой была 1-летняя выживаемость, вторичными – ОВ (19,0 месяцев в непрерывном режиме и 15,8 в интермиттирующем), ВВП, среднее время до прогрессирования и токсичность. Режим интермиттирующей терапии оказался не хуже в плане оценки однолетней выживаемости (двухсторонний 95%CI, – 0,12–18, p=0,0215), но уступал по ОВ. Различия в ВВП и среднее время до прогрессировавшая были не значимы. Средний интервал между введениями в группе интермиттирующей терапии составил 110 дней (от 13 до 486), или 38% от общей длительности лечения, однако это не привело к улучшению профиля токсичности [31].

Для оценки динамики простатспецифического антигена как предиктора ВВП и ОВ на фоне терапии кабазитакселом мКРРПЖ, Hammerer P. et al. провели анализ результатов лечения 527 пациентов, из которых 266 получили не менее 4 циклов терапии кабазитакселом (25 мг/м², каждые 3 недели). После 4 циклов у 34,6% пациентов отмечено снижение ПСА на ≥50% и у 49,6% – снижение на ≥30%. Медиана ВВП составила 7,7 (95%CI 6,2–9,5) месяцев, а общей выживаемости – 19,5 (95%CI 16,0–30,9) месяцев. У пациентов с зарегистрированным снижением ПСА ВВП была почти в 3 раза выше – 15,7 против 5,5 месяцев при пороге снижения 50%, и 15,7 против 5,3 при пороге 30% (p<0,0001). ОВ составила 23,3 месяца у пациентов со снижением ПСА более чем на 50% по сравнению с 16,0 месяцев у не достигших этого уровня (p=0,068); при принятии порога снижения 30%, ОВ составила, соответственно, 21,7 и 16,0 месяцев (p=0,057). В общем и целом, 55,4% человека испытали ≥1 побочных эффектов, 59,6% из которых имели серьезные побочные эффекты. Авторы сделали вывод о надежности использования ПСА как предиктора ответа на терапию кабазитакселом и развития резистентности [32].

Еще один широко исследуемый способ преодоления резистентности к токсинам (в частности, к кабазитакселу) и продолжения эффекта терапии – это сочетание различных препаратов. Так, большие надежды возлагали на антисмысловые протеины, например, кустирсен, олигонуклеотид, ингибирующий экспрессию кластерина, анти-апоптотического цитопротективного протеина, предположительно ассоциированного с резистентность к терапии мКРРПЖ. В рандомизированном исследовании III фазы терапии мКРРПЖ, кустирсен не показал улучшения выживаемости, однако анализ лечения пациентов в группе высокого риска привёл к достоверному улучшению эффективности таксанов, что привело к инициации исследования эффективности сочетания терапии мКРРПЖ во 2 линии путём сравнения комбинации кабазитаксела с преднизолоном ± кустирсен. Среди 635

пациентов, включённых в исследование, половина (n=317) помимо кабазитаксела получала кустирсен. Медиана ОВ не отличалась между группами и составила 28,3 (IQR 24,4–34,5) месяца в комбинированной группе по сравнению с 29,8 месяцев (IQR 25,3–35,2) при монотерапии кабазитакселом. В подгруппе плохого прогноза ОВ также не отличалась – 11,0 [95%CI 9,3–13,3] и 10,9 [8,2–12,4] месяцев в группах с и без кустирсена (HR 0,97 95%CI 0,80–1,21; p=0,80). Исследователи сделали вывод об отсутствии преимуществ дополнения стандартной терапии (кабазитаксел и преднизолон/ преднизон) кустирсеном [33].

Из многочисленных попыток манипуляций с дозировками кабазитаксела стоит отметить ещё одну работу, в которой Jarvis C. et al. оценили эффективность метромных малых доз кабазитаксела с или без пигментного эпителиального фактора (PEDF) при КРРПЖ. Комбинация PEDF и кабазитаксела показала выраженное ингибирование миграции опухолевых клеток и повышение противоопухолевой активности макрофагов [34].

Стандартным и клинически доказанным решением в таких ситуациях является использование препаратов с механизмом действия, не связанным с описанным влиянием на микротрубочки. В последние годы свою эффективность при мКРРПЖ показали ингибитор CYP17 абиратерон, антагонист андрогеновых рецепторов (AR) энзалутамид, ещё один препарат группы таксанов кабазитаксел, а также иммунный препарат сипулейсел-Т для пациентов с костными метастазами – альфа-эмиттер радий-223 [35]. Oudard S. et al. по результатам ретроспективного анализа лечения 223 пациентов с прогрессированием при терапии доцетакселом, сделал вывод о возможной эффективности его повторного назначения при продолжительном первичном ответе (более 18 месяцев) [36].

Альтернативные препараты для терапии

При развитии резистентности к таксанам, а позднее – и к качеству первой линии мКРРПЖ, были разработаны и одобрены несколько препаратов: абиратерон, энзалутамид, Радий 223-дихорид и аутологичная дендритоклеточная вакцина Сипулейсел-Т. Подробно остановимся на первых двух.

Абиратерон является ингибитором биосинтеза андрогенов, за счет селективного угнетения активности фермента 17α-гидроксилазы/ C17,20-лиазы (CYP17). Этот фермент необходим для биосинтеза андрогенов в яичках, надпочечниках и клетках опухоли предстательной железы. CYP17 катализирует превращение прегненолона и прогестерона путём 17α-гидроксилирования и разрыва связи C17, 20 в предшественники тестостерона: дегидроэпиандростерон и андростендион соответственно. Торможение активности CYP17 также сопровождается усилением

синтеза минералокортикоидов в надпочечниках. Изолированное применение абиратерона изучено в двух исследованиях: COU-AA-301 после терапии таксанами [37] и COU-AA-302 [38] до терапии таксанами.

В первом случае 1195 пациентов было рандомизировано в отношении 2:1 на получение абиратерона ацетата в сочетании с преднизолоном (медиана общей выживаемости при продолжительности наблюдения 20,2 месяца – 15,8 месяцев) или плацебо + преднизолон (медиана ОВ – 11,2 месяца) (HR: 0,74, $p < 0,0001$). В первой группе также отмечено увеличение времени до прогрессирования по ПСА, радиологический показатель, без значительной разницы в увеличении частоты осложнений 3–4 степени. Согласно опубликованным Johann S. de Vono результатам исследования, ОВ была выше в группе абиратерона ацетата, чем в группе плацебо с преднизолоном, значения составили 14,8 месяцев и 10,9 месяцев соответственно. Все дополнительные оцениваемые показатели, такие как время до ПСА-прогрессии (10,2 мес. и 6,6 мес.), ВБП (5,6 мес. и 3,6 мес.) и частота ПСА-ответа (29% и 6%), свидетельствовали в пользу абиратерона ацетата. Так же в ходе исследования были доказаны преимущества для пациентов, получавших терапию абиратерона ацетатом, по сравнению с группой пациентов, находящихся на терапии плацебо, по следующим показателям: качество жизни (общий функциональный статус), снижение степени и продолжительности выраженности болевого синдрома, снижение риска развития скелетных осложнений. С момента первой регистрации в 2011 году в США препарат Зитига®

был зарегистрирован в более чем 50 странах. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития зарегистрировала препарат Зитига® (абиратерона ацетат) в России в 2012 году, а уже с 2016 года включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения.

Энзалутамид (Кстанди®) представляет собой пероральный ингибитор андрогенных рецепторов, блокирует несколько этапов сигнального пути андрогенов. Он конкурентно блокирует связывание андрогенов и их рецепторов, угнетает ядерную транслокацию активированных ранее рецепторов даже при условии избыточной экспрессии рецептора в клетках, резистентных к антиандрогенам. Эффективность энзалутамида была установлена в двух рандомизированных плацебо-контролируемых многоцентровых клинических исследованиях III фазы (CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)) у пациентов с прогрессирующим метастатическим раком предстательной железы, у которых прогрессия заболевания наблюдалась на фоне АДТ. В исследовании PREVAIL принимали участие пациенты, не получавшие химиотерапию; в исследовании AFFIRM – пациенты, получавшие до этого химиотерапию с использованием доцетаксела. Все пациенты продолжали прием аналогов ГнРГ или перенесли билатеральную орхиэктомию.

По результатам AFFIRM [39], ОВ у пациентов в группе энзалутамида составила 18,4 месяца по сравнению с 13,6 месяцев в группе плацебо (HR: 0,63, $p < 0,001$). Вторичные конечные точки – ПСА, QoL, время до

Таблица 1.

Исследования III фазы препаратов для лечения мКРПЖ в 1-й линии. P – преднизон; Po – плацебо; Д* – доцетаксел; НД – не достигнута; ОР – отношение рисков

Исследование	Схема лечения	N	Показания	ОВ, мес.	ОР
Тах-327	Доцетаксел + P vs Митоксантрон + P	1006	мКРПЖ	18,9 vs. 16,5	0,76 (0,62–0,94)
TROPIC	Кабазитаксел + P vs. Митоксантрон + P	755	мКРПЖ после Д*	15,1 vs. 12,7	0,70 (0,59–0,83)
FIRSTANA	Кабзтаксел 25 мг/м ² (K25) vs. 20 мг/м ² (K20) vs. Доцетаксел 75 мг/м ² (D75)	1168	мКРПЖ	24,5 K20 25,2 K25 24,3 D75	24,5 C20 25,2 C25 24,3 D75
PROSELICA	Кабазитаксел 25 мг/м ² (K25) vs. 20 мг/м ² (K20)	1200	мКРПЖ после Д*	13,4 vs. 14,5	1,024
COU-AA-302	Abiraterone + P vs. P	1088	мКРПЖ	НД vs. 27,2	0,75 (0,61–0,93)
PREVAIL	Энзалутамид vs. Po	1717	мКРПЖ	32,4 vs. 30,2	0,71 (0,60–0,84)
AFFIRM	Энзалутамид vs. Po	1199	мКРПЖ после Д*	18,4 vs. 13,6	0,63 (0,53–0,75)

прогрессирования по ПСА и частота объективного ответа – также были более благоприятные в группе пациентами, получавшими терапию антиандрогеном. В исследование PREVAIL, ранее не получавших химиотерапию, было включено 1717 пациентов без симптомов или с умеренно выраженными симптомами и рандомизированы 1:1 в группу энзалутамида в дозе 160 мг 1 раз в день (N=872) либо плацебо 1 раз в день (N=845). Промежуточный анализ общей выживаемости показал, что лечение энзалутамидом приводило к статистически достоверному увеличению общей выживаемости по сравнению с плацебо со снижением риска смерти почти на 30%. На момент проведения промежуточного анализа умерли 27,6% (241 из 872) пациентов в группе получавших энзалутамид и 35,4% (299 из 845) пациентов, получавших плацебо. Расчетная медиана общей выживаемости составила 32,4 месяца (95% ДИ: 30,1; не достигнута) в группе получавших энзалутамид и 30,2 месяца (95% ДИ: 28; не достигнута) – в группе получавших плацебо. Кроме того 40% пациентов в группе получавших энзалутамид и 70% – в группе получавших плацебо назначали последующие варианты терапии с доказанным увеличением общей выживаемости. Анализ беспрогрессивной выживаемости по радиологическим критериям продемонстрировал статистически достоверное улучшение между группами пациентов со снижением риска радиологической прогрессии или смерти на 81,4% в группе получавших энзалутамид.

Согласно результатам исследований PREVAIL [40] и COU-AA-302 [38], абиратерон и энзалутамид обладают некоторыми различиями в профилях безопасности. Однако при трактовке результатов необходимо учитывать разницу в подходах, которые применялись при формировании отчетов о нежелательных явлениях (НЯ). В исследовании PREVAIL отражались НЯ, проявившиеся более чем у 10% пациентов, и различия в частоте которых превышали 2 процентных пункта по сравнению с контрольной группой, в то время как в работе COU-AA-302 были отражены НЯ, частота возникновения которых превышала 15% в хотя бы одной из групп. Кроме того, даже в контрольных группах частота возникновения НЯ близка к 100%, а частота возникновения НЯ III–IV степеней составляет 37–44%. Логично предположить, что большая часть зарегистрированных НЯ являются следствием общего тяжелого состояния больных КРПЖ, а не применения отдельных вариантов терапии.

Потенциальное использование новых препаратов при первично выявленном мРПЖ

Гормоночувствительный мРПЖ (мГЧРПЖ) является гетерогенным заболеванием, развитие которого обусловлено присутствием в опухолевой ткани как клонов клеток с наличием сигнального пути андрогенных рецепторов (AR+), так и с его отсутствием (AR-). Следовательно, поскольку оба пула клеток

Таблица 2.

Сравнительная характеристика результатов исследований III фазы для мГЧРПЖ: сочетанное применения АДТ и новых антиандрогенов или таксанов. АДТ – андрогендепривационная терапия; N – число пациентов; ECOG – общесоматический статус пациента; P – преднизон; HVD – high volume disease (опухоль большого объема) – наличие висцеральных метастазов или ≥4 очагам в костях; M1 – метастатический РПЖ; * – 3-летняя выживаемость; БПВ – безпрогрессивная выживаемость; БПВ – подтвержденная рентгенологически**

Исследования	Доцетаксел + АДТ vs. АДТ			Абиратерон + P + АДТ vs. АДТ	
	GETUG-15	CHAARTED	STAMPEDE	STAMPEDE	LATITUDE
Период включения	2004–2008	2006–2012	2005–2013	2011–2014	2013–2014
N	385	790	3962(M0/ M1)	1917(M0/ M1)	1199
ECOG 1–2	2%	30,5%	28% АДТ	22%	–
M1	71%	73%	61%	49%	100%
HVD	48%	65%	–	–	100%
Сумма Глисона ≥8	56%	61,2%	64% АДТ	75%	98%
Продолжительность лечения	9 циклов	6 циклов	6 циклов	23,7 месяцев	–
Медиана наблюдения (мес.)	84	54	43	40	30,4
Медиана ОВ (мес.)	62,1/ 48,6	57,6/ 47,2	60/ 45	83%/ 76%*	НД/ 34,7
Медиана ОВ для HVD (мес.)	39,8/ 35,1	51,2/ 34,4	–	–	НД/ 34,7
Медиана БПВ (мес.)	22,9/ 12,9	19,4/ 11,7	–	75%/ 45%*	33,0/ 14,8**

участвуют в развитии и прогрессировании данного заболевания, гормональная терапия в монорежиме, вероятно, предрасполагает к селекции и выживанию клеток AP-, жизнеспособных в среде с низкой концентрацией андрогенов. Именно поэтому перспективным направлением с середины 2000-х годов является оценка препаратов мКРПЖ уже для первой линии.

Исследование GETUG-AFU 15 [41] было первым исследованием, проведенным для оценки эффективности и безопасности доцетаксела в сочетании с АДТ в сравнении с АДТ в сравнении с пациентами с мКРПЖ. В этом европейском исследовании оценивали доцетаксел в дозе 75 мг/м² каждые 21 день в течение девяти циклов в сочетании с АДТ по сравнению только с кастрацией. Исследователями отмечено достоверное улучшение выживаемости без биохимического или клинического прогрессирования в группе комбинированного лечения, составило 23 месяца против 13 месяцев ($p=0,0052$) и 23 против 15 месяцев ($p=0,0147$) соответственно. Однако не было продемонстрировано статистически значимого эффекта в общей выживаемости: после медианы наблюдения в 50 месяцев средняя ОВ составила 58,9 месяца в группе доцетаксела против 54,2 месяца в группе андрогенной депривации (HR 1.01 95% ДИ: 0.75–1.36). Обновленный анализ после 82,9 месяцев наблюдения с ретроспективным анализом объемной болезни не выявил различий в средней выживаемости между доцетакселом и контрольной группой. У пациентов с большим объемом заболевания наблюдалась незначительная разница в средней выживаемости в течение 4 месяцев в пользу доцетаксела (39 месяцев против 35,1 месяца, $p=0,35$). В этом исследовании большинство пациентов имели заболевание с низким объемом поражения (53%), и до 80% пациентов в одной группе с АДТ получали доцетаксел во время mCRPC. Многофакторный анализ показал, что объемная болезнь и щелочная фосфатаза являются независимыми прогностическими факторами выживания.

Исследование ESOГ-SНАARTED [42] оценило пользу шести циклов комбинации доцетаксела 75 мг/м² и АДТ по сравнению только с гормональной терапией у 790 мужчин. Пациенты были стратифицированы по наличию метастазов: болезни большого объема (HVD) определялась как наличие висцеральных метастазов или ≥ 4 метастазов в кости. Медиана выживаемости была значительно выше у пациентов, получавших доцетаксел плюс АДТ по сравнению только с АДТ (57,6 мес. против 44 мес., $p<0,001$) (табл. 2). Обновленные результаты были представлены на совещании ESMO в 2016 году после периода наблюдения в 54 месяца: общая выживаемость была значительно увеличена и достигла 58 месяцев против 47 месяцев только гормональной терапии, а для пациентов с HVD (513 пациентов) был подтвержден основной прирост общей выживаемости 51 месяц против 34 месяцев. И наоборот для оставшихся

277 пациентов не было выявлено значимых различий в общей выживаемости (медиана: 64 месяца по сравнению с недостигнутой медианой наблюдения, ОР: 1.04, 95% ДИ: 0.70–1.55).

Многоэтапное рандомизированное исследование STAMPEDE [43] сравнивало АДТ плюс доцетаксел (75 мг/м² каждые 3 недели в течение шести циклов) против только гормональной терапии в сочетании с инфузиями золедроновой кислоты у 2962 мужчин с прогрессирующим или мКРПЖ. При среднем периоде наблюдения 43 месяца добавление доцетаксела к АДТ улучшило ОВ при метастатическом заболевании (ОР: 0.8, 95% ДИ: 0,65–0,99), как и в сочетании с золедроновой кислотой (ОР: 0.92, 95% ДИ : 0,75–1,12) в сравнении с АДТ. Анализ в подгруппах пациентов с мКРПЖ продемонстрировал значимую разницу в 22 месяца ОВ (65 месяцев против 43 месяцев $p=0,002$).

В исследовании LATITUDE, в которое были включены 1199 больных высокого риска прогрессирования (сумма баллов по шкале Глисона ≥ 8 , ≥ 4 метастатических очагов в кости или наличие висцеральных метастазов), при медиане времени наблюдения 30.4 месяцев медиана ОВ в группе комбинированного лечения не была достигнута, в то время как в группе плацебо она составила 34,7 месяцев [44]. 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 месяца против 14,8 месяцев; ОР 0.47; 95% ДИ 0,39–0,55; $p<0,001$). Так же выявлено достоверно лучшие результаты в группе комбинированного лечения абиратероном во время до прогрессирования болевого синдрома, времени до биохимического прогрессирования, до начала следующей линии терапии и до начала химиотерапии. При анализе данных больных мРПЖ из группы терапии абиратероном в исследовании STAMPEDE. 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; $p<0,001$).

Вышеперечисленные новые исследования III фазы в настоящее время изменили подход к 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. Необходимо проведение дальнейших исследований для определения максимально эффективных схем терапии, эффективности новых препаратов, одобренных для лечения мРПЖ, возможности и целесообраз-

ности выполнения последовательных схем лечения или использование препаратов для иммунотерапии.

Выводы

Рак предстательной железы остается одним из наиболее распространенных заболеваний, в ряде случаев имеющим признаки процесса с высокой летальностью. Стандартным подходом в лечении метастатического процесса является гормональная терапия, в последнее время все чаще сочетаемая с

химиотерапией. Преимущество назначения таксанов при первичном метастатическом процессе показано в ряде исследований, а последовательность назначения доцетаксела и кабацитаксела показала свою эффективность, соответственно, при кастрационно-резистентном раке предстательной железы и при прогрессировании на фоне терапии мКРПГЖ. Таким образом, препараты группы таксанов (доцетаксел, кабацитаксел) на сегодняшний день являются наиболее изученными в арсенале средств мРПЖ.

Список литературы

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer Statistics, 2017 // *CA Cancer J Clin.* – 2017. – Vol. 67, No. 1. – P. 7–30.
2. Petrylak D.P., Tangen C.M., Hussain M.H., Lara P.N. Jr., Jones J.A., Taplin M.E., Burch P.A., Berry D., Moinpour C., Kohli M., Benson M.C., Small E.J., Raghavan D., Crawford E.D. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer // *N Engl J Med.* – 2004. – Vol. 351, No. 15. – P. 1513–20.
3. Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R., Horti J., Pluzanska A., Chi K.N., Oudard S., Théodore C., James N.D., Turesson I., Rosenthal M.A., Eisenberger M.A. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer // *N Engl J Med.* – 2004. – Vol. 351. – P. 1502–12.
4. Gravis G., Bober J.M., Joly F., Soulié M., Albiges L., Priou F., Latorzeff I., Delva R., Krakowski I., Laguerre B., Rolland F., Théodore C., Deplanque G., Ferrero J.M., Culine S., Mourey L., Beuzebec P., Habibian M., Oudard S., Fizazi K. 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-AFU15 trial // *Eur Urol.* – 2016. – Vol. 70, No. 2. – P. 256–62.
5. Sanofi-aventis. XRP6258 investigator's brochure. Antony (France) // Sanofi-aventis. 2000.
6. Mita A.C., Denis L.J., Rowinsky E.K., Debono J.S., Goetz A.D., Ochoa L., Forouzes B., Beeram M., Patnaik A., Molpus K., Semiond D., Besenval M., Tolcher A.W. Phase I and pharmacokinetic study of XRP6258 (RPR 116258A), a novel taxane, administered as a 1-hour infusion every 3 weeks in patients with advanced solid tumors // *Clin Cancer Res.* – 2009. – Vol. 15, No. 2. – P. 723–30.
7. Hunter J., Jepsen M.A., Tsuruo T., Simmons N.L., Hirst B.H. Functional expression of P-glycoprotein in apical membranes of human intestinal Caco-2 cells. Kinetics of vinblastine secretion and interaction with modulators // *J Biol Chem.* – 1993. – Vol. 268. – P. 14991–7.
8. De Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M., Hansen S., Machiels J.P., Kocak I., Gravis G., Bodrogi I., Mackenzie M.J., Shen L., Roessner M., Gupta S., Sartor A.O. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomized open-label trial // *Lancet.* – 2010. – Vol. 376, No. 9747. – P. 1147–54.
9. Oudard S., Fizazi K., Sengelov L., Daugaard G., Saad F., Hansen S., Hjalms-Eriksson M., Jassem J., Thiery-Vuillemin A., Caffo O., Castellano D., Mainwaring P.N., Bernard J., Shen L., Chadja M., Sartor O. Cabazitaxel Versus Docetaxel As First-Line Therapy for Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Randomized Phase III Trial-FIRSTANA // *J Clin Oncol.* – 2017. – Vol. 35, No. 28. – P. 3189–3197.
10. Tucci M., Bertaglia V., Vignani F., Buttigliero C., Fiori C., Porpiglia F., Scagliotti G.V., Di Maio M. Addition of docetaxel to androgen deprivation therapy for patients with hormone-sensitive metastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis // *Eur Urol.* – 2016. – Vol. 69. – P. 563–73.
11. Engels F.K., Mathot R.A., Loos W.J., van Schaik R.H., Verweij J. Influence of high dose ketoconazole on the pharmacokinetics of docetaxel // *Cancer Biol Ther.* – 2006. – Vol. 5, No. 7. – P. 833–9.
12. Clarke S.J., Rivory L.P. Clinical pharmacokinetics of docetaxel // *Clin. Pharmacokinet.* – 1999. – Vol. 36. – P. 99–114.
13. Jibodh R.A., Lagas J.S., Nuijen B., Beijnen J.H., Schellens J.H. Taxanes: old drugs, new oral formulations // *Eur J Pharmacol.* – 2013. – Vol. 717, No. 1–3. – P. 40–6.
14. Sparreboom A., Van Tellingen O., Scherrenburg E.J., Boesen J.J., Huizing M.T., Nooijen W.J., Versluis C., Beijnen J.H. Isolation, purification and biological activity of major docetaxel metabolites from human feces // *Drug Metab Dispos.* – 1996. – Vol. 24. – P. 655–8.
15. Huisman M.T., Chhabra A.A., van Tellingen O., Beijnen J.H., Schinkel A.H. MRP2 (ABCC2) transports taxanes and confers paclitaxel resistance and both processes are stimulated by probenecid // *Int J Cancer.* – 2005. – Vol. 116. – P. 824–9.
16. Dieras V., Bonnetterre J., Laurence V., Degardin M., Pierga J.Y., Bonnetterre M.E., Marreaud S., Lacombe D., Fumoleau P. Phase I combining a P-glycoprotein inhibitor, MS209, in combination with docetaxel in patients with advanced malignancies // *Clin Cancer Res.* – 2005. – Vol. 11. – P. 6256–60.
17. Bruno R., Vivier N., Veyrat-Follet C., Montay G., Rhodes G.R. Population pharmacokinetics and pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships for docetaxel // *Invest New Drugs.* – 2001. – Vol. 19. – P. 163–9.

18. Cash H., Steiner U., Heidenreich A., Klotz T., Albers P., Melchior S., Martus P., Fuller F., Magheli A., Hinz S., Kempkensteffen C., Miller K. Intermittent docetaxel therapy versus continuous docetaxel therapy in patients with castration resistant prostate cancer (CRPC) – a phase III study (PRINCE) // *Urol Oncol.* – 2018, in press.
19. Li Y.F., Zhang S.F., Zhang T.T., Li L., Gan W., Jia H.T., Xie S., Ji H.H., He D.L. Intermittent tri-weekly docetaxel plus bicalutamide in patients with castration-resistant prostate cancer: a single-arm prospective study using a historical control for comparison // *Asian J Androl.* – 2013. – Vol. 15, No. 6. – P. 773–9.
20. Beer T.M., Ryan C.W., Venner P.M., Petrylak D.P., Chatta G.S., Ruether J.D., Chi K.N., Young J., Henner W.D. Intermittent chemotherapy in patients with metastatic androgen-independent prostate cancer: results from ASCENT, a double-blinded, randomized comparison of high-dose calcitriol plus docetaxel with placebo plus docetaxel // *Cancer.* – 2008. – Vol. 112, No. 2. – P. 326–30.
21. Nosov A., Reva S., Petrov S. Neoadjuvant Chemotherapy Using Reduced-Dose Docetaxel Followed by Radical Prostatectomy for Patients With Intermediate and High-Risk Prostate Cancer: A Single-Center Study // *Prostate.* – 2016. – Vol. 76, No. 15. – P. 1345–52.
22. Sartor A.O., Oudard S., Ozguroglu M. Cabazitaxel or mitoxantrone with prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with docetaxel: final results of a multinational Phase III trial (TROPIC) // Presented at: 2010 Genitourinary Cancers Symposium. San Francisco, CA, USA. 5–7 March 2010.
23. Hamberg P., Mathijssen R.H., de Bruijn P., Leonowens C., van der Biessen D., Eskens F.A., Sleijfer S., Verweij J., de Jonge M.J. Impact of pazopanib on docetaxel exposure: results of a phase I combination study with two different docetaxel schedules // *Cancer Chemother Pharmacol.* – 2015. – Vol. 75. – P. 365–71.
24. Kraut E.H., Rhoades C., Zhang Y., Cheng H., Aimiumu J., Chen P., Lang J., Young D.C., Agrawal A., Dancey J., Chan K.K., Grever M.R. Phase I and pharmacokinetic study of erlotinib (OSI-774) in combination with docetaxel in squamous cell carcinoma of the head and neck (SSCHN) // *Cancer Chemother Pharmacol.* – 2011. – Vol. 67. – P. 579–86.
25. Hirth J., Watkins P.B., Strawderman M., Schott A., Bruno R., Baker L.H. The effect of an individual's cytochrome CYP3A4 activity on docetaxel clearance // *Clin Cancer Res.* – 2000. – Vol. 6, No. 4. – P. 1255–8.
26. Bruno R., Vivier N., Veyrat-Follet C., Montay G., Rhodes G.R. Population pharmacokinetics and pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships for docetaxel // *Invest New Drugs.* – 2001. – Vol. 19, No. 2. – P. 163–9.
27. Yachnin J., Gilje B., Thon K., Johansson H., Brandberg Y., Panaretakis T., Uln A. Weekly versus 3-weekly cabazitaxel for the treatment of castration-resistant prostate cancer: A randomised phase II trial (Con Cab) // *Eur J Cancer.* – 2018.
28. Yano R., Konno A., Watanabe K., Tsukamoto H., Kayano Y., Ohnaka H., Goto N., Nakamura T., Masada M. Pharmacokinetic ethnicity of docetaxel-induced severe neutropenia: integrated analysis of published phase II and III trials // *Int J Clin Oncol.* – 2013. – Vol. 18. – P. 96–104.
29. Nieuweboer A.J., de Morree E.S., de Graan A.J., Sparreboom A., de Wit R., Mathijssen R.H. Inter-patient variability in docetaxel pharmacokinetics: A review – *Cancer Treat Rev.* – 2017. – Vol. 23, No. 7. – P. 1679–83.
30. De Graan A.J., Loos W.J., Friberg L.E., Baker S.D., van der Bol J.M., van Doorn L., Wiemer E.A., van der Holt B., Verweij J., Mathijssen R.H. Influence of smoking on the pharmacokinetics and toxicity profiles of taxane therapy // *Clin Cancer Res.* – 2012. – Vol. 18. – P. 4425–32.
31. Cash H., Steiner U., Heidenreich A., Klotz T., Albers P., Melchior S., Martus P., Fuller F., Magheli A., Hinz S., Kempkensteffen C., Miller K. Intermittent docetaxel therapy versus continuous docetaxel therapy in patients with castration resistant prostate cancer (CRPC) – a phase III study (PRINCE) // *BJU Int.* – 2018. – Vol. 122, No. 5. – P. 774–782.
32. Hammerer P., Al Batran S.E., Windemuth Kieselbach C. et al. PSA response to cabazitaxel is associated with improved progression free survival in metastatic castration resistant prostate cancer: the non-interventional Qo Li Time study // *World J Urol.* – 2018. – Vol. 36, No. 3. – P. 375–381.
33. Beer T.M., Hotte S.J., Saad F., Alekseev B., Matveev V., Flechon A., Gravis G., Joly F., Chi K.N., Malik Z., Blumenstein B., Stewart P.S., Jacobs C.A., Fizazi K. Custirsen (OGX-011) combined with cabazitaxel and prednisone versus cabazitaxel and prednisone alone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel (AFFINITY): a randomised, open-label, international, phase 3 trial // *Lancet.* – 2017. – Vol. 18, No. 11. – P. 1532–42.
34. Jarvis C., Nelius T., Martinez-Marin D., Sennoune S.R., Filleur S. Cabazitaxel regimens inhibit the growth of prostate cancer cells and enhances the anti-tumor properties of PEDF with various efficacy and toxicity // *The Prostate.* – 2018. – in press.
35. Heidenreich A., Bastian P.J., Bellmunt J. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer // *Eur Urol.* – 2014. – Vol. 65. – P. 467–79.
36. Oudard S., Kramer G., Caffo O. Docetaxel rechallenge after an initial good response in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer // *BJU Int.* – 2015. – Vol. 115, No. 5. – P. 744–52.
37. Fizazi K., Scher H.I., Molina A. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study // *Lancet Oncol.* – 2012. – Vol. 13. – P. 983–92.
38. Ryan C.J., Smith M.R., de Bono J.S., Molina A., Logothetis C.J., de Souza P., Fizazi K., Mainwaring P., Piulats J.M., Ng S., Carles J., Mulders P.F., Basch E., Small E.J., Saad F., Schrijvers D., Van Poppel H., Scher H.I., Rathkopf D.E. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy // *N Engl J Med.* – 2013. – Vol. 368, No. 2. – P. 138–48.
39. Scher H.I., Fizazi K., Saad F., Taplin M.E., Sternberg C.N., Miller K., de Wit R., Mulders P., Chi K.N., Shore N.D., Armstrong A.J., Flaig T.W., Flechon A., Mainwaring P., Fleming M., Hainsworth J.D., Hirmand M., Selby B.,

Seely L., de Bono J.S. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy // N Engl J Med. – 2012. – Vol. 367, No. 13. – P. 1187–97.

40. Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E., Loriot Y., Sternberg C.N., Higano C.S., Iversen P., Bhattacharya S., Carles J., Chowdhury S., Davis I.D., de Bono J.S., Evans C.P., Fizazi K., Joshua A.M., Kim C.S., Kimura G., Mainwaring P., Mansbach H., Miller K., Noonberg S.B., Perabo F., Phung D., Saad F., Scher H.I., Taplin M.E., Venner P.M., Tombal B. PREVALE – trial. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy // N Engl J Med. – 2014. – Vol. 371, No. 5. – P. 424–33.

41. Gravis G., Fizazi K., Joly F., Oudard S., Priou F., Esterni B. 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. – Vol. 14. – P. 149–158.

42. Sweeney C., Chen Y.H., Liu G., Carducci M., Jarrard D., Eisenberger M. Long term efficacy and QOL data of chemohormonal therapy (C-HT) in low and high volume hormone naive metastatic prostate cancer (PrCa): E3805 CHARTED trial // Ann Oncol. – 2016. – Vol. 27, Suppl. 6. – P. 720PD.

43. James N.D., Sydes M.R., Clarke N.W., Mason M.D., Dearnaley D.P., Spears M.R. 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. – Vol. 387. – P. 1163–1177.

44. Fizazi K., Tran N., Fein L., Matsubara N., Rodriguez-Antolin A., Alekseev B.Y., Ozguroglu M., Ye D., Feyerabend S., Protheroe A., De Porre P., Kheoh T., Park Y.C., Todd M.B., Chi K.N. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer // N Engl J Med. – 2017. – Vol. 377, No. 4. – P. 352–60.

References

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer Statistics, 2017. CA Cancer J Clin. 2017 Jan; 67(1): 7-30. doi: 10.3322/caac.21387.

2. Petrylak D.P., Tangen C.M., Hussain M.H., Lara P.N. Jr., Jones J.A., Taplin M.E., Burch P.A., Berry D., Moinpour C., Kohli M., Benson M.C., Small E.J., Raghavan D., Crawford E.D. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med. 2004; 351(15): 1513-20.

3. Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R., Horti J., Pluzanska A., Chi K.N., Oudard S., Théodore C., James N.D., Turesson I., Rosenthal M.A., Eisenberger M.A. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med. 2004; 351: 1502-12.

4. Gravis G., Bober J.M., Joly F., Soulié M., Albiges L., Priou F., Latorzeff I., Delva R., Krakowski I., Laguerre B., Rolland F., Théodore C., Deplanque G., Ferrero J.M., Culine S., Mourey L., Beuzeboc P., Habibian M., Oudard S., Fizazi K. 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-AFU15 trial. Eur Urol. 2016 Aug; 70(2): 256-62. doi: 10.1016/j.eururo.2015.11.005.

5. Sanofi-aventis. XRP6258 investigator's brochure. Antony (France): Sanofi-aventis; 2000.

6. Mita A.C., Denis L.J., Rowinsky E.K., Debono J.S., Goetz A.D., Ochoa L., Forouzes B., Beeram M., Patnaik A., Molpus K., Semiond D., Besenval M., Tolcher A.W. Phase I and pharmacokinetic study of XRP6258 (RPR 116258A), a novel taxane, administered as a 1-hour infusion every 3 weeks in patients with advanced solid tumors. Clin Cancer Res. 2009 Jan 15; 15(2): 723-30. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0596.

7. Hunter J., Jepson M.A., Tsuruo T., Simmons N.L., Hirst B.H. Functional expression of P-glycoprotein in apical membranes of human intestinal Caco-2 cells. Kinetics of vinblastine secretion and interaction with modulators. J Biol Chem. 1993; 268: 14991-7.

8. De Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M., Hansen S., Machiels J.P., Kocak I., Gravis G., Bodrogi I., Mackenzie M.J., Shen L., Roessner M., Gupta S., Sartor A.O. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomized open-label trial. Lancet. 2010 Oct 2; 376(9747): 1147-54. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X.

9. Oudard S., Fizazi K., Sengelov L., Daugaard G., Saad F., Hansen S., Hjalms-Eriksson M., Jassem J., Thiery-Vuillemin A., Caffo O., Castellano D., Mainwaring P.N., Bernard J., Shen L., Chadjaa M., Sartor O. Cabazitaxel Versus Docetaxel As First-Line Therapy for Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Randomized Phase III Trial-FIRSTANA. J Clin Oncol. 2017 Oct 1; 35(28): 3189-3197. doi: 10.1200/JCO.2016.72.1068.

10. Tucci M., Bertaglia V., Vignani F., Buttigliero C., Fiori C., Porpiglia F., Scagliotti G.V., Di Maio M. 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: 563-73.

11. Engels F.K., Mathot R.A., Loos W.J., van Schaik R.H., Verweij J. Influence of high dose ketoconazole on the pharmacokinetics of docetaxel. Cancer Biol Ther. 2006 Jul; 5(7): 833-9.

12. Clarke S.J., Rivory L.P. Clinical pharmacokinetics of docetaxel. Clin. Pharmacokinet. 1999; 36: 99-114.

13. Jibodh R.A., Lagas J.S., Nuijen B., Beijnen J.H., Schellens J.H. Taxanes: old drugs, new oral formulations. Eur J Pharmacol. 2013 Oct 5; 717(1-3): 40-6. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.02.058.

14. Sparreboom A., Van Tellingen O., Scherrenburg E.J., Boesen J.J., Huizing M.T., Nooijen W.J., Versluis C., Beijnen J.H. Isolation, purification and biological activity of major docetaxel metabolites from human feces. Drug Metab Dispos. 1996; 24: 655-8.

15. Huisman M.T., Chhabra A.A., van Tellingen O., Beijnen J.H., Schinkel A.H. MRP2 (ABCC2) transports taxanes and confers paclitaxel resistance and both processes are stimulated by probenecid. Int J Cancer. 2005; 116: 824-9.

16. Dieras V., Bonnetterre J., Laurence V., Degardin M., Pierga J.Y., Bonnetterre M.E., Marreaud S., Lacombe D., Fumoleau P. Phase I combining a P-glycoprotein inhibitor, MS209, in combination with docetaxel in patients with advanced malignancies. *Clin Cancer Res.* 2005; 11: 6256-60.
17. Bruno R., Vivier N., Veyrat-Follet C., Montay G., Rhodes G.R. Population pharmacokinetics and pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships for docetaxel. *Invest New Drugs.* 2001; 19: 163-9.
18. Cash H., Steiner U., Heidenreich A., Klotz T., Albers P., Melchior S., Martus P., Fuller F., Magheli A., Hinz S., Kempkensteffen C., Müller K. Intermittent docetaxel therapy versus continuous docetaxel therapy in patients with castration resistant prostate cancer (CRPC) – a phase III study (PRINCE). *Urol Oncol.* 2018, in press.
19. Li Y.F., Zhang S.F., Zhang T.T., Li L., Gan W., Jia H.T., Xie S., Ji H.H., He D.L. Intermittent tri-weekly docetaxel plus bicalutamide in patients with castration-resistant prostate cancer: a single-arm prospective study using a historical control for comparison. *Asian J Androl.* 2013; 15(6): 773-9. doi: 10.1038/aja.2013.89.
20. Beer T.M., Ryan C.W., Venner P.M., Petrylak D.P., Chatta G.S., Ruether J.D., Chi K.N., Young J., Henner W.D. Intermittent chemotherapy in patients with metastatic androgen-independent prostate cancer: results from ASCENT, a double-blinded, randomized comparison of high-dose calcitriol plus docetaxel with placebo plus docetaxel. *Cancer.* 2008; 112(2): 326-30.
21. Nosov A., Reva S., Petrov S. Neoadjuvant Chemotherapy Using Reduced-Dose Docetaxel Followed by Radical Prostatectomy for Patients With Intermediate and High-Risk Prostate Cancer: A Single-Center Study. *Prostate.* 2016; 76(15): 1345-52.
22. Sartor A.O., Oudard S., Ozguroglu M. Cabazitaxel or mitoxantrone with prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with docetaxel: final results of a multinational Phase III trial (TROPIC). Presented at: 2010 Genitourinary Cancers Symposium. San Francisco, CA, USA. 5-7 March 2010.
23. Hamberg P., Mathijssen R.H., de Bruijn P., Leonowens C., van der Biessen D., Eskens F.A., Sleijfer S., Verweij J., de Jonge M.J. Impact of pazopanib on docetaxel exposure: results of a phase I combination study with two different docetaxel schedules. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015; 75: 365-71.
24. Kraut E.H., Rhoades C., Zhang Y., Cheng H., Aimiumu J., Chen P., Lang J., Young D.C., Agrawal A., Dancey J., Chan K.K., Grever M.R. Phase I and pharmacokinetic study of erlotinib (OSI-774) in combination with docetaxel in squamous cell carcinoma of the head and neck (SSCHN). *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011; 67: 579-86. doi: 10.1007/s00280-010-1332-y.
25. Hirth J., Watkins P.B., Strawderman M., Schott A., Bruno R., Baker L.H. The effect of an individual's cytochrome CYP3A4 activity on docetaxel clearance. *Clin Cancer Res.* 2000 Apr; 6(4): 1255-8.
26. Bruno R., Vivier N., Veyrat-Follet C., Montay G., Rhodes G.R. Population pharmacokinetics and pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships for docetaxel. *Invest New Drugs.* 2001 May; 19(2): 163-9.
27. Yachnin J., Gilje B., Thon K., Johansson H., Brandberg Y., Panaretakis T., Ulin A. Weekly versus 3-weekly cabazitaxel for the treatment of castration-resistant prostate cancer: A randomised phase II trial (Con Cab). *Eur J Cancer.* 2018. doi: 10.1016/j.ejca.2018.03.007.
28. Yano R., Konno A., Watanabe K., Tsukamoto H., Kayano Y., Obnaka H., Goto N., Nakamura T., Masada M. Pharmacokinetics of docetaxel-induced severe neutropenia: integrated analysis of published phase II and III trials. *Int J Clin Oncol.* 2013; 18: 96-104.
29. Nieuweboer A.J., de Morree E.S., de Graan A.J., Sparreboom A., de Wit R., Mathijssen R.H. Inter-patient variability in docetaxel pharmacokinetics: A review. *Cancer Treat Rev.* 2017; 23(7): 1679-83. doi: 10.1016/j.ctrv.2015.04.012.
30. De Graan A.J., Loos W.J., Friberg L.E., Baker S.D., van der Bol J.M., van Doorn L., Wiemer E.A., van der Holt B., Verweij J., Mathijssen R.H. Influence of smoking on the pharmacokinetics and toxicity profiles of taxane therapy. *Clin Cancer Res.* 2012; 18: 4425-32. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0728.
31. Cash H., Steiner U., Heidenreich A., Klotz T., Albers P., Melchior S., Martus P., Fuller F., Magheli A., Hinz S., Kempkensteffen C., Müller K. Intermittent docetaxel therapy versus continuous docetaxel therapy in patients with castration resistant prostate cancer (CRPC) – a phase III study (PRINCE). *BJU Int.* 2018 Nov; 122(5): 774-782. doi: 10.1111/bju.14239.
32. Hammerer P., Al Batran S.E., Windemuth Kieselbach C. et al. PSA response to cabazitaxel is associated with improved progression free survival in metastatic castration resistant prostate cancer: the non-interventional Qo Li Time study. *World J Urol.* 2018; 36(3): 375-381.
33. Beer T.M., Hotte S.J., Saad F., Alekseev B., Matveev V., Flechon A., Gravis G., Joly F., Chi K.N., Malik Z., Blumenstein B., Stewart P.S., Jacobs C.A., Fizazi K. Custirsen (OGX-011) combined with cabazitaxel and prednisone versus cabazitaxel and prednisone alone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel (AFFINITY): a randomised, open-label, international, phase 3 trial. *Lancet.* 2017; 18(11): 1532-42.
34. Jarvis C., Nelius T., Martinez-Marin D., Sennoune S.R., Filleur S. Cabazitaxel regimens inhibit the growth of prostate cancer cells and enhances the anti-tumor properties of PEDF with various efficacy and toxicity. *The Prostate.* 2018; inpress. doi: 10.1002/pros.23647.
35. Heidenreich A., Bastian P.J., Bellmunt J. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2014; 65: 467-79.
36. Oudard S., Kramer G., Caffo O. Docetaxel rechallenge after an initial good response in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU Int.* 2015; 115(5): 744-52.

37. Fizazi K., Scher H.I., Molina A. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 983-92.
38. Ryan C.J., Smith M.R., de Bono J.S., Molina A., Logothetis C.J., de Souza P., Fizazi K., Mainwaring P., Piulats J.M., Ng S., Carles J., Mulders P.F., Basch E., Small E.J., Saad F., Schrijvers D., Van Poppel H., Scher H.I., Rathkopf D.E. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med.* 2013; 368(2): 138-48.
39. Scher H.I., Fizazi K., Saad F., Taplin M.E., Sternberg C.N., Miller K., de Wit R., Mulders P., Chi K.N., Shore N.D., Armstrong A.J., Flaig T.W., Flechon A., Mainwaring P., Fleming M., Hainsworth J.D., Hirmand M., Selby B., Seely L., de Bono J.S. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012; 367(13): 1187-97.
40. Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E., Loriot Y., Sternberg C.N., Higano C.S., Iversen P., Bhattacharya S., Carles J., Chowdhury S., Davis I.D., de Bono J.S., Evans C.P., Fizazi K., Joshua A.M., Kim C.S., Kimura G., Mainwaring P., Mansbach H., Miller K., Noonberg S.B., Perabo F., Phung D., Saad F., Scher H.I., Taplin M.E., Venner P.M., Tombal B. PREVAIL – trial. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014 Jul 31; 371(5): 424-33.
41. Gravis G., Fizazi K., Joly F., Oudard S., Priou F., Esterni B. 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: 149-158.
42. Sweeney C., Chen Y.H., Liu G., Carducci M., Jarrard D., Eisenberger M. Long term efficacy and QOL data of chemohormonal therapy (C-HT) in low and high volume hormone naive metastatic prostate cancer (PrCa): E3805 CHARTED trial. *Ann Oncol.* 2016; 27 (Suppl. 6): 720PD.
43. James N.D., Sydes M.R., Clarke N.W., Mason M.D., Dearnaley D.P., Spears M.R. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 387: 1163-1177.
44. Fizazi K., Tran N., Fein L., Matsubara N., Rodriguez-Antolin A., Alekseev B.Y., Ozguroglu M., Ye D., Feyerabend S., Protheroe A., De Porre P., Kheoh T., Park Y.C., Todd M.B., Chi K.N. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377(4): 352-60.