

АНДРОГЕННАЯ ДЕПРИВАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ В СОЧЕТАНИИ С ХИМИОТЕРАПИЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С КАСТРАЦИОННО-НАИВНЫМ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ПРОСТАТЫ

А. Н. ДУБИНИНА

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Представлен обзор литературы, посвященной одной из важнейших проблем онкоурологии — комбинированному лечению пациентов с кастрационно-наивным метастатическим раком предстательной железы, которое включает андрогенную депривационную терапию и химиотерапию.

Ключевые слова: метастатический рак простаты, андрогенная депривационная терапия, химиотерапия, химиогормональная терапия.

В настоящее время доказано, что развитие кастрационно-наивного рака простаты может быть опосредовано множеством механизмов резистентности, которые связаны со специфическими эффектами гормональной терапии [1–6]. Андрогенная депривационная терапия (АДТ) индуцирует клональную селекцию с последующим ростом андрогеннезависимых клеточных клонов [7]. Поэтому гормонально-чувствительный рак простаты следует рассматривать как гетерогенное заболевание, которое характеризуется сосуществованием как андрогенпозитивных, так и андрогеннегативных опухолевых клеток. В данном контексте пациенты с гормонально-чувствительным раком простаты могут иметь потенциальное преимущество при сочетании химио- с эндокринной терапией, которое будет способствовать ранней блокаде андрогеннегативных клеточных клонов и задержит развитие гормональной резистентности рака.

Фактически комбинация химио- и гормональной терапии используется уже более 30 лет. К настоящему времени опубликовано 15 исследований, посвященных данному вопросу и объединяющих около 4000 пациентов (табл. 1) [8–23]. Однако во многих ранних работах, которые включали применение митомидина С, циклофосфида, доксорубицина, 5-фторурацила или фосфата эстрамустина, не удалось убедительно продемонстрировать преимущества комбинированной терапии [8, 9, 12–14, 16].

Эффективность лечения метотрексатом изучали P. Sagaster et al. [11], которые опубликовали данные сравнительного исследования, посвященного комбинированной терапии (метотрексат + АДТ) и только АДТ, у 53 больных с метастатическим раком простаты. Уровни ответов на лечение (полный + парциальный + стабилизация болезни) не имели статистических различий в обеих группах (73,1% по сравнению с 66,7% соответственно для групп МТХ + АДТ и АДТ). Уровни свободной от прогрессии выживаемости (медиана 18,5 и 23,8 мес) и общей выживаемости (медиана 37,4 и 36,1 мес) также достоверно не отличались.

На основании этих данных авторы сделали заключение о недостаточной очевидности преимуществ химиотерапии метотрексатом по сравнению со стандартной эндокринной терапией у пациентов с впервые диагностированными метастазами.

В работе R. E. Millikan et al. [19] использовалась сложная химиотерапевтическая схема, включающая три восьминедельных цикла лечения кетоназолом и доксорубицином с последующим назначением винбластина и эстрамустина. В данное исследование вошли 286 пациентов, которые были разделены на группы применения химиотерапии в сочетании с АДТ и только АДТ. Медиана времени до прогрессии составляла 24 мес в группе стандартной гормонотерапии и 35 мес в группе химиогормональной терапии ($p = 0,39$), а общая выживаемость — 5,4 и 6,1 года соответственно ($p = 0,41$). Однако в группе химиогормональной терапии гораздо чаще отмечались осложнения, связанные с данным видом лечения. Так, 51% пациентов, получавших химиотерапию, имели выраженные побочные явления (градация 3 и более), в частности, это касалось тромбоемболических осложнений.

Данные, полученные в упомянутых 15 исследованиях, говорят о нецелесообразности использования химиогормональной терапии в качестве первой линии лечения. Однако в последние годы ситуация значительно изменилась после публикации результатов трех исследований, включавших комбинированную терапию на основе доцетаксела: GETUG-AFU-15 (Hormone Therapy and Docetaxel or Hormone Therapy Alone in Treating Patients with Metastatic Prostate Cancer), CHAARTED-E3805 (Chemohormonal Therapy Versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer) и STAMPEDE (Systematic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy: A Multi-stage Multi-arm Randomized Controlled Trial). Рациональность проведения лечения доцетакселом в сочетании с АДТ у гормонально-наивных пациентов с метастазами

Сводные данные об исследованиях эффективности комбинации андрогенной депривационной терапии и химиотерапии у пациентов с метастатическим кастрационно-наивным раком простаты [8–23]

Исследование	Количество пациентов	Вид лечения		Медиана времени до прогрессии, мес		Медиана общей выживаемости, мес	
		1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
G. P. Murphy et al., 1983	246	ДЭС или орхидэктомия	ДЭС + ЦФА	Не описана		21 во всех группах	
G. P. Murphy et al., 1986	296	ДЭС или орхидэктомия	ЦФА/ФУ/ДЭС	15 во всех группах		33 во всех группах	
C. K. Osborne et al., 1990	137	ДЭС или орхидэктомия	ДЭС или орхидэктомия + ЦФА/Д	15	18	26	22
P. Sagaster et al., 1996	53	Орхидэктомия + ФЛТ	Орхидэктомия + ФЛТ + МТХ	23,8	18,5	36,1	37,4
K. Pummer et al., 1997	114	Орхидэктомия + ФЛТ	Орхидэктомия + ФЛТ + эпирубицин	12	22*	18	30*
R. A. Janknegt et al., 1997	385	Орхидэктомия	Орхидэктомия + Э	17	24*	24	27
D. Fontana et al., 1998	55	ЛГРГ-агонист	ЛГРГ агонист + М	19	25	32	29
K. Boel et al., 1999	148	Орхидэктомия	Орхидэктомия + М	29	26	31	31
T. M. De Reijke et al., 1999	184	Орхидэктомия	Орхидэктомия + М	12	12	26	22*
M. Kuriyama et al., 2001	136	ДЭС или орхидэктомия	ДЭС или орхидэктомия + УТФ	30	72	5,7 года	> 8,2* года
M. Noguchi et al., 2004	51	ЛГРГ-агонист + ФЛТ	ЛГРГ-агонист + Э	14,6	25,4*	30	30
R. E. Millikan et al., 2008	286	ЛГРГ-агонист или орхидэктомия	ЛГРГ-агонист или орхидэктомия + КД/В + Э	24	35	5,4 года	6,4 года
G. Gravis et al., 2015	385	АДТ	АДТ + Д	12,9	22,9	46,5	60,9
Ch. J. Sweeney et al., 2015	790	АДТ	АДТ + Д	11,7	20,2	44	57,6
N. D. James et al., 2015	1184	АДТ	АДТ + Д	—	—	67	77

Примечание. ДЭС — диэтилстильбестрол; ЦФА — циклофосфамид; ФУ — 5-фторурацил; Д — доцетаксел; ФЛТ — флутамид; МТХ — митоксантрон; Э — эстрамустин; ЛГРГ — лютеинизирующий гонадотропин-рилизинг-гормон; М — митомицин; УТФ — урацил/тегафур; КД — кетоконазол + доксорубин; В — винбластин; * указаны только пациенты с метастазами (то же в табл. 2).

основывалась на том факте, что данный препарат приводит к уменьшению объема опухоли и снижению уровня ПСА по крайней мере у 50 % пациентов с кастрационно-резистентным раком простаты.

Механизмы воздействия доцетаксела на раковые клетки могут включать андрогенмедирированные эффекты, позволяющие воздействовать на андрогенчувствительные клетки, пока они не стали гормонально-резистентными [24, 25]. Некоторые ретроспективные исследования показали, что эффективность доцетаксела может быть

недостаточной, если он вводится после гормональной терапии новыми препаратами [26–28]. При этом его общая противоопухолевая активность сохраняется. В связи с данным обстоятельством предполагается, что комбинация доцетаксела с АДТ может более активно замедлять переход клеток рака простаты в гормоно-резистентное состояние и быть более эффективной, чем последовательное назначение доцетаксела после АДТ.

Исследование GETUG-AFU-15 было первой попыткой изучения эффективности доцетаксела

у мужчин с метастатическим гормонально чувствительным раком простаты [20, 21]. При этом 385 пациентов были рандомизированы на группы тех, кто получали только АДТ (орхидэктомия или аналоги ЛГРГ), и тех, кому назначали АДТ + доцетаксел.

После наблюдения в среднем 82,9 мес не было обнаружено статистически достоверных различий между показателями общей выживаемости у пациентов обеих групп. Медиана общей выживаемости в группе комбинированной терапии составила 60,9 мес, а в группе, где использовалась только АДТ, — 46,5 мес ($p = 0,44$). При финальном анализе полученных данных выборки пациентов были разделены на подгруппы с высоким и низким объемом заболевания. Под болезнью с высоким объемом подразумевалось наличие висцеральных метастазов и/или четырех или более костных метастазов, один из которых располагается за пределами позвоночного столба и таза. Тем не менее авторам не удалось продемонстрировать достоверных различий общей выживаемости для каждой из этих подгрупп.

Хотя работа GETUG-AFU-15 не показала каких-либо преимуществ в своей первичной конечной точке, она представила объективные преимущества химиотерапии при анализе вторичной конечной точки. Так, свободная от биохимической прогрессии выживаемость в группе гормонохимиотерапии достигала 22,9 мес по сравнению с 12,9 мес в группе только с АДТ ($p = 0,05$). Эта же тенденция сохранялась при оценке свободной от клинической прогрессии выживаемости (соответственно 23,5 и 15,4 мес; $p = 0,015$).

В группе пациентов, принимавших доцетаксел на фоне АДТ, было зафиксировано четыре случая смерти, потенциально связанной с проводимым лечением. Среди больных из группы химиогормональной терапии серьезные побочные эффекты отмечались в 72 наблюдениях: нейтропения (21%), нейтропеническая лихорадка (3%), изменения показателей функции печени (2%) и инфекция на фоне нейтропении (1%). У пациентов, получавших только АДТ, серьезных побочных эффектов не было.

Таким образом, исследование GETUG-AFU-15 продемонстрировало достоверное улучшение свободной от прогрессии выживаемости у пациентов, принимавших доцетаксел на фоне АДТ, по сравнению с больными, которым назначалась только АДТ. Улучшение общей выживаемости в этой работе зафиксировано не было.

Важной вехой в изучении влияния химиотерапии и АДТ на результаты лечения пациентов с гормонально-наивным метастатическим раком простаты можно считать недавнее исследование SCHAARTED-E3805 [22]. В этой работе так же, как и в GETUG-AFU-15, проводилось сравнение комбинации АДТ и доцетаксела с назначением только АДТ. В исследовании участвовали 790 пациентов. Наиболее важным результатом SCHAARTED-E3805 было достоверное улучшение общей выживаемости

пациентов из группы химиогормональной терапии. Комбинация продемонстрировала медиану общей выживаемости 57,6 мес по сравнению с 44,0 мес в группе больных, которые лечились только АДТ (степень риска (HR) = 0,61; $p = 0,0003$).

Интересно, что у пациентов с большим объемом патологии ($n = 520$) (четыре и более метастазов в костной системе, метастазы в печени или в легких), у которых использовалась АДТ в комбинации с доцетакселом, результаты были значительно лучше, чем у больных, получавших только АДТ. В этой популяции медиана общей выживаемости составила 49,2 мес по сравнению с 32,2 мес (HR = 0,62, $p = 0,0006$).

В группе пациентов, получавших доцетаксел, были достигнуты все вторичные точки: ПСА < 0,2 нг/мл к 6 мес (27,5% по сравнению с 14%, $p < 0,0001$) и к 12 мес наблюдения (22,7% против 11,7%, $p < 0,0001$), медиана времени до момента возникновения кастрационной резистентности (20,7 против 14,7 мес, $p < 0,0001$) и медиана времени до прогрессирования заболевания (32,7 по сравнению с 19,8 мес, $p < 0,0001$). По всем этим параметрам комбинированная химиогормональная терапия демонстрировала объективные преимущества.

Все шесть циклов лечения доцетакселом прошли 87,5% пациентов. Нейтропения, анемия, тромбоцитопения или фебрильная нейтропения были зафиксированы в группе химиотерапии доцетакселом, но они редко имели градацию 3 или 4. Сенсорная и моторная нейропатия градации 3 имела место у 1% пациентов. В группе химиотерапии зафиксирован один случай смерти, связанной с лечением. В группе только с АДТ таких летальных исходов не было.

Анализируя представленные данные, отметим, что исследование SCHAARTED-E3805 показало значительный позитивный эффект комбинации доцетаксела с АДТ не только за счет улучшения свободной от прогрессии выживаемости, но и за счет достоверного увеличения общей выживаемости пациентов с гормонально-чувствительным раком простаты.

Еще одним исследованием эффективности химиогормональной терапии с использованием доцетаксела явилась работа STAMPEDE [23]. Исследование включало 2962 пациента с высоким риском локальной прогрессии и больных с метастазами рака простаты, у которых впервые была начата гормональная терапия. При этом обследованные были разделены на четыре группы в соответствии с назначениями: АДТ, АДТ + доцетаксел, АДТ + золендроновая кислота и АДТ + доцетаксел + золендроновая кислота.

Токсичность терапии градации 3–5 была зафиксирована у 31% пациентов группы применения АДТ, 50% — группы АДТ + доцетаксел, 32% — группы АДТ + золендроновая кислота и у 52% — АДТ + доцетаксел + золендроновая кислота. Медиана выживаемости на 10 мес была выше у пациентов, получавших доцетаксел (77 мес), по

Таблица 2
Сводные данные трех исследований, включавших комбинированную химиогормональную терапию с использованием доцетаксела

Показатель	GETUG-AFU-15	CHAARTED-E3805	STAMPEDE
Пациенты (Д + АДТ/АДТ)	385 (192/193)	790 (397/393)	1452 (727/725)*
Медиана наблюдения, мес	82,9	29	—
Медиана общей выживаемости в группе АДТ, мес	46,5	44,0	43,0
Медиана общей выживаемости в группе АДТ + Д, мес	60,9	57,6	65,0
HR (95 % CI)	0,9 (0,7–1,2); $p = 0,44$	0,61 (0,47–0,80); $p = 0,0003$	0,73 (0,59–0,89); $p = 0,002$
Медиана общей выживаемости в группе АДТ при большом объеме болезни, мес	35,1	32,2	—
Медиана общей выживаемости в группе АДТ + Д, мес	39	49,2	—
HR (95 % CI)	0,8 (0,6–1,2); $p = 0,35$	0,60 (0,45–0,81); $p = 0,0006$	—

сравнению с больными, которым была назначена только АДТ (67 мес). HR составляла 0,76 (95 % CI 0,63; 0,91; $p = 0,003$) для АДТ + доцетаксел vs АДТ; 0,93 (95 % CI 0,79; 1,11; $p = 0,437$) АДТ + золендроновая кислота vs АДТ; 0,81 (95 % CI 0,68; 0,97; $p = 0,020$) АДТ + доцетаксел + золендроновая кислота vs АДТ. CI — доверительный интервал.

Таким образом, данные, полученные в исследовании STAMPEDE, продемонстрировали клинически и статистически значимое улучшение выживаемости пациентов в результате добавления доцетаксела к стандартной АДТ.

Недавно были опубликованы системные обзоры с метаанализом результатов этих трех работ [29, 30]. Сводные данные трех исследований, включавших комбинированную химиогормональную терапию с использованием доцетаксела, представлены в табл. 2. Все пациенты из группы химиотерапии в представленных трех работах получали доцетаксел в дозировке 75 мг/м² шестью (CHAARTED-E3805 и STAMPEDE) или девятью циклами (GETUG-AFU-15). Но необходимо отметить неидентичность их выводов. В GETUG-AFU-15, в отличие от CHAARTED-E3805 и STAMPEDE, не удалось продемонстрировать объективного улучшения общей выживаемости у пациентов из группы доцетаксела. Два из этих исследований включали только пациентов с метастазами [21, 22]. В трайле STAMPEDE 61 % больных имели метастазы. Другим отличием была пропорция пациентов с большим объемом болезни: GETUG-AFU-15 — 48 %; CHAARTED-E3805 — 65 %; STAMPEDE — нет информации. Медиана среднего наблюдения в трайле GETUG-AFU-15 была значительно выше, чем в других двух работах. Во всех трех исследованиях лечение доцетакселом сопровождалось высокой частотой фебрильной нейтропении: 8, 6 и 12 % соответственно для GETUG-AFU-15 — 48 %;

CHAARTED-E3805 — 65 %; STAMPEDE (по сравнению с 0 %, не описано и 1 % при использовании только АДТ).

В 2015 г. начаты исследования роли доцетаксела в лечении более ранних, неметастатических форм рака простаты, включая локализованные формы опухоли с высоким риском и биохимическим рецидивом после хирургического лечения или лучевой терапии [31]. Так, в работе GETUG-12, посвященной изучению эффективности доцетаксела у пациентов с гормонально-чувствительным локализованным раком простаты высокого риска, было продемонстрировано улучшение свободной от рецидива выживаемости [32].

Обращает на себя внимание тот факт, что результатов исследований, использовавших препарат митоксантрон в качестве дополнения к стандартной АДТ, еще опубликовано не было. Его эффективность представлена только у пациентов с кастрационно-резистентным раком простаты. При этом продемонстрировано объективное преимущество такого подхода в плане коррекции болей и улучшения качества жизни пациентов. Но достоверного увеличения общей выживаемости не зафиксировано.

В работе I. F. Tannock et al. изучались результаты лечения митоксантроном + преднизолоном по сравнению с назначением только преднизолона (161 пациент с симптоматическим андрогеннезависимым метастатическим раком простаты) [33]. Авторы обнаружили, что мужчины, получавшие химиотерапию, демонстрировали большую степень редукции болевого синдрома (29 % в группе митоксантрона с преднизолоном по сравнению с 12 % в группе только преднизолона; $p = 0,01$), более длительный период разрешения болей (43 нед по сравнению с 18 нед; $p < 0,0001$) и более значительное улучшение параметров качества жизни. Тем не менее различий общей выживаемости у пациентов обеих групп не выявлено.

В исследовании P. W. Kantoff et al. (242 пациента) оценивалась эффективность химиотерапии митоксантроном + гидрокортизоном в сравнении с результатами лечения только гидрокортизоном [34]. При этом также не было зафиксировано каких-либо отличий показателей выживаемости больных (медиана выживаемости в группе химиотерапии 12,3 мес по сравнению с 12,6 мес в группе гидрокортизона; $p = 0,77$). Однако уровни болей и использования анальгетиков были значительно ниже в группе пациентов, принимавших митоксантрон.

Таким образом, комбинированная терапия, включающая гормональную терапию в сочетании с препаратами доцетаксела, в недавних исследованиях продемонстрировала определенные преимущества у пациентов с кастрационно-наивным раком простаты. Однако их результаты не были абсолютно однозначными, учитывая данные общей и свободной от прогрессии выживаемости. Роль митоксантрона в комбинации с гормональной депривацией в лечении пациентов данной группы — в процессе изучения.

Список литературы

1. Scher H. I. Biology of progressive, castration-resistant prostate cancer: directed therapies targeting the androgen-receptor signaling axis / H. I. Scher, C. K. Sawyers // *J. Clin. Oncol.*— 2005.— Vol. 23.— P. 8253–8261.
2. Nelson P. S. Molecular states underlying androgen receptor activation: a framework for therapeutics targeting androgen signalling in prostate cancer / P. S. Nelson // *J. Clin. Oncol.*— 2012.— Vol. 30.— P. 644–646.
3. Resistance to CYP17A1 inhibition with abiraterone in castration-resistant prostate cancer: induction of steroidogenesis and androgen receptor splice variants / E. A. Mostaghel, B. T. Marck, S. R. Plymate [et al.] // *Clin. Cancer Res.*— 2011.— Vol. 17.— P. 5913–5925.
4. Functional characterization of mutant androgen receptors from androgen-independent prostate cancer / M. A. Fenton, T. D. Shuster, A. Feting [et al.] // *Clin. Cancer Res.*— 1997.— Vol. 3.— P. 1383–1388.
5. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer / E. S. Antonarakis, C. Lu, H. Wang [et al.] // *N. Engl. J. Med.*— 2014.— Vol. 371.— P. 1028–1038.
6. Increased expression of genes converting adrenal androgens to testosterone in androgen-independent prostate cancer / M. Stanbrough, G. J. Bubley, K. Ross [et al.] // *Cancer Res.*— 2006.— Vol. 66.— P. 2815–2825.
7. Ahmed M. Adaptation and clonal selection models of castration-resistant prostate cancer: current perspective / M. Ahmed, L. C. Li // *Int. J. Urol.*— 2013.— Vol. 20.— P. 362–371.
8. Treatment of newly diagnosed metastatic prostate cancer patients with chemotherapy agents in combination with hormones versus hormones alone / G. P. Murphy, S. Beckley, M. F. Brady [et al.] // *Cancer.*— 1983.— Vol. 51.— P. 1264–1272.
9. Murphy G. P. Results of another trial of chemotherapy with and without hormones in patients with newly diagnosed metastatic prostate cancer / G. P. Murphy, R. P. Huben, R. Priore // *Urology.*— 1986.— Vol. 28.— P. 36.
10. Combined versus sequential chemo-endocrine therapy in advanced prostate cancer: Final results of a randomized South West Oncology Group study / C. K. Osborne, B. Blumenstein, E. D. Crawford [et al.] // *J. Clin. Oncol.*— 1990.— Vol. 8.— P. 1675–1682.
11. Maximal androgen blockade in combination with methotrexate for treatment of metastatic prostate cancer / P. Sagaster, J. Flamm, M. Micksche [et al.] // *J. of Cancer Research and Clinical Oncology.*— 1996.— Vol. 122.— P. 171–176.
12. Randomized comparison of total androgen blockade alone versus combined with weekly epirubicin in advanced prostate cancer / K. Pummer, M. Lehnert, H. Stettner [et al.] // *Eur. Urol.*— 1997.— Vol. 32.— P. 81–85.
13. Combined hormone/chemotherapy as primary treatment for metastatic prostate cancer: A randomized multicenter study of orchiectomy alone versus orchiectomy plus estramustine phosphate / R. A. Janknegt, T. A. Boon, C. Van De Beek [et al.] // *Urology.*— 1997.— Vol. 49.— P. 411.
14. Randomized comparison of goserelin acetate versus mitomycin C plus goserelin acetate in previously untreated prostate cancer patients with bone metastases / D. Fontana, O. Bertetto, G. Fasolis [et al.] // *Tumori.*— 1998.— Vol. 84.— P. 39.
15. Mitomycin C for metastatic prostate cancer: Final analysis of a randomized trial / K. Boel, H. Van Poppe, H. Goethuys [et al.] // *Anticancer Res.*— 1999.— Vol. 19.— P. 2157–2161.
16. Orchiectomy and orchiectomy plus mitomycin C for metastatic prostate cancer in patients with poor prognosis: the final results of a European Organisation for Research in Cancer Therapy Genitourinary Group Trial / T. M. De Reijke, F. I. Keuppens, P. Whelan [et al.] // *J. Urol.*— 1999.— Vol. 162.— P. 1658.
17. Prospective and randomized comparison of combined androgen blockade versus combination with oral UFT as an initial treatment for prostate cancer / M. Kuriyama, Y. Takahashi, M. Sahashi [et al.] // *Jpn. J. Clin. Oncol.*— 2001.— Vol. 31.— P. 18–24.
18. Chemohormonal therapy as primary treatment for metastatic prostate cancer: A randomized study of estramustine phosphate plus luteinizing hormone-releasing hormone agonist versus flutamide plus luteinizing hormone-releasing hormone agonist / M. Noguchi, Sh. Noda, M. Yoshida [et al.] // *Int. J. Urol.*— 2004.— Vol. 11.— P. 103–109.
19. Phase III trial of androgen ablation with or without three cycles of systemic chemotherapy for advanced prostate cancer / R. E. Millikan, S. Wen, L. C. Pagliaro [et al.] // *J. Clin. Oncol.*— 2008.— Vol. 26.— P. 5936–5942.
20. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial / G. Gravis, K. Fizazi, F. Joly [et al.] // *Lancet Oncol.*— 2013.— Vol. 14 (2).— P. 149–158.
21. Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel

- (D) versus ADT alone for hormone-naïve metastatic prostate cancer (Pca): long-term analysis of the GETUG-AFU-15 phase III trial / G. Gravis, J.-M. Boher, F. Joly [et al.] // J. Clin. Oncol.— 2015.— (GU suppl.), abstr 140.
22. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer / Ch. J. Sweeney, Y.-H. Chen, M. Carducci [et al.] // N. Engl. J. Med.— 2015.— Vol. 373.— P. 737–746.
 23. Docetaxel and/or zoledronic acid for hormone-naïve prostate cancer: First overall survival results from STAMPEDE (NCT00268476) / N. D. James, M. R. Sydes, M. D. Mason [et al.] // J. Clin. Oncol.— 2015.— Vol. 33 (suppl.); abstr 5001.
 24. *Fitzpatrick J. M.* Taxane mechanisms of action: potential implications for treatment sequencing in metastatic castration-resistant prostate cancer / J. M. Fitzpatrick, R. de Wit // Eur. Urol.— 2014.— Vol. 65 (6).— P. 1198–1204.
 25. Androgen deprivation therapy: progress in understanding mechanisms of resistance and optimizing androgen depletion / W. P. Harris, E. A. Mostaghel, P. S. Nelson, R. B. Montgomery // Nat. Clin. Pract. Urol.— 2009.— Vol. 6 (2).— P. 76–85.
 26. Cross-resistance between taxanes and new hormonal agents abiraterone and enzalutamide may affect drug sequence choices in metastatic castration-resistant prostate cancer / R. J. van Soest, M. E. van Royen, E. S. de Morrée [et al.] // Eur. J. Cancer.— 2013.— Vol. 49 (18).— P. 3821–3830.
 27. Antitumour activity of docetaxel following treatment with the CYP17A1 inhibitor abiraterone: clinical evidence for crossresistance? / J. Mezynski, C. Pezaro, D. Bianchini [et al.] // Ann. Oncol.— 2012.— Vol. 23 (11).— P. 2943–2947.
 28. Cabazitaxel remains active in patients progressing after docetaxel followed by novel androgen receptor pathway targeted therapies / Al. N. Nakouzi, S. Le Moulec, L. Albiges [et al.] // Eur. Urol.— 2014.— Vol. 66.— P. e71–e72.
 29. *Fizazi K.* Should docetaxel be standard of care for patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer? Pro and contra / K. Fizazi, C. Jenkins, I. F. Tannock // Ann. of Oncol.— 2015.— Vol. 26.— P. 1660–1667.
 30. Addition of Docetaxel to Androgen Deprivation Therapy for Patients with Hormone-sensitive Metastatic Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis / M. Tucci, V. Bertaglia, F. Vignani [et al.] // Eur. Urol.— 2015, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2009.013>
 31. Achievements and perspectives in prostate cancer phase 3 trials from Genitourinary Research Groups in Europe: introducing the Prostate Cancer Consortium in Europe / K. Fizazi, P.-A. Abrahamsson, G. Ahlgren [et al.] // Eur. Urol.— 2015.— Vol. 67 (5).— P. 904–912.
 32. A phase III trial of docetaxelestramustine in high-risk localised prostate cancer: a planned analysis of response, toxicity and quality of life in the GETUG 12 trial / K. Fizazi, F. Lesaunier, R. Delva [et al.] // Eur. J. Cancer.— 2012.— Vol. 48.— P. 209–217.
 33. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points / I. F. Tannock, D. Osoba, M. R. Stockler [et al.] // J. Clin. Oncol.— 1996.— Vol. 14.— P. 1756–1764.
 34. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the Cancer and Leukemia Group B 9182 study / P. W. Kantoff, S. Halabi, M. Conaway [et al.] // J. Clin. Oncol.— 1999.— Vol. 17.— P. 2506–2513.

АНДРОГЕННА ДЕПРИВАЦІЙНА ТЕРАПІЯ В ПОЄДНАННІ З ХІМІОТЕРАПІЄЮ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ КАСТРАЦІЙНО-НАЇВНИМ МЕТАСТАТИЧНИМ РАКОМ ПРОСТАТИ

Г. М. ДУБІНІНА

Подано огляд літератури, присвяченої одній із найважливіших проблем онкоурології — комбінованому лікуванню пацієнтів із кастраційно-наївним метастатичним раком передміхурової залози, що включає андрогенну деприваційну терапію та хіміотерапію.

Ключові слова: метастатичний рак простати, андрогенна деприваційна терапія, хіміотерапія, хіміогормональна терапія.

ANDROGEN DEPRIVATION THERAPY IN COMBINATION WITH CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH CASTRATE-NAIVE METASTATIC PROSTATE CANCER

H. M. DUBININA

The presented review paper covers one of the major problems in the field of oncurology, combination treatment of patients with castrate-naïve metastatic prostate cancer that includes the combination of androgen deprivation therapy and chemotherapy.

Key words: metastatic prostate cancer, androgen deprivation therapy, chemotherapy, chemohormonal therapy.

Поступила 09.06.2016