

УДК 616.65-006.6-085.357

**Дубинина А.Н.**

## **СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ГОРМОНАЛЬНО-ЧУВСТВИТЕЛЬНОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Харьковский национальный медицинский университет

*В обзорной статье представлена эпидемиология рака предстательной железы (РПЖ). Выделены современные тенденции в отношении метастатического РПЖ. Рассматриваются исторические аспекты медикаментозной кастрации. Наглядно представлена в нескольких исследованиях общая эффективность андрогенной депривационной терапии (АДТ), а также эффективность интермиттирующей АДТ в сравнении с постоянной АДТ. Приводятся примеры улучшения результатов АДТ за счет комбинированной или максимальной андрогенной блокады. Сообщается о необходимости поиска новых лечебных подходов к данной форме заболевания из-за возникновения гормональной резистентности РПЖ. Одним из вариантов решения этой проблемы явилось раннее назначение цитостатической терапии в дополнение к АДТ. Эффективность комбинации АДТ и химиотерапии доцетакселом была продемонстрирована в трех исследованиях, показавших значительное улучшение параметров свободной от прогрессии и общей выживаемости.*

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

*Эпидемиология рака простаты.* Рак предстательной железы является одной из наиболее распространенных форм злокачественных новообразований. В настоящее время считается, что в западном мире большинство мужчин, у которых диагностируется рак простаты, относятся к пациентам с локализованной формой этого заболевания [31]. В данной популяции только 20% пациентов имеют впервые выявленные метастазы при установлении диагноза. В 2014 году в США было диагностировано более 220 тысяч новых случаев рака простаты (26% от всех случаев рака). При этом 81% составляли локализованные формы опухоли, в 12% случаев пациенты имели региональные метастазы, а в 4% было зафиксировано отдаленное метастазирование [27]. Однако, в развивающихся странах пропорция пациентов с метастатическим поражением значительно выше [7,8].

В настоящее время в отношении метастатического рака простаты, не имеющего кастрационной резистентности, принят термин "кастрационно-наивный рак". Такое определение считается более объективным, чем "гормоночувствительный" или "кастрационно-чувствительный рак", так как чувствительность опухоли к кастрации не известна до начала андрогенной депривационной терапии [9].

В отношении метастатического рака простаты можно выделить несколько современных тенденций:

- улучшение результатов лечения кастрационно-резистентных форм заболевания;
- объективное отсутствие прогресса в лечении кастрационно-наивного рака.

В частности, в большом исследовании, которое выполнялось с 1998 по 2009 годы, было отмечено лишь незначительное улучшение общей и болезнь-специфической выживаемости у пациентов с раком простаты и метастазами, установленными *de novo* [31]. К тому же нужно учитывать, что именно метастатический рак является основной причиной смертности пациентов,

связанной с раком. В ретроспективном анализе данных двух французских госпиталей, включавшем 190 мужчин, страдавших раком простаты и наблюдавшихся в среднем на протяжении 6,8 лет, было продемонстрировано, что 116 из них умерли в результате прогрессии данного заболевания. Из этих 116 пациентов 44% имели локализованный рак, а 56% - характеризовались впервые выявленными метастазами [25].

*Эффективность АДТ.* Так как рост клеток рака простаты опосредован андрогенами, андрогенная депривационная терапия (АДТ) является стандартом лечения гормонально-чувствительного заболевания. Ведущая роль андрогенов в стимуляции рака простаты была представлена в 1941 году Huggins Ch. и Hodges C.V. [18,19]. Данное открытие привело к активному использованию андрогенной депривационной терапии (АДТ) у пациентов с распространенным раком простаты.

Хотя АДТ является паллиативным видом лечения, она сопровождается нормализацией уровня сывороточного простатического специфического антигена (ПСА) более, чем у 90% пациентов и может сопровождаться объективным ответом опухоли у 80%-90% [16]. Эти противоопухолевые эффекты могут значительно улучшить зависимость от здоровья качество жизни (КЖ) больных за счет редукции костных болей и уменьшения частоты осложнений, связанных с прогрессией рака (патологический перелом, компрессия спинного мозга, обструкция мочевых путей).

Длительность ответа на АДТ при метастатической болезни весьма вариабельна, однако в подавляющем большинстве случаев у больных в дальнейшем отмечается прогрессия рака в течение 1-3 лет, несмотря на проводимое лечение [11,28]. Пациентов, у которых зафиксирована прогрессия опухоли на фоне АДТ, относят к группе кастрационно-резистентности рака. Хотя такие опухоли могут оставаться чувствительными к дополнительной терапии, направленной

против андрогенной стимуляции рака простаты.

В результате генетических альтераций гормоно-чувствительные клетки могут стать кастрационно-резистентными за счет адаптации к андроген-зависимым и андроген-независимым механизмам. Вероятно, что небольшое количество клеток изначально являются гормоно-резистентными. Поэтому прогрессия заболевания за счет гормональной резистентности имеет два механизма: адаптацию первоначально гормоно-чувствительных клеток и клональную пролиферацию изначально гормоно-резистентных клеток [1].

Андрогенная депривационная терапия, снижающая уровень сывороточного тестостерона до кастрационных значений, является интегральной частью первичного подхода к системному лечению кастрационно чувствительного метастатического рака простаты. АДТ может быть достигнута либо с помощью хирургической орхидэктомии либо за счет медикаментозной кастрации (агонисты или антагонисты рилизинг гормона лютеинизирующего гормона (ЛГРГ)). В некоторых случаях используется максимальная андрогенная блокада (МАБ) (комбинация антиандрогенов с аналогами ЛГРГ), направленная на полную блокаду андрогенов, которые продуцируются надпочечниками. Хирургическая и медикаментозная кастрация являются эквивалентными методами АДТ, поэтому выбор пациента в основном зависит от его индивидуальных предпочтений, а также стоимости и доступности лечения. В настоящее время использование хирургической или медикаментозной кастрации для начального лечения прогрессирующего рака простаты рекомендуется всеми основными гайдлайнами: американской (AUA) и европейской (EAU) ассоциации урологов, американского общества клинической онкологии (ASCO) и National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [15,17,21].

Рассматривая исторические аспекты медикаментозной кастрации, необходимо отметить, что ранее для снижения уровня сывороточного тестостерона активно использовались эстрогены. Эстрогены ингибируют высвобождение рилизинг гормона гонадотропина из гипоталамуса, что приводит к супрессии выработки лютеинизирующего гормона и как следствие - к значительному уменьшению продукции тестостерона яйцками.

До внедрения в клиническую практику агонистов ЛГРГ было проведено активное изучение диэтилстильбэстрола (ДЭС) в качестве альтернативы хирургической кастрации. Однако, в двух крупных рандомизированных исследованиях, проведенных Veterans Administration Cooperative Urological Research Group (VACURG), было обнаружено, что ДЭС в дозировке 5 мг в день значительно увеличивает риск смерти от сердечных заболеваний или инсульта и не демонстрирует каких-либо преимуществ перед хирургичес-

кой орхэктомией в плане общей выживаемости [3,4].

Общая эффективность андрогенной депривационной терапии наглядно представлена в нескольких исследованиях. Медиана общей выживаемости в них не превышала 30-36 месяцев, а среди пациентов с кастрационной резистентностью - 18 месяцев [22,30].

Наиболее полные и современные данные, касающиеся данного вопроса, были получены в работе STAMPEDE, в частности, в ее контрольной группе [13]. Эта работа была начата в 2005 году и включает более 8000 пациентов, разделенных на группу только АДТ (хирургическая или медикаментозная кастрация) и множество экспериментальных групп, отличающихся видом системной терапии. В контрольную группу вошли 917 больных, получавших только АДТ на протяжении среднего периода наблюдения 20 месяцев. Медиана выживаемости без недостаточности терапии (ВБН) составляла 11,2 месяца, а общей выживаемости (ОВ) - 42,1 месяца. Уровень двухлетней выживаемости без недостаточности терапии был 29%, а общей выживаемости - 72%. Унивариантные модели продемонстрировали влияние на выживаемость таких прогностических факторов, как первичная стадия опухоли, сумма баллов по шкале Глисона, возраст и общее состояние по шкале ВОЗ. Присутствие костных метастазов сопровождалось более низкой 2-летней общей выживаемостью у мужчин с мягкоткаными метастазами. Мультивариантный анализ показал, что присутствие костных метастазов у пациентов с мягкоткаными метастазами, плохое общее состояние, высокий балл по шкале Глисона и молодой возраст определенно ассоциируются с ухудшением параметров ВБН и ОВ. Стадия первичной опухоли и высокий уровень ПСА перед началом АДТ негативно влияли на выживаемость без недостаточности терапии, но не на общую выживаемость. Надир ПСА через 6 месяцев являлся важным прогностическим ориентиром для пациентов, которые все еще отвечали на терапию.

*Интермиттирующая АДТ.* Учитывая, что период наступления гормональной резистентности в среднем не превышает одного года (11,2 месяца; от 5,1 до 28,8 месяцев) была предложена концепция интермиттирующей АДТ (иАДТ). Она основывается на гипотезе, что прерывистый режим приема препаратов может отсрочить развитие кастрационной резистентности по сравнению с постоянным использованием АДТ. Еще одним преимуществом интермиттирующей АДТ можно считать меньшую токсичность терапии, лучшее качество жизни и меньшую стоимость лечения.

Эффективность интермиттирующей АДТ в сравнении с постоянной АДТ у мужчин с метастатическим раком простаты была изучена в нескольких исследованиях, но только в два из них входили пациенты с единичными метастазами и

в качестве конечной точки использовалась общая выживаемость. Одна из этих работ включала небольшое количество больных ( $n=173$ ), тогда как в трайле SWOG 9346 рандомизировано более, чем 1500 пациентов, у которых было выявлено снижение ПСА после начальной АДТ [5,20]. Результаты последней работы были недостаточно определенными, чтобы продемонстрировать не меньшую эффективность иАДТ по сравнению с постоянной АДТ (hazard ratio для смерти 1,1; доверительный интервал 0,99-1,23). Медиана общей выживаемости была большей в группе постоянной АДТ (5,8 по сравнению с 5,1 лет), чем в группе иАДТ. Эти находки не поддерживают теорию более позднего наступления кастрационной резистентности у пациентов с иАДТ.

В недавнем системном обзоре Niraula et al. были суммированы результаты 9 исследований, объединявших 5508 пациентов [24]. Этот обзор включал мужчин с различными стадиями опухоли, а также пациентов с повышением ПСА после локального лечения рака. В него входили трайлы, использовавшие различные конечные точки. Авторы заключили, что имеются объективные основания для рекомендации использования интермиттирующей АДТ (HR для общей выживаемости 1,02).

Однако, метаанализ литературы не может заменить данных, полученных в больших проспективных исследованиях. Поэтому значение иАДТ у мужчин с метастатическим кастрационно-наивным раком простаты в настоящее время все еще остается спорным. Считается, что данный режим андрогенной блокады допустимо использовать у пациентов с адекватным уменьшением уровня ПСА (снижение уровня ПСА ниже 4 нг/мл через 6 месяцев АДТ). Однако, в рекомендациях St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015 указывается, что 71% экспертов рекомендуют интермиттирующую АДТ только для отдельных, хорошо отобранных пациентов [9].

*Максимальная андрогенная блокада.* В связи с тем, что резидуальная продукция андрогенов надпочечниками может стимулировать рост клеток рака простаты, были предприняты попытки улучшить результаты АДТ за счет комбинированной или максимальной андрогенной блокады. При этом используется комбинация АДТ и антиандрогенов, таких как флутамид или бикалутамид. Несколько исследований III фазы изучали эффективность первичной МАБ. В основном сравнение проводилось с поздним добавлением антагонистов андрогенных рецепторов к АДТ. Но, необходимо учитывать, что в большинстве этих трайлов не использовался бикалутамид.

Три отдельных метаанализа, которые основывались на результатах этих работ, продемонстрировали 3%-5% улучшение общей выживаемости у пациентов с МАБ по сравнению с одной

АДТ [6,23, 26]. Эти различия были статистически достоверны при исключении из анализа пациентов, получавших стероидные антиандрогены, в частности, ципротерона ацетат. В одном из исследований, которое проводилось в Японии и тестировало эффективность МАБ с бикалутамидом, были получены наиболее позитивные результаты [2]. В связи с этим считается, что азиатские пациенты возможно имеют большие преимущества от применения данной комбинации, чем другие больные.

Эксперты APCCC 2015 существенно расходятся во мнении о необходимости использования МАБ [9]. Половина из них не рекомендуют МАБ, тогда как 35% высказались за применение этого вида лечения у отдельных, хорошо отобранных пациентов и только 15% панели экспертов рекомендуют ее для большинства пациентов. Данные об эффективности МАБ, которая использует новые, более активные ингибиторы андрогенных рецепторов, еще не доступны.

*Андрогенная депривационная терапия в сочетании с химиотерапией.* Проблема возникновения гормональной резистентности рака простаты привела к необходимости поиска новых лечебных подходов к данной форме заболевания. Одним из вариантов решения этой проблемы явилось раннее назначение цитостатической терапии в дополнение к андрогенной депривационной терапии.

Сравнение эффективности только АДТ и АДТ в сочетании с приемом доцетаксела было проведено в двух рандомизированных исследованиях [11,28,30]. При этом в обоих работах отмечено улучшение выживаемости, свободной от прогрессии, хотя в отношении общей выживаемости их результаты значительно отличались. Во французском исследовании GETUG-AFU-15 ( $n=385$ ) не было продемонстрировано преимуществ комбинации АДТ и химиотерапии в плане общей выживаемости, тогда как в работе ESOE E3805 (CHAARTED) ( $n=790$ ), проведенной в США, эти преимущества были зафиксированы и имели статистическую достоверность.

Представленные различия результатов этих исследований возможно связаны с размерами выборок, низким процентом пациентов с высоким объемом опухоли в работе GETUG-15 (47% по отношению к 65%), использованием разных лечебных схем и географическими различиями.

Недавно, на конгрессе Американского общества клинической онкологии (ASCO) были продемонстрированы результаты исследования STAMPEDE, одним из компонентов которого является изучение эффективности АДТ в сочетании с терапией доцетакселом у мужчин с кастрационно-чувствительным раком [14]. В работу вошли 1184 пациента с метастатическим раком или с опухолями, имеющими высокий риск прогрессии. Отдаленные метастазы имелись у 61% больных, лимфатические метастазы - у 15%. Общая выживаемость была значительно выше в

группе комбiнацiї АДТ i доцетаксела. Сходнiе переваження отмiчалися i при аналізiе виживаемоcтi без недостаточности терапiї.

Тем не менше, для оцiнки ролi хiмiогормональної терапiї необхідно дальнiше вивчення пацiєнтiв, вошедших в цi роботи, включаючи наблюдення на протязеннi довгочасних термiнiв, а також застосування других хiмiотерапевтичних препаратiв. Значення цього агресивного початкового пiдходу потребує подробного вивчення.

**Заключеннє**

Андрогенна депривацiйна терапiя, знижуюча рiвень сывороточного тестостерона до кастрацiонних значення, являється iнтегральною часткою початкового лiчення мужчин з кастрацiонно-чутливим метастатичним раком простати.

Ефективнiсть комбiнацiї андрогенної депривацiйної терапiї i хiмiотерапiї доцетакселом була продемонстрована в трьох вивченнях, показавших значительне покращення параметрiв свободної рiвнiща прогресiї i загальної виживаемоcтi.

**Лiтература**

1. 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 (4). - P. 362-371.
2. Akaza H. Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: long-term follow-up of a phase double-blind, randomized study for survival / H. Akaza, S. Hinotsu, M. Usami [et al.] // *Cancer.* - 2009. - Vol. 115. - P. 3437-3445.
3. Byar D.P. Proceedings: The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group's studies of cancer of the prostate / D.P. Byar // *Cancer.* - 1973. - Vol. 32. - P.1126.
4. Byar D.P. Hormone therapy for prostate cancer: results of the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group studies / D.P. Byar, D.K. Corle. - NCI Monogr, 1988. - 165 p.
5. Calais da Silva F.M. Locally advanced and metastatic prostate cancer treated with intermittent androgen monotherapy or maximal androgen blockade: results from a randomised phase 3 study by the South European Urological Group / F.M. Calais da Silva, F. Gonçalves [et al.] // *Eur. Urol.* - 2014. - Vol. 66. - P. 232.
6. Caubet J.F. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: a meta-analysis of published randomized controlled trials using nonsteroidal antiandrogens / J.F. Caubet, T.D. Tosteson, E.W. Dong [et al.] // *Urology.* - 1997. - Vol. 49. - P. 71-78.
7. Center M.M. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates / M.M. Center, A. Jemal, J. Lortet-Tieulent [et al.] // *Eur. Urol.* - 2012. - Vol. 61(6). - P. 1079-1092.
8. Cullen J. The burden of prostate cancer in Asian nations / J. Cullen, S. Elsamanoudi, S.A. Brassell [et al.] // *J. Carcinog.* - 2012. - Vol. 11. - P. 7.
9. Gillessen S. Management of patients with advanced prostate cancer: recommendations of the St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015 / S. Gillessen, A. Omlin, G. Attard [et al.] // *Annals of Oncology.* - 2015. - Vol. 26. - P. 1589-1604.
10. Gravis G. 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.
11. Gravis G. 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.
12. James N.D. Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the "Docetaxel Era": Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019) / N.D. James, M.R. Spears, N.W. Clarke [et al.] // *Eur. Urol.* - 2015. - Vol. 67. - P. 1028-1038.
13. James N.D. 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.

14. Heidenreich A. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer / A. Heidenreich, P.J. Bastian, J. Bellmunt [et al.] // *Eur. Urol.* - 2014. - Vol. 65. - P. 467.
15. Hellerstedt B.A. The current state of hormonal therapy for prostate cancer / B.A. Hellerstedt, K.J. Pienta // *CA Cancer J. Clin.* - 2002. - Vol. 52. - P. 154-179.
16. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp) (Accessed on July 06, 2012).
17. Huggins C. Studies on prostatic cancer: I. The effects of castration, of estrogen, and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate / C. Huggins, C.V. Hodges // *Cancer Res.* - 1941. - Vol. 1. - P. 293.
18. Huggins C. Studies on prostatic cancer: II. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland / C. Huggins, J. Stevens, C.V. Hodges // *Arch. Surg.* - 1941. - Vol. 43. - P. 209.
19. Hussain M. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer / M. Hussain, C.M. Tangen, D.L. Berry [et al.] // *N. Engl. J. Med.* - 2013. - Vol. 368. - P. 13-14.
20. Loblaw D.A. Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline / D.A. Loblaw, K.S. Virgo, R. Nam [et al.] // *J. Clin. Oncol.* - 2007. - Vol. 25. - P.1596.
21. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of 22 randomised trials with 3283 deaths in 5710 patients. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group // *Lancet.* - 1995. - Vol. 346. - P. 265-269.
22. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group // *Lancet.* - 2000. - Vol. 355. - P. 1491-1498.
23. Niraula S. Treatment of prostate cancer with intermittent versus continuous androgen deprivation: a systematic review of randomized trials / S. Niraula, L.W. Le, I.F. Tannock // *J. Clin. Oncol.* - 2013. - Vol. 31. - P. 2029-2036.
24. Patrikidou A. Who dies from prostate cancer? / A. Patrikidou, Y. Lortet, J.-C. Eymard [et al.] // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* - 2014. - Vol. 17 (4). - P. 348-352.
25. Samson D.J. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma / D.J. Samson, J. Seidenfeld, B. Schmitt [et al.] // *Cancer.* - 2002. - Vol. 95. - P. 361-376.
26. Siegel R.L. Cancer statistics, 2015 / R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal // *CA Cancer J. Clin.* - 2015. - Vol. 65. - P. 5-29.
27. Sweeney C. Chemohormonal therapy versus hormonal therapy for hormone naïve newly metastatic prostate cancer: ECOG-led randomized trial / C. Sweeney, M.A. Carducci, M.A. Eisenberger [et al.] // *Ann. Oncol.* - 2014. - Suppl 4: Abstr 7560.
28. Sweeney Ch.J. 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.
29. Tangen C.M. Improved overall survival trends of men with newly diagnosed M1 prostate cancer: a SWOG phase III trial experience (S8494, S8894 and S9346) / C.M. Tangen, M.H. Hussain, C.S. Higano [et al.] // *J. Urol.* - 2012. - Vol. 188. - P. 1164-1169.
30. Wu J.N. No improvement noted in overall or causespecific survival for men presenting with metastatic prostate cancer over a 20-year period / J.N. Wu, K.M. Fish, C.P. Evans [et al.] // *Cancer.* - 2013. - Vol. 120 (6). - P. 818-823.

**References**

1. 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 (4). - P. 362-371.
2. Akaza H. Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: long-term follow-up of a phase double-blind, randomized study for survival / H. Akaza, S. Hinotsu, M. Usami [et al.] // *Cancer.* - 2009. - Vol. 115. - P. 3437-3445.
3. Byar D.P. Proceedings: The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group's studies of cancer of the prostate / D.P. Byar // *Cancer.* - 1973. - Vol. 32. - P.1126.
4. Byar D.P. Hormone therapy for prostate cancer: results of the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group studies / D.P. Byar, D.K. Corle. - NCI Monogr, 1988. - 165 p.
5. Calais da Silva F.M. Locally advanced and metastatic prostate cancer treated with intermittent androgen monotherapy or maximal androgen blockade: results from a randomised phase 3 study by the South European Urological Group / F.M. Calais da Silva, F. Gonçalves [et al.] // *Eur. Urol.* - 2014. - Vol. 66. - P. 232.
6. Caubet J.F. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: a meta-analysis of published randomized controlled trials using nonsteroidal antiandrogens / J.F. Caubet, T.D. Tosteson, E.W. Dong [et al.] // *Urology.* - 1997. - Vol. 49. - P. 71-78.
7. Center M.M. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates / M.M. Center, A. Jemal, J. Lortet-Tieulent [et al.] // *Eur. Urol.* - 2012. - Vol. 61(6). - P. 1079-1092.

8. Cullen J. The burden of prostate cancer in Asian nations / J. Cullen, S. Elsamanoudi, S.A. Brassell [et al.] // *J. Carcinog.* - 2012. - Vol. 11. - P. 7.
9. Gillessen S. Management of patients with advanced prostate cancer: recommendations of the St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015 / S. Gillessen, A. Omlin, G. Attard [et al.] // *Annals of Oncology.* - 2015. - Vol. 26. - P. 1589-1604.
10. Gravis G. 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.
11. Gravis G. 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.
12. James N.D. Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the "Docetaxel Era": Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019) / N.D. James, M.R. Spears, N.W. Clarke [et al.] // *Eur. Urol.* - 2015. - Vol. 67. - P. 1028-1038.
13. James N.D. 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.
14. Heidenreich A. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer / A. Heidenreich, P.J. Bastian, J. Bellmunt [et al.] // *Eur. Urol.* - 2014. - Vol. 65. - P. 467.
15. Hellerstedt B.A. The current state of hormonal therapy for prostate cancer / B.A. Hellerstedt, K.J. Pienta // *CA Cancer J. Clin.* - 2002. - Vol. 52. - P. 154-179.
16. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp) (Accessed on July 06, 2012).
17. Huggins C. Studies on prostatic cancer: I. The effects of castration, of estrogen, and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate / C. Huggins, C.V. Hodges // *Cancer Res.* - 1941. - Vol. 1. - P. 293.
18. Huggins C. Studies on prostatic cancer: II. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland / C. Huggins, J. Stevens, C.V. Hodges // *Arch. Surg.* - 1941. - Vol. 43. - P. 209.
19. Hussain M. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer / M. Hussain, C.M. Tangen, D.L. Berry [et al.] // *N. Engl. J. Med.* - 2013. - Vol. 368. - P. 13-14.
20. Loblaw D.A. Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline / D.A. Loblaw, K.S. Virgo, R. Nam [et al.] // *J. Clin. Oncol.* - 2007. - Vol. 25. - P. 1596.
21. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of 22 randomised trials with 3283 deaths in 5710 patients. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group // *Lancet.* - 1995. - Vol. 346. - P. 265-269.
22. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group // *Lancet.* - 2000. - Vol. 355. - P. 1491-1498.
23. Niraula S. Treatment of prostate cancer with intermittent versus continuous androgen deprivation: a systematic review of randomized trials / S. Niraula, L.W. Le, I.F. Tannock // *J. Clin. Oncol.* - 2013. - Vol. 31. - P. 2029-2036.
24. Patrikidou A. Who dies from prostate cancer? / A. Patrikidou, Y. Loriot, J.-C. Eymard [et al.] // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* - 2014. - Vol. 17 (4). - P. 348-352.
25. Samson D.J. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma / D.J. Samson, J. Seidenfeld, B. Schmitt [et al.] // *Cancer.* - 2002. - Vol. 95. - P. 361-376.
26. Siegel R.L. Cancer statistics, 2015 / R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal // *CA Cancer J. Clin.* - 2015. - Vol. 65. - P. 5-29.
27. Sweeney C. Chemohormonal therapy versus hormonal therapy for hormone naïve newly metastatic prostate cancer: ECOG-led randomized trial / C. Sweeney, M.A. Carducci, M.A. Eisenberger [et al.] // *Ann. Oncol.* - 2014. - Suppl 4: Abstr 7560.
28. Sweeney Ch.J. 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.
29. Tangen C.M. Improved overall survival trends of men with newly diagnosed M1 prostate cancer: a SWOG phase III trial experience (S8494, S8894 and S9346) / C.M. Tangen, M.H. Hussain, C.S. Higano [et al.] // *J. Urol.* - 2012. - Vol. 188. - P. 1164-1169.
30. Wu J.N. No improvement noted in overall or causespecific survival for men presenting with metastatic prostate cancer over a 20-year period / J.N. Wu, K.M. Fish, C.P. Evans [et al.] // *Cancer.* - 2013. - Vol. 120 (6). - P. 818-823.

### Реферат

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ МЕТАСТАТИЧНОГО ГОРМОНАЛЬНО-ЧУТЛИВОГО РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

Дубініна Г.М.

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

В оглядовій статті представлена епідеміологія раку передміхурової залози (РПЗ). Виділено сучасні тенденції у ставленні метастатичного РПЗ. Розглядаються історичні аспекти медикаментозної кастрації. Наочно представлена в кількох дослідженнях загальна ефективність андрогенної деприваційної терапії (АДТ), а також ефективність інтермітуючої АДТ в порівнянні з постійною АДТ. Наводяться приклади поліпшення результатів АДТ за рахунок комбінованої або максимальної андрогенної блокади. Повідомляється про необхідність пошуку нових лікувальних підходів до даної форми захворювання через виникнення гормональної резистентності РПЗ. Одним з варіантів вирішення цієї проблеми стало раннє призначення цитостатичної терапії на додаток до АДТ. Ефективність комбінації АДТ та хіміотерапії доцетакселом була продемонстрована в трьох дослідженнях, які показали значне поліпшення параметрів вільної від прогресії і загальної виживаності.

### Summary

MODERN APPROACHES TO TREATMENT OF METASTATIC HORMONE-SENSITIVE PROSTATE CANCER

Dubinina A.N.

Key words: metastatic prostate cancer, androgen deprivation therapy, chemotherapy, chemo-hormonal therapy.

The review article presents the epidemiology of prostate cancer (PC) and modern trends in metastatic prostate cancer. The historical aspects of medical castrations were describes. The common efficiency of androgen deprivation therapy (ADT) substantiated in several studies, as well as the efficiency of intermittent ADT compared with constant ADT were discussed. Examples of the improved ADT results due to combined or maximum androgen blockade are provided. The importance in searching new therapeutic approaches to this form of the disease because of the emergence of hormone resistant prostate cancer is reported. One of the possible solutions of this problem is the early beginning of cytostatic therapy in addition to ADT. The efficiency of combination of ADT and docetaxel chemotherapy has been demonstrated in three studies showed a significant improvement in the parameters of progression-free and overall survival.