

[Перейти в содержание Вестника РНЦРР МЗ РФ N14.](#)

Текущий раздел: **Онкоурология**

Лечение абиратероном ацетатом пациентов с метастатическим кастрат-резистентным раком предстательной железы.

Павлов А.Ю., Гафанов Р.А., Фастовец С.В., ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава РФ, г. Москва

Полный текст статьи в PDF: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v14/papers/fastovets_v14.pdf

Адрес документа для ссылки: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v14/papers/fastovets_v14.htm

Статья опубликована 30 июня 2014 года.

Контактная информация:

Рабочий адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Профсоюзная, д. 86, ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ.

Павлов Андрей Юрьевич – д.м.н. профессор, руководитель урологического отдела

Гафанов Рустем Айратович – к.м.н., младший научный сотрудник отделения урологии

Фастовец Сергей Владимирович - к.м.н., младший научный сотрудник отделения урологии

Контактное лицо: Фастовец Сергей Владимирович, +7(495)334-70-62, E-mail: sega14@mail.ru

Резюме

Введение: метастатический кастрат-резистентный рак предстательной железы (мКРРПЖ) является наиболее сложной и тяжелой формой РПЖ. Больным с данным заболеванием ранее в лучшем случае назначалась гормонотерапия второй линии, а чаще проводилось симптоматическое лечение. Основной задачей в лечении таких больных является правильный и своевременный подбор противоопухолевого лечения. Появление новых гормональных препаратов дает пациентам с мКРРПЖ реальный шанс значительно продлить и улучшить качество жизни. К таким препаратам относится абиратерона ацетат, который селективно ингибирует фермент СYP17, блокируя синтез андрогенов на всех уровнях, тем самым снижая концентрацию андрогенов. Абиратерона ацетат представляется перспективным средством для лечения данного тяжелого контингента пациентов, и, в настоящее время, является объектом научно-исследовательских работ.

Материалы и методы: всего в наблюдении участвовало 17 пациентов раком предстательной железы T1-4N0-1M1 с метастазами в кости скелета и регионарные лимфатические узлы, получающими абиратерона ацетат. Проводилась оценка качества жизни пациентов на фоне лечения абиратероном

ацетатом, динамика болевого синдрома, уровень общего сывороточного ПСА и тестостерона, а также побочные реакции и профиль токсичности.

Результаты исследования: группа препаратов ингибиторов синтеза тестостерона позволяют добиться кастрационного уровня тестостерона. Абиратерона ацетат является препаратом выбора в качестве первой линии терапии у пациентов с мКРПДЖ. Абиратерона ацетат показан пациентам с мКРПДЖ, которые ранее получали химиотерапию в качестве первой линии, и у них отмечена химиорезистентность. Обязательным условием проведения лечения абиратероном, является параллельная кастрационная терапия (агонисты или антагонисты ЛГРГ у пациентов, не подвергнутых двусторонней орхиэктомии).

Ключевые слова: рак предстательной железы, ПСА, тестостерон, абиратерона ацетат, гормональная терапия.

Abiraterone acetate treatment of patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer.

A. Pavlov, R. Gafanov, S. S. Fastovec.

Federal State Budget Establishment Russian Scientific Center of Roentgen Radiology (RSCRR) of Ministry of Health and Social Development of Russian Federation, Moscow

Contact: Sergey Fastovets, +7(495)334-70-62, E-mail: sega14@mail.ru

Summary

Introduction: metastatic castrate-resistant prostate cancer is the most complex and serious kind of prostate cancer. Such patients usually receive second-line hormonal therapy sometimes, but usually symptomatic treatment is carried out. Abiraterone acetate, the new hormonal drug, selectively inhibits the enzyme CYP17, thus blocking the synthesis of androgens on all levels, thereby reducing the concentration of androgens.

Materials and methods: 17 patients with prostate cancer T1-4N0-1M1 with bone metastases and skeletal regional lymph nodes received abiraterone acetate. We assessed the quality of life of the patients, changes of their level of pain, total serum PSA and testosterone, as well as adverse reactions and toxicity profile.

Results: The testosterone synthesis inhibitors achieve castrate levels of testosterone. Abiraterone acetate is the drug of choice as first-line therapy in patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer. Abiraterone acetate is also indicated for patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer, who have resistance to the first-line chemotherapy. Abiraterone should be obligatory accompanied by castration therapy (LHRH agonists or antagonists in patients not undergoing bilateral orchiectomy).

Keywords: prostate cancer, PSA, testosterone, abiraterone acetate, hormonal therapy.

Оглавление:

Введение

Материалы и методы

Результаты исследований

Заключение

Список литературы

Введение

Метастатический кастрат-резистентный рак предстательной железы (мКРРПЖ) является наиболее сложным и тяжелым состоянием не только в онкоурологии, но и в онкологии вообще. Известно, что 10-15 лет назад, пациенты с неэффективной андрогенной абляцией не получали никакой противоопухолевой терапии. Больным назначалось в лучшем случае гормонотерапия второй линии, которая была малоэффективна, а обычно проводилось симптоматическое лечение. В настоящее время спектр лекарственных препаратов широк. Появились современные высокоэффективные цитостатики, вакцины, иммунопрепараты, ингибиторы синтеза андрогенов. Некоторые медикаменты из перечисленных групп уже широко вошли в лечебную практику, часть препаратов используются только в клинических исследованиях. Известно, что при наступлении кастрат-резистентной фазы рака простаты с метастатическим процессом, длительность жизни измеряется месяцами и очень редко годами, и то, только в случаях правильного подбора схемы лечения. Таким образом, можно сказать, что основной задачей в лечении больных с мКРРПЖ является правильный и своевременный подбор противоопухолевого лечения. В настоящее время нет общепринятых лабораторных тестов, которые позволили хотя бы ориентировочно назначить тот или иной вид лечения. Мы ориентируемся на гистологическое строение, степень дифференцировки опухоли, инициальный уровень простатспецифического антигена (ПСА) и скорость его удвоения, степень поражения костного скелета при остеосцинтиграфии (ОСГ), длительность гормонотерапии. Обобщая полученные данные, мы назначаем тот или иной препарат, можно сказать вслепую, надеясь на успех в лечении. Конечно, мы надеемся, что в будущем в арсенале врачей будут другие маркеры и объективные показатели, которые позволят назначить единственно правильное лечение.

Кастрат-резистентный (резистентный к кастрационным уровням андрогенов), но гормон-чувствительный РПЖ – процесс, рефрактерный к кастрационной терапии, но чувствительный к гормональной терапии второй линии (отмена антиандрогенов, эстрогены, кетоконазол).

Гормонорезистентный (гормонорефрактерный) РПЖ процесс, не зависящий от гормонов и резистентный к любым вариантам гормонотерапии. Известно, что при наступлении гормонорефрактерной формы заболевания назначение каких-либо препаратов в монотерапии, нацеленных на снижение активности или синтеза тестостерона в качестве основного лечения, бесперспективно и нецелесообразно. В этом случае могут быть назначены агонисты или антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ЛГРГ) для медикаментозной кастрации в дополнение к основному лечению (химиотерапия, иммунотерапия, вакцины и др.). Таким образом, сопутствующая кастрационная терапия должна быть продолжена всем пациентам, независимо от проводимого основного лечения. Что касается уровня сывороточного тестостерона, то значения данного показателя должны находиться ниже 20 нг/дл. Это основное условия для оценки эффективности проводимого лечения, так как повышение тестостерона выше указанного уровня может спровоцировать активность гормон-чувствительных опухолевых клеток и прогрессию рака простаты. В такой ситуации будет сложно дифференцировать, какой из пулов клеток вызывает активность опухолевого процесса.

Известно, что тестостерон вырабатывается за счет метаболизма являющихся его предшественниками андрогенов под воздействием фермента CYP17. Фермент CYP17 отвечает за превращение стероидных предшественников в соответствующие андрогены, как в яичках, так и в надпочечниках (Fizazi et al., 2012). Тестостерон, который является C19-андрогеном, далее превращается в 5 α -дигидротестостерон, обладающий большей андрогенной активностью, под воздействием 5 α -редуктазы в предстательной железе. Как тестостерон, так и 5 α -дигидротестостерон стимулируют рост предстательной железы. Стандартные методы андроген-депривационной терапии, в частности, двусторонняя орхиэктомия и применение аналогов ЛГРГ, приводят к остановке выработки андрогенов в яичках, не обладая эффектом в отношении выработки андрогенов в надпочечниках. У пациентов раком предстательной железы, которым выполнена кастрация, сохраняется приблизительно 10% от исходного уровня тестостерона в кровотоке, вследствие превращения вырабатываемых в надпочечниках стероидов в тестостерон (Fizazi et al., 2011). Кроме того, в ткани рака предстательной железы при рецидивировании после кастрации также сохраняются андрогены (включая тестостерон, 5 α -дигидротестостерон, дегидроэпиандростерона сульфат и андростендион) (Goyal, Antonarakis, 2012). Более того, у пациентов с метастатическим раком предстательной железы с высокими значениями показателей по шкале Глисона, выявлены высокие уровни информационной РНК соответствующей CYP17. Это позволяет предполагать наличие

остаточных уровней фермента CYP17 в процессе аутокринного синтеза, что и может способствовать поддержанию высоких уровней андрогенов в опухолях предстательной железы (Gregory et al., 2011). Наконец, в клетках опухоли предстательной железы происходит амплификация андрогенных рецепторов, для активации которых достаточно весьма низких уровней андрогенов (Goshman et al., 1999). В результате этого сохраняющаяся выработка андрогенов в надпочечниках является источником необходимого количества андрогенов для предстательной железы, тем самым, способствуя дальнейшему прогрессированию заболевания (Hellerstedt, Pienta, 2009). При развитии мКРПЖ ключевую роль играют андрогены. Особенно важно то, что при развитии кастрационной резистентности клетка теряет зависимость от своего микроокружения и получает практически наркотическую зависимость от андрогенов, которые, благодаря высокой концентрации фермента CYP17 в самой клетке, начинает синтезировать сама. Стандартная кастрационная терапия ингибирует синтез андрогенов яичками, стероидные и нестероидные антиандрогены блокируют действие надпочечниковых андрогенов. Но на андрогены, которые синтезирует сама опухолевая клетка, мы ранее повлиять не могли. Абиратерона ацетат и абиратерон селективно ингибируют фермент CYP17, тем самым блокируют синтез андрогенов на всех уровнях – в яичках, надпочечниках и в самой опухолевой клетке, снижая концентрацию андрогенов до неопределяемых значений (Fizazi et al., 2014).

Анализ литературных данных позволил найти информацию о большом количестве многоцентровых клинических исследований, в которых изучалась эффективность абиратерона ацетата при мКРПЖ. Эти исследования можно условно разбить на две группы: первая – это исследования абиратерона ацетата в качестве монотерапии, вторая группа исследований – это изучение различных комбинаций абиратерона ацетата с другими противоопухолевыми агентами (химиопрепараты, альфа-излучатели, ингибиторы рецепторов андрогена и др.). Такими образом, можно сказать, что абиратерона ацетат занимает значительное место в лечении тяжелого контингента пациентов с мКРПЖ, востребован и является объектом научно-исследовательских работ. Исследование COU-AA-301 (рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование III фазы по оценке терапии абиратероном ацетатом у пациентов с метастатическим резистентным к кастрации раком предстательной железы после неэффективности химиотерапии таксанами) было проведено в 13 странах мира с участием 147 центров. В исследование было включено 1195 пациентов с прогрессирующим мКРПЖ получавших хотя бы 1 или 2 линии химиотерапии, одна из которых включала доцетаксел. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 в следующие группы: 1-

получающие ежедневно 4 таблетки по 250 мг абиратерона ацетата однократно + преднизон 5мг x 2 раза перорально; 2 - получающие ежедневно плацебо однократно + преднизон 5мг x 2 раза перорально (Labrie *et al.*, 2013). Терапия продолжалась до прогрессии. Конечной точкой исследования являлась медиана общей выживаемости (МОВ). Также оценивались медиана время до радиологической прогрессии (МВРП), медиана времени до ПСА-прогрессирования (МВПП) и общеклинический эффект (ОКФ). МОВ была выше в группе абиратерона ацетата с преднизоном, чем в группе плацебо с преднизоном (15.8 против 11.2 мес.; $p < 0,001$), МВПП 5.6 против 3.6 мес.; $p < 0,0001$), МВРП (8.5 против 6.6 мес.; $p < 0,0001$). Также дополнительно 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), снижения степени и продолжительности выраженности болевого синдрома, снижения риска развития скелетных осложнений.

Пациенты в целом удовлетворительно переносили лечение. Самыми частыми нежелательными явлениями являлись: задержка жидкости (30.5%), гипокалиемия (17.1%), нарушение функции печени (10.4%), периферические отёки (9%), гипертензия (9.7%) и сердечные осложнения (13.3%). Все остальные нежелательные явления были отмечены гораздо реже (Таблица 1) (Mohler *et al.*, 2004).

Таблица 1. Данные по нежелательным явлениям (исследование COU-AA-301)

Осложнения (%)	Абиратерона ацетат (n = 797)		Контроль (n=398)	
	Все степени	Степени 3/4	Все степени	Степени 3/4
Задержка жидкости	30.5	2.3	22.3	1.0
Гипокалиемия	17.1	3.8	8.4	0.8
Нарушение функции печени	10.4	3.5	8.1	3.0
Гипертензия	9.7	1.3	7.9	0.3
Сердечные	13.3	4.1	10.4	2.3

Исследование COU-AA-302: «Абиратерона ацетат в лечении больных мКРРПЖ сразу после регистрации кастрационной резистентности» также показало преимущество блокаторов

синтеза тестостерона. В исследование было включено 1088 пациентов с прогрессией на фоне кастрации, бессимптомные или малосимптомные, с метастазами, которые ранее не получали химиотерапию. Первичной целью исследования было определение выживаемости без радиологического прогрессирования, общей выживаемости, вторичной целью - время до опиатов, до назначения химиотерапии, до снижения общего статуса и роста ПСА (Mezynski *et al.*, 2012; Parker *et al.*, 2012). В таблице 3 представлены основные последние результаты исследования COU-AA-302. МОВ была выше в группе абиратерона ацетата с преднизоном, чем в группе плацебо с преднизоном (3.3 против 30.1 мес.; $p < 0,0151$), МВРП (16.5 против 8.2 мес.; $p < 0,0001$), МВРП (11.1 против 5.6 мес.; $p < 0,0001$). Достаточно важной является информация о том, что приём абиратерона ацетата позволяет сместить время начала химиотерапии (ВНХ). Как и в исследовании COU-AA-301, профиль токсичности был вполне сопоставим, а нежелательные явления 3-4 степени встречались не более чем в 6% случаях (Pleana *et al.*, 2012).

Полученные данные этих двух крупных многоцентровых исследований позволяют нам с оптимизмом смотреть на терапию абиратероном ацетатом у пациентов, как с первичным, так и с метастатическим мКРРПЖ после химиотерапии. Stigliano с соавторами определили ориентиры для назначения абиратерона ацетата в качестве первой линии терапии при регистрации кастрационной резистентности. Так, по мнению авторов, абиратерона ацетат необходимо назначать пациентам, у которых был отмечен ответ на гормонотерапию длительностью более 16 месяцев, при периоде удвоения ПСА более 6 месяцев и пациентам с минимальной симптоматикой. В случае выраженной симптоматики, гормонотерапии менее 16 месяцев и при удвоении ПСА менее чем за 6 месяцев, целесообразно проведение химиотерапии (Stigliano *et al.* 2012).

6 апреля 2012 года препарат Зитига был зарегистрирован в России с показанием для лечения в комбинации с преднизолоном мКРРПЖ у пациентов с прогрессированием заболевания во время или после химиотерапии, включающей доцетаксел. 23 мая 2013 года Министерство здравоохранения Российской Федерации одобрило к применению новое расширенное показание к применению лекарственного средства Зитига (абиратерон). В новой редакции Инструкции по медицинскому применению лекарственного средства препарат Зитига в комбинации с преднизолоном предназначен для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы.

Материалы и методы

В ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» с мая 2012 года проводится наблюдательное исследование за пациентами с мКРРПЖ, получающими абиратерона ацетат. Так как исследование было краткосрочное, мы не отслеживали длительность безрецидивного периода и общую выживаемость. Проводилась оценка качества жизни пациентов на фоне лечения абиратероном ацетат, динамики болевого синдрома, уровня общего сывороточного ПСА и тестостерона, а также побочных реакций и профиля токсичности. Всего в наблюдении участвовало 17 пациентов раком предстательной железы T1-4N0-1M1 с метастазами в кости скелета и регионарные лимфатические узлы. Пациенты с метастазами в паренхиматозные органы и отдалённые лимфатические узлы не принимали участие в исследовании. Средний возраст пациентов составил 67.8 года (диапазон 48 – 72 года).

Распределение больных по международной классификации TNM по уровню инициального сывороточного ПСА и степени дифференцировки опухоли по шкале Глисона представлено в таблицах 2, 3 и 4, соответственно.

Таблица 2. Распределение больных по стадиям TNM

Стадии	T1N ₀₋₁ M1	T2N ₀₋₁ M1	T3N ₀₋₁ M1	T4N ₀₋₁ M1
Количество пациентов	2	6	6	3
%	12	35	35	18

Таблица 3. Распределение больных по уровню инициального сывороточного ПСА

Уровень инициального ПСА	<100 нг/мл	100-500 нг/мл	> 500 нг/мл
Количество пациентов	4	6	7
%	24	35	41

Таблица 4. Распределение больных по шкале Глисона

Уровень Глисона	5-6	7-8	9-10
Количество пациентов	10	5	2
%	59	29	12

На момент начала исследования наблюдаемые пациенты ранее получали гормонотерапию в различных режимах, причём 9 из них получали химиотерапию таксановыми препаратами в качестве первой линии лечения мКРРПЖ. Пациентам проводилась гормонотерапия в монорежиме аналогами ЛГРГ или максимальная андрогенная блокада в постоянном, либо интермиттирующем режимах. Четверым пациентам ранее была выполнена хирургическая кастрация, 13 пациентов получали кастрационную терапию аналогами ЛГРГ. Основными критериями оценки проводимой гормонотерапии служили колебания уровня ПСА и кастрационный уровень тестостерона сыворотки крови. В таблице 5 представлены временные сроки проводимой гормональной терапии у пациентов до наступления кастрат-устойчивости.

Таблица 5. Распределение больных по длительности предшествующей гормонотерапии

Длительность предшествующей ГТ	До 16 месяцев	16-24 месяцев	Более 24 месяцев
Количество пациентов	4	8	5
%	24	47	29

Все пациенты, которые были включены в наблюдение, получали перорально абиратерона ацетат в ежедневной дозе 1000 мг в комбинации с преднизолоном по 5 или 10 мг в сутки. Пациентам, которым ранее не выполнена хирургическая кастрация, проводилась кастрационная терапия аналогами ЛГРГ. Всего пациенты получили от 4 до 13 циклов лечения по схеме абиратерона ацетат + преднизолон (АП). В таблице 6 представлено распределение пациентов по количеству циклов проведенного лечения.

Таблица 6. Распределение больных по количеству циклов АП

Количество циклов АП	4-5	6-8	9-11	12-13
Количество пациентов	10	4	2	1
%	59	24	12	6

Результаты исследований

Как отмечалось ранее, под нашим наблюдением находилось 17 пациентов, которым проводилось лечения по схеме АП. Важнейшим условием проводимого лечения являлся минимально низкий уровень сывороточного тестостерона, который должен был составлять менее 20 нг/дл. Этот значимый параметр в нашем наблюдении соблюден у всех пациентов. Несмотря на то, что наши пациенты получили разное количество циклов лечения, мы попытались проанализировать полученные результаты и сформулировать некоторые выводы. Нами было оценено качество жизни пациентов, болевой синдром, уровень общего ПСА и нежелательные эффекты от проводимого лечения. При анализе общего статуса пациентов по шкале ECOG мы отметили рост данного показателя на 24%, уровень болевого синдрома снизился на 22%, уровень сывороточного ПСА также смещался в позитивную сторону (таблица 7). Уровень ПСА не всегда коррелировал с улучшением качества жизни и уменьшением болевого синдрома. То есть, уровень ПСА не всегда истинно сигнализирует о неэффективности лечения, и при росте маркера необходимо ориентироваться и на другие критерии (качество жизни, боль, радиологическая прогрессия).

Таблица 7. Оценка эффективности проводимого лечения по схеме АП

Параметры оценки	Качество жизни по шкале ECOG		Оценка боли		Уровень ПСА (нг/мл)	
	до начала лечения	в конце лечения	до начала лечения	в конце лечения	до начала лечения	в конце лечения
Среднее значение	1,7	1,3	2,3	1,8	386,3	259,4
Изменение в %	24		22		33	

Наше исследование также доказало безопасность применения абиратерона ацетата. Не было выявлено серьезных нежелательных явлений и побочных реакций. Ни один из пациентов не прекратил приём исследуемого препарата из-за негативных влияний лекарства. Результаты, полученные в настоящем наблюдении, существенно не отличаются от данных из других литературных источников и представлены в Таблице 8.

Таблица 8. Нежелательные явления в процессе лечения по схеме АП

Нежелательные явления (НЯ)	Степень 1-2	Степень 3-4	Общее количество	%
Гипертензия	3	0	3	18
Задержка жидкости	2	1	3	18
Гипокалиемиа	2	0	2	12
Сердечные нарушения	1	0	1	6
Нарушение функции печени	1	0	1	6
Общее количество	9	1	10	59

Заключение

Важнейшим критерием эффективности лечения при мКРРПЖ служит максимально низкий уровень общего тестостерона крови, так как андрогены играют ключевую роль в развитии резистентности. Препараты ингибиторов синтеза тестостерона позволяют добиться кастрационного уровня тестостерона. Абиратерона ацетат является препаратом выбора в качестве первой линии терапии у пациентов с мКРРПЖ, которые ранее отвечали на первичную гормонотерапию в течение не менее 16 месяцев. Абиратерона ацетат показан пациентам с мКРРПЖ, которые ранее получали химиотерапию в качестве первой линии, и у них была отмечена химиорезистентность. Обязательным условием проведения лечения абиратероном является параллельная кастрационная терапия (агонисты или антагонисты ЛГРГ у пациентов, не подвергнутых двусторонней орхиэктомии). Абиратерона ацетат хорошо переносится, не вызывает серьезных нежелательных явлений и может быть назначен тяжёлым и ослабленным пациентам.

Список литературы

1. *Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al.* 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. V. 13. P. 983-992.

2. *Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al.* Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study // *Lancet* 2011. 377. P. 813-822.
3. *Goyal J, Antonarakis ES.* Bone-targeting radiopharmaceuticals for the treatment of prostate cancer with bone metastases // *Cancer letters* 2012. V. 323. P. 135-146.
4. *Gregory CW, Hamil KG, Kim D, et al.* Androgen receptor expression in androgen independent prostate cancer is associated with increased expression of androgen regulated genes // *Cancer Res.* 1998. V. 58. P. 5718–5724.
5. *Goshman L, Fish J, and Roller K.* Clinically significant cytochrome P450 drug interactions // *J Pharm Soc Wis* 1999. P. 23-38.
6. *Hellerstedt B, Pienta KJ.* Prostate cancer and the geriatric patient // In: *Principles of Geriatric Medicine and Gerontology*, 5th edition. New York:McGraw-Hill. 2003
7. *Fizazi K, Flaig TW, Ohlmann C-H., et al.* Does Gleason Score Predict Efficacy of Abiraterone Acetate Therapy in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer? An Analysis of Abiraterone Acetate Phase 3 Trials // Poster presented at the 2014 Genitourinary Cancers Symposium (ASCO GU). January 30 - February 1, 2014, San Francisco, CA.
8. *Labrie F, Cusan L, Gomez JL, Belanger A & Candas.* Long-term combined androgen blockade alone for localized prostate cancer // *Molecular Urology* 1999. V. 3. P. 217-226.
9. *Mohler JL, Gregory CW, Ford OH, Kim D, et al.* The androgen axis in recurrent prostate cancer // *Clin Cancer Res* 2004. V.10. P. 440–448.
10. *Mezynski J, Pezaro C, Bianchini D, et al.* Antitumour activity of docetaxel following treatment with the CYP17A1 inhibitor abiraterone: clinical evidence for cross-resistance // *Ann Oncol* 2012. V. 23. P. 2943-2947
11. *Parker P, Nilsson S, Heinrich D, et al.* Updated analysis of the phase III, double-blind, randomized, multinational study of radium-223 chloride in castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients with bone metastases (ALSYMPCA) // 2012 ASCO Annual Meeting; Chicago, IL. June 1-5, 2012; Abstract. LBA4512.
12. *Ryan CJ, Smith MR, De Bono JS, et al.* Interim analysis (IA) results of COU-AA-302, a randomized, phase III study of abiraterone acetate (AA) in chemotherapy-naive patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) // 2012 ASCO Annual Meeting; Chicago, IL. June 1-5, 2012; Abstract LBA4518. *Am Soc Clin Oncol* 2012. V. 30. P. 517-518.
13. *Ileana E, Lortol Y, Albiges L, et al.* Abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and MDV3100 // 2012 ASCO Annual Meeting; Chicago,

IL. June 1-5, 2012; Abstract LBA4554. *Stigliano A, Gandini O, Cerquetti L, et al.* Increased metastatic lymph node 64 and CYP17 expression are associated with high stage prostate cancer // Journal of Endocrinology 2007. V. 194. P. 55–61.

ISSN 1999-7264

© Вестник РНЦРР Минздрава России

© Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава России