



УДК 616.65-006.6-07-08-084

ОЦЕНКА СОВРЕМЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ЛЕЧЕНИЯ ГОРМОНОРЕФРАКТЕРНОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ПО ДАННЫМ МИРОВОЙ ПРАКТИКИ)

Р.И. ЯГУДИНА
Л.К. КОГОН

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава РФ, г. Москва

e-mail: lev.kogon@gmail.com

В статье изложены данные о новейших химиотерапевтических средствах и лекарственных препаратах направленного действия, значительно улучшающих прогноз лечения пациентов с гормонорефрактерной формой рака предстательной железы. Проведена сравнительная оценка клинической эффективности и безопасности наиболее современной фармакотерапии в лечении гормонорефрактерного рака предстательной железы по данным мировой практики.

Ключевые слова: рак предстательной железы, гормонорефрактерная форма, химиотерапия, простат-специфический антиген, метастазы, общая выживаемость, выживаемость без прогрессии.

Гормонорефрактерный (или андроген-независимый) рак предстательной железы (ГРРПЖ) – это гетерогенное заболевание. В развитии ГРРПЖ определяющим является нарушение регуляции андрогенной функции [17]. По результатам исследований последних лет [4, 8], андрогенная депривация способствует развитию гормоннезависимых клеток, которые постепенно замещают собой большую часть клеток опухоли. Предполагается, что существует 2 основных взаимодействующих механизма: один из которых зависит от андрогеновых рецепторов (АР) (АР-зависимый), а другой не зависит (АР-независимый). К андроген-независимому РПЖ относят несколько групп пациентов со значительно различающейся средней продолжительностью выживаемости (табл. 1) [3].

Таблица 1

Средняя продолжительность выживаемости пациентов с ГРРПЖ

Клиническая группа ГРРПЖ	Средняя продолжительность выживаемости
<i>Больные с ростом ПСА без наличия клинических симптомов</i>	
Без метастазов	24–27 мес.
С минимальным количеством метастатических очагов	16–18 мес.
Массивное метастатическое поражение	9–12 мес.
<i>Больные с ростом ПСА с наличием клинических симптомов</i>	
С минимальным количеством метастатических очагов	14–16 мес.
Массивное метастатическое поражение	9–12 мес.

Как видно из данных табл. 1, минимальная продолжительность выживаемости (9-12 мес.) характерна для больных с массивным метастатическим поражением (при мГРРПЖ).

При ГРРПЖ происходит пролиферация опухолевых клеток, заболевание прогрессирует, повышается уровень простат-специфического антигена (ПСА) в сыворотке крови, несмотря на продолжающуюся андрогенную депривацию и уровень тестостерона. У всех пациентов с чувствительностью к гормонам со временем развивается болезнь, устойчивая к кастрации [2]. К больным ГРРПЖ относится широкий круг пациентов, в том числе больные без признаков отдаленных метастазов (т.е. не-мГРРПЖ) или симптомов заболевания, но с повышенным уровнем ПСА, несмотря на андрогенную депривацию; больные с признаками наличия отдаленных метастазов (во внутренние органы или кости, подтвержденные данными методов визуализации), но без выраженных симптомов (т.е. без клинических проявлений или с минимально выраженными симптомами); пациенты с признаками отдаленных метастазов и тяжелыми симптомами (как правило, с болью в костях, требующей применения анальгетиков или



наркотических веществ, т.е. с клиническими проявлениями). К важным отличиям, наблюдаемым при мГРРПЖ, относятся клинические проявления, что является крайне важным при установлении продолжительности лечения.

Традиционные виды андрогенной депривации (прием агонистов релизинг-гормона лютеинизирующего фактора (ЛГРГ) или антиандрогенов), используемые для лечения ГРРПЖ, сходны с методами лечения гормонозависимых заболеваний.

Гормональные препараты назначают пациентам с ГРРПЖ, так как у них может наблюдаться ответ на гормональную терапию в результате постоянной передачи сигнала рецептора андрогена, включая вне гонадный синтез андрогена (синтез андрогенов в жировой ткани) из надпочечных желез и опухолевых клеток. При ГРРПЖ часто назначается гормональная терапия второй или третьей линии, чтобы снизить уровни ПСА и тестостерона в сыворотке крови. Лечение гормонами при ГРРПЖ зависит от типа гормонального лечения, проводившегося у больного ранее. Например, если пациент с не-мГРРПЖ ранее получал агонисты ЛГРГ при биохимических рецидивах, то может быть предложена комбинированная андрогенная блокада (КАБ), включающая антиандрогены (например, бикалутамид). Если пациент ранее получал КАБ, прием антиандрогена должен быть прекращен, так как возможен эффект отмены антиандрогенов. Переход к другому антиандрогену часто является гормональной терапией второй или третьей линии при ГРРПЖ. При мГРРПЖ обычно используются агонисты ЛГРГ, а прием антиандрогена должен быть отменен, если ранее пациент получал КАБ, так как антиандроген может действовать как агонист РПЖ. У некоторых пациентов отмена антиандрогена может спровоцировать снижение уровня ПСА и регрессию опухоли [1].

В лечение ГРРПЖ помимо традиционной андрогенной депривации могут быть использованы новейшие медицинские технологии, относящиеся к гормонотерапии (абиратерон), иммунотерапии или химиотерапии (табл. 2 и 3). При ГРРПЖ может быть назначена терапия системными кортикостероидными препаратами (преднизолоном или преднизолоном в малых дозах) пациентам с клиническими проявлениями заболевания, облегчающими симптомы и повышающими качество жизни больных.

Таблица 2

Данные об эффективности медицинских технологий при ГРРПЖ

Исследование/ число пациентов	Фармакотерапия	Общая выживаемость	ВДП или ВБП	Ответ ПСА	Болевой ответ	Источник
1	2	3	4	5	6	7
Гормональная терапия						
COU-AA-301 N = 1 195; после проведенной химиотерапии, содержащей доцетаксел	абиратерон (1000 мг в день)	15,8 мес. ($p < 0,0001$); 35% уменьшение риска смерти	ВДП = 10,2 мес. ($p < 0,0001$); рВБП = 5,6 мес. ($p < 0,0001$)	29% ($P < 0,0001$)	Облегчение боли = 44% ($P = 0,002$)	De Bono JS, 2011; Fizazi K, 2012
	Плацебо	11,2 мес.	ВДП = 6,6 мес. рВБП = 3,6 мес.	6%	27%	
COU-AA-302 N = 1088; промежуточный анализ (43% ОВ явлений); без ранее проведенной химиотерапии	абиратерон (1000 мг в день)	($P = 0,01$) незначимо; 25% уменьшение риска смерти	рВБП = 16,5 мес. ($p < 0,001$)	--	Среднее прогрессирование болей = 26,7 мес. ($p = 0,049$)	Ryan CJ, 2012; Basch E, 2012
	Плацебо	27,2 мес.	рВБП = 8,3 мес.	--	Среднее прогрессирование болей = 18,4 мес.	
Иммунотерапия						
D-9901 N = 127 Группы пациентов с метастазами и бессимптомные	sipuleucel-T (3 инъекции каждые 2 недели)	МОВ = 25,9 мес. ($P = 0,01$) 3-летняя ОВ = 34% ($p = 0,005$)	ВБП = 11,7 недели ($p = 0,052$)	--	--	Small EJ, 2006
	Плацебо	МОВ = 21,4 мес. 3-летняя ОВ = 11%	ВБП = 10 недель	--	--	



1	2	3	4	5	6	7
D-9902A N = 98; Группы пациентов с метастазами или бессимптомные	sipuleucel-T (3 инъекции каждые 2 недели)	МОВ = 19 мес. (P = 0,331)	ВБП = 10,9 мес. (p = 0,719)	--	--	Higano CS, 2005
	Плацебо	МОВ = 15,7мес.	ВБП = 9,9 мес.	--	--	
ИМРАСТ (D-9902B) N = 512; Группы пациентов с метастазами или бессимптомные	sipuleucel-T (3 инъекции каждые 2 недели)	МОВ = 25,8 мес.; уменьшение риска смерти 22,5% 3-летняя ОВ = 31,7%	ВБП = 3,7 мес. (p = 0,63)	2,6%	--	KantoffP, 2010
	Плацебо	МОВ = 21,7 мес. 3-летняя ОВ= 23%	ВБП = 3,6 мес.	1,3%	--	
Химиотерапия						
TAX-327 N = 1006; Группа пациентов с метастазами без ранее проведенной химиотерапии (за исключением эстрамустина)	доцетаксел (75 мг/м ² , каждые три недели)	МОВ = 19,2 мес. (P = 0,004) 3-летняя ОВ= 18,6%	--	45% (p < 0,001)	35% (p = 0,01)	Tannock IF, 2004 Berthold DR, 2008; Berthold DR, 2008
	доцетаксел (30 мг/м ² , еженедельно в течение 5 из каждых 6 недель)	МОВ = 17,8 мес. 3-летняя ОВ = 16,6% (p = 0,086)	--	48% (p < 0,001)	31% (p = 0,08)	
	митоксантрон ³ (12 мг/м ² , каждые три недели)	МОВ = 16,3 мес. 3-летняя ОВ= 13,5%	--	32%	22%	
SWOG-9916 N = 770; Группа пациентов с прогрессивной метастатической формой РПЖ	доцетаксел (60 мг/м ² в день 2) + эстрамустин (280 мг 3 раза в день, дни 1-5) 21 день	МОВ = 17,5 мес. (P = 0,02)	ВБП = 6,3 мес. (P < 0,001)	50% (P < 0,001)	ВДП	PetryakD, 2004
	митоксантрон (12 мг/м ² в день 1)	МОВ = 15,6 мес.	ВБП = 3,2 мес.	27%	ВДП	
TROPIC N = 755; Группа пациентов с метастазами с ранее проведенной терапией доцетакселом	кабазитаксел (25 мг/м ² каждые 3 недели)	МОВ = 15,1 мес. (p < 0,0001); 30% уменьшение риска смерти	pВБП = 2,8 мес. (P < 0,0001)	39,2% (p = 0,0002)	9,2% (p = 0,63)	De Bono JS, 2010
	митоксантрон (12 мг/м ² каждые 3 недели)	МОВ = 12,7 мес.	pВБП= 1,4 мес.	17,8%	7,7%	



Таблица 3

**Данные о нежелательных побочных реакциях современных
медицинских технологий при лечении ГРПЖ**

Фармакотерапия	Гематологическая токсичность	Негематологическая токсичность	Источник
1	2	3	4
Гормональная терапия			
абиратерон (1000 мг в день)	Нейтропения: < 1% степень 3/4 Анемия: 7% степень 3/4 Тромбоцитопения: 1% степень 3/4	Задержка жидкости: 31% все степени Гипокалемия: 4% степень 3/4 Сердечная недостаточность: 4% степень 3/4 Аномалии печени: 10% все степени Гипертензия: 10% все степени Тошнота: 30% все степени Рвота: 21% все степени Диарея: 18% все степени Усталость: 8% степень 3/4	Bono JS, 2011; Fizazi K, 2012
Плацебо	Нейтропения: < 1% степень 3/4 Анемия: 8% степень 3/4 Тромбоцитопения: < 1% степень 3/4	Задержка жидкости: 22% все степени Гипокалемия: 1% степень 3/4 Сердечная недостаточность: 2% степень 3/4 Аномалии печени: 8% все степени Гипертензия: <1% все степени Тошнота: 32% все степени Рвота: 25% все степени Диарея: 14% все степени Усталость: 10% степень 3/4	
Иммунотерапия			
sirolimus-T (3 инъекции каждые 2 недели)	Анемия: 6,1% степень 1/2	Дрожь: 4,9% степень 1/2 Усталость: 37,8% степень 1/2 Лихорадка: 26,8% степень 1/2 Одышка: 4,9% степень 1/2 Артралгия: 14,6% степень 1/2 Тошнота: 12,2% степень 1/2 Рвота: 11% степень 1/2	Small EJ, 2006
sirolimus-T (3 инъекции каждые 2 недели)	Анемия: 14,8% все степени	Озноб: 54% все степени Усталость: 39,1% все степени Лихорадка: 29,3% все степени Боль в спине: 34,3% все степени Тошнота: 28,1% все степени Артралгия: 20,7% все степени Рвота: 17,8% все степени	Kantoff P, 2010
Химиотерапия			
доцетаксел (75 мг/м ² , каждые три недели)	Нейтропения: 32% степень 3/4 Анемия: 5% степень 3/4 Тромбоцитопения: 1% степень 3/4 Фебрильная нейтропения: 3% степень 3/4	Усталость: 53% все степени Усталость: 5% степень 3/4 Алопеция: 65% все степени Тошнота и рвота: 42% все степени Диарея: 32% все степени Реакции со стороны ногтей: 30% все степени	Tannock IF, 2004
доцетаксел (30 мг/м ² , еженедельно в течение 5 из каждых 6 недель)	Нейтропения: 2% степень 3/4 Анемия: 5% степень 3/4	Усталость: 49% все степени Усталость: 5% степень 3/4 Алопеция: 50% все степени Тошнота и рвота: 41% все степени Диарея: 34% все степени Реакции со стороны ногтей: 37% все степени	
митоксантрон (12 мг/м ² , каждые 3 недели)	Нейтропения: 22% Анемия: 2% степень 3/4 Тромбоцитопения: 1% степень 3/4 Фебрильная нейтропения: 3% степень 3/4	Усталость: 35%. Усталость: 5% степень 3/4 Алопеция: 65% 13%. Тошнота и рвота: 41% все степени Диарея: 10% все степени Реакции со стороны ногтей: 7% все степени	



Продолжение табл. 3

1	2	3	4
доцетаксел (60 мг/м ² в день 2) + эстрамустин (280 мг 3 раза в день, дни 1-5) Один цикл составляет 21 день	Нейтропения: 16% степень 3/4/5 Нейтропеническая лихорадка: 5% степень 3/4	Сердечнососудистые заболевания: 15% степень 3/4/5 Тошнота и рвота: 20% степень 3/4 Метаболические заболевания: 6% степень 3/4 Неврологические заболевания: 7% степень 3/4 Инфекции: 14% степень 3/4/5	PetrylakD, 2004
митоксантрон (12 мг/м ² в 1-ый день цикла)	Нейтропения: 13% степень 3/4/5 Нейтропеническая лихорадка: 2% степень 3/4	Сердечнососудистые заболевания: 7% степень 3/4 Тошнота и рвота: 5% степень 3/4 Метаболические заболевания: 1% степень 3/4 Неврологические заболевания: 2% степень 3/4 Инфекции: 7% степень 3/4	
Кабазитаксел (25 мг/м ² каждые 3 недели)	Нейтропения: 82% степень 3/4 Фебрильная нейтропения: 8% степень 3/4 Лейкопения: 68% степень 3/4 Анемия: 11% степень 3/4 Тромбоцитопения: 4% степень 3/4	Диарея: 6% степень 3/4 Усталость: 5% степень 3/4 Астения: 5% степень 3/4 Тошнота: 34% все степени Рвота: 23% все степени	De Bono JS, 2010
Митоксантрон ¹ (12 мг/м ² , каждые 3 недели)	Нейтропения: 58% степень 3/4 Фебрильная нейтропения: 1% степень 3/4 Лейкопения: 42% степень 3/4 Анемия: 5% степень 3/4 Тромбоцитопения: 2% степень 3/4	Диарея: 1% степень 3/4 Усталость: 5% степень 3/4 Астения: 2% степень 3/4 Тошнота: 23% все степени Рвота: 10% все степени	

В случае **гормональной терапии** больных мГРРПЖ применяется абиратерон, который является пероральным необратимым ингибитором CYP17, ингибирует синтез андрогенов, синтезируемых вне гонад. С выходом на мировой рынок в 2011 году абиратерон оказал существенное влияние на медицинскую практику при лечении мГРРПЖ второй и последующей линии терапии. На основе данных базового исследования III фазы (COUAA-301) с участием пациентов с мГРРПЖ, ранее получавших доцетаксел, абиратерон (в комбинации с преднизолоном) был одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) в апреле 2011 г. Уже в сентябре 2011 г. абиратерон был зарегистрирован в Европе и в декабре 2012 г. одобрен для использования у пациентов с мГРРПЖ, не получавших химиотерапию. В России абиратерон зарегистрирован в апреле 2012 г. в качестве 2-й линии терапии пациентов с мГРРПЖ, у которых отмечалась прогрессирующая опухоль процесс во время или после химиотерапии, включающей доцетаксел.

Абиратерон (в комбинации с преднизолоном) продемонстрировал существенное улучшение медианы общей выживаемости (МОВ) до 4,6 месяца по сравнению с плацебо и преднизолоном [9, 11]. Значительное улучшение МОВ превосходит даже результаты, полученные при использовании кабазитаксел (2,4 месяца в базовом исследовании III фазы (TROPIC), хотя МОВ, полученная при приеме кабазитаксела (15,1 месяца), сходна при приеме абиратерона (15,8 месяца) [10]. В дополнение к статистически значимому улучшению времени до прогрессирования (ВДП) ПСА и выживаемости без прогрессии, подтвержденной данными радиографии (рВБП) (см. табл. 2), абиратерон имеет положительное влияние на частоту осложнений, связанных с поражением костей (25 мес.; $p = 0,0001$), в сравнении с плацебо (20,3 месяца), продолжительный контроль болевых ощущений, увеличение продолжительности интервалов между рецидивами и скорость ослабления боли [5, 8, 14]. Данные анализа анкеты по Функциональной оценке тера-



пии рака предстательной железы (FACT-P) показали, что у пациентов, принимавших абиратерон, улучшался функциональный статус в сравнении с пациентами, получавшими плацебо [11]. Абиратерон замедляет прогрессирование состояния усталости (Brief Fatigue Inventory — BFI) [19], хорошо переносится, но может вызывать побочные эффекты, связанные с избытком минералокортикоидов (см. табл. 3).

Благоприятный профиль безопасности абиратерона и пероральный метод приема могут являться преимуществом над кабазитакселом. Однако в связи с несопоставимостью данных об эффективности нельзя сделать заключение о его превосходстве над кабазитакселом.

У пациентов, принимавших абиратерон, отмечалось статистически значимое увеличение интервалов между приемом средств для уменьшения боли и ухудшением функционального состояния по сравнению с больными, получавшими плацебо [5]. В ноябре 2012 г. комитет по лекарственным средствам для человека (Committee for Medicinal Products for Human Use — CHMP) рекомендовал расширение показаний для лечения абиратероном на пациентов с мГРРПЖ, с минимальными клиническими проявлениями и не получавших ранее химиотерапию, в европейских странах (см. табл. 2).

В апреле 2010 года FDA одобрило в качестве **иммунотерапии** sipuleucel-T компании «Дендреон». Это персонализированная терапевтическая вакцина на основе дендритических клеток для пациентов с мГРРПЖ, не имеющих клинических проявлений, со слабовыраженными клиническими проявлениями не получавших ранее химиотерапию. FDA одобрило sipuleucel-T — первую терапевтическую вакцину для применения в онкологии на основании трех исследований III фазы (D-9901, D-9902A, и D-9902B). Одобрение получено после того, как компания «Дендреон» внесла поправку в изначальную заявку на регистрацию биологического препарата, которая включала данные исследования IMPACT, показавшего значительное улучшение МОВ при лечении sipuleucel-T (23,2 мес.), по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (18,9 мес.). Улучшения показателей ВДП не наблюдалось [12, 13].

Терапия sipuleucel-T, включающая три введения каждые две недели, позволила продлить МОВ на 4,1 месяца в сравнении с плацебо (см. табл. 2) [13]. Тем не менее у пациентов наблюдается прогрессирование к клиническим проявлениям заболевания и потребность в терапии доцетакселом, поэтому sipuleucel-T не подходит для пациентов с быстро прогрессирующим заболеванием. В Российской Федерации клинические испытания терапевтической вакцины sipuleucel-T не проводились, в связи с чем вероятность появления данной медицинской технологии в России считается низкой.

Первая линия химиотерапии является паллиативной и используется в случаях больных с мГРРПЖ, позволяет снизить уровень ПСА в сыворотке крови, облегчить боль, улучшить качество жизни и увеличить выживаемость. Комбинированная терапия митоксантроном и преднизолоном одобрена для лечения больных с мГРРПЖ в 1996 г. после того, как она продемонстрировала свои преимущества в сравнении с лечением преднизолоном [18]. Рандомизированные исследования не показали преимущества ОВ для митоксантрона [6]. В 2004 г. комбинация доцетаксела и преднизона стала первым видом лечения, продемонстрировавшим улучшение ОВ при лечении мГРРПЖ. Доцетаксел одобрен во всем мире для лечения мГРРПЖ и признан «золотым стандартом» терапии первой линии при симптоматическом лечении мГРРПЖ, поскольку он обеспечивает преимущество ОВ в сравнении с митоксантроном (см. табл. 2) [6, 18]. Патентная защита на доцетаксел закончилась, и менее дорогие непатентованные аналоги доцетаксела присутствуют на основных фармацевтических рынках, в том числе и в России.

Доцетаксел доминирует среди препаратов первой линии для лечения мГРРПЖ, в особенности для больных с клиническими проявлениями.

Несмотря на то, что доцетаксел является стандартом терапии первой линии при лечении мГРРПЖ, его прием вызывает высокую частоту гематологической и желудочно-кишечной токсичности; в результате этого не все пациенты могут принимать данный препарат. В этом случае пациенты продолжают получать терапию агонистами ЛГРГ с антиандрогенами ЛП или без них. Абиратерон стал альтернативой для пациентов с мГРРПЖ.



Химиотерапия второй и более поздних линий при повторном лечении доцетакселом зависит от реакции на него в условиях первой линии. По мнению ведущих экспертов, пациенты, которые реагируют на доцетаксел или не имеют прогрессирования заболевания в течение трех месяцев после завершения курса лечения первой линии, являются кандидатами на повторное лечение доцетакселом. В Великобритании Национальный институт охраны здоровья и совершенствования медицинской помощи (National Institute for Health and Clinical Excellence — NICE) не рекомендует повторное лечение доцетакселом в условиях второй линии. Исследования показали, что повторное лечение доцетакселом является эффективным лишь у особой группы пациентов с мГРРПЖ, подлежащих второй линии лечения [9, 15]. При этом эксперты-клиницисты заявляют, что появление на рынке кабазитаксела и абиратерона привело к снижению числа назначений доцетаксела пациентам.

В исследовании III фазы TROPIC, которое привело к появлению кабазитаксела на мировом фармацевтическом рынке, большинство пациентов (85%) получали один курс лечения с доцетакселом, а остальные (15%) получали больше одного курса. Пациенты, применявшие кабазитаксел в сочетании с преднизолоном, достигли значительного улучшения МОВ в сравнении с пациентами, получавшими митоксантрон в сочетании с преднизолоном (см. табл. 2). ВВП значительно улучшилось при лечении кабазитакселом в сравнении с митоксантроном. Ретроспективный анализ выявил, что МОВ при лечении кабазитакселом в сравнении с лечением митоксантроном увеличилась (29 мес. и 25 мес., соответственно) [10]. Лечение кабазитакселом приводит к улучшению выживаемости. Но при этом наблюдается высокий уровень гематологической токсичности, 82% пациентов перенесли нейтропению степени 3/4 (в сравнении с 58% пациентов, получавших митоксантрон). Имелось 18 (5%) случаев смерти в группе больных, получавших лечение кабазитакселом. Рекомендовано тщательное наблюдение за пациентами и профилактическое лечение гранулоцитарными колониестимулирующими факторами (Г-КСФ) согласно инструкции по медицинскому применению кабазитаксела [10].

Кабазитаксел зарегистрирован в России в феврале 2012 г. для применения пациентами с мГРРПЖ, ранее получавшими химиотерапию, включающую доцетаксел (в комбинации с преднизолоном или преднизолоном). Согласно государственному реестру лекарственных средств, в настоящее время в РФ проводится два многоцентровых РКИ кабазитаксела на разных группах пациентов с мГРРПЖ.

В связи с недавним одобрением ряда инновационных противоопухолевых препаратов в лечении гормонорезистентного рака предстательной железы в арсенале онкоурологов появились новые высокоэффективные медицинские технологии. Принимая во внимание высокую стоимость новых лекарственных средств и наличие ассортимента традиционных препаратов, необходимо рассматривать доступные медицинские технологии с позиции клинической эффективности и безопасности, а также экономической рациональности в условиях современного здравоохранения. В настоящее время этот вопрос остается открытым для обсуждения и требует тщательного изучения и анализа. Одним из основных путей решения этого вопроса является фармакоэкономический анализ использования различных медицинских технологий.

Литература

1. Воробьев, А.В. Онкоурология: что нового? / А.В. Воробьев, А.К. Носов, Н.А. Воробьев // Практическая онкология. – 2011. – № 1. – С. 49-56.
2. Русаков, И.Г. Место химиотерапии и гормонотерапии во 2-й линии лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы / И.Г. Русаков, А.А. Грицкевич, С.В. Мишугин // Consilium-Medicum. – 2012. – № 3. – С. 12-16.
3. Хейденрейш, А. Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов / Б.Я. Алексеев, К.М.Нюшко, А. Хейденрейш и др. // Рак предстательной железы. – 2010. – С. 144-155.
4. Attard, G. Steroid hormone receptors in prostate cancer: a hard habit to break? / G. Attard, C.S. Cooper, J.S. de Bono // Cancer Cell. – 2009. – Dec. 8; № 16(6). – P. 458-462.



5. Basch, E. The impact of abiraterone acetate therapy on patient-reported pain and functional status in chemotherapy-naïve patients with progressive, metastatic castration-resistant prostate cancer / E. Basch et al. // *Proceedings of the European Society of Clinical Oncology*. – 2012. – Abstract 8950.
6. Berthold, D. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer / D. Berthold et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2008. – № 26. – P. 242-245.
7. Berthold, D.R. Treatment of hormone-refractory prostate cancer with docetaxel or mitoxantrone / D.R. Berthold et al. // *Clinical Cancer Research*. – 2008. – № 14(9). – P. 2763-2767.
8. Chi, K.N. Castration-resistant prostate cancer: from new pathophysiology to new treatment targets / K.N. Chi, A. Bjartell, D. Dearnaley, F. Saad, F.H. Schröder, C. Sternberg, B. Tombal, T. Visakorpi // *Eur Urol*. – 2009. – Oct. – № 56(4). – P. 594-605.
9. De Bono, J.S. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer / J.S. De Bono, C.J. Logothetis, A. Molina et al. // *New Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364. – P. 1995-2005.
10. De Bono, J.S. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial / J.S. De Bono, S. Oudard, M. Ozguroglu et al. // *Lancet*. – 2010. – Vol. 376. – P. 1147-1154.
11. Fizazi, K. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study / K. Fizazi et al. // *The Lancet*. – 2012. – September.
12. Higano, C.S. Immunotherapy (APC8015) for androgen independent prostate cancer: final data Phase III trial / C.S. Higano et al. // *European Journal of Cancer*. – 2005. – Abstract PS1.
13. Kantoff, P.W. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer / P.W. Kantoff, C.S. Higano, N.D. Shore et al. // *New Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363. – P. 411-422.
14. Logothetis, C. Effect of abiraterone acetate (AA) on pain control and skeletal-related events (SRE) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) / C. Logothetis et al. // *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*. – 2011. – Abstract 4520.
15. Petrylak, D.P. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer / D.P. Petrylak et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2004. – Vol. 351. – P. 1513-1520.
16. Ryan, C.J. Interim analysis (IA) results of COU-AA-302, a randomized Phase III study of abiraterone acetate (AA) in chemotherapy-naïve patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) / C.J. Ryan et al. // *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*. – 2012. – Abstract LBA 4518.
17. Schröder, F.H. Progress in understanding androgen-independent prostate cancer (AIPC): a review of potential endocrine-mediated mechanisms / F.H. Schröder // *Eur Urol*. – 2008. – Jun. – № 53(6). – P. 1129-1137.
18. Small, E.J. Placebo-controlled Phase III trial of immunologic therapy with Sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer / E.J. Small et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2006. – № 24. – P. 3089-3094.
19. Sternberg, C.N. Fatigue improvement/reduction with abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) post-docetaxel: results from the COUAA-301 Phase 3 study / C.N. Sternberg et al. // *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*. – 2011. – Abstract 7015.
20. Tannock, I.F. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer / I.F. Tannock, R. De Wit, W.R. Berry et al. // *New Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351. – P. 1502-1512.

ASSESSMENT OF UP-TO-DATE HEALTH TECHNOLOGIES IN TREATMENT OF HORMONE REFRACTORY PROSTATE CANCER (BASED ON INTERNATIONAL DATA)

**R.I. YAGUDINA
L.K. KOGON**

Federal State Institution "Research Center of Medical use of" the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

e-mail: lev.kogon@gmail.com

Data regarding up-to date chemotherapy and targeted treatment options, significantly improving clinical prognosis of prostate cancer patient with hormone refractory form of the disease is presented in following article. There was performed comparative assessment of clinical effect and safety of the treatment options for hormone refractory prostate cancer based on international data.

Key words: prostate cancer, hormone refractory form, chemotherapy, prostate-specific antigen, metastasis, overall survival, progression free survival.