

Таргетная терапия гормонорезистентного рака предстательной железы

Target therapy of hormone-resistant prostate cancer

Chernyshev I.V., Zhernov A.A.,
Perepechin D.V.,

Hormone therapy (HT) for prostate cancer (PCa) is the first line drug therapy for metastatic prostate cancer. The time between the onset of hormonal medications and the development of hormone-resistance is about 12-18 months, with 15-20% of patients with tumor primary resistant to HT. As a second-line chemotherapy various schemes with cytotoxic drugs have been proposed: mitoxantrone + prednisone, estramustine, estramustine + vinblastine, or vinorelbine +. Large randomized trials have proved schemes including docetaxel to be most efficient. Thus the scheme of docetaxel + prednisone becomes the standard. Experimental studies have shown the effect of angiogenesis on the development of prostate cancer. There was an attempt to overcome resistance by metronomic therapy, based on the antiangiogenic rather than cytotoxic effect of the drug. The most modern approach is to use target therapy due to the use of angiogenesis inhibitors (eg sunitinib). Schemes of sunitinib monotherapy or in combination with low-dose and high-dose chemotherapy with docetaxel were reviewed. Preclinical and clinical results have shown a positive effect, which makes the hormone target therapy for prostate cancer one of the most promising options. Currently, target therapy may be considered as second-line treatment after failure of docetaxel therapy. The development of optimal treatment scheme is a matter of further research.

И.В. Чернышев, А.А. Жернов, Д.В. Перепечин
НИИ урологии Минздрава России, Москва

Лечение гормонорезистентного рака предстательной железы (ГР-РПЖ) является важной проблемой современной онкоурологии. При метастатическом характере опухоли на фоне гормональной терапии возникает улучшение в виде уменьшения болей, снижения уровня ПСА, частичной регрессии метастазов, однако рано или поздно развивается гормонорезистентность опухоли. Время между началом приема гормональных препаратов и развитием гормонорезистентности составляет около 12-18 мес., что объясняется ростом клона андрогеннезависимых клеток на фоне вторичной гормонорезистентности [1, 2]. Необходимо добавить, что у 15-20% больных опухоль первично резистентна к гормональной терапии.

Диагноз гормонорезистентного рака ставится при наличии роста уровня свободного ПСА крови либо других признаков прогрессирования заболевания при адекватной андрогенной блокаде с подтвержденным достоверным кастрационным уровнем тестостерона [3].

Результаты лечения ГР-РПЖ являются неудовлетворительными. Предложены различные схемы химиотерапии (ХТ) (таблица 1).

В качестве химиотерапии были предложены различные схемы с использованием цитотоксических препаратов: митоксантрон + преднизолон [13], эстрамустин [14, 15],

эстрамустин+ винбластин или + винорельбин [15, 17]

Однако в крупных рандомизированных исследованиях SWOG 9916 и TAX было установлено, что медиана продолжительности жизни, частота снижения ПСА и частота паллиативного ответа с улучшением качества жизни были статистически выше в группах доцетаксела. С этого момента и по настоящее время схема доцетаксел + преднизолон является стандартом в лечении гормонорезистентного рака простаты [18].

Общая выживаемость при использовании цитотоксических препаратов составляет от 6,9 до 19 мес., что требовало дальнейших научных разработок.

Для улучшения показателей выживаемости были предприняты попытки пересмотра принципов лекарственной терапии. Для преодоления резистентности к химиопрепаратам предлагалось воздействовать на процессы пролиферации и дифференцировки в опухолевых клетках (ингибиторы тирозинкиназ, dose-dense-терапия), на микроокружение опухоли (ингибиторы ангиогенеза; метрономная терапия; препараты, воздействующие на строму опухоли) либо оказывать комбинированное воздействие на опухоль и ее окружение (Chemo-Switch-режим).

Применительно к ГР-РПЖ одним из направлений было изучение метрономной терапии. Суть ее заключается в длительном, ежеднев-

Таблица 1. Эффективность химиотерапии гормонорезистентного рака простаты

Исследование	Тип исследования	Число пациентов	Препарат	Частичный ответ (5): снижение ПСА > 50%	Время до прогрессии (мес.)	Общая выживаемость (мес.)
Loriot et al., 2009 [4]	Проспективное	40	Carboplatin/etoposide	23	2,1	19,0
Rosenberg et al., 2007 [5]	Проспективное	41	Mitoxantrone	20	2,3	9,8
Rosenberg et al., 2007 [5]	Проспективное	41	Ixabepilone	17	2,2	10,4
Ross et al., 2008 [6]	Проспективное	34	Docetaxel/carboplatine	18	3	12,4
Sternberg et al., 2007 [7]	Проспективное	327	Satraplatine		2,5	
Eymard et al., 2007 [7]	Ретроспективное	31	Docetaxel	59	н/д	н/д
Berthold et al., 2008 [9]	Ретроспективное	89	Mitoxantrone	10	3,2	10
Nakabayashi et al., 2007 [10]	Ретроспективное	36	Vinorelbine	14		6,9
Michels et al., 2006 [11]	Ретроспективное	35	Mitoxantrone	12	2-3	12
Oh et al., 2006 [12]	Ретроспективное	35	Mitoxantrone	6	1,5	

Таблица 2. Таргетные препараты в лечении гормонорезистентного рака простаты [22]

Точка приложения	Биологический эффект	Препарат	Стадия клинического внедрения
17a hydroxylase/C17, 20 lyase	Suppression of adrenal androgen precursors	Abiraterone acetate	Phase I/II
HSP90	Inhibition of AR signalling	17-AAG 17-DMAG	Phase II Phase I
HDAC	Downregulation of AR	SAHA FK228	Phase II Phase II
Vitamin D receptor	Agonism of VDR antiproliferative effects	DN-101 EB1089	Phase III Phase I
PI3 kinase	Inhibit PI3K signalling axis	P1-103 ZSTK474	Phase I
mTOR	Inhibition of mTOR-dependent protein translation	CCI-779 RAD001	Phase II Phase II
IGF1-R	Inhibit IGF1-R signalling axis	CP-751, 851	Phase II
ErbB receptor family	Inhibit erbB signalling axis	Gefitinib Pertuzumab (2C4)	Negative phase II trials Negative phase II trials
Survivin	Proapoptotic	YM-155	Phase II
BCI-2	Proapoptotic	G3139	Phase II
VEGF	Antiangiogenesis	Bevacizumab Sunitinib Sorafenib	Phase III Phase II Phase II
VEGFR	Antiangiogenesis	BAY 43-9006 AZD2171	Phase II Phase I/II
ETA	Inhibition of endothelin-1 axis	Atrasentan	Phase III trials
b-Tubulin	Cell-cycle arrest	Ixabepilone E7389	Phase II/Phase III

ном применении сравнительно небольших доз химиопрепаратов, за счет чего достигается антиангиогенный, а не цитотоксический эффект препарата [19]. Lord R. проводил 80 больным химиотерапию циклофосфамидом 50 мг внутрь ежедневно. Объективный ответ отмечался у 34,5%, время до прогрессирования составило 7,5 мес. [20].

Новые надежды на улучшение результатов лечения ГР-РПЖ связываются с применением таргетной терапии [21]. В настоящее время предложены следующие препараты

для лечения ГР-РПЖ (таблица 2).

Одним из направлений исследований по применению таргетных препаратов при лечении ГР-РПЖ являлась комбинация их с цитотоксическими препаратами. Было доказано, что потенцирование бевацизумабом эффективности химиотерапевтической схемы IFL при метастатическом колоректальном раке. Применительно к ГР-РПЖ в настоящее время в эксперименте также проверяются комбинации с доцетакселом. Доцетаксел оказывает противоопухолевое действие,

стабилизируя микротрубочки, угнетает их распад, снижает концентрацию свободного тубулина, что приводит в конечном итоге к нарушению фазы митоза и межфазных процессов. Применение моноклональных антител к VEGF (сосудистому эндотелиальному фактору роста) бевацизумаб увеличивает антипролиферативное действие доцетаксела в эксперименте на клеточной линии рака простаты и молочной железы. Потенцирование достигается благодаря снижению васкуляризации опухоли. ■

Таблица 3. Характеристика групп больных и результаты в исследовании Dror Michaelson M., 2009 [35]

Группы больных	Группа больных без предшествующей ХТ	Группа больных, резистентных к доцетакселу
Число больных	17	17
Возраст (медиана, разброс)	71 (52-80)	65 (45-84)
Уровень ПСА (нг/мл) (медиана, разброс)	51 (7-602)	44 (8-752)
Наличие костных метастазов	12	15
Только повышение ПСА	1	0
Предшествующее лечение		
Гормонотерапия (1-3 курса)	11	12
Гормонотерапия (4-6 курсов)	6	4
Химиотерапия (медиана, разброс)	0	8 (3-14)
Эффективность лечения		
Динамика уровня ПСА		
Ответ: снижение уровня на $\geq 50\%$	1	1
Стабилизация: нет признаков ответа или прогрессирования	8	7
Прогрессирование: увеличение на $\geq 25\%$	7	7
Результат невозможно оценить	1	2
Оценка эффекта, основанная на радиологических данных		
Частичный ответ	0	1
Стабилизация	10	8
Прогрессия	5	5
Результат невозможно оценить	1	3
Эффект, неприемлемый для оценки	1	0

Описанный эффект открывает дополнительные возможности для клинических исследований как для бевацизумаба, так других таргетных препаратов, основанных на ингибировании ангиогенеза (сунитиниб, сорафениб, гефитиниб) [23]. Потенциальную эффективность противоопухолевой терапии показали исследования эффекта ингибирования имидазола (1,2-а) пирозин диарилуреазой рецептора тирозинкиназы [24].

Влияние ангиогенеза, доказанное в преклинических и клинических исследованиях, на развитие РПЖ позволило рассматривать ингибиторы ангиогенеза (например, сунитиниб) в качестве перспективного направления в лечении ГР-РПЖ [25, 26, 27]. У мужчин, больных РПЖ, отмечается повышение VEGF (сосудистого эндотелиального фактора роста), при этом отмечается ассоциация его высокого уровня в плазме с большей смертностью [20, 28, 30].

Сунитиниб является хорошо зарекомендовавшим себя таргетным препаратом, наиболее изученным у

больных генерализованным раком почки. Препарат представляет собой ингибитор рецептора киназы VEGF 1, 2 и 3 типа тромбоцитарного ростового фактора PDGF α - и β -, Kit and RET [31, 32]. Интересно, что данный препарат показал свою эффективность при лечении пациента с метастазом рака почки в предстательную железу через 10 лет после радикальной нефрэктомии [33].

Cumashi A. и соавторы в 2008 г. проводили лабораторным животным, которым прививались клетки человеческого ГР-РПЖ, химиотерапию сунитинибом в монорежиме в комбинации с низкодозной и высокодозной химиотерапией доцетакселом. Авторами сделаны выводы о перспективности применения сунитиниба в комбинации с низкодозной ХТ доцетакселом либо в монорежиме в клинической практике [34].

Представляется наиболее актуальным вопрос о проведении химиотерапии сунитинибом в качестве второй линии химиотерапии после доцетаксела.

Dror Michaelson M. и соавторы в 2009 г. провели исследование в

рамках II фазы исследования [35]. В работу было включено 34 больных ГР-РПЖ, из них 17 больных, не получавших химиотерапию, и 17 больных, перенесших в среднем 8 (3-14) курсов химиотерапии доцетакселом без эффекта (таблица 3).

Больным проводилось ХТ по схеме: 50 мг/день в течение 4 недель с последующим двухнедельным перерывом. При развитии осложнений уровень редукции составлял 37,5 или 25 мг. Стабилизация уровня ПСА отмечалась у 8 и 7 больных соответственно; повышение уровня ПСА – у 7 и 7 больных соответственно. Стабилизация процесса наблюдалась у 10 больных первой группы и у 8 – второй. Прогрессирование было у 5 пациентов в обеих группах. Действие сунитиниба было подтверждено маркерами ангиогенеза. С другой стороны, авторы отмечают периодическое расхождение показателей рентгенологических исследований и уровня ПСА. На основании этого были сделаны выводы о необходимости альтернативных методов оценки эффективности лечения, дополнительно к ПСА [35].

Sonpavde G. и соавторы в 2009 г. доложили результаты лечения 36 больных (медиана возраста 69,5 лет) в рамках II фазы исследования препарата у больных после предшествующей неэффективной химиотерапии доцетакселом. Больным перорально давалось 50 мг/день препарата в течение 4 недель с последующим двухнедельным перерывом. Параллельно проводилась гормональная терапия – до 8 курсов. Критерием исключения было наличие признаков прогрессирования или выраженные токсические эффекты. Проводилась оценка среднего времени без прогрессии.

Среднее время без прогрессии составило 19,4 недель, причем отсутствие прогрессии в течение 12 недель отмечалась у 75,8% больных. У 52,8% больных вследствие токсических эффектов потребовалось провести перерыв в химиотерапии [36].

Есть сведения о планирующихся и проводящихся в настоящее время клинических исследованиях пазопаниба при раке предстательной железы.

В настоящее время в США проводится набор пациентов в исследование фазы II пациентов с метастатическим раком предстательной железы, устойчивым к полной андрогенной блокаде. Пациенты, которые будут включаться в исследование, ранее получали терапию агонистами релизинг-фактора лютеинизирующего гормона. Пазопаниб будет назначаться в дозировке 800 мг в день в течение 12 недель [37].

В США проводится рандомизированное исследование фазы II, в котором оценивается эффективность пазопаниба в лечении рецидивирующего рака предстательной железы у пациентов, ранее получавших гозелерин или лейпролид. В исследование включено 98 пациентов, они рандомизированы в две группы, в одной из которых они получают пазопаниб, а в другой – только активное наблюдение. Завершение исследования планируется в

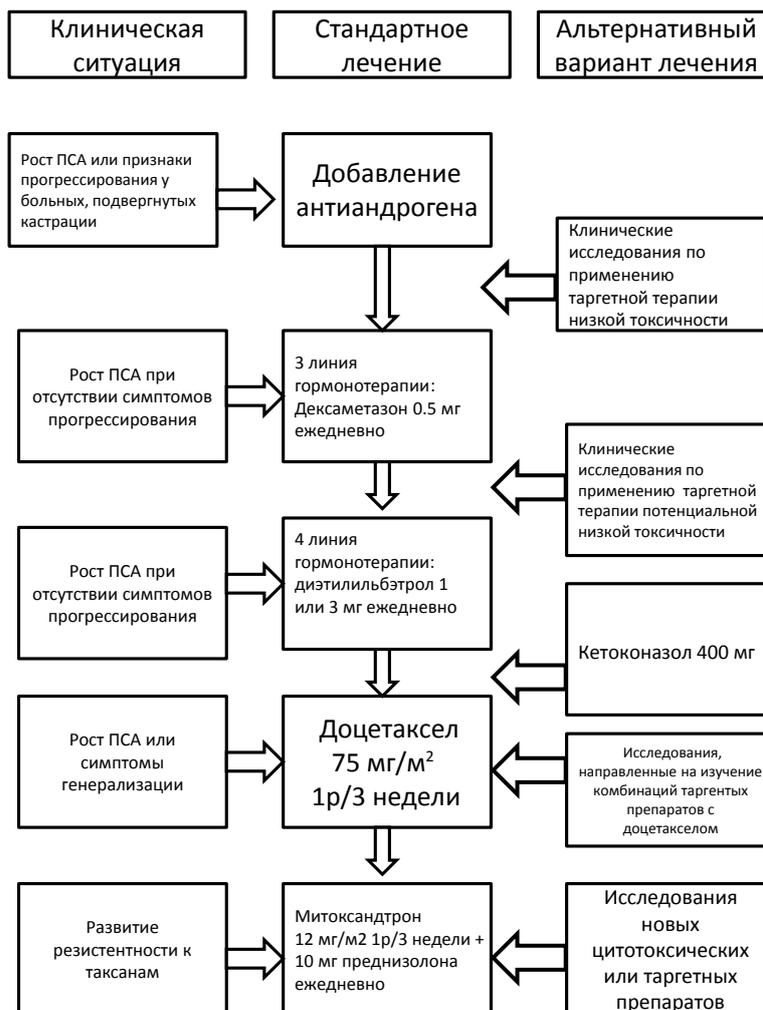


Рисунок 1. Алгоритм лечения больных ГР-РПЖ (22)

декабре 2011 г. [38].

В настоящее время проводится набор в исследование фазы I/II, в котором будет оцениваться эффективность и безопасность доцетаксела/преднизолона в комбинации с пазопанибом у пациентов с метастатическим раком предстательной железы. Завершение исследования планируется в декабре 2014 г. [39].

На основании представленных данных, алгоритм лечения ГР-РПЖ и место в нем таргетной терапии в современной онкоурологии можно представить следующим образом (рисунок 1).

В случае, если больной получал монотерапию аналогами ЛГРГ, необходимо добавить антиандрогены. При дальнейшем повышении ПСА необходимо оценить распространенность опухоли лучевыми методами. При изолированном повышении ПСА целесообразно назначить

препараты второй линии – кетоконазол, бикалутамид в высокой дозе, эстрогены (при отсутствии выраженной сердечно-сосудистой патологии) или эстрамустин в монотерапии. При обширном метастатическом поражении или при быстром удвоении ПСА (менее чем за 2 месяца), необходимо сразу начинать химиотерапию. Стандартной схемой является доцетаксел 75 мг/м² каждые 3 недели в сочетании с преднизолоном. В среднем проводится 6-8 курсов химиотерапии при приемлемой токсичности. При возникновении прогрессирования около 25% пациентов, как правило, вновь могут получить эффект от повторных курсов химиотерапии. При отсутствии эффекта пациенты в большинстве случаев переводятся в группу симптоматической терапии. Использование альтернативных вариантов химиотерапии, воз-

можно, позволит увеличить продолжительность и улучшить качество жизни этих пациентов.

Основываясь на проанализированных литературных данных, можно сделать следующие выводы.

Применение таргетной терапии

является одним из перспективных направлений в лечении ГР-РПЖ.

Включение в схему ХТ таргетных препаратов, возможно, позволит повысить эффективность традиционных схем ХТ, прежде всего доцетаксела. Обоснование данных

схем лечения находится на экспериментальном этапе.

Применение таргетной терапии сунитинибом в качестве второй линии лечения после неэффективной терапии доцетакселом является оправданным. ■

Ключевые слова: гормонорезистентный рак предстательной железы, таргетная терапия, препараты, алгоритм лечения.

Keywords: hormone-refractory prostate cancer, targeting therapy, drugs, treatment algorithm.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yagoda A., Petrilak D. Cytotoxic chemotherapy for advanced hormone resistant prostate cancer // *Cancer*. 1993. Vol. 71. P. 1098-1109.
2. Abrahamsson P.A. Intermittent androgen blockade. Too good to be true? // *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 1999. Vol. 203. P. 45-49.
3. Small E.J., Vogelzang N.J. Second-line hormone therapy for advanced prostate cancer: a shifting paradigm // *J Clin Oncol*. 1997. Vol. 15. P. 382-388.
4. Loriot Y., Massard C., Gross-Goupil M., Di Palma M., Escudier B., Bossi A., Fizazi K. Combining carboplatin and etoposide in docetaxel-pretreated patients with castration-resistant prostate cancer: a prospective study evaluating also neuroendocrine features // *Annals of Oncology*. 2009. Vol. 20. P. 703-708.
5. Rosenberg J.E., Weinberg V., Kelly W.K., Michaelson D., Hussain M.H., Wilding G., Gross M., Hutcheon D., Small E.J. Activity of second-line chemotherapy in docetaxel-refractory hormone-refractory prostate cancer patients: randomized phase 2 study of ixabepilone or mitoxantrone and prednisone // *Cancer*. 2007. Vol. 110. № 3. P. 556-563.
6. Ross R.W., Beer T.M., Jacobus S., Bubley G.J., Taplin M.E., Ryan C.W., Huang J., Oh W.K., Prostate Cancer Clinical Trials Consortium. A phase II trial of carboplatin plus docetaxel in hormone-refractory prostate cancer patients who have refractory after docetaxel chemotherapy // *Cancer*. 2008. Vol. 112. № 3. P. 521-526.
7. Sternberg C.N., Petrylak D., Witjes F., Ferrero J., Eymard J., Falcon S., Chatta K., Vaughn D., Berry W., Sartor O. Satraplatin demonstrates significant clinical benefits for the treatment of patients with HRPc: results of a randomized phase III trial // *J Clin Oncology*. 2007. ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol. 25. № 18S. Abstr. 5019.
8. Eymard J., Oudard S., Gravis G. et al. Second-line chemotherapy with docetaxel (D) in men treated with docetaxel-based regimen for metastatic hormone-refractory prostate cancer (mHRPC). // *ASCO Prostate Cancer Symp 2007*. Abstr 249.
9. Berthold D.R., Pond G., de Wit R., Eisenberger M., Tannock I.F.; TAX 327. Investigators. Survival and PSA response of patients in the TAX 327 study who crossed over to receive docetaxel after mitoxantrone or vice versa. // *Ann Oncol*. 2008. Vol. 19. № 10. P. 1749-1753.
10. Nakabayashi M., Ling J., Xie W., Regan M.M., Oh W.K. Response to vinorelbine with or without estramustine as second-line chemotherapy in patients with hormone-refractory prostate cancer // *Cancer J*. 2007. Vol. 13. № 2. P. 125-129.
11. Michels J., Montemurro T., Murray N., Kollmannsberger C., Nguyen Chi K. First and second-line chemotherapy with docetaxel or mitoxantrone in patients with hormone-refractory prostate cancer // *Cancer*. 2006. Vol. 106. № 5. P. 1041-1046.
12. Oh W.K., Manola J., Babic V., Harnam N., Kantoff P.W. Response to second-line chemotherapy in patients with hormone refractory prostate cancer receiving two sequences of mitoxantrone and taxanes. // *Urology*. 2006. Vol. 67. № 6. P. 1235-1240.
13. Tannock I.F., Osoba D., Stockler M.R., Ernst D.S., Neville A.J., Moore M.J., Armitage G.R., Wilson J.J., Venner P.M., Coppin C.M., Murphy K.C. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. // *J Clin Oncol*. 1996. Vol. 14. № 6. P. 1756-1764.
14. Hartley-Asp B., Natale R.B., Dreicer R., Falcon S., Ricardez A., Redfern C. et al. Phase II study of weekly intravenous estramustine phosphate 2.000 mg/m² in patients with hormone-refractory prostate cancer // *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2001. 20. Abstr 183.
15. Morote J., Lopez-Pacios M.A., Ahmad A., Vila J., De Torres J.A. Treatment of hormone-refractory prostate cancer with estramustine phosphate. // *Actas Urol Esp*. 1991. Vol. 15. N 5. P. 421-424.
16. Hudes G., Einhorn L., Ross E., Balsham A., Loehrer P., Ramsey H., Sprandio J., Entmacher M., Dugan W., Ansari R., Monaco F., Hanna M., Roth B.I. Vinblastine versus vinblastine plus oral estramustine phosphate for patients with hormone-refractory prostate cancer: a Hoosier Oncology Group and Fox Chase Network phase III trial // *J Clin Oncol*. 1999. Vol. 17. № 10. P. 3160-3166.
17. Sweeney C.J., Monaco F.J., Jung S.H., Wasielewski M.Y., Picus J., Ansari R.H. A phase II Hoosier Oncology Group study of vinorelbine and estramustine phosphate in the hormone-refractory prostate cancer. // *Ann Oncol*. 2002. Vol. 13. № 3. P. 435-440.
18. Huguet Perez J., Maroto Rey P., Palou Redorta J., Villavicencio Mavrich H. Hormone-refractory prostate cancer. Changes in therapeutic strategies since the utility of chemotherapy. // *Actas Urol Esp*. 2006. Vol. 30. № 2. P. 123-133.
19. Yap R., Veliceasa D., Emmenegger U., Kerbel R.S., McKay L.M., Henkin J., Volpert O.V. Metronomic low-dose chemotherapy boosts CD95-dependent antiangiogenic effect of the thrombospondin peptide ABT-510: a complementation antiangiogenic strategy // *Clin Cancer Res*. 2005. Vol. 11. № 18. P. 6678-6685.
20. Lord R., Nair S., Schache A., Spicer J., Somaiyah N., Khoo V., Pandha H. Low dose metronomic oral cyclophosphamide for hormone resistant prostate cancer: a phase II study // *J Urol*. 2007. Vol. 177. № 6. P. 2136-2140.
21. Aragon-Ching J.B., Dahut W.L. About tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in prostate cancer: where do we go from here? // *Ann Oncol*. 2010. Vol. 21. № 1. P. 183-184.
22. Attard G., Sarker D., Reid A., Molife R., Parker C., Bono de J.S. Improving the outcome of patients with castration-resistant prostate cancer through rational drug development // *Br J Cancer*. 2006. Vol. 95. № 7. P. 767-774.
23. Ortholan C., Durivault J., Hannoun-Levi J.M., Guyot M., Bourcier C., Ambrosetti D., Sfe S., Pagès G. Bevacizumab/docetaxel association is more efficient than docetaxel alone in reducing breast and prostate cancer cell growth: A new paradigm for understanding the therapeutic effect of combined treatment. // *Eur J Cancer*. 2010. Vol. 46. № 16. P. 3022-3036.
24. Mitchell S.A., Danca M.D., Blomgren P.A., Darrow J.W., Currie K.S., Kropf J.E., Lee S.H., Gallion S.L., Xiong J.M., Pippin D.A., DeSimone R.W., Britelli D.R., Eustice D.C., Bourret A., Hill-Drzewi M., Maciejewski P.M., Elkin L.L. Imidazo [1,2-a] pyrazine diaryl ureas: inhibitors of the receptor tyrosine kinase EphB4. // *Bioorg Med Chem Lett*. 2009. Vol. 19, N 24. P. 6991-6995.
25. Singh R.P., Sharma G., Mallikarjuna G.U., Dhanalakshmi S., Agarwal C., Agarwal R. *In vivo* suppression of hormone-refractory prostate cancer growth by inositol hexaphosphate: induction of insulinlike growth factor binding protein-3 and inhibition of vascular endothelial growth factor. // *Clin Cancer Res*. 2004. Vol. 10. № 1. Pt 1. P. 244-250.
26. Takei Y., Kadomatsu K., Yuzawa Y., Matsuo S., Muramatsu T. A small interfering RNA targeting vascular endothelial growth factor as cancer therapeutics. // *Cancer Res*. 2004. Vol. 64. № 10. P. 3365-3370.
27. Fox W.D., Higgins B., Maiese K.M., Drobnjak M., Cordon-Cardo C., Scher H.I., Agus D.B. Antibody to vascular endothelial growth factor slows growth of an androgen-independent xenograft model of prostate cancer. // *Clin Cancer Res*. 2002. Vol. 8. № 10. P. 3226-3231.
28. Kohli M., Kaushal V., Spencer H.J., Mehta P. Prospective study of circulating angiogenic markers in prostate-specific antigen (PSA)-stable and PSA-progressive hormone-sensitive advanced prostate cancer. // *Urology*. 2003. Vol. 61. P. 765-769.
29. Shariat S.F., Anwuri V.A., Lamb D.J., Shah N.V., Wheeler T.M., Slawin K.M. Association of preoperative plasma levels of vascular endothelial growth factor and soluble vascular cell adhesion molecule-1 with lymph node status and biochemical progression after radical prostatectomy // *J Clin Oncol*. 2004. Vol. 22. № 9. P. 1655-1663.
30. George D.J., Regan M.M., Oh W.K., Tay M.H., Manola J., Decalo N., Duggan S., Dewolf W.C., Kantoff P.W., Bubley G.J. Radical prostatectomy lowers plasma vascular endothelial growth factor levels in patients with prostate cancer // *Urology*. 2004. Vol. 63. № 2. P. 327-332.
31. Mendel D.B., Laird A.D., Xin X., Louie S.G., Christensen J.G., Li G., Schreck R.E., Abrams T.J., Ngai T.J., Lee L.B., Murray L.J., Carver J., Chan E., Moss K.G., Haznedar J.O., Sukbunthorn J., Blake R.A., Sun L., Tang C., Miller T., Shirazian S., McMahon G., Cherrington J.M. *In vivo* antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic / pharmacodynamic relationship. // *Clin Cancer Res*. 2003. Vol. 9. № 1. P. 327-337.
32. O'Farrell A.M., Abrams T.J., Yuen H.A., Ngai T.J., Louie S.G., Yee K.W., Wong L.M., Hong W., Lee L.B., Town A., Smolich B.D., Manning W.C., Murray L.J., Heinrich M.C., Cherrington J.M. SU11248 is a novel FLT3 tyrosine kinase inhibitor with potent activity *in vitro* and *in vivo* // *Blood*. 2003. Vol. 101. № 9. P. 3597-3605.
33. Fokt R.M., Templeton A., Gillessen S., Ohlschlegel C., Schmid H.P. Prostatic metastasis of renal cell carcinoma successfully treated with sunitinib. // *Urol Int*. 2009. Vol. 83. № 1. P. 122-124.
34. Cumashi A., Tinari N., Rossi C., Lattanzio R., Natoli C., Piantelli M., Iacobelli S. Cancer Lett. Sunitinib malate (SU-11248) alone or in combination with low-dose docetaxel inhibits the growth of DU-145 prostate cancer xenografts // *Cancer Lett*. 2008. Vol. 270. № 2. P. 229-233.
35. Dror Michaelson M., Regan M.M., Oh W.K., Kaufman D.S., Olivier K., Michaelson S.Z., Spicer G., Gurski C., Kantoff P.W., Smith M.R. Phase II study of sunitinib in men with advanced prostate cancer. // *Ann Oncol*. 2009. Vol. 20, № 5. P. 913-920.
36. Sonpavde G., Periman P.O., Bernold D., Weckstein D., Fleming M.T., Galsky M.D., Berry W.R., Zhan F., Boehm K.A., Asmar L., Hutson T.E. Sunitinib malate for metastatic castration-resistant prostate cancer following docetaxel-based chemotherapy. // *Ann Oncol*. 2010. Vol. 21. № 2. P. 319-324.
37. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00945477?term=pazopanib&rank=21>
38. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00454571?term=pazopanib&rank=86>
39. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01385228?term=pazopanib&rank=3>