

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ибодова Дилноза Фазлиддиновна

*Ассистент кафедры медицинской радиологии и ядерной медицины Бухарского государственного медицинского института имени Абу Али ибн Сино,
<https://orcid.org/0009-0003-9173-4316>, dilnoza_ibodova@bsmi.uz*

Аннотация. По крайней мере у одного из ста мужчин старше 60 лет разовьется это заболевание. После 70 лет это заболевание разовьется у каждого восьмого мужчины. Применение химиотерапии, как в монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами, в настоящее время является стандартным лечением метастатического гормонорезистентного рака предстательной железы. В большинстве случаев рак предстательной железы хорошо отвечает на гормональную андрогенную депривацию (терапевтическую кастрацию). К сожалению, со временем у многих пациентов развиваются опухоли, несмотря на продолжающееся лечение. Снижения уровня тестостерона недостаточно, чтобы остановить рост злокачественных клеток. Это состояние называется гормонорезистентным, гормонорезистентным или кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Поиск новых препаратов, их комбинаций и схем лечения пациентов с раком предстательной железы продолжает улучшать результаты лечения.

Ключевые слова: рак предстательной железы, химиотерапия, рефрактерный, медианная выживаемость

MODERN APPROACHES TO TREATING CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER

Ibodova Dilnoza Fazliddinovna

*Assistant Professor of the Department of Medical Radiology and
Nuclear Medicine at the Abu Ali ibn Sino Bukhara State Medical Institute,
<https://orcid.org/0009-0003-9173-4316>, dilnoza_ibodova@bsmi.uz*

Annotatsion. At least one in a hundred men over 60 develops this disease. After 70 years, this disease develops in every eighth male. The use of chemotherapy, both in monotherapy and in combination with other drugs, is currently the standard treatment for metastatic hormone-resistant prostate cancer. In most cases, prostate cancer responds well to hormonal androgenic deprivation (therapeutic castration). Unfortunately, over time, many patients develop tumors despite ongoing treatment. A decrease in testosterone levels is not enough to stop the growth of malignant cells. This condition is called hormone-resistant, hormone-resistant, or castration-resistant

prostate cancer. The search for new drugs, their combinations, and treatment regimens for patients with prostate cancer continues to improve treatment outcomes.

Keywords: prostate cancer, chemotherapy, refractory, median survival

Актуальность. Правильный подход к лечению рака предстательной железы может продлить и улучшить качество жизни пациента. Однако, несмотря на активные исследования в этой области, многие клинические исследования пока не достигли существенного прогресса и не привели к существенному улучшению результатов лечения. После публикации результатов исследований Tah 327 и SWOG 9916 [1, 2], химиотерапия (ХТ) таксотером (доцетакселом) является первой линией и стандартом лечения метастатического гормонорефрактерного (ГР) рака предстательной железы (МРРПЖ). Многие исследователи признают, что гормонорезистентность является гетерогенным заболеванием, и хотя на сегодняшний день существует стандарт, существует множество вопросов относительно лечения этой патологии, которые отражены в литературе и обсуждениях на симпозиумах: «что?, когда?, кому?». КТ доцетакселом при метастатическом ГРПЖ обычно проводится после постановки диагноза. В случае выявления гормонорезистентности неметастатического характера (биохимическое прогрессирование) возникают перечисленные выше вопросы. Более сложная ситуация возникает при развитии биохимического или клинического прогрессирования у пациентов на фоне лечения доцетакселом. Возникает вопрос: что делать дальше? Вторая линия пока не определена. Следует ли переводить пациента на симптоматическое лечение или можно продолжить ему специфическую лекарственную терапию? Выявленные проблемы обсуждаются в данной статье. На сегодняшний день лечение РПЖНИ, которая имеет широкое распространение, остается паллиативным. У 70–80% пациентов с метастатической ДГПЖ андрогенная депривация приводит к симптоматическому улучшению и снижению уровня простат-специфического антигена (ПСА) в течение 18–24 месяцев, однако впоследствии у пациентов развивается гормональная резистентность. Попытки применения гормональной терапии (ГТ) второй линии позволяют достичь кратковременной ремиссии лишь у части пациентов. Дальнейшее развитие приводит к летальному исходу с медианой выживаемости 12 месяцев [1, 2]. В настоящее время необходимо определить подходы для различных групп пациентов с распространенным ГРП. Ключевые вопросы: когда следует начинать ХТ у пациентов с метастатической ГРПЗ? Следует ли проводить лечение доцетакселом пациентов с бессимптомным распространенным РПЖ? На сегодняшний день в литературе нет убедительного ответа на эти вопросы. Существуют аргументы «за» и «против». Применение ХТ на ранних стадиях заболевания пока не способствует

улучшению выживаемости, но может привести к развитию токсичности и формированию предшествующей лекарственной резистентности. Очевидно, что до того, как станет доступна эффективная терапия второй линии, доцетаксел следует использовать в соответствии с индивидуальным течением заболевания. До публикации анализа исследования Tah 327 был сделан ряд рекомендаций, основанных на мнении экспертов. Было предложено обязательное наблюдение у бессимптомных пациентов с медленным временем удвоения ПСА. Пациентам с симптоматическими метастазами только в костях и медленным временем удвоения ПСА было рекомендовано провести вторую линию ЛТ кетоконазолом в сочетании с Зометой и паллиативной лучевой терапией (ЛТ). Пациентам с быстрым повышением уровня ПСА и высоким временем удвоения, симптомами и/или наличием висцеральных метастазов была показана КТ с доцетакселом. Клинические формы ПСА различаются в зависимости от наличия или отсутствия симптомов и метастазов. В связи с этим пациентов можно разделить на 4 категории [3]: 1) повышение ПСА — только биохимическая прогрессия; 2) бессимптомные метастазы — ограниченное поражение; 3) бессимптомные метастазы — распространенные; 4) симптоматические метастазы. В таблице приведены показатели скрининга КТ в различных группах пациентов с ГРПЖ, что еще раз подтверждает, что ГРПЖ является гетерогенным заболеванием. На сегодняшний день вопрос о том, с чего начинать лечение у бессимптомных пациентов, остается открытым. Что лучше — проводить 2-линию ГТ или начинать КТ, остается спорным. Для подтверждения и решения этого вопроса необходимы дополнительные клинические исследования. Еще один важный вопрос: начинать КТ у мужчин с минимальными симптомами или ждать более выраженной клинической манифестации метастазов. Следует учитывать, что на фоне лечения доцетакселом клиническая ремиссия симптомов встречается реже, чем снижение ПСА [1]. Пациенты без боли переносят 10 циклов КТ лучше, чем пациенты с болевым синдромом. В связи с этим КТ рекомендуется при развитии и/или нарастании симптомов, а также при высоком риске развития неблагоприятных клинических проявлений в ближайшем будущем. В таких ситуациях в качестве ориентира следует использовать время удвоения ПСА. Результаты исследования Tah 327 показали, что медиана выживаемости с Таксотером у бессимптомных пациентов составила 21,3 месяца, а у пациентов с различными симптомами — 14,2 месяца [4]. Следует также учитывать, что раннее начало ЗГТ доцетакселом может привести к ухудшению качества жизни. В исследовании Tah 327, хотя общее качество жизни было значительно лучше при применении Таксотера, чем при применении митоксантирона [1], ухудшение качества жизни было отмечено в подгруппе пациентов с минимальной симптоматикой, особенно при еженедельном введении

доцетаксела [5]. Этот важный момент также следует обсуждать и обсуждать с пациентами при составлении плана лечения. На данном этапе нет четкого ответа о сроках, т. е. когда и в каких случаях следует начинать ЗГТ с доцетакселом. Был проведен ретроспективный многофакторный анализ и созданы модели на основе клинических данных, динамики уровня ПСА и независимых прогностических факторов, используемых для оценки прогноза 1, 2 и 5-летней выживаемости при лечении Таксотером [6]. Также учитывались клинические характеристики: наличие боли в начале исследования, исходный уровень ПСА, возраст, тип прогрессирования по сравнению с исходным состоянием (появление новых поражений или поражений, измеренных при сканировании костей), наличие метастазов в печени и количество метастатических очагов. AJ Armstrong и соавторы [6] провели ретроспективный анализ динамики уровня ПСА, в котором у пациентов с исходным значением ПСА <114 нг/мл и временем удвоения 55 дней наблюдалось значительное улучшение выживаемости. В исследовании S. Oudard и соавторов [7, 8] была подтверждена важность динамики уровня ПСА и болевого синдрома у пациентов с GRPF. Медиана выживаемости пациентов со временем удвоения ПСА > 45 дней и отсутствием боли составила 32,4 месяца. В группе пациентов со временем удвоения ПСА <45 дней и выраженной болью медиана выживаемости составила всего 8 месяцев. Значимость кинетики ПСА подтверждена и в других исследованиях [9, 10] как важнейшего прогностического фактора. Поэтому определение кинетики ПСА является обязательным условием при лечении пациентов с ГРПЗ, особенно в случаях, когда нет четких показаний к ХТ с ДОЦЕТАКСЕЛОМ, в том числе у бессимптомных пациентов или у пациентов только с прогрессированием ПСА. Оценка кинетики ПСА помогает информировать пациента и его родственников о прогнозе заболевания и возможном положительном эффекте ХТ. Кроме того, при множестве неблагоприятных факторов, предсказывающих течение заболевания, и очень коротком времени удвоения ПСА применение доцетаксела способствует некоторому увеличению продолжительности жизни, а также влияет на ее качество. Таким образом, КТ-Таксотер является единственным методом лечения пациентов с ГРПЖ. Однако вопрос о сроках начала лечения остаётся дискуссионным. При ГРПЖ без метастазов и медленном прогрессировании уровня ПСА возможно применение второй линии ГТ. Решение о назначении доцетаксела у данной категории пациентов принимается индивидуально, с учётом исходного уровня ПСА и времени его удвоения.

Материалы и методы. Пациенты с метастатическим ПРК и метастазами в костях должны получать терапию Таксотером каждые 3 недели. Повторное лечение Таксотером в настоящее время интенсивно изучается у пациентов с

ГРПФ, прекративших лечение доцетакселом. Некоторые пациенты прекращают лечение из-за прогрессирования заболевания, развития значительной токсичности (III–IV степени) или максимального положительного ответа на терапию. Длительность лечения Таксотером в настоящее время неизвестна, если лечение было начато с положительным эффектом. В случае прогрессирования после доцетаксела в качестве препарата одобрен только митоксантрон, цель которого — паллиативная. При использовании во 2-й линии после терапии доцетакселом медиана выживаемости не достигается 24 (3–37) месяцев, при медиане выживаемости 15,3 (3–32). Основными нежелательными явлениями, возникшими после повторного введения доцетаксела, были лейкопения, алоpecia и усталость. Ни один из пациентов не прекратил терапию преждевременно. Имеются сообщения об использовании доцетаксела во 2-й и 3-й линиях терапии у пациентов с метастатическим ГРП. J. Ansari и соавт. [17] сообщили о 107 пациентах, получавших доцетаксел + преднизолон в 1-й линии с 3-недельным интервалом. Среднее исходное значение ПСА составило 185 (6,62000) нг/мл. Из этой группы 22 пациента впоследствии получили 2-ю и 7 пациентов получили 3-ю линию ГТ доцетакселом. Количество циклов в 1-й, 2-й и 3-й линиях составило 650, 119 и 38 соответственно. 59% пациентов во всей когорте ответили на первичную терапию доцетакселом. Положительные результаты (снижение ПСА >50%) получены у 90 и 71% пациентов, ответивших на первую линию терапии после 2-го и 3-го введения препарата соответственно. Развитие нейтропении III–IV степени в 1-й, 2-й и 3-й линиях отмечено в 2,9; 4,2 и 5,2% случаев соответственно. Медиана выживаемости составила 15,9 мес. Данные вышеуказанных исследований показали возможность повторного применения Таксотера у пациентов, ответивших на 1-ю линию терапии. Первичная резистентность к доцетакселу и выбор последующего лечения остаются проблемой, поскольку определение 2-й линии ХТ является предметом исследований. Изучаются комбинации с новыми цитостатиками и таргетными препаратами. R. Erplen и соавт. [18] изучали эффективность комбинации доцетаксела и бевацизумаба во второй линии терапии у 23 пациентов с GFRP, у которых уровень ПСА прогрессировал после получения доцетаксела в первой линии. Медиана безрецидивного периода после первой линии терапии составила 6,2 (311) месяцев. Время до удвоения ПСА до начала второй линии составило 5,9 (28) месяцев. Доцетаксел вводили в дозе 35 мг/м² еженедельно, а бевацизумаб в дозе 10 мг/кг каждые 2 недели. Средний уровень ПСА перед началом второй линии терапии составил 189,4 (951200) нг/мл. У 16 (69,5%) пациентов наблюдалась регрессия уровня ПСА более чем на 50%. Медиана выживаемости составила 17,5 (3–32) месяца со медианой периода наблюдения 29 месяцев. Развитие артериальной гипертензии на фоне введения бевацизумаба отмечено в 21,7 % случаев. Один пациент был исключен из

исследования в связи с развитием выраженной протеинурии на фоне приема препарата. Авторы отметили, что применение комбинации доцетаксела и бевацизумаба у пациентов с ГРПП хорошо переносится и может служить методом выбора при быстром удвоении уровня ПСА, наблюдаемом после 1-линейной терапии доцетакселом. А. Heidenreich и соавт. [19] представили данные о применении комбинации доцетаксел+бевацизумаб по сравнению с повторным введением доцетаксела. Прогрессирование наблюдалось после терапии доцетакселом у 59 пациентов. Пациенты были разделены на группы: группа 1 получала доцетаксел в дозе 35 мг/м² в неделю в течение 3 недель, 4 — недельный перерыв; 2 — доцетаксел в дозе 25 мг/м² с недельным интервалом и бевацизумаб-10 мг/кг с 2-недельным интервалом. У всех пациентов, получивших 1-ю линию терапии, наблюдалось снижение ПСА >30%. В целом после 2-й линии у 40 из 59 случаев (67,8 %) наблюдалось снижение ПСА >30% во всей группе. Безрецидивная выживаемость в 1-й группе составила 6,2 месяца, в целом 13,3 месяца, а во 2-й группе — 8,9 и 17,5 месяцев. Токсичность, связанная с введением бевацизумаба, в виде артериальной гипертензии наблюдалась у 17,8% пациентов. Лечение было прекращено у 1 пациента в связи с развитием высокодифференцированной протеинурии. Применение комбинации доцетаксел + эстрацит в первой линии терапии изучалось в протоколе Swog 9916. О. Caffo [20] и соавт. сообщили об эффективности этой комбинации после прогрессирования заболевания на фоне терапии доцетакселом первой линии. Доцетаксел вводился на 2-й день в сочетании с пероральным эстрадиолом в дозе 840 мг в сутки, разделенным на 3 приема с 1-го по 5-й день цикла. Регрессия ПСА наблюдалась в 52% случаев. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 15 недель, а общая выживаемость — 61 неделю. Таким образом, повторное введение Таксотера в качестве монотерапии, а также применение Таксотера в комбинации с другими препаратами во 2-й линии лечения эффективно у пациентов с прогрессирующим ГРПЖ. Стандартного подхода в этой сложной клинической ситуации до сих пор не существует. Тем не менее, полученные в исследованиях данные вселяют оптимизм и надежду на дальнейшее улучшение результатов лечения этой сложной категории пациентов. В настоящее время активно проводятся исследования по поиску препаратов, эффективных во 2-й линии после применения доцетаксела. О. Sartor и соавторы [21] представили результаты исследования III фазы по применению кабазитаксела в комбинации с преднизолоном у пациентов, ранее получавших терапию КТ, основным препаратом которой был Таксотер (исследование Tropic). Кабазитаксел также относится к группе полусинтетических таксанов и имеет два радикальных изменения в своей химической формуле по сравнению с формулой доцетаксела. Механизм действия Онкоурология 1 ' 201 доклиническое исследование

продemonстрировало эффективность препарата против моделей опухолей, резистентных к доцетакселу. Это исследование было проведено в 146 центрах в 26 странах, включая Россию. Всего было включено 755 пациентов. Стратификация проводилась по статусу активности пациентов (статус эффективности ECOG 0,1 против 2) и измеримым и неизмеримым поражениям. Пациенты были рандомизированы в 2 группы: в 1-й группе они получали митоксантрон в дозе 25 мг/м² в сочетании с преднизолоном 10 мг/сут, во 2-й группе они получали митоксантрон в дозе 12 мг/м² в сочетании с преднизолоном с тем же интервалом. Основной целью исследования была оценка общей выживаемости, анализ вторичной безрецидивной выживаемости, частоты регрессии и переносимости. В исследование включались пациенты с прогрессирующим заболеванием по критериям RECIST, с новыми очагами или с прогрессирующим по уровню ПСА.

Выводы: Пациенты были сопоставимы по тяжести заболевания, демографическим и другим характеристикам. Медиана общей выживаемости в группе митоксантрона составила 12,7 месяца по сравнению с 15,1 месяцем в группе кабазитаксела (коэффициент риска 0,72, 95% ДИ 0,61–0,84). Различия были значимыми ($p < 0,0001$). Медиана выживаемости без прогрессирования была в 2 раза выше в группе кабазитаксела, чем в группе митоксантрона, и составила 2,8 и 1,4 месяца соответственно ($p = 0,0002$). Уровень ПСА и время до прогрессирования также были лучше в группе кабазитаксела. В исследовании токсичности и переносимости наиболее частыми нежелательными явлениями III–IV степени в группе КАБАЗИТАКСЕЛА были фебрильная нейтропения (7,5% случаев) и диарея (6,2%). Таким образом, в данном исследовании применение кабазитаксела было связано с улучшением общей выживаемости (по сравнению с результатами, полученными при применении митоксантрона), снижением риска смерти на 28% и увеличением медианного времени до прогрессирования ПСА и ответа. Полученные данные позволяют предположить, что кабазитаксел является потенциальным новым препаратом, который может быть использован для лечения пациентов с ГРП после терапии доцетакселом. В настоящее время кабазитаксел включен в рекомендации Европейской ассоциации урологов в качестве препарата второй линии для пациентов, у которых произошло прогрессирование после терапии доцетакселом первой линии [22]. В настоящее время кабазитаксел зарегистрирован только в США. В заключение следует отметить, что лечение пациентов с ГРПЖ остается сложной проблемой. Дифференцированный подход к лечению этих пациентов позволяет принять правильное решение с учетом их клинического состояния, кинетики уровня ПСА и других показателей. Применение таксотера в 1-й линии терапии является наиболее эффективным вариантом лечения, который способствует продлению и улучшению качества

жизни пациентов. У ряда пациентов повторное назначение Таксотера также позволяет продлить жизнь без существенного ухудшения качества жизни, связанного с применением препарата. Разработка новых схем терапии 1-й линии на основе Таксотера является предметом активных исследований, направленных на дальнейшее улучшение результатов лечения. Исследования с использованием кабазитаксела показали его эффективность в качестве перспективного препарата 2-й линии у пациентов с прогрессирующим ГРПЖ, развившимся после терапии доцетакселом, что открывает новые возможности для улучшения результатов лечения. Гормональная терапия является стандартом лечения пациентов с ХРПЖ, однако после периода стабилизации у большинства пациентов заболевание прогрессирует и становится кастрационно-резистентным. Ведение этой группы пациентов представляет собой сложную проблему современной клинической онкологии. Возможности применения хирургического вмешательства и лучевой терапии при распространенном злокачественном процессе весьма ограничены, поэтому ведущим методом лечения является первичная химиотерапия на основе доцетаксела. К сожалению, возможности применения этого метода также ограничены, поскольку через 6-8 месяцев у всех пациентов развивается рецидив заболевания. Результаты многочисленных клинических исследований показывают, что применение комбинации препаратов с различными механизмами действия усиливает терапевтический эффект.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Самойлик Б. М. Эпидемиологические аспекты предгосударственной симптоматики рака в Краснодарском крае за период с 2000 по 2009 год. Материалы В Конгресса Российского общества онкоурологов. 2010. URL: http://www.roou.ru/uploads/press/tezis/292/5_Congress_Oncourology-inet27.fi le27.fi le.pdf.
2. Чисов В. И., Русаков И. Г. Заболеваемость раком предстательной железы в Российской Федерации. Экспериментальная и клиническая урология. 2011. № 2-3. URL: <http://www.ecuro.ru/journal/number-2-3-2011>.
3. Енгальчев Ф. Ш., Миронов М. А., Галкина Н. Г., Лямкин С. В. Статистические данные по раку предстательной желе в Пензенской области за 2005-2009 годы. Материалы В Конгресса Российского общества онкоурологов. 2010. URL : http://www.roou.ru/загрузки/пресса/диссертация/292/5_Конгресс_Онкоурология-инет27.файл27.fi pdf
4. Карякин О. Б. Современные подходы к лечению гормонорезистентного рака предстательной железы. Онкоурология. 2011. № 1. С.101-107.

5. Аполихин О. И., Катибов М. И., Шадеркин И. А. Пути стандартизации показаний этапной помощи пациентам с раком предстательной железы и РФ. Экспериментальная и клиническая урология. 2011. № 2-3. URL: <http://www.ecuro.ru/journal/number2-3-2011>.
6. Хайденрайх А., Болла М., Йониау С., Кваст Т.Х., Матвеев В., Мейсон М.Д., Мотте Н., Шмид Х.-П., Вигель Т., Заттони Ф. Рекомендации по лечению рака предстательной железы. Европейская ассоциация Уролог . URL: http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2009/Full/ru_3_Prostate_Cancer.pdf
7. Таннок И. и др.; Исследователи TAX 327. Доцетаксел плюс преднизон или митоксантрон плюс преднизон при запущенном раке предстательной железы. N Engl J Med 2004 ;351: 1502–1512. 23. Де Боно Дж. и др. Абиратерон и повышение выживаемости при метастатическом раке предстательной железы. N. Engl. J. Med. 364, 1995–2005 (2011).
8. Физази К. и др. Итоговый анализ общей выживаемости (ОВ) в исследовании COU-AA301, исследовании фазы 3, включающем комбинированную терапию абиратерона ацетатом и преднизолоном у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ), ранее получавших доцетаксел. Доклад на Европейском междисциплинарном онкологическом конгрессе ЕССО. Стокгольм, Швеция, 23–27 сентября 2011 г. Приложение 2 к ЕЖС, том 47, сентябрь 2011 г., LBA1. 25. Флеминг М. и др., Результаты рандомизированного исследования фазы II митоксантрона с цетуксимабом у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (КРРПЖ), ранее получавших химиотерапию на основе доцетаксела. Журнал клинической онкологии
9. Номер аннотации 4555 (2010). 26. Бергер Э. и др. Результаты рандомизированного исследования II фазы ирофлувена у пациентов с гормонорефрактерным раком предстательной железы, у которых первая линия терапии доцетакселом оказалась неэффективной. Симпозиум Американского общества клинической онкологии по раку мочеполовых органов. Номер аннотации: 5068. 2007.
10. Розенберг Дж. и др., Активность второй линии химиотерапии у пациентов с гормонорезистентным раком предстательной железы, рефрактерным к доцетакселу: рандомизированное исследование фазы 2 иксабепилона или митоксантрона и преднизона. Cancer. 2007 1 августа ;110 (3):556-63. 28. Боно Дж. и др., Преднизон плюс кабазитаксел или митоксантрон при метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы, прогрессирующем после лечения доцетакселом: рандомизированное открытое исследование. Lancet. 2010 2 октября ;376

- (9747):1147-54. 29. Кокрановское руководство по систематическим обзорам вмешательств. Глава 8 : Оценка риска смещения во включенных исследованиях. URL: <http://www.cochrane-handbook.org/>
11. Tannock I. et al. Химиотерапия митоксантроном плюс преднизон или одним преднизоном при симптоматическом гормонорезистентном раке предстательной железы: канадское рандомизированное исследование с паллиативными конечными точками . J Clin Oncol 14, 1756-1764 (1996). 31. BerryW. et al. Исследование фазы III митоксантрона плюс преднизон в низкой дозе по сравнению с одним преднизоном в низкой дозе у пациентов с бессимптомным гормонорезистентным раком предстательной железы. J Urol. 168, 2439-2443 (2002).
12. Горяинов С. В., Реброва О. Ю. Косвенное сравнение прямых медицинских технологий//Медицинская технология. Оценка и выбор . 2011. № 3(5). С. 9–12. 33. Гленни А. и др., Косвенные сравнения конкурирующих вмешательств. Health Technol Assess. 2005 июль ;9 (26):1–134, iii–iv. 34. Бушер Х. и др., Результаты прямых и косвенных сравнений методов лечения в метаанализе рандомизированных контролируемых исследований. J Clin Epidemiol. 1997 июнь;50(6): 683–91.
13. Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Аринина Е. Е. Фармакоэкономика и онкология. М .: Издательство « Шико », 2011. 424 с .: 36-й год . Удар С. TROPIC: III фаза клинического исследования кабазитаксела для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы. Future Oncol. Апрель 2011 г.;7(4):497-506.