

Гормональная и химиотерапия у больных гормоночувствительным раком предстательной железы

Р.А. Гафанов

ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Профсоюзная, 86

Контакты: Рустем Айратович Гафанов docgra@mail.ru

Рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее распространенным онкологическим заболеванием у мужчин в развитых странах мира и вторым в ряду причин смертности в этой популяции.

Представленный обзор посвящен терапии распространенных форм РПЖ. Подходы к лечению данной нозологии быстро меняются и продолжают развиваться. В последние годы появилось много новой информации о природе РПЖ. Новые терапевтические агенты и подходы продемонстрировали свои преимущества в увеличении общей выживаемости и качества жизни у пациентов с распространенными формами РПЖ.

Ключевые слова: рак предстательной железы, химиотерапия, гормональная терапия

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-1-63-68

Hormonal therapy and chemotherapy in patients with hormone-sensitive prostate cancer

R.A. Gafanov

FSBI "Russian Scientific Center of Radiology" of Russian Ministry of Health; 86, Profsoyuznaya St., Moscow, 117997, Russia

Prostate cancer is the most common men's cancer in men in developed world and the second cause of death in this population.

This review focuses on management of advanced castration resistant prostate cancer (CRPC) has been rapidly changing and is still evolving. In the last years, there has been an increasing knowledge of prostate cancer biology. New therapeutic agents and approaches have been evaluated demonstrating benefits in survival and quality of life in patients with metastatic prostate cancer.

Key words: prostate cancer; chemotherapy; hormonal therapy

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее распространенным онкологическим заболеванием у мужчин в развитых странах мира и вторым в ряду смертности в этой популяции [1]. В оригинальной работе С. Huggins в 1941 г. [2] был продемонстрирован положительный эффект хирургической кастрации РПЖ, и с того же времени андроген-депривационная терапия (АДТ) заняла главенствующую роль в лечении пациентов с этим заболеванием. АДТ включает хирургическую или медикаментозную (агонисты или антагонисты лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона – ЛГРГ) кастрацию с использованием или без использования нестероидных антиандрогенов. Это и есть первая линия лечения пациентов с метастатическим РПЖ [3, 4]. Чаще всего АДТ позволяет достичь кастрационных значений тестостерона (≤ 50 нг/дл), и большинство пациентов с метастатическим гормоночувствительным РПЖ изначально отвечают на это лечение [5]. Тем не менее у большинства пациентов будет развиваться устойчивость к этим традиционным гормональным процедурам, а медиана времени до про-

грессирования обычно составляет 18–24 мес [6]. По данным разных авторов, более чем в 20–40 % случаев определяется ответ на 2-ю и 3-ю линии гормональной терапии (ГТ), что свидетельствует о существенной роли андрогенового рецептора (АР) в передаче сигнала у больных кастрационно-рефрактерным РПЖ (КРРПЖ) [3–7]. Передача сигнала АР играет центральную роль в биологии РПЖ, необходимую для пролиферации и выживания раковых клеток [8]. АР – цитоплазматический стероид-рецептор, который связывается с лигандами – андрогенами. Андрогенные стероиды являются наиболее важными агонистами АР, они включают тестостерон, дегидроэпиандростерон, андростендион и андростендиол. Тестостерон – основной андроген, 90–95 % его синтезируются в клетках Лейдига яичек, а 5–10 % имеют надпочечниковое происхождение. В клетках предстательной железы, фермент 5-альфа-редуктаза превращает тестостерон в активный гормон дегидротестостерон, который и связывается с АР [9]. При отсутствии андрогенов АР связывается с белком теплового шока и остается преимущественно в цитоплазме. После активации андро-

генов АР отделяется от белков теплового шока и транслируется в ядро, где связывается с коактиваторами и корепрессорами, стимулируя промоторы генов для запуска их транскрипции. Это взаимодействие определяет активацию или подавление генов, регулирующих развитие, дифференцировку и пролиферацию клеток [10]. Существует большое количество доклинических и клинических данных, свидетельствующих о том, что АР остается активным при КРРПЖ. Сохранение активности АР является ключом к прогрессированию РПЖ, а сам рецептор представляет собой наиболее важную терапевтическую мишень в лечении этой болезни, как при гормоночувствительном, так и при кастрационно-резистентном заболевании [11–13]. АР связывает андрогенактивирующие специфические последовательности ДНК с транскрипцией андрогенкоррелированных генов, определяющих физиологические эффекты андрогенов.

Как известно, химиотерапия (ХТ) доцетакселом достоверно увеличивает общую выживаемость (ОВ) при метастатическом КРРПЖ [14, 15]. В настоящее время проводятся исследования, которые направлены на изучение влияния комбинаций цитостатической и ГТ в комплексе с основным лечением (лучевая терапия, радикальная операция) у пациентов с метастатическим заболеванием. Основной вопрос, поиск ответа на который ведут исследователи: может ли добавление ГТ и ХТ к местному лечению улучшить результаты лечения в целом у больных локализованными и местно-распространенным РПЖ высокого риска прогрессирования?

РПЖ высокого риска прогрессирования составляет около 15 % всех новых случаев заболевания и является потенциально смертельным. Несмотря на прово-

димое местное лечение, каждый 3-й пациент подвержен риску рецидива и смерти от РПЖ [16, 17]. Наиболее важными прогностическими факторами, определяющими риск возникновения РПЖ, служат клиническая стадия опухоли, уровень инициального простатического специфического антигена (ПСА), сумма баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) и процент положительных биоптатов [18–20]. Существует растущий интерес к мультимодальному подходу при высоком риске неметастатического РПЖ, который объединяет местные и системные методы лечения. В этом контексте ХТ может играть важную роль в борьбе с болезнью. В частности, преимущество в ОВ при метастатическом РПЖ привело к изучению возможности использования доцетаксела на ранних стадиях заболевания. Несколько исследований III фазы изучают влияние ХТ в неоадьювантном и адьювантном режиме при РПЖ в комбинации с ГТ или без нее. Потребуется длительное время, чтобы оценить результаты лечения таких больных, хотя известно, что лишь немногие из этих исследований завершились плановыми наборами. Мы представим наиболее важные исследования в отношении роли доцетаксела в неоадьювантном и адьювантном режимах (см. таблицу).

Гормональная и химиотерапия у гормон-наивных пациентов

Использование неоадьювантной ХТ оценено при РПЖ высокого риска. Сочетание ГТ и ХТ с доцетакселом, по-видимому, приводит к уменьшению распространенности опухолевого процесса при удовлетворительных показателях общей токсичности. Было проведено несколько исследований III фазы, оценивающих преимущество ХТ перед операцией на фоне

Химиотерапия в различных режимах у больных локализованным и местно-распространенным РПЖ высокого риска (Recine, 2015)

Исследование	Основная терапия	Основная группа	Контрольная группа	Первичная конечная точка	Статус исследования
GETUG 12	ДЛТ	НА DOC + E + АДТ (3 года)	АДТ (3 года)	ВБП	Набор завершен
CALGB 90203	РПЭ	НА DOC (6 циклов) + АДТ (24 нед) перед РПЭ	РПЭ	ВБП	Продолжается
RTOG 0521	ДЛТ	АТ DOC (6 циклов) + АДТ (2 года)	АДТ (2 года)	ВБП	Набор завершен
TAX 3501	РПЭ	АТ DOC (6 циклов) + АДТ	АДТ	ВБП	Набор завершен
VA # 553 CAP	РПЭ	АТ DOC (6 циклов)	Наблюдение	ВБП	Продолжается
AdPro	РПЭ	АТ DOC (6 циклов)	Наблюдение	Прогрессия	Набор завершен
AdRad	ДЛТ	АТ DOC (6 циклов) + АДТ	АДТ	ПСА-прогрессия	Продолжается
Dana FARBER	ДЛТ	НА DOC (6 циклов) + АДТ	АДТ (6 циклов)	ОВ	Продолжается

Примечание. ДЛТ – дистанционная лучевая терапия; РПЭ – радикальная простатэктомия; ВБП – выживаемость без прогрессирования; ОВ – общая выживаемость; НА – неоадьювантная терапия; АТ – адьювантная терапия; DOC – доцетаксел; E – эстрамустин.

АДТ, но результаты этих испытаний еще не опубликованы.

В настоящее время проводится III фаза рандомизированного исследования CALGB 90 203, которая оценивает неоадъювантную ХТ и АДТ до радикальной простатэктомии (РПЭ) по сравнению с непосредственной РПЭ у пациентов с высоким риском локализованного и местно-распространенного РПЖ (стадия T1–3aN0M0). Всего в исследовании лечение проведено 750 пациентам: в основной группе проводилось мультимодальное лечение, которое включало 6 циклов неоадъювантной ХТ таксанами на фоне АДТ с последующей РПЭ; в контрольной группе выполнялась только РПЭ. Первичной конечной точкой исследования будет оцениваться выживаемость без прогрессирования (ВБП) в течение 5 лет [21].

GETUG 12 – французское рандомизированное исследование III фазы, в котором сравниваются 4 цикла неоадъювантной терапии доцетакселом и эстрамустином до местной терапии плюс АДТ в течение 3 лет и местная терапия в комбинации с 3-летней АДТ. В этот протокол было рандомизировано 413 пациентов с местно-распространенным или локализованным РПЖ высокого риска, большинству пациентов (87 %) была проведена дистанционная лучевая терапия. Данные этого исследования достоверно продемонстрировали значительное улучшение ВБП в группе комбинированной терапии по сравнению с группой, получающей только АДТ (относительный риск (ОР) 0,75; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,55–1,01; $p = 0,06$). Также было показано преимущество по ПСА-ответу, который был значительно благоприятнее в группе, получавшей ХТ, чем у пациентов, получавших только АДТ. По результатам анализа нежелательных явлений было показано, что сочетание доцетаксела с эстрамустином имеет приемлемый профиль токсичности [22]. Есть несколько крупных исследований, оценивающих адъювантную ХТ доцетакселом у больных неметастатическим РПЖ с высоким риском прогрессирования, которым была проведена РПЭ. Данные ни одного из исследований III фазы по изучению этой последовательности пока не представлены.

Исследование III фазы RTOG 0521 было разработано для оценки эффективности адъювантной ХТ с доцетакселом в сочетании с АДТ и лучевой терапией. Это исследование включило больных РПЖ высокого риска, получающих АДТ в течение 2 лет в комбинации с лучевой терапией, адъювантной ХТ доцетакселом или без таковой в течение 6 циклов. Первичной конечной точкой определена ОВ. На ASCO 2015 были представлены данные исследования RTOG 0521. Так, 5-летняя ВБП составила 66 % для АДТ + ЛТ и 73 % для АДТ + ЛТ + ХТ (ОР 0,76; 95 % ДИ 0,57–1,00; $p = 0,05$), 4-летняя ОВ в группе ХТ составила 93 % против 89 %. Токсичность была приемлемой [23].

TAX 3501 – III фаза клинического исследования по оценке адъювантной терапии по сравнению с активным наблюдением при регистрации биохимического прогрессирования. Пациенты высокого риска были рандомизированы на 2 группы, в 1-й группе проводилась АДТ аналогами ЛГРГ в течение 18 мес, во 2-й группе назначены аналоги ЛГРГ + доцетаксел 75 мг/м² каждые 3 нед в течение 6 циклов. Первичной конечной точкой была определена ВБП. Это исследование не было завершено из-за трудностей набора пациентов, а полученные результаты недостаточны для определения значимых различий в ВБП заболевания [24].

Британское исследование STAMPEDE является крупнейшим по изучению влияния различных режимов системной терапии при местно-распространенном и метастатическом РПЖ. Это многогрупповое многоступенчатое исследование направлено на изучение эффективности нескольких препаратов в сочетании с гормональной терапией у больных местно-распространенным или метастатическим РПЖ с высоким риском. Цель исследования – оценить эффективность доцетаксела, золедроновой кислоты, целекоксиба, абиратерона, энзалутамида и лучевой терапии (только среди пациентов с метастазами) в сочетании с АДТ в сравнении с АДТ в монорежиме. Основная задача исследования – определение ОВ. Исследование началось в октябре 2005 г.; пациенты были распределены на 5 экспериментальных оригинальных групп, которые сравнивались с контрольной группой. С ноября 2011 г. по январь 2014 г. был осуществлен набор в группу пациентов, получающих абиратерон в комбинации с преднизолоном на фоне АДТ. Формирование группы по оценке лучевой терапии для пациентов со вновь диагностированным метастатическим РПЖ стартовало в январе 2013 г. В январе 2014 г. инициировано включение еще одной группы пациентов, получающих абиратерон, преднизолон и энзалутамид на фоне АДТ [25]. Группа пациентов, получающих целекоксиб, была закрыта из-за отсутствия эффекта по результатам 2-го промежуточного анализа [26]. Набор в 3 подгруппы с золедроновой кислотой, доцетакселом и золедроновой кислотой в комбинации с доцетакселом успешно завершён в марте 2013 г. Промежуточный анализ результатов выживаемости в группе АДТ показал улучшение ОВ в группе больных с впервые диагностированным метастатическим РПЖ по сравнению с предыдущими данными литературы. На ASCO 2015 представлены обновленные данные по выживаемости в исследовании STAMPEDE, где было показано клинически и статистически значимое увеличение выживаемости в группе АДТ в комбинации с доцетакселом, но не в группе с добавлением золедроновой кислоты [27].

Также недавно было показано, что раннее применение ХТ может улучшить результаты лечения боль-

ных метастатическим гормон-наивных РПЖ, особенно в подгруппе больных с неблагоприятным прогнозом [28, 29]. Эта концепция до последнего времени оставалась спорной, высказывались аргументы за и против такого подхода. Аргументом в пользу данной концепции явился тот факт, что раннее воздействие на тестостерон-независимые клоны опухолевых клеток может увеличить длительность эффективной АДТ и тем самым удлинить продолжительность ремиссии. Кроме того, существует опасность, что некоторые пациенты после прогрессирования на фоне изолированной АДТ могут быть слишком ослабленными, чтобы в последующем получать ХТ. Также известно, что долгосрочная АДТ может сделать опухолевые клетки менее чувствительными к цитостатическому воздействию. Тот факт, что некоторые пациенты в течение длительного времени отвечают на АДТ и им никогда не понадобится ХТ, стал основным аргументом против ранней ХТ. Для оценки эффективности ранней ХТ у больных гормоночувствительным РПЖ с начала 1980-х годов проведен ряд крупных исследований [30–36]. Ни одно из них не продемонстрировало положительных результатов. Было показано, что андрогенная депривация оставалась предпочтительной опцией в первой линии лечения метастатического РПЖ, ни одного примера положительного влияния цитостатического режима в отношении гормоночувствительного РПЖ не отмечено.

Химиотерапия у больных метастатическим РПЖ

На протяжении многих лет исследования с использованием цитостатиков не показывали увеличения ОВ у больных неметастатическим РПЖ. Только в последние годы, с появлением препаратов нового поколения, возобновился интерес к исследованиям различных лекарственных агентов при гормоночувствительном РПЖ. В исследование R.E. Millikan и соавт. [37] были включены 286 больных. Сравнивалось сочетание кетоназола и доксорубина с поочередным переходом на винбластин и эстрамустин в дополнение к АДТ и АДТ в монорежиме. Такие комбинации препаратов не показали различий во времени до развития кастрационной резистентности и различий медианы выживаемости между двумя группами. В исследовании, проведенном J. Wang и соавт., сравнивалось сочетание митоксантрона с АДТ и только АДТ у 93 пациентов с местно-распространенным или метастатическим РПЖ [38]. Было показано значительное увеличение ОВ в ответ на лечение у пациентов с местно-распространенным РПЖ в группе митоксантрона, но без существенных преимуществ в группе больных метастатическим РПЖ.

Во французском исследовании GETUG-15, проведенном G. Gravis и соавт., с участием 385 пациентов с метастатическим гормоночувствительным РПЖ,

основная группа получала доцетаксел и АДТ, контрольная — только АДТ [30]. Это исследование было первым, где первичной конечной целью была определена ОВ и время до развития кастрационной резистентности. Целью исследования было доказать, что раннее назначение ХТ имеет большую пользу при метастатическом РПЖ на начальных этапах, нежели при отсроченной ХТ на этапе развития кастрационной резистентности. Пациенты получали до 9 циклов доцетаксела. Медиана периода наблюдения составила 50 мес. Следует отметить, что у большинства пациентов, включенных в исследование, диагностирован РПЖ с хорошим прогнозом. Результаты показали значительное улучшение ВВП и времени до ПСА-прогрессии без значительной разницы в ОВ. На ASCO GU 2015 были представлены обновленные результаты более длительного наблюдения (80 мес). Медиана ОВ составила 46,5 мес в группе АДТ и 60,9 мес в группе АДТ + доцетаксел (ОР 0,9; 95 % ДИ 0,7–1,2). Результаты исследования GETUG 15 были схожими с теми, что и в проведенном позднее исследовании CHAARTED, однако исследование GETUG 15 показало незначительное улучшение ОВ в группе АДТ + доцетаксел, которое составило около 4 мес [39].

Наконец, на ASCO в 2014 г. представлены данные исследования CHAARTED, в котором сравнивались результаты раннего применения цитостатической и гормональной терапии у больных гормоночувствительным метастатическим РПЖ. Это исследование III фазы представлено C. Sweeney и соавт. [29]. Пациенты с метастатическим РПЖ на первом этапе получали ХТ доцетакселом 75 мг/м² каждый 21-й день в течение максимум 6 циклов + АДТ. В группу сравнения вошли больные, получавшие только АДТ в монотерапии. Это исследование продемонстрировало неоспоримые преимущества раннего начала ХТ, особенно в подгруппе с неблагоприятным прогнозом в соответствии с распространенностью метастазов. Большой объем метастатического поражения характеризовался как наличие висцеральных метастазов (в легкие или печень) и/или 4 или более метастаза в кости (по крайней мере 1 очаг за пределами позвоночника и тазовых костей), что определяло подгруппу больных с неблагоприятным прогнозом. В начале исследования участвовали только пациенты с «большим объемом поражения», но в последующем было принято решение о внесении изменений в протокол, и, таким образом, больные с «малым объемом поражений» также включались в исследование. В отличие от GETUG 15 примерно 2/3 пациентов в CHAARTED имели «большой объем поражений». Первичной конечной точкой была определена ОВ, в то время как вторичные конечные точки соответствовали времени до развития прогрессирования заболевания и времени до появления симптомов прогрессирования. Сочетание ХТ и АДТ в этом иссле-

довании было мотивировано предположением, что тестостерон-независимые клеточные клоны должны лучше отвечать на ХТ на ранних стадиях заболевания [40]. Кроме того, сообщалось, что в ряде работ, в том числе в исследование SWOG, где сравнивалась постоянная и интермиттирующая терапия, было показано, что большой объем поражения с наличием висцеральных метастазов и множественным поражением костей скелета коррелирует с плохим прогнозом и коротким периодом ОВ [35, 36, 38, 41]. В исследовании CHAARTED сочетание доцетаксела и АДТ показало преимущество в ОВ 14 мес по сравнению с АДТ в монорежиме (57,6 мес против 44 мес; ОР 0,61; 95 % ДИ 0,47–0,80; $p = 0,0003$). В группе с плохим прогнозом медиана ОВ составила 49,2 мес при терапии доцетакселом в комбинации с АДТ по сравнению с 32,2 мес при назначении только изолированной АДТ (ОР 0,60; 95 % ДИ 0,45–0,81; $p = 0,0006$), разница составила 17 мес. У больных в подгруппе хорошего прогноза медиана ОВ еще не была достигнута на момент анализа при медиане наблюдения 29 мес. Результаты исследования CHAARTED также показали увеличение медианы времени до прогрессирования заболевания и медианы времени до развития кастрационной резистентности. Особый интерес вызвало то, что медиана времени до прогрессирования заболевания в группе комбинированной терапии составила 32,7 мес по сравнению с 19,8 мес в группе АДТ в монорежиме (ОР 0,49; 95 % ДИ 0,37–0,65; $p < 0,0001$). Кроме того, медиана времени до развития кастрационной резистентности составила 20,7 мес при комбинированной терапии по сравнению с 14,7 мес в группе АДТ в монорежиме (ОР 0,56; 95 % ДИ 0,44–0,70; $p < 0,0001$). Следует отметить, что 129 (74 %) из 174 пациентов с прогрессированием на фоне АДТ впоследствии получали доцетаксел. Профиль нежелательных явлений был приемлемым. Фебрильная нейтропения отмечена только в 6 % случаев, внезапная смерть наступила у больного, получавшего ХТ. Гематологическая токсичность III степени была достаточно низкой, в 2 % отмечались аллергические реакции и в 4 % усталость, около 1 % пациентов испытывали неврологические нарушения III степени [40].

Заключение

Лечебная парадигма РПЖ постоянно развивается. Понимание механизмов, лежащих в основе патогенеза и гетерогенности данного заболевания, позволит разработать новые подходы с использованием различных лекарственных препаратов. Несмотря на улучшение знаний о молекулярной биологии РПЖ, в настоящее время отсутствуют адекватные биомаркеры и факторы прогноза, что препятствует выбору персонализированного лечения, способного привести к наиболее эффективным результатам. Основными задачами в лечении больных РПЖ являются разработка молекулярной классификации, выбор времени назначения лечения, оптимальная последовательность назначения лекарственных агентов и внедрение в клиническую практику этих инноваций [42].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Schröder F.H., Hugosson J., Roobol M.J. et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 2012;366: 981–90.
2. Huggins C, Hodges C.V. Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. 1941. *J Urol* 2002;168:9–12.
3. Denis L.J., Keuppens F., Smith P.H. et al. Maximal androgen blockade: final analysis of EORTC phase III trial 30853. EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group and the EORTC Data Center. *Eur Urol* 1998;33:144–51.
4. Singer E.A., Golijanin D.J., Miyamoto H. et al. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:211–28.
5. Feldman B.J., Feldman D. The development of androgen-independent prostate cancer. *Nat Rev Cancer* 2001;1:34–45.
6. Debes J.D., Tindall D.J. Mechanisms of androgen-refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1488–90.
7. Scher H.I., Buchanan G., Gerald W. et al. Targeting the androgen receptor: improving outcomes for castration-resistant prostate cancer. *Endocr Relat Cancer* 2004;11:459–76.
8. Gelmann E.P. Molecular biology of the androgen receptor. *J Clin Oncol* 2002;20:3001–15.
9. Labrie F. Adrenal androgens and intracrinology. *Semin Reprod Med* 2004;22:299–309.
10. Trapman J., Cleutjens K.B. Androgen-regulated gene expression in prostate cancer. *Semin Cancer Biol* 1997;8:29–36.
11. Chen Y., Sawyers C.L., Scher H.I. Targeting the androgen receptor pathway in prostate cancer. *Curr Opin Pharmacol* 2008;8:440–8.
12. Edwards J., Krishna N.S., Grigor K.M. et al. Androgen receptor gene amplification and protein expression in hormone refractory prostate cancer. *Br J Cancer* 2003;89:552–6.
13. Mostaghel E.A., Page S.T., Lin D.W. et al. Intraprostatic androgens and androgen-regulated gene expression persist after testosterone suppression: therapeutic implications for castration-resistant prostate cancer. *Cancer Res* 2007;67:5033–41.
14. Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502–12.
15. Petrylak D.P., Tangen C.M., Hussain M.H. et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1513–20.
16. Pound C.R., Partin A.W., Epstein J.I. et al. Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control. *Urol Clin North Am* 1997;24:395–406.
17. D'Amico A.V., Whittington R., Malkowicz S.B. et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam

- radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280:969–74.
18. D'Amico A.V., Cote K., Loffredo M. et al. Determinants of prostate cancer-specific survival after radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:4567–73.
19. Bastian P.J., Boorjian S.A., Bossi A. et al. High-risk prostate cancer: from definition to contemporary management. *Eur Urol* 2012;61:1096–106.
20. Kattan M.W., Eastham J.A., Stapleton A.M. et al. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:766–71.
21. Eastham J.A., Kelly W.K., Grossfeld G.D. et al. Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 90203: a randomized phase 3 study of radical prostatectomy alone versus estramustine and docetaxel before radical prostatectomy for patients with high-risk localized disease. *Urology* 2003;62:55–62.
22. Fizazi K., Lesaunier F., Delva R. et al. A phase III trial of docetaxel-estramustine in high-risk localised prostate cancer: a planned analysis of response, toxicity and quality of life in the GETUG 12 trial. *Eur J Cancer* 2012;48:209–17.
23. Sandler H.M., Chen Hu, Rosenthal S.A. et al. A phase III protocol of androgen suppression (AS) and 3DCRT/IMRT versus AS and 3DCRT/IMRT followed by chemotherapy (CT) with docetaxel and prednisone for localized, high-risk prostate cancer (RTOG 0521). *J Clin Oncol* 2015;33(Suppl), abstr LBA5002.
24. Schweizer M.T., Huang P., Kattan M.W. et al. Adjuvant leuprolide with or without docetaxel in patients with high-risk prostate cancer after radical prostatectomy (TAX-3501): important lessons for future trials. *Cancer* 2013;119:3610–8.
25. Attard G., Sydes M.R., Mason M.D. et al. Combining enzalutamide with abiraterone, prednisone, and androgen deprivation therapy in the STAMPEDE trial. *Eur Urol* 2014;66:799–802.
26. James N.D., Sydes M.R., Mason M.D. et al. Celecoxib plus hormone therapy versus hormone therapy alone for hormone-sensitive prostate cancer: first results from the STAMPEDE multiarm, multistage, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13:549–58.
27. James N.D., Sydes M.R., Mason M.D. et al. Docetaxel and/or zoledronic acid for hormone-naïve prostate cancer: First overall survival results from STAMPEDE. *J Clin Oncol* 2015;(suppl) abstr 5001.
28. James N.D., Spears M.R., Clarke N.W. et al. Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the “Docetaxel Era”: Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019). *Eur Urol* 2015;67:1028–38.
29. Sweeney C., Chen Y.H., Carducci M.A. et al. Impact on overall survival (OS) with chemohormonal therapy versus hormonal therapy for hormone-sensitive newly metastatic prostate cancer (mPrCa): An ECOG-led phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2014;32:abstr LBA2.
30. Gravis G., Fizazi K., Joly F. et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:149–58.
31. Fontana D., Bertetto O., Fasolis G. et al. Randomized comparison of goserelin acetate versus mitomycin C plus goserelin acetate in previously untreated prostate cancer patients with bone metastases. *Tumori* 1998;84:39–44.
32. Murphy G.P., Beckley S., Brady M.F. et al. Treatment of newly diagnosed metastatic prostate cancer patients with chemotherapy agents in combination with hormones versus hormones alone. *Cancer* 1983;51:1264–72.
33. Murphy G.P., Huben R.P., Priore R. Results of another trial of chemotherapy with and without hormones in patients with newly diagnosed metastatic prostate cancer. *Urology* 1986;28:36–40.
34. Osborne C.K., Blumenstein B., Crawford E.D. et al. Combined versus sequential chemoendocrine therapy in advanced prostate cancer: final results of a randomized Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1990;8:1675–82.
35. Pummer K., Lehnert M., Stettner H. et al. Randomized comparison of total androgen blockade alone versus combined with weekly epirubicin in advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1997;32:81–5.
36. Janknegt R.A., Boon T.A., van de Beek C. et al. Combined hormone/chemotherapy as primary treatment for metastatic prostate cancer: a randomized, multicenter study of orchiectomy alone versus orchiectomy plus estramustine phosphate. The Dutch Estracyt Study Group. *Urology* 1997;49:411–20.
37. Millikan R.E., Wen S., Pagliaro L.C. et al. Phase III trial of androgen ablation with or without three cycles of systemic chemotherapy for advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:5936–42.
38. Wang J., Halford S., Rigg A. et al. Adjuvant mitozantrone chemotherapy in advanced prostate cancer. *BJU Int* 2000;86:675–80.
39. Gravis G., Boher J.M., Joly F. et al. Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel (D) versus ADT alone for hormone-naïve metastatic prostate cancer (PCa): Long-term analysis of the GETUG-AFU 15 phase III trial. *J Clin Oncol* 2015;abstr 140.
40. Sweeney C.J., Chen Y.H., Carducci M. et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015;373(8):737–46.
41. Eisenberger M.A., Blumenstein B.A., Crawford E.D. et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 1998;339:1036–42.
42. Recine F., Sternberg C.N. Hormonal therapy and chemotherapy in hormone-naïve and castration resistant prostate cancer. *Transl Androl Urol* 2015;4(3):355–64. doi: 10.3978/j.issn.2223-4683.2015.04.11.