

# Комплексное гормонохимиолучевое лечение больных неметастатическим раком предстательной железы группы высокого и очень высокого риска прогрессирования

А.Д. Каприн, А.В. Троянов, С.А. Иванов, О.Б. Карякин

Медицинский радиологический научный центр им А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Королева, 4

Контакты: Алексей Владимирович Троянов alex\_troy@mail.ru

**Введение.** Лечение больных раком предстательной железы (РПЖ) группы высокого и очень высокого риска прогрессирования представляет большую сложность. Лучевая терапия в сочетании с длительной гормональной терапией (ГТ) играет ключевую роль, однако низкая эффективность лечения по сравнению с таковой в группе пациентов промежуточного и низкого риска прогрессирования вынуждает искать новые лечебные алгоритмы и подходы.

**Цель работы** — анализ существующих публикаций и обзоров касательно комплексного лечения как с включением химиотерапии, так и без него, а также различных видов лучевой терапии.

**Оценка риска прогрессирования.** Системы классификации и оценки риска прогрессирования предложены различными организациями (NCCN, NICE, ESMO, AUA, EAU и др.). Система классификации NCCN включает группу очень высокого риска (T3b–4). В настоящее время принадлежность к группе высокого риска (EAU) определяется при стадии  $\geq T2c$ , или при уровне простатического специфического антигена  $> 20$  нг/мл, или при сумме баллов по шкале Глисона 8–10.

**Лучевая терапия.** Рекомендованная доза облучения составляет  $\geq 74$  Гр вне зависимости от группы риска. Низкий уровень 10-летней общей выживаемости при РПЖ высокого риска прогрессирования вынуждает искать более эффективные подходы терапии.

**ГТ.** Применение режимов длительной (2–3 года) ГТ при РПЖ высокого риска прогрессирования не вызывает сомнений и является обязательным. Увеличение выживаемости без биохимического рецидива возможно при использовании антагонистов лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона в долгосрочных режимах.

**Внутриклеточная лучевая терапия.** Брахитерапия, как и сочетание ее с дистанционной лучевой терапией, показывает высокие результаты в отношении безрецидивной выживаемости. В группе высокого риска отмечается значительно более низкая выживаемость, поэтому возможно улучшение эффективности лечения при использовании длительной адъювантной ГТ и иной системной терапии. В настоящее время результаты подобных исследований не опубликованы.

**Химиотерапия.** Химиотерапия как часть комплексного лечения неметастатического гормоночувствительного РПЖ высокого и очень высокого риска прогрессирования является доказанно эффективным (увеличивая безрецидивную и общую выживаемость пациентов), но еще мало распространенным видом лечения.

**Заключение.** Обзоры, метаанализы и результаты рандомизированных исследований III фазы сообщают о преимуществах в отношении безрецидивной выживаемости при использовании мультимодального подхода с включением химиотерапии. Комбинация химиотерапии на основе таксанов, ГТ в виде антагонистов лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона и лучевой терапии в виде брахитерапии или сочетанной терапии видится крайне перспективной и требующей дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, неметастатический рак, высокий риск прогрессирования, комплексное лечение, гормонохимиолучевое лечение

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-1-101-111

## Combined chemohormonalradiation treatment of high- and very-high-risk non-metastatic prostate cancer

A.D. Kaprin, A.V. Troyanov, S.A. Ivanov, O.B. Karyakin

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Korolyova St., Obninsk 249031, Russia

**Introduction.** Treatment of high- and very-high-risk prostate cancer appears to be extremely difficult. External beam radiation therapy combined with long-term androgen deprivation therapy (ADT) plays the main role, though low treatment effectiveness compared to one of intermediate- and low-risk groups pushes towards finding new treatment options and modalities.

**Objective:** to enlighten data from modern publications and reviews concerning combined treatment including (or not) chemotherapy and different types of radiation therapy.

**Risk stratification.** Several organizations (NCCN, NICE, ESMO, AUA, EAU and others) offer risk stratification systems. The NCCN system includes the very-high-risk group (T3b–T4). Nowadays high-risk is set (EAU) when stages  $\geq T2c$  or prostatic specific antigen  $> 20$  ng/ml or Gleason score 8–10 appear.

**External beam radiation therapy.** Recommended dose is  $\geq 74$  Gy not depending on risk group. Low overall 10-years survival rate makes searching for new effective treatments inevitable.

**ADT.** Long-term regimens (2–3 years) of ADT in high-risk prostate cancer is undoubtable and necessary. Biochemical progression-free survival can be achieved by using luteinizing hormone-releasing hormone antagonists in long-term regimens.

**Brachytherapy.** Brachytherapy alone and its combination with external beam radiation therapy show high effectiveness concerning progression-free survival. In high-risk group survival rates are significantly lower. Improvement can be achieved by using adjuvant long-term ADT and other systemic therapy. Nowadays the results of such clinical trials are not available.

**Chemotherapy.** Chemotherapy as part of combination treatment of non-metastatic hormonal-sensitive high-risk prostate cancer is proved to be effective (increasing progression-free and overall survival), but still rarely used treatment option.

**Conclusion.** Reviews, meta-analyses and phase III clinical trials results show improvement of progression-free survival (and some — overall survival) when using a multimodal approach with chemotherapy. Combination treatment of taxane-based chemotherapy, luteinizing hormone-releasing hormone antagonists as ADT and brachytherapy alone or with external beam radiation therapy seems to be extremely perspective and needing further investigation.

**Key words:** prostate cancer, non-metastatic cancer, high-risk of progression, combination treatment, chemohormonalradiation treatment

## Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) не является гомогенной группой злокачественных новообразований, а включает опухоли различных степени дифференцирования и агрессивности, определяющих прогноз заболевания. Лечение больных группы высокого и очень высокого риска прогрессирования представляет большую сложность. По современным рекомендациям лучевая терапия в сочетании с длительной гормональной терапией (ГТ) играет ключевую роль, однако низкая эффективность лечения этой группы пациентов вынуждает искать новые алгоритмы и подходы терапии.

Авторы из нашего учреждения в 2009 г. выполнили обзор применения препарата доцетаксел при различных стадиях РПЖ, однако результаты крупных исследований использования мультимодального подхода при впервые выявленном гормоночувствительном неметастатическом РПЖ были на тот момент недоступны [1].

В данной статье проведен анализ существующих публикаций и обзоров касательно комплексного лечения как с включением неoadъювантной или адъювантной химиотерапии (ХТ), так и без него, а также различных видов лучевой терапии (ЛТ).

## Оценка риска прогрессирования

Современные системы оценки риска развития биохимического рецидива РПЖ основываются на данных исходного значения простатического специфического антигена (ПСА) сыворотки крови, значения суммы баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) по результатам биопсии предстательной железы и клинической стадии Т по классификации TNM. Впервые разделение на 3 группы риска развития биохимического рецидива после проведения радикальной простатэктомии (РПЭ) или дистанционной ЛТ (ДЛТ) было предложено A.V. D'Amico и соавт. в 1998 г. [2]. В дальнейшем системы классификации и оценки риска прогрессирования были рекомендованы различными организациями, в том числе NCCN (США),

NICE (Великобритания), ESMO, AUA, EAU и др. Система классификации NCCN была недавно обновлена и теперь включает 2 дополнительные группы: очень низкого риска (T1c, индекс Глисона  $\leq 6$ , ПСА  $\leq 10$  нг/мл, менее 3 положительных биоптатов с поражением  $\leq 50$  % полученной ткани и плотность ПСА  $< 0,15$  нг/мл/г) и очень высокого риска (T3b–4) [3].

В настоящее время принадлежность к группе высокого риска (EAU) определяется при стадии  $\geq T2c$ , или при уровне ПСА  $> 20$  нг/мл, или при индексе Глисона 8–10. Таким образом, даже отдельно выделенная группа высокого риска биохимического прогрессирования РПЖ довольно неоднородна и может включать больных как со стадией T2c, так и со стадией T4. Однако именно распределение пациентов по группам риска позволяет выбрать максимально эффективную тактику лечения на основе индивидуализации оценки риска.

## Лечение локализованного и местно-распространенного рака предстательной железы группы высокого риска прогрессирования

Согласно последним рекомендациям Европейской ассоциации урологов для лечения больных РПЖ группы высокого риска прогрессирования применимы РПЭ или ЛТ в одном из ее видов как часть мультимодального подхода. При этом при проведении ЛТ рекомендована комбинация с продолжительной (2–3 года) ГТ (уровень доказательности А) как при локализованном, так и при местно-распространенном РПЖ (МРРПЖ) [4].

**ЛТ при РПЖ группы высокого риска.** Несколько рандомизированных исследований показали, что эскалация дозы до 74–80 Гр оказывает существенное влияние на показатель 5-летней выживаемости без биохимического рецидива [5–9]. Эти исследования включали пациентов различных групп риска, кроме того, использование ГТ в неoadъювантном и адъювантном режимах значительно отличалось. Наибольшее преимущество в выживаемости отмечено у больных, относящихся к группе промежуточного и высокого риска прогрессирования [10], тогда как

при низком риске эскалация дозы мало влияет на показатели безрецидивной и общей выживаемости (ОВ). Частота развития биохимического (отношение рисков (ОР) 0,8; на 20 % меньше случаев) и местного (ОР 0,5; на 50 % меньше случаев) рецидива была значительно ниже в ветви 78 Гр ( $p < 0,05$ ) по сравнению с ветвью 68 Гр. В обеих группах пациентов 5- и 10-летняя ОВ была сравнима и составила 85 и 67 % соответственно при медиане времени наблюдения 110 мес. Ожидается, что в группе больных высокого риска прогрессирования 10-летняя ОВ оказалась наихудшей: 58 % по сравнению с 75 % в группе промежуточного и 81 % в группе низкого риска.

В настоящее время в повседневной клинической практике рекомендованная доза составляет  $\geq 74$  Гр вне зависимости от группы риска [4]. Описанный низкий уровень 10-летней ОВ при РПЖ высокого риска прогрессирования вынуждает искать более эффективные подходы терапии.

**Неoadъювантная или адъювантная ГТ в сочетании с ЛТ.** Комбинация аналогов лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ) с ДЛТ показала свое неоспоримое преимущество перед проведением только ЛТ с дальнейшей ГТ, назначаемой при развитии биохимического рецидива заболевания, о чем свидетельствуют результаты рандомизированных клинических испытаний III фазы [11–15]. В группе комбинированного лечения 10-летняя выживаемость без рецидива достигает 47,7 %, в группе только ДЛТ – 22,7 % [11]. Риск развития локального рецидива в течение 10 лет составляет 23 % в группе комбинированного лечения и 38 % в группе только ДЛТ [12].

В современной клинической практике ГТ чаще всего назначают одновременно с ЛТ (адъювантный режим) или за 2–3 мес до ее начала (неoadъювантный режим), но принципиально важно именно одновременное лечение в целях потенцирования эффекта ЛТ.

Высокий риск возникновения рецидива вне зоны облучения обуславливает необходимость использования комбинированного, мультимодального подхода, включающего ЛТ с модуляцией интенсивности (Intensity Modulated Radiation Therapy, IMRT) с эскалацией дозы, возможно, с облучением тазовых лимфатических узлов и длительную ГТ. Длительность ГТ должна определяться на основании статуса физической активности Всемирной организации здравоохранения, наличия сопутствующих заболеваний, количества факторов плохого прогноза. Важно понимать, что проведение ДЛТ в сочетании с краткосрочной ГТ не показало преимуществ в показателях ОВ пациентов с РПЖ высокого риска прогрессирования, по данным исследований Boston и RTOG 94-13 и 86-10 [13, 16], поэтому рекомендована длительная ГТ.

Таким образом, необходимость использования режимов длительной ГТ при РПЖ высокого риска не вызывает сомнений и является обязательной.

**Лечение МРРПЖ стадии Т3–4N0M0.** При МРРПЖ рандомизированные клинические испытания четко определили, что применение длительной ГТ в комбинации с ЛТ приводит к увеличению ОВ.

В одном из крупнейших исследований EORTC 22961, в которое были включены 1113 пациентов с местно-распространенным заболеванием (78 % Т3–4, 92 % N0), было доказано преимущество использования длительной (3 года) ГТ над краткосрочной (6 мес) в комбинации с ДЛТ в дозе 70 Гр. При медиане времени наблюдения 6,4 года как общая смертность (15,2 % против 19,0 %), так и канцер-специфическая (3,2 % против 4,7 %) были ниже в группе длительной ГТ [17].

Исследование PR3/PR07, проведенное совместно несколькими группами (NCIC – The National Cancer Institute of Canada, MRC – UK Medical Research Council, SWOG – Southwest Oncology Group), предоставило важные данные о проведении ГТ и ЛТ при МРРПЖ.

В исследование были включены 1205 пациентов со стадиями Т3–4 ( $n = 1057$ ), или Т2 и уровнем ПСА  $> 40$  нг/мл ( $n = 119$ ), или Т2, уровнем ПСА  $> 20$  нг/мл и индексом Глисона  $> 8$  ( $n = 29$ ), которые были рандомизированы для получения пожизненной ГТ (двусторонняя орхиэктомия или аналоги ЛГРГ) с ЛТ или без нее (доза 65–70 Гр на область предстательной железы с облучением тазовых лимфатических узлов в дозе 45 Гр или без него).

При медиане времени наблюдения 8 лет ОВ была значительно выше (55 % против 49 %) в группе пациентов с комбинированным гормонотерапевтическим лечением (ОР 0,70; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,57–0,85;  $p < 0,001$ ). Частота случаев летального исхода от РПЖ была значительно ниже (на 30 %) при проведении ЛТ совместно с ГТ (ОР 0,46; 95 % ДИ 0,34–0,61;  $p < 0,001$ ). У больных в группе комбинированного лечения наблюдалась большая частота развития нежелательных явлений со стороны кишечника, однако только у 2 из 589 пациентов была отмечена диарея III или большей степени выраженности через 24 мес после облучения [18].

В исследовании N. Mottet и соавт. в общей сложности 273 пациента с МРРПЖ стадии Т3–4N0M0 были рандомизированы в группы длительной (3 года) ГТ лейпрорелином с ДЛТ (доза 70 Гр на область предстательной железы + доза  $48 \pm 2$  Гр на тазовые лимфатические узлы) или без нее. Через 67 мес были отмечены значительные увеличение 5-летней безрецидивной выживаемости – 60,9 % против 8,5 % ( $p < 0,001$ ), выживаемости без метастазирования – 3,0 % против 10,8 % ( $p < 0,018$ ) и уменьшение развития локорегионарного рецидива – 9,8 % против 29,2 % ( $p < 0,0002$ ), однако показатели ОВ были практически идентичны – 71,4 % в группе комбинированного лечения

и 71,5 % в группе ГТ, что может быть связано с небольшой когортой пациентов и коротким периодом наблюдения [19].

В исследовании S.D. Fossa и соавт. SPCGVII сравнивалось применение только ГТ (максимальная андрогенная блокада в течение 3 мес с последующим постоянным приемом флутамида) и комбинации ГТ с ДЛТ. При комбинированной терапии канцер-специфическая смертность была в 2 раза ниже: 18,9 % против 8,3 % (10-летняя) и 30,7 % против 12,4 % (15-летняя) [20].

Таким образом, для пациентов с МРРПЖ рекомендована длительная (2–3 года) ГТ.

**Использование антагонистов ЛГРГ в качестве ГТ.** Альтернативой общепринятому использованию аналогов ЛГРГ в качестве агента ГТ является применение антагонистов ЛГРГ, имеющих иной механизм действия.

Антагонисты ЛГРГ мгновенно связывают рецепторы ЛГРГ, что приводит к снижению уровней лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, а также и тестостерона без синдрома «вспышки». Практический недостаток этих препаратов — отсутствие пролонгированных форм с введением реже чем 1 раз в месяц.

Существуют 2 лекарственных препарата: абареликс и дегареликс.

Абареликс доказал свою эффективность, равную использованию агонистов ЛГРГ, в отношении достижения и сохранения кастрационного уровня тестостерона и ПСА сыворотки крови [21, 22]. Однако Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов выпустило предостережение в отношении развития аллергических реакций при долгосрочном применении лекарственного препарата, что отразилось на дальнейшем развитии его использования. Он все еще лицензирован при метастатическом и симптоматическом РПЖ в случаях, когда другие варианты лечения отсутствуют, или в краткосрочном режиме применения.

Дегареликс — антагонист ЛГРГ в форме ежемесячного введения. Стандартная дозировка составляет 240 мг в 1-й месяц, в дальнейшем — 80 мг в месяц. У большинства пациентов кастрационный уровень тестостерона достигается к 3-му дню [23]. По некоторым данным, отмечается увеличение выживаемости без прогрессирования при использовании дегареликса по сравнению с лейпрорелином [23], однако однозначное преимущество над агонистами ЛГРГ еще не доказано.

Показано, что примерно у 5–17 % пациентов, получающих агонисты ЛГРГ, не достигается кастрационный уровень тестостерона ( $< 50$  нг/мл) [24].

Таким образом, терапия антагонистами ЛГРГ позволяет достичь кастрационного уровня тестостерона быстрее, не вызывая синдрома «вспышки» и последую-

щих микроколебаний уровня тестостерона, и избежать развития дополнительных побочных эффектов, ассоциированных с сочетанным приемом антиандрогенов [25].

Анализ 6 сравнительных рандомизированных клинических исследований III фазы дегареликса и агонистов ЛГРГ продемонстрировал, что применение дегареликса обеспечивает лучший контроль над заболеванием при меньшем спектре побочных эффектов [26]. В общей сложности были проанализированы данные 2328 пациентов, из них 1491 получал дегареликс и 837 — агонист ЛГРГ (гозерелин — 458 больных, лейпрорелин — 379). Группы лечения были сбалансированы по исходным параметрам, при этом значимых различий по факторам риска развития сердечно-сосудистых заболеваний не наблюдалось. Так, через 28 дней лечения среднее снижение уровня ПСА в группе дегареликса составило 82,4 %, в группе агониста ЛГРГ — 69,2 % ( $p < 0,0001$ ).

Применение дегареликса в целом характеризовалось более длительным ПСА-ответом. Рост уровня ПСА в течение 1 года чаще встречался у больных с более высоким первичным уровнем ПСА. Значительное увеличение выживаемости без ПСА-прогрессии наблюдалось в группе пациентов, получавших дегареликс, с исходным уровнем ПСА  $> 50$  нг/мл. В одном из ключевых исследований III фазы (CS21), входивших в совокупный анализ, было получено статистически значимое преимущество дегареликса в отношении увеличения ОВ по сравнению с группой лейпрорелина после 1 года лечения (97,4 % против 95,1 %) [27].

Применение дегареликса характеризовалось хорошей переносимостью. Характер и частота побочных эффектов от использования дегареликса не отличались от стандартного спектра побочных эффектов андроген-депривационной терапии. Жалобы на приливы отмечались чаще остальных и были зарегистрированы примерно у 1/3 испытуемых. В группе дегареликса чаще наблюдались кожные реакции в зоне инъекции, что объяснимо с учетом способа введения препарата и большего объема вводимого раствора действующего вещества. Возможных для антагонистов ЛГРГ системных аллергических реакций при лечении дегареликсом не зафиксировано [28].

Таким образом, монотерапия дегареликсом является эффективной альтернативой комбинации агониста ЛГРГ и антиандрогена, обеспечивая лучший контроль над заболеванием и меньшую частоту связанных с ним побочных эффектов по сравнению с агонистами ЛГРГ. У мужчин с сердечно-сосудистыми заболеваниями, нуждающихся в проведении антиандрогенной терапии, возможно снижение риска развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений или смерти более чем на 50 % при терапии дегареликсом. Проведенные клинические исследования



сообщают о возможных преимуществах над агонистами ЛГРГ и позволяют рассматривать дегареликс как препарат выбора для 1-й линии ГТ больных распространенным РПЖ, особенно у мужчин с сердечно-сосудистой патологией, высоким риском возникновения инфекций мочевых путей и костных осложнений [28].

Таким образом, некоторое увеличение выживаемости без развития биохимического рецидива и пока не доказанное увеличение ОВ возможны при использовании антагонистов ЛГРГ в долгосрочных режимах в качестве агента ГТ в комплексном лечении РПЖ высокого риска прогрессирования в сочетании с различными видами ЛТ и системной терапии.

**Внутритканевая ЛТ (брахитерапия (БТ)).** Согласно рекомендациям EAU при наличии локализованного РПЖ промежуточного или высокого риска возможно применение низкодозной БТ (НДБТ) в сочетании с ДЛТ [29] и неадъювантной ГТ [30].

ДЛТ (78 Гр) с эскалацией дозы была сравнена с сочетанием ДЛТ (46 Гр) и НДБТ (115 Гр) у больных с промежуточным и высоким риском прогрессирования в рамках рандомизированного исследования ASCENDE-RT. Было отмечено увеличение выживаемости без рецидива в группе сочетанного лечения, однако точные окончательные данные еще не представлены [31].

Проведенный в 2016 г. обзор доступной литературы показал, что в группе пациентов высокого риска биохимического прогрессирования сочетание ДЛТ с БТ приводит к лучшим результатам биохимического контроля по сравнению с использованием только ДЛТ [32]. В результате анализа полученных данных авторы сделали вывод о возможном применении сочетанной ЛТ (СЛТ) в качестве стандарта лечения пациентов группы высокого риска.

Для группы больных промежуточного риска удалось доказать преимущество уже в ОВ пациентов из группы СЛТ над таковой в группе ДЛТ (91,4 % против 90,2 % — 5-летняя ОВ; 85,7 % против 82,9 % — 7-летняя ОВ) [33]. Несмотря на наличие доказанных преимуществ в отношении ОВ и выживаемости без прогрессирования (на 50 %, по данным исследования ASCENDE-RT), авторы из Dana-Farber Cancer Institute (Бостон, США) отмечают снижение частоты использования СЛТ у больных групп промежуточного и высокого риска за последние годы в США [34]. Так, с 2004 по 2012 г. доля проведения СЛТ снизилась с 15 до 8 % в академических учреждениях и с 19 до 11 % в общеклинических. Авторы ставят под сомнение возможность академических структур США обучить будущих специалистов указанной методике при такой низкой частоте использования метода, однако в центрах, владеющих методикой СЛТ, ее применение возможно и рекомендовано.

В исследование Р.А. Kupelian и соавт. (Орландо, США) был включен 2991 пациент [35]. Проведена ДЛТ в дозе  $\geq 72$  Гр у 301 (10 %) больного, НДБТ у 950 (32 %) и СЛТ у 222 (7 %). Результаты сравнивали с таковыми при выполнении РПЭ и ДЛТ в дозе  $< 72$  Гр. Группа пациентов с проведением ДЛТ в дозе  $< 72$  Гр в дальнейшем исключена из анализа ввиду явно недостаточной эффективности лечения (7-летняя выживаемость без биохимического рецидива — 48 %). В остальных группах 7-летняя выживаемость без биохимического рецидива была сопоставима — для РПЭ, ДЛТ в дозе  $\geq 72$  Гр, НДБТ и СЛТ она составила 76; 81; 75 и 77 % соответственно. Таким образом, данное исследование подтверждает эффективность различных современных методов ЛТ на уровне РПЭ. Однако следует отметить, что в исследование были включены пациенты со стадиями T1 и T2, неадъювантная ГТ в течение 6 мес или менее проводилась лишь в 622 (21 %) случаях, а адъювантная терапия не проводилась вовсе. Вероятно, разница в эффективности различных лечебных подходов оказалась бы выше при включении в исследование больных группы высокого риска прогрессирования и при использовании адъювантной системной терапии в группах ДЛТ, БТ и СЛТ.

В ретроспективном анализе современных исследований выживаемость без развития биохимического рецидива после проведения высокодозной БТ (ВДБТ) составила 85,8; 80,3 и 67,8 % в группах пациентов с низким, промежуточным и высоким риском соответственно при медиане времени наблюдения 9,43 года [36, 37]. Достаточно низкая выживаемость в группе высокого риска указывает на необходимость усиления лечебной модальности с добавлением системной терапии.

Доступны данные о единственном рандомизированном исследовании, сравнивающем ДЛТ с сочетанием ДЛТ и буста ВДБТ [38]. В него включены 218 пациентов, которым проведена либо ДЛТ в дозе 55 Гр, либо ДЛТ в дозе 35,75 Гр с последующей ВДБТ в дозе 17 Гр в 2 фракциях в течение 24 ч. Получены данные о неоспоримом преимуществе СЛТ — 5-, 7- и 10-летняя выживаемость без биохимического рецидива составила 75; 66 и 46 % соответственно в группе СЛТ против 61; 48 и 39 % в группе ДЛТ. Конечно, стоит отметить, что такие низкие результаты лечения в группе ДЛТ могут быть связаны с дозой облучения, которая гораздо меньше рекомендуемой стандартной дозы по современным представлениям (пациенты включались в исследования с 1997 по 2005 г.).

По данным обзора нерандомизированных исследований высказано предположение о лучших результатах СЛТ по сравнению с только БТ, однако требуется подтверждение по данным проспективных рандомизированных исследований [39].

В исследованиях из Японии [40, 41], Испании [42, 43], Австралии [44] была отмечена высокая эффектив-

ность применения ВДБТ и СЛТ у пациентов группы высокого и очень высокого риска рецидивирования. При использовании СЛТ и длительной ГТ 7-летняя выживаемость без развития биохимического рецидива достигает 88,7 % [43]. У пациентов группы высокого риска 5- и 8-летняя выживаемость без биохимического рецидива составляет 80 и 73 % соответственно, по данным исследователей из Овьедо (Испания) [42].

Таким образом, БТ, как и ее сочетание с ДЛТ, показывает высокие результаты в отношении безрецидивной выживаемости. Однако в группе высокого риска прогрессирования отмечается значительно более низкая выживаемость, поэтому возможно улучшение эффективности лечения при использовании длительной адъювантной ГТ и/или иной системной терапии. В настоящее время результаты подобных исследований не опубликованы.

**ХТ у пациентов с впервые выявленным РПЖ группы высокого и очень высокого риска прогрессирования.** В настоящее время ХТ не относится к стандартам лечения пациентов с впервые выявленным гормоночувствительным РПЖ высокого и очень высокого риска, несмотря на наличие ранних публикаций по данной теме [45]. Однако появляется все больше исследований, изучающих роль ХТ в неoadъювантном и адъювантном режимах в сочетании с радикальным хирургическим лечением (РПЭ) или ЛТ, а также ГТ [46].

ХТ в комбинации с ЛТ используют при многих злокачественных опухолях. Принципиальная необходимость создания такой комбинации заключается в усилении повреждающего воздействия ионизирующего излучения и цитостатиков на опухолевую ткань. Подобный эффект может быть достигнут в результате синергизма противоопухолевого действия лекарственного и лучевого компонентов, меньшего повреждения или отсутствия повреждения нормальных тканей. Для повышения эффекта ЛТ применяют различные методы, направленные в основном на увеличение радиотерапевтического интервала. Наряду с использованием различных режимов фракционирования, довольно широко применяют различные радиомодифицирующие агенты, в том числе противоопухолевые препараты [47], которым следует уделить особое внимание.

Последние анализы проведенных исследований описывают роль ХТ в комплексном лечении РПЖ [48]. Новый стандарт химиолучевого лечения с момента установления диагноза у пациентов с гормоночувствительным метастатическим РПЖ недавно определили 3 рандомизированных исследования: CHAARTED [49], GETUG-15 [50] и STAMPEDE [51]. По их результатам, отмечается увеличение на 9 % 4-летней выживаемости при добавлении ХТ доцетакселом к стандартному лечению [52]. Это позволяет предположить, что увеличение выживаемости также вероятно

у больных неметастатическим раком группы очень высокого риска при проведении комплексного лечения (ХТ + ГТ + ЛТ/РПЭ).

В исследовании GETUG-12 было определено влияние неoadъювантной ХТ доцетакселом на выживаемость без прогрессирования в когорте из 413 пациентов с высоким риском. Больные были рандомизированы в группы получения 10,8 мг гозерелина каждые 3 мес в течение 3 лет + 4 циклов ХТ доцетакселом и эстрамустином (ветвь 1) или только гозерелина (ветвь 2). Локальную терапию проводили через 3 мес в виде ДЛТ у 358 (87 %) пациентов. Ответ по уровню ПСА (снижение до 0,2 нг/мл и менее чем через 3 мес лечения) был отмечен у 34 % больных в группе ГТ + ХТ и у 15 % в группе ГТ. При медиане времени наблюдения 4,6 года 4-летняя выживаемость без прогрессирования составила 85 % в ветви 1 и 81 % в ветви 2 [53]. При большем периоде наблюдения 8-летняя безрецидивная выживаемость составила 62 % в ветви 1 и 50 % в ветви 2 ( $p = 0,017$ ), что уже позволяет делать выводы о лучшей эффективности комплексного лечения.

В крупное исследование STAMPEDE помимо группы пациентов с метастатическим заболеванием была включена группа больных неметастатическим РПЖ высокого риска, ранее не получавших ГТ; в целом в исследование вошли 2962 пациента. Добавление ХТ доцетакселом привело к значительному увеличению выживаемости без прогрессирования с ее пролонгацией примерно на 2 года у пациентов с неметастатическим заболеванием группы высокого риска [51]. Главной целью работы было определить, приводит ли раннее добавление активной терапии у пациентов с метастатическим РПЖ к лучшим результатам лечения, нежели отсроченная терапия до момента проявления рефрактерности к ГТ. Однако в исследование включены пациенты с неметастатическим МРРПЖ (40 % популяции исследования). Авторы отмечают, что требуется более длительный период наблюдения для определения преимуществ в выживаемости у пациентов с неметастатической болезнью. С учетом результатов данного исследования NCCN рекомендует рассматривать возможность применения доцетаксела у больных с впервые выявленным гормоночувствительным РПЖ группы высокого или очень высокого риска прогрессирования [54] в качестве предпочтительного метода лечения.

С учетом более агрессивного течения заболевания высокого риска были выполнены попытки оптимизировать эффективность хирургического лечения РПЖ с использованием неoadъювантной и адъювантной терапии.

Неoadъювантное лечение в настоящее время не признано стандартом вследствие недостаточности данных о результатах исследований III фазы [3].

Множественные исследования I–II фаз определяли роль неоадьювантной ХТ на основе таксанов у пациентов с МРРПЖ группы высокого риска перед проведением РПЭ/ДЛТ [55–60] или в комбинации с ГТ и ЛТ в качестве тримодального подхода [61–65]. Неоадьювантная терапия приводила к медиане уменьшения объема опухоли на 46 % и патологическому уменьшению стадии у 48 % пациентов [59], тогда как полный патологический ответ не отмечен ни в одном исследовании [55–57, 60]. Несмотря на то, что клинические преимущества остаются сомнительными, эти исследования показали возможность применения ХТ перед хирургическим лечением с допустимой токсичностью.

Несколько рандомизированных исследований III фазы изучали роль адьювантной ХТ после радикального локального лечения у пациентов с РПЖ группы высокого риска [51, 66–69].

В исследовании RTOG 99-02 определялось влияние добавления ХТ паклитаксолом, эстрамустином и этопозидом в схему лечения на выживаемость пациентов с РПЖ высокого риска, которым проводилась комбинированная терапия (ДЛТ и длительная ГТ). Десятилетние результаты не выявили различий в эффективности лечения. Более того, исследование было досрочно прекращено в связи с высокой частотой развития тромбэмболических осложнений в ветви ХТ.

Напротив, современные исследования показывают вероятные преимущества использования ХТ. Как сообщалось выше, в исследовании STAMPEDE было доказано преимущество в безрецидивной выживаемости (ОР 0,60; 95 % ДИ 0,45–0,80;  $p < 0,001$ ) в группе пациентов с неметастатическим МРРПЖ группы высокого риска, однако увеличения ОВ не выявлено, вероятно, в связи с малым сроком наблюдения.

Адьювантная терапия доцетаксолом и преднизолоном в сочетании с ЛТ сравнивалась с комбинацией ЛТ и ГТ в исследовании III фазы RTOG 05-21 [69]. Пациенты группы высокого риска прогрессирования были рандомизированы в ветви 24 мес ГТ + 8 нед ДЛТ с добавлением доцетаксела через 4 нед после завершения ДЛТ или без него. При медиане времени наблюдения 6 лет 4-летняя ОВ составила 89 % в группе без получения доцетаксела и 93 % в группе тримодального лечения с применением ХТ ( $p = 0,04$ ) при наличии умеренной токсичности терапии.

Таким образом, хотя ХТ может иметь важное значение в качестве части мультимодального лечения пациентов с РПЖ группы высокого и очень высокого риска, необходимы результаты дальнейших исследований и длительного периода наблюдения для определения истинной роли адьювантной ХТ [52].

В 1999 г. обзор доступной информации в базе Medline показал, что возможно применение других форм системной терапии помимо ГТ, в том числе ХТ, в качестве части мультимодального подхода у пациентов

с МРРПЖ [70]. В публикациях, выпущенных в 2006 г., также описывается возможная важная роль ХТ и генной терапии в улучшении результатов лечения МРРПЖ [71]. Обзоры, выпущенные в декабре 2016 г., показывают, что появляется доказательная база о преимуществах неоадьювантной ХТ на основе таксанов в качестве части мультимодального подхода в лечении РПЖ группы очень высокого риска [48, 72]. Отмечается преимущество в выживаемости без прогрессирования при использовании комбинации ГТ и ХТ у пациентов с РПЖ высокого риска, однако данных об ОВ еще недостаточно [73].

Определенную роль играет и осведомленность специалистов о результатах последних клинических исследований. По данным опроса в Великобритании среди специалистов, занимающихся лечением РПЖ, лишь малая часть из них назначили бы ХТ пациентам с впервые выявленным неметастатическим РПЖ высокого риска прогрессирования. Однако после ознакомления с результатами исследования STAMPEDE многие склонились к вероятному назначению мультимодального лечения с включением ХТ на основе таксанов [74, 75].

Таким образом, неоадьювантная и адьювантная ХТ как часть комплексного лечения РПЖ высокого и очень высокого риска прогрессирования остается на данный момент хоть и доказанно эффективным, но еще мало распространенным видом лечения.

### Заключение

В настоящее время ведутся активный поиск и разработка эффективного подхода к лечению РПЖ группы высокого риска прогрессирования. По данным рекомендаций EAU, AUA и NCCN, один из наиболее эффективных методов лечения — комбинация ДЛТ и ГТ. Совершенствуются способы подведения лечебной дозы к опухоли, что привело к возможности проведения облучения в дозе выше 72 Гр. В настоящее время строго рекомендуемой является эскалация дозы до 74 Гр и более, а для пациентов группы промежуточного и высокого риска прогрессирования — 76 Гр и более.

Возможно также использование внутритканевой ЛТ (БТ) как метода локального радикального лечения. Результаты последних исследований демонстрируют большую эффективность БТ в монорежиме или в сочетании с ДЛТ (СЛТ) в отношении безрецидивной выживаемости и ОВ пациентов, что может быть связано с возможностью четкой дозиметрии и планирования облучения, а также подведения высокой дозы к опухоли. Несмотря на данные о высокой эффективности метода, частота его использования в последние годы снизилась, вероятно, из-за сложности выполнения.

Не вызывает сомнений необходимость проведения длительной (2–3 года, по данным рекомендаций) ГТ,

однако четких указаний о выборе лекарственных препаратов нет.

По результатам проведенных недавних исследований, новые препараты из группы антагонистов ЛГРГ дают возможность гораздо быстрее достигнуть кастрационного уровня тестостерона и предотвратить развитие феномена «вспышки», который наблюдается также после каждой инъекции препаратов — аналогов ЛГРГ. Это приводит к повышению эффективности лечения пациентов при использовании антагонистов ЛГРГ по сравнению с получавшими аналоги ЛГРГ, в том числе в отношении безрецидивной выживаемости и ОВ.

Несмотря на то, что о возможности применения ХТ при гормоночувствительном РПЖ высокого или очень высокого риска эксперты и специалисты говорят уже давно, вплоть до настоящего времени нет

четких и однозначных рекомендаций по ее использованию. Существующие на данный момент обзоры, метаанализы и результаты последних рандомизированных исследований III фазы сообщают о преимуществах в отношении безрецидивной выживаемости при применении мультимодального подхода с включением ХТ, однако данных об отдаленных результатах лечения пока не представлено. Также не определен предпочтительный вид использования ХТ — в качестве неoadъювантного или адъювантного лечения.

Следовательно, комбинация ХТ на основе таксанов, ГТ в виде антагонистов ЛГРГ и ЛТ в виде БТ или СЛТ видится крайне перспективной и требующей дальнейшего изучения, позволяя предположить получение лучших результатов лечения по сравнению со стандартной на данный момент гормонотерапией.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Карякин О.Б., Бирюков В.А. Новые тенденции в применении таксотера (доцетаксела) при раке предстательной железы. Онкоурология 2009;5(4):58–62. [Karyakin O.B., Biryukov V.A. New trends in the use of taxotere (docetaxel) in prostate cancer. Onkourologiya = Onkourology 2009;5(4):58–62. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2009-5-4-58-62.
2. 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(11):969–74. PMID: 9749478.
3. Mohler J., Bahnson R.R., Boston B. et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. J Natl Compr Canc Netw 2010;8(2):162–200. PMID: 20141676.
4. European Urology Guidelines. Prostate Cancer. Update March 2016. Pp. 70–73.
5. Ling C.C., Yorke E., Fuks Z. From IMRT to IGRT: frontierland or neverland? Radiother Oncol 2006;78(2):119–22. DOI: 10.1016/j.radonc.2005.12.005. PMID: 16413622.
6. Kuban D.A., Levy L.B., Cheung M.R. et al. Long-term failure patterns and survival in a randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Who dies of disease? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;79(5):1310–7. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.01.006. PMID: 20493642.
7. Lane J.A., Donovan J.L., Davis M. et al. Active monitoring, radical prostatectomy, or radiotherapy for localised prostate cancer: study design and diagnostic and baseline results of the ProtecT randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2014;15(10):1109–18. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70361-4. PMID: 25163905.
8. Dasu A., Toma-Desu I. Prostate alpha/beta revisited — an analysis of clinical results from 14 168 patients. Acta Oncol 2012;51(8):963–74. DOI: 10.3109/0284186X.2012.719635. PMID: 22966812.
9. Peeters S.T., Heemsbergen W.D., Koper P.C. et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. J Clin Oncol 2006;24(13):1990–6. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.2530. PMID: 16648499.
10. Heemsbergen W.D., Al-Mamgani A., Slot A. et al. Long-term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: impact of dose-escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival. Radiother Oncol 2014;110(1):104–9. DOI: 10.1016/j.radonc.2013.09.026. PMID: 24246414.
11. Bolla M., Van Tienhoven G., Warde P. et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. Lancet Oncol 2010;11(11):1066–73. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70223-0. PMID: 20933466.
12. Pilepich M.V., Winter K., Lawton C.A. et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma — long-term results of phase III RTOG 85-31. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;61(5):1285–90. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.08.047. PMID: 15817329.
13. Roach M. 3<sup>rd</sup>, Bae K., Speight J. et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 86-10. J Clin Oncol 2008;26(4):585–91. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.9881. PMID: 18172188.
14. D'Amico A.V., Chen M.H., Renshaw A.A. et al. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. JAMA 2008;299(3):289–95. DOI: 10.1001/jama.299.3.289. PMID: 18212313.
15. Denham J.W., Steigler A., Lamb D.S. et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. Lancet Oncol 2011;12(5):451–9. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70063-8. PMID: 21440505.
16. Lawton C.A., DeSilvio M., Roach M. 3<sup>rd</sup> et al. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;69(3):646–55. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.04.003. PMID: 17531401.
17. Bolla M., de Reijke T.M., van Tienhoven G. et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. N Engl J Med 2009;360(24):2516–27. DOI: 10.1056/NEJMoa0810095. PMID: 19516032.
18. Mason M.D., Parulekar W.R., Sydes M.R. et al. Final report of the intergroup randomized study of combined androgen-deprivation therapy plus radiotherapy versus androgen-deprivation therapy alone in locally advanced prostate cancer. J Clin Oncol 2015;33(19):2143–50. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.7510. PMID: 25691677.
19. Mottet N., Peneau M., Mazon J.J. et al. Addition of radiotherapy to long-term androgen



- deprivation in locally advanced prostate cancer: an open randomised phase 3 trial. *Eur Urol* 2012;62(2):213–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.03.053. PMID: 22502942.
20. Fossa S.D., Widmark A., Klepp O.H. et al. Ten- and 15-year prostate cancer-specific survival in patients with nonmetastatic high-risk prostate cancer randomized to lifelong hormone treatment alone or combined with radiotherapy (SPCG VII). *ASCO Meeting Abstracts. J Clin Oncol* 2014;32(suppl 4; abstr 4).
21. McLeod D., Zinner N., Tomera K. et al. A phase 3, multicenter, open-label, randomized study of abarelix versus leuprolide acetate in men with prostate cancer. *Urology* 2001;58(5):756–61. PMID: 11711355.
22. Trachtenberg J., Gittleman M., Steidle C. et al. A phase 3, multicenter, open label, randomized study of abarelix versus leuprolide plus daily antiandrogen in men with prostate cancer. *J Urol* 2002;167(4):1670–4. PMID: 11912385.
23. Crawford E.D., Tombal B., Miller K. et al. A phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix: comparison of gonadotropin-releasing hormone agonist and antagonist effect on prostate cancer. *J Urol* 2011;186(3):889–97. DOI: 10.1016/j.juro.2011.04.083. PMID: 21788033.
24. Tombal B., Berges R. Optimal control of testosterone: a clinical case-based approach of modern androgen-deprivation therapy. *Eur Urol Suppl* 2008;7:15–21.
25. Klotz L., Boccon-Gibod L., Shore N.D. et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, openlabel, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int* 2008;102(11):1531–8. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.08183.x. PMID: 19035858.
26. Miller K., Crawford D., Shore N. et al. Disease control-related outcomes from an analysis of six comparative randomized clinical trials of degarelix versus luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonists. 28<sup>th</sup> EAU Congress. Milan, Italy. Poster 678.
27. Tombal B., Miller K., Boccon-Gibod L. et al. Additional analysis of the secondary end point of biochemical recurrence rate in a phase 3 trial (CS21) comparing degarelix 80 mg versus leuprolide in prostate cancer patients segmented by baseline characteristics. *Eur Urol* 2010;57(5):836–42. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.11.029. PMID: 19962227.
28. Маркова А.С., Матвеев В.Б. Андроген-депривационная терапия антагонистами ЛГРГ при раке предстательной железы: лучший контроль над заболеванием при меньшем риске побочных эффектов. Результаты анализа 6 сравнительных рандомизированных исследований III фазы дегареликса и агонистов ЛГРГ. *Онкоурология* 2014;(1):76–81. [Markova A.S., Matveev V.B. Androgen deprivation therapy with luteinizing hormone-releasing hormone antagonists for prostate cancer: Best disease control with a lower risk of side effects. Results of analysis of 6 comparative randomized phase III trials of degarelix and luteinizing hormone-releasing hormone agonists. *Onkourologiya = Onkourology* 2014;(1):76–81. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2014-10-1-76-81.
29. Potters L., Cha C., Ashley R. et al. Is pelvic radiation necessary in patients undergoing prostate brachytherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:296.
30. Lee L.N., Stock R.G., Stone N.N. Role of hormonal therapy in the management of intermediate- to high-risk prostate cancer treated with permanent radioactive seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(2):444–52. PMID: 11872291.
31. Morris W.J., Tyldesley S., Rodda S. et al. OC-0485: LDR brachytherapy is superior to 78 Gy of EBRT for unfavourable risk prostate cancer: the results of a randomized trial. *Radiother Oncol* 2015;115:239. DOI: 10.1016/S0167-8140(15)40481-5.
32. Spratt D.E., Soni P.D., McLaughlin P.W. et al. The American Brachytherapy Society Task Group Report: combination of brachytherapy and external beam radiation for high-risk prostate cancer. *Brachytherapy* 2017;16(1):1–12. DOI: 10.1016/j.brachy.2016.09.006. PMID: 27771243.
33. Amini A., Jones B.L., Jackson M.W. et al. Survival outcomes of combined external beam radiotherapy and brachytherapy vs brachytherapy alone for intermediate-risk prostate cancer patients using the National Cancer Data Base. *Brachytherapy* 2016;15(2):136–46. DOI: 10.1016/j.brachy.2015.11.006. PMID: 26825856.
34. Orio P.F. 3<sup>rd</sup>, Nguyen P.L., Buzurovic I. et al. The decreased use of brachytherapy boost for intermediate and high-risk prostate cancer despite evidence supporting its effectiveness. *Brachytherapy* 2016;15(6):701–6. DOI: 10.1016/j.brachy.2016.05.001. PMID: 27317191.
35. Kupelian P.A., Potters L., Khuntia D. et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy < 72 Gy, external beam radiotherapy > or = 72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1–T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(1):25–33. PMID: 14697417.
36. Sylvester J.E., Grimm P.D., Wong J. et al. Fifteen-year biochemical relapse-free survival, cause-specific survival, and overall survival following I(125) prostate brachytherapy in clinically localized prostate cancer: Seattle experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(2):376–81. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.05.042. PMID: 20864269.
37. Phan T.P., Syed A.M., Puthawala A. et al. High dose rate brachytherapy as a boost for the treatment of localized prostate cancer. *J Urol* 2007;177(1):123–7. DOI: 10.1016/j.juro.2006.08.109. PMID: 17162020.
38. Hoskin P.J., Rojas A.M., Bownes P.J. et al. Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with highdose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer. *Radiother Oncol* 2012;103(2):217–22. DOI: 10.1016/j.radonc.2012.01.007. PMID: 22341794.
39. Pieters B.R., de Back D.Z., Koning C.C., Zwiderman A.H. Comparison of three radiotherapy modalities on biochemical control and overall survival for the treatment of prostate cancer: a systematic review. *Radiother Oncol* 2009;93(2):168–73. DOI: 10.1016/j.radonc.2009.08.033. PMID: 19748692.
40. Jo Y., Hiratsuka J., Fujii T. et al. High-dose-rate iridium-192 afterloading therapy combined with external beam radiotherapy for T1c–T3bN0M0 prostate cancer. *Urology* 2004;64(3):556–60. DOI: 10.1016/j.urology.2004.04.015. PMID: 15351592.
41. Tsumura H., Satoh T., Ishiyama H. et al. Prostate-specific antigen nadir after high-dose-rate brachytherapy predicts long-term survival outcomes in high-risk prostate cancer. *J Contemp Brachytherapy* 2016;8(2):95–103. DOI: 10.5114/jcb.2016.59686. PMID: 27257412.
42. Prada P.J., González H., Fernández J., Bilbao P. High-dose-rate intensity modulated brachytherapy with external-beam radiotherapy improves local and biochemical control in patients with high-risk prostate cancer. *Clin Transl Oncol* 2008;10(7):415–21. PMID: 18628070.
43. Olarte A., Cambeiro M., Moreno-Jiménez M. et al. Dose escalation with external beam radiation therapy and high-dose-rate brachytherapy combined with long-term androgen deprivation therapy in high and very high risk prostate cancer: Comparison of two consecutive high-dose-rate schemes. *Brachytherapy* 2016;15(2):127–35. DOI: 10.1016/j.brachy.2015.12.008. PMID: 26832677.
44. Yaxley J.W., Lah K., Yaxley J.P. et al. Long-term outcomes of high-dose-rate brachytherapy for intermediate- and high-risk prostate cancer with a median follow-up of 10 years. *BJU Int* 2016. DOI: 10.1111/bju.13659. PMID: 27628127.
45. Свиридова Т.В., Мардынский Ю.С., Цодикова Л.Б., Рожков О.В. Отдаленные результаты комплексного гормонохимиолучевого лечения рака предстательной железы. *Урология и нефрология* 1996;(1):31–4. [Sviridova T.V., Mardynskiy Yu.S., Tsodikova L.B., Rozhkov O.V. Long-term results of complex hormone-chemo-radiotherapy of prostate cancer. *Urologiya i nefrologiya* =

- Urology and Nephrology 1996;(1):31–4. (In Russ.)].
46. Karyakin O.B., Sviridova T.V., Sviridov P.V. Hormonal and chemotherapeutic treatment of advanced prostate cancer. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). J Clin Oncol 2004;22(14):4668.
47. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л., Борисов В.И. Основные принципы и методы лечения онкологических больных. HTML-версия от 18.08.2015. Доступно по: <http://travelexpress.it/obschaja-onkologija/osnovnyje-principy-i-metody-lechenija.html>.
48. Mano R., Eastham J., Yossepowitch O. The very-high-risk prostate cancer: a contemporary update. Prostate Cancer Prostatic Dis 2016;19(4):340–8. DOI: 10.1038/pcan.2016.40. PMID: 27618950.
49. 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1503747.
50. 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(2):149–58.
51. James N.D., Sydes M.R., Clarke N.W. et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. Lancet 2016;387(10024):1163–77. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5. PMID: 26719232.
52. Vale C.L., Burdett S., Rydzewska L.H. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. Lancet Oncol 2016;17(2):243–56. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)00020-6. PMID: 26868352.
53. Fizazi K., Lesaunier F., Delva R. et al. A phase III trial of docetaxel-estrामustine 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(2):209–17. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.10.015. PMID: 22119204.
54. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. Version 3.2016. Available at: <http://www.nccn.org>. Accessed November 14, 2016.
55. Dreicer R., Magi-Galluzzi C., Zhou M. et al. Phase II trial of neoadjuvant docetaxel before radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer. Urology 2004;63(6):1138–42. DOI: 10.1016/j.urology.2004.01.040. PMID: 15183967.
56. Magi-Galluzzi C., Zhou M., Reuther A.M. et al. Neoadjuvant docetaxel treatment for locally advanced prostate cancer: a clinicopathologic study. Cancer 2007;110(6):1248–54. DOI: 10.1002/cncr.22897. PMID: 17674353.
57. Vuky J., Porter C., Isacson C. et al. Phase II trial of neoadjuvant docetaxel and gefitinib followed by radical prostatectomy in patients with high-risk, locally advanced prostate cancer. Cancer 2009;115(4):784–91. DOI: 10.1002/cncr.24092. PMID: 19130458.
58. Kim W.Y., Whang Y.E., Pruthi R.S. et al. Neoadjuvant docetaxel/estrामustine prior to radical prostatectomy or external beam radiotherapy in high risk localized prostate cancer: a phase II trial. Urol Oncol 2011;29(6):608–13. DOI: 10.1016/j.urolonc.2009.09.012. PMID: 20022268.
59. Thalgott M., Horn T., Heck M.M. et al. Long-term results of a phase II study with neoadjuvant docetaxel chemotherapy and complete androgen blockade in locally advanced and high-risk prostate cancer. J Hematol Oncol 2014;7:20. DOI: 10.1186/1756-8722-7-20. PMID: 24598155.
60. Zhao B., Yerram N.K., Gao T. et al. Long-term survival of patients with locally advanced prostate cancer managed with neoadjuvant docetaxel and radical prostatectomy. Urol Oncol 2015;33(4):164.e119–23. DOI: 10.1016/j.urolonc.2015.01.001. PMID: 25665510.
61. Sanfilippo N.J., Taneja S.S., Chachoua A. et al. Phase I/II study of biweekly paclitaxel and radiation in androgen-ablated locally advanced prostate cancer. J Clin Oncol 2008;26(18):2973–8. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.4105. PMID: 18565883.
62. Bolla M., Hannoun-Levi J.M., Ferrero J.M. et al. Concurrent and adjuvant docetaxel with three-dimensional conformal radiation therapy plus androgen deprivation for high-risk prostate cancer: preliminary results of a multicentre phase II trial. Radiother Oncol 2010;97(2):312–7. DOI: 10.1016/j.radonc.2010.08.012. PMID: 20846737.
63. Hussain A., Wu Y., Mirmiran A. et al. Long-term follow-up of a prospective trial of trimodality therapy of weekly paclitaxel, radiation, and androgen deprivation in high-risk prostate cancer with or without prior prostatectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82(1):167–74. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.09.009. PMID: 21036487.
64. Chen R.C., Rosenman J.G., Hoffman L.G. et al. Phase I study of concurrent weekly docetaxel, high-dose intensity-modulated radiation therapy (IMRT) and androgen-deprivation therapy (ADT) for high-risk prostate cancer. BJU Int 2012;110(11 Pt B):721–6. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11536.x. PMID: 23016517.
65. Guttilla A., Bortolus R., Giannarini G. et al. Multimodal treatment for high-risk prostate cancer with high-dose intensity-modulated radiation therapy preceded or not by radical prostatectomy, concurrent intensified-dose docetaxel and long-term androgen deprivation therapy: results of a prospective phase II trial. Radiat Oncol 2014;9:24. DOI: 10.1186/1748-717X-9-24. PMID: 24423462.
66. Rosenthal S.A., Hunt D., Sartor A.O. et al. A phase 3 trial of 2 years of androgen suppression and radiation therapy with or without adjuvant chemotherapy for high-risk prostate cancer: final results of Radiation Therapy Oncology Group Phase 3 Randomized Trial NRG Oncology RTOG 99-02. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015;93(2):294–302. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.05.024. PMID: 26209502.
67. 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(20):3610–8. DOI: 10.1002/cncr.28270. PMID: 23943299.
68. Fizazi K., Faivre L., Lesaunier F. et al. Androgen deprivation therapy plus docetaxel and estrामustine versus androgen deprivation therapy alone for high-risk localised prostate cancer (GETUG-12): a phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol 2015;16(7):787–94. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00011-X. PMID: 26028518.
69. Sandler H.M. 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 05-21). Program and abstracts of the 51<sup>st</sup> American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, 2015. Chicago, Illinois. Abstract LBA5002.
70. Oh W.K., Kantoff P.W. Treatment of locally advanced prostate cancer: is chemotherapy the next step? J Clin Oncol 1999;17(11):3664–75. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.11.3664. PMID: 10550165.
71. Jani A.B. Management strategies for locally advanced prostate cancer. Drugs Aging 2006;23(2):119–29. PMID: 16536635.
72. Heidenreich A., Böhrer D. Multimodal therapy of locally advanced prostate cancer. Urologe A 2016;55(3):333–44. DOI: 10.1007/s00120-016-0046-0. PMID: 26943666.
73. Abdel-Rahman O. Combined chemohormonal strategy in hormone-sensitive

prostate cancer: a pooled analysis of randomized studies. Clin Genitourin Cancer 2016;14(3):203–9.

DOI: 10.1016/j.clgc.2015.12.004.

PMID: 26768966.

74. Davda R., Hughes S., Jones R. et al. Chemotherapy at first diagnosis of advanced prostate cancer — revolution

or evolution? Findings from a British Uro-oncology Group UK survey to evaluate oncologists' views on first-line docetaxel in combination with androgen deprivation therapy in castrate-sensitive metastatic and high-risk/locally advanced prostate cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2016;28(6):376–85.

DOI: 10.1016/j.clon.2016.01.006.

PMID: 26874654.

75. Bourslon M.T., Mora M., Hinojosa-Fano J. et al. Man with locally advanced, high-risk prostate cancer asks about adding chemotherapy to his treatment. Oncology (Williston Park) 2016;30(1):94–8.

PMID: 26791851.