

Современные подходы к гормональной терапии рака предстательной железы

К.м.н. Н.В. Воробьев¹, И.А. Тараки¹, А.Г. Мурадян^{1,2}

¹ МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

² ГАОУ ВО РУДН Минобрнауки России, Москва

РЕЗЮМЕ

Как правило, диагноз рака предстательной железы (РПЖ) выставляется на основании повышенного уровня простатического специфического антигена (ПСА), данных пальцевого ректального исследования и биопсии предстательной железы с оценкой площади поражения в положительных биоптатах и дифференцировки опухоли (оценка по шкале Глисона).

РПЖ во многих странах занимает второе место в структуре онкологической заболеваемости, что диктует необходимость исследования новых и оптимизации уже принятых подходов к лечению. Андрогенная депривация в настоящее время является стандартом лечения и имеет большое значение ввиду чувствительности клеток РПЖ к андрогенам. Примерно 50% пациентов с РПЖ получают гормональную терапию (ГТ) на определенных этапах лечения. Несмотря на несколько десятилетий клинического применения, по-прежнему существует много разногласий относительно андрогенной депривации (хирургическая или медикаментозная), времени начала ГТ (немедленное или отсроченное), точки приложения ГТ (в режиме максимальной андрогенной блокады или монорежима), а также продолжительности и схемы назначения ГТ (постоянная или интермиттирующая). В данном обзоре рассматриваются разные подходы к лечению РПЖ в зависимости от его формы и имеющихся сопутствующих заболеваний и осложнений, приводится описание научных исследований в этом направлении.

Ключевые слова: рак предстательной железы, гормональная терапия, аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона.

Для цитирования: Воробьев Н.В., Тараки И.А., Мурадян А.Г. Современные подходы к гормональной терапии рака предстательной железы // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 6. С. 36–40.

ABSTRACT

Current approaches to hormone therapy of prostate cancer

N.V. Vorobyov¹, I.A. Taraki¹, A.G. Muradyan^{1,2}

¹ Moscow Scientific Oncological Institute named after P.A. Herzen — a branch of “National Medical Research Center of Radiology”

² RUDN University, Moscow

As a rule, prostate cancer is diagnosed basing on the increased value of prostate specific antigen (PSA), digital rectal examination (DRE), and prostate biopsy with an assessment of the lesion area in positive biopsies and tumor differentiation (Gleason scale). Prostate cancer (PCa) in many countries ranks second in the structure of oncological morbidity, that confirms the need to study new and optimize the already existing approaches to treatment. Androgen deprivation is currently the standard of treatment and is very important because of the sensitivity of prostate cancer cells to androgens. Approximately 50% of patients with prostate cancer receive hormone therapy at certain stages of treatment. Despite several decades of clinical application, there are still many disputes over the approaches to androgen deprivation (surgical or medicinal), the time of initiating the hormone therapy (immediate or delayed), the point of application of hormone therapy (hormone therapy in maximum androgen blockade or mono mode), as well as the duration and scheme of hormonal therapy (constant or intermittent therapy). In this review, different approaches to the treatment of prostate cancer are considered depending on the form of the disease and the concomitant diseases, conditions and complications; a description of scientific research in this field is provided.

Key words: prostate cancer, hormonal therapy, gonadotrophin-releasing hormone analogues.

For citation: Vorobyov N.V., Taraki I.A., Muradyan A.G. Current approaches to hormone therapy of prostate cancer // RMJ. Medical Review. 2018. № 6. P. 36–40.

ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает второе место в структуре онкологических заболеваний мужского населения Российской Федерации. В 2016 г. выявлено 38 371 новый случай этого заболевания и 12 523 случая

смерти от него [1]. По данным ВОЗ, в 2012 г. в мире выявлено 1 094 916 случаев РПЖ и 307 481 случай смерти [2]. Как правило, диагноз РПЖ выставляется на основании повышенного уровня простатического специфического антигена (ПСА), данных пальцевого ректального исследо-

вания и биопсии предстательной железы с оценкой площади поражения в положительных биоптатах и дифференцировки опухоли (оценка по шкале Глисона).

История появления и развития гормональной терапии (ГТ) РПЖ начинается в 1941 г., когда Чарльз Хаггинс (Charles Huggins) со своими учениками Кларенсом В. Ходжесом (Clarence V. Hodges) и Уильямом Уоллесом Скоттом (William Wallace Scott) выявили связь между андрогенами и клетками РПЖ. Далее, в 1971 г. Эндрю Шалли (Andrew V. Schally) выделил, определил структуру и синтез гонадотропин-рилизинг-гормона, за что в 1977 г. вместе с Рожем Гийменом (Roger Guillemin) получил Нобелевскую премию [3].

Согласно данным M. V. Meng et al., примерно 50% пациентов с РПЖ получают ГТ на определенных этапах лечения [4]. Однако, несмотря на несколько десятилетий клинического применения, по-прежнему существуют разногласия относительно андрогенной депривации (хирургическая или медикаментозная), времени начала ГТ (немедленное или отсроченное), точки приложения ГТ (в режиме максимальной андрогенной блокады или монорежима), а также продолжительности и схемы назначения ГТ (постоянная или интермиттирующая).

Гормональная терапия локализованного и местно-распространенного РПЖ

ГТ локализованного РПЖ может быть предложена пациентам, которые отказываются от проведения хирургического лечения или лучевой терапии (ЛТ). По данным исследования Yu-Ning Wong et al., более высокая общая выживаемость наблюдается у пациентов в возрасте 65–80 лет, не получавших ГТ. В исследование было включено 16 535 пациентов с локализованным РПЖ высокой и умеренной степени дифференцировки. Критериями включения были: общая выживаемость >12 мес., отсутствие ЛТ или хирургического лечения в течение 6 мес. с момента постановки диагноза [5].

Аналогичные результаты получены в другом исследовании, включавшем 19 271 пациента в возрасте 66 лет и старше. При этом выявлено, что назначение ГТ по сравнению с наблюдением ухудшает показатель 10-летней выживаемости (80,1% против 82,6%). Однако при анализе

выживаемости с учетом дифференцировки опухоли преимущество могут иметь пациенты с низкодифференцированными РПЖ (59,8% против 54,3%) [6].

В 2004 г., M.P. Wirth et al. изучали эффективность 150 мг бикалутамида у пациентов с локализованным и местно-распространенным РПЖ с категорией N0. В общей сложности 8113 пациентов были рандомизированы на 2 группы: 1-я группа получала бикалутамид в дозе 150 мг/сут (n=4052), 2-я группа — плацебо (n=4061) в дополнение к стандартной радикальной простатэктомии (РПЭ), ЛТ или активное наблюдение. При медиане наблюдения 5,4 года бикалутамид улучшил выживаемость без прогрессирования (ВБП), но не повлиял на общую выживаемость. При анализе подгрупп установлено, что общая выживаемость пациентов улучшилась в группе больных с местно-распространенным РПЖ и, наоборот, уменьшилась в группе пациентов с локализованным опухолевым процессом [7].

В настоящее время нет данных, показывающих преимущество ГТ у пациентов с РПЖ группы высокого риска. В исследовании EORTC 30891, включавшем 939 пациентов с РПЖ, разделенных на 2 группы в зависимости от немедленного или отсроченного начала ГТ, было показано преимущество ГТ у пациентов со стартовым уровнем ПСА >50 нг/мл и/или временем удвоения ПСА <12 мес. [8].

В скандинавском многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании SPCG-7/SFUO-3 (875 пациентов) и исследовании PR/PR07 (1205 пациентов) продемонстрировано улучшение общей выживаемости пациентов с местно-распространенным РПЖ при сочетании ГТ с ЛТ [9, 10].

У пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни менее 5 лет ни РПЭ, ни ГТ не являются соответствующими вариантами лечения. Роль комбинированной терапии, включающей дистанционную ЛТ в сочетании с ГТ, до конца не определена в настоящее время, однако при индексе Глисона >8 баллов, при наличии местно-распространенной опухоли (>T₃) и уровне ПСА >20 нг/мл использование дистанционной ЛТ и ГТ рекомендуется. Если ЛТ не может быть проведена, возможно назначение ГТ в режиме монотерапии [11]. На рисунке 1 приводится алгоритм лечения локализованного РПЖ [12].

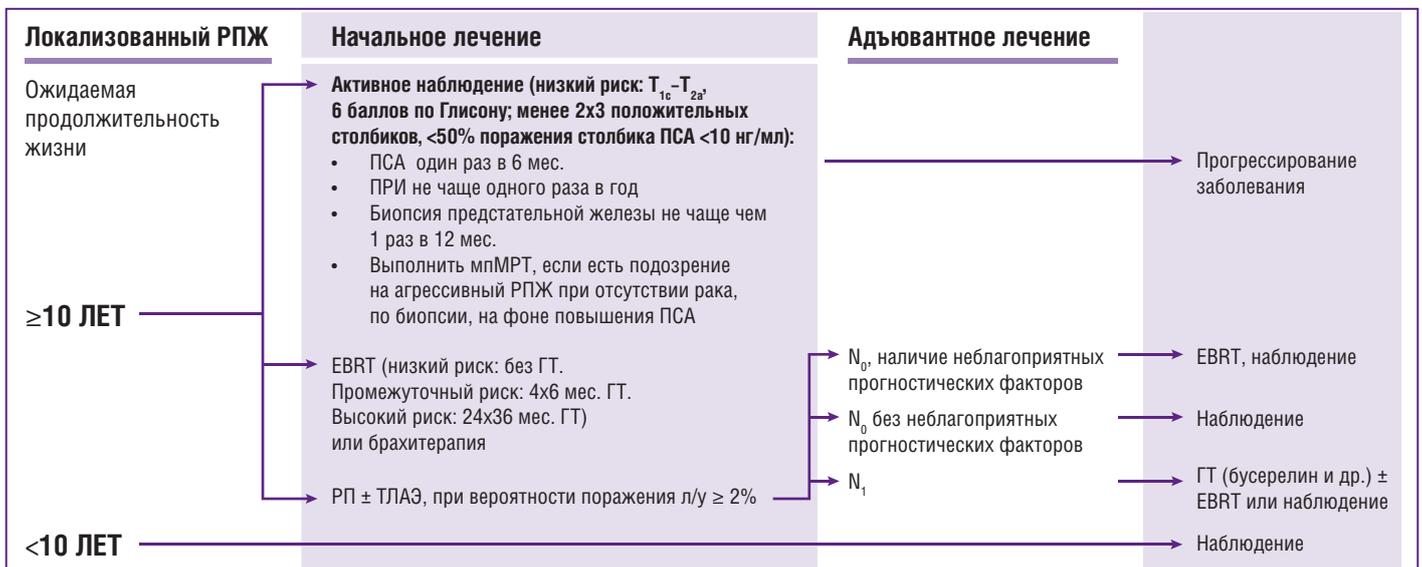


Рис. 1. Алгоритм лечения локализованного РПЖ [35]

Биохимический рецидив после радикальной простатэктомии или лучевой терапии

У 20–40% пациентов после выполнения РПЭ и у 30–50% после ЛТ наблюдается биохимический рецидив в течение 10 лет [13–15]. Под биохимическим рецидивом после РПЭ подразумевается два последовательных повышения уровня ПСА >0,2 нг/мл, после ЛТ — повышение ПСА на 2 нг/мл от уровня надира [16, 17].

Наличие высокого стартового уровня ПСА, местно-распространенной опухоли, положительного края резекции (R1) и индекс Глисона ≥ 8 баллов повышают вероятность 10-летнего биохимического рецидива после РПЭ до 75% [18–20].

При развитии биохимического рецидива после РПЭ и уровне ПСА <1 нг/мл лучевая диагностика нецелесообразна ввиду низкой чувствительности; при уровне ПСА >1 нг/мл рекомендуется проведение позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) с ¹¹C-холином или с простат-специфическим мембранным антигеном. Данные показатели ПСА определены Европейской ассоциацией урологов (EAU) в 2017 г., однако с накоплением достаточного опыта в диагностике эти значения могут быть пересмотрены в ближайшее время. При повышении уровня ПСА после предшествующей ЛТ и планировании сальважной терапии рекомендуется выполнение мультипараметрической магнитно-резонансной томографии для выявления суспензионных областей и проведения таргетной биопсии, а также ПЭТ/КТ для оценки лимфатических узлов и исключения отдаленных метастазов. Выполнять КТ-сканирование костей, органов грудной и брюшной полостей рекомендуется при уровне ПСА >10 нг/мл или времени удвоения ПСА <6 мес. и скорости прироста ПСА >0,5 нг/мл/мес. [21].

При обнаружении биохимического рецидива после РПЭ или ЛТ возможны определенные терапевтические подходы (табл. 1).

В настоящее время имеются противоречивые данные об эффективности ГТ у пациентов после предшествующего лечения первичной опухоли. В группе пожилых пациентов с наличием сопутствующих заболеваний побочные эффекты ГТ, такие как сердечно-сосудистые и тромбозэмболические осложнения, острая почечная недостаточность, наоборот, могут снизить продолжительность жизни [22–24].

Раннее назначение ГТ должно рассматриваться в применении к пациентам с высоким риском прогрессирования заболевания: время удвоения ПСА <6–12 мес., индекс Глисона >7 баллов и высокая оценка ожидаемой продолжительности жизни. В остальных случаях необходимо взвешивать ожидаемую пользу и возможные риски терапии [21]. На ри-

Таблица 1. Тактика при биохимическом рецидиве после радикальной простатэктомии или лучевой терапии

Терапевтическая тактика	После РПЭ	После ЛТ
ЛТ как минимум ложа предстательной железы	+	
Спасательная РПЭ		+
Ультразвуковая абляция (HIFU-терапия)		+
Криотерапия		+
Брахитерапия		+
ГТ	+	+
ГТ в интермиттирующем режиме	+	+
Наблюдение	+	+

Примечание. ГТ — гормональная терапия; ЛТ — лучевая терапия; РПЭ — радикальная простатэктомия; HIFU-терапия — лечение высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком

сунке 2 приводится алгоритм лечения биохимического рецидива после РПЭ [12].

Гормональная терапия при вторичном поражении лимфатических узлов

Для больных с местно-распространенным заболеванием предстательной железы результаты исследований по поводу немедленной или отсроченной ГТ дискутабельны. Решение для бессимптомного пациента с местно-распространенным РПЖ должно быть принято индивидуально по каждому пациенту после оценки рисков и преимуществ. Нежелательные явления при ГТ (сердечно-сосудистые заболевания, резистентность к инсулину, риск костных переломов) также должны быть приняты во внимание.

Пациенты с малым объемом поражения лимфатических узлов (<2) имеют достаточно хороший прогноз выживаемости даже без проведения незамедлительной ГТ.

Группа авторов во главе с Seiler опубликовали результаты хирургического лечения (РПЭ с расширенной тазовой лимфаденэктомией) у больных с категорией pN+. Более чем половина больных (57%) имели лишь один метастаз в лимфатическом узле, и 10-летняя опухольево-специфическая выживаемость составила 75% без проведения ГТ.

К неблагоприятным факторам прогноза относят наличие более одного метастаза в области таза, выход за пределы капсулы лимфатического узла, плотность поражения лимфатических узлов более 20%, инвазию семенных пузырьков, индекс Глисона 8–10 баллов, ПСА >50 нг/мл, время удвоения ПСА <12 мес. Эти прогностические факторы должны учитываться при назначении ГТ.



Рис. 2. Алгоритм лечения биохимического рецидива после РПЭ [35]

ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ РПЖ

Медиана выживаемости у больных с впервые выявленным метастатическим РПЖ составляет 42 мес. [25], однако популяция «M₁» очень гетерогенна. Для оценки общей выживаемости были предложены прогностические факторы, включая число и локализацию костных метастазов, висцеральные очаги, сумму баллов по Глисону, оценку статуса по Карновскому, инициальный (стартовый) ПСА [26], уровень щелочной фосфатазы.

В клинических исследованиях наиболее частыми прогностическими факторами являются число и локализация костных метастазов, наличие висцеральных метастазов [27].

Гормональная терапия — интегральный компонент при начале системной терапии гормон-наивного метастатического РПЖ.

ГТ первоначально использовалась в монорежиме для лечения метастатического РПЖ [28, 29]. Новые препараты с иным механизмом действия позволили применять новые комбинации с ГТ: ГТ + абиратерон и ГТ + доцетаксел.

На момент написания статьи в мировой литературе отсутствуют данные, сравнивающие эффективность ГТ и химиотерапии препаратом доцетаксел с ГТ и абиратероном в рамках одного исследования. Оба препарата показали схожие данные по улучшению общей выживаемости.

Выбор препарата должен быть сделан после обсуждения с пациентом потенциальных нежелательных действий абиратерона (гипокалиемия, артериальная гипертензия, отеки, гепатотоксичность) и доцетаксела (угнетение красного костного мозга, фебрильные инфекции, нейропатия), стоимости лечения и доступности препарата в реальной клинической практике. На рисунке 3 приводится алгоритм лечения при метастатическом РПЖ [12].

ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ + АБИРАТЕРОН

Снижение эффективности ГТ может быть вызвано внутриклеточной конверсией предшественников стероидных гормонов в клетках РПЖ. Рациональность добавления абиратерона объясняется возможностью блокирования вышеуказанной конверсии.

Два крупных рандомизированных исследования продемонстрировали эффективность комбинации ГТ + абиратерон у больных гормон-наивным РПЖ.

ИССЛЕДОВАНИЕ LATITUDE

Исследование LATITUDE включало 1199 мужчин с впервые выявленным гормон-наивным метастатическим РПЖ. Пациенты были рандомизированы в зависимости от проводимого лечения на 2 группы: ГТ + АБИ + преднизон (исследуемая) и ГТ + плацебо (контрольная). Пациенты относились к группе высокого риска и имели как минимум 2 из 3-х критериев: индекс Глисона 8 баллов и более, хотя бы 3 костных образования или наличие измеряемых висцеральных очагов.

Общая выживаемость была значительно выше в исследуемой группе (недостигнутая медиана выживаемости против 34,7 мес., отношение рисков (ОР) 0,62, 95% ДИ: 0,51–0,76). Радиологическая ВБП была значительно выше при добавлении абиратерона (медиана 33,0 мес. против 14,8 мес., ОР 0,47, 95% ДИ: 0,39–0,55). Схожие преимущества в выживаемости наблюдались при анализе вторичных целей исследования: время до прогрессии боли, время до биохимического (ПСА) прогрессирования, время до развития симптомных скелетных событий, время до химиотерапии и время до последовательной терапии РПЖ. Было зарегистрировано большее число нежелательных явлений III степени тяжести или выше: артериальная гипертензия (22% против 10%) и гипокалиемия (10% против 4%).

ИССЛЕДОВАНИЕ STAMPEDE

1917 мужчин рандомизированы на 2 группы: ГТ + АБИ + преднизон (исследуемая) и ГТ в монорежиме (контрольная). Популяция пациентов была гетерогенна и включала следующие категории:

- впервые выявленное заболевание (94,9%). Сюда входила группа высокого риска (стадия T₃-T₄N₀M) с ПСА ≥40 нг/мл или суммой баллов по Глисону 8–10 (26,6%), больные с пораженными лимфатическими узлами (N₁M₀ 19,2%) и метастатическим заболеванием (M₁ 49,1%);
- пациенты с рецидивом после лечения (РПЭ/ЛТ): с биохимическим рецидивом (1,9%) или метастатическим заболеванием (3,2%).

Главная цель исследования — общая выживаемость и ВБП. Анализ данных проводился при медиане наблюдения 14 мес. Общая выживаемость была значительно выше при применении комбинации препарата абиратерон (3-летняя выживаемость в исследуемой группе 83%, в контрольной — 76%; ОР 0,63, 95% ДИ: 0,52–0,76). Результаты были схожи как для метастатического, так и для локализованного местно-распространенного РПЖ.

ВБП была значительно выше в исследуемой группе (3-летняя ВБП составила 75% против 45% в контрольной; ОР 0,29, 95% ДИ: 0,25–0,34). Результаты были сопоставимы как для метастатического, так и для локализованного местно-распространенного РПЖ.

ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ + ДОЦЕТАКСЕЛ

Результаты трех рандомизированных клинических исследований доказали эффективность (улучшение показателей общей выживаемости и ВБП) комбинации ГТ + доцетаксел у больных метастатическим гормон-наивным РПЖ. Однако улучшение выживаемости сопряжено с токсическими явлениями лекарственной терапии. Комбинация ГТ + доцетаксел по сравнению с ГТ в монорежиме вызывает больше нежелательных явлений, по данным всех трех



Рис. 3. Алгоритм лечения при метастатическом РПЖ [35]

исследований [27, 30, 31]. В исследовании STAMPEDE частота встречаемости нежелательных явлений III–V степени тяжести в исследуемой группе (доцетаксел) составила 52% против 32% в контрольной.

Частота встречаемости лейкопении, по данным всех трех исследований, составила 6–15%. В исследовании STAMPEDE было зарегистрировано 8 смертей, вероятно, ассоциированных с применением препарата доцетаксел, включая 5 смертей от нейтропенического сепсиса и 3 смерти от пневмонии. В исследовании GETUGAFU 15 было зарегистрировано 2 смерти от нейтропении.

ПРОВЕДЕНИЕ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В СОЧЕТАНИИ С ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ

Комбинация ЛТ и ГТ аЛГРГ (бусерелином и др.) доказала свое преимущество по сравнению с ЛТ в монорежиме в ряде исследований [32–34]. Эти исследования включали больных РПЖ высокого риска, преимущественно местно-распространенным (T_3 – T_4 , N_{0-x}), с учетом широкого спектра остальных параметров (ПСА, индекс Глисона). Результаты исследования EORTC 22863 позволили сделать проведение ЛТ + ГТ при местно-распространенном РПЖ стандартом лечения.

Анализ исследования RTOG 9408 и других ретроспективных работ продемонстрировал отсутствие выигрыша в выживаемости при добавлении ГТ аЛГРГ к ЛТ у больных РПЖ низкого риска.

Работа Ciezki et al. доказала, что добавление в течение 6 мес. ГТ к IMRT (лучевой терапии с модулированной интенсивностью) позволяет улучшить показатели выживаемости в группе промежуточного риска РПЖ [35].

Высокий риск прогрессирования заболевания вне облучаемой зоны требует комбинированного подхода: IMRT с эскалацией СОД (суммарной очаговой дозы, возможно с включением путей регионарного лимфоотока) с добавлением долгосрочной ГТ. При расчете длительности ГТ важно оценивать такие факторы, как общее состояние больного, сопутствующие заболевания, неблагоприятные прогностические факторы. Стоит помнить, что EBRT и краткосрочная ЛТ не улучшили общую выживаемость в группе больных РПЖ высокого риска в Бостонском исследовании RTOG 94–13 и 86–10. В настоящий момент пациентам из этих исследований рекомендована длительная ГТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Назначение гормональной терапии при локализованном РПЖ не увеличивает выживаемость, напротив, может снизить ее ввиду нежелательных явлений.

Гормональная терапия является стандартом лечения при биохимическом рецидиве. Однако оптимальное время начала терапии остается открытым вопросом. Более молодым больным с риском раннего метастазирования (8–10 баллов по Глисона, время удвоения ПСА <10–12 мес.) целесообразно раннее назначение ГТ. У больных с более благоприятным течением заболевания возможно отсроченное лечение при условии информированного согласия больного и периодических контрольных обследований.

При категории pN+ пациенту целесообразно предложить гормональную терапию аЛГРГ. Больным с поражением менее 2-х лимфатических узлов, отсутствием выхода за пределы капсулы лимфатического узла и ПСА <0,1 нг/мл

возможно проведение плановых контрольных обследований с назначением ГТ при необходимости.

Большим местно-распространенным или метастатическим РПЖ наиболее эффективно назначение гормональной терапии в комбинации с такими препаратами, как абиратерон, доцетаксел. Отсутствуют данные, сравнивающие эффективность ГТ и химиотерапии препаратом доцетаксел с ГТ и абиратероном в рамках одного исследования. Оба препарата показали схожие данные по улучшению общей выживаемости.

Выбор препарата должен быть сделан после обсуждения с пациентом потенциальных нежелательных действий препарата.

Литература

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2018. 250 с. [Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2016 godu (zabolevaemost' i smertnost'). M.: MNI OI im. P.A. Gercena — filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii. 2018. 250 s. (in Russian)].
- Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 // *Int. J. Cancer*. 2015. Vol. 136 № 5. P. E359–E386.
- Bolla M., Poppel H. Management of prostate cancer: a multidisciplinary approach // Cham, Switzerland: Springer International Publishing. 2017. 422 p.
- Meng M.V., Grossfeld G.D., Sadetsky N. et al. Contemporary patterns of androgen deprivation therapy use for newly diagnosed prostate cancer // *Urology*. 2002. Vol. 60. № 3. Suppl 1. P.7–11.
- Wong Y.-N., Freedland S.J., Egleston B. et al. The role of primary androgen deprivation therapy in localized prostate cancer // *Eur. Urol. NIH Public Access*. 2009. Vol. 56. № 4. P.609–616.
- Lu-Yao G., Albertsen P.C., Stamford J.L. et al. Survival Following Primary Androgen Deprivation Therapy Among Men With Localized Prostate Cancer // *JAMA*. 2008. Vol. 300. № 2. P.173.
- Wirth M.P., See W.A., McLeod D.G. et al. Bicalutamide 150 mg in addition to standard care in patients with localized or locally advanced prostate cancer: results from the second analysis of the early prostate cancer program at median followup of 5.4 years // *J. Urol*. 2004. Vol. 172. № 5. Pt 1. P.1865–1870.
- Studer U.E., Collette L., Whelan P. et al. Using PSA to Guide Timing of Androgen Deprivation in Patients with T0–4 N0–2 M0 Prostate Cancer not Suitable for Local Curative Treatment (EORTC 30891) // *Eur. Urol*. 2008. Vol. 53. № 5. P.941–949.
- Widmark A., Klepp O., Solberg A. et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial // *Lancet*. 2009. Vol. 373. № 9660. P.301–308.
- 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. Vol. 33. № 19. P.2143–2150.
- Aoun F., Bourgi A., Ayoub E. et al. Androgen deprivation therapy in the treatment of locally advanced, nonmetastatic prostate cancer: practical experience and a review of the clinical trial evidence // *Ther. Adv. Urol. SAGE Publications*, 2017. Vol. 9. № 3–4. P.73–80.
- Lee R.T. Prostate Cancer // *Integr. Med*. 2018. P.790–799.
- Roehl K.A., Han M., Ramos C.G. et al. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results // *J. Urol*. 2004. Vol. 172. № 3. P.910–914.
- Freedland S.J., Humphreys E.B., Mangold L.A. et al. Risk of Prostate Cancer-Specific Mortality Following Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy // *JAMA*. 2005. Vol. 294. № 4. P.433.
- Kupelian P.A., Mahadevan A., Reddy C.A. et al. Use of different definitions of biochemical failure after external beam radiotherapy changes conclusions about relative treatment efficacy for localized prostate cancer // *Urology*. 2006. Vol. 68. № 3. P.593–598.
- Ameling C.L., Bergstralh E.J., Blute M.L. et al. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? // *J. Urol*. 2001. Vol. 165. № 4. P.1146–1151.
- Roach M., Hanks G., Thames Jr. H. et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: Recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference // *Int. J. Radiat. Oncol*. 2006. Vol. 65. № 4. P.965–974.
- Briganti A. et al. Natural history of surgically treated high-risk prostate cancer // *Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig*. 2015. Vol. 33. № 4. P.163.e7–163.e13.
- Heidenreich A., Bastian P.J., Bellmunt J. et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Advanced, Relapsing, and Castration-Resistant Prostate Cancer // *Eur. Urol*. 2014. Vol. 65. № 2. P.467–479.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>