

## Новые тенденции в применении Таксотера (доцетаксела) при раке предстательной железы

О.Б. Карякин, В.А. Бирюков

Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

*NEW TRENDS IN THE USE OF TAXOTERE (DOCETAXEL) IN PROSTATE CANCER*

*O.B. Karyakin, V.A. Biryukov*

*Medical Radiology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Obninsk*

*The papers on studies of the efficacy of Taxotere in prostate cancer (PC) are reviewed. The use of Taxotere is shown to increase survival in patients with metastatic hormone-refractory PC. Taxotere-based neoadjuvant and adjuvant chemotherapies are rather safe and have no significant impact on further surgical and radiation therapies in patients with PC.*

**Key words:** prostate cancer, chemotherapy, Taxotere

### Введение

У больных раком предстательной железы (РПЖ) с факторами высокого риска (стадии рТ3, N1, уровень простатспецифического антигена — ПСА > 20 нг/мл и/или сумма Глисона  $\geq$  8) частота биохимического рецидива через 5 лет после проведения радикальной простатэктомии (РПЭ) или лучевой терапии (ЛТ) составляет более 50% [1]. Факторами риска локального рецидива и раково-специфической выживаемости после РПЭ являются, в свою очередь, положительные хирургические края, экстракапсулярная инвазия опухоли, высокие показатели Глисона, наличие пораженных лимфатических узлов (ЛУ) и семенных пузырьков [2]. С учетом этих факторов и данных историй болезни пациентов с неблагоприятным прогнозом можно предположить наличие у больных микрометастазов РПЖ еще до начала лечения. Клинические исследования показывают, что неoadъювантная гормонотерапия в комбинации с локальной ЛТ [3] в отличие от таковой в комбинации с хирургическим лечением [4] повышает канцероспецифическую и общую выживаемость (ОВ). Адъювантная гормональная терапия, начатая непосредственно после лучевого или хирургического лечения, повышает общий результат у больных с факторами риска [3, 5]. Тем не менее число больных с прогрессированием заболевания и погибших от метастатической формы РПЖ не снижается. В свою очередь, раннее назначение гормонотерапии у пациентов с ростом только ПСА ведет к увеличению популяции с биохимическим гормонорезистентным раком при отсутствии измеряемых метастазов. Кроме гормональной терапии, методы лечения на сегодняшний день ограничены.

Химиотерапия в лечении РПЖ исторически не имела выраженного эффекта до момента опубликования данных 2 рандомизированных клинических исследований с применением Таксотера (доцетаксе-

ла) у больных с гормонорезистентным РПЖ (ТАХ 327 — в монотерапии и SWOG 9916 — в комбинации с эстрамустином) [6, 7]. В этих исследованиях продемонстрировано достоверное увеличение выживаемости на фоне применения Таксотера по сравнению с химиотерапией митоксантроном (ОВ до 19 мес). Снижение уровня ПСА более 50% наблюдалось почти у половины пациентов, а объективный ответ на химиотерапию доцетакселом составил порядка 17% [6, 7]. При этом наблюдалась хорошая переносимость лечения Таксотером, что позволяет назначать химиотерапию и пожилым пациентам. Результаты этих 2 исследований послужили основанием для того, чтобы **Таксотер стал стандартом химиотерапии гормонорезистентного метастатического РПЖ.**

Полученные данные вызывают правомерный интерес к применению доцетаксела для всех стадий РПЖ как в монотерапии, так и в комбинациях.\*

### Неoadъювантная терапия

#### с применением Таксотера (доцетаксела)

Неoadъювантная гормонотерапия перед хирургическим лечением больных РПЖ с факторами высокого риска подразумевала снижение частоты локального и системного рецидива. Проведенные рандомизированные исследования с коротким (3 мес) и длинным (8 мес) предоперационным периодом гормонотерапии, несмотря на достигнутое снижение частоты позитивного хирургического края, не показали увеличения времени до возникновения биохимического рецидива после позадилоной РПЭ [8—13]. Полученные обнадеживающие результаты исследований по доцетакселу при гормонорезистентном РПЖ позволили провести оценку его эффективности в неoadъювантном режиме не только при монотерапии, но и в комбинации с другими лекарст-

\* В России Таксотер зарегистрирован для лечения метастатического гормонорефрактерного РПЖ.

венными средствами. В ходе недавно проведенного Канадской онкоурологической группой (CUOG) исследования оценивали эффективность доцетаксела (35 мг/м<sup>2</sup>, еженедельно, 6 из 8 нед, 3 цикла) в сочетании с комбинированной андрогенной блокадой (аналоги LH-RH-гормона + антиандрогены) у больных с локализованным РПЖ с высоким риском [14]. Из 64 наблюдаемых больных только у 2 (3%) был выявлен полный ответ по постоперационным морфологическим данным, а у 18 (28%) пациентов объем опухоли составил ≤5% удаленной предстательной железы. Биохимический рецидив после 42,7 мес наблюдения отмечен в 19 (30%) случаях. В исследовании той же группы, но с назначением неoadъювантной гормонотерапии биохимический рецидив после 37,7 мес наблюдения был зарегистрирован у 52,6% пациентов [15]. Используя комбинацию доцетаксела с эстрамустином (от 3 до 6 циклов), Hussain и соавт. [16] пролечили 21 больного с последующим проведением простатэктомии либо ЛТ. Из 10 пациентов у 7 после простатэктомии был зарегистрирован отрицательный хирургический край. Среди 11 больных, которым была проведена ЛТ, у 2 отмечена отрицательная биопсия перед курсом облучения. В течение 13,1 мес наблюдения у 71% пациентов не выявлено признаков прогрессирования заболевания.

В ходе другого исследования на первом этапе была проведена гормонотерапия аналогами LH-RH-гормона, а затем по достижении стабильного уровня ПСА начат 3-недельный курс химиотерапии доцетакселом — 70 мг/м<sup>2</sup> и эстрамустином — 600 мг/м<sup>2</sup> (всего 4 цикла).

Гормонотерапия продолжалась до выполнения простатэктомии. У всех пациентов (n=21) с местнораспространенным РПЖ наблюдалось снижение уровня ПСА более чем на 90% на фоне гормональной терапии (средний уровень — 1 нг/мл). После химиотерапии у всех больных отмечен уровень ПСА < 0,6 нг/мл (средний уровень — 0,17 нг/мл). При исследовании материала 19 прооперированных пациентов были получены следующие данные: у 1 больного — полное отсутствие опухоли (pTo), у 6 (32%) пациентов опухолевые клетки занимали до 10% хирургического материала простаты, у 5 (26%) больных выявлен положительный хирургический край и у 4 (21%) пациентов — метастазы в ЛУ. В течение 53 мес у 8 (42%) больных признаков прогрессирования заболевания не наблюдалось [17]. Схожее исследование было проведено А. Sella и соавт. [18]: 22 пациента получали гормональное лечение в режиме КАБ (аналоги LH-RH-гормона + антиандрогены) и химиотерапию доцетакселом — 70 мг/м<sup>2</sup> и эстрамустином — 840 мг/сут с последующим хирургическим лечением. На фоне неoadъювантной терапии уровень ПСА снизился до 0,21 нг/мл (от 0,05 до 0,6 нг/мл). Постопера-

ционные результаты гистологического исследования выявили локализованный РПЖ у 16 (72,7%) пациентов, инвазию в семенные пузырьки у 9 (40,9%) и поражение тазовых ЛУ у 4 (18,1%) пациентов. За период наблюдения 23,6 (12,1—54,7) мес у 10 (45,4%) больных отмечен рецидив заболевания.

Для оценки непосредственного влияния химиотерапии на клетки первичной опухоли большой интерес представляют собой исследования с применением только доцетаксела или его комбинации с другими химиопрепаратами перед РПЭ. Dreicer и соавт. [19] в ходе исследования применяли высокие дозы (40 мг/м<sup>2</sup>) доцетаксела по еженедельной схеме у 29 пациентов с локализованным раком и факторами высокого риска. Снижение уровня ПСА отмечено у 79% больных (у 24% снижение ПСА > 50%) и у 21% зарегистрировано повышение ПСА. Уровень тестостерона при этом не менялся. Полной патоморфологической регрессии после простатэктомии не выявлено ни у одного из прооперированных пациентов. После 23 мес наблюдения у 20 (71%) больных не отмечено рецидива заболевания. В исследовании Febbo и соавт. [20] также была применена еженедельная схема назначения доцетаксела (36 мг/м<sup>2</sup>, еженедельно до 6 мес). Уровень ПСА на фоне химиотерапии снизился (на 50% и более) у 11 (58%) из 19 больных. Уменьшение размеров предстательной железы (по данным эндоректальной магнитно-резонансной томографии — МРТ) более чем на 25% отмечено у 13 (68%) больных, более чем на 50% — у 4 (21%). Ни у одного из 16 пациентов, получивших полный курс химиотерапии и подвергнутых РПЭ, не зарегистрировано полного ответа по данным постоперационного гистологического исследования.

Garzotto и соавт. [21] включили 22 пациента с локализованным РПЖ и высоким риском в исследование, в ходе которого по 12-недельной схеме применяли комбинацию доцетаксела (35 мг/м<sup>2</sup>, еженедельно) и митоксантрона (2—5 мг/м<sup>2</sup>) перед простатэктомией. Снижение уровня ПСА наблюдалось у 95% больных, отрицательный хирургический край выявлен у 76% пациентов, при этом не зарегистрировано ни одного морфологически подтвержденного случая полной регрессии после простатэктомии. На фоне применения комбинации доцетаксела (36 мг/м<sup>2</sup>, еженедельно, 3—6 циклов) и капецитабина у 15 больных не отмечено значимого снижения уровня ПСА (40% — 6 больных). Последующий иммуногистохимический анализ удаленного материала также не выявил клинически значимого патоморфоза, но показал снижение уровня экспрессии сурвивина — одного из ингибиторов апоптоза [22].

Неoadъювантная химиотерапия хорошо переносилась и не оказывала значимого влияния на последующее хирургическое лечение.

Таким образом, с учетом полученных данных интерес к дальнейшему изучению доцетаксела в неoadъювантной терапии РПЖ вполне оправдан.

#### **Адъювантная терапия с применением Таксотера (доцетаксела)**

Проведение послеоперационного курса дистанционной ЛТ служит основным методом лечения пациентов группы высокого риска рецидива заболевания, определяемого на основании клинических или морфологических изменений после простатэктомии. Результаты недавних крупных проспективных исследований показали эффективность ЛТ в повышении выживаемости до биохимического и местного рецидива, при этом не отмечено увеличения раково-специфической и ОВ, а также снижения частоты появления отдаленных метастазов [23, 24]. Эти данные подтверждают гипотезу о наличии у большинства больных с местно-распространенным РПЖ отдаленных микрометастазов, для лечения которых недостаточно применения только локальной ЛТ и которые, соответственно, требуют системного подхода. В 1978 г. специалистами National Prostate Cancer Project начато рандомизированное исследование по оценке эффективности циклофосфамида и эстрамустина после хирургического лечения или ЛТ [25]. Исследование не было завершено. Данные другого рандомизированного исследования по сравнению эффективности гормонотерапии в комбинации с адъювантной химиотерапией митоксантроном с только гормонотерапией были опубликованы в 2000 г. [26]. В группе больных с локализованным РПЖ, получавших химиогормональное лечение, средняя продолжительность жизни оказалась выше, чем у пациентов, получавших только гормонотерапию (80 против 36 мес,  $p=0,04$ ).

В настоящее время инициированы 2 крупных рандомизированных исследования III фазы — SWOG 9921 и RTOG 9902 [27, 28]. К сожалению, набор пациентов в исследования с включением адъювантной химиотерапии РПЖ идет слишком медленно, и на данный момент результаты еще не получены. Тем не менее нерандомизированные исследования эффективности адъювантной химиотерапии после РПЭ продолжают проводиться. Так, в 2006 г. были опубликованы данные многоцентрового пилотного исследования, оценивавшего эффективность доцетаксела в дозе 35 мг/м<sup>2</sup>, 6 циклов по еженедельной схеме, у больных, подвергнутых простатэктомии [29]. Из 67 пациентов после назначения доцетаксела 27 имели определяемый уровень ПСА (0,4 нг/мл и выше) и у 40 пациентов ПСА был ниже 0,4 нг/мл. В течение 29,2 мес наблюдения прогрессирование отмечено в 46 (60,5%) из 76 случаев. Средняя выживаемость без прогрессирования составила 15,7 мес, что оказалось выше предполагае-

мой и рассчитанной в соответствии с номограммами (10 мес). В рамках другого исследования пациентам, получавшим ранее локальное лечение в виде РПЭ (64%) либо ЛТ (36%), была назначена химиотерапия доцетакселом — 70 мг/м<sup>2</sup>, каждые 3 нед до 6 циклов с последующей гормонотерапией (12 мес — максимальная андрогенная блокада — МАБ, а затем 8 мес — касодекс+финастерид). После химиотерапии доцетакселом снижение уровня ПСА более чем на 50% отмечено у 17 (48,5%) из 35 пациентов, при этом у 7 (20%) он снизился на 75% и более. При последующем гормональном лечении содержание ПСА уменьшилось в среднем до 0,1 нг/мл (от 0,1 до 3,2). В течение 2,3 мес наблюдения после окончания лечения показатель ПСА вырос у 28 из 35 пациентов (средний уровень составил 0,41 нг/мл). При этом следует отметить, что у 5 пациентов он сохранялся ниже 0,1 нг/мл в течение 18,9 мес после окончания лечения. У 3 больных этой группы были мягкотканые метастазы [30]. В ходе исследования Tarlin и соавт. [31] 62 больных после локального лечения (простатэктомия — 45 пациентов, ЛТ — 17 пациентов) получили 4 цикла доцетаксела (70 мг/м<sup>2</sup>) и эстрамустина (280 мг 3 раза в сутки с 1-го по 5-й день), каждые 3 нед с последующим гормональным лечением в режиме МАБ в течение 15 мес. Полный ответ по ПСА определяли как снижение содержания ПСА менее или на уровне нижней границы оценки лаборатории — 53% после химиотерапевтического лечения. После завершения гормонотерапии полный ответ по ПСА наблюдался у 39 (63%) из 62 больных. При этом снижение уровня ПСА на 90% и более отмечено после химиотерапии у 50 (80,7%) пациентов, а после гормонального лечения у 53 (85,5%) больных. Среднее время до прогрессирования было больше у пациентов с уровнем ПСА < 3,0 нг/мл перед включением в исследование — 39,3 мес против 30,8 мес ( $p=0,0004$ ). В среднем время до прогрессирования составило 33,8 мес (от 15 до 74 мес).

Процент осложнений хирургического лечения не увеличивался как на фоне неoadъювантной, так и на фоне адъювантной химиотерапии Таксотером. В целом применение Таксотера в адъювантном режиме переносилось хорошо. Основным видом токсичности являлась нейтропения. Данный побочный эффект Таксотера хорошо изучен и может корректироваться.

#### **Мультимодальная терапия с применением Таксотера (доцетаксела)**

Раннее назначение химиогормонального лечения при андрогеночувствительном РПЖ может быть эффективным и рациональным, если предполагать, что андрогеннезависимые клоны клеток на фоне только гормональной терапии продолжают активно расти и трансформировать опухоль по гормонорези-

стентному фенотипу. Группа авторов во главе с R. J. Amato [32] в 2001 г. начала исследование с применением трех 8-недельных циклов полихимиотерапии (доксорубин, 20 мг/м<sup>2</sup> + кетоконазол + доцетаксел, 35 мг/м<sup>2</sup> + эстрамустин) и последующей терапией антиандрогенами (касодекс — 50 мг/сут) у пациентов с прогрессирующим заболеванием (повышение уровня ПСА, появление метастазов) после проведенного локального лечения или по тем или иным причинам не являющихся кандидатами для локальной терапии. По завершении химиотерапевтического лечения у всех больных содержание ПСА уменьшилось более чем на 90% от исходного. Через 2 года после окончания химиогормонотерапии у 19 (61,3%) из 31 пациента отмечено содержание ПСА на уровне  $\leq 0,1$  нг/мл. Через 3 года этот показатель сохранялся у 15 (48,4%) больных. Среднее время до прогрессирования составило 34 мес (от 17 до 68 мес и более). ОВ составила 56 мес и более (от 17 до 73 мес и более).

Многие клинические исследования еще только планируются или недавно инициированы, и набор пациентов продолжается. Так, специалистами RTOG начато рандомизированное исследование III фазы (RTOG 0521) по оценке адьювантной химиотерапии доцетакселом после 2 лет гормонального лечения и курса облучения предстательной железы. Планируется набрать 600 пациентов группы высокого риска с локализованным РПЖ. Основной целью исследования является оценка ОВ [33]. Исследователи из США (Oregon Health Science University) изучают эффективность предоперационной химиолучевой терапии: облучение предстательной железы (45 Гр) и химиотерапия доцетакселом с последующей РПЭ через 4–6 нед у пациентов с РПЖ стадии T2b–T3, ПСА  $\geq 15$  нг/мл и суммой Глисона  $\geq 4+3$  [34].

#### **Таксотер (доцетаксел)**

#### **и новые противоопухолевые препараты**

Появляющиеся в последние годы лекарственные средства — «препараты таргетной терапии» — активизируют проведение новых исследований по их применению как в монотерапии, так и в комбинации с уже доказавшими свою эффективность агентами. Так, переносимость и эффективность комбинации доцетаксела и гефитиниба (тирозинкиназный ингибитор рецептора эпидермального фактора роста) при неoadьювантном применении показаны в ходе исследования II фазы: у 9 из 17 пациентов зарегистрирован ответ по данным эндоректальной МРТ [35]. Цетуксимаб (моноклональные антитела к рецепторам эпидермального фактора роста) исследуется в монорежиме и в комбинации с доцетакселом. В связи с выявленным повышением при РПЖ уровня рецепторов фактора роста тромбоцитов начаты исследования с включением неoadьювантной терапии иматинибом (тирозинкиназный

ингибитор рецептора фактора роста тромбоцитов) в комбинации с доцетакселом и монотерапии. Экспрессия фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) является плохим прогностическим фактором при РПЖ [36]. В настоящее время специалисты Dana Farber Cancer Institute проводят работу по оценке эффективности неoadьювантной терапии комбинацией доцетаксела и бевацизумаба (авастин — моноклональное антитело против VEGF) [34].

#### **Заключение**

Обзор проводимых работ позволяет сформулировать некоторые предварительные выводы.

- **Таксотер — единственный цитостатик, доказавший увеличение выживаемости у больных метастатическим гормонорефрактерным РПЖ.**
- **Таксотер является базовым компонентом современной химиотерапии РПЖ.**
- **Неoadьювантная и адьювантная химиотерапия на основе Таксотера выполнима и достаточно безопасна.**
- Проводимая неoadьювантная химиотерапия не оказывала значимого влияния на последующее хирургическое лечение.
- Снижение уровня ПСА после химиотерапии отражает независимый противоопухолевый эффект на клетки РПЖ, не подвергавшиеся ранее гормональному воздействию.
- Сопутствующее применение гормональных и химиопрепаратов оказывает, по крайней мере на преclinical моделях, более выраженный эффект, чем их поэтапное назначение.
- Гистологическое исследование полученного материала может помочь в определении лекарственного патоморфоза регуляторов экспрессии генов.

Как неoadьювантная, так и адьювантная химиотерапия на основе Таксотера одинаково воспроизводима в условиях клиник и не увеличивает процент осложнений хирургического и лучевого лечения, но ее влияние на выживаемость требует дальнейшего изучения в крупных рандомизированных исследованиях.

Основными целями таких исследований должен быть морфологически, а не клинически определяемый ответ, так как основной мишенью химиотерапии является не первичная опухоль, а ее микрометастазы.

**Комбинации химиопрепаратов (таких как Таксотер), ранее уже доказавших свою эффективность, с новыми типами лекарственных средств (антиангиогенные препараты, активаторы апоптоза и др.), представляют собой будущее в развитии онкологии, стимулируя тем самым инициацию и проведение новых исследований.**

## Литература

1. Partin A.W., Yoo J., Carter H.B. et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 1993;150:110.
2. 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;172:910.
3. Bolla M., Collette L., Blank L. et al. Long-term resides with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002;360:103—6.
4. Klotz L.H., Goldenberg S.L., Jewett M.A. et al. Long-term followup of a randomized trial of 0 versus 3 months of neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy. *J Urol* 2003;170:791.
5. Messing E.M., Manola J., Sarosdy M. et al. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999;341:1781—8.
6. Tannock I.E., 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.
7. 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.
8. Fair W.R., Betancourt J.E. Update on Memorial Sloan-Kettering Cancer Center studies of neoadjuvant hormonal therapy for prostate cancer. *Mol Urol* 2000;4:241—50.
9. Qleave M., Goldenberg S., Chin J. et al. Randomized comparative study of 3 vs 8 months of neoadjuvant hormonal therapy prior to radical prostatectomy: 3 year PSA recurrence rates. *J Urol* 2003;169:690A.
10. Klotz L.H., Goldenberg S.L., Jewett M.A. et al. Canadian Uro-Oncology Group, Long-term followup of a randomized trial of 0 versus 3 months of neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy. *J Urol* 2003;170:791—4.
11. Soloway M.S., Sharifi R., Wajzman Z. et al. Randomized prospective study comparing radical prostatectomy alone versus radical prostatectomy preceded by androgen blockade in clinical stage B2 (T2bNxM0) prostate cancer. The Lupron Depot Neoadjuvant Prostate Cancer Study Group. *J Urol* 1995;154:424—8.
12. Goldenberg S.L., Klotz L.H., Srigley J. et al. Randomized, prospective, controlled study comparing radical prostatectomy alone and neoadjuvant androgen withdrawal in the treatment of localized prostate cancer. Canadian Urologic Oncology Group. *J Urol* 1996;156:873—7.
13. Aus G., Abrahamsson P., Ahlgren G. et al. Hormonal treatment before radical prostatectomy: a 3-year follow-up. *J Urol* 1998;159:2013—7.
14. Winquist J.E., Chi K.N., Chin J. et al. Multicenter phase II study of combined docetaxel and neoadjuvant hormone therapy (NHT) prior to prostatectomy for patients with high risk localized prostate cancer: pathologic outcomes and 3-year follow-up analyses. *Clin Oncol ASCO Ann Meeting Proc* 2007;25:18. Abstr 5002.
15. Gleave M.E., Goldenberg S.L., Chin J.L. et al. Randomized comparative study of 3 versus 8-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: biochemical and pathological effects. *J Urol* 2001;166:500—6.
16. Hussain M., Smith D.C., El-Rayes B.F. et al. Neoadjuvant docetaxel and estramustine chemotherapy in high-risk/locally advanced prostate cancer. *Urology* 2003;61:774—80.
17. Prayer-Galetti T., Saccot E., Pagano F. et al. Long-term follow-up of a neoadjuvant chemohormonal taxane-based phase II trial before radical prostatectomy in patients with non-metastatic high-risk prostate cancer. *BJU Intern* 2007;100:274—80.
18. Sella A., Zisman A., Kovel S. et al. Neoadjuvant chemohormonal therapy in poor-prognosis localized prostate cancer. *Urology* 2008;71(2):323—7.
19. 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;63:138—42.
20. Febbo P.G., Richie J.P., George D.J. et al. Neoadjuvant docetaxel before radical prostatectomy in patients with high-risk localized prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11:5233—40.
21. Garzotto M., Myrthue A., Higano C.S., Beer T.M. Neoadjuvant mitoxantrone and docetaxel for high-risk localized prostate cancer. *Urol Oncol* 2006;24:254—9.
22. Friedman J.D., Dunn R., Wood D. et al. Neoadjuvant docetaxel and capecitabine in patients with high risk prostate cancer. *J Urol* 2008;179:911—6.
23. Bolla M., van Poppel H., Collette L. et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2005;366:572.
24. Thompson I.M. Jr., Tangen C.M., Paradelo J. et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2006;296:2329.
25. Schmidt J.D., Gibbons R.P., Murphy G.P., Bartolucci A. Adjuvant therapy for clinical localized prostate cancer treated with surgery or irradiation. *Eur Urol* 1996;29:425—33.
26. Wang J., Halford S., Rigg A. et al. Adjuvant mitoxantrone chemotherapy in advanced prostate cancer. *BJU Int* 2000;86:675—80.
27. Skinner E.C., Glode L.M. High-risk localized prostate cancer: primary surgery and adjuvant therapy. *Urol Oncol* 2003;21:219.
28. Narayan S., Smith D.C., Sandler H.M. Chemotherapy for localized, high-risk prostate cancer. *Semin Radiat Oncol* 2003;13:152.
29. Kibel A.S., Rosenbaum E., Kattan M.W. et al. Adjuvant weekly Docetaxel for patients with high risk prostate cancer after radical prostatectomy. A multi-institutional pilot study. *J Urol* 2007;177:1777—81.
30. Hussain A., Dawson N., Amin P. et al. Docetaxel followed by hormone therapy in men experiencing increasing prostate-specific antigen after primary local treatments for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:2789—96.
31. Taplin M.-E., Xie W., Bublely G. et al. Docetaxel, Estramustine, and 15-month androgen deprivation for men with prostate-specific antigen progression after definitive local therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5408—13.
32. Robert J., Amato R.J., Teh B.S. et al. A retrospective review of combination chemohormonal therapy as initial treatment for locally advanced or metastatic adenocarcinoma of the prostate. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, 2007.
33. Calabro F., Sternberg C. Current indications for chemotherapy in prostate cancer patients. *Eur Urol* 2007;51:17—26.
34. Sonpavde G., Chi K., Powles T. et al. Neoadjuvant therapy followed by prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *Cancer* 2007;110: 2628—39.
35. 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. 2006 Multidisciplinary Prostate Cancer Symposium, San Francisco, California, February 24—26, 2006. Abstr 80.
36. Shariat S.F., Anwuri V.A., Lamb D.I. et al. Association of preoperative plasma levels of vascular endothelial growth factor and soluble vascular cell adhesion molecule-1 with lymph node status and biochemical progression after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2004;22:1655—63.