

Возможности неoadъювантной и адъювантной гормональной терапии в комбинированном лечении рака предстательной железы

Capabilities of the neoadjuvant and adjuvant hormonal therapy in the combination treatment of the prostate cancer

A.A. Gritskevich,
S.V. Mishugin, I.G. Rusakov

This article is a review of the last randomized trials, devoted to the assessment and standardization of the neoadjuvant and adjuvant androgen deprivation models in combination with the external radiation therapy. The patients with the low risk of progression are characterized as prognosis-independent of the type of the hormonal/radiation therapy. Intermediate and high risk patients are the group, that needs more strict risk stratification. Nowadays we have access to a restricted number of the randomized trials devoted to the combination treatment using neoadjuvant, concomitant and adjuvant therapy. RTOG 8610 study showed the overall survival benefit for the combination of the radiation, neoadjuvant and concomitant therapy when compared to the radiation therapy alone: 43% versus 34%. In case of the high risk prostate cancer short-term androgen blockade before and in course of the radiation therapy tends to increase the overall survival rate, although it seems, according to the EORTC 22961 study, that 3-year long course is more effective. Short-term androgen deprivation before and during the radiation therapy could increase overall survival rate in the patients with T2c-3N0-x and Gleason sum 2-6. The implementation of the neoadjuvant and adjuvant hormonal therapy in the combination with the external-beam radiation therapy showed the decrease of the risk of the biochemical recurrence, metastatic progression, in some studies it showed to be of benefit in terms of overall survival. Nevertheless, the final interpretation of the results derived from different studies was extremely hard, while almost all the studies included the patients of the heterogeneous risk groups (high and intermediate). This warrants the further studies in this area.

A.A. Грицкевич¹, С.В. Мишугин², И.Г. Русаков²

¹Клинический онкологический диспансер № 1, Краснодар

²Городская клиническая больница № 57, Москва

В последнее время растет интерес к применению андрогенной депривации (АД) в сочетании с лучевой терапией (ЛТ) при лечении рака предстательной железы (РПЖ). Доклинические исследования дали некоторые основания для применения этой комбинации. Пациентам с высоким риском прогрессирования, подходит комбинированный подход к терапии, с добавлением адъювантной гормональной терапии (ГТ), что подтверждено результатами рандомизированных исследований. Напротив, у пациентов с низким риском прогрессирования, не существует явного лечебного преимущества. Польза краткосрочной гормональной терапии совместно с ЛТ при лечении больных с промежуточным риском остается дискуссионной, особенно в контексте эскалации дозы ЛТ. Оптимальных сроков и продолжительности АД в неoadъювантном и адъювантном режимах по-прежнему так и не определено. Для выделения групп пациентов, которым будет подходить комбинация ЛТ и АД, ведутся дальнейшие исследования с учетом возможных побочных эффектов от АД.

Хотя во всем мире заболеваемость РПЖ сильно различается, в западных странах, где программы скрининга более развиты, он остается одним из самых частых видов рака и одной из ведущих причин смерти от рака [1]. В настоящее время основными методами лечения локализованного РПЖ являются радикальная простатэктомия, лучевая терапия с или без андрогенной депривации и активное наблюдение.

На протяжении почти столетия изолированная ЛТ использовалась для лечения локализованного РПЖ, однако примерно одна треть пациентов с локализованной формой имела прогрессирование заболевания в течение первых 5 лет [2, 3, 4]. Эти неудачи, вероятно, связаны не только с известными прогностическими факторами, такими как уровень простатспецифического антигена (ПСА), индекс Глисона (Г) и стадия заболевания (Т), но и факторами, связанными с внутренней радиорезистентностью опухоли и/или наличия микрометастазов на момент постановки диагноза [5-7]. Возможные альтернативы улучшения результатов ЛТ включают более высокие дозы облучения и активизацию механизмов, которые улучшают радиочувствительность.

После исследования, опубликованного Huggins С. и Hodges СV. в 1941 году, продемонстрировавшего зависимость клеток предстательной железы от влияния андрогенов, использование ГТ начало широко применяться для лечения РПЖ. А с середины 1970-х годов фармакологическая кастрация стала использоваться в качестве альтернативы хирургической кастрации [8]. Обратимость функционирования гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной системы и отсутствие психологических эффектов, связанных с орхиэктомией, популяризировали медикаментозную кастрацию. В ранние годы, эстрогены в форме диэтилстильбестрола (ДЭС) успешно использовались для подавления андрогенов [9]. Тем не менее, широкое применение ДЭС было приостановлено из-за развития частых тяжелых тромбоземболических и сердечно-сосудистых осложнений [10, 11]. В настоящее время в арсенале онкологов представлены различные классы препаратов: агонисты лютеинизирующего релизинг-гормона (ЛГРГ) (наиболее часто используемые агенты), антагонисты ЛГРГ и антиандрогены.

Для метастатического РПЖ АД является основой лечения, что подтверждено рандомизированными исследованиями [12, 13]. В попытке улучшить результаты лечения неметастатического РПЖ, использование АД с ЛТ изучалось в течение нескольких десятилетий [14]. В настоящей статье проводится критический обзор результатов рандомизированных исследований использования ЛТ в сочетании с АД для лечения неметастатического РПЖ.

Рассмотрены рандомизированные исследования, сравнивающие комбинированное использование агонистов ЛГРГ и дистанционную ЛТ при лечении неметастатического РПЖ (экспериментальная группа) с ЛТ в виде монотерапии (стандартная группа). Исследования по применению брахитерапии с ГТ самостоятельно, либо в комбинации с дистанционной ЛТ, были исключены. Работы, которые включали хирургическую кастрацию или эстрогенотерапию для гормональной депривации были также исключены.

Существует двенадцать рандомизированных исследований, потенциально пригодных для данного обзора, но только девять (группы неoadъювантной или адъювантной терапии) имели непосредственное отношение к более подробному критическому анализу. Были исключены статьи с предварительными отчетами о приемлемости лечения, и при использовании бикалутамида или эстрогенов, как метода АД [14, 15, 16, 17].

Для целей настоящего обзора, мы приняли определения степени риска прогрессирования РПЖ, утвержденное группой Genito-Urinary Radiation Oncologists of Canada [18]:

- Низкий риск - $\leq T2a$, ПСА ≤ 10 нг/мл, и $\Gamma < 7$,
- Промежуточный риск - $T2b-T2c$, или ПСА 10-20 нг/мл, или $\Gamma = 7$,
- Высокий риск - $\geq T3a$, или ПСА > 20 нг/мл, или $\Gamma > 7$.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ

Клинический объективный ответ, ожидаемый при сочетанном применении АД и ЛТ, основан на нескольких экспериментальных исследованиях. Zietman AL. и соавт. показали, что АД снижает дозу ЛТ, необходимую для контроля 50% объема опухоли (TCD 50) [19, 20]. Гормоночувствительную опухоль Shionogi (в эксперименте на животных) облучали с или без орхиэктомии в разное время. Было отмечено, что сочетание ЛТ и АД обеспечивало лучший контроль за опухолью и, что сроки АД играли важную роль в этой комбинированной терапии. Орхиэктомия, проведенная за 12 дней (неoadъювантная) до лучевой терапии, обеспечивала значительно большее снижение TCD 50, чем выполненная во время или после ЛТ.

Kaminski JM. с соавт. сообщили не только об общем увеличении гибели опухолевых клеток на моделях животных, но и об увеличении периода удвоения выживших клеток РПЖ после неoadъювантной терапии [21]. Крысам Даннинга с аденокарциномой предстательной железы 3327-Н, было проведено лечение ЛТ и временной АД (орхиэктомия с последующей заместительной тера-

пией тестостероном) в разный период времени. По сравнению с ЛТ проведенной во время АД, АД, проведенная за 14 дней до ЛТ приводила к статистически достоверному удлинению периода удвоения числа опухолевых клеток. Это исследование предположило, что неoadъювантная АД оказывает длительное влияние на рост опухоли даже после восстановления уровня андрогенов.

Влияние гипоксии на РПЖ широко изучается в последние годы. Низкий уровень кислорода в опухоли РПЖ, как известно, связан с неэффективным лечением и плохим прогнозом [22]. Опухоль предстательной железы часто представлена неустойчивой и неэффективной системой васкуляризации, что приводит к периодической или хронической гипоксии [23]. Недостаточная оксигенация тканей - ведущий фактор ангиогенеза опухоли, который включает несколько факторов, в том числе фактор роста эндотелия сосудов и экспрессирующих его рецепторов [24]. АД подавляет экспрессию сосудистого фактора роста эндотелия, вызывая апоптоз эндотелиальных клеток и, следовательно, уменьшая васкуляризацию. Таким образом, АД может играть определенную роль, «нормализуя» васкуляризацию опухоли, не только за счет сокращения клеточных элементов незрелых сосудов опухоли, но также, вызывая гибель периваскулярных клеток, таким образом вызывая снижение интерстициального давления [25-27]. Измерение сосудистых факторов, таких как микрососудистая плотность и сосудистая морфология, показало, что они являются перспективными предикторами клинического ответа в ответ на АД [28, 29, 30]. Ультразвуковая доплерография показала снижение сосудистого сопротивления в результате использования АД [31, 32]. Milosevic M. с соавт. изучили данные исследования 237 пациентов с РПЖ и сообщили о значительной неоднородности в оксигенации предстательной железы, с медианой pO_2 в диапазоне от 0 до 75 мм. рт.ст. [33]. Кроме того, они были первыми авторами, которые клинически доказали, что АД увеличивает оксигенацию РПЖ [34]. Хотя понимание этих сложных процессов еще далеко до завершения, эффект АД

на васкуляризацию тканей и гипоксию, кажется, вносит важный вклад в совокупный лечебный эффект при комбинированном лечении РПЖ.

Системно АД может предотвратить распространение микрометастазов, ингибируя синтез ДНК и пролиферацию клеток, а также увеличивает апоптоз клеток опухоли [35]. Существуют также некоторые свидетельства о противоопухолевом ответе иммунной системы, вызванном андрогенной супрессией [36]. Несмотря на многочисленные доклинические испытания, механизмы, полностью определяющие теоретическую базу действия АД, нуждаются в дальнейших исследованиях.

ГРУППА НИЗКОГО РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ РПЖ

В целом, пациентов с низким уровнем риска характеризуют как прогностически перспективных, независимо от варианта лечения. В соответствии с базой данных CAPSURE (Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor), со времени использования ПСА для диагностики рака предстательной железы число пациентов с благоприятным низким риском прогрессирования, получающих АД в качестве первичной или неоадъювантной терапии, увеличивается, несмотря на отсутствие проспективных рандомизированных данных [37].

Нет рандомизированных исследований по сравнению результатов лечения больных РПЖ с низким риском прогрессирования комбинацией

АД с ЛТ и ЛТ в качестве монотерапии. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) провело рандомизированное исследование по протоколу 9408, которое оценило результаты комбинированной максимальной андрогенной блокады в течение двух месяцев до и в течение двух месяцев во время окончательной ЛТ, по сравнению с самостоятельной ЛТ. Комбинированное лечение позволило увеличивать общую выживаемость (ОВ) у пациентов с T1b-T2b стадией болезни, ПСА ниже 20 нг/мл, и негативными лимфоузлами [38]. Хотя дизайн исследования не предполагал оценку результатов в группах низкого риска, был проведен анализ подгруппы, которая включала 685 пациентов, стратифицированных как пациенты с низким риском ($\Gamma \leq 6$ с уровнем ПСА ≤ 10 нг/мл и меньше, чем T2b). Не было выявлено статистически значимых различий между результатами комбинированной терапии и самостоятельной ЛТ для ОВ (76% против 73%) или канцерспецифической выживаемости (КСВ) (98% против 99%) за 8 лет. Существовало, однако, значительное снижение частоты биохимических рецидивов при комбинированном лечении (20% против 30%; отношение рисков (ОР): 1,53; 95%; доверительный интервал (ДИ): 1,13-2,06). Эти результаты следует рассматривать с осторожностью и только как гипотезу, потому что исследование не планировалось и не предназначалось для этой группы стратификации и также потому, что доза ЛТ в исследовании (66,6 Гр за 37 фракций) считается ниже реко-

мендуемых стандартов в настоящее время.

До тех пор, пока результаты рандомизированных исследований, специально предназначенных для этой группы больных, не станут доступными, клиническая обоснованность комбинированного лечения останется неизвестной. В настоящее время самостоятельную ЛТ следует считать методом выбора.

ГРУППЫ ПРОМЕЖУТОЧНОГО И ВЫСОКОГО РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ РПЖ

В большинстве исследований больных промежуточного и высокого риска прогрессирования объединяют в одну группу и проводят лечение независимо от риска стратификации. В настоящей статье проанализированы результаты, исходя из того, что пациенты промежуточного и высокого риска получали гормональное лечение в неоадъювантном или адъювантном режиме независимо от степени риска.

Неоадъювантные исследования

В пяти рандомизированных исследованиях проводилось прямое сравнение результатов комбинированного использования АД до и во время ЛТ с самостоятельной ЛТ (табл. 1). Мало того, что эти исследования проведены в разное время, они также отличались отбором пациентов, планированием и продолжительностью гормональной терапии, видом ЛТ, а также определением конечных целей.

Таблица 1. Завершенные исследования III фазы неоадъювантной андрогенной депривации

Протокол	N	Высокий риск (%)	ЛТ (Гр)	Наблюдение (лет)	Схема	Местный рецидив	ББхП	ОВ
RTOG 8610 (37)	456	70	65-70	13,2	ЛТ	10 лет	10 лет	10 лет
				11,9	ЛТ + 4 мес. ГТ		20 [‡]	34
							35 p=0,0001	42 p=0,12
Quebec L-101 (38)	161	30	64	5	ЛТ	НД	7 лет	НД
					ГТ + 3 мес. ГТ		42	
					ЛТ + 10 мес. ГТ		66	
							69 p<0,05 [‡]	
D'Amico (40)	206	20	70	7,6	ЛТ	НД	5 лет	8 лет
					ЛТ + 6 мес. ГТ		55	61
							79 p<0,05	74 p=0,01
TROG 9601 (42)	802	84	66	5,9	ЛТ	5 лет	5 лет	НД
					ЛТ + 3 мес. ГТ		28 [‡]	
					ЛТ + 6 мес. ГТ		17	
							12	56 p<0,05 [‡]
RTOG 9408 (43)	1979	11	66	9,2	ЛТ	2 года Y	10 лет	10 лет
				9,1	ЛТ + 4 мес. ГТ		39	57
							21 p=0,001	62 p=0,03
							74 p=0,01	

ЛТ - лучевая терапия; ББхП - без биохимической прогрессии; мес - месяцы; ГТ - гормонотерапия; НД - нет данных;

‡ - нет данных по рецидивам; † - нет статистически значимых различий между группами гормонотерапии; Y - позитивная биопсия через 2 года

Отбор пациентов и режимы АД:

RTOG 8610 было первым исследованием, проверяющим гипотезу о том, что краткосрочная неoadъювантная ГТ в сочетании с ЛТ может улучшить результаты лечения пациентов с местно-распространенным РПЖ. С 1987 по 1991 год 456 пациентов со стадией T2-T4 РПЖ (размер пальпируемой опухоли $\geq 5 \times 5$ см) были рандомизированы на получение либо изолированной ЛТ или в сочетании с АД гозерелином и флутамидом за два месяца до и в течение двух месяцев одновременно с ЛТ. Пациенты с позитивными тазовыми лимфоузлами также участвовали в исследовании. Это исследование было начато до времени активного использования ПСА как критерия эффективности лечения, и ПСА контроль был применен только у 29% пациентов. Средний уровень ПСА у этих пациентов составил 26,3 нг/мл, что свидетельствовало о высоком риске у больных этой группы. Кроме того, 66% пациентов имели $G \geq 7$ [39, 40]. В исследовании по протоколу Quebec L-101 рандомизирован 161 пациент с клинической стадией T2-T3 для ЛТ в самостоятельном варианте, для 3-х месячной неoadъювантной терапии перед ЛТ, и 3-х месячной АД – до ЛТ, 2-х месячной – во время ЛТ, и 5-и месячной – после ЛТ. Среди этих пациентов 70% имело стадию опухоли T2 и 74,5% имел $G \leq 6$ или ниже. Уровень ПСА колебался от 9 нг/мл до 12 нг/мл. Таким образом, большинство этих пациентов характеризовалось значительно менее агрессивной формой заболевания, чем в других обычных неoadъювантных исследованиях [41].

D'Amico AV. с соавт. сравнивали результаты 6-и месячной непрерывной АД (2 месяца – до, во время и после ЛТ) с самостоятельной ЛТ. В исследовании были включены 206 пациентов с клинической стадией T1b-2b N0 M0, имеющие не менее одного неблагоприятного прогностического фактора. Неблагоприятные прогностические факторы были: ПСА выше 10 нг/мл (максимум – 40 нг/мл), $G \geq 7-10$, и доказанной, по данным эндоректальной магнитно-резонансной томографии, экстракапсулярной экстрензии или инвазии в семенные пу-

зырьки. В этом исследовании 79% пациентов были классифицированы как группа промежуточного риска, а остальные 21% – как высокого риска [42, 43].

Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG) исследование по протоколу 9601 включало 818 мужчин со стадией T2b-T4 без признаков метастазов в лимфатических узлах. Уровень ПСА не лимитировался в данном исследовании. Пациенты были рандомизированы в следующие группы: самостоятельная ЛТ; 3 месяца непрерывной АД и ЛТ, с неoadъювантной АД начатой за 2 месяца до ЛТ; и 6 месяцев непрерывной АД с неoadъювантной АД, начатой за 5 месяцев до ЛТ. В основном, это исследование включало большую часть пациентов с высоким риском (83%), у которых ПСА было 20 нг/мл или более (38%), T3-4 стадия (40%), $G \geq 8$ и (17%) [44].

Протокол RTOG 9408 описывает ранее изученные короткие курсы АД (той же схемой пользовались в протоколе RTOG 8610), улучшающие ОВ при локализованном РПЖ (T1b-T2b, ПСА ≤ 20 нг/мл, без метастазов в лимфатические узлы). Большинство пациентов (54%) относились к группе промежуточного риска, 35% – к группе низкого риска и небольшое число (11%) – к группе высокого риска [38].

Режимы лучевой терапии:

В этих исследованиях режимы ЛТ значительно различались с точки зрения суммарных доз и полей облучения. В исследованиях RTOG 8610 и 9408 ЛТ была проведена в обычном режиме на область таза с дозой 44-46 Гр, с доведением суммарной дозы на область предстательной железы до 65-70 Гр [38, 40]. Пациенты в исследовании Quebec L-101 получили 64 Гр ЛТ, используя поле размером от 8×8 см до 10×10 см [41]. Для протоколов TROG 9601 и D'Amico тазовые лимфатические узлы не входили в план ЛТ. В исследовании TROG 9601 ЛТ доставлялась к предстательной железе и семенным пузырькам в суммарной дозе 66 Гр. В исследовании D'Amico 45 Гр было распределено на предстательную железу и семенные пузырьки, а затем 22 Гр – дополнительно на область предстательной железы [44, 43].

Результаты:

В таблице 1 приведены результаты рандомизированных неoadъювантных исследований. Два исследования показали статистически значимое увеличение ОВ при комбинированном лечении. В исследовании D'Amico AV. с соавт. отмечено статистически значимое увеличение 8-летней ОВ у мужчин, получивших ЛТ с АД по сравнению с самостоятельной ЛТ ($p = 0,01$) (74% -95% ДИ: 64% - 82% против 61% - 95% ДИ: 49% - 71%) [43]. В этом исследовании большинство пациентов имели промежуточный риск и около 20% пациентов имели факторы группы высокого риска. При завершении исследования авторы пришли к выводу о пользе АД в различных группах риска [45]. Анализ по подгруппам показал, что добавление 6-месячного курса АД приводило к улучшению выживаемости в группах промежуточного ($p = 0,01$) и высокого риска ($p = 0,06$), при этом абсолютная величина выживаемости оказалась выше в группе больных с промежуточным риском прогрессирования. Это преимущество могло зависеть от наличия у пациентов сопутствующих заболеваний. Несмотря на группы риска стратификации, проведенная послерандомизационная оценка уровня сопутствующей патологии и смертности от всех причин показала, что пациенты с умеренной или тяжелой сопутствующей патологией не имели преимуществ в выживаемости, если АД было добавлено к ЛТ [43]. В исследовании, выполненном D'Amico AV., показано, что смертность не от РПЖ была необъяснимо выше в группе самостоятельной ЛТ. Важно обратить внимание, что пятилетняя канцерспецифическая смертность в группе самостоятельной ЛТ (14 случаев смерти по сравнению с 4 смертями при комбинированном лечении, ОР: 4,1; 95% ДИ: 1,4 - 12,1; $p = 0,01$) оказалась выше, чем обычно наблюдается в подобных группах, получавших также самостоятельную ЛТ.

Последние результаты RTOG 9408 (отчет представлен в форме абстракта) также показали увеличение ОВ при использовании короткого курса неoadъювантной гормональной терапии. В этом исследовании, 10-летняя ОВ увеличилась с 57% до 62% по сравнению с самостоятельной ЛТ (ОР: 1,17; 95% ДИ: 1,01 - 1,35, $p = 0,03$). ■

Анализ категорий риска показал, что 54% пациентов укладывались в промежуточную категорию риска ($G \leq 7$, либо ПСА 10-20 нг/мл или T2b). Эти пациенты продемонстрировали максимальный клинический ответ по всем критериям к 8 годам наблюдения со статистически значимым увеличением ОВ с 66% до 72%, а КСВ - с 92% до 98%. Скорректированное отношение рисков для ОВ и КСВ было 1,23 и 2,44 соответственно, обе величины были больше, чем для исследуемой популяции в целом. В подгруппе высокого риска не было статистически значимого увеличения ОВ и КСВ при добавлении 4-месячного курса ГТ. Это может быть объяснено небольшим количеством пациентов в группе высокого риска (только 11% от общего числа) и короткой продолжительностью ГТ. Хотя это исследование включало большое количество пациентов и имело длительный период наблюдения с использованием ПСА для оценки результатов у всех пациентов, прямая экстраполяция этих результатов в повседневную практику еще преждевременна, учитывая гипотетический характер анализа результатов лечения подгруппы высокого риска. Кроме того, применяемая доза ЛТ (66,6 Гр в 37 фракциях) безусловно ниже существующих стандартов [38].

Протокол RTOG 8610 представил данные о 10-летней ОВ и не показал значительного увеличения выживаемости при комбинированном лечении над самостоятельной ЛТ [40]. Средний период наблюдения составил 11,9 лет, авторы сообщили о 10-летней ОВ (42,6%) в группе комбинированного лечения и 33,8% - в группе самостоятельной ЛТ ($p = 0,12$). Анализ подгрупп показал, что у пациентов, имеющих $G \leq 6$ клинический эффект был выше, чем в группе больных с $G \geq 7$ (5-летняя ОВ: 70% против 52%, $p = 0,015$) [39]. Смертность от РПЖ через 8 и 10 лет наблюдения была значительно ниже при коротких курсах ГТ по сравнению с самостоятельной ЛТ: 23% против 33% ($p = 0,05$) и 23% против 36% ($p = 0,01$) соответственно. Однако необходимо учитывать, что данное исследование проводилось до рутинного использования ПСА, с позитивными метастатическими лимфатическими узлами у пациентов и допустимыми минимальными размерами

опухоли 5×5 см.

С точки зрения частоты биохимического прогрессирования все пять неoadъювантных исследований показали статистически значимое улучшение при комбинированном лечении по сравнению с монотерапией (табл. 1). Тем не менее, разные по продолжительности периоды наблюдения и разные критерии оценки биохимического прогрессирования в постлучевом периоде, делают прямое сравнение между группами затруднительным или даже неуместным. Использование недавно принятого "ПСА надира + 2 нг/мл" (критерий Феникса) было только в протоколах TROG 9601 и RTOG 9408 [46].

В исследовании TROG 9601 было продемонстрировано значительное снижение местного прогрессирования в течение 5 лет. В группе самостоятельной ЛТ, местное прогрессирование было отмечено в 28% случаев по сравнению с 17% и 12% в группах с 3-х-месячной и 6-и-месячной ГТ соответственно (ОР: 0,42; 95% ДИ: 0,28 - 0,62; $p = 0,0001$). В этом исследовании эффект 6-месячного курса ГТ не был статистически выше 3-месячного (ОР: 0,75; 95% ДИ: 0,49 - 1,16; $p = 0,196$). В протоколе RTOG 8610 не было статистически значимой разницы местного прогрессирования в подгруппах ($p = 0,18$). Однако не было представлено определенных критериев в каждой группе риска.

В исследовании по протоколу RTOG 9408 через 2 года повторные биопсии были проведены у 843 из 1979 наблюдаемых пациентов, 21% позитивных результатов был получен в группе комбинированного лечения по сравнению с 39% в группе монотерапии ЛТ ($p < 0,01$).

Исследование RTOG 8610 показало значительное снижение отдаленного метастазирования. У мужчин, которые получали АД с ЛТ, частота метастазирования за 10-лет составила 34,9% (95% ДИ: с 28,5% - 41,3%) по сравнению с 46,9% у тех, кто получил только ЛТ (95% ДИ: 40,3% - 53,5%). Эти данные предполагают возможную роль АД в отсрочке системного прогрессирования. В исследовании TROG 9601 показано, что 3-х месяцев ГТ с ЛТ было недостаточно для уменьшения риска отдаленного метастазирования. Однако эффективность 6-и

месячного курса лечения была статистически выше, чем 3-х месячный курс АД с ЛТ и самостоятельной ЛТ. Предполагается, что 3-х месячный курс ГТ недостаточен для системного эффекта. Нужно иметь в виду, что снижение риска метастазирования наблюдалось в исследованиях с более длительной ГТ и это может определять показания к долгосрочной или даже постоянной кастрации [47, 48].

Таким образом, использование неoadъювантной ГТ в комбинации с ЛТ показало снижение риска биохимического рецидива, и два исследования однозначно показали увеличение общей выживаемости. Поскольку исследования включали гетерогенные группы пациентов с промежуточным и высоким риском прогрессирования, различные конечные цели и различные схемы терапии заключительная интерпретация результатов была крайне затруднительна. Дальнейшие исследования со стандартизированными критериями несомненно необходимы в этой области.

Продолжительность неoadъювантной терапии:

Оптимальная продолжительность ГТ и сроки ЛТ у мужчин, которым показана неoadъювантная ГТ, являются неопределенными. В большинстве исследований к ЛТ приступают через 2-3 месяца после начала АД. В многоцентровом Канадском протоколе 378 мужчин с неметастатическим РПЖ с низким уровнем риска ($n = 98$), промежуточным риском ($n = 163$) и с высоким риском ($n = 117$) были рандомизированы на получение обычной ЛТ (66 Гр), с 3-х месячной и 8-и месячной неoadъювантной АД. Средний период наблюдения составил 6,6 лет, безрецидивная выживаемость, ОВ и критерии прогрессирования были одинаковыми в обеих группах [49, 50]. Тем не менее, 8-и месячная неoadъювантная АД ассоциировалась с значительным увеличением 7-летней безрецидивной выживаемостью у мужчин с высоким риском прогрессирования (59% против 33%, $p = 0,01$). Обновления результатов Канадского исследования показали, что биохимический ответ на неoadъювантную АД по сравнению с ЛТ, и непродолжительной ГТ, представляется наи-

Таблица 2. Завершенные исследования III фазы адъювантной андрогенной депривации

Протокол	N	Высокий Риск (%)	ЛТ (Гр)	Наблюдение (лет)	Схема	Местный рецидив	ББхП	Метастазирование	ОВ
RTOG 8531 (46)	945	100	65-70	7,6		10 лет	10 лет	10 лет	10 лет
					ЛТ	38 p<0.05	9	39	39,49
					ЛТ + ГТ длит.	23	31 p=0,0001	24 p=0.0001	p=0,002
EORTC 22863 (48)	415	100	70	5,5		5 лет	5 лет	5 лет	5 лет
					ЛТ	7	45	29	62
					ГТ + 36 мес. ГТ	1 p<0.05	76 p<0.05	10 p<0.05	p=0,00002
RTOG 9202 (40)	1554	>55	70	5,8		10 лет	10 лет	10 лет	10 лет
					ЛТ + 4 мес. ГТ	22	32	23	51,54
					ЛТ + 24 мес. ГТ	12 p<0.05	48 p<0.05	15 p<0.05	p=0,36
Quebec L-200 (38)	296	33	66	3,7		НД	4 года	НД	НД
					ЛТ + 5 мес. ГТ		70		
					ЛТ + 10 мес. ГТ		70 p<0.55		
EORTC 22961	970	100	70	6,4		НД	5 лет	5 лет	5 лет
					ЛТ + 6 мес. ГТ		59	33	81
					ЛТ + 36 мес. ГТ		78	13	85

ЛТ = лучевая терапия; ББхП = без биохимического прогрессирования; ГТ = гормонотерапия; НД = нет данных

более важным в модели комбинированной терапии [51]. Мужчины, достигшие ПСА 0,1 нг/мл или меньше до ЛТ в результате АД, кажется, достигли значительно большего безрецидивного течения, чем те, которые имели предлучевой уровень ПСА ≤ 0,1 нг/мл после АД (55,3% против 49,4%, p = 0,014). Если этот провокационный вывод окажется реальным, продолжительность неoadъювантной ГТ может быть индивидуальна с учетом надира ПСА, избегая ненужной гормональной токсичности и финансовых затрат на лечение. По протоколу RTOG 9910 с аналогичным исследованием в 2004 году завершен набор в группы более чем 1500 пациентов с промежуточным риском. Результаты этого исследования еще не приведены.

АДЪЮВАНТНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В 4-х рандомизированных исследованиях сравнивали результаты применения адъювантной ГТ после ЛТ с результатами самостоятельной ЛТ [41, 52, 57]. Одно исследование сравнивало несколько разных по продолжительности адъювантных режимов [60]. Таблица 2 содержит подробную информацию о выполненных исследованиях. Одно исследование с использованием бикалутамида в качестве ГТ не включены в данный анализ. Как и протоколы по неoadъювантному режиму, так и исследования адъювантной ГТ различаются по нескольким разным аспектам [17].

Критерии отбора и режимы АД.

В исследование EORTC 22863 включено 415 пациентов со стадией T1-2 с низкодифференцированными опухолями по классификации ВОЗ (9%) и T3-4 (с любой дифференцировкой опухолей) N0-1 (91%). Больные были рандомизированы по терапии. Одни больные получали самостоятельную ЛТ, другие - ЛТ с одновременной и адъювантной АД. Пациенты получали ГТ в первый день ЛТ и продолжали прием в течение 36 месяцев. Ципротерон, как антиандроген, назначался за 1 месяц до АД.

В исследовании RTOG 9202 рандомизированы 1554 пациента для получения 24-х месячного курса АД и группа больных, получивших 2 месяца неoadъювантной ГТ и 2 месяца ГТ одновременно с ЛТ. Были включены пациенты со стадией T2c-T4 N0-Nx и уровнем ПСА ниже 150 нг/мл. В протоколе RTOG 8531 рандомизированы 945 пациентов с клинической стадией T3 (57%), с подтвержденной послеоперационной экстракапсулярной экстензией или инвазией в семенные пузырьки (15%) или лимфаденопатией (28%) для получения самостоятельной ЛТ или ЛТ с адъювантной АД, назначаемой в последнюю неделю ЛТ на неопределенно длительный срок или до появления признаков прогрессирования. Исследование Quebec L-200 сравнивало неoadъювантную и сопутствующую АД (всего 5 месяцев) с неoadъювантной, сопутствующей и коротким курсом адъювантной АД (всего 10 месяцев). Среди 296 пациентов со стадиями T2-T3, 30% имели T3, 30% имели G≥7, средний уровень ПСА составил

9,4 нг/мл. Исследование EORTC 22961 рандомизировало 970 пациентов из 1113 из общего числа зарегистрированных. Средний возраст составил 69 лет. Критерии включения: стадия T1c-T2b pN1-N2 M0 или cT2c-T4 N0-N2 M0. Большинство имели стадию T2c-T3 N0 M0. ПСА меньше 150 нг/мл. Больные двух групп получили ЛТ плюс с 1-го дня облучения 6 месячный курс андрогенной супрессии. Больные одной группы (n=483) завершили АД через 6 месяцев (краткосрочная ГТ), пациенты другой группы (n=487) продолжили дальнейшее лечение агонистами лютеинизирующего гонадотропин-рилизинг гормона: диферелин в дозе 3,75 мг ежемесячно внутримышечно в течение 2,5 лет (долгосрочная ГТ).

Схемы лучевой терапии:

Режимы лучевой терапии в перечисленных исследованиях не сильно отличались. В протоколах RTOG 8531, RTOG 9202, и EORTC 22863, EORTC 22961 запланированная суммарная доза облучения области таза составляла 44-46 Гр, с доведением 20-25 Гр на область предстательной железы. Таким образом, суммарная доза достигала 70 Гр. Суммарная доза 64 Гр применялась в протоколе Quebec L-200, используя поля облучения размерами от 8 × 8 см до 10 × 10 см.

Результаты:

Смертность от всех причин была значительно ниже в двух исследованиях: EORTC 22863 и RTOG 8531 (табл. 2). Исследование EORTC 22863 было первым, показавшим

увеличение выживаемости при комбинированном лечении местно-распространенного РПЖ. При среднем сроке наблюдения в 66 месяцев у пациентов, получающих АД в течение 36 месяцев, 5-летняя выживаемость составила 78% по сравнению с 62% при самостоятельной ЛТ ($p = 0,0002$; ОР: 0,51; 95% ДИ: 0,36 - 0,73). В долгосрочной перспективе результаты исследования RTOG 8531 подтвердили значительное улучшение КСВ и абсолютной выживаемости пациентов, получавших комбинированное лечение [53, 58].

В группах с длительным и коротким курсом ГТ в протоколе RTOG 9202 существенного различия ОВ не было, за исключением больных с ≥ 8 . Отсутствие увеличения выживаемости в исследовании по протоколу RTOG 9202 может быть объяснено большим числом пациентов с ≥ 7 (70%) или более короткой продолжительностью ГТ, по сравнению с протоколом EORTC 22863.

За исключением исследования Quebec L-200, другие исследования (EORTC 22863, RTOG 9202, RTOG 8531) имеют статистически значимое уменьшение частоты биохимического рецидива. Тем не менее, биохимический рецидив определялся различными критериями в этих исследованиях, что делает сравнения результатов не объективными.

Исследования RTOG 8531, EORTC 22863 и RTOG 9202 показали значительное уменьшение местного и отдаленного прогрессирования болезни при использовании ГТ и ЛТ. Успешный контроль за местным процессом основывается на взаимодополняющих и, возможно, супрааддитивных эффектах, наблюдаемых в экспериментальных моделях [20, 21, 59].

Продолжительность адъювантной терапии:

В исследовании EORTC по протоколу 22961 средняя длительность периода наблюдения составила 6,4 года. 132 пациента умерло в группе короткого курса ГТ и 98 - в группе пролонгированного лечения. От прогрессирования заболевания умерло 47 пациентов в 6-х месячной группе и 29 - в группе длительной ГТ. 5-летняя общая смертность составила 19,0% и 15,2% (ОР: 1,42; 95,71% максимальный доверительный интервал: 1,79;

$p = 0,65$, что не достоверно) для краткосрочного и долгосрочного лечения соответственно, и канцерспецифическая смертность составила 4,7% и 3,2% соответственно (ОР: 1,71; 95% ДИ: 1,14 до 2,57; $p = 0,002$ logrank тест). Сочетание ЛТ с короткими курсами ГТ уступает по выживаемости комбинированному лечению с длительным курсом АД. Несмотря на сравнительно короткий период наблюдения, этот отчет подтверждает важность долгосрочной ГТ для пациентов с высоким риском прогрессирования [60].

Провокационный гипотетический вторичный анализ исследования RTOG 8531 показал, что по сравнению с более короткой, длительная ГТ агонистами ЛГРГ в течение более 5 лет ассоциирована с улучшением результатов у пациентов с местно-распространенным РПЖ [58]. В нерандомизированном дизайне D'Amico AV. с соавт. сравнивали выживаемость больных трех рандомизированных исследований, при краткосрочной и долгосрочной ГТ. При лечении использовались 36-и или 6-и месячные курсы АД и тазовой ЛТ. Авторы пришли к выводу, что более длительное использование гормональной терапии не привело к повышению выживаемости [61].

Недавно завершилось исследование Quebec PCS IV, в котором было рандомизированно более 600 пациентов с высоким риском заболевания с 18-и или 36-и месячными курсами ГТ, обе группы получали ЛТ. Предстоящие результаты данного исследования, вместе с продолжающимся исследованием RADAR, в котором сравниваются результаты 6-ти и 18-ти месячной ГТ, мы надеемся, могут пролить свет на этот интригующий и важный вопрос [62].

АД В КОНТЕКСТЕ ЭСКАЛАЦИИ ДОЗЫ ЛТ

1 уровень доказательств показывает, что эскалация дозы ЛТ снижает частоту биохимического рецидивирования по сравнению с обычной ЛТ в дозах <74 Гр. Исследования, сравнивающие самостоятельную ЛТ с ЛТ и ГТ, использовали дозы ЛТ, которые сейчас считаются недостаточно оптимальными для местной терапии, особенно с точки зрения биохимического рецидивирования. Если эскалационная доза

превысит пределы доз, используемых в большинстве самых ранних исследований, то остается неясной необходимость применения АД. С другой стороны, возможно, что объединение ГТ с эскалационным режимом ЛТ еще больше может увеличить эффективность ГТ. Два рандомизированных исследования в настоящее время пытаются решить этот вопрос. Недавно завершилось исследование Quebec PSC III (главный исследователь д-р А. Nabid) III фазы, сравнивающее короткие курсы АД плюс ЛТ в дозе 70 Гр, короткие курсы АД плюс ЛТ в дозе 76 Гр и ЛТ в дозе 76 Гр в качестве монотерапии. В протоколе RTOG 0815 (главный исследователь д-р А.А. Martinez) рандомизировали пациентов на ЛТ с дозой 79,2 Гр с или без коротких курсов АД. В обоих исследованиях участвовали исключительно пациенты с промежуточным риском заболевания. Пока эти испытания не завершены и окончательные результаты не освещены, то вопросы о реальном преимуществе ГТ в сочетании с высокой дозой ЛТ остаются без ответа [63-68].

ТОКСИЧНОСТЬ

Андрогенная депривация была связана с многочисленными побочными эффектами, такие как сексуальная дисфункция, гинекомастия, остеопороз, анемия, утомляемость, мышечные боли, приливы, метаболические осложнения, и увеличение потенциального риска сердечно-сосудистых осложнений [69-71]. Последняя тема является спорной, что требует повышенного внимания в процессе принятия решений.

Некоторые ретроспективные исследования с большой когортой сообщали об увеличении риска сердечно-сосудистых осложнений и диабета при применении АД [72, 73]. Tsai НК. с соавт., используя материалов из базы данных CAPSURE, продемонстрировали повышенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, получавших АД вместе с простатэктомией, но, что интересно, не у пациентов, получивших ЛТ [74]. Последнее исследование из Онтарио с более чем 19000 больных, получавших АД, выявило повышенный риск развития

диабета, но не повышенный риск развития инфаркта миокарда или синдрома внезапной смерти [75]. D'Amico AV. с соавт. проанализировав результаты трех рандомизированных исследований, включающих 1372 мужчин, показали, что у мужчин старше 65 лет, использование краткосрочных курсов АД не изменило количество сердечно-сосудистых осложнений. Однако, АД ускорила время для их развития. Это исследование ограничивалось небольшим числом случаев (51 инфарктов миокарда) [76]. Исследование, проведенное Nanda A. с соавт., представило данные об увеличении смертности от всех причин у пациентов с уже существующей патологией сердца или инфарктом миокарда в анамнезе, которые получали неoadъювантную АД против мужчин не имеющих ишемическую болезнь сердца (26.3% против 11.2%, ОР 1.96; 95% ДИ, 1.04-3.71; $p = 0,04$). В исследовании участвовало 5077 мужчин, средний возраст которых составлял 69,5 лет [77]. Этой подгруппе пациентов требуется особый подход перед планированием назначения АД.

Повторный анализ рандомизированных исследований RTOG 9202, 8610, 8531, 9408 и протокола EORTC

22961 не показал существенных различий в смертности от сердечно-сосудистых осложнений между группами комбинированной и самостоятельной ЛТ [38, 40, 60, 78]. Тем не менее эти исследования могли быть недостаточными для окончательного разрешения сомнений по этому вопросу.

Возможности существования прямой причинно-следственной связи между АД и сердечно-сосудистыми заболеваниями несомненно нуждаются в уточнении, в том числе механизмы, которые могут быть причастны к дальнейшему риску осложнений и после прекращения АД. Несмотря на все противоречивые данные, пациентам следует рекомендовать ранний скрининг для выявления резистентности к инсулину, сахарного диабета, гиперлипидемии и гипертонии, и им следует рекомендовать поддерживать здоровую диету и регулярную физическую активность.

ВЫВОДЫ

В группе низкого риска РПЖ, преимуществ от комбинации ГТ и ЛТ не определено, поэтому рутинного назначения комбинированной

терапии следует избегать. Для пациентов высокого риска прогрессирования доступные доказательства 1 уровня подтверждают правомочное сочетание ЛТ и ГТ. Основные рандомизированные исследования показывают, что АД увеличивает выживаемость, и сочетание длительной АД с ЛТ в настоящее время считается методом выбора при лечении пациентов высокого риска. Оптимальная продолжительность ГТ у этой категории больных до сих пор не определена, но убедительно доказано ее проведение в течение минимум 24 месяцев. Пациенты группы промежуточного риска представляют собой гетерогенную группу, в которой роль АД хорошо не определена, особенно в контексте эскалации дозы ЛТ. Примечательно, что предыдущие рандомизированные исследования включали пациентов с различными факторами риска, проводимыми устаревшими режимами ЛТ, недостаточной дозировкой ЛТ, различными схемами и продолжительностью ГТ, что делает роль АД еще более дискутабельной. Результаты продолжающихся рандомизированных исследований обеспечат более точные ответы на некоторые поставленные вопросы. ■

Ключевые слова: рак предстательной железы, рандомизированные исследования, адъювантная терапия, неoadъювантная терапия, андрогенная блокада, лучевая терапия.

Key words: prostate cancer, randomized trials, adjuvant therapy, neoadjuvant therapy, androgen blockade, radiation therapy.

ЛИТЕРАТУРА

- Haas GB, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, de la Roza G. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. // *Can J Urol*. 2008. Vol. 15. P. 3866–3871.
- Pasteau O. Traitement du cancer de la prostate par le radium. // *Rev Mal Nutr*. 1911. P. 303–307.
- Kuban DA, Thames HD, Levy LB, Horwitz EM, Kupelian PA, Martinez AA. Long-term multi-institutional analysis of stage T1–T2 prostate cancer treated with radiotherapy in the PSA era. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003. Vol. 57. P. 915–928.
- Shiple WU, Thames HD, Sandler HM. Radiation therapy for clinically localized prostate cancer: a multi-institutional pooled analysis. // *JAMA*. 1999. Vol. 281. P. 1598–1604.
- Zagars GK, Pollack A, von Eschenbach AC. Prognostic factors for clinically localized prostate carcinoma: analysis of 938 patients irradiated in the prostate specific antigen era. // *Cancer*. 1997. Vol. 79. P. 1370–1380.
- Peters LJ. The ESTRO Regaud lecture. Inherent radiosensitivity of tumor and normal tissue cells as a predictor of human tumor response. // *Radiother Oncol*. 1990. Vol. 17. P. 177–190.
- D'Amico AV, Matelski H, O'Leary M, Sussman B. Prostate-specific antigen-producing cells in the bone marrow of a patient with early-stage prostate cancer. // *Urology*. 1997. Vol. 49. P. 279–282.
- Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. 1941. // *J Urol*. 2002. Vol. 168. P. 9–12.
- Nesbit RM, Plumb RT. Prostatic carcinoma, follow-up on 795 patients treated prior to endocrine era and comparison of survival rates between these and patients treated by endocrine therapy. // *Surgery*. 1946. Vol. 20. P. 263–272.
- De Voigt HJ, Pavone-Macaluso M, Smith PH, de Pauw M, Suci S. Lessons from phase III-trials on the hormonal treatment of prostatic cancer. I: Results of EORTC-trials 30761 and 30762. // *Prog Clin Biol Res*. 1988. Vol. 260. P. 111–117.
- Management of advanced cancer of prostate and bladder. Proceedings of a symposium on the tenth anniversary of EORTC, Leeds, England, October 3rd, 1986 and the Fifth Course in Urological Oncology, Erice, Sicily, November 28–December 4th, 1986. // *Prog Clin Biol Res*. 1988. Vol. 260. P. 1–658.
- Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. // *Lancet*. 2000. Vol. 355. P. 1491–1498.
- Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of 22 randomised trials with 3283 deaths in 5710 patients. // *Lancet*. 1995. Vol. 346. P. 265–269.
- Zagars GK, Johnson DE, von Eschenbach AC, Hussey DH. Adjuvant estrogen following radiation therapy for stage C adenocarcinoma of the prostate: long-term results of a prospective randomized study. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1988. Vol. 14. P. 1085–1091.
- Lamb DS, Denham JW, Mameghan H. Acceptability of short term neoadjuvant androgen deprivation in patients with locally advanced prostate cancer. // *Radiother Oncol*. 2003. Vol. 68. P. 255–267.
- Tyrrell CJ, Payne H, See WA, McLeod DG, Wirth MP, Iversen P. Bicalutamide ("Casodex") 150 mg as adjuvant to radiotherapy in patients with localized or locally advanced prostate cancer: results from the randomised Early Prostate Cancer Programme. // *Radiother Oncol*. 2005. Vol. 76. P. 4–10.
- See WA, Tyrrell CJ. The addition of bicalutamide 150 mg to radiotherapy significantly improves overall survival in men with locally advanced prostate cancer. // *J Cancer Res Clin Oncol*. 2006. Vol. 132, Suppl 1. P. 7–16.
- Lukka H, Warde P, Pickles T, Morton G, Brundage M, Souhami L. Controversies in prostate cancer radiotherapy: consensus development. // *Can J Urol*. 2001. Vol. 8. P. 1314–1322.
- Zietman AL, Prince EA, Nakfoor BM, Park JJ. Androgen deprivation and radiation therapy: sequencing studies using the Shionogi in vivo tumor system. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997. Vol. 38. P. 1067–1070.

20. Zietman AL, Prince EA, Nakfoor BM, Shipley WU. Neoadjuvant androgen suppression with radiation in the management of locally advanced adenocarcinoma of the prostate: experimental and clinical results. // *Urol.* 1997. Vol. 49. P. 74–83.
21. Kaminski JM, Hanlon AL, Joon DL, Meistrich M, Hachem P, Pollack A. Effect of sequencing of androgen deprivation and radiotherapy on prostate cancer growth. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003. Vol. 57. P. 24–28.
22. Stewart GD, Ross JA, McLaren DB, Parker CC, Habib FK, Riddick AC. The relevance of a hypoxic tumour microenvironment in prostate cancer. // *BJU Int.* 2010. Vol. 105. P. 8–13.
23. Jain RK. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. // *Science.* 2005. Vol. 307. P. 58–62.
24. Folkman J. Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Clinical applications of research on angiogenesis. // *N Engl J Med.* 1995. Vol. 333. P. 1757–1763.
25. Fukumura D, Jain RK. Tumor microvasculature and microenvironment: targets for anti-angiogenesis and normalization. // *Microvasc Res.* 2007. Vol. 74. P. 72–84.
26. Joseph IB, Isaacs JT. Potentiation of the antiangiogenic ability of linomide by androgen ablation involves down-regulation of vascular endothelial growth factor in human androgen-responsive prostatic cancers. // *Cancer Res.* 1997. Vol. 57. P. 1054–1057.
27. Joseph IB, Nelson JB, Denmeade SR, Isaacs JT. Androgens regulate vascular endothelial growth factor content in normal and malignant prostatic tissue. // *Clin Cancer Res.* 1997. Vol. 3. P. 2507–2511.
28. Weidner N, Carroll PR, Flax J, Blumenfeld W, Folkman J. Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive prostate carcinoma. // *Am J Pathol.* 1993. Vol. 143. P. 401–409.
29. Borre M, Offerens BV, Nerstrom B, Overgaard J. Microvessel density predicts survival in prostate cancer patients subjected to watchful waiting. // *Br J Cancer.* 1998. Vol. 78. P. 940–944.
30. Mucci LA, Powolny A, Giovannucci E, Liao Z, Ken-field SA, Shen R. Prospective study of prostate tumor angiogenesis and cancer-specific mortality in the health professionals follow-up study. // *J Clin Oncol.* 2009. Vol. 27. P. 5627–5633.
31. Okihara K, Watanabe H, Kojima M. Kinetic study of tumor blood flow in prostatic cancer using power Doppler imaging. // *Ultrasound Med Biol.* 1999. Vol. 25. P. 89–94.
32. Huang SE, Chang RF, Moon WK, Lee YH, Chen DR, Suri JS. Analysis of tumor vascularity using three-dimensional power Doppler ultrasound images. // *IEEE Trans Med Imaging.* 2008. Vol. 27. P. 320–330.
33. Milosevic M, Chung P, Parker C, Bristow R, Toi A, Panzarella T. Androgen withdrawal in patients reduces prostate cancer hypoxia: implications for disease progression and radiation response. // *Cancer Res.* 2007. Vol. 67. P. 6022–6025.
34. Milosevic M, Chung P, Toi A. Androgen deprivation reduces hypoxia in human prostate cancer. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006. Vol. 66, Suppl 3. P. 12.
35. Isaacs JT, Lundmo PL, Berges R, Martikainen P, Kyrianiou N, English HF. Androgen regulation of programmed death of normal and malignant prostatic cells. // *J Androl.* 1992. Vol. 13. P. 457–464.
36. Roden AC, Moser MT, Tri SD, Mercader M, Kuntz SM, Dong H. Augmentation of T cell levels and responses induced by androgen deprivation. // *J Immunol.* 2004. Vol. 173. P. 6098–6108.
37. Cooperberg MR, Broering JM, Litwin MS. The contemporary management of prostate cancer in the United States: lessons from the cancer of the prostate strategic urologic research endeavor (CAPSURE), a national disease registry. // *J Urol.* 2004. Vol. 171. P. 1393–1401.
38. McGowan D, Hunt D, Jones C, Amin M, Leibenhaut M, Husian S. Short-term endocrine therapy prior to and during radiation therapy improves overall survival in patients with T1b–T2b adenocarcinoma of the prostate and PSA ≤ 20: initial results of RTOG 94-08. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010. Vol. 77. P. 1.
39. Pilepich MV, Winter K, John MJ, Mesic JB, Sause W, Rubin P. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001. Vol. 50. P. 1243–1252.
40. Roach M 3rd, Bae K, Speight J. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. // *J Clin Oncol.* 2008. Vol. 26. P. 585–591.
41. Laverdiere J, Nabid A, De Bedoya LD, Ebacher A, Fortin A, Wang CS. The efficacy and sequencing of a short course of androgen suppression on freedom from biochemical failure when administered with radiation therapy for T2–T3 prostate cancer. // *J Urol.* 2004. Vol. 171. P. 1137–1140.
42. D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, Renshaw AA, DellaCroce A, Kantoff PW. 6-Month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. // *JAMA.* 2004. Vol. 292. P. 821–827.
43. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. // *JAMA.* 2008. Vol. 299. P. 289–295.
44. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, Joseph D, Mam-eghan H, Turner S. Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.01 randomised controlled trial. // *Lancet Oncol.* 2005. Vol. 6. P. 841–850.
45. Nguyen PL, Chen MH, Beard CJ, Suh WW, Renshaw AA, Loffredo M. Radiation with or without 6 months of androgen suppression therapy in intermediate and high-risk clinically localized prostate cancer: a postrandomization analysis by risk group. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009. Vol. 77. P. 1046–1052.
46. Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH. 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 Biol Phys.* 2006. Vol. 65. P. 965–974.
47. Oefelein MG. Time to normalization of serum testosterone after 3-month luteinizing hormone-releasing hormone agonist administered in the neoadjuvant setting: implications for dosing schedule and neoadjuvant study consideration. // *J Urol.* 1998. Vol. 160. P. 1685–1688.
48. Padula GD, Zelefsky MJ, Venkatraman ES. Normalization of serum testosterone levels in patients treated with neoadjuvant hormonal therapy and three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002. Vol. 52. P. 439–443.
49. Crook J, Ludgate C, Malone S, Lim J, Perry G, Eapen L. Report of a multicenter Canadian phase III randomized trial of 3 months vs. 8 months neoadjuvant androgen deprivation before standard-dose radiotherapy for clinically localized prostate cancer. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004. Vol. 60. P. 15–23.
50. Crook J, Ludgate C, Malone S, Perry G, Eapen L, Bowen J. Final report of multicenter Canadian phase III randomized trial of 3 versus 8 months of neoadjuvant androgen deprivation therapy before conventional-dose radiotherapy for clinically localized prostate cancer. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009. Vol. 73. P. 327–333.
51. Alexander A, Crook J, Jones S, Malone S, Bowen J, Truong P. Is biochemical response more important than duration of neoadjuvant hormone therapy before radiotherapy for clinically localized prostate cancer? Analysis of the 3- versus 8-month randomized trial. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010. Vol. 76. P. 23–30.
52. Pilepich MV, Caplan R, Byhardt RW, Lawton CA, Gallagher MJ, Mesic JB. Phase III trial of androgen suppression using goserelin in unfavorable-prognosis carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy: report of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 85-31. // *J Clin Oncol.* 1997. Vol. 15. P. 1013–1021.
53. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkow HB, Movsas B. 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. Vol. 61. P. 1285–1290.
54. Bolla M, Gonzalez D, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. // *N Engl J Med.* 1997. Vol. 337. P. 295–300.
55. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. // *Lancet.* 2002. Vol. 360. P. 103–106.
56. Hanks GE, Pajak TE, Porter A, Grignon D, Brereton H, Venkatesan V. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cyoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. // *J Clin Oncol.* 2003. Vol. 21. P. 3972–3978.
57. Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, Porter A, Grignon DJ, Brereton HD. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. // *J Clin Oncol.* 2008. Vol. 26. P. 2497–2504.
58. Souhami L, Bae K, Pilepich M, Sandler H. Impact of the duration of adjuvant hormonal therapy in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy: a secondary analysis of rtog 85-31. // *J Clin Oncol.* 2009. Vol. 27. P. 2137–2143.
59. Pollack A, Salem N, Ashoori F. Lack of prostate cancer radiosensitization by androgen deprivation. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001. Vol. 51. P. 1002–1007.
60. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, Van den Bergh AC, Oddens J, Poortmans PM. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. // *N Engl J Med.* 2009. Vol. 360. P. 2516–2527.
61. D'Amico AV, Denham JW, Bolla M, Collette L, Lamb DS, Tai KH. Short- vs long-term androgen suppression plus external beam radiation therapy and survival in men of advanced age with node-negative high-risk adenocarcinoma of the prostate. // *Cancer.* 2007. Vol. 109. P. 2004–2010.
62. Haworth A, Kearvell R, Greer PB, Hooton B, Denham JW, Lamb D. Assuring high quality treatment delivery in clinical trials—results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG) study 03.04 “radar” set-up accuracy study. // *Radiation Oncol.* 2009. Vol. 90. P. 299–306.
63. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR. Long-term results of the M.D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008. Vol. 70. P. 67–74.
64. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, van Putten WL, Slot A, Dierlwart MF. 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. Vol. 24. P. 1990–1996.
65. Sathya JR, Davis IR, Julian JA, Guo Q, Daya D, Dayes IS. Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate. // *J Clin Oncol.* 2005. Vol. 23. P. 1192–1199.
66. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, Aird EG, Bottomley D, Cowan RA. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. // *Lancet Oncol.* 2007. Vol. 8. P. 475–487.
67. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, Rossi CJ Jr, Miller DW, Adams JA. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. // *JAMA.* 2005. Vol. 294. P. 1233–1239.
68. Zietman AL. Correction: inaccurate analysis and results in a study of radiation therapy in adenocarcinoma of the prostate. // *JAMA.* 2008. Vol. 299. P. 898–899.
69. Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. // *JAMA.* 2005. Vol. 294. P. 238–244.
70. Alibhai SM, Gogov S, Alibhai Z. Long-term side effects of androgen deprivation therapy in men with non-metastatic prostate cancer: a systematic literature review. // *Crit Rev Oncol Hematol.* 2006. Vol. 60. P. 201–215.
71. Greenspan SL, Coates P, Sereika SM, Nelson JB, Trump DL, Resnick NM. Bone loss after initiation of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. // *J Clin Endocrinol Metab.* 2005. Vol. 90. P. 6410–6417.
72. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. // *J Clin Oncol.* 2006. Vol. 24. P. 4448–4456.
73. Saigal CS, Gore JL, Krupski TL, Hanley J, Schonlau M, Litwin MS. Androgen deprivation therapy increases cardiovascular morbidity in men with prostate cancer. // *Cancer.* 2007. Vol. 110. P. 1493–1500.
74. Tsai HK, D'Amico AV, Sadetsky N, Chen MH, Carroll PR. Androgen deprivation therapy for localized prostate cancer and the risk of cardiovascular mortality. // *J Natl Cancer Inst.* 2007. Vol. 99. P. 1516–1524.
75. Alibhai SM, Duong-Hua M, Sutradhar R, Fleshner NE, Warde P, Cheung AM. Impact of androgen deprivation therapy on cardiovascular disease and diabetes. // *J Clin Oncol.* 2009. Vol. 27. P. 3452–3458.
76. D'Amico AV, Denham JW, Crook J, Chen MH, Goldhaber SZ, Lamb DS. Influence of androgen suppression therapy for prostate cancer on the frequency and timing of fatal myocardial infarctions. // *J Clin Oncol.* 2007. Vol. 25. P. 2420–2425.
77. Nanda A, Chen MH, Braccioforte MH, Moran BJ, D'Amico AV. Hormonal therapy use for prostate cancer and mortality in men with coronary artery disease-induced congestive heart failure or myocardial infarction. // *JAMA.* 2009. Vol. 302. P. 866–873.
78. Efsthathiou JA, Bae K, Shipley WU, Hanks GE, Pilepich MV, Sandler HM. Cardiovascular mortality after androgen deprivation therapy for locally advanced prostate cancer: RTOG 85-31. // *J Clin Oncol.* 2009. Vol. 27. P. 92–99.