

Адъювантная андрогенная блокада после дистанционной лучевой терапии при раке предстательной железы — отдаленные результаты III фазы исследования RTOG 85-31*

Miljenko V. Pilepich, M.D.,¹ Kathryn Winter, M.S.,² Colleen A. Lawton, M.D.,³ Robert E. Krisch, M.D.,⁴ Harvey B. Wolkov, M.D.,⁵ Benjamin Movsas, M.D.,⁶ Eugen B. Hug, M.D.,⁷ Sucha O. Asbell, M.D.,⁸ David Grignon, M.D.⁹

¹ Калифорнийский университет, Лос-Анджелес, Школа медицины, Лос-Анджелес, CA; ² Группа радиационной терапии в онкологии, Филадельфия, PA; ³ Висконсинский медицинский колледж, Миллуоки, WI; ⁴ Университет штата Пенсильвания, Филадельфия, PA; ⁵ Ассоциация радиологии Сакраменто, Сакраменто, CA; ⁶ Центр рака Фокс Чейс, Филадельфия, PA; ⁷ Дартмутский медицинский центр Хитчкока, Ливан, NH; ⁸ Медицинский центр Альберта Эйнштейна, Филадельфия, PA; ⁹ Государственный университет Уэйн, Детройт, MI

ADJUVANT ANDROGENIC BLOCKADE AFTER TELERADIOTHERAPY FOR PROSTATE CANCER: LONG-TERM RESULTS OF PHASE III RTOG 85-31 STUDY

Miljenko V. Pilepich, M.D.,¹ Kathryn Winter, M.S.,² Colleen A. Lawton, M.D.,³ Robert E. Krisch, M.D.,⁴ Harvey B. Wolkov, M.D.,⁵ Benjamin Movsas, M.D.,⁶ Eugen B. Hug, M.D.,⁷ Sucha O. Asbell, M.D.,⁸ David Grignon, M.D.⁹

¹California University, Los Angeles, School of Medicine, Los Angeles, CA; ²Group of Radiation Therapy in Oncology, Philadelphia, PA; ³Wisconsin Medical College, Milluoki, WI; ⁴University of Pennsylvania State, Philadelphia, PA; ⁵Association of Radiology of Sacramento, Sacramento, CA; ⁶Fox Chase Cancer Center, Philadelphia, PA; ⁷Hitchcock Dartmouth Medical Center, Lebanon, NH; ⁸Albert Einstein Medical Center, Philadelphia, PA; ⁹Whane State University, Detroit, MI

The RTOG 85-31 study has indicated that adjuvant hormone therapy is particularly effective in prostate cancer (PC) patients with a high Glisson score. Long-term adjuvant hormone therapy is not warranted in patients with a total Glisson score of 2-6. Exception is patients with disseminated locally advanced tumors, in whom neoadjuvant androgenic suppression (RTOG 86-10 protocol) considerably improves the results of treatment. Long-term adjuvant hormone therapy may be the method of choice in treating PC patients with a poor prognosis.

В начале 80-х годов Группа лучевой терапии в онкологии (RTOG) начала изучение потенциальной пользы гормональной терапии в сочетании с дистанционной лучевой терапией (ЛТ) в лечении рака предстательной железы (РПЖ). После завершения нескольких исследований II фазы в середине 80-х годов RTOG приступила к двум исследованиям III фазы. Эти исследования завершены. Настоящее сообщение посвящено оценке отдаленных результатов исследования III фазы — комбинации андрогенной супрессии с дистанционной ЛТ.

Материал и методы

Протокол RTOG 85-31 представлял собой исследование III фазы и разработан для оценки эффективности адъювантной супрессии андрогенов с использованием ацетата гозерелина (ЗОЛАДЕКС, **zeneca**) в предотвращении прогрессирования заболевания и улучшения выживаемости больных РПЖ с высоким риском рецидива и смерти.

Критерии включения. В исследование включали пациентов с гистологически подтвержденной аденокарциномой предстательной железы, у которых определялась пальпируемая опухоль с признаками выхода за пределы капсулы или с метастатически измененными регионарными лимфатическими узлами.

Пациентов с первичной интракапсулярной опухолью (клинические стадии T₁ и T₂) включали в исследование, если имелось радиологическое или гистологическое подтверждение поражения регионарных лимфатических узлов (наружных, внутренних и общих подвздошных и/или парааортальных).

Пациентов с обширными первичными опухолями, сумма размеров которых при пальпации была ≥25 см, не включали в исследование, но они участвовали в параллельном исследовании (RTOG 86-10). Исключали больных с доказанным поражением лимфатических узлов вне области таза (общие под-

*Перепечатка с разрешения: Miljenko V. Pilepich, M.D., Department of Radiation Oncology, University of California, Los Angeles, School of Medicine, P.O. Box 2515, Los Angeles, CA 90265. Tel: (310) 597-5147; Fax: (310) 457-3451; E-mail: mpilepich@mednet.ucla.edu (Миленко В. Пилепич, д.м.н., Отделение радиационной онкологии, Калифорнийский университет, Лос-Анджелес, Школа медицины) при поддержке Общественного фонда грантов в области здравоохранения (Public Health Services Grants) CA-21661 и CA-32115 Национального института рака (National Cancer Institute), Национального института здоровья (National Institutes of Health), Bethesda, MD.

Int. J. Radiation Oncology. Biol. Phys. — 2005. — Vol. 61, №5, P. 1285—1290.

вздошные и/или парааортальные лимфатические узлы), которые подходили по критериям характеристики первичной опухоли. Пациенты, подвергавшиеся простатэктомии, считались подходящими для участия в исследовании, если гистологически подтверждалось наличие экстракапсулярной инвазии опухоли с «положительным» хирургическим краем или врастанием в семенные пузырьки. Статус по шкале Карновского должен был быть $> 60\%$. Все правила, установленные в учреждении, штате и государстве, должны были соблюдаться. Все пациенты дали письменное информированное согласие перед включением в исследование.

Обследование перед началом лечения включало в себя сбор анамнеза, медицинский осмотр и оценку общего статуса пациента по шкале Карновского. Лабораторные исследования: определение кислой фосфатазы сыворотки крови, анализ формулы крови, определение содержания тестостерона в сыворотке крови и (после июля 1990 г.) измерение уровня простатспецифического антигена (ПСА). Определение ПСА не было обязательным в начале исследования, потому что не было широко доступно. Радиологическое исследование включило рентгенографию органов грудной клетки и сканирование костей. Оценка состояния лимфатических узлов была обязательной и выполнялась методами лимфангиографии, компьютерной томографии (КТ) или лимфаденэктомии.

Дизайн исследования. Пациентов вводили в исследование после телефонного звонка в центральный штаб RTOG во время 1-й недели проведения лучевой терапии (ЛТ). После подтверждения критериев включения больных стратифицировали в зависимости от гистологической дифференцировки опухоли, определенной в исследовательских центрах (высокодифференцированная, или 2–5 баллов по шкале Глисона, умереннодифференцированная, или 6–7 баллов по шкале Глисона и низкодифференцированная, или 8–10 баллов по шкале Глисона), состояния лимфатических узлов и уровня их поражения (нет метастазов, поражение ниже уровня общих подвздошных лимфатических узлов, поражение общих подвздошных лимфатических узлов, поражение парааортальных лимфатических узлов), уровня кислой фосфатазы (неповышенный, повышенный) и наличия предшествующей радикальной простатэктомии (не было, была). Использовалась схема рандомизации, описанная М. Зелен [1], чтобы достичь баланса между учреждениями в назначении лечения с применением стратификации по четырем переменным. Пациенты были рандомизированы на две группы: ЛТ в сочетании с гозерелином (группа I) и только ЛТ с последующим наблюдением и назначением гозерелина при разви-

тии рецидива (группа II). У пациентов в группе I, получающих гозерелин в качестве вспомогательной терапии, инъекции гозерелина начинали в течение последней недели курса ЛТ и продолжали неограниченно долго или до появления признаков прогрессирования.

ЛТ. У пациентов с доказанным метастатическим поражением тазовых лимфатических узлов (обтураторных, наружных и внутренних подвздошных) первичный объем облучаемых тканей включал тазовые узлы до уровня $L_{IV}-S_{I}$. Нижняя граница области облучения планировалась на 5–6 см ниже верхней границы лобкового симфиза. Боковые границы располагались на 2 см латеральнее края таза. У пациентов с поражением общих подвздошных лимфатических узлов первичный объем облучаемых тканей включал не только тазовые, но и парааортальные лимфатические узлы до уровня $L_{II}-L_{III}$. У пациентов с доказанным поражением лимфатических узлов парааортальной области верхнюю границу первичного объема облучаемых тканей расширяли до T_{XI} . Пациентам, подвергавшимся ранее радикальной простатэктомии, ЛТ на область регионарных (тазовых) лимфатических узлов не проводили, если не было обнаружено гистологических признаков метастатического поражения лимфатических узлов. Расширенный объем облучаемых тканей включал предстательную железу с окружающими тканями в границах, достаточных для того, чтобы перекрыть область возможного распространения опухоли. Чтобы ограничить лучевую нагрузку на окружающие ткани, использовали метод множественных полей облучения. К первичному объему облучаемых тканей подвели общую дозу 44–46 Гр. Приемлемой считалась доза облучения до 50 Гр. На предстательную железу дополнительно подвели 20–25 Гр, общая доза облучения первичного очага — 65–70 Гр. У пациентов, получавших курс ЛТ после операции, объем облучаемых тканей простаты (ложе простаты) должен был составить 60–65 Гр. Минимальная планируемая доза облучения для больных с интактной предстательной железой — 65 и 60 Гр после радикальной простатэктомии. Суточная доза составляла 1,8–2,0 Гр и подводилась 4–5 раз в неделю.

Лекарственная терапия. Введение гозерелина (золадекс) начинали в течение последней недели ЛТ в группе I и при развитии рецидива заболевания в группе II. Инъекции препарата должны были продолжаться неограниченно долго или до появления признаков прогрессирования болезни. Дозу 3,6 мг вводили подкожно в переднюю брюшную стенку.

Сбор и анализ данных. Калибровка всех устройств, используемых для лечения пациентов, про-

изводилась в Центре радиологической физики Онкологического центра Андерсона Университета штата Техас. Команда, проводящая исследования, выпускала центральный обзор ЛТ для каждого случая. Индивидуальные параметры облучения (фракционирование дозы, общая доза, границы области облучения) и перерыв во время лечения соответствовали протоколу. Соответствие назначения лекарственного средства рассматривалось персоналом центрального штаба и команды, проводящей исследования. Централизованное исследование патологического материала проводил один патоморфолог. Если данные централизованного обзора не были доступны для определенного случая, его исключали из последующего анализа по шкале Глисона. Установленная программа проверки отчетности, подведомственная Национальному институту рака, проводилась в течение всего периода изучения. Каждое учреждение RTOG посещалось по крайней мере раз в 3 года. Представленные отчеты по случайно выбранным пациентам сравнивались с оригинальными историями болезни клиники.

Официальная комиссия, контролирующая полученные данные, находилась в месте проведения исследований, чтобы наблюдать за ходом выполнения протокола. Национальный институт здоровья и экспертные советы RTOG и/или участвующих учреждений санкционировали исследование.

Местный рецидив определяли как появление новой пальпируемой опухоли после ее первичной регрессии, прогрессирование пальпируемой опухоли в любое время, стабилизацию пальпируемой опухоли по прошествии 24 мес после включения больного в исследование и подтвержденное биопсией наличие аденокарциномы предстательной железы в течение ≥ 2 лет после включения в протокол. Регионарный рецидив определяли как клиническое или радиологическое подтверждение наличия опухолевого роста в области таза при наличии или отсутствии пальпируемой опухоли в предстательной железе. Отдаленные метастазы определяли как клиническое или рентгенографическое подтверждение наличия опухолевого роста вне области таза. Безрецидивную выживаемость, или выживаемость без признаков заболевания, определяли как выживаемость без признаков локорегионарных рецидивов или отдаленных метастазов. Безрецидивную выживаемость также определяли с использованием ПСА как конечной точки (1,5 или 4 нг/мл в качестве порогового значения). При этом в анализ были включены только те пациенты, у которых определялся уровень ПСА в течение 1 прошедшего года. Специфическая смертность была определена как смерть от рака простаты или осложнений лечения по протоколу. Пациенты, которые умерли при наличии болезни и для

Таблица 1. Характеристика больных до начала лечения

Показатель	Адьювантная терапия золадексом (n = 477)		Золадекс при рецидиве (n = 468)	
	n	%	n	%
Дифференцировка:				
высокая	130	27	125	47
средняя	234	49	228	49
низкая	113	24	115	24
Централизованно оцененная сумма баллов по шкале Глисона:				
2—6	125	29	129	30
7	172	39	160	38
8—10	139	32	137	32
Лимфатические узлы:				
позитивные	337	71	345	74
негативные	140	29	123	26
Уровень кислой фосфатазы:				
не повышен	308	65	309	66
повышен	169	35	159	4
Простатэктомия:				
нет	406	85	400	86
да	71	15	68	14

которых причина смерти была неизвестна, также рассматривались, как имеющие рецидив. Общую выживаемость определяли как смерть от любой причины. Общую выживаемость и опухолево-специфическую смертность вычисляли от даты рандомизации до даты смерти или до последнего контрольного обследования.

Стабилизацию пальпируемой опухоли предстательной железы после 2 лет от начала лечения регистрировали как местный рецидив, начиная с 1-го дня исследования. Время до появления отдаленных метастазов или местного рецидива измеряли от даты рандомизации до обнаружения любого из этих событий. Анализ кумулятивных рисков [2] использовали для оценки времени появления местного рецидива, времени появления отдаленных метастазов и времени до опухолево-специфической смертности, потому что он наиболее применим к другим конкурирующим рискам рецидива. Для сравнения кумулятивных рисков использовали тестовую статистику, разработанную Греем [3]. Безрецидивную и общую выживаемость оценивали по методу Каплана — Майера (Kaplan — Meier) [4]. Сравнения групп по выживаемости проводили с применением лог-рангового теста [5]. Все статистические сравнения сделаны с использованием двустороннего теста. Мультивариантный анализ для оценки влияния на эффект лечения различных прогностических факторов выполняли с использованием регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса (Cox) [6].

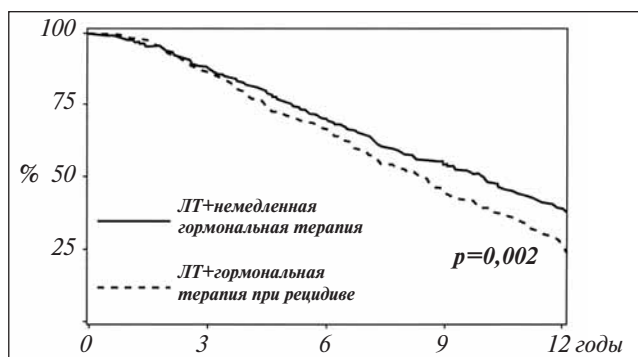


Рис. 1. Показатели общей выживаемости

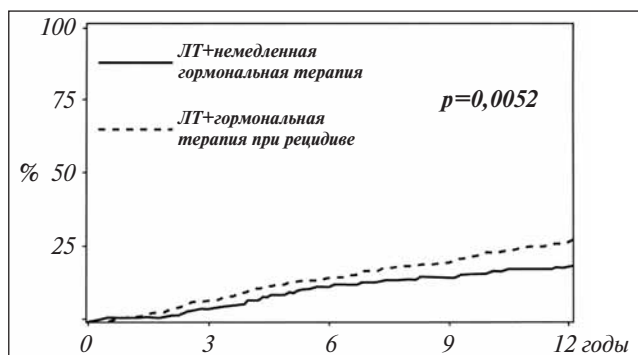


Рис. 2. Смертность от РПЖ

Результаты

С февраля 1987 г. до апреля 1992 г., когда исследование было закрыто, в него включено 977 пациентов. Из них 488 составили группу адъювантной гормонотерапии (группа I) и 489 — группу наблюдения (группа II); 32 пациента были ретроспективно классифицированы как неподходящие по критериям включения и исключены из последующего анализа. Таким образом, анализировали результаты лечения 477 больных в группе I и 468 больных в группе II. Характеристика больных перед началом лечения представлена в табл. 1. На рис. 1 продемонстрирована общая выживаемость для всей выборки пациентов. Через 10 лет 49% больных в группе I были живы по сравнению с 39% в группе II ($p = 0,002$). Показатели опухолево-специфической смертности представлены на рис. 2, они составили 16 и 22% для групп адъювантной гормонотерапии и контроля соответственно. Табл. 2 суммирует конечные результаты исследования для всей выборки больных, а также общую и опухолево-специфическую выживаемость пациентов в зависимости от суммы баллов по шкале Глисона, оцениваемой централизованно: 2—6, 7 и 8—10 баллов. Дополнительный эффект адъювантной гормонотерапии отмечен у пациентов с более высокой суммой баллов по шкале Глисона. Через 10 лет наблюдения местный рецидив опухоли развился

у 23% больных в группе адъювантной гормонотерапии и у 38% в контрольной группе ($p < 0,0001$). Частота случаев отдаленного метастазирования на протяжении 10 лет составила 24% в группе адъювантной гормонотерапии и 39% в контроле ($p < 0,0001$). Безрецидивная выживаемость была 37 и 23% в группе адъювантной гормонотерапии и в контроле соответственно ($p < 0,0001$). Если рассматривать в качестве критерия отсутствия рецидива уровень ПСА $< 1,5$ нг/мл, то 10-летняя безрецидивная выживаемость составила 31% в группе адъювантного лечения и 9% в контроле ($p < 0,0001$). В анализ включали только тех пациентов, у которых определяли значение ПСА в течение последнего года (438 пациентов в группе вспомогательной терапии и 429 пациентов в контроле). Средняя продолжительность периода наблюдения составила 7,6 года для всех пациентов и 11,0 лет для выживших пациентов. Средняя продолжительность периода наблюдения в зависимости от степени дифференцировки опухоли по шкале Глисона (централизованная оценка) для всех больных и выживших пациентов составила соответственно 9,6 и 12,0 лет для больных с опухолями 2—6 баллов по Глисона; 7,9 и 11,0 лет для пациентов с опухолями 7 баллов и 6,0 и 11,0 лет для пациентов с опухолями 8—10 баллов по Глисона.

Результаты мультивариантного анализа представлены в табл. 3.

Метод лечения показал статистически значимое преимущество в пользу группы адъювантной терапии по результатам мультивариантного анализа по всем показателям оценки конечного результата. Кроме типа лечения, следующие параметры были связаны со статистически значимым снижением риска определенных конечных результатов: для общей смертности такими факторами оказались использование простатэктомии, отсутствие поражения лимфатических узлов, сумма баллов по шкале Глисона 2—6, возраст < 70 лет и клиническая стадия А—В; для опухолево-специфической смертности — простатэктомия, отсутствие поражения лимфатических узлов и сумма по Глисона 2—6; для местного рецидива — отсутствие поражения лимфатических узлов и сумма по Глисона 2—6; для отдаленного метастазирования — простатэктомия, отсутствие поражения лимфатических узлов и сумма по Глисона 2—6.

Обсуждение результатов

Гормональная терапия (андрогенная супрессия) — хорошо известная методика лечения РПЖ. Хотя традиционно гормонотерапию применяли, прежде всего, для паллиативного лечения больных с распространенными опухолями, андрогенную депривацию стали все чаще использовать в комбинации с хирургическим лечением и ЛТ [7—14].

Таблица 2. Результаты одновариантного анализа

Конечный параметр	n	Группа больных	Общее число больных	Число больных с рецидивами	Расчетная 5-летняя выживаемость, %	Расчетная 10-летняя выживаемость, %	p
Местные рецидивы	945	I	477	118	15	23	<0,0001
		II	468	178	30	38	
Отдаленные метастазы	945	I	477	128	15	24	<0,0001
		II	468	183	29	39	
Безрецидивная выживаемость	945	I	477	322	62	37	<0,0001
		II	468	360	44	23	
Безрецидивная выживаемость с ПСА <1,5 нг/мл	871	I	440	314	55	31	<0,0001
		II	431	385	21	9	
Общая выживаемость	945	I	477	269	76	49	0,002
		II	468	306	71	39	
Сумма баллов по шкале Глисона (централизованная оценка):							
2—6	254	I	125	64	80	57	0,24
		II	129	77	87	51	
7	332	I	172	91	80	52	0,026
		II	160	104	73	42	
8—10	276	I	139	94	67	39	0,0046
		II	137	107	53	25	
Опухолево-специфическая смертность	945	I	477	82	9	16	0,0052
		II	468	113	13	22	
Сумма баллов по шкале Глисона (централизованная оценка):							
2—6	254	I	125	10	5	7	0,14
		II	129	18	2	12	
7	32	I	172	24	5	12	0,12
		II	160	32	9	18	
8—10	276	I	139	40	17	27	0,0039
		II	137	60	30	40	

При анализе комбинации гормонотерапии и дистанционной ЛТ важно различать несколько потенциальных способов взаимодействия между этими двумя методиками. При применении супрессии андрогена перед курсом ЛТ может ожидатьсся индукция циторедуктивного эффекта. Итоговое уменьшение массы опухоли, вероятно, приводит к увеличению вероятности реализации противоопухолевого эффекта ЛТ.

При назначении гормональной терапии одновременно с облучением андрогенная супрессия оказывает потенцирующий эффект, очевидно, через индукцию апоптоза.

После курса ЛТ гормонотерапия является только адьювантным лечением.

RTOG изучала эти способы комбинации в двух параллельных исследованиях. Исследование RTOG 86-10 [8, 12] было предпринято для оценки циторедуктивного и потенцирующего эффекта супрессии андрогена. В этом исследовании гозерелин и антиандроген флутамид назначались в течение 2 мес перед ЛТ и в течение курса ЛТ. Включенные в это ис-

следование пациенты имели распространенные первичные опухоли, которые демонстрировали высокую частоту развития локорегионарных рецидивов при самостоятельной ЛТ. Применение гормональной терапии в неоадьювантном режиме в исследовании RTOG 86-10 привело к улучшению по всем конечным результатам, включая общую выживаемость, но только у больных с опухолями, дифференцировка которых по шкале Глисона составляла 2—6 баллов. У пациентов с более высокими показателями по Глисону не отмечено эффекта в отношении местных рецидивов или выживаемости.

В исследовании RTOG 85-31 оценивался эффект адьювантной гормональной терапии. Чтобы разделить потенцирующий и адьювантный эффекты андрогенной супрессии, гормонотерапию в группе комбинированного лечения начинали после завершения курса ЛТ.

Первичный анализ, опубликованный в 1997 г., показал статистически значимое улучшение общей выживаемости в подгруппе пациентов с низкодифференцированными опухолями (8—10 баллов по шкале

Таблица 3. Результаты мультивариантного анализа

Показатель	Общая выживаемость		Местные рецидивы		Отдаленные метастазы		Безрецидивная выживаемость (ПСА <1,5 нг/мл)		Опухолово-специфическая смертность	
	ОР	p	ОР	p	ОР	p	ОР	p	ОР	p
Тип лечения (группа I — группа II)	1,3	0,001	1,9	<0,0001	1,9	<0,0001	2,2	<0,0001	1,7	0,0003
Простатэктомия (да — нет)	1,8	0,0004	3,4	НД	2,2	<0,0001	2,1	<0,0001	2,3	0,0005
Поражение лимфатических узлов (нет — да)	1,6	<0,0001	НД	<0,0001	1,8	<0,0001	1,7	<0,0001	2,1	<0,0001
Сумма баллов по шкале Глисона (2—6 в сравнении с 7—10)	1,7	<0,0001	1,5	0,0015	2,2	<0,0001	1,6	<0,0001	3,2	<0,0001
Возраст (<70 лет по сравнению с ≥70 лет)	<0,0001	НД	НД	НД	НД	1,3	0,0039	НД	НД	НД
Клиническая стадия (А—В по сравнению с С)	1,4	0,027	НД	НД	НД	НД	1,3	0,038	НД	НД

Примечание. ОР — отношение рисков (данные анализировались так, что ОР>1 показывало повышение риска развития конечного результата для второй позиции переменной); НД — статистически недостоверно при уровне достоверности 0,05

Глисона) [7]. Настоящий анализ выявил статистически значимое улучшение выживаемости в группе адъювантной гормонотерапии для всей выборки больных, включенных в исследование. Анализ в подгруппах также показал статистически значимое улучшение выживаемости не только у пациентов с дифференцировкой опухоли 8—10 баллов по Глисона, но и у пациентов с опухолями 7 баллов по шкале Глисона. Влияние на выживаемость отсутствовало у пациентов с опухолями, дифференцировка которых составляла 2—6 баллов по Глисона. Сходные различия во влиянии на выживаемость в зависимости от дифференцировки опухоли по шкале Глисона получены в более позднем исследовании RTOG 92-02 [14].

Это исследование III фазы, разработанное для сравнения короткого и длительного курса гормональной терапии в сочетании с ЛТ. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: в группе I больные получали гозерелин и флутамид в течение 2 мес до и 2 мес во время проведения курса ЛТ с последующим наблюдением; в группе II больные получали аналогичную терапию, а также гозерелин в течение 24 мес после ЛТ. Долговременное применение адъювантной гормонотерапии привело к улучшению выживаемости больных с дифференцировкой опухоли 8—10 баллов по шкале Глисона.

В исследовании Европейской организации исследования и лечения рака (EORTC), проведенном М. Болла и соавт., различий в эффективности лечения в зависимости от суммы по Глисона не наблюдалось [9, 10]. Однако между исследованиями RTOG и исследованием EORTC существуют значительные различия в дизайне, что делает затруднительным прямое сравнение. В исследовании RTOG 85-31 гормональную терапию назначали в конце курса ЛТ. В

исследовании EORTC андрогенная супрессия включала не только гозерелин, но и ципротерона ацетат. Прием гозерелина начинали в первый день ЛТ и продолжали в течение 3 лет; ципротерон назначали в течение 1 мес, начиная с 1-й недели до первой инъекции гозерелина. В исследовании EORTC гормональное лечение использовалось не только в качестве адъювантной терапии, но и как циторедуктивное (потенцирующее) лечение.

Выводы

Результаты исследования RTOG 85-31 подтверждают выраженный положительный эффект адъювантной гормональной терапии. Хотя в исследовании достигнуто улучшение конечных результатов для всей популяции больных, включенных в протокол, эффективность адъювантной гормонотерапии оказалась наиболее выражена у пациентов с высоким показателем по Глисона. Эти наблюдения вызывают закономерный вопрос о тактике лечения больных с суммой баллов по Глисона 2—6. Длительная адъювантная гормонотерапия, учитывая ее стоимость и связанные с ней побочные эффекты [12—17], может быть неоправданным методом лечения для данной категории пациентов. Однако у больных с обширными местно-распространенными опухолями с дифференцировкой 2—6 баллов по шкале Глисона было показано значительное улучшение результатов при использовании андрогенной супрессии в неадъювантном режиме (протокол RTOG 86-10). У больных РПЖ с неблагоприятным прогнозом (клиническая стадия Т3 или наличие метастатического поражения лимфатических узлов), а также с опухолями с высоким значением по Глисона длительное применение адъювантной гормонотерапии может быть стандартным вариантом лечения.

Литература

1. Zelen M. The randomization and stratification of patients to clinical trials. *J Chron Dis* — 1974;27:365—75.
2. Kalbfleisch J.D., Prentice R.L. The statistical analysis of failure time data. New York: John Wiley & Sons, 1980.
3. Gray R.J. A class of K-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk. *Ann Stat* — 1988; 16:1141—54.
4. Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Stat Assoc* — 1958;53:457—81.
5. Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chem Rep* — 1966; 50:163—70.
6. Cox D.R. Regression models and life tables. *J R Stat Soc Series B* — 1972;34:187—229.
7. Pilepich M.V., Caplan R., Byhardt R.W. et al. Phase in 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;15:1013—21.
8. Pilepich M.V., Winter K., John M.J. et al. Phase in 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;50:1243—52.
9. Bolla M., Gonzalez D., Warde P. et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* — 1997;337:295—300.
10. Bolla M., Collette L., Blank L. et al. Long term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): A phase IE randomized trial. *Lancet* — 2002; 360:103—8.
11. Lawton C.A., Winter K., Murray K. et al. Updated results of the phase in RTOG trial 85-31: Evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiation therapy for unfavorable prognosis carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* — 2001;49:937—46.
12. Pilepich M.F., Krall J.M., Sarraf M. et al. Androgen deprivation with radiation therapy compared with radiation therapy alone for locally advanced prostatic carcinoma: A randomized comparative trial of the Radiation Therapy Oncology Group. *Urology* — 1995;45:616—23.
13. Laverdiere J., Gomez J.L., Cusan L. et al. Beneficial effect of combination hormonal therapy administered prior and following external beam radiation therapy in localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* — 1997;37:247—52.
14. Hanks G.E., Pajak T.F., Porter A. et al. Phase in trial of longterm 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;21: 3972—8.
15. Stege R. Potential side-effects of endocrine treatment of long duration in prostate cancer. *Prostate Suppl* — 2000;10:38—42.
16. Berruti A., Dogliotti L., Terrone C. et al. Changes in bone mineral density, lean body mass and fat content as measured by dual energy x-ray absorptiometry in patients with cancer without apparent bone metastases given androgen deprivation therapy. *J Urol* — 2002; 167:2361—67.
17. Ross R.W., Small E.J. Osteoporosis in men treated with androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* — 2002;167:1952—56.

Экспрессия интерлейкина-6 человека и его вирусного гомолога в ткани рака предстательной железы

Е.И. Велиев¹, А.В. Рыбальченко¹, Д.А. Широков², Н.Н. Тупицын²

¹Кафедра урологии и хирургической андрологии РМАПО;

²Лаборатория иммунологии гемопоэза ГУ РОИЦ им. Н.Н.Блохина РАМН

EXPRESSION OF HUMAN INTERLEUKIN-6 AND ITS VIRAL HOMOLOGUE IN PROSTATE CANCER TISSUE

Ye.I. Veliyev¹, A.V. Rybalchenko¹, D.A. Shirokov², N.N. Tupitsyn²

¹Department of Urology and Surgical Andrology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education;

²Laboratory of Immunology of Hemopoiesis, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences

Human interleukin-6 (IL-6) is of considerable importance in the pathogenesis of prostate cancer (PC). Prostatic cells are also known to be a reservoir for human herpesvirus 8 type (HHV-8). Due to the findings that HHV-8 had a homologue of human IL-6, viral IL-6, it seemed interesting to study the expression of these two cytokines in the tumor tissue of patients with PC. The expression of IL-6 mRNA was found in 70% of the patients. That of viral IL-6 was not detected in this disease. Nevertheless, a genetic HHV-8 material was ascertained in the tumor tissue of 2 patients with PC.

Патогенетическая роль интерлейкина-6 (ИЛ-6) при раке предстательной железы (РПЖ) широко обсуждается в литературе. Первоначально экспрессия ИЛ-6 и рецептора для данного цитокина была установлена на модели клеточных линий РПЖ [1]. Впоследствии доказано, что рецептор ИЛ-6 представлен в 78% случаев доброкачественной гиперплазии предстательной железы и в 100% случаев РПЖ [2]. В линии клеток, происходящей из нормального эпителия предстательной железы (PZ-HPV-7), цитокины семейства ИЛ-6 (ИЛ-6, лейкозингибирующий фактор, онкостатин М) не экспрессированы. ИЛ-6

способен индуцировать нейроэндокринную дифференцировку [3]. Доказано, что по мере прогрессии данной опухоли появляется экспрессия рецептора ИЛ-6 (gp80), и опухолевые клетки приобретают способность секретировать данный цитокин, что является одним из механизмов аутокринной регуляции роста аденокарциномы. Важная патогенетическая роль ИЛ-6 при РПЖ состоит в том, что он вызывает независимую от лигандов активацию рецептора андрогенов на опухолевых клетках [4]. Повышенные уровни сывороточного ИЛ-6 коррелируют с прогрессией андрогеннезависимого РПЖ [5].