

Кафедра урологии и
хирургической андрологии
РМАПО, Москва

ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.И.Велиев

Стандартное первичное лечение распространенного рака предстательной железы основано на уменьшении уровня циркулирующих андрогенов и ингибировании их воздействия на опухоль. Андрогенная депривация имеет ограниченную эффективность и закономерно приводит к развитию гормонорезистентности. С целью улучшения результатов проводятся исследования различных режимов терапии и комбинаций антиандрогенов с другими препаратами, включая цитостатики

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) - одно из распространенных злокачественных новообразований у мужчин преклонного и старческого возраста, которое составляет 4,5% от всех злокачественных новообразований или 12% от всех злокачественных опухолей у мужчин. Пик заболеваемости наблюдается после 70 лет. Ежегодно в мире диагностируется около 500 тысяч случаев РПЖ. В 1971 году профессор A. Shelly выделил нативный ЛГРГ, а в 1977 году получил Нобелевскую премию за работы по исследованию пептидных гормонов головного мозга. Это повлекло за собой разработку терапии агонистами ЛГРГ в качестве способа медикаментозной кастрации. В настоящее время гормонотерапия является основным методом лечения местнораспространенного рака. Выбор вида и времени гормональной терапии (ГТ) основаны на мнении врача и информированном согласии пациента. В случае развития резистентности к ГТ показатель выживаемости снижается. Таким образом, предотвращение гормональной резистентности и новые методы терапии являются важными областями исследования.

Варианты гормональной терапии

Андрогенная депривация (АД) эффективна больше чем у 90 % пациентов (включая поздние стадии РПЖ). Появились данные о роли неoadъювантной и адъювантной гормональной терапии в дополнение к локальному хирургическому или лучевому лечению, проводятся исследования, посвященные альтернативным режимам гормональной терапии (интермиттирующая терапия).

Основными вариантами андрогенной депривации являются:

1. Медикаментозная кастрация
2. Хирургическая кастрация
3. Flare-блокада + медикаментозная кастрация
4. Монотерапия антиандрогенами
5. Антиандрогены + ингибиторы 5-альфаредуктазы
6. Комбинированная андрогенная депривация
7. Интермиттирующая андрогенная депривация
8. Триплетная лекарственная терапия

Неoadъювантная терапия использовалась с целью уменьшения частоты позитивного хирургического края и, возможно, улучшения результатов радикальной простатэктомии. Семь рандомизированных исследований продемонстрировали, что неoadъювантная терапия уменьшает частоту позитивного хирургического края для клинически локализованной стадии; данные для местнораспространенного заболевания менее убедительны.

Цель адъювантной терапии состоит в том, чтобы воздействовать на остаточные микроскопические фокусы рака после локального первичного лечения. Пациенты, получавшие терапию немедленно после операции, продемонстрировали значительное преимущество во всех случаях и лучшую раковоспецифическую выживаемость по сравнению с теми, кто получал отсроченное лечение (62 vs 71%; $p < 0,001$). Эти результаты подобны полученным у пациентов с метастатическим раком предстательной железы.

Несколько исследований изучали интермиттирующую гормональную блокаду, чтобы оценить уменьшение побочных эффектов, следующих после АД, улучшение качества жизни при распространенном процессе и задержку развития гормо-

нальной рефрактерности [10]. Эти работы были основаны на предположении о том, что интермиттирующая АД может приводить к длительному уменьшению уровня сывороточного тестостерона. В настоящее время проводятся рандомизированные исследования, чтобы определить воздействие интермиттирующей терапии на выживание.

Аналоги ЛГРГ

Аналоги ЛГРГ, такие как леупрорелина ацетат, гозерелин, трипторелин и бусерелин действуют, ингибируя продукцию лютеинизирующего гормона, подавляя продукцию тестостерона и дигидротестостерона (ДГТ) после первичной “вспышки”, которая контролируется ранним назначением антиандрогенов. Использование аналогов ЛГРГ не излечивает РПЖ и не продлевает медиану выживания, но улучшает симптомы у 60-80% пациентов и задерживает клиническую прогрессию.

Обоснование терапии аналогами ЛГРГ

Гипоталамус вырабатывает ЛГРГ, который также называют гонадотропин-рилизинг гормоном (ГнРг). В связи с процессом пептидазного распада этот малый пептид характеризуется очень коротким периодом полувыведения. Это очень важно, поскольку гормон в воротном кровеносном русле гипофиза остается активным небольшой промежуток времени. Через воротную вену ЛГРГ поступает к передней доле гипофиза, где связывается с ЛГРГ-рецептором и стимулирует синтез и секрецию как лютеинизирующего гормона (ЛГ), так и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Циркуляторный ЛГ попадает в системный круг кровообращения и воздействует на железистые клетки яичек (клетки Лейдига). В результате подобного взаимодействия активизируются внутриклеточные механизмы синтеза и выделения тестостерона. Более 90% тестостерона циркулирует в кровеносном русле в форме комплексов с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), или с альбумином. В несвязанной форме остается лишь очень небольшая часть (~10%), которая и обеспечивает клеточную активацию. При повышении концентрации тестостерона происходит автоматическое регулирование его уровня за счет отрицательной обратной связи, которая тормозит выделение ЛГРГ гипоталамусом и, следовательно, выделение ЛГ гипофизом. В результате снижается синтез и выделение тестостерона клетками Лейдига. Вырабатываемый клетками Лейдига тестостерон по системному кругу кровообращения транспортируется к другим органам, включая предстательную железу. В клетках простаты тестостерон преобразуется 5 β -редуктазой в дигидротестостерон (ДГТ). ДГТ отличается более высоким сродством к внутриклеточному андрогенному рецептору, чем тестостерон. После связывания ДГТ с андрогенным рецептором клеточного ядра образуется комплекс, что в итоге приводит к белковому синтезу специфического антигена простаты (ПСА) и факторов роста [6, 8, 13].

Вторым источником андрогенов являются надпочечники, которые вырабатывают примерно 5% от общего количества андрогенов. Адренкортикотропный гормон

(АКТГ) стимулирует продукцию надпочечниками таких андрогенов, как андростендион и дигидроэпиандростерон. Оба андрогена в периферической ткани и в самих надпочечниках преобразуются в тестостерон [15].

При первом приеме препарата агонисты ЛГРГ вызывают временный выброс гипофизарного ЛГ. Одновременно это приводит к увеличению плазменных уровней тестостерона до концентраций, намного превосходящих значения до начала лечения (феномен вспышки) [12]. В клинических ситуациях эффект вспышки можно предупредить кратковременным параллельным назначением антиандрогенов [3]. В среднем через 3-4 недели рецепторы ЛГРГ гипофиза становятся нечувствительными, что приводит к снижению сывороточных концентраций тестостерона до кастрационного уровня 50 нг/дл [3]. В этой регуляции основную роль играют два фактора: во-первых, постоянное, а не как в естественных условиях циклическое, поступление агониста ЛГРГ, и, во-вторых, гиперстимуляция рецепторов с развитием нечувствительности за счет стабильного поддержания концентрации агониста ЛГРГ в крови >100 пг/мл [25].

Применение агонистов ЛГРГ на различных стадиях рака простаты

Имея преимущества перед необратимой хирургической кастрацией и характеризуясь благоприятным профилем побочных эффектов, агонисты ЛГРГ сегодня широко применяются как на ранних стадиях рака простаты, так и при прогрессировании процесса [16, 17].

Агонисты ЛГРГ в терапии пациентов с растущим уровнем ПСА после локального лечения

Примерно у 25-40% больных, которым выполнялась простатэктомия или лучевая терапия, в течение последующих 10 лет возникает биохимический рецидив [11]. Это распространенная проблема, с которой сталкиваются врачи и пациенты. Ясно, что таким пациентам необходима ГТ, но основной вопрос заключается в том, когда ее начинать. Установлено, что у таких пациентов средний период до метастазирования составляет 8 лет, а средний срок до смерти после появления метастазов - 5 лет. Гормональную терапию можно начинать сразу после того, как начинают расти уровни ПСА, или же при появлении клинических симптомов. Если гормональную терапию начинать сразу после выявления роста уровня ПСА, пациент будет получать гормональную терапию достаточно долго (10 лет), что в свою очередь связано с риском возникновения побочных эффектов вследствие длительной андрогенной депривации [23]. Поскольку такие пациенты чаще всего относительно молоды и не имеют других заболеваний, подобная терапия может не только улучшить их выживаемость, но и сохранить нормальное качество жизни.

Интермиттирующая гормональная терапия

Интермиттирующая гормональная терапия (ИГТ) направлена как на задержку появления гормонорезистентных клеток РП, так и на снижение риска побочных

эффектов и стоимости лечения. Гормональную терапию продолжают до момента, когда уровень ПСА не достигнет исходного значения (чаще всего <4 нг/мл), затем лечение прерывают и возобновляют только тогда, когда уровень ПСА начинает расти или превышает заданный порог (например, от 5 до 20 нг/мл). Kurek с соавторами (1999) опубликовали отчет о проспективном исследовании применения ИГТ в качестве стратегии лечения пациентов с растущим уровнем ПСА. Отдаленные результаты (в среднем 48 месяцев наблюдения) показали, что ни у одного пациента не наблюдалось гормонорезистентного прогрессирования [14]. Oefelein с соавторами (2003) показали, что после 1 инъекции агониста ЛГРГ (трехмесячное депо) средняя продолжительность кастрационных сывороточных уровней тестостерона составляла 5,5 месяца (3,5-10 месяцев) [19]. Методика определения времени очередного введения агонистов ЛГРГ по уровням тестостерона представляется эффективной, безопасной и существенно удешевляющей лечение.

Агонисты ЛГРГ в терапии распространенного рака

Традиционное определение «распространенный» РПЖ включает пациентов с опухолью, которая выходит за пределы капсулы простаты, но без метастазов и поражения лимфатических узлов. Однако некоторые классификации в эту группу включают и пациентов с растущим уровнем ПСА. Прогрессирующее заболевание часто определяют как опухоли стадий Т3b-Т4, N0, M0 или Т1-Т4, N1, M0 или pT3, N0, M0 или стадии С по классификации Jewett [18].

В большинстве случаев распространенный РПЖ чувствителен к гормонам. Denis сообщил, что андрогенная депривация обеспечивает временное прекращение роста опухоли у 60% пациентов с распространенным заболеванием, а показатель субъективной реакции может достигать 80% [7].

Примерно у 90% пациентов уровни ПСА снижались на 90% от исходного значения и попадали в диапазон нормы <4 нг/мл [21]. Подобное снижение уровней ПСА вместе с улучшением показателей общей выживаемости за 3-4-летний период, убедительно свидетельствуют, что при применении агонистов ЛГРГ выживаемость без прогрессирования также увеличивается [26].

Сравнение ранней и отсроченной терапии

Следующий вопрос касается оптимального времени начала терапии агонистами ЛГРГ. Большинство врачей начинают андрогенную депривацию сразу после установления диагноза, надеясь таким образом увеличить выживаемость пациентов. Вместе с тем, применение андрогенной депривации после появления симптомов (отсроченная терапия) может оказаться столь же успешным, как и интермиттирующая терапия.

Побочные действия агонистов ЛГРГ

Наиболее распространенные побочные действия агонистов ЛГРГ включают «приливы», снижение либидо, ане-

мию, импотенцию, астению/утомляемость/пассивность, гинекомастию, тошноту и рвоту [9]. Приливы возникают у 50-70% больных, гинекомастия - у 5-15%. Вероятность импотенции и ослабления либидо у различных пациентов существенно отличается. В ряде исследований сообщалось, что частота этих побочных эффектов достигает 80-100% [22]. Об астении и утомляемости сообщали примерно 6-15% пациентов, а о тошноте или рвоте - 0-13%. Как правило, необходимость в преждевременном прекращении лечения (достаточно надежный индикатор побочных эффектов) при терапии агонистами ЛГРГ возникает редко (0-4% по сравнению с 4-10% в случае терапии антиандрогенами) [24].

Важной проблемой для пациентов, получающих длительную андрогенную депривацию, является остеопороз. Врачи должны тщательно наблюдать за появлением первых признаков остеопороза и настоятельно рекомендовать пациентам отказаться от курения, а также принимать витамин Д и пищевые добавки, содержащие кальций [2].

Хорошо известно, что в первую неделю лечения агонистами ЛГРГ возрастает уровень тестостерона. В связи с этим клиническое обострение болезни могут отмечать до 63% пациентов с распространенным раком. В клинической практике подобное обострение можно подавить приемом нестероидных антиандрогенов, в частности, флутамидом, бикалутамидом или нилутамидом. Эти андрогены назначают за две недели до первой инъекции агониста ЛГРГ и продолжают принимать две недели после нее [5].

Уровень тестостерона и эффекты аналогов ЛГРГ

Максимальный уровень тестостерона после орхиэктомии составляет 30 нг/дл. До 15% мужчин после терапии депо-формой агонистов ЛГРГ имеют уровень тестостерона между 20 и 50 нг/дл [20]. Эти наблюдения указывают на необходимость строго отношения к кастрационному уровню тестостерона. Следует иметь в виду, что практика, основанная на использовании разработанных в 60-х годах прошлого столетия методах оценки сывороточного тестостерона, в настоящее время не может считаться адекватной и требует замены более точной радиоиммунной или химиoluminesцентной методикой [10, 11, 27].

Улучшение андрогенной депривации при РПЖ

Андерсон с коллегами (2008) обращает внимание на необходимость улучшения терапии, направленной на андрогенную депривацию. Агонисты ЛГРГ остаются основными препаратами выбора при лечении распространенного рака предстательной железы. Применяясь как для монотерапии, так и в сочетании с антиандрогенами, ЛГРГ-агонисты снижают уровень тестостерона, тем самым замедляя развитие опухоли. Вместе с тем, сохраняется необходимость в усовершенствовании андроген-депривационной терапии. Известно, что ЛГРГ-агонисты в ряде случаев не вызывают снижения уровня тестостерона до кастрационного или снижают его недостаточно быстро.

Рекомендации EAU 2008 по лечению гормонозависимого рака предстательной железы

Стадия	Классификация	Лечение
Локализованный	T1-2N0M0	<ol style="list-style-type: none"> 1. Радикальная простатэктомия 2. Лучевая терапия 3. Брахитерапия <p>+ Неоадъювантная гормонотерапия агонисты-ГнРГ ± антиандрогены С целью уменьшения размеров железы, «понижения» стадии заболевания перед простатэктомией (упрощение выполнения операции) или лучевой терапией (сужение поля облучения), а также при необходимости отсрочить основное лечение</p> <p>+ адъювантная гормонотерапия агонисты-ГнРГ ± антиандрогены Продолжительность лечения определяется индивидуально.</p>
Распространенный	T3-4N0M0 T1-4N0M0	<ol style="list-style-type: none"> 1. Лучевая терапия + адъювантная гормонотерапия агонисты-ГнРГ ± антиандрогены 2. Радикальная простатэктомия У молодых пациентов Индекс Глисона < 7 Уровень ПСА < 20 нг/мл <p>+ неоадъювантная гормонотерапия (6 месяцев) агонисты – ГнРГ ± антиандрогены + адъювантная гормонотерапия агонисты-ГнРГ ± антиандрогены Продолжительность определяется индивидуально.</p>
Диссеминированный	T3-4N1M1	<ol style="list-style-type: none"> 1. Андрогенная депривация <p>Первая линия: агонисты-ГнРГ ± антиандрогены Вторая линия: орхиэктомия ± антиандрогены</p>

Эти наблюдения указывают на то, что нужны новые агенты, которые будут вызывать более стабильное и выраженное снижение уровня тестостерона, эквивалентное хирургической кастрации. Первые данные, полученные при использовании ЛГРГ-блокаторов (антагонистов), дают основание предполагать, что эти агенты могут нивелировать недостатки ЛГРГ-агонистов [1].

Терапия антиандрогенами

Терапия антиандрогенами противодействует закреплению андрогена на андрогенном рецепторе и ингибирует его активацию. Существуют два типа антиандрогенов: стероидные (ципротерона ацетат) и нестероидные (флутамид, нилутамид и бикалутамид). У стероидных антиандрогенов есть прогестеронные свойства - их центральное и периферическое действие на гипофиз и на уровне предстательной железы уменьшает концентрации тестостерона и ГтРГ с потерей либидо и потенции. Нестероидные антиандрогены действуют только на уровне предстательной железы; они увеличивают показатели сывороточного тестостерона. При участии ароматазы тестостерон часто преобразуется в эстрогены, что может приводить к гинекомастии. Флутамид был первым антиандрогеном, используемым в монотерапии (250 мг три раза в день). Только в одном исследовании было продемонстрировано отсутствие различия между флутамидом и орхиэктомией относительно времени прогрессии РПЖ и общей выживаемости. Эффекты бикалутамида 50, 100 и 150 мг/день сопоставлялись с кастрацией в нескольких исследованиях. Более чем у 1000 пациентов бикалутамид 50 мг/день по сравнению с кастрацией продемонстрировал уменьшение времени до рецидива, прогрессии болезни и увеличение медианы выживания. Исследование продолжается. Использование нилутамида в варианте монотерапии было изучено в единственном исследовании, куда были включены 26 ранее нелеченных пациентов с метастатическим РПЖ; про-

демонстрированы частичный ответ в 38,5 %, медиана времени выживаемости без прогрессий девять месяцев и медиана выживаемости 23 месяца. Монотерапия ципротерона ацетатом (ЦПА) использовалась во многих исследованиях, включая протокол EORTC 30761, который сравнил ЦПА 250 мг/день с диэтилстибестролом (ДЭС) 3 мг/день. При этом не было продемонстрировано различий во времени до прогрессирования и показателей общей выживаемости как при отсутствии метастазов, так и у пациентов с обширным метастазированием. Однако клинические исследования, сравнивающие монотерапию ЦПА с кастрацией или максимальной андрогенной блокадой (МАБ), не соответствовали статистическим требованиям для современного анализа эквивалентности.

Максимальная (полная) андрогенная блокада

Целью максимальной андрогенной блокады (МАБ) является ингибирование всех циркулирующих андрогенов, включая адренокортикоиды. Этот метод комбинирует хирургическую орхиэктомию или применение агониста ГтРГ с использованием антиандрогена. В прошлом считалось, что МАБ обеспечивает преимущество в выживаемости пациентов. Однако большое рандомизированное исследование продемонстрировало отсутствие различий в выживаемости между МАБ в сравнении орхиэктомией у 1387 пациентов с метастатическим РПЖ и даже показало некоторые преимущества орхиэктомии в отношении качества жизни и фармакоэкономики. МАБ - общепринятый метод лечения пациентов с местнораспространенным и метастатическим раком предстательной железы. Однако в связи с увеличением числа побочных эффектов и очень скромным улучшением выживаемости применение такой терапевтической стратегии для всех без исключения пациентов остается необоснованным.

Хирургическая кастрация (орхиэктомия, энуклеация)

Согласно наблюдениям Huggins и Hodges (1941), развитие и прогрессирование РПЖ зависит от наличия андрогенов. Исходя из этого, в качестве стандартной терапии прогрессирующего РПЖ долгое время применяли орхиэктомию или лечение эстрогенами. Однако обе формы кастрации сопряжены с рядом проблем. Необратимость орхиэктомии ограничивает ее применение при прогрессирующем РПЖ. Тем не менее, хирургическая кастрация и до сегодняшнего дня в некоторых клиниках остается методом выбора в лечении распространенного рака простаты. Это вмешательство стало вновь популярным в связи с исследованиями, продемонстрировавшими кардиотоксические риски и не меньшие косметические побочные эффекты, наблюдаемые при использовании аналогов ЛГРГ. Быстрое достижение терапевтического эффекта, низкая стоимость лечения и простота операции подкупают многих урологов.

Терапия эстрогенами

Недавно вновь возрос интерес к использованию низких доз эстрогенов. Применение эстрогенов закономерно приводит к биохимической и клинической ремиссии, хотя иногда эстрогены могут быть причиной токсических эффектов. Эстрогены эффективны как в терапии первой линии, так и в терапии второй линии. Исследований, направленных на изучение качества жизни и психологических аспектов, связанными с терапией эстрогенами, практически не проводилось. Лечение высокими дозами эстрогенов связано с существенным повышением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, однако малые дозы демонстрируют апоптотический эффект в отношении клеток карциномы ПЖ в сочетании с приемлемыми побочными эффектами [4]. В последние годы эстрогены продолжают «вымываться» с фармацевтического рынка более дорогими препаратами и становятся труднодоступными, что уменьшает возможности эффектив-

ной терапии пациентов с явлениями гормонорезистентности. Это определяет необходимость поиска новых способов «нехирургической» кастрации. Безусловный интерес представляют работы, демонстрирующие синергизм химиотерапевтических препаратов и эстрогенов.

Заключение

В настоящее время РПЖ - самая распространенная форма рака и вторая ведущая причина смерти от рака у мужчин во многих развитых странах. Стандартное первичное лечение распространенного заболевания основано на уменьшении уровня циркулирующих андрогенов и ингибировании их воздействия на опухоль. У больных распространенным РПЖ аналоги ЛГРГ могут применяться в монотерапии или в сочетании с антиандрогенами. Использование препаратов первой линии лечения позволяет оценить гормоночувствительность опухоли. Положительная клиническая и биохимическая (снижение уровня ПСА) динамика после 3 месяцев лечения аналогами ЛГРГ подтверждает гормональную чувствительность опухоли. В первые 10-14 дней лечения препаратами группы аналогов ЛГРГ повышается секреция лютеинизирующего гормона, который стимулирует выделение тестостерона и может вызвать синдром «вспышки» заболевания. Для профилактики синдрома «вспышки» рекомендуется начинать лечение агонистами ЛГРГ на фоне приема антиандрогенов на протяжении первых 2 недель.

Андрогенная депривация имеет ограниченную эффективность и в конечном итоге закономерно приводит к развитию устойчивости к дальнейшим гормональным манипуляциям. С целью улучшения результатов проводятся исследования различных режимов терапии и комбинаций антиандрогенов с другими препаратами, включая цитостатики. Нельзя не учитывать, что гормональная терапия характеризуется высокой стоимостью и сопряжена с рядом нежелательных эффектов; определенное влияние на выбор метода лечения оказывают снижение либидо и/или потенции.

Литература

1. Anderson J., Abrahamsson P.A., Crawford D. et al. Management of advanced prostate cancer: can we improve on androgen deprivation therapy? // *BJU Int.* – 2008. – doi10.1111/J.1464-410X.07590x.
2. Bae D.C., Stein B.S. The diagnosis and treatment of osteoporosis in men on androgen deprivation therapy for advanced carcinoma of the prostate // *J. Urol.* – 2004. – Vol.172. – P.2137-2144.
3. Bublej G.J. Is the flare phenomenon clinically significant? // *Urology.* – 2001. – Vol.58. – N2. – P.5-9.
4. Byar D.R., Corle D.K. Hormone therapy for prostate cancer: results of the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group studies // *NCI Monogr*(7). – 1988. – P. 165-170.
5. Caubet J.R., Tosteson T.D., Dong E.W. et al. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: a meta-analysis of published randomized controlled trials using nonsteroidal antiandrogens // *Urology.* – 1997. – Vol.49. – №1. – P. 71-78.
6. Chang C., Saltzman A., Yeh S. et al. Androgen receptor: an overview // *Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr.* – 1995. – Vol. 5. – №2. – P.97-125.
7. Denis L.J. Maximal androgen blockade: facts and fallacies // *Endocr Relat Cancer.* – 1998. – Vol.5. – P. 353-356.
8. Dondi D., Limonta R., Moretti R.M. et al. Antiproliferative effects of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonists on human androgen-independent prostate cancer cell line DU 145: evidence for an autocrine-inhibitory LHRH loop // *Cancer Res.* – 1994. – Vol.54. – №15. – P. 4091-4095.
9. Fowler J.E., Planagan M., Gleason D.M. et al. Evaluation of an implant that delivers Leuprolide for 1 year for the palliative treatment of prostate cancer // *Urology.* – 2000. – Vol.55. – P. 639-642.

10. *Horwich A., Huddorf R.A., Godd S. et al.* A Pilot Study of intermittent androgen deprivation in advanced prostate cancer // *Br. J. Urol.* – 1998. – Vol. 81. – P. 96-99.
11. *Khan M.A., Partin A.W.* Management of patients with an increasing prostate-specific antigen after radical prostatectomy // *Curr. Urol. Rep.* – 2004. – Vol. 5. – P. 179-187.
12. *Kimura K., Markowski M., Bowen C., Gelmann E.R.* Androgen blocks apoptosis of hormone-dependent prostate cancer cells // *Cancer Res.* – 2001. – Vol. 61. – №14. – P. 5611-5618.
13. *Koppa M., Nagy A., Schally A.V. et al.* Targeted cytotoxic analog of luteinizing hormone-releasing hormone AN-207 inhibits the growth of PC-82 human prostate cancer in nude mice // *Prostate.* – 1999. – Vol. 38. – №2. – P. 151-158.
14. *Kurek R., Renneberg H., Lubben G. et al.* Intermittent complete androgen blockade in PSA relapse after radical prostatectomy and incidental prostate cancer // *Eur Urol.* – 1999. – Vol. 35. – Suppl. 1. – P. 27-31.
15. *Labrie F.* Intracrinology // *Mol Cell Endocrine.* – 1991. – Vol. 78. – № 3. – P. 113-118.
16. *Loblaw D.A., Mendelson D.S., Talcott J.A. et al.* American Society of Clinical Oncology recommendations for the initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer // *J Clin Oncol.* – 2004. – Vol. 22. – №14. – P. 2927-2941.
17. *McLeod D.G.* Hormonal therapy: historical perspective to future directions // *Urology.* – 2003. – Vol. 61. – P. 3-7.
18. *Moul J.W.* Contemporary hormonal management of advanced prostate cancer // *Oncology (Huntingt).* – 1998. – Vol. 12. – №4. – P. 499-505.
19. *Oefelein M.G.* Health related quality of life using serum testosterone as the trigger to re-dose long acting depot luteinizing hormone-releasing hormone agonists in patients with prostate cancer // *J Urol.* – 2003. – Vol. 169. – №1. – P. 251-255.
20. *Oefelein M.G., Cornum R.* Failure to achieve castrate levels of testosterone during luteinizing hormone-releasing hormone agonist therapy: the case for monitoring serum testosterone levels and a treatment decision algorithm // *J Urol.* – 2000. – Vol. 164. – P. 726.
21. *Perez-Marreno R., Chu F.M., Gleason D. et al.* A six-month, open-label study assessing a new formulation of leuprolide 7.5 mg for suppression of testosterone in patients with prostate cancer // *Clin Ther.* – 2002. – Vol. 24. – №11. – P. 1902-1914.
22. *Rizzo M., Mazzei T., Mini E. et al.* Leuprorelin acetate depot in advanced prostatic cancer: a phase II multicentre trial // *J Int Med Res.* – 1990. – Vol. 18. – Suppl. 1. – P. 114-125.
23. *Schroder F.H.* Endocrine treatment of prostate cancer - recent developments and the future. Part 1: maximal androgen blockade, early vs delayed endocrine treatment and side-effects // *BJU Int.* – 1999. – Vol. 83. – P. 161-170.
24. *Seidenfeld J., Samson D.J., Hasselblad V. et al.* Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis // *Ann Intern Med.* – 2004. – Vol. 132. – №7. – P. 566-577.
25. *Tunn U.W., Bargelloni U., Cosciani S. et al.* Comparison of LH-RH analogue 1-month depot and 3-month depot by their hormone levels and pharmacokinetic profile in patients with advanced prostate cancer // *Urol Int.* – 1998. – Vol. 60. – Suppl. 1. – P. 9-16.
26. *Tyrrell C.J., Altwein J.E., Klippel F. et al.* Comparison of an LHRH analogue (Goserelin acetate, 'Zoladex') with combined androgen blockade in advanced prostate cancer: final survival results of an international multicentre randomized trial. International Prostate Cancer Study Group // *Eur Urol.* – 2000. – Vol. 37. – №2. – P. 205-211.
27. *Wilke T.J., Utley D.J.* Total testosterone, free-androgen index, "calculated" free testosterone, and free testosterone by analog RIA compared in hirsute women and in otherwise-normal woman with altered binding of sex-hormone-binding globulin // *Clin. Chem.* – 1987. – Vol. 33. – P. 1372.