

**Литература**

- Greenlee R.T., Hill-Harmon M.B., Murray T., Thun M. Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin* 2001;51:15–36.
- Бухаркин Б.В. Современные методы лечения местнораспространенного и диссеминированного рака предстательной железы. Дис. ... докт. мед. наук. М., 1995.
- Клиническая онкоурология. Под ред. Б.П. Матвеева. М.: Вердана, 2003. с. 547–87.
- Fowler J.E., Bigler S.A., White P.C., Duncan W.L. Hormone therapy for locally advanced prostate cancer. *J Urol* 2002;168:546–9.
- Bruder J.M., Welch M.D. Prevalence of osteopenia and osteoporosis by central and peripheral bone mineral density in men with prostate cancer during androgen deprivation [abstract]. *J Bone Miner Res* 2002;17:411.
- Coates P.S., Wagner J., Ribich J., Trump D.L., Nelson J.B., Greenspan S.L. Acute androgen deprivation causes early rapid bone loss: a longitudinal study [abstract]. *J Bone Miner Res* 2002;17:155.
- Mittan D., Lee S., Miller E. et al. Bone loss following hypogonadism in men with prostate cancer treated with GnRH analogs. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3656–61.
- Preston D.M., Torrens J.I., Harding P. et al. Androgen deprivation in men with prostate cancer is associated with an increased rate of bone loss. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2002;5:304–10.
- Hatano T., Oishi Y., Furuta A. et al. Incidence of bone fracture in patients receiving luteinizing hormone-releasing hormone agonists for prostate cancer. *BJU Int* 2000;86:449–52.
- Modi S., Wood L., Siminoski K. et al. A comparison of prevalence of osteoporosis and vertebral fractures in men with prostate cancer on various androgen deprivation therapies: preliminary report [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20(Suppl B):167.
- Melton L.J., Alothman K.I., Khosla S. et al. Fracture risk following bilateral orchiectomy. *J Urol* 2003;169:1747–50.
- Oefelein M., Ricchiutti V., Conrad W. et al. Skeletal fracture associated with androgen suppression induced osteoporosis: the clinical incidence and risk factors for patients with prostate cancer. *J Urol* 2001;166:1724–8.
- Sundkvist G.M., Algren L., Lilja B., Mattson S. Quantitative bone scintigraphy in prostatic carcinoma — long-term response to treatment. *Nuklearmedizin* 1993;32(5):231–5.
- Koizumi M. Bone scintigraphy in oncology. Tokyo: Mediculture, 2000.
- Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Насонова В.А. Проблемы остеопороза в ревматологии. М., 1997.
- Chambers A.F., Groom A.C., MacDonald I.C. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nat Rev Cancer* 2002;2(8):563–72.
- Bettica P., Moro L. Biochemical markers of bone metabolism in the assessment osteoporosis. *JIFCC* 1995;7(1):16–22.
- Withold W., Degenhardt S., Castelli D. et al. Monitoring of osteoblast activity with an immunoradiometric assay for determination of bone alkaline phosphatase mass concentration in patients receiving renal transplantats. *Clinica Chimica Acta* 1994;225:137–46.

## Гормональная терапия препаратом лейпрорелин (Люкрин-депо®) у больных раком предстательной железы

И.Г. Русаков, Б.Я. Алексеев, К.М. Нюшко

*МНИОИ им. П.А. Герцена*

### HORMONAL THERAPY WITH LEUPRORELIN (LUCRIN-DEPOT®) IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER

I.G. Rusakov, B.Ya. Alekseyev, K.M. Nyushko  
*P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology*

*Leuprorelin acetate (Lucrin-depot) is an efficacious and safe luteinizing hormone-releasing hormone analogue, the efficiency of which has been proven in a number of large clinical studies. The agent exhibits a sustained release, is easy-to-use and well-tolerated, and causes minimal side effects. Lucrin-depot may be recommended for use as alone and in combination with other hormonal agents in patients with prostate cancer if androgenic deprivation is indicated.*

**Key words:** prostate cancer, luteinizing hormone-releasing hormone agonists, Lucrin-depot

Рак предстательной железы (РПЖ) является актуальной проблемой современной онкологии, а также одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний у мужчин. Ежегодно в мире регистрируют более 550 000 новых случаев РПЖ. Именно с этим связан тот факт, что диагностике и лечению данной патологии в последнее время уделяется все больше внимания как за рубежом,

так и в Российской Федерации. Наиболее высокие показатели заболеваемости РПЖ отмечены в США, Канаде и ряде стран Европы, где он выходит на 1-е место в структуре онкологической патологии. Так, по данным Национального института рака (National Cancer Institute) США в период с 1986 по 1992 г. показатель заболеваемости РПЖ для белых американцев вырос на 108%, для чернокожих — на 102% [1].

В России в 2007 г. зарегистрировано 20 223 новых случая РПЖ, стандартизованный показатель заболеваемости составил 23,85 на 100 тыс. мужского населения, среднегодовой прирост — 7,29%. Несмотря на улучшение методов диагностики РПЖ и внедрение в ряде клиник мониторинга простатспецифического антигена (ПСА), заболеваемость запущенными формами РПЖ в России остается высокой. По данным на 2007 г. РПЖ IV стадии, при котором уже невозможно проведение радикального лечения, верифицирован у 19,8% больных. III стадия РПЖ диагностирована у 37,6% пациентов, I—II — у 40,3%. У 2,3% больных стадия заболевания не установлена [2].

Лечебная тактика у пациентов с РПЖ определяется стадией онкологического процесса. Наиболее распространенными методами лечения больных локализованным РПЖ (стадия T1—T2N0M0) являются радикальная простатэктомия (РПЭ) и лучевая терапия (ЛТ), которые обеспечивают сопоставимые результаты выживаемости пациентов. Основная проблема лечения местно-распространенного и лимфогенно-диссеминированного РПЖ (стадии T3a—T3bN0—N1M0) — увеличение вероятности развития локо-регионарного рецидива или генерализации процесса. Целесообразность хирургического лечения местно-распространенных форм РПЖ остается спорной, так как при этом резко повышается вероятность нерадикального вмешательства и, как следствие, снижаются общая и безрецидивная выживаемость (БРВ) больных. У 5—26% больных локализованным РПЖ после РПЭ определяется метастатическое поражение тазовых лимфатических узлов (ЛУ) при плановом морфологическом исследовании. Пятилетняя БРВ данного контингента больных не превышает 25—30% [3—5]. Лимфогенно-диссеминированный РПЖ (N+) сопряжен с высоким риском дальнейшей генерализации процесса после проведенного лечения и требует применения системных подходов к терапии. Низкие показатели БРВ у больных местно-распространенным и лимфогенно-диссеминированным РПЖ при изолированном применении РПЭ или ЛТ нередко требуют назначения адъювантной гормональной терапии (ГТ), в настоящее время являющийся основным методом лечения метастатического РПЖ. Впервые зависимость клеток опухоли предстательной железы от уровня тестостерона в сыворотке крови показал в своем исследовании С. Huggins и соавт. [6]. В своих работах они доказали, что рост и развитие как нормальных, так и злокачественных клеток предстательной железы зависят от концентрации тестостерона сыворотки, а также продемонстрировали эффективность гормонального воздействия у больных РПЖ.

Билатеральная орхиэктомия до недавнего времени являлась «золотым» стандартом ГТ у больных РПЖ. Операция способствует снижению уровня общего эндогенного тестостерона, синтезируемого клетками Лейдига, на 80—95% и является эффективным и недорогим методом гормональной депривации. Тем не менее хирургическая кастрация имеет ряд серьезных недостатков, среди которых основные — необратимый характер гормонального воздействия, а также невозможность проведения интермиттирующей ГТ. Как известно, до 20% впервые диагностированных опухолей предстательной железы являются первично гормонорезистентными [7]. Выполнение хирургической кастрации у больных данной группы неоправданно. Кроме того, удаление яичек для большинства пациентов является серьезной психологической травмой.

Открытие А. Schally и соавт. в 1971 г. антигонадного действия агонистов лютеинизирующего гонадотропин-рилизинг-гормона (ЛГРГ), а также синтез их искусственных аналогов привели к появлению новых возможностей для достижения медикаментозной кастрации у больных РПЖ. Основным показанием к назначению ЛГРГ-агонистов является наличие генерализованного РПЖ, однако в многочисленных работах продемонстрирована возможность применения ЛГРГ-агонистов и при терапии местно-распространенного процесса в комбинации с лучевым или хирургическим лечением [8—12]. Применение аналогов ЛГРГ служит альтернативой хирургической кастрации, а также имеет ряд преимуществ, таких как обратимый характер гормонального воздействия и возможность проведения интермиттирующей ГТ, что позволяет существенно снизить выраженность побочных эффектов терапии [13].

Нативный ЛГРГ по химической структуре представляет собой декапептид, состоящий из 10 аминокислотных оснований. В организме человека синтез ЛГРГ осуществляется в гипоталамусе в очень незначительных количествах. В ответ на ЛГРГ в гипофизе вырабатывается лютеинизирующий (ЛГ) и фолликулостимулирующий (ФСГ) гормоны, которые затем выделяются в кровь. При стимуляции ЛГ клеток Лейдига, локализуемых в яичках, синтезируется эндогенный тестостерон. Синтетические ЛГРГ по механизму действия напоминают природный ЛГРГ и поэтому называются агонистами или аналогами ЛГРГ. Синтетические аналоги ЛГРГ схожи по химической структуре с естественным гормоном, однако искусственное замещение нескольких аминокислотных остатков в молекуле протеина позволило в несколько десятков раз увеличить активность синтетических ЛГРГ-агонистов. В нормальных условиях синтез гипоталамусом ЛГРГ осуществляется цик-

лически. Постоянное воздействие на гипофиз синтетических аналогов ЛГРГ по принципу отрицательной обратной связи приводит к гипорегуляции и снижению экспрессии рецепторов ЛГРГ, что сопровождается уменьшением синтеза ЛГ и ФСГ, а впоследствии и тестостерона. При этом следует учитывать, что эффект от применения аналогов ЛГРГ развивается не сразу. В течение первых 2 нед с момента выполнения инъекции аналогов ЛГРГ происходит гиперпродукция тестостерона под воздействием больших количеств ЛГ, синтезируемого гипофизом в ответ на стимуляцию препаратом (эффект вспышки). Затем развивается феномен гипорегуляции, и через 2—3 нед с момента осуществления инъекции концентрация эндогенного тестостерона снижается до кастрационных значений [14].

Один из наиболее изученных ЛГРГ-агонистов — лейпрорелина ацетат (Люкрин депо®). Лейпрорелин является синтетическим аналогом естественного ЛГРГ, однако обладает большим периодом полураспада в организме за счет повышенной устойчивости к разрушению естественными пептидазами. В отличие от природного ЛГРГ в молекуле лейпрорелина существует ряд модификаций, таких как замена аминокислотного основания на глицин и присоединение к нему этиламидной группы в 6-й позиции, а также отсутствие аминокислоты глицин в 10-й позиции. По своим свойствам лейпрорелин в 80 раз более эффективен, чем нативный ЛГРГ [15]. Изначально в клинической практике использовали ежедневные инъекции препарата в дозе 1 мг, однако впоследствии разработали депо-формы с пролонгированным действием. Впервые препарат депо лейпрорелина появился на рынке в 1989 г. Впоследствии были синтезированы и изучены и другие депо-формы препарата. Развитие технологии полимерных резорбирующихся в организме микросфер позволило увеличить интервал времени между инъекциями препарата посредством пролонгирования деградации микросфер [16]. Ряд клинических исследований показал, что применение лейпрорелина в составе биодеградирующих микросфер приводит к адекватному высвобождению препарата в дозе, необходимой для поддержания тестостерона на кастрационном уровне. Кроме того, ежедневное равномерное высвобождение препарата из депо-формы позволило сократить его месячную дозу более чем в 8 раз по сравнению с ежедневными инъекциями. Депо-форма более удобна для пациентов, поскольку отсутствует необходимость в выполнении ежедневных инъекций [17].

Лейпрорелин (Люкрин-депо®) хорошо зарекомендовал себя как средство гормонального воздействия при лечении больных метастатическим и метастазо-распространенным РПЖ. Люкрин депо® про-

изводится во флаконах в виде порошка для приготовления суспензии для внутримышечного или подкожного введения. В одном флаконе содержится 3,75 мг лейпрорелина ацетата. Люкрин депо® является пролонгированной депо-формой лейпрорелина и вводится 1 раз в 28 дней.

В ряде работ подтверждена эффективность применения депо-форм препарата лейпрорелин при проведении ГТ у больных РПЖ. Так, в исследовании E.D. Crawford и соавт. [18] оценена эффективность 6-месячного депо лейпрорелина. Исследование показало, что среднее время, необходимое для достижения кастрационного уровня тестостерона (<50 нг/дл) составило 21 день. Через 12 мес после первой инъекции препарата у 99% пациентов концентрация тестостерона сыворотки не превышала 50 нг/дл. У 88% больных удалось достичь кастрационного уровня тестостерона <20 нг/дл. Средний уровень ПСА снизился с  $39,8 \pm 21,5$  до  $1,2 \pm 0,3$  нг/мл через 12 мес после начала ГТ. В работе U.W. Tunn и K. Wiedey [19] продемонстрированы эффективность и безопасность 3-месячного депо лейпрорелина в дозе 11,25 мг и 6-месячного депо в дозе 30 мг. Исследование показало, что обе формы препарата обладают одинаковыми эффективностью, профилем безопасности и выраженностью побочных эффектов, среди которых основными явились приливы. При оценке результатов терапии через 12 мес в обеих группах больных частота прогрессирования заболевания не превышала 10%. Концентрации тестостерона и ПСА существенно не отличались в группах после проведения ГТ.

R. Berges и U. Bello [20] оценили эффективность лейпрорелина депо в дозе 7,5 и 22,5 мг. Результаты исследования показали, что при использовании данных препаратов у больных РПЖ кастрационный уровень тестостерона  $\leq 50$  нг/дл отмечен у 100% пациентов. Содержание тестостерона, соответствующее таковому при выполнении хирургической кастрации, т.е.  $\leq 20$  нг/дл, наблюдалось у 98% больных. При этом обе формы препарата продемонстрировали минимальное число скачков тестостерона  $> 50$  нг/дл в процессе проведения ГТ, а также обладали сходными показателями выраженности побочных эффектов. Так, наиболее частыми побочными эффектами после назначения препаратов были приливы, которые отмечаются при терапии и другими аналогами ЛГРГ; при этом у 98% больных данный побочный эффект соответствовал легкой или средней степени выраженности.

В последнее время все больше внимания уделяется методике проведения интермиттирующей ГТ у больных РПЖ. Интерес к данному режиму основан на стремлении снизить выраженность побочных эффектов и стоимость проводимой ГТ, а также, воз-

можно, удлинить время до развития гормонорезистентности. В основе метода интермиттирующей (прерывистой) ГТ лежит временное прекращение назначения гормональных препаратов до очередного повышения уровня ПСА. Обычно перерыв в лечении проводят после индукционного курса продолжительностью не менее 6 мес. Затем ГТ временно приостанавливают и оценивают динамику ПСА. При повышении уровня ПСА до определенных значений терапию снова возобновляют. К сожалению, до сих пор нет четких рекомендаций в отношении длительности индукционной фазы, а также дискриминационного уровня ПСА, при котором следует возобновлять терапию. Обоснованность концепции интермиттирующей терапии, а также ее эффективность при применении лейпрорелина продемонстрирована в ряде крупных исследований. Так, в работе U.W. Tunn и соавт. [21] 168 больных РПЖ с биохимическим рецидивом после РПЭ рандомизированы на группу интермиттирующей и постоянной ГТ. Для профилактики приливов больным назначали ципротеронацетат. Исследование показало, что выраженность побочных эффектов терапии была достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) в группе больных, получавших интермиттирующую ГТ. Время до прогрессирования заболевания и частота ответов на терапию в обеих группах существенно не отличались.

Проведен ряд работ по оценке эффективности применения леупролида в качестве неoadъювантной терапии у больных клинически локализованным РПЖ, которым планировалось выполнение РПЭ. М.Е. Gleave и соавт. [22] провели рандомизированное исследование, включившее 547 больных клинически локализованным РПЖ. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: в 1-й проводили неoadъювантную ГТ леупролидом в дозе 7,5 мг в комбинации с флутамидом — 250 мг 3 раза в сутки на протяжении 3 мес до операции; больным 2-й группы назначали ГТ по такой же схеме на протяжении 8 мес до операции. РПЭ выполнена 500 пациентам. По результатам проведенного анализа уровень ПСА до операции составил  $< 0,1$  нг/мл у 43,3% больных 1-й группы и у 75,1% — 2-й ( $p < 0,0001$ ). Средний уровень ПСА был равен 0,12 нг/мл через 3 мес после ГТ и 0,052 нг/мл — во 2-й группе больных. Средний объем предстательной железы по данным трансректального ультразвукового исследования до начала ГТ составил  $40,6 \text{ см}^3$ , через 3 мес после проведения ГТ —  $25,4 \text{ см}^3$  ( $p = 0,0001$ ) и через 8 мес после начала ГТ ( $p = 0,03$ ) —  $22,2 \text{ см}^3$ . Положительный край резекции при плановом морфологическом исследовании верифицирован у 12% больных, получавших ГТ на протяжении 8 мес, и у 23% пациентов, которым неoadъювантную ГТ проводили в течение 3 мес ( $p = 0,01$ ). Частота развития интраоперационных ос-

ложнений существенно не отличалась в обеих группах ( $p > 0,05$ ). Тем не менее приливы достоверно чаще отмечены в группе больных, получавших ГТ на протяжении 8 мес до операции — 87%, чем в группе пациентов с неoadъювантной ГТ на протяжении 3 мес — 72% ( $p < 0,0001$ ). В другом исследовании, проведенном M.S. Soloway и соавт. [23] и включившем 282 больных клинически локализованным РПЖ, неoadъювантную терапию с использованием леупролида в комбинации с флутамидом на протяжении 3 мес до операции получали 138 больных. Только РПЭ выполнена 144 пациентам. За период наблюдения 5 лет БРВ составила 64,8% в группе неoadъювантной терапии и 67,6% — в группе больных, которым выполнена только РПЭ ( $p = 0,663$ ). Другие многочисленные исследования также не подтвердили преимуществ неoadъювантной ГТ в увеличении показателей БРВ у больных РПЖ. По этой причине проведение неoadъювантной ГТ не показано у больных клинически локализованным РПЖ, которым планируется выполнение РПЭ.

Проведен ряд исследований, направленных на сравнение леупролида и других ЛГРГ-агонистов. В большинстве работ продемонстрированы одинаковая эффективность аналогов ЛГРГ при снижении концентрации тестостерона сыворотки, уровня ПСА, а также схожие показатели ответа на лечение. Так, в работе B.S. Montgomery и соавт. [24] показана равная эффективность гозерелина и лейпрорелина, а также отсутствие достоверных различий выраженности побочных эффектов терапии и местной реакции на введение препаратов. В другой работе, включившей 284 больных генерализованным РПЖ, проведена сравнительная оценка эффективности лейпрорелина и трипторелина [25]. Авторы также не выявили достоверных различий между группами по частоте ответа на терапию, концентрации тестостерона и ПСА сыворотки, а также качеству жизни больных.

В отделении онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена проведено исследование по оценке эффективности Люкрина депо® у больных РПЖ. В исследование включено 10 больных, средний возраст которых составил  $67,2 \pm 2,8$  года. У 6 (60%) пациентов обнаружен биохимический рецидив, развившийся после РПЭ. Средний уровень ПСА в данной группе до начала ГТ составил  $2,8 \pm 2,4$  ( $0,8—5,2$ ) нг/мл, средняя концентрация тестостерона сыворотки —  $416,9 \pm 95,6$  ( $224—565$ ) нг/дл. У 4 (40%) больных диагностирован лимфогенно-диссеминированный (N+) или генерализованный (M+) РПЖ. Средний уровень ПСА до ГТ Люкрином депо® в данной группе составил  $75,3 \pm 67,2$  ( $19,4—488$ ) нг/мл, средняя концентрация тестостерона —  $463 \pm 99,1$  ( $315—601$ ) нг/дл. ГТ Люкрином депо® в дозе 3,75 мг прово-



дили с интервалом 1 раз в 28 дней на протяжении 3 мес, после чего оценивали эффективность гормонального воздействия. Контроль уровня ПСА и тестостерона осуществляли до начала ГТ, через 1 и 3 мес и после инъекции Люкрин депо®. Кастрационный уровень тестостерона (< 50 нг/мл) отмечен у всех больных спустя 1 мес после начала ГТ Люкрином депо®. Ответ на лечение в виде снижения уровня ПСА также зафиксирован у всех пациентов через 1 мес после первой инъекции препарата. Через 3 мес с момента начала ГТ средняя концентрация тестостерона сыворотки составила 14,1±5,9 (12—21) нг/дл в группе больных с биохимическим рецидивом, развившимся после РПЭ, и 16,0±7,1 (11—28) нг/дл у пациентов с лимфогенно-диссеминированным и генерализованным РПЖ. Средний уровень ПСА через 3 мес после первой инъекции Люкрин депо®

составил 0,1±0,07 (0,0—0,2) и 3,7±2,9 (0,9—5,7) нг/мл в группах соответственно. Через 3 мес после начала лечения жалобы на приливы предьявляли 7 пациентов, все случаи были легкой степени выраженности и не требовали назначения дополнительной терапии.

Таким образом, лейпрорелина ацетат (Люкрин депо®) — результативный и безопасный аналог ЛПРГ, эффективность которого доказана в ряде крупных клинических исследований. Люкрин депо® является препаратом пролонгированного действия, удобен в использовании, оказывает минимальное побочное действие и хорошо переносится больными. Люкрин депо® может быть рекомендован для применения в качестве самостоятельной терапии или в комбинации с другими гормональными препаратами у больных РПЖ при наличии показаний к проведению андрогенной депривации.

### Литература

- Ries L.A.G., Kosary C.L., Hankey B.F. et al. SEER Cancer Statistics Review 1973—1995. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 1998.
- Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2007 году. М., 2009.
- Матвеев В.Б. Клиническая онкоурология. М., 2003. с. 525—70.
- Heidenreich A., Varga Z., Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol* 2003; 169(3):1090.
- Partin A.W., Kattan M.W., Subong E.N. et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 1997;277(18):1445—51.
- Huggins C., Hoges C.V. Studies on prostate cancer. The effect of castration. *Cancer Res* 1941;385—402.
- Daneshgari F., Crawford E.D. Endocrine therapy of advanced prostate cancer. *Cancer* 1993;71:1089—97.
- 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 III randomized trial. *Lancet* 2002;360(9327):103—8.
- Lawton C.A., Winter K., Murray K. et al. Updated results of the phase III Radiation Therapy Oncology Group (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(4):937—46.
- Pilepich M.V., Winter K., John M.J. et al. 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;50(5):1243—52.
- Pilepich M.V., Winter K., Lawton C.A. et al. 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;61(5):1285—90.
- Messing E.M., Manola J., Yao J. et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006;7(6):472—9.
- Seruga B., Tannock I.F. Intermittent androgen blockade should be regarded as standard therapy in prostate cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2008;5(10):574—6.
- Labrie F., Belanger A., Dupont A. et al. Science behind total androgen blockade: from gene to combination therapy. *Clin Invest Med* 1993;16(6):475—92.
- Chrisp P., Sorkin E.M. Leuprorelin: a review of its pharmacology and therapeutic use in prostatic disorders. *Drugs Aging* 1991;1:487—509.
- Sharifi R., Ratanwong C., Jung A., et al. Therapeutic effects of leuprorelin microspheres in prostate cancer. *Adv Drug Deliv Rev* 1997;28:121—36.
- Togushi H. Formulation study of leuprorelin acetate to improve clinical performance. *Clin Ther* 1992;14:121—30.
- Crawford E.D., Sartor O., Chu F. et al. A 12-month clinical study of LA-2585 (45.0 mg): a new 6-month subcutaneous delivery system for leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. *J Urol* 2006;175:533—6.
- Tunn U.W., Wiedey K. Safety and clinical efficacy of a new 6-month depot formulation of leuprorelin acetate in patients with prostate cancer in Europe. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2009;12(1): 83—7.
- Berges R., Bello U. Effect of a new leuprorelin formulation on testosterone levels in patients with advanced prostate cancer. *Curr Med Res Opin* 2006;22(4):649—55.
- Tunn U.W., Kurek R., Renneberg H. et al. Intermittent complete androgen blockade in PSA relapse after radical prostatectomy and incidental prostate cancer. *Eur Urol* 1999;35(Suppl 1):27—31.
- Gleave M.E., Goldenberg S.L., Chin J.L. et al. Randomized comparative study of 3 versus 8-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: biochemical and pathological effects. *J Urol* 2001;166(2):500—6.
- Soloway M.S., Pareek K., Sharifi R. et al. Neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy in cT2bNxM0 prostate cancer: 5-year results. *J Urol* 2002;167(1):112—6.
- Montgomery B.S., Borwell J.P., Higgins D.M. Does needle size matters? Patient experience with luteinizing hormone releasing hormone analogue. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2005;8: 66—8.
- Heyns C.F., Simonin M.P., Grosurin P. et al. Comparative efficacy of triptorelin pamoate and leuprolide acetate in men with advanced prostate cancer. *BJU Int* 2003;92(3):226—31.