

# Интермиттирующая гормональная терапия у больных раком предстательной железы

Б.Я. Алексеев, К.М. Нюшко

МНИОИ им. П.А. Герцена

## INTERMITTENT HORMONE THERAPY IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER

*B. Ya. Alekseyev, K.M. Nyushko*

*P.A. Herzen Moscow Oncological Research Institute*

*Intermittent hormone therapy (IHT) is an effective and safe hormonal method in patients with prostate cancer (PC), which is as efficacious as continuous hormone therapy. IHT substantially improves quality of life at a therapy-free interval and reduces the cost of the performed therapy. IHT may be recommended for the treatment of patients with PC in different clinical situations, including those with distant metastases.*

**Key words:** prostate cancer, treatment policy, intermittent hormone therapy

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. В России в 2007 г. зарегистрировано 20 223 новых случая РПЖ, стандартизованный показатель заболеваемости в 2007 г. составил 23,85 на 100 000 мужского населения, среднегодовой прирост — 7,29 %. Несмотря на улучшение методов диагностики РПЖ и внедрение в ряде клиник мониторинга уровня простатспецифического антигена (ПСА), заболеваемость запущенными формами РПЖ в России остается высокой. В 2007 г. IV стадия РПЖ, при которой уже невозможно проведение радикального лечения, выявлена у 19,8% больных, III — у 37,6 % [1].

Лечебная тактика у пациентов с РПЖ определяется стадией онкологического процесса. Основными методами лечения больных локализованным РПЖ (стадия T1—T2N0M0) являются радикальная простатэктомия (РПЭ) и лучевая терапия (ЛТ), которые обеспечивают сопоставимые результаты выживаемости пациентов. Существенной проблемой местных вариантов лечения местно-распространенного и лимфогенно-диссеминированного РПЖ (стадии T3a—T3bN0—N1M0) является высокий риск развития как локорегионарного рецидива, так и генерализации процесса. Для улучшения результатов лечения РПЖ с экстракапсулярным распространением опухоли или лимфогенными метастазами широко используют

проведение адъювантной гормональной терапии (ГТ). При развитии биохимического прогрессирования после радикального местного лечения в большинстве случаев также проводится эндокринная терапия. У больных метастатическим РПЖ ГТ является основным и наиболее эффективным методом лечения.

Впервые зависимость клеток опухоли предстательной железы от уровня тестостерона в сыворотке крови показали в своем исследовании С. Huggins и соавт. еще в 1941 г. [2]. В своих работах С. Huggins и соавт. 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. Основными методами ГТ являются билатеральная орхиэктомия, монотерапия аналогами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ), монотерапия антиандрогенами, комбинация аналогов ЛГРГ и антиандрогенов — максимальная (комбинированная) андрогенная блокада (МАБ) и терапия эстрогенами. Эстрогенотерапия в настоящее время практически не применяется в качестве терапии 1-й линии из-за выраженной кардиоваскулярной и печеночной токсичности эстрогенов [3]. Наиболее распространенной в клинической практике на данном этапе является методика андроген-депривационной (кастрационной) ГТ, которая может быть реализована путем хирургической или медикаментозной (аналоги ЛГРГ) кастрации.

До недавнего времени ГТ в непрерывном режиме, т.е. постоянная ГТ (ПГТ), являлась общепризнанной у больных РПЖ. Тем не менее в последние 2 десятилетия появился новый подход к эн-

докринной терапии РПЖ, который активно изучался в экспериментальных и клинических исследованиях и связан с проведением прерывистой (интермиттирующей) ГТ (ИГТ) у больных РПЖ. Интерес к проведению ИГТ возник вследствие стремления клиницистов улучшить качество жизни больных РПЖ, которым показано проведение ГТ, а также благодаря теоретическим и экспериментальным предпосылкам, указывающим на возможности увеличения продолжительности времени до развития гормонорефрактерного РПЖ (ГРРПЖ). Как известно, продолжительная ГТ не приводит к полной элиминации опухолевых клеток у больных РПЖ, и по истечении определенного периода времени (в среднем через 24—36 мес) опухолевые клетки теряют чувствительность к проводимой ГТ, что обуславливает прогрессирование заболевания и развитие так называемого андрогеннезависимого или ГРРПЖ. Экспериментальные исследования показывают, что развитие андрогеннезависимого РПЖ может начаться сразу после назначения ГТ и совпасть с остановкой андрогениндуцированной дифференциации стволовых клеток [4]. Таким образом, теоретическое обоснование ИГТ основано на возможном продлении андрогенной чувствительности клеток РПЖ посредством чередования фаз назначения ГТ и перерывов между ними, в период которых сохраняющийся пул андрогензависимых опухолевых клеток предотвращает неудержимую пролиферацию андрогеннезависимых клеток, что способствует удлинению фазы андроген-зависимого РПЖ.

Первые экспериментальные исследования по изучению эффекта ИГТ на опухоли предстательной железы проведены в University of British Columbia в Ванкувере [5, 6]. Для оценки влияния прерывистой андрогенной депривации на развитие гормонорефрактерности гормонально-зависимые опухоли Shionogi и LNCaP перевивали последовательно кастрированным и некастрированным мышам. В первой серии экспериментов до развития нечувствительности опухоли к андрогенам удалось провести 4 цикла трансплантации опухоли. В последующих работах оказалось возможным проведение 5-го и 6-го циклов ИГТ (осуществляемых путем инъекций тестостерона кастрированным мышам) до регистрации рефрактерности. Средний период до развития гормонорезистентности составил 26 дней при проведении ПГТ и 75 дней — при ИГТ. Уровень ПСА увеличился выше предкастрационных значений у всех мышей, которым проводили ПГТ, через 28 дней, а у 75% животных в группе ИГТ он оставался ниже начального через 60 дней после кастрации. Таким образом, данное исследование показало увеличение периода до развития

андроген-нечувствительной стадии опухолевого процесса при проведении прерывистой гормональной депривации.

Сохранение удовлетворительного качества жизни больных распространенным РПЖ является наряду с увеличением выживаемости актуальной задачей лечения, в том числе в связи с тем что самостоятельная ГТ — паллиативный метод лечения, не приводящий к излечению больных, но обладающий рядом побочных эффектов. Сегодня хорошо известно, что длительная кастрационная ПГТ приводит к стойкому снижению сексуальной функции (либидо и эректильная функция), приливам, остеопорозу, увеличению риска развития метаболического синдрома, сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Восстановление уровня тестостерона в период отмены андроген-депривационной терапии приводит к регрессии симптоматики и, возможно, снижает риск развития долгосрочной токсичности, что способствует улучшению качества жизни при проведении ИГТ по сравнению с ПГТ. Естественно, проведение ИГТ возможно только в режиме терапии аналогами ЛГРГ, но не хирургической кастрации, что является сегодня основным недостатком билатеральной орхиэктомии.

Впервые в клинической практике метод ИГТ апробировали I. N. Klotz и соавт., применившие циклическое назначение диэтилстильбэстрола (ДЭС) у 19 больных [7]. При этом средняя продолжительность начального курса составила 30 мес, а средняя длительность перерыва в лечении — 8 мес. У 90% больных в течение 3 мес после отмены лечения восстановилась потенция, потеря которой была связана с проводимым лечением. Отмечено также значительное снижение числа случаев кардиоваскулярных осложнений. В другом исследовании была проведена ИГТ по схеме МАБ: длительность инициального курса составила 6 мес, а длительность перерыва — от 2 до 11 мес. Лечение возобновлялось при повышении уровня ПСА > 20 нг/мл. S. L. Goldenberg и соавт. [8] проводили прерывистое лечение 47 больным с различными стадиями опухолевого процесса. Длительность 4 проведенных курсов лечения составила 21, 19, 18 и 13 мес, средняя продолжительность ремиссии — 108 нед, а средняя выживаемость — 166 нед. Авторы также отмечают значительное улучшение качества жизни больных за счет восстановления потенции и общего хорошего самочувствия в процессе перерыва в гормональном лечении.

Несколько исследований II фазы также продемонстрировали состоятельность концепции ИГТ у больных метастатическим РПЖ и у пациентов с наличием биохимического рецидива. Эффектив-

ность терапии проявлялась регрессией симптомов заболевания, так же как и при проведении ГТ в режиме МАБ. Некоторые исследования еще продолжаются, и отдаленные результаты по выживаемости и качеству жизни остаются неполными [9].

В крупном нерандомизированном исследовании [10], включившем 566 больных (218 пациентов с биохимическим рецидивом после РПЭ или дистанционной ЛТ — ДЛТ и 348 — с наличием отдаленных метастазов), оценивали эффективность и побочные эффекты ИГТ. В группе ИГТ лечение прерывали при уровне ПСА < 4 нг/мл и возобновляли при показателе ПСА > 20 нг/мл или при появлении клинических симптомов. Медиана уровня ПСА до начала терапии составила 17 (0,4—433) нг/мл. В течение 81 мес (средний период наблюдения) развитие ГРРПЖ отмечено у 182 (32%) больных. Медиана опухолево-специфической выживаемости составила 12 лет. Содержание ПСА на момент начала терапии являлось важным фактором, ассоциированным с выживаемостью больных.

Эффективность ИГТ у больных неметастатическим РПЖ оценена в исследовании К.Ж. Orfermann и соавт. [11]. В исследование включено 103 больных, получавших ИГТ при выявлении биохимического рецидива после РПЭ или ДЛТ. Медиана уровня ПСА на момент начала терапии составила 8 нг/мл, медиана периода наблюдения — 45,5 мес. Ответ на терапию в виде снижения уровня ПСА зафиксирован у 94 (85,5%) больных. Медиана времени до развития ГРРПЖ составила 48 (9,4—93,4) мес.

В исследовании М. Pether и соавт. [12] вошли 102 больных рецидивным РПЖ, которым ИГТ проводили на протяжении среднего периода наблюдения 219 нед. Прогрессирование заболевания установлено у 28% больных, среднее время до развития ГРРПЖ — 194 нед. Опухолово-специфическая смертность составила 18% за период наблюдения 258 нед. Авторы пришли к выводу, что ИГТ является эффективным и безопасным методом терапии у больных РПЖ с возможностью снижения стоимости проводимого лечения и улучшения качества жизни больных.

В другом исследовании ИГТ проводили 75 больным при достижении уровня ПСА < 4 нг/мл после индукционной фазы на протяжении 9 мес или при снижении содержания ПСА более чем на 90% от исходного [13]. При повышении уровня ПСА > 20 нг/мл в период отмены терапии ГТ вновь возобновляли и проводили на протяжении 9 мес, затем цикл повторяли. По результатам исследования, 86% больных живы при среднем периоде наблюдения 134 мес. Медиана выживаемости от момента начала терапии составила 95 мес, 5-летняя выживаемость —

100 и 70% для больных местно-распространенным и метастатическим РПЖ.

Результаты исследований III фазы не определили существенных различий показателей эффективности ГТ в режиме МАБ и ИГТ у больных распространенным и рецидивным РПЖ после РПЭ [13—15].

В исследование Юго-Западной онкологической группы (SWOG 9346) включены 1134 больных РПЖ со стадией D2, которых рандомизировали в группы ПГТ и ИГТ после 6-месячного индукционного курса и снижения уровня ПСА < 4 нг/мл. По данным предварительного анализа, существенных различий показателей выживаемости между группами не выявлено [14]. Степень снижения уровня ПСА (<0,2, <4 и >4 нг/мл) являлась важным прогностическим фактором выживаемости больных (медианы выживаемости 13, 44 и 75 мес соответственно).

В другое проспективное рандомизированное многоцентровое исследование вошли 68 больных с медианой периода наблюдения 31 мес [15]. Пациентов рандомизировали на группы ИГТ и ПГТ, терапию проводили в режиме МАБ гозерелином (золадекс) и флутамидом. Медиана периода наблюдения 30,8 мес. В группе больных, получавших ИГТ с использованием золадекса и флутамида, медиана продолжительности курса терапии составила 9,5 мес, а время без проведения ГТ — 59,5% от всего периода лечения. Средняя частота прогрессирования заболевания в течение 3 лет была достоверно ( $p=0,0052$ ) ниже в группе ИГТ (7%), чем в группе ПГТ (38,9%). Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что ИГТ, по крайней мере, равноценна ПГТ при оценке времени до развития ГРРПЖ.

Финское многоцентровое исследование [16], включившее 856 пациентов с местно-распространенным и метастатическим РПЖ, в котором для оценки гормональной чувствительности всем больным проведен индукционный курс ГТ на протяжении 24 мес с последующей рандомизацией 564 больных на группу ИГТ или ПГТ, также не показало существенных различий эффективности данных видов терапии.

В работе U.W. Tunn и соавт. [17] 168 больных РПЖ с биохимическим рецидивом после РПЭ рандомизированы в группы ИГТ и ПГТ. Для профилактики приливов пациентам назначали ципротерона ацетат. Исследование показало, что время до прогрессирования заболевания и частота ответов на терапию существенно не отличались в обеих группах больных, однако выраженность побочных эффектов терапии была достоверно ниже ( $p<0,05$ ) в группе пациентов, получавших ИГТ.

В сравнительном исследовании У. Канеко и соавт. [18], включившем 46 больных рецидивным и местно-распространенным РПЖ, продемонстрировано, что существенных различий показателей выживаемости в группах ИГТ и ПГТ не наблюдалось. Пятилетняя выживаемость без признаков прогрессирования составила 58 и 89% в группах ИГТ и ПГТ соответственно ( $p=0,5$ ). Тем не менее качество жизни больных было существенно лучше в группе ИГТ в период отсутствия терапии.

Наиболее убедительные данные в отношении эффективности ИГТ представлены в 2007 г. в исследовании Американского общества клинических онкологов (ASCO) [19]. Данное проспективное исследование включило 478 больных РПЖ с М1 (40%) или N+ (60%). ГТ проводили гозерелином (золадексом) и бикалутамидом (касодексом). Через 6 мес после вводного курса в режиме МАБ рандомизировано 335 больных, достигших уровня ПСА < 4 нг/мл или при снижении его > 90% от исходного значения. Средний уровень ПСА до начала лечения составлял 158 нг/мл в группе ИГТ и 139 — в группе ПГТ. В группе ИГТ лечение золадексом возобновляли при уровне ПСА > 10 нг/мл и прекращали при снижении его < 4 нг/мл. После среднего периода наблюдения (50,5 мес) достоверных различий показателей безрецидивной выживаемости в группах не отмечено (16,6 мес в группе ИГТ и 11,5 — в группе ПГТ,  $p=0,17$ ). В группе ИГТ 88% пациентов не получали терапии > 50% от периода времени наблюдения, а концентрация тестостерона у данной группы больных достигала нормальных значений в среднем через 70 дней после прекращения лечения.

Оценка эффективности ИГТ проведена еще в одном крупном исследовании, включившем 129 больных, в котором индукционная фаза составляла 6 мес ГТ в режиме МАБ с последующей оценкой динамики ПСА. При среднем периоде наблюдения 44,8 мес не отмечено достоверных различий показателей общей, безрецидивной и опухолево-специфической выживаемости в группах ИГТ и ПГТ [20]. Качество жизни также существенно не отличалось в группах, за исключением того факта, что частота приема анальгетиков и сохранения эректильной функции была больше в группе ИГТ.

В 2009 г. F.E. Calais da Silva и соавт. [21] опубликовали результаты крупного рандомизированного исследования, сравнившего эффективность ИГТ и ПГТ и включившего 766 пациентов с местно-распространенным и метастатическим РПЖ. Все больные получали индукционный курс ГТ в течение 3 мес, в последующем было рандомизировано 626 пациентов, у которых после проведения индукционного курса уровень ПСА снизился на 80% от исход-

ного или составил < 4 нг/мл. ГТ в обеих группах проводили ципротерона ацетатом 200 мг/сут в комбинации с ежемесячными инъекциями аналога ЛГРГ. Результаты анализа показали, что частота прогрессирования заболевания ( $p=0,11$ ), а также общая смертность ( $p>0,05$ ) существенно не отличались в обеих группах. Побочные эффекты терапии были более выражены в группе ПГТ. В группе ИГТ у большинства больных отмечено сохранение половой функции в период отсутствия терапии. Медиана времени без назначения гормональных препаратов в группе ИГТ составила 52 нед.

В МНИОИ им. П.А. Герцена в 2006 г. проведено ретроспективное исследование по сравнению эффективности ГТ в непрерывном и интермиттирующем режиме, включавшее 107 больных локализованным и местно-распространенным РПЖ [22]. В группу ПГТ вошли 52 (48,6%) пациента, в группу ИГТ — 55 (51,4%) пациентов. Уровень ПСА до начала лечения в группе ПГТ составлял 3,6—94,2 (медиана 18,6) нг/мл, в группе ИГТ — 6,4—72 (медиана 25) нг/мл ( $p=0,16$ ). Между группами не наблюдалось достоверных различий по частоте развития локализованных и экстракапсулярных опухолей, а также по степени дифференцировки РПЖ, т.е. группы ИГТ и ПГТ были однородными и сопоставимыми по основным характеристикам опухолевого процесса. Сроки наблюдения за больными составили 37—89 (средний период наблюдения —  $62\pm 18,2$ ) мес.

В группе ИГТ лечение начинали с 3-месячного курса терапии в режиме МАБ, включающей золадекс и антиандроген (касодекс или флутамид). При снижении концентрации ПСА < 4 нг/мл лечение прерывали и контролировали уровень маркера ежемесячно. При росте уровня ПСА > 4 нг/мл ГТ возобновляли в режиме монотерапии золадексом или МАБ. В случае если в течение 3 мес содержание ПСА не снижалось < 4 нг/мл, индукционный цикл пролонгировали до 6 мес. Больные с сохраняющейся концентрацией ПСА > 4 нг/мл в исследовании не включались. В группе ПГТ при снижении уровня ПСА после индукционного курса ГТ продолжали в режиме монотерапии золадексом, в режиме МАБ или выполняли билатеральную орхиэктомию.

Сравнительный анализ результатов лечения в группах больных, получавших ПГТ и ИГТ, не выявил различий между группами как по частоте развития прогрессирования болезни, так и по показателям безрецидивной выживаемости. Частота выявления прогрессии РПЖ в группе пациентов, получавших ПГТ, составила 50%, в группе ИГТ — 60% ( $p=0,3$ ). Показатели общей выживаемости (рис. 1), безрецидивной выживаемости без признаков кли-

нического и биохимического (ПСА) прогрессирования (рис. 2) также достоверно не отличались в двух группах.

Период между курсами ИГТ колебался от 1 до 7 мес, в среднем он составил  $3,47 \pm 2,15$  мес. Медиана времени до клинического прогрессирования, т.е. до развития гормонорефрактерной фазы, в группе больных, получавших ПГТ, равнялась 49 (интерквартильный размах 31–63) мес, в группе пациентов, получавших ИГТ, — 45 (интерквартильный размах 33–55) мес. Различия медианы времени до развития гормонорефрактерной фазы, таким образом, оказались недостоверны ( $p=0,32$ ).

Несмотря на уже накопленный немалый клинический опыт проведения ИГТ, остаются открытыми и спорными многие методологические вопросы. Не определена оптимальная длительность индукционного (начального) курса ГТ, после которого следует прерывать лечение. Уровень ПСА (или степень снижения концентрации ПСА), при котором можно останавливать терапию, также пока подбирается эмпирически. В большинстве протоколов по изучению ИГТ применяли режим МАБ, хотя эффективность монотерапии агонистами ЛГРГ (например, золадексом) незначительно уступает комбинированной андрогенной блокаде.

В рекомендациях Европейского общества урологов (2009) [23] ИГТ признана стандартным методом лечения, рекомендуемым к применению у больных РПЖ при различных клинических ситуациях. Данные рекомендации основаны на ряде крупных анализов [12–15], продемонстрировавших, что применение ИГТ не ухудшает отдаленные результаты терапии по сравнению с ПГТ, тем не менее качество жизни больных и стоимость терапии существенно сокращаются при временном прекращении назначения гормональных препаратов. В руководстве сформулированы основные принципы проведения ИГТ.

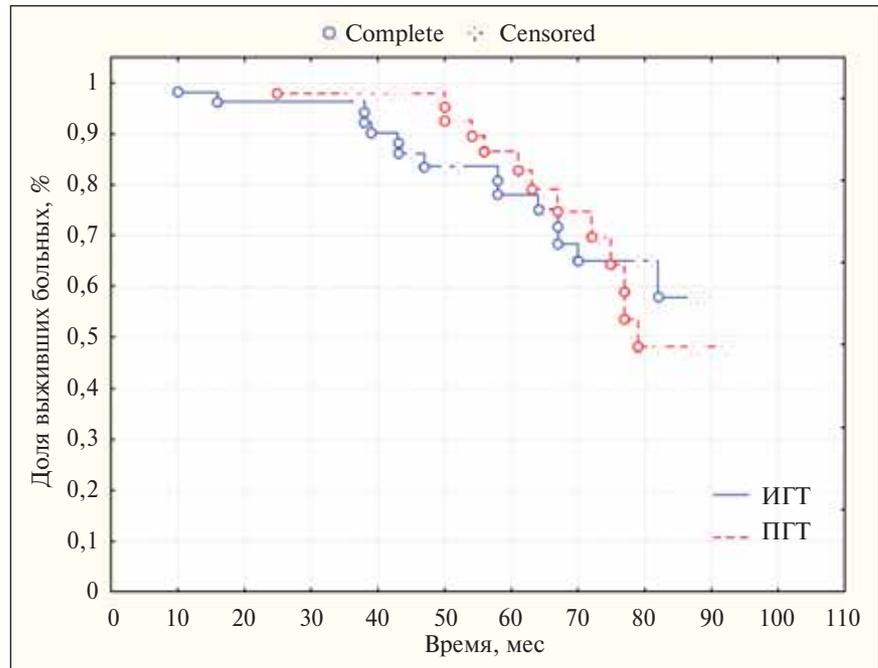


Рис. 1. Общая выживаемость больных в группах ПГТ и ИГТ

- Продолжительность индукционного курса должна составлять 6–9 мес, иначе восстановление уровня тестостерона маловероятно.
- Терапию следует прекратить только при наличии всех следующих критериев:
  - больной должен быть полностью проинформирован обо всех аспектах предполагаемого лечения;

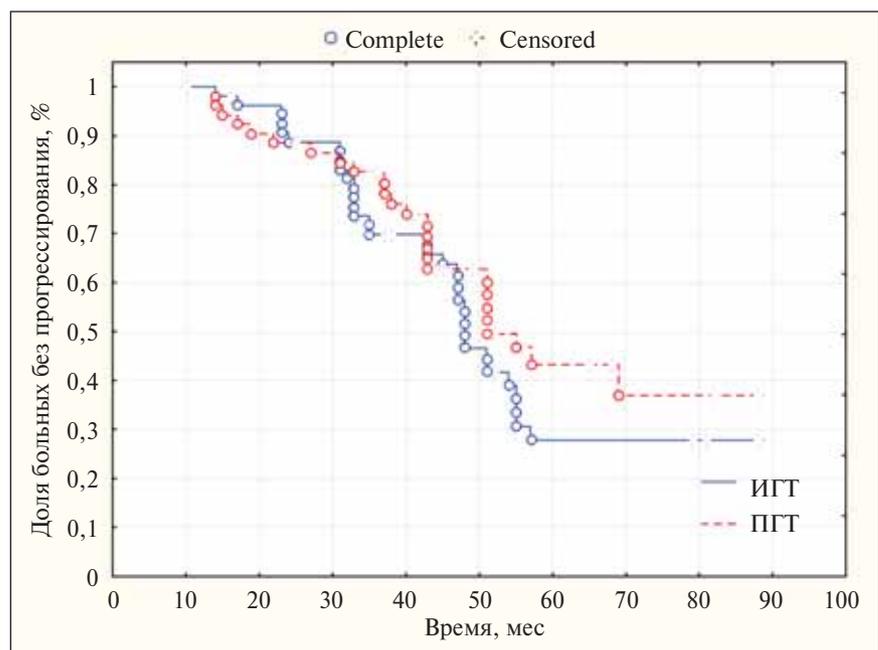


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость без признаков клинического и биохимического прогрессирования в группах ПГТ и ИГТ

- отсутствие признаков клинического прогрессирования заболевания;
- наличие ответа на терапию в виде снижения уровня ПСА, установленного эмпирически как  $< 4$  нг/мл для больных метастатическим РПЖ и  $< 0,5$  нг/мл — для пациентов с наличием биохимического рецидива.
- После индукционной фазы должно быть установлено строгое динамическое наблюдение за больным с интервалом 3—6 мес (пациентов с распространенным РПЖ необходимо обследовать чаще) с обязательным контролем уровня ПСА при одинаковых временных интервалах и в одной и той же лаборатории.
- Лечение должно быть возобновлено в случае клинического прогрессирования заболевания или при превышении эмпирически установленного предельно допустимого уровня ПСА ( $> 4$  нг/мл

у больных с отсутствием отдаленных метастазов или  $> 10$ — $15$  нг/мл у пациентов с генерализованным РПЖ).

- Такую же терапию необходимо проводить на протяжении по крайней мере 3—6 мес.

- Последующие циклы терапии следует проводить по тем же правилам до появления первых признаков ГРПЖ.

Таким образом, ИГТ является эффективным и безопасным методом гормонального воздействия у больных РПЖ, эффективность которого не уступает ПГТ. Проведение ИГТ существенно улучшает качество жизни пациентов в период отсутствия терапии и снижает стоимость проводимого лечения. Проведение ИГТ может быть рекомендовано при терапии больных РПЖ в различных клинических ситуациях, в том числе у пациентов с наличием отдаленных метастазов.

### Литература

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2007 году. М., 2009.
2. Huggins C., Hoges C.V. Studies on prostate cancer. The effect of castration. *Cancer Res* 1941;385—402.
3. Bayar D.P. Studies on prostatic cancer and its treatment. NY: Lea and Febiger, 1977.
4. Bruchovsky N., Rennie P.S., Coldman A.J. et al. Effects of androgen withdrawal on the stem cell composition of the Shionogi carcinoma. *Cancer Res* 1990;50(8):2275—82.
5. Sato N., Gleave M.E., Bruchovsky N. et al. Intermittent androgen suppression delays progression of androgen-independent regulation of prostate-specific antigen gene in the LNCaP prostate tumor model. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1996;58(2):139—46.
6. Goldenberg S.L., Bruchovsky N., Gleave M.E. et al. Intermittent androgen suppression in the treatment of prostate cancer: a preliminary report. *Urology* 1995;45(5):839—44.
7. Klotz I.H., Herr H.W., Morse M.J. et al. Intermittent endocrine therapy for advanced prostate cancer. *Cancer* 1996;58:2546—50.
8. Goldenberg S.L., Akakura K., Bruchovsky N. et al. Effects of intermittent androgen suppression on androgen-dependent tumors. Apoptosis and serum prostate-specific antigen. *Cancer* 1993;71(9):2782—90.
9. Pether M., Goldenberg S.L. Intermittent androgen suppression. *BJU Int* 2004;93(3):258—61.
10. Prapotnich D., Cathelineau X., Rozet F. et al. A 16-year clinical experience with intermittent androgen deprivation for prostate cancer: oncological results. *World J Urol* 2009 [Epub ahead of print].
11. Opfermann K.J., Lai Z., Essenmacher L. et al. Intermittent hormone therapy in nonmetastatic prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2006;5(2):138—43.
12. Pether M., Goldenberg S.L., Bhagirath K., Gleave M. Intermittent androgen suppression in prostate cancer: an update of the Vancouver experience. *Can J Urol* 2003;10(2):1809—14.
13. Lane T.M., Ansell W., Farrugia D. et al. Long-term outcomes in patients with prostate cancer managed with intermittent androgen suppression. *Urol Int* 2004;73(2):117—22.
14. Hussain M., Tangen C.M., Higano C. et al. Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol* 2006;24(24):3984—90.
15. De Leval J., Boca P., Yousef E. et al. Intermittent versus continuous total androgen blockade in the treatment of patients with advanced hormone-naïve prostate cancer: results of a prospective randomized multicenter trial. *Clin Prostate Cancer* 2002;1(3):163—71.
16. Salonen A.J., Viitanen J., Lundstedt S. et al. Finnish multicenter study comparing intermittent to continuous androgen deprivation for advanced prostate cancer: inter-
- im analysis of prognostic markers affecting initial response to androgen deprivation. *J Urol* 2008;180(3):915—9.
17. 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.
18. Kaneko Y., Maekawa S., Arakaki R. et al. Intermittent androgen deprivation therapy may prolong the duration of androgen dependence of well-differentiated prostate cancer. *Hinyokika Kyo* 2006;52(4):259—64.
19. Miller K., Steiner U., Lingnau A. et al. Randomised prospective study of intermittent versus continuous advanced androgen suppression in advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007;1(25):18.
20. Irani J., Celhay O., Hubert J. et al. Association for Research in Urological Oncology. Continuous versus six months a year maximal androgen blockade in the management of prostate cancer: a randomised study. *Eur Urol* 2008;54(2): 382—91.
21. Calais da Silva F.E., Bono A.V., Whelan P. et al. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Urological Group. *Eur Urol* 2009;55(6):1269—77. Epub 2009 Feb 21.
22. Алексеев Б.Я. Лечение локализованного и местно-распространенного рака предстательной железы. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2006.
23. EAU Guidelines, 2009.