Б.Я. АЛЕКСЕЕВ¹, К.М. НЮШКО², А.Д. КАПРИН¹¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия² Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии им. П.А. Герцена» Минздрава России, Москва, Россия

АНАЛОГИ ЛЮТЕИНИЗИРУЮЩЕГО ГОРМОНА РИЛИЗИНГ-ГОРМОНА

В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее актуальной онкоурологической патологией по причине неуклонного роста заболеваемости и смертности от данной патологии в Российской Федерации. Частота выявления распространенных форм заболевания остается высокой. Основным методом терапии метастатического РПЖ является комбинированная химио-гормональная терапия. Рефрактерность опухоли к проводимой кастрационной терапии является неотвратимым этапом течения болезни у всех больных, получающих андроген-депривационную терапию. Тем не менее кастрационная терапия, направленная на снижение эндогенного тестостерона у данного контингента больных, должна быть продолжена. Одним из наиболее исследованных препаратов для проведения медикаментозной кастрационной терапии у больных РПЖ является Элигард, эффективность которого доказана многочисленными клиническими исследованиями как в непрерывном, так и интермиттирующем режиме с использованием депо-форм различной продолжительности действия. В статье представлен обзор данных клинических исследований, оценивших эффективность препаратом Элигард в различных режимах и с применением депо-форм разной продолжительности действия, которые продемонстрировали их равную эффективность.

Ключевые слова: рак предстательной железы, метастазы, кастрационная терапия, аналоги лютеинизин-гормон-рилизинг гормона, Элигард.

B.YA. ALEXEEV¹, K.M. NYUSHKO², A.D. KAPRIN¹¹ National Medical Research Radiological Center, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia² Hertsen Moscow Research Institute of Oncology (Moscow) - a branch of Hertsen National Medical Research Radiology Center of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

LUTEINIZING HORMONE RELEASING HORMONE ANALOGUES IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH PROSTATE CANCER

Prostate cancer (PC) is the most pressing oncological pathology due to a steady increase in morbidity and mortality from this pathology in the Russian Federation. The detection frequency of the common forms of the disease remains high. The combined chemo-hormonal therapy is the main method of treatment of metastatic prostate cancer. The refractoriness of the tumour to the ongoing castration therapy is an inevitable stage of the course of the disease in all patients receiving androgen deprivation therapy. However, castration therapy aimed at reducing endogenous testosterone in this cohort of patients should be continued. Eligard is one of the most studied drugs to conduct the drug castration therapy in patients with prostate cancer, which efficacy has been proven in numerous clinical studies in both continuous and intermittent mode using depot forms of various durations of action. The article presents a review of clinical studies that assessed the efficacy of Eligard therapy in different regimens and with the use of depot forms of various duration, which demonstrated equal effectiveness of such forms.

Keywords: Prostate cancer, metastases, castration therapy, luteinizing-hormone-releasing hormone analogues, Eligard.

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из наиболее актуальных проблем современной онкоурологии. Это прежде всего объясняется сохраняющимися высокими темпами прироста показателей заболеваемости данной патологией. Так, в России РПЖ занимает второе место в структуре онкологической заболеваемости среди мужчин после злокачественных новообразований легких, трахеи и бронхов. В 2017 г. в РФ зарегистрировано 40 785 новых случаев РПЖ. По темпу ежегодного прироста заболеваемости РПЖ занимает первое место среди других онкологических заболеваний у мужчин, что соответствует 6,47%. Прирост показателя заболеваемости в России за 10 лет составил 100,5% [1, 2].

Лечебная тактика у больных РПЖ определяется распространенностью опухолевого процесса и стадией

заболевания на момент установления диагноза. Основным методом лечения метастатического РПЖ в настоящее время является гормональная терапия (ГТ) в комбинации с химиотерапией доцетакселом. Выделяют различные варианты гормональной терапии: билатеральная орхиэктомия, терапия эстрогенами, монотерапия аналогами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ) или антагонистами ЛГРГ, монотерапия антиандрогенами, комбинация аналогов или антагонистов ЛГРГ и антиандрогенов – максимальная, комбинированная андрогеновая блокада (МАОБ). Хирургическая кастрация сопряжена с невозможностью проведения ГТ в интермиттирующем режиме, кроме того, она может быть ассоциирована с психологическим дискомфортом у ряда мужчин. Эстрогенотерапия в настоящее время не

применяется в качестве терапии первой линии из-за выраженной кардиоваскулярной и печеночной токсичности, а также риска развития тромбоэмболических осложнений [3, 4].

Рядом экспериментальных и клинических исследований установлено, что уровень тестостерона, достигаемый в процессе проведения кастрационной ГТ, может быть ассоциирован с эффективностью проводимой терапии. Целью любой кастрационной терапии, проводимой с применением аналогов или антагонистов ЛГРГ, является снижение концентрации тестостерона у мужчин до значений, сопоставимых с достигаемыми показателями при проведении хирургической кастрации (двусторонней орхиэктомии), т. е. до уровня не более 20 нг/дл или 0,7 нмоль/л [5]. Этот факт объясняется лучшими показателями выживаемости больных и увеличением времени до развития кастрационно-рефрактерного РПЖ (КРРПЖ), что продемонстрировано рядом клинических исследований [6–9]. Тем не менее не все аналоги ЛГРГ продемонстрировали одинаковую эффективность в достижении минимального уровня тестостерона при проведении кастрационной ГТ [10–12]. Как показали многочисленные клинические исследования, проведенные с одним из наиболее изученных на сегодняшний день аналогов ЛГРГ препаратом Элигард (депо-форма лейпрорелина ацетата), терапия данным лекарственным средством ассоциирована с достижением оптимальных, предельно низких кастрационных значений тестостерона у большинства пациентов и является эффективным методом андрогендепривационной терапии у больных метастатическим и кастрационно-рефрактерным РПЖ [13]. Особенностью и преимуществом лейпрорелина депо (Элигард) является применение системы «Атригель» и наличие двойной дозировки действующего вещества по сравнению с традиционными аналогами ЛГРГ. Перед введением лиофилизат лейпрорелина смешивается с биodeградирующим полимером («Атригель»). После инъекции в подкожной клетчатке препарат взаимодействует с межтканевой жидкостью, что приводит к осаждению полимера и затвердеванию препарата. Это обеспечивает лучшую фармакокинетику и постоянную концентрацию препарата в крови, а также позволяет снизить частоту инъекций до четырех или двух раз в год при использовании 3- или 6-месячной депо-формы препарата соответственно [14, 15]. Эффективность и безопасность препарата лейпрорелин изучалась в нескольких исследованиях. В частности, в работе W. Tunn оценена клиническая эффективность 6-месячной формы лейпрорелина. В исследовании приняло участие 1273 больных гормонозависимым РПЖ, оценивали уровни ПСА и тестостерона до лечения, после 6 и 12 месяцев гормональной терапии лейпрорелином (6-месячная форма), переносимость препарата пациентами. После 12 месяцев гормональной терапии отмечено значительное снижение уровня ПСА (медиана снижения на 96% от исходного до минимального уровня 0,5 нг/мл), концентрации тестостерона (медиана снижения на 90% до 8,9 нг/дл). Авторами исследования

отмечена сопоставимая эффективность при использовании 3- и 6-месячной формы лейпрорелина ацетата, а также низкая частота развития побочных эффектов терапии. Концентрации тестостерона сыворотки у испытуемых после введения ежемесячной, 3- и 6-месячной депо-формы препарата существенно не отличались. Кроме того, исследование показало, что пролонгированные формы препарата более удобны для пациента, поскольку их использование позволяет сократить кратность визитов пациента к врачу для выполнения очередной инъекции [16]. В других исследованиях результаты также свидетельствовали о быстром и устойчивом подавлении уровня ПСА и тестостерона у больных РПЖ, получавших гормональную терапию лейпрорелина ацетатом (Элигард), а также о хорошей переносимости препарата [17, 20].

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 месяцев) опухолевые клетки теряют чувствительность к проводимой ГТ, что приводит к прогрессированию заболевания и развитию КРРПЖ [18]. Согласно современным подходам к терапии больных КРРПЖ, продолжение кастрационной терапии является обязательным у данной когорты больных на протяжении всего периода медикаментозного лечения вне зависимости от используемого в основной линии лекарственного препарата [19]. В данном контексте применение пролонгированных форм аналогов ЛГРГ, в частности 6-месячной депо-формы препарата Элигард, является экономически более целесообразным и удобным.

У больных метастатическим гормон-чувствительным РПЖ до недавнего времени ГТ в постоянном режиме, т. е. непрерывная ГТ (НГТ), являлась общепризнанной. Тем не менее крупные метаанализы и рандомизированные исследования свидетельствуют о возможности проведения прерывистой интермиттирующей гормонотерапии (ИГТ) у больных как локализованным, местнораспространенным, рецидивным, так и диссеминированным РПЖ. Интерес к проведению ИГТ возник вследствие стремления онкоурологов улучшить качество жизни больных РПЖ, которым показано проведение ГТ, а также теоретической возможности увеличения продолжительности времени до развития КРРПЖ. В рекомендациях Европейской ассоциации урологов [19] ИГТ признана возможным и стандартным методом ГТ у больных РПЖ. В 2009 г. Calais da Silva с соавт. [21] опубликовали результаты крупного рандомизированного исследования, сравнившего эффективность ИГТ и НГТ и включившего 766 больных местнораспространенным и метастатическим РПЖ. Все больные изначально получали индукционный курс ГТ на протяжении 3 мес. Рандомизировано 626 больных, у которых через 3 мес. после проведения индукционного курса уровень ПСА снизился на 80% от исходного или составил <4 нг/мл. ГТ в обеих группах проводили ципротероном ацетатом 200 мг/сут в комбинации с ежемесячными инъекциями аналогов ЛГРГ. Медиана наблюдения составила 51 месяц.

Рисунок. Динамика уровня ПСА в процессе проведения терапии у больного С., 69 лет

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 НГТ. В группе ИГТ у большего числа больных сохранялась сексуальная активность (35 и 26% соответственно). Медиана времени без назначения гормональных препаратов в группе ИГТ составила 52 недели. В группе ИГТ больные, у которых наблюдалось снижение уровня ПСА < 1 нг/мл, не получали гормонального лечения в течение 82% времени от всего периода наблюдения. В крупном рандомизированном исследовании Юго-Западной онкологической группы (SWOG 9346) участвовало 3040 больных первично диагностированным лимфогенно-диссеминированным и метастатическим гормон-чувствительным РПЖ. В анализ было включено 1535 больных, рандомизированных на группы НГТ и ИГТ, которую начинали после 6-месячного индукционного курса при достижении уровня ПСА < 4 нг/мл. В группу ИГТ включено 770 больных, в группу НГТ – 765. ГТ проводили в режиме МАБ. По данным предварительного анализа существенных различий показателей выживаемости между группами не отмечено [22]. В 2012 г. авторами опубликованы отдаленные результаты данного исследования. Медиана периода наблюдения составила 9,8 лет. Анализ результатов лечения подгрупп больных показал, что показатели выживаемости в группе НГТ оказались несколько лучше, за исключением подгруппы пациентов с метастатическим РПЖ. Так, медиана общей выживаемости при проведении НГТ и ИГТ составила 5,8 и 5,1 года соответственно. Однако у больных метастатическим РПЖ лучшие результаты наблюдались при проведении ИГТ. Медиана общей выживаемости в данной подгруппе больных составила 5 лет при проведении ИГТ и 4,4 года при НГТ. Авторы делают вывод о неоднозначности полученных в ходе исследования результатов, свидетельствующих о том факте, что выживаемость больных в подгруппе НГТ может быть несколько лучшей, чем при проведении ИГТ в подгруппе пациентов с более благоприятным прогнозом заболевания. Тем не менее недостаточное число

законченных случаев наблюдения в подгруппе ИГТ не позволяют однозначно трактовать НГТ как более предпочтительный метод гормонального воздействия [23].

В качестве примера применения гормональной терапии с использованием аналога ЛГРГ препарата Элигард у больного метастатическим РПЖ приводим клинический случай.

Пациент С., 69 лет, обратился в поликлинику по месту жительства в феврале 2017 г. с жалобами на боль в костях. При контроле уровня ПСА – 783 нг/мл. По месту жительства выполнена биопсия предстательной железы. Гистологически – ацинарная аденокарцинома 7 (4+3) баллов по шкале Глисона. Больной самостоятельно обратился в МНИОИ им. П. А. Герцена для дообследования и лечения. По данным остеосцинтиграфии определялось множественное метастатическое поражение костей. По данным ТРУЗИ и МРТ определяется распространение опухоли на семенные пузырьки, метастатическое поражение тазовых и парааортальных лимфатических узлов. Другой очаговой патологии по данным комплексного обследования не обнаружено. Установлен клинический диагноз *рак предстательной железы IV стадии cT3bN1M1 (метастазы в лимфоузлах, костях)*. В феврале 2017 г. больному назначена ГТ в режиме максимальной андрогеновой блокады для профилактики эффекта вспышки (бикалутамид 50 мг/сут и Элигард 7,5 мг/п/к в область живота каждые 28 дней). Через месяц после терапии уровень ПСА снизился до 385 нг/мл, болевой синдром редуцирован. Терапия препаратом бикалутамид прекращена, продолжена терапия препаратом Элигард 7,5 мг. Через 2 месяца терапии уровень ПСА составил 37 нг/мл. С учетом результатов рандомизированных исследований (STAMPEDE, CHAARTED) больному рекомендовано проведение комбинированной химио-гормональной терапии: доцетаксел в дозировке 75 мг/м^2 в/в каждый 21 день в комбинации с преднизолоном 10 мг/сут ежедневно, а также кастрационная терапия аналогом ЛГРГ (Элигард 22,5 мг). Через 3 месяца от начала терапии, в мае 2017 г., уровень ПСА на фоне продолжения химио-гормональной терапии составил 0,67 нг/л. Продолжена химиотерапия доцетакселем до 6 курсов на фоне кастрационной терапии препаратом Элигард 22,5 мг. По завершении химиотерапии уровень ПСА составил 0,12 нг/мл. В дальнейшем больной продолжал получать кастрационную терапию препаратом Элигард 22,5 мг суммарно до 9 месяцев от начала терапии. В ноябре 2017 г. на фоне продолжающейся кастрационной терапии аналогом ЛГРГ препаратом Элигард 22,5 мг уровень ПСА составил 0,1 нг/мл. С учетом хорошего ответа на терапию и низкого уровня ПСА терапия препаратом Элигард была временно приостановлена. Больной оставался под тщательным динамическим наблюдением, осуществлялся контроль уровня ПСА ежемесячно. С декабря 2017 г. отмечен плавный подъем уровня маркера с 0,1 до 3,6 нг/мл в марте 2018 г. Терапия препаратом Элигард возобновлена в марте 2018 г., выполнена инъекция 6-месячной депо-формы препарата (Элигард 45 мг). С марта по май 2018 г. отме-

Подавление тестостерона до уровня «золотого стандарта» двусторонней орхиэктомии¹⁻⁴

ЕДИНСТВЕННАЯ ДЕПО-ФОРМА В РОССИИ ДЛЯ ВВЕДЕНИЯ

1 РАЗ В 6 МЕСЯЦЕВ⁵

БОЛЕЕ 10 ЛЕТ ПРИМЕНЕНИЯ В ЕВРОПЕ⁶

Элигард способствует снижению уровня тестостерона и поддержанию его на низком уровне ^{1-3,7}

Краткая информация из инструкции по медицинскому применению препарата Элигард

[illegible]

Таблица 1. Нежелательные явления и другие клинические исследования препарата Эпигард

Нежелательные и паразитарные заболевания
чаще всего – носоглоточный кандидоз
редко – инфекция мочевого пузыря, ограниченная инфекция кожных покровов
Нарушения питания и обмена веществ:
чаще всего – ухудшение течения сахарного диабета
Психические нарушения:
чаще всего – нарушение сна, депрессия, снижение либидо
Нарушения со стороны нервной системы:
чаще всего – головокружение, головная боль, спастический, бессонный, нарушение вкусовых ощущений, нарушение обоняния
редко – непроизвольные патологические движения
Нарушения со стороны сердца:
чаще всего – тахикардия, учащенный пульс
не является удлинением интервала QT
Нарушения со стороны сосудистой системы:
чаще всего – приливы
чаще всего – повышение артериального давления, снижение артериального давления
редко – обморочное состояние
Нарушения респираторные, торсиональные и медвежьи нарушения
чаще всего – ринит, дисфония
Нарушения со стороны пищеварительной системы:
чаще всего – тошнота, диарея
чаще всего – запор, сухость во рту, диспепсия, рвота
редко – метеоризм, отрыжка

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	
часто	очень часто экзимы, эритема
часто	зуд, ночная потливость
нечасто	холодный пот, повышенное потоотделение
редко	алопеция, кожный зуд
Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	
часто	артралгии, боль в мышцах, миалгия
нечасто	боли в спине, мышечные судороги
Нарушения со стороны мочевыделительной системы	
часто	нарушение мочеиспускания, затрудненное мочеиспускание, дисурия мочевого пузыря, гематурия, увеличение частоты мочеиспускания

нечасто	задержка мочеиспускания
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы	
большинство	бессимптомное грудное вскармливание, боль в молочных железах
нечасто	гинекомастия, импотенция, тестикулярные нарушения
редко	боль в грудной железе
Системные нарушения и осложнения в месте введения	
очень часто	повышенная утомляемость, жжение в месте введения, парестезия в месте введения
часто	недомогание, боль в месте введения, кровоотток, жжение, мышечная ригидность, слабость
нечасто	боль в месте введения, летаргия, болевые ощущения, гиперемия
редко	образование каверн в месте введения
очень редко	некроз в месте введения

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы
 часто гематологические изменения (отклонение от нормы количества клеток крови, отклонение от нормы показателя МНО (международное нормализованное отношение))

Отклонения от нормы, выявленные в лабораторных исследованиях

часто	повышение концентрации креатинина и активности креатинфосфокиназы, увеличение времени коагуляции
нечасто	повышение активности аламинотрансферазы, гипертриглицеридемия, увеличение протромбинового времени, увеличение веса

[illegible][illegible]

Ниже уровень — выше контроль

ЭЛЧГАРД

лейпрорелин

АО «Астеллас Фарма»:

109147, Москва, ул. Марксистская, д. 16.
Тел.: (495) 737-07-55. Факс: (495) 737-07-57

Список литературы:

1. Perez-Marrero R, et al. Clin Ther 2002;24:1902-14. 2. Chu FM, et al. J Urol 2002;168:1199-203. 3. Crawford ED, et al. J Urol 2006;175:533-6. 4. N. Mottet et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer 2017. www.uroweb.org по состоянию на декабрь 2017 г. 5. Государственный реестр лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru>. По состоянию на май 2018 года. 6. Medigene, QLT say Eligard dosage wins EU approval. <https://www.reuters.com/article/us/13162463320070831>. 7. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Элигард. Регистрационный номер: ЛСР-006156/09 от 29.07.2009. С инструкцией можно ознакомиться на www.grls.rosminzdrav.ru.

ELI/2017/0003/RU/May/2018/1/boprec

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ
ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Реклама.

чено снижение уровня ПСА с 3,6 нг/мл до 0,1 нг/мл. В настоящее время активное действие препарата сохраняется. В конце мая 2018 г. уровень ПСА через 3 месяца после выполненной инъекции препарата Элигард 45 мг составил 0,1 нг/мл, уровень тестостерона – 0,12 нг/дл. Динамика уровня ПСА в процессе терапии представлена на рисунке.

Таким образом, Элигард является удобным и эффективным препаратом для лечения больных метастатическим РПЖ. Форма для инъекций 1 раз в 3 или 6 месяцев удобна в применении для проведения кастрационной ГТ,

эффективность которой не уступает хирургической кастрации в достижении минимальных концентраций тестостерона, что нехарактерно для других аналогов ЛГРГ, используемых в меньших дозировках. Эффективность ежемесячной депо-формы соответствует 3- и 6-месячным формам лейпрорелина, данные формы препарата могут быть рекомендованы для проведения эффективной терапии у больных РПЖ.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году: заболеваемость и смертность. М., 2018. /Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. Malignant neoplasms in Russia, 2017: morbidity and mortality, Moscow, 2018.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 г. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. /Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. The state of cancer care in Russia, 2017. Moscow, Hertsen Moscow Research Institute of Oncology (Moscow) – a branch of Hertsen National Medical Research Radiology Center of the Ministry of Health of Russia, 2018.
- Матвеев В.Б., Бабаев Э.Р. Факторы прогноза выживаемости больных распространенным раком предстательной железы, получающих гормонотерапию. *Онкоурология*, 2011, 2: 78–83. /Matveev VB, Babaev ER. Predicting factors for survival in patients with advanced prostate cancer receiving hormone therapy. *Onkourologia*, 2011, 2: 78–83.
- Матвеев В.Б., Бабаев Э.Р. Влияние гормонотерапии на качество жизни больных распространенным раком предстательной железы. *Вестник РНЦРП МЗ России*, 2011, 11: 132–134. /Matveev VB, Babaev ER. Impact of hormone therapy on quality of life in patients with advanced prostate cancer. *Vestnik RNCRR MZ Rossii*, 2011, 11: 132–134.
- Oefelein MG, et al. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology*, 2000, 56: 1021–4.
- Klotz L, O'Callaghan C, Ding K, et al. Nadir testosterone within first year of androgen-deprivation therapy (ADT) predicts for time to castration-resistant progression: a secondary analysis of the PR-7 trial of intermittent versus continuous ADT. *J Clin Oncol*, 2015 Apr 1, 33(10): 1151–6. doi: 10.1200/JCO.2014.58.2973.
- Perachino M, Cavalli V, Bravi F. Testosterone levels in patients with metastatic prostate cancer treated with luteinizing hormone-releasing hormone therapy: prognostic significance? *BJU Int*, 2009, 105: 648–51.
- Bertaglia V, Tucci M, Fiori C et al. Effects of serum testosterone levels after 6 months of androgen deprivation therapy on the outcome of patients with prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer*, 2013, 11: 325–30.
- Dason S, Allard CB, Tong J, Shayegan B. Defining a new testosterone threshold for medical castration: Results from a prospective cohort series. *Can Urol Assoc J*, 2013, 7: e263–7.
- McLeod D, Zinner N, Tomera K, et al. A phase 3, multicenter, open-label, randomized study of abarelix versus leuprolide acetate in men with prostate cancer. *Urology*, 2001 Nov, 58(5): 756–61.
- Morote J, Esquina S, Abascal JM, et al. Failure to maintain a suppressed level of serum testosterone during long-acting depot luteinizing hormone-releasing hormone agonist therapy in patients with advanced prostate cancer. *Urol Int*, 2006, 77(2): 135–8.
- Schulman C. Assessing the attitudes to prostate cancer treatment among European male patients. *BJU Int*, 2007 Jul, 100(Suppl 1): 6–11.
- Schulman C, Alcaraz A, Berges R, et al. Expert opinion on 6-monthly luteinizing hormone-releasing hormone agonist treatment with the single-sphere depot system for prostate cancer. *BJU Int*, 2007 Jul, 100(Suppl 1): 1–5.
- Perez-Marrero R, Tyler RC. A subcutaneous delivery system for the extended release of leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother*, 2004, 5(2): 447–457.
- Sartor O. Eligard: leuprolide acetate in a novel sustained-release delivery system. *Urology*, 2003 Feb, 61(2 Suppl 1): 25–31.
- Tunn UW. A 6-month depot formulation of leuprolide acetate is safe and effective in daily clinical practice: a non-interventional prospective study in 1273 patients. *BMC Urology*, 2011, 11: 15. doi:10.1186/1471-2490-11-15.
- Spitz A, Young JM, Larsen L, Mattia-Goldberg C, Donnelly J and Chwalisz K. Efficacy and safety of leuprolide acetate 6-month depot for suppression of testosterone in patients with prostate cancer. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 2012, 15: 93–99. doi:10.1038/pcan.2011.50; published online 25 October 2011.
- Матвеев В.Б., Бабаев Э.Р. Сравнительный анализ результатов постоянной и интермиттирующей гормонотерапии распространенного рака предстательной железы. *Онкоурология*, 2011, 1: 51–56. /Matveev VB, Babaev ER. Comparative analysis of the results of continuous and intermittent hormone therapy for advanced prostate cancer. *Onkourologia*, 2011, 1: 51–56.
- EUA Guidelines on prostate cancer, 2018 edition.
- Crawford ED, 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 Feb, 175(2): 533–6.
- Calais da Silva FE, Bono AV, 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 Jun, 55(6): 1269–77. Epub 2009 Feb 21.
- Hussain M, Tangen CM, 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.
- Hussain M, Tangen CM, Higano CS, et al. Intermittent (IAD) versus continuous androgen deprivation (CAD) in hormone sensitive metastatic prostate cancer (HSM1PC) patients (pts): results of SWOG 9346 (INT-0162), an international phase III trial. *J Clin Oncol*, 2012, 30(suppl; abstr4).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Алексеев Борис Яковлевич – д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Нюшко Кирилл Михайлович – к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения онкоурологии Московского научно-исследовательского онкологического института (МНИОИ) имени П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Каприн Андрей Дмитриевич – д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия