

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ НЕСТЕРОЇДНИМ АНТИАНДРОГЕНОМ У СТАНДАРТНІЙ ТА РЕДУКОВАНІЙ ДОЗАХ

*В.М. Григоренко¹, С.С. Волков¹, Р.О. Данилець¹,
М.В. Вікарчук¹, А.М. Вальчишин²*

¹ ДУ «Інститут урології НАМН України»

² Івано-Франківський національний медичний університет

Вступ. За останні роки рак передміхурової залози (РПЗ) вийшов на четверте місце в структурі онкозахворюваності чоловіків та на перше місце за величиною приросту. Введення в клінічну практику рутинного визначення ПСА та трансректальної мультифокальної біопсії передміхурової залози (ПЗ) призвело до збільшення частоти виявлення захворювання на ранніх стадіях. Однак у зв'язку з тривалим безсимптомним перебігом, відсутністю державних скринінгових програм, низькою онконастороженістю населення та медичних працівників досить часто РПЗ виявляється на пізніх стадіях. Так, у 2013 р. в Україні із вперше виявленої патології 18,1% чоловіків мали IV стадію, а захворювання займало 2-ге місце за смертністю серед злоякісних новоутворень [1].

Вибір методу лікування РПЗ визначається стадією захворювання. При локалізованих формах захворювання успішно застосовуються радикальні види лікування (хірургічний і променевиий). На жаль, методів ерадикації поширених форм пухлини не існує. У 1941 р. Huggins і Hodges виявили стимулюючу дію андрогенів на ріст клітин раку ПЗ. Враховуючи унікальну андрогенну залежність даної пухлини, хворим місцево-поширеним і дисемінованим РПЗ з метою збільшення тривалості та покращення якості життя показано проведення гормональної терапії, що передбачає блокаду андрогенної стимуляції пухлини [2, 3].

Андрогенна блокада у хворих на РПЗ може здійснюватися шляхом припинення продукції андрогенів яєчками за рахунок медикаментозної (антагоністи чи агоністи лютеїнізуючого гормону рилізінг гормону (ЛГРГ)) або хірургічної кастрації, порушення зв'язування андрогенів з їх рецепторами при використанні антиандрогенів, або їх поєднання (максимальна андрогенна блокада – МАБ). Золотим стандартом першої лінії терапії дисемінованого раку ПЗ є кастра-

ція в монорежимі або в поєднанні з антиандрогенами [5, 6].

Гормонотерапія поширеного РПЗ носить паліативний характер, тому, крім збільшення тривалості життя, важливою метою лікування є покращення його якості. Зниження рівня тестостерону до кастраційного рівня асоційоване з рядом побічних ефектів, таких як зниження лібідо, імпотенція, остеопороз, порушення жирового обміну. Зменшення сексуальної функції і фізичної активності призводять до істотного зниження якості життя хворих, особливо осіб молодшого віку [3, 4].

Монотерапія антиандрогенами є привабливою альтернативою кастрації, яка може запобігти побічним ендокринним ефектам, у тому числі пригніченню сексуальної функції.

Нині в Україні застосовуються 2 основні групи препаратів даного класу: стероїдні та нестероїдні антиандрогени. Представниками першої групи є ципротерон ацетат і мегестрол ацетат, другої – флутамід та бікалутамід.

Стероїдні антиандрогени інгібують С21-9 декарбоксілазу, шляхом пригнічення синтезу андрогенів наднирниками, і здійснюють естроген-подібну блокуючу дію на вивільнення ЛГРГ. Крім того, вони перешкоджають взаємодії андрогенів з їхніми рецепторами. Їх прогестивні побічні ефекти включають зниження лібідо, імпотенцію, порушення ліпідного обміну і кардіотоксичність.

Нестероїдні антиандрогени перешкоджають зв'язуванню тестостерону і дигідротестостерону з андрогенними рецепторами, не впливаючи на продукцію андрогенів, що дозволяє зберегти кращу якість життя, ніж при використанні кастрації. Також ця група препаратів знижує внутрішньоклітинну концентрацію тестостерону і дигідротестостерону. При цьому сироватковий рівень тестостерону збільшується за принципом зворотного негативного зв'язку. Частина надлиш-

кового сироваткового тестостерону конвертується в естрогени в периферичних тканинах, що обумовлює розвиток відповідних побічних ефектів.

Першим нестероїдним антиандрогеном, що застосовувався в монотерапії, був флутамід, при прийомі якого сексуальна функція зберігалась у 80% хворих. В одному дослідженні продемонстровано перевагу виживання і часу до прогресування при використанні диетилстильбестролу (ДСЕ) у порівнянні з флутамідом. Однак при порівнянні монотерапії флутамідом з МАБ і орхектомією не виявлено відмінностей виживання і часу до прогресування захворювання між групами [8, 9].

У метаналізі 8 досліджень, які включили 2717 хворих, показано, що монотерапія антиандрогенами в порівнянні з кастрацією дійсно зменшує частоту побічних ефектів, незначно знижуючи виживаність у порівнянні з естрогенами (ДСЕ), агоністами ЛГРГ і хірургічною кастрацією [9].

Проте за даними ряду анкетних досліджень, близько 68% хворих віком 58–65 років оцінюють наявність потенції та лібідо як основний критерій якості їхнього життя та наполягають на їх збереженні [7, 10].

При аналізі економічної доцільності монотерапії антиандрогенами виявлено, що вартість терапії пацієнтів, які отримують монотерапію антиандрогенами, становить \$ 16 100 на рік, проти \$ 46 300 при використанні МАБ.

Значна вартість лікування та частота побічних явищ потребують перегляду загальноприйнятих доз та режимів прийому гормональних препаратів.

Саме тому вивчення монотерапії антиандрогенами залишається актуальним і досі.

Мета дослідження: оптимізувати схему антиандрогенної монотерапії у хворих РПЗ для зменшення побічних проявів та зниження вартості лікування.

Матеріали та методи дослідження. На базі ДУ «Інститут урології НАМН України» та Київського міського клінічного онкологічного центру проведено ретроспективне дослідження ефективності гормональної терапії у хворих на РПЗ. У дослідження увійшли 112 хворих із локалізованим та розповсюдженим РПЗ, які отримували паліативну гормональну терапію з використанням нестероїдного антиандрогену за період з 1998 до 2010 р.

Усі хворі пройшли уніфіковану програму обстежень. Проведено: загальноклінічні лабораторні дослідження, біопсію ПЗ з морфологічною

верифікацією, визначення рівня сироваткового простатспецифічного антигену (ПСА), пальцеве ректальне дослідження (ПРД), урофлоуметрію (УФМ), ультразвукове дослідження (УЗД), магнітно-резонансну томографію (МРТ) або комп'ютерну томографію (КТ) органів малого таза, дослідження гормонального стану – рівень тестостерону (Т), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), тестостерон-естрадіол-зв'язуючого глобуліну (ТЕЗГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), індекс вільного тестостерону (ІВТ), а також додаткові обстеження за показаннями.

За даними трансректальної мультифокальної пункційної біопсії ПЗ у всіх хворих було гістологічно підтверджено наявність аденокарциноми ПЗ.

У залежності від методики проведеної антиандрогенної терапії хворі були розподілені на дві групи.

До досліджуваної групи увійшли 28 хворих, яким препарат призначався в редукованій дозі (по 125 мг х 4 рази/добу), яка експериментально обґрунтована та запропонована з метою зниження токсичності [11]. Контрольна група представлена 84 хворими, у яких при лікуванні використана стандартна доза (по 250 мг х 3 рази/добу).

Зазначимо, що хворі за основними вихідними параметрами обстеження були близькі між собою, що знайде своє підтвердження за текстом викладення матеріалу.

Вивченню підлягали суб'єктивні (скарги) та об'єктивні дані: ПРД, УЗД, УФМ, ПСА, гормонального дослідження в динаміці через 3, 6 міс. Віддалені результати оцінювались за показником загальної та канцерспецифічної виживаності.

Результати та їх обговорення. За результатами клінічного обстеження необхідно визначити, що перелік скарг серед хворих обох груп був подібним і за частотою та характером не різнився. Переважали симптоми порушення сечовипускання, які проявлялися полакіурією (53,8±13,3% та 60,0±6,7%, відповідно), ніктурією (57,7±8,7% та 73,3±5,5%, відповідно), утрудненням при сечовипусканні (та 69,2±10,8% та 55,83±7,1%, відповідно); біль у ділянці сечового міхура та кістках по 15,4±9,5% та 13,3±6,8%, відповідно. Через 3 міс. після лікування динаміка клінічних проявів також виявилась подібною. А саме: у кожного третього хворого нормалізувалась частота, значно зменшились утруднення при сечовипусканні та прояви ніктурії. У подальшому суттєвих змін у симптоматиці не спостерігалось, мала місце її стабілізація.

Вважаємо доцільним перед викладенням об'єктивної інформації вказати на побічні ефекти застосування препарату. Серед них можна виділити лише підвищену чутливість сосків та/або біль в грудних залозах, він вірогідно частіше був у хворих, які приймали стандартну дозу флутаміду – $86,6 \pm 3,9\%$, проти $50,1 \pm 13,8\%$ серед тих, лікування яких проводилось за запропонованою схемою з використанням редукованої дози. У решти – 4 (15,0%) пацієнтів першої і 14 (15,9%) – другої груп небажана реакція на препарат проявлялась поодинокими випадками нудоти, болем у ділянці печінки, шлунка, серця, сигмоподібної кишки, проносом, свербінням шкіри, імпотенцією. Наголосимо, що побічні ефекти мали зворотний характер, за незначним винятком, практично без використання додаткових медичних засобів. Тільки у двох хворих другої групи була вимушена перерва у лікуванні на 8 днів, після якої скарги не відновлювались.

Результати обстежень усіх хворих до лікування, а також у динаміці через 3 та 6 міс. викладені в табл. 1

За результатами ПРД, яке певною мірою є також суб'єктивним, середні розміри ПЗ до лікування були достовірно більшими у хворих першої групи – $4,91 \pm 0,31 \times 5,53 \pm 0,23$ см, проти відповідних значень у другій – $3,98 \pm 0,13 \times 4,21 \pm 0,18$ см і зменшувались у них інтенсивніше: через 3 міс. на 16%. У разі використання стандартної дози – лише на 2,8%, а через 6 міс. вони були вірогідно меншими, а саме: $3,58 \pm 0,14 \times 3,68 \pm 0,15$ см (I група) та $3,79 \pm 0,11 \times 3,58 \pm 0,15$ см (II група), відповідно.

Суб'єктивні дані підтверджені об'єктивними дослідженнями. Відповідно до результатів УЗД лінійні розміри та об'єм ПЗ в обох групах

практично не відрізнялись. Під дією флутаміду через 3 міс. в кожній з них вказані параметри стали вірогідно меншими, при цьому співставлення відповідних величин між групами переконливо свідчать про більший ефект застосування редукованих доз, який проявлявся статистично доведеною різницею показників. Впродовж наступних 3 міс. відмічена стабілізація в показниках.

У 3 з 4 хворих II групи при рентгенологічному обстеженні або остеосцинтиграфії виявлені метастази в кістках тазу чи/або хребта, проте після лікування лише у одного з них відмічене прогресування процесу, тоді як у двох інших констатовано явний його регрес.

Загальною ознакою позитивної реакції на препарат, незалежно від його дози слід вважати той факт, що у жодного хворого при обстеженні через 3 та 6 міс. не виявлено відхилень у клінічних аналізах крові.

При проведенні урофлоуметричних досліджень виникла тенденція до нормалізації величин Q_{max} , Q_{ave} в обох групах. Після закінчення лікування статистично значима різниця основних показників (Q_{max} , Q_{ave}) констатована при застосуванні стандартної дози препарату, а для редукованої – виявлена значна тенденція до нормалізації зазначених величин. Наведені дані очікувані і узгоджуються з даними УЗД ПЗ.

На такому фоні особливо наочним є перевага застосування редукованих доз флутаміду, оскільки зміни, які відбулись у показниках (об'єм ПЗ, Q_{max} , Q_{ave}) є значимими для оцінки ефективності лікування.

Значна увага приділялась вивченню динаміки величин ПСА. Його результати в порівняльному аспекті представляються наступним

Таблиця 1

Показники інструментальних та лабораторних обстежень до лікування та в динаміці

Показник	До лікування		Через 3 місяці		Через 6 місяців	
	Групи					
	I	II	I	II	I	II
Об'єм ПЗ, см ³	$45,43 \pm 0,54$	$46,23 \pm 4,51$	$29,93 \pm 0,51^{* \#}$	$38,14 \pm 0,31^{*}$	$31,48 \pm 0,51^{* \#}$	$40,85 \pm 0,79^{*}$
ПСА	$46,64 \pm 5,90$	$40,26 \pm 6,90$	$29,49 \pm 5,15$	$23,91 \pm 6,53$	$12,7 \pm 4,11$	$16,83 \pm 5,12$
Q_{max} , мл/с	$9,96 \pm 1,02$	$9,42 \pm 0,96$	$11,62 \pm 2,23$	$12,34 \pm 1,29$	$14,63 \pm 1,32$	$16,23 \pm 1,14^{*}$
Q_{ave} , мл/с	$5,550,61$	$4,89 \pm 0,48$	$8,91 \pm 0,61$	$6,56 \pm 0,71$	$7,75 \pm 0,75$	$9,22 \pm 0,56^{*}$
ЛГ МЕ/л	$5,24 \pm 0,37$	$7,52 \pm 0,81$	$5,00 \pm 1,99^{\#}$	$12,27 \pm 1,18^{*}$	$6,71 \pm 1,76$	$9,95 \pm 1,53$
T нг/мл	$4,36 \pm 0,42$	$3,89 \pm 0,32$	$8,61 \pm 1,50^{*}$	$4,95 \pm 0,50$	$8,94 \pm 2,02^{*}$	$5,06 \pm 0,90$
ТЕЗГ, моль/л	$49,38 \pm 5,91$	$51,85 \pm 6,53$	$62,32 \pm 6,82^{* \#}$	$49,86 \pm 5,60$	$59,54 \pm 5,39^{*}$	$61,89 \pm 9,97$
ІВТ	$10,06 \pm 1,20$	$8,89 \pm 0,75$	$15,46 \pm 2,50^{* \#}$	$10,72 \pm 1,02$	$14,32 \pm 3,67^{*}$	$11,44 \pm 1,46$

* – Достовірність різниці між показниками в групі до лікування, через 3 і 6 міс. – $p < 0,05$.

– Достовірність різниці між показниками між групами – $p < 0,05$.

чином. До лікування середні величини показника були близькі між собою в I та II групах ($46,64 \pm 5,90$ та $40,26 \pm 6,90$ нг/мл, $p > 0,05$). Незалежно від дози флутаміду через 3 міс. рівень ПСА виявився достовірно меншим, порівняно з вихідними значеннями, проте, між групами ця різниця не була доведена ($29,49 \pm 5,15$ проти $23,91 \pm 6,53$ нг/мл, $p > 0,05$). Через 6 міс. вона стала очевидною серед хворих, які приймали стандартну і редуковану дози; зазначений показник вірогідно змінився, як по відношенню до вихідних, так і до даних, які були отримані через 3 міс. – $12,7 \pm 4,11$ та $16,83 \pm 5,12$ нг/мл, відповідно. Зниження середніх рівнів ПСА відбувалось інтенсивніше у групі, яка приймала редуковану дозу, проте різниця була не достовірною.

До важливих, у контексті вирішення поставлених завдань, слід віднести дослідження гормонального статусу. Згідно з представленими даними, що наведені в табл. 1, в обох групах вихідні значення показників були близькими за характером і змінами в процесі лікування. Зокрема, під впливом різних доз флутаміду спостерігалось підвищення в плазмі крові рівнів ЛГ, порівняно з базальним, причому через 3 міс. після застосування стандартної дози ця різниця була вірогідною ($5,00 \pm 1,99$ проти $12,27 \pm 1,18$ МЕ/л, $p < 0,05$). Вміст тестостерону дещо збільшувався і залишався на тому ж рівні до

кінця лікування для стандартної дози і був вірогідно вищим через 3 і 6 міс. при застосуванні редукованої ($4,36 \pm 0,42$ проти $8,94 \pm 2,02$ та $8,61 \pm 1,50$ нг/мл, відповідно, $p < 0,05$). При порівнянні значень показників ЛГ та Т на етапах лікування у групах виявлені значимі відмінності впливу різних доз флутаміду на рівень тестостерону. Так, через 3 міс. при застосуванні редукованої дози спостерігалось збільшення його значення порівняно із стандартною ($4,95 \pm 0,50$ проти $8,61 \pm 1,50$ нг/мл, $p < 0,05$), що пояснюється фармакологічною особливістю дії препарату на гіпоталамічні рецептори. Вміст ТЕЗГ і коефіцієнт ІВТ вірогідно змінювався в процесі лікування редукованою дозою препарату.

Вищевикладене свідчить про те, що в перші 3 міс. лікування у переважної більшості хворих спостерігався виразний клінічний ефект, який пояснюється специфічним впливом препарату на андрогенові рецептори клітин-мішеней. У подальшому у такої ж частини він стабілізувався, у випадках наявності низької диференціації пухлини цей ефект слабшав. Разом з тим, серед хворих першої групи суб'єктивні та об'єктивні дані за провідними показниками доказово були виразнішими в перші 3 міс. Вони мали таку тенденцію і в подальшому.

Найбільш суттєвими, в плані визначення якості лікування, вважаються віддалені результати, що наведені на рис. 1 та 2.

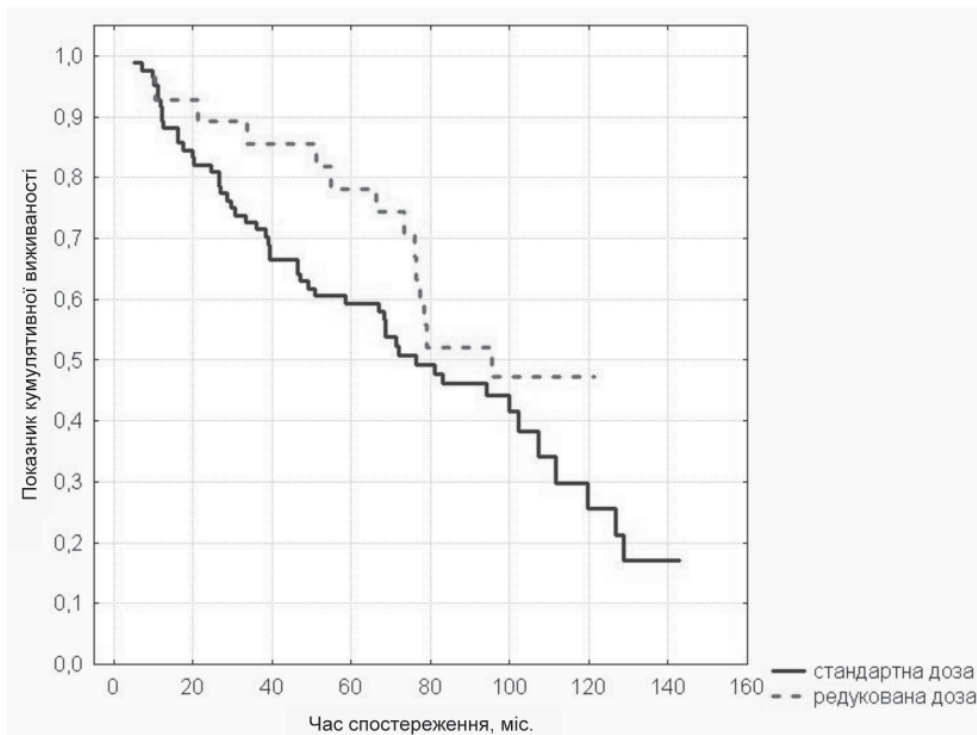


Рис. 1. Загальна виживаність хворих у досліджуваній та контрольній групах ($p > 0,05$)

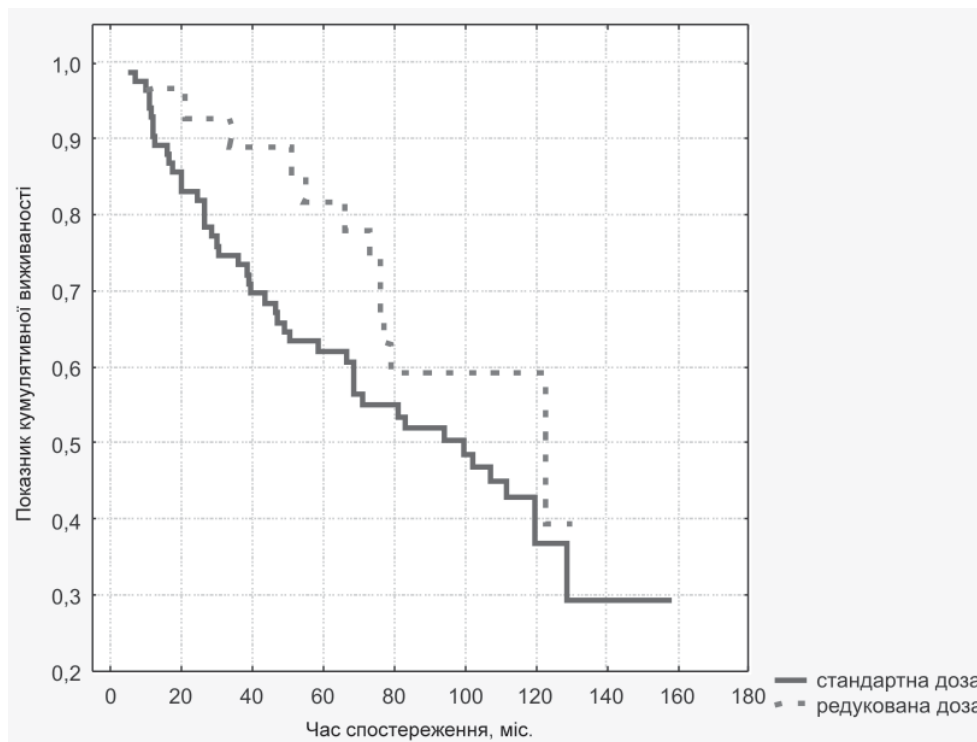


Рис. 2. Канцерспецифічна виживаність хворих у досліджуваній та контрольній групах ($p > 0,05$)

Загальна 5- та 7-річна виживаність хворих, які отримували флутамід у редукованій дозі, становила $78,0 \pm 9,1\%$ і $52,5 \pm 7,3\%$, відповідно. У той же час, хворі у групі, які отримували стандартну дозу, ці показники становили $59,8 \pm 9,3\%$ і $56,5 \pm 11,2\%$ відповідно.

На рис. 2 показана канцерспецифічна виживаність в обох групах.

Канцерспецифічна 5- та 7-річна виживаність у групі редукованого прийому флутаміду склала $81,2 \pm 7,3\%$ та $59,0 \pm 6,7\%$ відповідно. У групі стандартної схеми терапії ці показники становили $61,4 \pm 11,0\%$ і $52,0 \pm 8,7\%$ відповідно.

Порівняльний аналіз поданих даних свідчить про їхню подібність. Вірогідної різниці між двома групами не виявлено. Результати практично не залежали від схем прийому флутаміду.

У дослідженні середній час спостереження склав $77,43 \pm 36,57$ та $64,86 \pm 36,62$, відповідно по першій і другій групах. За вказаний період померли 65 із 112 хворих (58%), без вірогідної різниці більше їх було серед тих, хто лікувався за стандартною дозою прийому флутаміду. Таких випадків був 51 із 84 (60,7%), причому безпосередньо від РПЗ помер 41 хворий, у той час як серед пацієнтів, які отримували редуковану дозу препарату, – 14 із 28 (50%), з них 10 хворих померли від РПЗ. Зазначимо, що до кінця спостереження залишались живими 50% та 39% хворих, відповідно в першій та другій групах, що вказує на переваги лікування

редукованими дозами флутаміду? Вірогідної різниці при порівнянні загальної та канцерспецифічної виживаності в обох досліджуваних групах не виявлено ($p > 0,05$). Медіана виживаності склала 96 та 78 міс. відповідно.

Висновки

Ефективність лікування стандартною і редукованою дозою була подібною (симптоматика, результати ПРД, УЗД ПЗ, УФМ, гормональні дослідження) як за найближчими, так і за віддаленими результатами. Разом з тим, на такому фоні не можна не звернути увагу на простежену і доведену різницю позитивної реакції хворих, термінів її появи при застосуванні тих чи інших схем терапії. При застосуванні редукованої дози флутаміду, клінічна відповідь більш виразна, стабільна, проявляється в ранні терміни від початку прийому. У більшості своїй краще переноситься і є менш токсичною. Простежується перевага застосування редукованих доз флутаміду за рахунок зменшення частоти розвитку побічних реакцій, ніж при використанні стандартних. Перераховані переваги мають велике значення для пацієнтів, проте не можуть бути вирішальними. Редукція дози флутаміду не впливає на загальну та канцерспецифічну виживаність хворих. Тому треба визнати остаточним індивідуалізований підхід до медикаментозної терапії для досягнення максимально наближеного до бажаного ефекту.

Список літератури

1. Бюлетень Національного канцер-реєстру № 15. — «Рак в Україні, 2012–2013».
2. Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевых и мужских половых органов в России в 2003 г. // Онкоурология. — 2005. — № 1. — С. 6–9.
3. Матвеев Б.П., Бухаркин Б.В., Матвеев В.Б. Рак предстательной железы. — М., 1999.
4. Русаков И.Г., Алексеев Б.Я. Монотерапия касодексом в дозе 150 мг — новый метод гормонального лечения распространенных форм рака предстательной железы // Урология. — 2002. — № 5. — С. 17–24.
5. Furr B.J.A. Casodex: preclinical studies // Eur. Urol. — 1990. — V. 18. — P. 22–25.
6. Furr B.J.A., Tucker H. The preclinical development of bicalutamide: Pharmacodynamics and mechanism of action // Urol. — 1996. — V. 47. — P. 14–25.
7. Mazur D.J., Hickman D.H. // J. Gen. Intern. Med. — 1993. — V. 8, N 8. — P. 374–377.
8. Sher H.I. et al. Clinical trials in relapsed prostate cancer: defining the target // J. Natl. Cancer Inst. — 1996. — V. 88. — P. 1623.
9. Seidenfeld J., Samson D.J., Hasselblad V. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis // Ann. Intern. Med. — 2000. — V. 4, N 7. — P. 566–577.
10. Singer P.A., Tasch E.S., Stocking C. // J. Clin. Oncol. — 1991. — V. 9, N 2. — P. 328–334.
11. В.М. Григоренко, Л.В. Чайковська, Л.І. Полякова, О.В. Сачинська. Експериментальне обґрунтування та клінічні ефекти монотерапії і комбінованого застосування хлортріанізену та флутаміду у стандартних та редукованих дозах при лікуванні раку передміхурової залози // Здоров'я людини. — 2010. — № 1 — С. 162–163.

Реферат

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НЕСТЕРОИДНЫМ АНТИАНДРОГЕНОМ В СТАНДАРТНОЙ И РЕДУЦИРОВАННОЙ ДОЗАХ

В.Н. Григоренко, С.С. Волков,
Р.О. Данилец, М.В. Викарчук,
А.Н. Вальчишин

Проведена сравнительная оценка результатов лечения нестероидным антиандрогеном (флутамид) у 112 больных раком предстательной железы II–IV стадий. В исследуемую группу вошли 28 больных, получавших флутамид в редуцированной дозе (125 мг 4 раза/сут.), в группу контроля — 84 больных, получавших флутамид в стандартной дозе (250 мг 3 раза/сут.). При наблюдении в динамике в течение лечения в обеих группах отмечалось снижение интенсивности жалоб, улучшение урофлоуметрических показателей, уменьшение объема предстательной железы и снижение уровня ПСА без достоверной разницы указанных показателей между группами. Показатели общей и канцерспецифической выживаемости между группами также статистически не отличались ($p < 0,05$). При

Summary

THE COMPARATIVE EVALUATION OF RESULTS OF PROSTATE CANCER TREATMENT USING NON-STEROIDAL ANTIANDROGENS AND REDUCED DOSE

V. Grygorenko, S. Volkov,
R. Danylets, M. Vikarchuk,
A. Valchishin

Was performed a comparative evaluation of the results of treatment with non-steroidal antiandrogen (flutamide) in 112 patients with prostate cancer stages II–IV. Study group consisted of 28 patients treated with flutamide in a reduced dose (125 mg four times/day) control group consisted of 84 patients receiving a standard dose of flutamide (250 mg three times/day). In dynamics during treatment patients in both groups showed a decreasing of the intensity of complaints, increasing of urofloumetry parameters, reducing prostate volume and PSA reduction without a significant difference in these parameters between the groups. Indicators of general and cancer-specific survival between the two groups also were not statistically different ($p < 0,05$). Treating with reduced dose of flutamide lowered frequency of adverse reactions, and reduced a cost of treatment.

редукции дозы флутамида частота побочных реакций была ниже, а также уменьшалась стоимость лечения.

Ключевые слова: рак предстательной железы, антиандрогенная терапия, нестероидный антиандроген.

Keywords: prostate cancer, anti-androgen therapy, non-steroidal anti-androgen.

Адреса для листування

В.Н. Григоренко

E-mail: grygorenkosl@gmail.com