

НОВЫЙ ПОДХОД К ПРОВЕДЕНИЮ ИНТЕРМИТТИРУЮЩЕЙ ДЕПРИВАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ЛОКАЛЬНО РАСПРОСТРАНЕННОГО И МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ПРОСТАТЫ (РП)

А.С. Переверзев

Харьковская медицинская академия последипломного образования

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Неутешительная статистика последних двух десятилетий свидетельствует о неуклонном росте заболеваемости раком предстательной железы (РП). К сожалению, остается высоким уровень выявляемости распространенных или метастатических форм, для которых методом выбора лечебной тактики остается гормональная депривация. По-прежнему широкой и эффективной тактикой является использование двунаправленной методики – введение синтетических аналогов лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (ЛГРГ) и/или антиандрогенов.

Оба вида гормональных субстанций могут применяться как в режиме монотерапии, так и использоваться по принципу максимальной андрогенной блокады (МАБ), т.е. комбинирования агонистов ЛГРГ и антиандрогенов.

Лечебное воздействие агонистов многогранно – помимо первоначальной, короткой фазы стимуляции функции передней доли гипофиза, синтетические субстанции последователь-

но блокируют у мужчин продукцию лютеинизирующего гормона (ЛГ), чем обусловлено подавление выработки тестостерона интерстициальными клетками Лейдига в яичках. Помимо этого аналоги ЛГРГ обладают высокой биоактивностью в связи с продолжительным периодом полувыведения. Антиандрогены, в свою очередь, блокируют исключительно андрогенные рецепторы всех органов-мишеней, включая гипоталамус и гипофиз. Как «чистые», так и стероидные антиандрогены ингибируют связывание тестостерона или дигидротестостерона с ядерными рецепторами и, таким образом, упреждают влияние андрогенов на андроген-зависимые клетки в предстательной железе и метастазах.

Несмотря на отчетливое лечебное воздействие рассматриваемых субстанций, их положительный результат оказывается всегда паллиативным и изначально проводимая терапия служит стартом к развитию гормональной нечувствительности (Рис.1).

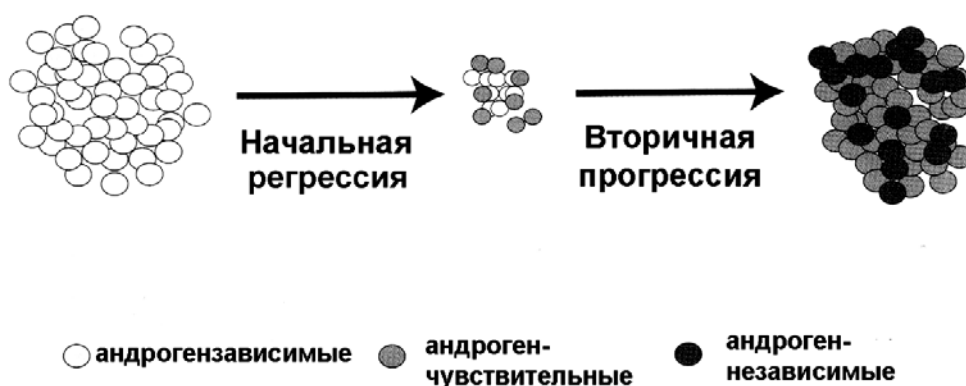


Рис.1. Постоянная андрогенная депривация клинически ведет к вторичной прогрессии. Клетки становятся андроген-рефрактерными и больше не подвергаются апоптозу

Этим объясняются усиленные поиски новых видов лечебных схем с учетом гормональной зависимости РП.

На протяжении многих десятилетий идет активная разработка эффективных вариантов и комбинаций гормонального лечения. Одним из апробированных направлений является тактика «интермиттирующей андрогенной депривации» (ИАД). Последняя представляется потенциальной альтернативой постоянной, т.е. непрерывной блокаде. История разработки принципа интермиттирующей гормональной терапии началась с 1990 годов, когда в эксперименте на обезьянах, которым трансплантировали гормоночувствительный рак молочной железы, проводимое в последующем прерывистое гормональное лечение увеличивало продолжительность выживаемости [1].

Обоснование метода. На экспериментальных моделях с андроген-независимым раком показано, что прогрессия от андроген-зависимого до андроген-независимого фенотипа начинается вскоре после начала терапии. В то же время, прекращение андрогенной депривации перед началом такой трансформации должно восстанавливать апоптотический потенциал и способствовать сохранению чувствительности опухолевых клеток к повторной терапии. На моделях крыс К. Акакура и соавт. [2] продемонстрировали, что время до начала прогрессии к андрогенной независимости повышается втрое при использовании интермиттирующей андрогенной депривации по сравнению с непрерывной терапией.

Патофизиологическое объяснение использования прерывистой андрогенной блокады основано на принципе, который возникает благодаря воздействию на клон новых андрогенчувствительных раковых клеток, репродуцируемых простатой в период отсутствия андрогенной абляции. Прерывистую гормональную терапию можно проводить больным с первоначально метастатическим РП, а также лицам в зависимости от наименьшего достигнутого уровня (надира) ПСА после 6 месяцев индукционного лечения.

Благодаря интермиттирующему терапевтическому воздействию, во-первых, замедляется развитие гормональной резистентности, во-вторых, отмечается явное снижение токсичности, чем чревата проводимая андроген-деприва-

ционная терапия и, наконец, имеет место отчетливое улучшение качества жизни.

Немаловажное значение имеют последствия краткосрочной непрерывной и длительной гормональной терапии (ГТ). Так, короткий период применения ГТ может ассоциироваться с приливами жара, развитием импотенции, потерей либидо и появлением выраженной депрессии. В то же время, более длительные сроки лечения ГТ чреваты тяжелыми осложнениями – деминерализацией костной системы, прежде всего – остеопорозом, анемией, снижением мышечной массы, липидными расстройствами, ожирением, сменами настроения и нейрокогнитивными расстройствами. И, самое важное, увеличивается риск сердечно-сосудистых заболеваний с возрастанием смертности [3].

Обсуждая лечебную тактику гетерогенной группы больных раком простаты, которые подверглись различным формам прерывистых комбинаций антиандрогенной терапии S.L. Goldenberg и соавт. [4] отметили улучшение общего состояния и нормализацию половой функции. Для больных, у которых имелись распространенные метастазы, среднее раково-специфическое выживание составило 52 месяца. Стратегия, лежащая в основе ИАД, состоит в чередовании андрогенной блокады с прекращением терапии, при этом между периодами терапии происходит восстановление гормонально-чувствительных клеток (Рис.2).

Терапия продолжается до тех пор, пока уровень простат-специфического антигена (ПСА) не достигнет низшего предела. Этот период может приостанавливаться на сравнительно долгий срок – по нашим данным – свыше 2-х лет. Одновременно происходит восстановление уровня тестостерона до нормы. Как только уровень ПСА начинает повышаться, антигормональное лечение возобновляется [5].

В последних Рекомендациях EAU (2011) отмечается, что основной идеей интермиттирующей андрогенной блокады является сохранение качества жизни и снижение затрат на лечение без ущерба терапевтической эффективности эндокринной манипуляции [6,31]. Указывается на результаты самого большого исследования (SWOG 9346), в котором рандомизировано 1134 больных метастатическим раком простаты, которым проводилась интермиттирующая и непрерывная АДТ при достижении ПСА <4нг/мл. Значения последнего до <0,2, <4 и >4нг/мл оце-

нивались как весомый прогностический фактор в отношении выживаемости, достигшей 75, 44 и 13 месяцев соответственно [7]. Хотя большинство рекомендаций о проведении успешного курса интермиттирующей терапии указывает на

минимальный индукционный период 8-ми месяцев при уровне ПСА <4нг/мл, собственные исследования не позволяют принять такую тактику правомочной.

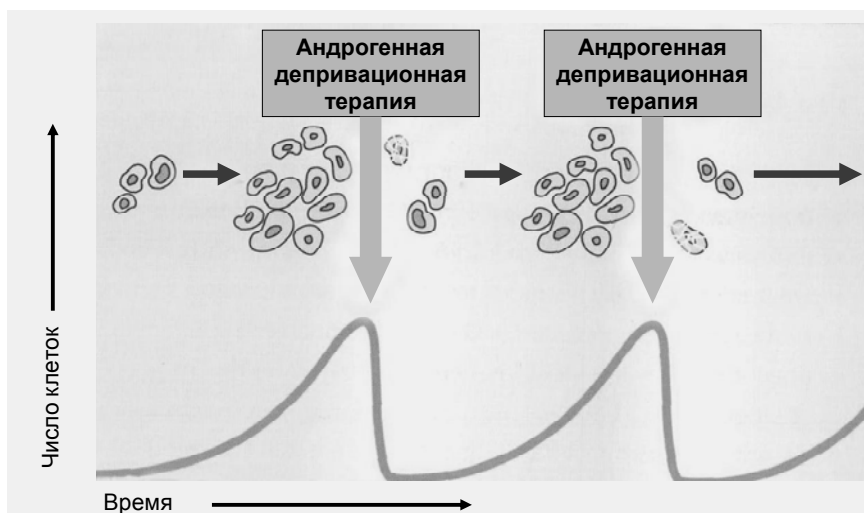


Рис.2. Интермиттирующая андрогенная абляционная терапия позволяет сывороточному тестостерону периодически возвращаться к норме, таким образом, стимулируя атрофичные клетки и превращая их в чувствительные к последующей андрогенной абляции

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Основываясь на опубликованных сведениях, мы провели оценку собственного опыта. На протяжении 7 лет у 43 больных с момента диагностирования метастатического рака простаты (преимущественно в лимфоузлы и кости) осуществлен упрощенный вариант ИАД. Больным проводилось общедоступное клиническое обследование:

- анамнестические сведения;
- уровень сывороточного ПСА;
- пальцевое ректальное исследование;

- биопсия с оценкой градации по Глиссону;
- УЗИ (преимущественно надлонное сканирование);
- остеосцинтиграфия;
- компьютерная томография.

У 29 больных пальпаторно определялись уплотнения в периферической зоне, уровень ПСА составлял от 34 до 56 нг/мл, в то время как градация по Глиссону у большинства была >7. Общие сведения о больных, которым проведена ИАД, представлены в таблице.

Сведения о больных, подвергшихся упрощенному варианту интермиттирующей гормональной терапии

Наименование показателя	Величина показателя	Количество больных
Возраст	71,5 (58-84)	43
Значение ПСА, нг/мл	>38	23
	>20	16
	<20	4
Клиническая стадия	T4	10
	T3b	31
	T2b	2
Значения шкалы Глисона	9	18
	8	12
	7	10
	6	3

У 17 больных имели место выраженные костные метастазы, в основном в позвоночник (Рис.3).

Гормональную терапию первоначально начинали путем максимальной андрогенной блокады – подкожного введения Золадекса (Zoladex) в дозе 10,8мг и орального приема Касодекса (Casodex) – 150мг 1 раз в день.

Поводом для выбора такой комбинации лекарственных средств явились результаты большинства исследований, в которых интермиттирующая гормональная терапия оказывала наиболее выраженную клиническую результативность. В этой связи возникает закономерный вопрос – какие больные смогут получить наиболее отчетливый лечебный эффект от ИАД? De Leval и соавт. (2002) отметили, что ИАД имеет

преимущества по сравнению с непрерывной депривацией у больных с низкодифференцированным РП или у тех, которые не имеют клинически очевидных костных метастазов [7]. De la Taille и соавт. (2003) считают, что больные >70 лет с локализованным РП, показателем Глисона <7 и первым периодом приостановки терапии >1 года являются наиболее подходящими кандидатами на ИАД [8]. G.D. Grossfeld и соавт. (1998) рекомендуют проводить ИАД у больных с локализованным раком, не подходящих для радикального локального лечения, но имеющих значительный риск прогрессии и у тех, кто отказывается от всех видов локальной терапии, несмотря на риск прогрессии, а также у лиц с рецидивом РП [9].

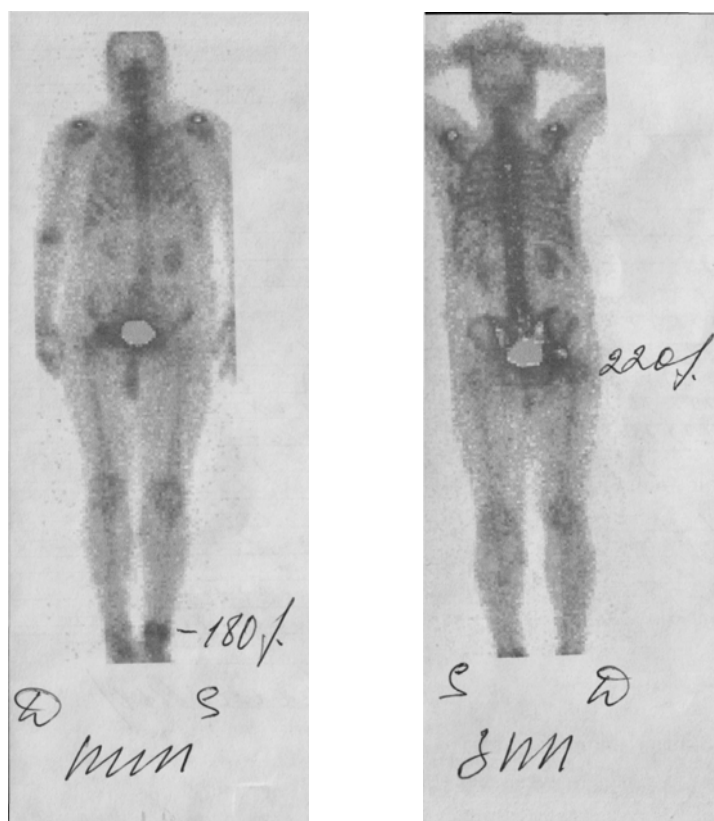


Рис.3. Остеосцинтиграфия. Обширные метастазы рака простаты в кости

В одном из обширных обзоров последнего времени показано, что больные, которые с наибольшей степенью вероятности получают эффект, это те, кто имеет локально прогрессирующий РП с или без метастазов в лимфатические узлы, однако без признаков костных метастазов, хотя некоторые пациенты с минимальным метастатическим заболеванием могут быть кандидатами

для такой лечебной тактики. Также больные с плохой биохимической реакцией после радиологической или хирургической терапии по поводу РП, те, кто не может переносить побочные эффекты АДТ, и те, которые желают оставаться сексуально активными, по всей видимости, являются хорошими кандидатами. Однако лечение должно ограничиваться теми пациентами, ко-

торые строго соблюдают условия периода последующего наблюдения [10].

В сравнении с кастрацией, считающейся эталоном андрогенной депривации, периодическая блокада Золадексом и Касодексом имеет преимущества обратимости, предполагая длительное лечение рака простаты с минимальными физиологическими и биологическими осложнениями, присущими кастрации.

Больные получали Касодекс на протяжении 28 дней. Ряду больных, подвергшихся лечению, в последующем назначался один из бисфосфонатов, в основном, Памиред (Pamired). Контрольные исследования проводили спустя 3 месяца от начала лечения. Целенаправленная антиандрогенная терапия вела к отчетливому замедлению роста раковой опухоли, что достоверно подтверждалось падением уровня ПСА до нижних границ нормы (<1 нг/мл), уменьшением размеров простаты и улучшением общего самочувствия. Падение ПСА до нормы – наиболее важный показатель эффективности терапии и не только. Выраженный эффект свидетельствует еще об одном – вероятности успешности лечения.

Повторное введение комбинации Золадекса и Касодекса считаем неоправданным вскоре после первоначального, столь успешного результата, поскольку опухоль претерпевает отчетливую редукцию. Проводимые контрольные обследования, в среднем, спустя 3 месяца, свидетельствуют о регрессивной динамике опухолевого процесса. В период «лекарственных каникул», которыми сопровождается интермиттирующая терапия рака простаты, проводится общеукрепляющее лечение, направленное на коррекцию сопутствующих осложнений.

Наиболее интригующим вопросом остается определение сроков последующего введения гормональных субстанций. Ранее считалась определяющей точка зрения, когда уровень ПСА достигает или приближается к 20нг/мл [11-19]. В нашей работе присутствуют такие же значения [20]. Однако в последних Рекомендациях EAU (2011) и ряде других документов имеются указания придерживаться значений ПСА <4 нг/мл как верхней границы, которая ориентировочно служит показателем к возобновлению терапии [6].

Вследствие значительных побочных эффектов, связанных с гормональным лечением, начиная со времени оригинального описания L.

Klotz в 1988г., проводились исследования эффективности интермиттирующей гормональной терапии [12]. Анализ результатов EORTC показал, что у мужчин с метастатической болезнью гормональный курс 3-4 месяца является достаточным более чем у 80% и снижает уровень ПСА до самого низкого уровня, и что критерий произвольного объема 20нг/мл в качестве отправной точки для возобновления лечения пациентов даже с тяжелым метастатическим заболеванием является полностью безопасным. И эти, и более ранние данные рандомизированных проспективных испытаний по интермиттирующей терапии часто демонстрируют длительную реакцию после первичной терапии. Это приводит к возможности освобождения пациентов от лечения до 12 месяцев со значительным преимуществом относительно побочных эффектов, которые обычно возникают у пациента в результате традиционных методов лечения. Следует отметить, что длительность этих периодов в процессе гормонального лечения имеет тенденцию к сокращению.

Успешность начального индукционного курса позволяет отказаться от продления немедленного назначения гормональных субстанций. Сроки последующего проведения активной депривационной терапии определялись, в основном, значениями сывороточного ПСА, пальцевым ректальным и ультразвуковым исследованиями органов таза.

Средняя раково-специфическая выживаемость больных раком простаты при проведении ИАД составляет 65-80 месяцев, что превосходит аналогичные показатели, сопровождающие другие виды депривационной терапии (кастрацию, лечение аналогами ЛГРГ, максимальную андрогенную блокаду или монотерапию). Около 50% больных живут более 5 лет [21-27].

Помимо упрощения вида лечения, ИАД в нашей модификации отличается меньшей финансовой обременительностью, незначительной токсичностью и высокой эффективностью. Соответственно, ИАД можно отнести в разряд спасительного лечения для отдельных больных, у которых имеет место прогрессирование метастатического процесса. Следует отметить отсутствие, как и при проведении активного контроля, регламентирующих стандартов для определения вероятности агрессивного течения ракового процесса. Естественно, что выбор лечебной тактики следует проводить индиви-

дуально и в этом плане особое значение имеет опыт врача и его интуиция.

Интермиттирующая терапия не показана больным:

- с первичными опухолями больших размеров;
- с уровнем сывороточного ПСА >50нг/мл;
- с системными поражениями печени;
- с быстро нарастающим уровнем ПСА (>5нг/мл в месяц);
- с низкодифференцированным раком;
- с наличием множественных висцеральных и костных метастазов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На основе имеющихся литературных данных и собственного клинического опыта можно сказать, что ИАД является полноценным вариантом лечения при метастатическом раке простаты, т.е. больных с локально прогрессирующим заболеванием с или без поражения лимфатических узлов и больных, у которых имеется рецидив после курационной терапии. Такие пациенты имеют более высокий шанс выживания, чем те, у которых отмечается высокая степень прогрессирования заболевания, учитывая ключевое значение качества жизни. Тот факт, что Национальный Институт Здоровья и Клинического Совершенствования Великобритании (NICE) рекомендует ИАД при метастатическом заболевании, отражает существующие противоречия относительно этого варианта терапии.

Метод ИАД достиг зрелости и многие клиницисты считают, что он заслужил свое место среди методов контроля РП, однако, все еще не имеется достаточно данных для определения того, имеет ли ИАД вероятный потенциал для профилактики либо обратного развития выраженных осложнений, сопряженных с длительной АДТ. Очевидно, что настало время для проведения дополнительных исследований качества жизни с использованием необходимых утвержденных опросников, а также испытаний, которые помогут оптимизировать протоколы лечения и определить наиболее подходящих кандидатов для ИАД.

Ряд исследований подтверждают высокую эффективность ИГТ в лечении метастатического РП. Так, в хорошо документированном сообщении М. Pether и S.L. Goldenberg (2004) анали-

зируются 87 больных, которым проведен этот вид лечения. Средняя продолжительность лечения составила 65 месяцев. У 23 больных (26%) обнаружена прогрессия рака до гормонорефрактерной опухолевой стадии через 32 месяца от начала лечения. 13 (15%) больных умерли вследствие опухолевых осложнений в среднем через 48 месяцев. Большая часть больных продолжила лечение [34].

Эти предварительные сведения показывают, что ИГТ может составить важную терапевтическую альтернативу непрерывной андрогенной блокаде, к тому же в период терапевтического интервала улучшается качество жизни с одновременным уменьшением стоимости лечения. Андрогенная активность возрастает при относительно сохраняющемся либидо. J.De Leval и соавт. [7] провели проспективное рандомизированное сравнение непрерывной МАБ с ИГТ у 68 больных метастатическим РП с целью удлинения интервала до развития ГРПП (гормонорефрактерного рака простаты). Изучение отдаленных результатов после 9 месяцев показало, что у 7% больных после ИГТ и у 39% с МАБ развился ГРПП. В другом исследовании (SWOG), включавшем 1134 больных метастатическим РП оценивались результаты 7-месячной ИГТ и МАБ. Результаты показали снижение ПСА более чем у 90% больных после ИГТ. Общая выживаемость отчетливо выше и зависит от уровня снижения ПСА при ИГТ.

Продолжительность «терапевтических камикулов» отчетливо коррелирует с уровнем сывороточного ПСА, составляя в среднем 78 недель, 53 недели и 26 недель при значениях <1,0нг/мл, 1,0-2,0нг/мл и >2нг/мл соответственно [8].

Средняя продолжительность жизни составляет 78, 44 и 13 месяцев, если уровень ПСА сохраняется <0,2нг/мл, <4нг/мл или >4нг/мл после проведения 6-месячной ИГТ.

В зависимости от уровня ПСА можно идентифицировать группу пациентов с агрессивным РП, которым следует проводить своевременную мультимодальную терапию.

Имеются отдельные сообщения относительно оценки свободной от прогрессии выживаемости, в которых ИГТ сравнивается с непрерывной АДТ у больных с прогрессией ПСА после выполнения радикальной простатэктомии. Заметных отличий (1234 против 1010 дней) не найдено [9].

Проведение ИГТ способствует улучшению физической активности у 42% больных, сохранению либидо у 75% и улучшению эректильной способности у 62%. В работе О. Bouchot и соавт. (2004) отмечается отчетливое снижение частоты побочных осложнений, таких как приливы жара, гинекомастия и мастодиния. Вместе с тем, авторы наблюдали также в период, свободный от терапии, ухудшение урологических симптомов и их обратное развитие при проведении терапии [35].

Однако в проведении ИГТ существуют многие неопределенности. Так, ряд авторов рекомендуют проводить перерыв в лечении после 6 месяцев индукционного курса [10]. Оценивая результаты многочисленных собственных наблюдений, когда введение 3-месячного депо Золадекса с одновременным приемом Касодекса (150мг ежедневно) сопровождается снижением ПСА до уровня ниже 1нг/мл, а посему не было показаний к повторному их назначению.

Поэтому мы считаем оправданным проводить упрощенный вариант ИГТ, который по эффективности не отличается от неоправданных рекомендаций длительного проведения индукционного курса.

Таким образом, ИГТ является потенциально приемлемым вариантом андрогенной депривации при метастатическом раке простаты, поскольку данный терапевтический подход способствует сокращению курсов лечения и ведет не только к улучшению качества жизни пациентов, но и в сравнении с непрерывной андрогенной блокадой, сопровождается отчетливым уменьшением стоимости лечения.

Однако к настоящему времени нет исчерпывающих сведений относительно опухолевоспецифической выживаемости, а посему этот вид андрогенной депривации до недавнего времени считался экспериментальным. Европейская ассоциация урологов (EAU) признает, что ИГТ на сегодняшний день является наиболее приемлемой у больных РП в различных клинических условиях и подтверждает, что данный метод более не относится к статусу исследуемого [11].

Считается, что РП остается чувствительным к гормональному лечению на протяжении около 36 месяцев (3 года). Спустя такой промежуток, а возможно и ранее, возникает невосприимчивость раковых клеток к гормональному лечению. В процессе развития нечувствительности заметную роль играют андро-

генные рецепторы, в которых происходят процессы мутации.

Вероятно, следует согласиться с мнением специалистов Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН, считающих ИАД альтернативой радикальной простатэктомии или лучевой терапии как основных видов лечения рака простаты у больных, которые отказываются от традиционных методов лечения, а также у пожилых, ожидаемая продолжительность жизни которых не превышает 10 лет [28]. Подтверждают правомочность, безопасность и эффективность ИАД результаты многих исследований, озвученных в рамках ежегодного Конгресса Европейской ассоциации урологов (2008) в Милане [29].

В 2008 году Национальный Институт Здоровья и Клинического Совершенствования Великобритании (NICE) рекомендовал использование ИАД в качестве гормональной терапии первой линии для мужчин с первично диагностированным заболеванием или рецидивирующим метастатическим раком, при условии того, что они проинформированы об отсутствии подтвержденного статуса метода [30]. Они также отмечают, что результаты неконтролируемых исследований показали удовлетворительный исход. Независимо от официальных рекомендаций, ИАД является терапией, используемой очень широко как урологами, так и онкологами за рамками клинических испытаний. Урологи с уверенностью рекомендуют потенциально эффективные виды лечения, по которым имеются ограниченные данные относительно выживаемости, при условии, что нет подтверждений неблагоприятных эффектов.

ВЫВОДЫ

1. Разработанный принцип андроген-депривационной терапии увеличивает выживаемость с одновременным уменьшением неблагоприятных эффектов, таких как остеопороза, сексуальных расстройств и сердечно-сосудистых недугов.
2. Интермиттирующая гормонотерапия рака простаты является стандартным методом лечения метастатических форм.
3. Интермиттирующая андрогенная депривация обладает такой же эффективностью, как и максимальная андрогенная блокада, но с менее выраженными осложнениями.

4. Больным, у которых после радикального лечения РП повышается уровень ПСА, проведение гормонального лечения целесообразно осуществлять по интермиттирующей схеме.

5. Интермиттирующая андрогенная депривация на протяжении определенного времени является альтернативным методом выбора в лечении метастатического рака простаты.

Список литературы

1. *Effects of androgen withdrawal on the stem cell composition of the Shionogi carcinoma* / [Bruchovsky N., Rennie P.S., Coldman A.J. et al.]. – *Cancer Res.*, 1990. – 15;50(8):2275-82.
2. *Effects of intermittent androgen suppression on androgen-dependent tumors. Apoptosis and serum prostate-specific antigens* / [Akakura K., Bruchovsky N., Goldenberg S.L. et al.]. – *Cancer*, 1993. – 71(9): 2782-2790.
3. *Androgen deprivation therapy increases cardiovascular morbidity in men with prostate cancer* / [Saigal C.S., Gole J.L., Krupski T.L. et al.]. – *Cancer*, 2007. – 110: 1493-1500.
4. *Intermittent androgen suppression in the treatment of prostate cancer: preliminary report* / [Goldenberg S.L., Bruchovsky N., Glave M.E. et al.]. – *Urology*, 1995. – 45: 839-845.
5. *Wolff J.M. Intermittent androgen blockade in prostate cancer: rationale and clinical experience* / J.M. Wolff, U.W. Tunn. – *Eur Urol.*, 2000. – 38(4):365-71.
6. *EAU guidelines on prostate cancer* / [Heidenreich A., Aus G., Bolla M. et al.]. – *Eur.Urol.*, 2008. – 53: 68-80.
7. *De Leval J. Intermittent versus continuous total androgen blockade in the treatment of patients with advanced hormone-naive prostate cancer: results of a prospective randomized multicenter trial* / J. De Leval, Boca P., Yousef E. – *Clin Prostate Cancer.*, 2002. – 1(3):163-71.
8. *Intermittent androgen suppression in patients with prostate cancer* / [De La Taille A., Zerbib M., Conquy S. et al.]. – *BJU Int.*, 2003. – 91(1):18-22.
9. *Grossfeld GD. Intermittent androgen deprivation for clinically localized prostate cancer: initial experience* / GD. Grossfeld, E.J. Small, P.R. Carroll. – *Urology*, 1998. – 51(1):137-44.
10. *Abrahamsson P.A. Potential benefits of intermittent androgen suppression therapy in the treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature* / P.A. Abrahamsson. – *Eur.Urol.*, 2010. – 57: 49-59.
11. *Intermittent androgendeprivation after PSA-complete response as a strategy to reduce induction of hormone-resistant prostate cancer* / [Oliver R.T., Williams G., Paris A.M., Blandy J.P.]. – *Urology*, 1997. – 49(1): 79-82.
12. *Intermittent endocrine therapy for advanced prostate cancer [published erratum appears in Cancer 1987. – 59(10):43A]* / [Klotz L.H., Herr H.W., Morse M.J., Whitmore W.F.]. – *Cancer*, 1986. – 58(11): 2546-2550.
13. *Intermittent androgen suppression with leuprolide and flutamide for prostate cancer: a pilot study* / [Higano C.S., Ellis W., Russell K., Lange P.H.]. – *Urology*, 1996. – 48(5): 800-804.
14. *Intermittent androgen suppression in the treatment of prostate cancer: an preliminary update* / [Goldenberg S.L., Bruchovsky N., Gleave M.E., Sullivan L.]. – *Meeting of the American Urological Association*, 1997.
15. *Tunn U.W. Intermittent endocrine therapy of prostate cancer* / U.W. Tunn. – *Eur.Urol.*, 1996. – 30(Suppl 1): 22-25. – discussion 38, 39.
16. *Oliver R.T. Intermittent endocrine therapy and its potential for chemoprevention of prostate cancer [Review] [53 refs]* / R.T. Oliver, C.J. Gallagher. – *Cancer Surveys*, 1995. – 23:191- 207.
17. *Hormone release and intermittent hormonal therapy in the LN CaP model of human prostate cancer* / [Gleave M., Santo N., Rennie P.S. et al.]. – *Progres en Urologie*, 1996. – 6(3): 375-385.
18. *Intermittent androgen suppression delays progression to androgen-independent regulation of prostate-specific antigen gene in the LNCaP prostate tumour model* / [Sato N., Gleave M.E., Bruchovsky N. et al.]. – *J Steroid BiochemMol Biol.*, 1996. – 58(2): 139-146.

19. Trachtenberg J. *Experimental treatment of prostatic cancer by intermittent hormonal therapy* / J. Trachtenberg. – *J Urol.*, 1987. – 137(4): 785-788.
20. Переверзев А.С. *Рак простаты* / А.С. Переверзев, М.И. Коган. – Харьков: «Факт», 2004.
21. Tunn U. *The current status of intermittent androgen deprivation (IAD) therapy for prostate cancer: putting IAD under the spotlight* / U. Tunn. – *BJU Int.*, 2007. – 99(Suppl 1): 19-22.
22. *Optimizing outcomes and quality of life in the hormonal treatment of prostate cancer* / [Mottet N., Prayer-Galetti T., Hammerer P. et al.]. – *BJU Int.*, 2006. – 98: 20-7.
23. *The role of intermittent androgen deprivation in prostate cancer* / [Boccon-Gibod L., Hammerer P., Madersbacher S. et al.]. – *BJU Int.*, 2007. – 100: 738-43.
24. *International study into the use of intermittent hormone therapy in the treatment of carcinoma of the prostate: a meta-analysis of 1446 patients* / [Shaw G.L., Wilson P., Cuzick J. et al.]. – *BJU Int.*, 2007. – 99: 1056-65.
25. *Randomised prospective study of intermittent versus continuous androgen suppression in advanced prostate cancer* / [Miller K., Steiner U., Lingnau A. et al.]. – *J Clin Oncol*, 2007. – 25: 2385. – abstract 5015.
26. *Intermittent androgen deprivation in patients with PSA-relapse after radical prostatectomy – final results of a European randomized prospective phase-III clinical trial AUO study AP 06/95, EC 507* / [Tunn U.W., Canepa G., Hillger H., Fuchs W.]. – *J Urol.*, 2007. – 177: 201. – abstract 600.
27. Boccon-Gibod L. *Optimising hormone therapy in advanced disease* / L. Boccon-Gibod. – *Eur Urol Suppl.*, 2005. – 4(8): 21-9.
28. Матвеев Б.П. *Клиническая онкоурология* / [Под ред. проф. Б.П. Матвеева]. – М., 2011.
29. Tunn U. *Can intermittent hormone therapy fulfill its promise?* / U. Tunn. – *Eur.Urol.*, 2008. – Suppl. 7: 752-757.
30. *National Institute for Health and clinical Excellence. Prostate cancer: diagnosis and treatment / February 2008. on 3 July 2008.*
31. <http://www.nice.org.uk/CG058>. Accessed
32. *Клинические рекомендации EAU.* – Москва, 2011.
33. Saigal C.S. *Androgen deprivation therapy increases cardiovascular morbidity in men with prostate cancer* / C.S. Saigal, J.L. Gore, T.L. Krupski. – *Cancer*, 2007. – 110: 1493-1500.
34. *The role intermittent androgen deprivation on prostate cancer* / [Boccon-Gibod L., Hammerer P., Madersbacher S. et al.]. – *B.J.U.Int.*, 2007. – 100: 738-743.
35. Pether M. *Intermittent androgen suppression* / M. Pether, S.L. Goldenberg. – *BJU Int.*, 2004. – 93(3):258-61.
36. Bouchot O. *Intermittent androgen suppression in the treatment of metastatic prostate cancer* / O. Bouchot, L. Lenormand, G. Karam. – *Eur Urol.*, 2000. – 38(5):543-9.
37. Hussain M. *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)* / M. Hussain, C.M. Tangen, C. Higano. – *J Clin Oncol.*, 2006. – 24(24):3984-90.
38. Lane EM. *Long-term outcomes in patients with prostate cancer managed with intermittent androgen suppression* / EM. Lane, W. Ansell, D. Farrugia. – *Urol Int.*, 2004. – 73(2):117-22.
39. *Locally advanced prostate cancer-biochemical results from a prospective phase II study of intermittent androgen suppression for men with evidence of prostate-specific antigen recurrence after radiotherapy* / [Bruchovsky N., Klotz L., Crook J., Goldenberg S.L.]. – *Cancer*, 2007. – 109(5):858-67.
40. Thunn U.W. *Intermittent is a effective ad continuous androgen deprivation in patients with PSA relapse after radical prostatectomy* / U.W. Thunn, R. Kurek, E. Kienle. – *J.Urol.*, 2004. – 171: 384-358.
41. Русаков И.Е. *Гормональная терапия препаратом лейопролин (люксин-депо®) у больных раком предстательной железы* / И.Е. Русаков, Б.Я. Алексеев, К.М. Нюшко. – *Онкоурология*, 2009. – 3: 56-60.
42. Abrahamsson P.A. *Potential benefits of intermittent androgen suppression therapy in the treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature* / P.A. Abrahamsson. – *Eur. Urol.*, 2010. – 57: 49-59.

Реферат

НОВИЙ ПІДХІД ДО ПРОВЕДЕННЯ ІНТЕРМІТУЮЧОЇ ДЕПРИВАЦІЇ В ЛІКУВАННІ ЛОКАЛЬНО ПОШИРЕНОГО ТА МЕТАСТАТИЧНОГО РАКУ ПРОСТАТИ

А.С. Переверзєв

В огляді описуються новітні підходи до проведення інтермітуючої депривації при лікуванні локально поширеного та метастатичного раку простати.

Ключові слова: рак простати, інтермітуюча депривація.

Summary

A NEW APPROACH TO THE INTERMITTENT DEPRIVATION IN THE TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED AND METASTATIC PROSTATE CANCER

A.S. Pereverzev

The review describes new approaches to the intermittent deprivation in the treatment of locally advanced and metastatic prostate cancer.

Key words: prostate cancer, intermittent deprivation.