



Ключевые слова:

рак предстательной железы, аналоги и антагонисты лютеинизирующего гормона релизинг гормона, кастрационная рефрактерность, сердечно-сосудистая патология, кардиоваскулярный риск

Keywords:

prostate cancer, analogues and antagonists of luteinizing hormone releasing hormone, the castration refractory, cardiovascular disease, cardiovascular risk.

Для корреспонденции:

Нюшко Кирилл Михайлович,
к. м. н., старший научный сотрудник отделения онкоурологии МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П. А. Герцена» Минздрава России
Адрес: 125284, Москва,
2-й Боткинский проезд, д. 3.
Телефон: +7 (495) 945-15-72,
e-mail: kirandja@yandex.ru
Статья поступила 03.12.2014 г.,
принята к печати 16.12.2014 г.

For correspondence:

Nyushko Kirill Mikhailovich,
PhD, senior researcher of oncological department of Moscow Oncology Institute of the Hertsen FMRC MH RF
3, 2 Botkinskiy proezd,
125284, Russian Federation, Moscow
Tel: +7 (495) 945-15-72,
e-mail: kirandja@yandex.ru

ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АГОНИСТОВ И АНТАГОНИСТОВ ЛЮТЕИНИЗИРУЮЩЕГО ГОРМОНА РЕЛИЗИНГ ГОРМОНА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Нюшко К.М.¹, Крашенинников А.А.¹, Головащенко М.П.¹, Каприн А.Д.²

¹ МНИОИ им. П.А.Герцена — филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А.Герцена» Минздрава России (Москва, Российская Федерация), 125284, Российская Федерация, Москва, 2-ой Боткинский проезд, дом 3
² ФГБУ «ФМИЦ им. П.А.Герцена» Минздрава России (Обнинск, Российская Федерация) 249036, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4

Резюме:

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из наиболее актуальных проблем современной онкоурологии. Гормональная терапия (ГТ) с использованием медикаментозной кастрации является основным методом лечения больных метастатическим РПЖ. ГТ с использованием нового класса препаратов, блокирующих рецепторы лютеинизирующего гормона релизинг гормона (ЛГРГ), является перспективным и эффективным методом кастрационной терапии, обладающим рядом существенных преимуществ по сравнению с использованием аналогов ЛГРГ. В статье представлен обзор результатов исследований, сравнивших эффективность и побочные эффекты ГТ с использованием антагонистов и аналогов ЛГРГ.

HORMONE THERAPY WITH USAGE OF AGONISTS AND ANTAGONISTS OF LUTEINIZING HORMONE RELEASING HORMONE IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER

Nyushko K.M.¹, Krashenninikov A.A.¹, Golovaschenko M.P.¹, Kaprin A.D.²

¹ Moscow Oncology Institute of the Hertsen FMRC MH RF (Moscow, Russian Federation) 3, 2 Botkinskiy proezd, 125284, Russian Federation, Moscow
² Hertsen FMRC MH RF (Obninsk, Russian Federation) 4, st. Korolev, 249036, Russian Federation, Kaluga region, Obninsk

Abstract:

Prostate cancer (PC) is one of the most actual problems of modern oncology. Hormone therapy (HT) using medical castration is the main method of treatment of patients with metastatic PC. HT with usage of the new class of drugs that block the receptors for luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) is a promising and effective method of castration therapy that has a number of significant advantages over the use of analogues LHRH. This article presents a review of studies that compared the effectiveness and side effects of HT using antagonists and analogues LHRH.

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из наиболее актуальных проблем современной онкоурологии. Сохраняющийся повышенный интерес к данной патологии объясняется сохраняющимися высокими показателями заболеваемости и смертности от РПЖ во всем мире. Наиболее высокие показатели заболеваемости РПЖ отмечаются в США, Канаде и ряде стран Европы, где РПЖ продолжает занимать 1 место в структуре онкологической патологии, не смотря на наметившиеся в последние годы тенденции к снижению показателей заболеваемости. В России заболеваемость РПЖ продолжает неуклонно возрастать. Так, в 2012 году зарегистрировано 27046 новых случаев РПЖ, показатель заболеваемости составил 40,2 на 100000 мужчин. Среднегодовой прирост заболеваемости составил 9,83%, что соответствует первому месту по темпам прироста данного показателя. Локализованный РПЖ диагностиро-

ван у 44,8% больных, местно-распространенный – у 34,9% пациентов. Лимфогенно-диссеминированный и метастатический РПЖ верифицирован у 18,5% больных. Стадия заболевания не была установлена у 1,8% больных. Неутешительным остается и показатель смертности от РПЖ. Так, прирост данного показателя за 10 лет составил 57,56% [1].

Гормональная терапия (ГТ) является основным методом лечения больных метастатическим РПЖ. Впервые зависимость клеток опухоли предстательной железы от уровня тестостерона в сыворотке крови показал в своем исследовании Huggins с соавт. ещё в 1941 году. В своих работах С. Huggins с соавт. доказали, что рост и развитие как нормальных, так и злокачественных клеток предстательной железы зависит от концентрации тестостерона сыворотки, а также продемонстрировал эффективность гормонального воздействия у больных РПЖ [2]. Основными методами ГТ являются билатеральная орхэктомия, терапия аналогами лютеинизирующего гормона релизинг 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 первой линии из-за выраженной кардиоваскулярной и печёночной токсичности эстрогенов [3]. Наиболее распространенной в клинической практике в настоящее время является методика андроген-депривационной (кастрационной) ГТ, которая может быть реализована путем хирургической или медикаментозной (аналоги или антагонисты ЛГРГ) кастрации [4].

В настоящее время синтезировано 4 основных класса веществ, которые по химической структуре можно отнести к агонистам ЛГРГ: гозерелин, трипторелин, бузерелин и леупролид. Все представленные препараты схожи по своему химическому строению и однотипны по вызываемому эффекту действия и имеют равную эффективность при сравнении с билатеральной орхидэктомией [5,6]. Терапия агонистами и антагонистами ЛГРГ, как и любое другое гормональное воздействие, может вызывать ряд побочных эффектов, однако они обратимы и нивелируются после отмены препарата. К ним относятся симптомы, возникающие как следствие андрогенной депривации и низкой концентрации тестостерона в сыворотке крови (приливы, снижение либидо и потенции, гинекомастия и пр.). Тем не менее, длительная терапия ЛГРГ-агонистами также может быть ассоциирована с риском развития сердечнососудистых и метаболических осложнений, а также остеопороза. У больных местно-распространенным РПЖ, в том числе с наличием метастазов в регионарных лимфатических узлах по результатам планового морфологического исследования после хирургического лечения, комбинированная терапия с применением адъювантной ГТ является стандартным терапевтическим подходом [7,8,9]. Зачастую адъювантная и самостоятельная ГТ может быть назначена на протяжении длительного времени и может сопровождаться развитием таких нежелательных побочных явлений [9,10]. Так, в крупном исследовании, включившем 14597 больных местно-распространенным или диссеминированным РПЖ, получавших ГТ с использованием аналогов ЛГРГ, проведен ретроспективный анализ ассоциированных с данной терапией осложнений. Резуль-

таты исследования показали, что назначение агонистов ЛГРГ сопровождалось достоверным увеличением риска возникновения сахарного диабета на 15%, развития ишемической болезни сердца (ИБС) на 19%, инфаркта миокарда на 28%, внезапной сердечной смерти на 35%, инсульта на 21%. Максимальная андрогеновая блокада имела положительную корреляционную зависимость с частотой развития значимых коронарных событий, в то время как кастрационная терапия аналогами ЛГРГ – с вероятностью возникновения ИБС и ее типичных кардиоваскулярных осложнений [11]. Другим, наиболее значимым недостатком ГТ с применением аналогов ЛГРГ является так называемый феномен «вспышки», который наблюдается на начальных этапах проведения терапии данными препаратами и обусловлен механизмом действия аналогов ЛГРГ. Эффект «вспышки» характеризуется временный подъем уровня тестостерона вследствие гиперстимуляции клеток аденогипофиза, который сохраняется до развития даун-регуляции питуицитов аденогипофиза. Развитие феномена «вспышки» может сопровождаться ухудшением состояния больного, усилением выраженности костных болей или развитием серьезных осложнений онкологического процесса. По этой причине, терапию аналогами ЛГРГ на начальных этапах проводят под прикрытием антиандрогенов для нивелирования данного эффекта. В то же время, дополнительное назначение антиандрогенов может приводить к повышению токсичности проводимой терапии и увеличению риска развития осложнений. По данным литературы усугубление клинических симптомов заболевания при развитии эффекта вспышки может наблюдаться у 10–41% больных [12,9,10]. Кроме того, на протяжении терапии аналогами ЛГРГ могут наблюдаться изменения концентрации тестостерона и его повышения выше кастрационного уровня – так называемые всплески тестостерона, которые также могут приводить к снижению эффективности проводимой кастрационной терапии. Стабильный кастрационный уровень тестостерона является основной задачей при проведении ГТ и свидетельствует о ее эффективности. В исследовании Bertaglia с соавт. продемонстрировано, что максимально низкий кастрационный уровень тестостерона (<20 нг/дл), а также поддержание данного уровня на протяжении всего периода терапии играет предикторную роль при оценке таких показателей эффективности ГТ у больных РПЖ как выживаемость без биохимического прогрессирования и общая выживаемость. Так, у больных, у которых уровень тестостерона через 6 месяцев после начала терапии составил ≤30 нг/дл, наблюдались максимальные показатели выживаемости без прогрессирования по сравнению с теми, у которых не было достигнуто таких значений. Кроме того, уровень тестостерона имел прогностическое значение при оценке показателей общей выживаемости в подгруппе больных с биохимическим прогрессированием после проведенного радикального лечения [13]. Таким образом, поддержание стабильной кастрационной концентрации тестостерона у больных РПЖ на фоне проведения ГТ является важным критерием эффективности проводимой терапии. Терапия аналогами ЛГРГ может сопровождаться подъемами уровня тестостерона, а также развитием эффекта «вспышки» на начальных этапах проводимого лечения.

Новым классом препаратов, направленных на достижение медикаментозной кастрации, являются антагонисты ЛГРГ. Механизм их действия заключается в блокировании рецепторов ЛГРГ питуицитов, что не сопровождается повышением синтеза лютеинизирующего гормона и тестостерона при инициации ГТ и нивелирует эффект «вспышки», а также не требует симулянтного назначения антиандрогенов. Кроме того, на протяжении всего периода терапии антагонистами концентрации тестостерона в сыворотке крови остаются стабильными, не превышающими кастрационных значений [14]. Исследования, проведенные по изучению возможности применения антагонистов ЛГРГ в клинической практике у больных РПЖ, продемонстрировали их эффективность и безопасность [15–17]. Наиболее интересными являются результаты сравнительных исследований эффективности антагонистов и аналогов ЛГРГ. Так, в исследование Crawford с соавт. включено 386 пациентов, рандомизированных на терапию антагонистом или аналогом ЛГРГ. Через 12 мес с момента начала терапии больных, получавших аналог ЛГРГ, переводили на инъекции антагониста ЛГРГ. После кроссовера все пациенты продолжали получать антагонист ЛГРГ в стандартной дозе [18]. Исходные клинические характеристики больных, включенных в исследование, были сопоставимы в группах сравнения. Период наблюдения, включавший основное и продленное исследования, составил 5 лет. Средний период терапии антагонистом ЛГРГ за весь период исследования составил 57,1 месяцев (12,8–72,4 мес). Результаты исследования продемонстрировали высокую клиническую эффективность проводимого лечения антагонистом ЛГРГ. Так, средние показатели тестостерона в течение первых 3-х месяцев на фоне терапии антагонистом ЛГРГ в рамках продленного наблюдения составили 0,1 нг/мл (т. е. ниже кастрационного уровня 0,5 нг/мл). Кроме того, в группе больных, получавших терапию антагонистами, риск биохимического прогрессирования заболевания был на 34% ниже, чем при терапии аналогами ЛГРГ. При кроссовере и переводе пациентов с терапии аналогами ЛГРГ на антагонисты отмечены еще более впечатляющие результаты. Так, в ходе контрольного промежуточного обследования, выполненного спустя 2,5 года после перевода больных на антагонисты ЛГРГ, отмечалось достоверное снижение риска биохимического рецидива с 20% до 8% ($p=0,003$) с сохранением достигнутого эффекта гормональной терапии на протяжении не менее 4 лет наблюдения. Улучшение показателей безрецидивной выживаемости при переключении на антагонисты наблюдалось во всех подгруппах больных, тем не менее, было более выраженным у пациентов с уровнем ПСА ≥ 20 нг/мл. Вне зависимости от терапевтического режима в течение 4-летнего периода наблюдения после кроссовера у больных отмечены следующие лабораторные параметры: средний уровень тестостерона 0,2 нг/мл, средний уровень ПСА 1 нг/мл [18].

Следует отметить, что всего было проведено 5 сравнительных исследований, оценивших эффективность антагонистов ЛГРГ по сравнению с аналогами ЛГРГ и включивших в общей сложности 1925 больных РПЖ. В данной объединенной базе из 5 клинических исследований 1266 больных было рандомизировано на терапию антагонистами,

659 больных получали аналоги ЛГРГ. Результаты объединенного анализа полученных в ходе проведенных исследований данных показали, что терапия антагонистами ЛГРГ приводила к достоверному снижению риска прогрессирования заболевания на 29% по сравнению с применением аналогов ЛГРГ ($p=0,017$). Кроме того, выраженность болевого синдрома была на 33% ниже ($p=0,007$), риск развития костных осложнений на 58% ниже ($p=0,04$), а риск развития инфекционных осложнений по причине обструкции мочевых путей на 39% ниже ($p<0,001$) в группе антагонистов. Одним из наиболее значимых результатов данного исследования явилось достоверное ($p=0,006$) увеличение показателей общей выживаемости в группе больных, получавших терапию антагонистами по сравнению с контрольной популяцией пациентов, получавших терапию аналогами ЛГРГ [19].

Особый интерес вызывают результаты исследования, продемонстрировавшего возможность применения антагонистов ЛГРГ у больных кастрационно-рефрактерным РПЖ (КРРПЖ). Так, исследователями из Германии проведено открытое, многоцентровое исследование (CS.27) по оценке эффективности 2-й линии гормональной терапии антагонистом ЛГРГ дегареликсом у больных РПЖ с биохимическим прогрессированием заболевания на фоне терапии агонистами ЛГРГ [20]. В исследование включено 25 больных КРРПЖ с зарегистрированным повышением уровня ПСА на фоне терапии аналогами ЛГРГ при подтвержденном кастрационном уровне сывороточного тестостерона ($\leq 0,5$ нг/мл). Первичная цель данного исследования заключалась в оценке клинического эффекта терапии антагонистом ЛГРГ, назначенного во 2 линии гормональной терапии после выявления признаков ранней кастрационной рефрактерности, с регулярной оценкой динамики ПСА на фоне трех повторных введений препарата. Вторичные цели предусматривали оценку уровня тестостерона, лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), а также безопасность проводимого лечения в течение всего периода наблюдения. Антагонисты ЛГРГ (дегареликс) назначали подкожно, в стандартном режиме, начиная с 240 мг в первый месяц лечения, с последующими ежемесячными введениями препарата в дозе 80 мг. Для подтверждения КРРПЖ использовались стандартные критерии верификации: 2 последовательных повышения уровня ПСА-сыворотки с интервалом не менее 2 недель, приводящие к $\geq 50\%$ увеличению ПСА выше минимальных значений, достигнутых в результате ГТ, при уровне ПСА $\geq 2,5$ нг/мл. Стабилизация клинического эффекта на фоне 2 линии ГТ антагонистом ЛГРГ характеризовалась снижением уровней ПСА в течение 3 курсовых введений препарата в пределах не более 10% от исходного уровня. Полный ответ на терапию расценивался как снижение уровня ПСА на $\geq 50\%$ на фоне трех введений препарата. По данным клинического обследования у 44% больных, включенных в исследование, определялся местно-распространенный РПЖ, диссеминированный процесс с метастазами в костях верифицирован у 28% пациентов. У 76% больных определялись умеренно- или низкодифференцированные опухоли с суммой Глисона 7–10. Длительность первоначальной терапии агонистами ЛГРГ в среднем составляла 4 года. У 68% больных в качестве инициальной ГТ использовали режим МАБ. Результаты исследования продемонстрирова-

ли, что снижение или отсутствие отрицательной динамики по ПСА отмечено у 64% больных, получавших антагонист ЛГРГ. В 20% случаях отмечался полный ответ на терапию, о чем свидетельствовало значительное снижение уровня ПСА к третьему месяцу наблюдения. Кроме того, у 40% больных наблюдалось дополнительное снижение концентраций тестостерона в сыворотке крови. Практически у всех больных на фоне курсовых введений антагониста ЛГРГ отмечен высокий контроль ЛГ и ФСГ гормонов, что подтверждалось падением их концентраций в крови в 88 и 84% случаев, соответственно. Большинство нежелательных явлений на фоне терапии имели легкую (76%) или умеренную (20%) степень выраженности, при этом не было отмечено случаев прекращения терапии или перерыва в курсовом назначении препарата по причине возникшей лекарственной токсичности. На основании результатов исследования был сделан вывод о том, что терапия антагонистами ЛГРГ является эффективным методом воздействия при возникновении начальных проявлений кастрационной рефактерности у больных РПЖ с подтвержденным биохимическим прогрессированием болезни [20].

Еще одним преимуществом использования антагонистов ЛГРГ по сравнению с аналогами является подтвержденное в клинических исследованиях снижение риска развития кардиоваскулярных осложнений. Так, в крупном метаанализе, включившем 2328 больных, продемонстрировано достоверное снижение рисков сердечно-

судистых осложнений на 40% по сравнению с больными, получавшими аналоги ЛГРГ. В подгруппе пациентов с наличием сердечнососудистых рисков в анамнезе частота развития данных осложнений была на 56% ниже, чем при терапии аналогами ЛГРГ [21,22]. Как показали экспериментальные исследования, возможно, данный факт можно объяснить способностью антагонистов ЛГРГ взаимодействовать с фибробластами, мононуклеарами и эндотелиоцитами в составе атеросклеротической бляшки, что приводит к ее стабилизации и снижению интенсивности агрегации на ее поверхности форменных элементов крови и холестерина [23,24].

Таким образом, многочисленные исследования подтвердили эффективность и безопасность антагонистов и аналогов ЛГРГ у больных РПЖ. Терапия антагонистами ЛГРГ обладает рядом преимуществ по сравнению с использованием стандартных схем с применением аналогов ЛГРГ, а в ряде случаев может быть эффективна при прогрессировании заболевания на фоне кастрационной терапии данными препаратами. Применение антагонистов ЛГРГ нивелирует эффект вспышки и способствует поддержанию тестостерона на стабильном кастрационном уровне. Кроме того, риск развития кардиоваскулярной токсичности при терапии антагонистами ЛГРГ существенно ниже. С учетом данных фактов, препарат дегарелик может быть рекомендован для использования в практике при терапии больных РПЖ в различных клинических ситуациях.

Информация о соавторах:

1. Головащенко Максим Петрович, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России
2. Крашенинников Алексей Артурович, младший научный сотрудник отделения онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России
3. Каприн Андрей Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, чл.-корр. РАН, генеральный директор ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России

Список литературы:

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году [Книга]//Под ред. А.Д. Каприна В.В. Старинского, Г.В. Петровой.– М: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2013.– стр. 128.
2. Huggins C, Hoges C.V. Studies on prostate cancer. The effect of castration [Journal]//Cancer Res.– 1941.– pp. 385–402.
3. Malkowicz S.B. The role of diethylstilbestrol in the treatment of prostate cancer [Journal]//Urology.– 2001.– Vol. 58.– pp. 108–13.
4. Алексеев Б.Я., Нюшко К.М. Гормональная терапия больных раком предстательной железы [Журнал]//Онкоурология.– 2007 г.– Т. 3.– стр. 57–62.
5. Kaisary A.V., Tyrrell C.J., Peeling W.B. et al. Comparison of LHRH analogue with orchiectomy in patients with metastatic prostatic carcinoma [Journal]//Br J Urol.– 1991.– Vol. 67.– pp. 502–8.
6. Русаков И.Г., Алексеев Б.Я., Нюшко К.М. Гормональная терапия препаратом лейпрорелин (люкрин-депо®) у больных раком предстательной железы [Журнал]//Онкоурология.– 2009 г.– Т. 3.– стр. 56–60.
7. Алексеев Б.Я., Нюшко К.М., Воробьев Н.В. и др. Частота и локализация метастазов в лимфатических узлах при выполнении радикальной простатэктомии и расширенной тазовой лимфаденэктомии у больных раком предстательной железы

Information about co-authors:

1. Golovaschenko Maxim Petrovich, PhD, researcher of oncological department of P.A. Herzen Moscow Research Oncological Institute of the P.A. Herzen Federal Medical Research Center of Ministry of Health of Russian Federation
2. Krasheninnikov Alexey Arturovich, junior researcher of oncological department of P.A. Herzen Moscow Research Oncological Institute of the P.A. Herzen Federal Medical Research Center of Ministry of Health of Russian Federation
3. Kaprin Andrey Dmitrievich, MD, professor, corresponding member of RAS, general director of the P.A. Herzen Federal Medical Research Center of Ministry of Health of Russian Federation

[Журнал]//Онкоурология.– 2012 г.– Т. 1.– стр. 77–82.

8. Алексеев Б.Я., Нюшко К.М. Расширенная тазовая лимфаденэктомия при хирургическом лечении рака предстательной железы [Журнал]//Врач.– 2010 г.– Т. 11.– стр. 63–64.
9. Алексеев Б.Я., Нюшко К.М. Адювантная гормональная терапия как метод радикального лечения у больных местнораспространенным раком предстательной железы [Журнал]//Онкоурология.– 2007 г.– Т. 2.– стр. 61–63.
10. Алексеев Б.Я., Нюшко К.М. Радикальная простатэктомия с расширенной тазовой лимфаденэктомией и адьювантная гормональная терапия у больных лимфогенно-диссеминированным раком предстательной железы [Журнал]//Онкоурология.– 2011 г.– Т. 3.– стр. 118–121.
11. Keating N.L., O'Malley A.J., Freedland S.J. et al. Diabetes and Cardiovascular Disease During Androgen Deprivation Therapy: Observational Study of Veterans With Prostate Cancer [Journal]//J Natl Cancer Inst.– 2010.– Vol. 102.– pp. 39–46.
12. Bublely G.J. Is the flare phenomenon clinically significant? [Journal]//Urology.– 2001.– Vol. 58.– pp. 5–9.
13. 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 [Journal]//Clin Genito-

- urin Cancer. – 2013. – Vol. 11. – pp. 325–330.
14. Rick F. G., Block N. L., Schally A. V. An update on the use of degarelix in the treatment of advanced hormone-dependent prostate cancer [Journal]//*Onco Targets Ther.* – 2013. – Vol. 16. – pp. 391–402.
 15. Anderson J. Degarelix: a novel gonadotropin-releasing hormone blocker for the treatment of prostate cancer [Journal]//*Future Oncol.* – 2009. – Vol. 5. – pp. 433–43.
 16. Persson B. E., Kold Olesen T., Jensen J. K. Degarelix: a new approach for the treatment of prostate cancer [Journal]//*Neuroendocrinology.* – 2009. – Vol. 90. – pp. 235–44.
 17. Klotz L., Boccon-Gibod L., Shore N. D. et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. [Journal]//*BJU Int.* – 2008. – Vol. 102. – pp. 1531–8.
 18. Crawford E. D., Shore N. D., Moul J. W. et al. Long-term tolerability and efficacy of degarelix: 5-year results from a phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix [Journal]//*Urology.* – 2014. – Vol. 83. – pp. 1122–8.
 19. Klotz L., Miller K., Crawford E. D. et al. Disease Control Outcomes from Analysis of Pooled Individual Patient Data from Five Comparative Randomised Clinical Trials of Degarelix Versus Luteinising Hormone-releasing Hormone Agonists [Journal]//*Eur Urol.* – 2014. – Vol. 66. – pp. 1101–8.
 20. Kurt Miller, Christoph Rüssel, Sandra Goble et al. Open-label, exploratory study of degarelix as second-line hormonal therapy in patients with prostate cancer (CS27)//*Poster 678.* – [s.l.]: EAU, 2013.
 21. Van Poppel H1, Klotz L. Gonadotropin-releasing hormone: an update review of the antagonists versus agonists [Journal]//*Int J Urol.* – 2012. – Vol. 19. – pp. 594–601.
 22. Smith M. R.1, Klotz L., van der Meulen E. et al. Gonadotropin-releasing hormone blockers and cardiovascular disease risk: analysis of prospective clinical trials of degarelix [Journal]//*J Urol.* – 2011. – Vol. 186. – pp. 1835–42.
 23. Tanriverdi F., Gonzalez-Martinez D., Hu Y. et al. GnRH-I and GnRH-II have differential modulatory effects on human peripheral blood mononuclear cell proliferation and interleukin-2 receptor gamma-chain mRNA expression in healthy males [Journal]//*Clin Exp Immunol.* – 2005. – Vol. 142. – pp. 103–10.
 24. Chen H. F., Jeung E. B., Stephenson M., Leung P. C. Human peripheral blood mononuclear cells express gonadotropin-releasing hormone (GnRH), GnRH receptor, and interleukin-2 receptor gamma-chain messenger ribonucleic acids that are regulated by GnRH in vitro [Journal]//*J Clin Endocrinol Metab.* – 1999. – Vol. 84. – pp. 743–50.
- References:
1. Sostojanie onkologicheskoj pomoshhi naseleniju Rossii v 2012 godu [Kniga]//Pod red. A. D. Kaprina V. V. Starinskogo, G. V. Petrovoj. – M: FGBU «MNI OI im. P. A. Gercena» Minzdrava Rossii, 2013. – str. 128.
 2. Huggins C, Hoges C. V. Studies on prostate cancer. The effect of castration [Journal]//*Cancer Res.* – 1941. – pp. 385–402.
 3. Malkowicz S. B. The role of diethylstilbestrol in the treatment of prostate cancer [Journal]//*Urology.* – 2001. – Vol. 58. – pp. 108–13.
 4. Alekseev B. Ja., Njushko K. M. Gormonal'naja terapija bol'nyh rakom predstatel'noj zhelezy [Zhurnal]//*Onkourologija.* – 2007 g. – T. 3. – str. 57–62.
 5. Kaisary A. V., Tyrrell C. J., Peeling W. B. et al. Comparison of LHRH analogue with orchiectomy in patients with metastatic prostatic carcinoma [Journal]//*Br J Urol.* – 1991. – Vol. 67. – pp. 502–8.
 6. Rusakov I. G., Alekseev B. Ja., Njushko K. M. Gormonal'naja terapija preparatom lejprorelin (lijukrin-depo®) u bol'nyh rakom predstatel'noj zhelezy [Zhurnal]//*Onkourologija.* – 2009 g. – T. 3. – str. 56–60.
 7. Alekseev B. Ja., Njushko K. M., Vorob'ev N. V. i dr. Chastota i lokalizacija metastazov v limfaticeskikh uzlah pri vypolnenii radikal'noj prostatjektomii i rasshirennoj tazovoj limfadenjektomii u bol'nyh rakom predstatel'noj zhelezy [Zhurnal]//*Onkourologija.* – 2012 g. – T. 1. – str. 77–82.
 8. Alekseev B. Ja., Njushko K. M. Rasshirennaja tazovaja limfadenjektomija pri hirurgicheskom lechenii raka predstatel'noj zhelezy [Zhurnal]//*Vrach.* – 2010 g. – T. 11. – str. 63–64.
 9. Alekseev B. Ja., Njushko K. M. Ad#juvantnaja gormonal'naja terapija kak metod radikal'nogo lechenija u bol'nyh mestno-rasprostranennym rakom predstatel'noj zhelezy [Zhurnal]//*Onkourologija.* – 2007 g. – T. 2. – str. 61–63.
 10. Alekseev B. Ja., Njushko K. M. Radikal'naja prostatjektomija s rasshirennoj tazovoj limfadenjektomiej i ad#juvantnaja gormonal'naja terapija u bol'nyh limfogenno-disseminirovannym rakom predstatel'noj zhelezy [Zhurnal]//*Onkourologija.* – 2011 g. – T. 3. – str. 118–121.
 11. Keating N. L., O'Malley A. J., Freedland S. J. et al. Diabetes and Cardiovascular Disease During Androgen Deprivation Therapy: Observational Study of Veterans With Prostate Cancer [Journal]//*J Natl Cancer Inst.* – 2010. – Vol. 102. – pp. 39–46.
 12. Bublej G. J. Is the flare phenomenon clinically significant? [Journal]//*Urology.* – 2001. – Vol. 58. – pp. 5–9.
 13. 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 [Journal]//*Clin Genitourin Cancer.* – 2013. – Vol. 11. – pp. 325–330.