

## Интермиттирующая гормональная терапия препаратом элигард у больных раком предстательной железы

Б.Я. Алексеев, А.А. Крашенинников, К.М. Ньюшко, А.С. Калпинский, А.Д. Каприн

МНИОИ им. П.А. Герцена

Контакты: Борис Яковлевич Алексеев [byalekseev@mail.ru](mailto:byalekseev@mail.ru)

*Рак предстательной железы (РПЖ) представляет собой одну из наиболее актуальных проблем современной онкоурологии, что объясняется сохраняющимися высокими показателями заболеваемости данной патологией. Гормональная терапия (ГТ) является основным методом лечения больных метастатическим РПЖ. Интермиттирующая гормональная терапия (ИГТ) — эффективный и безопасный метод гормонального воздействия у больных РПЖ, что подтверждается результатами многих исследований. Проведение ИГТ может быть рекомендовано при терапии больных РПЖ в различных клинических ситуациях, в том числе у пациентов с наличием отдаленных метастазов. Элигард признан удобным, эффективным и безопасным препаратом для лечения этой категории пациентов. Форма для инъекций 1 раз в 3 или 6 мес удобна для проведения ГТ в интермиттирующем режиме.*

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, интермиттирующая гормональная терапия, элигард, лейпрорелина ацетат

### Intermittent hormone therapy with eligard in patients with prostate cancer

*B. Ya. Alekseev, A. A. Krashennnikov, K. M. Nyushko, A. S. Kalpinsky, A. D. Kaprin*

*P. A. Herzen Moscow Oncology Research Institute*

*Prostate cancer (PC) is one of the most burning problems of modern urologic oncology, which is attributable to the fact that the incidence of this pathology remains high. Hormone therapy (HT) is a basic treatment in patients with metastatic PC. Intermittent HT (IHT) is an effective and safe method for hormonal exposure in PC patients, as supported by the results of many trials. IHT may be recommended in the therapy of patients with PC in different clinical situations, including in patients with distant metastases. Eligard is recognized to be an effective and safe medicament to treat this category of patients. Its injection formulation once three or six months is easy-to-use for IHT.*

**Key words:** prostate cancer, intermittent hormone therapy, eligard, leuprorelin acetate

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из наиболее актуальных проблем современной онкоурологии. Это объясняется прежде всего сохраняющимися высокими темпами прироста показателей заболеваемости данной патологией. Так, в России в 2012 г. распространенность РПЖ составила 43,89 на 100 тыс. мужского населения, среднегодовой темп прироста — 8,45 %. Несмотря на улучшение методов диагностики РПЖ и внедрение в клиническую практику тестирования простатспецифического антигена (ПСА), частота выявления РПЖ на стадии распространенного процесса в России остается высокой [1, 2].

Лечебная тактика у больных РПЖ определяется распространенностью опухолевого процесса и стадией заболевания на момент установления диагноза. Основными методами лечения больных локализованным РПЖ (стадия T1–T2N0M0) являются радикальная простатэктомия (РПЭ) и лучевая терапия (ЛТ), которые обеспечивают сопоставимые результаты выживаемости пациентов. Основная проблема лечения местно-распространенного и лимфогенно-диссеминированного РПЖ (стадия T3a–T3bN0–N1M0) заключается в увеличении вероятности возникновения местного рецидива или генерализации процесса. Целесообразность хирургического лечения местно-рас-

пространенных форм РПЖ остается спорной, так как резко повышается вероятность нерадикального вмешательства и, как следствие, снижаются общая (ОВ) и безрецидивная выживаемость (БРВ) больных. У 5–26 % пациентов с локализованным РПЖ после РПЭ определяется метастатическое поражение тазовых лимфатических узлов (ЛУ) при плановом морфологическом исследовании. Пятилетняя БРВ данного контингента больных не превышает 25–30 % [3–5]. В случае выявления метастазов в ЛУ после хирургического лечения повышается риск развития биохимического рецидива и генерализации процесса после проведенного лечения, что требует применения системных подходов к терапии. Таким образом, для увеличения показателей БРВ и опухолевоспецифической выживаемости у больных местно-распространенным и лимфогенно-диссеминированным РПЖ при проведении хирургического или лучевого лечения зачастую назначают адъювантную гормональную терапию (ГТ).

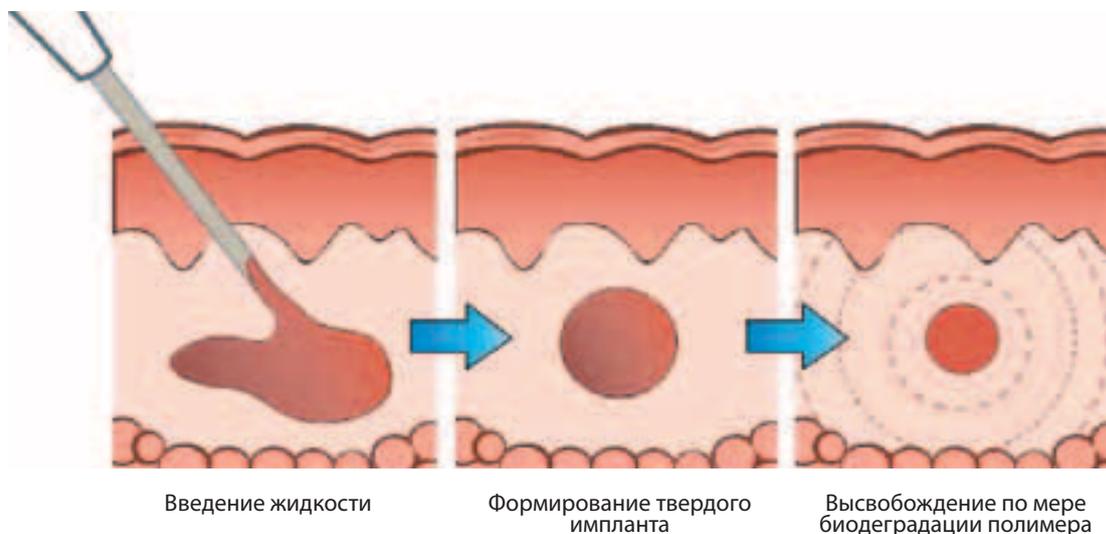
Основным методом лечения метастатического РПЖ в настоящее время является ГТ. Впервые зависимость клеток опухоли предстательной железы (ПЖ) от уровня тестостерона в сыворотке крови показали С. Huggins и соавт. еще в 1941 г. Своими работами исследователи подтвердили, что рост и развитие как нор-

мальных, так и злокачественных клеток ПЖ зависят от концентрации тестостерона сыворотки, а также продемонстрировали эффективность гормонального воздействия у больных РПЖ [6]. Выделяют различные варианты ГТ: билатеральная орхэктомия, терапия эстрогенами, монотерапия аналогами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ) или антагонистами ЛГРГ, монотерапия антиандрогенами, комбинация аналогов или антагонистов ЛГРГ и антиандрогенов – комбинированная, максимальная андрогеновая блокада (МАБ). Хирургическая кастрация сопряжена с невозможностью проведения ГТ в интермиттирующем режиме, кроме того, 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 в связи с риском развития тромбоэмболических осложнений [7, 8].

В настоящее время для проведения ГТ у больных РПЖ чаще применяются агонисты ЛГРГ. Из этой группы препаратов следует отметить препарат элигард (лейпрорелина ацетат). Вещество синтезировано в 1974 г. В 1989 г. предложено использование гормональных препаратов в форме депо. Особенностью и преимуществом лейпрорелина депо (элигард) является применение системы атригель. Перед введением лиофилизат лейпрорелина смешивается с биodeградирующим полимером (атригель). После инъекции в подкожную клетчатку 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 4 или 2 раз в год при использовании 3- или 6-месячной депо-формы препарата соот-

ветственно [9, 10]. Эффективность и безопасность лейпрорелина изучалась в нескольких исследованиях. В частности, в работе W. Tunn оценена клиническая эффективность 6-месячной формы леупролида. В ходе исследования с участием 1273 больных гормонозависимым РПЖ оценивали уровни ПСА и тестостерона до лечения, после 6 и 12 мес ГТ лейпрорелином (6-месячная форма), переносимость препарата пациентами. После 12 мес ГТ 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 работы отмечены сопоставимая эффективность при использовании 3- и 6-месячной формы лейпрорелина ацетата, а также низкая частота развития побочных эффектов терапии. Концентрации тестостерона сыворотки у пациентов после введения ежемесячной, 3- и 6-месячной депо-формы препарата существенно не различались. Кроме того, исследование показало, что данные формы препарата более удобны для пациента, поскольку их использование позволяет сократить кратность визитов пациента к врачу для выполнения очередной инъекции [11]. Результаты другого исследования также свидетельствовали о быстром и устойчивом снижении уровня ПСА и тестостерона у больных РПЖ, получавших ГТ (элигард 45 мг), а также о хорошей переносимости препарата [12].

До недавнего времени ГТ в постоянном режиме, т.е. непрерывная ГТ (НГТ), была общепризнанной для больных РПЖ. Тем не менее ряд исследований, а также крупных метаанализов свидетельствует о возможности проведения прерывистой (интермиттирующей) ГТ (ИГТ) у больных как локализованным, местно-распространенным, рецидивным, так и диссеминированным РПЖ. Интерес к проведению ИГТ



**Рис. 1.** Схема формирования подкожного импланта атригель

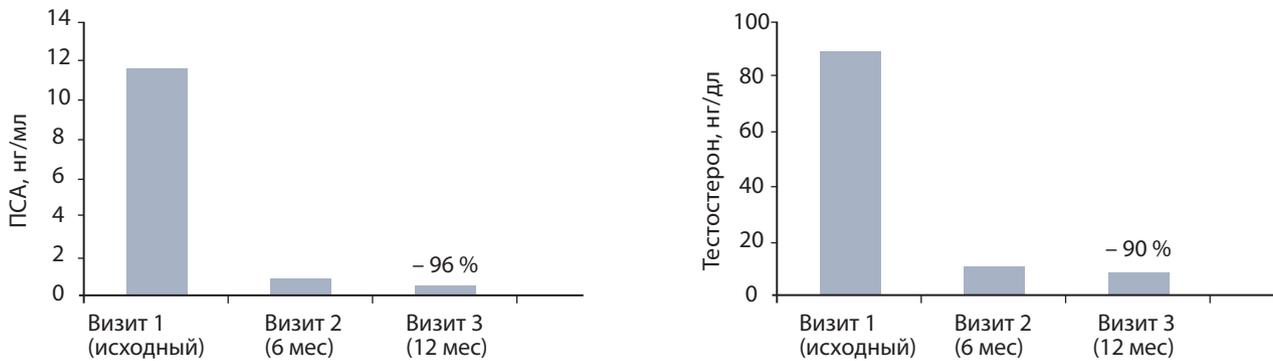


Рис. 2. Медиана уровня ПСА и тестостерона во время терапии 6-месячной депо-формой лейпрорелина ацетата

возник вследствие стремления онкологов улучшить качество жизни больных РПЖ, которым показано проведение ГТ, а также теоретической возможности увеличения продолжительности времени до развития кастрационно-рефрактерного РПЖ (КРРПЖ) [13, 14].

Как известно, продолжительная ГТ не приводит к полной элиминации опухолевых клеток у больных РПЖ, и по истечении определенного периода (в среднем через 24–36 мес) опухолевые клетки теряют чувствительность к проводимой ГТ, что приводит к прогрессированию заболевания и развитию КРРПЖ [13]. Экспериментальные исследования показывают, что развитие андрогеннезависимого РПЖ может начаться сразу после назначения ГТ, совпадая с остановкой андрогениндуцированной дифференциации стволовых клеток [15]. Таким образом, теоретическое обоснование ИГТ основано на возможном продлении чувствительности клеток РПЖ к гормональному воздействию посредством чередования фаз назначения ГТ и перерывов между ними, в период которых сохраняющийся пул андрогензависимых, гормонально-чувствительных опухолевых клеток предотвращает неудержимую пролиферацию андрогеннезависимых клеток, что способствует увеличению периода до развития КРРПЖ. Кроме того, проведение НГТ сопряжено с развитием ряда побочных эффектов: снижением либидо, эректильной дисфункцией [13, 16, 17], астенией, остеопорозом и повышением риска патологических переломов, ожирением, снижением толерантности к глюкозе, повышением риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Применение ИГТ позволяет улучшить качество жизни больных в период отмены гормональных препаратов [18, 19], а также снизить стоимость проводимой терапии.

В рекомендациях Европейского общества онкологов ИГТ признана возможным и стандартным методом ГТ у больных РПЖ [20]. Данные рекомендации основаны на ряде крупных исследований [21–25], показавших, что применение ИГТ не ухудшает отдаленные результаты терапии по сравнению с НГТ. Кроме того, улучшается качество жизни больных,

а стоимость проводимой терапии существенно сокращается при временном прекращении лечения. Так, несколько исследований II фазы продемонстрировали состоятельность концепции ИГТ у больных метастатическим РПЖ и у пациентов с наличием биохимического рецидива. Предварительные результаты исследований III фазы не определили существенных различий эффективности ГТ в режиме МАБ и ИГТ у больных распространенным и рецидивным РПЖ после РПЭ [22–24].

Одно из первых исследований, направленных на оценку эффективности ИГТ в клинической практике, включило 75 больных РПЖ. Больным проводили индукционный курс терапии на протяжении 9 мес до достижения уровня ПСА < 4 нг/мл или до снижения ПСА > 90 % от исходного уровня [23]. При повышении уровня ПСА > 20 нг/мл в период отмены терапии ГТ вновь возобновляли и проводили на протяжении 9 мес, затем цикл повторяли. По данным исследования, 86 % больных живы при медиане периода наблюдения 134 мес. Медиана выживаемости от момента начала терапии составила 95 мес. Пятилетняя выживаемость составила 100 и 70 % для больных местно-распространенным и метастатическим РПЖ соответственно. Другое проспективное рандомизированное многоцентровое исследование включило 68 больных с медианой периода наблюдения 31 мес [24]. В группе пациентов, получавших ИГТ, медиана продолжительности курса терапии равнялась 9,5 мес, а медиана времени без проведения ГТ – 59,5 %. Медиана частоты прогрессирования заболевания за 3 года была достоверно ниже в группе ИГТ (7 %), чем в группе НГТ (38,9 %). Таким образом, авторы делают вывод о том, что ИГТ по крайней мере равноценна НГТ при оценке времени до развития КРРПЖ.

Авторы крупного нерандомизированного исследования, включившего 566 больных (218 пациентов с биохимическим рецидивом после РПЭ или дистанционной ЛТ (ДЛТ) и 348 – с наличием отдаленных метастазов), оценили эффективность и побочные эффекты ИГТ [26]. В группе ИГТ лечение прерывали при

уровне ПСА < 4 нг/мл. Возобновляли ГТ при уровне ПСА > 20 нг/мл или при появлении клинических симптомов. Медиана уровня ПСА до начала терапии составила 17 (0,4–433) нг/мл. За период наблюдения с медианой 81 мес развитие КРРПЖ отмечено у 182 (32 %) пациентов. Медиана опухолевоспецифической выживаемости составила 12 лет. Уровень ПСА на момент начала терапии являлся важным фактором, ассоциированным с выживаемостью больных.

К.Ж. Orfermann и соавт. оценили эффективность ИГТ у больных неметастатическим РПЖ [27]. В исследовании включено 103 больных, получавших ИГТ при выявлении биохимического рецидива после РПЭ или ДЛТ. Медиана уровня ПСА на момент начала терапии составила 8 нг/мл, медиана периода наблюдения – 45,5 мес. Ответ на терапию в виде снижения уровня ПСА отмечен у 94 (85,5 %) больных. Медиана времени до развития КРРПЖ составила 48 (9,4–93,4) мес. Сравнительное исследование У. Канеко и соавт., включившее 46 больных рецидивным и местно-распространенным РПЖ, показало, что существенных различий показателей выживаемости в группах ИГТ и НГТ не наблюдается [28]. Так, 5-летняя выживаемость без признаков прогрессирования составила 58 и 89 % в группе ИГТ и НГТ соответственно ( $p = 0,5$ ). Тем не менее качество жизни больных было существенно лучше в группе ИГТ в период отсутствия терапии. В исследовании М. Pether и соавт. включено 102 больных рецидивным РПЖ, у которых ИГТ проводили на протяжении среднего периода наблюдения 219 нед. Прогрессирование заболевания отмечено у 28 % больных. Среднее время до развития КРРПЖ составило 194 нед. Опухолевоспецифическая смертность составила 18 % за период наблюдения 258 нед [29]. Авторы делают вывод: ИГТ является эффективным и безопасным методом терапии у больных РПЖ с возможностью снижения стоимости проводимого лечения и улучшения качества жизни больных.

Сопоставимые результаты эффективности ИГТ и НГТ подтверждены рядом других, более масштабных исследований. Так, в работе А.Ж. Salonen и соавт. в период с 1997 до 2003 г. включено 852 больных местно-распространенным или метастатическим РПЖ [30]. Все больные получили индукционный курс ГТ в течение 24 нед. Из них 554 пациента, у которых уровень ПСА снизился < 10 нг/мл или на 50 % и более от исходного уровня, были рандомизированы в группы НГТ и ИГТ. Медиана наблюдения составила 65 мес. Умерли 392 (71 %) пациента – 186 (68 %) в группе ИГТ и 206 (74 %) в группе НГТ ( $p = 0,12$ ); из них 248 больных – от прогрессирования основного заболевания: 117 (43 %) получавших ИГТ и 131 (47 %) получавших НГТ ( $p = 0,29$ ). Медиана времени до прогрессирования составила 34,5 и 30,2 мес в группах ИГТ и НГТ соответственно. Показатель ОВ равнялся 45,2 и 45,7 мес соот-

ветственно. Необходимо отметить, что достоверных различий эффективности ИГТ и НГТ в этом исследовании не отмечено. В работе U.W. Tunn и соавт. Больные РПЖ с биохимическим рецидивом после РПЭ ( $n = 168$ ) рандомизированы в группы ИГТ и НГТ [31]. Для профилактики приливов больным назначали ципротерона ацетат. Исследование показало, что время до прогрессирования заболевания и частота ответов на терапию существенно не различались в группах, однако выраженность побочных эффектов терапии была достоверно ниже в группе больных, получавших ИГТ ( $p < 0,05$ ). Не получено достоверных различий продолжительности периода до развития КРРПЖ.

Наиболее убедительные данные в отношении эффективности ИГТ представлены в 2007 г. Американским обществом клинических онкологов (ASCO) [16]. В проспективное исследование включили 478 больных РПЖ с наличием отдаленных метастазов (40 %) или метастазов в ЛУ (60 %). Через 6 мес после вводного курса в режиме МАБ рандомизировано 335 больных, достигших уровня ПСА < 4 нг/мл или при снижении ПСА > 90 % от исходного значения. Средний уровень ПСА составил 158 нг/мл в группе ИГТ и 139 нг/мл в группе НГТ. В группе ИГТ лечение возобновляли при уровне ПСА > 10 нг/мл и прекращали при снижении ПСА < 4 нг/мл. После медианы периода наблюдения 50,5 мес достоверных различий показателей БРВ в группах не отмечено (16,6 мес в группе ИГТ и 11,5 мес в группе НГТ,  $p = 0,17$ ). В группе ИГТ 88 % больных не получали терапии более 50 % от периода времени наблюдения, а концентрация тестостерона у данной группы пациентов достигала нормальных значений в среднем через 70 дней после прекращения лечения. Оценка эффективности ИГТ проведена еще в 1 крупном исследовании, включившем 129 больных, в котором индукционная фаза составляла 6 мес ГТ в режиме МАБ с последующей оценкой динамики ПСА. После периода наблюдения с медианой 44,8 мес не отмечено достоверных различий показателей ОВ, БРВ и опухолевоспецифической выживаемости в группах ИГТ и НГТ [32]. Качество жизни также существенно не различалось в группах, за исключением того факта, что частота сохранения эректильной функции была больше у пациентов группы ИГТ.

Интерес к изучению эффективности и безопасности ИГТ способствовал проведению нескольких крупных рандомизированных исследований. В 2009 г. F.E. Calais da Silva и соавт. опубликовали результаты крупного рандомизированного исследования, сравнившего эффективность ИГТ и НГТ и включившего 766 больных местно-распространенным и метастатическим РПЖ [17]. 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 сни-

зился на 80 % от исходного или составил < 4 нг/мл. ГТ в обеих группах проводили ципротерона ацетатом 200 мг/сут в комбинации с ежемесячными инъекциями аналогов ЛГРГ. Медиана наблюдения составила 51 мес. Результаты анализа показали, что частота прогрессирования заболевания ( $p = 0,11$ ), а также общая смертность ( $p > 0,05$ ) существенно не различались 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 нед. В группе ИГТ больные, у которых наблюдалось снижение уровня ПСА < 1 нг/мл, не получали гормонального лечения в течение 82 % от всего периода наблюдения. В 2014 г. авторами были опубликованы данные анализа нескольких исследований, сравнивших эффективность ИГТ и НГТ. Согласно данным исследованиям эффективность ИГТ по крайней мере не уступает НГТ по продолжительности гормонально-чувствительной фазы и длительности до развития кастрационной рефрактерности. Тем не менее у больных, получавших ИГТ, отмечены лучшие показатели качества жизни [33].

Другое рандомизированное исследование, включившее 856 больных местно-распространенным и метастатическим РПЖ, в котором для оценки гормональной чувствительности всем больным проведен индукционный курс ГТ на протяжении 24 мес с последующей рандомизацией 564 больных в группу ИГТ или НГТ, также не определило существенных различий эффективности данных видов терапии [34].

В крупном рандомизированном исследовании Юго-Западной онкологической группы (SWOG 9346) участвовало 3040 больных первично диагностированным лимфогенно-диссеминированным и метастатическим гормоночувствительным РПЖ. В анализ было включено 1535 больных, рандомизированных в 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]. Показатель снижения уровня ПСА < 0,2; < 4 и > 4 нг/мл явился важным прогностическим фактором при оценке медианы выживаемости больных (13, 44 и 75 мес соответственно). В 2012 г. авторами опубликованы отдаленные результаты данного исследования. Медиана периода наблюдения составила 9,8 года. Анализ результатов лечения подгрупп больных показал, что показатели выживаемости в группе НГТ оказались несколько лучше, за исключением подгруппы пациентов с метастатическим РПЖ. Так, медиана ОВ 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 ОВ 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, 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 завершенных наблюдений в подгруппе ИГТ не позволяют однозначно трактовать НГТ как более предпочтительный метод гормонального воздействия [25, 35].

Таким образом, эффективность и безопасность ИГТ доказана многочисленными клиническими исследованиями. Тем не менее, несмотря на тот факт, что ИГТ хорошо переносится больными и приводит к существенному улучшению качества жизни в период прекращения лечения, до настоящего времени не получено убедительных доказательств того, что данный вид терапии способствует удлинению периода времени до развития КРРПЖ [13, 16, 17, 31, 32, 34, 36].

Согласно европейским рекомендациям ИГТ не должна рассматриваться в качестве экспериментального метода и может быть рекомендована для лечения больных РПЖ различных стадий. Четких рекомендаций по продолжительности индукционного курса терапии, а также в отношении дискриминационного уровня ПСА, при котором следует возобновлять ГТ, в настоящее время не разработано. Тем не менее согласно результатам проведенных исследований наиболее целесообразной признана продолжительность индукционного курса от 6 до 9 мес. Оптимальные пороговые значения ПСА, на которых отменяется или возобновляется ГТ, на сегодняшний день остаются эмпирическими. Как правило, отмена гормонального лечения возможна при значительном снижении уровня ПСА (< 4 нг/мл у больных метастатическим РПЖ и < 0,5 нг/мл у больных с рецидивами РПЖ). Гормональное лечение после отмены назначают в случае клинического прогрессирования РПЖ либо при росте уровня ПСА > 4–10 нг/мл в случае неметастатического РПЖ и > 10–15 нг/мл в случае метастатического РПЖ. Повторный курс ГТ должен продолжаться не менее 3–6 мес [13, 20].

Таким образом, ИГТ является эффективным и безопасным методом гормонального воздействия у больных РПЖ, результаты применения которого равнозначны результатам НГТ. Проведение ИГТ улучшает качество жизни больных в период отсутствия терапии и существенно снижает стоимость проводимого лечения. Проведение ИГТ может быть рекомендовано при терапии больных РПЖ в различных клинических ситуациях, в том числе у пациентов с наличием отдален-

ных метастазов. Элигард — один из эффективных препаратов для лечения больных РПЖ, в частности в режиме ИГТ, так как форма для инъекций 1 раз в 3 мес (22,5 мг) удобна для проведения прерывистой андрогенной блокады. Применение депонированных

форм позволяет сократить число визитов пациента к врачу без снижения качества проводимой терапии, так как эффективность 3- и 6-месячных форм лейпрорелина (элигард) равнозначна ежемесячной депо-форме.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2014.
2. Матвеев В.Б. Рак простаты. Врач 2005; (12):15–8.
3. Матвеев В.Б. Клиническая онкоурология. М., 2003; с. 525–570.
4. Heidenreich A., Varga Z., Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol* 2003;169 (3):1090.
5. Partin A.W., Kattan M.W., Subong E.N. et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 1997;277 (18):1445–51.
6. Huggins C., Hoges C.V. Studies on prostate cancer. The effect of castration. *Cancer Res* 1941;385–402.
7. Bayar D.P. Studies on prostate cancer and its treatment. 1977.
8. Матвеев В.Б., Бабаев Э.П. Влияние гормонотерапии на качество жизни больных распространенным раком предстательной железы. *Вестн РНЦПР МЗ России* 2011; (11):132–4.
9. Perez-Marrero R., Tyler R.C. A subcutaneous delivery system for the extended release of leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5 (2):447–57.
10. Sartor O. Eligard: leuprolide acetate in a novel sustained-release delivery system. *Urology* 2003;61 (2 Suppl 1):25–31.
11. Tunn U. W. 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.
12. Spitz A., Young J. M., Larsen L. et al. Efficacy and safety of leuprolide acetate 6-month depot for suppression of testosterone in patients with prostate cancer. *Prost Canc Prost Dis* 2012;15:93–99; doi:10.1038/pcan.2011.50.
13. Матвеев В.Б., Бабаев Э.П. Сравнительный анализ результатов постоянной и интермиттирующей гормонотерапии распространенного рака предстательной железы. *Онкоурология* 2011; (1):51–6.
14. Матвеев В.Б., Бабаев Э.П. Факторы прогноза выживаемости больных распространенным раком предстательной железы, получающих гормонотерапию. *Онкоурология* 2011; (2):78–83.
15. Bruchovsky N., Rennie P.S., Coldman A.J. et al. Effects of androgen withdrawal on the stem cell composition of the Shionogi carcinoma. *Cancer Res* 1990;50(8):2275–82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2317815>
16. Miller K., Steiner U., Lingnau A. et al. Randomised prospective study of intermittent versus continuous androgen suppression in advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007; Part 1;25(18S).
17. Calais da Silva F.E., Bono A.V., Whelan P. et al. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Urological Group. *Eur Urol* 2009;55(6):1269–77.
18. Irani J., Celhay O., Hubert J. et al. Association for Research in Urological Oncology. Continuous versus six months a year maximal androgen blockade in the management of prostate cancer: a randomised study. *Eur Urol* 2008;54 (2):382–91.
19. Verhagen P.C. M. S., Wissenburg L.D., Wildhagen M.F. et al. Quality of life effects of intermittent and continuous hormonal therapy by cyproterone acetate (CPA) for metastatic prostate cancer. *Eur Urol Suppl* 2008;7 (3):206, abstr 541.
20. EAU Guidelines, 2013, p. 88.
21. Pether M., Goldenberg S.L. Intermittent androgen suppression. *BJU Int* 2004;93 (3):258–61.
22. Hussain M., Tangen C.M., Higano C. et al. Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol* 2006;24 (24):3984–90.
23. Lane T.M., Ansell W., Farrugia D. et al. Long-term outcomes in patients with prostate cancer managed with intermittent androgen suppression. *Urol Int* 2004;73 (2):117–22.
24. de Leval J., Boca P., Yousef E. et al. Intermittent versus continuous total androgen blockade in the treatment of patients with advanced hormone-naïve prostate cancer: results of a prospective randomized multicenter trial. *Clin Prostate Cancer* 2002;1(3):163–71.
25. Hussain M., Tangen C.M., Higano C.S. et al. Intermittent (IAD) versus continuous androgen deprivation (CAD) in hormone sensitive metastatic prostate cancer (HSMIPC) patients (pts): results of SWOG 9346 (INT-0162), an international phase III trial. *J Clin Oncol* 2012;30 (suppl; abstr4).
26. Prapotnich D., Cathelineau X., Rozet F. et al. A 16-year clinical experience with intermittent androgen deprivation for prostate cancer: oncological results. *World J Urol* 2009;27 (5):627–35.
27. Opfermann K.J., Lai Z., Essenmacher L. et al. Intermittent hormone therapy in nonmetastatic prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2006;5 (2):138–43.
28. Kaneko Y., Maekawa S., Arakaki R. et al. Intermittent androgen deprivation therapy may prolong the duration of androgen dependence of well-differentiated prostate cancer. *Hinyokika Kyo* 2006;52(4):259–64.
29. Pether M., Goldenberg S.L., Bhagirath K., Gleave M. Intermittent androgen suppression in prostate cancer: an update of the Vancouver experience. *Can J Urol* 2003;10 (2):1809–14.
30. Salonen A.J., Taari K., Ala-Opas M. et al. The FinnProstate Study VII: intermittent versus continuous androgen deprivation in patients with advanced prostate cancer. *J Urol* 2012;187 (6):2074–81.
31. Tunn U.W., Kurek R., Renneberg H. et al. Intermittent complete androgen blockade in PSA relapse after radical prostatectomy and incidental prostate cancer. *Eur Urol* 1999;35Suppl 1:27–31.
32. Irani J., Celhay O., Hubert J. et al. Association for Research in Urological Oncology. Continuous versus six months a year maximal androgen blockade in the management of prostate cancer: a randomized study. *Eur Urol* 2008;54 (2):382–91.

33. Wolff J.M., Abrahamsson P.A., Irani J., Calais da Silva F. Is Intermittent Androgen Deprivation Therapy Beneficial For Advanced Prostate Cancer Patients? *BJU Int* 2014. doi: 10.1111/bju. 12626.

34. Salonen A.J., Viitanen J., Lundstedt S. et al. Finnish multicenter study comparing intermittent to continuous androgen

deprivation for advanced prostate cancer: interim analysis of prognostic markers affecting initial response to androgen deprivation. *J Urol* 2008;180 (3):915–9.

35. Hussain M. I, Tangen C.M., Berry D.L. et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;368 (14):1314–25.

36. Crook J.M., O'Callaghan C.J., Ding K. et al. A phase III randomized trial of intermittent versus continuous androgen suppression for PSA progression after radical therapy (NCIC CTG PR. 7/SWOG JPR. 7/CTSU JPR. 7/UK Intercontinental Trial CRUKE/01/013). *J Clin Oncol* 2011;29 (suppl; abstr. 4514).