

## Применение Бусерелина-депо – агониста гонадотропин-рилизинг-гормонов в лечении рака простаты

Л.М. Рапопорт, Ю.Л. Демидко

НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека;  
кафедра урологии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Контакты: Леонид Михайлович Рапопорт leonidrapoport@yandex.ru

*Бусерелин – один из первых синтетических агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона. Клиника урологии им. Р.М. Фронштейна Первого МГМУ им. И.М. Сеченова располагает опытом применения Бусерелина-депо у 32 пациентов с метастатическим раком простаты. Описаны результаты применения Бусерелина-депо за 12 мес. В целом в группе достигнуто значимое снижение уровня простатспецифического антигена. У 27 (84,4 %) пациентов удалось достичь стабилизации опухолевого процесса.*

*Из 32 пациентов Клиники урологии, получавших лечение Бусерелином-депо, у 20 (62,5 %) отмечено уменьшение объема остаточной мочи, у 9 (28,1 %) – отсутствие изменений, а у 3 (9,4 %) – увеличение количества остаточной мочи. Назначение препарата привело к значительному уменьшению боли в костях в 76,5 % случаев.*

*Все пациенты, получавшие Бусерелин-депо, удовлетворительно переносили назначенное лечение. Ни в одном случае не отмечено прогрессирования сопутствующих заболеваний и отказа от лечения. Таким образом, Бусерелин-депо показал себя эффективным препаратом с хорошим профилем безопасности.*

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, синтетические агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, Бусерелин-депо

### Use of Buserelin depot, a gonadotropin-releasing hormone agonist, in the treatment of prostate cancer

L.M. Rapoport, Yu.L. Demidko

Research Institute of Urology and Human Reproductive Health; Department of Urology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia

*Buserelin is one of the first synthetic gonadotropin-releasing hormone agonists. The R.M. Fronshtein Clinic of Urology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, has experience in using Buserelin depot in 32 patients with metastatic prostate cancer. The results of using Buserelin depot for 12 months are described. There was a significant reduction in prostate-specific antigen levels in the entire group. Twenty-seven (84.4 %) patients could achieve tumor stabilization.*

*Twenty (62.5 %) of the 32 patients treated with Buserelin depot at the Clinic of Urology showed decreased residual urine; 9 (28.1%) had no changes and 3 (9.4 %) displayed increased residual urine. The administration of the drug caused significant bone pain relief in 76.5 % of the cases.*

*All the Buserelin depot-treated patients satisfactorily tolerated the given treatment. There was either concomitant disease progression or treatment discontinuation in none of the cases. Thus, Buserelin depot proved to be an effective drug with a good safety profile.*

**Key words:** prostate cancer, synthetic gonadotropin-releasing hormone agonists, Buserelin depot

Бусерелин – один из первых синтетических агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГРГ). Механизм действия препарата связан с блокированием рецепторов гонадотропинов в гонадотропоцитах гипофиза и после первоначальной стимуляции секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) приводит к их ингибированию. Уровни активных андрогенов в сыворотке крови мужчин – тестостерона и 5 $\alpha$ -редуктазы – сначала повышаются, а затем в течение 3 нед постепенно снижаются до посткастрационных значений. Таким способом понижается секреция тестостерона яичками [1].

Рост, пролиферация и развитие клеток простаты в значительной степени зависят от андрогенов. Тестостерон, хотя и не является причиной рака простаты, играет существенную роль в регуляции механизма роста и развития опухолевых клеток [2]. Поэтому андрогенная депривация стала основным методом лечения больных распространенным раком простаты. Наблюдается тенденция к применению гормональной терапии у более молодых мужчин с неметастатической стадией рака простаты и рецидивами заболевания после радикального лечения в качестве монотерапии либо в составе комбинированного лечения [3]. Суще-

ствующие методы антиандрогенной терапии основаны на современном представлении об источниках тестостерона и механизмах его действия.

Основным андрогеном в сыворотке крови взрослого человека считается тестостерон, 90 % которого синтезируется в яичках, клетках Лейдига и поступает в кровь. В предстательной железе активным антиандрогеном является метаболит тестостерона 5 $\alpha$ -дигидротестостерон, где его концентрация наиболее высока. Только 5–10 % андрогенов в организме мужчины (андростендион, дегидроэпиандростерон и дегидроэпиандростерона сульфат) синтезируются в коре сетчатой зоны надпочечников [4, 5].

Различают 3 вида гормональной регуляции гонадотропной функции по принципу обратной связи: длинную, короткую и ультракороткую [1].

Регуляция гонадотропной функции гипофиза по принципу длинной обратной связи обеспечивается половыми стероидными гормонами. Они оказывают либо прямое действие на гонадотропоциты, изменяя уровень экспрессии рецепторов к ГРГ и к самим половым стероидам, либо не прямое, изменяя частоту пульсирующего выделения ГРГ из нейронов гипоталамуса. В обоих случаях обеспечивается контроль не только выделения гонадотропинов, но и их синтеза. При регуляции по принципу длинной обратной связи в определенных условиях (после орхидэктомии) происходит накопление гонадотропоцитов («клеток кастрации») с высоким содержанием ЛГ и ФСГ. Тоническая секреция ГРГ и гонадотропинов у мужчин обеспечивается путем отрицательной обратной связи.

В соответствии с короткой обратной связью гонадотропины гипофиза обеспечивают регуляцию функциональной активности нейронов ГРГ.

Ультракороткая обратная связь – это ауторегуляция секреторной активности нейронов ГРГ самим гонадотропин-рилизинг-фактором.

Регуляция гипоталамуса тестостероном по типу обратной связи также вызывается выделением эндогенных опиоидных пептидов, которые действуют как ингибирующие факторы, подавляя интрагипоталамическое выделение катехоламинов (норадреналина и допамина). Секреция ЛГ рилизинг-гормона (ЛГРГ) прямо пропорциональна концентрации катехоламинов в гипоталамусе [6].

В клинической практике при андрогенной депривации применяются хирургический способ удаления яичек как основного источника андрогенов и медикаментозные методы подавления продукции тестостерона в них. Считается, что клинический результат лечения зависит от скорости достижения кастрационного уровня тестостерона и поддержания его на протяжении всего периода антиандрогенной терапии.

С учетом описанных механизмов регуляции мужского полового гормона можно интерпретировать по-

казатели тестостерона после различных методов андрогенной депривации.

Принцип билатеральной орхидэктомии – удаление яичек или их паренхимы – основного источника тестостерона как фактора, способствующего росту опухоли простаты. Лечебный эффект билатеральной орхидэктомии в первые сутки после операции проявляется снижением уровня тестостерона в сыворотке крови на 95 %. Кроме того, орхидэктомия приводит к снижению концентрации 5 $\alpha$ -дигидротестостерона в опухоли предстательной железы. При орхидэктомии изменяется регуляция гипоталамуса по принципу отрицательной обратной связи. Понижение концентрации тестостерона в сыворотке крови стимулирует гонадотропную функцию гипофиза. В результате повышаются уровни циркулирующих ЛГРГ, ЛГ и ФСГ. Поскольку концентрация нейропептидов в гипоталамусе снижается в ответ на уменьшение секреции половых гормонов, уровни катехоламинов повышаются с последующей стимуляцией терморегулирующего центра [6]. После орхидэктомии вазомоторные нарушения продолжают в основном в течение 1 года.

Удаление яичек приводит к значительному уменьшению уровня тестостерона и вызывает гипогонадное состояние, хотя незначительный уровень тестостерона остается. Современные методы показали, что средняя концентрация тестостерона после хирургической кастрации составляет 15 нг/дл [2]. Это побудило ряд авторов пересмотреть критерии определения кастрации и применять более точный пороговый уровень (< 20 нг/дл) [4].

При лечении рака простаты с применением орхидэктомии в 60–80 % наблюдений больные отмечают эректильную дисфункцию и вазомоторные реакции (приливы).

Орхидэктомия необратима, и клинический результат ее применения у 20–30 % больных неудовлетворителен.

К медикаментозным методам снижения продукции тестостерона и блокирования его эффектов относится применение женских половых гормонов. Эстрогены влияют на гипоталамус по типу обратной связи и вызывают подавление выработки ЛГРГ и ЛГ и, как следствие, снижают концентрацию тестостерона. Эстрогенотерапия позволяет снизить секрецию ЛГРГ, инактивирует андрогены, подавляет функцию клеток Лейдига [4].

Еще один способ медикаментозного подавления синтеза тестостерона – применение агонистов ЛГРГ – синтетических аналогов естественного ЛГРГ. Эти препараты изначально стимулируют ЛГРГ, рецепторы гипофиза, что приводит к временному повышению концентрации ФСГ и ЛГ. Это, в свою очередь, повышает выработку тестостерона, которая начинается на 2–3-й день после первой инъекции и продолжается на протяжении примерно 1 нед от начала терапии [7].

Многоуровневая система контроля продукции тестостерона может отчасти объяснить тот факт, что, по данным литературы, частота регистрации уровня тестостерона, превышающего 0,5 нг/мл, у больных, получающих аналоги ЛГРГ, варьирует от 2 до 17 %. При использовании более жестких критериев определения пограничной концентрации тестостерона ( $\leq 0,2$  нг/мл) доля больных, не достигших кастрационных показателей андрогенов на фоне терапии аналогами ЛГРГ, возрастает до 13–38 % [8].

Антагонисты ЛГРГ конкурентно связываются с рецепторами ЛГРГ в гипофизе. Это приводит к немедленному снижению секреции ЛГ, ФСГ, тестостерона без развития феномена «вспышки». С учетом этих особенностей применение антагонистов ЛГРГ считается очень перспективным [4].

Эффективным и безопасным препаратом агониста ЛГРГ, разрешенным к применению в клинической практике, является Бусерелин-депо. Активное вещество препарата заключено в микросферы размерами от 30 до 150 мкм с различным временем высвобождения, основу которых представляет биоразлагаемый сополимер DL молочной и гликолевой кислот. Микросферы в виде водной суспензии вводятся глубоко внутримышечно. После инъекции пролонгированной формы препарата начинается постепенное высвобождение агониста ЛГРГ с поверхности микросфер, что в течение нескольких первых суток приводит к стимуляции синтеза гонадотропинов, а затем к десенситизации гипофиза и блокаде гипофизарно-гонадной оси. В дальнейшем микросферы, подвергаясь биодеградации в тканях, медленно высвобождают содержащийся в них агонист ЛГРГ, длительно (до 28 дней) поддерживая необходимую концентрацию препарата в крови. Сам сополимер метаболизируется в организме до мономеров молочной и гликолевой кислот [9].

Бусерелин-депо представлен в виде лиофилизата для приготовления суспензии пролонгированного высвобождения для внутримышечного введения 3,75 мг.

Клиника урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова располагает опытом применения Бусерелина-депо у 32 больных метастатическим раком простаты. Средний возраст пациентов составил 71 (57–76) год (указана медиана, 5-й и 95-й процентиль). Уровень простатспецифического антигена (ПСА) – 45 (25–85) нг/мл. Диагноз был подтвержден путем гистологического исследования биоптата простаты. Наличие костных метастазов было уточнено путем изотопного исследования скелета: у 25 (78,1 %) пациентов число очагов поражения составило менее 6, а у 7 (21,9 %) – от 6 до 20. Всем пациентам в качестве первой линии лечения был назначен Бусерелин-депо 3,75 мг 1 раз в 28 дней.

Таким образом, под наблюдением была группа пациентов преимущественно пожилого возраста с метастатическим раком простаты. Помимо тяжести основного заболевания у этой группы была высокая вероятность сопутствующих патологий, связанных с возрастом. Перспектива длительного лечения диктует необходимость выбора препарата с максимальной эффективностью и минимальным количеством побочных проявлений, поэтому в качестве препарата был выбран Бусерелин-депо.

Значительное снижение уровня ПСА и положительный клинический ответ на лечение агонистами ЛГРГ наблюдается более чем у 90 % больных метастатическим раком простаты [10]. У тех пациентов, которые не отреагировали на применение аналогов ЛГРГ снижением уровня ПСА, возможно уточнение уровня тестостерона. В случае недостаточного снижения уровня тестостерона в качестве альтернативы возможно применение антагониста ЛГРГ для достижения максимальной медикаментозной андрогенной депривации.

Опыт длительного применения Бусерелина-депо показывает последовательное достоверное снижение средних значений ПСА, пересчитанных с учетом изменения численного состава пациентов с различными сроками лечения через 3, 6 и 12 мес лечения [9]. Незначительное повышение среднего уровня ПСА в дальнейшем, по мнению авторов, связано с постепенным выходом из исследования пациентов с локализованными формами рака предстательной железы, перенесших оперативное или лучевое лечение, и относительным процентным увеличением числа больных с распространенным и метастатическим раком. Двукратное и более уменьшение ПСА было зарегистрировано у большинства мужчин. Динамика ПСА характеризовалась его резким снижением в ближайшие месяцы лечения, после чего наступала относительная стабилизация, хотя дальнейшая последовательная, но менее выраженная регрессия показателя могла наблюдаться до 12 мес. В то же время у 18,2 % пациентов с распространенным и/или метастатическим раком предстательной железы в различные сроки после назначения препарата было констатировано развитие гормональной резистентности, в связи с чем им были предложены другие виды лечения.

Применение Бусерелина-депо в Клинике урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова показало снижение уровня ПСА на протяжении 3, 6 и 12 мес наблюдения. Исходно уровень ПСА в группе составил 45 (25–85) нг/мл, к 3 мес – 1,95 (1,2–10,7) нг/мл, к 6 мес – 1,2 (0,46–8,1) нг/мл, к 12 мес – 1,2 (0,5–24,7) нг/мл. В целом в группе достигнуто значимое снижение уровня ПСА по критерию Фридмана ( $p = 0,001$ ). Колебания значений ПСА отражают прогрессирование опухолевого процесса в группе на протяжении наблюдения.

Так, к 12 мес наблюдения у 5 (15,6 %) пациентов отмечено прогрессирование опухолевого процесса, что связано с развитием гормональной резистентности.

На основании обобщения трехлетнего опыта НИИ урологии Минздрава России, РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН и Военно-медицинской академии можно говорить, что после применения Бусерелина-депо отмечено снижение уровня ЛГ. Это отражает способность Бусерелина-депо связывать гипофизарные рецепторы, что обеспечивает клинический эффект препарата. Применение Бусерелина-депо привело к достоверному уменьшению показателя ЛГ через 2 и 3 мес лечения. Такой же уровень ЛГ регистрировался и в дальнейшем до 36 мес наблюдения [9].

На протяжении десятилетий предполагалось, что низкий уровень андрогенов надпочечникового происхождения вызывает пролиферацию клеток рака простаты после прекращения синтеза андрогенов половыми железами (в результате хирургической или медикаментозной кастрации) [11]. В 1960 г. было показано, что двусторонняя адреналэктомия эффективна у больных с прогрессированием рака простаты после двусторонней орхидэктомии. Метод полной андрогенной блокады подразумевает максимальное снижение уровня тестостерона за счет применения блокаторов рецепторов андрогенов, подавления синтеза надпочечникового тестостерона в сочетании с аналогами ЛГРГ [12].

Параллельно со снижением уровня ЛГ после применения Бусерелина-депо у подавляющего числа пациентов после кратковременного подъема в течение первых 2 нед была отмечена достоверная регрессия показателя тестостерона сыворотки крови до посткастрационных значений. Посткастрационные изменения тестостерона сохранялись на протяжении 36 мес наблюдения [9].

Эффективность максимальной андрогенной блокады по сравнению с антиандрогенной терапией была изучена в рандомизированных исследованиях. Показано некоторое увеличение медианы продолжительности при использовании максимальной андрогенной блокады по сравнению с применением антиандрогенов [13].

Несмотря на то что рак простаты в 80 % случаев обнаруживает высокую чувствительность к гормональным воздействиям, эндокринная терапия всегда носит паллиативный характер [14].

Продолжительная андрогенная блокада не приводит к полной элиминации опухолевых клеток. Причины этого явления не изучены [4].

Наибольшая опасность орхидэктомии — изменение биологических свойств самой опухоли, когда она в течение 2 лет становится андрогеннезависимой и начинается прогрессирование заболевания.

Медиана продолжительности ответа у больных метастатическим раком простаты при лечении аналогами ЛГРГ составляет 18–24 мес [10].

Опыт применения Бусерелина-депо у больных метастатическим раком простаты в Клинике урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова подтверждает эту тенденцию. На протяжении 12 мес применения Бусерелина-депо у 27 (84,4 %) пациентов удалось достичь стабилизации опухолевого процесса.

В целом продолжительность ответа на первоначальную гормонотерапию у большинства больных не превышает 12–18 мес [15]. После этого срока развивается вторичная гормональная резистентность, которая закономерно и неминуемо формируется на фоне эндокринной терапии. Существует первичная гормональная резистентность, связанная с тем, что около 20 % опухолей изначально нечувствительны к гормональному лечению. Есть данные о том, что первичная гормональная резистентность чаще наблюдается, если опухоль имеет строение скirroзной аденокарциномы, а также при наличии плоскоклеточного или переходноклеточного рака (последние формы составляют от 0,5 до 4 % всех случаев рака простаты) [14].

Продолжительность и качество жизни больных местно-распространенным и диссеминированным раком простаты зависит от того, как долго удастся сохранить способность опухоли реагировать на эндокринные воздействия. Увеличение периода до наступления вторичной гормональной резистентности является одной из наиболее сложных и важных задач [14].

Принято считать, что опухоль по своему строению неоднородна и состоит как минимум из 3 популяций клеток:

- андрогенозависимых клеток, для существования и развития которых необходима андрогенная стимуляция;
- андрогеночувствительных клеток, которые при отсутствии андрогенов не погибают, но пролиферация их существенно замедляется;
- андрогеннезависимых клеток, для роста которых не требуется андрогенной поддержки.

Развитие гормонально-резистентного рака предстательной железы, вероятно, связано с тем, что в процессе опухолевой прогрессии на фоне первичного лечения формируется преобладание андрогеннезависимого клона клеток [16]. Лечение путем подавления выработки тестостерона обеспечивает селективное преимущество гормоннезависимым клеткам, в результате складывается ситуация, при которой опухоль в основном представлена наиболее агрессивным и приспособленным к выживанию на фоне гормонального лечения клоном [14].

В Клинике урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова прогрессирование опухолевого процесса к 12

мес наблюдения отмечено у пациентов с большим числом очагов метастатического поражения, выявленных при установлении диагноза ( $p = 0,001$ ), применен критерий хи-квадрат.

Экспериментальные исследования показывают, что развитие андрогеннезависимого рака простаты может начаться вскоре после проведения гормональной терапии, совпадая с прекращением дифференциации стволовых клеток, индуцированным тестостероном [15].

В связи с этим прерывистая (интермиттирующая) андрогенная депривация позволяет замедлить трансформацию рака простаты из гормонозависимого в гормононезависимый [1].

Таким образом, предполагается, что при прекращении андрогенной депривации до развития андрогеннезависимых клеток любой последующий рост опухоли будет определяться пролиферацией только андрогензависимых стволовых клеток. Поэтому стволовые клетки снова должны быть чувствительны к андрогенной блокаде. Следовательно, интермиттирующая андрогенная блокада позволяет отсрочить появление андрогеннезависимой мутации [4].

Поскольку существует необходимость симптоматической терапии клинических проявлений рака простаты, то данные о прогрессивном уменьшении объема простаты и симптомов нижних мочевых путей [17] позволяют надеяться на уменьшение применения средств симптоматической терапии. Уменьшение количества применяемых лекарственных средств позволяет добиться не только экономического эффекта, повышения безопасности, но и повышения контроля лечения.

На фоне применения Бусерелина-депо с уменьшением уровня ПСА коррелировала динамика объема предстательной железы. Практически у всех больных раком предстательной железы было отмечено высокое достоверное сокращение объема предстательной железы на протяжении 6, 12 и 36 мес наблюдения [9].

Кроме того, у подавляющего большинства мужчин изменение объема предстательной железы привело к уменьшению симптомов нарушенного мочеиспускания, сопутствовавших раку предстательной железы, что проявилось снижением выраженности симптомов накопления и опорожнения, увеличением максимальной скорости потока и редукцией объема остаточной мочи.

Мы анализировали динамику остаточной мочи как показателя эффективности мочеиспускания и функционального состояния мочевого пузыря. Из 32 пациентов Клиники урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, получавших лечение Бусерелином-депо, у 20 (62,5 %) отмечено уменьшение объема остаточной мочи, у 9 (28,1 %) — отсутствие изменений, а у 3 (9,4 %) — увеличение количества остаточной мочи.

В первую очередь динамика остаточной мочи была связана с объемом простаты на фоне применения Бусерелина-депо. Так, уменьшение объема простаты, подтвержденное в ранее проведенных исследованиях [9], сопровождается уменьшением симптомов инфравезикальной обструкции и уменьшением объема остаточной мочи. Увеличение объема остаточной мочи в первую очередь зафиксировано у пациентов с прогрессированием опухолевого процесса, причиной которого было развитие гормональной резистентности.

Из 40 наблюдавшихся больных с костными метастазами до начала лечения Бусерелином-депо 42,5 % предъявляли жалобы на боль в области поражения. Назначение препарата привело к значительному уменьшению боли у 76,5 % пациентов.

В целом, основываясь на динамике уровня ПСА, объема предстательной железы и симптомов, авторы заключают, что общее клиническое улучшение было достигнуто у 70–75 % больных, стабилизация процесса — у 10–15 %. Прогрессия заболевания отмечена у 10–15 % пациентов в различные сроки от начала лечения [9].

Все больные перенесли лечение Бусерелином-депо хорошо. Аллергическая реакция в виде крапивницы зарегистрирована у 1 (0,8 %) пациента, гиперемия кожи в месте инъекции еще у 3 (2,3 %). Более серьезных реакций отмечено не было. Помимо того, не наблюдалось ни одного случая таких описанных в литературе осложнений применения агониста ЛГРГ, как оссалгия, задержка мочеиспускания, мышечная слабость в нижних конечностях, отеки и лимфостаз, связанные с феноменом «вспышки». Подавляющее большинство пациентов предъявляли жалобы на приливы (83 %). У всех участников исследования, сохранивших половую потенцию к его началу, зарегистрировано снижение либидо и развитие эректильной дисфункции. Лишь 1 пациент отказался от лечения по причине развития побочных реакций.

Все пациенты Клиники урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, получавшие Бусерелин-депо, удовлетворительно переносили назначенное лечение. Ни в одном случае не отмечено прогрессирования сопутствующих заболеваний и отказа от лечения. Таким образом, Бусерелин-депо показал себя эффективным препаратом с хорошим профилем безопасности.

Эффективное управление уровнем тестостерона сыворотки крови путем применения Бусерелина-депо позволяет добиться контроля опухолевого процесса в простате, достичь снижения уровня лютеотропного гормона и тестостерона. Указанные изменения на фоне длительного применения Бусерелина-депо позволяют эффективно и безопасно достичь биохимических и клинических признаков регрессии опухолевого процесса при раке простаты.

**Л И Т Е Р А Т У Р А**

1. Трапезникова М.Ф., Кушлинский Н.Е. Андрогены и антиандрогенная терапия рака предстательной железы. В кн.: Рак предстательной железы. Под ред. Н.Е. Кушлинского, Ю.Н. Соловьева, М.Ф. Трапезниковой. М.: Издательство РАМН, 2002.
2. Oefelein M.G., Feng A., Scolieri M.J. et al. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology* 2000;56(6):1021–4.
3. McLeod D.G. Hormonal therapy: historical perspective to future directions. *Urology* 2003;61(2 Suppl 1):3–7.
4. Heidenreich A., Bolla M., Joniau S. et al. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology, 2010.
5. Bruchovsky N. Comparison of the metabolites formed in rat prostate following the in vivo administration of seven natural androgens. *Endocrinology* 1971;89(5):1212–22.
6. Radlmaier A., Bormacher K., Neumann F. Hot flushes: mechanism and prevention. *Prog Clin Biol Res* 1990;359:131–40.
7. Agarwal D.K., Costello A.J., Peters J. et al. Differential response of prostate specific antigen to testosterone surge after luteinizing hormone-releasing hormone analogue in prostate cancer and benign prostatic hypertrophy. *BJU* 2000;85(6):690–5.
8. Матвеев В.Б., Волкова М.И. Роль дегареликса (фирмагон) в лечении распространенного рака предстательной железы: можно ли улучшить качество кастрационной терапии? *Онкоурология* 2011;(1):66–71.
9. Сивков А.В. Матвеев В.Б., Бухаркин Б.В. и др. Результаты длительного применения агониста гонадотропин-рилизинг-гормона бусерелина-депо у больных раком предстательной железы. *Consilium Medicum* 2005;7(7):591–5.
10. Оха У.К., Логью Дж. Лечение рака простаты. В кн.: Рак простаты. Под ред. У.К. Оха, Дж Логью. М.: Рид Элсивер, 2009.
11. Geller J., Albert J., Vik A. Advantages of total androgen blockade in the treatment of advanced prostate cancer. *Semin Oncol* 1988;15(2 Suppl 1):53–61.
12. Labrie F., Dupont A., Belanger A. et al. New approach in the treatment of prostate cancer: complete instead of partial withdrawal of androgens. *Prostate* 1983;4(6):579–94.
13. Crawford E.D., Eisenberger M.A., McLeod D.G. et al. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med* 1989;321(7):419–24.
14. Воробьев А.В. Рак предстательной железы. В кн.: Лекции по фундаментальной и клинической онкологии. Под ред. В.М. Моисеенко, А.Ф. Урманчевой, К.П. Хансона. СПб.: Издательство Н-Л, 2004.
15. Yagoda A., Petrylak D. Cytotoxic chemotherapy for advanced hormone-resistant prostate cancer. *Cancer* 1993;71(3 Suppl):1098–109.
16. Isaacs J.T., Coffey D.S. Adaptation versus selection as the mechanism responsible for the relapse of prostatic cancer to androgen ablation therapy as studied in the Dunning R-3327-H adenocarcinoma. *Cancer Res* 1981;41(12 Pt 1):5070–5.
17. Anderson J. Does GnRH agonist + antiandrogen = GhRH bloker (antagonist)? Vienna, 2011.
18. 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.