

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СОВРЕМЕННЫХ АНАЛОГОВ ЛЮТЕИНИЗИРУЮЩЕГО ГОРМОНА РИЛИЗИНГ-ГОРМОНА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



Е.Ю.Сафронова, А.А.Крашенинников, С.А.Сергиенко, А.А.Костин

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

РЕЗЮМЕ

Актуальность проблемы рака предстательной железы (РПЖ) остается крайне высокой по причине сохраняющегося роста показателей заболеваемости и смертности от данной патологии. Несмотря на внедрение диагностики с применением простатического специфического антигена (ПСА) и увеличение количества случаев выявления локализованных форм заболевания, частота обнаружения при первичном обращении больных распространенного и метастатического РПЖ остается высокой. Терапия, направленная на снижение уровня тестостерона в организме больного метастатическим РПЖ, является золотым стандартом лечения, таким образом, хирургическая или медикаментозная кастрация, направленные на снижение уровня тестостерона, являются общепризнанными методами терапии. Гормональная терапия (ГТ) с использованием медикаментозной кастрации является основным и наиболее часто применяемым методом лечения больных метастатическим РПЖ, эффективность которого сопоставима с хирургической кастрацией. В статье представлен обзор результатов исследований, сравнивших эффективность и побочные эффекты ГТ с использованием хирургической и медикаментозной кастрации, а также приведены результаты отечественных исследований, оценивших эффективность применения отечественного аналога ЛГРГ препарата бусерелин.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

рак предстательной железы, аналоги лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона, бусерелин-лонг

Оформление ссылки для цитирования статьи:

Сафронова Е.Ю., Крашенинников А.А., Сергиенко С.А., Костин А.А. Использование современных аналогов лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона при проведении гормональной терапии у больных раком предстательной железы. Исследования и практика в медицине. 2017; 4(2): 23-28. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-2-3

Для корреспонденции

Сафронова Екатерина Юрьевна, клинический ординатор отделения онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
Адрес: 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3; E-mail: safronova.mail@mail.ru

Информация о финансировании

Не сообщалось.

Конфликт интересов

Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 21.03.2017 г., принята к печати 13.06.2017 г.

THE USE OF MODERN ANALOGUES OF LUTEINIZING HORMONE RELEASING HORMONE IN THE HORMONAL THERAPY IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER

E.Yu.Safronova, A.A.Krasheninnikov, S.A.Sergienko, A.A.Kostin

P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia

ABSTRACT

The urgency of the problem of prostate cancer (PC) remains extremely high due to the continued growth of morbidity and mortality from this disease. Despite the introduction of diagnostics with the use of prostate specific antigen (PSA) and the increase in the number of cases of detection of localized forms of the disease, frequency of detection in the primary treatment of patients with advanced and metastatic prostate cancer remains high. Therapy aimed at reducing testosterone levels in the body of the patient with metastatic prostate cancer is the gold standard of treatment, so surgical or pharmacological castration to reduce testosterone levels, are generally accepted methods of therapy. Hormone therapy (HT) using a pharmacological castration is the major and most commonly used method of treatment of patients with metastatic prostate cancer, the effectiveness of which is comparable with surgical castration. The article presents a review of studies that compared the effectiveness and side effects of HT with the use of surgical and medical castration, as well as the results of domestic studies evaluated the effectiveness of the application of the drug buserelin- domestic analogue of LHRH.

KEYWORDS:

prostate cancer, analogs of luteinizing hormone releasing hormone, buserelin-long

For citation:

Safronova E.Yu., Krasheninnikov A.A., Sergienko S.A., Kostin A.A. The use of modern analogues of luteinizing hormone releasing hormone in the hormonal therapy in patients with prostate cancer. Research'n Practical Medicine Journal. 2017; 4(2): 23-28. (In Russian). DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-2-3

For correspondence:

Ekaterina Y. Safronova, clinical intern of oncurological Department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
Address: 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia; E-mail: safronova.mail@mail.ru

Information about funding

Not reported.

Conflict of interest

All authors report no conflict of interest.

The article was received 21.03.2017, accepted for publication 13.06.2017

Актуальность проблемы рака предстательной железы (РПЖ) остается крайне высокой по причине сохраняющегося роста показателей заболеваемости и смертности от данной патологии. Несмотря на внедрение диагностики с применением простатического специфического антигена (ПСА) и увеличение количества случаев выявления локализованных форм заболевания, частота обнаружения при первичном обращении больных распространенного и метастатического РПЖ остается высокой. В России заболеваемость и смертность от РПЖ продолжают неуклонно возрастать. Так, в 2015 г. в Российской Федерации выявлено 38812 новых случаев РПЖ. Стандартизованный показатель заболеваемости РПЖ в 2015 г. составил 40,23 на 100 тыс. мужского населения. При среднегодовом темпе прироста 7,76%, прирост заболеваемости РПЖ с 2005 по 2015 гг. составил 135,5%. Также остаются высокими и показатели смертности от РПЖ, особенно в старшей возрастной группе. Так, в 2015 г. стандартизованный показатель смертности от РПЖ составил 12,07 на 100 тыс. мужского населения. Прирост показателя смертности с 2005 по 2015 гг. составил 22,27% при среднегодовом темпе прироста 1,98%. Летальность на первом году с момента установления диагноза в 2015 г. составила 9,5%. Таким образом, РПЖ является одной из наиболее актуальных проблем в онкологии на сегодняшний день [1].

Гормональная терапия (ГТ) остается основным методом лечения больных метастатическим РПЖ. Тем не менее, в последние годы появились данные о лучших результатах лечения больных метастатическими формами РПЖ при использовании метода ранней химиотерапии в качестве комбинированного лечения с кастрационной ГТ [2, 3]. Впервые зависимость клеток опухоли предстательной железы от уровня тестостерона в сыворотке крови показали в своем исследовании С. Huggins и соавт. еще в 1941 г. В своих работах С. Huggins и соавт. доказали, что рост и развитие как нормальных, так и злокачественных клеток предстательной железы зависят от концентрации тестостерона сыворотки, а также продемонстрировали эффективность гормонального воздействия у больных РПЖ [2]. Основными методами ГТ являются билатеральная орхэктомия, терапия аналогами или антагонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-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 печеночной токсичности эстрогенов [4]. 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.

В настоящее время синтезировано 4 основных класса веществ, которые по химической структуре можно отнести к агонистам ЛГРГ: гозерелин, трипторелин, бусерелин и леупрорид. Все представленные препараты схожи по своему химическому строению, 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 либо применение хирургической кастрации также может быть ассоциирована с риском развития сердечно-сосудистых и метаболических осложнений, остеопороза и других осложнений. 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 [6–13]. Кроме того, продолжение кастрационной терапии оправдано и у больных кастрационно-рефрактерным РПЖ, несмотря на то, что опухоль на данном этапе приобретает резистентность к проводимому кастрационному воздействию, но сохраняет гормональную чувствительность [14–19].

Открытие А. Schally и соавт. в 1971 г. антигонадального действия агонистов гонадотропин рилизинг гормона (ЛГРГ), а также синтез их искусственных аналогов привели к появлению новых возможностей для достижения медикаментозной кастрации у больных РПЖ. Применение аналогов ЛГРГ является альтернативой хирургической кастрации, кроме того, имеет ряд преимуществ, таких как обратимый характер гормонального воздействия и возможность проведения интермиттирующей ГТ, что позволяет существенно снизить выраженность побочных эффектов терапии [20].

Нативный ЛГРГ по химической структуре представляет собой декапептид, состоящий из 10 аминокислотных оснований. В организме человека синтез ЛГРГ осуществляется в гипоталамусе в очень незначительных количествах. В ответ на ЛГРГ в гипофизе вырабатывается лютеинизирующий (ЛГ) и фолликулостимулирующий гормоны (ФСГ), которые затем выделяются в кровь. При стимуляции ЛГ клеток Лейдига, локализующихся в яичках, синтезируется эндогенный тестостерон. Синтетические ЛГРГ по механизму действия подражают природному ЛГРГ и поэтому называются агонистами или аналогами ЛГРГ. Синтетические аналоги ЛГРГ схожи по химической структуре с естественным гормоном, однако искусственное замещение нескольких аминокислотных остатков в молекуле протеина позволило в несколько десятков раз увеличить активность синтетических ЛГРГ-агонистов. В нормальных условиях синтез гипоталамусом ЛГРГ осуществляется циклически. Постоянное воздействие на гипофиз синтетических аналогов ЛГРГ по принципу отрицательной обратной связи приводит к гипорегуляции и снижению экспрессии рецепторов ЛГРГ, что сопровождается снижением синтеза ЛГ и ФСГ, а впоследствии и тестостерона. При этом следует учитывать, что эффект от применения аналогов ЛГРГ развивается не сразу. В течение первых 2 нед с момента инъекции аналогов ЛГРГ происходит гиперпродукция тестостерона под воздействием больших

количество ЛГ, синтезируемого гипофизом в ответ на стимуляцию препаратом (эффект вспышки). Затем развивается феномен гипорегуляции, и через 2–3 нед с момента инъекции концентрация эндогенного тестостерона снижается до кастрационных значений [21].

Одним из хорошо изученных аналогов ЛГРГ является бусерелина ацетат (Бусерелин-лонг). Препарат является синтетическим аналогом естественного ЛГРГ, однако обладает большим периодом полураспада в организме за счет повышенной устойчивости к разрушению естественными пептидазами. В отличие от природного ЛГРГ в молекуле бусерелина существует ряд модификаций, что позволяет ему быть в несколько десятков раз более активным по сравнению с нативным ЛГРГ за счет большей аффинности к рецепторам питуицитов. Одни из ранних исследований продемонстрировали высокую эффективность данного препарата в клинической практике у больных метастатическим РПЖ [22, 23]. Впоследствии были синтезированы и изучены пролонгированные формы препарата. Развитие технологии полимерных резорбирующихся в организме микросфер позволило увеличить интервал времени между инъекциями препарата посредством пролонгирования деградации микросфер. Ряд клинических исследований показал, что применение бусерелина в составе биодеградирующих микросфер приводит к адекватному высвобождению препарата в дозе, необходимой для поддержания тестостерона на кастрационном уровне. Кроме того, ежедневное равномерное высвобождение препарата из пролонгированной формы позволило существенно сократить месячную дозу препарата по сравнению с ежедневными инъекциями. Пролонгированная форма более удобна для пациентов, поскольку нет необходимости в выполнении ежедневных инъекций [24].

Бусерелина ацетат (Бусерелин-лонг) хорошо зарекомендовал себя как средство гормонального воздействия при лечении больных метастатическим и местно-распространенным РПЖ. Бусерелин-лонг производится во флаконах в виде лиофилизата для изготовления суспензии пролонгированного действия для проведения внутримышечных инъекций. В одном флаконе содержится 3,75 мг бусерелина ацетата. Бусерелин-лонг является пролонгированной формой бусерелина и вводится 1 раз в 28 дней.

Ряд исследований продемонстрировал эффективность применения бусерелина ацетата в широкой клинической практике как в России, так и за рубежом. Так, в крупном исследовании EORTC, проведенном Klijn J. G. и соавт., изучено сравнение эффективности ГТ с применением аналога ЛГРГ бусерелина ацетата и орхэктомии у больных распространенным РПЖ. Исследование не выявило существенных различий эффективности проводимой ГТ по степени снижения уровня тестостерона и ответу по уровню ПСА, что свидетельствовало о равной эффективности бусерелина и хирургической кастрации [25, 26]. В датском рандомизированном исследовании сравнивали эффективность бусерелина, хирургической кастрации и эстрогенотерапии. В исследование было включено 140 больных, 72 (51,4%) пациента получали ГТ бусерелином, 46 (32,9%) больным выполнена хирургическая кастрация и 22 (15,7%) больным проводили терапию эстрогенами. Исследование

также не продемонстрировало значимых различий в группах больных после хирургической кастрации и при терапии бусерелином по степени снижения уровня тестостерона и ПСА-ответу на терапию [27]. В финском исследовании сравнивали эффективность и токсичность терапии бусерелином и эстрогенами у больных метастатическим РПЖ. Исследование не выявило значимых различий по эффективности терапии, однако токсичность лечения в группе бусерелина была существенно ниже [28]. Таким образом, ранние исследования бусерелина и его пролонгированных форм продемонстрировали высокую эффективность и безопасность данного препарата в клинической практике.

В Российской Федерации в 2015 г. проведено исследование по изучению эффективности и безопасности отечественного препарата Бусерелин-лонг у больных РПЖ. В исследование включено 62 больных РПЖ в возрасте от 53 до 79 лет (средний возраст больных составил 65 ± 7 лет). У 25 (40,3%) больных верифицирован местнораспространенный, у 37 (59,7%) — генерализованный РПЖ. Больных распределили на две группы с равным количеством пациентов с наличием костных метастазов. В первой группе ($n = 32$) пациентам проводили ГТ препаратом Бусерелин-лонг, во второй ($n = 30$) — одним из других аналогов ЛГРГ (гозерелин, лейпрорелин, трипторелин). Период лечения аналогами ЛГРГ в двух группах составил не менее 6 мес. Целью данного исследования явилась сравнительная оценка эффективности препарата Бусерелин-лонг в дозе 3,75 мг с другими аналогами ЛГРГ по выраженности ПСА-ответа на терапию, степени снижения уровня тестостерона, изменению объема предстательной железы, динамике болевого синдрома в процессе терапии и качества жизни больных [29]. Средний уровень ПСА в 1-й группе больных составил 105,2 нг/мл, во 2-й — 94,7 нг/мл. Больные в группах были сопоставимы по клинической стадии, распространенности заболевания и степени выраженности болевого синдрома. На фоне терапии препаратом Бусерелин-лонг у больных отмечено последовательное снижение средних значений ПСА с 105,2 нг/мл до 36,8 нг/мл через 2 мес, до 27,2 нг/мл через 4 мес и до 3,2 нг/мл через 6 мес. В группе пациентов, получавших лечение другими аналогами ЛГРГ, также отмечалась регрессия средних значений ПСА: с 94,7 нг/мл до 23,05 нг/мл через 2 мес, до 12,68 нг/мл через 4 мес и до 3,01 нг/мл через 6 мес. Также отмечено сокращение объема предстательной железы с $54,5 \text{ см}^3$ до $39,6 \text{ см}^3$ к 6 мес лечения (–27%). Средний объем предстательной железы у пациентов 2-й группы до начала терапии составил $62,7 \text{ см}^3$. После 6 мес лечения объем железы уменьшился на 30,2% и составил $43,8 \text{ см}^3$. В процессе проводимой терапии достигнуто снижение уровня тестостерона до кастрационных значений у пациентов обеих групп. В 1-й группе: с исходных 17,2 нг/мл до 2,02 нг/мл через 2 мес и 0,43 нг/мл через 4 мес лечения. Во 2-й группе произошло понижение среднего показателя тестостерона с 14,19 до 1,5 нг/мл через 2 мес и до 0,4 нг/мл через 4 мес лечения [29]. При проведении анализа перед применением препаратов у 28 пациентов (45,2%) отмечен болевой синдром. 34 пациента не нуждались в обезболивании. Нерегулярно принимали ненаркотические анальгетики

9 (14,5%) больных, 7 (11,3%) пациентов нуждались в постоянном использовании наркотических анальгетиков для снижения болевого синдрома и 12 (19,4%) пациентов постоянно принимали ненаркотические анальгетики. После 6 мес применения препаратов количество пациентов, не требующих приема анальгетиков, в обеих группах увеличилось на 3,2%. Побочные эффекты терапии были схожими в обеих группах больных и включали приливы и потливость, которые наблюдались с одинаковой частотой при

терапии препаратом Бусерелин-лонг и другими аналогами ЛГРГ. Таким образом, данное исследование продемонстрировало равную эффективность препарата Бусерелин-лонг по сравнению с другими аналогами ЛГРГ [29].

Итак, многочисленные исследования подтвердили эффективность и безопасность ГТ аналогами ЛГРГ у больных РПЖ. Препарат Бусерелин-лонг является равноэффективным и безопасным методом гормонального воздействия по сравнению с применением других аналогов ЛГРГ.

Список литературы

- Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. (ред). Злокачественные новообразования в России в 2015 году: заболеваемость и смертность. М., 2016.
- Huggins C, Huges CV. Studies on prostate cancer. The effect of castration. *Cancer Res.* 1941;385–402.
- Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Aug 20; 373 (8): 737–746. DOI: 10.1056/NEJMoa1503747
- Malkowicz SB. The role of diethylstilbestrol in the treatment of prostate cancer. *Urology.* 2001 Aug; 58 (2 Suppl 1): 108–113. DOI: 10.1016/S0090–4295 (01)01252–3
- Kaisary AV, Tyrrell CJ, Peeling WB, Griffiths K. Comparison of LHRH analogue with orchiectomy in patients with metastatic prostatic carcinoma. *Br J Urol.* 1991 May; 67 (5): 502–508.
- Алексеев Б. Я., Ньюшко К. М. Гормональная терапия больных раком предстательной железы. *Онкоурология.* 2007; 3: 57–62.
- Русakov И. Г., Алексеев Б. Я., Ньюшко К. М. Гормональная терапия препаратом лейпрорелин (люкрин-депо®) у больных раком предстательной железы. *Онкоурология.* 2009; 3: 56–60.
- Алексеев Б. Я., Ньюшко К. М., Воробьев Н. В., Калпинский А. С., Головащенко М. П., Франк Г. А., Андреева Ю. Ю. Частота и локализация метастазов в лимфатических узлах при выполнении радикальной простатэктомии и расширенной тазовой лимфаденэктомии у больных раком предстательной железы. *Онкоурология.* 2012; 1: 77–82.
- Алексеев Б. Я., Ньюшко К. М. Расширенная тазовая лимфаденэктомия при хирургическом лечении рака предстательной железы. *Врач.* 2010; 11: 63–64.
- Алексеев Б. Я., Ньюшко К. М. Адювантная гормональная терапия как метод радикального лечения у больных местно-распространенным раком предстательной железы. *Онкоурология.* 2007; 2: 61–63.
- Алексеев Б. Я., Ньюшко К. М. Радикальная простатэктомия с расширенной тазовой лимфаденэктомией и адювантная гормональная терапия у больных лимфогенно-диссеминированным раком предстательной железы. *Онкоурология.* 2011; 3: 118–121.
- Ньюшко К. М., Алексеев Б. Я., Крашенинников А. А., Каприн А. Д. Хирургическое лечение больных раком предстательной железы с высоким риском прогрессирования. *Онкоурология.* 2014; 2:38–45.
- Ньюшко К. М., Алексеев Б. Я. Гормональная терапия препаратом диферелин у больных раком предстательной железы. *Эффективная фармакотерапия.* 2010; 29: 36–40.
- Каприн А. Д., Алексеев Б. Я., Ньюшко К. М., Калпинский А. С. Современные подходы к лекарственной терапии больных метастатическим кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. *Фарматека.* 2014; 8 (281): 35–39.
- Алексеев Б. Я., Ньюшко К. М. Роль аналогов соматостатина в лечении больных кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. *Онкология. Журнал им. П. А. Герцена.* 2012; 2: 100–102.
- Алексеев Б. Я., Ньюшко К. М., Калпинский А. С., Каприн А. Д. Возможности и концепции лекарственной терапии больных кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. *PMЖ.* 2014; 22 (17): 1234–1238.
- Алексеев Б. Я., Ньюшко К. М., Крашенинников А. А. Роль аналогов соматостатина в лечении больных кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. *Эффективная фармакотерапия.* 2013; 6: 32–37.
- Алексеев Б. Я., Ньюшко К. М. Возможности применения абиратерона ацетата в гормональной терапии у больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы. *Онкология. Журнал им. П. А. Герцена.* 2012; 1: 70–72.
- Быстров С. В., Ньюшко К. М., Алексеев Б. Я. Таутакс (доцетаксел) в лечении гормонорефрактерного рака предстательной железы. *Эффективная фармакотерапия.* 2011; 45: 16–21.
- Seruga B, Tannock IF. Intermittent androgen blockade should be regarded as standard therapy in prostate cancer. *Nat Clin Pract Oncol.* 2008 Oct; 5 (10): 574–576. DOI: 10.1038/npcnnc1180
- Labrie F, Belanger A, Dupont A, Luu-The V, Simard J, Labrie C. Science behind total androgen blockade: from gene to combination therapy. *Clin Invest Med.* 1993 Dec; 16 (6): 475–492.
- Nagel R, Borgmann V, Al-Abadi H, Schmidt-Gollwitzer M. 1st clinical results of the treatment of locally advanced prostatic cancer with a powerful LH-RH analog: buserelin acetate. *J Urol (Paris).* 1983; 89 (9): 669–676.
- Tolis G, Faure N, Koutsilieris M, Lemay A, Klioze S, Yakabow A, et al. Suppression of testicular steroidogenesis by the GnRH agonistic analogue Buserelin (HOE-766) in patients with prostatic cancer: studies in relation to dose and route of administration. *J Steroid Biochem.* 1983 Jul; 19 (1C): 995–998.
- Williams G, Kerle D, Griffin S, Dunlop H, Bloom SR. Biodegradable polymer luteinising hormone releasing hormone analogue for prostatic cancer: use of a new peptide delivery system. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1984 Dec 8; 289 (6458): 1580–1581.
- Klijn JG, de Voogt HJ, Studer UE, Schröder FH, Sylvester R, De Pauw M. Short-term versus long-term addition of cyproterone acetate to buserelin therapy in comparison with orchidectomy in the treatment of metastatic prostate cancer. *European Organization for Research and Treatment of Cancer-Genitourinary Group. Cancer.* 1993 Dec 15;72 (12 Suppl): 3858–3862.
- de Voogt HJ, Studer U, Schröder FH, Klijn JG, de Pauw M, Sylvester R. Maximum androgen blockade using LHRH agonist buserelin in combination with short-term (two weeks) or long-term (continuous) cyproterone acetate is not superior to standard androgen deprivation in the treatment of advanced prostate cancer. Final analysis of EORTC GU Group Trial 30843. *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. Eur Urol.* 1998; 33 (2): 152–158.
- Bruun E, Fridmødt-Møller C. The effect of Buserelin versus conventional antiandrogenic treatment in patients with T2–4NXM1 prostatic cancer. A prospective, randomized multicentre phase III trial. The «Danish Buserelin Study Group». *Scand J Urol Nephrol.* 1996 Aug; 30 (4): 291–297.
- Aro J, Ruutu M, Juusela H, Hansson E, Permi J. Polyestradiol phosphate (160 mg/month) or LHRH analog (buserelin depot) in the treatment of locally advanced or metastasized prostatic cancer. *The Finnprostate Group. Ann Chir Gynaecol Suppl.* 1993; 206: 5–8.
- Мишугин С. В., Мордовин А. А., Русakov И. Г. Бусерелин-лонг ФС в лечении распространенного рака предстательной железы. *Онкология. Журнал имени П. А. Герцена.* 2015; 4 (3): 24–27. DOI: 10.17116/onkolog20154324–27

References

1. Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. (eds.). Malignant neoplasms in Russia in 2015. Moscow, 2016. (In Russian).
2. Huggins C, Huges CV. Studies on prostate cancer. The effect of castration. *Cancer Res.* 1941;385–402.
3. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Aug 20; 373 (8): 737–746. DOI: 10.1056/NEJMoa1503747
4. Malkowicz SB. The role of diethylstilbestrol in the treatment of prostate cancer. *Urology.* 2001 Aug; 58 (2 Suppl 1): 108–113. DOI: 10.1016/S0090-4295 (01)01252-3
5. Kaisary AV, Tyrrell CJ, Peeling WB, Griffiths K. Comparison of LHRH analogue with orchiectomy in patients with metastatic prostatic carcinoma. *Br J Urol.* 1991 May; 67 (5): 502–508.
6. Alekseyev BYa, Nyushko KM. Hormonal therapy for prostate cancer. *Cancer Urology.* 2007; 3: 57–62. (In Russian).
7. Rusakov IG, Alekseyev BYa, Nyushko KM. Hormonal therapy with leuprorelin (Luprin-depot®) in patients with prostate cancer. *Cancer Urology.* 2009; 3: 56–60. (In Russian).
8. Alekseyev BYa, Nyushko KM, Vorobyev NV, Kalpinskiy AS, Golovashchenko MP, Frank GA, et al. The rate and site of lymph node metastases during radical prostatectomy and extended lymphadenectomy in patients with prostate cancer. *Cancer Urology.* 2012; 1: 77–82. (In Russian).
9. Alekseyev B, Nyushko K. Extended pelvic lymphadenectomy during surgical treatment for prostate cancer. *Vrach (The Doctor).* 2010; 11: 63–64. (In Russian).
10. Alekseyev BYa, Nyushko KM. Adjuvant hormonal therapy as radical treatment of locally advanced prostate cancer. *Cancer Urology.* 2007; 2: 61–63. (In Russian).
11. Alekseyev BYa, Nyushko KM. Radical prostatectomy with extended pelvic lymphadenectomy and adjuvant hormonal therapy in patients with lymphogenic disseminated prostate cancer. *Cancer Urology.* 2011; 3: 118–121. (In Russian).
12. Nyushko KM, Alekseyev BYa, Krashennikov AA, Kaprin AD. Surgical treatment of patients with prostate cancer at high risk of progression. *Cancer Urology.* 2014; 2:38–45. (In Russian).
13. Nyushko K. M., Alekseyev B.Ya. Gormonal'naya terapiya preparatom diferelin u bol'nykh rakom predstatel'noi zhelezy. *Effective Pharmacotherapy.* 2010; 29: 36–40. (In Russian).
14. Kaprin AD, Alekseyev BYa, Nyushko KM, Kalpinskiy AS. Sovremennye podkhody k lekarstvennoi terapii bol'nykh metastaticheskimi kastratsionno-refrakternymi rakom predstatel'noi zhelezy. *Pharmateca.* 2014; 8 (281): 35–39. (In Russian).
15. Alekseyev Bla, Niushko KM. Role of somatostatin analogues in the treatment of patients with castration-refractory prostate cancer. *Zhurnal imeni P.A. Gerzena (P.A. Herzen Journal of Oncology).* 2012; 2: 100–102. (In Russian).
16. Alekseyev BYa, Nyushko KM, Kalpinskiy AS, Kaprin AD. Vozmozhnosti i kontseptsii lekarstvennoi terapii bol'nykh kastratsionno-refrakternymi rakom predstatel'noi zhelezy. *RMJ (Russian Medical Journal).* 2014; 22 (17): 1234–1238. (In Russian).
17. Alexeyev BYa, Nyushko KM, Krashennikov AA. Somatostatin-analogs for the treatment of castration-resistant prostate cancer. *Effective Pharmacotherapy.* 2013; 6: 32–37. (In Russian).
18. Alekseyev Bla, Niushko KM. Possibilities of using abiraterone acetate in hormonal therapy in castration-resistant prostate cancer. *Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gerzena (P.A. Herzen Journal of Oncology).* 2012; 1: 70–72. (In Russian).
19. Bystrov SV, Nyushko KM, Alekseyev BYa. Tautaks (dotsetaksel) v lechenii gormonorefrakternogo raka predstatel'noi zhelezy. *Effective Pharmacotherapy.* 2011; 45: 16–21. (In Russian).
20. Seruga B, Tannock IF. Intermittent androgen blockade should be regarded as standard therapy in prostate cancer. *Nat Clin Pract Oncol.* 2008 Oct; 5 (10): 574–576. DOI: 10.1038/nponc1180
21. Labrie F, Belanger A, Dupont A, Luu-The V, Simard J, Labrie C. Science behind total androgen blockade: from gene to combination therapy. *Clin Invest Med.* 1993 Dec; 16 (6): 475–492.
22. Nagel R, Borgmann V, Al-Abadi H, Schmidt-Gollwitzer M. 1st clinical results of the treatment of locally advanced prostatic cancer with a powerful LH-RH analog: buserelin acetate. *J Urol (Paris).* 1983; 89 (9): 669–676.
23. Tolis G, Faure N, Koutsilieris M, Lemay A, Klioze S, Yakobow A, et al. Suppression of testicular steroidogenesis by the GnRH agonistic analogue Buserelin (HOE-766) in patients with prostatic cancer: studies in relation to dose and route of administration. *J Steroid Biochem.* 1983 Jul; 19 (1C): 995–998.
24. Williams G, Kerle D, Griffin S, Dunlop H, Bloom SR. Biodegradable polymer luteinising hormone releasing hormone analogue for prostatic cancer: use of a new peptide delivery system. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1984 Dec 8; 289 (6458): 1580–1581.
25. Klijn JG, de Voogt HJ, Studer UE, Schröder FH, Sylvester R, De Pauw M. Short-term versus long-term addition of cyproterone acetate to buserelin therapy in comparison with orchidectomy in the treatment of metastatic prostate cancer. *European Organization for Research and Treatment of Cancer-Genitourinary Group. Cancer.* 1993 Dec 15;72 (12 Suppl): 3858–3862.
26. de Voogt HJ, Studer U, Schröder FH, Klijn JG, de Pauw M, Sylvester R. Maximum androgen blockade using LHRH agonist buserelin in combination with short-term (two weeks) or long-term (continuous) cyproterone acetate is not superior to standard androgen deprivation in the treatment of advanced prostate cancer. Final analysis of EORTC GU Group Trial 30843. *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. Eur Urol.* 1998; 33 (2): 152–158.
27. Bruun E, Frimodt-Møller C. The effect of Buserelin versus conventional antiandrogenic treatment in patients with T2–4NXM1 prostatic cancer. A prospective, randomized multicentre phase III trial. The «Danish Buserelin Study Group». *Scand J Urol Nephrol.* 1996 Aug; 30 (4): 291–297.
28. Aro J, Ruutu M, Juusela H, Hansson E, Permi J. Polyestradiol phosphate (160 mg/month) or LHRH analog (buserelin depot) in the treatment of locally advanced or metastasized prostatic cancer. *The Finnprostate Group. Ann Chir Gynaecol Suppl.* 1993; 206: 5–8.
29. Mishugin SV, Mordovin AA, Rusakov IG. Buserelin-long PhC in the treatment of disseminated prostate cancer. *Zhurnal imeni P.A. Gerzena (P.A. Herzen Journal of Oncology).* 2015; 4 (3): 24–27. DOI: 10.17116/onkolog20154324-27 (In Russian).

Информация об авторах

Сафронова Екатерина Юрьевна, клинический ординатор отделения онкоурологии МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

E-mail: safronova.mail@mail.ru

Крашенинников Алексей Артурович, к. м. н., научный сотрудник отделения онкоурологии МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Сергиенко Сергей Александрович, клинический ординатор отделения онкоурологии МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Костин Андрей Александрович, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой урологии, онкологии и радиологии ФПК МР РУДН, первый заместитель генерального директора ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0792-6012>

Information about authors:

Ekaterina Y. Safronova, clinical intern of oncological Department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

E-mail: safronova.mail@mail.ru

Aleksey A. Krashennikov, PhD, researcher of oncological Department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Sergei A. Sergienko, clinical intern of oncological Department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Andrey A. Kostin, MD., Professor, Head of Department of Urology, Oncology and Radiology of FAS, Medical institute, Peoples Friendship University of Russia, First Deputy General Director National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0792-6012>