

К.М. Нюшко,
Б.Я. Алексеев

Московский
научно-исследовательский
онкологический институт
им. П.А. Герцена

Гормональная терапия препаратом Диферелин у больных раком предстательной железы

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных заболеваний у мужчин. Ежегодно в мире регистрируют более 600 тыс. новых случаев РПЖ. Именно с этим связан тот факт, что диагностике и лечению данной патологии в последнее время уделяется все больше внимания как за рубежом, так и в Российской Федерации.

Наиболее высокие показатели заболеваемости РПЖ отмечены в США, Канаде и ряде стран Европы, где он выходит на 1-е место в структуре онкологической патологии. В России заболеваемость РПЖ в последнее время также неуклонно возрастает. Так, в 2007 г. впервые выявлен 19201 новый случай РПЖ. Стандартизованный показатель заболеваемости данной патологией составил 21,9 на 100 тыс. населения.

Несмотря на улучшение методов диагностики РПЖ и внедрение в ряде клиник ПСА-мониторинга, заболеваемость запущенными формами РПЖ в России остается высокой. По данным на 2007 г., РПЖ IV стадии, при котором уже невозможно проведение радикального лечения, верифицирован у 19,7% больных. III стадия РПЖ диагностирована у 37,6% больных, I-II – у 40,3%. Стадия заболевания не была установлена у 2,3% больных (1).

Лечебная тактика у больных РПЖ определяется стадией онкологического процесса. Основными методами терапии больных локализованным и местно распространен-

ным РПЖ являются радикальная простатэктомия (РПЭ), лучевая терапия (ЛТ) и активное наблюдение (отсроченное лечение). Основной проблемой лечения местнораспространенного и лимфогеннодиссеминированного РПЖ (стадии T3a-T3bN0-N1M0) является увеличение вероятности локорегионарного рецидива или появления отдаленных метастазов.

Лимфогеннодиссеминированный РПЖ (N+) сопряжен с высоким риском дальнейшей генерализации процесса после проведенного лечения и требует применения системных подходов к терапии. Целесообразность хирургического лечения местнораспространенных форм РПЖ остается спорной, так как резко повышается вероятность нерадикального вмешательства и, как следствие, снижаются общая и безрецидивная выживаемость больных.

Основной проблемой лучевой терапии местнораспространенного РПЖ является достаточно высокий процент рецидивов или прогрессирования процесса. Общая 5-летняя выживаемость больных местнораспространенным РПЖ после лучевой терапии составляет 56-72%, 10-летняя – 32-42%. Безрецидивная 5-летняя выживаемость – 32-60%, 10-летняя – 26-54%. У 5-26% больных локализованным РПЖ после радикальной простатэктомии (РПЭ) определяется метастатическое поражение тазовых лимфатических узлов (ЛУ) при плановом морфологическом исследовании. Безрецидивная 5-летняя выживаемость данного контингента больных не

превышает 25-30% (2, 3, 4). С учетом данного факта проведены многочисленные исследования, которые показали преимущества комбинированного лечения данной группы пациентов. Ряд исследований продемонстрировал высокую эффективность комбинированного лечения больных РПЖ с использованием дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) в комбинации с гормональной терапией (ГТ) в адьювантном или неоадьювантном режиме (8-11), а также адьювантной ГТ после РПЭ у больных с наличием метастазов в ЛУ (12). В то же время неоадьювантная ГТ перед РПЭ не показала преимуществ в увеличении показателей выживаемости больных.

Основным методом терапии больных гормоночувствительным метастатическим РПЖ является ГТ. Первые зависимости клеток опухоли предстательной железы от уровня тестостерона в сыворотке крови показал в своем исследовании С. Huggins с соавт. еще 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 (5).

Основными методами ГТ являются билатеральная орхэктомия, монотерапия 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 печеночной токсичности эстрогенов (6). Наиболее распространенной в клинической практике в настоящее время является методика андрогендепривационной (кастрационной) ГТ, которая может быть реализована путем хирургической или медикаментозной (аналоги ЛГРГ) кастрации.

В настоящее время синтезировано 4 основных класса веществ, которые по химической структуре можно отнести к агонистам ЛГРГ: трипторелин (Диферелин), гозерелин, бусерелин и леупролид. Все представленные препараты схожи по своему химическому строению и однотипны по вызываемому эффекту действия. Данные препараты просты и удобны в применении, а многочисленные рандомизированные исследования показали их одинаковую эффективность при сравнении с билатеральной орхидэктомией и терапией эстрогенами (7).

Терапия агонистами ЛГРГ, как и любое другое гормональное воздействие, может вызывать ряд побочных эффектов, однако они обратимы и прекращаются при отмене препарата. К ним относятся симптомы, возникающие как следствие андрогенной депривации (приливы, снижение либидо и потенции, гинекомастия и пр.), наблюдающиеся как при выполнении хирургической кастрации, так и терапии эстрогенами. Тем не менее терапия агонистами ЛГРГ оправданна, а в некоторых случаях имеет ряд преимуществ при сравнении с другими видами гормонального воздействия.

ЛГРГ-агонисты вошли в клиническую практику с 1971 г., когда A. Schally с соавт. выделили и описали молекулярную структуру естественного ЛГРГ-гормона, продуцируемого гипоталамусом в организме человека, а позднее синтезировали его. После выявления структуры ЛГРГ были предприняты многочисленные попытки синтезировать сверхактивные аналоги

естественного гормона для применения в малых дозах при лечении заболеваний, вызванных недостатком нативного гормона.

Открытие антигонадального действия агонистов ГнРГ привело к появлению новых возможностей для достижения медикаментозной кастрации у больных с андрогено- или эстрогенозависимыми злокачественными опухолями. Основным показанием к назначению ЛГРГ-агонистов является генерализованный РПЖ, однако многочисленные работы показали возможность применения ЛГРГ-агонистов и при лечении местнораспространенного процесса в комбинации с лучевым или хирургическим лечением (8-12). 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 (13).

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 недель с момента инъекции аналогов ЛГРГ происходит гиперпродукция тестостерона под воздействием больших количеств ЛГ, синтезируемого гипофизом в ответ на стимуляцию препаратом (эффект вспышки). Затем развивается феномен гипорегуляции и через 2-3 недели с момента инъекции концентрация эндогенного тестостерона снижается до кастрационных значений (14).

Одним из наиболее изученных ЛГРГ-агонистов является Диферелин (трипторелин). После первого назначения Диферелина очень большое количество рецепторов к ЛГРГ оказываются занятыми препаратом, что приводит к временному повышению уровня ЛГ в крови и, как следствие, повышенной выработке тестостерона в яичках (эффект вспышки). ЛГ достигает пиковых значений через 2 часа, уровень тестостерона достигает максимума к 7-му дню. После этого, в результате постоянного взаимодействия ЛГРГ с рецепторами, они постепенно исчезают с поверхности питуицитов, этот процесс называется даун-регуляция (гипорегуляция) рецепторов. Если даже синтезируются новые рецепторы, они сразу же связываются с Диферелином. Таким образом, ЛГРГ-агонисты (Диферелин) предотвращают появление новых рецепторов к ЛГРГ и вызывают постепенное снижение уровня ЛГ и тестостерона в крови. Уровень ЛГ начинает снижаться на вторые сутки после инъекции. Концентрация тестостерона снижается до кастрационного уровня к 21-28-му дню. Последующие инъекции Диферелина не вызывают подъем уровня ЛГ или тестостерона в крови. Восстановление исходных концентраций ЛГ и тестостерона происходит не ранее 50 дней после введения Диферелина-депо 3,75 мг (15).

Для лечения РПЖ ЛГРГ-агонисты применяются уже более 30 лет. Со-



гласно рекомендациям Европейской Ассоциации Урологов (EAU), основанных на результатах анализа крупных рандомизированных исследований, основным показанием к назначению ЛГРГ-агонистов является генерализованный РПЖ, однако многие исследователи показали возможность применения ЛГРГ-агонистов (Диферелина) и при лечении местнораспространенного процесса в качестве неоили адьювантной терапии (16-23). В настоящее время ЛГРГ-агонисты (Диферелин) применяются не только как самостоятельные средства гормонального воздействия, но и в комбинации с другими препаратами.

Диферелин хорошо зарекомендовал себя как средство гормонального воздействия при лечении больных метастатическим и местнораспространенным РПЖ. Данный препарат производится во флаконах в виде порошка для приготовления суспензии для внутримышечного введения. В одном флаконе содержится 3,75 мг трипторелина. Диферелин является пролонгированной депо-формой и вводится 1 раз в 4 недели, что предоставляет дополнительное удобство для больных.

В настоящее время проведен ряд исследований, показавших, что Диферелин является одним из наиболее надежных синтетических аналогов ЛГРГ, применяемых при лечении метастатического и местнораспространенного РПЖ. Ряд крупных исследований продемонстрировали равную эффективность аналога ЛГРГ трипторелина у больных РПЖ и хирургической кастрации (билатеральной орхидэк-

томии). Так, на основании результатов анализа многоцентрового рандомизированного исследования, проведенного Botto H. и соавт. (24) и включившего 80 больных местнораспространенным или метастатическим РПЖ, показано, что показатели безрецидивной выживаемости существенно не отличаются в группах больных, получавших ГТ трипторелином и перенесших хирургическую кастрацию. Средняя продолжительность периода наблюдения по результатам проведенного анализа в группе больных, получавших ГТ трипторелином, и в группе орхидэктомии составила $38,8 \pm 26$ мес. и $36,3 \pm 25$ мес. соответственно. Медиана выживаемости без признаков прогрессирования в группе больных, получавших трипторелин, и в группе хирургической кастрации составила $37,5 \pm 9$ мес. и 33 ± 25 мес. соответственно ($p > 0,05$).

При сравнении Диферелина с другими ЛГРГ-агонистами получены сопоставимые результаты эффективности гормональной терапии. Так, в работе Kuhn J.M. с соавт. (25) оценена эффективность трипторелина и леупролида при терапии местнораспространенного и метастатического РПЖ. В исследование включено 67 больных, которые были рандомизированы на две группы – больные в I группе ($n = 33$) получали Диферелин в дозе 3,75 мг один раз в 28 дней внутримышечно, больные II группы ($n = 34$) – леупролид в дозе 3,75 мг раз в 28 дней подкожно. Концентрация ПСА и тестостерона сыворотки определяли за 24 часа до и 72 часа после инъекции препарата. Спустя два

месяца от начала ГТ концентрация тестостерона менее 1 нмоль/л наблюдалась у 77% больных в группе терапии трипторелином и у 48% больных, получавших леупролид ($p = 0,02$). После второй и третьей инъекции препаратов скачка тестостерона и повышение концентрации ПСА отмечено не было ни в одной из групп. Таким образом, на основании полученных в данном исследовании результатов авторы считают, что Диферелин в дозе 3,75 мг является более эффективным при снижении тестостерона, чем леупролид 3,75 мг в течение первых трех месяцев от начала терапии, а эквивалентные дозировки Диферелина 3,75 мг и леупролида 3,75 мг не являются одинаково эффективными.

В другом рандомизированном исследовании (26) с участием 284 больных диссеминированным РПЖ сравнивали монотерапию трипторелином (3,75 мг) с терапией леупролидом (7,5 мг), вводимыми внутримышечно 1 раз в 28 дней. Частота снижения уровня тестостерона сыворотки крови до кастрационных значений ($\leq 1,735$ нмоль/л или ≤ 50 нг/дл) в двух группах была одинакова к 57-му дню (97,7% и 97,1% соответственно). Частота среднего (98,8% и 97,3% соответственно) и кумулятивного (96,2% и 91,2% соответственно) поддержания кастрационного уровня тестостерона между 29 и 253-м днями лечения была также равной между группами. Концентрация ЛГ, уровень ПСА сыворотки крови, интенсивность боли в костях и качество жизни в когортах не различались. Однако 9-месячная выживаемость пациентов, получавших трипторелин, была достоверно выше, чем в группе пациентов, которым назначали леупролид (97,0% и 90,5% соответственно; $p = 0,033$). Переносимость обоих препаратов была удовлетворительной.

В последнее время появились пролонгированные депо-формы трипторелина. Увеличение интервала между инъекциями предоставляет дополнительное удобство как для медицинского персонала, так и пациентов. Кроме того, сокращение частоты медицинских манипуляций

Диферелин (трипторелин) является результативным и безопасным аналогом ЛГРГ, эффективность которого доказана рядом крупных клинических исследований. Полученные на сегодня данные свидетельствуют о его равной эффективности при сравнении с хирургической кастрацией для лечения больных местнораспространенным и метастатическим РПЖ. Диферелин является препаратом пролонгированного действия, удобен в использовании, обладает минимальными побочными эффектами и хорошо переносится больными.





на правах рекламы



Доказанная эффективность длительной терапии пациентов с местнораспространенным и метастатическим раком предстательной железы

ВЫДЕРЖКИ ИЗ ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДИФЕРЕЛИН®

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:

Диферелин® 3,75 мг: П №011452/01 от 23.12.2005;
Диферелин® 11,25 мг: ЛСР-005557/08 от 17.07.2008.

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Диферелин®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ:
Трипторелин (Triptorelin)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия 3,75 мг или 11,25 мг.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: противоопухолевое средство, гонадотропин-рилизинг гормона аналог.
КОДАТХ: L02AE04

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:

Фармакодинамика:

Трипторелин является синтетическим декапептидом, аналогом природного гонадотропин-рилизинг гормона (высвобождающего гонадотропин). После короткого начального периода стимуляции гонадотропной функции гипофиза трипторелин подавляет секрецию гонадотропина и, соответственно, функцию яичек. Постоянное применение препарата снижает секрецию тестостерона, концентрации которого могут достигать показателей, которые наблюдаются после хирургической кастрации.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

Рак предстательной железы.
Рак предстательной железы с метастазами.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

Повышенная чувствительность к Диферелину® или другим аналогам гонадотропин-рилизинг гормона. Гормоннезависимый рак предстательной железы, состояние после орхидэктомии.

С осторожностью – при остеопорозе.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:

Препарат вводят только внутримышечно.

Рак предстательной железы:

Диферелин® вводится в дозе 3,75 мг каждые 4 недели или 11,25 мг каждые 3 месяца длительно.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:

- Аллергические реакции, такие как крапивница, сыпь, зуд и очень редко отек Квинке.
- Описаны несколько случаев тошноты, рвоты, увеличение массы тела, артериальной гипертензии, повышенной эмоциональной лабильности, нарушения зрения, болей в месте инъекции и повышения температуры тела, ощущения «приливов».
- Длительное применение аналогов гонадотропин-рилизинг гормона может привести к деминерализации костей и является возможным фактором риска развития остеопороза.
- У мужчин – снижение потенции, опухание и болезненность грудных желез (наблюдаются редко). В начале лечения больные раком предстательной железы могут испытывать временное усиление болей в костях, по-

раженных метастазами (лечение симптоматическое). Отмечаются отдельные случаи непроходимости мочеточников и симптомов, связанных с компрессией метастазами спинного мозга (проходят через 1–2 недели). Также в этот период может наблюдаться временное повышение активности кислой фосфатазы в плазме крови.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:

При температуре не выше +25°C в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ: 2 года.



Ипсен Фарма
Россия, 109147, Москва, ул. Таганская, 19
Тел.: +7 (495) 258 5400. Факс: +7 (495) 258 5401
E-mail: ipsen.moscow@ipsen.com



Диферелин® 3,75 мг
11,25 мг
трипторелин

может оказать позитивное влияние на психологическое состояние больного. В исследовании Teillac P. и соавт. (27) оценена безопасность и эффективность 3-месячной депо-формы Диферелина на протяжении 3 мес. терапии. В исследование включены больные местнораспространенным и метастатическим РПЖ, которых рандомизировали на две группы – 63 пациента получали ГТ 3-месячным депо Диферелина и 68 больных – 28-дневным депо препарата. Основной целью исследования явилась оценка частоты достижения кастрационного уровня тестостерона ($\leq 1,735$ нмоль/л или ≤ 50 нг/дл) в обеих группах больных. Результаты исследования показали, что частота достижения кастрационного уровня тестостерона составила 98% и 96% в группе пациентов, получавших терапию 3-месячным и 28-дневным депо препарата соответственно. Медиана времени до достижения кастрационного уровня тестостерона соста-

вила 18,8 и 18,5 дней соответственно ($p = 0,86$). На 91-й день терапии средний уровень ПСА снизился на 91% и 91,7% от исходного в группах больных, получавших 3-месячную и 28-дневную формы депо Диферелина соответственно ($p = 0,73$). На основании полученных результатов авторы делают вывод о равноценной эффективности ГТ с применением 3-месячного и 28-дневного депо Диферелина.

Таким образом, Диферелин (трипторелин) является результативным и безопасным аналогом ЛГРГ, эффективность которого доказана рядом крупных клинических исследований. Полученные на сегодня данные свидетельствуют о его равной эффективности при сравнении с хирургической кастрацией для лечения больных местнораспространенным и метастатическим РПЖ.

При диссеминированном РПЖ Диферелин эффективен в моноре-

жиме как первая и в ряде случаев вторая линия гормонотерапии, обеспечивающая результаты, сравнимые с таковыми при использовании других аналогов ЛГРГ, двухсторонней орхидэктомии, диэтилстильбэстрола и парентеральных форм эстрогенов.

У больных местнораспространенным РПЖ, перенесших РПЭ или лучевую терапию, Диферелин может быть рекомендован в качестве адъювантной ГТ как в монорежиме, так и в комбинации с другими гормональными препаратами. Медикаментозная кастрация Диферелином может назначаться для оценки гормональной чувствительности опухоли и выбора рациональной тактики лечения больного.

Диферелин является препаратом пролонгированного действия, удобен в использовании, обладает минимальными побочными эффектами и хорошо переносится больными. 

Литература

1. Чиссов В.И., Старинский В.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2007 году. М., 2008. С. 106.
2. Матвеев В.Б. Клиническая онкоурология. М., 2003. С. 525-570.
3. Heidenreich A., Varga Z., Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis // *J Urol*. 2003 Mar; 169(3): 1090.
4. 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 May 14; 277(18): 1445-51.
5. Huggins C., Hoges C.V. Studies on prostate cancer. The effect of castration. *Cancer Res*. 1941, 385-402.
6. Bayar D.P. Studies on prostate cancer and its treatment. 1977.
7. Kaisary A.V., Tyrrell C.J., Peeling W.B. et al. Comparison of LHRH analogue with orchiectomy in patients with metastatic prostatic carcinoma // *Br J Urol*. 1991 May; 67(5): 502-8.
8. Bolla M., Collette L., Blank L. et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial // *Lancet*. 2002 Jul 13; 360(9327): 103-8.
9. Lawton C.A., Winter K., Murray K. et al. Updated results of the phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 85-31 evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiation therapy for unfavorable prognosis carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Mar 15; 49(4): 937-46.
10. Pilepich M.V., Winter K., John M.J. et al. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Aug 1; 50(5): 1243-52.
11. Pilepich M.V., Winter K., Lawton C.A. et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma – long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Apr 1; 61(5): 1285-90.
12. Messing E.M., Manola J., Yao J. et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy // *Lancet Oncol*. 2006 Jun; 7(6): 472-9.
13. Seruga B., Tannock I.F. Intermittent androgen blockade should be regarded as standard therapy in prostate cancer. *Nat Clin Pract Oncol*. 2008 Oct; 5(10): 574-6.
14. Labrie F., Belanger A., Dupont A. et al. Science behind total androgen blockade: from gene to combination therapy // *Clin Invest Med*. 1993 Dec; 16(6): 475-92.
15. 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; 35 Suppl 1: 27-31.
16. Bolla M., Collette L., Blank L. et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial // *Lancet*. 2002 Jul 13; 360(9327): 103-6.
17. Bolla M., Maingon P., Fournier P. et al. Indications of the association of radiotherapy and hormonal treatment in prostate cancer. *Cancer Radiother*. 2005 Nov; 9(6-7): 394-8. Epub 2005 Oct 11.
18. Bolla M. Does adjuvant androgen suppression after radiotherapy for prostate cancer improve long-term outcomes? // *Nat Clin Pract Urol*. 2005 Nov; 2(11): 536-7.
19. Kaisary A.V., Tyrrell C.J., Peeling W.B. et al. Comparison of LHRH analogue with orchiectomy in patients with metastatic prostatic carcinoma // *Br J Urol*. 1991 May; 67(5): 502-8.
20. Lawton C.A., Winter K., Murray K. et al. Updated results of the phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 85-31 evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiation therapy for unfavorable prognosis carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Mar 15; 49(4): 937-46.
21. Messing E.M. Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? // *J Urol*. 2003 Nov; 170(5): 1955; author reply 1955-6.
22. Pilepich M.V., Winter K., John M.J. et al. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Aug 1; 50(5): 1243-52.
23. Pilepich M.V., Winter K., Lawton C.A. et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma – long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Apr 1; 61(5): 1285-90.
24. Botto H., Roupert M., Mathieu F., Richard F. Multicentre randomized trial comparing triptorelin medical castration versus surgical castration in the treatment of locally advanced or metastatic prostate cancer. *Prog Urol*. 2007 Apr; 17(2): 235-9.
25. Kuhn J.M., Abourachid H., Brucher P. et al. Randomized comparison of the clinical and hormonal effects of two GnRH agonists in patients with prostate cancer.
26. Heyns C.F., Simonin M.P., Grosurin P. et al. For the South African Triptorelin Study Group. Comparative efficacy of triptorelin pamoate and leuprolide acetate in men with advanced prostate cancer. *BJU Int*. 2003 Aug; 92(3): 226-31.
27. Teillac P., Heyns C.F., Kaisary A.V. et al. Pharmacodynamic equivalence of a Decapeptyl 3-month SR formulation with the 28-day SR formulation in patients with advanced prostate cancer. *Horm Res* 2004; 62: 252-258.