

Эффективность гормональной терапии препаратом лейпрорелин (Люкрин депо®) у больных раком предстательной железы

Б.Я. Алексеев^{1,2}, А.Д. Каприн^{2,3}, К.М. Ньюшко¹

¹Отделение онкоурологии ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Минздравсоцразвития РФ;

²кафедра урологии с курсом онкоурологии ФПК МР РУДН; ³ГКБ № 20, Москва

Контакты: Борис Яковлевич Алексеев byalekseev@mail.ru

Рак предстательной железы (РПЖ) — одно из наиболее распространенных онкологических заболеваний. Гормональная терапия (ГТ) является основным методом терапии метастатического гормоночувствительного РПЖ. ГТ аналогами лютеинизирующего гонадотропин-рилизинг-гормона (ЛГРГ) считается эффективным методом гормонального воздействия, как в качестве самостоятельной терапии, так и в комбинации с другими препаратами. Люкрин депо® — действенный и безопасный аналог ЛГРГ, эффективность которого доказана рядом клинических исследований. Данный препарат может быть рекомендован в качестве самостоятельной терапии или в комбинации с другими гормональными препаратами у больных РПЖ при наличии показаний к проведению андрогенной депривации.

Ключевые слова: рак предстательной железы, гормональная терапия, аналоги ЛГРГ, Люкрин депо®

Efficiency of hormone therapy with leuporelin (Lucrin depot®) in patients with prostate cancer

B. Ya. Alekseev^{1,2}, A. D. Kaprin^{2,3}, K. M. Nyushko¹

¹Department of Oncourology, P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute; ²Department of Urology with a Course of Oncourology, Faculty for Postgraduate Training of Medical Workers, Russian Peoples Friendship University; ³City Clinical Hospital Twenty, Moscow

Prostate cancer (PC) is one of the most common cancers. Hormone therapy (HT) is the basic treatment for metastatic hormone-sensitive PC. HT with luteinizing-hormone-releasing hormone (LHRH) analogues is considered to be an effective method for hormone exposure as monotherapy and in combination with other drugs. Lucrin depot® is a potent and safe LHRH analogue whose efficacy has been proven by a number of clinical trials. This drug may be recommended as monotherapy or in combination with other hormonal agents in patients with PC if there are indications for androgen deprivation.

Key words: prostate cancer, hormone therapy, luteinizing-hormone-releasing hormone analogues, Lucrin depot®

Рак предстательной железы (РПЖ) является актуальной проблемой современной онкологии, а также одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний у мужчин. Ежегодно в мире регистрируют более 550 000 новых случаев РПЖ. Именно в связи с этим диагностике и лечению данной патологии в последнее время уделяется все больше внимания как за рубежом, так и в нашей стране. Наиболее высокие показатели заболеваемости РПЖ отмечены в США, Канаде и ряде стран Европы, где он выходит на 1-е место в структуре онкологической патологии. Так, по данным Национального института рака (National Cancer Institute) США, с 1986 по 1992 г. показатель заболеваемости РПЖ для белых американцев вырос на 108% и на 102% для чернокожих американцев [1]. В России в 2007 г. зарегистрировано 20 223 новых случая РПЖ, стандартизованный показатель заболеваемости в 2007 г. составил 23,85 на 100 тыс. мужского населения,

среднегодовой прирост — 7,29%. Несмотря на улучшение методов диагностики РПЖ и внедрение в ряде клиник мониторинга с использованием простатического специфического антигена (ПСА), доля больных с запущенными формами РПЖ в России остается высокой. По данным на 2007 г., РПЖ IV стадии, при которой уже невозможно проведение радикального лечения, верифицирован у 19,8% пациентов. III стадия РПЖ диагностирована у 37,6% больных, I–II — у 40,3%. Стадия заболевания не была установлена у 2,3% больных [2].

Лечебная тактика у больных РПЖ определяется стадией онкологического процесса. Основными методами лечения пациентов с локализованным РПЖ (стадия T1–T2N0M0) служат радикальная простатэктомия (РПЭ) и лучевая терапия (ЛТ), которые обеспечивают сопоставимые результаты выживаемости пациентов. Основная проблема терапии местно-распространенного и лимфогенно-диссеминированного РПЖ (стадия

T3a–3bN0–N1M0) заключается в увеличении вероятности локо-регионарного рецидива или генерализации процесса. Целесообразность хирургического лечения местно-распространенных форм РПЖ остается спорной, так как резко повышается вероятность не-радикального вмешательства и, как следствие, снижаются общая и безрецидивная выживаемость больных. У 5–26% больных локализованным РПЖ после РПЭ определяется метастатическое поражение тазовых лимфатических узлов (ЛУ) при плановом морфологическом исследовании. Безрецидивная 5-летняя выживаемость данного контингента больных не превышает 25–30% [3–5]. Лимфогенно-диссеминированный РПЖ (N+) сопряжен с высоким риском дальнейшей генерализации процесса после проведенного лечения и требует применения системных подходов к терапии. Низкие показатели безрецидивной выживаемости у больных местно-распространенным и лимфогенно-диссеминированным РПЖ при изолированном применении РПЭ или ЛТ зачастую требуют назначения адъювантной гормональной терапии (ГТ). Основным методом лечения метастатического РПЖ в настоящее время считается ГТ. Впервые зависимость клеток опухоли предстательной железы от уровня тестостерона в сыворотке крови показали в своем исследовании Huggins et al. еще в 1941 г. В своих работах они 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 [6].

Билатеральная орхидэктомия до недавнего времени считалась «золотым стандартом» ГТ у больных РПЖ. Операция способствует снижению уровня общего эндогенного тестостерона, синтезируемого клетками Лейдига, на 80–95% и является эффективным и недорогим методом гормональной депривации. Тем не менее хирургическая кастрация имеет ряд серьезных недостатков, среди которых основные — необратимый характер гормонального воздействия, а также невозможность проведения интермиттирующей ГТ. Как известно, до 20% впервые выявленных опухолей предстательной железы составляют первично гормонорезистентные [7]. Выполнение хирургической кастрации больным данной группы неоправдано. Кроме того, удаление яичек большинству пациентов наносит серьезную психологическую травму.

Открытие A. Schally et al. в 1971 г. антигонадного действия агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГРГ), а также синтез их искусственных аналогов расширили возможности для медикаментозной кастрации у больных РПЖ. Основным показанием к назначению агонистов лютеинизирующего ГРГ (ЛГРГ) служит генерализованный РПЖ, однако многочисленные работы подтвердили целесообразность применения ЛГРГ-

агонистов и при местно-распространенном процессе в комбинации с лучевым или хирургическим лечением [8–12]. Применение аналогов ЛГРГ представляется альтернативой хирургической кастрации, кроме того, оно имеет ряд преимуществ, такие 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 вырабатываются 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 ряда 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 большого количества 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 [14].

Одним из наиболее изученных ЛГРГ-агонистов является лейпрорелина ацетат (Люкрин депо®). Лейпрорелин — синтетический аналог естественного ЛГРГ, при этом обладающий большим периодом полураспада в организме за счет повышенной устойчивости к разрушению естественными пептидазами. В отличие от природного ЛГРГ в молекуле лейпрорелина существует ряд модификаций, таких как замена аминокислотного основания на глицин и присоединение к нему этиламидной группы в 6-й позиции, а также отсутствие аминокислоты глицина в 10-й позиции. По своим свойствам лейпрорелин в 80 раз более эффективен, чем на-

тивный ЛГРГ [15]. Изначально в клинической практике использовали ежедневные инъекции препарата в дозе 1 мг, однако впоследствии разработали депо-формы препарата с пролонгированным действием. Впервые препарат депо лейпрорелина появился на рынке в 1989 г. Впоследствии были синтезированы и изучены и другие депо-формы препарата. Развитие технологии полимерных резорбирующихся в организме микросфер позволило увеличить интервал времени между инъекциями препарата посредством пролонгирования деградации микросфер [16]. По данным ряда клинических исследований, применение лейпрорелина 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 депо-формы позволило сократить месячную дозу препарата более чем в 8 раз по сравнению с ежедневными инъекциями. Депо-форма более удобна для пациентов, поскольку нет необходимости в выполнении ежедневных инъекций [17].

Лейпрорелин (Люкрин депо®) хорошо зарекомендовал себя как средство гормонального воздействия при лечении больных метастатическим и местнораспространенным РПЖ. Люкрин депо® производится во флаконах в виде порошка для приготовления суспензии для внутримышечного или подкожного введения. В одном флаконе содержится 3,75 мг лейпрорелина ацетата. Люкрин депо®, пролонгированная депо-форма лейпрорелина, вводится 1 раз в 28 дней.

Эффективность депо-форм препарата лейпрорелина при проведении ГТ у больных РПЖ подтверждена рядом работ. Так, в исследовании E.D. Crawford et al. [18] оценена эффективность 6-месячного депо лейпрорелина. Исследование показало, что среднее время, необходимое для достижения кастрационного уровня тестостерона (< 50 нг/дл), составило 21 день. Через 12 мес после первой инъекции препарата у 99% пациентов концентрация тестостерона сыворотки не превышала 50 нг/дл. У 88% больных удалось достичь кастрационного уровня тестостерона < 20 нг/дл. Средний уровень ПСА снизился с $39,8 \pm 21,5$ до $1,2 \pm 0,3$ нг/мл через 12 мес после начала ГТ. В работе U.W. Tunn et al. продемонстрирована эффективность и безопасность 3-месячного депо лейпрорелина 11,25 мг и 6-месячного депо 30 мг [19]. Исследование показало, что обе формы препарата обладают одинаковой эффективностью, профилем безопасности и выраженностью побочных эффектов, среди которых основными были приливы. Согласно оценке результатов терапии через 12 мес в обеих группах больных частота прогрессирования заболевания не превышала 10%. Концентрации тестостерона и ПСА существенно не отличались в группах после проведения ГТ.

R. Berges et al. оценили эффективность лейпрорелина депо в дозе 7,5 мг и 22,5 мг [20]. Результаты исследования показали, что при использовании данных препаратов у больных РПЖ кастрационный уровень тестостерона ≤ 50 нг/дл отмечен у 100% пациентов. Уровень тестостерона, соответствующий таковому при выполнении хирургической кастрации (≤ 20 нг/дл), наблюдался у 98% больных. При проведении ГТ с использованием обеих форм препарата наблюдали минимальное количество скачков тестостерона — > 50 нг/дл, а также сходные показатели выраженности побочных эффектов. Наиболее частыми побочными эффектами были приливы, отмечающиеся на фоне терапии и другими аналогами ЛГРГ; при этом у 98% пациентов данный побочный эффект соответствовал легкой или средней степени выраженности.

В последнее время все больше внимания уделяется методике интермиттирующей ГТ у больных РПЖ. Интерес к данному режиму основан на стремлении снизить выраженность побочных эффектов и стоимость проводимой ГТ, а также, возможно, удлинить время до развития гормонорефрактерности. В основе метода интермиттирующей ГТ лежит временное прекращение назначения гормональных препаратов до очередного повышения уровня ПСА. Обычно перерыв в лечении проводят после индукционного курса продолжительностью не менее 6 мес. Затем ГТ временно приостанавливают и оценивают динамику ПСА. При повышении уровня ПСА до определенных значений терапию снова возобновляют. К сожалению, до сих пор нет четких рекомендаций в отношении длительности индукционной фазы, а также по дискриминационному уровню ПСА, при котором следует возобновлять терапию. Обоснованность концепции интермиттирующей терапии, а также ее эффективность при применении лейпрорелина продемонстрирована рядом крупных исследований. Так, в работе U.W. Tunn et al., 168 больных РПЖ с биохимическим рецидивом после РПЭ рандомизированно распределили на группы интермиттирующей и постоянной ГТ. Для профилактики приливов больным назначали ципротерона ацетат. Исследование показало, что выраженность побочных эффектов терапии была достоверно ниже ($p < 0,05$) в группе больных, получавших интермиттирующую ГТ. Время до прогрессирования заболевания и частота ответов на терапию между группами существенно не различались [21].

Проведен ряд работ, в ходе которых оценивали эффективность леупролида ацетата в качестве неадекватной терапии у пациентов с клинически локализованным РПЖ, которым планировалось выполнение РПЭ. M.E. Gleave et al. провели рандомизированное исследование, включившее 547 пациентов с клинически локализованным РПЖ [22]. Больных рандомизированно распределили на 2 группы — в 1-й группе

проводили неоадьювантную ГТ леупролидом 7,5 мг в комбинации с флутамидом 250 мг 3 раза в сутки на протяжении 3 мес до операции; больным 2-й группы проводили ГТ по такой же схеме в течение 8 мес до операции. РПЭ выполнена у 500 больных. Согласно результатам анализа уровень ПСА до операции составил $<0,1$ нг/мл у 43,3% больных в 1-й группе и у 75,1% больных во 2-й ($p < 0,0001$). Средний уровень ПСА составил 0,12 нг/мл через 3 мес после проведения ГТ и 0,052 нг/мл во 2-й группе больных. Средний объем предстательной железы по данным трансректального ультразвукового исследования до начала ГТ составил 40,6 см³, через 3 мес после проведения ГТ — 25,4 см³ ($p = 0,0001$) и 22,2 см³ через 8 мес после начала ГТ ($p = 0,03$). Положительный край резекции при плановом морфологическом исследовании верифицирован у 12% больных, получавших ГТ на протяжении 8 мес и у 23% пациентов, которым неоадьювантную ГТ проводили на протяжении 3 мес ($p = 0,01$). Частота интраоперационных осложнений существенно не различалась в обеих группах больных ($p > 0,05$). Тем не менее приливы достоверно чаще отмечены в группе больных, получавших ГТ на протяжении 8 мес до операции, — 87%, по сравнению с группой пациентов с неоадьювантной ГТ на протяжении 3 мес — 72%, ($p < 0,0001$). В ходе другого исследования, проведенного M.S. Soloway et al. [23] и включившего 282 пациента с клинически локализованным РПЖ, неоадьювантную терапию с использованием леупролида ацетата в комбинации с флутамидом на протяжении 3 мес до операции получали 138 больных. Только РПЭ выполнена 144 пациентам. За период наблюдения 5 лет безрецидивная выживаемость составила 64,8% в группе неоадьювантной терапии и 67,6% в группе больных, которым выполнена только РПЭ ($p = 0,663$). Результаты других многочисленных исследований также не подтвердили преимуществ неоадьювантной ГТ в увеличении показателей безрецидивной выживаемости у больных РПЖ. Поэтому неоадьювантная ГТ не показана пациентам с клинически локализованным РПЖ, которым планируется выполнение РПЭ.

Проведен ряд исследований, направленных на сравнение леупролида и других ЛГРГ-агонистов. Большинство работ продемонстрировали одинаковую эффективность аналогов ЛГРГ при снижении концентрации тестостерона сыворотки, уровня ПСА, а также схожие показатели ответа на лечение. Так, в работе B.S. Montgomery et al. показана равная эффективность гозерелина и лейпрорелина, а также отсутствие достоверных различий выраженности побочных эффектов терапии и местной реакции на введение препаратов [24]. В другой работе, включившей 284 пациентов с генерализованным РПЖ, проведена сравнительная оценка эффективности лейпрорелина и трипторелина [25]. Авторы также не выявили достоверных различий

между группами по частоте ответа на терапию, концентрации тестостерона и ПСА сыворотки, а также в качестве жизни больных.

Совместно с рядом онкологических клиник мы провели исследование по оценке эффективности препарата Люкрин депо® у больных РПЖ. В исследование включено 120 больных, средний возраст которых составил $65,3 \pm 8,7$ года. Средний уровень ПСА до начала ГТ Люкрин депо® составил $46,6 \pm 37,8$ нг/мл (3–129 нг/мл), средняя концентрация тестостерона сыворотки — $476,3 \pm 47,1$ нг/дл (389–615 нг/дл).

Клинически локализованный РПЖ (T2a–2cN×M0) диагностирован у 30 (25%) больных, местнораспространенный (T3a–4N×M0) — у 54 (45%) больных, лимфогенно-диссеминированный (N+) — у 9 (7,5%) больных, метастатический РПЖ (M+) верифицирован у 27 (22,5%). Дифференцировка опухоли по шкале Глисона составила 2–4 балла у 3 (2,5%) больных, 5–6 баллов у 27 (22,5%), 7 баллов — у 37 (30,8%) и 8–10 баллов у 53 (44,2%) пациентов.

Согласно результатам проведенного анкетного анализа самостоятельная ГТ препаратом Люкрин депо® проведена 84 (70%) больным. В комбинации с лучевым или хирургическим лечением ГТ препаратом Люкрин депо® проведена 36 (30%) больным. Сравнительная характеристика пациентов по возрасту, уровню ПСА, дифференцировке опухоли по шкале Глисона и клинической стадии процесса представлена в таблице.

Сравнительная характеристика больных в зависимости от вида проводимой ГТ

Параметр	Самостоятельная ГТ 84 (70%)	ГТ в комбинации с РПЭ или ДЛТ 36 (30%)	<i>p</i>
Возраст, лет	70±7,2	57±8,1	<0,0001
Уровень ПСА, нг/мл	41,2±23,9 (5–127)	12,3±6,5 (3–26,6)	<0,0001
Стадия, число пациентов (%)			
T2N×M0	6 (7,1)	24 (66,7)	<0,0001
T3N×M0	43 (51,2)	12 (33,3)	
N+	8 (9,5)	0	
M+	27 (32,2)	0	
Сумма баллов по Глисону, число пациентов (%)			
2–4	0	3 (8,3)	<0,0001
5–6	6 (7,2)	21 (58,4)	
7	30 (35,7)	7 (19,4)	
8–10	48 (57,1)	5 (13,9)	

ГТ Люкрином депо® 3,75 мг проводили с интервалом 1 раз в 28 дней на протяжении 3 мес, после чего оценивали эффективность гормонального воздействия. Контроль уровня ПСА и тестостерона проводили до начала ГТ, через 1 и 3 мес и после инъекции Люкрина депо®. Кастрационный уровень тестостерона (< 50 нг/мл) отмечен у всех больных через 1 мес после начала ГТ Люкрином депо®. Результаты проведенного анализа показали, что ГТ препаратом Люкрин депо® является эффективным методом медикаментозной кастрации у больных РПЖ. Так, согласно данным анкет через 3 мес после начала ГТ препаратом Люкрин депо® средний уровень тестостерона со-

ставлял 18,5 нг/мл, а средняя концентрация ПСА — 4,6 нг/мл.

Таким образом, лейпрорелина ацетат (Люкрин депо®) является эффективным и безопасным аналогом ЛГРГ, что подтверждено рядом крупных клинических исследований. Люкрин депо® оказывает пролонгированное действие, удобен в использовании, обладает минимальными побочными эффектами и хорошо переносится больными. Препарат может быть рекомендован в качестве самостоятельной терапии или в комбинации с другими гормональными препаратами у пациентов с РПЖ при наличии показаний к проведению андрогенной депривации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ries L.A.G., Kosary C.L., Hankey B.F. et al. (eds). SEER Cancer Statistics Review 1973–1995 Bethesda, MD: National Cancer Institute, 1998.
2. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2007 году. М., 2009.
3. Матвеев В.Б. Клиническая онкоурология. М., 2003; с. 525–70.
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., Huges C.V. Studies on prostate cancer. The effect of castration. Cancer Res 1941;385–402.
7. Daneshgari F., Crawford E.D. Endocrine therapy of advanced carcinoma of the prostate. Cancer 1993;71:1089–97.
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;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;49(4):937–6.
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 2005;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;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;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;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;16(6):475–92.
15. Chrisp P., Sorkin E.M. Leuporelin: a review of its pharmacology and therapeutic use in prostatic disorders. Drugs Aging 199;1:487–509.
16. Sharifi R., Ratanwong C., Jung A. et al. Therapeutic effects of leuporelin microspheres in prostate cancer. Adv Drug Deliv Rev 1997;28:121–36. [PubMed]
17. Togushi H. Formulation study of leuporelin acetate to improve clinical performance. Clin Ther 1992;14:121–30.
18. Crawford E.D., Sartor O., Chu F. et al. A 12-month clinical study of LA-2585 (45.0 mg): a new 6-month subcutaneous delivery system for leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. J Urol 2006;175:533–6.
19. Tunn U.W., Wiedey K. Safety and clinical efficacy of a new 6-month depot formulation of leuporelin acetate in patients with prostate cancer in Europe. Prostate Cancer Prostatic Dis 2009;12(1):83–7.
20. Berges R., Bello U. Effect of a new leuporelin formulation on testosterone levels in patients with advanced prostate cancer. Curr Med Res Opin 2006;22(4):649–55.
21. 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.
22. Gleave M.E., Goldenberg S.L., Chin J.L. et al. Randomized comparative study of 3 versus 8-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: biochemical and pathological effects. J Urol 2001 Aug;166(2):500–6.
23. Soloway M.S., Pareek K., Sharifi R. et al. Neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy in cT2bNxMo prostate cancer: 5-year results. J Urol 2002;167(1):112–6.
24. Montgomery B.S., Borwell J.P., Higgins D.M. Does needle size matters? Patient experience with luteinizing hormone releasing hormone analogue. Prostate Cancer Prostatic Dis 2005;8:66–8.
25. Heyns C.F., Simonin M.P., Grosurin P. et al. Comparative efficacy of triptorelin pamoate and leuprolide acetate in men with advanced prostate cancer. BJU Int 2003;92(3):226–31.