

Литература

1. O'Dowd G.J., Veltri R.W., Orozco R. et al. Update on the appropriate staging evaluation for newly diagnosed prostate cancer. *J Urol* 1997;158(3 Pt 1):687—98.
2. Partin A.W., Yoo J., Carter H.B. et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 1993;150:110—4.
3. D'Amico A.V., Whittington R., Schnall M. et al. The impact of the inclusion of endorectal coil magnetic resonance imaging in a multivariate analysis to predict clinically unsuspected extraprostatic cancer. *Cancer* 1995;75:2368—72.
4. Song C., Kang T., Ro J.Y. et al. Nomograms for the prediction of pathological stage of clinically localized prostate cancer in Korean men. *J Korean Med Sci* 2005;20(2):262—6.
5. Carver B.S., Bianco F.J. Jr., Scardino P.T., Eastham J.A. Long-term outcome following radical prostatectomy in men with clinical stage T3 prostate cancer. *J Urol* 2006;176(2):564—8.
6. Leewansangtong S., Soontrapa S., Nualyong C. et al. Is radical prostatectomy in Thai men a high morbidity surgery for localized or locally advanced prostate cancer? *J Med Assoc Thai* 2005;88(12):1833—7.
7. Rifkin M.D., Zerhouni E.A., Gatsonis C.A. Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography in staging early prostate cancer: results of multiinstitutional cooperative trial. *N Engl J Med* 1990;323(4):621—6.
8. Torricelli P., Cinquantini F., Ligabue G. et al. Comparative evaluation between external phased array coil at 3 T and endorectal coil at 1.5 T: preliminary results. *J Comput Assist Tomogr* 2006;30(3):355—61.
9. Sala E., Akin O., Moskowitz C.S. et al. Endorectal MR imaging in the evaluation of seminal vesicle invasion: diagnostic accuracy and multivariate feature analysis. *Radiology* 2006;238(3):929—37.
10. Brassell S.A., Krueger W.R., Choi J.H., Taylor J.A. 3rd. Correlation of endorectal coil magnetic resonance imaging of the prostate with pathologic stage. *World J Urol* 2004;22(4):289—92.
11. Jager G.J., Ruijter E.T., van de Kaa C.A. et al. Local staging of prostate cancer with endorectal MR imaging: correlation with histopathology. *AJR Am J Roentgenol* 1996;166(4):845—52.
12. D'Amico A.V., Whittington R., Schnall M. et al. The impact of the inclusion of endorectal coil magnetic resonance imaging in a multivariate analysis to predict clinically unsuspected extraprostatic cancer. *Cancer* 1995;75(9):2368—72.
13. Sala E., Eberhardt S.C., Akin O. et al. Endorectal MR imaging before salvage prostatectomy: tumor localization and staging. *Radiology* 2006;238(1):176—83.
14. Mullerad M., Hricak H., Wang L. et al. Prostate cancer: detection of extracapsular extension by genitourinary and general body radiologists at MR imaging. *Radiology* 2004;232(1):140—6.
15. Institute for Magnetic Resonance Safety, Education, and Research. 2005. Available from: www.imrser.org; www.mrisafety.com
16. Siegel C. Organ-confined prostate cancer: effect of prior transrectal biopsy on endorectal MRI and MR spectroscopic imaging. *J Urol* 2005;174(2):569.
17. Chen M., Hricak H., Kalbhen C.L. et al. Hormonal ablation of prostatic cancer: effects on prostate morphology, tumor detection, and staging by endorectal coil MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1996;166(5):1157—63.
18. Mueller-Lisse U.G., Vigneron D.B., Hricak H. et al. Localized prostate cancer: effect of hormone deprivation therapy measured by using combined three-dimensional ¹H MR spectroscopy and MR imaging: clinicopathologic case-controlled study. *Radiology* 2001;221(2):380—90.
19. Outwater E.K., Petersen R.O., Siegelman E.S. et al. Prostate carcinoma: assessment of diagnostic criteria for capsular penetration on endorectal coil MR images. *Radiology* 1994;193(2):333—9.
20. Jager G.J., Severens J.L., Thornbury J.R. et al. Prostate cancer staging: should MR imaging be used? - A decision analytic approach. *Radiology* 2000;215(2):445—51.

Гормональная терапия больных раком предстательной железы

Б.Я. Алексеев, К.М. Ньюшко

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

Проблема диагностики и лечения рака предстательной железы (РПЖ) является наиболее актуальной в современной онкоурологической практике. Это связано прежде всего с продолжающимся увеличением заболеваемости данной патологией. Ежегодно во всем мире регистрируется более 600 тыс. новых случаев РПЖ. На его долю в структуре онкологической заболеваемости приходится 10,2% (76,5% случаев РПЖ регистрируется в развитых странах). В структуре онкологической заболеваемости в США и некоторых странах Европы РПЖ выходит на 1-е место. В России заболеваемость РПЖ в 2005 г. составила 7,7 %, что соответствует 4-му месту в структуре онкологической заболеваемости

мужского населения. В 2005 г. в Российской Федерации зарегистрирован 16 861 случай РПЖ. Грубый показатель заболеваемости на 100 тыс. населения составил 25,61, стандартизованный — 20,08. По величине прироста РПЖ продолжает занимать 1-е место (годовой прирост 63,9%). В 2005 г. локализованный РПЖ диагностирован у 37,9% больных, местно-распространенный — у 39,8%. Несмотря на улучшение методов диагностики и разработку программ, направленных на раннее выявление РПЖ, диагностика РПЖ на ранних стадиях остается неудовлетворительной. Так, метастатический РПЖ диагностирован у 20,2 % больных, стадия процесса не была установлена у 2,1% больных [1].

РПЖ является относительно медленно прогрессирующим заболеванием. От момента возникновения клинически незначимого РПЖ до появления симптоматики заболевания может пройти 15—20 лет. На ранних этапах заболевание протекает бессимптомно, и очень часто больной обращается к врачу слишком поздно, когда радикальное лечение невозможно. Как показали данные ряда исследований, проведение скрининговых программ с целью выявления РПЖ на ранних стадиях и раннее начало лечения локализованных форм заболевания способствуют увеличению выживаемости больных и значительному снижению смертности от РПЖ [2—4]. Однако стоимость проведения скрининговых программ достаточно высока и доступна лишь ограниченному количеству клиник. Кроме того, несмотря на совершенствование методов диагностики и внедрение программ, направленных на активное выявление данного заболевания на ранних стадиях, количество больных, страдающих запущенными формами заболевания, остается высоким [1].

Радикальная простатэктомия (РПЭ) и лучевая терапия (ЛТ) являются основными методами радикального лечения больных клинически локализованным РПЖ. Однако применение данных подходов у больных распространенными формами заболевания не оправдано ввиду их малой эффективности. Таким образом, основным методом лечения метастатического РПЖ в настоящее время является гормональная терапия.

Впервые зависимость клеток опухоли предстательной железы от уровня тестостерона в сыворотке крови показали Huggins и соавт. еще в 1941 г. В своих работах Huggins доказал, что как нормальные, так и злокачественные клетки предстательной железы являются гормонально зависимыми и не могут размножаться при низких концентрациях тестостерона в сыворотке крови [5]. Дальнейшие исследования гормональной чувствительности опухолевых клеток привели к открытию и изучению лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (ЛГРГ), а также синтезу его аналогов, применение которых явилось результатом внедрения в клиническую практику понятия кастрационного уровня тестостерона, соответствующего таковому при выполнении хирургической кастрации. Именно снижение концентрации эндогенного уровня тестостерона до кастрационного уровня (≤ 50 нг/дл) или устранение его влияния на клетки-мишени является целью любого гормонального воздействия. Последние исследования показали, что оптимальным кастрационным уровнем следует считать концентрацию тестостерона сыворотки до 20 нг/дл.

За последующие годы изучено и внедрено в клиническую практику множество схем и методов гормонального лечения. Основными видами гормональной терапии РПЖ на сегодняшний день являются хирургическая кастрация (билатеральная орхиэктомия), медикаментозная кастрация (применение ЛГРГ-агонистов), комбинация ЛГРГ-агонистов и антиандрогенов (максимальная андрогенная блокада — МАБ), монотерапия антиандрогенами и терапия эстрогенами. Эстрогенотерапия на сегодняшний день практически не применяется в качестве терапии 1-й линии из-за выраженной кардиоваскулярной и печеночной токсичности эстрогенов [6].

Хирургическая кастрация является золотым стандартом гормональной терапии. Билатеральная орхиэктомия подразумевает удаление органов (яичек), отвечающих за синтез 98% эндогенного тестостерона. После удаления яичек незначительное количество тестостерона продолжает синтезироваться в надпочечниках и подкожной жировой клетчатке, обеспечивая концентрацию тестостерона на кастрационном уровне. Недостатком хирургической кастрации является необратимость гормонального воздействия, что делает невозможным проведение интермиттирующей гормональной терапии и ухудшает качество жизни больного РПЖ ввиду персистенции побочных эффектов отсутствия тестостерона. Кроме того, около 20% опухолей предстательной железы являются изначально гормонорезистентными, т.е. нечувствительными к гормональному воздействию [7]. Таким образом, выполнение хирургической кастрации было бы неоправданным вмешательством, приводящим только к ухудшению качества жизни при отсутствии эффекта терапии у каждого пятого больного РПЖ. Также следует отметить тот факт, что с учетом возраста больных выполнение даже такой незначительной операции, как билатеральная орхиэктомия, может привести к возникновению серьезных интра- и послеоперационных осложнений.

Применение аналогов ЛГРГ является современной альтернативой хирургической кастрации. Терапия данными препаратами безопасна, лучше переносится больными, а по эффективности не уступает хирургической кастрации [8]. Кроме того, медикаментозная кастрация обратима, так как синтез тестостерона в ткани яичка восстанавливается через некоторое время после отмены препарата. В этой связи применение аналогов ЛГРГ оправдано с целью уточнения чувствительности опухоли к гормональному воздействию. Снижение уровня ПСА, уменьшение дизурических явлений, уменьшение объема предстательной железы

после назначения аналогов ЛГРГ подтверждают гормональную чувствительность опухоли. Также следует отметить, что применение аналогов ЛГРГ позволяет проводить интермиттирующую гормональную терапию, существенно улучшающую качество жизни больного РПЖ за счет перерывов в назначении препаратов и, как следствие, устранения побочных эффектов терапии. Терапия ЛГРГ-агонистами может применяться в качестве самостоятельной линии гормонального воздействия или в комбинации с другими методами андрогенной депривации. Таким образом, применение ЛГРГ-агонистов позволяет более рационально подойти к тактике лечения каждого конкретного больного РПЖ.

Для лечения РПЖ ЛГРГ-агонисты применяются уже более 30 лет. Они вошли в клиническую практику с 1971 г., когда A. Schally и соавт. выделили и описали молекулярную структуру естественного ЛГРГ, продуцируемого в организме человека гипоталамусом, а позднее синтезировали его. Основным показанием к назначению ЛГРГ-агонистов является генерализованный РПЖ, однако многие исследователи продемонстрировали возможность применения ЛГРГ-агонистов и при лечении местно-распространенного процесса в качестве нео- или адъювантной терапии [9—11]. ЛГРГ-агонисты применяются не только как самостоятельные средства гормонального воздействия, но и в комбинации с другими препаратами. В настоящее время синтезировано 4 основных класса веществ, которые по химической структуре являются агонистам ЛГРГ: гозерелин (Золадекс), трипторелин (диферелин, декапептил), бузерелин (супрефакт) и леупролид (элигард, люпрон). Все представленные препараты схожи по своему химическому строению и однотипны по вызываемому эффекту.

Наиболее хорошо изученным ЛГРГ-аналогом в настоящее время является Золадекс (гозерелина ацетат). До недавнего времени Золадекс выпускали в форме депо, эквивалентного 3,6 мг гозерелина ацетата для подкожного введения 1 раз в 28 дней. Рядом авторов проведено множество рандомизированных исследований, показавших эффективность данного препарата при лечении больных гормоночувствительным РПЖ как при назначении в комбинации с РПЭ, ЛТ или другими гормональными препаратами, так и при самостоятельной терапии [12—19]. Показана равная эффективность Золадекса 3,6 мг и орхиэктомии [18, 19], продемонстрированы его преимущества по сравнению с диэтилstilбэстролом и ципротерона ацетатом [20]. Наиболее интересными являются клинические исследования препарата Золадекс при его ис-

пользовании в комбинации с лучевым или хирургическим методом терапии. Применение комбинированной терапии с использованием Золадекса у больных местно-распространенным и лимфогенно-диссеминированным РПЖ существенно улучшает общую и опухолеспецифическую выживаемость больных по сравнению с изолированным применением ЛТ или РПЭ [21—24]. Так, в исследовании E. Messing и соавт. [21], выполненном на базе 36 клиник США и включившем 98 больных лимфогенно-диссеминированным РПЖ, перенесших РПЭ по поводу клинически локализованного процесса, показано достоверное увеличение общей ($p=0,04$), раково-специфической ($p=0,0004$), а также безрецидивной ($p<0,0001$) выживаемости больных в группе немедленной гормональной терапии Золадексом по сравнению с контрольной группой больных, получавших гормональную терапию только после выявления признаков клинического или биохимического прогрессирования заболевания. Так, в группе немедленной гормональной терапии общая выживаемость больных составила 72,4%, а в группе отсроченного лечения — только 49%, раково-специфическая выживаемость — 87,2 и 56,9% соответственно при медиане наблюдения 11,9 года (9,7—14,5 года). Таким образом, исследование показало явные преимущества немедленной гормональной терапии Золадексом у больных лимфогенно-диссеминированным РПЖ после РПЭ и тазовой лимфаденэктомии по сравнению с отсроченным лечением.

В исследовании RTOG 8531 оценена эффективность комбинированного лечения с использованием Золадекса у больных местно-распространенным и лимфогенно-диссеминированным РПЖ, которым проводили дистанционную ЛТ (ДЛТ) [22, 23]. Исследование показало, что за средний период наблюдения 10 лет выживаемость больных в группе адъювантной гормональной терапии Золадексом была достоверно выше, чем в группе больных, получавших изолированную ДЛТ (49 против 39%; $p=0,002$). Частота рецидивов составила 23% в группе комбинированного лечения и 38% в группе больных с применением только ДЛТ ($p<0,0001$). Опухолеспецифическая смертность больных в группе ДЛТ была достоверно выше, чем в группе адъювантной терапии Золадексом (22 против 16%; $p=0,0052$), прогрессирование заболевания и развитие отдаленных метастазов также наблюдались значительно чаще в группе с применением только лучевого лечения, чем в группе больных, получавших адъювантную терапию Золадексом (39 против 24%; $p<0,001$). При анализе подгрупп установлено, что у больных с низкодифференцированными опухолями (8—10 баллов по

Золадекс

гозерелин

3.6 мг
10.8 мг

Система
безопасного
введения



Золадекс® 3.6/10.8 мг

гозерелин

**жизнь без
хирургической
кастрации**

Для получения дополнительной информации
о препарате обращайтесь в Представительство компании
«АстраЗенека ЮК Лимитед» (Великобритания) в г. Москве
119334 Москва, улица Вавилова, дом 24, корпус 1
тел. +7 (495) 799 5699, факс +7 (495) 799 5698
www.astrazeneca.ru

АстраЗенека 
ОНКОЛОГИЯ
прогресс науки - в клиническую практику

"Золадекс" – торговая марка,
собственность компании "АстраЗенека"

ZOL1047

шкале Глисона) общая и раково-специфическая выживаемость в группе адъювантной терапии Золадексом была значительно лучше, чем у больных с высоко- и умеренно дифференцированными опухолями. Данное исследование показало, что больные с наличием неблагоприятных прогностических факторов (сумма баллов по шкале Глисона 8 и более, уровень ПСА выше 20 нг/мл), которым планируется проведение ДЛТ, должны получать адъювантную терапию Золадексом.

Исследование EORTC, сравнившее результаты изолированной ЛТ и ЛТ в комбинации с МАБ с использованием Золадекса, также показало преимущества комбинированной терапии больных местно-распространенным РПЖ [9]. Так, 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 40% в группе изолированной ДЛТ и 74% в группе комбинированного лечения ($p=0,0001$), 5-летняя общая выживаемость — 62 и 78% соответственно ($p=0,0002$), а 5-летняя опухолеспецифическая — 79 и 94%.

В исследовании RTOG 92-02 G. Hanks и соавт. [24] показали несомненное преимущество неoadъювантной гормональной терапии Золадексом и флутамидом перед ДЛТ по сравнению с изолированной ДЛТ. Так, общая выживаемость больных в группе комбинированного лечения была достоверно выше, чем в контрольной группе, однако только у больных с низкодифференцированными опухолями (81,0 и 70,7%; $p=0,044$). У больных высоко- и умеренно дифференцированными опухолями различия были недостоверны.

Таким образом, в целом ряде крупных клинических исследований показана эффективность Золадекса 3,6 мг как в комбинации, так и в виде монотерапии. Не так давно появилась новая депо-форма Золадекса — 10,8 мг. Данная форма является более удобной в повседневном клиническом применении, так как инъекцию препарата требуется производить 1 раз в 3 мес, а не 1 раз в месяц, как при терапии Золадексом 3,6 мг. Это создает дополнительные удобства и комфорт как для пациента, так и для врача. С учетом того, что контрольное обследование онкоурологических больных в большинстве клиник проводят 1 раз в 3 мес, данная форма является оптимальной для проведения медикаментозной кастрации.

Многочисленные сравнительные исследования показали равную эффективность Золадекса 10,8 мг и 3,6 мг при терапии больных РПЖ. Так, в исследовании N. Zinner и соавт. [25] показано, что при терапии Золадексом в дозировке как 3,6 мг, так и 10,8 мг у 77,4% больных достигнут кастрационный уровень тестостерона ($\leq 18,5$ нг/дл). Побочные эффекты терапии были одинаково вы-

ражены как в группе терапии Золадексом 3,6 мг, так и у больных, получавших Золадекс 10,8 мг. В исследовании, проведенном D. Fontana и соавт. [26], показана хорошая переносимость Золадекса 10,8 мг с минимальными побочными эффектами терапии. Эффект лечения отмечен у 86% больных в виде снижения концентрации ПСА в сыворотке. S. Tsukagoshi и соавт. [27] также показали равную эффективность терапии при применении препарата Золадекс 3,6 мг и 10,8 мг, а также снижение стоимости терапии в группе больных, получавших депо Золадекса 10,8 мг за счет сокращения количества инъекций и контрольных визитов больных в данной группе. Сходные результаты получены в работе нидерландских авторов [31], где показаны равная эффективность, а также идентичные особенности фармакодинамики данных рецептур Золадекса, а также меньшая стоимость терапии в группе больных, получавших Золадекс 10,8 мг.

В ряде клинических исследований по сравнению фармакологических эффектов Золадекса 3,6 мг и новой формы также не отмечено существенной разницы в механизме действия препарата на гипоталамо-гипофизарную систему [28, 29]. Снижение концентрации тестостерона в сыворотке до кастрационного уровня отмечено у равного количества больных обеих групп. Возвращение концентрации тестостерона к исходному уровню у большинства больных в группе терапии Золадексом 10,8 мг наблюдалось через 16 нед от момента первоначальной инъекции в случае отсутствия последующих инъекций препарата, а в группе терапии Золадексом 3,6 мг — ориентировочно через 6 нед.

При длительной терапии Золадексом 3,6 мг отмечено, что у больных, отвечающих на лечение, концентрация тестостерона остается на адекватном кастрационном уровне на протяжении всего периода терапии [30]. Отмечены хорошая переносимость препарата и минимальные побочные эффекты терапии. Качество жизни больных оставалось удовлетворительным на протяжении всего периода назначения препарата.

Таким образом, новая форма препарата Золадекс 10,8 мг является эффективной альтернативой Золадексу 3,6 мг с более удобным режимом дозирования. Золадекс 10,8 мг обладает фармакологическими свойствами, идентичными таковым препарата Золадекс 3,6 мг, и равной эффективностью. Золадекс 10,8 мг показан всем больным местно-распространенным и лимфогенно-диссеминированным РПЖ в качестве комбинированного воздействия в сочетании с ДЛТ, РПЭ или другими гормональными препаратами, а также боль-

ным генерализованным РПЖ в качестве самостоятельной терапии или в комбинации с другими препаратами. Эффективность Золадекса 10,8 мг подтверждена многочисленными клиническими исследованиями, что позволяет рекомендовать его для использования в широкой клинической

практике. Экономические преимущества, а также удобство дозирования и сокращение необходимого количества инъекций при использовании Золадекса 10,8 мг позволяют рекомендовать данный препарат как лучшую альтернативу Золадексу 3,6 мг.

Литература

1. Чиссов В.И., Старинский В.В. Онкологическая заболеваемость в России в 2005 году. М.; 2007.
2. Catalona W.J., Richie J.P., Ahmann F.R. et al. Comparison of digital rectal examination and serum PSA in the early detection of prostate cancer. *J Urol* 1994;151(5):1283–90.
3. Catalona W.J., Smith D.S., Ratliff T.L., Basler I.W. Detection of organ-confined prostate cancer is increased through PSA-based screening. *JAMA* 1993;150(3):1018–23.
4. Catalona W.J., Smith D.S., Ratliff T.L. et al. Measurement of PSA in serum as screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991;324(17):1156–61.
5. Huggins C., Huges C.V. Studies on prostate cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection of serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. 1941. *J Urol* 2002;168(1):9–12.
6. Bayar D.P. Studies on prostate cancer and its treatment. 1977.
7. Daneshgari F., Crawford E.D., Endocrine therapy of advanced prostate cancer. *Cancer* 1993;71(3 Suppl):1089–97.
8. Kaisary A.V., Tyrrell C.J., Peeling W.B., Griffiths K. Comparison of LHRH analogue with orchiectomy in patients with metastatic prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1991;67(5):502–8.
9. 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):103–6.
10. 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):937–46.
11. 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;170(5):1955; author reply 1955–6.
12. Quesnel M. Study on the administration of goserelin. Methodology and results. *Soins* 2007;(713):28–9.
13. Di Silverio F., Serio M. Zoladex in prostatic carcinoma. *Drugs Exp Clin Res* 1990;16 (Suppl):19–29.
14. Klarskov P., Lund F., Petersen S.E. Secondary treatment of advanced cancer of the prostate with Zoladex. *Int Urol Nephrol* 1990;22(4):359–62.
15. Di Silverio F., Serio M., D'Eramo G., Sciarra F. Zoladex vs. Zoladex plus cyproterone acetate in the treatment of advanced prostatic cancer: a multicenter Italian study. *Eur Urol* 1990;18 (Suppl 3):54–61.
16. Boccardo F., Decensi A., Guarneri D. et al. Zoladex with or without flutamide in the treatment of locally advanced or metastatic prostate cancer: interim analysis of an ongoing PONCAP study. Italian Prostatic Cancer Project (PONCAP). *Eur Urol* 1990;18 (Suppl 3):48–53.
17. Fourcade R.O., Cariou G., Coloby P. et al. Total androgen blockade with Zoladex plus flutamide vs. Zoladex alone in advanced prostatic carcinoma: interim report of a multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Urol* 1990;18 (Suppl 3):45–7.
18. Iversen P. Zoladex plus flutamide vs. orchiectomy for advanced prostatic cancer. Danish Prostatic Cancer Group (DAP-ROCA). *Eur Urol* 1990;18 (Suppl 3):41–4.
19. Denis L., Smith P.H., De Moura J.L. et al. Orchiectomy vs. Zoladex plus flutamide in patients with metastatic prostate cancer. The EORTC GU Group. *Eur Urol* 1990;18 (Suppl 3):34–40.
20. Moffat L.E. Comparison of Zoladex, diethylstilbestrol and cyproterone acetate treatment in advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1990;18 (Suppl 3):26–7.
21. Messing E.M., Manola J., Yao J. et al. Immediate vs. deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006;7(6):472–9.
22. Pilepich M.V., Winter K., Lawton C.A. 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.
23. Lawton C.A., Winter K., Grignon D., Pilepich M.V. Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with stage D1/pathologic node-positive adenocarcinoma of the prostate: updated results based on national prospective randomized trial Radiation Therapy Oncology Group 85-31. *J Clin Oncol* 2005;23(4):800–7.
24. Hanks G.E., Pajak T.F., Porter A. et al. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytorreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *J Clin Oncol* 2003;21(21):3972–8.
25. Zinner N.R., Bidair M., Centeno A., Tomera K. Similar frequency of testosterone surge after repeat injections of goserelin (Zoladex) 3.6 mg and 10.8 mg: results of a randomized open-label trial. *Urology* 2004;64(6):1177–81.
26. Fontana D., Mari M., Martinelli A. et al. 3-month formulation of goserelin acetate ('Zoladex' 10.8-mg depot) in advanced prostate cancer: results from an Italian, open, multicenter trial. *Urol Int* 2003;70(4):316–20.
27. Tsukagoshi S. A new LH-RH agonist for treatment of prostate cancer, 3-month controlled-release formulation of goserelin acetate (Zoladex LA 10.8 mg depot)-outline of pre-clinical and clinical studies. *Gan To Kagaku Ryoho* 2002;29(9):1675–87.
28. Trueman J.A., Tillmann V., Cusick C.F. et al. Suppression of puberty with long-acting goserelin (Zoladex-LA): effect on gonadotrophin response to GnRH in the first treatment cycle. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57(2):223–30.
29. Kotake T., Akaza H., Usami M. et al. Clinical effects of a 3-month formulation LH-RH agonist (Zoladex LA 10.8 mg depot) in patients with prostate cancer. *Hinyokika Kiyo* 2001;47(5):349–61.
30. Sarosdy M.F., Schellhammer P.F., Soloway M.S. et al. Endocrine effects, efficacy and tolerability of a 10.8-mg depot formulation of goserelin acetate administered every 13 weeks to patients with advanced prostate cancer. *BJU Int* 1999;83(7):801–6.
31. Fernandez del Moral P., Dijkman G.A., Debruyne F.M. et al. Three-month depot of goserelin acetate: clinical efficacy and endocrine profile. Dutch South East Cooperative Urological Group. *Urology* 1996;48(6):894–900.