

Андрокур в терапии больных раком предстательной железы

И. Г. Русаков
МНИОИ им. П. А. Герцена

ANDROCUR IN THERAPY OF PATIENTS WITH PROSTATE CANCER

I.G. Rusakov
P.A. Herzen Moscow Research Oncological Institute

Androcur is one of basic drugs for the hormonal treatment of patients with prostate cancer. A great number of randomized studies showing the efficacy of androcur alone and in combination with other hormonal treatments have been completed. When orally or intramuscularly administered, the drug is well tolerated, showing the equal efficacy. Androcur used before treatment with luteinizing hormone-releasing hormone agonists is effective in inhibiting the «flash» syndrome. A combination of the agent with surgical or medical castration enhances the efficiency of therapy and improves the quality of life, by reducing the incidence of adverse reactions, such as hot flashes and hyperhidrosis. Androcur therapy prior to radical prostatectomy decreases the frequency of positive surgical edge while neoadjuvant therapy used before radiotherapy enhances the efficiency of radiation and reduces the number of local recurrences.

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований у мужчин. По темпам прироста заболеваемости во многих развитых странах РПЖ вышел на первое место. Ежегодно регистрируется более 550 тыс. новых случаев развития опухолей предстательной железы. Неуклонный рост заболеваемости РПЖ заставляет уделять данной проблеме все больше внимания. В России показатель заболеваемости РПЖ в 2005 г. составил 17,8 на 100 тыс. мужского населения, ежегодно число заболевших увеличивается на 63,9%. Несмотря на совершенствование методов диагностики и внедрение программ, направленных на активное выявление опухолей предстательной железы на ранних стадиях, количество больных, страдающих распространенными формами заболевания, остается высоким. Местнораспространенный процесс (T3-T4N0M0) выявляют у 38,4% пациентов, метастатический (N+ или M+) РПЖ — у 22,7% больных [1,2].

Гормональная терапия в настоящее время остается основным методом лечения больных распространенным РПЖ. В 1941 г. Huggins и Hodges установили зависимость пролиферации нормальных и раковых клеток предстательной железы от концентрации тестостерона сыворотки, а также продемонстрировали эффективность гормонального воздействия у больных РПЖ [3]. В последующие годы изучено и внедрено в клиническую практику множество схем и методов гормонального лечения. В основе любой гормональной терапии лежит принцип устранения воздействия тестостерона и его производных на клетки РПЖ путем угнетения его выработки в организме больного или блокирования андрогенных рецепторов в клетках опухоли. Основными видами эндокринной терапии РПЖ являются хирургиче-

ская кастрация (билатеральная орхиэктомия), медикаментозная кастрация (применение агонистов ЛГРГ), комбинация ЛГРГ-агонистов и антиандрогенов (максимальная андрогенная блокада — МАБ), монотерапия антиандрогенами и терапия эстрогенами. Эстрогенотерапия в настоящее время практически не применяется в качестве терапии первой линии из-за выраженной кардиоваскулярной и печеночной токсичности эстрогенов [2].

Блокада андрогенных рецепторов раковых клеток у больных РПЖ является одним из хорошо изученных и эффективных методов гормонального воздействия. Антиандрогены, применяющиеся с этой целью, подразделяются на две группы — стероидные и нестероидные. Среди стероидных антиандрогенов наиболее известным и широко применяемым в клинической практике является андрокур (ципротерона ацетат). Препарат разработан в 1960-х годах в лабораториях Schering в Германии. Первые работы по изучению эффективности препарата опубликованы Scott W. и соавт. в 1966 г. [4]. В работе наглядно продемонстрированы антиандрогенная активность ципротеронацетата, а также его эффективность у больных генерализованным РПЖ.

Антиандрогенный эффект андрокура в отличие от нестероидных антиандрогенов реализуется двумя путями. В основе двойного механизма действия лежит стероидная структура препарата, которая обеспечивает центральный (гипоталамически гипофизарный) и периферический (рецепторный) эффекты. Молекула ципротерона ацетата имеет сродство с рецепторами прогестерона, за счет чего препарат угнетает секрецию ЛГРГ и приводит к снижению синтеза тестостерона в ткани яичек. Кроме того, андрокур препятствует взаимодействию тестостерона и дигидротестостерона с андрогенными рецепторами

в ядрах клеток опухоли предстательной железы путем прямого конкурентного связывания. В связи с наличием двойственного механизма действия андрокур обладает более широким спектром клинического применения при РПЖ по сравнению с другими антиандрогенами. В исследовании U.Knuth и соавт. [5] проводили сравнение эндокринных эффектов монотерапии ципротерона ацетатом в дозе 100 мг/сут и флутамидом (750 мг/сут). Через 2 нед терапии концентрация тестостерона в сыворотке крови больных, получавших андрокур, значительно уменьшилась по сравнению с плацебо ($p < 0,001$), в то время как в группе пациентов, получавших флутамид, концентрация тестостерона увеличилась.

Основными вариантами использования андрокура являются его применение в комбинации с агонистами ЛГРГ для профилактики синдрома «вспышки», в комбинации с хирургической кастрацией или агонистами ЛГРГ для профилактики приливов, самостоятельная монотерапия ципротерона ацетатом, применение в комбинации с хирургической или медикаментозной кастрацией при прогрессировании РПЖ в качестве второй линии гормонотерапии, а также неoadъювантная терапия андрокуром перед радикальной простатэктомией или лучевой терапией.

Монотерапия андрокуром является привлекательным методом гормонального лечения больных с распространенными формами РПЖ. При сравнении с другими вариантами эндокринного лечения эффективности андрокур обладает хорошей переносимостью. Первые клинические работы по применению ципротерона ацетата для лечения метастатического РПЖ показали, что препарат в дозе 200–300 мг/сут дает объективный эффект и приводит к уменьшению размеров предстательной железы, метастатических очагов, снижению простатической кислой фосфатазы. Кроме того, на фоне монотерапии андрокуром регистрировали хороший симптоматический эффект в виде уменьшения болевого синдрома, дизурических явлений, степени выраженности гидронефроза [6, 7].

В нескольких исследованиях проводилось сравнение эффективности терапии андрокуром и эстрогенами. В рандомизированном исследовании J.Altwein и соавт. [8] 6-месячный курс лечения ципротерона ацетатом в дозе 300 мг/сут показал преимущество перед эстрадиолом у больных местно-распространенным и метастатическим РПЖ в отношении уменьшения объема опухоли, улучшения мочеиспускания и уменьшения симптомов обструкции мочевыводящих путей. G. Jacobi и соавт. [9] также сравнивали эффективность монотерапии андрокуром при его парентеральном введении (300 мг внутримышечно еженедельно) и терапии эстрадиолом (100 мг внутри-

мышечно ежемесячно). В группе пациентов, получавших ципротерона ацетат, частичная и полная регрессия опухоли предстательной железы выявлена у 16 из 21 больного, в то время как в группе эстрадиола — только у 11 из 21 пациента. Улучшение мочеиспускания также чаще наблюдали у больных, которым назначали андрокур. Терапия ципротерона ацетатом значительно лучше переносилась пациентами: только у 2 больных развилась гинекомастия легкой степени, тогда как при лечении эстрадиолом гинекомастия отмечена у всех больных, кроме того, зарегистрированы такие побочные реакции, как отеки, тромбозы, гастроинтестинальные и сердечно-сосудистые симптомы, изменения печеночных проб. Меньшая токсичность андрокура в отношении повышения риска тромбообразования показана и в другом исследовании, сравнивающем динамику концентрации в сыворотке крови больных РПЖ антитромбина-III при проведении терапии ципротерона ацетатом, эстрогенами и после хирургической кастрации [10]. Уровень антитромбина-III через 2 мес после начала лечения был достоверно меньше в группе больных, получавших эстрогенотерапию, по сравнению с пациентами, которым назначали андрокур или выполняли двустороннюю орхидэктомию. Таким образом, тромбогенный потенциал при терапии эстрогенами существенно выше, чем при использовании андрокура. В рандомизированном многоцентровом исследовании U.Tunn и соавт. [11] также изучали объективный ответ опухоли и профиль побочных реакций у первичных больных местно-распространенным и метастатическим РПЖ, получавших андрокур (300 мг внутримышечно еженедельно) или эстрадиол (100 мг внутримышечно ежемесячно). Через 6 мес наблюдения отмечена одинаковая противоопухолевая эффективность препаратов (по частоте регрессии, стабилизации и прогрессирования процесса), при этом побочные реакции и осложнения при назначении ципротерона ацетата развивались гораздо реже.

Крупное рандомизированное исследование по сравнению эффективности терапии андрокуром, диэтилстильбестролом (ДЭС) и медроксипрогестерона ацетатом, включающее 210 больных распространенным РПЖ, проведено EORTC [12]. Ципротерона ацетат назначали перорально в дозе 250 мг/сут, ДЭС — 3 мг/сут, медроксипрогестерона ацетат — 500 мг внутримышечно еженедельно. Средний период наблюдения за больными составил 3 года. При сравнении объективного эффекта лечения выявлено достоверное преимущество ДЭС перед медроксипрогестерона ацетатом, тогда как различия в эффективности ДЭС и андрокура не были статистически достоверны. Период до прогрессирования и выживаемость больных, получавших ципротерона ацетат и ДЭС, достоверно не различались и были выше, чем

у пациентов, получавших медроксипрогестерона ацетат. В группе больных, получавших ДЭС, значительно чаще развивались сердечно-сосудистые осложнения (34%) по сравнению с пациентами, принимавшими андрокур (10%). Гинекомастия и болезненность грудных желез также преобладали в группе лечения эстрогенным препаратом по сравнению с группами ципротерона ацетата и медроксипрогестерона ацетата — 40 и 6% соответственно. Таким образом, андрокур, демонстрируя равную с ДЭС противоопухолевую эффективность, обладает значительно меньшей токсичностью.

Исследование EORTC 30892 явилось одним из крупнейших рандомизированных исследований по изучению эффективности и выраженности побочных эффектов монотерапии андрокуром (300 мг/сут) в сравнении с монотерапией флутамидом (750 мг/сут) [13]. В исследование включено 310 больных метастатическим РПЖ, медиана наблюдения составила 8,6 года. За этот период умерли 245 больных (общая смертность — 79%), от РПЖ — 158 больных (опухолево-специфическая смертность — 64,5%). Результаты исследования не показали статистически достоверных различий в общей и раково-специфической выживаемости в двух группах больных. В то же время побочные эффекты при назначении андрокюра развивались значительно реже: гинекомастия и болезненность грудных желез — у 7,2% больных по сравнению с 43,1% при лечении флутамидом, тошнота — у 8,6 и 16,6%, диарея — у 12,5 и 23,2% соответственно. Острый гепатит наблюдался у 5,3% пациентов, получавших андрокур, и у 9,9% при назначении флутамида. Именно печеночная токсичность послужила основной причиной отмены лечения в обеих группах, но при терапии флутамидом нарушение функции печени привело к отмене дальнейшей терапии в 8 случаях, тогда как при применении ципротерона ацетата — только у 3 больных. По причине тошноты и рвоты лечение было прекращено у 8 пациентов, получавших флутамид, в группе больных, которым был назначен андрокур, ни один пациент не прекратил лечение вследствие диспептических явлений. При анализе структуры смертности в обеих группах больных выявлено, что сердечно-сосудистые заболевания являлись причиной смерти у 15,1% больных, получавших флутамид, и у 11,1% пациентов, принимавших ципротерона ацетат. Интересно, что монотерапия нестероидным антиандрогеном флутамидом не увеличивала частоты сохранения потенции по сравнению с терапией андрокуром. Снижение сексуальной функции (либидо и потенции) наблюдалось у 80% пациентов в обеих группах. Исследование EORTC 30892, таким образом, показало одинаковую эффективность андрокюра и флу-

тамида, но при этом переносимость ципротерона ацетата оказалась значительно лучше. Частота развития кардиоваскулярных осложнений на фоне лечения андрокуром была существенно меньше, чем в предыдущих исследованиях и в группе больных, получавших флутамид.

Кроме назначения в режиме монотерапии андрокур часто назначают в комбинации с агонистами ЛГРГ и двусторонней орхизектомией. При использовании ципротерона ацетата в режиме МАБ могут быть реализованы 2 схемы: короткая МАБ (в комбинации с агонистами ЛГРГ для профилактики синдрома «вспышки») и длительная МАБ. Как известно, после первого введения агониста ЛГРГ в течение первой недели возникает резкий подъем уровня тестостерона в сыворотке, что может провоцировать ряд серьезных осложнений у больных с распространенными формами РПЖ. Андрокур является препаратом выбора для профилактики синдрома «вспышки», так как наиболее эффективно предотвращает повышение концентрации тестостерона. В исследовании R.Schulze и соавт. [14] у пациентов изучали сывороточный уровень тестостерона после введения гозерелина с предварительной терапией флутамидом или андрокуром в течение недели перед инъекцией агониста ЛГРГ. Андрокур в дозе 200 мг/сут наиболее эффективно предотвращал повышение концентрации андрогена по сравнению с двумя режимами применения флутамида. В другом исследовании терапия ципротерона ацетатом в дозе 300 мг в течение недели до и в течение месяца после начала лечения агонистом ЛГРГ также наиболее эффективно подавляла повышение уровня тестостерона в сыворотке [15].

Помимо профилактики феномена «вспышки», андрокур применяют и в режиме длительной МАБ у больных диссеминированным РПЖ. В рандомизированном двойном слепом исследовании, включающем 222 больных распространенным РПЖ, сравнивали эффективность и переносимость комбинации трипторелина с андрокуром (200 мг/сут в течение первых 5 нед и 100 мг/сут в дальнейшем) и трипторелина с плацебо [16]. В группе больных, получавших МАБ, отмечено увеличение периода до прогрессирования на 14 нед и общей выживаемости на 17 нед по сравнению с монотерапией трипторелином, но различия не достигли уровня статистической достоверности. Частота развития приливов выраженной степени в группе больных, получавших только агонист ЛГРГ, была значительно выше, чем в группе МАБ: 21,3 и 4% соответственно. При сравнении комбинированной терапии андрокуром (300 мг/сут) и гозерелином и монотерапии гозерелином достоверных различий в эффективности двух схем не выявлено, но добавление ципротерона ацетата умень-

шало частоту развития таких побочных реакций, как приливы и потливость [17].

Уменьшение побочных эффектов кастрационных методов гормональной терапии является еще одним показанием для применения андроккура в комбинированном режиме. Достоверное снижение частоты приливов при назначении андроккура в дозе 300 мг/сут отмечено в плацебоконтролируемом исследовании у больных, перенесших двустороннюю орхиэктомию [18]. В другом большом исследовании также изучали влияние андроккура на такие побочные реакции кастрации, как приливы и потливость [19]. В исследование включены 273 больных с выполненной хирургической кастрацией, у которых наблюдались приливы и повышенное потоотделение. 135 пациентам назначали андроккур в дозе 150 мг/сут, 138 больным — плацебо. Через 6 мес лечения выявлено, что у больных, получавших терапию ципротерона ацетатом, приливы наблюдались почти в 2 раза реже, чем в группе плацебо (соответственно 61 и 33%), выраженная потливость при применении андроккура также уменьшилась (24 и 47%). Другие побочные реакции (гинекомастия, болезненность грудных желез) одинаково часто наблюдались в обеих группах. Таким образом, назначение андроккура у больных после двусторонней орхиэктомии или в процессе терапии агонистами ЛГРГ позволяет эффективно бороться с такими осложнениями кастрации, как приливы и повышенное потоотделение, и не увеличивает частоту других побочных реакций, что существенно улучшает качество жизни пациентов.

У больных локализованным и местно-распространенным РПЖ андроккур также применяют в комбинации с методами местного противоопухолевого воздействия — радикальной простатэктомией и лучевой терапией. Проведено несколько исследований, изучавших эффективность неoadъювантной гормонотерапии андроккуром перед хирургическим лечением. В работе U.Tunn и A.Goldschmidt [20] ципротерона ацетат в дозе 200 мг/сут использовали в качестве предоперационного лечения у 73 больных местно-распространенным РПЖ в течение 10 нед. После окончания терапии средний уровень простатического специфического антигена (ПСА) уменьшился с 11,3 до 0,6 нг/мл, средний объем предстательной железы — с 24 до 14,7 см³. Выраженный патоморфоз в опухолевой ткани выявлен, по данным послеоперационного патоморфологического исследования, у 21% больных, умеренный — у 39%, слабый — у 40% пациентов. При этом отмечена достоверная корреляция между степенью лекарственного патоморфоза и частотой выявления экстракапсулярной инвазии опухоли. При III степени патоморфоза инвазия опухоли за пределы капсулы предстательной железы выявлена у 16% больных, а при I степе-

ни патоморфоза — у 44%. Большое рандомизированное исследование по сравнению комбинированного лечения, включающего неoadъювантную терапию андроккуром с последующей радикальной простатэктомией и самостоятельное хирургическое лечение, проведено Canadian Urologic Oncology Group [21]. В протокол включены 213 пациентов локализованным РПЖ, которые были рандомизированы в 2 группы: 112 больным проводили терапию андроккуром в дозе 300 мг/сут в течение 12 нед, после чего выполняли операцию; 101 больного оперировали сразу после включения в исследование. После курса предоперационного гормонального лечения отмечено значительное снижение уровня ПСА (средний уровень ПСА до лечения — 12,6 нг/мл, после гормонотерапии — 1,1 нг/мл, $p=0,001$) и объема предстательной железы (средний объем до лечения — 42,8 см³, после гормонотерапии — 32,9 см³). При послеоперационном патоморфологическом исследовании отмечены достоверные различия в частоте выявления положительного хирургического края (наличие опухолевого роста по линии резекции): в группе хирургического лечения положительный край диагностирован у 64,8% больных, в группе комбинированного лечения — только у 27,7% пациентов ($p=0,001$). Одной из наиболее часто встречающихся локализаций положительного хирургического края является апикальная часть предстательной железы, что связано с оставлением части верхушки при выделении уретры. Применение андроккура в канадском исследовании позволило почти в 3 раза сократить частоту положительного апикального края по сравнению с хирургическим лечением: 17,8 и 47,8% соответственно ($p\leq 0,0001$). Частота развития интраоперационных и послеоперационных осложнений не различалась в обеих лечебных группах.

Канадская онкоурологическая группа провела также крупное проспективное рандомизированное исследование по изучению эффективности неoadъювантной терапии андроккуром перед дистанционной лучевой терапией у больных местно-распространенным РПЖ [22]. В протокол включены 208 пациентов, 102 из которых в течение 12 нед получали лечение андроккуром (300 мг/сут), после чего им проводили дистанционное облучение, 106 больных подвергались только наружной лучевой терапии. После окончания гормональной терапии средняя концентрация ПСА у больных снизилась с 18,6 до 1,5 нг/мл. Период наблюдения за больными составил 3 года. Через 36 мес местный рецидив опухоли по данным биопсии предстательной железы определяли у 65,4% больных в группе самостоятельной лучевой терапии и у 45,3% пациентов в группе комбинированного лечения ($p=0,061$). Снижение уровня ПСА после облучения до уровней менее 1 нг/мл на-

блюдалось значительно чаще и реализовывалось быстрее у больных, получавших ципротерона ацетат. Побочные эффекты терапии андрокуром, как правило, легко переносились пациентами и после окончания гормонального лечения быстро купировались. Таким образом, неoadъювантная терапия андрокуром перед дистанционной лучевой терапией приводила к улучшению результатов лечения в течение 3 лет наблюдения.

В заключение следует отметить, что андрокур является одним из основных препаратов для гормонального лечения больных РПЖ. К настоящему времени проведено множество рандомизированных исследований, показавших эффективность андроккура как в монотерапии, так и в комбинации с другими вариантами гормонального воздействия. Препарат хорошо переносится как при пероральном, так и при внутримышечном введении, обладая при этом одинаковой эффективностью. Применен-

ие андроккура перед началом лечения агонистами ЛГРГ позволяет эффективно подавлять синдром «вспышки». Комбинация препарата с хирургической или медикаментозной кастрацией позволяет повысить эффективность терапии, а также улучшить качество жизни больных за счет уменьшения частоты развития таких побочных реакций, как приливы и потливость. Проведение предоперационной терапии андроккурсом перед радикальной простатэктомией позволяет уменьшить частоту нерадикальных операций (положительного хирургического края), а неoadъювантная терапия перед лучевой терапией — повысить эффективность облучения и сократить число местных рецидивов. Монотерапия андроккурсом не уступает по эффективности стандартным методам гормонотерапии, но позволяет улучшить качество жизни больных распространенным РПЖ за счет меньшей частоты побочных реакций и осложнений лечения.

Литература

1. Чиссов В. И., Старинский В. В. Заболеваемость злокачественными новообразованиями в России. М., 2006.
2. Матвеев Б. П. Клиническая онкоурология. М., 2003. с. 435—553.
3. Huggins C., Huges C. V. Studies on prostate cancer. The effect of castration. *Cancer Res* 1941; 385—402.
4. Neumann F. Pharmacological basis for clinical use of antiandrogens. *Steroid Biochem* 1983; 19(1A): 391—402.
5. Knuth U.A., Hano R., Nieschlag E. Effect of flutamide or cyproterone acetate on pituitary and testicular hormones in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 59 (5): 963—9.
6. Geller J., Vazka G., Fruchtman B. et al. The effect of cyproterone acetate on advanced carcinoma of the prostate. *Surg Gynecol Obstet* 1968; 127: 748—58.
7. Smith R.B., Walsh P.C., Goodwin W.E. Cyproterone acetate in the treatment of advanced carcinoma of the prostate. *J Urol* 1973; 110; 106—8.
8. Altwein J.E., Jacobi G.H., Hohenfellner R. Estrogen versus cyproterone acetate in untreated inoperable carcinoma of the prostate: first results of an open, prospective, randomized study. Abstracts 3rd Congress of the European Association of Urology, Monte Carlo, 1978.
9. Jacobi G.H., Altwein J.E., Kurth K.H. et al. Treatment of advanced prostatic cancer with parenteral cyproterone acetate: a phase III randomized trial. *Br J Urol* 1980; 52: 208—15.
10. Varenhorst E., Wallentin L., Risberg B. The effects of orchiectomy, estrogens and cyproterone acetate on the antithrombin III concentration in carcinoma of the prostate. *Urol Res* 1981; 9: 25—8.
11. Tunn U.W., Senge Th., Jacobi G.H. Clinical experience with cyproterone acetate as monotherapy in inoperable carcinoma of the prostate. The therapy of advanced carcinoma of the prostate. Schering AG, Germany; 1984. p. 67—75.
12. Pavone-Macaluso M., de Voogt H.J., Viggiano G. et al. Comparison of diethylstilbestrol, CPA and medroxy-progesterone acetate in the treatment of advanced prostatic cancer: final analysis of a randomized phase III trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Urol* 1986; 136: 624—31.
13. Schroder E.H., Whelan P., Kurth KH et al. A Preliminary Report on EORTC Protocol 30892. Schroder E.H. (ed): Recent Advances in Prostate Cancer and BPH. Proceedings of the PACIOU IV-Congress, 1996. Parthenon, N.Y., London; 1996. p. 141—6.
14. Schulze R., Senge Th. Influence of different types of antiandrogens on luteinizing hormone-releasing hormone analogue-induced testosterone surge in patients with metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol* 1990; 144: 934—41.
15. Waxman J., Williams G., Sandow J. et al. The clinical and endocrine assessment of three different antiandrogen regimens combined with a very long-acting gonadotrophin-releasing hormone analogue. *Am J Clin Oncol* 1988; 11 (Suppl 2): 152—5.
16. Theib M., Wirth M., Tunn U. et al. Cyproterone acetate + triptorelin versus placebo and triptorelin: multicenter phase III study in 222 patients with advanced prostatic carcinoma. XLVIII Congress of the German Urological Society, Dusseldorf; 1996.
17. Thorpe S.C., Azmatullah S., Fellows G.J. et al. A prospective, randomized study to compare goserelin acetate (Zoladex®) versus cyproterone acetate (Cyprost®) versus a combination of the two in the treatment of metastatic prostatic carcinoma. *Eur Urol* 1996; 29: 47—54.
18. Eaton A.C., McGuire N. Cyproterone acetate in the treatment of post-orchietomy hot flushes. Double-blind cross-over trial. *Lancet* 1983; 2 (8363): 1336—7.
19. Kramer E., Andrzejak-Nolten N., Kallischnigg G., Neumann E. Prevention of hot flushes with CPA in the hormonal treatment of prostatic cancer — results of a placebo-controlled double-blind trial. Proceedings 3rd International Symposium on Recent Advances in Urological Cancer Diagnosis and Treatment Paris (1992); p. 3—7.
20. Tunn U.W., Goldschmidt A.J.W. Effects of temporary antiandrogenic treatment prior to radical prostatectomy. Murphy G., Khoury S., Chatelain C., Denis L. (eds.): Recent Advances in Urological Cancers — Diagnosis and Treatment. Paris, 1990. p. 102—7.
21. Goldenberg S.L., Klotz L.H., Srigley J. et al. Randomized, prospective, controlled study comparing radical prostatectomy alone and neoadjuvant androgen withdrawal in the treatment of localized prostate cancer. *J Urol* 1996; 156: 873—7.
22. Porter A.T., Elhilali M., Manji M. et al. A phase III randomized trial to evaluate the efficacy of neoadjuvant therapy prior to curative radio-therapy in locally advanced prostate cancer patients — a Canadian Urologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1997; 16: 315a, abstr. 1123.