

Б.Я. Алексеев, д.м.н., профессор, К.М. Ньюшко, к.м.н., отделение онкоурологии ФГУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена Росздрава»

Гормональная терапия больных раком предстательной железы

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 первое место. В России заболеваемость РПЖ в 2005 г. составила 7,7%, что соответствует четвертому месту в структуре онкологической заболеваемости мужского населения. В 2005 г. в РФ зарегистрировано 16 861 случай РПЖ. Грубый показатель заболеваемости на 100 тыс. населения составил 25,61, стандартизованный — 20,08. По величине прироста РПЖ продолжает занимать первое место (годовой прирост 63,9%). В 2005 г. локализованный РПЖ диагностирован у 37,9% больных, местнораспространенный — у 39,8%. Несмотря на улучшение методов диагностики и разработку программ, направленных на раннее выявление РПЖ, его диагностика 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 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 с местнораспространенным РПЖ. Однако применение данных подходов у больных распространенными формами заболевания не оправдано ввиду 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 рилизинг-гормона лютеинизирующего 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 <20 нг/дл.

К настоящему времени 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 аналогов ЛГРГ), комбинация аналогов ЛГРГ и антиандрогенов (максимальная андрогенная блокада — МАБ), монотерапия антиандрогенами и лечение эстрогенами. Эстрогенотерапия в настоящее время практически не применяется в качестве терапии первой 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 оправданно с целью уточнения чувствительности опухоли к гормональному воздействию. Снижение уровня простатспецифического антигена (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 аналогами ЛГРГ может применяться в качестве самостоятельной линии гормонального воздействия или в комбинации с другими методами андрогенной депривации. Таким образом, применение аналогов ЛГРГ позволяет более рационально подойти к тактике лечения каждого конкретного больного РПЖ.

Для лечения РПЖ аналоги ЛГРГ применяются уже более 30 лет. Они вошли в клиническую практику в 1971 г., когда А. Schally и соавт. выделили и описали молекулярную структуру естественного ЛГРГ, продуцируемого в организме человека гипоталамусом, а позднее синтезировали его. Основным показанием к назначению аналогов ЛГРГ является генерализованный РПЖ, однако многие исследователи продемонстрировали возможность применения аналогов ЛГРГ и при лечении местнораспространенного процесса в качестве нео- или адъювантной терапии [9-11]. Аналоги ЛГРГ 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 аналогами ЛГРГ: гозерелин, трипторелин, бузерелин и лейпрорелин. Все представленные препараты схожи по своему химическому строению и однотипны по вызываемому эффекту.

Наиболее хорошо изученным аналогом ГРГ 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 сопоставимая эффективность Золадекса 3,6 мг и орхиэктомии [18, 19], продемонстрированы его преимущества по сравнению с диэтилстильбэстролом и ципротерона ацетатом [20]. Наиболее интересными являются клинические исследования препарата Золадекс при его использовании в комбинации с лучевой или хирургическим методом терапии. Применение комбинированной терапии с использованием Золадекса у больных местнораспространенным и лимфогенно-диссеминированным РПЖ существенно улучшает общую и опухолевую 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 локализованного процесса, показано достоверное увеличение общей (p=0,04), опухолевую 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%, опухолевую специфическую 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 85-31 оценена эффективность комбинированного лечения с использованием Золадекса у больных местнораспространенным 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). Опухольспецифическая 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 по шкале Лисона) общая и опухолевую специфическая выживаемость в группе адъювантной терапии Золадексом была значительно лучше, чем у больных с умеренно и высокодифференцированными опухолями. Данное исследование показало, что больные с наличием неблагоприятных прогностических факторов (≥8 по шкале Лисона, уровень ПСА >20 нг/мл), которым планируется проведение ДЛТ, должны получать адъювантную терапию Золадексом.

Исследование EORTC, в ходе которого сравнивали результаты изолированной ЛТ и ЛТ в комбинации с МАБ с использованием Золадекса, также показало преимущества комбинированной терапии больных местнораспространенным 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 опухолевую специфическая — 79 и 94% соответственно.

В исследовании RTOG 92-02 G. Hanks и соавт. [24] показали несомненное преимущество неоадъювантной 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 умеренно и высокодифференцированными опухолями различия были незначительны.

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 более удобно 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. Zinngel 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 (<18,5 нг/дл). Побочные эффекты терапии были одинаково выражены 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] 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], в которой показаны равная эффективность, а также идентичные особенности фармакодинамики данных рецептур Золадекса, 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 тоже 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 пациентов 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 местнораспространенным и лимфогенно-диссеминированным РПЖ в качестве комбинированного воздействия в сочетании с ДЛТ, РПЭ или другими гормональными препаратами, а также больным 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.R., Ahmann F.K. 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): 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 (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 (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 (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 (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 (3): 34-40.
20. Moffat L.E. Comparison of Zoladex, diethylstilbestrol and cyproterone acetate treatment in advanced prostate cancer. Eur Urol 1990; 18 (3): 26-7.
21. 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.
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 cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group.

Онкоурология, 2007-2008. Спецвыпуск

37

Золадекс® 3,6/10,8 мг

гозерелин

жизнь без хирургической кастрации

СИСТЕМА БЕЗОПАСНОГО ВВЕДЕНИЯ

РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



- **Улучшение качества жизни¹** при равной эффективности хирургической кастрации²
- **Эффективность, доказанная клинически**
- **Достоверное преимущество перед стероидными антиандрогенами в режиме монотерапии³**
- **Увеличение выживаемости при комбинации с лучевой терапией⁴**

Краткая информация о применении препарата ЗОЛАДЕКС (гозерелин)
(применение в онкоурологии)

Золадекс 3,6 мг. 1 капсула содержит гозерелина ацетат 3,6 мг.

Золадекс 10,8 мг. 1 капсула содержит гозерелина ацетат 10,8 мг.

Фармакотерапевтическая группа. Аналог гонадотропин-рилизинг гормона.

Показания к применению.
Золадекс 3,6 мг

- лечение метастатического рака простаты;
- лечение местно-распространенного рака простаты, как альтернатива хирургической кастрации;
- как адъювантная терапия к лучевой терапии у пациентов с высоким риском локализованного или местно-распространенного рака простаты;
- как нео-адъювантная терапия, которая предшествует лучевой терапии у пациентов с высоким риском локализованного или местно-распространенного рака простаты;
- как адъювантная терапия к радикальной простатэктомии у пациентов с местно-распространенным раком простаты и высоким риском прогрессирования заболевания.

Золадекс 10,8 мг

- лечение чувствительного к гормональному влиянию рака простаты.

Применение Золадекса при других показаниях см. Инструкцию для медицинского применения.

Способ применения и дозы
Длительность введения препарата Золадекс при онкологических заболеваниях корректирует врач индивидуально у каждого пациента.

Золадекс 3,6 мг
Одну капсулу (3,6 мг) препарата Золадекс вводят подкожно в переднюю брюшную стенку каждые 28 дней.

Золадекс 10,8 мг
Одну капсулу (10,8 мг) препарата Золадекс вводят подкожно в переднюю брюшную стенку каждые 3 месяца.

Побочные эффекты
Отмечались реакции гиперчувствительности в виде анафилаксии, случаи артралгии и неспецифической парестезии, кожные высыпания, которые не требовали отмены терапии, возможны изменения в артериальном давлении (гипотензия или гипертензия), единичные местные реакции в виде легких подкожных кровоизлияний в местах инъекций, возможны случаи апоплексии гипофиза. У мужчин возможны приливы, потливость и снижение потенции, которые редко требуют отмены терапии. Отек и болевые ощущения в грудных железах наблюдались редко. В начале лечения Золадексом пациенты с раком предстательной железы могут испытывать временное возникновение боли в костях. Отмечались единичные случаи непроходимости мочевыводящих путей и сдавления спинного мозга.

Противопоказания
Золадекс не следует назначать пациентам с известной гиперчувствительностью к Золадексу, другим аналогам ЛГ-РГ или к любому компоненту препарата. Золадекс противопоказан детям.

Особенности применения
Назначают с осторожностью лицам, склонным к возникновению непроходимости мочевыводящих путей, непроходимости и сдавления спинного мозга.

Взаимодействие Золадекса с другими лекарственными препаратами не известно.
Перед назначением ознакомиться с полной инструкцией для медицинского применения.

Условия отпуска. По рецепту.
Регистрационное свидетельство Золадекс 3,6 мг №UA 4236/01/01 от 09.03.06
Регистрационное свидетельство Золадекс 10,8 мг №UA 4236/01/02 от 09.09.06
Текст подготовлен: апрель 2009 г.

Золадекс – торговая марка, собственность компании АстраЗенека
©АстраЗенека 2006-2009

1. Cassinelli B.F., Schwaby M.E., Vogelzang N.J. et al. Quality of life and psychosocial status in stage D prostate cancer. Qual Life Res 1992; 1: 325-339.

2. Kaisary A.V., Tyrrell C.J., Peeling W.B. et al. Comparison of LHRH analogue (Zoladex) with orchiectomy in patients with metastatic prostate carcinoma. Br J Urol 1991; 67: 502-8.

3. Thorgeirsson S.S., Fallowfield N.J. et al. A prospective, randomized study to compare goserelin acetate (Zoladex) vs. cyproterone acetate in the treatment of metastatic prostatic carcinoma. Eur Urol 1990; 20: 425-4.

4. 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: 103-6.

За полной информацией обращайтесь в Представительство компании АстраЗенека ЮК Лимитед в Украине по адресу: 04080 г. Киев, ул. В. Хвойки, 15/15, тел (044) 391 52 82; факс (044) 391 52 81

АстраЗенека
ОНКОЛОГИЯ
прогресс науки - в клиническую практику