

Низькодозна естроген-антиандрогенна терапія в паліативному лікуванні раку передміхурової залози: оцінювання віддалених результатів

В.М. Григоренко, С.С. Волков, Р.О. Данилець, М.В. Вікарчук
 ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ

Проведене порівняльне оцінювання результатів лікування в режимі низькодозової естроген-антиандрогенної терапії проти монотерапії нестероїдним антиандрогеном хворих на рак передміхурової залози II–IV стадій. У досліджувану групу ввійшли 47 хворих, що отримували лікування в режимі НЕАТ (флутамід по 250 мг × 3 рази на день в сполученні з сублінгвальним вживанням хлортріанізену в субтерапевтичних дозах: 0,006 г × 2 рази на добу), група контролю була представлена 88 хворими, які отримували флутамід у стандартній дозі (250 мг × 3 рази на добу). При спостереженні в динаміці протягом лікування в обох групах відзначалось зниження інтенсивності скарг, покращання урофлоуметричних показників, зменшення об'єму передміхурової залози та зниження рівня ПСА без достовірної різниці зазначених показників між групами. Показники загальної та канцерспецифічної виживаності між групами також статистично не відрізнялись ($p > 0,05$). Комбіноване застосування флутаміду в режимі НЕАТ дозволяє досягти суттєвого терапевтичного ефекту в короткі строки з менш вираженими побічними реакціями, покращити виживаність та якість життя хворого.

Ключові слова: рак передміхурової залози, паліативна терапія, антиандрогенна терапія, нестероїдний антиандроген, естроген.

Рак передміхурової залози (РПЗ) – важлива медико-соціальна проблема. Це захворювання посідає друге місце серед причин смерті в структурі чоловічого населення. Показник захворюваності на РПЗ в Європі склав 214 випадків на 100 тисяч чоловіків. В економічно розвинутих країнах майже 15% від усіх злоякісних новоутворень серед чоловіків припадає саме на цю патологію, порівняно з 4% у країнах, що розвиваються [1–3]. За останні роки в Україні щорічно підвищується рівень захворюваності на РПЗ. Станом на 2014 рік цей показник склав 36,5 на 100 тис. населення [4].

Частота виявлення РПЗ зростає завдяки широкому впровадженню в рутинну практику таких діагностичних процедур, як визначення простатоспецифічного антигену (ПСА) та проведення трансректальної мультифокальної пункційної біопсії передміхурової залози (ПЗ). Але, далеко не завжди можливо своєчасно встановити діагноз. Щорічно місцево-поширені та генералізовані форми РПЗ в Україні виявляють приблизно у 42% хворих, із них 18% з уперше встановленим діагнозом помирають протягом першого року [4].

При місцево-поширених та генералізованих формах РПЗ проведення радикального лікування не показано, а тому в таких випадках виконують андрогенну депривацію, що досягається хірургічною або медикаментозною кастрацією. Основою такого методу лікування є блокування андрогенного стимулу на клітині ПЗ, що перешкоджає стимуляції росту аденокарциноми ПЗ та призводить до клітинного апоптозу. За відсутності факторів подальшого прогресування за-

хворювання збільшується тривалість та покращується якість життя хворого [5–7].

Для проведення медикаментозної кастрації (гормональної терапії) при РПЗ використовують різноманітні групи препаратів: антагоністи лютеїнізувального гормону-рилізінг-гормону (аналоги ЛГ-РГ), естрогени, стероїдні або нестероїдні антиандрогени. Можливе застосування їх в режимі комбінованої або монотерапії [8, 9].

На сучасному етапі розвитку терапії РПЗ значна вартість лікування та частота побічних проявів вимагають перегляду встановлених стандартних методів лікування. Постає завдання щодо пошуку та впровадження в щоденну лікарську практику нових схем та режимів введення препаратів. Такою альтернативою є застосування антиандрогенів у сполученні із субтерапевтичними дозами естрогенів. Ефективність зазначеної схеми терапії обґрунтована та доведена експериментально [10]. Зручність застосування, мінімальна токсичність, низька частота побічних явищ має велике значення для якості життя хворих.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На базі ДУ «Інститут урології НАМН України» та Київського міського клінічного онкологічного центру проведено ретроспективне дослідження ефективності гормональної терапії у хворих на РПЗ. У дослідження ввійшли 135 хворих з локалізованим та поширеним РПЗ, які отримували паліативну гормональну терапію за допомогою нестероїдно-антиандрогену та естрогену в субтерапевтичній дозі за період 1998–2011 рр.

Усі хворі пройшли уніфіковану програму обстежень. Проведено: загальноклінічні лабораторні дослідження, біопсію ПЗ з морфологічною верифікацією, визначення рівня сироваткового ПСА, пальцеве ректальне дослідження (ПРД), урофлоуметрію (УФМ), ультразвукове дослідження (УЗД), магнітно-резонансну томографію (МРТ) або комп'ютерну томографію (КТ) органів малого таза, а також додаткові обстеження за показаннями.

За даними трансректальної мультифокальної пункційної біопсії ПЗ у всіх хворих було гістологічно підтверджено наявність аденокарциноми ПЗ. За шкалою Глісон 6 або менше балів виявлено у 78 хворих, а 7–9 балів у 57 хворих.

Залежно від методики проведеної антиандрогенної терапії хворі були розподілені на дві групи. У досліджувану (I) групу ввійшли 47 хворих, лікування яких здійснювали за запропонованою та обґрунтованою комбінованою схемою – флутамід (по 250 мг × 3 рази на день) в сполученні з сублінгвальним вживанням хлортріанізену в субтерапевтичних дозах (0,006 г × 2 рази на добу). Контрольна (II) група представлена 88 хворими, які отримували монотерапію флутамідом у стандартній дозі (по 250 мг × 3 рази на добу).

Вивченню підлягали суб'єктивні (скарги) та об'єктивні дані (ПРД, УЗД, УФМ, ПСА) в динаміці через 3, 6 міс.

Розподіл хворих за клінічними стадіями по групах

	Досліджувана група	Група контролю
Стадія I	1	1
Стадія II	30 (63,6%)	57 (53,3%)
Стадія III	15 (31,9%)	23 (30,1%)
Стадія IV	1	8 (13,3%)
Загалом	47	88

Таблиця 2

Основні характеристики хворих, які отримували лікування

Група	Період спостережень, міс	Вік, роки	Об'єм ПЗ, см ³ , до лікування	Рівень ПСА до лікування	Сума балів за Глісоном
<i>Середнє значення, стандартна похибка, %</i>					
Досліджувана	69,2±5,7	65,5±0,4	33,5±1,2	34,7±2,2	5,7±0,3
Група контролю	61,8±3,3	67,8±0,8	45,9±2,8	47,7±5,3	5,6±0,4

Таблиця 3

Показники інструментальних та лабораторних досліджень до лікування та в динаміці

Показник	До лікування		Через 3 міс		Через 6 міс	
	Групи					
	I	II	I	II	I	II
Об'єм ПЗ, см ³	45,43±0,54	46,23±4,51	34,15±0,48*	38,14±0,31*	26,30±0,51*	40,85±0,79*
ПСА	35,36±4,38	40,26±6,90	13,34±3,82	23,91±6,53	9,45±4,29	16,83±5,12
Q _{max} , мл/с	9,14±1,32	9,42±0,96	14,33±1,25	12,34±1,29	8,78±0,84	16,23±1,14*
Q _{ave} , мл/с	5,57±0,94	4,89±0,48	7,54±1,30	6,56±0,71	7,07±1,30	9,22±0,56*

Примітка. *Достовірність різниці між показниками в групі до лікування, через 3 і 6 міс – p<0,05.

Віддалені результати оцінювали за показниками виживаності (загальна, пухлиноспецифічна та виживаність залежно від стадії захворювання, наявності метастазів, рівня ПСА, диференціації пухлини за Глісоном) в терміни 3, 5, 7 років (табл. 1, 2).

За результатами клінічного обстеження необхідно визначити, що перелік скарг серед хворих обох груп був подібним і за частотою та характером не відрізнявся. Переважали симптоми порушення сечовипускання, а саме: утруднення при сечовипусканні (48,9±7,2% та 55,83±7,1% відповідно), часті позиви до сечовипускання (44,7±7,2% та 60,0±6,7% відповідно), ноктурія (83,0±5,4% та 73,3±5,5% відповідно), біль у кістках таза (2,1% та 13,3±6,8% відповідно).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При характеристиці скарг особливостей не простежено. Вони були типовими для категорії хворих з місцево-поширеним РПЗ.

Вже через 7–10 днів від початку лікування хворі відзначали помітне покращання самопочуття, яке через три місяці лікування набуло реального значення. Достовірно зменшилась частота ноктурії, у такої самої кількості хворих зникло утруднення при сечовипусканні, в 1,5 разу стало менше хворих із полакіурією, остання продовжувала турбувати кожного третього.

Через 6 міс кількість хворих із зазначеними симптомами ще зменшилась, однак різниця не була суттєвою і тому коректно визнати такі поодинокі зміни, як стабілізацію.

Незважаючи на задовільну реакцію хворих на лікування, згідно з розробленою схемою, побічні ефекти мали місце у більшості з них. Підвищена чутливість сосків та/або біль в грудних залозах вірогідно частіше була у хворих, які вживали стандартну дозу флутаміду, – 86,6% проти 65,95% серед

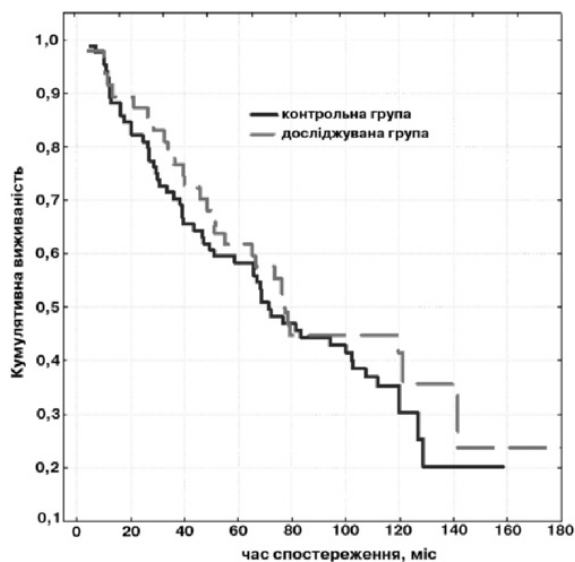
тих, лікування яких проводили за запропонованою схемою. У решти – 7 (14,8%) пацієнтів I і 14 (15,9%) – II груп небажана реакція на препарат проявлялась поодинокими випадками нудоти, болем в ділянці печінки, шлунка, серця, сигмоподібної кишки, проносом, свербінням шкіри, імпотенцією.

Наведена симптоматика була нетривалою, не потребувала додаткових методів лікування та відміни препарату, поступово зникала у процесі лікування. Тільки у двох хворих II групи скарга вимушена перерва у лікуванні на 8 днів, після якої скарги не відновлювались. Результати клінічного обстеження також підтвердили позитивний ефект лікування.

Результати обстежень всіх хворих до лікування, а також в динаміці через 3 та 6 міс викладені в табл. 3.

За результатами ПРД через 3 міс лікування в обох групах достовірно зменшилися середні розміри залози, в подальшому характер зазначеного процесу зберігався. Так, до лікування середні розміри ПЗ становили 4,78±0,2 × 4,20±0,2 та 4,61±0,19 × 4,36±0,19 см відповідно, через 3 міс – 4,1±0,2 × 3,92±0,2 та 4,21±0,15 × 4,19±0,16 см відповідно, через 6 міс – 4,17±0,2 × 3,84±0,2 та 4,35±0,15 × 4,15±0,16 см відповідно.

Із зазначеного вище випливає, що як у перші, так і в другі три місяці, в результаті лікування за обома схемами, стало можливим досягти вірогідного зменшення усіх розмірів залози та її об'єму. При цьому співставлення відповідних величин між групами переконливо свідчать про більший ефект застосування комбінованої схеми лікування, який проявлявся статистично доведеною різницею показників. Зазначена позитивна динаміка певним чином зумовила суб'єктивне відчуття покращання загального стану, яке відзначали хворі. Вона також конкордатна і з отриманими показниками УФМ. Так, у групі вивчення у 39 (83%) хворих відзначено покращання усіх чи окремих показників УФМ, лише у 8 (17%) – значення їх не змінилися. На фоні інших слід звернути увагу на показник максимальної швидкості сечовипускання (Q_{max}),



Мал. 1. Загальна виживаність хворих в досліджуваній та контрольній групах (p>0,05)

який в 1,5 разу зріс через 3 міс і до 6 міс різниця між його величиною та вихідними даними стала статистично доведеною. У групі контролю через 3 міс після призначення препарату вірогідно зменшились показники T_0 та $T_{Q_{max}}$ та водночас відзначена тенденція до нормалізації величин Q_{max} , Q_{ave} . Після закінчення лікування статистично значуща різниця основних показників (Q_{max} , Q_{ave}) констатована. Наведені дані очікувані і узгоджуються з даними УЗД ПЗ.

Виразеними стали зміни рівня ПСА. Через 3 міс його середні значення стали вірогідно меншими. А саме, по групах – $13,34 \pm 3,82$ нг/мл проти вихідних величин $35,36 \pm 4,38$ нг/мл та $23,91 \pm 6,53$ нг/мл проти початкового рівня $40,26 \pm 6,90$. У процесі подальшого лікування вони продовжували змінюватися і через 6 міс дорівнювали $9,45 \pm 4,29$ та $16,83 \pm 5,12$ нг/мл відповідно. Ураховуючи, що вихідний рівень ПСА в обох досліджуваних групах був подібний, в групі комбінованого лікування вдалося досягнути більш інтенсивного зниження цього показника.

Найбільш суттєвими в плані визначення якості лікування вважаються віддалені результати, що наведені на мал. 1 та 2.

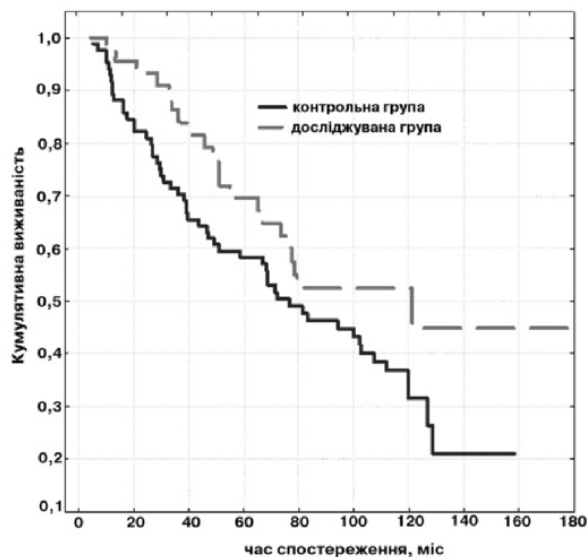
Загальна 3-, 5- та 7-річна виживаність в досліджуваній групі склали $75,5 \pm 9,8\%$, $64,8 \pm 10,2\%$ та $46,7 \pm 12,4\%$ відповідно. У групі контролю ці показники становили $76, \pm 5,5\%$, $64,9 \pm 9,3\%$ і $52,5 \pm 11,2\%$ відповідно.

Канцерспецифічна 3-, 5- та 7-річна виживаність в групі комбінованого лікування склали: $85,2 \pm 2,1\%$, $72,4 \pm 6,2\%$ та $56,8 \pm 7,8\%$ відповідно, а до кінця спостереження, через 10 років, показник дорівнював $45,4 \pm 9,2\%$. У групі монотерапії розрахована 3-, 5- і 7-річна пухлиноспецифічна виживаність становила $79,7 \pm 5,5\%$, $67,3 \pm 7,3\%$ і $61,4 \pm 8,4\%$ відповідно.

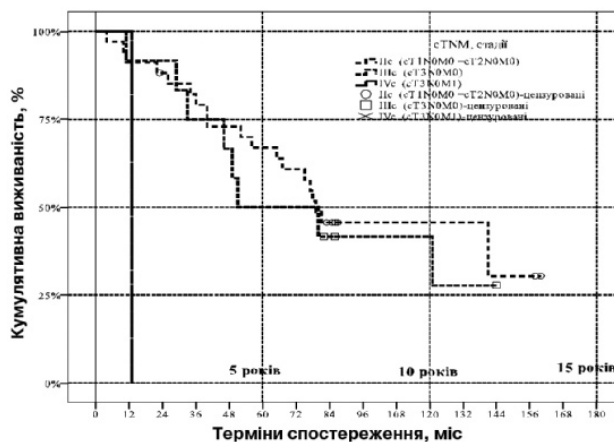
Порівняльний аналіз наведених даних свідчить про їхню подібність. Вірогідної різниці між двома групами не виявлено.

Середній час спостереження склав по групах: $69,19 \pm 5,77\%$ (Me=78,0 міс) та $68,21 \pm 10,0$ (Me=86 міс) відповідно. До кінця спостереження в I групі живими залишалися 28 (59,6%) хворих, 11 з 19 померли від прогресування РПЗ, у 8 причинною смерті були супутні захворювання. У II групі за наведений період живими залишалися 50 (58,1%). У той самий час, прогресування процесу було причиною смерті 32 (88,9%) із 36 хворих, 4 (11,1%) пацієнти померли з інших причин.

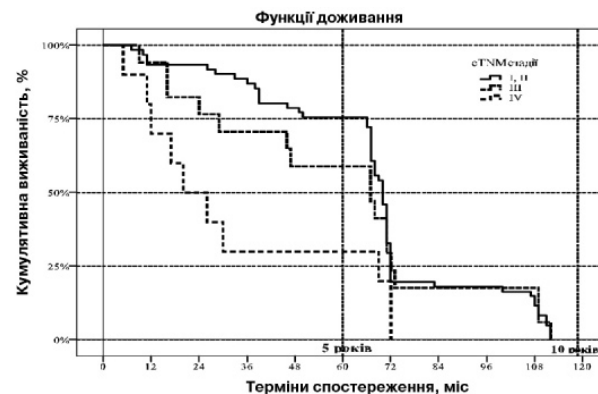
Більшою мірою виживаність підпорядковувалась стадії пухлинного процесу. Зазначене наочно продемонстровано на мал. 3, 4.



Мал. 2. Канцерспецифічна виживаність хворих в досліджуваній та контрольній групах (p>0,05)

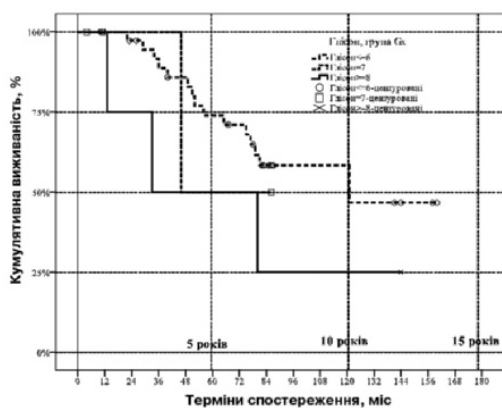


Мал. 3. Виживаність в групі комбінованого лікування залежно від клінічної стадії

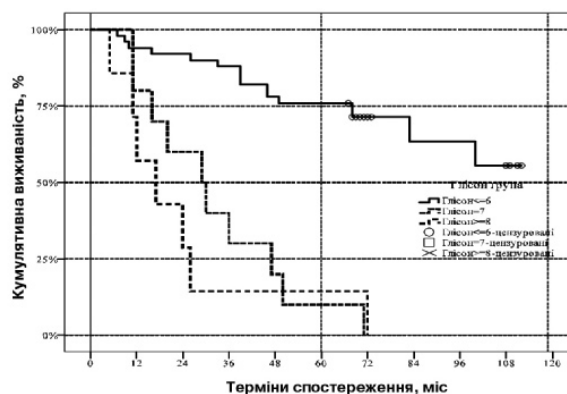


Мал. 4. Виживаність у групі хворих, які отримували флутамід у середньотерапевтичній дозі залежно від стадії

Середній час доживання в досліджуваній групі для стадії II склав $96,04$ (ДІ 95% $76,43-115,64$) міс, для III стадії – $81,72$ (ДІ 95% $53,745-109,70$) міс та для IV стадії – $13,00$ (ДІ 95% $13-13$) Me=13,00 міс. У групі контролю виживаність хворих лінійно залежала від стадії, тобто із поширенням процесу вона



Мал. 5. Залежність виживаності від диференціації пухлини за шкалою Глісона у групі комбінованого лікування



Мал. 6. Залежність виживаності від диференціації пухлини за шкалою Глісона у групі монотерапії

Таблиця 4

Середні та медіани часу доживання для градації за шкалою Глісона в досліджуваній групі

Диференціація за шкалою Глісона, група	Середнє			Медіана		
	Міс	Стандартна похибка	95% ДІ	Міс	Стандартна похибка	95% ДІ
≤6	111,40	9,50	92,80	129,99	121,00	- - -
=7	66,00	14,14	38,28	93,72	46,00	- - -
≥8	67,50	25,21	18,09	116,91	33,00	33,50 0,00 98,66

Таблиця 5

Середні та медіани часу доживання для градації за шкалою Глісона в групі контролю

Диференціація за шкалою Глісона, група	Середнє			Медіана	
	Міс	Стандартна похибка	95% ДІ	Міс	Стандартна похибка
≤6	87,02	5,32	76,60	97,44	- -
=7	32,10	6,13	20,09	44,11	29,00 7,91
≥8	23,86	8,49	7,21	40,51	17,00 6,55

мала тенденцію до зменшення і різниця показників досягала статистичної значущості між II–III та IV стадіями 67,41 (ДІ 95% 60,70–74,12) та 33,40 (ДІ 95% 16,71–50,09) міс відповідно.

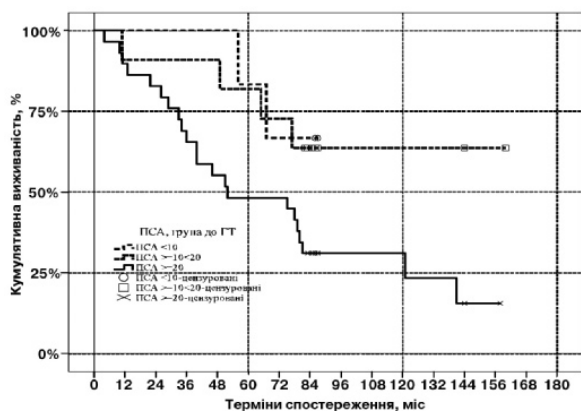
Оцінювання виживаності залежно від клінічної стадії обмежувалося найбільшим часом доживання.

Найголовніший критерій ефективності лікування – функція виживаності – тісно пов'язана і, водночас, залежна від вихідних даних. Передусім це стосується диференціації пухлини за Глісоном. У результаті дослідження нами отримане підтвердження того, що відсоток хворих, які продовжують жити, суттєво більший при високодиференційованих

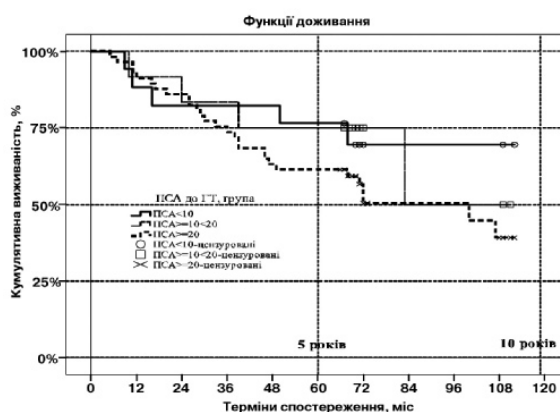
пухлинах, і навпаки – при низькодиференційованих (=7 та ≥8 балів). У принципі відомий факт набуває значення за своїми особливостями, що виявлені при співставленні відповідних даних, отриманих у I та II групах дослідження. Таким чином, незалежно від застосованих схем лікування позитивний прогноз отримано у хворих із сумою балів за Глісоном ≤6.

Це відображає ілюстративний матеріал у вигляді мал. 5, 6 і табл. 4 та 5.

Далі був простежений вплив вихідних даних рівня ПСА на виживаність. В обох групах дані були подібними. Під час



Мал. 7. Залежність виживаності від рівнів ПСА в групі комбінованого лікування



Мал. 8. Залежність виживаності від рівнів ПСА в групі монотерапії

Середні та медіани доживання (міс.) для рівнів ПСА в досліджуваній групі

ПСА до ГТ, групи	Середнє				Медіана			
	Міс	Стандартна похибка	95% ДІ		Міс	Стандартна похибка	95% ДІ	
ПСА <10	78,50	5,08	68,55	88,45	-	-	-	-
ПСА =10<20	120,16	16,51	87,82	152,55	-	-	-	-
ПСА ≥=20	73,81	9,88	54,44	93,18	52,00	26,01	1,02	102,98

Таблиця 7

Середні та медіани доживання (міс) для рівнів ПСА в групі контролю

Рівень ПСА до ГТ	Середнє				Медіана			
	Міс	Стандартна похибка	95% ДІ		Міс	Стандартна похибка	95% ДІ	
			Нижня межа	Верхня межа			Нижня межа	Верхня межа
<10	87,65	9,57	68,89	106,40	-	-	-	-
≥10<20	82,33	11,36	60,07	104,60	83,00	-	-	-
≥20	74,00	5,40	63,42	84,59	100,00	20,47	59,88	140,12

виконання роботи отримані об'єктивно кращі дані результатів при ПСА ≤20 нг/мл, ніж при >20 нг/мл (мал. 7, 8).

Оцінка виживаності залежно від рівнів ПСА обмежувалась найбільшим часом доживання (табл. 6, 7).

Оскільки розвиток метастазів та їх прогресування прямим чином залежить від рівнів ПСА та диференціації пухлини, то відсоток метастатичних змін в I та в II групах склав 23,40% та 20,4% відповідно.

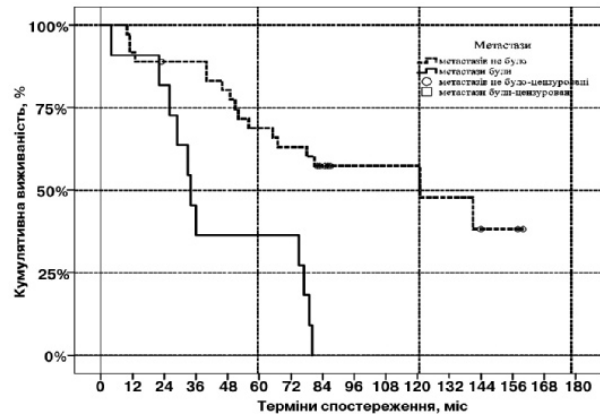
Результати оцінювання функції виживаності залежно від метастазів (був/не було) подані на мал. 9,10. Усі хворі з метастазами померли до кінця спостереження. Отримані дані свідчать про значний вплив гормонотерапії на виживаність хворих з метастазами – 3-річний термін виживаності склав 38,5 % та 50,12% відповідно.

При застосуванні тестів Log Rank, Wilcoxon та Tarone-Ware перевірка рівності розподілу доживання залежно від наявності метастазів показала вірогідну різницю між показниками – p<0,0001.

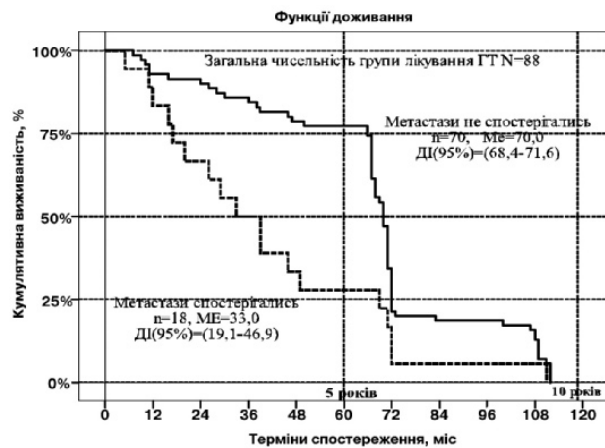
Таким чином, в ході дослідження отримано об'єктивне підтвердження ефективності застосування обгрунтованого і запропонованого комбінованого лікування РПЗ флутамідом у поєднанні з хлортріанізоном у режимі низькодозової естроген-антиандрогенної терапії, про що свідчать найближчі та віддалені його результати. У даному випадку часткова ремісія досягнута у 66,0±6,9% проти 51,2% у групі лікування стандартною дозою флутаміду. Стабілізація процесу була у 34,1% хворих, які отримували лікування за комбінованою схемою, проти 47,6% хворих, що отримували монотерапію. Виділяються результати НЕАТ і за показниками 3-, 5- і 7-річної загальної і пухлинспецифічної виживаності, які становлять 75,5±9,8%, 64,8±10,2%, 46,7±12,4% проти 76,2±5,5%, 64,9±9,3% і 52,5±11,2% у групі монотерапії та 83,4±7,2%, 72,41±0,62%, 56,82±0,78% проти 79,7±5,5%, 67,3±7,3% і 61,4±8,4% відповідно.

ВИСНОВКИ

Ефективність лікування за стандартною схемою та в режимі НЕАТ була подібною (симптоматика, результати ПРД, УЗД ПЗ, УФМ) як за найближчими, так і за віддаленими результатами. Отримані дані свідчать про те, що при призначенні лікування за запропонованою методикою необхідно враховувати стан хворого (вік та супутня патологія), стадію захворювання, такі прогностичні фактори, як рівні ПСА та суму балів за шкалою Глісона, що допоможе визначити користь-ризик для пацієнта, зменшити небажані прояви, індивідуалізувати терапію, підвищити її ефективність та зменшити вартість. Розроблена схема лікування розширяє можливості надання спеціалізованої допомоги хворим на РПЗ, забезпечують



Мал. 9. Виживаність хворих залежно від наявності метастазів в групі комбінованого лікування



Мал. 10. Виживаність хворих залежно від наявності метастазів (стандартна доза флутаміду)

індивідуалізований вибір тактики ведення пацієнта, диференційований підхід при цьому, залежно від вихідних даних обстеження, а також можуть стати методом вибору при дотриманні необхідної послідовності та при тривалому застосуванні лікарських засобів. Комбіноване застосування флутаміду в режимі НЕАТ дозволяє досягти суттєвого терапевтичного ефекту в короткі строки з менш вираженими побічними реакціями, покращити виживаність та якість життя хворого.

Низкодозовая эстроген-антиандрогенная терапия в паллиативном лечении рака предстательной железы: оценка отдаленных результатов

В.М. Григоренко, С.С. Волков, Р.О. Данилец, М.В. Викарчук

Проведена сравнительная оценка результатов лечения в режиме низкодозированной эстроген-антиандрогенной терапии против монотерапии нестероидным антиандрогеном больных раком предстательной железы II–IV стадий. В исследуемую группу вошли 47 больных, получавших лечение в режиме HEAT (флутамид по 250 мг 3 раза в день в сочетании с сублингвальным приемом хлортрианизена в субтерапевтической дозе: 0,006 г 2 раза в сутки). Группа контроля была представлена 88 больными, получавшими флутамид в стандартной дозе (250 мг 3 раза в сутки). При наблюдении в динамике в течение лечения в обеих группах отмечалось снижение интенсивности жалоб, улучшение урофлоуметрических показателей, уменьшение объема предстательной железы и снижение уровня ПСА без достоверной разницы указанных показателей между группами. Показатели общей и канцерспецифической выживаемости между группами также статистически не отличались ($p > 0,05$). Комбинированное применение флутамида в режиме HEAT позволяет достичь существенного терапевтического эффекта в короткие сроки с менее выраженными побочными реакциями, улучшить выживаемость и качество жизни больного.

Ключевые слова: рак предстательной железы, паллиативная терапия, антиандрогенная терапия, нестероидный антиандроген, эстроген.

Low-dose estrogen, anti-androgen therapy in the palliative treatment of prostate cancer: assessment of long-term results

V.M. Grigorenko, S.S. Volkov, R.O. Danilets, M.V. Vikarchuk

Was performed a comparative evaluation of results of treatment with low-dose estrogen-antiandrogen therapy versus monotherapy with nonsteroidal antiandrogen for patient with prostate cancer II-IV stages. The study group included 47 patients treated in the mode LDEAT (flutamide 250 mg 3 times/day in combination with sublingual chlortrianizen in subtherapeutic doses: 0.006 g, 2 times/day), in the control group was 88 patients treated with flutamide in the standard dose (250 mg 3 times / day). In the observation of the dynamics during treatment in both groups noted reduction in the intensity of complaints, increasing of urofloumetry parameters, reduction of prostate volume and PSA reduction without significant differences between groups of these indicators. Indicators of general and cancer-specific survival between the two groups also were not statistically different ($p > 0,05$). The combined use of flutamide in LDEAT mode allows to achieve a significant therapeutic effect in a short time with less severe side effects and improve survival rates and quality of life.

Key words: prostate cancer, palliative therapy, anti-androgen therapy, non-steroidal anti-androgen, estrogen.

Сведения об авторах

Григоренко Вячеслав Николаевич – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Юрия Коцюбинского, 9а
Волков Сергей Сергеевич – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Юрия Коцюбинского, 9а
Данилец Ростислав Олегович – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Юрия Коцюбинского, 9а
Викарчук Марк Владимирович – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Юрия Коцюбинского, 9а

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ferlay J., Autier P., Boniol M. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2010 // Ann. Oncol. – 2011. – 18. – 581–92.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin 2008; 58 (2) :71–96. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18287387>
3. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000: the global picture. Eur J Cancer 2001; 37 (Suppl8): S4–66. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11602373>
4. Бюлетень Національного канцер-реєстру № 16 – «Рак в Україні, 2013–2014».
5. Возианов А.Ф. Эндокринная терапия рака предстательной железы / А.Ф. Возианов, А.Г. Резников, И.А. Клименко. – К.: Наукова думка, 1999. – 175 с.
6. Имянитов Е.Н. Эпидемиология и биология рака простаты / Е.Н. Имянитов // Практическая онкология. – Том 9, № 2. – 2008. – С. 57–64.
7. Iversen P. и др. Сравнительный анализ результатов монотерапии бикалутамидом и кастрации у больных неместатическим местно-распространенном РПЖ при сроке наблюдения 6,3 года // Онкоурология. – 2006. – Спецвып. 2. – С. 4–10.
8. Moul JW. Twenty years of controversy surrounding combined androgen blockade for advanced prostate cancer. Cancer 2009 Aug;115(15):3376–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19484788> (no abstract).
9. Calais da Silva FE, Bono AV, Whelan P, Brausi M, Marques Queimadelos A, Martin JA, Kirkali Z, Calais da Silva FM, Robertson C. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Urological Group. Eur Urol 2009 Jun;55(6):1269–77.
10. Григоренко В.М. Експериментальне обґрунтування та клінічні ефекти монотерапії і комбінованого застосування хлортрианізену та флутаміду у стандартних та редукованих дозах при лікуванні РПЗ / В.М. Григоренко, Л.В. Чайковська, Л.І. Полякова, О.В. Сачинська // Здоров'я людини. – 2010. – № 1 (32). – С. 163–169.

Статья поступила в редакцию 25.11.2015