

Оцінювання віддалених результатів різних схем і режимів проведення паліативної гормональної терапії у хворих на рак передміхурової залози

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

Проведене порівняльне оцінювання найближчих та віддалених результатів лікування за різними схемами: стероїдним, нестероїдним антиандрогеном у стандартній та редукованій дозах, аналогом ЛГ-РГ та в режимі низькодозової естроген-антиандрогенної терапії хворих на рак передміхурової залози II–IV стадій. При спостереженні у динаміці протягом лікування в усіх групах відзначали зниження інтенсивності скарг, покращення урофлоуметричних показників, зменшення об'єму передміхурової залози та зниження рівня сироваткового простатспецифічного антигену без достовірної різниці даних 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. Редукція дози флутаміду не знижує показники загальної та канцерспецифічної виживаності та покращує переносимість лікування.

Ключові слова: рак передміхурової залози, паліативна гормональна терапія, стероїдний антиандроген, нестероїдний антиандроген, аналог ЛГ-РГ, естроген.

Рак передміхурової залози (РПЗ) – актуальна медико-соціальна проблема. Це одне з найбільш поширених онкологічних захворювань серед чоловічого населення світу за показниками захворюваності та смертності. РПЗ зустрічається переважно у чоловіків старшого віку, а в США та економічно розвинутих країнах Європи, де відбувається швидке старіння населення, захворювання займає перше місце у структурі злоякісних новоутворень [1, 2]. До того ж, останнім часом РПЗ посідає друге місце серед причин смерті чоловічого населення, поступаючись тільки раку легенів [3]. Така сумна статистика притаманна і нашій країні. За останнє десятиліття захворюваність на РПЗ зросла в 1,5 разу: з 26,5 на 100 тис. до 40,5 на 100 тис. З усіх виявлених уперше випадків РПЗ III–IV стадію мали 41% чоловіків, а 17,9% хворих не прожили і одного року з моменту встановлення діагнозу [4]. Причиною таких негативних тенденцій є тривалий, безсимптомний або малосимптомний розвиток та перебіг захворювання, відсутність єдиної уніфікованої програми ранньої діагностики РПЗ та онконастороженості серед населення та лікарів загальної практики. Тому це захворювання діагностують вже на місцево-поширеній, або генералізованій стадії, і такі хворі, в переважній більшості, потребують паліативних методів лікування [5].

У 1941 р. Huggins та Hodges довели, що аденокарцинома передміхурової залози є гормонзалежною пухлиною. З того часу основним методом паліативного лікування є андрогенна депривація, блокування приєднання андрогенів до їхніх рецепторів, що досягається хірургічною або медикаментозною кастрацією [6, 7]. У минулому хірургічна кастрація була найбільш пошире-

ним методом паліативного лікування РПЗ, але на сьогодні широко застосування набула гормональна терапія (ГТ).

Варіативність препаратів для медикаментозної кастрації досить широка. Довгий час застосовували жіночі статеві гормони – естрогени, але враховуючи досить високу частоту ускладнень з боку серцево-судинної системи та винайдення нових груп препаратів, застосування естрогенів використовують сьогодні як другу або третю лінію терапії [8]. Широкого застосування набули стероїдні, нестероїдні антиандрогени та антагоністи лютеїзуючого гормону – рилізінг-гормону (аналоги ЛГ-РГ), що дозволяють досягти виразного кастраційного ефекту, який не поступається орхектомії. Застосування гормональних препаратів в якості монотерапії або в різних їх комбінаціях, аналіз ефективності різних схем та режимів дозування дає широкий простір для підбору оптимального лікування, зниження частоти побічних ефектів, зменшення вартості лікування та індивідуалізації підходу до кожного випадку захворювання.

Мета дослідження: покращити якість надання спеціалізованої допомоги хворим на рак передміхурової залози шляхом оцінювання віддалених результатів ефективності різних схем та режимів паліативної гормональної терапії.

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 246 хворих з локалізованим та поширеним РПЗ, які отримували паліативну гормональну терапію за різними схемами в період 1997–2010 рр. Вік хворих на момент включення в дослідження складав від 44 до 80 років, середній вік – $67,92 \pm 0,5\%$. Найбільше число хворих на РПЗ було представлено віковою категорією 60–70 років, що узгоджується з особливостями розвитку захворювання.

Усі хворі пройшли уніфіковану програму обстежень. Проведені загальноклінічні лабораторні дослідження, біопсія передміхурової залози (ПЗ) з морфологічною верифікацією, визначення рівня сироваткового простатспецифічного антигену (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.

Рівень ПСА у сироватці крові до лікування склав (нг/мл): $\leq 10,0$ – у 46 хворих, $10,1$ – $19,9$ – у 51, ≥ 20 , – у 149. Середнє значення – $45,64 \pm 2,2\%$.

За результатами аналізу розподілу хворих за ступенем диференціювання пухлини ПЗ (шкала Глсона) встановлено, що РПЗ із сумою 2–4 бали був у 68 (27,64%), 5–6 балів – у 102 (41,46%), 7–10 балів – у 76 (30,8%) осіб. Середнє значення склало – $5,6 \pm 0,5\%$, $Me = 6,00$ балів.

Розподіл хворих за клінічними стадіями залежно від методу лікування

Групи	Стадія I	Стадія II	Стадія III	Стадія IV	Разом
I	0	35 (68,6%)	16 (31,4%)	0	51
II	0	5 (14,7%)	29 (85,3%)	0	34
III	1	57 (64,7%)	23 (26,1%)	7 (7,9%)	88
IV	0	21 (80,7%)	5 (19,2%)	0	26
V	1	30 (63,8%)	15 (31,9%)	1	47
Усього	2(0,8%)	148 (60,2%)	88 (35,8%)	8 (3,2%)	246

Таблиця 2

Характеристика хворих за віком та основними параметрами з урахуванням схем призначеної терапії

Схема лікування	Період спостереження, міс	Вік, роки	Об'єм ПЗ, см ³ , до лікування	Рівень ПСА до лікування	Сума балів за Глісоном
<i>Середнє значення, стандартна похибка, %</i>					
Флутамід	61,8±3,3%	67,8±0,8%	45,9±2,8%	47,7±5,3%	5,6±0,4%
Флутамід редуц.	73,4±6,8%	68,5±1,6%	56,6±4,5%	45,8±10,8%	5,7±0,3%
Флутамід+ХЛТР	69,2±5,7%	65,5±0,4%	33,5±1,2%	34,7±2,2%	5,7±0,3%
ЦПА	44,0±1,8%	69,7±1,1	38,6±2,9%	40,8±6,9%	5,6±0,3%
ЛГ+РГ	58,7±2,3%	68,1±1,5%	46,2±5,0%	59,2±15,6%	5,7±0,2%

Таблиця 3

Побічні ефекти лікування при застосуванні різних схем гормональної терапії

Прояви побічних ефектів	Частота ускладнень				
	I	II	III	IV	V
Підвищена чутливість сосків та/або біль у грудних залозах	-	-	86,64%	50,11%	65,95%
Підвищення артеріального тиску	-	22,0%	-	-	-
Приливи	53,34%	78,0%	-	-	-
Біль у ділянці печінки та шлунка	3,51%	-	6,2%	3,72%	6,38%
Нудота, пронос	4,38%	-	5,85%	1,68%	4,25%
Імпотенція	2,37%	-	2,73%	1,2%	2,13%
Свербіж шкіри	5,52%	-	2,73%	-	2,13%

Залежно від методики проведеної гормональної терапії хворі були розподілені на п'ять груп. Перша (I) представлена 51 хворим із II–III стадіями злоякісного процесу, яким застосовували ципротерон ацетат (ЦПА) у формі таблеток по 100 мг 3 рази на добу протягом 24 тиж. У другу (II) групу ввійшли 34 пацієнти із II–III стадіями, яким був призначений трьохмісячний курс лікування аналогом ЛГ-РГ (трипторелін) по 3,75 мг внутрішньом'язово один раз на місяць. До третьої (III) групи ввійшли 88 хворих, які застосовували нестероїдний антиандроген (флутамід) у стандартній дозі (по 250 мг 3 рази на добу). Четверта (IV) група (26 хворих) отримувала антиандроген (флутамід) у редукованій дозі (по 125 мг 4 рази на добу). П'ята (V) група була представлена 47 хворими, лікування яких здійснювали за об'єднаного та запропонованого комбінованого схемою низькодозової естроген-антиандрогенної терапії (HEAT) – флутамід (по 250 мг 3 рази на добу) у поєднанні сублінгвальним застосуванням естрогену (хлортріанізену) в субтерапевтичних дозах (0,006 г 2 рази на добу). Далі, при подвоєнні рівня ПСА, хворі продовжували лікування в інтермітуючому режимі або появи специфічної симптоматики з боку кісток – у неперервному.

Стадіювання РПЗ проводили за класифікацією IJCC-TNM 7-го видання (2010). Розподіл хворих за стадіями РПЗ наведено в табл. 1.

Вивченню підлягали суб'єктивні (скарги) та об'єктивні дані (ПРД, УЗД, УФМ, ПСА) в динаміці через 3, 6 міс. Віддалені результати оцінювали за показниками виживаності (за-

гальна, канцерспецифічна та виживаність залежно від стадії захворювання, наявності метастазів, рівня вихідного ПСА, диференціації пухлини за Глісоном) в терміни 3, 5, 7 років.

Розподіл хворих за віком та основними даними результатів обстеження представлено в табл. 2.

Термін спостереження за хворими визначали як період від включення пацієнтів у дослідження до смерті (завершене спостереження) або до дати останнього візиту перед закінченням дослідження. Датою включення хворого в дослідження вважали день початку ГТ.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами клінічного обстеження необхідно визначити, що перелік скарг серед усіх груп був подібним і за частотою та характером не відрізнявся. Переважали симптоми порушення сечовипускання, а саме: утруднення при сечовипусканні, часті позиви до сечовипускання, ноктурія, біль у кістках таза. Лікування, незалежно від застосованих препаратів, позитивно вплинуло на суб'єктивний стан хворих: покращився загальний стан, акт сечовипускання, зникли або зменшилися больові відчуття у кожного третього, пацієнта, частота ноктурії зменшилася майже вдвічі. Через 6 міс кількість хворих з наведеними симптомами ще зменшилась, однак різниця не була суттєвою і тому коректно визнати такі поодинокі зміни, як стабілізацію. Усі хворі відносно добре перенесли лікування.

Показники інструментальних та лабораторних показників до лікування та в динаміці

Група	До лікування		Через 3 міс		Через 6 міс	
	ПСА, нг/мл	Об'єм ПЗ, см ³	ПСА, нг/мл	Об'єм ПЗ, см ³	ПСА, нг/мл	Об'єм ПЗ, см ³
I	40,8±6,9	38,7±4,2	4,32±2,8	28,9±5,1*	6,31±3,12	29,3±5,1*
II	59,2±15,6	36,1±6,1	8,11±1,8	27,9±7,3*	4,1±2,01	28,0±7,3*
III	47,7±5,3	46,23±4,51	23,91±6,53	38,14±0,31*	16,83±5,12	40,85±0,79*
IV	45,8±10,8	45,43±0,54	29,49±5,15	29,93±0,51**	12,7±4,11	31,48±0,51**
V	34,7±2,2	45,43±0,54	13,34±3,82	34,15±0,48*	9,45±4,29	26,30±0,51*

Примітки: * – достовірність різниці між показниками в групі до лікування, через 3 і 6 міс (p<0,05); * – достовірність різниці між показниками між групами (p<0,05).

Таблиця 5

Показники УФМ до лікування та в динаміці

Група	До лікування		Через 3 міс		Через 6 міс	
	Q _{max} , мл/с	Q _{ave} , мл/с	Q _{max} , мл/с	Q _{ave} , мл/с	Q _{max} , мл/с	Q _{ave} , мл/с
I	9,6±1,4	4,8±0,8	11,1±2,3	5,79±0,7	12,2±2,3	6,8±0,7
II	10,1±1,9	6,8±0,9	12,5±2,3	7,7±1,1	14,6±1,3	8,3±0,7
III	9,42±0,96	4,89±0,4	12,34±1,29	6,56±0,71	16,23±1,14*	9,22±0,56
IV	9,96±1,02	5,55±0,61	11,62±2,23	8,91±0,61	14,63±1,32	7,75±0,75
V	9,14±1,32	5,57±0,94	14,33±1,25	7,54±1,3	15,6±1,76*	7,07±1,3

Примітки: * – достовірність різниці між показниками в групі до лікування, через 3 і 6 міс – p<0,05;
Q_{max}, мл/с – максимальна швидкість сечовипускання, Q_{ave}, мл/с – середня швидкість сечовипускання.

Таблиця 6

Найближчі результати гормонотерапії за різними схемами

Критерії	ЦПА, 100 мг × 3 рази на добу, n=51	Аналог ЛГ-РГ, місячне депо № 6, n=34	Флутамід 250 мг × 3 рази на добу, n=86	Флутамід 125 мг × 4 рази на добу, n=47	Флутамід+Хлтр 250 мг × 3 рази на добу, n=26
Часткова ремісія	44 (51,2%)	12 (46,1%)	31 (65,9%)	20 (58,8%)	28 (55,9%)
Стабілізація	41 (47,6%)	5 (53,9%)	16 (34,1%)	14 (41,2%)	23 (44,1%)
Прогресування	1 (1,3%)	-	-	-	-

Слід підкреслити, що, незважаючи на задовільну реакцію хворих на лікування, побічні ефекти мали місце у більшості з них (табл. 3).

Незважаючи на досить високу частоту побічних явищ, жоден хворий не відмовився від лікування, лише у двох хворих III групи була вимушена перерва протягом 8 днів, після якої лікування було поновлено. Артеріальний тиск у хворих II групи було нормалізовано призначенням гіпотензивних препаратів. Застосування триптореліну не вплинуло на щоденну фізичну і розумову активність.

Суб'єктивні дані підтверджені об'єктивними дослідженнями. Відповідно до результатів ПРД та УЗД об'єм ПЗ в усіх групах був подібним. Через 3 та 6 міс лікування вдалося досягти суттєвого зменшення розмірів ПЗ. Також одним із основних критеріїв оцінювання ефективності терапії є результати порівняння рівнів ПСА в динаміці. До лікування середні величини показника між групами були без вірогідної різниці (p<0,05). Незалежно від препарату через 3 міс рівень ПСА вірогідно зменшувався. Слід відзначити, що зміни у результаті монотерапії нестероїдними антиандрогенами були менш вираженими, ніж при застосуванні комбінованих схем лікування. Так, у IV групі зниження показника ПСА відбувалося більш інтенсивно, але без вірогідної різниці порівняно з III групою. У V групі НЕАТ рівень ПСА достовірно зменшувався і досяг рівнів, що не мають вірогідної різниці з іншими групами лікування. Через 6 міс середні значення рівня ПСА були найбільш близькими до нормальних. Слід зазначити, що препарати мали подібний вплив на рівень цього показника. Результати обстежень хворих до лікування та в динаміці наведені в табл. 4.

За даними УФМ у порівняльному аспекті знайдено ще одне об'єктивне підтвердження покращення суб'єктивного стану хворих. Воно зумовлене зменшенням проявів обструктивних урологічних симптомів. Оскільки під впливом лікування суттєво на краще змінилися розміри та об'єм ПЗ, серед показників УФМ відзначена тенденція до нормалізації. Зміни показників УФМ до початку терапії та в динаміці наведені в табл. 5.

Із зазначеного вище випливає, що через 3 та 6 міс лікування показники Q_{max} та Q_{ave} зросли в усіх групах лікування, а різниця між його величиною та вихідними даними стала статистично доведеною. Більш виражений приріст цих показників спостерігався у групі лікування нестероїдними антиандрогенами в режимі монотерапії (як стандартно так і редукованою дозами), та в режимі комбінованої НЕАТ.

Оцінювання безпосередніх результатів лікування хворих на РПЗ проводили за критеріями RECIST (табл. 6).

Отже, найближчі результати лікування в усіх групах були подібними. Прогресування захворювання виявлено лише у одного хворого.

Найбільш суттєвими в плані визначення якості лікування вважаються віддалені результати, які оцінювались за 3-, 5- та 7-річною загальною та канцерспецифічною виживаністю. Загальна характеристика виживаності по групах наведена в табл. 7.

Віддалені результати загальної виживаності по групах наведені на мал. 1.

Вірогідної різниці між групами доведено не було. Медіана виживаності склала: I група – 51,00 (ДІ 95% 47,18–55,99) міс, II – 63,90 (ДІ 95% 58,76–69,04) міс, III – 76,61 (ДІ 95%

Віддалені результати гормонотерапії за різними схемами (канцерспецифічна виживаність)

Виживаність	I група, n=51	II група, n=34	III група, n=88	IV група, n=26	V група, n=47
3-річна	82,6±5,4%	93,3±5,4%	79,7±5,5%	75,3±8,2%	85,2±2,1%
5-річна	76,5±19,0%	74,9±8,0%	67,3±7,3%	64,0±9,3%	72,4±6,2%
7-річна	-	-	61,4±8,4%	62,5±7,3%	56,8±7,8%

67,59–85,63) міс, IV – 80,04 (ДІ 95% 65,23–94,84) міс, V – 79,0 (ДІ 95% 63,6–99,4) міс відповідно.

Канцерспецифічна виживаність по групах наведена на мал. 2.

До кінця спостереження в живих залишались: I – 39 (76,4%), II – 24 (70,5%), III – 52 (45,7%), IV – 17 (65,3%), V – 28 (59,5%) хворих. У I, II і IV групах у всіх випадках причиною смерті було прогресування захворювання ($p>0,05$). Тому загальна виживаність хворих у цих трьох групах збігалась із пухлиноспецифічною. У III групі прогресування процесу було причиною смерті 32 із 36 хворих (88,9%), 4 (11,1%) пацієнти померли з інших причин. У V групі у 8 хворих причиною смерті були супутні захворювання. Вірогідної різниці між групами доведено не було.

Цікавим і доцільним є подібний аналіз даних загальної та канцерспецифічної виживаності, отриманих при монотерапії флутамідом у стандартних і редукованих дозах та в режимі HEAT. Його результат свідчить про переваги саме комбінованого лікування за даними 5-річної канцерспецифічної виживаності.

Таким чином, у ході дослідження отримано підтвердження ефективності монотерапії флутамідом, оскільки дані виживаності, які досягаються при її застосуванні, цілком порівнянні з тими, що маємо при комбінованому лікуванні, особливо в терміні спостереження більше ніж 5 років. При цьому, редуковані дози препарату рекомендують пацієнтам із непереносимістю стандартних, а також для підтримувального лікування через їхню меншу токсичність. Неабияке значення має й матеріальна сторона питання. При застосуванні редукованих доз вартість лікування суттєво зменшується.

ВИСНОВКИ

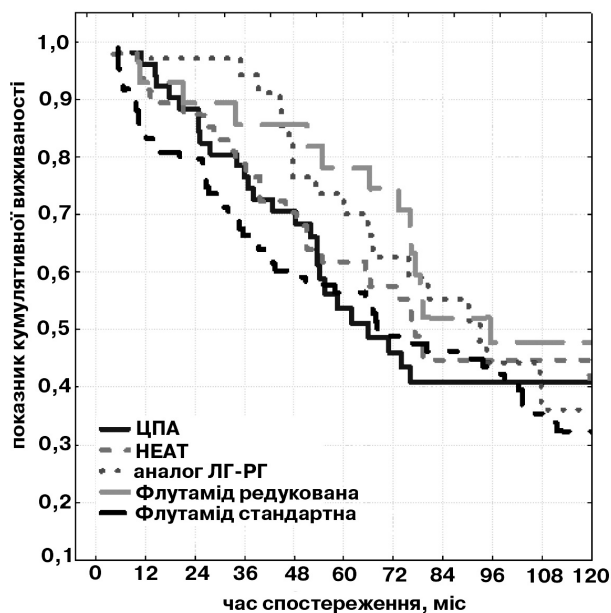
Ефективність лікування за різними схемами паліативної гормональної терапії була подібною як за найближчими (симптоматика, пацьцево ректальне, ультразвукове досліджен-

ня передміхурової залози, урофлоуметрія) так і віддаленими результатами (загальна, канцерспецифічна виживаність).

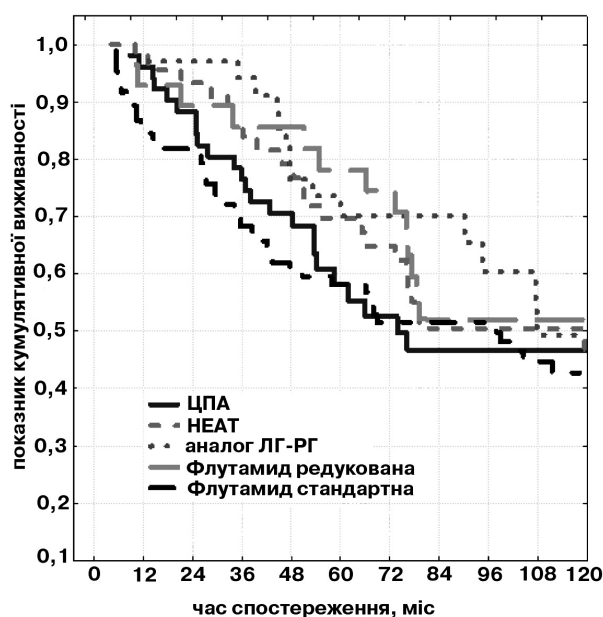
При застосуванні редукованої дози флутаміду, лікування краще переноситься і є менш токсичним, ніж при застосуванні стандартних доз препарату. Простежується перевага застосування редукованих доз флутаміду перед стандартними за рахунок зменшення частоти розвитку побічних реакцій. У порівнянні з іншими схемами та режимами андрогенної депривації редукація дози флутаміду не погіршує показники загальної та канцерспецифічної виживаності хворих.

Розроблена схема лікування в режимі HEAT розширює можливості надання спеціалізованої допомоги хворим на РПЗ, забезпечує 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 HEAT дозволяє досягти суттєвого терапевтичного ефекту в короткий термін з менш вираженими побічними реакціями, покращити виживаність та якість життя хворого.

Ураховуючи подібність віддалених результатів лікування за викладеними схемами ГТ можна зробити висновок, що за відсутності терапевтичного ефекту, наявності виражених побічних ефектів або при вичерпанні ресурсів одного з режимів ГТ завжди існує можливість використання іншої схеми терапії. Під час призначення лікування за різними схемами необхідно враховувати стан хворого (вік та супутня патологія), стадію захворювання, вихідний рівень ПСА, суму балів за шкалою Глісон, наявність або відсутність метастазів. Це допоможе визначити користь–ризик для пацієнта, зменшити небажані прояви, індивідуалізувати терапію, підвищити її ефективність та зменшити вартість лікування.



Мал. 1. Загальна виживаність по групах ГТ ($p>0,05$)



Мал. 2. Канцерспецифічна виживаність у групах ГТ ($p>0,05$)

Григоренко Вячеслав Николаевич – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а; тел.: (044) 486-66-60

Данилец Ростислав Олегович ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а; тел.: (044) 486-66-60

Волков Сергей Сергеевич ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а; тел.: (044) 486-66-60

Сакало Валерий Семенович – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а; тел.: (044) 486-66-60

Бардин Андрей Владимирович – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а; тел.: (044) 486-66-60

Викарчук Марк Владимирович – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а; тел.: (044) 486-66-60

Оценка отдаленных результатов различных схем и режимов проведения паллиативной гормональной терапии у больных раком предстательной железы

В.Н. Григоренко, Р.А. Данилец, С.С. Волков, В.С. Сакало, А.В. Бардин, М.В. Викарчук

Проведена сравнительная оценка ближайших и отдаленных результатов лечения по различным схемам: стероидным, нестероидным антиандрогеном в стандартной и редуцированной дозах, аналогом ЛГ-РГ и в режиме низкодозовой эстроген-антиандрогенной терапии больных раком предстательной железы II-IV стадий. При наблюдении в динамике во время лечения во всех 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 канцерспецифичной выживаемости между группами также статистически не отличались ($p > 0,05$). Комбинированное применение флутамида в режиме НЕАТ позволяет достичь существенного терапевтического эффекта в короткие сроки с менее выраженными побочными реакциями, улучшить выживаемость и качество жизни больного. Редукция дозы флутамида не снижает показатели общей и канцерспецифичной выживаемости и улучшает переносимость лечения.

Ключевые слова: рак предстательной железы, паллиативная гормональная терапия, стероидный антиандроген, нестероидный антиандроген, аналог ЛГ-РГ, эстроген.

Evaluation of long-term results of various schemes and modes of palliative hormone therapy in patients with prostate cancer

V.N. Grigorenko, R.O. Danilets, S.S. Volkov, V.S. Sakalo, A.V. Bardin, M.V. Vikarchuk

Was performed a comparative evaluation of short- and long-term results of treatment under various schemes: a steroid, a non-steroidal anti-androgen in the standard and the reduced dose, LH-RH analogue mode and low-dose estrogen-ADT for patients with prostate cancer stage II–IV. During treatment lowered intensity of complaints, improved urofloometric indicators, reduction in prostate volume, and a decrease in PSA levels was showed in all groups without significant differences of these parameters between groups. Indicators of general and cancerspecific survival between groups also were not statistically different ($p > 0,05$). The combined use of flutamide in LDEAT mode allows you to achieve a significant therapeutic effect in a short time with less severe side effects, improve patient survival and quality of life. Reduction of the dose flutamide does not reduce the rates of overall and cancerspecific survival and improves the tolerability of treatment.

Key words: prostate cancer, palliative hormone therapy, steroidal antiandrogen, a non-steroidal antiandrogen, an analogue of LH-RH, estrogen.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. United States Cancer Statistics: 1999–2006 Incidence and Mortality Web-based Report. Atlanta (GA): Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, and National Cancer Institute, 2010.
2. Oliver SE, May MT, Gunnell D. International trends in prostate-cancer mortality in the 'PSA-ERA' // *Int J Cancer*. – 2001. – 92 (6). – P. 893–8.
3. Helgesen F, Holmberg L, Johansson JE et al. Trends in prostate cancer survival in Sweden, 1960 through 1988, evidence of increasing diagnosis of non-lethal tumours // *J Natl Cancer Inst*. – 1996. – 88 (17). – P. 1216–21.
4. Рак в Україні. Бюлетень національного канцер-реєстру України. – К., 2004–2014 pp.
5. Crawford E.D. Controversies regarding screening for prostate cancer // *E.D. Crawford, I.M. Thompson // BJU Int*. – 2007. – V. 100, Suppl. 2. – P. 5–7.
6. Huggins C. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate // *Cancer Res*. – 1941. – V. 1. – P. 293–297.
7. Moul JW. Twenty years of controversy surrounding combined androgen blockade for advanced prostate cancer // *Cancer* 2009. – 115 (15). – P. 3376–8.
8. Hedlund PO, Damber JE, Hagerman I, et al. Parenteral estrogen versus combined androgen deprivation in the treatment of metastatic prostatic cancer: part 2. Final evaluation of the Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG) Study No. 5 // *Scand J Urol Nephrol* 2008. – 42 (3). – P. 220–9.

Статья поступила в редакцию 09.03.2016