Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

МОЗ УКРАЇНИ

На правах рукопису

Юсюк Максим Юрійович

УДК 616.65-006.6 - 089. 856

КОМБІНОВАНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ В СТАДІЇ Т3 – Т4 З ВИКОРИСТАННЯМ МАЛИХ ДОЗ ЕСТРОГЕНІВ

14.01.06 -урологія Дисертація на здобуття вченого ступеня кандидата медичних наук

 Науковий керівник:

 Борис Юрій Богданович

 доктор медичних наук, професор

Львів-2007

**ЗМІСТ**

 Вступ…………………………………………………………………………… 6

1 . Сучасні уявлення про лікування раку передміхурової залози 18

 1 .1. Епідеміологія………………………………………………………. 18

 1.2. Патогенез та обґрунтування гормонотерапії……………….. 20

 1.3. Еволюція методів гормонального лікування…………………..23

 1.4. Характеристика різних груп препаратів……………………… 24

 1.5. Максимальна андрогенна блокада……………………………. 46

 1.6. Інші методи лікування…………………………………………… 47

 1.7. Дослідження імунного статусу хворих на рак передміхурової

 залози……………………………………………………………. 50

 1.8. Резюме……………………………………………………………… 52

2. Методи обстеження та лікування хворих………………………… 55

 2.1. Методи обстеження хворих…………………………………... 55

 2.2. Критерії оцінки результатів лікування………………………, 60

 2.3. Загальноклінічна характеристика хворих та особливості

методів лікування…………………………………………….. 61

 2.4. Симптоматика, методи та результати обстеження……… 62

 2.5. Статистична обробка даних…………………………………. 66

3. Результати комбінованої терапії з застосуванням кастрації і малих доз естрогенів………………………………………..,,,,,,,,,,,, 66 3.1. Програма досліджень………………………………………… 66

 3.2. Результати комбінованої терапії з застосуванням кастрації і

 малих доз естрогену після 3-місячного лікування…………. 67

 3.3. Результати комбінованої терапії з застосуванням кастрації і

 малих доз естрогену після 6-місячного лікування……….. 70

 3.4. Резюме…………………………………………………………. 72

 4. Результати максимальної андрогенної блокади стероїдним

 антиандрогеном андрокуром в поєднанні з орхіектомією.…. 74

* 1. Програма досліджень………………………………………… 74

4.2. Результати максимальної андрогенної блокади стероїдним

 антиандрогеном андрокуром в поєднанні з орхіектомією після

 3-місячного лікування………………………………………….. 74

 4.3. Результати максимальної андрогенної блокади стероїдним

 антиандрогеном андрокуром в поєднанні з орхіектомією після

 6-місячного лікування…………………………………………… 77

 4.4. Резюме…………………………………………………………. 79

5. Результати лікування естрогенами………………………………… 82

 5.1. Програма досліджень………………………………………….. 82

 5.2. Результати 3-місячного лікування естрогенами….............. 83

 5.3. Результати 6-місячного лікування естрогенами…………… 85

 5.4. Резюме……………………………………………………………. 88

6. Ефективність хірургічної кастрації в лікуванні РПЗ ……………… 89

 6.1. Програма досліджень ………………………………………… 89

 6.2. Ефективність хірургічної кастрації протягом 3-місяного

 спостереження ……………………………………………………. 90

 6.3. Ефективність хірургічної кастрації протягом 6-місячного

 спостереження …………………………………………………… 92

 6.4. Резюме ……………………………………………………………. 95

7. Порівняльна оцінка результатів лікування………………………… 96

 7.1. Резюме…………………………………………………………… 107

8. Віддалені результати лікування ……………………………………. 112

 8.1. Резюме …………………………………………………………… 114

9. Імунний статус хворих на рак передміхурової залози…………. 114

 9.1. Програма досліджень…………………………………………. 114

 9.2. Клітинний імунітет у хворих на рак передміхурової залози

 до операції – білатеральна орхіектомія………………… 116

 9.3. Клітинний імунітет у хворих на рак передміхурової залози в

 ранньому післяопераційному періоді після орхіектомії **……** 119  9.4. Резюме……………………………………………………………… 124

10. Цитокіновий статус у хворих на рак передміхурової залози……. 125

10.1. Програма досліджень…………………………………………. 125

10.2. Цитокіновий статус у хворих на рак передміхурової залози

 до операції - хірургічної кастрації………………………….. 127

10.3. Цитокіновий статус у хворих на рак передміхуровоїзалози

 в ранньому післяопераційному періоді після хірургічної кастрації………………………………………………………………………………. 129

10.4. Резюме…………………………………………………………… 131

11. Аналіз і узагальнення результатів осліджень……………………. 133

Висновки……………………………………………………………………………… 1 48

Список використаних джерел…………………………………………… 151

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

 ПЗ передміхурова залоза

 РПЗ рак передміхурової залози

PSA простато - специфічний антиген

УЗД ультразвукове дослідження

Т тестостерон

ЛГ лютеінізуючий гормон

ДГТ дигідротестостерон

ЛГ-РГ лютеінізуючого гормону рилізінг-гормон

ТЕЗГ тестостерон-естрадіол зв'язуючий глобулін

МАБ максимальна андроген на блокада

**Л А К** лімфокін - активовані кіллерні клітини

**Т І Л** тумор - інфільтруючі лейкоцити

**C D** поверхневі кластери на поверхні лімфоцитів

 для їх диференціації N K природні кіллерні клітини

а– Ф Н П а - фактор некрозу пухлин **I L** інтерлейкін

 **ВСТУП**

 Актуальність теми. Рак передміхурової залози (РПЗ) є найбільш поширеним захворюванням чоловіків похилого та старечого віку. В структурі онкологічної захворюванності в США РПЗ займає 3 місце після раку легенів і шлунка, а в Україні – на 4 місці після раку легенів, шлунка, шкіри. До теперішнього часу в більшості країн світу та в Україні РПЗ обіймає перше місце серед онкоурологічних захворювань. Прогнозується, що впродовж наступних 30 років, у зв’язку з постарінням населення, поширеність РПЗ збільшиться удвічі[1,2,3].

 В останні роки як в Україні, так і у світі відзначають зростання захворюваності на рак передміхурової залози чоловіків працездатного віку[4,5].

Рак передміхурової залози – друга по частоті причина смерті чоловіків внаслідок злоякісних новоутворень, поступаючись тільки раку легень. Серед чоловіків, померлих від раку, 10% помирає власне від раку передміхурової залози. В Україні понад 25% хворих вмирають вже протягом першого року після встановлення діагнозу [6,7,8,9].

 На протязі життя РПЗ діагностують у одного чоловіка з шести. Діагностика РПЗ ускладнена через особливості клінічного перебігу захворювання – безсимптомного у ранніх стадіях та без патогмонічної симптоматики – у задавнених випадках. Це в основному пов'язано з тим, що приблизно у 70% випадків РПЗ розвивається в периферичній зоні у віддалені від уретри і тому пухлина не викликає ні обструктивної, ні ірітативної симптоматики аж до досягнення великих розмірів. Радикальне лікування РПЗ можливе при локалізованих формах, які виявляються лише у 30% хворих [10,11,12,13]**.**

 РПЗ у значної частини хворих відрізняється латентним перебігом, а тому у 30-40% чоловіків у віці понад 50 – 70 років виявляється тільки при аутопсії і лише у 10% із них має клінічні прояви [38]. Латентний період пухлини може бути тривалим та іноді складає 20 і більше років.

В даний час арсенал діагностичних засобів і методик для виявлення РПЗ включає пальцеве ректальне дослідження, трансабдомінальне і трансректальне ультразвукове дослідження, комп'ютерну томографію, ядерно – магнітно - резонансну томографію, МРТ з використанням МРТ – контрастних речовин з над малими парамагнітними частками окису заліза, специфічних до лімфатичних вузлів; динамічну сцинтиграфію кісток скелету, імунологічні дослідження сироватки крові на наявність простатичного специфічного антигена, гістологічні дослідження біопсійного і операційного матеріалу [15,16,17,18].

У діагностиці злоякісних новоутворень величезним кроком вперед стало відкриття органоспецифічного маркера передміхурової залози(РАР). Завдяки даному маркеру було виявлено підвищений рівень простатичної кислої фосфатази у крові хворих на аденокарциному передміхурової залози [19] другим органоспецифічним антигеном виявленим у 1979р. Naga, M.C. Wahg [20] є простатичний специфічний антиген (PSA), який є одним із високочутливих тестів для ранньої діагностики РПЗ [21,22].

 Сьогодні спостерігається нова хвиля інтересу до цього антигену. Це пояснюється тим, що PSA є більш чутливим, ніж РАР біологічним маркером для ранньої діагностики РПЗ[24].

 При раку передміхурової залози усі, або більшість ракових клітин, є імунопозитивними при проведенні PSA. Однак експресуються цей пухлинний маркер, на відміну від експресії у доброякісно гіперплазованій тканині нерівномірно щодо рівня експресії та кількості клітин, які залучені до його виробітку. Тільки при низькодиференційованому раку передміхурової залози відмічається рівномірна інтенсивна експресія PSA, що суперечить висновкам інших дослідників про те, що при зниженні диференціювання ракових клітин рівень експресії PSA спадає. На думку Л.Б.Забарко(2000) [25]це можна пояснити різним внутрішньоклітинним розподіленням органоспецифічного антигену передміхурової залози у ракових клітинах. При доброякісній гіперплазії органоспецифічний антиген локалізується виключно в лізосомах, у той час як у ракових клітинах, внаслідок порушення проникненості мембран лізосом, відбувається його пасаж через плазматичні мембрани в екстрацелюлярний простір та в кровообіг[26].

 Імуногістохімічні дослідження експресії PSA клітинами простатичної інтраепітеліальної неоплазії показали, що рівень експресії цього антигену, у порівнянні з нормальним або доброякісно гіперплазованим, різнорідний як по інтенсивності, так і по кількості залучених до експресії клітин. Виявлення простатичного специфічного антигену найчастіше використовують при визначенні гістологічного типу тканини метастазів. Інтенсивна експресія PSA клітинами метастазів раку передміхурової залози говорить про високу пухлинну прогресію та являє собою негативну прогностичну ознаку. Це пов'язано з тим, що, PSA, як фермент, розщеплює протеїни, які зв'язують інсулін - подібний фактор росту та супресор клітинного росту фібронектин. Пригнічення супресора та звільнення активатора клітинного росту призводить до збільшення швидкості пухлинної прогресії. Визначення загальної та вільної фракції PSA і їх співвідношення у відсотку щільності PSA (відношення рівня загального PSA до об’єму передміхурової залози в нг/мл/см3) суттєво підвищують діагностичне значення цього маркера [27,28,29]**.**

 Дані літератури останніх років [18,30,31,32,33,34,]свідчать про те, що експресія різних поверхневих молекул на пухлинних клітинах та лімфоцитах має принципове значення для їх взаємодії, а кінцевий результат цієї взаємодії багато в чому визначає долю пухлини в організмі.

Важливу роль у виникненні і прогресуванні РПЗ, особливо його запущених формах, відіграють цитокіни - різні групи низькомолекулярних внутрішньоклітинних білків, які мають багатоцільовий вплив. Зв’язуючись із специфічними рецепторами на поверхні клітин-мишеней, вони беруть участь у багатьох процесах, у тому числі розвитку пухлин та імунітеті. Цитокіни і рецептори до них забезпечують баланс між епітеліальними і стромальними клітинами в здоровій залозі, визначаючи і контролюючи ріст і розмноження клітин. Серед широкого спектру цитокінів провідне місце займають інтерферони та фактор некрозу пухлин. Тому визначення цитокінів і рецепторів до них є перспективним для використання в діагностиці, прогнозуванні протікання раку передміхурової залози і при контролі лікування [36].

 Доведено, що рівень розвитку метастатичного потенціалу залежить від двох головних показників: метастатичного потенціалу пухлинних клітин та стану захисно – регуляторних систем організму. На кожному етапі метастатичного процесу пухлинні клітини постійно взаємодіють з нормальними клітинами та розчинними факторами мікрооточення, перш за все з цитокінами, і ця взаємодія значною мірою визначає долю потенційних метастазів[32,34].

 Сьогодні за даними літератури загальний принцип лікування базується на депривації андрогенної стимуляції пухлинних клітин передміхурової залози [36]. Досягти цього можна різними шляхами: за допомогою лікарських засобів, які здатні блокувати стимуляцію продукції гіпофізом андрогенів, або конкурувати за рецептори на злоякісних клітинах простати із тестостероном. До таких препаратів відносять аналоги рілізінг-гормону, естрогени, нестероїдні антиандрогени, стероїдні антиандрогени (препарати подвійної дії) та інші.

 Результати досліджень гормонального статусу хворих на РПЗ свідчать про значне збільшення вмісту вкрові андрогенів у порівнянні з естрогенами, підвищення концентрації гонадотропінів у сечі, зниження 17-кетостероїдів та порушення співвідношення естрогенних фракцій. Вважають, що виникнення ракового процесу у ПЗ залежить від наявності в організмі канцерогенних речовин, які утворилися в результаті порушення обміну статевих гормонів, котрі можуть спричинити малігнізацію епітелію органу, вражаючи генетичний апарат клітин [38].

 Клінічна картина РПЗ має дві основні особливості. Перша полягає в тому, що захворювання може довгий час тривати безсимптомно. Друга особливість полягає у надзвичайній різноманітності симптоматики та відсутності патогномонічних ознак, що значно утруднює вилучення чітко визначеної групи симптомів. Прихований перебіг хвороби, схильність до раннього метастазування – причина того, що частота виявлення РПЗ на стадії внутрішнього залозистого вогнища становить біля 10%, а у 85-95% радикальне хірургічне лікування є неможливим. У близько третини хворих виявляють під час звернення віддалені метастази, переважно у кістках [39,40]. Таким чином, у наш час неможливо встановити ранні симптоми захворювання, а можна лише вказувати на перші клінічні прояви РПЗ. На жаль, їх наявність частосвідчить вже про розповсюдження процесу. У зв'язку з безсимптомним клінічним перебігом РПЗ у початкових cтадіях, 70-80% хворих звертаються за медичною допомогою у ІІІ - ІV стадії захворювання, коли результати лікування та прогноз значно гірші.

 На сьогодняшній час при раку простати застосовують весь спектр методів лікування, розроблених для других типів злоякісних пухлин, послідовно переходячи від радикальних операцій до динамічного спостереження, гормональної терапії, хіміотерапії, кріотерапії, променевої терапії.

 Лікування раку простати повинно бути індивідуальним. Вибір оптимального методу лікування повинен ґрунтуватись на оцінці клінічної стадії і гістологічного типу пухлини, кількості балів по шкалі Gleason [41], рівня простатоспицифічного антигена (PSA) [42,43], а також стану паціента – віку, соціального статусу, наявності або відсутності супутніх захворювань.

 Понад 80% всіх хворих на РПЗ є гормонозалежними та позитивно реагують на лікування естрогенними препаратами або кастрацію. Суттєвим недоліком моноестрогенотерапії є необхідність призначення високих доз препаратів, що приводить до виникнення тяжких кардіо -васкулярних ускладнень (інфаркти, тромбози), а також токсичних уражень печінки, які нерідко спричиняють смерть хворих у перші роки лікування. Виконання орхіектомії обмежене через негативне ставлення більшості пацієнтів до цієї операції. У ряді випадків, якщо ракова пухлина неоднорідна, та містить клітини, котрі перебувають під впливом, як андрогенів, так і естрогенів, або клітини, що не реагують на гормональну терапію, естрогенотерапія виявляється неефективною.

 На сьогодні гормональна терапія (ГТ) базується на концепції максимальної андрогенної блокади (МАБ) [27]**.** Досягти цього можна різними шляхами: видаленням яечок(операція орхіектомія) або за допомогою аналогів ЛГ-РГ, які здатні привести до атрофії тканини яєчок та застосуванням відповідних препаратів з гормональним ефектом. До таких препаратів відносяться естрогени, не стероїдні (“чисті”) антиандрогени, стероїдні антиандрогени (препарати подвійної дії) та інші.

Прогноз при РПЗ багато в чому залежить від стадії захворювання, морфологічної будови та ступеня диференціювання пухлини, віку хворого, наявності супутніх захворювань, адекватно обраної тактики лікування. П'ятирічне виживання хворих на РПЗ у початкових стадіях захворювання із використанням раціональних методів лікування складає от 65 до 87%, а при розповсюдженому процесі - від ЗО до 45% [37]. Таким чином, результати лікування хворих на РПЗ залишаються незадовільними, а подальший пошук методів і схем лікування триває.

 Нові перспективні методи лікування повинні бути спрямовані з самого початку проти зачатків пухлини [36]. Пошуки ефективних препаратів, які, маючи антиандрогенну дію, справляли б мінімальні побічні ефекти, привели до створення нового класу сполучень – стероїдних та нестероїдних антиандрогенів. За даними експериментальних та клінічних досліджень, нестероїдні антиандрогени, що являють собою похідні заміщених карбоксанилідів здатні викликати виражену атрофію андрогензалежних органів - ПЗ, сім'яних міхурців, знижувати концентрацію андрогенів в крові, гальмувати дію андрогенів на рівні рецепторів простати [44, 32].

 Центральний ефект впливу стероїдних антиандрогенів виражається у зниженні звільнення ЛГ, наслідком чого є зменшення продукції Т. У тканині мішені ця речовина конкурує з Т за цитозольні рецептори до андрогенів і є конкурентами Т за 5-б-редуктазу [44].

 Нестероїдні антиандрогени є антагоністами чоловічих статевих гормонів. Ці речовини перешкоджають взаємодії андрогенів з клітинними рецепторами на ПЗ, зменшуючи утворення біологічно активного метаболиту Т-ДГТ в ПЗ, гальмують біосинтез нуклеїнових кислот та білку в органі, викликаючи його атрофію [37].

 Експериментальними дослідженнями [32] показано, що ефект від дії стероїдних антиандрогенів можна порівняти з хірургічною кастраціею. Дані препарати викликають таке ж зменшення проліферативної і секреторної активності в ПЗ, як і орхіектомія.

 Експериментальні дослідження, проведені в Інституті ендокринології та обміну речовин ім. акад. В.Н. Комісаренка АМН України, підтвердили високу антиандрогенну активність першого відчизнянного нестероїдного антиандрогену ніфтоліду та показали, що фармакологічний ефект ніфтоліду може посилюватись на фоні застосування мінімальних доз естрогенів [45].

 Сьогодні ще недостатньо вивчений в клінічному аспекті і потребує всебічного вивчення метод поєднання малих доз естрогенів з застосуванням оперативного лікування(орхіектомії) в лікуванні хворих на РПЗ у порівнянні з відомими традиційними лікарськими засобами. Недостатньо вивчений гормональний статус при лікуванні малими дозами естрогенів з застосуванням оперативного лікування(орхектомії) та в порівнянні з іншими схемами гормонотерапії.

 Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

 Тема дисертації пов’язана з виконанням кафедрою урології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького планової наукової роботи на тему «Оптимізація лікування хворих з пухлинами сечостатевої системи», шифр ІН. 40.02.0001.03, номер державної реєстрації 0103U002368.

 Мета роботи -Покращення результатів лікування хворих на прогресуючий рак передміхурової залози шляхом розробки та впровадження у клінічну практику патогенетично обгрунтованого методу поєднання хірургічної кастрації з використанням низькодозової естрогенної терапії, що базується на принципі максимальної андрогенної блокади.

 Для досягнення поставленої мети були поставлені наступні завдання:

- визначити клінічну ефективність використання низьких доз естрогенів в поєднанні з хірургічною кастрацією в лікуванні хворих на рак простати;

- дати оцінку гормональному статусу у хворих на рак простати при комбінованого лікування із застосуванням кастрації та низьких доз естрогенів, кастрації і андрокуру та синестролу в звичайних дозах;

- дослідити клітинну ланку імунітету шляхом визначення кількості імуноцитів з експресією рецепторів до IL-2, рецепторів HLA-Dr та рецепторів апоптозу у хворих на рак простати в стадії Т2-Т4 в передопераційному періоді та в післяопераційному періоді після орхіектомії в стадії Т3-Т4, як складової антипухлинної резистентності;

 - оцінити стан протипухлинних цитокінів - г-інтерферону, IL-2, б-ФНП та пропухлинного IL-10 в передопераційному періоді у хворих на рак простати в стадії Т3-Т4 та встановити їх зв’язок з клітинною ланкою імунітету та кількістю імуноцитів з експресією рецепторів до IL-2, рецепторів HLA-Dr та рецепторів апоптозу як складової антипухлинної резистентності організму;

- встановити вплив на стан протипухлинних цитокінів - г- інтерферону, IL-2, б-ФНП та пропухлинного IL-10 в післяопераційному періоді після орхіектомії з метою оцінки протипухлинної резистентності організму.

- встановити взаємозв’язок між віддаленими клінічними результатами лікування в трьох групах хворих та станом гормонального балансу.

 Для вирішення даних завдань використані власні матеріали на базі урологічного відділення Комунальної установи Сумської клінічної лікарні №1, діагностичні засоби лабораторії лікарні, кабінетів діагностики, та 1-го поліклінічного відділення Комунальної установи Сумської клінічної лікарні №1; урологічного відділу Львівської обласної клінічної лікарні, бази кафедри урології Львівського національного медичного університету імені Дагнила Галицького.

Наукова новизна одержаних результатів.

1. На підставі ультразвукового моніторингу патологічного процесу передміхурової залози, динаміки PSA і показників тестостерону(Т) та лютеінізуючого гормону(ЛГ) доведена клінічна ефективність лікування хворих на РПЗ, в стадії Т3 - Т4 з застосуванням хірургічної кастрації у поєднанні з малими дозами естрогенів, що забезпечує досягнення максимальної андрогенної блокади та уникнення тяжких кардіоваскулярних та гепатотоксичних ускладнень.

2. Отримані нові дані про вплив різних гормональних препаратів в поєднанні з хірургічною кастрацією на гормональний статус хворих на РПЗ.

3. Уперше з використанням панелі моноклональних антитіл до основних субпопуляцій лімфоцитів та імуноцитів з експресією рецепторів IL-2, рецепторів антигенпрезентуючих клітин HLA - Dr та імуноцитів з експресією рецепторів апоптозу встановлено дисбаланс Т-клітинних субпопуляцій лімфоцитів, який характеризується зростанням кількості Т-кіллерів/супресорів і відповідно зниженням співвідношення CD4+/CD8+; підвищенням рівня Т-хелперів та NK-клітин; зниженням кількості В-лімфоцитів, імуноцитів з експресією рецепторів IL-2 та клітин з експресією рецепторів HLA-Dr.

4. Одержано нові дані про протипухлинний потенціал організму в передопераційному періоді в хворих на рак ПЗ, який формується Т-кіллерами/супресорами, Т-хелперами та NK-клітинами. Зростання цих субпопуляцій лімфоцитів у передопераційному періоді посилює протипухлинний захист.

5. Одержано нові дані імунопатологічних змін клітинного імунітету в післяопераційному періоді в хворих на рак ПЗ які засвідчують наявність дисбалансу Т-клітинних субпопуляцій лімфоцитів із зменшенням протипухлинного захисту організму, що проявляється зниженням співвідношення CD4+/CD8+, кількості NK-клітин, імуноцитів з експресією рецепторів до IL-2.

6. Уперше встановлено, що у хворих на рак ПЗ до операції спостерігається зростання протипухлинного потенціалу за рахунок підвищення концентрації протипухлинного цитокіну *-* інтерферону та зменшення кількості пропухлинного цитокіну IL-10. Знижує протипухлинний потенціал у хворих до операції зменшення концентрації протипухлинного цитокіну IL - 2 та б - ФНП.

7. Одержані нові дані, з яких випливає, що після хірургічної кастрації в ранньому післяопераційному періоді у хворих на рак ПЗ протипухлинний захист ініціюється по клітинному типу антипухлинним цитокіном -інтерфероном із зниженням концентрації пропухлинного цитокіну IL-10; та протипухлинного цитокіну IL-2.

Практичне значення одержаних результатів. Вивчена клінічна ефективність повної андрогенної блокади малими дозами синестролу в поєднанні з орхіектомією. Розроблено та впроваджено в клінічну практику новий метод лікування хворих на РПЗ, заснований на поєднанні низьких доз естрогенів та хірургічної кастрації. Завдяки застосуванню низьких доз естрогенів вдалося практично уникнути негативного побічного впливу останніх на серцево - судинну систему та печінку. Вивчення гормонального статусу до і під чаc проведення гормонотерапії дозволило виділити його показники, які можуть бути використані як критерії оцінки ефективності лікування.

 Розроблено і впроваджено в практику охорони здоров’я методи імунологічного контролю за перебігом і ефективністю лікування хворих на рак ПЗ. Застосування імунологічного контролю дозволяє об’єктивно діагностувати імунодефіцитні стани, які виражені при неопластичних процесах ПЗ, та контролювати ефективність їх лікування.

 Одержані при виконанні дисертаційної роботи результати
впроваджені в практичну діяльність урологічного відділу Львівської обласної клінічної лікарні (ЛОКЛ) та кафедри урології ПО Львівського Національного медичного університету імені Данила Галицького.

 Особистий внесок здобувача. Ідея дисертаційній роботи та її методологічні основи запропоновані науковим керівником. Особистий внесок здобувача полягав у аналізі актуальності даної проблеми, аналізі та відборі наукової літератури з проблеми, що вивчається, виконанні патентного пошуку, виборі методів дослідження, проведенні клінічних, інструментальних досліджень, проведені оперативних втручань, обробці матеріалу та написанні дисертації. Автором особисто були проаналізовані безпосередні та віддалені результати застосування різних гормональних препаратів в поєднанні з орхіектомією у хворих на РПЗ, виконаний статистичний аналіз та узагальнення одержаних даних. Здобувач не використовував результатів та ідей співавторів публікацій у дисертаційній роботі.

 Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертації доповідалися на засіданні наукового товариства урологів м. Суми та області (2006), науково-практичній конференції “Актуальні питання урології“ ( Чернівці, 2006р.). Дисертаційна робота обговорена на засіданні кафедри урології ФПДО Львівського Національного медичного університету імені Данила Галицького(протокол від 17.12.2007 №14).

Публікації. Основні положення дисертації опубліковано у 7 науковихпрацях, із них – 5 статей опубліковано в наукових фахових виданнях, які входять до затвердженого ВАК України “Переліку наукових спеціалізованих видань”, 2 тези доповідей.

 **Висновки:**

1. Використання низьких доз естрогенів в поєднанні з хірургічною кастрацією в лікуванні хворих на рак простати є клінічно найбільш виправданим – після 6 місячного лікування цієї групи хворих прогресування процесу виявлено в 3,0%, в той час як в II основній групі(орхіектомія+андрокур) прогресування через 6 місяців лікування виявлено в 8,3% хворих, в III основній групі(синестрол в традиційних дозах) – 14,3%, в групі порівняння(орхіектомія в режимі монотерапії) – 10,5%. Частота кардіоваскулярних ускладнень в І основній групі(низькі дози естрогенів в поєднанні з хірургічною кастрацією) складала 15,1%, в ІІ основній групі(орхіектомія+андрокур) - 16,6%, в ІІІ основній групі(синестрол в традиційних дозах) - 65,7%, в групі порівняння(орхіектомія в режимі монотерапії) - 10,5%.

2. У хворих I основної групи(низькі дози естрогенів в поєднанні з хірургічною кастрацією) рівень ЛГ та Т в крові через 3 місяці від початку лікування знижувався в 1,3 і 6,5 рази, і через 6 місяців залишався зниженим на такомуж рівні в порівнянні з базальним; у хворих II основної групи(орхіектомія+андрокур) рівень Т через 3 і 6 місяців від початку лікування знижувався в 6,4 і 5,5 рази відповідно, рівень ЛГ знижувався в 1,4 рази через 3 місяці від початку лікування і залишався на тому ж рівні і через 6 місяців від початку лікування в порівнянні з базальним. В III основній групі(синестрол в традиційних дозах) рівень Т через 3 місяці знижувався в 2 рази і залишався зниженим в 1,7 раз через 6 місяців спостереження. Вміст ЛГ в крові через 3 місяці від початку лікування знижувався в 1,4 рази порівнянно з фоновим і залишався зменшеним в 1,1 рази від фонового через 6 місяців. В групі порівняння(орхіектомія в режимі монотерапії) рівень Т через 3 місяці знижувався в 4,8 рази і залишався зниженим в 4,3 рази через 6 місяців спостереження. Рівень ЛГ від початку лікування підвищувався, перевищуючи показники фонового значення через 3 і 6 місяців в 1,1 і 1,2 рази відповідно.

3. У хворих на РПЗ до операції спостерігається дисбаланс Т-клітинних субпопуляцій лімфоцитів, який проявляється зростанням кіллерів/супресорів та зниженням пропорції CD4+/CD8+. У хворих з пухлинами Т3 - Т4 більш виражені ознаки дисбалансу Т-клітинних субпопуляцій лімфоцитів: у них поряд із зниженням пропорції CD4+/CD8+ знижується вміст Т-хелперів та кіллерів-супресорів, встановлено зниження експресії рецепторів до інтерлейкіну-2, підвищена здатність імунокомпетентних клітин до апоптозу та зниження кількості імуноцитів з експресією рецепторів HLA-DR.

4. У хворих на РПЗ з пухлинами Т3-Т4  в ранньому післяопераційному періоді після орхектомії спостерігається дисбаланс Т-клітинних субпопуляцій лімфоцитів, який проявляються зниженням пропорції CD4+/CD8+, зростанням кількості кіллерів-супресорів CD8+, зниженням в 2 рази порівняно з контрольною групою відносної кількості NK-клітин, що сприяє дисемінації неоплазматично змінених клітин, виявлено зростання кількості імунокомпетентних клітин з експресією рецепторів HLA-Dr.

5. До операції орхіектомії у хворих з пухлинами простати спостерігається збільшення в 2 рази  - інтерферону, зниження IL-10 в 2 рази порівняно з контролем, зниження IL-2 та -ФНП. Після операції у цій групі хворих концентрація  - інтерферону незначно підвищується, але залишається більш ніж в 2 рази вищою контролю; IL-10 знижується більше ніж в 4 рази порівняно з доопераційним показником; концентрація IL-2 підвищується, але залишається в 3 рази нижчою від базового рівня, -ФНП зростає в 3 рази порівняно з контролем, недосягаючи фонових показників.

6. У хворих I основної групи(низькі дози естрогенів в поєднанні з хірургічною кастрацією) протягом 6 місяців спостеження в 3,0% з них виявлено прогресування основного процесу, а показники гормонального статусу найбільш оптимальні – концентрація в крові ЛГ та Т достовірно залишається зниженою в 1,3 і 6,5 рази протягом 6 місяців спостереження; у хворих II основної групи(орхіектомія+андрокур) в 8,3% випадках виявлено прогресування процесу, що відповідає гіршим показникам гормонального статусу в порівнянні з I групою – рівень Т знижується в 2 рази, рівень ЛГ знижується але не так різко як в I основній групі, але все ж залишається нижчим контролю ; в III основній групі(синестрол в традиційних дозах), де досягнуто найгірші результати – прогресування процесу в 14,7% - рівень Т через 6 місяців знижується в 1,7 рази, а рівень ЛГ через 6 місяців залишався зменшеним в 1,1 рази від початкових значень. В групі порівняння(орхіектомія в режимі монотерапії), де прогресування процесу спостерігалось в 10,5% - рівень Т через 6 місяців знижується в 4,3 рази, а рівень ЛГ через 6 місяців перевищував показники контролю в 1,2 рази.

7. Комбіноване лікування РПЗ з застосуванням кастрації у поєднанні з синестролом в малих дозах забезпечує досягнення стійкого клінічного ефекту у хворих на РПЗ з III – IV стадією та трирічне виживання в 88% та 63% пацієнтів відповідно. Після застосування андрокуру в поєднанні з кастрацією швидше досягали позитивного ефекту, проте терапія справляла меньш постійну та тривалу дію, трирічне виживання з III – IV стадією становило 84,6% та 60% відповідно. Призначення синестролу в великих дозах приводило до швидкого позитивного ефекту, однак показники оцінки стану хворих виявилися невисокими через виникнення значної кількості тяжких ускладнень з боку серцево-судинної системи, трирічне виживання з III – IV стадією становило 86,4% та 53,8% відповідно. При використанні білатеральної орхіектомії спостерігали лише короткочасний позитивний ефект у хворих з наявністю віддалених метастазів, трирічне виживання з III – IV стадією становило 79,2% та 50% відповідно.

 **ЛІТЕРАТУРА**

 1. Григоренко В. М. Епідеміологічні аспекти та організація скринінгу раку передміхурової залози в Україні / В. М. Григоренко, І.О.Кліменко, В.С.Сакало // Урологія. – 2005. - №2. – С. 59-61.

2. Чиссов В.И. Злокачественные новообразования в России в 2000 году (заболеваемость и смертность) / В.И.Чиссов, В.В.Старинский . – М., 2002. - С. 12-23.

3.Сергеева Н.С. Рак предстательной железы и простатспецифический антиген. / Н.С.Сергеева, М.П.Мишунина, Н.Е.Кушлинский //Рос.онкол.журнал. - 2000. - №1. - С. 44-48.

4. Горєв Б.С. Епідеміологічні аспекти раку передміхурової залози / Б.С.Горєв, С.В.Жеро, В.Г.Ширінкін // Урологія. - 2002. - № 3. - С. 83 - 85.

5. Jemal A. Cancer statistiks, 2003. / А.Jemal, Т.Myrray, А.Samuels // Cancer J. Clin. - 2003. - V.53, № 5. - Р. 48-51.

6. Павлова Н.О. Основні показники урологічної та нефрологічної допомоги в Україні за 1994 рік / Л.П.Павлова, Н.О.Сайдакова, Л.М.Старцева, М.С.Пількевич. - К., 1995. - С. 90 -107. 7. Корнієнко Н.А. Тенденція смертності від злоякісних пухлин перед мі-хурової залози населення України / Н.А.Корнієнко // Праці 7 Плену-му наукового товариства урологів України. - К.,1993. - С.113 -114. 8. Сагtег Н.В. Тhе prostate: an increasing medical problem / Н.В.Сагtег, D. I.Соffеу // Prostate. - 1990. - Vol. 1.- P. 39 - 48.

9. Чураянц В.В. Роль магнитно-резонансной томографии в диагностике рака предстательной железы / В.В.Чураянц, О.В.Божко, О.В.Олькина, И.Ю.Сачкова // Мед. Визуализация. - 2000. - №4. С. 34 - 41.

10. Зезеров Е.Г. Патогенетическое, диагностическое и ерапевтичес-кое значение факторов роста цитокинов, индукторов и ингибиторов апоптоза при раке предстательной жел езы: секционный доклад / Е.Г.Зезеров // Клин. лаб. диагностика. - 1999. - № 9. - С. 1 - 11.

11. Зезеров Е.Г. Простатический специфический мембранный антиген как новый высокоспецифический маркер рака предстательной железы / Е.Г.Зезеров // Клин. лаб.диагностика. - 1999. - № 9. - C. I9 - 20.

12. Матвеев Б. П. Рак предстательной железы. / Б.П.Матвеев . - М., 2004. – 47 с.

13. Бухаркін Б В. Роль диферелина в гормональной терапии диссеменированного рака предстательной железы / Б.В.Бухаркін // РМЖ. - 2004. - №12. – Р. 657.

14. Сакало В.С. Диферелін у лікуванні розповсюдженого раку передміхурової залози / В.С.Сакало, В.М.Григоренко,І.О.Кліменко, А.В.Сакало // Урологія. - 2005. - № 2. - С. 55 - 58.

15. Серегин С.П. Значение определения показателей антиокисли-тельной активности в диагностике хронического простатита / С.П.Серегин // Клин. лаб. диагностика. - 1997. - №.7. - С.52-53.

16. Гажонова В.Е, Зубарев А В. Комплексная ультразвуковая диагностика рака предстательной железы / В.Е.Гажонов, А.В.Зубарев // Эхография. - 2000.- №2. – С. 223-32.

17. Свиридов Н.К. Железосодержащие магнитно-резонансные контрастные средства и перспективы их применения в лучевой диагностике / Н.К.Свиридов,Н.Л.Шимановский // Мед визуализация. – 2002. - №3. - С. 125 - 127.

18. Хаитов Р.М. Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии / Р.М. Хаитов, Б.В.Пинешн // Иммунология. - 2003. - № 4. - С.4 - 6.

19. Лоран О.Б. Возможности использования показателей фракцій РSA для ранней диагностики рака предстательной железы у здоровых мужчин старше 50 лет / О.Б.Лоран, Л.В.Крохотина, Д.Ю Пушкар // Урология. - 1999. - № 1. - С.19 - 21.

20. Мазо Е.Б. Простатический специфический антиген в скрининге и мониторинге больных ДГПЖ / Е.Б.Мазо, М.Э.Григорьев, А.Б.Степенский, Д.В.Лебедев // Рус. Мед. Журн. – 2001. - № 9. - С. 533 - 536.

21. Кашкин К.П. Цитокины иммунной системи: основные свойства и иммунобиологическая активность (лекция) / К.П.Кашкин //Клин.лаб.диагностика. - 1998. - № 11. - С. 21 - 32. 22. Лоран О.Б. Простат - специфический антиген и морфологическая характеристика рака предстательной железы /О.Б.Лоран, Д.Ю.Пушкар, Г.А. Франк . - М: Медпресс, 1999. - 144с.

23. Karazanashvili G. Prostate specific antigen fund human glandular kallikrein 2 in earli detection jf hrostate cancer / G.Karazanashvili, P.A.Abrahamson // J. Urol. – 2003. -V. 169 . - №2. - Р. 445-457.

24. Щербіна О.В. Простатичний специфічний антиген та ультразвукове дослідження в діагностиці раку передміхурової залози / О.В.Щербіна, В.І.Ящик, Л.Ю.Гладка, О.М.Шевченко // Променева діагностика, променева терапія : збірка наук. робіт Асоціації радіологів України . – К. , 2002. – Вип. 13 . - С. 219 - 224.

25. Забарко Л.Б. Деякі імуногістохімічні особливості доброякісної гіперплазії, простатичної інтраепітеліальної неоплазії та раку передміхурової залози / Л.Б.Забарко // Урологія. - 2001. - Т.5, №2. - С. 7 - 11.

26. Клименко І.О. Простатичний специфічний антиген і рак передміхурової залози / І.О.Клименко, В.С.Сакало, В.М.Григоренко // Онкологія. – 2003. - Т. 5, № 2. - С. 21 - 45.

27. Возіанов О.Ф. Онкоурологія сьогодні: досягнення, проблеми, перспективи / О.Ф.Возіанов, А.М. Романенко, І.О.Кліменко // Онкологія. - 2006. - Т.2, №2. - С.156 - 159.

28. Автандилов Г.Г. Дифференциально -диагностическое значение изменений плоидности ядер зпителиальных клеток предстательной железы в процессе канцерогенеза /Г.Г Автандилов, Л.В.Гундорова, К.Б.Саниев // Урологія. - 2002. - №3 . - С. 8 -11.

 29. Резник Г.Л. Успехи теоретической и клинической медицины / Г.Л.Резник . - М., 1999. - Вып. 3. - С. 99 – 100.

30. Дудниченко А.С. Современные направления гормонотерапии рака предстательной железы / А.С.Дудниченко // Онкология . - 2001. - №2. - С.110 - 112.

31. Лісовий В.М. Сучасні схеми гормонотерапії гормонорезистентного раку передміхурової залози / В.М.Лісовий, Г.Г.Халеба // Урологія. - 2002. - № 3. - С. 98 - 105.

32. Прокопович С.К. Дендритные клетки и перспективы их использования в иммуннотерапии злокачественных новообразований / С.К.Прокопович, В.Б.Винницкий // Онкологія. - 2001. - №2. - С.126 - 31.

33. Кудрявець Ю.Й. Інтерферон - альфа посилює розвиток апоптозу, індукованого різними чинниками в пухлинних клітинах in vitro / Ю.Й.Кудрявець // Experimental Oncology. - 2001. - V.23. - P. 267 - 273.

34. Пальцев М.А. Цитокины и их роль в межклеточных вза-имодействиях / М.А.Пальцев //Архив патологии . - 1996. - № 6. - C. 3 - 7.

35. Переяслав А.А. Застосування антицитокінів у лікуванні гострого панкреатиту / А.А.Переяслав, С.М.Чуклін, Я.Б.Дерик // Клінічна хірургія. - 1999. - №11. - С. 6 - 8.

36. Муравьев В.Б. Иммунотерапия рака предстательной железы / В.Б.Муравьев ,И.Е. Альтвайн // Урология и нефрология. - 1997. - № 4. - С. 46 - 48.

37. Справочник по онкологии /Под ред. акад. Н.Н. Трапезникова и проф. Й.В. Трубной. - М.:КАППА, 1996. - 538 c. 38. Hendrikx A.TRUS and Biopsy; practical aspects/ А.Hendrikx, L.Sataric, P.Hammerer // Eur. Urol. - 2002.- V. 41, № 6.- C. 1 - 10. 39. Матвеев В. Б. Диагностика и лечение рака простаты / .Б.Матвеев // Вместе против рака. – 2004. - №1. - С. 3 - 9. 40. Портной А.С. Хирургическое лечение аденомы и рака предстательной железы / А.С.Портной . - Москва: Медицина, 1989. – С. 209 - 230. 41. Vaidya A. Salvage radical prostatectomy for radiorecurrent prostate cancer: morbidity revisited / А.Vaidya , М.S.Soloway //J Urol. - 2000. –V.164. – P. 380 - 389. 42. Hahn J.M. Patient Information PSA (prostate-specific antigen) Screening for Prostate Cancer / J.M. Hahn,P.J. Roberts //J. Family Pract. - 1993. - V. 37,№5.- P. 435 - 436. 43. Возианов А.Ф.Принципы медикаментозной терапии рака предстательной железы: пособие для врачей / А.Ф.Возианов, А.Г.Рєзников, И.А.Клименко. – К., 2003. – С. 67 - 78. 44. Алексеев К.В. Разработка лекарственных форм с локализованным антиандрогенным действием / К.В.Алексеев , В.Н.Ли .- М: Медицина, 1986. - 87с. 45. Синицын П.В. Потенцирование диэтилстильбэстролом антиандро-генных эффектов нифтолида в предстательной железе / .В.Синицын, С.В.Варга, А.П.Резников //Фармакология и токсикология. - 1988. - № 4. - С.75 - 77. 46. Cancer incidence in five continents. - Lyon, 1992. - Vol. 6. – 1033 р. 47. Матвеев Б.П. Рак предстательной железы / Б.П.Матвеев . – М., 2004. - 47 с. 48. Вітрук В.Й. Комплексна характеристика тенденції розповсюд-ження раку педміхурової залози з обгрунтуванням заходів ранньої діагнос-тики та індивідуальної лікувальної тактики хворих: автореферат дис. на здобуття наук. ступеня докт. мед. наук / В.Й.Вітрук . - К.,1994. - 20с. 49. Павлова Л.П. Основні показники урологічної та нефрологічної допомоги в Україні за 1995 р./ Л.П.Павлова , Н.О.Сайдакова, Л.М.Старцева . - К.,1996. - С. 95 - 110. 50. Возіанов О.Ф. Аналіз діяльності урологічної служби України / О.Ф.Возіанов , С.П.Пасечніков , Н.О.Сайдакова // Урологія. - 2004. - Т.8, №1. - С. 5 - 7. 51. Федоренко З.П. Рак в Україні, 2002 - 2003. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / З.П.Федоренко , Л.О.Гулак , Є.Л.Горох та ін. // Бюлетень національного канцер - реєстру України. - К., 2004. - С. 47 - 48. 52. Aus G. EAU Guidelines on Prostate Cancer / G.Aus, C.C.Abbou, D.Pacik et all // Eur. Urol. – 2001. - V. 40. - P. 97 - 101. 53. Григоренко В.М. Епідеміологія, скринінг та тактика ведення хворих на рак передміхурової залози / В.М.Григоренко, І.О.Кліменко, В.С.Сакало та ін. // Тези доповідей Громадського онкофоруму “Онко-логія – ХХI“. – К., 2003. – С. 27. 54. Федоренко З.П. Рак в Україні, 2002 -2003. Захворюваність, смерт-ність, показники діяльності онкологічної служби / З.П.Федоренко, Л.О.Гулак, Є.Л.Горох та ін. // Бюлетень національного канцер -реєстру України. – М., 2002. – С. 12 – 23. 55. Статистика России и некоторых других странах СНГ в 1994г. // В.Двойрин , Е.М. Аксель , А.Н. Трапезников , Н.Н.Трапезников - М. : РАМН, 1995. - С. 4 - 8. 56. Уманський О.Л. Оптимізація системи діагностики та диспансер-ного спостереження хворих на рак передміхурової залози: авторе-ферат дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец.14.01.06 «Урологія» / О.Л.Уманський. - К., 1997. - 25с. 57. Розен В.Б. Основы зндокринологии / В.Б.Розен. – М.: Изд. Московського ун-та, 1994. - 384с. 58.Фергюссон Дж. Д. Основы зндокринной терапии рака предста-тельной железы / Дж.Д.Фергюссон // Эндокринная терапия злока-чественных опухолей. – М.: Медицина, 1976. - С.266 - 272. 59. Резников А.Г. Антиандрогены / А.Г.Резников , С.В.Варга. - М.: Медицина, 1988. - 208с. 60. Huggins C Studies on prostatic cancer. I. The effect of cas-tration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of prostate / С.Huggins, С.Hodges //Cancer Res. - 1941. - Vol. 1. - P. 293 - 297. 61. White J.W. The surgery of the hypertrophied prostate / J. W.White // Ann. Surg. - 1893. - Vol. 17. - P. 70 - 75. 62. Muggins C. Quantitative studies of rostaticsecretion. The effect of castration and of estrogen injection on the normal and on the yperpiastic prostate glands of dogs/ C.Muggins, P.G.Clark //J. Exp. Med. - 1940. - Vol. 72. - P. 747. 63. Muggins C. Studies on prostatic cancer. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on the normal and on the hyperplastic prostate gland of dogs / C.Muggins. C.Рodges //Cancer Res. - 1941. - Vol. 1. - P. 290 - 293. 64. Huggins C. Studies on prostatic cancer, еffects of castration on advanced carcinoma of prostate gland / C.Huggins, R. E.Stevens, C.Hodges // Arch.Surg. - 1941. - Vol. 43. - P. 209 - 212. 65. Studies on prostatic cancer. III. The feffects of deoxycortico-sterone and of estrogen on clinical pations with etastatic carcinoma of the prostate / . C.W.Muggins,W. Scott, C.Hodges // J. Urol. - 1941. - Vol. 46. - P. 997 - 1000. 66. Muggins C.The physiology of the prostate gland / C.Muggins // Phy-siol. Rev. - 1941. - Vol. 5. - P. 117 - 119. 67. Histological effects of endocrine herapy for prostatic cancer in relation, to clinical course / I.Shigeo, T.Shinichi, A.Keichiro et al. // Jap. J. Clin. Oncol. 2000. - Vol. 19. - P. 258 - 264. 68. Debruyne F.M.J. Advances and trends in hormonal therapy for advanced prostate cancer / F. M.J.Debruyne, G.A.Dyjkman // Eur. Urol - 1995. - Vol. 28. - P. 177 - 188. 69. Cox R. L. Estrogens in the treatment of prostate cancer / R.L.Cox, E.D.Crawford // J. Urol. - 1991. - Vol.154. - P. 1991 - 1998. 70. Свиридова Т.В. Современный подход и перспективы в лечении рака предстательной железы / Т.В.Свиридова, В.Н.Дунчик , Л.Б Цодикова // Диагностика и лечение онкоурологических заболеваний. – М., 1990. – С.107 - 112. 71. 0elshlagei H. New results on the pharmacokineticts of fosfestrol / Н.0elshlagei , D.Rothley, U.Dunzandorfer // Urol. Int. - 1998. - Vol. 1. - P. 15 - 21. 72. Brandes L. Pharmacokinetics of fosfestrol / L.I.Brandes, M.W.Hermonat // Cancer Res. - 2001 - № 43. - P. 2831 - 2834. 73. Ackerman R. Therapy of urological cancer /R.Ackerman, I.E.Altwein, G.Bartsch et al. - Basel: Karger, 1991. - 178 p. 74. Altwein J.E. Palliative treatment of cancer of the prostate / J.E Altwein //Therapy of urological cancer. - Basel: Karger, 1991. - P. 70 - 86. 75. Robinson M.R.G. A further analysis of European Organisation for research and treatment of cancer protocol 30805: orchiectomy versus orchiectomy plus cyproterone acetate versus low-dose diethylstilbestrol / M.R.G. Robinson // Cancer. - 1993. - Vol. 72. - P. 3855 - 3857. 76. Robinson M.R.G. European Organisation for research and treatment of cancer protocol 30805: a phase 111 trial comparing orchiectomy versus orchiectomy plus cyproterone acetate and low-dose stilbestrol in managment of metastatic carcinoma of the prostate/ M.R.G. Robinson //Management of advanced cancer of prostate and bladder. - New York: LJs,s,.1988. - P. 101 - 110. 77. Bruchovsky N. Luteinizing hormone - releasing hormone agonist in prostate cancer: elimination of flare reaction by pretreatment with cyproterone acetate and low-dose diethyistilbestrol / N.Bruchovsky, S.L.Goldenberg, A.Akakura, P.S.Rennie // Cancer. - 1993. - Vol. 72. - P. 1685 - 1691. 78. Miller J.I. Treatment of castration-induced menopausal symptoms with low-dose diethystilbestrol in men with prostate cancer / J.I.Miller, F.R. Ahmann // Urology. - 1992. - Vol. 40. - P. 499 - 502. 79. Neumann F. Hormonal treatment of advanced prostate cancer / F.Neumann - Berlin: Diesbach, 1989. - 34 p. 80. Даренков А.Ф. Гормональная терапия рака простаты /А.Ф.Даренков, Н.А.Лопаткин // Тезисы докладов I Российской научной конференции «Человек и лекарство». - M., 1992. - C. 502. 81. Fossa S.D. Assessment of quality of life patients with prostate cancer / S.D.Fossa , N.Aass, S.Opjordsmoen //Semiri. oncol. - 1994. - Vol. 21. - P. 657 - 661. 82. Kaisary A.V. Comparison of LH-RH analogue (Zoladex) with orchiectomy in patients with metastatic prostate carcinoma / A.V.Kaisary, C.J.Tyrrei, W.B.Peeling, K.Griffits // Brit. J. Urol. - 1991. - Vol. 67. - P. 502 - 508. 83. Kofman L.H. Treatment of prostate cancer / L.H.Kofman // Clin. Pharm. - 1989. - Vol. 8. - P. 412 - 424. 84. Glenn J.F. Subepididymal orchiectomy: an acceptable alternative / J.F. Glenn // J. Uroi. - 1990. - Vol. 144. - P. 942 - 944. 85. Varenhorst E. Orchiectomy, GnH-analogue and antiandrogens in advanced carcinoma of the prostate / E.Varenhorst // Laekemeded Sverket. - 1993. - Vol. 3. - P. 89 - 102. 86. Labrie F. Endocrine therapy for prostate cancer / F.Labrie // Endocri-nol'. Metab. Clin. Amer. - 1991. - Vol. 20. - P. 845 - 872. 87. Altwein J.E. Probleme und Prinzipien der Mormon Therapie des frortgeschritten Prostata Kazirnoms / J.E.Altwein, P.Paul // Klin. Ochen-schr. - 1990. - Bd. 68. - S. 347 - 358. 88. Дунаевский Я.Л. Показания к кастрации при раке предстательной железы / Я.Л.Дунаевский , В.М.Арье, И.В.Мышко // Диагностика и лечение онкоурологичес-ких заболеваний. - M., 1990. - C.134 - 138. 89. Muggins C.,Russel P.S. Quantetative effects of hypophysectomy on testis and prostate of dogs / C.Muggins, P.S.Russel //Endocrinology. 1946. - Vol. 1. - P.39 - 41. 90. Neumann F. Pharmacology and clinical uses of cyproterone acetate / F.Neumann // Pharmacology and Clinical Uses of Inhibitors of Hormone Secretion and Action. - London: Balliere Tindall, 1989. - P. 132 -159. 91. Barradel L.B., Fauids D. Cyproterone: a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in prostate cancer / L.B.Barradel, D.Fauids //Drugs Agins. - 1994. - Vol. 5. - P.59 - 80. 92. Sciarra F. Antiandrogens: clinical application / F.Sciarra, .Toacano, F. Di Silvero //J. Steroid. Biochem. - 1990. - Vol. 37. - P. 349 - 362. 93. Wein A.J. Experience in treatment of prostatic carc-noma with cyp-roterone acetate / A.J Wein, J.J Murphy //J. Urol. - 1973. - Vol. 109. - P. 68 - 70. 94. Bracci U. Role of cyproterone acetate in urology/ U. Bracci, F. Di Silxero // Androgens and antiandroaens.- New York: Rowen Press, 1977. - P. 333 - 339. 95. Bracci U. Antiandrogens in the treatment of prostatic cancer / U. Bracci // Eur. Urol. - 1979. - Vol. 5. - P. 303 - 306. 96. Moise N. Clinical application of antiandrogens / N.Moise // J. Steroid. Biochem. - 1988. - Vol. 31. - P. 719 - 729. 97. Dracos P.E. Hepatitis due to cyproterone acetate / P.E.Dracos, E.Ges, R.Catane // Eur. J. Cancer. - 1992. - Vol. 28 A. - P. 1932 - 1933. 98. Three cases of hepatocellular jcarcinoma among cyproterone acetate users / S.Watanabe, S.Yamasaki , A.Tanae, I.Hibi // Lancet. - 1994. - N 334. - P. 1567 - 1568. 99. Rabe T. Liver tumors in woman on oral contraceptives / T.Rabe, K.Feldman, K.Greenvaid // Lancet. - 1994. - N 334. - P. 1568 - 1569. 100. Tremblay D. The kinetics of antiandrogens in humans / D.Tremblay, A.Dupront, B.H.Meye // Prostate Cancer. Part A: Research, Endocrine Treatment and Hystopathoiogy // Prog. Clin. Bioi. Res. - 1987. - Vol. 243A. - P. 341 - 350. 101. Becker H. Clinical experience with androcur in the ilreatment of prostatic cancer / H. Becker, H.Klosterhalfen // New Developments in Biosciences (Berlin). - 1988. - Vol. 4. - P. 97 - 104. 102. Di Siivero F., Sciarra F. Results of long-term treatment with cyproterone Igacetate (CPA) in advanced prostate cancer patients / F. Di Siivero, F. Sciarra // New Developments in Biоsciences (Berlin). -1988. - Vol. 4. - P. 115 -120. 103. Smith P.M. Hormone therapy - an overview / P.M.Smith //Cancer Surv. - 1995. - Vol. 23. - P.171 - 181. 104. Hedlung P. Cardiovascular complications to jireatnient of prostatic cancer with estramustine phosphate (Estracyt) or conventional estrogen. A follow-up of 212 randomized patients / P. Hedlung, H.Gustafson , S.Sjogren // Scand. J. Urol. Nephroi. - 1980. - Vol. 55. - P.103 -105. 105. Neuman F. Hormona treatment of advanced prostate cancer / F. Neuman , A.Radimaier ,R.Bormacher. - Berlin: Diesbach, 1989. - 34 p. 106. Akaza H. A randomised phase ii! trial of flutamide vs chlormadinon acetate in previusly untreated advanced prostate cancer. The Japan Flutamide Study group / H.Akaza , M.Uzami , I. Kotake // Jpn. J. Ciin. Oncol. - 1993. - Vol.23. - P.178 - 185. 107. Keiley W.R. Steroid hormone withdrawal syndromes / W.R. Keiley, S.Slovin, H.i. Scher // Urol. Ciin. No. Amer. - 1997. - Vol. 24. - P. 421- 431. 108. Nery R. Pharmacology and clinical uses of inhibitors of hormone secretion and fction / R.Nery, N.Kassem . - London: Baiiliere Tindal, 1987. - P. 160 - 169. 109. Darcielio G. Fiutamide in the treatment of advanced prostate cancer / G.Darcielio, V.Serreta, M.Pavone-Macaluso //J. Drug. Dev.- 1987. - Vol. 1 - P. 17 - 22. 110. Prout G.R. Long-term experience with flutamide in patients with prostatic carcinoma / G.R.Prout, M.A.Keating, P.P.Griffin, S.F.Schiff // Urology. - 1989. - Vol. 34. - P. 37 - 45. 111. Chang A. A double-blind randomized study of primary treatment for staged D2 prostate cancer, diethylstilbe-strol vs flutamide (abstract) / A.Chang, B.Yeap, R.Blum // Proc. ASCO. - 1992. - Vol. 11. - P. 202. 112. Yng A. A double-Wind randomized study of primary treatment for staged D2 prostate carcinoma: flutamide vs diethyistilbestrol / A.Yng , B.Yeap , R.Blum // J. Ciin. Oncoi. - 1996. - Vol. 14. - P. 2251 - 2257. 113. Lurid F. Fflutamide vs stilbestrol in the managment of advanced prostatic cancer a controlled prospective study/ F.Lurid, F.Rusmussen // Brit. J. Urol. - 1988. - Vol. 61. - P. 140 - 142. 114. Di Siivero F. Fflutamide treatment of stage D prostatic cancer patients / F.Di Siivero, F.Sciarra, R.Tenaglia , G.D'Eramo // New trends in diagnosis and treatment of prostatic cancer. - Roma: Acta medica, 1987. – P. 167 - 71. 115. Mc Leod D. G. Defining the role fcantiandrogens in the treatment'of prostate cancer / D. G. Mc Leod , G.J.C.M.Kolvenbag, J.E. Oesteriing et al. // Urology. - 1995. - Vol. 47. - P. 85 - 96. 116. Boccon-Gibod L. Fflutamide versus orchiectomy in patients with metastatic prostate carcinoma / L.Boccon-Gibod , G.Fournier , P.Bottet , C.Mallo //J. Urol. - 1992. - Vol. 147. - P. 417- 421. 117. Boccon-Gibod L. Nonsteroidal antiandrogen monoterapy of metastatic cancer of the prostate / L.Boccon-Gibod //Eur. Urol. - 1993. - Vol. 2. - P. 77 - 80. 118. Kaisary A.V. Current clinical studies with a new nonsteroidal anti-androgen "Casodex"/ A.V. Kaisary //Prostate. - 1994. - Vol. 5.- P. 27 - 33. 119. Pavone-Macaluso M. Antiandrogens alone or in combination for treatment of prostate cancer: the European experience / M.Pavone-Macaluso, C.Pavone, V.Serreta, G.Darciello // Urology. - 1989. - Vol. 34. - P. 27 - 36. 120. Baies G.T. A controlled trial of bicalutamide vs castration in *I* oatients with prostate cancer / G.T. Baies, G.W.Chodak // Urology. - 1996. - Vol. 48. - P. 45 - 52. 121. Crowford E.D. Comparison of bilateral orchiectomy with or without flutamide for the treatment of patients with stage D2 adenocarcinoma of the prostate: results of NCl intergroup study 0105 (SWOG and ECOG) / E.D. Crowford //J. Urol. - 1997. - Vol. 157. - P. 79 - 82. 122. High-dose bicalutamide I monoterapy for the treatment of prostate cancer / G.R.P.Biackledge, G. L. Andriol, L.Denis et al. // Urology. - 1995. - Vol. 47. - P. 38-41. 123. Bales G.T. A controlled trial of bicalutamide versus I castra-tion in patients with advanced prostate cancer / G.T Bales, G.W. Chodak // Urology. - 1995. - Vol. 47. - P. 38 - 43. 124. Bicalutamide in the treatment of advanced prostatic carcinoma / M.S.Solovay, P.P. Schelhammer, J.A.Smith et al. //Urology. - 1995. - Vol. 47. - P. 33. 125. World-wide activity and safety of bicalutamide / G.J.C.M.Kolvenbag, G.R.P.Blackledge, J.P.Richie et al.// Urology. - 1995. - Vol. 47. - P. 70 - 84. 126. Migliary R. Effect of casodex on sleep-related erections in patients wjth advanced prostate cancer / R.Migliary.; G.Muscas, E.Usai // J. Urol. - 1992. - Vol. 148. - P. 338 - 341. 127. Furr B.J.A. The preclinicai development of bicaiutomide: pharmacodynamics and mechanism of action / B.J.A. Furr, H.Tucker // Urology. - 1995. - Vol. 47. - P. 13 - 25. 128.Pharmacodynamics and pharmacokinetics of bicalutamide: defining an active dosing regimen / L.Denis, C.Mahler, S.B. Malkowioz et al. // Urology. - 1995. - Vol. 47. - P. 26 - 32. 129.Single-agent therapy with bicalutamide: comparison with medical or surgical castration in the treatment of advanced prostatic carcinoma / G.Chodak, R.Sharifl, B.Kasimis et al. // Urology. - 1995. - Vol. 46. - P. 849 - 855. 130. Namer M. A randomized double-blind study evaluating anandron associated with orchiectomy in stage D prostate cancer / M.Namer, J.Toubol, A.Caty // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. - 1990. - Vol. 37. - P. 909 - 915. 131. Orchiectomy and nilutamide or placebo as treatment of metastatic prostatic cancer in a multinational double-blind randomized trial / K.A.Janknegt, C.C. Abbou, R.Bartoletti et al. //J. Urol. - 1993. - Vol. 149. - P. 77 - 83. 132. Efficacy of the combination, of nilutamide plus orchiectomy in patients with metastatic prostatic cancer A meta-analysis of seven randomised double-blind trials (1,056 patients) / C.Bertagna, A.De Gery, H.Hucher et al*.* // Brit. J. Urol. – 1994. - Vol. 73. - P. 396 - 402. 133. Rosenberg A.G. Hormonal therapy for prostate cancer/ A.G. Rosenberg, A.V. Eschenbach//Semin. Surg. - 1990. - Vol.6. - P.71-76. 134. Fatal and nonfatal hepatotoxicity associated with flutamide / O.K.Wyscwsky, J.P.Freiman, J.B.Tourtelot, M.L. Morton //Ann. Intern. Med. - 1993. - Vol. 118. – P. 860 - 864. 135.Wysowsky O.K. Flutamide hepatotoxicity/ O.K.Wysowsky, L.Fourcroy // J. Urol. - 1996. - Vol. 155. - P. 209 - 212. 136. Bicalutamide in the treatment of advanced prostatic carcino-ma: a phase II multicenter trial / M.S.Soloway, P.P.Schelhammer, J.A.Smith et al.// Urology. - 1996. - Vol. 48. - P. 33 - 37. 137. Dawson L.A. Fulminant hepatic failure associated with bicalutamide / L.A.Dawson, E.Chow, G.Morton // Urology. - 1997. - Vol. 49. - P. 283 - 284. 138. Schelhammer P.F. A controlled trial of bicalutamide(Casodex) versus flutamide each in combination with luteinizing hormone releasing hormone analogue therapy, in patients with advanced prostate canrcer / P. F.Schelhammer, R.Sharifi, N.Block // Urology. - 1995. - Vol. 46. - P. 837 - 842. 139. Martin W.R. Focus on nilutamide: a nonsteroidal antiandroqen for treatment of advanced prostate cancer / W.R. Martin , M.G.S Chow // Formulary. – 1999. - Vol. 31. - P. 105 - 112. 140. Beland G. A controlled trial of castration with and without niiutamide in metastatic prostatic carcinoma / Beland G., M.Elhilali, Y.Fradet // Cancer. - 1990. – Vol. 66. – P. 1074 - 1079.

141. Monoterapy with nilutamide, a pure nonsteroidal antiandrogen, in untreated patients with metastatic carcinoma of the prostate / A.U.Decensi, F.Boccardo, N.P. Guarnesi et al. // J. Urol. - 1991. - Vol. 146. - P. 377 - 381.

142. Total androgen ablation: canadian experience / G.Beland, M.Elhilali, Y.Fradet et al. // Urol. Clin. No.-Amer. -1991. - Vol.18. - P.75 - 82.

143. Pfitzenmeyer P. Nilutamide pneumonitis: a report on eight patients / P.Pfitzenmeyer, P.Fourcher, F.F.Piard // Thorax. - 1992. - Vol. 47. - P. 622 - 627.

144. Delaere K.P.J. Flutamide monotherapy as primary treatment in advanced cancer carcinoma / K.P.J.Delaere, E. L.Van Thillo// Semin. oncol. -1991. - Vol.18. - P. 13 - 37.

145. Бухаркин Б.В. Опыт лечения больних прогрессирующим раком предстательной железы нестероидным анти-андрогеном нифтолидом / Б.В .Бухаркин , Д.А. Сидоренко // Диагностика и лечение онкоурологических заболеваний. – M., 1990. - C. 126 -130. 146. Григоренко В.М. Сучасні принципи лікування раку ередміхурової залози. Роль антиандрогенів :Методичні рекомендації / В.М. Григоренко, І.О.Кліменко , В.С.Сакало, та ін. – К., 2002. – 28 с. 147. Vozianov A. Androgen deprivation strategy in prostate cancer / A.Vozianov, A.Reznikov, I.Klimenko. – Kyiv: Naukova Dumka, 2001. –

 240 p.

148. Defosse M. Gonadotrophines, LHRH et analogues / M.Defosse // J. Pharm. Belg. - 1989. - Vol. 44.- P. 137 - 142.

 149. Chodak G.W. Luteinizing hormone-reiizing hormone(LHRH) agonists for treatment of advenced prostatic carcinoma / G.W. Chodak // Urology. - 1989. - Vol. 33. - P. 42 - 44.

 150. Bessouiet O. Agonistes de la LH-RH utilisation dans le cancer de la prostatem / O.Bessouiet, P.Deshayes // Concours Med. - 1989. - Vol. 111. - P. 3383 - 3384.

151. Fretin J. Utilizacion'de agonistas de la LHRH en eltratamiento del cancer de prostata avanzado / J.Fretin // Arch. esp. urol. - 1990. - Vol. 43. - P. 647 - 649.

152. Kanetake H. Clinical study of ISI 118, 630 (Zoladex) - depor formulation in prostatic cancer / H.Kanetake, Y.Saito, K.Shmdo // Prostate cancer: 2-th Tokyo Symp., Tokyo, 11-12 Dec., 1987. - New-York, 1989. - P. 277 - 281.

153. Long-term therapy with a aepot iuteinizing hormone-releasing hormone analogue (Zoladex) patients with advanced prostatic carcinoma / P.M. Debruyne, L.Denis, G.Lungmayer, C.Mahler et al. // J.Urol. - 1988. -Vol. 140. - P. 775 - 777.

154. Debruyne P.M. A new long actior formulation of the Iuteinizing hormone-releasihg hormone analogue goserelin results of studies in prostate cancer / P.M.Debruyne, G.A.Dijkman, D.C.H.Lee et al. // J. Urol. - 1996. - Vol. 155. - P. 1352 - 1354.

155. Jaiquemin J. Place des analogues de ia LH-RH dancs le traitement du cancer de la prostate / J.Jaiquemin // Immunol . Med. - 1990. - Vol. 7. - P. 140 - 141.

 156. Milsted R. A. V. A review of the international experience with the LH-RH agonist “Zoladex” in prostatic carcinoma / R. A. V. Milsted // New trends in diagnosis and treatment of prostatic cancer . - Roma: Acta Medica, 1989. - P. 135 - 144.

 157. A randomized trial comparing the safety and efficacy of the Zoladex 10,8-mg depot, administered every 12 weeks, to that of Zoladex 3,6 mg depot, administered every 4 weeks, in patients with advanced prostate cancer / G. A.Dijkman, P.M Debruyne, Fernandez del Mora et al. // Eur. Urol. - 1995. - Vol. 27. - P. 43 - 46.

 158.Science behind total androgen blocade: from gene to combination therapy / P.Labne, A.Belanger, A.Dupont et al. // Clin. invest. Med. - 1993. - Vol. 16. - P. 475 - 492.

159. Labrie P. Major advantages of "early" administration of endocrine combination therapy in advanced prostate cancer / P.Labrie, A.Dupont, L.Cuan // Clin Invest. Med. - 1993. - Vol. 16. - P. 493 - 498.

 160. Zoladex versus zoladex plus cyproterone acetate in- the treatment of advanced prostate cancer. A multicenter Italian study / P.Di Silvero, M.Serio, G.D'Eramo, F.Sciarra // Eur. Urol. - 1990. - Vol. 18. - P. 54 - 61.

 161. Di Silvero P. The use of LH-RH analogue gosorolin alone or in combination with antiandrogen cyproterone acetate in the treatment of advanced prostate cancer: an Italian multicentric trial / P.Di Silvero, M.Serio, A.Costantini // J. Urol. - 1990. - Vol. 143. - P. 308 A.

 162. Denis L. Overview of phase Ill trial on combined, androger treatment in patients with metastatic prostate cancer / L.Denis, G.P.Murphy // Cancer.- 1993.- Vol. 72. - P. 3888 - 3895.

 163. Treatment of stage D: prostate cancer with ieuprolide and anandron compared to leuprolide ant placebo / E.D.Crawford, J.A.Jr .Smith, M.S.Soloway et al. //Recent Advances in Urological Cancers: diagnoses and treatment.- Pans: SCI, 1990. - P. 27 - 29.
164. Kuhn J.M. Combining the antiandroger anandron with an LHRH agonist:sequential assays of hormones and prostate markers during a double-blind study / J.M.Kuhn , C.Bertagna, T.Billeband // Eur. J. Cancer Clin. Oncol. - 1987. - Vol. 23. - P. 1243.

 165. Eisenberger M.A. Gonadotropln hormone releasing hormone analogues: a new therapeutic approach for prostatic cancer / M.A.Eisenberger, P.J.O'Dwyer, M.A.Friedmen // J.CIin. Oncoi. - 1986. - Vol. 4. - P. 414 - 424.

 166. Flutamide in combination with i castration (surgical or medical) in the standart treatment in advanced prostate cancer / F.Labrie, A.Dupont, A.Belanger et al.//J. Drug.Dev. - 1987. - Vol.1. - P.34 - 51.

 167. Kuhn J.M. Prevention in the transient adverse effects of gonadotropin-releasing hormone analogue (buserelin) in Imetastatic prostate carcinoma by administration of an antiandrogon (nilutamide) / J.M.Kuhn, T.Billeband, H.Navratil // N. Engl. J. Med. - 1989. - Vol. 321. - P. 413 - 418.

 168. Danish Prostate Cancer Group. Zoladex plus flutamide vs orchiectomy in the treatment of advanced prostatic cancer /P. Iversen, H.Wolf, V.Hvidt et al. // J. Urol. - 1989. - Vol. 141. - P. 348 A.

 169. Iversen P. Long term results of Danish Prostate Cancer Group, trial 86. Gosereiine acetate plus flutamide versus orchiectomy in the treatment of advanced prostatic cancer / P.Iversen, F.Rasmussen, P.Klarskov //Cancer. - 1993. - Vol. 82. - P. 3851 - 3854.

 170. Gosereline acetate and flutamide versus bilateral orchiectomy: a phase III EORTC trial (30853) / L.Denis, J.L., Cameiro De Moura, A.Bono et al. // Urology. - 1993. - Vol. 42. - P.119 - 130.

 171. Hymon P. Better results in hormonal treatment of disseminated prostate cancer / P.Hymon //Cancer J. - 1989. - Vol. 2. - P. 358 - 360,

 172. A randomized controlled trial of the LH-RH analogue Zoladex versus cyproterone acetate versus a combination of the two in metastaticcarcinoma of the prostate / S.F.Brewster, D.A. Gillart, D.Chadvick, J.C.Gingele // 10th Congr. Eur. Assoc. Urol. - Geneva, 1992. - P. 8 -10.

 173. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma / E.D.Crawford, M.A Eisenberger , D.Me Leod et al. // N Engl. J. Med. 1989. - N 321. – P. 419 - 424.

 174. Holdaway I. A multicenter randomized trial comparing the LHRH agonist “Zoladex” in combination with Flutamide in the treatment of advanced prostate cancer / I.Holdaway, J.E.Altwein, K.F.Klippel et al. //J. Urol. - 1990. - Vol. 143. - P. 220 A.

 175. Di Sillverio F. Advanced prostatic cancer: clinical and hormonal response to flutamide in patients pretreated with LH-RH analogue and cyproterone acetate / F.Di Sillverio, F.Sciarra // Eur. J. Urol. - 1990. - Vol. 18. - P. 10 - 15.

 176. Orchiectomy versus buserelm in combination with cyproterone acetate, for 2 weeks or continuously in the treatment of metastatic prostate cancer. Preliminary results of EORTC trial 30843 / H.J.De Vooght, J.G.M .Klijn, U.Studer et al. // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. - 1990. - Vol. 37. - P. 965 - 969.

 177. A multicenter randomized trial comparing the luteinizing hormone-releasing hormone analogue goserelin acetate alone and with flutamide in the treatment of advanced prostate cancer / C.J.Tyrrel, J.E .Altwein, F.Klippel et al. // J. Urol. - 1991. - Vol. 146. - P. 1321 - 1326.

 178. Jurinic C. Combined treatment (goserelin plus flutamide) versus monotherapy (gosereline alone) in advanced prostate cancer: a rando-mized study / C.Jurinic, R. Horlbeck, F.Klippel // Semin. Oncol. - 1991. - Vol. 18. - P. 21 - 25. 179. "Zoladex" plus flutamide plus placebo in advanced prostatic carcinoma: extended follow-up of the French multicentre study / R.O.Fourcade, P.Colombel, M.Mangin et al. // Proc. 3rd Int. Symp. on Recent Advances in Urological cancer. Diagnosis and Treatment. - Paris: SCI, 1993. - P. 102 - 106. 180. Goserelin acetate with and without flutamide in the treatment of patients with locally advanced or metastic prostate cancer / F.Boccardo, M.Pace, A.Rubagotti et al. //Eur. J. Cancer. - 1993. -Vol. 29 A. - P. 1088 - 1093. 181. Therapy of metastatic prostate carcinoma by orchiectomy plus anandrone versus orchiectomy plus placebo / H.Knogel, J.F.Bolle, F.Hering et al. // Helv. Chir. Acta. - 1989. - Vol. 56. - P. 343 - 345.

 182.Combination treatment in M1 prostatic cancer / P.Ferrari, G.Castagnetti, G.Ferrari et al. // Cancer. - 1993. - Vol. 72. - P. 3880 - 3885.

 183. Le Duc A. Comparison of anandron and placebo given begmnig the day after surgical castration to patients with bone pain due to metastases of prostate cancer / A. Le Duc , J.Delchambre, G.Cariou // Eur. Urol. - 1989. - Vol. 18. - P. 385.
184. Multicenter randomized doubl - blind, placebo controlled study to investigate the-effect of finasteride (MK-906) on stage D prostate cancer / J.C.Presti ,W.R Fair, G.Andriole et al. // J.Urol. - 1992. - Vol. 148. - P. 1201 - 1204.
185. Schreder F.H. Endocrine therapy: where do we stand and where are we going/ F.H Schreder//Cancer Surv. - 1991. - Vol.11. -P.177- 194.

 186. Flesher N.E. Treatment of advanced prostate cancer with the combination of finasteride plus f utamide: early results/ N.E.Flesher J.Trachtenberq // Eur. Urol. - 1993. Vol. 24. - P. 106 - 112.

 187. Flesher N.E. Combination finasteride and flutamide in advanced carcinoma of prostate: effective therapy with minimal side effect / N.E.Flesher J.Trachtenberq // J.Uroi. - 1995. - Vol. 157. - P. 1642 - 1646.

 188. Kim J.H. Ingibition of prostatic tumor ceil proJifiration by suramin: alterations in TGF alpha-mediated autocrine growth regulation and all cycle distribution / J.H.Kim, E.R.Sherwood ,D.M.Sutkovskyet al. //J. Urol. - 1991. - Vol. 146. - P. 171 - 176.

189. Combined antitumor effect of suramin plus irradiation in human prostate cancer cells: the role of apoptosis/ G.N.Sklar, H.A Eddy, S.C. Jacobs et al. // J. Urol. - 1993. - Vol. 150. - P. 1526 - 1532.

 190. Suramin in combination with mitomycin C in hormone-resistant prostate cancer. A phase II clinical study / B.L.Rapoport, G.Falkson, J.I.Raats et al.// Ann. Oncol. - 1993. - Vol. 4. - P. 567 - 573.

 191. Eisenberger M.A. Suramin, an active drug for prostate cancer: internum observation in a phase I trial / M.A.Eisenberger , L.M.Reyno, D.I.Jordell // J. Natl. Cancer Inst. - 1993. - Vol. 85. - P. 611 - 621.

 192. Dijkman G.A. Antitumoral effects of liarozole in androgen-dependent and independent R 3327-Dunning prostate adenocarcinomas / G.A.Dijkman, R.J.Van Moorselaar, R.Van Ginekel // J.Urol. - 1994. - Vol. 152. - P. 217 - 222.

 193. De-Coster R. Experimental studies with liarozoie (R 75251): an antitumoral agent which' inhibits retinoid acid breakdown / R.De-Coster , W.Wouters, R.Van Gincel // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. - 1992. - Vol. 43. - P.197 - 207.

 194. Medical adrenalectomy for advanced prostatic cancer: clinical and hormonal effects / E.Samojlik, A.S.Lippman, P.A. Kirschner et al. //Amer. J. Clin. Oncol. 1989. - Vol. 5. - P. 579 - 585.

 195. Lowe Francklin C. Indications for use of ketoconazole in managment of metastatic prostate cancer / C.Lowe Francklin, M.H.Bamberger // Urology. - 1990. - Vol. 6. - P. 541 - 545.

196. Балицкий К.П. Метастазирование опухолей. Патологические аспекты / К.П.Балицкий, А.П.Воронцова, И.А.Лисняк. - Киев: Наукова думка,1991 - 245 с.

197. Бережная Н.М. Стратегия выбора методов иммунологических исследований в клинике и подходы к иммунореабилитации системы иммунитета / Бережная Н.М.// Імунол. алергол. - 1998. - №1. - С. 35 - 46

198. Гриневич Ю.А. Основные принципы использования иммунотерапии при лечении больных со злокачественными новообразованиями / Ю.А.Гриневич // Онкология. – 1998. - Т. З, №2-3. - С. 219 - 219.

199. Поповська Т.М. . Сучасний стан проблеми імунології раку / Т.М.Поповська // Укр. Радіол. журн. - 1996. - Т. 4, вип. 4. - С. 384 - 386.;

200. Бережная Н.М. Иммунология и иммунотерапия злокачественных новообразований / Н.М.Бережная // Журнал практического врача. - 1997. - №4. - С.11 - 14.

201. Oliver R.T. Tcell immune response to cancer in humans and its relevance for immunodiagnosis and therapy / R.T.Oliver, A.M.Nouri // Cancer Surv. - 1992. - №13. - P. 173 – 204.

202. Herberman R.B. Natural killer cells: their characteristics and potential for therapy of cancer / R.B. Herberman // Abstr. 4th Intern. Congress Anti-Cancer Chemother. - Paris, 1993. - P. 26 - 27.

203. Зак К.П. Большие гранулосо-держащие лимфоцитьі (естественные клетки - киллеры) в патологии / К.П.Зак, .П.Кинзельский, А.К. Бутенко. - Киев: Наук. Думка, 1992. - 161с.

204. Величко Л.Н. Имунобиологические эффекты интерферона / Л.Н.Величко // Офтальм. Журнал. - 1997. - №6. - С. 449 - 52.

205. Cytotoxic activity of CD4+ Т cells against autologous tumor cells / Y.Konomi, T.Sekine, T.Takayama et al. // Japan. J. of Cancer Res. - 1995. - Vol. 86, №9. - P. 854 - 860.

206. T cell-derived IL-10 promotes lung cancer growth by suppressing both T cell and APC function / S.Sharma, M.Stolina, Y.Lin et al. // J Immunol. - 1999. - Vol. 163. - P. 5020 - 8.

 207. Street S.E, Cretney E, Smyth M.J. Perforin and interferon-gamma activities independently control tumor initiation, growth and metastasis / Street S.E, Cretney E, Smyth M.J. // Blood. - 2001. - Vol. 97. - P. 192 - 7.

 208. IFNgamma and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity / V.Shankaran, H.Ikeda, A.T.Bruce et al. // Nature. - 2001. - Vol. 410. - P. 1107- 11.

209. *J* Cavacini LA. Evidence of determinant spreading in the antibody responses to prostate cell surface antigens in patients immunized with prostate-specific antigen / *J* Cavacini LA, Duval M, Eder JP, Posner MR. //Clin Cancer Res. – 2002. - Feb;8(2). – V. 368 -73.

210. Nelson W.G. Prostate cancer /Nelson W.G., De Marzo A.M., Isaacs W.B. // N. Engl. J. Med. - 2003. - V. 349. - 366 p.

 211. Hudson M.A., Bahnson R.R., Ctalona W.J. Clinical use of rostatcpe-cific antigen in patients with prostate cancer /Hudson M.A., Bahnson R.R., Ctalona W.J. //J. Urol. - 1989. - V. 142. - P. 1011 - 1017.

212. Huggins C. Studies on prostatic cancer. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of prostate / C.Huggins, C. Hodges // Cancer Res. - 1941. - Vol. 1. - P. 293 - 297.

 213. Histological effects of endocrine therapy for prostatic.cancer in relation, to clinical course / I.Shigeo, T.Shinichi, A.Keichiro et al. // Jap. J. Clin. Oncol. - 1999. -V. 19. - P. 258 - 264.

214. Розен В.Б. Основы зндокринологии / В.Б.Розен.- М. :Изд-во Московского ун-та, 1994. - 384с.

215. Gilboa E. The promise of cancer vaccines/ E.Gilboa // Nat. Rev. Cancer.- 2004. – N.4 .- P. 401 - 411.

216. Pardoll D. Does the immune system see tumors as foreign or self? / D.Pardoll // Ann. Rev Immunol. - 2003. - P. 807 - 839.

217. Neri R. Hormone Antagonists / R.Neri, N.Kassem . – Berlin, 1982. - P. 247 - 268.

218. Синицын П.В. Потенциирование диэтилстильбестролом антиандрогенных эфектов нифтолида в предстательной железе. / П.В.Синицын, С.В.Варга, А.Г.Резников // Фармакология и токсикология. – 1988. - №4. - С. 75 - 77.

219. Androgen ablation mitigates tolerance to a prostate/prostate cancer- estricted antigen / C.G Drake, A.D. Doody, M.A. Mihalyo et al*. //* Cancer Cell. - 2005. - N.7. - P. 239 - 249.

220. Арістова Т.Ю. Комбінована низькодозова естроген-антиандрогенна терапія прогресуючого раку передміхурової залози : – автореф. дис.на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец.14.01.06 «Урологія» / Т.Ю.Арістова . - Київ, рік 1998. - 18 с.

221. Rosenbaum E. Diethylstilbestrol is an active agent in prostate cancer patients after failure to complete androgen blockade. Proc ASCO 2000/ E.Rosenbaum, M.Wygoda, M.Gips // J Clin оncol. - 2000. - N.349.- P.1372A.

 222. Stilboestrol plus adrenal suppression as salvage treatment for patients failing treatment with luteinizing hormone-releasing hormone analogues and orchidectomy/ D.Farrugia, W.Ansell, M.Singh et al. // BJU Int . - 2000. - N.85. - P.1069 - 1073.

223. Довідник онколога / Під ред.. Я.В.Шпарика. - Львів: Галицька видавнича спілка, 2002. - Вип. 3. - 136 с.

 224. Гарин А.М. Новые предложения ВОЗ по стандартизации оценки результатов лечения онкобольных / А.М.Гарин, H.H.Трапезников // Вопросы онкологии. - 1978. - № 6. - С. 44 - 47.

 225. Противоопухолевая химиотерапия.-М.:Медицина,1986.-208с.

226. Hansbrough J.F. Prevention of alterations in postoperative lymphocyte subpopulations by cimetidine and ibuprofen / J.F.Hansbrough, R. L.Zapata-Sirvent, E. M.Bender // Am J Surg. - 1986.- Vol. 151, №2. - P. 249 - 55.

227. Effects of red ginseng upon postoperative immunity and survival in patients with stage III gastric cancer / Sung Ock Suh, Matthew Kroh, Nam Ryeol Kim, et al.// Am.J. Chinese Medicine. – 2002. – №3. - Р. 15 - 25.

228. Analysis of the peripheral blood lymphocyte subsets in patients with bladder carcinoma // Tarkan Soygьr, Yaзar Bedьk, Цnder Yaman et al. // Urology. – 1999. – Vol. 53, №1. - P. 88 - 91.

229. Цигану В. И. Диагностика и лечение онкоурологических заболеваний / В.И.Цигану, Е.В.Савельева, К. М.Фигурин. - М., 1991. - Вып. 2. - С. 69 - 74.

 230. Ahne W. Evidence for the early appearance of intyerleukins and tumor necrToday. - 1994. - Vol. 15. - P. 97 - 101.

 231. Moguilewsky M. Diethyistilboestrol (DBS) treatment increases prostatic androgen receptor concentration and sensivity to adrenal androgens in rats / M.Moguilewsky, C.Tournemine, J.Fietl //J. Steroid. Biochem. - 1935. - Vol. 23. - P. 17.

 232. Переверзев А.С. Рак простаты / A.C.Переверзєв, M.И.Коган. - Харьков , 2004. - С. 218-219 ,231 с.

 233. Гойхберг М.И. Десятилетний опыт трансректальной биопсии предстательной железы в амбулаторных условиях / М.И.Гойхберг, И.А. Клименко // Урология и нефрология.- 1981. - №2. - С.42 - 46.

 234. Мельник А.И. Цитологическая диагностика нодозной гиперплазии и рака предстательной железы / А.И.Мельник, М.И.Гойхберг, И.А. Клименко // Вопросы онкологии. - 1985. - Т. 29, № 1. - С. 40 - 43.

 235. Бережная Н.М. Интерлейкин-2 и злокачественные новообразования / Н.М.Бережная , Б.А. Горецкий . - Киев: Наукова думка, 1992. - 172 с.

 236. Горецкий Б.А. Продукция ИЛ-2 лимфоцитами периферической крови больных саркомами мягких тканей: автореф. дис. на соискание ученого звания канд. мед. наук / Б.А.Горецкий .- М., 1987. - 25 с.

 237. De Vita F. Analysis of interleukin – 2/ interleukin – 2-receptor sustem in advanced non - smalcell lung cancer / F.De Vita // Tumori . - 1991. - V.84, №1. - P.33 – 38.

 238. Elg S.A. Alhpa-1 acid glycoprotein is en immunosuppressive factor found in ascites from ovarian carcinoma / S.A.Elg, A.R.Mayer // Cancer . - 1997. - V.80,№ 8. - P.1448 - 1456.

 239. Hildesheim A. Immune activation in cervical neoplasia: cross-sectional association bitween plasma soluble interleukin – 2-receptor levels and disease / A.Hildesheim, M.H.Schiffman et al. // Cancer Epidemiol. Biomarcers Prev. - 1997. - V.6, N 10. - P. 807 – 813.

240. Chyczewska E. Cytokines in lung cancer / E.Chyczewska, R.M. Mros // Rocz. Akad. Med. Bialumst. - 1997. - V.42 . - P. 8 - 22.

 241. Clerici M. Cytokine dysregulation in invasive cervical carcinoma and other human neoplasias: time to consider the TH 1/TH 2 paradigm / M.Clerici, G.Shearer, E.Clerici // J. Nat. Canc. Inst. - 1998. - V.90, N 4. - P. 261 - 263.

 242. Kim J. Dubinett S. IL-10 production in cutanejus basal and sguameous cell carcinomas. A mecyanism for evading the local T-cell immune response / J.Kim, R.Modlin, R.J. Moy // Immunol. - 1995. - V.155. - P. 2240 - 2247.

 243. Lissoni P. Interleukin-4 blood concetracion in iarly and metastatic human solid neoplasms/ P.Lissoni , D.Merlini, D.Pirato et al. // Int. J. Biol. Markers. - 1997. - V.12, N 2. - P. 75 - 78.

 244. Modulations of the effector function and cutokine production of human lymfocytes by secreted factors derived from colorectal-carcinoma cells / I.S.Luo, R.Kammerer, H.Schultze, S.Von Kleist // Int. J. Cance . - 1997. - V.72, N1. - P. 142 - 148.

 245. Mule J. Rosenberg A. Cellular mechanisms of the antitumor activity of recombinants IL-6 in mic / J.Mule , M.Cusdter, W.Travis // J. Immunol. - 1992. - V.148. - P. 2622 - 2629.

 246. Advanced colorectal cancer is associatid wich impaired IL-12 and enhanced IL-10 production / R.O’Hara, J.Greemnan, .McDonald,K.Gaskel // Clin. Canc. Res. - 1998. - V.4, N8. - P. 1943 - 1951.

 247. Tezarova P. Soluble TNF and IL-2 receptors in patients wich dreast carcinoma / P.Tezarova, J.Kvasnicka // Cas. Lec. Cesk. - 1998. - V.137, N11. - P. 341 - 345.

 248. Trentin L. Interleukin-15 : a njvel cytocine wich regulatore properties on normal and neoplastic B lumphocytes / L.Trentin,R. Zanbello // Leuc. Lymphoma. - 1997. - V.27, N1-2. - P. 35 - 42.

 249. Tsumoda T. Clonal and functional analysis for the augmentation of tumor-infiltrating lymphocytes bu interleukin-4 / T.Tsumoda, Y.Taminura // Br. J. Cancer . - 1996. - V.74, N 7. - P. 1085 - 1089.

 250. Zeng L. Interleukin-10 inhibits tumor metastasis through an NK cell-dependent mechanism / L.Zeng, D.Ojcins // J. Exp. Med. - 1996. - V.184, N 2. - P. 579 - 584.

 251. IL-3 enhances both – presentation of exogenous particelate antigen in association wich class I major histocompatibility antigen and generation of primary tumor-specific T-lymphocytes / Kun-Yun Yeh, A.McAdam, B.Pulaski, N.Shastri // J. Immunol. - 1998. - V.161, N12. - P. 5771- 5773.

140. Beland G. A controlled trial of castration with and without niiutamide in metastatic prostatic carcinoma / Beland G., M.Elhilali, Y.Fradet // Cancer. - 1990. – Vol. 66. – P. 1074 - 1079.

141. Monoterapy with nilutamide, a pure nonsteroidal antiandrogen, in untreated patients with metastatic carcinoma of the prostate / A.U.Decensi, F.Boccardo, N.P. Guarnesi et al. // J. Urol. - 1991. - Vol. 146. - P. 377 - 381.

142. Total androgen ablation: canadian experience / G.Beland, M.Elhilali, Y.Fradet et al. // Urol. Clin. No.-Amer. -1991. - Vol.18. - P.75 - 82.

143. Pfitzenmeyer P. Nilutamide pneumonitis: a report on eight patients / P.Pfitzenmeyer, P.Fourcher, F.F.Piard // Thorax. - 1992. - Vol. 47. - P. 622 - 627.

144. Delaere K.P.J. Flutamide monotherapy as primary treatment in advanced cancer carcinoma / K.P.J.Delaere, E. L.Van Thillo// Semin. oncol. -1991. - Vol.18. - P. 13 - 37.

145. Бухаркин Б.В. Опыт лечения больних прогрессирующим раком предстательной железы нестероидным анти-андрогеном нифтолидом / Б.В .Бухаркин , Д.А. Сидоренко // Диагностика и лечение онкоурологических заболеваний. – M., 1990. - C. 126 -130. 146. Григоренко В.М. Сучасні принципи лікування раку ередміхурової залози. Роль антиандрогенів :Методичні рекомендації / В.М. Григоренко, І.О.Кліменко , В.С.Сакало, та ін. – К., 2002. – 28 с. 147. Vozianov A. Androgen deprivation strategy in prostate cancer / A.Vozianov, A.Reznikov, I.Klimenko. – Kyiv: Naukova Dumka, 2001. –

 240 p.

148. Defosse M. Gonadotrophines, LHRH et analogues / M.Defosse // J. Pharm. Belg. - 1989. - Vol. 44.- P. 137 - 142.

 149. Chodak G.W. Luteinizing hormone-reiizing hormone(LHRH) agonists for treatment of advenced prostatic carcinoma / G.W. Chodak // Urology. - 1989. - Vol. 33. - P. 42 - 44.

 150. Bessouiet O. Agonistes de la LH-RH utilisation dans le cancer de la prostatem / O.Bessouiet, P.Deshayes // Concours Med. - 1989. - Vol. 111. - P. 3383 - 3384.

151. Fretin J. Utilizacion'de agonistas de la LHRH en eltratamiento del cancer de prostata avanzado / J.Fretin // Arch. esp. urol. - 1990. - Vol. 43. - P. 647 - 649.

152. Kanetake H. Clinical study of ISI 118, 630 (Zoladex) - depor formulation in prostatic cancer / H.Kanetake, Y.Saito, K.Shmdo // Prostate cancer: 2-th Tokyo Symp., Tokyo, 11-12 Dec., 1987. - New-York, 1989. - P. 277 - 281.

153. Long-term therapy with a aepot iuteinizing hormone-releasing hormone analogue (Zoladex) patients with advanced prostatic carcinoma / P.M. Debruyne, L.Denis, G.Lungmayer, C.Mahler et al. // J.Urol. - 1988. -Vol. 140. - P. 775 - 777.

154. Debruyne P.M. A new long actior formulation of the Iuteinizing hormone-releasihg hormone analogue goserelin results of studies in prostate cancer / P.M.Debruyne, G.A.Dijkman, D.C.H.Lee et al. // J. Urol. - 1996. - Vol. 155. - P. 1352 - 1354.

155. Jaiquemin J. Place des analogues de ia LH-RH dancs le traitement du cancer de la prostate / J.Jaiquemin // Immunol . Med. - 1990. - Vol. 7. - P. 140 - 141.

 156. Milsted R. A. V. A review of the international experience with the LH-RH agonist “Zoladex” in prostatic carcinoma / R. A. V. Milsted // New trends in diagnosis and treatment of prostatic cancer . - Roma: Acta Medica, 1989. - P. 135 - 144.

 157. A randomized trial comparing the safety and efficacy of the Zoladex 10,8-mg depot, administered every 12 weeks, to that of Zoladex 3,6 mg depot, administered every 4 weeks, in patients with advanced prostate cancer / G. A.Dijkman, P.M Debruyne, Fernandez del Mora et al. // Eur. Urol. - 1995. - Vol. 27. - P. 43 - 46.

 158.Science behind total androgen blocade: from gene to combination therapy / P.Labne, A.Belanger, A.Dupont et al. // Clin. invest. Med. - 1993. - Vol. 16. - P. 475 - 492.

159. Labrie P. Major advantages of "early" administration of endocrine combination therapy in advanced prostate cancer / P.Labrie, A.Dupont, L.Cuan // Clin Invest. Med. - 1993. - Vol. 16. - P. 493 - 498.

 160. Zoladex versus zoladex plus cyproterone acetate in- the treatment of advanced prostate cancer. A multicenter Italian study / P.Di Silvero, M.Serio, G.D'Eramo, F.Sciarra // Eur. Urol. - 1990. - Vol. 18. - P. 54 - 61.

 161. Di Silvero P. The use of LH-RH analogue gosorolin alone or in combination with antiandrogen cyproterone acetate in the treatment of advanced prostate cancer: an Italian multicentric trial / P.Di Silvero, M.Serio, A.Costantini // J. Urol. - 1990. - Vol. 143. - P. 308 A.

 162. Denis L. Overview of phase Ill trial on combined, androger treatment in patients with metastatic prostate cancer / L.Denis, G.P.Murphy // Cancer.- 1993.- Vol. 72. - P. 3888 - 3895.

 163. Treatment of stage D: prostate cancer with ieuprolide and anandron compared to leuprolide ant placebo / E.D.Crawford, J.A.Jr .Smith, M.S.Soloway et al. //Recent Advances in Urological Cancers: diagnoses and treatment.- Pans: SCI, 1990. - P. 27 - 29.
164. Kuhn J.M. Combining the antiandroger anandron with an LHRH agonist:sequential assays of hormones and prostate markers during a double-blind study / J.M.Kuhn , C.Bertagna, T.Billeband // Eur. J. Cancer Clin. Oncol. - 1987. - Vol. 23. - P. 1243.

 165. Eisenberger M.A. Gonadotropln hormone releasing hormone analogues: a new therapeutic approach for prostatic cancer / M.A.Eisenberger, P.J.O'Dwyer, M.A.Friedmen // J.CIin. Oncoi. - 1986. - Vol. 4. - P. 414 - 424.

 166. Flutamide in combination with i castration (surgical or medical) in the standart treatment in advanced prostate cancer / F.Labrie, A.Dupont, A.Belanger et al.//J. Drug.Dev. - 1987. - Vol.1. - P.34 - 51.

 167. Kuhn J.M. Prevention in the transient adverse effects of gonadotropin-releasing hormone analogue (buserelin) in Imetastatic prostate carcinoma by administration of an antiandrogon (nilutamide) / J.M.Kuhn, T.Billeband, H.Navratil // N. Engl. J. Med. - 1989. - Vol. 321. - P. 413 - 418.

 168. Danish Prostate Cancer Group. Zoladex plus flutamide vs orchiectomy in the treatment of advanced prostatic cancer /P. Iversen, H.Wolf, V.Hvidt et al. // J. Urol. - 1989. - Vol. 141. - P. 348 A.

 169. Iversen P. Long term results of Danish Prostate Cancer Group, trial 86. Gosereiine acetate plus flutamide versus orchiectomy in the treatment of advanced prostatic cancer / P.Iversen, F.Rasmussen, P.Klarskov //Cancer. - 1993. - Vol. 82. - P. 3851 - 3854.

 170. Gosereline acetate and flutamide versus bilateral orchiectomy: a phase III EORTC trial (30853) / L.Denis, J.L., Cameiro De Moura, A.Bono et al. // Urology. - 1993. - Vol. 42. - P.119 - 130.

 171. Hymon P. Better results in hormonal treatment of disseminated prostate cancer / P.Hymon //Cancer J. - 1989. - Vol. 2. - P. 358 - 360,

 172. A randomized controlled trial of the LH-RH analogue Zoladex versus cyproterone acetate versus a combination of the two in metastaticcarcinoma of the prostate / S.F.Brewster, D.A. Gillart, D.Chadvick, J.C.Gingele // 10th Congr. Eur. Assoc. Urol. - Geneva, 1992. - P. 8 -10.

 173. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma / E.D.Crawford, M.A Eisenberger , D.Me Leod et al. // N Engl. J. Med. 1989. - N 321. – P. 419 - 424.

 174. Holdaway I. A multicenter randomized trial comparing the LHRH agonist “Zoladex” in combination with Flutamide in the treatment of advanced prostate cancer / I.Holdaway, J.E.Altwein, K.F.Klippel et al. //J. Urol. - 1990. - Vol. 143. - P. 220 A.

 175. Di Sillverio F. Advanced prostatic cancer: clinical and hormonal response to flutamide in patients pretreated with LH-RH analogue and cyproterone acetate / F.Di Sillverio, F.Sciarra // Eur. J. Urol. - 1990. - Vol. 18. - P. 10 - 15.

 176. Orchiectomy versus buserelm in combination with cyproterone acetate, for 2 weeks or continuously in the treatment of metastatic prostate cancer. Preliminary results of EORTC trial 30843 / H.J.De Vooght, J.G.M .Klijn, U.Studer et al. // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. - 1990. - Vol. 37. - P. 965 - 969.

 177. A multicenter randomized trial comparing the luteinizing hormone-releasing hormone analogue goserelin acetate alone and with flutamide in the treatment of advanced prostate cancer / C.J.Tyrrel, J.E .Altwein, F.Klippel et al. // J. Urol. - 1991. - Vol. 146. - P. 1321 - 1326.

 178. Jurinic C. Combined treatment (goserelin plus flutamide) versus monotherapy (gosereline alone) in advanced prostate cancer: a randomized study / C.Jurinic, R. Horlbeck, F.Klippel // Semin. Oncol. - 1991. - Vol. 18. - P. 21 - 25. 179. "Zoladex" plus flutamide plus placebo in advanced prostatic carcinoma: extended follow-up of the French multicentre study / R.O.Fourcade, P.Colombel, M.Mangin et al. // Proc. 3rd Int. Symp. on Recent Advances in Urological cancer. Diagnosis and Treatment. - Paris: SCI, 1993. - P. 102 - 106. 180. Goserelin acetate with and without flutamide in the treatment of patients with locally advanced or metastic prostate cancer / F.Boccardo, M.Pace, A.Rubagotti et al. //Eur. J. Cancer. - 1993. -Vol. 29 A. - P. 1088 - 1093. 181. Therapy of metastatic prostate carcinoma by orchiectomy plus anandrone versus orchiectomy plus placebo / H.Knogel, J.F.Bolle, F.Hering et al. // Helv. Chir. Acta. - 1989. - Vol. 56. - P. 343 - 345.

 182.Combination treatment in M1 prostatic cancer / P.Ferrari, G.Castagnetti, G.Ferrari et al. // Cancer. - 1993. - Vol. 72. - P. 3880 - 3885.

 183. Le Duc A. Comparison of anandron and placebo given begmnig the day after surgical castration to patients with bone pain due to metastases of prostate cancer / A. Le Duc , J.Delchambre, G.Cariou // Eur. Urol. - 1989. - Vol. 18. - P. 385.
184. Multicenter randomized doubl - blind, placebo controlled study to investigate the-effect of finasteride (MK-906) on stage D prostate cancer / J.C.Presti ,W.R Fair, G.Andriole et al. // J.Urol. - 1992. - Vol. 148. - P. 1201 - 1204.
185. Schreder F.H. Endocrine therapy: where do we stand and where are we going/ F.H Schreder//Cancer Surv. - 1991. - Vol.11. -P.177- 194.

 186. Flesher N.E. Treatment of advanced prostate cancer with the combination of finasteride plus f utamide: early results/ N.E.Flesher J.Trachtenberq // Eur. Urol. - 1993. Vol. 24. - P. 106 - 112.

 187. Flesher N.E. Combination finasteride and flutamide in advanced carcinoma of prostate: effective therapy with minimal side effect / N.E.Flesher J.Trachtenberq // J.Uroi. - 1995. - Vol. 157. - P. 1642 - 1646.

 188. Kim J.H. Ingibition of prostatic tumor ceil proJifiration by suramin: alterations in TGF alpha-mediated autocrine growth regulation and all cycle distribution / J.H.Kim, E.R.Sherwood ,D.M.Sutkovskyet al. //J. Urol. - 1991. - Vol. 146. - P. 171 - 176.

189. Combined antitumor effect of suramin plus irradiation in human prostate cancer cells: the role of apoptosis/ G.N.Sklar, H.A Eddy, S.C. Jacobs et al. // J. Urol. - 1993. - Vol. 150. - P. 1526 - 1532.

 190. Suramin in combination with mitomycin C in hormone-resistant prostate cancer. A phase II clinical study / B.L.Rapoport, G.Falkson, J.I.Raats et al.// Ann. Oncol. - 1993. - Vol. 4. - P. 567 - 573.

 191. Eisenberger M.A. Suramin, an active drug for prostate cancer: internum observation in a phase I trial / M.A.Eisenberger , L.M.Reyno, D.I.Jordell // J. Natl. Cancer Inst. - 1993. - Vol. 85. - P. 611 - 621.

 192. Dijkman G.A. Antitumoral effects of liarozole in androgen-dependent and independent R 3327-Dunning prostate adenocarcinomas / G.A.Dijkman, R.J.Van Moorselaar, R.Van Ginekel // J.Urol. - 1994. - Vol. 152. - P. 217 - 222.

 193. De-Coster R. Experimental studies with liarozoie (R 75251): an antitumoral agent which' inhibits retinoid acid breakdown / R.De-Coster , W.Wouters, R.Van Gincel // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. - 1992. - Vol. 43. - P.197 - 207.

 194. Medical adrenalectomy for advanced prostatic cancer: clinical and hormonal effects / E.Samojlik, A.S.Lippman, P.A. Kirschner et al. //Amer. J. Clin. Oncol. 1989. - Vol. 5. - P. 579 - 585.

 195. Lowe Francklin C. Indications for use of ketoconazole in managment of metastatic prostate cancer / C.Lowe Francklin, M.H.Bamberger // Urology. - 1990. - Vol. 6. - P. 541 - 545.

196. Балицкий К.П. Метастазирование опухолей. Патологические аспекты / К.П.Балицкий, А.П.Воронцова, И.А.Лисняк. - Киев: Наукова думка,1991 - 245 с.

197. Бережная Н.М. Стратегия выбора методов иммунологических исследований в клинике и подходы к иммунореабилитации системы иммунитета / Бережная Н.М.// Імунол. алергол. - 1998. - №1. - С. 35 - 46

198. Гриневич Ю.А. Основные принципы использования иммунотерапии при лечении больных со злокачественными новообразованиями / Ю.А.Гриневич // Онкология. – 1998. - Т. З, №2-3. - С. 219 - 219.

199. Поповська Т.М. . Сучасний стан проблеми імунології раку / Т.М.Поповська // Укр. Радіол. журн. - 1996. - Т. 4, вип. 4. - С. 384 - 386.;

200. Бережная Н.М. Иммунология и иммунотерапия злокачественных новообразований / Н.М.Бережная // Журнал практического врача. - 1997. - №4. - С.11 - 14.

201. Oliver R.T. Tcell immune response to cancer in humans and its relevance for immunodiagnosis and therapy / R.T.Oliver, A.M.Nouri // Cancer Surv. - 1992. - №13. - P. 173 – 204.

202. Herberman R.B. Natural killer cells: their characteristics and potential for therapy of cancer / R.B. Herberman // Abstr. 4th Intern. Congress Anti-Cancer Chemother. - Paris, 1993. - P. 26 - 27.

203. Зак К.П. Большие гранулосо-держащие лимфоцитьі (естественные клетки - киллеры) в патологии / К.П.Зак, .П.Кинзельский, А.К. Бутенко. - Киев: Наук. Думка, 1992. - 161с.

 204. Величко Л.Н. Имунобиологические эффекты интерферона / Л.Н.Величко // Офтальм. Журнал. - 1997. - №6. - С. 449 - 52.

 205. Cytotoxic activity of CD4+ Т cells against autologous tumor cells / Y.Konomi, T.Sekine, T.Takayama et al. // Japan. J. of Cancer Res. - 1995. - Vol. 86, №9. - P. 854 - 860.

206. T cell-derived IL-10 promotes lung cancer growth by suppressing both T cell and APC function / S.Sharma, M.Stolina, Y.Lin et al. // J Immunol. - 1999. - Vol. 163. - P. 5020 - 8.

 207. Street S.E, Cretney E, Smyth M.J. Perforin and interferon-gamma activities independently control tumor initiation, growth and metastasis / Street S.E, Cretney E, Smyth M.J. // Blood. - 2001. - Vol. 97. - P. 192 - 7.

 208. IFNgamma and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity / V.Shankaran, H.Ikeda, A.T.Bruce et al. // Nature. - 2001. - Vol. 410. - P. 1107- 11.

209. *J* Cavacini LA. Evidence of determinant spreading in the antibody responses to prostate cell surface antigens in patients immunized with prostate-specific antigen / *J* Cavacini LA, Duval M, Eder JP, Posner MR. //Clin Cancer Res. – 2002. - Feb;8(2). – V. 368 -73.

210. Nelson W.G. Prostate cancer /Nelson W.G., De Marzo A.M., Isaacs W.B. // N. Engl. J. Med. - 2003. - V. 349. - 366 p.

 211. Hudson M.A., Bahnson R.R., Ctalona W.J. Clinical use of rostatcpe-cific antigen in patients with prostate cancer /Hudson M.A., Bahnson R.R., Ctalona W.J. //J. Urol. - 1989. - V. 142. - P. 1011 - 1017.

212. Huggins C. Studies on prostatic cancer. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of prostate / C.Huggins, C. Hodges // Cancer Res. - 1941. - Vol. 1. - P. 293 - 297.

 213. Histological effects of endocrine therapy for prostatic.cancer in relation, to clinical course / I.Shigeo, T.Shinichi, A.Keichiro et al. // Jap. J. Clin. Oncol. - 1999. -V. 19. - P. 258 - 264.

214. Розен В.Б. Основы зндокринологии / В.Б.Розен.- М. :Изд-во Московского ун-та, 1994. - 384с.

215. Gilboa E. The promise of cancer vaccines/ E.Gilboa // Nat. Rev. Cancer.- 2004. – N.4 .- P. 401 - 411.

216. Pardoll D. Does the immune system see tumors as foreign or self? / D.Pardoll // Ann. Rev Immunol. - 2003. - P. 807 - 839.

217. Neri R. Hormone Antagonists / R.Neri, N.Kassem . – Berlin, 1982. - P. 247 - 268.

218. Синицын П.В. Потенциирование диэтилстильбестролом антиандрогенных эфектов нифтолида в предстательной железе. / П.В.Синицын, С.В.Варга, А.Г.Резников // Фармакология и токсикология. – 1988. - №4. - С. 75 - 77.

219. Androgen ablation mitigates tolerance to a prostate/prostate cancer- estricted antigen / C.G Drake, A.D. Doody, M.A. Mihalyo et al*. //* Cancer Cell. - 2005. - N.7. - P. 239 - 249.

220. Арістова Т.Ю. Комбінована низькодозова естроген-антиандрогенна терапія прогресуючого раку передміхурової залози : – автореф. дис.на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец.14.01.06 «Урологія» / Т.Ю.Арістова . - Київ, рік 1998. - 18 с.

221. Rosenbaum E. Diethylstilbestrol is an active agent in prostate cancer patients after failure to complete androgen blockade. Proc ASCO 2000/ E.Rosenbaum, M.Wygoda, M.Gips // J Clin оncol. - 2000. - N.349.- P.1372A.

 222. Stilboestrol plus adrenal suppression as salvage treatment for patients failing treatment with luteinizing hormone-releasing hormone analogues and orchidectomy/ D.Farrugia, W.Ansell, M.Singh et al. // BJU Int . - 2000. - N.85. - P.1069 - 1073.

223. Довідник онколога / Під ред.. Я.В.Шпарика. - Львів: Галицька видавнича спілка, 2002. - Вип. 3. - 136 с.

 224. Гарин А.М. Новые предложения ВОЗ по стандартизации оценки результатов лечения онкобольных / А.М.Гарин, H.H.Трапезников // Вопросы онкологии. - 1978. - № 6. - С. 44 - 47.

 225. Противоопухолевая химиотерапия.-М.:Медицина,1986.-208с.

226. Hansbrough J.F. Prevention of alterations in postoperative lymphocyte subpopulations by cimetidine and ibuprofen / J.F.Hansbrough, R. L.Zapata-Sirvent, E. M.Bender // Am J Surg. - 1986.- Vol. 151, №2. - P. 249 - 55.

227. Effects of red ginseng upon postoperative immunity and survival in patients with stage III gastric cancer / Sung Ock Suh, Matthew Kroh, Nam Ryeol Kim, et al.// Am.J. Chinese Medicine. – 2002. – №3. - Р. 15 - 25.

228. Analysis of the peripheral blood lymphocyte subsets in patients with bladder carcinoma // Tarkan Soygьr, Yaзar Bedьk, Цnder Yaman et al. // Urology. – 1999. – Vol. 53, №1. - P. 88 - 91.

229. Цигану В. И. Диагностика и лечение онкоурологических заболеваний / В.И.Цигану, Е.В.Савельева, К. М.Фигурин. - М., 1991. - Вып. 2. - С. 69 - 74.

 230. Ahne W. Evidence for the early appearance of intyerleukins and tumor necrToday. - 1994. - Vol. 15. - P. 97 - 101.

 231. Moguilewsky M. Diethyistilboestrol (DBS) treatment increases prostatic androgen receptor concentration and sensivity to adrenal androgens in rats / M.Moguilewsky, C.Tournemine, J.Fietl //J. Steroid. Biochem. - 1935. - Vol. 23. - P. 17.

 232. Переверзев А.С. Рак простаты / A.C.Переверзєв, M.И.Коган. - Харьков , 2004. - С. 218-219 ,231 с.

 233. Гойхберг М.И. Десятилетний опыт трансректальной биопсии предстательной железы в амбулаторных условиях / М.И.Гойхберг, И.А. Клименко // Урология и нефрология.- 1981. - №2. - С.42 - 46.

 234. Мельник А.И. Цитологическая диагностика нодозной гиперплазии и рака предстательной железы / А.И.Мельник, М.И.Гойхберг, И.А. Клименко // Вопросы онкологии. - 1985. - Т. 29, № 1. - С. 40 - 43.

 235. Бережная Н.М. Интерлейкин-2 и злокачественные новообразования / Н.М.Бережная , Б.А. Горецкий . - Киев: Наукова думка, 1992. - 172 с.

 236. Горецкий Б.А. Продукция ИЛ-2 лимфоцитами периферической крови больных саркомами мягких тканей: автореф. дис. на соискание ученого звания канд. мед. наук / Б.А.Горецкий .- М., 1987. - 25 с.

 237. De Vita F. Analysis of interleukin – 2/ interleukin – 2-receptor sustem in advanced non - smalcell lung cancer / F.De Vita // Tumori . - 1991. - V.84, №1. - P.33 – 38.

 238. Elg S.A. Alhpa-1 acid glycoprotein is en immunosuppressive factor found in ascites from ovarian carcinoma / S.A.Elg, A.R.Mayer // Cancer . - 1997. - V.80,№ 8. - P.1448 - 1456.

 239. Hildesheim A. Immune activation in cervical neoplasia: cross-sectional association bitween plasma soluble interleukin – 2-receptor levels and disease / A.Hildesheim, M.H.Schiffman et al. // Cancer Epidemiol. Biomarcers Prev. - 1997. - V.6, N 10. - P. 807 – 813.

240. Chyczewska E. Cytokines in lung cancer / E.Chyczewska, R.M. Mros // Rocz. Akad. Med. Bialumst. - 1997. - V.42 . - P. 8 - 22.

 241. Clerici M. Cytokine dysregulation in invasive cervical carcinoma and other human neoplasias: time to consider the TH 1/TH 2 paradigm / M.Clerici, G.Shearer, E.Clerici // J. Nat. Canc. Inst. - 1998. - V.90, N 4. - P. 261 - 263.

 242. Kim J. Dubinett S. IL-10 production in cutanejus basal and sguameous cell carcinomas. A mecyanism for evading the local T-cell immune response / J.Kim, R.Modlin, R.J. Moy // Immunol. - 1995. - V.155. - P. 2240 - 2247.

 243. Lissoni P. Interleukin-4 blood concetracion in iarly and metastatic human solid neoplasms/ P.Lissoni , D.Merlini, D.Pirato et al. // Int. J. Biol. Markers. - 1997. - V.12, N 2. - P. 75 - 78.

 244. Modulations of the effector function and cutokine production of human lymfocytes by secreted factors derived from colorectal-carcinoma cells / I.S.Luo, R.Kammerer, H.Schultze, S.Von Kleist // Int. J. Cance . - 1997. - V.72, N1. - P. 142 - 148.

 245. Mule J. Rosenberg A. Cellular mechanisms of the antitumor activity of recombinants IL-6 in mic / J.Mule , M.Cusdter, W.Travis // J. Immunol. - 1992. - V.148. - P. 2622 - 2629.

 246. Advanced colorectal cancer is associatid wich impaired IL-12 and enhanced IL-10 production / R.O’Hara, J.Greemnan, .McDonald,K.Gaskel // Clin. Canc. Res. - 1998. - V.4, N8. - P. 1943 - 1951.

 247. Tezarova P. Soluble TNF and IL-2 receptors in patients wich dreast carcinoma / P.Tezarova, J.Kvasnicka // Cas. Lec. Cesk. - 1998. - V.137, N11. - P. 341 - 345.

 248. Trentin L. Interleukin-15 : a njvel cytocine wich regulatore properties on normal and neoplastic B lumphocytes / L.Trentin,R. Zanbello // Leuc. Lymphoma. - 1997. - V.27, N1-2. - P. 35 - 42.

 249. Tsumoda T. Clonal and functional analysis for the augmentation of tumor-infiltrating lymphocytes bu interleukin-4 / T.Tsumoda, Y.Taminura // Br. J. Cancer . - 1996. - V.74, N 7. - P. 1085 - 1089.

 250. Zeng L. Interleukin-10 inhibits tumor metastasis through an NK cell-dependent mechanism / L.Zeng, D.Ojcins // J. Exp. Med. - 1996. - V.184, N 2. - P. 579 - 584.

 251. IL-3 enhances both – presentation of exogenous particelate antigen in association wich class I major histocompatibility antigen and generation of primary tumor-specific T-lymphocytes / Kun-Yun Yeh, A.McAdam, B.Pulaski, N.Shastri // J. Immunol. - 1998. - V.161, N12. - P. 5771- 5773.

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>