

*А.К. Носов¹, С.А. Рева^{1,2}, М.В. Беркут¹, С.А. Проценко¹, А.В. Арнаутов²,
И.В. Зятчин², С.Б. Петров^{1,2}*

Неoadьювантная терапия у больных раком предстательной железы высокого и очень высокого риска

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова»,
²ПСПб ГМУ им. И.П. Павлова,
Санкт-Петербург

Введение: роль неoadьювантной терапии в лечении рака предстательной железы (РПЖ) до конца не изучена. В то же время, процесс высокого и очень высокого риска является потенциально летальным заболеванием, требующим активно мультимодального подхода. Одним из них, потенциально безопасным и эффективным, однако недостаточно изученным, является проведение неoadьювантной химиогормональной терапии (НХГТ) с последующим выполнением радикальной простатэктомии (РПЭ).

Материалы и методы: 86 пациентов с РПЖ высокого и очень высокого риска (ПСА >20 нг/мл и/или сумма Глисона ≥ 8 и/или клиническая стадия $\geq T2c$) распределены в группу РПЭ как монотерапии (n=40) или НХГТ с последующей РПЭ (n=46). Неoadьювантный курс включал в себя внутривенное введение доцетаксела один раз в 21 день (75 мг/м² до 6 циклов) и антагониста гонадотропин рилизинг-гормона (ЛГРГ) дегареликса по стандартной схеме (6 подкожных введений каждые 28 дней). После проведения контрольного обследования с оценкой эффекта неoadьювантного режима пациентам выполнялась РПЭ с расширенной лимфаденэктомией.

Результаты. После клинической оценки, только РПЭ была выполнена 37 больным. Неoadьювантное лечение начато 39 пациентам, из них полный запланированный курс НХГТ был проведён 34 (87,2%) больным; у оставшихся 5 пациентов причинами незавершения были прогрессирование (n=2, рост ПСА после предшествующего выраженного снижения), смерть от бытовой причины (n=1), усугубление сопутствующей патологии (n=2). Токсичность неoadьювантной терапии была умеренной. На фоне НХГТ снижение уровня ПСА на 50% и более отмечено у всех 39 пациентов. В группе НХГТ/РПЭ хирургическое лечение было выполнимо, однако в одном случае было ограничено ТЛАЭ и потребовало конверсии. Меньшая распространенность после неoadьювантной терапии и операции выявлена у 38,5%, по сравнению с 2,7% в группе только РПЭ. Позитивный хирур-

гический край был выявлен в 43,2% (группа РПЭ) и 25,6% (группа ХГТ/РПЭ). В 6 случаях после неoadьювантной терапии по результатам морфологического исследования после РПЭ определялся патоморфоз. За период наблюдения проведение адьювантной и/или отсроченной дополнительной терапии потребовалось соответственно в группе РПЭ и ХГТ/РПЭ у 25 (67,6%) и 13 (39,4%) пациентов.

Выводы: Проведение неoadьювантной химиогормональной терапии перед РПЭ является безопасной и эффективной стратегией у больных с РПЖ высокого и очень высокого риска, позволяющей улучшить ранние онкологические показатели у отобранных пациентов.

Ключевые слова: рак простаты, радикальная простатэктомия, неoadьювантная терапия, химиотерапия, гормональная терапия, доцетаксел, дегареликс, нежелательные явления

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) относится к наиболее распространённым злокачественным новообразованиям [1]. Несмотря на то, что большинство случаев относятся к группе низкого риска и часто носят индолентное течение, у 20-30% пациентов на момент выявления заболевание относят к группе высокого риска [2]. По другим данным, рак предстательной железы высокого риска (РПЖ-ВР) диагностируется у 13-19% пациентов, которым проведено радикальное лечение [3, 4]. Проведённые исследования показали, что пациенты с этими характеристиками более склонны к прогрессированию, метастазированию, смерти от заболевания [5].

Кроме того, в последние годы при упоминании о распространённости принято выделять группу очень высокого риска. Сюда относятся пациенты с местной распространённостью процесса cT3b-T4 [6]. Согласно современным стандартам, у таких больных монотерапия может проводиться только у очень тщательно отобранных пациентов и оптимальной тактикой является мультимодальный подход [7], интенсивность

и режимы которого в настоящее время широко обсуждаются. Тем не менее, большинство современных работ, характеризующих эффективность диагностики и лечения РПЖ-ВР, показывают, что пока не определены схемы лечения, позволяющие добиться максимальной эффективности у больных с РПЖ-ВР [8].

Неoadъювантная гормональная терапия, предложенная ранее для улучшения прогноза, не показала преимуществ в выживаемости по сравнению с только РПЭ [9]. Ранее была показана эффективность неoadъювантной терапии с применением химиопрепарата доцетаксел [10]. В связи с этим, с целью улучшения онкологических показателей и в соответствии с требованиями к обследованию и лечению локализованного и распространенного рака предстательной железы, проведен анализ результатов проведения неoadъювантной химиогормональной терапии препаратами доцетаксел (в модифицированной дозировке) в сочетании с антагонистом ЛПРГ (дегареликс).

Материалы и методы

Характеристики пациентов

86 пациентов были включены в исследование в период с марта 2014 по июль 2018 года (характеристики пациентов до лечения представлены в табл. 1). Все пациенты

были разделены на 2 группы — РПЭ в качестве монотерапии (n=40), и химиогормональная терапия с последующим хирургическим лечением (ХГТ/РПЭ, n=46). Стадирование проводилось согласно стандартам Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU), актуальным на момент включения в исследование. Всем пациентам хирургическое лечение планировалось в объеме лапароскопической радикальной простатэктомии без нервосбережения, с двухсторонней лимфаденэктомией (ЛАЭ) до бифуркации аорты/нижней брыжеечной артерии (суперрасширенный объем, срЛАЭ). Все операции были выполнены одним из хирургов бригады с опытом выполнения лапароскопических вмешательств. Оценка патоморфологического материала проводилась до начала лечения и после него (РПЭ с или без неoadъювантной терапии) [11].

Критерии включения

Критериями включения в исследование были морфологически подтвержденная аденокарцинома предстательной железы, локализованные и местнораспространенные формы, отнесенные по критериям NCCN к группе высокого и очень высокого риска прогрессирования [12], отсутствие отдаленных метастазов, отсутствие в анамнезе терапии, проводимой по поводу рака простаты, возраст ≤75 лет, индекс Karnofsky >70%, отсутствие нейтропении, тромбоцитопении и активной сопутствующей патологии (включая онкозаболевания).

Режим проведения неoadъювантной гормональной и химиогормональной терапии

Дизайн исследования представлен на рис. 1. В группе неoadъювантной терапии пациенты получали 6 введений препарата дегареликс в инициальной дозе 240 мг, разде-

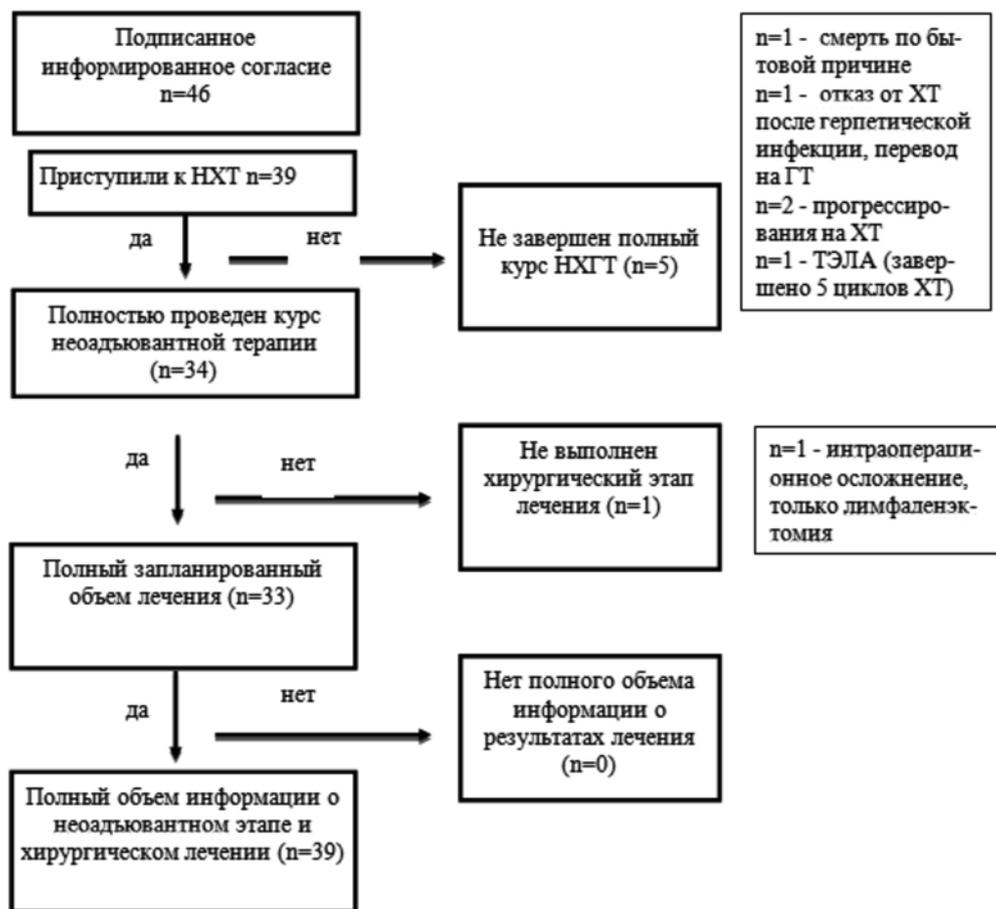


Рис. 1. Схема обследования и лечения пациентов в группе НХГТ/РПЭ

ленной на 2 введения по 120 мг с поддерживающей дозой 80 мг через 1 мес. после введения начальной дозы, 1 раз в 28 дней, с общей продолжительностью медикаментозного лечения 6 месяцев. Также осуществлялось проведение 6 циклов терапии препаратом доцетаксел (внутривенно капельно 75 мг/м²) каждые 3 недели, в комбинации с дексаметазоном за 12, 1 час до введения и через 6, 12, 30 часов после введения доцетаксела.

Режим наблюдения и оценки эффективности неoadъювантной терапии

В группе с неoadъювантной терапией до ее начала и после окончания распространенность процесса оценивалась с использованием магнитно-резонансной томографии (МРТ) таза, компьютерной томографии (КТ) груди, живота, остеосцинтиграфии (ОСГ); в группе РПЭ эти исследования выполнялись непосредственно перед лечением. Проводилось сравнение дифференцировки опухоли по шкале Глисона и по шкале ISUP [13] до начала лечения с материалом, полученным после оперативного лечения (РПЭ с или без НХГТ). Перед каждым циклом системной терапии проводилась регистрация нежелательных явлений, оценка показателей клинического и биохимического анализов крови, уровня ПСА и тестостерона.

Динамика ПСА оценивалась путём сравнения показателя до начала лечения, перед каждым последующим циклом (в группе неoadъювантной терапии), перед РПЭ (во всех группах), после хирургического лечения — через 1 мес., далее — каждые 3 мес. до 2 лет, далее — каждые 6 мес. Снижение ПСА после ХГТ на >50% и более расценивалось как частичный ответ, полный ответ — при снижении показателя до 0,2 нг/мл и ниже. В случае снижения ПСА менее 50% от исходного ответ на неoadъювантную терапию расценивался как стабилизация, а любое повышение во время/после ХГТ — как прогрессирование заболевания. После РПЭ при достижении уровня ПСА <0,2 нг/мл его дальнейший рост в виде двух последовательных повышений выше уровня более 0,2 нг/мл расценивался как биохимический рецидив (БХР).

Эффективность НХГТ оценивалась посредством сравнения результатов томографии (МРТ, КТ) до и после лечения. Полный ответ оценивался как отсутствие определяемой опухоли; частичный ответ — как уменьшение распространённости процесса — с изначально увеличенных ЛУ (>8мм) до нормальных размеров (≤8мм), отсутствие ранее определяемого распространения на семенные пузырьки (с ≥Т3b до <Т3b) и/или экстрапростатического распространения (с ≥Т3а до <Т3а); стабилизация — как отсутствие изменений по данным методов лучевой диагностики; прогрессирование — как любое увеличение клинической стадии.

Нежелательные явления (НЯ) оценивались в соответствии с Международной терминологией критериев нежелательных явлений (СТСАЕ) v4.0. от 2009 года. В случае обнаружения лекарственной непереносимости препаратов и/или развития нежелательных явлений 3-4 степени, требующих полной отмены лечения или отсрочки более чем на 4 недели, пациента исключали из исследования с последующим направлением на другое радикальное лечение (гормональная терапия в комбинации с лучевой терапией, радикальная простатэктомия в комбинации с гормональной и лучевой терапией). В случае развития рефрактерности РПЖ на фоне лечения (уровень тестостерона <0,5 нг/мл, рост уровня ПСА в двух последовательных анализах, появление новых очагов или прогрессирование измеримых очагов в случае N+) пациент исключался из протокола и переводился на лечение согласно имеющимся стандартам. Периоперационные осложнения оценивались согласно модифицированным критериям Clavien-Dindo [14]; оценивались длительность операции, сроки госпитализации и на-

хождения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Лимфорез определялась как необходимость дренирования в течение 10 дней после РПЭ при отхождении более 100 мл лимфы за сутки. Полное удержание мочи определялось как отсутствие необходимости использования прокладок через 1 год после РПЭ; оценка эректильной функции после РПЭ не проводилась.

Оценка результатов исследования

Первичными конечными точками являлись частота объективного (полного или частичного, по уровню ПСА и результатам КТ/МРТ) ответа после неoadъювантной терапии и частота НЯ (постхимио- или химиогормональная токсичность, общая и ≥3 степени).

Вторичными конечными точками приняты частота снижения стадии и дифференцировки опухоли после проведения неoadъювантного лечения, выполнимость хирургического лечения в полном объёме после НХГТ и частота необходимости проведения адъювантной терапии.

Статистический анализ

Статистический анализ был проведён с использованием программы «STATISTICA» (версия 6.0; StatSoft Inc., USA). *P*-values <0.05 был принят достаточным для множественного сравнения. Для оценки достоверности различий анализируемых параметров в выборках пациентов были использованы линейные методы статистики: тест Манна-Уитни, тест Фишера, анализ ANOVA.

Этическое одобрение

Исследование получило одобрение локального этического комитета ФГБУ «НИИ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, протокол №1 от 13.02.2014 года, до выполнения процедур всеми пациентами было подписано информированное согласие об участии в исследовании.

Результаты

Больные в обеих группах были сопоставимы по возрасту, уровню общего ПСА, сумме Глисона и категории ISUP. Характеристики пациентов перед лечением представлены в табл. 1. Большинство клинических показателей у больных в обеих группах были сопоставимы, однако в группе с НХГТ чаще встречались пациенты с местнораспространённым процессом и увеличением регионарных ЛУ. Медиана наблюдения за пациентами группы РПЭ и ХГТ/РПЭ составила 30,5 (6-52) и 28,5 (6-48) мес. соответственно.

Токсичность неoadъювантной терапии

Из 46 пациентов, распределённых в группу ХГТ/РПЭ, 39 (84,7%) соответствовали критериям включения/исключения и получили НХГТ. Полный объём неoadъювантного лечения проведён у 34 (87,2%) пациентов.

Причины не завершения курса в полном объёме были следующие: прогрессирование (n=2, рост ПСА после предшествующего выраженного снижения), смерть от бытовой причины (n=1), сопутствующая патология/нежелательные явления (n=2).

Нежелательные явления приведены в табл. 2. Наиболее частыми проявлениями токсичности в

Таблица 1. Характеристики пациентов до начала лечения

Показатель	Значение		P-value
	Группа РПЭ (n = 37)	Группа НХГТ/РПЭ (n = 39)	
Возраст (лет) (средн, IQR)±SD	62,45±6,02	62,02±7,82	0,78
Объём простаты (мл) (средн, IQR)	49,94±23,2	49,44±39,1	0,95
ПСА при постановке диагноза, нг/мл (средн, диапазон)	24,33±8,94	28,93±11,7	0,84
Группа ISUP (средн) до операции	2,0	3,0	0,476
Клиническая стадия (TNM)			
<T2b	1	2	0,178 <0,01
T2c	10	2	
T3a	20	14	
>T3b	8	21	
N0	32	30	0,476
N1	5	9	

РПЭ — радикальная простатэктомия; ХГТ — химиогормональная терапия; ПСА — простатспецифический антиген; ISUP — international society of uro-pathologists. IQR — interquartile range; SD — standard deviation.

Таблица 2. Токсичность неоадьювантной химиогормональной терапии

Нежелательное явление	Показатель	
	Степень	Частота, n (%)
Нейтропения	I	6 (15,4)
	II	5 (12,8)
	III	7 (17,9)
	IV	1 (2,6)
Лейкоцитопения	I	11 (28,2)
	II	1 (2,6)
	III	2 (5,1)
	IV	1 (2,6)
Нейропатия	II	3 (7,7)
	III	1 (2,6)
Утомляемость/ астения	I	8 (20,5)
	III	1 (2,6)
Тошнота/рвота	I	4 (10,2)
	II	2 (5,1)
Диарея	I	6 (15,4)
	II	1 (2,6)
Стоматит	I	3 (7,7)
Болезненность в месте введения препарата	I	4 (10,2)
Алопеция	I	7 (17,9)
	II	1 (2,6)
Повышение уровня креатинина	I	6 (15,4)
Артериальная гипертензия	I	7 (19,9)
	II	1 (2,6)
	III	1 (2,6)
Повышение уровня трансаминаз	I	10 (25,6)
	II	2 (5,1)
Гипергликемия	I	1 (2,6)
	II	1 (2,6)

группе НХГТ/РПЭ были нейтропения, лейкопения и различные проявления гепатотоксичности (повышение АЛТ, АЛТ и уровня билирубина). Нежелательных явлений 5 степени (как ассоциированных с химиотерапией, так и с другими видами и этапами лечения) не отмечалось. Во время проведения неоадьювантной ХГТ вследствие бытовой причины умер один пациент. Гематологические НЯ 3-4 степени выявлены у 8

(20,5%) пациентов и были наиболее частой причиной увеличения интервала между введениями доцетаксела и/или редукция дозы — нейтропения (без признаков фебрильной нейтропении) 3-4 степени у 3 из 5 (7,7% из общего числа получивших НХГТ) пациентов с изменением режима Q3W (75 мг/м² один раз в 21 день). У остальных двух пациентов изменение режима введения препарата отмечено вследствие негематологических серьезных нежелательных явлений (СНЯ) — периферическая нейропатия (n=1) и герпетическая инфекция (n=1). Всего негематологические НЯ развились у 17 (43,6%) пациентов, из них 3-4 степени — 5,1% (n=2).

Увеличение времени между неоадьювантной терапией и РПЭ в связи с НЯ потребовалось в четырех (10,3%) случаях. За время наблюдения вторичных онкологических заболеваний выявлено не было.

Гормональная терапия, как компонент неоадьювантной схемы или в монорежиме не приводила к развитию серьезных нежелательных явлений. В целом, ассоциированные с гормональной терапией НЯ выявлены у 10 пациентов (25,6%), из которых непосредственно с введением дегареликса были связаны: болезненный инфильтрат передней брюшной стенки (n=8) и «чувство прилива» (n=5). Кроме одного пациента, умершего во время проведения неоадьювантной терапии, во всех остальных случаях 6-месячный курс гормональной терапии был проведен полностью.

Результаты проведения неоадьювантной терапии: динамика ПСА и местная распространенность

Из 39 пациентов, получавших неоадьювантную ХГТ, у всех (100%) отмечено снижение тестостерона ниже кастрационного уровня и снижение уровня ПСА на 50% и более, однако у двух пациентов после 4 цикла отмечен повторный рост ПСА и выявлена прогрессия заболевания. Уровень ПСА менее 1 нг/мл не достигнут у 7 (17,95%) больных в группе ХГТ. Средний показатель ПСА до начала лечения составлял 28,93±11,7 (8,3-156,0) нг/мл, после НХГТ — 1,03±0,92 (0,004-4,3) нг/мл, со средним уровнем снижения 95,19%. Среднее снижение объема простаты отмечено во всех случаях, с 49,4±39,1 мл до ХГТ до 30,9±21,5 мл после (p=0,017).

Оценка локальной распространенности опухоли проведена всем пациентам после курса неоадьювантной терапии (n=34). При сравнении местной распространенности до и после НХГТ, снижение стадии отмечено у 16 пациентов (47,1%), за счет регресса местнораспространенного процесса (Т3b/3a) до локализованного (Т2). Из 10 пациентов с клинически увеличенными до начала лечения тазовыми лимфоузлами

(сN1) уменьшение их размеров до нормальных показателей (≤ 8 мм) после НХГТ отмечено у 7 (70%) больных.

Результаты хирургического вмешательства

Полный объем лечения в группе комбинированной терапии — НХГТ с последующей радикальной простатэктомией проведен 33 больным, что составило 84,6% из всех включенных в группу и 97,1% из завершивших неoadъювантный цикл. Кроме одного случая с невыполнением хирургического этапа в запланированном объеме (вследствие развившихся осложнений на этапе ТЛАЭ — повреждение крупных сосудов), остальным пациентам курс неoadъювантной терапии не препятствовал выполнению РПЭ. Проведение неoadъювантной терапии не привело к повышению частоты интраоперационных осложнений, которые отмечены в 6 случаях в группе без неoadъювантной терапии и в 5 случаях в группе НХГТ/РПЭ. Несмотря на наличие перипростатического фиброза в зоне вмешательства, операция была выполнима практически во всех случаях в обеих группах.

Общая частота хирургических осложнений в группах РПЭ и НХГТ/РПЭ составила 16,2% и 14,7%, соответственно (табл. 3). Длительность операции ($p=0,397$) и объем кровопотери в обеих группах не различались ($p=0,449$). Выполнение гемотрансфузии в периоперационном периоде потребовалось одному пациенту в каждой группе.

Повторные вмешательства, потребовавшие общей анестезии, выполнены трем пациентам (7,5%) в группе РПЭ (интраоперационное повреждение мочеточника, выявленное в послеоперационном периоде и гематома таза) и одному (2,9%) в группе НХГТ/РПЭ (ревизия и дренирование мочевого затека). В обеих группах интраоперационно страховые дренажи не устанавливались и течение послеоперационного периода не препятствовало переводу пациентов из ОРИТ в профильное отделение через 2-3 часа наблюдения. Средняя длительность госпитализации в обеих группах не отличалась.

Таблица 3. Периоперационные показатели

Показатель	Группа РПЭ (n=37)	Группа НХГТ/РПЭ (n=34)	p-value
Длительность операции, мин	207 ± 13,5	214 ± 34	0,397
Повреждение крупных сосудов, n (%)	5 (13,5)	4 (11,8)	>0,05
Повреждение кишечника, n (%)	1 (2,7)	1 (2,9)	>0,05
Интраоперационная кровопотеря, мл	283,5 ± 37,5	244 ± 35,0	0,538
Удаление катетера (медиана), сут	7,4±4,9	6,6±4,4	0,526
Длительность госпитализации, сут	10,4±5,7	8,6±5,3	0,231
Осложнения			
1 степени, n (%)	7 (18,9)	10 (29,4)	>0,05
2 степени, n (%)	4 (10,8)	3 (8,8)	
3 степени, n (%)	1 (2,7)	3 (8,8)	
4 степени, n (%)	4 (10,8)	2 (5,9)	

РПЭ — радикальная простатэктомия; НХГТ — неoadъювантная химиогормональная терапия.

Таблица 4. Морфологические показатели

Показатель	Группа РПЭ (n=37)		Группа НХГТ/РПЭ (n=39)	
	Клиническая стадия	Патоморфологическая стадия	Клиническая стадия	Патоморфологическая стадия
Стадия				
T0, n (%)	0	0	0	0
T2a, n (%)	0	0	0	1 (3,0)
T2b, n (%)	1 (2,7)	0	2 (5,1)	1 (3,0)
T2c, n (%)	8 (21,6)	10 (27,0)	2 (5,1)	12 (36,4)
T3a, n (%)	21 (56,8)	11 (29,7)	14 (35,9)	2 (6,1)
T3b, n (%)	7 (18,9)	16 (43,2)	21 (53,8)	18 (54,5)
T4a, n (%)	0	0	0	0
N1, n (%)	5 (13,5)	12 (32,4)	9 (23,1)	12 (36,4)
R+, n (%)	n/a	16 (43,2)	n/a	9 (27,3)
Степень дифференцировки				
Группа ISUP (сумма Глисона)	Биопсийный материал, (n=37)	Патоморфологический материал, (n=37)	Биопсийный материал, (n=39)	Патоморфологический материал, (n=33)
1 (6=3+3)	4 (10,8)	2 (5,4)	5 (12,8)	3 (9,1)
2 (7=3+4)	17 (45,9)	14 (37,8)	11 (28,2)	10 (30,3)
3 (7=4+3)	8 (21,6)	13 (35,1)	6 (15,4)	9 (27,3)
4 (8=4+4)	7 (18,9)	6 (16,2)	12 (25,6)	6 (18,2)
5 (9-10)	1 (2,7)	2 (5,4)	5 (12,8)	6 (18,2)

Примечание: РПЭ — радикальная простатэктомия; НХГТ — неoadъювантная химиогормональная терапия; ISUP — international society of urologists

Таблица 5. Адьювантная терапия и отсроченное лечение после РПЭ

Показатель	Группа РПЭ (n=37)					Группа НХГТ/РПЭ (n=33)				
	ГТ		ЛТ		СХ	ГТ		ЛТ		СХ
	адьюв	отсроч	адьюв	отсроч		адьюв	отсроч	адьюв	отсроч	
N+, n (%)	1 (2,7)	5 (13,5)	3 (8,1)	1 (2,7)	1 (2,7)	0	6 (18,2)	0	1 (3,0)	1 (3)
R+, n (%)	0	5 (13,5)	1 (2,7)	0	2 (5,4)	0	3 (9,1)	1 (3,0)	1 (3,0)	1 (3)
NOR0, n (%)	0	2 (5,4)	0	0	0	1 (3,0)	0	1 (3,0)	4 (12,1)	0

Примечание: РПЭ — радикальная простатэктомия; НХГТ — неoadьювантная химиогормональная терапия; ГТ — гормональная терапия; ЛТ — лучевая терапия; СХ — спасительная хирургия

Анализ патоморфологических показателей

Патологическое стадирование представлено в табл. 4. Позитивный хирургический край (R1) был выявлен в 43,2% (n=16, группа РПЭ) и 27,3% (n=9, группа НХГТ/РПЭ) (p>0,1). В обеих группах случаев полного патологического ответа выявлено не было, однако во второй группе отмечены три случая крайне выраженного патоморфоза с затруднением оценки степени дифференцировки операционного материала. Клиническое гиперстадирование (патологическая стадия меньше, чем клиническая), была частым явлением в группе неoadьювантной терапии — 16 случаев (48,5%). Наиболее часто отмечено изменение с tT3a на pT2 — 13 случаев в группе; при выполнении только РПЭ — у шести пациентов (16,2%). Средний объем предстательной железы в группе РПЭ составил 49,9±23,2 мл, что сопоставимо с предоперационными результатами перед неoadьювантной ХГТ (49,5±39,1 мл). Патоморфологическое исследование показало уменьшение объема железы до 30,9±21,5 мл после курса неoadьювантного лечения (p<0,05 в обеих группах).

Снижения степени дифференцировки опухоли в группах РПЭ и НХГТ/РПЭ не было (табл. 4). Большая сумма Глисона по сравнению с данными биопсии выявлена у 13 (35,1%) пациентов в группе без неoadьювантной терапии и у 10 (30,3%) в группе НХГТ/РПЭ.

Патоморфологический анализ материала после неoadьювантной терапии выявил три случая (9,1%) выраженного патоморфоза и столько же случаев частичного патоморфоза. В группе после выполнения только РПЭ структурных изменений опухолевых клеток выявлено не было.

Адьювантная терапия

При первом определении (через 1 мес. после радикальной простатэктомии) все пациенты в обеих группах имели уровень ПСА <0,2 нг/мл. За период наблюдения проведение адьювантной и/или отсроченной дополнительной терапии потребовалось 25 (67,6%) пациентам в группе РПЭ и 13 (39,4%) в группе НХГТ/РПЭ. Информация

об адьювантной терапии в обеих группах после РПЭ представлена в табл. 5. После РПЭ без НХГТ адьювантная или отсроченная лучевая терапия назначена пяти (13,5%) пациентам (4 — pN1, 1 — R+), гормональная терапия — 11 пациентам (6 — pN1, 5 — R+) и в основном (в 10 случаях) — в отсроченном варианте при росте ПСА. В группе НХГТ/РПЭ адьювантная терапия назначалась по результатам анализа ПСА после операции и потребовалась одному пациенту, тогда как отсроченное лечение получили 11 пациентов (табл. 5). При благоприятной гистологии (pNOR0) спасительное хирургическое лечение проведено трем пациентам после только РПЭ и двум — из группы НХГТ/РПЭ, во всех случаях — в объеме тазовой и парааортальной лимфаденэктомии при выявлении рецидивных очагов в этих зонах по результатам ПЭТ/КТ, выполненной по поводу биохимического рецидива.

Обсуждение

Доцетаксел в неoadьювантном режиме при РПЭ применяется с конца 1990-х годов. Первые результаты были представлены в 2001 году Oh W.K. et al. была показана безопасность данной схемы лечения [15], а позднее те же авторы сообщили об онкологической эффективности комбинированного режима без применения гормональных препаратов [16, 17]. Эта и последующие работы показали эффективность данного подхода в виде снижения уровня общего ПСА, уменьшения опухолевой нагрузки, а в ряде работ — увеличение выживаемости без биохимического рецидива [17, 18] и раковоспецифической выживаемости [19]. Однако в этих работах режимы введения доцетаксела сильно варьировали — от 36 мг/м² еженедельно до 70-75 мг/м² каждый 21 день [20, 21].

Дальнейшее использование доцетаксела в неoadьювантном режиме связано со стандартизацией его применения при метастатическом кастрационно-резистентном раке с увеличением разовой дозы до 75 мг/м² по схеме Q3W (один раз в 21 день). В соответствии с этими требо-

ваниями, мы исследовали препарат по такой схеме в неoadъювантном режиме в сочетании с антагонистом лютеинизирующего гонадотропин-рилизинг гормона (ЛГРГ) дегареликс, что связано с данными о роли ГТ в андрогенной супрессии [22]. Кроме того, по данным согласительного консенсуса в Онтарио (2006), всем пациентам с РПЖ, получающим химиотерапию, должна проводиться гормональная терапия [23]. Тем не менее, согласно данным Fitzpatrick J.M. et al. комбинация химио- и гормонотерапии в ряде случаев может привести к переходу процесса в кастрационно-резистентную форму [24]. Например, в исследовании Febbo P.G. et al. показан более выраженный эффект в виде снижения ПСА при еженедельном введении доцетаксела без параллельной или предшествующей ГТ, чем с ней [17].

В ранее опубликованных исследованиях около 10% пациентов, получавших НХГТ с применением полной дозы доцетаксела (75 мг/м²), неoadъювантный цикл был прерван вследствие развития нежелательных явлений [16]. Непрямое сравнение редуцированной (36 мг/м²) еженедельной дозы с полной (75 мг/м²) показало отсутствие необходимости прерывать курс неoadъювантной терапии доцетакселом и более благоприятный профиль негематологической токсичности [19] по сравнению с еженедельным введением препарата (общая частота НЯ 21-53%) или режимом с еженедельным введением в сочетании с ГТ (при этом во всех подобных исследованиях использовались только агонисты ЛГРГ) (21-26%). Аналогичная ситуация отмечена и с гематологической токсичностью — в режимах с более низкой дозой доцетаксела НЯ встречались реже: 34,9%, 5,6% и 4,0% соответственно для тромбоцитопении, анемии и нейтропении [17-18, 20-21, 25].

В ранних исследованиях неoadъювантных режимов — Dreicer (2004), Febbo (2005), Magi-Galluzzi (2007) — средний уровень ПСА до начала терапии варьировал от 2,5 до 30 нг/мл, а частота клинически местно-распространённого процесса — от 16 до 57,2% случаев, а послеоперационное морфологическое исследование после НХТ показало изменение (повышение) стадии в половине случаев [16-17, 25]. В нашем исследовании доцетаксел использовался для неoadъювантной терапии в дозе 75 мг/м², один раз в 3 недели в сочетании с относительно новым гормональным препаратом из группы антагонистов ЛГРГ (дегареликс); профиль токсичности такого режима до настоящего времени оценён не был. Непрямое сравнение с несколько меньшей по количеству пациентов группой неoadъювантной монотерапии доцетакселом в еженедельной дозе 36 мг/м² не показало достоверного увели-

чения частоты изменения режима лечения — 5 (13,5%) пациентов в группе полной схемы (75 мг/м² Q3W + дегареликс) и 0% в группе редуцированной схемы (36 мг/м² Q1W) пациентов при увеличении общей частоты нежелательных явлений ≥ 3 степени более чем в два раза: 11,9 против 25,6% [19].

Предоперационный уровень ПСА в исследовании Dreicer et al. составил 12,0±1,86 (CI 95%: 8,20–15,8), при этом у большинства больных был диагностирован местнораспространенный процесс — экстракапсулярное распространение — 89%, инвазия в семенные пузырьки — 32% случаев. После проведенных 6 циклов монотерапии доцетакселом у 64-79% пациентов выявлено достоверное снижение послеоперационного ПСА; у остальных отмечен рост антигена после завершения лечения [17]. Наши ранние онкологические результаты при проведении НХГТ с доцетакселом в дозе 75 мг/м² в сочетании с дегареликсом при непрямом сравнении с дозой 36 мг/м² оказались более выраженные — снижение ПСА отмечено в 100 и 95,3% соответственно; снижение ПСА более чем на 50% — в 100 и 52,4% [19], что может иметь прогностическое значение как признак эффективности системной терапии. Данный эффект может быть связан как с более высокой дозировкой химиопрепарата, так и с присутствием в схеме лечения антагониста ЛГРГ (дегареликс). Феномен «исчезнувшей карциномы» или полного патоморфологического ответа (pT0) описан у 0,5–1,5% пациентов после НХТ при РПЖ [26-27]. В то время как данный эффект после неoadъювантной терапии с использованием доцетаксела в настоящее время изучен недостаточно. В нашем исследовании не выявлено ни одного случая ППО. Клиническое вовлечение регионарных лимфоузлов у Magi-Galluzzi C. et al. было отмечено в 14,3%. В наше исследование в группу НХГТ/РПЭ были включены пациенты с менее благоприятным прогнозом: 89,7% пациентов имели местнораспространенный процесс (35,9% — T3a, 53,8% — T3b), а 23,1% — cN1. Возможно, это явилось одним из прогностических критериев ранних результатов комбинированного лечения, в числе которых — частота pT0. Полный патоморфологический ответ, отмечавшийся в ранних работах у больных с неoadъювантной ХГТ, определялся не во всех исследованиях. Prayer-Galetti T. et al. первыми обнаружили порог ППО после проведенной НХГТ в 5% (3 пациента из 60). Кроме того, авторы пришли к выводу о важном прогностическом значении ППО — при медиане наблюдения 53 мес. у 42% мужчин во всей когорте с ХГТ и РПЭ отсутствовали признаки рецидива заболевания, а 5-летняя БРВ у пациентов с ППО достигала 85% [28]. Еще больший

ППО — 11,1% — показан в небольшой группе пациентов в работе Narrita S. et al.; при этом сравнение клинической и патоморфологической распространенности процесса после НХТ показало её снижение в 28% случаев [29].

Результаты хирургического лечения после НХГТ также неоднозначны. Narrita S. et al. не выявили случаев позитивного хирургического края, а при сравнении клинической и патоморфологической распространенности процесса отметили снижение распространённости после неoadъювантной терапии в 28% случаев [29]. Проведение НХТ доцетакселом в редуцированной дозе 36 мг/м² еженедельно, несмотря на перипростатический фиброз, не оказало негативного влияния на выполнение РПЭ — один случай повреждения крупных сосудов при выполнении ТЛАЭ в группе (21 пациент) НХТ/РПЭ [19]. Результаты нашего исследования свидетельствуют о безопасности выполнения радикальной простатэктомии с использованием стандартной на сегодняшний день дозы и режима доцетаксела в сочетании с дегареликсом в неoadъювантном режиме, а именно отсутствие разницы в частоте интраоперационных осложнений.

Одна из наиболее важных конечных точек — частота снижения стадии в результате НХГТ. В некоторых исследованиях этот эффект был признан клинически значимым [16, 18]. В более раннем исследовании, проведённом нами, значимого уменьшения стадии после НХГТ выявлено не было, однако, при сравнимой с РПЭ в качестве монотерапии частоте R1 и среднего объёма опухоли, при долгосрочном наблюдении отмечено значимое улучшение онкоспецифической выживаемости [19]. В этом исследовании отмечено уменьшение стадии: при клиническом стадировании как T3a и более меньшая распространённость после неoadъювантной терапии и операции выявлена у 38,5%, по сравнению с 2,7% в группе только РПЭ ($p < 0,05$). Данные различия результатов в когортах с разными режимами неoadъювантной терапии могут быть объяснены как различной дозой доцетаксела, так и его комбинацией с дегареликсом в последней группе. В то же время, результаты патоморфологического исследования показали, что частота pN+ в работах с использованием НХТ была выше cN+ и составила от 18,1% [31] до 22,2% [29]. В нашей работе выявлена схожая ситуация — регионарные лимфоузлы клинически оценивались как позитивные в 23,1%, а патоморфологически — в 30,8%.

Несмотря на значимое снижение ПСА, уменьшение распространенности и повышение резектабельности опухоли, до сих пор не выделены клинические, морфологические и молекулярно-биологические критерии эффек-

тивности неoadъювантной терапии. Некоторые изменения, отражающие её эффективность, ранее были описаны в литературе как патоморфоз опухоли, заключающийся в изменении её дифференцировки, возможно, вследствие селективного апоптоза [31-33]. В нашем исследовании мы выявили 3 случая выраженного патоморфоза и столько же случаев частичного патоморфоза в сторону снижения суммы Глисона, что сопровождалось уменьшением частоты местной распространенности опухоли более чем в трети случаев (38,5%).

По данным Herkommer K. et al. 43% пациентов не нуждались в адъювантной терапии [26]. По результатам нашего исследования, адъювантная терапия пациентам с РПЖ высокого и очень высокого риска не потребовалась 58,8% пациентам из группы НХГТ/РПЭ и 32,4% больных из группы РПЭ.

В нашем исследовании подтверждено несколько предположений. В частности, несмотря на изменение режима неoadъювантного курса, мы не выявили полного патоморфологического ответа после проведения неoadъювантной терапии и последующего радикального хирургического лечения. Кроме того, предложенный метод не привёл к ухудшению основных интраоперационных и послеоперационных параметров при отсутствии существенного роста связанных с химиотерапией значимых нежелательных явлений. Наконец, ранние онкологические результаты (динамика ПСА, изменение распространенности опухоли, местная и регионарная распространенность, необходимость проведения адъювантной терапии) позволяют судить об эффективности комбинированного лечения у ряда больных.

Основными ограничениями нашего исследования были относительно небольшое число пациентов и малая продолжительность наблюдения за пациентами, пролеченными по комбинированной схеме. Кроме того, при том, что исследование было контролируемым, мы не проводили рандомизацию перед включением пациентов, что может объяснять большую частоту местнораспространенных опухолей в группе комбинированного лечения; тем не менее, все пациенты относились к высокому и очень высокому риску прогрессирования.

Несмотря на эти ограничения, результаты нашего исследования показывают важную информацию о токсичности комбинации доцетаксела и дегареликса перед РПЭ, выполнимость радикального хирургического лечения после НХГТ, динамику ПСА на фоне неoadъювантного лечения и результаты комбинированного подхода. Целесообразность использования комбинированного лечения у определенной категории пациентов должна быть подтверждена исследовани-

ями, определяющими критерии отбора больных (клинические, морфологические, молекулярно-генетические и прочие маркёры) и отдаленными онкологическими результатами [32].

Выводы

Неoadъювантная терапия с использованием доцетаксела и дегареликса может улучшить результаты лечения рака простаты у больных с высоким и очень высоким риском прогрессирования заболевания. Исследованный режим показал свою хорошую переносимость и раннюю онкологическую эффективность за счёт улучшения локального контроля и воздействия на микрометастазы путем применения лекарственных средств перед хирургическим лечением.

ЛИТЕРАТУРА

- Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics // *CA Cancer J. Clin.* — 2013. — Vol. 63. — P. 11–30. — doi: 10.3322/caac.21166.
- Cooperberg M.R., Cowan J., Broering J.M., Carroll P.R. High-risk prostate cancer in the United States, 1990–2007 // *World J. Urol.* — 2008. — Vol. 26. — P. 211–218. — doi: 10.1007/s00345-008-0250-7.
- D'Amico A.V., Moul J., Carroll P.R. et al. Cancer-specific mortality after surgery or radiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate-specific antigen era // *J. Clin. Oncol.* — 2003. — Vol. 21. — P. 2163–2172. — doi: 10.1200/JCO.2003.01.075.
- Zelevsky M.J., Eastham J.A., Cronin A.M. et al. Metastasis after radical prostatectomy or external beam radiotherapy for patients with clinically localized prostate cancer: a comparison of clinical cohorts adjusted for case mix // *J. Clin. Oncol.* — 2010. — Vol. 28. — P. 1508–1513. — doi: 10.1200/JCO.2009.22.2265.
- Cooperberg M.R., Vickers A.J., Broering J.M., Carroll P.R. Comparative risk-adjusted mortality outcomes after primary surgery, radiotherapy, or androgen-deprivation therapy for localized prostate cancer // *Cancer.* — 2010. — Vol. 116. — P. 5226–5234. — doi: 10.1002/cncr.25456.
- Joniau S., Tosco L., Briganti A., Broecker T., Gontero P. Results of surgery for high-risk prostate cancer // *Curr. Opin. Urol.* — 2013. — Vol. 23. — № 4. — P. 342–348. — doi: 10.1097/MOU.0b013e3283620f60.
- Mohler J.L., Armstrong A.J., Bahnson R.R. et al. Prostate cancer, Version 3.2012: featured updates to the NCCN guidelines // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* — 2012. — Vol. 10. — P. 1081–1087.
- Goldberg H., Baniel J., Yossepowitch O. Defining high-grade prostate cancer // *Curr. Opin. Urol.* — 2013. — Vol. 23. — P. 337–341. — doi: 10.1097/MOU.0b013e328361dba6.
- Shelley M.D., Kumar S., Wit T. et al. A systematic review and meta-analysis of randomized trials of neo-adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma // *Cancer Treat. Rev.* — 2009. — Vol. 35. — №1. — P. 9–17. PMID: 18926640, DOI: 10.1016/j.ctrv.2008.08.002.
- Носов А.К., Петров С.Б., Рева С.А. и др. Исследование безопасности и эффективности химиотерапии доцетакселом перед радикальной простатэктомией у больных раком предстательной железы промежуточного и высокого риска (наблюдение в течение 11,4 года) // *Онкоурология.* — 2014. — № 4 — С. 52–61.
- Blute M.L., Bergstralh E.J., Iocca A. et al. Use of Gleason score, prostate specific antigen, seminal vesicle and margin status to predict biochemical failure after radical prostatectomy // *J. Urol.* — 2001. — Vol. 165. — P. 119–125. — doi: 10.1097/00005392-200101000-00030.
- Reese A.C., Pierorazio P.M., Han M., Partin A.W. Contemporary evaluation of the National Comprehensive Cancer Network prostate cancer risk classification system // *Urology.* — 2012. — Vol. 80. — P. 1075–1079. — doi: 10.1016/j.urology.2012.07.040.
- Epstein J.I., Egevad L., Amin M.B. et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2016. — Vol. 40. — № 2. — P. 244–252. — doi: 10.1097/PAS.0000000000000530.
- Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications. A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey // *Ann. Surg.* — 2005. — Vol. 240. — № 2. — P. 205–213.
- Oh W.K., George D.G., Kaufman D.S. et al. Neoadjuvant docetaxel followed by radical prostatectomy in patients with high-risk localized prostate cancer: a preliminary report // *Semin. Oncol.* — 2001. — Vol. 28. — №4. — P. 40–44. PMID: 11685727.
- Dreicer R., Magi-Galluzzi C., Zhou M. et al. Phase II of neoadjuvant docetaxel before radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer // *Urology.* — 2004. — Vol. 63. — №6. — P. 1138–1142.
- Febbo P.G., Richie J.P., George D.J. et al. Neoadjuvant docetaxel before radical prostatectomy in patients with high-risk localized prostate cancer // *Clin. Cancer Res.* — 2005. — Vol. 11. — № 15. — P. 5233–5240. — doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0299.
- Thalgott M., Horn T., Neck M.M. et al. Long-term results of a phase II study with neoadjuvant docetaxel chemotherapy and complete androgen blockade in locally advanced and high-risk prostate cancer // *J. Hematol. Oncol.* — 2014. — Vol. 7. — P. 20. — doi: 10.1186/1756-8722-7-20.
- Nosov A., Reva S., Petrov S. et al. Neoadjuvant chemotherapy using reduced-dose docetaxel followed by radical prostatectomy for patients with intermediate and high-risk prostate cancer: a single-center study // *Prostate.* — 2016. — Vol. 76. — № 15. — P. 1345–1352. — doi: 10.1002/pros.23165.
- Mellado B., Font A., Alcaraz A. et al. Phase II trial of short-term neoadjuvant docetaxel and complete androgen blockade in high-risk prostate cancer // *Br. J. Cancer.* — 2009. — Vol. 101. — № 8. — P. 1248–1252. — doi: 10.1038/sj.bjc.6605320.
- Chi K.N., Chin J.L., Winquist E. et al. Multicenter phase II study of combined neoadjuvant docetaxel and hormone therapy before radical prostatectomy for patients with high risk localized prostate cancer // *J. Urol.* — 2008. — Vol. 180. — № 2. — P. 565–570. — doi: 10.1016/j.juro.2008.04.012.

22. Hussain M., Wolf M., Marshall E. et al. Effects of continued androgen-deprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase II chemotherapy trials for hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group report // *J. Clin. Oncol.* — 1994. — Vol. 12. — P. 1868-1875.
23. Winkler E., Waldron T., Berry S. et al. Non-hormonal systemic therapy in men with hormone-refractory prostate cancer and metastases: a systematic review from the Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care's Genitourinary Cancer Disease Site Group // *BMC Cancer.* — 2006. — Vol. 2. — № 6. — P. 112. — doi: 10.1186/1471-2407-6-112.
24. Fitzpatrick J.M., de Wit R. Taxane mechanisms of action: potential implications for treatment sequencing in metastatic castration-resistant prostate cancer // *Eur. Urol.* — 2014. — Vol. 65. — № 6. — P. 1198-1204. — doi: 10.1016/j.eururo.2013.07.022.
25. Magi-Galluzzi C., Zhou M., Reuther A.M. et al. Neoadjuvant docetaxel treatment for locally advanced prostate cancer: a clinicopathologic study // *Cancer.* — 2007. — Vol. 110. — №6. — P. 1248-1254. — doi: 10.1002/cncr.22897.
26. Herkommer K., Kuefer R., Gschwend J.E. et al. Pathological T0 prostate cancer without neoadjuvant therapy: clinical presentation and follow-up // *Eur. Urol.* — 2004. — Vol. 45. — № 6. — P. 36-41.
27. Soloway M.S. Role of induction androgen deprivation before radical prostatectomy // *Semin. Urol.* — 1995. — Vol. 13. — №2. — P. 142-147.
28. Prayer-Galetti T., Sacco E., Pagano F. et al. Long-term follow-up of a neoadjuvant chemohormonal taxane-based phase II trial before radical prostatectomy in patients with non-metastatic high-risk prostate cancer // *B.J.U. Int.* — 2007. — Vol. 100. — № 2. — P. 274-280.
29. Narita S., Tsuchiya N., Kumazawa T. et al. Short-term clinicopathological outcome of neoadjuvant chemohormonal therapy comprising complete androgen blockade, followed by treatment with docetaxel and estramustine phosphate before radical prostatectomy in Japanese patients with high-risk localized prostate cancer // *World J. Surg. Oncol.* — 2012. — Vol. 10. — P. 1. — doi: 10.1186/1477-7819-10-1.
30. Sella A., Zisman A., Kovel S. et al. Neoadjuvant chemohormonal therapy in poor-prognosis localized prostate cancer // *Urology.* — 2008. — Vol. 71. — № 2. — P. 323-327. — doi: 10.1016/j.urology.2007.08.060.
31. Civantos F., Marcial M.A., Banks E.R. et al. Pathology of androgen deprivation therapy in prostate carcinoma. A comparative study of 173 patients // *Cancer.* — 1995. — Vol. 75. — №2. — P. 1634-1641.
32. Bullock M.J., Srigley J.R., Klotz L.H. et al. Pathologic effects of neoadjuvant cyproterone acetate on nonneoplastic prostate, prostatic intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma: a detailed analysis of radical prostatectomy specimens from a randomized trial // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2002. — Vol. 26. — № 2. — P. 1400-1413.
33. Smith D.M., Murphy W.M. Histologic changes in prostate carcinomas treated with leuprolide (luteinizing hormone-releasing hormone effect). Distinction from poor tumor differentiation // *Cancer.* — 1994. — Vol. 73. — № 2. — P. 1472-1477.

*A.K. Nosov¹, S.A. Reva^{1,2}, M.V. Berkut¹,
S.A. Protsenko¹, A.V. Arnautov², I.V. Zyatchin²,
S.B. Petrov^{1,2}*

Neoadjuvant for patients with high and very high risk prostate cancer

¹N.N. Petrov NMRC of oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg

Objective: to assess safety, pathological response rate, and long-term oncologic outcomes of radical prostatectomy (RP) after neoadjuvant chemotherapy using docetaxel in prostate cancer (PCa) patients of high and very high risk groups.

Materials and methods: 86 patients with high and very high risk PCa (PSA>20 ng/ml, Gleason score 8 and more, or clinical stage cT2c and more) were included, among them 46 received neoadjuvant (NCGT/RP group) treatment followed by RP and 40 patients received RP only. with a median follow-up of 11.4 years after RP. Neoadjuvant treatment included 3-weekly docetaxel (75 mg/m² for up to 6 cycles) with concomitant degarelix (6 monthly injections).

Results: NCGT cycle was started in 39 patients and completed in full dose and planned regimen in 34 (87.2%) patients. Toxicities were moderate. A statistically significant reduction of PSA>50% post-chemohormonal therapy was observed in all 39 cases. Among patients with completed neoadjuvant treatment RP was performed in 33 (97.1%) patients. Lower postoperative stage was noticed in 38.5% in NCGT/RP group compared with 2.7% in RP group. Similarly, positive surgical margin rate was higher in group without neoadjuvant therapy — 43.2% and 25.6% (RP group). Adjuvant or deferred treatment received 25 (67.6%) and 13 (39.4%) in RP and NCGT/RP group, respectively.

Conclusion: The use of neoadjuvant chemohormonal therapy before the RP in selected regimen and dose represents a safe strategy resulting in benefit in early oncological results. Given the limitations of the study this concept should be evaluated in large prospective controlled studies.

Key words: prostate cancer, radical prostatectomy, neoadjuvant therapy, chemotherapy, hormonal therapy, docetaxel, degarelix, adverse events

Поступила в редакцию 17.04.2019 г.