



## КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ВЫСОКОГО И ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ: РЕЗУЛЬТАТЫ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ

А. В. Троянов<sup>✉</sup>, В. А. Бирюков, И. Н. Заборский, В. С. Чайков, И. О. Дементьев,  
Е. О. Щукина, О. Б. Карякин

Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация

✉ [alex\\_troy@mail.ru](mailto:alex_troy@mail.ru)

### Резюме

**Цель исследования.** Оценка безопасности и непосредственной эффективности неоадъювантной гормонотерапии при раке предстательной железы высокого и очень высокого риска прогрессирования без отдаленных метастазов.

**Пациенты и методы.** Проведено комбинированное гормонотерапевтическое лечение 33 пациентов с раком предстательной железы высокого и очень высокого риска прогрессирования без отдаленных метастазов. У 9 пациентов были обнаружены метастазы в регионарные лимфатические узлы по данным обследования (МРТ, СКТ), у 24 пациентов метастазов не выявлено. Всем пациентам в качестве I этапа лечения проведена комбинированная химиогормональная терапия в объеме 4 курсов доцетаксела в/в капельно в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед. в комбинации с андрогендепривационной терапией агонистами или антагонистами ЛГРГ до выполнения радикальной лучевой терапии (сочетанной или дистанционной). Всем пациентам проведена неоадъювантная гормонотерапия: 16 пациентам – с применением антагонистов ЛГРГ (Дегареликс), 17 – с применением агонистов ЛГРГ (Гозерелин/Лейпрорелин/Трипторелин). Проведена оценка токсичности представленного режима лечения и непосредственной эффективности – влияния на уровень простатспецифического антигена (ПСА), объем предстательной железы, качество мочеиспускания.

**Результаты.** Отмечен выраженный ответ по уровню ПСА (с 79,67 нг/мл до 1,45 нг/мл), у всех пациентов удалось добиться значимого снижения уровня ПСА, не ответивших на лечение пациентов не отмечено. Удалось добиться уменьшения объема железы в среднем в 2 раза (с 44 см<sup>3</sup> до 25 см<sup>3</sup>), что благоприятно влияло в дальнейшем на возможность проведения радикального курса лучевой терапии. У всех пациентов с задержкой мочеиспускания удалось достичь восстановления самостоятельного мочеиспускания.

**Заключение.** Неоадъювантная гормонотерапия продемонстрировала высокую эффективность в отношении снижения уровня ПСА, объема предстательной железы, улучшения функциональных показателей мочеиспускания, что позволило в дальнейшем провести пациентам радикальный курс сочетанной лучевой терапии. Токсичность оказалась приемлемой, нежелательные явления в большинстве случаев не превышали II степени и не явились причиной прекращения лечения, при этом уровень качества жизни пациентов оставался достаточно высоким.

### Ключевые слова:

рак предстательной железы, высокий риск прогрессирования, локализованный, местно-распространенный, комбинированное, гормонотерапевтическое лечение, неоадъювантная терапия

**Для цитирования:** Троянов А. В., Бирюков В. А., Заборский И. Н., Чайков В. С., Дементьев И. О., Щукина Е. О., Карякин О. Б. Комбинированное лечение больных раком предстательной железы высокого и очень высокого риска прогрессирования: результаты неоадъювантной терапии. Исследования и практика в медицине. 2023; 10(2): 31-39. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-2-3>, EDN: OORZC

**Для корреспонденции:** Троянов Алексей Владимирович – врач-онколог отделения лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация

Адрес: 249036, Российская Федерация, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Королева, д. 4

E-mail: [alex\\_troy@mail.ru](mailto:alex_troy@mail.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7025-5365>, SPIN: 4504-1800, AuthorID: 905540, Scopus Author ID: 57193874423, ResearcherID: A-6447-2017

**Соблюдение этических стандартов:** в работе соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено Этическим комитетом по клиническим испытаниям при МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (выписка из протокола заседания №347 от 19.12.2018 г.). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

**Финансирование:** финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 04.07.2022; одобрена после рецензирования 10.05.2023; принята к публикации 23.05.2023.

## COMBINED TREATMENT OF HIGH AND VERY HIGH RISK PROSTATE CANCER: RESULTS OF NEOADJUVANT TREATMENT

A. V. Troyanov<sup>✉</sup>, V. A. Biryukov, I. N. Zaborsky, V. S. Chaykov, I. O. Dementev, E. O. Shchukina, O. B. Karyakin

A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation

✉ [alex\\_troy@mail.ru](mailto:alex_troy@mail.ru)

### Abstract

**Purpose of the study.** Assessment of safety and short-term effectiveness of high and very high-risk prostate cancer neoadjuvant chemo-hormonal treatment without distant metastases.

**Patients and methods.** Combined hormone chemo-radiation treatment of 33 patients with prostate cancer of high and very high risk of progression without distant metastases was performed. Metastases to regional lymph nodes were found in 9 patients according to the examination data (MRI, MSCT), no metastases were detected in 24 patients. All patients underwent combined chemohormonal therapy in the amount of 4 courses of docetaxel intravenously at a dose of 75 mg/m<sup>2</sup> every 3 weeks as the first stage of treatment. In combination with androgen deprivation therapy with agonists or antagonists of GnRH before performing radical radiation therapy (combined or remote). All patients underwent neoadjuvant hormone therapy: 16 patients – with the use of GnRH antagonists (Degarelix), 17 – with the use of GnRH agonists (Goserelin/Leuprorelin/Triptorelin). The toxicity of the presented treatment regimen and its immediate effectiveness – the effect on the level of prostate-specific antigen (PSA), prostate volume, and the quality of urination – were evaluated.

**Results.** Treatment regimen was highly effective concerning PSA decrease (from initial median level 79,67 ng/ml to 1,45 ng/ml after neoadjuvant treatment), all subjects responded well, no non-responders observed. Median prostate volume decreased from 44 cm<sup>3</sup> to 25 cm<sup>3</sup> after treatment, which guaranteed availability and safety of further radical radiation treatment. Urinary function was restored in all subject with initial urinary retention.

**Conclusion.** Neoadjuvant chemo-hormonal treatment was highly effective in PSA level, prostate volume decrease and functional results improvement which secured further radical radiation treatment in one of its types. Toxicity was acceptable, adverse events did not exceed grade II in most cases and did not lead to treatment discontinuation in any cases, while quality of life remained high enough.

### Keywords:

prostate cancer, high risk progression, localized, locally advanced, combined, chemo-hormonal treatment, neoadjuvant therapy

**For citation:** Troyanov A. V., Biryukov V. A., Zaborsky I. N., Chaykov V. S., Dementev I. O., Shchukina E. O., Karyakin O. B. Combined treatment of high and very high risk prostate cancer: results of neoadjuvant treatment. *Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.)*. 2023; 10(2): 31-39. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-2-3>, EDN: 000RZC

**For correspondence:** Alexey V. Troyanov – MD, oncologist at the Department of Radiation and surgical treatment of urological diseases with the prostate cancer brachytherapy group, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation

Address: 4 Koroleva str., Obninsk, Kaluga Region, 249036, Russian Federation

E-mail: [alex\\_troy@mail.ru](mailto:alex_troy@mail.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7025-5365>, SPIN: 4504-1800, AuthorID: 905540, Scopus Author ID: 57193874423, ResearcherID: A-6447-2017

**Compliance with ethical standards:** the study followed the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. The study was approved by the Ethical Committee for Clinical Trials at A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation (extract from the protocol of the meeting No. 347 dated 12/19/2018). Informed consent was received from all participants of the study.

**Funding:** this work was not funded.

**Conflict of interest:** the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 10.03.2022; approved after reviewing 10.05.2023; accepted for publication 23.05.2023.

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает 3-е место в структуре контингента онкологических больных в России (оба пола) и составляет 6,8 % от общего числа, численность контингента – 183,4 на 100 тыс. населения (в 2010 г. – 76,1). В структуре онкологической заболеваемости (оба пола) РПЖ занимает 5-е место (6,9 %), среди мужского населения – 2-е место (14,9 %), уступая лишь опухолям трахеи и бронхов.

За 12 лет – с 2008 г. по 2020 г. – количество впервые выявленных больных РПЖ значительно увеличилось и составило 38 223 в 2020 г. (в 2008 г. – 22 129, в 2018 г. – 42 518, в 2019 г. – 45 763). Средний возраст больных остается неизменным – 69,5 лет в 2020 г. (в 2010 г. – 70,2). Абсолютное число пациентов на учете с диагнозом РПЖ составило 269 148 в 2020 г.

В структуре смертности мужского населения от онкологических заболеваний РПЖ также занимает лидирующие позиции – 3-е место в 2020 г. (8,6 %), в возрасте более 70 лет – 2-е место (12,3 %), уступая лишь смертности от опухолей трахеи, бронхов и легкого (29,6 %). Летальность на 1-м году с момента установки диагноза составляет 6,8 % [1, 2].

Статистические показатели заболеваемости и смертности обуславливают высокую актуальность проблемы лечения РПЖ, особенно в случае выявления заболевания в стадии местного распространения или при высоком риске прогрессирования, определенном по общепринятым критериям Национальной комплексной онкологической сети США (NCCN) и Европейской ассоциации урологов (EAU).

По критериям NCCN высокому риску прогрессирования соответствуют пациенты с показателями простатспецифического антигена (ПСА) более 20 нг/мл или стадии T3a или суммы Глисона 8–10 по данным гистологического исследования. Выделяется также группа очень высокого риска прогрессирования – при наличии одного из следующих факторов: стадия T3b–T4 или наличие 2 или 3 факторов соответствия высокому риску или преобладающий показатель Глисона 5 или наличие более 4 биоптатов с с. Глисона 8–10 [3].

В соответствии с критериями EAU к группе высокого риска прогрессирования относят пациентов со значениями ПСА более 20 нг/мл, при стадии  $\geq$  T2c или с. Глисона более 7 (градация Международного общества урологической патологии (ISUP) 4/5). Отдельно рассматривается группа пациентов с местнораспространенным РПЖ (МРРПЖ) (сT3–4 или cN+ при любых значениях ПСА и с. Глисона) [4].

Согласно рекомендациям EAU [3], для лечения больных локализованным РПЖ высокого риска применимы радикальная простатэктомия (РПЭ) или лучевая терапия в одном из ее видов как часть мультимодального подхода, при этом в случае проведении

лучевой терапии рекомендована комбинация с продолжительной гормональной терапией (ГТ) (2–3 года) (уровень доказательности А).

При МРРПЖ ситуация становится более сложной, так как рандомизированные исследования проводились только с использованием дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) [5]. Сравнительные результаты эффективности хирургического лечения (РПЭ) с последующей лучевой терапией и лучевой терапией, проводимой сразу же в начале лечения, пока не получены, но в настоящий момент проводится проспективное рандомизированное исследование SPCG-15, сравнивающее РПЭ (с или без адъювантной или спасительной лучевой терапией) и ДЛТ с андрогенной депривацией у пациентов с МРРПЖ [6].

Химиотерапия доцетакселом не является стандартной опцией лечения пациентов без наличия отдаленных метастазов, однако рекомендации NCCN предусматривают такую возможность [3], что основано на данных нескольких исследований, в том числе исследования GETUG-12, в котором 413 пациентов рандомизированы в группы получения гозерелина 10,8 мг каждые 3 мес. в течение 3 лет + 4 циклов химиотерапии доцетакселом и эстрамустином (ветвь 1) или только гозерелина (ветвь 2). Локальная терапия проводилась через 3 мес. в виде ДЛТ у 358 пациентов (87 %). После медианы наблюдения 8,8 лет 8-летняя безрецидивная выживаемость составила 62 % в группе комбинированного лечения и 50 % в группе только андрогенной депривации (HR 0,71, 95 % CI, 0,54–0,94,  $p = 0,017$ ) [7].

Другое исследование III фазы – RTOG0521, в котором адъювантная терапия доцетакселом и преднизолоном в сочетании с лучевой терапией сравнивалось с комбинацией лучевой терапии и гормональной терапии. Пациенты высокого риска были рандомизированы в ветви 24 мес. гормонотерапии + 8 нед. ДЛТ с или без добавления доцетаксела через 4 нед. после завершения ДЛТ. При медиане наблюдения 5,7 лет 4-летняя общая выживаемость составила 89 % в группе без получения доцетаксела и 93 % в группе тримодального лечения с применением химиотерапии ( $p = 0,04$ ) при наличии умеренной токсичности терапии [8].

Также остается неясным, когда лучше всего применять лекарственную терапию с использованием доцетаксела – в неoadъювантном или адъювантном режиме. Неoadъювантное лечение на данный момент не является стандартом вследствие недостаточности данных о результатах исследований III фазы [3]. В исследованиях I–II фазы неoadъювантная терапия с применением гормонохимиотерапии перед РПЭ приводила к уменьшению объема опухоли на 46 %

и местной стадии у 48 % пациентов [9, 10], но полного патологического ответа не было отмечено ни в одном исследовании [10–13]. Однако, именно уменьшение объема опухоли и предстательной железы в целом, а также улучшение функциональных параметров мочеиспускания вследствие этого, играет важнейшую роль перед проведением лучевой терапии, так как позволяет уменьшить поля облучения предстательной железы и провести лучевую терапию в тех случаях, когда изначально лучевая терапия была противопоказана.

**Цель исследования** – оценка безопасности и непосредственной эффективности неoadъювантной гормонотерапии при РПЖ высокого и очень высокого риска прогрессирования без отдаленных метастазов.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 33 пациента, которым в качестве I этапа лечения проведена комбинированная химиогормональная терапия в объеме 4 курсов доцетаксела внутривенно капельно в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед. в комбинации с андрогендепривационной терапией агонистами или антагонистами ЛГРГ до выполнения радикальной лучевой терапии (сочетанной или дистанционной).

Критерии включения в исследование:

- мужчины в возрасте  $\geq 18$ , но  $< 80$  лет;
- впервые диагностированный гормоночувствительный рак предстательной железы высокого или очень высокого риска прогрессирования (cT2c-4N+ и/или уровень простатспецифического антигена (ПСА)  $\geq 20$  нг/мл и/или сумма баллов по шкале Глисона 7 или 8–10);
- гистологически подтвержденный диагноз аденокарциномы;
- отсутствие в анамнезе специфического противоопухолевого лечения;
- общее состояние по шкале ECOG-0–2;
- гематологические показатели: гемоглобин  $> 90$  г/л; число тромбоцитов  $> 100\,000$  в 1 мкл;
- клиренс креатинина  $> 60$  мл/мин (по формуле Кокрофта);
- биохимические показатели функции печени не более 2,5-кратного превышения нормы.

Критерии исключения:

- наличие висцеральных метастазов;
- наличие костных метастазов;
- предшествующая специфическая противоопухолевая терапия;
- активный вирусный гепатит, острое или хроническое заболевание печени;
- выраженная сопутствующая патология;
- периферическая нейропатия  $> 2$ -й степени.

В исследование включены пациенты в возрасте от 43 до 75 лет на момент начала лечения. Средний возраст составил  $61,94 \pm 7,15$  лет. Локальная стадия опухолевого процесса составила: у одного пациента (3 % от общего числа) – T2b, у четырех пациентов (12,1 %) – T2c, у 8 пациентов (24,24 %) – T3a, у 18 (54,54 %) – T3b, у 2 (6 %) – T4. У 9 пациентов были обнаружены метастазы в регионарные лимфатические узлы по данным обследования (МРТ, СКТ), у 24 пациентов метастазов не выявлено. В соответствии с критериями NCCN, 12 пациентов (36,36 %) относились к высокому риску прогрессирования, 21 (63,63 %) – к очень высокому риску.

По результатам биопсии гистологическая градация составила: у 3 пациентов (9,1 %) – сумма Глисона 6 баллов (3 + 3), у 6 (18,1 %) – 7 баллов (3 + 4), у 4 (12,1 %) – 7 баллов (4 + 3), у 12 (36,4 %) – 8 баллов (4 + 4), у 6 (18,1 %) – 9 баллов (4 + 5), у 2 (6 %) – 10 баллов (5 + 5).

В соответствии с классификацией ISUP 3 пациента относились к 1-й группе, 6 – к 2-й группе, 4 – к 3-й группе, 12 – к 4-й группе, 8 – к 5-й группе.

У 5 пациентов болезнь носила локализованный в предстательной железе характер (T2), у 28 – местнораспространенный (T3a-T4 или N1).

Всем пациентам проведена неoadъювантная гормонотерапия: 16 пациентам – с применением антагонистов ЛГРГ (дегареликс), 17 – с применением агонистов ЛГРГ (гозерелин/лейпрорелин/трипторелин). Одному пациенту проведено 2 цикла химиотерапии, от дальнейшего проведения химиотерапии он отказался; 27 пациентам – 4 цикла химиотерапии в соответствии с планом, четырем пациентам – 6 циклов химиотерапии (продлена по месту жительства).

Исходный уровень ПСА до начала лечения составил в среднем  $79,67 \pm 74,2$  (1,8–300,7) нг/мл. Медиана объема предстательной железы до лечения – 44 см<sup>3</sup> (19–96 см<sup>3</sup>).

Три пациента имели хроническую задержку мочеиспускания на момент начала лечения, пациентам была выполнена эпицистостомия для отведения мочи.

Все пациенты, включенные в исследование, перед проведением лекарственного лечения и в дальнейшем лучевой терапии проходили обследование, которое включало в себя сбор анамнеза, физикальный осмотр, исследование лабораторных показателей (клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, исследование свертывающей системы крови, уровень ПСА), электрокардиографию, эхокардиографию, эзофагогастродуоденоскопию.

Все больные были обследованы на разных этапах лечения: перед началом лечения и после проведения неoadъювантного лекарственного лечения. С целью оценки отдаленного метастазирования РПЖ были выполнены: рентгенография или компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, магнитно-

резонансная томография органов малого таза, КТ или УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, скintiграфия костей скелета. В качестве обследования для оценки динамики на фоне лечения пациентам выполнялось МРТ органов малого таза и УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Анализ крови с исследованием уровня ПСА выполнялся перед началом лечения, во время химиотерапии (перед каждым курсом) и после ее завершения. Для оценки токсичности (гематологической, гастроинтестинальной) проводились общеклинические и биохимический анализы крови перед каждым курсом лечения и после завершения неoadъювантной терапии. При оценке токсичности используемой схемы неoadъювантной терапии использовалась шкала CTC-NCIC (Clinical Trial Centre National Cancer Institute Canada).

В 2017 г. нами выполнен и опубликован обзор литературы с целью выявления перспективных методов лечения локализованного рака предстательной железы высокого и очень высокого риска прогрессирования и МРРПЖ [14]. В результате дальнейших исследований нами разработан и запатентован способ комплексного гормонохимиолучевого лечения данной когорты пациентов [15].

По разработанной методике проводится неoadъювантная гормонохимиотерапия по схеме: доцетаксел в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1 раз в 21 день, всего запланировано 4 введения, и гормональный препарат – агонисты или антагонист ЛГРГ. После окончания неoadъювантной гормонохимиотерапии проводится

сочетанная лучевая терапия: 22–23 сеанса по 2 Гр до СОД 44–46 Гр – дистанционная лучевая терапия на область предстательной железы с возможным облучением зон регионарного лимфооттока при наличии признаков поражения лимфатических узлов и через 2–3 недели – высокомогущностная внутритканевая лучевая терапия (брахитерапия) Ir192 – РОД 15 Гр; далее продолжается гормональная терапия до общей длительности 24 мес.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Комбинированная неoadъювантная химиогормональная терапия проведена 33 пациентам. Всего проведено 134 курса лекарственного лечения препаратом доцетаксел в стандартной дозе 75 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день 21-дневного цикла в комбинации с агонистами или антагонистами ЛГРГ. Отмечена удовлетворительная переносимость использованного режима лекарственной неoadъювантной терапии.

Нежелательные явления в большинстве случаев не превышали I–II степени и ни в одном случае не явились причиной прекращения лечения. Перенос сроков очередного курса потребовался у 2 (6,1 %) пациентов в связи с печеночной токсичностью 3-й степени и выявленной пневмонией на фоне нейтропении соответственно. У 11 (33,3 %) пациентов явлений токсичности не отмечено. Основными проявлениями нежелательных реакций явились: гематологические проявления у 12 (36,36 %) и гастроинтестинальные нарушения у 4 (12 %) пациентов, однако они не пре-

**Таблица. Нежелательные реакции при проведении неoadъювантной гормонохимиотерапии**  
**Table. Undesirable reactions during neoadjuvant hormone therapy**

Виды токсичности / Toxicity type	Степень / Grade	
	I–II ст. / gr. I–II	III–IV ст. / gr. III–IV
<b>Гематологическая / Hematological</b>		
Анемия / Anemia	9	3
Лейкопения / Leukopenia	3	0
Нейтропения / Neutropenia	5	3
Тромбоцитопения / Thrombocytopenia	5	3
	1	0
<b>Гастроинтестинальная / Gastrointestinal</b>	4	0
Стоматит / Stomatitis	2	0
Диарея / Diarrhea	4	0
<b>Печеночная / Hepatic</b>	6	1
Повышение АЛТ, АСТ / Increase in AST, ALT levels	6	1
<b>Неврологическая / Neurological</b>	6	0
Полинейропатия / Polyneuropathy	6	0
<b>Инфекционная / Infectious</b>	1	0
Пневмония / Pneumonia	1	0

вышали I–II степени в 81,2 % случаев. Гематологическая токсичность III степени наблюдалась у 3 (9,1 %) пациентов (нейтро- и лейкопения). Гастроинтестинальная токсичность III степени зафиксирована у 1 (3 %) пациента и была представлена повышением печеночных трансаминаз (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ)) после 1-го курса химиотерапии, купирована при помощи гепатопротекторов и в дальнейшем не повторялась.

Данные о подробной классификации и степени выраженности нежелательных явлений представлены в таблице. Наиболее часто фиксировалась лейкопения, в том числе значимых степеней. При развитии первого эпизода нейтропении III–IV степеней, требовавшего лечебного применения колониестимулирующих факторов (Г-КСФ), в последующем препараты данной группы назначались с профилактической целью при каждом цикле лечения. Такое профилактическое применение КСФ с 3-го дня лечебного цикла потребовалось 8 пациентам (24,24 %). Фебрильной нейтропении не отмечено ни у одного пациента. У 6 пациентов (18,1 %) развились явления полинейропатии, не превышавшие II степени. Побочные эффекты, связанные с применением гормональной терапии агонистами или антагонистами ЛГРГ отмечены у 26 (78,8 %) пациентов. Наиболее часто встречались приливы – у 22 (66,6 %) пациентов, у 4 (12,2 %) мужчин отмечена повышенная потливость. Сердечно-сосудистые изменения отмечены у 5 пациентов (15,1 %), проявлявшиеся в нестабильности уровня артериального давления, который удалось купировать медикаментозно. После коррекции антигипертензивной терапии у всех пациентов удалось добиться нормализации АД.

Удовлетворительная переносимость и достаточно высокий уровень качества жизни позволили провести всем пациентам полный запланированный объем лекарственного лечения, отмены препаратов или

снижения дозировок не потребовалось за исключением единственного случая, когда пациент отказался от продолжения лечения после проведения двух циклов химиотерапии.

Медиана уровня ПСА после проведенной неoadъювантной терапии составила 1,45 нг/мл (0,01–6,88 нг/мл). Таким образом, отмечен выраженный ответ по уровню ПСА, у всех пациентов удалось добиться значимого снижения уровня ПСА, не ответивших на лечение пациентов не отмечено вовсе.

Медиана объема предстательной железы после неoadъювантной терапии составила 25 см<sup>3</sup> (14–68 см<sup>3</sup>) – таким образом, за время проведенного лечения удалось добиться уменьшения объема железы в 2 раза, что благоприятно влияло в дальнейшем на возможность проведения радикального курса лучевой терапии.

У всех пациентов с задержкой мочеиспускания до начала лечения удалось достичь восстановления самостоятельного мочеиспускания с удалением цистостомических дренажей, после чего пациентам выполнена урофлоуметрия, продемонстрировавшая удовлетворительные параметры мочеиспускания, что позволило провести радикальное лучевое лечение.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неoadъювантная гормонохимиотерапия в нашем исследовании продемонстрировала высокую эффективность в отношении снижения уровня ПСА, объема предстательной железы, улучшения функциональных показателей мочеиспускания, что позволило в дальнейшем провести пациентам радикальный курс сочетанной лучевой терапии. Токсичность оказалась приемлемой, нежелательные явления в большинстве случаев не превышали II степени и не явились причиной прекращения лечения, при этом уровень качества жизни пациентов оставался достаточно высоким.

## Список источников

1. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021, 252 с. Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/11/zis-2020-elektronnaya-versiya.pdf>. Дата обращения: 10.05.2023.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Под редакцией А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021, 239 с. Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/10/pomoshh-2020-el-versiya.pdf>. Дата обращения: 10.05.2023.
3. National Comprehensive Cancer Network. Prostate Cancer version 4.2022. Доступно по: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf). Дата обращения: 10.05.2023.
4. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. Доступно по: <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer>. Дата обращения: 10.05.2023.

5. Johnstone PA, Ward KC, Goodman M, Assikis V, Petros JA. Radical prostatectomy for clinical T4 prostate cancer. *Cancer*. 2006;106(12):2603–2609. <https://doi.org/10.1002/cncr.21926>
6. Stranne J, Brasso K, Brennhovd B, Johansson E, Jäderling F, Kouri M, et al. SPCG-15: a prospective randomized study comparing primary radical prostatectomy and primary radiotherapy plus androgen deprivation therapy for locally advanced prostate cancer. *Scand J Urol*. 2018 Oct-Dec;52(5-6):313–320. <https://doi.org/10.1080/21681805.2018.1520295>
7. Dumont C, Baciarello G, Bosset PO, Lavaud P, Colomba E, Massard C, et al. Long-term Castration-related Outcomes in Patients With High-risk Localized Prostate Cancer Treated With Androgen Deprivation Therapy With or Without Docetaxel and Estramustine in the UNICANCER GETUG-12 Trial. *Clin Genitourin Cancer*. 2020 Dec;18(6):444–451. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2020.03.017>
8. Rosenthal SA, Hu C, Sartor O, Gomella LG, Amin MB, Purdy J, et al. Effect of Chemotherapy With Docetaxel With Androgen Suppression and Radiotherapy for Localized High-Risk Prostate Cancer: The Randomized Phase III NRG Oncology RTOG 0521 Trial. *J Clin Oncol*. 2019 May 10;37(14):1159–1168. <https://doi.org/10.1200/jco.18.02158>. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2021 Jun 10;39(17):1949.
9. Thalgott M, Horn T, Heck MM, Maurer T, Eiber M, Retz 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 Mar 5;7:20. <https://doi.org/10.1186/1756-8722-7-20>
10. Dreicer R, Magi-Galluzzi C, Zhou M, Rothaermel J, Reuther A, Ulchaker J, et al. Phase II trial of neoadjuvant docetaxel before radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer. *Urology*. 2004 Jun;63(6):1138–1142. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2004.01.040>
11. Magi-Galluzzi C, Zhou M, Reuther AM, Dreicer R, Klein EA. Neoadjuvant docetaxel treatment for locally advanced prostate cancer: a clinicopathologic study. *Cancer*. 2007 Sep 15;110(6):1248–1254. <https://doi.org/10.1002/cncr.22897>
12. Vuky J, Porter C, Isacson C, Vaughan M, Kozlowski P, Picozzi V, Corman J. Phase II trial of neoadjuvant docetaxel and gefitinib followed by radical prostatectomy in patients with high-risk, locally advanced prostate cancer. *Cancer*. 2009 Feb 15;115(4):784–791. <https://doi.org/10.1002/cncr.24092>
13. Zhao B, Yerram NK, Gao T, Dreicer R, Klein EA. Long-term survival of patients with locally advanced prostate cancer managed with neoadjuvant docetaxel and radical prostatectomy. *Urol Oncol*. 2015 Apr;33(4):164.e19–23. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2015.01.001>
14. Каприн А. Д., Троянов А. В., Иванов С. А., Карякин О.Б. Комплексное гормоно-химио-лучевое лечение больных нематастическим раком предстательной железы группы высокого и очень высокого риска прогрессирования. *Онкоурология*. 2017;13(1):101–111. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2017-13-1-101-111>
15. Троянов А. В., Карякин О. Б., Бирюков В. А., Гуменецкая Ю. В. Способ комплексного гормонохимиолучевого лечения локализованного или местно-распространенного рака предстательной железы высокого и очень высокого риска прогрессирования. Патент на изобретение RU 2716942 C2, 17.03.2020. Заявка № 2019127438 от 30.08.2019. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42588867>

## References

1. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Edited by Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2021, 252 p. (In Russ.). Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/11/zis-2020-elektronnaya-versiya.pdf>. Accessed: 10.05.2023.
2. The state of oncological care for the Russian population in 2020. Edited by Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2021, 239 p. (In Russ.). Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/10/pomoshh-2020-el.-versiya.pdf>. Accessed: 10.05.2023.
3. National Comprehensive Cancer Network. Prostate Cancer version 4.2022. Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf). Accessed: 10.05.2023.
4. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. Available at: <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer>. Accessed: 10.05.2023.
5. Johnstone PA, Ward KC, Goodman M, Assikis V, Petros JA. Radical prostatectomy for clinical T4 prostate cancer. *Cancer*. 2006;106(12):2603–2609. <https://doi.org/10.1002/cncr.21926>
6. Stranne J, Brasso K, Brennhovd B, Johansson E, Jäderling F, Kouri M, et al. SPCG-15: a prospective randomized study comparing primary radical prostatectomy and primary radiotherapy plus androgen deprivation therapy for locally advanced prostate cancer. *Scand J Urol*. 2018 Oct-Dec;52(5-6):313–320. <https://doi.org/10.1080/21681805.2018.1520295>
7. Dumont C, Baciarello G, Bosset PO, Lavaud P, Colomba E, Massard C, et al. Long-term Castration-related Outcomes in Patients With High-risk Localized Prostate Cancer Treated With Androgen Deprivation Therapy With or Without Docetaxel and Estramustine in the UNICANCER GETUG-12 Trial. *Clin Genitourin Cancer*. 2020 Dec;18(6):444–451. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2020.03.017>

8. Rosenthal SA, Hu C, Sartor O, Gomella LG, Amin MB, Purdy J, et al. Effect of Chemotherapy With Docetaxel With Androgen Suppression and Radiotherapy for Localized High-Risk Prostate Cancer: The Randomized Phase III NRG Oncology RTOG 0521 Trial. *J Clin Oncol*. 2019 May 10;37(14):1159–1168. <https://doi.org/10.1200/jco.18.02158>. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2021 Jun 10;39(17):1949.
9. Thalgott M, Horn T, Heck MM, Maurer T, Eiber M, Retz 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 Mar 5;7:20. <https://doi.org/10.1186/1756-8722-7-20>
10. Dreicer R, Magi-Galluzzi C, Zhou M, Rothaermel J, Reuther A, Ulchaker J, et al. Phase II trial of neoadjuvant docetaxel before radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer. *Urology*. 2004 Jun;63(6):1138–1142. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2004.01.040>
11. Magi-Galluzzi C, Zhou M, Reuther AM, Dreicer R, Klein EA. Neoadjuvant docetaxel treatment for locally advanced prostate cancer: a clinicopathologic study. *Cancer*. 2007 Sep 15;110(6):1248–1254. <https://doi.org/10.1002/cncr.22897>
12. Vuky J, Porter C, Isacson C, Vaughan M, Kozlowski P, Picozzi V, Corman J. Phase II trial of neoadjuvant docetaxel and gefitinib followed by radical prostatectomy in patients with high-risk, locally advanced prostate cancer. *Cancer*. 2009 Feb 15;115(4):784–791. <https://doi.org/10.1002/cncr.24092>
13. Zhao B, Yerram NK, Gao T, Dreicer R, Klein EA. Long-term survival of patients with locally advanced prostate cancer managed with neoadjuvant docetaxel and radical prostatectomy. *Urol Oncol*. 2015 Apr;33(4):164.e19–23. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2015.01.001>
14. Kaprin AD, Troyanov AV, Ivanov SA, Karyakin OV. Combined chemohormonalradiation treatment of high and very-high-risk non-metastatic prostate cancer. *Cancer Urology*. 2017;13(1):101–111. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2017-13-1-101-111>
15. Troyanov AV, Karyakin OB, Biryukov VA, Gumenetskaya YV. Method for complex hormone-chemoradiation treatment of localized or locally advanced prostate cancer of high and very high risk of progressing. Patent for invention RU 2716942 C2, 17.03.2020. Application № 2019127438 - 30.08.2019. (In Russ.). <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42588867>

#### Информация об авторах:

Троянов Алексей Владимирович ✉ – врач-онколог отделения лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7025-5365>, SPIN: 4504-1800, AuthorID: 905540, Scopus Author ID: 57193874423, ResearcherID: A-6447-2017

Бирюков Виталий Александрович – к.м.н., старший научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3385-3603>, SPIN: 3167-0076, AuthorID: 746560, Scopus Author ID: 56699659300

Заборский Иван Николаевич – к.м.н., старший научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5988-8268>, SPIN: 2445-5967, AuthorID: 904809, Scopus Author ID: 57208279369

Чайков Владимир Сергеевич – научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8711-4937>, SPIN: 2612-7198, AuthorID: 777828, Scopus Author ID: 57209848725

Дементьев Иван Олегович – младший научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2780-9822>, SPIN: 3611-1085, AuthorID: 1120221

Щукина Елизавета Олеговна – врач-онколог, аспирант отделения лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5431-8696>, SPIN: 1663-1952, AuthorID: 1166889, Scopus Author ID: 57224006812

Карякин Олег Борисович – д.м.н., профессор, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6112-2840>, SPIN: 1486-9379, AuthorID: 339511, Scopus Author ID: 6506147764

**Information about authors:**

Alexey V. Troyanov ✉ – MD, oncologist of the Department of Radiation and Surgical Treatment of Urological Diseases with the Prostate Cancer Brachytherapy Group, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7025-5365>, SPIN: 4504-1800, AuthorID: 905540, Scopus Author ID: 57193874423, ResearcherID: A-6447-2017

Vitaliy A. Biryukov – Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher of the Department of Radiation and Surgical Treatment of Urological Diseases with the Prostate Cancer Brachytherapy Group, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3385-3603>, SPIN: 3167-0076, AuthorID: 746560, Scopus Author ID: 56699659300

Ivan N. Zaborsky – Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher of the Department of Radiation and Surgical Treatment of Urological Diseases with the Prostate Cancer Brachytherapy Group, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5988-8268>, SPIN: 2445-5967, AuthorID: 904809, Scopus Author ID: 57208279369

Vladimir S. Chaykov – Researcher at the Department of Radiation and Surgical Treatment of Urological Diseases with the Prostate Cancer Brachytherapy Group, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8711-4937>, SPIN: 2612-7198, AuthorID: 777828, Scopus Author ID: 57209848725

Ivan O. Dementev – Junior Researcher at the Department of Radiation and Surgical Treatment of Urological Diseases with the Prostate Cancer Brachytherapy Group, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2780-9822>, SPIN: 3611-1085, AuthorID: 1120221

Elizaveta O. Shchukina – MD, oncologist, PhD student of the Department of Radiation and Surgical Treatment of Urological Diseases with the Prostate Cancer Brachytherapy Group, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5431-8696>, SPIN: 1663-1952, AuthorID: 1166889, Scopus Author ID: 57224006812

Oleg B. Karyakin – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Radiation and Surgical Treatment of Urological Diseases with the Prostate Cancer Brachytherapy Group, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6112-2840>, SPIN: 1486-9379, AuthorID: 339511, Scopus Author ID: 6506147764

**Вклад авторов:**

Троянов А. В. – написание рукописи, разработка дизайна исследования;

Бирюков В. А. – разработка дизайна исследования;

Заборский И. Н. – обзор литературы;

Чайков В. С. – обзор литературы;

Дементьев И. О. – систематизация данных, обзор литературы;

Шукина Е. О. – обзор литературы;

Карякин О. Б. – научное редактирование.

**Contribution of the authors:**

Troyanov A. V. – writing the manuscript, study design;

Biryukov V. A. – study design;

Zaborsky I. N. – literature analysis;

Chaykov V. S. – literature analysis;

Dementev I. O. – data management, literature analysis;

Shchukina E. O. – literature analysis;

Karyakin O. B. – scientific editing.