

Онкологические результаты неoadъювантной химиогормональной терапии у больных раком предстательной железы высокого и очень высокого риска

М.В. Беркут¹, А.С. Артемьева², С.А. Рева^{1, 3}, С.С. Толмачев², С.Б. Петров^{1, 3}, А.К. Носов¹

¹Отделение онкоурологии и общей онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

²патологоанатомическое отделение ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

³клиника урологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 17–54

Контакты: Мария Владимировна Беркут berkutv91@gmail.com

Введение. Рак предстательной железы (РПЖ) высокого и очень высокого риска развития рецидива – потенциально летальное заболевание, требующее активного мультимодального подхода, в том числе с применением предоперационного лекарственного лечения. Вариантом такого лечения является проведение неoadъювантной химиогормональной терапии (НХГТ) с последующим выполнением радикальной простатэктомии (РПЭ). Однако данные об онкологических результатах лечения таких пациентов ограничены и роль неoadъювантной терапии в лечении РПЖ высокого и очень высокого риска остается до конца не изученной.

Цель исследования – оценить онкологические результаты лечения пациентов с локализованным и местно-распространенным РПЖ высокого и очень высокого риска после НХГТ.

Материалы и методы. В рамках проспективного рандомизированного исследования пациентам с РПЖ групп высокого и очень высокого риска (уровень простатического специфического антигена >20 нг/мл, и/или сумма баллов по шкале Глисона ≥8, и/или клиническая стадия >T2c) проведено лечение в объеме только РПЭ (группа РПЭ; n = 35) или НХГТ с последующей РПЭ (группа НХГТ/РПЭ; n = 36). Неoadъювантный курс включал внутривенное введение доцетаксела 1 раз в 21 день (75 мг/м² до 6 циклов) и антагониста гонадотропин-рилизинг-гормона дегареликса по стандартной схеме (6 подкожных введений каждые 28 дней). После проведения контрольного обследования с оценкой эффективности неoadъювантного режима пациентам выполнялась РПЭ с расширенной лимфаденэктомией.

Результаты. Среднее время наблюдения за пациентами составило 37,08 ± 20,46 мес. На фоне НХГТ снижение уровня простатического специфического антигена на 50 % и более отмечено у всех 36 пациентов. Меньшая распространенность после НХГТ и операции выявлена в 38,5 % случаев по сравнению с 2,7 % в группе РПЭ. Положительный хирургический край был чаще зафиксирован в группе РПЭ – в 40 % случаев против 25 % в группе НХГТ/РПЭ ($\chi^2 = 4,1$; $df = 1$; $p = 0,043$). В группе РПЭ 3-летняя общая выживаемость составила 87,56 %, в группе НХГТ/РПЭ – 97,2 % (\log -rank-тест $p = 0,037$), скорректированная выживаемость – 91,4 и 97,2 % соответственно (\log -rank-тест $p = 0,22$). При этом не получено статистически достоверных различий по уровню 3-летней безрецидивной выживаемости между группами: 38,8 % в группе НХГТ/РПЭ против 43,6 % в группе РПЭ (\log -rank-тест $p = 0,36$).

Заключение. Проведение НХГТ перед РПЭ является безопасной и эффективной стратегией у больных РПЖ групп высокого и очень высокого риска, позволяющей улучшить онкологические результаты.

Ключевые слова: рак предстательной железы, радикальная простатэктомия, неoadъювантная терапия, химиотерапия, гормональная терапия, доцетаксел, дегареликс, нежелательное явление

Для цитирования: Беркут М.В., Артемьева А.С., Рева С.А. и др. Онкологические результаты неoadъювантной химиогормональной терапии у больных раком предстательной железы высокого и очень высокого риска. Онкоурология 2020;16(1):54–63.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-1-54-63



Oncological results of neoadjuvant chemohormonal therapy in patients with high and very high-risk prostate cancer

M. V. Berkut¹, A. S. Artemjeva², S. A. Reva^{1, 3}, S. S. Tolmachev², S. B. Petrov^{1, 3}, A. K. Nosov¹

¹Department of Oncourology and General Oncology, N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochniki, Saint Petersburg 197758, Russia;

²Department of Pathomorphology, N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochniki, Saint Petersburg 197758, Russia;

³Urooncological Department, Pavlov First Medical State University, Ministry of Health of Russia; 17–54 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia

Background. Prostate cancer (PCa) of a high and very high risk is a potentially fatal disease that requires an active multimodal approach, including the use of neoadjuvant drug treatment. As option for this treatment is neoadjuvant chemohormonal therapy (NCHT) followed by radical prostatectomy (RPE). However, data on the oncological results of treatment of such patients are still limited and the role of neoadjuvant therapy in the treatment of high and very high-risk PCa remains not fully understood.

Objective: to assess the oncological results of treatment patients with localized and locally advanced PCa of high and very high risk after NCHT. **Materials and methods.** This was a prospective randomized study: patients with PCa of high and very high-risk groups (prostate specific antigen levels (PSA) >20 ng/ml and/or Gleason score ≥8 and/or clinical stage >T2c) were treated with RPE only (group RPE; n = 35) or NCHT followed by RPE (NCHT/RPE group; n = 36). The neoadjuvant course included the intravenous administration of docetaxel once every 21 days (75 mg/m² up to 6 cycles) and the antagonist of the gonadotropin releasing hormone degarelix according to the standard scheme (6 subcutaneous injections every 28 days). After a follow-up examination evaluating the result of the neoadjuvant regimen, patients underwent RPE with extended lymphadenectomy.

Results. A mean follow-up was 37.08 ± 20.46 months. A statistically significant reduction of prostate specific antigen >50 % post-chemohormonal therapy was observed in all 36 cases. Lower postoperative stage was noticed in 38.5 % in NCHT/RPE group compared with 2.7 % in RPE group. Similarly, positive surgical margin rate was higher in group without neoadjuvant therapy – 40 and 25 % (RPE group). Cancer-specific survival was 97.2 % in NCHT/RPE group and 87.56 % in the RP group (p = 0.037), cancer specific survival rate – 91.4 % and 97.2 % respectively (log-rank test p = 0.22). At the same time, no statistically significant differences were obtained in 3-year recurrence free survival between groups: 38.8 % in NCHT/RPE group versus 43.6 % in the RPE group (log-rank test p = 0.36).

Conclusion. Conducting NCHT before RPE is a safe and effective strategy in patients with PCa of high and very high risk groups and could improve oncological results.

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

For citation: Berkut M. V., Artemjeva A. S., Reva S. A. et al. Oncological results of neoadjuvant chemohormonal therapy in patients with high and very high-risk prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(1):54–63. (In Russ.).

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) относится к наиболее распространенным злокачественным новообразованиям у мужчин [1]. При этом на момент постановки диагноза 13–30 % больных относятся к группе высокого риска развития рецидива заболевания [2–4]. Пациенты группы высокого риска более склонны к прогрессированию, метастазированию, смерти от заболевания [5].

В последние годы при упоминании о распространенности принято выделять группу очень высокого риска. К ней относятся пациенты с местной распространенностью процесса сT3b–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 для которого до сих пор обсуждаются. Тем не менее схемы лечения, позволяющие добиться максимальной эффективности лечения у таких больных, не определены [8].

Неoadъювантная гормональная терапия, предложенная ранее для улучшения прогноза заболевания, не показала преимуществ в отношении показателей выживаемости по сравнению с выполнением только радикальной простатэктомии (РПЭ) [9]. Ранее была показана эффективность неoadъювантной терапии с применением химиопрепарата доцетаксел [10]. В связи с этим в целях улучшения онкологических показателей было предложено проведение неoadъю-

вантной химиогормональной терапии (НХГТ) в модифицированной схеме с использованием препарата доцетаксел (в соответствии с современными требованиями к обследованию и лечению локализованного и распространенного РПЖ) в сочетании с антагонистом гонадотропин-рилизинг-гормона (ЛГРГ) дегареликс. Ранние результаты анализа продемонстрировали безопасность проведения неoadъювантного лечения с последующей РПЭ, улучшение патоморфологических показателей по сравнению с группой больных после РПЭ [11].

Цель исследования – оценить онкологические результаты лечения пациентов с локализованным и местно-распространенным РПЖ высокого и очень высокого риска после НХГТ.

Материалы и методы

Характеристики пациентов. В настоящий анализ проспективного рандомизированного исследования включены результаты лечения 82 пациентов с диагнозом РПЖ высокого риска за период с марта 2014 г. по декабрь 2018 г. Характеристики пациентов до лечения представлены в табл. 1. В группу НХГТ/РПЭ вошли 47 пациентов, 7 из которых были исключены из дальнейшего лечения (по причине отказа от лечения). В группу хирургического лечения (группа РПЭ) были включены 35 пациентов. Стадирование по системе TNM проводили согласно стандартам Европейской ассоциации урологов, актуальным на момент включения в исследование.

Таблица 1. Характеристики пациентов до начала лечения

Table 1. Patients' characteristics before treatment

Характеристика Characteristic	Группа РПЭ (n = 35) RPE group (n = 35)	Группа НХГТ/РПЭ (n = 36) NCHT/RPE group (n = 36)	p
Средний возраст (IQR ± SD), лет Mean age (IQR ± SD), years	63,77 ± 7,23	62,88 ± 7,37	0,91
Средний объем предстательной железы до терапии (IQR), мл Average volume of the prostate before therapy (IQR), ml	51,74 ± 19,01	45,91 ± 34,56	0,31
Средний объем предстательной железы после НХГТ (IQR), мл Average volume of the prostate after NCHT (IQR), ml		37,77 ± 29,06	0,022
Средний уровень ПСА при постановке диагноза (IQR), нг/мл Mean PSA level at diagnosis (IQR), ng/ml	23,61 ± 15,24	31,83 ± 28,08	0,84
Средний уровень ПСА на момент операции (IQR), нг/мл Before surgery mean PSA level (IQR), ng/ml		0,82 ± 1,0	<0,005
Гистологическая оценка биоптатов по шкале ISUP: Histologic examination of biopsy specimen using ISUP scale:			
1	12	4	0,004
2	10	9	
3	8	8	
4	4	10	
5	1	5	
Клиническая стадия TNM: Clinical TNM stage:			
≤cT2b	8	2	0,21
cT2c	14	2	0,012
cT3a	7	11	0,414
≥cT3b	6	21	0,005
cN1	6	10	0,11

Примечание. Здесь и в табл. 2: РПЭ – радикальная простатэктомия; НХГТ – неoadъювантная химиогормональная терапия; IQR – межквартильный размах; SD – стандартное отклонение; ПСА – простатический специфический антиген; ISUP – Международное общество уропатологов.

Note. Here and in the table 2: RPE – radical prostatectomy; NCHT – neoadjuvant chemohormonal therapy; IQR – interquartile range; SD – standard deviation; PSA – prostate specific antigen; ISUP – International Society of Urologists.

В группе НХГТ/РПЭ лечение начато 40 пациентам, из них полный запланированный курс НХГТ был проведен 35 (87,2 %) больным. Основными причинами прекращения лечения явились прогрессирование РПЖ (n = 2, увеличение уровня простатического специфического антигена (ПСА) после предшествующего выраженного снижения), смерть от бытовой причины (n = 1), усугубление сопутствующей патологии (n = 2). Оперативное лечение выполнено 36 пациентам, в том числе 1 больному после перенесенной сегментарной тромбоэмболии легочной артерии на фоне лекарственной терапии. Хирургическое лечение выполняли в объеме лапароскопической РПЭ без нервосбережения, с двухсторонней лимфаденэктомией до бифуркации аорты/нижней брыжеечной артерии (тазовая лимфаденэктомия (ТЛАЭ)). Все операции были выполнены одним из хирургов бригады с опытом проведения лапароскопических вмешательств (А.Н., С.П., С.Р.). В группе НХГТ/РПЭ хирургическое лече-

ние полностью выполнено на 97,2 % (35 из 36 пациентов), в группе РПЭ – на 100 %. Оценку патоморфологического материала проводили до начала лечения и после него (РПЭ с НХГТ или без нее) [12].

Критерии включения. Критериями включения в исследование явились морфологически подтвержденный диагноз аденокарциномы предстательной железы; уровень ПСА >20 нг/мл и/или сумма баллов по шкале Глисона ≥8 и/или клиническая стадия >T2c; отсутствие отдаленных метастазов; отсутствие ранее проводимой терапии по поводу РПЖ; возраст ≤75 лет; индекс по шкале Карновского >70 %; отсутствие нейтропении, тромбоцитопении и активной сопутствующей патологии (включая онкологические заболевания).

Режим проведения НХГТ. В группе НХГТ/РПЭ пациенты получали 6 введений препарата дегареликс в инициальной дозе 240 мг, разделенной 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 мес. Также осуществляли проведение 6 циклов терапии препаратом доцетаксел (внутривенно капельно в дозе 75 мг/м²) каждые 3 нед в комбинации с дексаметазоном за 12, 1 ч до введения и через 6, 12, 30 ч после введения доцетаксела.

Режим оценки эффективности НХГТ. До начала НХГТ и после ее окончания распространенность процесса оценивали с использованием магнитно-резонансной томографии органов таза, компьютерной томографии груди, живота и остеосцинтиграфии. В группе РПЭ эти исследования выполняли непосредственно перед лечением. Проводили сравнение дифференцировки опухоли по шкале Международного общества уропатологов (International Society of Urothologists, ISUP) до начала лечения с материалом, полученным после оперативного лечения (РПЭ с НХГТ или без нее) [13, 14]. Режим наблюдения и оценки онкологических показателей в ходе НХГТ, перед РПЭ и после нее описан ранее [11]. Нежелательные явления (НЯ) оценивали в соответствии с Международной терминологией критериев НЯ (CTCAE) v4.0. от 2009 г.

Оценка результатов исследования. Ранее были проанализированы частота объективного ответа (полного или частичного, по уровню ПСА и результатам компьютерной/магнитно-резонансной томографии) после НХГТ, частота НЯ, частота снижения стадии, дифференцировки опухоли после проведения НХГТ и выполнимость хирургического лечения в полном объеме.

В данном анализе первичной конечной точкой исследования явилась оценка безрецидивной выживаемости (БРВ). Вторичными конечными точками приняты общая выживаемость (ОВ), скорректированная выживаемость (СВ), частота необходимости проведения адьювантной терапии и уровень токсичности выполненного комбинированного лечения.

Статистический анализ. Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica (версия 10; StatSoft Inc., США). Значение $p < 0,05$ было принято достаточным для множественного сравнения. Для оценки достоверности различий анализируемых параметров в выборках пациентов использовали линейные методы статистики: тест Манна–Уитни, тест χ^2 , критерий Вилкоксона. Оценку выживаемости выполняли методом Каплана–Майера с помощью *log-rank*-теста.

Этическое одобрение. Исследование получило одобрение локального этического комитета НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (протокол № 1 от 13.02.2014). До выполнения процедур всеми пациентами было подписано информированное согласие об участии в исследовании. Получен патент на схему лечения № RU 2675695 от 24.12.2018 «Способ лечения рака предстательной железы высокого и очень высокого риска».

Результаты

Больные обеих групп были сопоставимы по возрасту, уровню общего ПСА, объему предстательной железы. Однако стандартизировать пациентов по шкалам ISUP и TNM было крайне затруднительно: в группе РПЭ преобладали пациенты с более низким баллом по шкале ISUP ($p = 0,004$) и с менее распространенным онкологическим процессом (достоверная разница между группами сT2c и стадией заболевания сT3b) (см. табл. 1). Медиана наблюдения за пациентами в группах РПЭ и НХГТ/РПЭ составила 30,5 (6–52) и 28,5 (6–48) мес соответственно.

Результаты проведения НХГТ: токсичность, динамика уровня ПСА и местная распространенность. Из 47 пациентов, распределенных в группу НХГТ/РПЭ, полный объем запланированного неoadьювантного лечения проведен у 35 больных.

Наиболее частыми проявлениями токсичности в группе комбинированного лечения были нейтропения, лейкопения и различные проявления гепатотоксичности (повышение уровней аланинаминотрансферазы и билирубина). НЯ V степени тяжести (ассоциированные как с химиотерапией, так и с другими видами и этапами лечения) не отмечено. Во время проведения НХГТ вследствие бытовой причины умер 1 пациент. Гематологические НЯ III–IV степеней выявлены у 8 (20,5 %) пациентов и были наиболее частой причиной увеличения интервала между введениями доцетаксела и/или редукции дозы: нейтропения (без признаков фебрильной нейтропении) III–IV степеней – у 3 из 5 (7,7 % общего числа больных, получивших НХГТ) пациентов с изменением режима Q3W (75 мг/м² 1 раз в 21 день). У остальных 2 пациентов изменение режима введения препарата отмечено вследствие негематологических серьезных НЯ – периферической нейропатии ($n = 1$) и герпетической инфекции ($n = 1$). Всего негематологические НЯ развились у 17 (43,6 %) пациентов, из них III–IV степеней – у 2 (5,1 %). Увеличение времени между НХГТ и РПЭ в связи с НЯ потребовалось в 4 (10,3 %) случаях. За время наблюдения вторичных онкологических заболеваний не выявлено.

Гормональная терапия как компонент неoadьювантной схемы не привела к развитию серьезных НЯ: болезненный инфильтрат передней брюшной стенки возник у 8 пациентов, «чувство прилива» – у 5. Кроме 1 пациента, умершего во время проведения неoadьювантной терапии, во всех остальных случаях 6-месячный курс гормональной терапии был проведен полностью.

У всех 40 пациентов, получавших НХГТ, отмечено снижение уровня тестостерона ниже кастрационного, уровня ПСА в 2 раза и более от исходного значения. Однако у 2 больных после 4-го цикла наблюдался повторный рост уровня ПСА и при дообследовании выявлено клиническое прогрессирование заболевания. Уровень ПСА < 1 нг/мл не достигнут у 7 (17,5 %)

больных. При этом средний показатель ПСА до начала лечения составлял $31,83 \pm 28,08$ (8,3–156,0) нг/мл, после НХГТ – $0,82 \pm 1,0$ (0,004–4,3) нг/мл, со средним уровнем снижения 95,19 %. Уменьшение объема предстательной железы отмечено во всех случаях: до НХГТ средний объем предстательной железы составлял $45,91 \pm 34,56$ см³, после лекарственного лечения он уменьшился на 17,8 % и составил $37,77 \pm 29,06$ см³ ($p = 0,017$).

Оценка локальной распространенности опухоли проведена всем пациентам после курса НХГТ ($n = 36$). При сравнении местной распространенности до НХГТ и после нее снижение стадии отмечено у 16 (40,0 %) больных за счет регресса местно-распространенного процесса (Т3b/3a) до локализованного (Т2). Из 10 пациентов с клинически увеличенными до начала лечения тазовыми лимфатическими узлами (сN1) уменьшение их размеров до нормальных показателей (≤ 8 мм) после НХГТ отмечено у 7 (70,0 %) больных.

Результаты хирургического вмешательства и патоморфологические показатели. Полный объем лечения в группе НХГТ/РПЭ проведен 35 больным, что составило 74,46 % всех включенных пациентов в группу и 97,2 % завершивших цикл НХГТ: 1 случай повреждения левой общей подвздошной вены на этапе ТЛАЭ (III степень тяжести осложнений по классификации Clavien–Dindo). Комплексное лечение у этого пациента завершено в объеме дистанционной лучевой терапии.

Общая частота хирургических осложнений в группах РПЭ и НХГТ/РПЭ составила 17,14 и 13,89 % соответственно. Длительность операции ($p = 0,397$) и объем кровопотери в обеих группах не различались ($p = 0,449$). Выполнение гемотрансфузии в периоперационном периоде потребовалось 1 пациенту в каждой группе.

Повторные вмешательства, потребовавшие общей анестезии, выполнены 3 (8,6 %) пациентам группы РПЭ (интраоперационное повреждение мочеточника, выявленное в послеоперационном периоде и гематома таза) и 1 (2,7 %) больному группы НХГТ/РПЭ (ревизия и дренирование мочевого затека). В обеих группах интраоперационно страховые дренажи не устанавливались и течение послеоперационного периода не препятствовало переводу пациентов из отделения реанимации и интенсивной терапии в профильное отделение через 2–3 ч наблюдения (табл. 2).

Положительный хирургический край в группах РПЭ и НХГТ/РПЭ выявлен в 14 (40 %) и 9 (25 %) случаях соответственно ($\chi^2 = 4,1$; $df = 1$; $p = 0,043$). В обеих группах при анализе операционного материала не зафиксировано полного патоморфологического регресса опухоли (стадия pT0), однако в группе НХГТ/РПЭ отмечены 3 (8,3 %) случая затруднения оценки степени дифференцировки операционного

Таблица 2. Характеристики пациентов после хирургического этапа лечения

Table 2. Patients' characteristics after surgery

Характеристика Characteristic	Группа РПЭ (n = 35) RPE group (n = 35)	Группа НХГТ/РПЭ (n = 36) NCHT/RPE group (n = 36)	p
Гистологическая оценка операционного материала по шкале ISUP: Histological examination of surgical material using ISUP scale:			0,35
1	1	0*	
2	14	8	
3	13	12	
4	4	4	
5	3	8	
Патоморфологическая стадия TNM: Pathomorphological TNM stage:			
pT0	0	0	–
≤pT2b	0	2	0,69
pT2c	4	12	0,11
pT3a	12	2	0,04
≥pT3b	19	19**	0,93
pN1	13	16	0,60
Периоперационные показатели Perioperative parameters			
Средний объем кровопотери (IQR), мл Mean blood loss volume (IQR), ml	283,5 ± 37,5	244,0 ± 35,0	0,449
Медиана времени операции, мин Mean surgery time, min	207,5 ± 45,5	214,5 ± 34,0	0,397
Частота осложнений по классификации Clavien–Dindo Complications frequency upon Clavien–Dindo classification			
Степень тяжести осложнений: Complications severity:			>0,05
I	1	1	
II	2	2	
III	3	2	

*После проведенного лечения 3 случая затрудненной интерпретации гистологической градации.

**Один случай неполного объема операции (только тазовая лимфаденэктомия).

*Three cases of difficult interpretation of tumor degree (ISUP).

**One case of incomplete surgery (only pelvic lymphadenectomy without radical prostatectomy).

материала. В целом достоверных различий между группами по оценке операционного материала по шкале ISUP или стадированию по TNM не выявлено (см. табл. 2). Однако в группе НХГТ/РПЭ наблюдался феномен даунстейджинга (уменьшение стадии на фоне лечения) в 16 (40,0 %) случаях: наиболее часто отмечено изменение стадии сТ3а на рТ2 ($n = 13$). В группе РПЭ подобная тенденция выявлена только у 6 (17,4 %) пациентов.

Адювантная терапия и показатели выживаемости.

При первом определении (через 1 мес после РПЭ) все пациенты обеих групп имели уровень ПСА <0,2 нг/мл. В группе НХГТ/РПЭ средняя продолжительность наблюдения составила $32,78 \pm 16,49$ (3,0–64,0) мес. За данный период у 20 (55,56 %) из 36 пациентов выявлено стойкое повышение уровня ПСА в послеоперационном периоде и диагностирован биохимический рецидив. Средняя продолжительность наблюдения до наступления рецидива составила $21,85 \pm 19,12$ мес, при этом медиана БРВ – $16,33 \pm 3,18$ мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 15,5–24,95). За этот период наблюдения умер 1 пациент от сопутствующей патологии (нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу) и 1 пациент выбыл из-под наблюдения.

В группе РПЭ средняя продолжительность наблюдения составила $42,69 \pm 22,34$ мес. За данный период у 21 (60,0 %) пациента выявлено стойкое повышение уровня ПСА в послеоперационном периоде и диагностирован биохимический рецидив. Средняя продолжительность наблюдения до наступления рецидива составила $29,43 \pm 20,27$ (0,83–76,15) мес, при этом медиана БРВ – $26,61 \pm 3,43$ мес (95 % ДИ 16,39–26,55).

На момент анализа данных из 71 пациента, получившего комплексное или только хирургическое лечение, живы 63 (88,73 %) больных, в том числе 28 (80,0 %) в группе РПЭ и 35 (97,2 %) в группе НХГТ/РПЭ. В группе РПЭ 3-летняя ОВ составила 87,56 %, в группе НХГТ/РПЭ – 97,2 % (\log -rank-тест $p = 0,037$), СВ – 91,4 и 97,2 % соответственно (\log -rank-тест $p = 0,22$). При этом также не получено статистически достоверных различий по уровню 3-летней БРВ между группами: в группе НХГТ/РПЭ – 38,8 %, в группе РПЭ – 43,6 % (\log -rank-тест $p = 0,36$), что демонстрирует потенциальные возможности комбинированного лечения для пациентов из группы НХГТ/РПЭ с исходно менее благоприятным прогнозом (рис. 1, 2).

Обсуждение

Доцетаксел в терапии кастрационно-резистентного РПЖ в рамках клинических исследований II фазы начинает активно применяться с конца 1990-х годов [15]. В 2001 г. появляется первая работа W.K. Oh и соавт. по безопасному применению доцетаксела в неoadъювантном режиме [16]. Последующие работы показали эффективность в виде снижения уровня об-

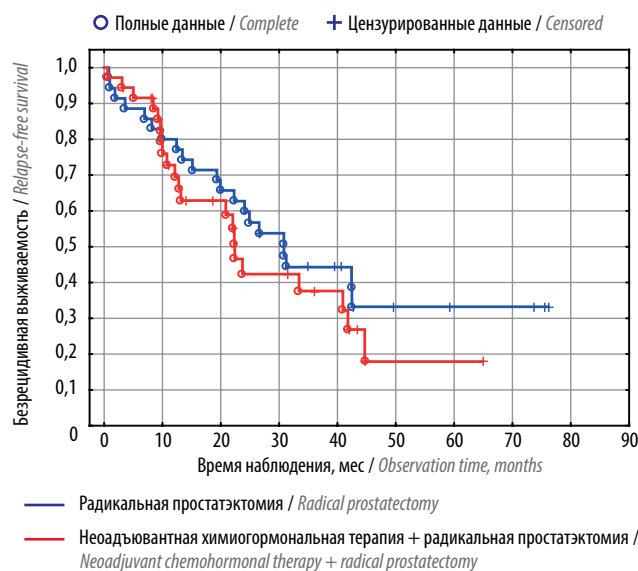


Рис. 1. Медиана безрецидивной выживаемости методом Каплана–Майера в зависимости от проведенной неoadъювантной терапии перед радикальной простатэктомией

Fig. 1. Median relapse-free survival using the Kaplan–Meier technique, depending on neoadjuvant therapy performed before radical prostatectomy

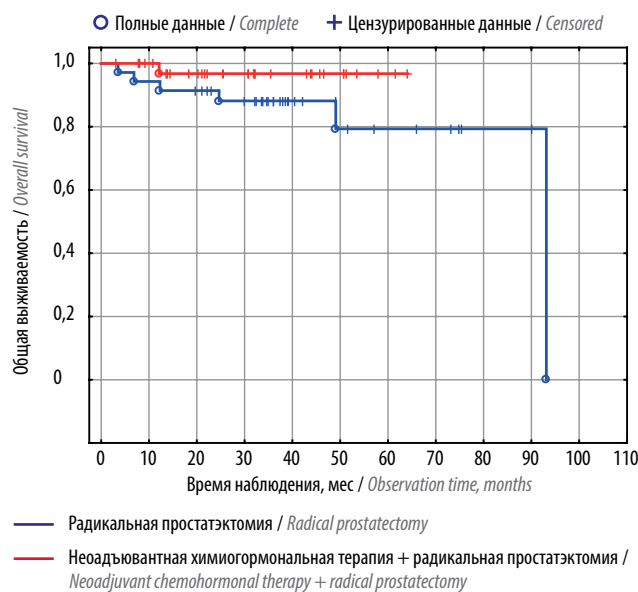


Рис. 2. Медиана общей выживаемости методом Каплана–Майера в зависимости от проведенной неoadъювантной терапии

Fig. 2. Median overall survival using the Kaplan–Meier technique, depending on performed neoadjuvant therapy

щего ПСА и объема предстательной железы, а в ряде работ – увеличение выживаемости без биохимического рецидива [17, 18] и СВ [19]. Дальнейшее использование доцетаксела в неoadъювантном режиме связано со стандартизацией его применения при метастатическом кастрационно-резистентном раке с увеличением разовой дозы до 75 мг/м² по схеме Q3W (1 раз в 21 день). В нашей работе мы также использовали максимальную

дозу доцетаксела 75 мг/м² в сочетании с антагонистом ЛГРГ дегареликс, что связано с данными о роли гормональной терапии в андрогенной супрессии [20].

В ранее опубликованных исследованиях у около 10 % пациентов, получавших НХГТ с применением доцетаксела в дозе 75 мг/м², лечение было прервано вследствие развития НЯ [16]. Непрямое сравнение редуцированной (36 мг/м²) еженедельной дозы с полной (75 мг/м²) показало отсутствие необходимости прерывать курс доцетакселом: более благоприятный профиль негематологической токсичности [19] по сравнению с еженедельным введением препарата (общая частота НЯ 21–53 % против 21–26 % при еженедельном введении в сочетании с гормональной терапией (во всех подобных исследованиях использовались только агонисты ЛГРГ)). Аналогичная ситуация отмечена 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, 20–22]. При сопоставлении уровня токсичности предложенной схемы с результатами другого отечественного исследования Т.В. Устиновой и соавт. также отмечен приемлемый уровень гематологической и гастроинтестинальной токсичности, что позволило авторам проводить лечение большинства пациентов в амбулаторных условиях [23].

В ранних исследованиях неoadъювантных режимов R. Dreicer и соавт. (2004), P.G. Febbo и соавт. (2005) и С. Magi-Galluzzi и соавт. (2007) средний уровень ПСА до начала терапии варьировал от 2,5 до 30 нг/мл, частота клинически местно-распространенного процесса – от 16 до 57,2 %, а результаты послеоперационного морфологического исследования после неoadъювантной химиотерапии (НХТ) показали изменение (повышение) стадии в половине случаев [17, 18, 24]. В нашем исследовании доцетаксел использовался для неoadъювантной терапии в дозе 75 мг/м² 1 раз в 3 нед в сочетании с относительно новым гормональным препаратом из группы антагонистов ЛГРГ дегареликс; профиль токсичности такого режима до настоящего времени не оценен. Непрямое сравнение с несколько меньшей по числу пациентов группой неoadъювантной монотерапии доцетакселом в еженедельной дозе 36 мг/м² не показало достоверного увеличения частоты изменения режима лечения: 5 (13,5 %) пациентов в группе полной схемы (75 мг/м² Q3W + дегареликс) и 0 % пациентов в группе редуцированной схемы (36 мг/м² Q1W) при увеличении общей частоты НЯ ≥III степени более чем в 2 раза (11,9 % против 25,6 %) [19].

В исследовании R. Dreicer и соавт. предоперационный уровень ПСА составил 12,0 ± 1,86 нг/мл (95 % ДИ 8,20–15,8), при этом у большинства больных был диагностирован местно-распространенный процесс: экстракапсулярное распространение (89 % случаев),

инвазия в семенные пузырьки (32 % случаев). После проведенных 6 циклов монотерапии доцетакселом у 64–79 % пациентов выявлено достоверное снижение послеоперационного уровня ПСА, у остальных отмечен его рост после завершения лечения [17].

По результатам настоящей работы средний уровень снижения ПСА составил 95,19 % и на момент выполнения хирургического этапа лечения был равен 0,82 ± 1,0 (0,004–4,3) нг/мл. Также отмечено уменьшение объема предстательной железы во всех случаях в среднем на 17,8 %.

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 выраженными: снижение уровня ПСА отмечено в 100 и 95,3 % случаев соответственно, снижение уровня ПСА более чем на 50 % – в 100 и 52,4 % случаев [19], что может носить прогностическое значение как признак эффективности системной терапии. Данный эффект может быть связан как с более высокой дозой химиопрепарата, так и с присутствием в схеме лечения антагониста ЛГРГ (дегареликс).

Феномен «исчезнувшей карциномы» или полного патоморфологического ответа (ППО) (pT0) описан у 0,5–1,5 % пациентов после неoadъювантной гормональной терапии при РПЖ [24, 25]. Данный эффект после неoadъювантной терапии с использованием доцетаксела в настоящее время изучен недостаточно. В нашем исследовании не выявлено ни одного случая ППО. В работе С. Magi-Galluzzi и соавт. клиническое вовлечение регионарных лимфатических узлов было отмечено в 14,3 % случаев [24]. В наше исследование в группу НХГТ/РПЭ были включены пациенты с менее благоприятным прогнозом: 89,7 % больных имели местно-распространенный процесс (35,9 % – T3a, 53,8 % – T3b), а 23,1 % – cN1. Возможно, это является одним из прогностических критериев ранних результатов комбинированного лечения, в числе которых частота pT0. Полный ППО, отмечавшийся в ранних работах у больных после НХГТ, определялся не во всех исследованиях. Т. Prayer-Galetti и соавт. первыми обнаружили порог ППО после проведенной НХГТ у 3 (5 %) из 60 пациентов. Кроме этого, авторы пришли к выводу о важном прогностическом значении ППО: при медиане наблюдения 53 мес у 42 % мужчин во всей когорте комбинированного лечения отсутствовали признаки рецидива заболевания, а 5-летняя БРВ у пациентов с ППО достигала 85 % [26]. Еще больший ППО (11,1 %) показан в небольшой группе пациентов в работе S. Narita и соавт., при этом сравнение клинической и патоморфологической распространенности процесса после терапии показало ее снижение в 28 % случаев. Результаты хирургического лечения после НХГТ также неоднозначны. S. Narita и соавт. не выявили случаев положительного хирургического края [27].

Проведение НХТ доцетакселом в редуцированной дозе 36 мг/м² еженедельно, несмотря на перипростатический фиброз, не оказало отрицательного влияния на выполнение РПЭ: 1 случай повреждения крупных сосудов при выполнении ТЛАЭ в группе НХТ/РПЭ ($n = 21$) [19]. Результаты нашего исследования свидетельствуют о безопасности выполнения РПЭ с использованием стандартной на сегодняшний день дозы и режима доцетаксела в сочетании с дегареликсом в неoadъювантном режиме, а именно об отсутствии разницы в частоте интраоперационных осложнений.

Одна из наиболее важных конечных точек работы – частота снижения патоморфологической стадии в результате НХГТ. В некоторых исследованиях этот эффект был признан клинически значимым [16, 18]. В более раннем исследовании, проведенном нами, значимого уменьшения стадии после НХГТ не выявлено, однако при сравнении с РПЭ в качестве монотерапии по частоте положительного хирургического края и среднему объему опухоли при долгосрочном наблюдении отмечено значимое улучшение показателей СВ [19]. В данном исследовании на фоне лечения наблюдается следующая закономерность: различия по шкале ISUP и стадиям по TNM между группами до операции не выявлены при патоморфологическом стадировании (см. табл. 2). Такие различия результатов могут быть объяснены как влиянием доцетаксела, так и его комбинацией с дегареликсом, и могут быть проявлением эффективности НХГТ. В то же время результаты патоморфологического исследования показали, что частота pN⁺ в работах с использованием НХТ была выше частоты cN⁺ и составила от 18,1 % [28] до 22,2 % [26]. В нашей работе достоверных различий между группами на фоне терапии не выявлено, однако наблюдалась схожая ситуация – регионарные лимфатические узлы клинически оценивались как положительные в 22,5 % случаев, а патоморфологически – в 40,8 %.

Несмотря на значимое снижение уровня ПСА, уменьшение распространенности и повышение резектабельности опухоли, до сих пор не выделены клинические, морфологические и молекулярно-биологические критерии эффективности неoadъювантной терапии. Некоторые изменения, отражающие ее эффективность, ранее были описаны в литературе как патоморфоз опухоли, заключающийся в изменении ее дифференцировки, возможно, вследствие селективного апоптоза [28–30]. В нашем исследовании мы выявили 3 случая выраженного патоморфоза и столько же случаев частичного патоморфоза в сторону снижения баллов по шкале ISUP, что сопровождалось уменьшением частоты местной распространенности опухоли более чем в трети случаев (38,5 %).

По данным К. Неркоттер и соавт., 43 % пациентов не нуждались в адъювантной терапии [25]. По результатам нашего исследования адъювантная терапия

пациентам с РПЖ групп высокого и очень высокого риска не потребовалась в 58,8 % случаев в группе НХГТ/РПЭ и в 32,4 % в группе РПЭ.

В нашем исследовании подтверждено несколько предположений. В частности, несмотря на изменение режима неoadъювантного курса, мы не выявили полного ППО после проведения неoadъювантной терапии и последующего радикального хирургического лечения. Кроме этого, предложенный метод не привел к ухудшению основных интраоперационных и послеоперационных показателей при отсутствии существенного роста связанных с химиотерапией значимых НЯ. Наконец, ранние онкологические результаты (динамика уровня ПСА, изменение распространенности опухоли, местная и регионарная распространенность, необходимость проведения адъювантной терапии) позволяют судить об эффективности комбинированного лечения у ряда больных. На момент анализа данных не получено достоверной разницы между группами по показателям 3-летней СВ, БРВ и ОВ. Однако именно эти полученные данные по 3-летней выживаемости демонстрируют потенциальные возможности комбинированного лечения для пациентов группы НХГТ/РПЭ с исходно менее благоприятным прогнозом.

Основными ограничениями нашего исследования были относительно небольшое число больных и малая продолжительность наблюдения за пациентами, пролеченными по комбинированной схеме. Кроме этого, 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 группам высокого и очень высокого риска прогрессирования.

Несмотря на эти ограничения, данные нашего исследования показывают важную информацию о токсичности комбинации доцетаксела и дегареликса перед РПЭ, выполнимости радикального хирургического лечения после НХГТ, динамике уровня ПСА на фоне НХГТ и результатах выживаемости после комбинированного подхода. Кроме этого, пациенты из группы НХГТ/РПЭ с менее благоприятными клиническими характеристиками опухоли (статус TNM, ISUP) показали сопоставимую 3-летнюю БРВ и СВ, что демонстрирует потенциальные возможности применения таксанов в неoadъювантном режиме. Поэтому целесообразность использования комбинированного лечения у данной категории пациентов должна быть подтверждена результатами исследований, определяющими критерии отбора больных (морфологические или молекулярно-генетические маркеры) [29].

Заключение

Неoadъювантная терапия с использованием доцетаксела и дегареликса может улучшить результаты

лечения РПЖ у больных групп высокого и очень высокого риска прогрессирования заболевания. Исследованный режим показал свою хорошую переносимость, благоприятные ранние и отдаленные онко-

логические результаты за счет улучшения локального контроля и воздействия на микрометастазы путем применения лекарственных средств перед хирургическим лечением.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2013;63(1):11–30. DOI: 10.3322/caac.21166.
2. 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;26(3):211–8. DOI: 10.1007/s00345-008-0250-7.
3. 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;21:2163–72. DOI: 10.1200/JCO.2003.01.075.
4. Zelefsky 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;28(9):1508–13. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.2265.
5. 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;116:5226–34. DOI: 10.1002/cncr.25456.
6. Joniau S., Tosco L., Briganti A. et al. Results of surgery for high-risk prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2013;23(4):342–8. DOI: 10.1097/MOU.0b013e3283620f60.
7. 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;10(9):1081–7. DOI: 10.6004/jnccn.2012.0114.
8. Goldberg H., Baniel J., Yossepowitch O. Defining high-grade prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2013;23(4):337–41. DOI: 10.1097/MOU.0b013e328361dba6.
9. 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;35(1):9–17. DOI: 10.1016/j.ctrv.2008.08.002.
10. 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):52–61. [Nosov A.K., Petrov S.B., Reva S.A. et al. Results of a unicenter randomized study of the safety and efficiency of docetaxel chemotherapy before radical prostatectomy in patients with intermediate- and high-risk prostate cancer: an 11.4-year follow-up. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2014;(4):52–61. (In Russ.)].
11. Носов А.К., Рева С.А., Беркут М.В. и др. Неoadъювантная терапия у больных раком предстательной железы высокого и очень высокого риска. Вопросы онкологии 2019;65(5):726–35. [Nosov A.K., Reva S.A., Berkut M.V. et al. Neoadjuvant for patients with high and very high risk prostate cancer. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2019;65(5):726–35. (In Russ.)].
12. 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;165(1):119–25. DOI: 10.1097/00005392-200101000-00030.
13. 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;80(5):1075–9. DOI: 10.1016/j.urology.2012.07.040.
14. 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;40(2):244–52. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000530.
15. Picus J., Schultz M. Docetaxel (Taxotere) as monotherapy in the treatment of hormone-refractory prostate cancer: preliminary results. *Semin Oncol* 1999;26(suppl 17):14–8.
16. 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;28(4):40–4. DOI: 10.1016/s0093-7754(01)90153-8.
17. Dreicer R., Magi-Galluzzi C., Zhou M. et al. Phase II of neoadjuvant docetaxel before radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer. *Urology* 2004;63(6):1138–42.
18. 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;11(15):5233–40. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0299.
19. 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;7:20. DOI: 10.1186/1756-8722-7-20.
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;76(15):1345–52. DOI: 10.1002/pros.23165.
21. 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;101(8):1248–52. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605320.
22. 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;180(2):565–70. DOI: 10.1016/j.juro.2008.04.012.
23. Устинова Т.В., Нюшко К.М., Болотина Л.В. и др. Неoadъювантная и адъювантная химиогормональная терапия у больных раком предстательной железы высокого и крайне высокого риска прогрессирования: собственный опыт. *Онкоурология* 2018;14(3):58–67. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-3-58-67. [Ustinova T.V., Nyushko K.M., Bolotina L.V. et al. Neoadjuvant and adjuvant chemohormonal therapy in patients with high-risk and very high-risk prostate cancer: our experience. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(3):58–67. (In Russ.)].
24. Magi-Galluzzi C., Zhou M., Reuther A.M. et al. Neoadjuvant docetaxel treatment for locally advanced prostate cancer: a clinicopathologic study. *Cancer* 2007;110(6):1248–54. DOI: 10.1002/cncr.22897.
25. Herkommer K., Kuefer R., Gschwend J.E. et al. Pathological T0 prostate cancer without neoadjuvant therapy: clinical presentation and follow-up. *Eur Urol*

- 2004;45(6):36–41.
DOI: 10.1016/j.eururo.2003.08.001.
26. 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. *BJU Int* 2007;100(2):274–80.
DOI: 10.1111/j.1464-410X.2007.06760.x.
27. 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;10:1.
DOI: 10.1186/1477-7819-10-1.
28. Sella A., Zisman A., Kovel S. et al. Neoadjuvant chemohormonal therapy in poor-prognosis localized prostate cancer. *Urology* 2008;71(2):323–7.
DOI: 10.1016/j.urology.2007.08.060.
29. 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;75(7):1634–41.
DOI: 10.1002/1097-0142(19950401)75:7<1634::aid-cnrcr2820750713>3.0.co;2-#.
30. 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;26(11):1400–13.
DOI: 10.1097/00000478-200211000-00002.

Вклад авторов

М.В. Беркут: статистическая обработка материала, обзор публикаций по теме статьи;
А.С. Артемьева: разработка дизайна исследования, статистическая обработка материала;
С.А. Рева: написание текста рукописи;
С.С. Толмачев: получение данных для анализа, написание текста рукописи;
С.Б. Петров, А.К. Носов: разработка дизайна исследования.

Authors' contributions

M.V. Berkut: data statistical processing, reviewing publications on the topic;
A.S. Artemieva: developing the research design, data statistical processing;
S.A. Reva: article writing;
S.S. Tolmachyov: obtaining data for analysis, writing the manuscript;
S.B. Petrov, A.K. Nosov: developing the research design.

ORCID авторов/ORCID of authors

М.В. Беркут/M.V. Berkut: <https://orcid.org/0000-0002-6276-1716>
А.С. Артемьева/A.S. Artemjeva: <https://orcid.org/0000-0002-2948-397X>
С.А. Рева/S.A. Reva: <https://orcid.org/0000-0001-5183-5153>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование получило одобрение локального этического комитета ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Протокол № 1 от 13.02.2014.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was approved by the local ethics committee of N.N. Petrov Oncology Research Institute, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 1 dated 13.02.2014.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 21.10.2019. **Принята к публикации:** 23.02.2020.

Article submitted: 21.10.2019. **Accepted for publication:** 23.02.2020.