

Long-term oncological outcomes of neoadjuvant androgen-deprivation therapy prior to radical prostatectomy

Y. I. Afanasiev, R. O. Danylets, V. M. Hryhorenko, O. V. Shuliak, A. V. Bardin, M. D. Sosnin
SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv

Prostate cancer (PCa) is the second most frequently diagnosed malignancy among men and the fifth leading cause of cancer death in the world. PC remains a heterogeneous disease with an unpredictable course, ranging from indolent forms that may never progress, to initially high and very-high risk of progression, where the mortality associated with PCa remains significant despite optimal treatment.

The objective: to evaluate the impact of neoadjuvant androgen-deprivation therapy (NADT) prior to radical prostatectomy (RP) on biochemical recurrence-free, overall, and cancer-specific survival, considering the duration, type, and intensity of NADT, National Comprehensive Cancer Network (NCCN) risk stratification, and the role of adjuvant or salvage external beam radiation therapy (EBRT).

Materials and methods. This study included 175 PCa patients who underwent RP between 2015 and 2021. Among them, 84 received NADT and 91 did not. Patients were stratified by NCCN risk groups and EBRT status. Oncological outcomes included biochemical recurrence-free survival (BCRFS), overall survival (OS), cancer-specific survival (CSS), and EBRT-free survival (EBRTFS). Kaplan–Meier and Cox regression analyses were performed.

Results. NADT significantly improved BCRFS (hazard ratio = 0.45; $p < 0.001$), especially in patients who received maximal androgen blockade for ≥ 3 months. The combination of NADT and EBRT showed the most favorable OS and CSS. Patients without NADT or EBRT had the poorest outcomes. NADT was also associated with significantly longer EBRTFS (39 vs 12 months; $p < 0.001$). Multivariable analysis identified NCCN risk group and EBRT as independent predictors of survival.

Conclusions. NADT prior to RP improves BCRFS and potentially enhances long-term oncological outcomes when combined with EBRT. Treatment duration and intensity are key factors in optimizing patient outcomes, especially in high-risk PCa.

Keywords: prostate cancer, neoadjuvant androgen-deprivation therapy, radical prostatectomy, long-term oncological outcomes, survival, EBRT.

Prostate cancer (PCa) is the second most frequently diagnosed cancer in men and the fifth leading cause of cancer-related death worldwide [1]. PCa remains a heterogeneous disease with an unpredictable natural history, ranging from indolent cases, in which local or metastatic progression may never occur, to *de novo* high- and very high-risk phenotypes, where PCa-related mortality remains substantial despite optimal therapy.

In Ukraine, according to data from the National Cancer Registry, PCa is the second most common malignancy among men, with a notable annual increase in incidence of up to 3.4% between 2010 and 2019. Alarmingly, in 2023, 37.5% of newly diagnosed PCa cases were classified as advanced disease, 19.5% as locally advanced, and only 36.5% as localized. Most newly diagnosed PCa cases in Ukraine fall into the high- or very high-risk category [2]. These patients face and increased likelihood of biochemical recurrence (BCR), require adjuvant therapy, and are at elevated risk of metastatic progression and cancer-specific death [3].

For low and intermediate progression risk, active surveillance, radical prostatectomy (RP), and/or external beam radiation therapy (EBRT) are associated with excellent long-term outcomes [4]. However, the role of RP in high- and very high-risk disease remains controversial. Despite this, there has been gradual shift toward offering RP to this patient group [5]. Concerns regarding RP in high-risk set-

tings stem from the high probability of disease recurrence and the frequent need of salvage EBRT. RP monotherapy has shown limited efficacy due to residual local control of the disease or undetected micrometastases at the time of surgery, thereby supporting the use of multimodal strategies in managing these patients. Combining neoadjuvant or adjuvant androgen-deprivation therapy (ADT) with postoperative EBRT, either adjuvant or salvage, has demonstrated promising improvements in long-term outcomes [6].

Neoadjuvant systemic therapy prior to local definitive treatment has become a standard of care in several malignancies, including urological cancers, showing excellent response rates [7, 8]. Hormonal deprivation, as pioneered by Huggins and Hodges in the 1940s, remains a cornerstone of PCa therapy [9]. Bases on this early work, which identified PCa as hormone-driven malignancy, blockade of androgen receptor signaling can disrupt pathways that promote tumor proliferation and survival [10].

Administration of neoadjuvant ADT (NADT) prior to RP has been shown to reduce rate of locally advanced disease, decrease the incidence of positive surgical margins (PSM), and lower the likelihood of lymph node invasion (LNI) [11]. However, a meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) found no significant advantages of NADT in improving BCR, overall survival (OS) or cancer-specific survival (CSS) [12]. Similarly, Schulman et al. re-

ported no difference in BCR between patients who received NADT prior to RP and those who did not [13], and other studies failed to demonstrate survival benefits [14]. These findings were supported by a meta-analysis by Liu et al. [15]. The existing RCTs have several important limitations, including small sample sizes, the predominance of low- and intermediate-risk patients, lack of Gleason score (GS) stratification in randomization, and insufficient long-term follow-up data [16, 17]. Moreover, previous studies have not adequately examined the influence of risk category, ADT intensity, or treatment duration – factors known to impact oncological outcomes. Importantly, the potential roles of adjuvant and salvage EBRT and its effect on survival in these populations has not been properly evaluated.

Current clinical guidelines (European Association of Urology (EAU), National Comprehensive Cancer Network (NCCN), American Urological Association (AUA)) provide conflicting recommendations regarding the use of NADT prior to RP underlining the need for further investigations into its clinical utility in high-risk PCA patients [18–20].

The present study addresses the lack of evidence on the long-term outcomes of NADT prior to RP in Ukrainian PCa patients. The issue is particularly relevant given the limited access to advanced therapies and the rising incidence of high- and very high-risk disease in the region. Therefore, it is essential to assess the multimodal strategies – especially NADT followed by RP with or without EBRT – as a potential approach to improve outcomes in patients with high-risk localized and locally advanced PCa.

Study objective:

1. Evaluate the impact of NADT prior to RP on biochemical recurrence-free survival (BCRFS), OS and CSS.
2. Analyze the influence of risk stratification, with particular focus on NADT duration, type and intensity.
3. Investigate the role of adjuvant and salvage EBRT in modifying oncological outcomes.

MATERIALS AND METHODS

Study design

This retrospective, non-randomized, single-center study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects and was approved by the Bioethics Committee of the State Institution “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine” (Protocol No. 6, December 14, 2023).

A total of 994 medical records of patients diagnosed with PCa who underwent RP at our institution between January 2015 and December 2021 were reviewed. The study included 175 patients, of whom 84 were received NADT and met the inclusion criteria and formed the main study group. The comparison group consisted of 91 patients who underwent RP without prior NADT. The decision to initiate NADT was made individually by the attending surgeon based on clinical judgment and patient-specific considerations. Although no standardized institutional protocol was established, NADT was typically prescribed in patients with a high or very high-risk of disease progression, according to NCCN classification. Additional factors influencing the decision included elevated

serum prostate-specific antigen (PSA) concentration (particularly > 20 ng/ml), advanced clinical stage (cT3-T4) on digital rectal examination or magnetic resonance imaging (MRI), and radiological suspicion of extracapsular extension or LNI. In some cases, NADT was initiated to bridge delays in scheduling surgery or when patients expressed hesitation about proceeding with definitive treatment. Thus, the use of NADT reflected both oncological risk assessment and logistical or psychological readiness for surgery.

Androgen-deprivation therapy

Patients in the study group received analogues of luteinizing hormone, gonadotropin-releasing hormone (GnRHA), including leuprorelin acetate (3.75 mg monthly or 11.25 mg 3-month depot), goserelin acetate (3.6 mg monthly or 10.8 mg 3-month depot), and triptorelin pamoate (3.75 mg monthly or 11.25 mg 3-month depot). Additionally, non-steroidal antiandrogens (bicalutamide) were administered at a dose of 50 mg to prevent testosterone flare, or at 150 mg as a part of maximal androgen blockade (MAB). MAB was typically administered in patients with a high- or very high-risk of progression, or in cases where more intensive androgen blockade was clinically justified, based on physician judgment.

The duration of NADT (ranging from 1 to 12 months) was influenced by clinical factors and practical considerations, including patient readiness for surgery, tumor burden, or physician preference, in the absence of a fixed institutional protocol. Although no formal selection criteria were recorded, NADT was generally recommended for patients with a high or very high-risk of disease progression or for those who were uncertain about selecting a definitive treatment approach.

Patients were categorized based on NADT duration (1–2, 3 and 4–12 months) and treatment intensity (GnRHA alone vs MAB).

Inclusion criteria:

1. Histologically confirmed PCa with a clinical stage of ≤ T4, without evidence of tumor invasion in the pelvic wall or urethral sphincter, as determined by MRI before the initiation of systemic or local therapy.
2. Availability of pre-treatment clinical data, including:
 - GS from biopsy;
 - Baseline PSA concentration.
3. Availability of long-term oncological outcomes, including:
 - Date of BCR;
 - Date and cause of death.

Exclusion criteria:

1. Presence of oligometastatic and/or metastatic PCa at the time of diagnosis.
2. History of intermittent ADT prior to RP.
3. Prior radiation therapy and/or systemic chemotherapy before RP.
4. Use of antiandrogen monotherapy as NADT.
5. Missing or insufficient medical record data preventing proper oncological assessment.

Baseline characteristics

The following baseline data were collected from all patients: age, PSA (ng/ml), clinical stage (TNM classification), GS after biopsy, NCCN risk group stratification, duration and type of NADT, date of BCR, survival status, date and cause of death.

Pathological outcomes

All RP specimens were evaluated by an experienced pathologist following the clinical guidelines of the NCCN [19]. The evaluation included the pathological stage, GS and lymph node status. The presence of tumor cells extending beyond the surface of the examined macroscopic specimen was defined as PSM. Invasion of malignant cells to the neurovascular bundle was identified as perineural invasion (PNI).

Oncologic outcomes and adjuvant/salvage treatment

The follow-up included digital rectal examination, measurement of serum PSA concentration at 4–6 weeks and quarterly after surgery during the first year, then once each 6 months.

Biochemical recurrence was defined as a PSA concentration ≥ 0.2 ng/ml on 2 consecutive measurements. Biochemical recurrence survival was established as time from surgery to PSA relapse. Overall survival was defined as time for RP to death from any cause. Cancer-specific survival was defined as the time from RP to death caused by PCa or its complications.

EBT that was given within 3 months after surgery was determined as adjuvant; consequently therapy that was given later than 3 months was defined as salvage.

Statistical analysis

Baseline characteristics were compared using descriptive statistics. The Mann–Whitney U test and Kruskal–Wallis test were applied to assess differences in medians (interquartile range, IQR). Categorical variables were analyzed using the Chi-square test (Pearson’s χ^2 test).

Kaplan–Meier analysis was employed to estimate BCRFS, OS, and CSS. Differences between survival curves were assessed using the log-rank test.

A Cox proportional hazards regression model was used to analyze factors associated with long-term oncological outcomes, reporting hazard ratios (HR) with 95% confidence intervals (CI).

Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics 22 and GraphPad Prism 10.4.1. A p-value < 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS AND DISCUSSION

Baseline parameters of the NADT and comparison groups are summarized in Table 1. There were no statistically significant differences between the groups in terms of age, PSA concentration, clinical stage, biopsy GS, and NCCN risk group. However, the frequency of open radical prostatectomy (ORP) was significantly higher in the NADT group ($\chi^2 = 16.2, p < 0.001$).

Pathological findings, presented in Table 2, revealed that patients in the NADT group had a significantly higher incidence of localized disease ($\chi^2 = 13.242, p = 0.039$) and lower rates of PSM ($\chi^2 = 35.1, p < 0.001$) and PNI ($\chi^2 = 14.6, p < 0.001$).

Table 3 presents the characteristics of patients who received NADT stratified by treatment duration and type. There were no statistically significant differences between subgroups in terms of NADT duration, intensity (ADT vs MAB), or distribution across NCCN risk group.

Table 1

Demographic data and preoperative parameters of NADT and comparative groups

Demographic data	NADT group (n = 84)	Non-NADT group (n = 91)	p-value
Clinical parameters			
ORP, n (%)	29 (34.5)	9 (10.0)	$< 0.001 \chi^2$
LRP, n (%)	29 (34.5)	49 (54.0)	
EERP, n (%)	26 (31.0)	33 (36.0)	
Age (years): median (range)	64.5 (48–78)	65 (51–77)	0.734*
PSA (ng/ml): median (range)	20.9 (2.7–242.0)	18.6 (2.5–163.5)	0.258*
Clinical stage, n (%)			
T2a	5 (6.0)	4 (4.4)	0.213 χ^2
T2b	6 (7.0)	11 (12.1)	
T2c	43 (51.2)	52 (57.1)	
T3a	4 (4.8)	8 (8.8)	
T3b	24 (28.6)	16 (17.6)	
T4	2 (2.4)	0 (0)	
GS after biopsy, n (%)			
GS ≤ 6	28 (33.3)	30 (33.0)	0.217 χ^2
GS = 3 + 4 (7A)	25 (29.8)	33 (36.3)	
GS = 4 + 3 (7A)	13 (15.5)	6 (6.6)	
GS = 4 + 4 (8)	11 (13.1)	11 (12.0)	
GS = 4 + 5 (9A)	4 (4.8)	7 (7.7)	
GS = 5 + 4 (9B)	3 (3.5)	1 (1.1)	
GS = 5 + 5 (10)	0 (0)	3 (3.3)	
Risk group according to NCCN, n (%)			
Low	1 (1.2)	0 (0)	0.125 χ^2
Intermediate favorable	11 (13.1)	20 (22.0)	
Intermediate unfavorable	15 (17.8)	19 (20.9)	
High	21 (25.0)	28 (30.8)	
Very high	36 (42.9)	24 (26.3)	

Notes: * – comparison of groups by Mann–Whitney test; Pearson’s χ^2 – comparison of categorical variables; ORP – open radical prostatectomy; LRP – laparoscopic radical prostatectomy; EERP – endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy.

Table 2

Pathological outcomes of NADT and comparative groups

Pathological parameters	NADT group (n = 84)	Non-NADT group (n = 91)	p-value
Pathological stage, n (%)			
T0	1 (1.2)	0 (0)	0.039 χ^2
T2a	7 (8.3)	2 (2.2)	
T2b	8 (9.5)	4 (4.4)	
T2c	36 (42.8)	35 (38.5)	
T3a	5 (6.0)	17 (18.7)	
T3b	26 (31.0)	33 (36.2)	
T4	1 (1.2)	0 (0)	
Pathological GS, n (%)			
GS \leq 6	26 (30.9)	21 (23.0)	0.244 χ^2
GS = 3 + 4 (7A)	31 (37.0)	32 (35.2)	
GS = 4 + 3 (7A)	16 (19.1)	20 (22.0)	
GS = 4 + 4 (8)	4 (4.7)	10 (11.0)	
GS = 4 + 5 (9A)	3 (3.6)	7 (7.7)	
GS = 5 + 4 (9B)	4 (4.7)	1 (1.1)	
GS = 5 + 5 (10)	–	–	
Positive surgical margin, n (%)	9 (10.7)	48 (52.7)	< 0.001 χ^2
Perineural invasion, n (%)	33 (34.7)	62 (65.3)	< 0.001 χ^2
Positive lymph node, n (%)	16 (19.0)	21 (23.0)	0.321 χ^2

Note: Pearson's χ^2 – comparison of categorical variables.

Table 3

Demographic data and preoperative parameters of NADT group according to duration

Demographic Data	Duration on NADT, months			p-value
	1–2	3	> 3	
Androgen-deprivation volume, n (%)				
ADT	20 (71.4)	18 (62.1)	16 (59.3)	0.612 χ^2
MAB	8 (28.6)	11 (37.9)	11 (40.7)	
Risk group according to NCCN, n (%)				
Low	1 (3.6)	0 (0)	0 (0)	0.108 χ^2
Intermediate favorable	6 (21.4)	1 (3.4)	4 (14.8)	
Intermediate unfavorable	6 (21.4)	7 (24.1)	2 (7.4)	
High	4 (14.3)	6 (20.7)	11 (40.7)	
Very high	11 (39.3)	15 (51.7)	10 (37.0)	

Note: Pearson's χ^2 – comparison of categorical variables.

Table 4

Oncological outcomes of NADT and comparative groups

Parameters	NADT group (n = 84)	Non-NADT group (n = 91)	p-value
Follow-up (months): median (range)	56 (16–108)	68 (11–107)	0.110*
Biochemical recurrence, n (%)			
Biochemical recurrence	62 (73.8)	73 (80.2)	0.313 χ^2
No biochemical recurrence	22 (26.2)	18 (19.8)	
Adjuvant/Salvage EBRT, n (%)			
EBRT	44 (52.4)	56 (61.5)	0.221 χ^2
No EBRT	40 (47.6)	35 (38.5)	
Survival, n (%)			
Alive	73 (86.9)	70 (76.9)	0.213 χ^2
Death from any cause	4 (4.8)	6 (6.6)	0.206 χ^2
PCa related death	7 (8.3)	15 (16.5)	0.080 χ^2

Notes: * – comparison of groups by Mann–Whitney test; Pearson's χ^2 – comparison of categorical variables.

The follow-up duration, frequency of BCR, use of adjuvant or salvage EBRT, and overall mortality were comparable between the groups (Table 4). Although the number of PCa-related deaths differed between groups, this difference did not reach statistical significance ($\chi^2 = 3.07$, $p = 0.080$).

The median BCRFS was 42 months in the NADT group and 12 months in the non-NADT group (Fig. 1), indicating

a significantly longer biochemical recurrence-free interval in patients who received NADT (log-rank test, $p < 0.001$).

OS and CSS curves are presented in Fig. 2 and 3, respectively. The median survival was not reached for either outcome. There were no statistically significant differences in OS or CSS between the NADT and non-NADT groups ($p > 0.05$ for both comparisons). However,

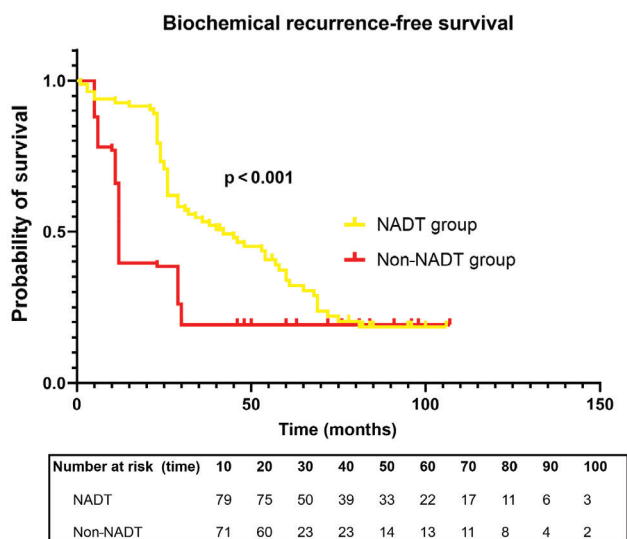


Fig. 1. Kaplan–Meier curves for BCRFS by NADT status
 Note: p – probability value (by log-rank test).

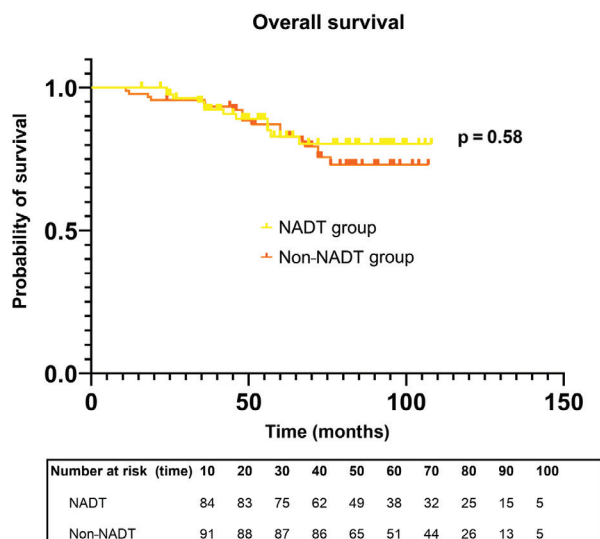


Fig. 2. Kaplan–Meier curves for OS by NADT status
 Note: p – probability value (by log-rank test).

during 100 months of follow-up, CSS was 88.7%, and in the NADT group and 75.7% in the non-NADT respectively, despite the absence of significant differences in OS.

Results of multivariable Cox regression analysis presented at Fig. 4–6, as hazard ratios (HR) with 95% confidence intervals (CI). In the BCRFS model, the use of NADT was significantly associated with reduced risk of BCR (HR = 0.45; 95% CI [0.32–0.64], $p < 0.001$). Notably, both the duration and intensity of NADT influenced BCRFS. In particular, ADT for 1 to 2 months was associated with a reduced risk of PD (HR = 0.38; 95% CI [0.21–0.69], $p = 0.002$), ADT for 3 months (HR = 0.46; 95% CI [0.25–0.86], $p = 0.014$), ADT > 3 months (HR = 0.35; 95% CI [0.18–0.67], $p = 0.002$), MAB for 1–2 months also had a statistically significant effect (HR = 0.42; 95% CI [0.19–0.94], $p = 0.036$) and the most pronounced benefit observed in patients receiving MAB for 3 months (HR = 0.24; 95% CI [0.10–0.57], $p = 0.001$).

Increasing NCCN stratification risk group, was independently associated with a higher risk of BCR, very

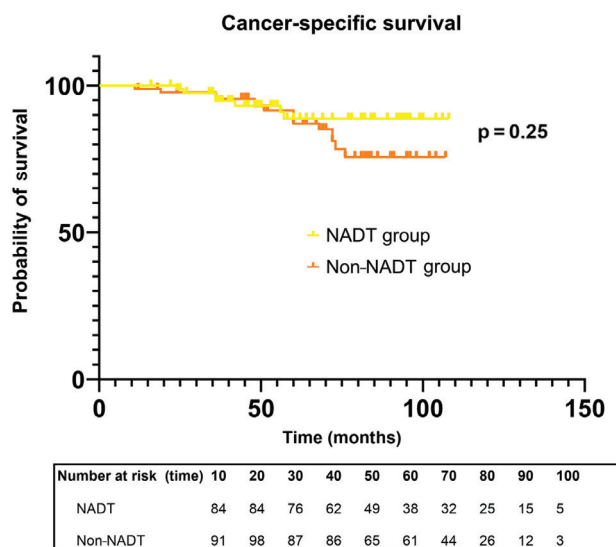


Fig. 3. Kaplan–Meier curves for CSS by NADT status
 Note: p – probability value (by log-rank test).

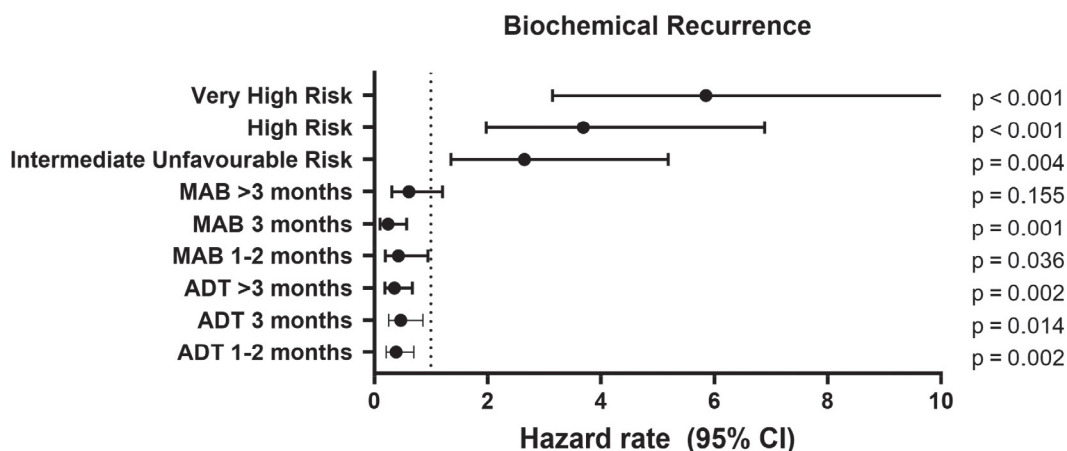


Fig. 4. Multivariable Cox regression analysis for BCRFS

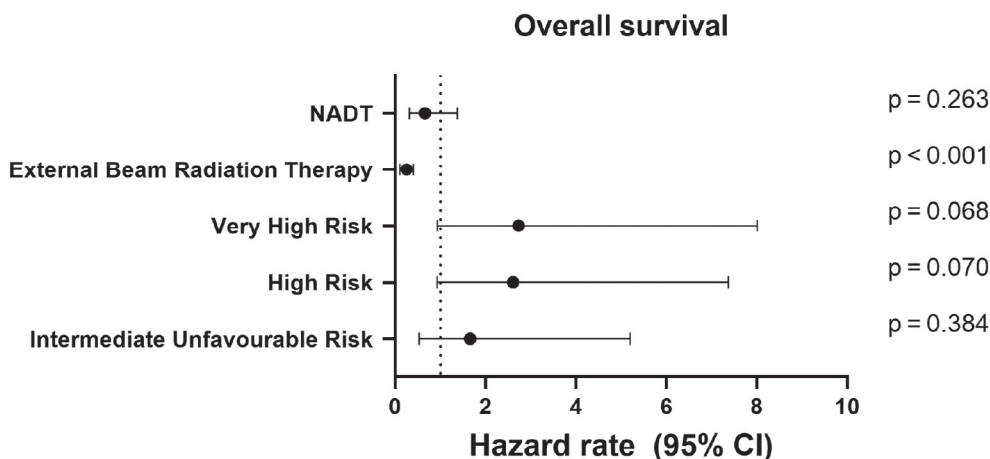


Fig. 5. Multivariable Cox regression analysis for OS

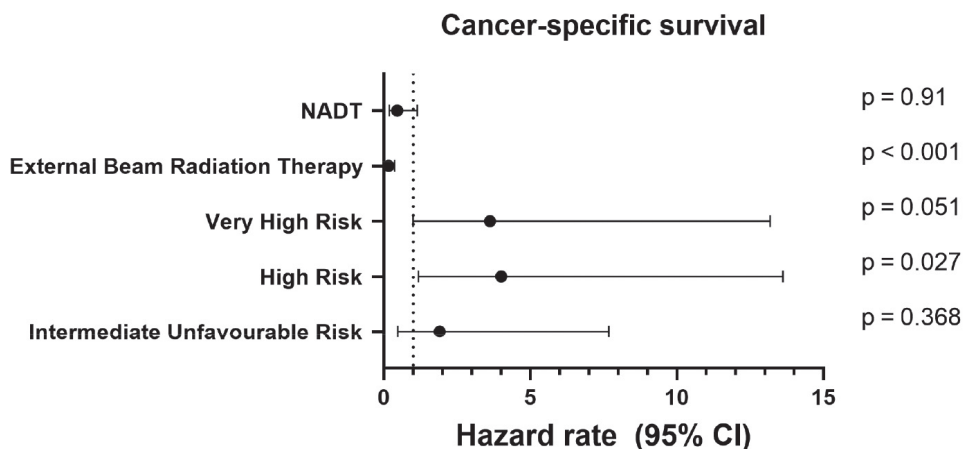


Fig. 6. Multivariable Cox regression analysis for CSS

high-risk (HR = 5.8; 95% CI [3.1–10.8], $p < 0.001$), high-risk (HR = 3.6; 95% CI [1.9–6.8], $p < 0.001$) and for intermediate unfavorable risk group (HR = 2.6; 95% CI [1.3–5.1], $p = 0.004$) respectively.

In the model of OS and CSS the interaction between NADT duration and treatment intensity was excluded due to high multicollinearity, which could compromise the stability and interpretability of the estimates. The EBRT was independently associated with reducing the risk of overall mortality (HR = 0.10; 95% CI [0.40–0.25], $p < 0.001$) and PCa-related mortality (HR = 0.37; 95% CI [0.008–0.162], $p < 0.001$). Increasing in NCCN risk group stratification to high- (HR = 4.0; 95% CI [1.17–13.62], $p = 0.051$) and very high-risk group (HR = 3.61; 95% CI [0.99–13.18], $p = 0.027$) remained a significant predictor of PCa-related death. Although NADT showed a protective trend in OS (HR = 0.65; 95% CI [0.31–1.37], $p = 0.263$) and CSS (HR = 0.45; 95% CI [0.18–1.13], $p = 0.91$), however did not demonstrate significant improvement.

The effect of NADT was further evaluated across risk-based and treatment-based subgroups. NADT conferred a significant improvement in BCRFS (Fig. 7), particularly in patients with high and very high NCCN risk groups

($p < 0.001$). Patients in the non-NADT, high-/very high-risk group experienced the poorest outcomes, with a sharp early decline in recurrence-free survival. In contrast, the NADT-treated high-/very high subgroup showed a markedly improved BCRFS profile. Among low/intermediate-risk patients, the difference between NADT and non-NADT was not statistically significant.

Although OS curves (Fig. 8) did not differ significantly between subgroups, a trend toward improved survival was observed in patients receiving NADT. A similar tendency was noted for CSS (Fig. 9), with the non-NADT, high-/very high-risk group showing poorer outcomes, but did not demonstrate statistical significance.

Kaplan–Meier analysis did not reveal notable differences in survival outcomes depending on the combination of NADT and EBRT. As shown in Fig. 10, patients who received both NADT and EBRT did not demonstrate advantages in OS. The poorest outcomes were observed in patients who did not receive NADT or EBRT, while intermediate outcomes were seen in the remaining two subgroups. A similar trend was observed in CSS (Fig. 11), where the NADT + EBRT groups showed superior outcomes compare to other treatment combinations, however did not demonstrate statistical significance.

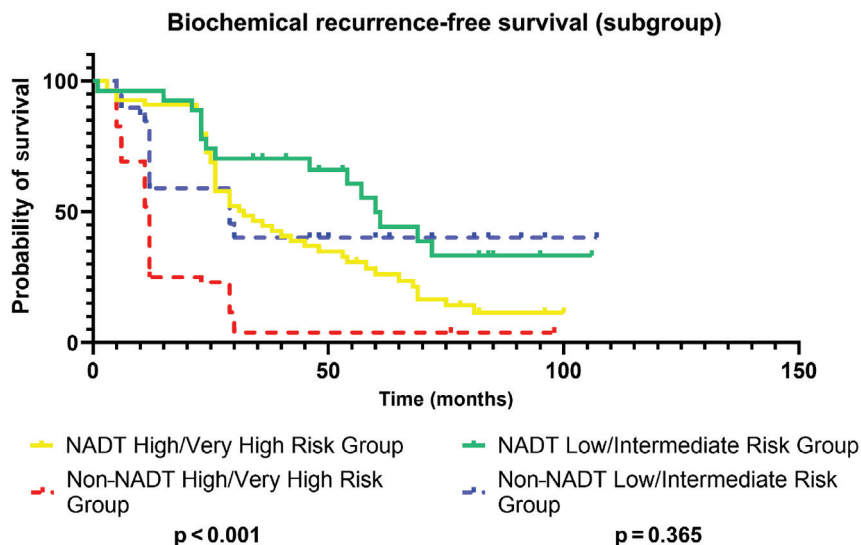


Fig. 7. Kaplan–Meier curves for BCRFS by NADT status and NCCN risk subgroup

Note: p – probability value (by log-rank test).

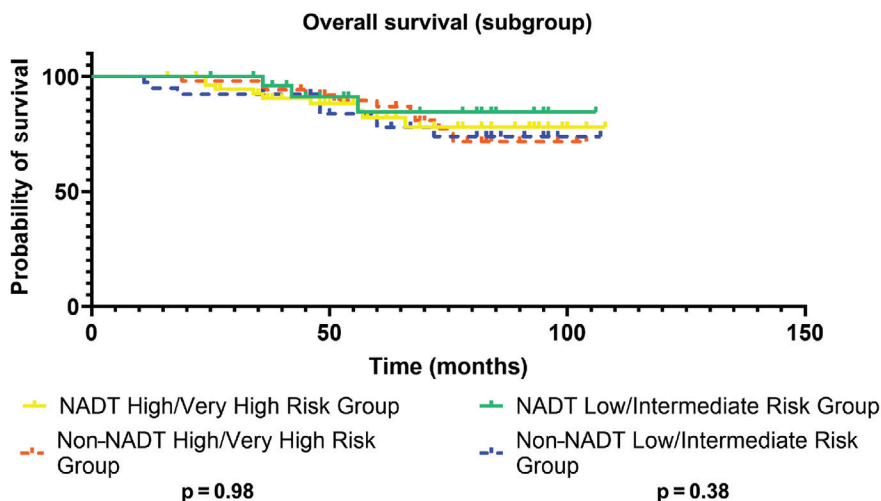


Fig. 8. Kaplan–Meier curves for OS by NADT status and NCCN risk subgroup

Note: p – probability value (by log-rank test).

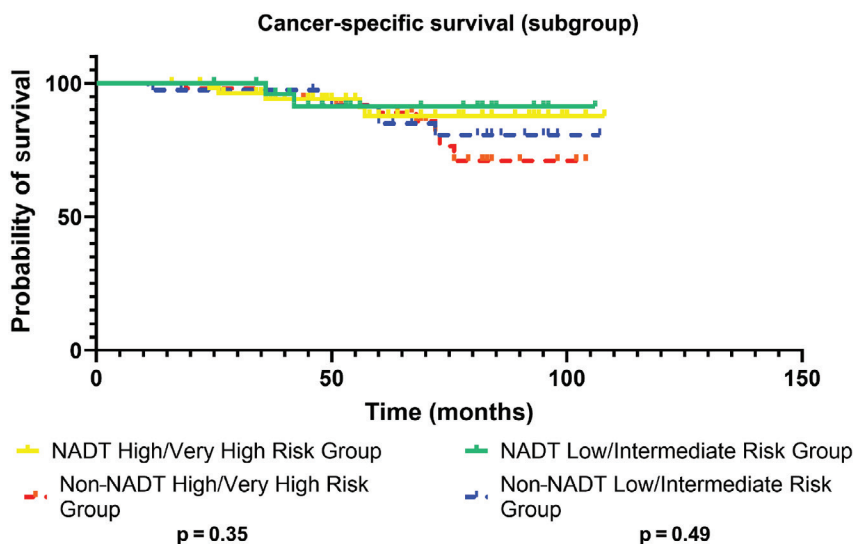


Fig. 9. Kaplan–Meier curves for CSS by NADT status and NCCN risk subgroup

Note: p – probability value (by log-rank test).

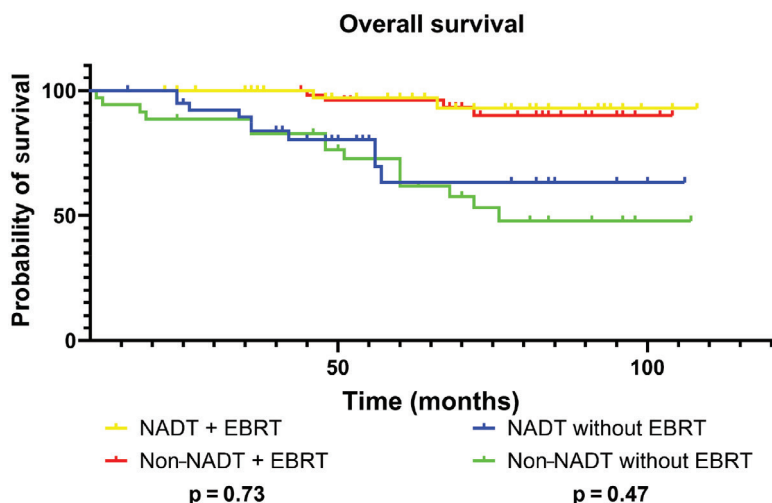


Fig. 10. Kaplan–Meier curves for OS by NADT and EBRT status

Note: p – probability value (by log-rank test).

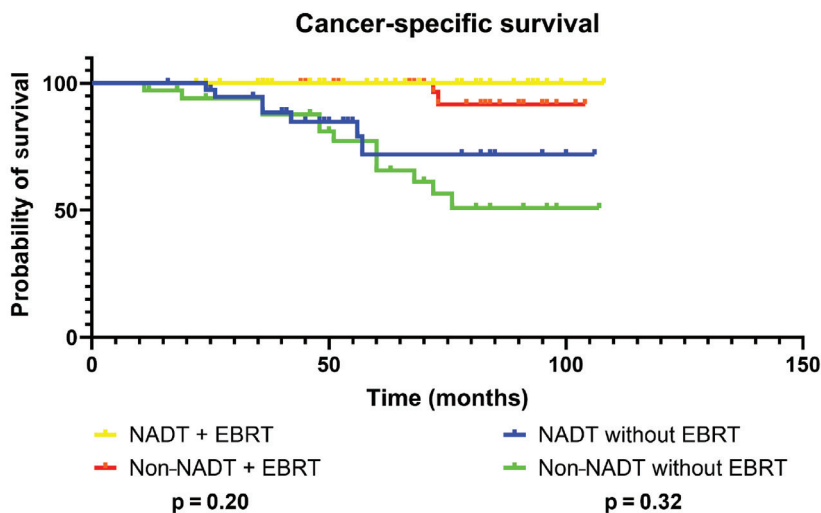


Fig. 11. Kaplan–Meier curves for CSS by NADT and EBRT status

Note: p – probability value (by log-rank test).

Additionally, the cumulative incidence of EBRT use (Fig. 12) indicated that patients in the non-NADT groups required EBRT significantly earlier following surgery, while those who received NADT experienced longer EBRT-free survival (EBRTFS), with a median of EBRTFS 12 vs 39 months (long-rank $p < 0.001$).

In this study, we present systematic evaluation of the impact of NADT prior to RP on long-term oncological outcomes in Ukrainian PCa patients. Particular attention was given to the duration, intensity, and type of NADT, along with an analysis of its effect in the context of NCCN risk stratification and adjuvant or salvage EBRT administration in patients with PCa.

Our finding demonstrates that NADT prior to RP is significantly associated with improved BCRFS. The benefit was most pronounced among patients who received MAB for ≥ 3 months, highlighting the importance of both treatment duration and intensity. Moreover, NADT combined with EBRT was associated with the most favorable long-term outcomes, including trends toward improved

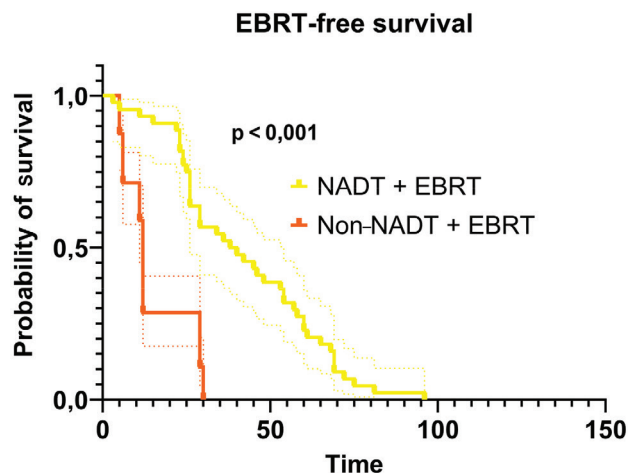


Fig. 12. Kaplan–Meier curves for external-beam radiation therapy free survival by NADT

Note: p – probability value (by log-rank test).

OS and CSS. In contrast, patients who received neither NADT nor EBRT exhibited the poorest survival. Notably, NADT was also linked to a delay in the of postoperative radiation therapy, as reflected by a significant longer EBRT-free survival interval.

These findings are consistent with prior research demonstrating that neoadjuvant ADT prior to RP improves pathological outcomes, including tumor downstaging, reduced rates of PSM and LNI [15, 21]. Several recent studies have also supported a potential survival benefit from NADT in selected patient groups. McKay et al. demonstrated improved BCRFS in high-risk patients [22], while Ju-Chuan Hu et al. reported a reduced incidence of early BCR following NADT [23]. Tosco et al. reported that NADT before RP significantly reduced PCa-specific mortality (HR = 0.5; 95% CI [0.32–0.80], $p = 0.0014$) [24].

However, earlier RCTs using short-term NADT (typically 3 months) failed to demonstrate significant improvements in BCR, OS, or CSS [12–14]. The Cochrane meta-analysis by Shelley et al. [12] as well as the trials by Schulman et al. [13] and Yee et al. [14] did not confirm a survival advantage for patients receiving NADT prior to RP.

Differences between our results and earlier RCTs may be explained by several factors: the inclusion of a high proportion of high- and very high-risk patients stratification by NADT duration and type, and the incorporation of adjuvant and salvage EBRT in outcomes assessment. Additionally, previous trials often lacked long-term follow-up and risk-adjusted subgroup analyses, which may have underestimated the true impact of NADT on oncological outcomes [15, 16].

It is important to recognize that NADT maintains serum testosterone at castrate levels for a prolonged period, even after cessation. Oefeline et al. and Koie et al. demonstrated that a single injection of LHRH agonists can suppress testosterone for up to 3 months [25, 26], while Hall et al. reported suppression lasting up to 12 months [27]. These pharmacodynamic properties may partly explain the durable clinical effect of NADT observed in our study in prolonged BCRFS. Additionally, ADT is known to exert a radiosensitizing effect on EBRT,

which could further account for the observer synergistic improvement in OS and CSS when both therapies are combined. Interestingly, Tosco et al. reported observed interaction effect between NADT and adjuvant EBRT, indicating further reduction in PCa-specific mortality (HR = 0.3; 95% CI [0.21–0.43], $p < 0.0008$) [24].

These findings have important clinical implications, particularly for patients with high- and very high-risk PCa, who are at increased risk of early recurrence and metastatic progression. Our results suggest that incorporating NADT – especially longer duration and use of MAB – into a multimodal treatment approach may offer meaningful benefits in terms of delaying BCR and enhancing long-term survival. Furthermore, the synergistic effect of NADT and EBRT supports the rationale for combining systemic and local therapies in select patients.

However, several limitations should be acknowledged. First, the retrospective and non-randomized nature of the study introduces potential selection bias. Second, the sample size, particularly in subgroup analyses, may limit the generalizability of the findings. Third, data on quality of life, functional outcomes, and adverse effects of NADT were not assessed and should be addressed in future research. Lastly, despite the use of multivariable regression, residual confounding cannot be fully excluded. Future prospective studies are warranted to validate these findings in larger, more diverse cohort, and to identify biomarkers or clinical predictors of response to NADT.

CONCLUSIONS

In summary, this study demonstrates that NADT prior to RP is associated with improved BCRFS, particularly when administered for ≥ 3 months and in combination with MAB. The integration of NADT with postoperative EBRT offers additional oncological benefits, including trends toward improved overall and cancer-specific survival. These findings support the use of NADT as part of a multimodal treatment strategy, especially in patients with high- and very high-risk PCa. Further prospective research is warranted to refine patient selection criteria and optimize therapeutic protocols.

Information about the authors

Afanasiev Yevhenii I. – SI “Academician O. F. Vozyanov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv. *E-mail:* evhenii.afanasev@gmail.com

ORCID: 0000-0003-1103-8971

Danylets Rostyslav O. – SI “Academician O. F. Vozyanov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv. *E-mail:* danyletsmd@gmail.com

ORCID: 0000-0001-5381-4495

Hryhorenko Viacheslav M. – SI “Academician O. F. Vozyanov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv. *E-mail:* grygorenkosl@gmail.com

ORCID: 0000-0003-3282-3709

Shuliak Oleksandr V. – SI “Academician O. F. Vozyanov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv. *E-mail:* avshulyak@hotmail.com

ORCID: 0000-0002-6920-2212

Bardin Andrii V. – SI “Academician O. F. Vozyanov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv. *E-mail:* bardin.md@ukr.net

Sosnin Mykola D. – SI “Academician O. F. Vozyanov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv. *E-mail:* sosnin-nd@hotmail.com

ORCID: 0000-0001-9937-9943

УДК 616.65-006.6-089.87-085.276

Вплив неоад'ювантної андроген-деприваційної терапії перед радикальною простатектомією на віддалені онкологічні результати

Є. І. Афанас'єв, Р. О. Данилець, В. М. Григоренко, О. В. Шуляк, А. В. Бардін, М. Д. Соснін
ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ

Рак передміхурової залози (РПЗ) є другим за частотою діагностування злоякісним новоутворенням серед чоловіків і п'ятою провідною причиною смертності від раку у світі. РПЗ залишається гетерогенним захворюванням із непередбачуваним перебігом, що варіює від індолентних форм, які можуть ніколи не прогресувати, до первинно високого та дуже високого ризику прогресії, при якому смертність, пов'язана з РПЗ, залишається значною, навіть попри оптимальне лікування. **Мета дослідження:** оцінити вплив неоад'ювантної андроген-деприваційної терапії (НАДТ) перед радикальною простатектомією (РПЕ) на біохімічно безрецидивну, загальну та канцер-специфічну виживаність, з урахуванням тривалості, типу та інтенсивності НАДТ, а також стратифікації ризику згідно з Національною комплексною онкологічною мережею (NCCN) і застосування ад'ювантної або салважної променевої терапії (ПТ).

Матеріали та методи. У дослідження включено 175 пацієнтів із РПЗ, яким виконано РПЕ у 2015–2021 рр. З них 84 отримали НАДТ, а 91 – ні. Стратифікацію проводили за групами ризику NCCN та фактом проведення ПТ. Онкологічні результати включали біохімічну безрецидивну виживаність (ББВ), загальну (ЗВ), канцер-специфічну (КСВ) та виживаність без променевої терапії (ВПТ). Аналіз проводили з використанням методів Каплана – Майєра та регресії Кокса. **Результати.** НАДТ асоціювалася з достовірним покращенням ББВ (відношення ризику = 0,45; $p < 0,001$), з найбільш вираженим ефектом при максимальній андрогенній блокаді ≥ 3 міс. Комбінація НАДТ з ПТ асоціювалася з найкращими показниками ЗВ та КСВ. Пацієнти без НАДТ та ПТ мали найгірші прогнози. Також НАДТ достовірно подовжувала ВПТ (39 проти 12 міс., $p < 0,001$). У мультиваріантному аналізі незалежними прогностичними факторами були групи ризику за NCCN та ПТ.

Висновки. НАДТ перед РПЕ підвищує ББВ та потенційно покращує віддалені результати при комбінованому лікуванні з ПТ. Тривалість та інтенсивність НАДТ мають прогностичне значення, особливо в групі високого та дуже високого ризику прогресії.

Ключові слова: рак передміхурової залози, неоад'ювантна андроген-деприваційна терапія, радикальна простатектомія, віддалені онкологічні результати, виживаність, променева терапія.

Рак передміхурової залози (РПЗ) є другим за частотою діагностування злоякісним новоутворенням серед чоловіків і п'ятою провідною причиною смертності від раку у світі [1]. РПЗ залишається гетерогенним захворюванням із непередбачуваним перебігом, що варіює від індолентних форм, які можуть ніколи не прогресувати, до первинно високого та дуже високого ризику прогресії, при якому смертність, пов'язана з РПЗ, залишається значною, навіть попри оптимальне лікування.

В Україні, за даними Національного канцер-реєстру, РПЗ є другим за поширеністю злоякісним новоутворенням серед чоловіків, причому в період із 2010 по 2019 рік щорічне зростання захворюваності сягало 3,4%. Тривожно, що у 2023 р. 37,5% нововиявлених випадків РПЗ були класифіковані як поширена форма хвороби, 19,5% – як місцево-поширена і лише 36,5% – як локалізована. Більшість нових випадків РПЗ в Україні належать до категорії високого та дуже високого ризику прогресії [2]. У таких пацієнтів відзначають підвищений ризик біохімічного рецидиву (БР), необхідність в ад'ювантній терапії, а також вищий ризик метастатичного прогресування та канцер-специфічної смерті [3].

Для пацієнтів із низьким і проміжним ризиком прогресії активне спостереження, радикальна простатектомія (РПЕ) та/або променева терапія (ПТ) дають змогу досягнути задовільних віддалених онкологічних резуль-

татів [4]. Проте роль РПЕ у хворих високого та дуже високого ризику прогресії залишається дискусійною. Попри це, відзначається поступовий перехід до активнішого застосування РПЕ в цій групі пацієнтів [5]. Сумніви щодо ефективності РПЕ у когорті високого ризику пов'язані з великою ймовірністю рецидиву захворювання та частою необхідністю в подальшій ПТ. Монотерапія РПЕ продемонструвала недостатню ефективність через обмеженість локального контролю захворювання або невиявлених мікрометастазів на момент операції, що обґрунтовує доцільність мультимодального підходу в лікуванні цієї когорти хворих. Комбінація неоад'ювантної або ад'ювантної андроген-деприваційної терапії (АДТ) із післяопераційною ПТ (ад'ювантною або салважною) демонструє перспективні покращення віддалених онкологічних результатів [6].

Застосування неоад'ювантної системної терапії перед локальним радикальним лікуванням стало стандартом при низці злоякісних новоутворень, зокрема урологічних, і забезпечує високі показники відповіді на лікування [7, 8]. Андрогенна депривація, вперше запропонована Huggins та Hodges у 1940-х роках, досі залишається наріжним каменем терапії РПЗ [9]. З огляду на ці ранні дослідження, які визначили РПЗ як гормонозалежну пухлину, блокада андрогенних рецепторів дозволяє перервати сигнальні шляхи, що сприяють проліферації та виживанню пухлинних клітин [10].

Застосування неoad'ювантної АДТ (НАДТ) перед РПЕ допомагає зменшити частоту місцево-поширених форм, знизити ймовірність позитивних хірургічних країв (ПХК) та позитивних лімфатичних вузлів [11]. Водночас, згідно з метааналізом рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), НАДТ не забезпечує достовірного покращення БР, загальної виживаності (ЗВ) або канцер-специфічної виживаності (КСВ) [12]. Подібним чином, Schulman et al. не виявили різниці в частоті БР між пацієнтами, які отримували НАДТ перед РПЕ, та тими, хто її не отримував [13], як і в інших дослідженнях, що не продемонстрували переваг у виживаності [14]. Ці дані підтверджені також у метааналізі Liu et al. [15].

Наявні РКД мають низку суттєвих обмежень, зокрема невелика вибірка, переважання пацієнтів із низьким або проміжним ризиком прогресії, відсутність стратифікації за індексом Глісона (ІГ) під час рандомізації та недостатній термін спостереження [16, 17]. Крім того, у попередніх дослідженнях недостатньо вивчено вплив категорії ризику, інтенсивності АДТ та її тривалості – чинників, що впливають на онкологічні результати. Важливо, що потенційна роль ад'ювантної та сальважної ПТ і їхній вплив на виживаність у цих популяціях не були належним чином розглянуті.

Чинні клінічні настанови (Європейської асоціації урологів (EAU), Національної комплексної онкологічної мережі (NCCN) та Американської урологічної асоціації (AUA)) містять суперечливі рекомендації щодо застосування НАДТ перед РПЕ, що наголошує на необхідності подальших досліджень клінічної доцільності цього підходу у пацієнтів із високим ризиком прогресії РПЗ [18–20].

Це дослідження спрямоване на заповнення прогалин у доказовій базі щодо віддалених онкологічних результатів НАДТ перед РПЕ серед української когорти хворих на РПЗ. Актуальність проблеми зумовлена обмеженням доступом до сучасних методів лікування та зростанням поширеності форм захворювання з високим і дуже високим ризиком прогресії в регіоні. Відтак, необхідність оцінити ефективність мультимодальних підходів – зокрема НАДТ з подальшим РПЕ з або без РПЗ – як потенційної стратегії покращення онкологічних результатів лікування пацієнтів із локалізованим та місцево-поширеним РПЗ.

Мета дослідження:

1. Оцінити вплив НАДТ перед РПЕ на біохімічну безрецидивну виживаність (БРВ), ЗВ та КСВ.
2. Проаналізувати вплив належності до стратифікаційних груп ризику з особливим акцентом на тип, тривалість та інтенсивність НАДТ.
3. Дослідити роль ад'ювантної та сальважної ПТ у модуляції онкологічних результатів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дизайн дослідження

Це ретроспективне, нерандомізоване, одноцентрове дослідження було проведено відповідно до Гельсінської декларації про етичні принципи медичних досліджень за участю людей і затверджене Комісією з біоетики ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України» (протокол № 6 від 14 грудня 2023 р.).

Усього було проаналізовано 994 історії хвороб пацієнтів із встановленим діагнозом РПЗ, яким у період із

січня 2015 по грудень 2021 року в нашому закладі було виконано РПЕ. У дослідження було включено 175 пацієнтів, серед яких 84 отримували НАДТ, відповідали критеріям включення та сформували основну групу дослідження. До групи порівняння увійшов 91 пацієнт, якому було виконано РПЕ без попередньої НАДТ. Рішення про призначення НАДТ приймали індивідуально, відповідно до клінічного оцінювання та специфічних особливостей пацієнта. Хоча в закладі не було затверджено протоколу, НАДТ зазвичай призначали пацієнтам із високим і дуже високим ризиком прогресії захворювання відповідно до класифікації NCCN. Додатковими факторами, що впливали на прийняття рішення, були: підвищена концентрація сироваткового простат-специфічного антигену (ПСА) (особливо понад 20 нг/мл), поширена клінічна форма (сТ3-Т4) за даними пальцевого ректального дослідження або магнітно-резонансної томографії, а також радіологічна підозра на екстракапсулярне поширення та ураження лімфатичних вузлів. У деяких випадках НАДТ застосовували для «перекриття» затримок у плануванні локальної терапії за наявності вагань пацієнта щодо її варіантів. Таким чином, призначення НАДТ відображало як оцінку онкологічного ризику, так і логістичну чи психологічну готовність пацієнта до хірургічного втручання.

Андроген-деприваційна терапія

Пацієнти основної групи дослідження отримували аналоги лютенізувального гормону, гонадотропін-рилізинг-гормону, зокрема: лейпрореліну ацетат (3,75 мг щомісячно або 11,25 мг 1 раз на 3 міс.), гозереліну ацетат (3,6 мг щомісячно або 10,8 мг 1 раз на 3 міс.) та триптореліну памоат (3,75 мг щомісячно або 11,25 мг 1 раз на 3 міс.). Додатково призначали нестероїдні блокатори андрогенних рецепторів (бікалутамід) у дозі 50 мг із метою профілактики синдрому «спалаху» тестостерону або в дозі 150 мг як складової максимальної андрогенної блокади (МАБ). МАБ зазвичай застосовували в пацієнтів із високим і дуже високим ризиком прогресування захворювання, або у тих випадках, коли посилена андрогенна блокада була клінічно обґрунтована на розсуд лікаря.

Тривалість НАДТ (від 1 до 12 міс.) визначали за клінічними чинниками та практичними міркуваннями, зокрема готовністю пацієнта до локальної терапії, об'ємом пухлинного навантаження або переконанням лікаря, в умовах відсутності чіткого інституційного протоколу. Хоча формальні критерії відбору не фіксувалися, НАДТ, як правило, рекомендували пацієнтам із високим і дуже високим ризиком прогресування хвороби, а також тим, хто не був остаточно впевнений у виборі терапевтичної опції. Пацієнтів було стратифіковано за тривалістю НАДТ (1–2, 3 та 4–12 міс.) та інтенсивністю лікування (гонадотропін-рилізинг-гормон лише проти МАБ).

Критерії включення:

1. Гістологічно підтверджений РПЗ з клінічною стадією \leq T4 за відсутності ознак інвазії пухлини в стінку таза або зовнішній сфінктер сечівника відповідно до даних магнітно-резонансної томографії, отриманих до початку системної або локальної терапії.
2. Наявність клінічних даних, зокрема:
 - ІГ за результатами біопсії;
 - базова концентрація сироваткового ПСА.

3. Наявність даних щодо віддалених онкологічних результатів, зокрема:
 - дата БР;
 - дата та причина смерті.

Критерії виключення:

1. Оліго- та/або метастатична форма РПЗ на момент встановлення діагнозу.
2. Інтермітивний варіант АДТ перед РПЕ.
3. Проведена раніше ПТ та/або система поліхімієтерапія перед РПЕ.
4. Монотерапія блокаторами андрогенних рецепторів як НАДТ.
5. Відсутні або недостатні дані медичної документації, що унеможливають повноцінне онкологічне оцінювання.

Вихідні параметри

У всіх пацієнтів були зібрані основні дані: вік, концентрація ПСА (нг/мл), клінічна стадія за класифікацією TNM, ІГ за результатами біопсії, стратифікаційна належність за класифікацією NCCN, тривалість і тип АДТ, дата БР, статус виживаності, дата та причина смерті.

Патоморфологічні результати

Усі препарати після РПЕ були оцінені досвідченим патоморфологом згідно з клінічними настановами NCCN [19]. Оцінювання включало: патологічну стадію, ІГ і статус лімфатичних вузлів. Наявність пухлинних клітин, що виходили за межі поверхні дослідженого макропрепарату, розцінювалося як ПХК. Інвазія злоякісних клітин у судинно-нервові пучки класифікувалося як периневральна інвазія.

Онкологічні результати та ад'ювантне/сальважне лікування

Моніторинг пацієнтів включав пальцеве ректальне дослідження, визначення концентрації сироваткового ПСА через 4–6 тиж. після операції та кожні 3 міс. протягом першого року спостереження, а надалі – кожні 6 міс.

Факт розвитку БР встановлювали в разі підвищення концентрації ПСА до $\geq 0,2$ нг/мл у двох послідовних вимірюваннях. БРВ визначалася як період від операції до розвитку БР. ЗВ – період від РПЕ до смерті з будь-якої причини. КСВ – період від РПЕ до смерті, спричиненої РПЗ або його ускладненням.

ПТ, проведена в межах 3 міс. після операції, вважалася ад'ювантною, а терапія, виконана пізніше ніж 3 міс. – сальважною.

Статистичний аналіз

Порівняння вихідних характеристик здійснювали з використанням методів описової статистики. Для оцінювання різниці між медіанами (міжквартильний діапазон) застосовували критерії Манна – Уїтні та Крускала – Уолліса. Категоріальні змінні аналізували за допомогою критерію χ^2 Пірсона.

Для оцінювання БРВ, ЗВ та КСВ використовували аналіз Каплана – Майєра. Різницю між кривими виживаності визначали за допомогою логрангового тесту.

Для аналізу факторів, пов'язаних із віддаленими онкологічними результатами, застосовували модель пропорційних ризиків Кокса з розрахунком відношень ризиків (ВР) та 95% довірчих інтервалів (ДІ).

Статистичну обробку даних виконували з використанням програмного забезпечення IBM SPSS Statistics 22 та GraphPad Prism 10.4.1. Значення $p < 0,05$ вважали статистично значущим.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вихідні параметри пацієнтів у групі НАДТ та групі порівняння наведені в табл. 1. Між групами не виявлено статистично значущих відмінностей за віком, концентрацією ПСА, клінічною стадією, ІГ за результатами біопсії та групою ризику за класифікацією NCCN. Утім, частота виконання відкритої РПЕ була достовірною вищою в групі НАДТ ($\chi^2 = 16,2, p < 0,001$).

Патоморфологічні дані, подані в табл. 2, продемонстрували, що у пацієнтів групи НАДТ частота локалізованої форми захворювання була достовірною вищою ($\chi^2 = 13,242, p = 0,039$), тоді як частота ПХК ($\chi^2 = 35,1, p < 0,001$) та периневральної інвазії ($\chi^2 = 14,6, p < 0,001$) – нижчою.

У табл. 3 наведені характеристики пацієнтів, які отримували НАДТ, стратифіковані за тривалістю та типом лікування. Статистично значущих відмінностей між підгрупами щодо тривалості НАДТ, інтенсивності терапії (АДТ проти МАБ) або розподілу за групами ризику NCCN виявлено не було.

Таблиця 1

Демографічні дані та передопераційні показники у групі НАДТ та групі порівняння

Демографічні дані	Група НАДТ (n = 84)	Група без НАДТ (n = 91)	p-значення
Клінічні параметри			
ВРПЕ, n (%)	29 (34,5)	9 (10,0)	$< 0,001 \chi^2$
ЛРПЕ, n (%)	29 (34,5)	49 (54,0)	
ЕЕРПЕ, n (%)	26 (31,0)	33 (36,0)	
Вік (роки): медіана (діапазон)	64,5 (48–78)	65 (51–77)	0,734*
ПСА (нг/мл): медіана (діапазон)	20,9 (2,7–242,0)	18,6 (2,5–163,5)	0,258*
Клінічна стадія, n (%)			
T2a	5 (6,0)	4 (4,4)	0,213 χ^2
T2b	6 (7,0)	11 (12,1)	
T2c	43 (51,2)	52 (57,1)	
T3a	4 (4,8)	8 (8,8)	
T3b	24 (28,6)	16 (17,6)	
T4	2 (2,4)	0 (0)	

АКТУАЛЬНІ ТЕМИ

Демографічні дані	Група НАДТ (n = 84)	Група без НАДТ (n = 91)	p-значення
ІГ за результатами біопсії, n (%)			
ІГ ≤ 6	28 (33,3)	30 (33,0)	0,217 χ^2
ІГ = 3 + 4 (7A)	25 (29,8)	33 (36,3)	
ІГ = 4 + 3 (7A)	13 (15,5)	6 (6,6)	
ІГ = 4 + 4 (8)	11 (13,1)	11 (12,0)	
ІГ = 4 + 5 (9A)	4 (4,8)	7 (7,7)	
ІГ = 5 + 4 (9B)	3 (3,5)	1 (1,1)	
ІГ = 5 + 5 (10)	0 (0)	3 (3,3)	
Група ризику за NCCN, n (%)			
Низький	1 (1,2)	0 (0)	0,125 χ^2
Проміжний сприятливий	11 (13,1)	20 (22,0)	
Проміжний несприятливий	15 (17,8)	19 (20,9)	
Високий	21 (25,0)	28 (30,8)	
Дуже високий	36 (42,9)	24 (26,3)	

Примітки: * – порівняння груп за критерієм Манна – Уїтні; критерій χ^2 застосовано для порівняння категоріальних змінних; ВРПЕ – відкрита РПЕ; ЛРПЕ – лапароскопічна РПЕ; ЕЕРПЕ – ендоскопічна екстраперитонеальна РПЕ.

Таблиця 2

Патоморфологічні результати у групі НАДТ та групі порівняння

Патоморфологічні параметри	Група НАДТ (n = 84)	Група без НАДТ (n = 91)	p-значення
Патоморфологічна стадія, n (%)			
T0	1 (1,2)	0 (0)	0,039 χ^2
T2a	7 (8,3)	2 (2,2)	
T2b	8 (9,5)	4 (4,4)	
T2c	36 (42,8)	35 (38,5)	
T3a	5 (6,0)	17 (18,7)	
T3b	26 (31,0)	33 (36,2)	
T4	1 (1,2)	0 (0)	
Патоморфологічний ІГ, n (%)			
ІГ ≤ 6	26 (30,9)	21 (23,0)	0,244 χ^2
ІГ = 3 + 4 (7A)	31 (37,0)	32 (35,2)	
ІГ = 4 + 3 (7A)	16 (19,1)	20 (22,0)	
ІГ = 4 + 4 (8)	4 (4,7)	10 (11,0)	
ІГ = 4 + 5 (9A)	3 (3,6)	7 (7,7)	
ІГ = 5 + 4 (9B)	4 (4,7)	1 (1,1)	
ІГ = 5 + 5 (10)	–	–	
ПКХ, n (%)	9 (10,7)	48 (52,7)	< 0,001 χ^2
Перинеуральна інвазія, n (%)	33 (34,7)	62 (65,3)	< 0,001 χ^2
Позитивні лімфатичні вузли, n (%)	16 (19,0)	21 (23,0)	0,321 χ^2

Примітка: критерій χ^2 застосовано для порівняння категоріальних змінних.

Таблиця 3

Демографічні дані та передопераційні показники в групі НАДТ залежно від тривалості терапії

Демографічні дані	Тривалість НАДТ, міс.			p-значення
	1–2	3	> 3	
Інтенсивність АДТ, n (%)				
АДТ	20 (71,4)	18 (62,1)	16 (59,3)	0,612 χ^2
МАБ	8 (28,6)	11 (37,9)	11 (40,7)	
Група ризику за NCCN, n (%)				
Низький	1 (3,6)	0 (0)	0 (0)	0,108 χ^2
Проміжний сприятливий	6 (21,4)	1 (3,4)	4 (14,8)	
Проміжний несприятливий	6 (21,4)	7 (24,1)	2 (7,4)	
Високий	4 (14,3)	6 (20,7)	11 (40,7)	
Дуже високий	11 (39,3)	15 (51,7)	10 (37,0)	

Примітка: критерій χ^2 застосовано для порівняння категоріальних змінних.

Онкологічні результати у групі НАДТ та групі порівняння

Параметри	Група НАДТ (n = 84)	Група без НАДТ (n = 91)	p-значення
Спостереження (місяці): медіана (діапазон)	56 (16–108)	68 (11–107)	0,110*
БР , n (%)			
БР	62 (73,8)	73 (80,2)	0,313 χ^2
Без БР	22 (26,2)	18 (19,8)	
Ад'ювантна/сальважна ПТ , n (%)			
ПТ	44 (52,4)	56 (61,5)	0,221 χ^2
Без ПТ	40 (47,6)	35 (38,5)	
Вживаність , n (%)			
Живі	73 (86,9)	70 (76,9)	0,213 χ^2
Померлі з інших причин	4 (4,8)	6 (6,6)	0,206 χ^2
РПЗ-асоційована смерть	7 (8,3)	15 (16,5)	0,080 χ^2

Примітки: * – порівняння груп за критерієм Манна – Уїтні; критерій χ^2 застосовано для порівняння категоріальних змінних.

Тривалість спостереження, частота БР, частота застосування ад'ювантної або сальважної ПТ, а також загальна смертність були порівняні між групами (табл. 4). Хоча кількість смертей, пов'язаних із РПЗ, відрізнялася між групами, ця різниця не досягла статистичної значущості ($\chi^2 = 3,07$, $p = 0,080$).

Медіана БРВ становила 42 міс. у групі НАДТ і 12 міс. у групі без НАДТ (рис. 1), що свідчить про достовірно довший безрецидивний інтервал у пацієнтів, які отримували НАДТ (логранговий тест, $p < 0,001$).

Криві ЗВ та КСВ подані на рис. 2 та 3. Медіана виживаності для жодного з показників досягнута не була. Статистично значущих відмінностей у ЗВ та КСВ між групами НАДТ та без НАДТ не виявлено ($p > 0,05$ для обох порівнянь). Водночас протягом 100 міс. спостереження показник КСВ становив 88,7% у групі НАДТ та 75,7% у групі без НАДТ, попри відсутність достовірних відмінностей у ЗВ.

Результати багатофакторного регресійного аналізу Кокса наведені на рис. 4–6 у вигляді ВР із 95% ДІ. У моделі БРВ встановлено, що застосування НАДТ

Біохімічна безрецидивна виживаність

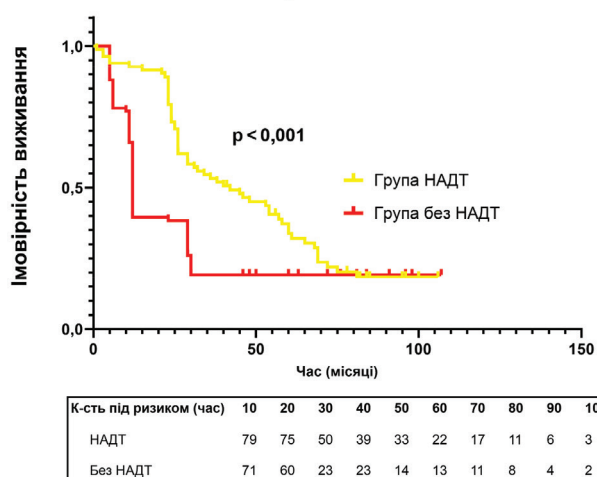


Рис. 1. Криві Каплана – Майєра для БРВ залежно від застосування НАДТ

Примітка: p – значення ймовірності (за логранговим тестом).

Загальна виживаність

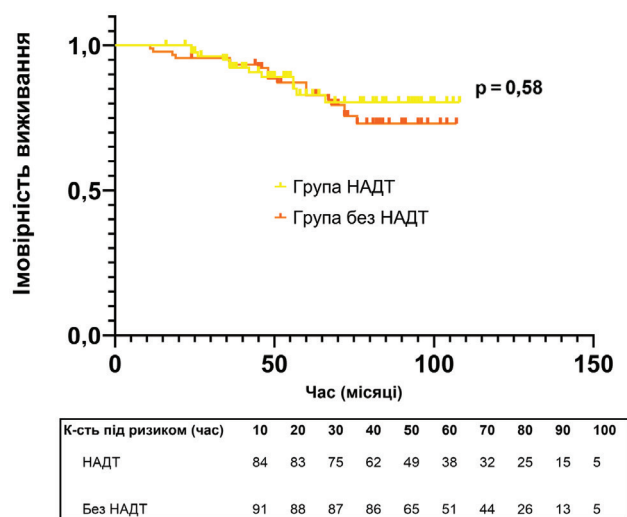


Рис. 2. Криві Каплана – Майєра для ЗВ залежно від застосування НАДТ

Примітка: p – значення ймовірності (за логранговим тестом).

Канцер-специфічна виживаність

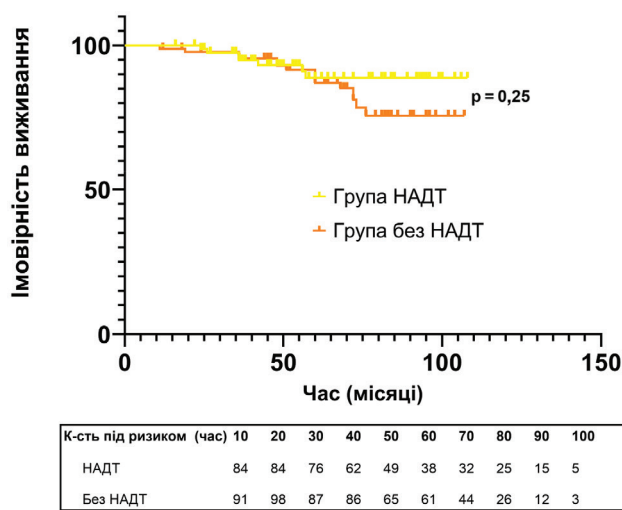


Рис. 3. Криві Каплана – Майєра для КСВ залежно від застосування НАДТ

Примітка: p – значення ймовірності (за логранговим тестом).

достовірно асоціюється зі зниженням ризику БР (BP = 0,45; 95% ДІ [0,32–0,64], p < 0,001). Важливо зазначити, що як тривалість, так і інтенсивність НАДТ впливали на БРВ. Зокрема АДТ протягом 1–2 міс. асоціювалася зі зниженням ризику БР (BP = 0,38; 95% ДІ [0,21–0,69], p = 0,002), при тривалості 3 міс. – BP = 0,46; 95% ДІ [0,25–0,86], p = 0,014, понад 3 міс. – BP = 0,35; 95% ДІ [0,18–0,67], p = 0,002. МАБ протягом 1–2 міс. також мала статистично значущий ефект (BP = 0,42; 95% ДІ [0,19–0,94], p = 0,036), а найви-

раженіший захисний ефект спостерігався у пацієнтів, які отримували МАБ протягом 3 міс. (BP = 0,24; 95% ДІ [0,10–0,57], p = 0,001).

Підвищення ризику за класифікацією NCCN залишалося незалежним прогностичним фактором БР: для пацієнтів із дуже високим ризиком (BP = 5,8; 95% ДІ [3,1–10,8], p < 0,001), із високим ризиком (BP = 3,6; 95% ДІ [1,9–6,8], p < 0,001), а також із проміжним несприятливим ризиком (BP = 2,6; 95% ДІ [1,3–5,1], p = 0,004).

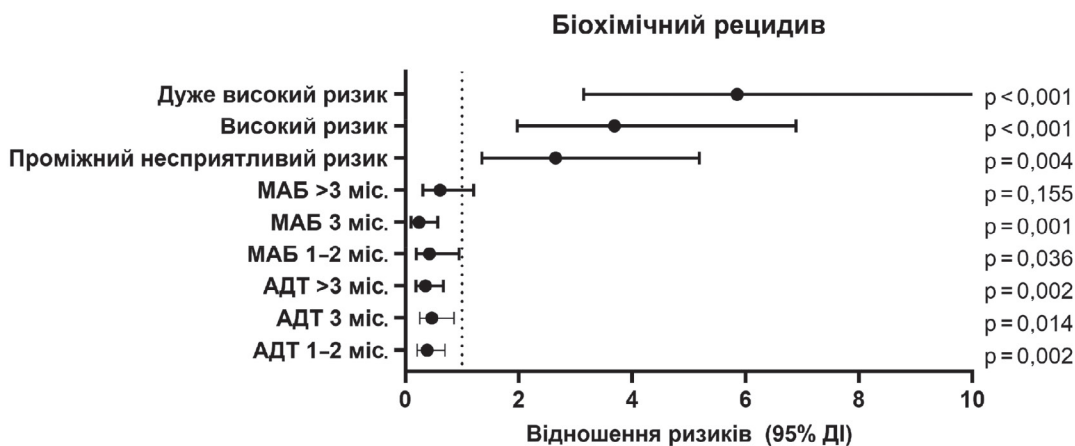


Рис. 4. Багатофакторний регресійний аналіз Кокса для БРВ

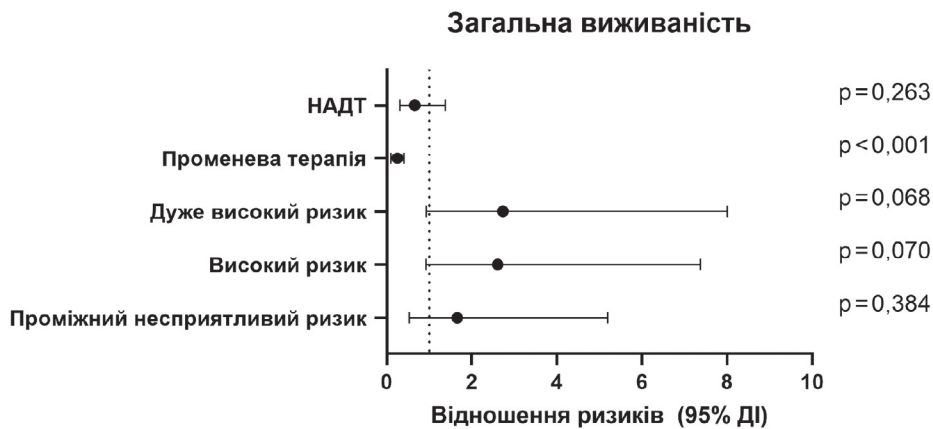


Рис. 5. Багатофакторний регресійний аналіз Кокса для ЗВ

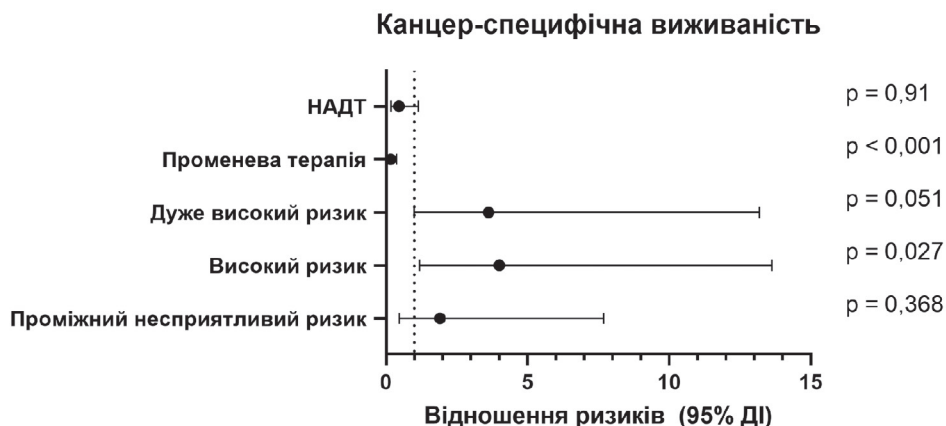


Рис. 6. Багатофакторний регресійний аналіз Кокса для КСВ

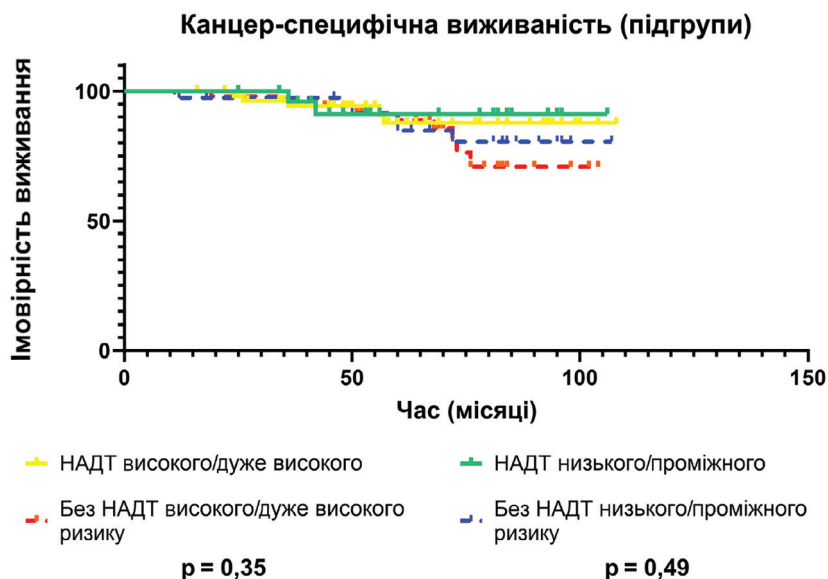


Рис. 9. Криві Каплана – Майєра для КСВ залежно від застосування НАДТ та груп ризику за стратифікацією NCCN
 Примітка: p – значення ймовірності (за логранговим тестом).

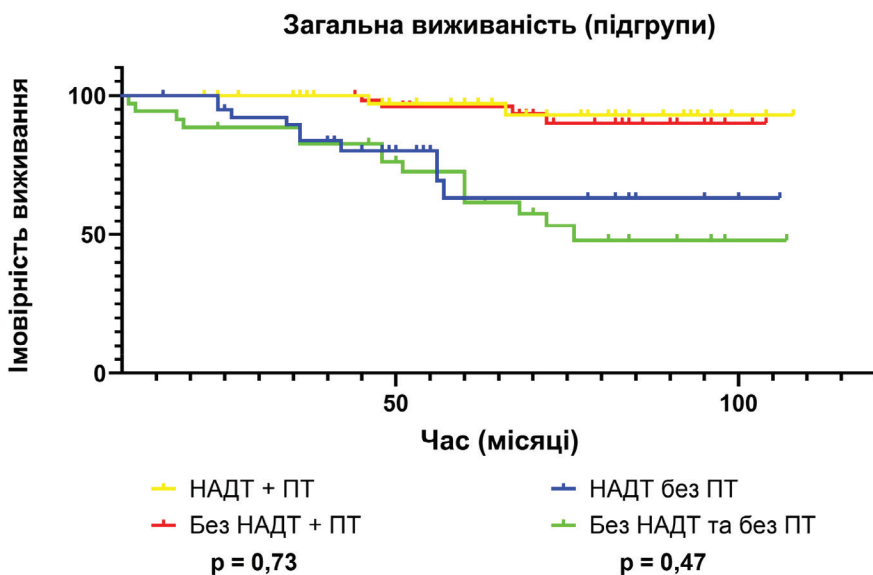


Рис. 10. Криві Каплана – Майєра для ЗВ залежно від призначення НАДТ та застосування ПТ
 Примітка: p – значення ймовірності (за логранговим тестом).

Аналіз Каплана – Майєра не виявив достовірних відмінностей у показниках виживаності залежно від комбінації НАДТ та ПТ. Як показано на рис. 10, пацієнти, які отримували як НАДТ, так і ПТ, не мали переваг щодо ЗВ. Найгірші результати спостерігалися у пацієнтів, які не отримували ні НАДТ, ні ПТ, тоді як проміжні результати були характерні для двох інших підгруп. Подібна тенденція відзначалася і щодо КСВ (рис. 11): групи, які отримали НАДТ + ПТ, мали кращі результати порівняно з іншими комбінаціями лікування, однак ця різниця не досягла статистичної значущості.

Крім того, сукупна частота призначення ПТ (рис. 12) продемонструвала, що пацієнти з групи без НАДТ потребували ПТ значно раніше після операції, тоді як у пацієнтів, які отримували НАДТ, відзначався трива-

ліший період ВПТ: медіана ВПТ становила 12 проти 39 міс. відповідно (логранговий тест, $p < 0,001$).

У цьому дослідженні подано системну оцінку впливу НАДТ перед РПЕ на віддалені онкологічні результати у пацієнтів із РПЗ в Україні. Особливу увагу приділено тривалості, інтенсивності та типу НАДТ, а також аналізу її ефективності в контексті ризикової стратифікації за NCCN та застосування ад'ювантної чи сальважної ПТ.

Наші результати демонструють, що НАДТ перед РПЕ достовірно асоціюється з покращенням БРВ. Найбільший ефект відзначено у пацієнтів, які отримували МАБ протягом ≥ 3 міс., що наголошує на значущості як тривалості, так й інтенсивності терапії. Крім того, комбінація НАДТ з ПТ асоціювалася з найкращими віддаленими результатами, включно

Канцер-специфічна виживаність

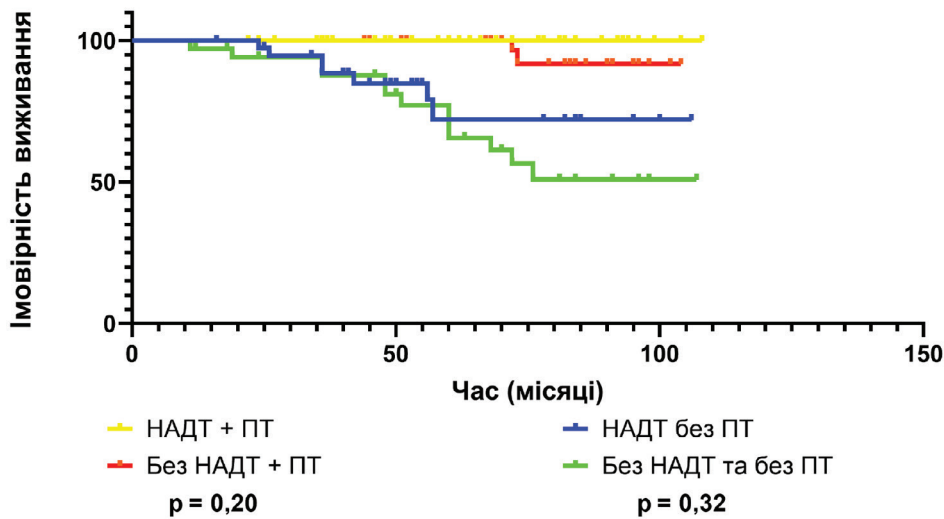


Рис. 11. Криві Каплана – Майєра для КСВ залежно від призначення НАДТ та застосування ПТ

Примітка: p – значення ймовірності (за логранговим тестом).

з тенденцією до покращення ЗВ та КСВ. Натомість найгірші результати спостерігалися у пацієнтів, які не отримували ні НАДТ, ні ПТ. Важливо, що НАДТ асоціювалася також із відтермінуванням необхідності післяопераційного застосування ПТ, що достовірно проявилось в довшому періоді ВПТ.

Отримані дані узгоджуються з попередніми дослідженнями, які свідчать, що НАДТ перед РПЕ покращує патологічні результати, зокрема сприяє зменшенню пухлинного об'єму, зниженню частоти ПХК та позитивних лімфатичних вузлів [15, 21]. Низка останніх робіт також підтверджує потенційну перевагу НАДТ у виживаності серед окремих груп хворих. Так, McKeay et al. продемонстрували покращення БРВ у пацієнтів із високим ризиком прогресії [22], а Ju-Chuan Hu et al. повідомили про зниження частоти раннього БР після НАДТ [23]. У дослідженні Tosco et al. встановлено, що НАДТ перед РПЕ достовірно знижувала РПЗ-асоційовану смертність (ВР = 0,5; 95% ДІ [0,32–0,80], p = 0,0014) [24].

Водночас ранні РКД, в яких переважно використовувалася короткотривала НАДТ (зазвичай 3 міс.), не продемонстрували достовірних переваг у БР, ЗВ чи КСВ [12–14]. Зокрема, метааналіз Shelley et al. [12], а також дослідження Schulman та Yee [13, 14] не підтвердили переваг у виживаності для пацієнтів, які отримували НАДТ перед РПЕ.

Розбіжності між нашими результатами та ранніми РКД можна пояснювати низкою факторів: включення значної кількості хворих із високим і дуже високим ризиком прогресії, стратифікацією за тривалістю й типом НАДТ, а також урахуванням впливу ад'ювантної та салъважної ПТ під час оцінювання віддалених онкологічних результатів. Крім того, у попередніх дослідженнях часто бракувало довготривалого спостереження та аналізу з урахуванням ризик-орієнтованих підгруп, що могло призводити до недооцінювання істинного впливу НАДТ на онкологічні результати [15, 16]. Варто також зазначити, що НАДТ підтримує рівень тестостерону в

Виживаність без ПТ

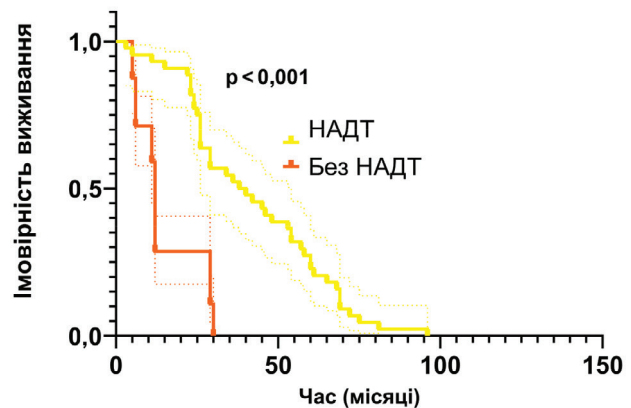


Рис. 12. Криві Каплана – Майєра для ВПТ залежно від застосування НАДТ

Примітка: p – значення ймовірності (за логранговим тестом).

межах кастраційних значень тривалий час навіть у разі припинення лікування. Дослідження Oefeline та Koie продемонстрували, що одна ін'єкція гонадотропін-релізинг-гормону може підтримувати низький рівень тестостерону до 3 міс. [25, 26]. За даними Hall et al., цей ефект може тривати до 12 міс. [27]. Такі фармакодинамічні особливості частково пояснюють стійкий клінічний ефект НАДТ, що проявляється у пролонгованій БРВ. Крім того, відомо, що АДТ чинить радіосенсибілізуювальний ефект, посилюючи ПТ, що також може пояснювати синергічне покращення ЗВ та КСВ при поєднанні обох методів лікування. Цікаво, що Tosco et al. виявили взаємодію між НАДТ та ад'ювантною ПТ, яка асоціювалася з подальшим зниженням РПЗ-асоційованої смертності (ВР = 0,3; 95% ДІ [0,21–0,43], p < 0,001) [24].

Отримані результати мають важливе клінічне значення, особливо для пацієнтів із високим і дуже високим ризиком РПЗ, в яких відзначають підвищений

ризик раннього рецидивування та метастатичного прогресування. Наше дослідження свідчить, що включення НАДТ – особливо тривалої терапії та використання МАБ – у мультиmodalний підхід до лікування може забезпечити клінічно значуще покращення, зокрема відтермінування БР та підвищення довготривалої виживаності. Синергічний ефект НАДТ та ПТ додатково обґрунтовує доцільність поєднання системної та локальної терапії у відібраних категорій пацієнтів.

Водночас слід враховувати певні обмеження дослідження. По-перше, ретроспективний та нерандомізований дизайн передбачає ризик відбору пацієнтів і пов'язане з цим викривлення результатів. По-друге, обмежена кількість учасників, особливо у стратифікованих підгрупах, може знижувати узагальненість висновків. По-третє, у дослідженні не оцінювалася якість життя, функціональні результати та побічні ефекти НАДТ, що потребує подальшого вивчення. Нарешті, попри використання багатфакторної регресії, не можна повністю виключити вплив залишкового змі-

шування. Перспективні багаточентрові дослідження з більшими й різноманітнішими когортами пацієнтів є необхідним для підтвердження отриманих результатів, а також для ідентифікації біомаркерів або клінічних предикторів відповіді на НАДТ.

ВИСНОВКИ

Отже, результати цього дослідження свідчать, що застосування НАДТ перед РПЕ асоціюється з покращенням БРВ, особливо у випадках, коли терапія триває ≥ 3 міс. та проводиться у формі МАБ. Поєднання НАДТ з післяопераційною ПТ забезпечує додаткові онкологічні переваги, зокрема тенденцію до покращення ЗВ та КСВ. Отримані результати підтримують доцільність використання НАДТ як складової мульти-modalного підходу до лікування, особливо у пацієнтів із високим і дуже високим ризиком прогресії РПЗ. Подальші проспективні дослідження є необхідними для уточнення критеріїв відбору пацієнтів для оптимізації терапевтичних протоколів.

Відомості про авторів

Афанас'єв Євгеній Ігорович – ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», Київ.
E-mail: evhenii.afanasev@gmail.com

ORCID: 0000-0003-1103-8971

Данилець Ростислав Олегович – ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», Київ.
E-mail: danyletsmd@gmail.com

ORCID: 0000-0001-5381-4495

Григоренко В'ячеслав Миколайович – ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», Київ.
E-mail: grygorenkosl@gmail.com

ORCID: 0000-0003-3282-3709

Шуляк Олександр Владиславович – ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», Київ.
E-mail: avshulyak@hotmail.com

ORCID: 0000-0002-6920-2212

Бардін Андрій Володимирович – ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», Київ.
E-mail: bardin.md@ukr.net

Соснін Микола Дмитрович – ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», Київ. E-mail: sosnin-nd@hotmail.com

ORCID: 0000-0001-9937-9943

ПОСИЛАННЯ

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49. doi: 10.3322/caac.21660.
- Fedorenko ZP, Gorokh YL, Ryzhov AY, Soumkina OV. Cancer in Ukraine, 2022–2023, Incidence, mortality, prevalence and other relevant statistics [Internet]. In: *Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine*; 2024. Available from: <http://www.ncru.inf.ua/publications/index.htm>.
- Devos G, Vansevenant B, De Meerleer G, Clinckaert A, Devlies W, Claessens F, et al. Neoadjuvant treatment with androgen receptor signaling inhibitors prior to radical prostatectomy: A systematic review. *World J Urol.* 2021;39(9):3177-85. doi: 10.1007/s00345-021-03611-x.
- Roberts MJ, Papa N, Perera M, Scott S, Teloken PE, Joshi A, et al. A contemporary, nationwide analysis of surgery and radiotherapy treatment for prostate cancer. *BJU Int.* 2019;124(1):31-6. doi: 10.1111/bju.14773.
- Sathianathan NJ, Lamb AD, Lawrentschuk NL, Goad JR, Peters J, Costello AJ, et al. Changing face of robot-assisted radical prostatectomy in Melbourne over 12 years. *ANZ J Surg.* 2018;88(3):200-03. doi: 10.1111/ans.14169.
- Jackson WC, Hartman HE, Dess RT, Birer SR, Soni PD, Hearn JWD, et al. Addition of androgen-deprivation therapy or brachytherapy boost to external beam radiotherapy for localized prostate cancer: A network meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol.* 2020;38(26):3024-31. doi: 10.1200/JCO.19.03217.
- Leow JJ, Chong YL, Chang SL, Valderama BP, Powles T, Bellmunt J. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for upper tract urothelial carcinoma: A 2020 systematic review and meta-analysis, and future perspectives on systemic therapy. *Eur Urol.* 2021;79(5):635-54. doi: 10.1016/j.eururo.2020.07.003.
- Pfister C, Gravis G, Fléchon A, Chevreau C, Mahammed H, Laguerre B, et al. Dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin or gemcitabine and cisplatin as perioperative chemotherapy for patients with nonmetastatic muscle-invasive bladder cancer: Results of the GETUG-AFU V05 VESPER Trial. *J Clin Oncol.* 2022;40(18):2013-22. doi: 10.1200/JCO.21.02051.
- Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *CA Cancer J Clin.* 1972;22(4):232-40. doi: 10.3322/canjclin.22.4.232.
- Davey RA, Grossmann M. Androgen receptor structure, function and biology: From bench to bedside. *Clin Biochem Rev.* 2016;37(1):3-15.
- Pignot G, Maillet D, Gross E, Barthelmy P, Beauval JB, Constans-Schlurmann F, et al. Systemic treatments for high-risk localized prostate cancer. *Nat Rev Urol.* 2018;15(8):498-510. doi: 10.1038/s41585-018-0017-x.
- Shelley MD, Kumar S, Wilt T, Staffurth J, Coles B, Mason MD. A systematic review and meta-analysis of randomised 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.
- Schulman CC, Debruyne FM, Forster G, Selvaggi FP, Zlotta AR, Witjes WP. 4-Year follow-up results of a European prospective randomized study on neoadjuvant hormonal therapy prior to radical prostatectomy in T2-3N0M0 prostate cancer. *European Study Group on Neoadjuvant Treatment of Prostate Cancer. Eur Urol.* 2000;38(6):706-13. doi: 10.1159/000020366.
- Yee DS, Lowrance WT, Eastham JA, Maschino AC, Cronin AM, Rabbani F. Long-term follow-up of 3-month neoadjuvant hormone therapy before

- radical prostatectomy in a randomized trial. *BJU Int.* 2010;105(2):185-90. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08698.x.
15. Liu W, Yao Y, Liu X, Liu Y, Zhang GM. Neoadjuvant hormone therapy for patients with high-risk prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl.* 2021;23(4):429-36. doi: 10.4103/aja.aja_96_20.
16. Kumar S, Shelley M, Harrison C, Coles B, Wilt TJ, Mason MD. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;2006(4):CD006019. doi: 10.1002/14651858.CD006019.pub2.
17. Ryan ST, Patel DN, Parsons JK, McKay RR. Neoadjuvant Approaches Prior To Radical Prostatectomy. *Cancer J.* 2020;26(1):2-12. doi: 10.1097/PPO.0000000000000424.
18. Cornford P, van den Bergh RCN, Briere E, Van den Broeck T, Brundhorst O, Darragh J, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2024 Update. Part I: Screening, Diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol.* 2024;86(2):148-63. doi: 10.1016/j.eururo.2024.03.027.
19. Schaeffer EM, Srinivas S, Adra N, An Y, Bitting R, Chapin B, et al. NCCN guidelines® insights: Prostate cancer, version 3.2024. *J Natl Compr Canc Netw.* 2024;22(3):140-50. doi: 10.6004/jnccn.2024.0019.
20. Lowrance W, Dreicer R, Jarrard DF, Scarpato KR, Kim SK, Kirkby E, et al. Updates to advanced prostate cancer: AUA/SUO Guideline (2023). *J Urol.* 2023;209(6):1082-90. doi: 10.1097/JU.0000000000003452.
21. Ashrafi AN, Yip W, Aron M. Neoadjuvant therapy in high-risk prostate cancer. *Indian J Urol.* 2020;36(4):251-61. doi: 10.4103/iju.iju_115_20.
22. McKay RR, Xie W, Ye H, Fennesy FM, Zhang Z, Lis R, et al. Results of a Randomized Phase II Trial of intense androgen deprivation therapy prior to radical prostatectomy in men with high-risk localized prostate cancer. *J Urol.* 2021;206(1):80-7. doi: 10.1097/JU.0000000000001702.
23. Hu JC, Hung SC, Ou YC. Assessments of neoadjuvant hormone therapy followed by robotic-assisted radical prostatectomy for intermediate- and high-risk prostate cancer. *Anticancer Res.* 2017;37(6):3143-50. doi: 10.21873/anticancer.11672.
24. Tosco L, Laenen A, Briganti A, Gontero P, Karnes RJ, Albersen M, et al. The survival impact of neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy for treatment of high-risk prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2017;20(4):407-12. doi: 10.1038/pcan.2017.29.
25. Oefelein MG. Time to normalization of serum testosterone after 3-month luteinizing hormone-releasing hormone agonist administered in the neoadjuvant setting: implications for dosing schedule and neoadjuvant study consideration. *J Urol.* 1998;160(5):1685-8.
26. Koie T, Mitsuzuka K, Yoneyama T, Narita S, Kawamura S, Kaiho Y, et al. Neoadjuvant luteinizing-hormone-releasing hormone agonist plus low-dose estramustine phosphate improves prostate-specific antigen-free survival in high-risk prostate cancer patients: a propensity score-matched analysis. *Int J Clin Oncol.* 2015;20(5):1018-25. doi: 10.1007/s10147-015-0802-y.
27. Hall MC, Fritzsche RJ, Sagalowsky AI, Ahrens A, Petty B, Roehrborn CG. Prospective determination of the hormonal response after cessation of luteinizing hormone-releasing hormone agonist treatment in patients with prostate cancer. *Urology.* 1999;53(5):898-902. doi: 10.1016/s0090-4295(99)00061-8.

Стаття надійшла до редакції 30.04.2025. – Дата першого рішення 15.05.2025. – Стаття подана до друку 16.06.2025