



## Результаты одноцентрового исследования по применению мультимодальной терапии при олигометастатическом раке предстательной железы

© Кирилл М. Ньюшко<sup>1,2</sup>, Владимир М. Перепухов<sup>1</sup>, Борис Я. Алексеев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России  
125284, Россия, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

<sup>2</sup> Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»  
125080, Россия, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 11

### Аннотация

**Введение.** В последние годы существенно возрастает интерес к применению радикальной простатэктомии (РПЭ) в качестве одного из компонентов мультимодального подхода у больных лимфогенно-диссеминированным и метастатическим раком предстательной железы (РПЖ). В то же время недостаток крупных рандомизированных исследований не даёт возможности применения данной техники в широкой клинической практике вне рамок клинических исследований.

**Цель исследования.** Оценить эффективность мультимодальной терапии с применением комбинированного химио-гормонального, хирургического и лучевого лечения у больных первичным олигометастатическим гормончувствительным РПЖ.

**Материалы и методы.** В исследование включено 48 больных с наличием первичного олигометастатического РПЖ, которые получили комбинированное лечение в рамках внутреннего протокола в одном федеральном исследовательском центре. На первом этапе всем больным проводили комбинированную лекарственную терапию доцетакселом (75 мг/м<sup>2</sup> в виде в/в инфузий каждые 3 недели на протяжении 6 курсов) и дегареликсом. Больным, у которых отмечено снижение уровня простатспецифического антигена (ПСА) до уровня  $\leq 2$  нг/мл и зарегистрирована стабилизация заболевания по данным радиологических методов обследования, проводили хирургическое лечение в объёме радикальной простатэктомии с расширенной тазовой и забрюшинной лимфаденэктомии. Лучевую терапию проводили только больным с наличием костных очагов поражения в дозе 50–70 Гр на зоны проекции костных метастазов в плане 3 этапа комбинированной мультимодальной терапии.

**Результаты.** При медиане наблюдения 10 месяцев биохимический рецидив заболевания верифицирован у 27 (56,3%) больных. Среднее время до роста ПСА составило  $9,0 \pm 5,7$  месяцев (от 1 до 24 месяцев), медиана — 7 месяцев. 6-месячная ПСА безрецидивная выживаемость (ПСА-БРВ) составила  $61,2 \pm 7,5\%$ ; 1-летняя ПСА-БРВ —  $38,0 \pm 8,6\%$ . Средняя продолжительность времени до начала проведения гормональной терапии составила  $12 \pm 6,1$  месяцев (от 3 до 27 месяцев), медиана — 10 месяцев. 6-месячная выживаемость до назначения лекарственного лечения составила  $72,6 \pm 6,8\%$ ; 12-месячная выживаемость —  $40,9 \pm 8,7\%$ . Около 40% больных олигометастатическим РПЖ не имели признаков прогрессирования заболевания и не получали никакой иной лекарственной терапии на протяжении 12 месяцев после завершения лечения в рамках протокола.

**Заключение.** Анализ результатов исследования демонстрирует удовлетворительные онкологические результаты изучаемого варианта терапии у больных с впервые выявленным олигометастатическим гормончувствительным РПЖ, а также низкую вероятность развития побочных эффектов и осложнений. Тем не менее, необходимо дальнейшее проведение более крупных и структурированных рандомизированных исследований для определения возможности применения данного терапевтического подхода в клинической практике.

**Ключевые слова:** неoadъювантная терапия; комбинированное лечение; мультимодальная терапия; олигометастатический рак предстательной железы; лекарственный патоморфоз; факторы прогноза; безрецидивная выживаемость

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Этическое одобрение.** Дизайн протокола утвержден на заседании локального этического комитета Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена (Протокол № 12 от 16 мая 2017 года). **Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Вклад авторов:** Кирилл М. Ньюшко — разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме исследования, обработка и анализ клинических данных, написание статьи; Владимир М. Перепухов — обзор публикаций по теме статьи; сбор клинических данных; Борис Я. Алексеев — разработка дизайна исследования; научное редактирование текста.

✉ Автор, ответственный за переписку: Кирилл Михайлович Ньюшко; e-mail: kirandja@yandex.ru

Поступила в редакцию: 01.05.2021. Принята к публикации: 12.10.2021. Опубликовано: 26.12.2021.

Для цитирования: Ньюшко К.М., Перепухов В.М., Алексеев Б.Я. Результаты одноцентрового исследования по применению мультимодальной терапии при олигометастатическом раке предстательной железы. Вестник урологии. 2021;9(4):70–86. DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-4-70-86.

## Multimodal therapy for oligometastatic prostate cancer: results from a single-centre study

© Kirill M. Nyushko<sup>1,2</sup>, Vladivir M. Perepukhov<sup>1</sup>, Boris Ya. Alekseev<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Radiological Centre

125284, Russian Federation, Moscow, 32<sup>nd</sup> Botkinsky Dr.

<sup>2</sup> Medical Institute of Continuing Education — Moscow State University of Food Production

125080, Russia, Moscow, 11 Volokolamskoe Hwy.

### Abstract

**Introduction.** In recent years, interest in the use of radical prostatectomy (RPE) as one of the components of a multimodal approach in patients with lymphogenous disseminated and metastatic prostate cancer (PCa) has grown significantly. At the same time, the dearth of large randomized trials does not make it possible to use this technique in wide clinical practice outside of clinical trials.

**Purpose of the study.** To evaluate the effectiveness of multimodal therapy using combined chemo-hormonal, surgical and radiation therapy in patients with primary oligometastatic hormone-sensitive PCa.

**Material and methods.** The study included 48 patients with primary oligometastatic prostate cancer who received combination treatment within the internal one-research-center protocol. At the first stage, all patients underwent combined drug therapy with docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> intravenously every 3 weeks for 6 courses) and degarelix. Patients who had a decrease in PSA level  $\leq 2$  ng/ml and registered stabilization of the disease according to radiological examination were treated surgically through RPE with extended pelvic and retroperitoneal lymph node dissection. Radiation therapy was performed only in patients with the presence of bone lesions at a dose of 50–70 Gy to the location of bone metastases in the stage 3 plan of combined multimodal therapy.

**Results.** PCa biochemical relapse was verified in 27 (56.3%) patients during the median follow-up of 10 months. The average time to PSA increase was  $9.0 \pm 5.7$  months (from 1 to 24 months), median — 7 months, Six-month PSA relapse-free survival (PSA-RFS) was  $61.2 \pm 7.5\%$ ; 1-year PSA-RFS —  $38.0 \pm 8.6\%$ . The average duration before the initiation of hormonal therapy was  $12 \pm 6.1$  months (from 3 to 27 months), median: 10 months. Six-month survival before the drug administration was  $72.6 \pm 6.8\%$ ; twelve-month survival:  $40.9 \pm 8.7\%$ . About 40% of patients with oligometastatic PCa had no signs of progression and did not receive any other drug therapy for 12 months after completion of protocol treatment.

**Conclusions.** Analysis of the study results demonstrates satisfactory oncological outcomes of the studied treatment option in patients with newly diagnosed oligometastatic hormone-sensitive PCa, as well as a low likelihood of side effects and complications. Nevertheless, it is necessary to continue conducting larger and more structured randomized trials to determine the possibility of applying this therapeutic approach in clinical practice.

**Keywords:** neoadjuvant therapy; combined treatment; multimodal therapy; oligometastatic prostate cancer; drug pathomorphosis; prognostic factors; relapse-free survival

**Financing.** The study had no sponsorship. **Conflict of interest.** The authors declare that there is no conflict of interest. **Ethical approval.** The protocol design was approved by the Ethics Committee of the Herzen Moscow Research Oncological Institute (Protocol No.12 dated May 16, 2017). **Informed consent.** All patients signed an informed consent to participate in the study.

**Authors' contribution:** Kirill M. Nyushko — research conception, research design development, literature review, data acquisition, data analysis, data interpretation, drafting the manuscript; Vladimir M. Perepukhov — literature review; Boris Ya. Alekseev — research design development, supervision.

✉ **Corresponding author:** Kirill M. Nyushko; e-mail: kirandja@yandex.ru

**Received:** 05/01/2021. **Accepted:** 10/12/2021. **Published:** 12/26/2021.

**For citation:** Nyushko K.M., Perepukhov V.M., Alekseev B.Ya. Multimodal therapy for oligometastatic prostate cancer: results from a single-centre study. *Vestn. Urol.* 2021;9(4):70–86. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-4-70-86.

## Ведение

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из самых распространённых онкологических заболеваний во всем мире. По данным международного агентства по изучению рака РПЖ находится на четвёртом месте в мире по количеству вновь выявленных случаев злокачественных новообразований — почти 1,4 млн. (7,3%) за 2020 год с количеством смертельных исходов около 375000 [1].

Тактика лечения больных РПЖ определяется распространённостью онкологического процесса. Радикальная простатэктомия (РПЭ) и лучевая терапия (ЛТ) являются основными вариантами радикального лечения больных локализованным и местно-распространённым РПЖ. Несмотря на тот факт, что РПЭ и ЛТ являются наиболее часто применяемыми методами терапии у больных локализованным РПЖ, в последние годы возрастает интерес к проведению хирургического или лучевого лечения не только у больных местно-распространённым и лимфогенно-диссеминированным, но и метастатическим РПЖ. Появляется все больше исследований, демонстрирующих улучшение показателей выживаемости больных РПЖ с отдалёнными метастазами, которым выполняли РПЭ и лимфаденэктомию в комбинации с лекарственной терапией, по сравнению с когортой пациентов, получавших только лекарственное лечение [2]. Таким образом, изучение вопроса возможности проведения хирургического и лучевого лечения как одного из компонентов местной терапии в рамках мультимодального подхода в комбинации с лекарственной терапией у больных РПЖ с метастазами с целью улучшения показателей выживаемости больных является весьма актуальной задачей.

**Цель исследования:** оценить эффективность мультимодальной терапии с применением комбинированного химио-гормонального, хирургического и лучевого лечения у больных первичным олигометастатическим гормончувствительным РПЖ.

## Материалы и методы

В рамках внутреннего клинического исследования, дизайн которого был утверждён локальным этическим комитетом Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена (протокол № 12 от 16 мая 2017 года), мы провели комбинированное лечение у 48 больных с первич-

но-выявленным олигометастатическим РПЖ, не получавших до этого никакого лекарственного лечения. Всем больным, включённым в исследование, после получения результатов радиологического обследования и подписания информированного согласия, объясняли концепцию предполагаемой терапии, предлагали возможные варианты лечения с учётом установленной распространённости заболевания.

**Исходное радиологическое обследование.** Во всех случаях олигометастатического РПЖ выполнено обследование включающее остеосцинтиграфию, магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов малого таза, трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ), а также компьютерную томографию (КТ) органов брюшной полости и грудной клетки. Позитронно-эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ-КТ) не являлась обязательной. По данным обследования у всех больных определено метастатическое поражение тазовых и/или ретроперитонеальных лимфатических узлов (ЛУ) (в количестве  $\leq 5$  очагов), а у 21 (43,7%) больного дополнительно выявлены единичные ( $\leq 3$ ) очаги метастатического поражения в осевом скелете (позвоночный столб, кости таза).

**Дизайн протокола лечения.** Пациентам с наличием метастатического поражения только лимфатических узлов (27 (56,3%) пациентов) проводили комбинированное лечение, включающее неоадьювантную химио-гормональную терапию (НХГТ) и последующую РПЭ с расширенной тазовой и забрюшинной лимфаденэктомией (ЛАЭ) в подгруппе больных с ответом на проведённое лекарственное лечение. Пациентам с наличием единичных метастазов в костях (21 (43,7%) пациент) в сочетании с метастатическим поражением ЛУ в рамках комбинированного лечения проводили НХГТ с последующим хирургическим лечением. Через 1–1,5 месяца после операции пациентов подвергали дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) на зону локализации костных очагов в суммарной очаговой дозе 50–70 Гр (рис. 1). Предложенная методика комбинированного лечения имеет патент на изобретение — RU 2695348 C2, 23.07.2019 [3].

**Неоадьювантная химио-гормональная терапия.** Доцетаксел в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> (внутривенные инфузии каждые 3 недели) в комбинации с антагонистом лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (ЛГРГ) — дегареликс (при



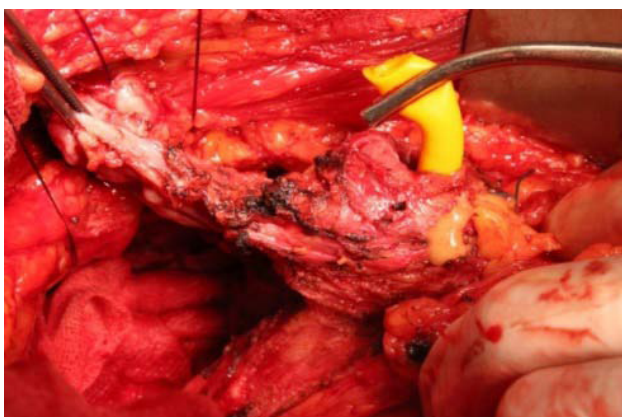
**Рисунок 1.** Дизайн протокола по комбинированной терапии у больных олигометастатическим гормон-чувствительным раком предстательной железы (ОСТ — остеосцинтиграфия, НАХГТ — неоадьювантная химиогормональная терапия, ЛГРГ — лютеинизирующий гормон релизинг-гормон, ЛАЭ — лимфаденэктомия)  
**Figure 1.** Study design of the protocol for combination therapy in patients with oligometastatic hormone-sensitive prostate cancer (BS — bone scan, Neo-CHT — neoadjuvant chemo-hormone therapy, LHRH — luteinizing hormone-releasing hormone, LND — lymph node dissection)

первом введении использовали стартовую дозу 240 мг с последующим применением поддерживающих доз по 80 мг) суммарно на протяжении 6 курсов.

**Хирургическое лечение.** Всех больных, у которых отмечен ответ на лекарственную терапию в виде снижения уровня простатспецифического антигена (ПСА)  $\leq 2$  нг/мл и зарегистрирована стабилизация заболевания по данным радиологических методов обследования, готовили для проведения хирургического этапа лечения. Хирургический этап лечения выполняли через 2–4 недели с момента окончания предоперационной лекарственной терапии при условии нормализации показателей крови и удовлетворительном состоянии больного после окончания лекарственного лечения. Хирургическое лечение у всех больных, включённых в анализ, проведено одним хирургом в период с 2017 по 2019 год.

Операцию начинали с выполнения нижнесрединного внебрюшинного доступа от пупка

до лобка, идентично при выполнении рутинной РПЭ. Изначально выполняли удаление предстательной железы с применением стандартной техники операции, описанной Walsh. При выполнении РПЭ отмечен ряд технических сложностей при мобилизации и удалении предстательной железы, что связано с явлениями лекарственного патоморфоза: объём предстательной железы был существенно снижен, определялся фиброз парапростатических тканей (рис. 2). Тем не менее, во всех случаях удаление предстательной железы являлось технически возможным и не сопровождалось развитием серьёзных интраоперационных осложнений. После удаления предстательной железы всем больным выполняли расширенную тазовую и ретроперитонеальную ЛАЭ до уровня почечных сосудов (рис. 3). Удалённые изменённые ЛУ отправляли отдельно с маркировкой их локализации на плановое морфологическое исследование.



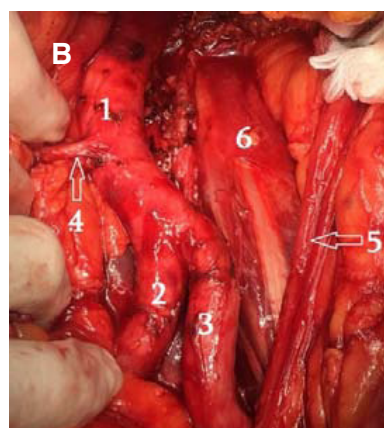
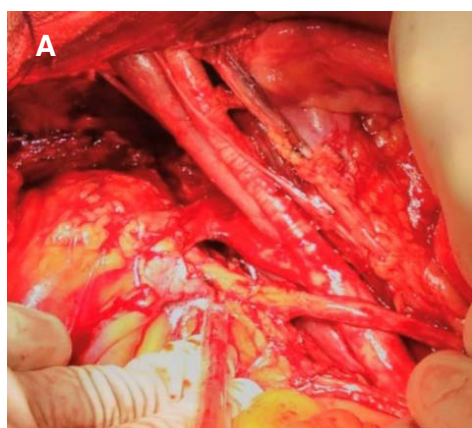
**Рисунок 2.** Мобилизация предстательной железы при проведении второго (хирургического) этапа комбинированного лечения больного олигометастатическим раком предстательной железы после проведенного лекарственного лечения по запатентованной методике

**Figure 2.** Mobilization of the prostate during the second (surgical) stage of combined treatment in a patient with oligometastatic prostate cancer after drug treatment according to a patented technique

**Дистанционная лучевая терапия.** Больных с наличием костных очагов по результатам первичного обследования ( $\leq 3$  очагов в костях осевого скелета) после реабилитации и восстановления после операции готовили к проведению ДЛТ на зону костных метастазов. Для разметки и непосредственно облучения использовали любые варианты 3-D конформной лучевой терапии, включая облучение с модуляцией интенсивности пучка и стереотаксическое облучение для локаль-

ного прецизионного воздействия. С целью топометрии использовали КТ или КТ/МРТ — fusion. Для верификации позиционирования применяли метод портальной визуализации и следующий режим фракционирования дозы: широкопольное облучение в комбинации с интегрированным бустом 19,5/26,1 Гр (доза на весь объем/суммарная локальная доза) за 3 ежедневных фракции по 6,5/8,7 Гр; суммарная очаговая доза (СОД) — 60 Гр.

**Мониторинг заболевания.** После окончания комбинированного лечения за всеми больными осуществляли динамическое наблюдение, контролировали уровень ПСА ежемесячно, в случае выявления биохимического рецидива или клинического прогрессирования заболевания (болевой синдром) проводили комплексное радиологическое обследование. Больные не получали никакого дополнительного лекарственного лечения в период обследования до выявления признаков биохимического, клинического или радиологического прогрессирования заболевания. В случае выявления биохимического рецидива или радиологического прогрессирования болезни больным назначали гормональную терапию (ГТ). При выявлении признаков кастрационно-рефрактерного (КР) заболевания (рост ПСА  $> 2$  нг/мл не менее чем в 2 последовательных измерениях при кастрационном уровне тестостерона ( $< 50$  нг/дл)) определяли время до развития кастрационно-рефрактерного РПЖ (КРРПЖ) и в последующем проводили терапию в соответствии с установленными международными рекомендациями.



**Рисунок 3.** Интраоперационное поле после выполнения расширенной тазовой (А) и ретроперитонеальной (В) лимфаденэктомии: 1 — аорта, 2 — правая общая подвздошная артерия, 3 — левая общая подвздошная артерия, 4 — нижняя брыжеечная артерия, 5 — левый мочеточник, 6 — левая подвздошно-поясничная мышца

**Figure 3.** Intraoperative field view after performing extended pelvic lymph node dissection (A) and retroperitoneal (B) lymph node dissection: 1 — aorta, 2 — right common iliac artery, 3 — left common iliac artery, 4 — inferior mesenteric artery, 5 — left ureter, 6 — left iliac-lumbar muscle

**Методы статистического анализа.** Для описания исследуемых параметров использовали минимальные и максимальные значения признака, среднее значение, стандартное отклонение среднего, при распределении, отличающемся от нормального, — медиану и интерквартильный размах (25% процентиль и 75% процентиль) признака, 95% доверительный интервал (ДИ). При сравнении независимых групп использовали непараметрические методы: для сравнения количественных признаков — метод U Манна-Уитни (для двух групп) и ANOVA Краскела-Уоллиса, для сравнения качественных признаков — метод  $\chi^2$  Пирсона, а также таблицы 2x2. Для оценки взаимосвязи двух признаков проводили корреляционный анализ по Спирмену или строили таблицы сопряженности (метод  $\chi^2$  Пирсона, точный критерий Фишера). Выживаемость больных оценивали методом Каплана-Мейера, для оценки влияния ряда признаков на показатели выживаемости использовали регрессионный анализ по Коксу. Статистически достоверными различиями считались различия с уровнем статистической значимости  $p < 0,05$ . Для обработки данных и применения методов статистического анализа применяли программную среду Statistica 10,0.

## Результаты

Средний возраст больных на момент установления диагноза составил  $62,0 \pm 6,4$  года (от 43 до 73 лет), медиана — 62 года. Средний уровень стартового ПСА у больных на момент установления диагноза и до проведения лекарственного лечения —  $84,7 \pm 132,9$  нг/мл (от 3,5 до 810 нг/мл), медиана — 36,5 нг/мл. Средний процент позитивных биоптатов составил  $80,6 \pm 20,1\%$  (33,3–100%), медиана — 83%. Средний объем ПЖ до начала терапии на момент установления диагноза составил  $49,7 \pm 14,2$  см<sup>3</sup> (27–102 см<sup>3</sup>), медиана — 46 см<sup>3</sup>. Дифференцировка опухоли по шкале Глисона по результатам биопсии 6 (3 + 3) баллов отмечена у 1 (2,1%) больного, сумма Глисона 7 (3 + 4) — у 14 (29,2%) больных, дифференцировка опухоли по шкале Глисона 7 (4 + 3) по результатам биопсии верифицирована у 4 (8,3%) пациентов, сумма Глисона 8–10 обнаружена у 29 (60,4%) больных. Изолированное поражение только тазовых ЛУ ( $\leq 5$  метастазов) обнаружено у 5 (10,5%) больных, тазовых и ретроперитонеальных ЛУ ( $\leq 5$  очагов) верифицировано у 22 (45,8%) больных, костные очаги ( $\leq 3$ ) с сочетанным поражением тазовых

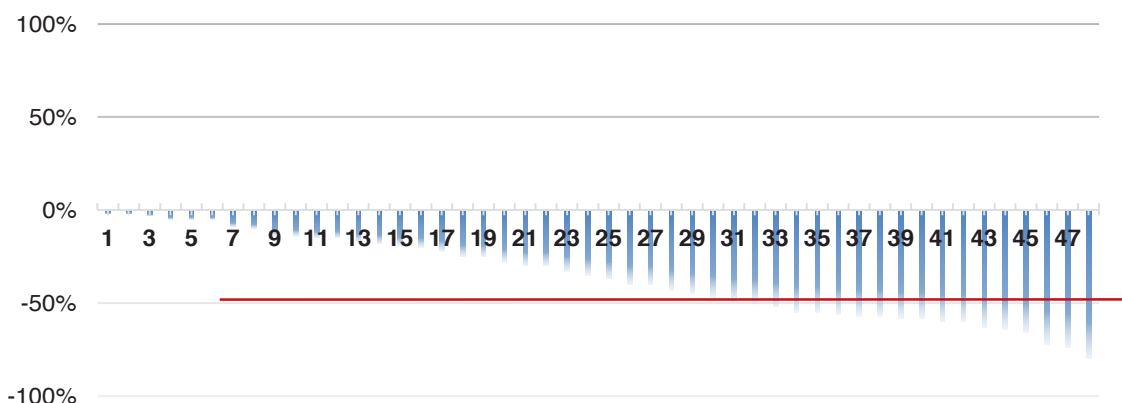
и забрюшинных ЛУ (общим количеством  $\leq 5$  очагов) определялись по данным радиологического обследования у 21 (43,7%) пациента.

У всех больных проведено по 6 курсов НХГТ (доцетаксел в комбинации с дегареликсом). Переносимость терапии в целом была удовлетворительной, никаких проявлений токсичности не отмечено у 21 (43,9%) больного. Гастроинтестинальная токсичность наблюдалась у 7 (14,6%) больных, нейтропенические осложнения имели местно у 23 (47,9%) пациентов. При этом у 3 (6,2%) пациентов отмечено сочетание данных осложнений. Таким образом, побочные эффекты химиотерапии наблюдались в общей сложности у 27 (56,1%) больных.

Через 6 месяцев после НХГТ средний уровень ПСА у 48 больных составил  $1,07 \pm 0,74$  нг/мл (от 0,03 до 2 нг/мл), медиана — 1,03 нг/мл. Снижение уровня ПСА  $\leq 1$  нг/мл отмечено у 23 (47,9%) больных. У 25 (52,1%) больных снижение уровня ПСА достигало диапазона от 1 до 2 нг/мл. Снижение уровня ПСА  $\leq 0,2$  нг/мл после проведения 6 курсов неoadъювантной комбинированной ХГТ зарегистрировано у 9 (18,8%) пациентов (рис. 4). Также на фоне лекарственной терапии у больных наблюдалось уменьшение объема предстательной железы. Так, сокращение объема предстательной железы  $\geq 50\%$  от исходных значений отмечено у 17 (35,4%) больных.

Средняя продолжительность операции после НХГТ составила  $182,2 \pm 42,3$  минуты, медиана: 175 минут. Объем кровопотери: в среднем — 450 мл, медиана — 300 мл. Степени интра- и послеоперационных осложнений представлены в таблице 1. Серьезное осложнение, потребовавшее проведения повторных операций и пребывания больного в реанимации, отмечено только у 1 (2,1%) больного. Осложнений, приведших к инвалидизации или смерти больных, не отмечено.

Явления лекарственного патоморфоза, явившиеся следствием предоперационного лекарственного лечения, по результатам планового морфологического исследования наблюдались у всех больных, получивших НХГТ до операции. Слабый лекарственный патоморфоз 1–2 степени отмечен у 26 (54,2%) больных, выраженный лекарственный патоморфоз 3–4 степени — у 22 (45,8%) пациентов. Среднее количество удаленных ЛУ при проведении расширенной тазовой и забрюшинной ЛАЭ составило  $42 \pm 13$  ЛУ



**Рисунок 4.** Снижение уровня ПСА в процентном отношении от первоначальных значений после проведения 6 курсов неoadъювантной химио-гормональной терапии

**Figure 4.** Decrease in PSA as a percentage of initial values after 6 courses of neoadjuvant chemo-hormone therapy

(от 20 до 65), медиана — 43. Среднее количество выявленных метастазов —  $9 \pm 8$  ЛУ (от 1 до 42), медиана — 6. Количество больных с наличием сочетанного метастатического поражения тазовых и ретроперитонеальных ЛУ увеличилось в 2 раза по сравнению с предоперационными данными. Изолированного поражения только забрюшинных ЛУ не отмечено ни у одного больного. Таким образом, результаты планового морфологического исследования свидетельствуют о большем объеме поражения ЛУ у данного контингента больных по сравнению с результатами предоперационного обследования.

Все больные, получившие комбинированное лечение в рамках данного протокола, оставлены под наблюдение без применения дополнительных методов лекарственной терапии до выявления признаков прогрессирования заболевания. Средняя продолжительность наблюдения за больными составила  $12,4 \pm 7,7$  месяцев (от 1 до 30 месяцев), медиана — 10 месяцев. В течение медианы периода наблюдения биохимический рецидив верифицирован у 27 (56,3%) больных. В подгруппе больных с реализовавшимся биохимическим рецидивом среднее время до роста ПСА составило  $9,0 \pm 5,7$  месяцев (от 1 до 24 месяцев), медиана — 7 месяцев, 6-месячная ПСА безрецидивная выживаемость (ПСА-БРВ) составила  $61,2 \pm 7,5\%$ ; 1-летняя ПСА-БРВ —  $38,0 \pm 8,6\%$ . Средняя продолжительность времени до начала проведения ГТ составила  $12 \pm 6,1$  месяцев (от 3 до 27 месяцев), медиана — 10 месяцев. 6-месячная выживаемость до назначения лекарственного лечения составила  $72,6 \pm 6,8\%$ ; 12-месячная выжи-

ваемость —  $40,9 \pm 8,7\%$ . Около 40% больных олигометастатическим РПЖ не имели признаков прогрессирования заболевания и не получали никакой иной лекарственной терапии на протяжении 12 месяцев после завершения лечения в рамках протокола. За медиану периода наблюдения в 10 месяцев КРРПЖ зарегистрирован только у 4 (8,3%) больных. 12-месячная выживаемость без признаков КРРПЖ составила  $88,6 \pm 6,3\%$ . За указанный период наблюдения умер один пациент по причине, не связанной с прогрес-

**Таблица 1.** Структура осложнений по классификации Clavien-Dindo

**Table 1.** Complications according to the Clavien-Dindo classification

Степень тяжести Severity	n	%
I	8	16,7
I	15	31,3
IIIa	5	10,4
IIIb	0	0
IVa	1	2,1
IVb	0	0
V	0	0
<b>Всего Total</b>	<b>22</b>	<b>45,9</b>

## ORIGINAL ARTICLES

сированием основного заболевания (инфаркт миокарда). Таким образом, 1-летняя ОСВ составила 100%, ОВ за 19 месяцев наблюдения —  $92,9 \pm 6,9\%$ .

Наиболее значимые факторы прогноза, ассоциированные с биохимическим рециди-

вом, проанализированы с использованием однофакторного регрессионного анализа по Коксу и представлены в таблице 2, а также на рисунках 5–11.

Наличие ответа в виде снижения уровня ПСА после окончания предоперационного

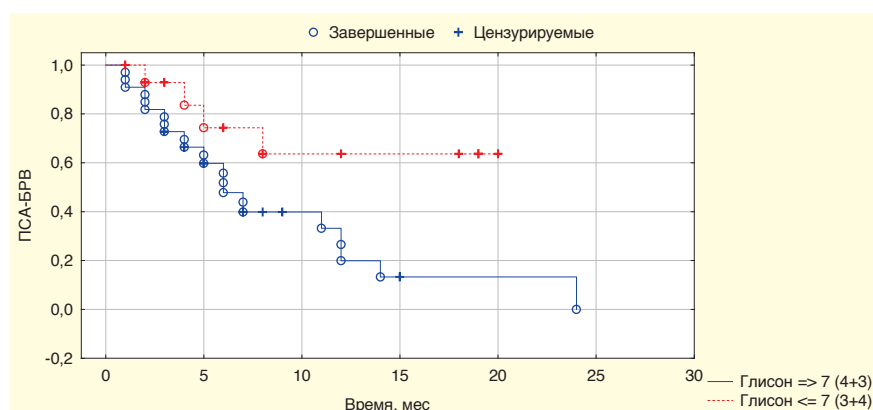
**Таблица 2.** Факторы прогноза ПСА-безрецидивной (биохимической безрецидивной) выживаемости

**Table 2.** Prognostic factors of PSA relapse-free survival

Фактор <i>Factor</i>	$\beta$	ОШ <i>OR</i>	95% ДИ <i>95% CI</i>	p
<b>Возраст (<math>\leq 60</math> лет vs <math>&gt; 60</math> лет)</b> <i>Age (<math>\leq 60</math> years vs <math>&gt; 60</math> years)</i>	-0,224	0,67	0,35–1,04	0,009
<b>Сумма Глисона <math>\leq 7</math> (3 + 4) vs <math>\geq 7</math> (4 + 3)</b> <i>Gleason grade <math>\leq 7</math> (3 + 4) vs <math>\geq 7</math> (4 + 3)</i>	0,291	2,1	1,24–5,15	0,004
<b>Процент позитивных биоптатов (<math>\leq 50\%</math> vs <math>&gt; 50\%</math>)</b> <i>Percentage of positive biopsy cores (<math>\leq 50\%</math> vs <math>&gt; 50\%</math>)</i>	0,231	1,45	0,96–3,12	0,03
<b>Сокращение объёма простаты после ХГТ (<math>&lt; 50\%</math> vs <math>\geq 50\%</math>)</b> <i>Reduction of the prostate volume after CHT (<math>&lt; 50\%</math> vs <math>\geq 50\%</math>)</i>	-0,211	0,84	0,46–1,12	0,02
<b>Лекарственный патоморфоз (слабый/выраженный)</b> <i>Drug pathomorphosis (mild/severe)</i>	-0,271	0,52	0,22–0,96	0,005
<b>Число удаленных ЛУ при РПЭ (<math>&lt; 30</math> vs <math>\geq 30</math>)</b> <i>The number of removed LN during RPE (<math>&lt; 30</math> vs <math>\geq 30</math>)</i>	-0,188	0,86	0,52–1,15	0,04
<b>Наличие экстракапсулярной экстензии капсулы ЛУ (нет/да)</b> <i>Presence of extracapsular extension of the LN capsule (no/yes)</i>	0,582	7,12	4,36–9,32	0,000
<b>Плотность метастазов (<math>\leq 15\%</math> vs <math>&gt; 15\%</math>)</b> <i>Metastasis density (<math>\leq 15\%</math> vs <math>&gt; 15\%</math>)</i>	0,596	8,21	4,15–12,46	0,01
<b>ПСА через месяц после операции (<math>\leq 0,1</math> нг/мл vs <math>&gt; 0,1</math> нг/мл)</b> <i>PSA level 1 month after surgery (<math>&lt; 0.1</math> ng/ml vs <math>&gt; 0.1</math> ng/ml)</i>	-0,235	0,52	0,32–0,99	0,04

**Примечания:** 1)  $\beta$  — коэффициент регрессии; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал. 2) ЛУ — лимфатический узел; РПЭ — радикальная простатэктомия; ХГТ — химио-гормональная терапия.

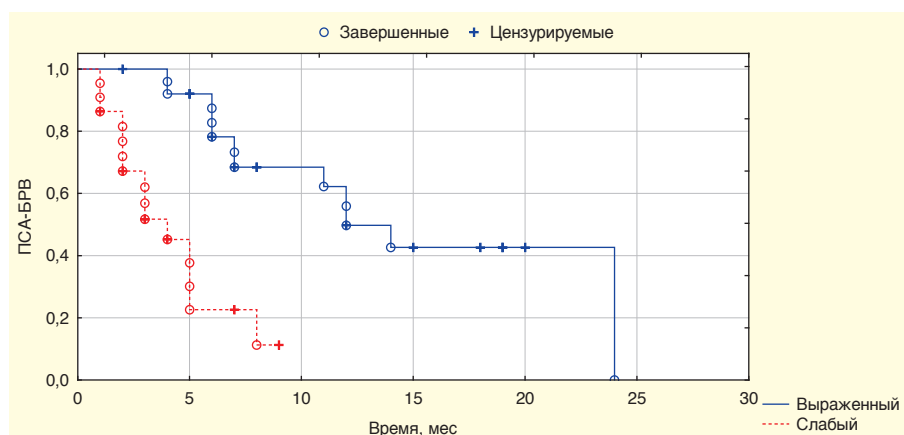
**Notes:** 1)  $\beta$  — regression coefficient; OR — odds ratio; CI — confidence interval. 2) LN — lymph node; RP — radical prostatectomy; HCT — chemo-hormonal therapy.



**Рисунок 5.**

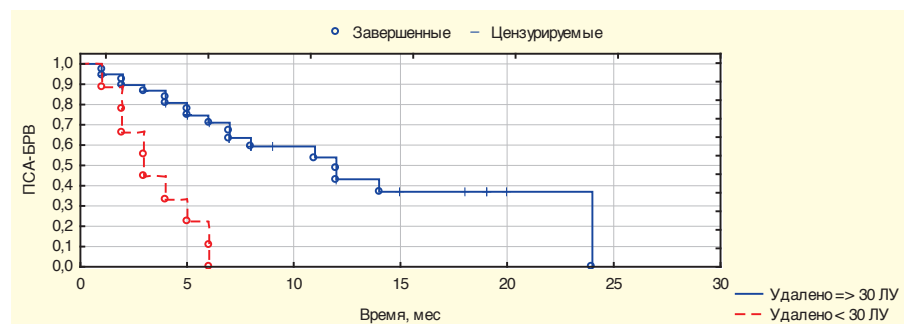
Биохимическая безрецидивная выживаемость в зависимости от дифференцировки опухоли по данным биопсии

**Figure 5.** Biochemical relapse-free survival depending on tumor differentiation according to biopsy data



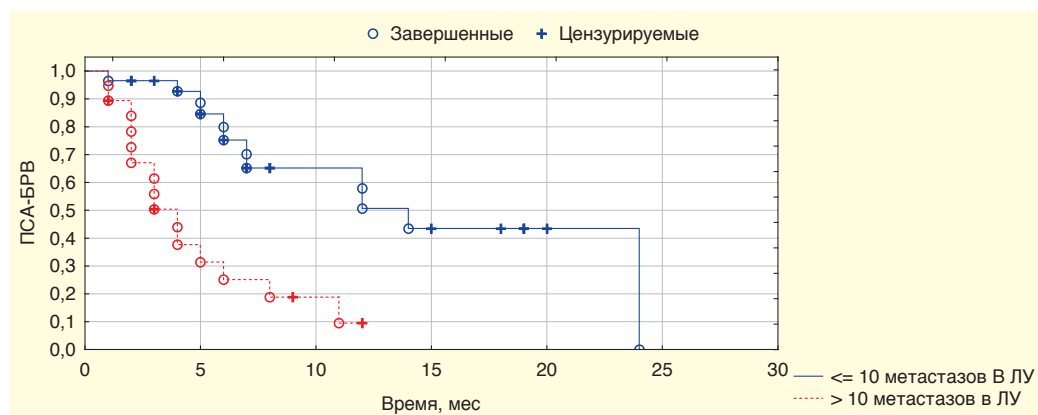
**Рисунок 6.** Биохимическая безрецидивная выживаемость в зависимости от выраженности лекарственного патоморфоза

**Figure 6.** Biochemical relapse-free survival depending on the severity of drug pathomorphosis



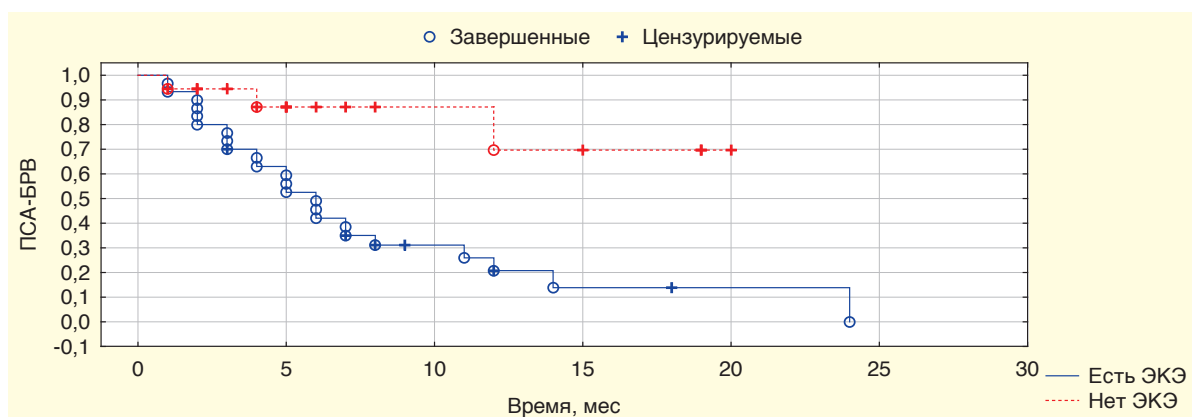
**Рисунок 7.** Биохимическая безрецидивная выживаемость в зависимости от количества удалённых лимфатических узлов

**Figure 7.** Biochemical relapse-free survival depending on the number of removed lymph nodes



**Рисунок 8.** Биохимическая безрецидивная выживаемость в зависимости от количества метастазов в лимфатических узлах

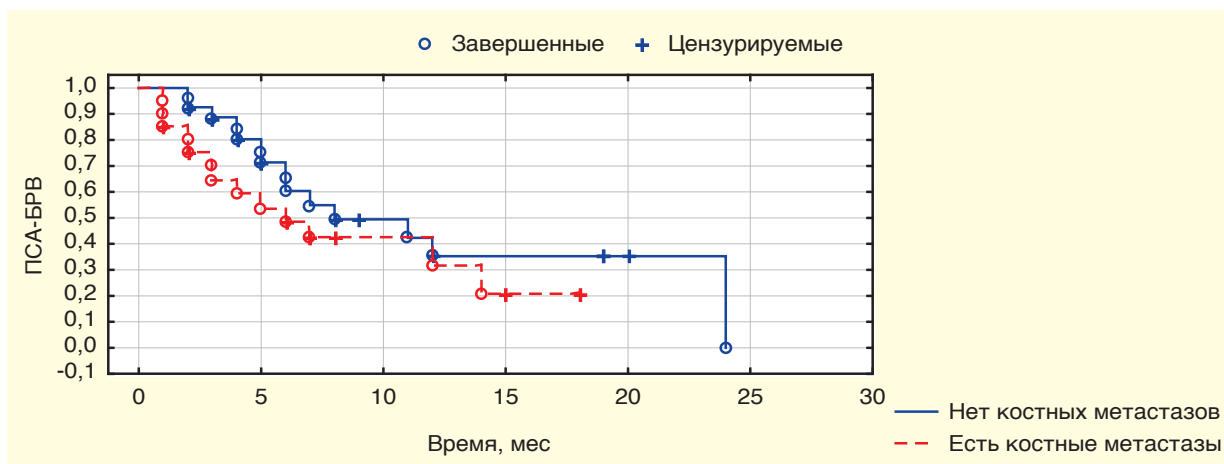
**Figure 8.** Biochemical relapse-free survival depending on the number of lymph node metastases



**Рисунок 9.** Биохимическая безрецидивная выживаемость в зависимости от наличия опухолевой экстракапсулярной экстензии капсулы метастатического лимфатического узла  
**Figure 9.** Biochemical relapse-free survival depending on the presence of tumor extracapsular extension of the metastatic lymph node



**Рисунок 10.** Биохимическая безрецидивная выживаемость в зависимости от уровня ПСА через 1 месяц после операции  
**Figure 10.** Biochemical relapse-free survival depending on the PSA level in a month after surgery



**Рисунок 11.** Биохимическая безрецидивная выживаемость у больных, стратифицированных с учётом наличия костных очагов  
**Figure 11.** Biochemical relapse-free survival in patients stratified according to presence/absence of bone lesions

лекарственного лечения коррелировало с вероятностью достижения полного ответа по уровню ПСА  $\leq 0,1$  нг/мл через месяц после операции. Так, у 23 (47,9%) больных с зарегистрированным снижением маркера до уровня  $< 1$  нг/мл после предоперационной лекарственной терапии полный ответ по ПСА  $\leq 0,1$  нг/мл через месяц после второго этапа лечения отмечен у всех 23 (47,9%) пациентов; в то время как в подгруппе 25 (52,1%) больных с уровнем ПСА 1–2 нг/мл после лекарственного лечения, снижение маркера до уровня  $\leq 0,1$  нг/мл после операции зарегистрировано только у 4 (8,3%) пациентов ( $p = 0,0015$ ). ПСА-БРВ у больных с наличием костных очагов статистически значимо не различалась ( $p = 0,26$ ) с показателями выживаемости больных, имеющих только лимфогенные очаги поражения (рис. 10). Возможно, факт отсутствия различий показателей ПСА-БРВ может быть связан с применяемой в данной когорте больных ДЛТ, которая имела определённый терапевтический абскопальный эффект. Тем не менее, данный факт требует дополнительного изучения.

По данным многофакторного анализа Кокса статистически значимое прогностическое влияние на показатели ПСА-БРВ имели только 2 фактора, а именно степень выраженности лекарственного патоморфоза (ОР = 0,13, 95% ДИ: 0,04–0,49;  $p = 0,002$ ) и уровень ПСА через месяц после проведённого хирургического лечения (ОР = 0,12, 95% ДИ: 0,02–0,51;  $p = 0,004$ ).

### Обсуждение

Полученные в нашем экспериментальном исследовании данные могут свидетельствовать об интригующих и обнадеживающих результатах применения мультимодальной терапии с комбинированным использованием лекарственного, хирургического и лучевого лечения в популяции тщательно отобранных пациентов с наличием гормон-чувствительного метастатического РПЖ с малым объёмом метастатического поражения. Следует отметить, что метастатический РПЖ является чрезвычайно гетерогенным заболеванием, при этом одним из наиболее важных прогностических факторов является число метастазов и распространённость онкологического процесса, или так называемый объём метастатического поражения. В настоящее время отсутствуют чёткие критерии стратификации больных на когорты «малого» и «большого»

объёмов метастатического поражения у больных с впервые выявленным метастатическим гормон-чувствительным РПЖ с учётом количества метастазов и их локализации. Тем не менее, согласно результатам крупных рандомизированных исследований, в которых использовалась данная стратификация, разработанная исключительно тривиальным методом, наиболее признанной является следующая характеристика «большого» объёма метастатического поражения: наличие висцеральных метастазов и/или наличие  $\geq 4$  очагов в костях при локализации, по крайней мере, одного из костных очагов поражения вне зоны осевого скелета (осевой скелет — кости таза и позвоночник) [4]. Использование данной подгрупповой стратификации по результатам многочисленных рандомизированных исследований продемонстрировало, что когорта больных с наличием большого объёма поражения и множественных метастазов имеет наибольшее преимущество выживаемости от назначения комбинированного лекарственного лечения с включением в стандартную схему ГТ химиотерапии с применением доцетаксела или новых ингибиторов андрогенного сигнала [5, 6, 7, 8, 9, 10]. Таким образом, можно с высокой долей вероятности предположить, что подгруппа больных олигометастатическим РПЖ и группа пациентов с «большим» объёмом поражения являются крайне разнородными с учётом биологических характеристик опухоли, что находит отражение в различных особенностях клинического течения болезни в данных когортах больных. Так, в исследовании Y.A. Lussier et al. [11] изучались различные образцы резецированных метастазов у больных с ограниченным метастатическим заболеванием, при этом авторы определяли различные паттерны экспрессии микроРНК у пациентов с низкой и высокой метастатической активностью. Авторы определили возможность прогнозирования метастатического заболевания с помощью определения фенотипов очагов для каждой подгруппы. Результаты данного исследования отражают гипотезу, что наличие или развитие олигометастазов РПЖ является отдельной нозологической единицей с различными биологическими механизмами, которые отличаются от диссеминированного процесса. Современные диагностические и терапевтические возможности формируют принципиально новые подходы к лечению больных олигометастатическим РПЖ, которые могут

привести к изменению тактики системной терапии и формированию новой стратегии, комбинированной мультимодальной терапии у данных пациентов.

Рядом исследований уже проведена оценка эффективности новых комбинированных методов терапии с использованием локального лечения у больных олигометастатическим РПЖ как в ретроспективном, так и проспективном вариантах дизайна проведённых работ. Так, в двух крупных рандомизированных исследованиях, результаты которых опубликованы в 2019 году, оценили эффективность ДЛТ, применяемой в радикальных дозах на зону предстательной железы у больных олигометастатическим РПЖ. Полученные результаты продемонстрировали значимое увеличение выживаемости больных при применении комбинированного мультимодального подхода, позволив таким образом существенно пересмотреть существующие до этого рекомендации по терапии больных с впервые выявленным метастатическим РПЖ с наличием «малого» объёма метастатического поражения [12, 13].

Кроме того, существуют исследования, рассматривающие возможность применения хирургического лечения в рамках одного из этапов мультимодальной комбинированной терапии у больных РПЖ с наличием клинически определяемых лимфогенных метастазов. Так, A. Zurita et al. [14] провели исследование II фазы, включившее 26 больных РПЖ с метастазами в регионарных лимфоузлах, выявленных по данным инструментальных методов обследования до операции (ЛУ в полости таза > 2 см в диаметре), или очень высоким риском лимфогенного прогрессирования (Глисон  $\geq 8$  и ПСА  $\geq 25$  нг/мл, сТ3 и Глисон  $\geq 7$ , или сТ4). Всем пациентам проводили неoadъювантное химио-гормональное лечение в течение 12 месяцев (доцетаксел и аналог ЛГРГ ± бикалутамид). В случае снижения уровня ПСА < 1 нг/мл, пациентам предлагали хирургическое лечение: РПЭ с расширенной ЛАЭ. Позитивный хирургический край резекции верифицирован в 8% случаев, метастазы в лимфоузлах выявлены у 46% пациентов. У 13 (50%) больных достигнута полная ремиссия (уровень ПСА < 0,2 нг/мл без адъювантной терапии) после проведённого комбинированного лечения. Медиана времени до прогрессирования в этой группе составила 27 месяцев, а у 6 пациентов ремиссия достигнута в течение 52,9 месяцев. За медиану

периода наблюдения 61 месяцев от прогрессирования РПЖ умерло 9 больных. Авторы заключили, что проведение максимальной циторедукции после неoadъювантной ХГТ и удаление опухолевых очагов, резистентных к лекарственной терапии может отсрочить назначение системного лечения у больных лимфогенно-диссеминированным РПЖ. Однако, как считают авторы, для разработки конкретных рекомендаций по применению данного комбинированного метода терапии в широкой клинической практике необходимо проведение крупных рандомизированных исследований [14]. Полученные данными авторами результаты вполне согласуются с полученными в нашем исследовании данными при анализе эффективности проведённой терапии у значительно большего количества больных.

Исследования по оценке эффективности применения комбинированного мультимодального подхода с применением хирургического метода лечения у больных олигометастатическим РПЖ в настоящее время продолжают. Основными недостатками данных работ является ретроспективный характер, короткий период наблюдений и относительно небольшое число больных, включённых в анализ. На сегодняшний день работа с наиболее длительным периодом наблюдения, оценившая эффективность хирургического лечения в подгруппе больных с впервые выявленным гормон-чувствительным олигометастатическим РПЖ, была опубликована в 2017 году и включила только 11 больных [15]. Несмотря на длительный период наблюдения, в исследовании продемонстрированы высокая частота развития интраоперационных осложнений и необходимость проведения адъювантного лечения в данной когорте больных. В исследование включены больные с наличием  $\leq 5$  метастатических очагов в костях, а также наличием метастатического поражения ЛУ, расположенных в полости таза и/или ретроперитонеально. Медиана возраста больных составила 72 года, минимальный период наблюдения при оценке выживаемости — 5 лет. Медиана периода наблюдения составила 63 месяца. Медиана длительности операции, кровопотери и пребывания в стационаре составили 170 мин, 750 мл и 13 дней, соответственно. У 2 (18%) больных в послеоперационном периоде отмечены осложнения  $\geq 3$  степени, проведение гемотрансфузии потребовалось

8 (73%) больным. По результатам планового морфологического исследования метастазы в ЛУ подтверждены у 10 (91%) больных, позитивный хирургический край верифицирован у 8 (73%) пациентов. В итоге адъювантная ГТ после РПЭ назначена 10 (91%) больным. Тем не менее, отдалённые результаты оказались оптимистичными. 7-летняя выживаемость без признаков клинического прогрессирования составила 45%, опухолево-специфическая смертность — 18%. В одном из наиболее крупных исследований, включившем 113 больных метастатическим РПЖ с наличием единичных метастазов в костях и опубликованном A. Heidenreich et al. с соавторами в 2018 году, продемонстрировано, что так называемая циторедуктивная РПЭ, применяемая в когорте больных олигометастатическим РПЖ в качестве одного из компонентов мультимодальной терапии, является высокоэффективным методом локального воздействия, позволяющем существенно улучшить местный контроль над заболеванием и отдалённые результаты лечения [16]. В этом исследовании средняя продолжительность периода наблюдения за больными составила 53,6 месяца (от 13 до 96 месяцев, медиана 45,7 месяцев). Все больные до РПЭ получали неоадъювантную ГТ аналогами ЛГРГ на протяжении 3–6 месяцев. Показатели 3-летней и 5-летней ОВ составили 87,6% и 79,6% соответственно, среднее время до развития КРРПЖ — 72,3 месяца. В исследовании также проведён корреляционный анализ влияния различных прогностических факторов на показатели выживаемости больных. Установлено, что уровень ПСА < 1 нг/мл до операции по окончании неоадъювантной ГТ явился наиболее значимым фактором прогноза ПСА-БРВ ( $p < 0,0004$ ). По результатам планового морфологического исследования применение только ГТ в качестве неоадъювантной опции лекарственного воздействия не приводило к выраженному лекарственному патоморфозу: живая опухолевая ткань с явлениями слабого лекарственного патоморфоза обнаружена у всех больных, перенесших данный вариант терапии. У 16 (14,2%) больных верифицирована стадия pT4a, у 21 (18,6%) — стадия pT2a–c, и у 76 (67,3%) больных — стадия pT3a/b. Метастазы в ЛУ подтверждены у 61,6% больных, ПХК — у 36,8%. У 11 (9,7%) больных отмечены осложнения IIIa–b по классификации Clavien-Dindo. Частота недержания мочи была низкой и характеризовалась следующими показате-

лями: недержания мочи не отмечено у 68,1% больных, лёгкая степень недержания мочи (1–2 прокладки в день) отмечена у 17,7% больных, тяжёлая степень недержания (> 2 прокладок в день) — у 14,1% больных. Авторы делают вывод о высокой эффективности данного метода у хорошо отобранных пациентов, у которых отмечен выраженный ответ (снижение уровня ПСА < 1 нг/мл) на неоадъювантную терапию до операции и целесообразности проведения дальнейших клинических исследований в данном направлении.

В сентябре 2017 года стартовало крупное рандомизированное исследование, поставившее целью оценить результаты мультимодальной терапии у больных олигометастатическим РПЖ и сравнить эти данные с применением только лекарственного лечения. Дизайн исследования окончательно утверждён в 2019 году, проведение данного исследования одобрено этическим комитетом FDA. В исследование предполагается включить не менее 84 больных для достижения статистически значимого уровня достоверности анализируемых результатов. Предполагается включить больных метастатическим РПЖ стадии M1a/b с 1–5 очагами метастатического поражения по результатам инициального радиологического обследования, которых предполагается рандомизировать в три группы: группу хирургического лечения (РПЭ + тазовая ЛАЭ) в комбинации с неоадъювантной ГТ и последующей послеоперационной ЛТ на зоны лимфооттока при наличии подтверждённых по результатам планового морфологического исследования метастазов в ЛУ; подгруппу стереотаксической ДЛТ с облучением простаты и всех очагов метастатического поражения в комбинации с ГТ; а также в когорту больных, которые будут получать только лекарственное лечение (комбинация ГТ с абиратероном или апалутамидом). Основная цель — оценка общей и опухолево-специфической выживаемости. Предварительные результаты данного исследования ожидаются в 2021 году [17].

В систематическом литературном обзоре, опубликованном в 2019 году R. Mathieu et al. [18], подчёркивается, что, несмотря на возрастающий интерес к проблеме местного лечения больных олигометастатическим РПЖ, до сих пор нет чётких критериев для стратификации данной подгруппы больных. Разные авторы используют различные классификации данной когорты пациентов, нет чётко

регламентированных критериев трактовки количества метастазов, их локализации, методов диагностики, которые должны быть применены при оценке распространённости заболевания, дифференцировки и агрессивности опухоли, а также других параметров, которые могут существенно влиять на исходы проводимой мультимодальной терапии. В то же время исследования демонстрируют разносторонние и противоречивые результаты. В то время как большинство ретроспективных работ свидетельствуют об увеличении показателей выживаемости больных, получивших хирургическое лечение в качестве одного из компонентов мультимодальной терапии (по данным метаанализа 55% в группе комбинированной терапии с применением хирургического подхода против 21% в группе только лекарственного лечения,  $p < 0,001$ ), проспективные исследования зачастую не демонстрируют схожие результаты. Кроме того, по данным метаанализа хирургическое лечение, проводимое у данного контингента больных, позволяет существенно снизить риск развития местных осложнений (нарушение мочеиспускания, задержка мочи, ректальные кровотечения и пр.) по сравнению с когортой больных, получавших только системную лекарственную терапию ( $< 10\%$  против 25–30% соответственно,  $p < 0,001$ ). В анализе также представлены результаты двух рандомизированных исследований STAMPEDE и HORRAD, продемонстрировавших статистически значимое увеличение показателей ОВ у больных олигометастатическим РПЖ, получавших лучевую терапию в дополнение к стандартной лекарственной терапии, по сравнению с контрольной группой пациентов (ОР = 0,68; 95% ДИ: 0,52–0,90;  $p = 0,007$ ). Данные других литературных обзоров также подтверждают тот факт, что циторедуктивная РПЭ является относительно безопасным методом местного лечения у больных олигометастатическим РПЖ с минимальными побочными эффектами данного метода терапии при применении в качестве компонента мультимодального подхода при проведении терапии в специализированных онкологических центрах. Кроме того, данный метод терапии обладает высокой эффективностью в отношении снижения риска развития местных симптомов прогрессирования заболевания, позволяет увеличить время до развития симптомов заболевания и появления отдалённых метастазов, а по результатам ряда исследований

статистически — значимо увеличить общую продолжительность жизни больных [12, 13, 19].

Таким образом, на сегодняшний день олигометастатический РПЖ остаётся недостаточно изученной болезнью. Внедрение новых методов визуализации, таких как МРТ всего тела и ПЭТ-КТ с ПСМА или холином приводит к значительному увеличению популяции больных с впервые установленным диагнозом олигометастатического РПЖ. Данные доступных исследований свидетельствуют о преимуществе циторедуктивной простатэктомии с целью снижения риска развития местных осложнений болезни, хотя её влияние на выживаемость остаётся неизвестным. Лучевая терапия может быть более эффективна по сравнению с применением только лекарственного лечения для пациентов с наличием небольшого количества метастазов, тем не менее, рандомизированных исследований, поставивших целью сравнение эффективности хирургического и лучевого исследования в данной когорте больных, не проводилось [12, 13, 20]. Всё это диктует острую необходимость систематизации накопленных знаний и их обобщения. Полученные нами в ходе проведённого проспективного исследования данные могут свидетельствовать о потенциально высокой эффективности мультимодальной терапии с применением методик местного лечения (хирургического и лучевого) в комбинации со стандартным терапевтическим лекарственным подходом у отобранной популяции больных метастатическим гормон-чувствительным РПЖ с малым объёмом метастатического поражения. Тем не менее, для внедрения данной методики в широкую клиническую практику необходимо получение результатов крупных рандомизированных исследований.

### Заключение

Проведённое нами исследование демонстрирует удовлетворительные онкологические результаты изучаемого варианта терапии у больных с впервые выявленным олигометастатическим гормончувствительным РПЖ, а также низкие уровни развития побочных эффектов и осложнений. Тем не менее, необходимо дальнейшее проведение более крупных и структурированных рандомизированных исследований для определения возможности применения данного терапевтического подхода в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- 1 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- 2 Culp SH, Schellhammer PF, Williams MB. Might men diagnosed with metastatic prostate cancer benefit from definitive treatment of the primary tumor? A SEER-based study. *Eur Urol.* 2014;65(6):1058–66. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.11.012.
- 3 Патент РФ на изобретение № 2695348 C2/23.07.2019. Бюл. № 21. Устинова Т.В., Болотина Л.В., Ньюшко К.М., Пайчадзе А.А., Крашенинников А.А., Хмелевский Е.В., Каприн А.Д., Алексеев Б.Я. Способ лечения больных с наличием метастазов в лимфатических узлах и олигометастазов в костях скелета при раке предстательной железы. Доступно по: [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_39272235\\_84874246.PDF](https://elibrary.ru/download/elibrary_39272235_84874246.PDF) Ссылка активна на 13.11.2021.
- 4 Buelens S, Poelaert F, Dhondt B, Fonteyne V, De Visschere P, Ost P, Verbeke S, Villeirs G, De Man K, Rottey S, Decaestecker K, Lumen N. Metastatic burden in newly diagnosed hormone-naïve metastatic prostate cancer: Comparing definitions of CHAARTED and LATITUDE trial. *Urol Oncol.* 2018;36(4):158.e13–158.e20. DOI: 10.1016/j.urolonc.2017.12.009.
- 5 Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM, Shevrin DH, Dreicer R, Hussain M, Eisenberger M, Kohli M, Plimack ER, Vogelzang NJ, Picus J, Cooney MM, Garcia JA, DiPaola RS, Sweeney CJ. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(11):1080–1087. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.3657.
- 6 Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Villers A, Azad A, Alcaraz A, Alekseev BY, Iguchi T, Shore ND, Rosbrook B, Sugg J, Baron B, Chen LF, Stenzl A. Phase 3 study of androgen deprivation therapy (ADT) with enzalutamide (ENZA) or placebo (PBO) in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC): The ARCHES trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2019;37(7\_suppl):687–687. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.7\_suppl.687.
- 7 Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, Coskinas X, Frydenberg M, Hague WE, Horvath LG, Joshua AM, Lawrence NJ, Marx G, McCaffrey J, McDermott R, McJannett M, North SA, Parnis F, Parulekar W, Pook DW, Reaume MN, Sandhu SK, Tan A, Tan TH, Thomson A, Tu E, Vera-Badillo F, Williams SG, Yip S, Zhong AY, Zielinski RR, Sweeney CJ; ENZAMET Trial Investigators and the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(2):121–131. DOI: 10.1056/NEJMoa1903835.
- 8 Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, Latorzeff I, Delva R, Krakowski I, Laguerre B, Rolland F, Théodore C, Deplanque G, Ferrero JM, Pouessel D, Mourey L, Beuzeboc P, Zanetta S, Habibian M, Berdah JF, Dauba J, Baciuchka M, Platini C, Linassier C, Labourey JL, Machiels JP, El Kouri C, Ravaud A, Suc E, Eymard JC, Hasbini A, Bousquet G, Soulie M. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(2):149–58. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70560-0.
- 1 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- 2 Culp SH, Schellhammer PF, Williams MB. Might men diagnosed with metastatic prostate cancer benefit from definitive treatment of the primary tumor? A SEER-based study. *Eur Urol.* 2014;65(6):1058–66. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.11.012.
- 3 Patent RF na izobretenie № 2695348 C2/23.07.2019. Bjul. № 21. Ustinova T.V., Bolotina L.V., Njushko K.M., Pajchadze A.A., Krashennnikov A.A., Hmelevskij E.V., Kaprin A.D., Alekseev B.Ja. Sposob lechenija bol'nyh s nalichiem metastazov v limfaticeskikh uzlah i oligometastazov v kostjah skeleta pri rake predstatel'noj zhelezy. (In Russ.). Available at: [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_39272235\\_84874246.PDF](https://elibrary.ru/download/elibrary_39272235_84874246.PDF) Accessed November 13, 2021.
- 4 Buelens S, Poelaert F, Dhondt B, Fonteyne V, De Visschere P, Ost P, Verbeke S, Villeirs G, De Man K, Rottey S, Decaestecker K, Lumen N. Metastatic burden in newly diagnosed hormone-naïve metastatic prostate cancer: Comparing definitions of CHAARTED and LATITUDE trial. *Urol Oncol.* 2018;36(4):158.e13–158.e20. DOI: 10.1016/j.urolonc.2017.12.009.
- 5 Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM, Shevrin DH, Dreicer R, Hussain M, Eisenberger M, Kohli M, Plimack ER, Vogelzang NJ, Picus J, Cooney MM, Garcia JA, DiPaola RS, Sweeney CJ. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(11):1080–1087. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.3657.
- 6 Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Villers A, Azad A, Alcaraz A, Alekseev BY, Iguchi T, Shore ND, Rosbrook B, Sugg J, Baron B, Chen LF, Stenzl A. Phase 3 study of androgen deprivation therapy (ADT) with enzalutamide (ENZA) or placebo (PBO) in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC): The ARCHES trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2019;37(7\_suppl):687–687. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.7\_suppl.687.
- 7 Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, Coskinas X, Frydenberg M, Hague WE, Horvath LG, Joshua AM, Lawrence NJ, Marx G, McCaffrey J, McDermott R, McJannett M, North SA, Parnis F, Parulekar W, Pook DW, Reaume MN, Sandhu SK, Tan A, Tan TH, Thomson A, Tu E, Vera-Badillo F, Williams SG, Yip S, Zhong AY, Zielinski RR, Sweeney CJ; ENZAMET Trial Investigators and the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(2):121–131. DOI: 10.1056/NEJMoa1903835.
- 8 Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, Latorzeff I, Delva R, Krakowski I, Laguerre B, Rolland F, Théodore C, Deplanque G, Ferrero JM, Pouessel D, Mourey L, Beuzeboc P, Zanetta S, Habibian M, Berdah JF, Dauba J, Baciuchka M, Platini C, Linassier C, Labourey JL, Machiels JP, El Kouri C, Ravaud A, Suc E, Eymard JC, Hasbini A, Bousquet G, Soulie M. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(2):149–58. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70560-0.

- 9 Sydes MR, Spears MR, Mason MD, Clarke NW, Dearnaley DP, de Bono JS, Attard G, Chowdhury S, Cross W, Gillesen S, Malik ZI, Jones R, Parker CC, Ritchie AWS, Russell JM, Millman R, Matheson D, Amos C, Gilson C, Birtle A, Brock S, Capaldi L, Chakraborti P, Choudhury A, Evans L, Ford D, Gale J, Gibbs S, Gilbert DC, Hughes R, McLaren D, Lester JF, Nikapota A, O'Sullivan J, Parikh O, Peedell C, Protheroe A, Rudman SM, Shaffer R, Sheehan D, Simms M, Srihari N, Strebel R, Sundar S, Tolan S, Tsang D, Varughese M, Wagstaff J, Parmar MKB, James ND; STAMPEDE Investigators. Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol. *Ann Oncol.* 2018;29(5):1235–1248. DOI: 10.1093/annonc/mdy072.
- 10 Wallis CJD, Klaassen Z, Bhindi B, Goldberg H, Chandrasekar T, Farrell AM, Boorjian SA, Kulkarni GS, Karnes RJ, Satkunasivam R. Comparison of Abiraterone Acetate and Docetaxel with Androgen Deprivation Therapy in High-risk and Metastatic Hormone-naïve Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol.* 2018;73(6):834–844. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.10.002.
- 11 Lussier YA, Khodarev NN, Regan K, Corbin K, Li H, Ganai S, Khan SA, Gnerlich JL, Darga TE, Fan H, Karpenko O, Paty PB, Posner MC, Chmura SJ, Hellman S, Ferguson MK, Weichselbaum RR. Oligo- and polymetastatic progression in lung metastasis (es) patients is associated with specific microRNAs. *PLoS One.* 2012;7(12): e50141. DOI: 10.1371/journal.pone.0050141. Erratum in: *PLoS One.* 2013;8(6). DOI: 10.1371/annotation/2489ae5e-3650-4897-8df6-3e974ca585c4.
- 12 Boevé LMS, Hulshof MCCM, Vis AN, Zwinderman AH, Twisk JWR, Witjes WPJ, Delaere KPJ, Moorselaar RJAV, Verhaagen PCMS, van Andel G. Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial. *Eur Urol.* 2019;75(3):410–418. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.09.008.
- 13 Choudhury A, Chen RC, Henry A, Mistry H, Mitin T, Pinkawa M, Spratt DE. STAMPEDE: Is Radiation Therapy to the Primary a New Standard of Care in Men with Metastatic Prostate Cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;104(1):33–35. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.12.040.
- 14 Zurita AJ, Pisters LL, Wang X, Troncso P, Dieringer P, Ward JF, Davis JW, Pettaway CA, Logothetis CJ, Pagliaro LC. Integrating chemohormonal therapy and surgery in known or suspected lymph node metastatic prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2015;18(3):276–80. DOI: 10.1038/pcan.2015.23.
- 15 Gandaglia G, Fossati N, Stabile A, Bandini M, Rigatti P, Montorsi F, Briganti A. Radical Prostatectomy in Men with Oligo-metastatic Prostate Cancer: Results of a Single-institution Series with Long-term Follow-up. *Eur Urol.* 2017;72(2):289–292. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.040.
- 16 Heidenreich A, Fossati N, Pfister D, Suardi N, Montorsi F, Shariat S, Grubmüller B, Gandaglia G, Briganti A, Karnes RJ. Cyto-reductive Radical Prostatectomy in Men with Prostate Cancer and Skeletal Metastases. *Eur Urol Oncol.* 2018;1(1):46–53. DOI: 10.1016/j.euo.2018.03.002.
- 9 Sydes MR, Spears MR, Mason MD, Clarke NW, Dearnaley DP, de Bono JS, Attard G, Chowdhury S, Cross W, Gillesen S, Malik ZI, Jones R, Parker CC, Ritchie AWS, Russell JM, Millman R, Matheson D, Amos C, Gilson C, Birtle A, Brock S, Capaldi L, Chakraborti P, Choudhury A, Evans L, Ford D, Gale J, Gibbs S, Gilbert DC, Hughes R, McLaren D, Lester JF, Nikapota A, O'Sullivan J, Parikh O, Peedell C, Protheroe A, Rudman SM, Shaffer R, Sheehan D, Simms M, Srihari N, Strebel R, Sundar S, Tolan S, Tsang D, Varughese M, Wagstaff J, Parmar MKB, James ND; STAMPEDE Investigators. Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol. *Ann Oncol.* 2018;29(5):1235–1248. DOI: 10.1093/annonc/mdy072.
- 10 Wallis CJD, Klaassen Z, Bhindi B, Goldberg H, Chandrasekar T, Farrell AM, Boorjian SA, Kulkarni GS, Karnes RJ, Satkunasivam R. Comparison of Abiraterone Acetate and Docetaxel with Androgen Deprivation Therapy in High-risk and Metastatic Hormone-naïve Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol.* 2018;73(6):834–844. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.10.002.
- 11 Lussier YA, Khodarev NN, Regan K, Corbin K, Li H, Ganai S, Khan SA, Gnerlich JL, Darga TE, Fan H, Karpenko O, Paty PB, Posner MC, Chmura SJ, Hellman S, Ferguson MK, Weichselbaum RR. Oligo- and polymetastatic progression in lung metastasis (es) patients is associated with specific microRNAs. *PLoS One.* 2012;7(12): e50141. DOI: 10.1371/journal.pone.0050141. Erratum in: *PLoS One.* 2013;8(6). DOI: 10.1371/annotation/2489ae5e-3650-4897-8df6-3e974ca585c4.
- 12 Boevé LMS, Hulshof MCCM, Vis AN, Zwinderman AH, Twisk JWR, Witjes WPJ, Delaere KPJ, Moorselaar RJAV, Verhaagen PCMS, van Andel G. Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial. *Eur Urol.* 2019;75(3):410–418. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.09.008.
- 13 Choudhury A, Chen RC, Henry A, Mistry H, Mitin T, Pinkawa M, Spratt DE. STAMPEDE: Is Radiation Therapy to the Primary a New Standard of Care in Men with Metastatic Prostate Cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;104(1):33–35. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.12.040.
- 14 Zurita AJ, Pisters LL, Wang X, Troncso P, Dieringer P, Ward JF, Davis JW, Pettaway CA, Logothetis CJ, Pagliaro LC. Integrating chemohormonal therapy and surgery in known or suspected lymph node metastatic prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2015;18(3):276–80. DOI: 10.1038/pcan.2015.23.
- 15 Gandaglia G, Fossati N, Stabile A, Bandini M, Rigatti P, Montorsi F, Briganti A. Radical Prostatectomy in Men with Oligo-metastatic Prostate Cancer: Results of a Single-institution Series with Long-term Follow-up. *Eur Urol.* 2017;72(2):289–292. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.040.
- 16 Heidenreich A, Fossati N, Pfister D, Suardi N, Montorsi F, Shariat S, Grubmüller B, Gandaglia G, Briganti A, Karnes RJ. Cyto-reductive Radical Prostatectomy in Men with Prostate Cancer and Skeletal Metastases. *Eur Urol Oncol.* 2018;1(1):46–53. DOI: 10.1016/j.euo.2018.03.002.

- 17 Parikh NR, Huiza C, Patel JS, Tsai S, Kalpage N, Thein M, Pitcher S, Lee SP, Inouye WS, Jordan ML, Sanati H, Jafari L, Bennett CJ, Gin GE, Kishan AU, Reiter RE, Lewis M, Sadeghi A, Aronson WJ, Garraway IP, Rettig MB, Nickols NG. Systemic and tumor-directed therapy for oligometastatic prostate cancer: study protocol for a phase II trial for veterans with de novo oligometastatic disease. *BMC Cancer*. 2019;19(1):291. DOI: 10.1186/s12885-019-5496-5.
- 18 Mathieu R, Korn SM, Bensalah K, Kramer G, Shariat SF. Cyto-reductive radical prostatectomy in metastatic prostate cancer: Does it really make sense? *World J Urol*. 2017;35(4):567–577. DOI: 10.1007/s00345-016-1906-3.
- 19 Marenco J, Sooriakumaran P. Current concepts in oligometastatic prostate cancer: Is there a role for radical prostatectomy? *Arch Esp Urol*. 2019;72(2):174–181. PMID: 30855019.
- 20 Джабаров Ф.Р., Альникин А.Б., Толмачев В.Г. Олигометастатический рак предстательной железы: диагностика и предварительные результаты лучевого лечения. *Вестник урологии*. 2020;8(2):55–66. DOI: 10.21886/2308-6424-2020-8-2-55-66.
- 17 Parikh NR, Huiza C, Patel JS, Tsai S, Kalpage N, Thein M, Pitcher S, Lee SP, Inouye WS, Jordan ML, Sanati H, Jafari L, Bennett CJ, Gin GE, Kishan AU, Reiter RE, Lewis M, Sadeghi A, Aronson WJ, Garraway IP, Rettig MB, Nickols NG. Systemic and tumor-directed therapy for oligometastatic prostate cancer: study protocol for a phase II trial for veterans with de novo oligometastatic disease. *BMC Cancer*. 2019;19(1):291. DOI: 10.1186/s12885-019-5496-5.
- 18 Mathieu R, Korn SM, Bensalah K, Kramer G, Shariat SF. Cyto-reductive radical prostatectomy in metastatic prostate cancer: Does it really make sense? *World J Urol*. 2017;35(4):567–577. DOI: 10.1007/s00345-016-1906-3.
- 19 Marenco J, Sooriakumaran P. Current concepts in oligometastatic prostate cancer: Is there a role for radical prostatectomy? *Arch Esp Urol*. 2019;72(2):174–181. PMID: 30855019.
- 20 Dzhbarov F.R., Alnikin A.B., Tolmachev V.G. Oligometastatic prostate cancer: diagnosis and preliminary results of radiation therapy. *Vestnik Urologii*. 2020;8(2):55–66. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2020-8-2-55-66.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Кирилл Михайлович Ньюшко** — доктор медицинских наук, профессор; ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; профессор кафедры онкологии Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»  
г. Москва, Россия  
<https://orcid.org/0000-0002-4171-6211>  
e-mail: kirandja@yandex.ru

**Владимир Максимович Перепухов** — ординатор отделения онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России  
г. Москва, Россия  
<https://orcid.org/0000-0001-7280-2553>  
e-mail: alfarvp05@gmail.com

**Борис Яковлевич Алексеев** — доктор медицинских наук, профессор; заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; заведующий кафедрой онкологии Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»  
г. Москва, Россия  
<https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>  
e-mail: byalekseev@mail.ru

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Kirill M. Nyushko** — M.D., Dr.Sc. (Med), Full Prof.; Leading Researcher, National Medical Research Radiological Centre; Prof., Dept. of Oncology, Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production  
Moscow, Russia Federation  
<https://orcid.org/0000-0002-4171-6211>  
e-mail: kirandja@yandex.ru

**Vladimir M. Perepukhov** — Resident, Dept. of Oncological Urology, Herzen Moscow Research Oncological Institute — branch of the National Medical Research Radiological Centre  
Moscow, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0001-7280-2553>  
e-mail: alfarvp05@gmail.com

**Boris Ya. Alekseev** — M.D., Dr.Sc. (Med), Full Prof.; Deputy General Director for Science, National Medical Research Radiological Centre; Head, Dept. of Oncology, Medical Institute of Continuing Education — Moscow State University of Food Production  
Moscow, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>  
e-mail: byalekseev@mail.ru