

# Олигометастатический рак предстательной железы: локальное лечение и метастазнаправленная терапия

М.Д. Тер-Ованесов<sup>1,2</sup>, Д.М. Ягудаев<sup>1,3</sup>, Е.В. Аниканова<sup>1,2</sup>, К.И. Медведев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»; Россия, 129128 Москва, ул. Будаевская, 2;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1;

<sup>3</sup>ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

**Контакты:** Даниэль Меерович Ягудаев [y.d.m.21@mail.ru](mailto:y.d.m.21@mail.ru)

Статья посвящена современным методам диагностики и лечения олигометастатического рака предстательной железы на основании анализа большого количества данных литературы. Основная цель метастазнаправленной терапии при олигометастатическом раке предстательной железы – замедление прогрессирования метастатического процесса, увеличение времени до начала паллиативной андрогендепривационной терапии и излечение пациента. В настоящее время недостаточно высококачественных данных о лечении и эффективности метастазнаправленной терапии. Необходимо стандартизировать терминологию, использовать весь потенциал визуализации позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с простатическим специфическим мембранным антигеном, комбинировать ее с молекулярно-генетическими исследованиями и стратифицировать факторы риска для каждого пациента в отдельности.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, олигометастаз, метастазнаправленная терапия, андрогендепривационная терапия

**Для цитирования:** Тер-Ованесов М.Д., Ягудаев Д.М., Аниканова Е.В., Медведев К.И. Олигометастатический рак предстательной железы: локальное лечение и метастазнаправленная терапия. Онкоурология 2024;20(1):146–52. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-1-146-152>

## Oligometastatic prostate cancer: local treatment and metastasis-directed therapy

M.D. Ter-Ovanesov<sup>1,2</sup>, D.M. Yagudaev<sup>1,3</sup>, E.V. Anikanova<sup>1,2</sup>, K.I. Medvedev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Central Clinical Hospital “RZD-Medicine”; 2 Budayskaya St., Moscow 129128, Russia;

<sup>2</sup>Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia;

<sup>3</sup>Peoples’ Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

**Contacts:** Daniel Meerovich Yagudaev [y.d.m.21@mail.ru](mailto:y.d.m.21@mail.ru)

The article is dedicated to the modern methods of diagnosis and treatment of oligometastatic prostate cancer based on a large amount of literature data. The main goal of metastasis-directed therapy in oligometastatic prostate cancer is slowing of metastatic process, increased time to palliative androgen deprivation therapy, and cure of the patient. Currently, there is not enough high-quality data on treatment and effectiveness of metastasis-directed therapy. Terminology standardization, use of the full potential of positron emission tomography/computed tomography imaging with prostate-specific membrane antigen, its combination with molecular and genetic tests, and stratification of risk factors for each individual patient are necessary.

**Keywords:** prostate cancer, oligometastasis, metastasis-directed therapy, androgen-deprivation therapy

**For citation:** Ter-Ovanesov M.D., Yagudaev D.M., Anikanova E.V., Medvedev K.I. Oligometastatic prostate cancer: local treatment and metastasis-directed therapy. Onkourologiya = Cancer Urology 2024;20(1):146–52. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-1-146-152>

## Введение

По данным за 2021 г., в России рак предстательной железы (РПЖ) занимал 3-е место (15,1 %) в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями среди мужского населения [1]. При этом, согласно данным мировой статистики, в развитых странах распространенность метастатического РПЖ составляет 10–20 % от общего числа пациентов с РПЖ [2–5]. Схожая статистика наблюдается и в России: ежегодно число пациентов с IV стадией РПЖ увеличивается. В 2016 г. число впервые выявленных случаев злокачественных новообразований предстательной железы IV стадии составляло 17,8 %, в 2021 г. — уже 22,2 % [6]. Стоит отметить, что определенный процент этих пациентов имеют олигометастазы, наличие данного фактора может кардинально изменить подход к лечению таких больных.

Впервые концепцию о существовании олигометастатического заболевания выдвинули S. Hellman и R.R. Weichselbaum. Они предположили, что есть промежуточное состояние между клинически локализованным заболеванием и полиметастатическим процессом [7]. На сегодняшний день существует 2 гипотезы о механизме олигометастатического заболевания. Первая гипотеза говорит о том, что первичная опухоль гетерогенна и в ней имеются «олигометастатические» и «полиметастатические» клоны опухолевых клеток, которые обладают различным метастатическим потенциалом, определяющим дальнейшее течение болезни. В свою очередь, согласно второй гипотезе, «полиметастатические» клоны могут возникать в результате селекции клеток в олигометастатических очагах, т. е. олигометастазы могут быть переходной стадией общего метастатического прогрессирования [8].

С учетом этих гипотез, по мнению разных авторов, олигометастатическое заболевание представляет собой уникальную возможность для метастазнаправленной терапии (МНТ) на все видимые очаги заболевания и уничтожения олигометастатической колонии до того, как она сможет биологически эволюционировать в более агрессивный фенотип с неблагоприятными последствиями, включая потенциальную конверсию в полиметастатическое заболевание [9].

На сегодняшний день, согласно консенсусу 2020 г., олигометастатическое заболевание может быть определено как ограниченное количество метастатических очагов (от 1 до 5) при контролируемой первичной опухоли (опционально) и возможности проведения безопасного локального воздействия (лучевой терапии, хирургии и др.) на все видимые олигометастатические очаги [10].

Для олигометастатического РПЖ (ОМРПЖ) важно различать 3 основных «сценария»:

- синхронные олигометастазы (*de novo* ОМРПЖ) — олигометастатические очаги, диагностированные одновременно с первичной опухолью либо в течение

6 мес после радикального лечения первичной опухоли;

- метакронные олигометастазы (олигорецидив) — олигометастатические очаги, диагностированные в течение более чем 6 мес после радикального лечения первичной опухоли, в периоде наблюдения, без активного системного лечения;
- индуцированные олигометастазы (олигопрогрессия) — прогрессирование заболевания в пределах 1–2 органов после полного ответа или продолжительной стабилизации на фоне текущего системного лечения [10].

Важный критерий выявления пациентов с ОМРПЖ — единый стандарт обследования. Традиционные исследования для определения локализации и распространенности РПЖ включают пальцевое ректальное исследование, трансуретральное ультразвуковое исследование, компьютерную томографию (КТ), остеосцинтиграфию и мультипараметрическую магнитно-резонансную томографию, но чувствительность этих методов для выявления метастатического заболевания ограничена [11].

Однако общепринятые методы диагностики РПЖ изменились с внедрением позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ/КТ), с простатическим специфическим мембранным антигеном (ПСА), которая полезна при постановке диагноза как первичного, так и рецидивирующего РПЖ. ПСА представляет собой трансмембранный белок, который экспрессируется на клеточной мембране почти всех клеток РПЖ [12].

В рандомизированном контролируемом исследовании, оценивающем визуализацию ПЭТ/КТ с ПСА, было установлено, что чувствительность этого метода составляет 85 % против 38 % для обычной визуализации, что приводит к увеличению выявляемости метастазов на 27 %. ПЭТ/КТ с ПСА превосходит КТ и остеосцинтиграфию в выявлении как узловых заболеваний органов малого таза (91 % против 59 %), так и отдаленных метастазов (95 % против 74 %) [13]. Однако точность диагностики ПЭТ/КТ с ПСА зависит от концентрации простатического специфического антигена (ПСА) в периферической крови: положительные результаты сканирования ПЭТ/КТ с ПСА при уровне ПСА >2 нг/мл составили 95 %, тогда как при очень низких уровнях ПСА <0,2 нг/мл суммарная оценка положительного результата сканирования ПЭТ/КТ с ПСА — 33 % [14]. Несмотря на этот недостаток при очень низких уровнях ПСА, диагностическая точность ПЭТ/КТ с ПСА значительно превосходит таковую традиционных методов визуализации [15].

В другом исследовании результаты ПЭТ/КТ с ПСА полностью изменили всю стратегию лечения у 29 % мужчин, которым первоначально была назначена радикальная простатэктомия по поводу РПЖ [16].

Эти данные доказывают, что с помощью более точных методов визуализации, таких как ПЭТ/КТ с ПСМА, выявление пациентов с ОМРПЖ станет значительно выше. При этом больные локализованным, неметастатическим РПЖ высокого риска, диагностированным с использованием стандартных методов обследования, будут определены как имеющие скрытое олигометастатическое заболевание, которое можно обнаружить только с помощью ПЭТ/КТ с ПСМА [13, 17–19].

При ОМРПЖ лечение может быть направлено на первичную опухоль либо состоять из МНТ. Однако важно понимать, что и то и другое на сегодняшний день не являются стандартом лечения и считаются экспериментальными.

В этом обзоре мы представим варианты лечения пациентов с ОМРПЖ.

### **Локальное лечение олигометастатического рака предстательной железы**

Циторедуктивное лечение уже давно является стандартом при различных метастатических вариантах онкологических заболеваний [20–22]. С биологической точки зрения существуют обоснования для лечения первичной опухоли при ОМРПЖ. Для того чтобы клональная пролиферация клеток, которая развила способность к инвазии и метастазированию, покинула первичный очаг, избежала разрушения и обнаружения, переместилась и пересекала естественные границы, попала, осела, выживала, росла и распространялась в отдаленном от первичной опухоли органе, необходимо формирование восприимчивого микроокружения [23]. Секретируемые опухолью факторы управляют этим процессом и способствуют созданию благоприятной среды [24, 25]. Более того, циркулирующие опухолевые клетки, выделяемые в сосудистую сеть из первичной опухоли, способны сохраняться в организме, несмотря на гормональную и системную терапию, способствуя прогрессированию заболевания [26, 27]. Следовательно, удаление первичной опухоли может уменьшить число секретируемых опухолью факторов, количество циркулирующих опухолевых клеток и предотвратить развитие новых метастазов или задержать прогрессирование существующих, тем самым улучшая показатели общей выживаемости (ОВ) [28]. Например, данные *in vivo* на животных моделях с метастатическим РПЖ показали замедление прогрессирования при удалении первичной опухоли [29, 30].

Не существует единого мнения о пользе циторедуктивной простатэктомии (ЦПЭ). В настоящее время единственным опубликованным рандомизированным проспективным исследованием является китайское исследование OMRPCa-Shanghai. В нем 200 пациентов с впервые выявленным ОМРПЖ были случайным образом распределены на группы, получающие андроген-депривационную терапию (АДТ) или АДТ с радикальной

местной терапией. Мужчинам группы радикальной местной терапии (основная группа;  $n = 96$ ) выполняли ЦПЭ ( $n = 85$ ) или лучевую терапию с радикальным режимом дозирования ( $n = 11$ ). Критериями оценки были радиологическая выживаемость без прогрессирования и ОВ. В контрольной группе 17 пациентов в конечном итоге получили радикальную местную терапию: 15 — ЦПЭ и 2 — лучевую терапию. При медиане периода наблюдения 48 мес медиана радиологической выживаемости без прогрессирования не была достигнута в основной группе и составила 40 мес в контрольной группе. Показатели 3-летней ОВ составили 88 % в основной группе и 70 % в контрольной. Таким образом, авторы сделали вывод, что радикальная местная терапия (главным образом ЦПЭ) увеличивает рентгенографическую выживаемость без прогрессирования и ОВ [31].

В систематическом обзоре и метаанализе, в который были включены 11 исследований (929 пациентов), D.Y. Chung и соавт. пришли к выводу, что у пациентов, перенесших ЦПЭ, статистически значимо больше время до развития кастрационной резистентности, а также ОВ по сравнению с теми, кому ЦПЭ не выполняли. Поэтому авторы рекомендуют рассматривать ЦПЭ для достижения хороших онкологических исходов у пациентов с впервые выявленным ОМРПЖ [32].

В систематическом обзоре и метаанализе (10 исследований с включением 888 пациентов) Y. Мао и соавт. пришли к выводу, что ЦПЭ не оказывает существенного влияния на показатели ОВ, но значительно увеличивает опухолевоспецифическую выживаемость и выживаемость без прогрессирования [33].

Результаты этих метаанализов свидетельствуют о том, что ЦПЭ может обеспечить определенные преимущества у пациентов с ОМРПЖ и улучшить контроль симптомов на локальном уровне. Кроме этого, ЦПЭ позволяет провести более точное гистологическое стадирование и взять достаточное количество материала для выполнения генетического тестирования, которое становится все более важным при метастатическом РПЖ [34]. Однако большинство этих исследований носят ретроспективный характер. Поэтому для подтверждения данных результатов и определения пользы ЦПЭ необходимы крупные проспективные рандомизированные контролируемые исследования.

В настоящее время при впервые выявленном метастатическом РПЖ с низкой опухолевой нагрузкой локальная лучевая терапия является одним из стандартных методов лечения [11].

В исследовании STAMPEDE 2061 пациент с впервые выявленным метастатическим РПЖ были разделены на группы АДТ и АДТ + лучевая терапия. Несмотря на то что было продемонстрировано отсутствие преимущества в показателях ОВ в группе лучевой терапии (65 % против 62 %), медиана 3-летней безрецидивной выживаемости составила 17 мес в группе лучевой

терапии и 13 мес в группе АДТ. При этом пациенты с низкой опухолевой нагрузкой имели больший выигрыш в ОВ (81 % против 73 %) [35].

По результатам исследования HORRAD, в которое были включены 432 пациента с впервые выявленным метастатическим РПЖ, не обнаружено значительного увеличения ОВ в группе лучевой терапии (АДТ + лучевая терапия;  $n = 216$ ) по сравнению с группой только АДТ ( $n = 216$ ), однако отмечалась тенденция к повышению показателей ОВ при низкой опухолевой нагрузке [36].

Метаанализ этих 2 исследований не выявил различий в показателях ОВ и безрецидивной выживаемости, однако в выборке пациентов, у которых было 4 или менее костных метастаза, наблюдалось абсолютное увеличение выживаемости на 7 % при 3-летнем периоде наблюдения [37].

### Метастазнаправленная терапия

Метастазнаправленная терапия является частью мультимодального подхода к лечению ОМРПЖ. Воздействуя на все обнаруженные метастазы, МНТ может отсрочить начало паллиативной АДТ, продлить безрецидивную выживаемость и, возможно, привести к излечению пациентов определенных групп с ограниченной распространенностью заболевания [20]. В связи с этим выживаемость до начала паллиативной АДТ стала новой конечной точкой для оценки эффективности МНТ при ОМРПЖ. Однако надо помнить, что комбинированная гормональная терапия на основе АДТ считается стандартным и наиболее изученным методом лечения пациентов с впервые выявленным метастатическим РПЖ [11].

В рандомизированном исследовании ORIOLE 54 пациента с ОМРПЖ (от 1 до 3 бессимптомных очагов (размер  $<5$  см) после радикального лечения первичной опухоли, не получавшие АДТ более 6 мес, были разделены на группы наблюдения и стереотаксической лучевой терапии (СЛТ) в соотношении 2:1. Через 6 мес у пациентов группы СЛТ наблюдался статистически значимо более низкий процент биохимического прогрессирования, чем у пациентов группы наблюдения (19 % против 61 %;  $p = 0,005$ ). На основании этих данных исследователи сделали вывод, что СЛТ замедляет прогрессирование метастатической болезни. Также на момент рандомизации и планирования СЛТ данные ПЭТ/КТ с ПСМА были закрыты, и эта группа пациентов через 6 мес была разделена на подгруппы тотальной и субтотальной консолидации. При дальнейшем анализе было выявлено, что частота появления новых очагов в подгруппе тотальной консолидации составила всего 5 % против 38 %, риск возникновения новых метастатических очагов — всего 16 % против 63 %. Эти данные подтверждают, что СЛТ всех клинически видимых очагов замедляет прогрессирование заболевания [38].

В многоцентровом рандомизированном исследовании STOMP II фазы 62 пациента с биохимическим рецидивом после радикального лечения были разделены (1:1) для активного наблюдения (контроль уровня ПСА каждые 3 мес) или МНТ (селективная лимфодиссекция или СЛТ) при 3 или менее олигометастазах. Медиана выживаемости до паллиативной АДТ была выше в группе МНТ, чем в группе наблюдения (21 мес против 12 мес). При этом 5-летняя выживаемость составила 34 % в группе МНТ и 8 % в группе наблюдения, 5-летняя выживаемость без кастрационной резистентности — 76 и 53 % соответственно [39].

Одним из видов МНТ является салважная лимфодиссекция при олигометастазах в локорегионарных лимфатических узлах. Основные цели салважной лимфодиссекции — отсрочка начала системной терапии и (в некоторых случаях) предотвращение локального прогрессирования. В целом данные о салважной лимфодиссекции скудные и ограничены в основном ретроспективными исследованиями [40].

В систематическом обзоре G. Ploussard и соавт., включившем 27 исследований, оценивающих салважную лимфодиссекцию у 1370 пациентов с олигорекуррентным ОМРПЖ, 5-летняя ОВ составила 84 %, тогда как показатели 5-летней выживаемости без прогрессирования варьировали от 6 до 31 % [41].

В ретроспективном многоцентровом исследовании, включившем 189 пациентов, при медиане периода наблюдения 87 мес показатели 10-летней опухолевоспецифической выживаемости и ОВ составили 66 и 64 % соответственно, а у 86 % пациентов развился биохимический рецидив. Интересно, что у 21 % пациентов при плановом гистологическом исследовании удаленных лимфатических узлов метастазы не были обнаружены. Это показывает сложность выявления олигометастазов [42].

В настоящий момент существуют только ретроспективные сравнения МНТ со стандартной лекарственной терапией. Самое большое исследование включало 2065 пациентов с олигорецидивом после простатэктомии, которые были разделены на группы стандартного лечения (АДТ, химиотерапия) и стандартного лечения + МНТ (селективная лимфодиссекция или СЛТ). При медиане периода наблюдения 120 мес показатели опухолевоспецифической выживаемости были выше в группе МНТ (95,6 % против 84,8 %). Не выявлено взаимосвязи между эффективностью МНТ и клиническими характеристиками опухоли (возраст, уровень ПСА, сумма баллов по шкале Глисона, стадия pT, статус pN и др.) [43].

При назначении МНТ пациентам важно стратифицировать их по факторам риска. При анализе мутаций у пациентов в исследованиях STOMP и ORIOLE оказалось, что мутации высокого риска (*BRCA1*, -2, *ATM*, *TP53*, *RB1*) являются отрицательным прогностическим



фактором для МНТ при ОМРПЖ. Медиана выживаемости без прогрессирования у пациентов с наличием мутаций составила 8 мес против 25,3 мес у пациентов без мутаций высокого риска. Таким образом, наличие мутаций является критерием отбора пациентов на проведение МНТ [44].

Это заключение также подтверждают результаты пилотного исследования секвенирования нового поколения (NGS) для прогноза МНТ при ОМРПЖ. У 28 пациентов с гормоночувствительным ОМРПЖ (лимфатические узлы, кости или их комбинация) с 3 и менее очагами по данным ПЭТ/КТ (с холином/ПСМА) до проведения СЛТ был произведен забор периферической крови для исследования ДНК циркулирующих опухолевых клеток методом NGS на мутации в 37 генах. Процент мутаций составил: *AR* — 46 %, *ATM* — 50 %, *BRCA2* — 39 %, *BRCA1* — 21 %, *ETV4* — 7 %, *ETV6* — 7 %. Выяснилось, что существует корреляция концентрации циркулирующих опухолевых клеток в крови с наличием мутации. Концентрация циркулирующей свободной ДНК в крови при мутации *ETV4* составила 6,6 нг/мл, при «диком» типе *ETV4* — 33,35 нг/мл, при мутации *ATM* — 24,02 нг/мл, при «диком» типе *ATM* — 40,035 нг/мл. Также локальный контроль после СЛТ сильно зависел от наличия мутации *BRCA*: почти 50 % рецидивов наблюдалось у носителей мутации *BRCA1* [45].

В ретроспективном исследовании, проведенном С. Гресо и соавт., пациенты с олигометастатическим заболеванием были разделены на 3 категории по данным инициальной ПЭТ/КТ (до начала МНТ): I категория — с низкой опухолевой нагрузкой ( $V < 14,8 \text{ см}^3$ ; максимальный стандартизированный уровень накопления ( $\text{SUV}_{\text{max}}$ )  $< 6,5$ ); II категория — с умеренной опухолевой нагрузкой ( $V < 14,8 \text{ см}^3$ ;  $\text{SUV}_{\text{max}} > 6,5$ );

III категория — с высокой опухолевой нагрузкой ( $V > 14,8 \text{ см}^3$ ;  $\text{SUV}_{\text{max}}$  любой). Было показано, что между категориями существуют статистически значимые различия в показателях как 5-летней выживаемости без конверсии в полиметастатическое заболевание (89, 58 и 17 % соответственно), так и 5-летней ОВ (100, 56, 36 % соответственно). Таким образом, авторы пришли к выводу, что существуют разные фенотипы олигометастатического заболевания. При I категории локальное аблативное лечение всех очагов потенциально может излечить пациентов. При II категории целесообразно локальное аблативное лечение на все очаги, так как оно замедляет прогрессирование в полиметастатическое заболевание. При III категории применение локального аблативного лечения у всех пациентов является необоснованным, так как, несмотря на МНТ, у этих пациентов все равно разовьется полиметастатическое заболевание [46].

### Заключение

Таким образом, благодаря улучшению стандартных методов визуализации и более точному стадированию, ОМРПЖ будет становиться более распространенным видом заболевания. Основной целью МНТ является замедление прогрессирования метастатического процесса, увеличение времени до начала паллиативной АДТ и потенциальное излечение пациента. Тем не менее в настоящее время недостаточно высококачественных данных о лечении и эффективности МНТ. Необходимо стандартизировать терминологию, использовать весь потенциал визуализации ПЭТ/КТ с ПСМА, комбинировать ее с молекулярно-генетическими исследованиями и стратифицировать факторы риска для каждого пациента в отдельности.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с. Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2022. 252 p. (In Russ.).
2. Desai M.M., Cacciamani G.E., Gill K. et al. Trends in Incidence of Metastatic Prostate Cancer in the US. JAMA Netw Open 2022;5(3):e222246. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.2246
3. SEER Cancer Stat Facts: Prostate Cancer. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>.
4. Zhu Y., Mo M., Wei Y. et al. Epidemiology and genomics of prostate cancer in Asian men. Nat Rev Urol 2021;18(5):282–301. DOI: 10.1038/s41585-021-00442-8
5. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. (Erratum in: CA Cancer J Clin 2020;70(4):313). CA Cancer J Clin 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
6. Попов С.В., Гусейнов Р.Г., Хижа В.В. и др. Рак предстательной железы: современная ситуация в России и г. Санкт-Петербурге по данным медико-статистических показателей. Онкоурология 2023;19(1):102–14. DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-102-114 Popov S.V., Guseynov R.G., Khizha V.V. et al. Prostate cancer: current situation in Russia and Saint Petersburg according to medical statistical indicators. Onkourologiya = Cancer Urology 2023;19(1): 102–14. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-102-114
7. Hellman S., Weichselbaum R.R. Oligometastases. J Clin Oncol 1995;13(1):8–10. DOI: 10.1200/JCO.1995.13.1.8
8. Uppal A., Ferguson M.K., Posner M.C. et al. Towards a molecular basis of oligometastatic disease: potential role of micro-RNAs. Clin Exp Metastasis 2014;31(6):735–48. DOI: 10.1007/s10585-014-9664-3
9. Reyes D.K., Pienta K.J. The biology and treatment of oligometastatic cancer. Oncotarget 2015;6(11):8491–524. DOI: 10.18632/oncotarget.3455
10. Guckenberger M., Lievens Y., Bouma A.B. et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society

- for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol* 2020;21(1):e18–28. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30718-1
11. Mottet N., Cornford P., van den Bergh R.C.N. et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. 2022. Presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. Available at: <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/> (accessed September 30, 2022).
  12. Maurer T., Eiber M., Schwaiger M., Gschwend J.E. Current use of PSMA-PET in prostate cancer management. *Nat Rev Urol* 2016;13(4):226–35. DOI: 10.1038/nrurol.2016.26
  13. Hofman M.S., Lawrentschuk N., Francis R.J. et al. proPSMA Study Group Collaborators. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet* 2020;395(10231):1208–16. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30314-7
  14. Perera M., Papa N., Roberts M. et al. Gallium-68 prostate-specific membrane antigen positron emission tomography in advanced prostate cancer-updated diagnostic utility, sensitivity, specificity, and distribution of prostate-specific membrane antigen-avid lesions: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2020;77(4):403–17. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.01.049
  15. Zaorsky N.G., Calais J., Fanti S. et al. Salvage therapy for prostate cancer after radical prostatectomy. *Nat Rev Urol* 2021;18(11):643–68. DOI: 10.1038/s41585-021-00497-7
  16. Grubmüller B., Baltzer P., Hartenbach S. et al. PSMA ligand PET/MRI for primary prostate cancer: staging performance and clinical impact. *Clin Cancer Res* 2018;24(24):6300–7. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0768
  17. Morris M.J., Rowe S.P., Gorin M.A. et al. CONDOR Study Group. Diagnostic performance of <sup>18</sup>F-DCFPyL-PET/CT in men with biochemically recurrent prostate cancer: results from the CONDOR phase III, multicenter study. *Clin Cancer Res* 2021;27(13):3674–82. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4573
  18. Fendler W.P., Calais J., Eiber M. et al. Assessment of <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET accuracy in localizing recurrent prostate cancer: a prospective single-arm clinical trial. *JAMA Oncol* 2019;5(6):856–63. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.0096
  19. Hope T.A., Eiber M., Armstrong W.R. et al. Diagnostic accuracy of <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET for pelvic nodal metastasis detection prior to radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection: a multicenter prospective phase 3 imaging trial. *JAMA Oncol* 2021;7(11):1635–42. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.3771
  20. Katipally R.R., Pitroda S.P., Juloori A. et al. The oligometastatic spectrum in the era of improved detection and modern systemic therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2022;19(9):585–99. DOI: 10.1038/s41571-022-00655-9
  21. Flanagan R.C., Salmon S.E., Blumenstein B.A. et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001;345(23):1655–9. DOI: 10.1056/NEJMoa003013
  22. Bristow R.E., Tomacruz R.S., Armstrong D.K. et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002;20(5):1248–59. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.5.1248
  23. Psaila B., Lyden D. The metastatic niche: adapting the foreign soil. *Nat Rev Cancer* 2009;9:285–93. DOI: 10.1038/nrc2621
  24. Kang J., La Manna F., Bonollo F. et al. Tumor microenvironment mechanisms and bone metastatic disease progression of prostate cancer. *Cancer Lett* 2022;530:156–69. DOI: 10.1016/j.canlet.2022.01.015
  25. Furesi G., Rauner M., Hofbauer L.C. Emerging Players in prostate cancer-bone niche communication. *Trends Cancer* 2021;7(2):112–21. DOI: 10.1016/j.trecan.2020.09.006
  26. Kim M.Y., Oskarsson T., Acharyya S. et al. Tumor self-seeding by circulating cancer cells. *Cell* 2009;139(7):1315–26. DOI: 10.1016/j.cell.2009.11.025
  27. Tzelepi V., Efstathiou E., Wen S. et al. Persistent, biologically meaningful prostate cancer after 1 year of androgen ablation and docetaxel treatment. *J Clin Oncol* 2011;29(18):2574–81. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.2999
  28. Connor M.J., Shah T.T., Horan G. et al. Cytoreductive treatment strategies for *de novo* metastatic prostate cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2020;17(3):168–82. DOI: 10.1038/s41571-019-0284-3
  29. Kadmon D., Heston W.D., Fair W.R. Treatment of a metastatic prostate derived tumor with surgery and chemotherapy. *J Urol* 1982;127(6):1238–42. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)54306-2
  30. Linxweiler J., Hajili T., Zeuschner P. et al. Primary tumor resection decelerates disease progression in an orthotopic mouse model of metastatic prostate cancer. *Cancers (Basel)* 2022;14(3):737. DOI: 10.3390/cancers14030737
  31. Dai B., Zhang S., Wan F.N. et al. Combination of androgen deprivation therapy with radical local therapy *versus* androgen deprivation therapy alone for newly diagnosed oligometastatic prostate cancer: a phase II randomized controlled trial. *Eur Urol Oncol* 2022;5(5):519–25. DOI: 10.1016/j.euo.2022.06.001
  32. Chung D.Y., Kang D.H., Jung H.D. et al. Cytoreductive prostatectomy may improve oncological outcomes in patients with oligometastatic prostate cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Investig Clin Urol* 2023;64(3):242–54. DOI: 10.4111/icu.20230058
  33. Mao Y., Hu M., Yang G. et al. Cytoreductive prostatectomy improves survival outcomes in patients with oligometastases: a systematic meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2022;20(1):255. DOI: 10.1186/s12957-022-02715-x
  34. Kim I.Y., Mitrofanova A., Panja S. et al. Genomic analysis and long-term outcomes of a phase 1 clinical trial on cytoreductive radical prostatectomy. *Prostate Int* 2022;10(2):75–9. DOI: 10.1016/j.prnul.2022.03.001
  35. Parker C.C., James N.D., Brawley C.D. et al. Systemic Therapy for Advanced or Metastatic Prostate cancer: Evaluation of Drug Efficacy (STAMPEDE) investigators. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018;392(10162):2353–66. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32486-3
  36. Boevé L.M.S., Hulshof M.C.C.M., Vis A.N. et al. 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):410–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.09.008
  37. Burdett S., Boevé L.M., Ingleby F.C. et al. STOPCAP M1 Radiotherapy Collaborators. Prostate radiotherapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a STOPCAP systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2019;76(1):115–24. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.02.003
  38. Phillips R., Shi W.Y., Deek M. et al. Outcomes of observation *vs* stereotactic ablative radiation for oligometastatic prostate cancer: the ORIOLE phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2020;6(5):650–9. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.0147
  39. Ost P., Reynders D., Decaestecker K. et al. Surveillance or metastasis-directed therapy for oligometastatic prostate cancer recurrence: a prospective, randomized, multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2018;36(5):446–53. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.4853
  40. Ost P., Bossi A., Decaestecker K. et al. Metastasis-directed therapy of regional and distant recurrences after curative treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2015;67(5):852–63. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.09.004
  41. Ploussard G., Gandaglia G., Borgmann H. et al. EAU-YAU Prostate Cancer Working Group. Salvage lymph node dissection for nodal recurrent prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2019;76(4):493–504. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.10.041
  42. Bravi C.A., Fossati N., Gandaglia G. et al. Long-term outcomes of salvage lymph node dissection for nodal recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: not as good as previously

- thought. Eur Urol 2020;78(5):661–9.  
DOI: 10.1016/j.eururo.2020.06.043
43. Steuber T., Jilg C., Tennstedt P. et al. Standard of care *versus* metastases-directed therapy for PET-detected nodal oligorecurrent prostate cancer following multimodality treatment: a multi-institutional case-control study. Eur Urol Focus 2019;5(6):1007–13.  
DOI: 10.1016/j.euf.2018.02.015
44. Deek M.P., van der Eecken K., Sutura P. et al. Long-term outcomes and genetic predictors of response to metastasis-directed therapy *versus* observation in oligometastatic prostate cancer: analysis of STOMP and ORIOLE trials. J Clin Oncol 2022;40(29):3377–82.  
DOI: 10.1200/JCO.22.00644
45. Colosini A., Bernardi S., Foroni C. et al. Stratification of oligo-metastatic prostate cancer patients by liquid biopsy: clinical insights from a pilot study. Biomedicines 2022;10(6):1321.  
DOI: 10.3390/biomedicines10061321
46. Greco C., Pares O., Pimentel N. et al. Phenotype-oriented ablation of oligometastatic cancer with single dose radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2019;104(3):593–603.  
DOI: 10.1016/j.ijrobp.2019.02.033

#### Вклад авторов

М.Д. Тер-Ованесов: разработка дизайна статьи;  
Д.М. Ягудаев: анализ полученных данных, написание текста статьи;  
Е.В. Аниканова: анализ полученных данных;  
К.И. Медведев: получение данных для анализа, написание текста статьи.

#### Authors' contributions

M.D. Ter-Ovanesov: developing the article design;  
D.M. Yagudaev: analysis of the obtained data, article writing;  
E.V. Anikanova: analysis of the obtained data;  
K.I. Medvedev: obtaining data for analysis, article writing.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

М.Д. Тер-Ованесов / M.D. Ter-Ovanesov: <https://orcid.org/0000-0001-7335-895X>  
Д.М. Ягудаев / D.M. Yagudaev: <https://orcid.org/0000-0002-5949-6915>  
Е.В. Аниканова / E.V. Anikanova: <https://orcid.org/0000-0001-8524-129X>  
К.И. Медведев / K.I. Medvedev: <https://orcid.org/0000-0002-6157-0213>

#### Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

#### Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 09.07.2023. Принята к публикации: 09.04.2024.

Article submitted: 09.07.2023. Accepted for publication: 09.04.2024.