

Метастанзаправленная терапия метакронных олигометастазов рака предстательной железы

А.В. Саркисян, П.В. Булычкин, А.В. Хачатурян, А.А. Куфелкина, Д.Д. Ладько

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Петр Владиславович Булычкин petrbulychkin@gmail.com

Введение. Основным методом лечения метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы (мГЧРПЖ) является лекарственная терапия (гормонотерапия, химиотерапия). Однако можно выделить особую категорию больных с олигометастатическим характером поражения, у которых потенциально рассматривается вопрос добавления локального метода лечения метакронных проявлений болезни.

Цель исследования – улучшение результатов лечения больных мГЧРПЖ.

Материалы и методы. В одноцентровое проспективное когортное исследование были включены больные с метакронными олигометастазами (≤ 5) в костях и нерегионарных лимфатических узлах мГЧРПЖ, получавших лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Метастанзаправленная терапия подразумевала проведение стереотаксической лучевой терапии и подведение суммарной дозы 27–35 Гр (3–5 фракций). Первичная конечная точка – 6-месячная безрецидивная выживаемость (БРВ), вторичные конечные точки – медиана БРВ, локальный контроль.

Результаты. С 2017 по 2023 г. лечение было проведено 38 больным с медианой периода наблюдения 18 (3–79) мес. Показатель 6-месячной БРВ составил 84,2 % с медианой БРВ 15 (3–62) мес, локальный контроль – 100 %.

Заключение. Стереотаксическая лучевая терапия является многообещающим подходом к лечению больных с метакронными олигометастазами мГЧРПЖ, но для определения истинной роли и места в сценариях лечения больных данной категории требуется проведение исследований, в том числе рандомизированных III фазы.

Ключевые слова: метастанзаправленная терапия, метакронные олигометастазы, гормоночувствительный рак предстательной железы, стереотаксическая лучевая терапия

Для цитирования: Саркисян А.В., Булычкин П.В., Хачатурян А.В. и др. Метастанзаправленная терапия метакронных олигометастазов рака предстательной железы. Онкоурология 2024;20(4):55–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-4-55-59>

Metastasis-directed therapy for metachronous metastases of prostate cancer

A.V. Sarkisyan, P.V. Bulychkin, A.V. Khachaturyan, A.A. Kufelkina, D.D. Ladyko

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Contacts: Petr Vladislavovich Bulychkin petrbulychkin@gmail.com

Background. The main method of treatment of metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) is drug therapy (hormone therapy, chemotherapy). However, a special category of patients with oligometastatic lesions can be identified in which addition of local treatment of metachronous metastases can be considered.

Aim. To improve the results of treatment of patients with mHSPC.

Materials and methods. The prospective single-center cohort study included patients with metachronous mHSPC oligometastases (≤ 5) in the bones and nonregional lymph who were treated at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. Metastasis-directed therapy consisted of stereotactic body radiation therapy with total dose of 27–35 Gy (3–5 fractions). The primary endpoint was 6-month recurrence-free survival (RFS), the secondary endpoints were median RFS and local control.

Results. Between 2017 and 2023, 38 patients were treated with median follow-up of 18 (3–79) months. Six-month RFS was 84.2 %, median RFS was 15 (3–62) months, local control was achieved in all 100 % of patients.

Conclusion. Stereotactic body radiation therapy is a promising approach to the treatment of patients with metachronous mHSPC oligometastases. However, determination of the true place and role of this method in treatment schemes for patients of this category requires further studies including randomized phase III trials.

Keywords: metastasis-directed therapy, metachronous oligometastases, hormone-sensitive prostate cancer, stereotactic radiation therapy

For citation: Sarkisyan A.V., Bulychkin P.V., Khachatryan A.V. et al. Metastasis-directed therapy for metachronous metastases of prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(4):55–9. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-4-55-59>

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований у мужчин. Так, в 2012 г. распространенность РПЖ составляла 93,6 на 100 тыс. населения, а в 2021 г. этот же показатель увеличился до 187,3 на 100 тыс. населения. При этом необходимо отметить, что, по данным за 2021 г., 38,6 % пациентов из всех больных с впервые установленным диагнозом имели местно-распространенный и диссеминированный характер поражения, т. е. исходно распространенные формы РПЖ (III–IV стадии) [1].

Основными методами лечения первичного РПЖ являются радикальная простатэктомия и лучевая терапия. Однако после проведенной локальной терапии возможно прогрессирование заболевания в виде метастатического характера распространения опухолевого процесса. В подобных ситуациях основными опциями лечения могут быть лекарственная терапия (гормональная терапия, химиотерапия), радиолигандная и паллиативная лучевая терапия [2].

Тем не менее улучшение качества лабораторной и инструментальной диагностики позволило чаще идентифицировать новое состояние – олигометастатическую болезнь, в рамках которой рассматривается вопрос метастазнаправленной терапии (МНТ), что потенциально может улучшить показатели опухолевоспецифической и общей выживаемости. Данное состояние впервые было описано в 1995 г. S. Hellman и R.R. Weichselbaum, оно подразумевает промежуточную клиническую ситуацию между локализованным процессом и метастатической болезнью. Концепция же противоопухолевого лечения олигометастатической болезни включает локальное (хирургическое, лучевое) лечение на выявленные единичные метастазы. Тем самым происходит уменьшение или полная регрессия опухолевой массы в организме, что инициирует определенные изменения в иммунной системе и может привести к более высокой противоопухолевой эффективности системного лечения [3].

Радиотерапия, в частности стереотаксическая лучевая терапия (СЛТ), в настоящий момент является логическим и максимально комфортным методом МНТ для больных с метакронными олигометастазами РПЖ.

Цель исследования – улучшение результатов лечения больных метастатическим гормоночувствительным РПЖ (мГЧРПЖ).

Материалы и методы

В отделении радиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина проведено когортное проспективное исследование, в которое были включены больные с метакронными олигометастазами гистологически верифицированного РПЖ. Критерии включения: гистологический вариант аденокарциномы предстательной железы, наличие в анамнезе локального лечения первичной опухоли предстательной железы (радикальная простатэктомия, лучевая терапия), наличие единичных (1–5) отдаленных метастазов, гормоночувствительный РПЖ, отсутствие висцеральных метастазов.

Всем больным при постановке диагноза выполнялся полный спектр лабораторно-инструментальной диагностики, включающий определение уровня общего простатического специфического антигена, проведение позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с ^{18}F -/ ^{68}Ga -простатическим специфическим мембранным антигеном (ПСМА) и магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением органов малого таза. Тактику лечения больных определяли на мультидисциплинарном консилиуме с участием онкоуролога, химиотерапевта, радиационного онколога и при необходимости врача-рентгенолога. СЛТ проводилась на линейных ускорителях электронов с применением современных технологий лучевой терапии с модуляцией интенсивности в статическом варианте (Intensity Modulated Radiation Therapy, IMRT) или в ротационном варианте динамическими арками (Volume Modulated Arc Therapy, VMAT) до суммарной дозы (СД) 27–35 Гр за 3–5 фракций под ежедневным контролем визуализации (Image Guide Radiation Therapy, IGRT).

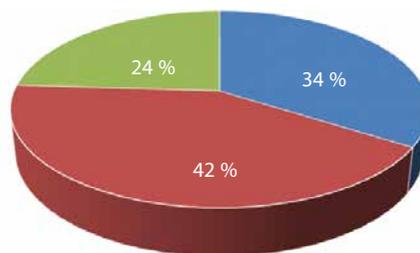
Первичной конечной точкой исследования был показатель 6-месячный безрецидивной выживаемости (БРВ). Вторичными конечными точками – медиана БРВ, локальный контроль.

Результаты

В отделении радиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с марта 2017 г. по декабрь 2023 г.

38 больным с метакронными олигометастазами гормоночувствительного РПЖ была проведена СЛТ в рамках МНТ. Общее количество пролеченных метастазов составило 74. Характеристики больных представлены в табл. 1.

Режим фракционирования с определением разовой и суммарной опухолецидных доз определялся коллегиально внутри отделения радиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в зависимости от размеров и топографической локализации метастазов. Так, режим лечения с разовой дозой (РД) 7 Гр до СД 28 Гр был применен у 13 (34 %) больных, режим с РД 7 Гр до СД 35 Гр – у 16 (42 %), режим с РД 9 Гр до СД 27 Гр – у 9 (24 %) (рис. 1).



■ 28 Гр (7 Гр/4 фракции) / 28 Gy (7 Gy/4 fractions)
 ■ 35 Гр (7 Гр/5 фракций) / 35 Gy (7 Gy/5 fractions)
 ■ 27 Гр (9 Гр/3 фракции) / 27 Gy (9 Gy/3 fractions)

Рис. 1. Распределение больных в зависимости от режима фракционирования курса стереотаксической лучевой терапии

Fig. 1. Distribution of patients per stereotactic radiation therapy fractionation regimens

Таблица 1. Клинические, лабораторные и инструментальные характеристики больных с метакронными олигометастазами гормоночувствительного рака предстательной железы

Table 1. Clinical, laboratory and instrumental characteristics of the patients with metachronous oligometastases of hormone-sensitive prostate cancer

Показатель Characteristic	Значение Value
T, n (%):	
T1	1 (2)
T2	9 (24)
T3	22 (58)
T4	6 (16)
N1	10 (26)
Медиана исходного уровня простатического специфического антигена (диапазон), нг/мл Median baseline prostate-specific antigen level (range), ng/mL	17,6 (5–85)
Сумма баллов по шкале Глисона, n (%): Gleason score, n (%):	
6	16 (43)
7	13 (34)
8–10	9 (23)
Предшествующее лечение, n (%): Previous treatment, n (%):	
радикальная простатэктомия radical prostatectomy	22 (58)
лучевая терапия radiotherapy	16 (42)
Медиана времени до развития метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы (диапазон), мес Median time to development of metastatic hormone-sensitive prostate cancer (range), months	55 (3–191)
Локализация метакронных метастазов, n (%): Location of metachronous metastases, n (%):	
кости bones	22 (58)
лимфатические узлы lymph nodes	16 (42)
кости и лимфатические узлы bones and lymph nodes	11 (29)

Примеры графического изображения дозного распределения представлены на рис. 2.

Также необходимо отметить, что у 14 (39 %) больных СЛТ проводили в комбинации с гормональной

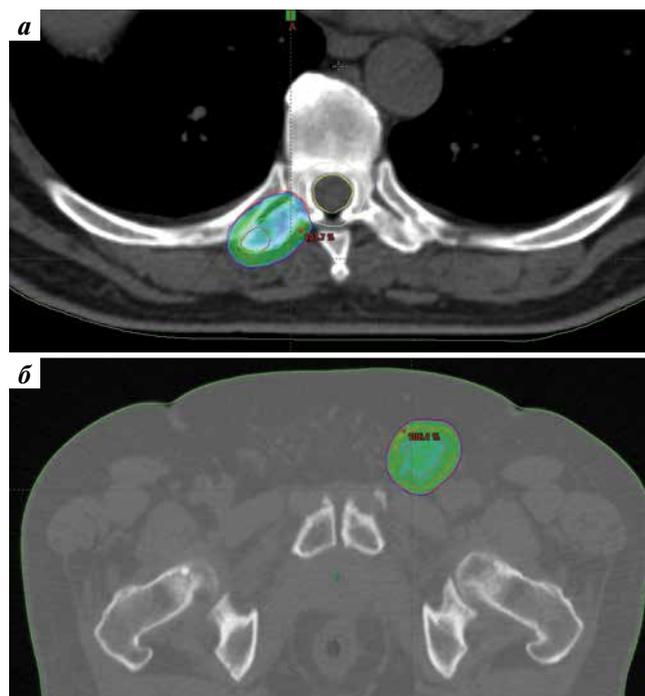


Рис. 2. Дозное распределение лечебного плана в аксиальной плоскости на метастаз: а – в правом поперечном отростке V грудного позвонка (заливкой зеленого цвета отмечена зона 95 % покрытия дозы на область метастатического очага в правом поперечном отростке V грудного позвонка (разовая доза 9 Гр, суммарная доза 27 Гр)); б – в левом паховом лимфатическом узле (заливкой зеленого цвета отмечена зона 95 % покрытия дозы на область метастатического очага в левом паховом лимфатическом узле (разовая доза 7 Гр, суммарная доза 35 Гр))
Fig. 2. Dose distribution of the treatment plan in the axial plane per metastasis: a – in the right transverse process of thoracic vertebra V (green filling shows 95 % dose coverage of the metastatic lesion in the right transverse process of thoracic vertebra V (single dose 9 Gy, total dose 27 Gy)); б – in the left inguinal lymph node (green filling shows 95 % dose coverage of the metastatic lesion in the left inguinal lymph node (single dose 7 Gy, total dose 35 Gy))

терапией (тактику определяли мультимодально с участием онкоуролога, радиационного онколога и химиотерапевта). Все больные получили лечение по запланированной программе без вынужденных перерывов.

Медиана периода наблюдения за больными с метастазами олигометастазами мГЧРПЖ после проведенной СЛТ составила 18 (3–79) мес. Показатель 6- и 12-месячной БРВ составил 84,2 и 43 % соответственно. Медиана до прогрессирования после проведенного курса МНТ составила 15 (3–62) мес. У всех больных достигнут локальный контроль над очагами, подвергнутыми радиотерапевтическому лечению, без признаков какой-либо токсичности.

Обсуждение

В рандомизированном исследовании II фазы ORIOLE оценивалась роль СЛТ у больных с олигометастазами РПЖ. В исследование были включены 54 больных, 36 из которых получили МНТ. Локальное лечение было достоверно ассоциировано с увеличением медианы БРВ. Так, в течение 6 мес в группе больных с применением СЛТ рецидив возник в 19 % случаев против 61 % в группе наблюдения ($p = 0,005$). Кроме этого, анализ показал, что тотальная консолидация всех ПСМА-положительных очагов также достоверно улучшает онкологические результаты лечения ($p = 0,006$). Следует отметить, что почти у всех больных (98,9 %) был достигнут локальный контроль над облучаемыми очагами [4].

В рандомизированном исследовании II фазы SABR-COMET по изучению МНТ первичной конечной точкой была 5-летняя общая выживаемость. С 2012 по 2016 г. были рандомизированы 99 больных с различными гистологическими вариантами первичной опухоли: раком молочной железы ($n = 18$), немелкоклеточным раком легкого ($n = 18$), колоректальным раком ($n = 18$) и РПЖ ($n = 16$). Медиана периода наблюдения составила 51 мес. Показатель 5-летней общей выживаемости в группе с добавлением МНТ составил 42,3 % против 17,7 % в группе без МНТ [5].

Исторически стандартным подходом к лечению мГЧРПЖ, в том числе с олигометастатическим харак-

тером поражения, является гормональная терапия. Следовательно, возникает вопрос о целесообразности добавления локального метода лечения к системной терапии. В рандомизированном исследовании II фазы EXTEND были проанализированы данные 87 больных с олигометастазами (≤ 5) РПЖ с медианой периода наблюдения 22 мес. Медиана БРВ в группе комбинированного подхода не была достигнута по сравнению с группой больных, получавших только андрогендепривационную терапию, у которых данный показатель составил 15,8 мес ($p < 0,001$) [6].

Кроме этого, достаточно интересными являются комментарии к данному исследованию от Barbara Alicija Jereczek-Fossa, Filippo Alongi и Giulia Marvaso, которые говорят, что долгосрочная системная терапия коррелирует с увеличением затрат для общества и систем здравоохранения как с государственными, так и с частными заинтересованными сторонами. Особое внимание следует уделить странам с низким и средним уровнями дохода, где новые препараты практически недоступны/не возмещаются, а доступ к пожизненной терапии при метастатическом РПЖ может быть чрезвычайно сложным. Действительно, хорошо переносимая и относительно легко применяемая в больших масштабах МНТ, добавленная к периодической системной терапии, открывает новые горизонты и может позволить более широкое применение современных стратегий лечения. МНТ с гормональной терапией может быть приемлемым вариантом при вялотекущем мГЧРПЖ, снижающем нагрузку на лечение и затраты. Таким образом, исследование EXTEND подчеркивает необходимость как развития лучевой терапии, так и внедрения новых лекарственных препаратов.

Заключение

Результаты настоящего исследования показывают, что СЛТ является многообещающим подходом к лечению больных с метастазами олигометастазами мГЧРПЖ, но для определения истинной роли и места в сценариях лечения больных данной категории требуется проведение исследований, в том числе рандомизированных III фазы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадной. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с. State of oncological care in Russia in 2021. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. 239 p. (In Russ.).
2. Cornford P., Bellmunt J., Bolla M. et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of relapsing, metastatic, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2017;71(4):630–42. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.002
3. Hellman S., Weichselbaum R.R. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995;13(1):8–10. DOI: 10.1200/JCO.1995.13.1.8
4. Phillips R., Yue Shi W., 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
5. Palma D.A., Olson R., Harrow S. et al. Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of oligometastatic cancers: long-term results of the SABR-COMET phase II randomized trial. *J Clin Oncol* 2020;38:2830–8. DOI: 10.1200/JCO.20.00818
6. Tang C., Sherry A.D., Haymaker C. et al. Addition of metastasis-directed therapy to intermittent hormone therapy for oligometastatic prostate cancer: the EXTEND phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2023;9(6):825–34. DOI: 10.1001/jamaoncol.2023.0161

Вклад авторов

А.В. Саркисян, А.В. Хачатурян: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;

П.В. Булычкин: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;

А.А. Куфелкина, Д.Д. Ладыко: получение данных для анализа, написание текста статьи.

Authors' contributions

A.V. Sarkisyan, A.V. Khachaturyan: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing, reviewing of publications of the article's theme;

P.V. Bulychkin: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing, reviewing of publications of the article's theme;

A.A. Kufelkina, D.D. Ladyko: obtaining data for analysis, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Саркисян / A.V. Sarkisyan: <https://orcid.org/0009-0008-2066-1582>

П.В. Булычкин / P.V. Bulychkin: <https://orcid.org/0000-0003-3947-1267>

А.В. Хачатурян / A.V. Khachaturyan: <https://orcid.org/0000-0003-3774-2879>

А.А. Куфелкина / A.A. Kufelkina: <https://orcid.org/0009-0002-1943-2025>

Д.Д. Ладыко / D.D. Ladyko: <https://orcid.org/0009-0009-5878-6951>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

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

Статья поступила: 04.08.2024. Принята к публикации: 19.11.2024. Опубликована онлайн: 24.02.2025.

Article submitted: 04.08.2024. Accepted for publication: 19.11.2024. Published online: 24.02.2025.