

Методы диагностики и лечения олигометастазов у больных раком предстательной железы с прогрессированием заболевания после проведенного радикального лечения

Б.Я. Алексеев¹, К.М. Нюшко², А.А. Крашенинников², Е.Ю. Сафронова²,
С.А. Сергиенко², А.С. Калпинский², Н.В. Воробьев², А.Д. Каприн¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России;
Россия, 249036, Калужская обл., Обнинск, ул. Королева, 4;

²Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ НМИРЦ
Минздрава России; Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

Контакты: Кирилл Михайлович Нюшко kirandja@ya.ru

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из наиболее актуальных проблем современной онкоурологии в России по причине неуклонного роста показателей заболеваемости и смертности от данной патологии. Основными методами лечения больных локализованным и местно-распространенным РПЖ являются радикальная простатэктомия (РПЭ) и дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) или брахитерапия. Тем не менее частота лимфогенного прогрессирования заболевания после проведения радикального лечения достигает 15–40 %. При этом крайне важным является поиск опухолевого очага, приводящего к повышению маркера. В случае выявления местного рецидива после выполненной ранее РПЭ может быть проведена спасительная ДЛТ. При верификации рецидива после спасительной ДЛТ или брахитерапии больным может быть рекомендована РПЭ в специализированных центрах, обладающих должным опытом выполнения данного вида хирургического вмешательства. У пациентов с появлением отдаленных метастазов единственным общепринятым методом до настоящего времени являлась паллиативная гормональная терапия. Тем не менее у значительного числа больных маркерный рецидив может быть ассоциирован с так называемым олигометастатическим прогрессированием заболевания, при котором количество выявленных метастатических очагов минимально. Внедрение в клиническую практику перспективных и высокоточных методов диагностики, обладающих высокой чувствительностью и специфичностью даже при минимальных уровнях простатического специфического антигена, таких как магнитно-резонансная и позитронно-эмиссионная томография, позволило существенно увеличить число выявляемых пациентов с олигометастазами и предложить новые терапевтические концепции для лечения данного контингента больных. В последнее время в литературе появляется все больше работ, свидетельствующих о возможности применения локальных методов терапии (хирургии или лучевой терапии) у пациентов с наличием олигометастазов при прогрессировании заболевания после радикального лечения. Как показывают результаты исследований, персонализированный подход и использование хирургических или лучевых методов терапии у отобранных пациентов позволяет существенно увеличить продолжительность времени до назначения гормонального лечения, а в ряде случаев – полностью отказаться от его проведения. В статье приведен обзор данных литературы, освещающих данную проблему.

Ключевые слова: рак предстательной железы, олигометастазы, позитронно-эмиссионная томография, компьютерная томография, лучевая терапия, спасительная дистанционная лучевая терапия, сальважная лимфаденэктомия

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-2-64-73

Methods for the diagnosis and treatment of oligometastases in patients with prostate cancer and progressive disease after radical treatment

B. Ya. Alekseev¹, K. M. Nyushko², A. A. Krashennnikov², E. Yu. Safronova²,
S. A. Sergienko², A. S. Kalpinskiy², N. V. Vorob'ev², A. D. Kaprin¹

¹National Medical Radiology Research Center at the Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk, Kaluga Region, 249036, Russia;

²P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – Branch of National Medical Radiology Research Center at the Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Passage, Moscow, 125284, Russia

Prostate cancer (PC) is one of the most urgent problems of modern urologic oncology in Russia because of a steady rise in morbidity and mortality rates associated with this disease. Radical prostatectomy (RP) and external beam radiotherapy (EBRT) or brachytherapy are mainstay treatments in patients with localized and locally advanced PC. Just the same, the rate of lymphogenic disease progression after radical treatment is as high as 15–40 %. At the same time, a search for a tumor focus leading to an increase in the marker is extremely important. If a local recurrence is detected after previous RP, there may be salvage EBRT. After verifying the relapse after salvage EBRT or brachytherapy, RP may be recommended to patients in the specialized centers having appropriate experience with this type of surgery. In patients with distant metastases

ses, palliative hormonal therapy has been the only conventional method so far. Nonetheless, in a considerable number of patients, a marker recurrence may be associated with the so-called oligometastatic progression of the disease, in which the number of detected metastatic foci is minimal. The clinical introduction of promising and precise diagnostic methods having high sensitivity and specificity even with the minimal levels of prostate-specific antigen, such as magnetic resonance imaging and positron tomography, could substantially increase the number of detectable patients with oligometastases and propose new therapeutic conceptions for the treatment of this contingent of patients. Recently, in the literature there have been increasingly more works suggesting the possibility of using local treatments (surgery or radiotherapy) in patients with oligometastases when the disease progresses after radical treatment. The results of investigations show that a personalized approach and surgical or radiation treatments in selected patients make it possible to increase survival prior to the use of hormonal treatment and, in a number of cases, to completely abandon the latter. The paper gives a review of the literature data dealing with this problem.

Key words: prostate cancer, oligometastases, positron emission tomography, computed tomography, radiation therapy, salvage external beam radiotherapy, salvage lymphadenectomy

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает 2-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России и составляет 12,9 % [1]. У мужчин в возрасте старше 60 лет этот показатель увеличивается до 16,8 %. В 2013 г. в нашей стране было выявлено 31 569 новых случаев РПЖ, при этом средний возраст мужчин с впервые установленным диагнозом составил 69,9 года (в 2003 г. — 70,4 года). Стандартизованный показатель заболеваемости РПЖ в 2013 г. на 100 тыс. мужского населения в России составил 34,62. При среднегодовом темпе прироста 7,3 % прирост заболеваемости РПЖ с 2003 по 2013 г. составил 122,08 %. По сравнению с 2003 г. в 2013 г. на фоне снижения общего стандартизованного показателя смертности от всех злокачественных новообразований на 11,3 % показатель смертности от РПЖ вырос до 31,8 %. Так, у мужчин 60–69 лет РПЖ является причиной смерти в 5,9 % случаев, а в возрастной группе старше 70 лет — в 12,4 %, занимая 3-е место после опухолей дыхательных путей и легкого и злокачественных новообразований желудка [1]. Таким образом, лечение РПЖ является одной из наиболее актуальных проблем в онкологии на сегодняшний день.

Хирургическое или лучевое лечение являются основными методами терапии больных локализованным и местно-распространенным РПЖ, позволяющими получить удовлетворительные онкологические результаты. Тем не менее рецидив или прогрессирование заболевания после проведенной радикальной терапии наблюдаются достаточно часто. Так, биохимический рецидив после хирургического лечения развивается у 15–40 % больных [2–5]. Для определения наиболее подходящей терапевтической концепции у пациентов с РПЖ с биохимическим рецидивом необходимо провести дифференциальную диагностику между местным рецидивом, поражением регионарных лимфатических узлов (ЛУ) и отдаленным метастазированием. Только у трети больных с биохимическим рецидивом имеет место клиническое прогрессирующее

заболевание в виде появления отдаленных метастазов [6]. Лечение данной категории пациентов требует индивидуализированного подхода в зависимости от распространенности метастатического процесса. Метастатический РПЖ — гетерогенное заболевание, включающее как минимальное (олигометастатический процесс), так и обширное метастатическое поражение. Ряд исследований продемонстрировали, что объем метастатического поражения у больных РПЖ является важным прогностическим фактором, во многом определяющим прогноз заболевания. В исследовании Y.A. Lussier и соавт. были изучены образцы резецированных метастазов у больных с ограниченным метастатическим заболеванием и определены различные паттерны экспрессии микроРНК у пациентов с низкой и высокой метастатической активностью [7]. Авторы показали возможность прогнозирования метастатического заболевания с помощью определения фенотипов очагов для каждой подгруппы. Результаты данного исследования отражают гипотезу о том, что наличие или развитие олигометастазов является отдельной нозологической единицей с различными биологическими механизмами, которые отличаются от диссеминированного процесса. Современные диагностические и терапевтические возможности помогут сформировать принципиально новые подходы к лечению метастатического РПЖ, что позволит оптимизировать тактику системной терапии и определить оптимальную стратегию комбинированного лечения.

Методы лучевой диагностики олигометастазов у больных раком предстательной железы после радикального лечения

Рутинные методы лучевой диагностики, применяемые в клинической практике, такие как остеосцинтиграфия, ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография (МРТ) и компьютерная томография (КТ), обладают недостаточно высокой чувствительностью и специфичностью, особенно при обнаружении минимальных опухолевых измене-

ний, проявляющихся незначительным повышением простатического специфического антигена (ПСА). Так, при использовании остеосцинтиграфии доля больных с 5 и менее определяемыми очагами поражения составляет только 41 %. С помощью КТ у 73 % пациентов выявляют более 3 метастазов с медианой уровня ПСА ≥ 25 нг/мл [8, 9]. В последнее время появились новые эффективные методы, которые могут быть использованы для выявления олигометастатических изменений при прогрессировании РПЖ. К ним относится позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)/КТ, позволяющая с высокой точностью верифицировать метастазы небольших размеров. С помощью этого метода возможно визуализировать солитарные метастазы в тазовых и забрюшинных ЛУ, костях и внутренних органах даже при низком уровне ПСА. Широкое распространение в диагностике рецидива РПЖ получили радиофармпрепараты, основанные на холине, меченные позитрон-излучающими радионуклидами углеродом-11 (^{11}C) или фтором-18 (^{18}F), что подтверждается данными литературы. Так, в исследовании D. Gabriele и соавт. оценена чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином у 102 больных РПЖ с наличием биохимического рецидива после радикального лечения [10]. Радикальную простатэктомию (РПЭ) выполнили 97 пациентам, лучевую терапию (ЛТ) — 5 больным. Авторы оценили чувствительность и специфичность методики в зависимости от анатомической зоны локализации метастатического очага. Наибольшая чувствительность была показана для верификации метастазов в ЛУ, расположенных по ходу наружных, внутренних подвздошных сосудов и в obturatorной зоне (90,9 %), меньшая — в пресакральной зоне и по ходу общих подвздошных, а также ретроперитонеальных сосудов (54,2 %). Специфичность метода при обнаружении метастазов в соответствующих зонах составила 43,5; 71,4 и 89,5 % соответственно. Общая чувствительность ПЭТ/КТ в исследовании — 71,7 %, специфичность — 67,1 %. Авторы делают вывод о том, что эффективность методики во многом зависит от уровня метастатического поражения ЛУ и концентрации ПСА в сыворотке крови.

В последнее время в ряде стран Европы и США в клиническую практику активно внедряются методы, основанные на использовании изотопа галлия (^{68}Ga), а также ПЭТ с простатическим специфическим мембранным антигеном (ПСМА) [11–13], но они доступны не во всех клиниках из-за высокой стоимости исследования. В России на сегодняшний день единственными доступными являются методики, основанные на использовании холина и ^{11}C -глюкозы.

И.П. Асланди и соавт. изучили возможность использования ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином для ранней диагностики прогрессирования РПЖ. В исследовании

авторы определили наличие корреляции между уровнем ПСА и частотой выявления метастазов РПЖ [11]. Были проанализированы результаты 85 исследований с ^{11}C -холином у больных с биохимическим рецидивом РПЖ после радикального лечения — простатэктомии ($n = 64$) и ЛТ ($n = 21$). В зависимости от уровня ПСА пациенты были рандомизированы на 3 группы: $< 2,0$ нг/мл; $2,0$ – $9,0$ нг/мл и $> 9,0$ нг/мл. Медиана ПСА составила $3,51 \pm 3,87$ ($0,22$ – $17,80$) нг/мл. По результатам ПЭТ/КТ в 42 % (14 из 33) случаев диагностирован местный рецидив, в 39 % (13 из 33) — местный рецидив и отдаленные метастазы, в 19 % (6 из 33) выявлены только отдаленные метастазы. Средний уровень ПСА у ПЭТ-положительных больных составил $5,78 \pm 4,95$ ($0,22$ – $17,80$) нг/мл и был существенно выше, чем у ПЭТ-отрицательных: $1,43 \pm 1,08$ ($0,28$ – $4,57$) нг/мл. Авторами продемонстрирована прямая корреляция между частотой прогрессирования РПЖ по данным ПЭТ/КТ и уровнем ПСА: при уровне ПСА $< 2,0$ нг/мл ПЭТ-положительные результаты получены в 22 % (9 из 40), при уровне ПСА $2,0$ – $9,0$ нг/мл — в 45 % (17 из 38), при ПСА $> 9,0$ нг/мл — в 100 % (7 из 7) случаев. У 26 % (12 из 47) больных исследование проводили на фоне кастрационной терапии. Полученные ПЭТ-отрицательные результаты у этих пациентов, очевидно, свидетельствовали о снижении метаболической активности в опухолевой ткани на фоне гормональной терапии (ГТ), что привело к существенному снижению чувствительности ПЭТ-исследования. У больных с низкими значениями уровня ПСА ($< 2,0$ нг/мл) результаты ПЭТ/КТ позволяют диагностировать как локорегионарный рецидив заболевания, так и прогрессирование опухолевого процесса в 22 % случаях, — заключают авторы.

М.Б. Долгушин и соавт. провели исследование по оценке эффективности ПЭТ у 71 пациента с РПЖ [14]. Всем больным в качестве первичного лечения выполняли РПЭ. При контрольном обследовании у всех пациентов, включенных в исследование, были зарегистрированы биохимический рецидив либо наличие подозрительных очагов по результатам радиологического обследования (ультразвуковое исследование, МРТ, КТ). ГТ и спасительная ЛТ (СЛТ) были проведены 31 (43,7 %) пациенту. Средний уровень ПСА составил $1,775$ ($0,03$ – $56,1$) нг/мл, дифференцировка опухоли по шкале Глисона 7 (5–9). Больным выполняли ПЭТ/КТ в 2 этапа: сразу после введения радиофармпрепарата и через 50 мин. Чувствительность двухэтапной ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином составила 66,7 % (доверительный интервал 55,3–78,0), специфичность — 80 % (доверительный интервал 44,9–100,0), точность метода — 56,7–78,5 %. Прогностическая ценность положительного результата ПЭТ/КТ составила 93,4–100,0 %, отрицательного результата — 15,4–29,2 %.

Таким образом, данные ряда исследований демонстрируют высокую чувствительность и специфичность ПЭТ. Тем не менее при выполнении ПЭТ/КТ с холином (^{11}C - или ^{18}F -холин) зачастую наблюдают как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты [15]. Более точным методом диагностики, по данным ряда исследований, является ПЭТ/КТ с ^{68}Ga , связанным с ПСМА [12, 16–18], позволяющая существенно улучшить результаты диагностики вторичных очагов у больных РПЖ с биохимическим рецидивом. ПСМА – мембранный гликопротеин, активно экспрессирующийся клетками РПЖ (в 100–1000 раз больше по сравнению с нормальной тканью предстательной железы и другими органами). Экспрессия ПСМА возрастает при метастатическом кастрационно-резистентном РПЖ, что делает его перспективным маркером при радионуклидной диагностике [13, 17, 18].

На сегодняшний день разработаны радиофармпрепараты на основе радионуклида ^{68}Ga , селективно связывающиеся с ПСМА на поверхности опухолевых клеток РПЖ. Так, А. Afshar-Oromieh и соавт. в ретроспективном анализе сравнили результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином и ^{68}Ga [12]. В исследование были включены 37 больных РПЖ с биохимическим рецидивом, которым проводили ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином и лигандом ПСМА, меченным ^{68}Ga , с интервалом в 30 дней. Суммарно выявлено 78 вторичных очагов у 32 больных посредством ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА и 56 очагов у 26 больных по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином ($p = 0,04$). Таким образом, выполнение ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином в данном исследовании оказалось неэффективным в диагностике метастазов малых размеров (≤ 7 мм).

М. Eiber и соавт. включили в ретроспективный анализ 248 пациентов с биохимическим рецидивом РПЖ [16]. Всем больным выполняли ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА. Средний уровень ПСА составил 1,99 (0,2–59,4) нг/мл. У 89,5 % пациентов зарегистрировали вторичные очаги. Частота выявления прогрессирования заболевания зависела от уровня ПСА и составила 96,8; 93,0; 72,7 и 57,9 % соответственно при уровнях ПСА ≥ 2 ; 1,0–2,0; 0,5–1,0 и 0,2–0,5 нг/мл. При наличии умеренно- и низкодифференцированных опухолей (дифференцировка по шкале Глисона ≥ 8) частота выявления метастазов также повышалась. Таким образом, ПЭТ/КТ с использованием ^{68}Ga -ПСМА на сегодняшний день является наиболее чувствительным методом диагностики прогрессирования РПЖ у больных с биохимическим рецидивом при низком уровне ПСА, позволяющим провести раннюю диагностику и выработать рациональную тактику лечения данной категории пациентов. Следовательно, ПЭТ/КТ с ^{68}Ga должна рассматриваться в качестве основного метода диагностики, но, как упоминалось выше, в настоящее время из-за высокой стоимости исследование доступно не во всех клиниках.

Еще одним вариантом диагностики у больных РПЖ при прогрессировании заболевания является сочетание ПЭТ с МРТ. В работах ряда авторов чувствительность и специфичность применения комбинации ПЭТ/МРТ с холином составили 96,6 и 76,5 % соответственно, в то время как только МРТ (в том числе в режиме сканирования всего тела) – 78,4 и 94,1 % соответственно. Таким образом, данные ПЭТ/КТ сопоставимы с результатами МРТ и демонстрируют высокую эффективность в диагностике метастазов РПЖ. МРТ предоставляет возможность детальной анатомической визуализации; в свою очередь, ПЭТ позволяет диагностировать опухолевые очаги. Как считают авторы исследований, комбинация данных методик способствует повышению точности проводимой диагностики [19, 20].

Инновационные методики терапии больных раком предстательной железы с солитарными метастазами и олигометастазами

Хирургическое лечение. Как продемонстрировано в ряде исследований, больные РПЖ с клиническим прогрессированием после проведенного радикального лечения и с наличием единичных метастазов (олигометастазов) в ЛУ характеризуются более благоприятным прогнозом заболевания по сравнению с пациентами с обширным метастатическим поражением костей или паренхиматозных органов [21–23]. Кроме того, существуют данные, свидетельствующие о том, что выполнение расширенной тазовой лимфаденэктомии (рТЛАЭ) у больных с наличием лимфогенных метастазов и низкой плотностью метастатического поражения тазовых ЛУ может иметь терапевтическое значение [24]. Исследования показали, что выполнение рТЛАЭ у ряда больных РПЖ промежуточного и высокого риска прогрессирования позволяет улучшить показатели безрецидивной биохимической, а в ряде случаев и общей выживаемости [25, 26]. В связи с этим возникло предположение, что выполнение спасительной лимфаденэктомии (ЛАЭ) у больных с клиническим прогрессированием РПЖ и метастазами в ЛУ может являться рациональным методом лечения тщательно отобранной когорты пациентов.

D. Tilki и соавт. ретроспективно проанализировали данные 58 больных РПЖ, которым с 2005 по 2012 г. выполнили спасительную тазовую ЛАЭ (ТЛАЭ) [22]. Всем пациентам после первичного лечения выполняли ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином в связи с повышением уровня ПСА, при этом патологическое накопление препарата наблюдали по крайней мере в 1 ЛУ. У 4 больных накопление препарата было выявлено также в ложе предстательной железы, у 2 помимо изменений в ЛУ диагностированы солитарные очаги в костях (признаны неспецифическими изменениями). Во всех

случаях выполняли рТЛАЭ и/или забрюшинную ЛАЭ при наличии измененных ЛУ по результатам ПЭТ/КТ. Только рТЛАЭ была проведена 23 (39,7 %) больным, только забрюшинная ЛАЭ – 3 (5,2 %), сочетание рТЛАЭ и забрюшинной ЛАЭ – 32 (55,2 %) пациентам. Среднее число удаленных ЛУ составило 18,6 (1–88). У 45 (77,6 %) пациентов были выявлены метастазы в ЛУ при плановом гистологическом исследовании, среднее число метастазов – 6. Из 36 больных с предоперационным уровнем ПСА > 4,0 нг/мл у 31 (86 %) наличие метастазов подтверждено гистологически. Из 22 пациентов с уровнем ПСА до операции < 4,0 нг/мл только у 14 выявлены метастазы в ЛУ после ЛАЭ (среднее число метастазов – 3). Адьювантную ГТ после спасительной ЛАЭ получили 39 (67,2 %) больных. Ответом на лечение считали снижение уровня ПСА < 0,2 нг/мл на 40-й день после операции; медиана наблюдения составила 39 мес. ПСА-ответ отмечен у 13 (22,4 %) пациентов. Только у 1 больного за весь период наблюдения не выявлено последующего повышения уровня маркера. Клиническое прогрессирование опухолевого процесса диагностировано у 25 (48,1 %) больных. От прогрессирования РПЖ умерли 6 (10,3 %) пациентов (все с наличием метастазов в других, помимо ЛУ, органах по данным ПЭТ/КТ до операции). Показатель 5-летней опухолево-специфической выживаемости (ОСВ) составил 71,1 %. Факторами, достоверно увеличивающими ОСВ, явились уровень ПСА < 4 нг/мл, отсутствие экстралимфатических очагов на ПЭТ/КТ и метастатическое поражение не более 2 ЛУ.

P. Rigatti и соавт. проанализировали результаты лечения 72 больных РПЖ с биохимическим рецидивом после РПЭ и метастатическим поражением ЛУ по данным ПЭТ/КТ с ¹¹C-холином [23]. У всех пациентов исключили наличие местного рецидива и отдаленных метастазов. Средний уровень и медиана ПСА составили 3,7 и 1,5 нг/мл соответственно. Всем больным выполнили спасительную ЛАЭ, объем которой зависел от локализации очагов накопления при ПЭТ/КТ (рТЛАЭ – 47 (65,3 %), забрюшинная ЛАЭ – 12 (16,7 %) либо их комбинация – 13 (18 %) больных). Среднее количество и медиана удаленных ЛУ составили 30,6 (4–87) и 29,0 соответственно; медиана метастазов в ЛУ – 2. У 60 (83,3 %) из 72 пациентов гистологически подтверждено наличие метастазов в ЛУ. У 41 (56,9 %) больного на 40-й день после операции уровень ПСА составил < 0,2 нг/мл. Немедленная адьювантная ГТ рекомендована 13 (31,7 %) пациентам, 28 оставались под динамическим наблюдением. Биохимический рецидив развился в 24 случаях из 28, что потребовало также проведения ГТ, т.е. только 4 больных за период наблюдения не получили ГТ; показатель 5-летней биохимической безрецидивной выживаемости составил 19 %. Показатели 5-летней вы-

живаемости без клинического прогрессирования и ОСВ составили 34 и 75 % соответственно. При анализе выявлены факторы, неблагоприятно влияющие на выживаемость: уровень ПСА более 4 нг/мл до спасительной ЛАЭ, отсутствие снижения уровня ПСА менее 0,2 нг/мл после операции, наличие метастазов в забрюшинные ЛУ. Независимыми предикторами клинического прогрессирования явились уровень ПСА выше 4 нг/мл, накопление препарата в забрюшинных ЛУ по данным ПЭТ/КТ, а также метастатическое поражение забрюшинных ЛУ по данным гистологического исследования.

С.А. Jilg и соавт. оценили данные 52 пациентов, которым провели первичное лечение по поводу РПЖ [27]. У всех больных зарегистрирован биохимический рецидив и выявлены метастатические очаги в ЛУ по данным ПЭТ/КТ, а также подтверждено отсутствие отдаленных метастазов. Пациентов, получивших ЛТ после РПЭ либо до выполнения спасительной ТЛАЭ, исключали из исследования. Средний уровень и медиана предоперационного уровня ПСА составили 3,9 и 1,1 нг/мл соответственно. Среднее количество и медиана удаленных ЛУ после спасительной ТЛАЭ составили 23,3 и 17,0 соответственно; среднее количество и медиана метастазов в ЛУ – 9,7 и 4,0 соответственно. Критерием полного биохимического ответа после ТЛАЭ считали снижение уровня ПСА менее 0,2 нг/мл. Полный ПСА-ответ был достигнут у 24 (46 %) из 52 больных. У 27 (52 %) из 52 пациентов применяли ЛТ после спасительной ТЛАЭ. В зону облучения включали анатомическую область, в которой были выявлены метастазы в ЛУ, подтвержденные гистологически. Медиана наблюдения за больными составила 35,5 мес. В группе, состоящей из 24 пациентов со снижением уровня ПСА менее 0,2 нг/мл после спасительной ТЛАЭ, показатель безрецидивной биохимической выживаемости в течение 12 мес составил 71,8 %. В группе сравнения (*n* = 52) 5-летняя выживаемость без прогрессирования составила 26 %, 5-летняя ОСВ – 78 %.

В исследовании А. Winter и соавт. оценили результаты спасительной ЛАЭ у 13 больных РПЖ с метастазами в ЛУ после первичного лечения [24]. РПЭ с ТЛАЭ в качестве первичного лечения выполнили 12 пациентам, РПЭ без ЛАЭ – 1 больному. Медиана ПСА до лечения составила 1,64 нг/мл. Во всех случаях проводили ПЭТ/КТ, по данным которой определяли патологическое накопление препарата в ЛУ. ЛАЭ выполняли в области патологического накопления препарата по данным предоперационной ПЭТ/КТ. У 11 из 13 больных метастазы в ЛУ подтверждены гистологически. Гистологически подтверждено наличие опухолевых клеток в 13 из 16 ЛУ, трактовавшихся при ПЭТ/КТ как метастазы. У 10 пациентов из 11 зарегистрирован ПСА-ответ после операции, т.е. снижение уровня ПСА менее 0,2 нг/мл без проведения ГТ.

У 3 больных достигнута полная ремиссия в течение всего периода наблюдения без проведения адъювантной терапии после спасительной ЛАЭ (медиана наблюдения 72 мес).

N. Suardi и соавт. объединили опыт 5 медицинских центров, проанализировав результаты лечения 162 больных с рецидивом РПЖ после первичной радикальной терапии и метастазированием в ЛУ по данным ПЭТ/КТ с ¹¹C-холином [28]. Средний уровень и медиана предоперационного уровня ПСА составили 3,6 и 1,9 нг/мл соответственно. Средняя продолжительность периода наблюдения до развития биохимического рецидива – 29,2 мес. Среднее количество и медиана удаленных ЛУ составили 24,6 и 20,0 соответственно. По объему ЛАЭ больные распределены следующим образом: тазовая ЛАЭ – у 76 (46,9 %) больных, забрюшинная ЛАЭ – у 2 (1,2 %) и одномоментная тазовая и забрюшинная ЛАЭ – у 84 (51,9 %). Метастатическое поражение ЛУ подтверждено гистологически у 132 (81,4 %) пациентов. Среднее количество и медиана диагностированных метастазов в ЛУ составили 6,1 и 2,0 соответственно. У 66 (40,7 %) больных после спасительной ТЛАЭ зарегистрирован полный биохимический ответ в течение 40 мес. В данной группе пациентов показатели 3- и 5-летней безрецидивной биохимической выживаемости составили 59 и 40 % соответственно. У 11 больных без проведения ГТ в течение 5 лет наблюдения не зарегистрировано биохимического рецидива. По данным мультивариантного регрессионного анализа по Коксу только количество метастазов в ЛУ (менее 2 метастазов) и наличие полного биохимического ответа (снижение уровня ПСА менее 0,2 нг/мл) после спасительной ТЛАЭ явились независимыми факторами, влияющими на прогрессирование заболевания.

Кроме того, в литературе имеются данные о хирургическом удалении единичных висцеральных метастазов РПЖ [29–31]. Так, D. H. Chao и соавт. опубликовали клинический случай наблюдения больного РПЖ без рецидива и прогрессирования в течение 12 лет после удаления солитарного метастаза в легком [29]. При этом пациенту не проводили никакого дополнительного лечения. R. S. Pruthi и соавт. описали клинический случай удаления легочного метастаза аденокарциномы предстательной железы и наблюдения за больным в течение 3 лет без проведения адъювантной терапии, без рецидива и прогрессирования [30].

Лучевая терапия. Помимо хирургического лечения у больных с прогрессированием РПЖ и единичными метастазами в ЛУ в настоящее время широко изучается другой терапевтический подход. Как известно, ЛТ активно используют в лечении пациентов с РПЖ [32–41]. В последнее время все чаще применяют стереотаксическую ЛТ. Полученные результаты позволяют принципиально изменить подход к лечению больных

с прогрессированием РПЖ [33]. Преимуществом данного вида терапии является возможность лечения больных с тяжелой сопутствующей патологией, которым противопоказано хирургическое вмешательство. Радиохирургическая процедура неинвазивна, не требует применения общей анестезии и длительного реабилитационного периода. Все эти факторы при наличии соответствующих показаний делают радиохирургический метод альтернативой хирургическому [37]. Опубликованные данные показали, что у пациентов с прогрессированием РПЖ и наличием 5 и менее метастазов размером < 5 см определяются лучшие показатели выживаемости по сравнению с больными, у которых выявлено более 5 вторичных очагов [36, 40]. Из этого следует, что активная лечебная тактика может улучшить показатели выживаемости данной группы пациентов.

A. Napieralska и соавт. провели ретроспективное исследование, в котором проанализировали результаты терапии 18 больных РПЖ с 31 метастатическим очагом в ЛУ [37]. С 2011 до 2014 г. стереотаксическую ЛТ по поводу прогрессирования РПЖ выполнили 16 пациентам; как часть первичного лечения (ДЛТ на предстательную железу и стереотаксическую ЛТ на метастатически измененные ЛУ) – 2 больным. Во всех случаях проводили лечение с помощью стереотаксической ЛТ «КиберНож». Биохимический рецидив заболевания трактовали согласно критериям Phoenix ($n = 12$). У 12 больных по данным ПЭТ/КТ был отмечен местный рецидив. Уровень ПСА на момент проведения ПЭТ/КТ составил от 1,04 до 23,16 нг/мл (в среднем 9,1 нг/мл). Все метастатические очаги локализовались в забрюшинном пространстве, из них 17 – по ходу подвздошных сосудов. У 9 пациентов диагностирован солитарный метастаз в ЛУ и у 9 выявлено от 2 до 4 очагов. Метастазы в костях зарегистрированы у 2 пациентов. Суммарная очаговая доза (СОД) на область предстательной железы составила 46–77 Гр, на ЛУ – 44–50 Гр. Длительность курса стереотаксической ЛТ в среднем – 6–15 дней. Через 6 мес после проведенного радиохирургического воздействия медиана ПСА составила 0,26 нг/мл. Размер облучаемых метастатических очагов оценивали с помощью ПЭТ/КТ или МРТ. Эффект лечения классифицирован в соответствии с критериями ответа солидных опухолей (RECIST). Стабилизация процесса достигнута в 13 (76,9 %) метастатических очагах, в 4 (22,2 %) случаях наблюдали полную регрессию опухолевого процесса, 1 (5,5 %) ЛУ после стереотаксической ЛТ увеличился в размерах. Одно- и 2-летняя общая выживаемость составила 100 и 67 % соответственно. Как считают авторы исследования, полученные результаты свидетельствуют о безопасности и эффективности стереотаксической ЛТ у больных РПЖ с солитарными и олигометастазами.

К. Decaestecker и соавт. представили результаты лечения больных РПЖ с олигометастазами [41]. В анализ были включены пациенты с кастрационно-чувствительным РПЖ с 1–3 метастазами в кости и/или ЛУ, выявленными посредством ПЭТ/КТ. Лечение заключалось в проведении стереотаксической ЛТ на метастатические очаги (СОД 50 Гр за 10 фракций либо 30 Гр за 3 фракции). Все пациенты оставались под динамическим наблюдением, ГТ назначали только в случае выявления более 3 метастазов (в том числе без наличия симптомов заболевания). Медиана наблюдения составила 2 года. Лечение получили 50 пациентов суммарно с 70 метастатическими очагами (ЛУ – 54 %, кости – 44 %, висцеральные метастазы – 2 %). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 19 мес, у 75 % пациентов выявляли 3 и менее метастаза. Второй и 3-й курсы ЛТ получили 19 и 6 больных соответственно. Медиана времени до назначения ГТ после стереотаксической ЛТ составила 25 мес. У 10 (20 %) пациентов возникли токсические реакции (у 7 – I степени, у 3 – II степени). Таким образом, заключают авторы, стереотаксическая ЛТ является безопасным и эффективным методом лечения больных РПЖ с олигометастазами, а также позволяет отсрочить назначение ГТ.

Е. Ponti и соавт. опубликовали результаты применения стереотаксической ЛТ у 16 больных РПЖ с олигометастатическим поражением ЛУ [42]. Всем пациентам выполняли ПЭТ/КТ с ¹¹С-холином. Суммарно выявлено 18 вторичных очагов. Всем больным проводили стереотаксическую ЛТ на метастатические очаги (12–35 Гр). Медиана периода наблюдения составила 29,4 мес. Локальный контроль и снижение уровня ПСА достигнуты у 15 (94 %) пациентов, у 1 больного зарегистрировано прогрессирование опухолевого процесса. Под наблюдением без проведения ГТ оставались 6 пациентов, среднее время до назначения кастрационной терапии составило 23,7 (2,5–51,0) мес. Биохимический рецидив развивался в среднем через 7,9 мес после окончания ЛТ. Один пациент умер от прогрессирования РПЖ. Показатель 2-летней безрецидивной биохимической выживаемости составил 44 %.

Р. Ost и соавт. провели ретроспективный анализ результатов ЛТ больных РПЖ с наличием 3 и менее метастатических метастазов [43]. Критериями включения служили гистологически верифицированный РПЖ, биохимический рецидив после первичного местного лечения, наличие 1–3 метастатических очагов в ЛУ, костях или внутренних органах. В качестве инициальной терапии у 21 (17,6 %) больного выполнена РПЭ, 37 (31,1 %) пациентам провели РПЭ и послеоперационную ЛТ, 31 (26,1 %) – РПЭ и адъювантную ГТ, 22 (18,5 %) – гормонолучевое лечение и 8 (6,7 %) больных подверглись только ЛТ. Критериями исключения

из исследования явились уровень тестостерона в крови менее 50 нг/мл на момент выявления метастазов, развитие биохимического рецидива на фоне ГТ и проведенная ранее химиотерапия цитостатиками, также не включали пациентов в процессе ГТ более 12 мес. Метастазы диагностировали посредством ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ у 24 больных, 92 пациентам выполнили ПЭТ/КТ с ¹¹С-холином. У 119 пациентов суммарно диагностировали 163 метастаза: в ЛУ (N1 – в 41 случае, M1a – в 19), кости (M1b – у 43), также выявлены по 1 метастазу в легкое и печень. Медиана и средний уровень ПСА на момент выявления метастазов составили 9,6 и 4,0 (1,6–8,8) нг/мл соответственно. Всем больным провели сеанс стереотаксической ЛТ в эффективной дозе от 80 Гр фракциями как минимум по 5 Гр. В зависимости от величины дозы облучения больные распределились следующим образом: 80–99 Гр – 29, 100–119 Гр – 20, 120–139 Гр – 66 и более 140 Гр – 4 пациента. Оценивали показатели выживаемости без прогрессирования, общей выживаемости и ОСВ, степень тяжести побочных явлений. Медиана времени наблюдения составила 3 года. Медиана выживаемости без прогрессирования (выявление отдаленных метастазов) составила 21 (15–26) мес, при этом у 70 % больных диагностировали 3 и менее метастатических очага. Показатели 3- и 5-летней выживаемости без прогрессирования составили 31 и 15 % соответственно. Анализ показал, что при снижении дозы ЛТ достоверно чаще развивается местный рецидив. Так, безрецидивная выживаемость составила 79 % при биологически эффективной дозе ≤ 100 Гр против 99 % при дозе > 100 Гр. Всего умерли 8 больных (7 – от РПЖ, 1 – от прогрессирования рака поджелудочной железы). Показатели 3- и 5-летней общей выживаемости составили 95 и 88 % соответственно. У 17 (14 %) больных развились осложнения I степени, у 3 – II степени. Токсичность III степени и выше не отмечена ни в одном случае.

Н.С. Rischke и соавт. оценили эффективность адъювантной ЛТ после спасительной ЛАЭ у больных РПЖ с метастазами в ЛУ после первичного лечения [44]. С помощью ПЭТ/КТ 93 больным РПЖ диагностировали прогрессирование заболевания в виде поражения тазовых и забрюшинных ЛУ. Всем больным выполнили спасительную ЛАЭ. Дополнительную ЛТ на зоны, в которых метастазы были подтверждены гистологически, проводили 47 больным; медиана наблюдения составила 3,2 года. Результаты анализа показали, что 5-летняя безрецидивная выживаемость (тракуемая как отсутствие рецидива опухоли в зонах хирургического или лучевого воздействия) в группе больных, получивших ЛТ, была выше: 70,7 % против 26,3 % в группе хирургического лечения. Медиана выживаемости без появления метастазов за пределами области лучевого воздействия или спасительной ЛАЭ

достоверно не различалась в группах адьювантной ЛТ и ЛАЭ: 27,0 и 29,6 мес соответственно. В группе ЛТ 34,3 % пациентов оставались под наблюдением без рецидива и прогрессирования в течение 5 лет, в группе только хирургического лечения — 15,4 %. Таким образом, авторы заключают, что проведение адьювантной ЛТ после спасительной ЛАЭ позволяет снизить риск рецидива в области воздействия и улучшить показатели выживаемости.

К. Decaestecker и соавт. спланировали рандомизированное исследование II фазы STOMP для оценки результатов лечения больных РПЖ с прогрессированием опухолевого процесса после первичного лечения [45]. В него включали пациентов с повышением уровня ПСА, наличием до 3 метастазов в ЛУ или кости, диагностированных с помощью ПЭТ/КТ с холином, без признаков кастрационной резистентности. Критериями включения являлись: гистологически подтвержденный диагноз РПЖ, наличие биохимического рецидива после первичного радикального лечения, максимум 3 метастатических очага, удовлетворительный статус пациента, возраст 18 лет и старше, подтвержденное отсутствие местного рецидива. Больных рандомизировали на 2 группы. В 1-й группе проводили активное наблюдение и назначали ГТ при повышении уровня ПСА и прогрессировании, во 2-й группе больным выполняли ЛТ либо хирургическое удаление метастатических очагов с последующим активным наблюдением. Активное наблюдение подразумевало исследование уровня ПСА каждые 3 мес и радиологическое обследование. Прогрессирование подтверждалось появлением симптомов заболевания либо повышением уровня ПСА на 25 % и более от надира или выявлением множественных метастатических очагов поражения; при этом во всех случаях пациентам начинали ГТ. Во 2-й группе выбор метода лечения (хирургический или ЛТ) зависел от локализации и размеров метастазов. ЛТ с моделированной интенсивностью проводили в СОД 30 Гр за 3 фракции. Хирургическое лечение включало выполнение ТЛАЭ, при этом удаляли только выявленные при ПЭТ/КТ ЛУ, однако при невозможности рТЛАЭ на первичном этапе проводили ЛАЭ в расширенном объеме. В случае поражения забрюшинных ЛУ удаляли только подозрительные узлы. ГТ во 2-й группе назначали согласно аналогичным критериям 1-й группы. В случае метастатического выявления единичных метастазов проводили повторное лечение. Целью исследования явля-

ется оценка времени до начала ГТ, выживаемости без прогрессирования, качества жизни пациентов, токсичности, связанной с проводимым лечением, и ОСВ. Планируется включение в исследование 62 пациентов (20 больных за год), результаты ожидаются.

S. Supiot и соавт. в многоцентровом проспективном исследовании II фазы OLIGOPELVIS — GETUGP07 поставили целью доказать безопасность и эффективность высокодозной ЛТ с моделированной интенсивностью в сочетании с ГТ при терапии больных РПЖ с метастазами в ЛУ [46]. Критериями включения в исследование явились: больные РПЖ старше 18 лет (гистологически верифицированная аденокарцинома), первичное лечение по поводу РПЖ (хирургическое или ЛТ), удовлетворительный соматический статус, 5 и менее метастазов в тазовые ЛУ по данным ПЭТ/КТ с холином, верхняя граница метастатического поражения — бифуркация аорты, в случае проведения ГТ (неоадьювантная терапия до операции либо адьювантная после ЛТ) перерыв не менее 6 мес, наличие биохимического рецидива согласно критериям Европейской ассоциации урологов [47]. Больных рандомизировали в 2 группы: ГТ (терапия аналогами или антагонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона в течение 6 мес) и ЛТ. ЛТ проводили в дозе 54 Гр за 30 фракций на зону таза и дополнительно 66 Гр за 33 фракции на метастатически измененные ЛУ. Исследование начато в сентябре 2014 г., предварительные результаты ожидаются в конце 2016 г. Результаты инициированных исследований II фазы, вероятно, смогут изменить стандартный подход к лечению данной категории пациентов и послужить базой для проведения последующих крупных проспективных рандомизированных исследований.

Заключение

Таким образом, стандарты тактики лечения больных РПЖ с единичными метастазами после первичного лечения могут быть пересмотрены в ближайшее время. Спасительная ЛАЭ, стереотаксическая ЛТ или их комбинация могут быть эффективно применены у тщательно отобранных пациентов с прогрессированием после радикального лечения. Для выработки конкретных рекомендаций и разработки критериев, которые могут быть использованы в целях отбора кандидатов для выполнения спасительной терапии, требуется проведение проспективных рандомизированных исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2015. [Malignant neoplasms in Russia in 2013 (morbidity and fatality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, 2015. (In Russ.).]
2. Han M., Partin A.W., Pound C.R. et al. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am* 2001;28(3):555–65.
3. Simmons M.N., Stephenson A.J., Klein E.A. Natural history of biochemical recurrence after radical prostatectomy: risk assessment for secondary therapy. *Eur Urol* 2007;51(5):1175–84.
4. Suardi N., Porter C.R., Reuther A.M. et al. A nomogram predicting long-term biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Cancer* 2008;112(6):1254–63.
5. Roehl K.A., Han M., Ramos C.G. et al. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *J Urol* 2004;172(3):910–4.
6. Pound C.R., Partin A.W., Eisenberger M.A. et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281(17):1591–7.
7. Lussier Y.A., Khodarev N.N., Regan K. et al. Oligo- and polymetastatic progression in lung metastasis(es) patients is associated with specific micro-RNA. *PLoS One* 2012;7(12):e50141.
8. Garcia J.R., Morenco C., Valls E. et al. Diagnostic performance of bone scintigraphy and (11)C-Choline PET/CT in the detection of bone metastases in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2015;34(3):155–61.
9. von Eyben F.E., Kairemo K. Metaanalysis of (11)C-choline and (18)F-choline PET/CT for management of patients with prostate cancer. *Nucl Med Commun* 2014;35(3):221–30.
10. Gabriele D., Collura D., Oderda M. et al. Is there still a role of computed tomography and bone scintigraphy in prostate cancer staging? An analysis from the EUREKA-1 database. *World J Urol* 2016;34(4):517–23.
11. Асланиди И.П., Пурсанова Д.М., Мухортова О.В. и др. ПЭТ/КТ с 11С-холином в диагностике рецидива рака предстательной железы у пациентов с биохимическим прогрессированием. *Онкоурология* 2015;11(3):79–86. DOI:10.17650/1726-9776-2015-11-3-79-86. [Aslanidi I.P., Pursanova D.M., Mukhortova O.V. et al. 11C-Choline PET/CT in the detection of prostate cancer relapse in patients with rising PSA. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2015;11(3):79–86. (In Russ.). DOI:10.17650/1726-9776-2015-11-3-79-86].
12. Afshar-Oromieh A., Zechmann C.M., Malcher A. et al. Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and (18)F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41(1):11–20. DOI: 10.1007/s00259-013-2525-5.
13. Власова О.П., Герман К.Э., Крылов В.В. и др. Новые радиофармпрепараты для диагностики и лечения метастатического рака предстательной железы на основе ингибиторов простатспецифического мембранного антигена. *Вестник РАМН* 2015;70(3):360–5. DOI: 10.15690/vramn.v70i3.1334. [Vlasova O.P., German K.E., Krylov V.V. et al. New radiopharmaceuticals for the diagnostics and treatment of the prostate metastatic cancer on the basis of prostate specific membrane antigen. *Vestnik RAMN = RAMS Herald* 2015;70(3):360–5. DOI: 10.15690/vramn.v70i3.1334. (In Russ.).]
14. Долгушин М.Б., Оджарова А.А., Михайлов А.И. и др. ПЭТ/КТ с 18F-фторхолином в режиме двухэтапного сканирования при биохимических рецидивах рака предстательной железы. *Онкоурология* 2015;11(2):46–54. DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-2-46-54. [Dolgushin M.B., Odzharova A.A., Mikhaylov A.I. et al. Dual-stage 18F-fluorocholine PET/CT scanning for biochemical recurrences of prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2015;11(2):46–54. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-2-46-54].
15. Tilki D., Reich O., Graser A. et al. 18F-Fluoroethylcholin PET/CT identifies lymph node metastasis in patients with prostate-specific antigen failure after radical prostatectomy but underestimates its extent. *Eur Urol* 2013;63(5):792–6.
16. Eiber M., Maurer T., Souvatzoglou M. et al. Evaluation of Hybrid ⁶⁸Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *J Nucl Med* 2015;56(5):668–74. DOI: 10.2967/jnumed.115.154153.
17. Osborne J.R., Akhtar N.H., Vallabhajosula S. et al. Prostate-specific membrane antigen-based imaging. *Urol Oncol* 2013;31(2):144–54. DOI: 10.1016/j.urolonc.2012.04.016.
18. Mease R.C., Foss C.A., Pomper M.G. PET imaging in prostate cancer: focus on prostate-specific membrane antigen. *Curr Top Med Chem* 2013;13(8):951–62.
19. Wetter A., Lipponer C., Nensa F. et al. Evaluation of the PET component of simultaneous [(18)F]choline PET/MRI in prostate cancer: comparison with [(18)F]choline PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41(1):79–88. DOI: 10.1007/s00259-013-2560-2.
20. Wu L.M., Xu J.R., Gu H.Y. et al. Role of magnetic resonance imaging in the detection of local prostate cancer recurrence after external beam radiotherapy and radical prostatectomy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2013;25(4):252–64. DOI: 10.1016/j.clon.2012.11.010.
21. Abdollah F., Sun M., Thuret R. et al. Decreasing rate and extent of lymph node staging in patients undergoing radical prostatectomy may undermine the rate of diagnosis of lymph node metastases in prostate cancer. *Eur Urol* 2010;58(6):882–92. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.09.029.
22. Tilki D., Mandel P., Seeliger F. et al. Salvage lymph node dissection for nodal recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol* 2015;193(2):484–90. DOI: 10.1016/j.juro.2014.08.096.
23. Rigatti P., Suardi N., Briganti A. et al. Pelvic/retroperitoneal salvage lymph node dissection for patients treated with radical prostatectomy with biochemical recurrence and nodal recurrence detected by [11C] choline positron emission tomography/computed tomography. *Eur Urol* 2011;60(5):935–43. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.07.060.
24. Winter A., Henke R.P., Wawroschek F. Targeted salvage lymphadenectomy in patients treated with radical prostatectomy with biochemical recurrence: complete biochemical response without adjuvant therapy in patients with low volume lymph node recurrence over a long-term follow-up. *BMC Urol* 2015;15:10. DOI: 10.1186/s12894-015-0004-y.
25. Briganti A., Karnes J.R., Da Pozzo L.F. et al. Two positive nodes represent a significant cut-off value for cancer specific survival in patients with node positive prostate cancer: a new proposal based on a two-institution experience on 703 consecutive N+ patients treated with radical prostatectomy, extended pelvic lymph node dissection and adjuvant therapy. *Eur Urol* 2009;55(2):261–70. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.09.043.
26. Ji J., Yuan H., Wang L. et al. Is the impact of the extent of lymphadenectomy in radical prostatectomy related to the disease risk? A single center prospective study. *J Surg Res* 2012;178(2):779–84. DOI: 10.1016/j.jss.2012.06.069.
27. Jilg C.A., Rischke H.C., Reske S.N. et al. Salvage lymph node dissection with adjuvant radiotherapy for nodal recurrence of prostate cancer. *J Urol* 2012;188(6):2190–7. DOI: 10.1016/j.juro.2012.08.041.

28. Suardi N., Karnes J., Joniau S. et al. Salvage lymph node dissection for patients treated with radical prostatectomy with biochemical recurrence and imaging-detected nodal metastases. *J Urol* 2013;189:e317–8.
29. Chao D.H., Higgins J.P., Brooks J.D. Biochemical remission after resection of prostate cancer lung metastasis. *Urology* 2004;63(3):584–5.
30. Pruthi R.S., Hubbard J.S., Kouba E., Wallen E. Androgen-independent prostate cancer treated with resection of the solitary metastatic site. *Urol Int* 2007;79(4):371–3.
31. Fattahi Masoum S.H., Feizzdeh Kerigh B., Goreifi A. Pulmonary and chest wall metastasectomy in urogenital tumors: a single center experience and review of literature. *Nephrourol Mon* 2014;6(3):e17258. DOI: 10.5812/numonthly.17258.
32. Gronau E., Goppelt M., Harzmann R. et al. Prostate cancer relapse after therapy with curative intention: a diagnostic and therapeutic dilemma. *Onkologie* 2005;28(6–7):361–6.
33. Jereczek-Fossa B.A., Beltramo G., Fariselli L. et al. Robotic image-guided stereotactic radiotherapy, for isolated recurrent primary, lymph node or metastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(2):889–97. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.11.031.
34. Berkovic P., De Meerleer G., Delrue L. et al. Salvage stereotactic body radiotherapy for patients with limited prostate cancer metastases: deferring androgen deprivation therapy. *Clin Genitourin Cancer* 2013;11(1):27–32. DOI: 10.1016/j.clgc.2012.08.003.
35. Bhattasali O., Chen L.N., Tong M. et al. Rationale for stereotactic body radiation therapy in treating patients with oligometastatic hormone-naïve prostate cancer. *Front Oncol* 2013;3:293. DOI: 10.3389/fonc.2013.00293.
36. Casamassima F., Masi L., Menichelli C. et al. Efficacy of eradication radiotherapy for limited nodal metastases detected with choline PET scan in prostate cancer patients. *Tumori* 2011;97(1):49–55.
37. Napieralska A., Miszczyk L., Tukiendorf A. et al. The results of treatment of prostate cancer bone metastases after CyberKnife radiosurgery. *Ortop Traumatol Rehabil* 2014;16(3):339–49. DOI: 10.5604/15093492.1112535.
38. Alongi F., Arcangeli S., Filippi A.R. et al. Review and uses of stereotactic body radiation therapy for oligometastases. *Oncologist* 2012;17(8):1100–7. DOI: 10.1634/theoncologist.2012-0092.
39. Almaghrabi M.Y., Supiot S., Paris F. et al. Stereotactic body radiation therapy for abdominal oligometastases: a biological and clinical review. *Radiat Oncol* 2012;7:126. DOI: 10.1186/1748-717X-7-126.
40. Kavanagh B.D., McGarry R.C., Timmerman R.D. Extracranial radiosurgery (stereotactic body radiation therapy) for oligometastases. *Semin Radiat Oncol* 2006;16(2):77–84.
41. Decaestecker K., De Meerleer G., Lambert B. et al. Repeated stereotactic body radiotherapy for oligometastatic prostate cancer recurrence. *Radiat Oncol* 2014;9:135. DOI: 10.1186/1748-717X-9-135.
42. Ponti E., Ingrosso G., Carosi A. et al. Salvage Stereotactic Body Radiotherapy for Patients With Prostate Cancer With Isolated Lymph Node Metastasis: A Single-Center Experience. *Clin Genitourin Cancer* 2015;13(4):e279–84. DOI: 10.1016/j.clgc.2014.12.014.
43. Ost P., Jereczek-Fossa B.A., As N.V. et al. Progression-free Survival Following Stereotactic Body Radiotherapy for Oligometastatic Prostate Cancer Treatment-naïve Recurrence: A Multi-institutional Analysis. *Eur Urol* 2016;69(1):9–12. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.07.004.
44. Rischke H.C., Schultze-Seemann W., Wieser G. et al. Adjuvant radiotherapy after salvage lymph node dissection because of nodal relapse of prostate cancer versus salvage lymph node dissection only. *Strahlenther Onkol* 2015;191(4):310–20. DOI: 10.1007/s00066-014-0763-5.
45. Decaestecker K., De Meerleer G., Ameye F. et al. Surveillance or metastasis-directed Therapy for Oligometastatic Prostate cancer recurrence (STOMP): study protocol for a randomized phase II trial. *BMC Cancer* 2014;14:671. DOI: 10.1186/1471-2407-14-671.
46. Supiot S., Rio E., Pecteau V. et al. OLIGOPELVIS – GETUG P07: a multicentre phase II trial of combined salvage radiotherapy and hormone therapy in oligometastatic pelvic node relapses of prostate cancer. *BMC Cancer* 2015;15:646. DOI: 10.1186/s12885-015-1579-0.
47. Heidenreich A., Bastian P.J., Bellmunt J. et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2014;65(2):467–79. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.11.002.