

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s1-62-68

Цитирование: Волкова М. И., Аль-Акел И. С. Особенности селекции пациентов для метастаз-направленной терапии при олигометастатическом РПЖ: можно ли обойтись без системного лечения?. Злокачественные опухоли 2022; #3s1 : 62–68.

ОСОБЕННОСТИ СЕЛЕКЦИИ ПАЦИЕНТОВ ДЛЯ МЕТАСТАЗ-НАПРАВЛЕННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОЛИГОМЕТАСТАТИЧЕСКОМ РПЖ: МОЖНО ЛИ ОБОЙТИСЬ БЕЗ СИСТЕМНОГО ЛЕЧЕНИЯ?

М. И. Волкова^{1,2}, И. С. Аль-Акел¹¹ ГБУЗ «ГКОБ № 1» ДЗМ, Москва, Россия² Кафедра онкологии и паллиативной медицины им. А. И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва, РоссияДля корреспонденции: mivolkova6@gmail.com

Интенсификация первой линии терапии мГЧРПЖ, диагностированного de novo, привела к значимому увеличению ОВ этой категории больных. Стандартом лечения олигометастатического рака предстательной железы являются комбинации АДТ с антиандрогенами второго поколения. Совершенствование методов диагностики привело к росту доли олигометастатического рака предстательной железы (ОМРПЖ) среди впервые выявленных больных и пациентов, ранее получавших лечение. Растет доказательная база, подтверждающая позитивную роль локального лечения первичной опухоли при диссеминированном раке простаты, однако необходимы данные рандомизированных исследований для определения показаний к циторедуктивным манипуляциям. Метастаз-направленная терапия демонстрирует многообещающие результаты, однако уровень доказательной базы низок, и локальное лечение олигометастазов пока остается экспериментальным методом лечения, требует дальнейшего изучения в статистически значимых группах.

Ключевые слова: олигометастатический рак предстательной железы; олигометастазы; метастаз-направленная терапия, рецидив рака предстательной железы.

Впервые концепция олигометастатического рака предстательной железы (ОМРПЖ) в качестве потенциально излечимого заболевания была предложена Hellman и Weichselbaum [1]. По некоторым данным, в отличие от полиметастатической формы заболевания, ОМРПЖ имеет менее агрессивный метастатический фенотип [2] и иной профиль микроРНК [3]. Известно, что для ОМРПЖ характерно прогрессирование существующих метастазов, которые в большинстве случаев локализуются в регионарных лимфоузлах, свойственен более благоприятный прогноз, чем при массивной диссеминации аденокарциномы простаты [2]. Однако биология олигометастатической болезни по-прежнему остается неизученной.

Несмотря на широкое распространение термина ОМРПЖ, четкого определения олигометастатической формы заболевания не существует. В текущих исследованиях ОМРПЖ определяется как ограниченное (от 2 до 9) количество метастатических очагов некоторых локализаций (от только лимфоузлов до любых); при этом время появления метастазов (de novo или рецидив), а также предшествующее лечение. Фактически, гормонально-чувствительный (ГЧРПЖ) или кастрационно-резистентный рак предстательной железы (КРРПЖ) во внимание не принимаются. В опубликованных работах чаще всего ОМРПЖ считается наличие аденокарциномы простаты

с ≤ 5 метастазами в лимфоузлах и/или костях скелета. Если учесть существенные расхождения точности различных применявшихся методов диагностики, становится ясно, что описанные серии наблюдений ОМРПЖ крайне разнородны [4,5].

На взгляд авторов, учитывая известные данные о факторах прогноза выживаемости больных раком предстательной железы и различиях стандартных методов лечения с доказанной эффективностью, целесообразно выделять первичный и рецидивный метастатический ОМРПЖ. Для ОМРПЖ

Олигометастатический рак предстательной железы — крайне неоднородная группа опухолей

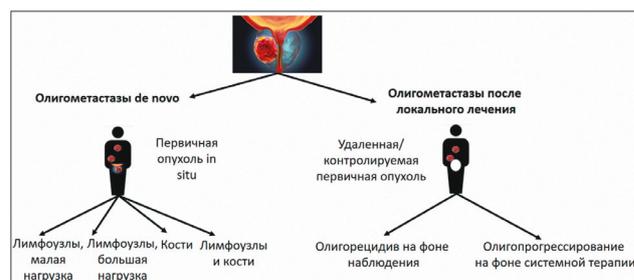


Рисунок 1. Классификация олигометастатического рака предстательной железы.

de novo может иметь значение наличие и отсутствие метастазов в костях, а также, вероятно, объем поражения лимфоузлов. Среди рецидивных форм ОМРПЖ логичным представляется выделение олигорецидивов ГЧРПЖ после радикального лечения и олигопрогрессирования заболевания в КРРПЖ на фоне андрогенной депривации (рис. 1).

Формально, ОМРПЖ так же, как и полиметастатический рак простаты, должен служить показанием к системной противоопухолевой терапии. Однако постепенно пополняющаяся база данных свидетельствует о привлекательных перспективах использования лекарственного лечения в сочетании с циторедуктивным воздействием на первичную опухоль или эрадикации всех определяемых опухолевых очагов, включая первичную опухоль и метастазы.

Основные проблемы выбора нестандартной тактики лечения ОМРПЖ включают точность визуализации всех опухолевых очагов, дифференциацию истинной олигометастатической болезни от манифестации полиметастатического заболевания, техническую возможность эрадикации всех опухолевых узлов и безопасность радикального лечения олигометастатической болезни.

Сценарий 1. Псевдометастатический рак предстательной железы de novo

У пациента А., 54 лет, обследованного с помощью компьютерной томографии (КТ) грудной, брюшной полостей, забрюшинного пространства и таза, скенирования костей по поводу повышения уровня простатического специфического антигена (ПСА) до 15,4 нг/мл, верифицирована аденокарцинома простаты с суммой Глисона (GS7) 7 (3 + 4) и диагностирован рак предстательной железы cT2cN0M1b с солитарным метастазом в подвздошную кость справа. Пациенту с мГЧРПЖ и малой метастатической нагрузкой показана системная противоопухолевая терапия.

Новые методы визуализации, прежде всего, позитронно-эмиссионная томография, объединенная с КТ (ПЭТ-КТ), позволяет существенно повысить точность диагностики при раке простаты, снижая как риск неадекватного выбора лечебной тактики. Трейсером выбора лечения? при аде-

нокарциноме предстательной железы является простатический специфический мембранный антиген (ПСМА), меченый различными радиоизотопами (^{68}Ga , ^{18}F). Частота выявления источника повышенного ПСА при ПСМА-ПЭТ-КТ составляет 58–71% при уровне маркера < 0,5 нг/мл и достигает 92–95% при ПСА > 2 нг/мл [6].

Рестадирирование с помощью ^{68}Ga -ПСМА ПЭТ-КТ не подтвердило наличия костного метастаза. Больному была выполнена радикальная простатэктомия (РПЭ), после которой пациент жив без признаков рецидива в течение 45 месяцев.

Сценарий 2. Олигометастатический рак предстательной железы de novo с массивным поражением лимфоузлов

У пациента К., 73 лет, при уровне ПСА 43 нг/мл верифицирована аденокарцинома простаты GS7 (4 + 3) и диагностирован рак предстательной железы cT3bN1M1a, с метастазами в тазовых и пяти забрюшинных лимфоузлах, по данным ^{68}Ga -ПСМА ПЭТ-КТ.

Стандартным подходом к мГЧРПЖ является назначение комбинированной терапии, основанной на АДТ и доцетакселе или ингибиторе андрогенного сигнала (абиратерон ацетат, апалутамид или энзалутамид). Основанием для подобных рекомендаций послужили результаты пяти крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) (табл. 1), продемонстрировавших убедительное преимущество общей выживаемости (ОВ) при введении в схему лечения препарата комбинации по сравнению с только АДТ [7–14]. Субанализы данных РКИ показали, что комбинации АДТ с доцетакселом и абиратероном ацетатом приводят к увеличению ОВ только у пациентов с большой метастатической нагрузкой (по определению исследования CHAARTED — наличие висцеральных метастазов и/или ≥ 4 метастазов в костях, из которых не менее одного локализуется за пределами осевого скелета) [8,10]. Антиандрогены второго поколения (энзалутамид и апалутамид) обеспечивали значимый выигрыш в отношении ОВ независимо от объема метастатического поражения

Таблица 1. Рандомизированные клинические исследования, обосновывающие стандартную системную терапию метастатического ГЧРПЖ [7–15].

РКИ	Препарат комбинации	Общая выживаемость, медиана (месяцы)		Отношение рисков (95% доверительные интервалы)
		В группе лечения	В группе плацебо	
STAMPEDE (рукав C) [9]	Доцетаксел	60	45	0,76 (0,62–0,92)
CHAARTED [8]		58	47	0,73 (0,59–0,89)
LATITUDE [10]	Абиратерон	53,3	36,5	0,66 (0,56–0,78)
STAMPEDE (рукав C) [11]		Не достигнута	48	0,63 (0,52–0,76)
ENZAMET [13]	Энзалутамид	Не достигнута	Не достигнута	0,67 (0,52–0,86)
TITAN [7]	Апалутамид	Не достигнута	Не достигнута	0,67 (0,51–0,89)

[7,15]. Следовательно, при ОМРПЖ комбинацией выбора является АДТ с антиандрогенами второго поколения.

Дополнительное преимущество большим ОМРПЖ может принести циторедуктивное воздействие на первичную опухоль. При солидных опухолях других локализаций циторедуктивная хирургия продемонстрировала благоприятное влияние на ОВ [16]. На животных моделях было доказано снижение васкуляризации метастазов после облучения или удаления первичной опухоли [17], что подтверждает версию об абскопальном эффекте локального лечения, вероятно, обусловленного ухудшением условий имплантации опухолевых клеток на отдалении от первичного очага за счет неблагоприятных изменений клеточного микроокружения [18].

Некоторые ретроспективные работы продемонстрировали благоприятное влияние циторедукции на прогноз больных мГЧРПЖ. Так, по данным National Cancer Database (США) ДЛТ являлась независимым фактором благоприятного прогноза ОВ у пациентов, получавших АДТ, при этом эффект облучения был наименьшим у пациентов группы очень высокого риска (GS9–10 и/или T4) [19]. Сходные результаты были получены при анализе Surveillance Epidemiology and End Results database (SEER), показавшем увеличение ОВ больных, получавших локальное лечение первичной опухоли (РПЭ или брахитерапия) с некоторым преимуществом в подгруппе хирургического лечения. Пятилетняя ОВ составила 67,4% у оперированных пациентов, 52,6% — у больных, подвергнутых брахитерапии, и 22,5% в группе, не получавшей локального лечения [20]. Ретроспективные данные пациентов с первичным мГЧРПЖ, полученные в Munichcancerregistry [21] и Swedishprostatecancerdatabase [22] были аналогичны.

В двух рандомизированных исследованиях изучалась эффективность дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) на область простаты при мГЧРПЖ по циторедуктивной программе. РКИ HERRARD, преимущественно включавшее больных с большой метастатической нагрузкой (63%), оказалось негативным [23]. В исследовании STAMPEDE (рукав H) было зарегистрировано значимое увеличение ОВ у пациентов с малой метастатической нагрузкой по определению CHAARTED, получивших циторедуктивную ДЛТ [24]. Необходимо отметить, что только 18% включенных в STAMPEDE (рукав H) больных получали современную стандартную химио-гормонотерапию, и объем облучения не включал метастатически-измененные лимфоузлы. Тем не менее, в настоящее время ДЛТ рекомендована при de novo мГЧРПЖ с малой метастатической нагрузкой [25]. Метаанализ данных обоих РКИ STORCAP показал значимое преимущество ДЛТ на первичную опухоль в сочетании со стандартной терапией по сравнению со стандартной терапией в отношении ОВ, беспрогрессивной выживаемости (БПВ), выживаемости без ПСА-прогрессирования (БПВ_{пса}) и времени до неудачи лечения у больных с ≤ 5 метастазами [26].

При мГЧРПЖ с малой метастатической нагрузкой не менее привлекательной представляется перспектива

циторедуктивной простатэктомии, которая, помимо возможного увеличения ОВ, потенциально способна снизить риск развития осложнений первичной опухоли при прогрессировании. Некоторые ретроспективные работы подтверждают эту гипотезу [27–31]

В многоцентровом ретроспективном исследовании (n 106) была подтверждена техническая возможность и относительная безопасность циторедуктивной простатэктомии (ЦПЭ) с частотой осложнений 20,8% и континенции мочи, сохраненной у 64,4% больных [22]. Heidenreich et al. (2015) сравнивали ЦПЭ с АДТ и только АДТ у пациентов с малой метастатической нагрузкой и хорошим ответом на неoadъювантную гормонотерапию (n 23). При этом было продемонстрировано значимое увеличение медианы специфической выживаемости (СВ) с 39 до 47 месяцев при приемлемой частоте осложнений (24%) и высокой частоте континенции мочи (91%) [30]. В другом многоцентровом исследовании, включившем 113 больных с ОМРПЖ, было показано, что предоперационный уровень ПСА является фактором риска БПВ_{пса} и ОВ. Лучшие результаты были получены при ПСА < 1 нг/мл после неoadъювантной АДТ и надире ПСА < 0,1 нг/мл [31]. Робот-ассистированная ЦПЭ позволила добиться сходных результатов в серии пациентов с ≤ 5 метастазами в костях скелета и отсутствием висцеральных метастазов. По сравнению с больными, получавшими только АДТ, оперированные пациенты имели большую медиану БПВ (75 vs 28 месяцев, p 0,008), СВ (не достигнута vs 40 месяцев, p 0,002) и меньшую частоту мочевого симптомов из-за прогрессирования (0% vs 27%) [32]. В настоящее время нет проспективных данных о роли ЦПЭ при ОМРПЖ, однако ряд текущих исследований в перспективе способен дать ответ на вопрос о месте циторедукции в лечении мГЧРПЖ с олигометастазами.

Пациенту с мГЧРПЖ и малой метастатической нагрузкой назначена АДТ в комбинации с энзалутамидом, проведена ДЛТ на область предстательной железы в суммарной очаговой дозе (СОД) 36Гр в 6 еженедельных фракциях. У больного отмечено снижение ПСА, достигшее неопределяемых значений (< 0,2 нг/мл) к 6-му месяцу терапии и сохраняющееся в течение 32 месяцев, а также уменьшение простаты, тазовых и забрюшинных лимфоузлов, соответствующее частичному ответу по RECIST.

Сценарий 3. Олигометастатический рак предстательной железы de novo с ограниченным поражением лимфоузлов

У пациента В. 55 лет верифицирована аденокарцинома простаты GS 9 (4 + 5) при уровне ПСА 35 нг/мл. КТ трех уровней и скенирование костей выявили опухоль простаты с экстракапсулярной экстензией без регионарных и отдаленных метастазов (сТ3aN0M0), однако при ⁶⁸Ga-ПСМА ПЭТ-КТ визуализирован метастаз в пара-ректальном лимфоузле (M1a).

Метастаз-направленная терапия в настоящее время является предметом бурных дискуссий. Помимо устранения местных симптомов, теоретически, данный подход потенциально способен снизить риск дальнейшей диссеминации, источником которой могут служить метастазы аденокарциномы простаты [33].

Появление метастазов в лимфоузлах может рассматриваться как инициальный этап развития полиметастатической болезни и является фактором неблагоприятного прогноза выживаемости больных раком предстательной железы. ДЛТ с неоадьювантной, конкурентной и адьювантной АДТ — опция выбора для пациентов с клинически позитивными регионарными лимфоузлами [25]. При клинически негативных тазовых лимфоузлах и верификации метастазов после РПЭ дальнейшая тактика может включать динамическое наблюдение, АДТ, ДЛТ или АДТ в комбинации с ДЛТ в зависимости от наличия ряда факторов, включая группу риска, уровень послеоперационного ПСА, количество метастатически пораженных лимфоузлов и ожидаемой продолжительностью жизни [25,34]. Можно ли экстраполировать тактику ведения пациентов с категорией N+ на больных с синхронными метастазами в нерезионарных лимфоузлах, неизвестно, однако подобная перспектива представляется привлекательной альтернативой только системному лечению, требующей изучения в проспективных исследованиях, использующих новые методы визуализации.

Пациенту выполнена РПЭ, расширенная ЛАЭ. Гистологически подтверждена аденокарцинома простаты cT2cN1M1a с метастазами в двух подвздошных и одном параректальном лимфоузле. Больному проведена АДТ с АДТ в течение трех лет. В настоящее время пациент жив без признаков прогрессирования в течение 16 месяцев после завершения гормонотерапии.

Сценарий 4. Олигометастатический рак предстательной железы de novo с ограниченным поражением костей

Пациент В., 76 лет, обратился к врачу с жалобами на боль в спине. При обследовании выявлено повышение уровня ПСА до 37 нг/мл. Выполнена биопсия простаты, верифицирована аденокарцинома G56. При КТ трехуровневой и скенировании костей выявлена опухоль простаты с экстракапсулярной экстензией и солитарным метастазом в тело L5 позвонка (cT3aN0M1b).

Большинство работ, посвященных метастаз-направленной терапии, включало пациентов с рецидивным ОМРПЖ. Тем не менее, опубликованы обнадеживающие результаты небольших ретроспективных серий наблюдений за пациентами с костными олигометастазами, достигших удовлетворительных результатов эрадикации всех опухолевых очагов. В наибольшее одноцентровое ретроспективное исследование, включившее 80 больных с ОМРПЖ и огра-

ниченным количеством метастазов в костях скелета, вошло 25 пациентов с МГЧРПЖ de novo. Всем больным проводилось радикальное лечение первичной опухоли и стереотаксическая лучевая терапия (СЛТ) костных метастазов до медианы СОД 93,3 (75,8–95,3) Гр с или без АДТ. Частота снижения ПСА до неопределяемого уровня у пациентов без АДТ (n 14) достигла 56%. Местный рецидив через 12 месяцев после окончания лечения зарегистрирован в 0%, через 24 месяца — в 1,7% случаев. Медиана БПВ_{пса} составила 16,5 месяца и достигла 34,3 месяца у пациентов с синхронными костными метастазами, 16,1 месяца — при олигорецидиве и 10,3 месяца — при олигопрогрессировании рака простаты на фоне системной терапии [35].

Пациенту проведена СЛТ на область простаты и L5 позвонка на фоне АДТ, которую проводили в течение 24 месяцев после завершения облучения. Больной жив без признаков прогрессирования вне лечения в течение 37 месяцев.

Сценарий 5. Олигорецидив рака предстательной железы

У пациента Г., 71 года, через 6 месяцев после РПЭ без тазовой лимфодиссекции, выполненной по поводу рака предстательной железы pT3aN0M0G57R0, развился биохимический рецидив (ПСА — 0,9 нг/мл), источником которого служил ПСМА-ПЭТ-КТ-позитивный солитарный внутренний подвздошный лимфоузел справа.

В РКИ II фазы ORIOLE эффективность и безопасность СЛТ олигорецидивов (n 36) сравнивалась с наблюдением (n 18) у пациентов с ≤ 3 экстракраниальными метастазами рака предстательной железы, развившимися после радикального хирургического или лучевого лечения первичной опухоли. СЛТ обеспечивала значимое снижение частоты прогрессирования (с 61% до 19%, p 0,005) и ПСА-прогрессирования (с 50% до 11%, p 0,005) в течение 6 месяцев, а также увеличение БПВ (не достигнута vs 5,8 месяца; отношение шансов (HR) 0,30; 95% доверительные интервалы (CI): 0,11–0,81; p 0,002) и БПВ_{пса} (не достигнута vs 6,4 месяца; HR 0,31; 95% CI: 0,13–0,75; p 0,002). Частота 6-месячного локального контроля составила 98,8%. Более того, СЛТ всех ПСМА-ПЭТ-КТ-позитивных очагов снижала риск появления новых метастазов в течение 6 месяцев с 63% до 16% (p 0,006) [36]. Аналогичные данные были получены в другом РКИ II фазы, в котором у пациентов с рецидивным ОМРПЖ (≤ 3 ПСМА-ПЭТ-КТ-позитивных метастазов) было отмечено значимое увеличение выживаемости без АДТ с 13 до 21 месяца в группе метастаз-направленной терапии (n 31) по сравнению с группой наблюдения (n 31); при этом наибольший выигрыш получали больные с временем удвоения ПСА < 3 месяцев (HR 0,38, p 0,06) [37].

Спасительная лимфаденэктомия (сЛАЭ) при олигорецидивах рака простаты в лимфоузлах после РПЭ является одним из возможных методов лечения ОМРПЖ, основным

преимуществом которого является увеличение времени до старта АДТ. В систематическом обзоре 26 исследований, включившем больных, подвергнутых сЛАЭ открытым и эндоскопическим методами по поводу ПСМА-ПЭТ-КТ или холин-ПЭТ-КТ — позитивных рецидивов рака простаты в лимфоузлах, полный ПСА-ответ зарегистрирован у 44,3% больных; при медиане наблюдения 29,4 месяца 2-летняя БПВ_{ПСА} колебалась от 23% до 64%, 5-летняя ОВ достигла 84% [38]. По данным PorresD. *et al.* (2015), 62,2% пациентов остаются вне лечения при медиане наблюдения 21 месяц после сЛАЭ, что дает возможность снизить риск ассоциированных с АДТ нежелательных явлений и, возможно, отсрочить развитие кастрационной резистентности [39]. На основании метаанализа данных 654 пациентов, которым была выполнена сЛАЭ при олигорецидивах рака предстательной железы, была разработана предиктивная шкала, позволяющая отбирать кандидатов для хирургического лечения, основанная на группе градации, времени от РПЭ до ПСА-рецидива, количестве локализаций метастазов, АДТ на момент ПСМА-ПЭТ-КТ, а также уровне ПСА на момент сЛАЭ [40]. Несмотря на обнадеживающие результаты опубликованных серий наблюдений, сЛАЭ пока остается экспериментальным методом лечения до получения результатов текущих исследований.

Пациенту выполнена сЛАЭ, гистологически выявлено два метастаза в тазовых лимфоузлах справа без экстракапсулярной экстензии. Больной жив без лечения и признаков прогрессирования в течение 21 месяца.

Сценарий 6. Олигопрогрессирование рака предстательной железы

У пациента В., 58 лет, — рак предстательной железы pT3bN0M0G8R0. Состояние после РПЭ. ПСА-рецидив через 9 месяцев после хирургического вмешательства. Состояние на фоне АДТ в течение 28 месяцев. Кастрационная резистентность. При ПСМА-ПЭТ-КТ, выполненной на фоне кратковременной отмены АДТ, сопровождавшейся повышением ПСА до 3,1 нг/мл, выявлен единственный позитивный пресакральный лимфоузел.

Исследований, посвященных изучению роли метастаз-направленной терапии при олигометастатическом КРРПЖ, не проводилось. Тем не менее, принимая во внимание результаты СЛТ метастазов, проведенной при рецидивном МГЧРПЖ, можно предположить, что отобранные пациенты способны получить клинический выигрыш от локального лечения даже на этапе кастрационной резистентности.

Больному проведена СЛТ с полным биохимическим и ПСМА-ПЭТ-КТ ответом, сохраняющимся в течение 24 месяцев.

Таким образом, ОМРПЖ является привлекательной мишенью для метастаз-направленной терапии. Несомненными преимуществами данного подхода являются

вероятность излечения, потенциальное увеличение продолжительности жизни, времени без системного лечения и интервала до кастрационной резистентности, снижение риска диссеминации, источником которой служат метастазы, а также снижение интенсивности или ликвидация симптомов первичной опухоли и метастазов. Для клинической реализации этих преимуществ есть целый ряд ограничений, включая отсутствие точных инструментов диагностики олигометастазов, критериев селекции больных с олигометастазами, у которых не разовьются полиметастазы в короткие сроки, хирургический риск (осложнения 3–4 степени тяжести — > 10%) и риск осложнений СЛТ (20%). Следствием этого служит низкая частота достижения надежного долгосрочного биохимического контроля (< 20%) и закономерная необходимость проведения дополнительного лечения у большинства пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интенсификация первой линии терапии МГЧРПЖ, диагностированного *de novo*, привела к значимому увеличению ОВ этой категории больных. Стандартом лечения олигометастатического рака предстательной железы являются комбинации АДТ с антиандрогенами второго поколения. Совершенствование методов диагностики привело к росту доли олигометастатического рака предстательной железы среди впервые выявленных больных и пациентов, ранее получавших лечение. Растет доказательная база, подтверждающая позитивную роль локального лечения первичной опухоли при диссеминированном раке простаты, однако необходимы данные рандомизированных исследований для определения показаний к циторедуктивным манипуляциям. Метастаз-направленная терапия демонстрирует многообещающие результаты, однако уровень доказательной базы низок, и локальное лечение олигометастазов пока остается экспериментальным методом.

ЛИТЕРАТУРА

- Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995 ; 13 : 8–10. 10.1200/JCO.1995.13.1.8 Weichselbaum RR, Hellman S. Oligometastases revisited. *Nat Rev Clin Oncol* 2011 ; 8 : 378–82. 10.1038/nrclinonc.2011.44.
- Singh D., *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 ; 58 : 3–10.
- Corbin K. S. *J Clin Oncol.* 2013 ; 31 : 1384–1390.
- Tosoian JJ, Gorin MA, Ross AE, *et al.* Oligometastatic prostate cancer : Definitions, clinical outcomes, and treatment considerations. *Nat Rev Urol* 2017 ; 14 : 15–25. 10.1038/nrurol.2016.175.
- Slaoui A, Albisinni S, Aoun F, *et al.* A systematic review of contemporary management of oligometastatic prostate cancer : fighting a challenge or tilting at windmills? *World J Urol* 2019 ; 37 : 2343–53. 10.1007/s00345-019-02652-7.
- Front. Oncol., 28 January 2022 Sec. Radiation Oncology* <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.831429>.

7. Taneja SS. Re : Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *J Urol*2019 ; 202 : 661. 10.1097/ 01. JU. 0000577260.12278.1c.
8. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer : long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 chaarted trial. *J ClinOncol*2018 ; 36 : 1080–7. 10.1200/ JCO. 2017.75.3657.
9. Clarke NW, Ali A, Ingleby FC, et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- And high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer : Long-term survival results from the STAMPEDE trial. *AnnOncol*2019 ; 30 : 1992–2003. 10.1093/annonc/ mdz396.
10. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*2017 ; 377 : 352–60. 10.1056/ NEJMoa1704174.
11. James ND, de Bono JS, Spears MR, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med*2017 ; 377 : 338–51. 10.1056/ NEJMoa1702900.
12. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*2019 ; 381 : 121–31. 10.1056/ NEJMoa1903835.
13. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, et al. Arches : A randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J ClinOncol*2019 ; 37 : 2974–86. 10.1200/ JCO. 19.00799.
14. Taneja SS. Re : Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *J Urol*2019 ; 202 : 661. 10.1097/ 01. JU. 0000577260.12278.1c.
15. *J Clin Oncol* 40, 2022 (suppl 17 ; abstr LBA5004.
16. Motzer RJ, Russo P. Cytoreductive Nephrectomy — Patient Selection Is Key. *N Engl J Med*2018 ; 379 : 481–2. 10.1056/ NEJMe1806331.
17. Hartford AC, Gohongi T, Fukumura D, et al. Irradiation of a primary tumor, unlike surgical removal, enhances angiogenesis suppression at a distal site : Potential role of host-tumor interaction. *CancerRes*2000 ; 60 : 2128–31.
18. Psaila B, Lyden D. The metastatic niche : Adapting the foreign soil. *Nat. Rev. Cancer* 2009 ; 9 : 285–93. 10.1038/ nrc2621.
19. Rusthoven CG, Jones BL, Flaig TW, et al. Improved survival with prostate radiation in addition to androgen deprivation therapy for men with newly diagnosed metastatic prostate cancer. *J ClinOncol*2016 ; 34 : 2835–42. 10.1200/ JCO. 2016.67.4788.
20. Culp SH, Schellhammer PF, Williams MB. Might men diagnosed with metastatic prostate cancer benefit from definitive treatment of the primary tumor? A SEER-based study. *EurUrol* 2014 ; 65 : 1058–66. 10.1016/ j. eururo. 2013.11.012.
21. Gratzke C, Engel J, Stief CG. Role of radical prostatectomy in metastatic prostate cancer : Data from the munich cancer registry. *EurUrol* 2014 ; 66 : 602–3. 10.1016/ j. eururo. 2014.04.009.
22. Sooriakumaran P, Nyberg T, Akre O, et al. Survival Among Men at High Risk of Disseminated Prostate Cancer Receiving Initial Locally Directed Radical Treatment or Initial Androgen Deprivation Therapy. *EurUrol*2017 ; 72 : 345–51. 10.1016/ j. eururo. 2017.04.002.
23. Boevé LMS, Hulshof MCCM, Vis AN, 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 Tria. *EurUrol*2019 ; 75 : 410–8. 10.1016/ j. eururo. 2018.09.008.
24. Parker CC, James ND, Brawley CD, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE) : a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018 ; 392 : 2353–66. 10.1016/ S0140–6736 (18) 32486–3.
25. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines Prostate Cancer Version 1.2023 — September 16, 2022 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.
26. Burdett S, Boevé LM, Ingleby FC, et al. Prostate Radiotherapy for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer : A STOPCAP Systematic Review and Meta-analysis. *EurUrol*2019 ; 76 : 115–24. 10.1016/ j. eururo. 2019.02.003.
27. Culp SH, Schellhammer PF, Williams MB. Might men diagnosed with metastatic prostate cancer benefit from definitive treatment of the primary tumor? A SEER-based study. *EurUrol* 2014 ; 65 : 1058–66. 10.1016/ j. eururo. 2013.11.012.
28. Gratzke C, Engel J, Stief CG. Role of radical prostatectomy in metastatic prostate cancer : Data from the munich cancer registry. *EurUrol* 2014 ; 66 : 602–3. 10.1016/ j. eururo. 2014.04.009.
29. Sooriakumaran P, Nyberg T, Akre O, et al. Survival Among Men at High Risk of Disseminated Prostate Cancer Receiving Initial Locally Directed Radical Treatment or Initial Androgen Deprivation Therapy. *EurUrol* 2017 ; 72 : 345–51. 10.1016/ j. eururo. 2017.04.002.
30. Heidenreich A, Pfister D, Porres D. Cytoreductive radical prostatectomy in patients with prostate cancer and low volume skeletal metastases : Results of a feasibility and case-control study. *J Urol* 2015 ; 193 : 832–8. 10.1016/ j. juro. 2014.09.089.
31. Heidenreich A, Fossati N, Pfister D, et al. Cytoreductive Radical Prostatectomy in Men with Prostate Cancer and Skeletal Metastases. *EurUrolOncol* 2018 ; 1 : 46–53. 10.1016/ j. eu. 2018.03.002.
32. Jang WS, Kim MS, Jeong WS, et al. Does robot-assisted radical prostatectomy benefit patients with prostate cancer and bone oligometastases? *BJU Int*2018 ; 121 : 225–31. 10.1111/ bju. 13992.
33. Gundem G, Van Loo P, Kremeyer B, et al. The evolutionary history of lethal metastatic prostate cancer. *Nature* 2015 ; 520 : 353–7. 10.1038/ nature14347.
34. Prostate cancer. *EAUguidelines*.
35. Paul Rogowski, *Radiat Oncol.* 2021 ; 16 : 125. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8247211/>.
36. Phillips R, Shi WY, 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 : 650–9. 10.1001/ jamaoncol. 2020.0147.

37. 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 : 446–53. 10.1200/JCO.2017.75.4853.
38. Ploussard, G., et al. Salvage Lymph Node Dissection for Nodal Recurrent Prostate Cancer : A Systematic Review. *EurUrol*, 2019. 76 : 493.
39. Porres D, Pfister D, Thissen A, et al. The role of salvage extended lymph node dissection in patients with rising PSA and PET/ CT scan detected nodal recurrence of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017 ; 20 : 85–92. 10.1038/pcan.2016.54.
40. Fossati N, Suardi N, Gandaglia G, et al. Identifying the Optimal Candidate for Salvage Lymph Node Dissection for Nodal Recurrence of Prostate Cancer : Results from a Large, Multi-institutional Analysis. *EurUrol* 2019 ; 75 : 176–83. 10.1016/j.eururo.2018.09.009.