

MODERN APPROACH IN OLIGOMETASTATIC PROSTATE CANCER THERAPY

SAVREMENI PRISTUP U LEČENJU OLIGOMETASTATSKOG KARCINOMA PROSTATE

Jelena Stanić¹, Marina Nikitović^{1,2}, Nebojša Miletić¹, Vesna Stanković¹

¹ Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Beograd, Srbija

² Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

Correspondence: simicans@gmail.com

Abstract

Oligometastatic disease is defined as an intermediate state between localized and wide-spread metastatic disease. Oligometastatic prostate cancer is generally defined by the presence of five or fewer metastatic sites on imaging.

In the era of precision and personalized cancer care, the introduction of more sensitive imaging technologies and the availability of safe and effective localized non- or minimally invasive treatment options, have led to an increase in the incidence and clinical interest in oligometastatic prostate cancer. In addition, the therapeutic paradigm for oligometastatic prostate cancer is evolving toward a more aggressive approach. Retrospective studies have shown that in the metastatic setting, treatments such as radical prostatectomy and local or metastasis-directed radiation therapy can be performed with minimal risk of toxicity and may enhance clinical outcomes. As there is insufficient data to draw reliable conclusions about their impact on survival, aggressive approaches in the treatment of oligometastatic prostate cancer should be considered only in the context of prospective clinical trials, with the patient informed of the limited evidence of benefit.

The current inconsistent approach of detecting and treating oligometastatic prostate cancer patients will need to be standardized in order for future clinical studies to be properly performed and, more importantly, compared. These crucial conditions will reveal if oligometastasis diagnosis and therapy should be included in the standard clinical practice of prostate cancer patients.

Keywords:

prostate cancer,
oligometastasis,
radiotherapy

Sažetak

Oligometastatska bolest predstavlja intermedijarni stadijum širenja maligne bolesti, između lokalizovanog tumorskog procesa i ekstenzivnih, udaljenih metastaza. Oligometastatskim karcinomom prostate smatra se bolest sa prisustvom do pet metastatskih lezija.

U eri personalizovane onkološke terapije uvođenje preciznih tehnologija u oblasti dijagnostike, kao i sve veća dostupnost bezbednih i efikasnih, lokalizovanih, ne-ili minimalno invazivnih opcija lečenja, doveli su do povećanja incidencije i kliničkog interesovanja za oligometastatski karcinom prostate. Pored toga, pristup u lečenju ovih pacijenata se sve više pomera ka agresivnijem. Brojne retrospektivne studije pokazale su da se u metastatskom stadijumu bolesti procedure, kao što su radikalna prostatektomija i lokalna radioterapija metastaza, izvode sa minimalnim rizikom od toksičnosti i mogu poboljšati terapijske ishode. S obzirom na to da i dalje nema dovoljno podataka da bi se izvukli pouzdani zaključci o njihovom uticaju na preživljavanje, agresivne pristupe u lečenju oligometastatskog karcinoma prostate treba razmatrati samo u kontekstu prospektivnih kliničkih studija koje uključuju pacijente informisane o ograničenim dokazima o efikasnosti date terapije.

Aktuelni nesistematski pristup selektovanja i lečenja pacijenata sa oligometastatskim karcinomom prostate moraće da bude standardizovan u cilju pravilnog izvođenja budućih istraživanja i, što je još važnije, kasnijeg upoređivanja rezultata. Ovo su ključni uslovi koji će razjasniti da li dijagnoza oligometastaza kod ovih pacijenata, kao i terapija, treba da budu uključeni u svakodnevnu kliničku praksu.

Ključne reči:

karcinom prostate, oligometastaza, radioterapija

Uvod

Lečenje metastatskog karcinoma prostate (MKP) značajno je evoluiralo u poslednje dve decenije. Napredak je zasnovan na shvatanju da MKP obuhvata širok spektar stepena raširenosti bolesti od biohemijskog relapsa bez ili sa metastazama u limfnim čvorovima do diseminovane bolesti otporne na kastraciju. Stoga i terapijske opcije treba da budu prilagođene aktuelnom stanju metastatske bolesti.

Danas se svi oblici MKP leče sistemski, primenom androgene deprivacione terapije (engl. *androgen deprivation therapy*, ADT), uz mogući dodatak hemoterapije ili novih antiandrogena. Sistematska terapija značajno utiče na kvalitet života, posebno kada se primenjuje tokom dužeg vremenskog perioda (1,2).

Termin „oligometastatska bolest” prvi su uveli Helman (*Hellman*) i Vajhselbaum (*Veichselbaum*) 1995. godine kako bi preciznije opisali malignome sa malim brojem metastatskih lezija. Oni su smatrali da broj, pa čak i mesta metastaza mogu odražavati stepen razvoja primarnog tumora i da postoji stadijum maligne bolesti između lokalizovanih lezija i udaljenih metastaza. Osim toga, određene vrste tumora, anatomija i fiziologija mogu ograničiti ili koncentrisati metastaze na jedan ili ograničeni broj organa. Imajući u vidu višestepenu prirodu progresije maligne bolesti, predložili su uvođenje novog, klinički značajnog stanja - oligometastaza (3).

Dakle, dok neke oligometastatske lezije brzo napreduju do stadijuma široko rasprostranjenih, udaljenih metastaza, druge metastaziraju postepeno i njima nedostaje kapacitet za diseminaciju, tako da oligometastatska bolest predstavlja njihov maksimalni potencijal za progresiju. Ovo sugeriše da se tumori koji dovode do oligometastatskog

stanja razlikuju biološki i genetski od onih koji indukuju udaljene metastatske lezije.

S obzirom na to da još uvek ne postoje jasni genetski podaci koji bi obezbedili biološku komponentu za precizniju definiciju oligometastatskog karcinoma prostate (OMKP), u upotrebi je klinička dijagnoza koja se postavlja na osnovu dijagnostičkih procedura i podrazumeva dve do pet ekstrapelvičnih lezija (4).

Definicija oligometastatskog karcinoma prostate

Oligometastatski karcinom prostate je sve više prepoznat kao jedinstveno kliničko stanje sa posebnim terapijskim indikacijama. Istorijski gledano, razlike u pogledu manjeg ili većeg obima metastatskog opterećenja bolesti obično nisu pravljene. Svi pacijenti su smatrani onkoinkubilnim i lečeni su primenom sistemske ADT (5).

Sa sve većim napretkom u razvoju dijagnostičkih procedura, uključujući osetljivije funkcionalne modalitete snimanja i nove radioaktivne markere, kao što su pozitron emisija tomografija/kompjuterska tomografija sa radiološki označenom glukozom sa fluorom (engl. *positron emission tomography/computed tomography*, PET/CT) i PET/CT snimanje sa radioaktivnim elementom galijum-68 prostatičnog specifičnog membranskog antigena (engl. *Prostate specific membrane antigen*, PSMA), sada se otkrivaju lezije koje se ranije nisu mogle detektovati. Ulažu se i veliki naponi da se utvrdi genomika OMKP-a, zbog čega interesovanje za lečenje OMKP raste, posebno kada se ovo stanje sve češće dijagnostikuje (6).

U savremenoj kliničkoj praksi, iako je izuzetno važno precizno definisati OMKP, i dalje ne postoji

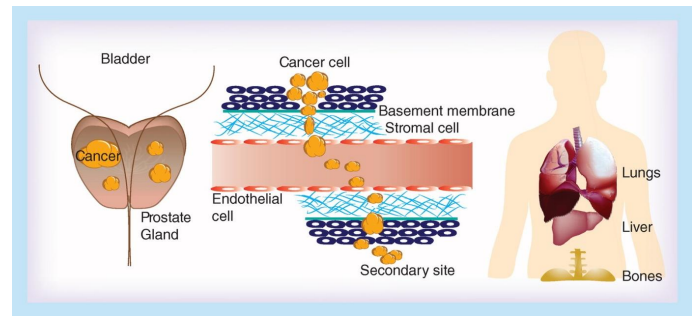
standardizovana definicija. Ona je nedosledna i varira od prisustva samo jedne do između tri i pet metastaza. Na Konsenzusnoj konferenciji uznapredovalog raka prostate 2020. godine (engl. *Advanced Prostate Cancer Consensus Conference*, APCCC), 66% stručnih panelista glasalo je za prisustvo do tri metastaze za definiciju OMKP, 20% do pet metastaza i 14% do dve metastaze. Dakle, većina prospektivnih studija koristi definiciju ≤ 3 metastatske lezije sa predefinisanim lokalizacijama (7). Dalje, kada se govori o definiciji OMKP mora se uzeti u obzir nekoliko faktora. Trenutno se ni veličina metastatske lezije ni modalitet snimanja koji se koristi za detekciju lezija ne uzimaju u obzir kada se definiše OMKP. Bolest u kojoj su metastaze otkrivene naprednijim modalitetima snimanja, kao što su PET/CT ili PSMA PET/CT, verovatno nije ekvivalentna bolesti u kojoj se metastatske lezije detektuju konvencionalnim skeniranjem kostiju. Postavlja se pitanje da li OMKP predstavlja indolentnu bolest, ranu metastazu, nusprodukt naprednog imidžinga ili kombinaciju sva tri, što još uvek nije adekvatno definisano i stoga je oblast aktivnog istraživanja (8).

Biološka osnova primene lokalne terapije

Prema hipotezi "seme i zemljište" (engl. *seed and soil*), ćelije iz primarnog tumora („seme“) metastaziraju na mesto gde je lokalno mikrokruženje povoljno („zemljište“) (9). Ipak, komunikacija između primarnog tumora i udaljenih organa se dešava čak i pre nego što tumorske ćelije stignu do odgovarajućeg mesta metastaziranja. Naime, primarni tumor priprema udaljene organe za zasejavanje tumorskih ćelija stvaranjem povoljnog premetastatskog okruženja, npr. lučenjem faktora rasta vaskularnog endotela ili oslobađanjem matriksne metaloproteinaze koje promovisu remodelovanje ekstracelularnog matriksa, što olakšava migraciju tumorskih ćelija (10, 11).

Nasuprot "seed and soil" hipotezi, anatomsko/mehanička hipoteza (engl. *anatomical/mechanical hypothesis*) smatra da tumorske ćelije prate cirkulatorni put, odvodnjavajući se od primarnog tumora i nespecifično se zaustavljaju u prvom organu na koji naiđu. Primarni faktor koji određuje obrasce širenja tumorskih metastaza je anatomija vaskularne i limfne drenaže sa mesta primarnog tumora. Zagovornici ove teorije tvrde da će prvi organ na koji tumorske ćelije nailaze imati najveći broj metastaza, s obzirom na to da je on glavno mesto njihovog zastoja (12).

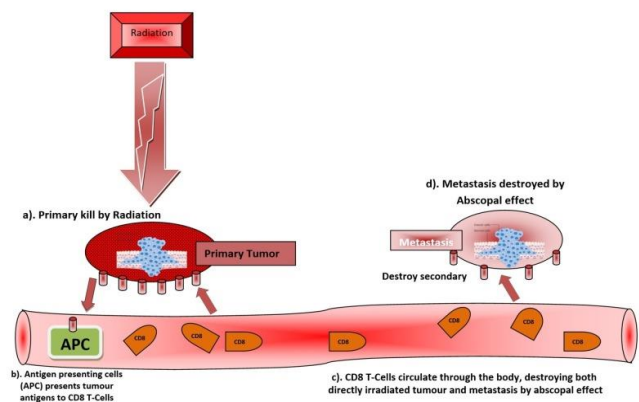
Kod karcinoma prostate (KP) primarne tumorske ćelije oslobađaju atipično velike ekstracelularne vezikule - onkozome, koji stupaju u interakciju sa određenim mestom u organizmu. Karcinom prostate tipično metastazira u kost, gde formira osteoblastične lezije. Pokazalo se da onkozomi, oslobođeni iz ćelija KP, interreaguju sa mikrokruženjem kostiju (13). Receptorski aktivator nuklearnog faktora - kappa B, oslobođen iz tumorskih ćelija KP, uključuje se u petlju pozitivne povratne sprege sa osteoblastima i osteoklastima, što na kraju podstiče nastanak metastaza u kostima (**slika 1**). Iako specifični mehanizmi metastaziranja KP nisu u potpunosti razjašnjeni, sve veći broj dokaza



Slika 1. Metastatska kaskada kod karcinoma prostate (9).

ukazuje da primarni tumor prostate utiče na to da li i gde primarne tumorske ćelije metastaziraju (9).

Klinička premisa "seed and soil" hipoteze je da uklanjanje primarnog tumora može da ukloni ono što održava metastatsko žarište. To je preciznije objašnjeno pojmom „apskopalni efekat“ (*abskopal* = daleko od cilja). Apskopalni efekat je fenomen u kojem korišćenje radioterapije (RT) u lečenju primarnog tumora istovremeno smanjuje nelečene metastatske lezije (14). Nakon zračenja primarnog tumora, ćelijska smrt dovodi do izlaganja intracelularnog sadržaja ćelijama imunog sistema. Imunogeni odgovor uključuje regrutovanje citotoksičnih T-limfocita, koji potom identifikuju antigene izvedene iz tumora i dalje uništavaju preostale tumorske ćelije na udaljenim mestima koja nisu bila izložena zračenju (**slika 2**) (15).



Slika 2. Mehanizam apskopalnog dejstva i njegova imunomodulacija (15).

Drugi potencijalni biološki mehanizam za poboljšanje kliničkog ishoda primenom lokalne terapije je smanjenje ukupnog opterećenja tumorom. Poznato je da veličina tumorskog opterećenja predstavlja značajan prediktor dugoročnog preživljavanja kod pacijenata sa KP (16). U toku su brojne kliničke studije koje ispituju apskopalni efekat kod KP: TALON (*Trimodality Approach to Localized Prostate Cancer: Pembrolizumab, ADT, and SBRT Followed by Prostatectomy*), POSTCARD (*Stereotactic body radiation therapy with durvalumab for oligometastatic hormone-sensitive prostate cancer*), PORTER (*Nivolumab, stereotactic body radiation therapy, CDX-30 and Poly-ICLC for metastatic castration-resistant prostate cancer*).

Klinička osnova primene lokalne terapije

Sistemska terapija KP može imati dugoročne negativne posledice na kvalitet života pacijenata. Kamen temeljac sistemske terapije, tj. ADT, povezan je sa mnogim neželjenim efektima kao što su gubitak mineralne gustine kostiju, seksualna disfunkcija, metabolički sindrom, kardiovaskularna oboljenja i neurokognitivne promene (17). Stručna mišljenja se unapređuju razumevanjem da OMKP može biti podložan lokalnoj terapiji. Upotreba lokalne terapije bi omogućila odlaganje uvođenja sistemske terapije ili bar skratila dužinu njene primene (18). Prospektivna istraživanja su pokazala veću korist kada se lokalna terapija kombinuje sa sistemskom terapijom nego kada se sistemska terapija primenjuje sama (8).

Lokalizacija oligometastaze - kost naspram limfnog čvora

U većini studija koje su uključivale pacijente sa KP i metastazama u limfnim čvorovima i kostima, lokalizacija metastaze nije bila prediktivni faktor za odgovarajuće kliničke ishode (19). Međutim, najveća studija do sada bazirana na prospektivno prikupljenim podacima zasnovanim na pacijentima lečenim u kliničkim ispitivanjima, pokazala je da je prisustvo metastaza u kostima povezano sa lošijim preživljavanjem u poređenju sa metastazama u limfnim čvorovima (20). Stoga nije iznenađujuće da je u nedavno objavljenom izveštaju APCCC, većina stručnjaka glasala za razlikovanje ove dve vrste metastatskih obrazaca. Imajući u vidu da su prijavljeni ohrabrujući klinički rezultati studija OMKP isključivo sa metastazama u kostima, sa dvogodišnjim stopama lokalne kontrole i intervalom do progresije 76 – 100% i 27 – 38%, ovi pacijenti mogu imati koristi od lokalne terapije i ne treba ih isključivati iz njene primene (21).

Terapijske opcije oligometastatskog karcinoma prostate

Lečenje pacijenata sa OMKP zahteva multidisciplinarni pristup, što podrazumeva primenu više terapijskih modaliteta - hirurgije, radioterapije i sistemske terapije, pojedinačno ili u kombinaciji. Sve je više naučnih dokaza koji ukazuju da se dugoročni intervali bez bolesti i, u nekim slučajevima, potencijalno izlečenje, mogu postići upravo ovakvom multimodalnom strategijom.

Pravilna selekcija pacijenata sa OMKP koji mogu imati najviše koristi od lečenja oligometastaza i dalje, međutim, predstavlja veliki izazov.

Sistemska terapija

Androgena deprivaciona terapija ostaje preporučena terapijska opcija za pacijente sa bilo kojim stepenom metastatske bolesti. Može se davati kontinuirano ili

intermitentno. Podaci velikih kliničkih studija, kao što su STAMPEDE (*Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy*), CHAARTED (*Chemohormonal Therapy Versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer*) i GETUG-15 (*Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer*), uz ADT, podržavaju i upotrebu docetaksela kao tretmana prve linije jer se pokazalo da poboljšava preživljavanje i odlaže početak kastraciono rezistentne bolesti. U STAMPEDE studiji su takođe ispitivali dodavanje enzalutamida ADT-u kod novodijagnostikovanih metastatskih pacijenata, kao i dodavanje enzalutamida i abiraterona ADT-u u istoj populaciji pacijenata. Rezultati ovih ispitivanja mogu dovesti do daljih kombinovanih terapija kao tretmana prve linije (22).

Iako nije kurativna, ciljevi sistemske terapije uključuju kontrolu bolesti, smanjenje simptoma i morbiditeta i produženje života. Međutim, uloga sistemske terapije u OMKP nije sasvim razjašnjena.

Lokalna terapija - prostatektomija i radioterapija

Kao što je već pomenuto, interakcija između primarnog tumora i udaljenih metastaza može igrati značajnu ulogu u razvoju MKP. Prekid ovog ciklusa radikalnim ili citoreduktivnim tretmanom, tj. lokalnom terapijom – prostatektomijom ili RT, može promeniti biologiju tumora i dovesti do smanjenog rasta i/ili ograničiti rast budućih metastatskih lezija. Prihvatanje oligometastatske paradigme sa rezultujućim uticajem na preporuke za lečenje može potencijalno promeniti način tretmana KP, s obzirom na dokaze koji sugerišu da će čak 75% pacijenata sa recidivom nakon primarne terapije imati ≤ 3 mesta relapsa bolesti (23).

Prostatektomija u lečenju oligometastatskog karcinoma prostate

Uloga hirurgije u lečenju OMKP dobija sve veću pažnju poslednjih godina, ali još uvek nisu objavljene prospektivne studije o resekciji primarnog tumora, iako je nekoliko kliničkih ispitivanja u toku. Analiza podgrupe SWOG 8894 studije (*A Comparison of Bilateral Orchiectomy with or without Flutamide for the Treatment of Patients with Histologically Confirmed Stage D2 Prostate Cancer*) pokazala je da je 1286 muškaraca sa MKP koji su prethodno bili podvrgnuti radikalnoj prostatektomiji imalo smanjeni rizik od smrtnog ishoda u poređenju sa onima koji nisu (24). Nedavne opservacione kohortne studije iz US SEER (*The Surveillance, Epidemiology, and End Results Program of the United States*) baze podataka i Minhenskog registra raka otkrile su da su muškarci sa MKP lečeni radikalnom terapijom imali veće petogodišnje preživljavanje od onih koji su lečeni samo sistemskom terapijom (25,26). Sve

je više dokaza koji ukazuju da pacijenti sa metastatskom bolešću mogu imati koristi od radikalne ili citoreduktivne lokalne terapije. I dalje je, međutim, teško proceniti korist hirurškog lečenja sa tako malo studija (22).

Radioterapija u lečenju oligometastatskog karcinoma prostate

Radioterapija je kurativna terapija za intaktni lokalizovani i postoperativni, lokalno rekurentni KP i efikasna palijativna terapija za simptomatsku, metastatsku bolest. Nasuprot tome, njena uloga u oligometastatskoj bolesti sa ciljem poboljšanja ukupnog preživljavanja, je i dalje nedovoljno poznata. Pod pretpostavkom da je manja verovatnoća da će metastatska bolest sa malim opterećenjem napredovati od bolesti sa visokim opterećenjem, primena RT bi mogla da rezultira odličnim lokalnim kontrolnim stopama, a kombinovani tretman (ADT + RT) trebalo bi da bude koristan kod pacijenata sa sinhronim koštanim OMKP.

Radioterapija primarnog tumora - u dva velika, multicentrična, randomizovana kontrolisana ispitivanja faze 3 otkriveno je da lokalna RT prostate ne poboljšava ukupno preživljavanje (engl. *overall survival*, OS) kod pacijenata sa velikim obimom metastatske bolesti, ali može poboljšati OS kod pacijenata sa malim obimom metastatske bolesti. Do danas, HORRAD i STAMPEDE su jedina objavljena ispitivanja faze 3 koja su upoređivala primenu RT prostate sa standardnom terapijom kod pacijenata sa metastatskom bolešću. Sistematski pregled STOP-CAP i metaanaliza ispitivanja STAMPEDE i HORRAD pokazali su korist u smislu preživljavanja pacijenata sa KP sa sinhronom metastatskom bolešću sa malim opterećenjem (< 5 metastaza u kostima) lečenih ADT i RT prostate u poređenju sa pacijentima lečenim samo primenom ADT-a. Što se tiče aplikovanih doza zračenja, u STAMPEDE studiji RT doza na prostatu nije bila visoka i iznosila je 55 Gy u 20 frakcija, tj. ekvivalentna doza u 2 Gy frakcije je 67 Gy (engl. *the equivalent dose in 2Gy fractions*, EQD2) i 36 Gy u 6 frakcija, što je EQD2 77 Gy. U HORRAD studiji EQD2 bila je u rasponu od 70 Gy (27, 28).

Studija Deantonija i saradnika (21) evaluirala je toksičnost i klinički ishod primene RT prostate/ležišta prostate, limfnih čvorova i koštanih metastaza kod pacijenata sa OMKP (≤ 2 lezije samo na kostima). To je prva studija koja je obuhvatila pacijente sa OMKP sa metastazama samo na kostima i u kojoj su primenom RT tretirana sva mesta bolesti. U radikalnom pristupu, pacijenti su lečeni dozom od 51,8 Gy u 28 frakcija na karlične \pm paraaortne limfne čvorove sa istovremenim pojačanjem doze *boostom* na prostatu (srednja doza je iznosila 74,2 Gy, medijana EQD2 88 Gy). U adjuvantnom pristupu, RT je isporučena na karlične \pm paraaortne limfne čvorove sa dozom od 52,5 Gy u 30 frakcija uz *boost* na ležište prostate (medijana EQD2 82,6 Gy). Ekvivalentna doza u 2 Gy frakcije na koštane metastaze je iznosila 44 Gy. Najznačajniji rezultat ove studije je odlična lokalna

kontrola, kako na nivou primarnog tumora, tako i na nivou metastatske bolesti. Radikalno i sinhrono zračenje primarnog tumora i metastatske bolesti može biti validan pristup kod pacijenata sa OMKP koji imaju metastaze samo na kostima, pokazujući blagi profil toksičnosti i obećavajuće rezultate.

Univerzitet u Ročesteru je 2004. godine objavio retrospektivnu analizu na 369 pacijenata lečenih transkutanom RT na primarni KP, uz praćenje od preko 10 godina. Autori su primetili da pacijenti sa manje od pet metastaza imaju bolje preživljavanje u poređenju sa onima sa više od pet metastaza. Ovi rezultati sugerišu da rano otkrivanje i agresivno lečenje pacijenata sa malim brojem metastatskih lezija mogu poboljšati dugoročno preživljavanje (29).

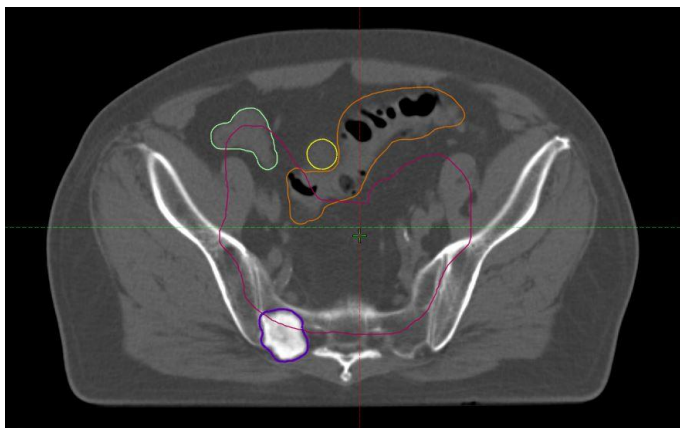
Tekuća prospektivna klinička ispitivanja, uključujući ispitivanja SVOG S1802 (*Phase III Randomized Trial of Standard Systemic Therapy (SST) versus Standard Systemic Therapy Plus Definitive Treatment /Surgery or Radiation/ of the Primary Tumor in Metastatic Prostate Cancer*) i PEACE1 (*Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer*), pomoći će da se odgovori na preostala pitanja o tome koja populacija pacijenata će imati najviše koristi od lokalnog RT tretmana (27, 28).

Radioterapija metastaza - terapija usmerena na metastaze (engl. *Metastasis-Directed Therapy*, MDT) obično je rezervisana za podgrupu pacijenata sa ograničenim brojem metastaza (obično tri ili manje). Cilj je kontrola maligne bolesti i usporavanje daljeg širenja metastaza uz izbegavanje ili odlaganje toksičnosti povezane sa upotrebom sistemske terapije. Većina dokaza o MDT obuhvata stereotaksičnu ablativnu radioterapiju (engl. *stereotactic ablative radiotherapy*, SABR) kod pacijenata sa oligometastatskom bolešću (8). Korišćene šeme frakcionisanja bile su veoma varijabilne u rasponu od 24 Gy u jednoj frakciji do ukupnih doza 20 - 50 Gy (ili više) u nekoliko frakcija, umereno hipofrakcionisanim ili normofrakcionisanim rasporedima. Ipak, najčešća šema frakcionisanja bila je 30 Gy u tri frakcije (19).

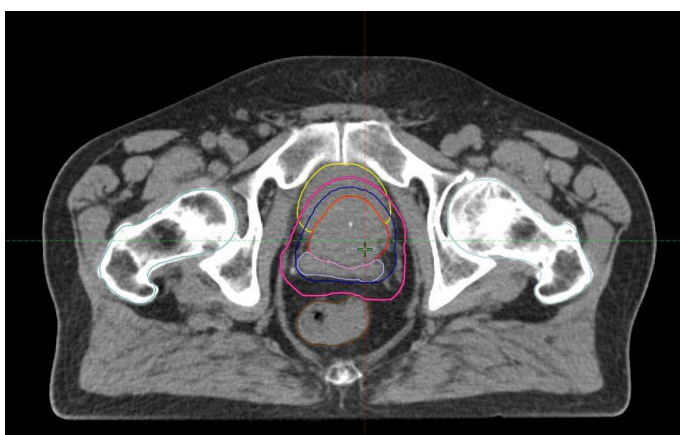
Dakle, stereotaksična RT usmerena na metastaze smatra se bezbednom i pogodnom za lečenje rekurentnog KP jer ima prihvatljivu stopu lokalne kontrole i relativno nisku stopu toksičnosti. Da bi se procenila terapijska korist potrebna su, međutim, preciznija randomizovana kontrolisana ispitivanja.

Kod primene RT u bilo kom pristupu važna je precizna isporuka doze zračenja na ciljni volumen uz maksimalnu poštedu susednih organa. Uvođenjem naprednih, visokokonformalnih RT tehnika, kao što su intenzitetom modulirana radioterapija (engl. *Intensity Modulated Radiation Therapy*, IMRT) i volumetrijski modulirana rotaciona terapija (engl. *Volumetric Modulated Arc Therapy*, VMAT), omogućeno je postizanje veće preciznosti zračenja, uz eskalaciju doze, bolju poštedu okolnog tkiva i nižu stopu komplikacija (**slika 3**) (**slika 4**).

Sve veći broj retrospektivnih studija sugeriše da je RT za OMKP izvodljiva, efikasna i bez značajne toksičnosti.



Slika 3. Delinacija ciljnih volumena i susjednih organa kod pacijenta sa oligometastatskim karcinomom prostate; ljubičastom bojom je označena koštana metastaza (materijal Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije).



Slika 4. Delinacija ciljnih volumena i susjednih organa kod pacijenta sa oligometastatskim karcinomom prostate; roze bojom je označen ciljni volumen, tj. PTV (engl. *planning target volume*, PTV) koji obuhvata prostatu i semene vezikule (materijal Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije).

Da li primarna funkcija zračenja u oligometastatskom okruženju treba da bude usmerena na primarno mesto tumora i/ili metastazu, da odloži vreme do ADT, da konsoliduje potencijalno kurativni multimodalni pristup, ili oboje, tek treba da se utvrdi. Brojna prospektivna klinička ispitivanja su trenutno u razvoju i očekuje se da će pružiti adekvatne podatke za bolji odgovor na ova pitanja (NCT01859221; NCT01777802; NCT02192788; NCT01558427) (5).

Zaključak

Oligometastatski karcinom prostate predstavlja poseban stadijum u razvoju diseminovane bolesti sa indolentnijim ponašanjem tumora i kliničkim tokom. Napredna, visoko osetljiva tehnologija u savremenoj dijagnostici može detektovati pacijente sa OMKP, za koje bi se inače smatralo da imaju lokalizovanu bolest. Ove precizne dijagnostičke metode će dovesti do otkrivanja sve većeg broja pacijenata sa oligometastatskom bolešću, što će dalje uticati i na svakodnevnu kliničku praksu. U lečenju je neophodan multimodalni pristup, sa što jasnijim dokazima

za operaciju, radioterapiju i sistemsku terapiju, samostalno ili u kombinaciji. Lokalne konsolidativne terapije, kao što su radioterapija i prostatektomija, izgledaju bezbedne za izvođenje u metastatskom okruženju i potencijalno smanjuju potrebu za naknadnim palijativnim tretmanom. Ipak, uticaj lokalne terapije na ukupno preživljavanje se na osnovu postojećih podataka ne može nedvosmisleno dokazati. Očekuje se da će u narednih nekoliko godina dokazi koji podržavaju najbolje lečenje OMKP napredovati i omogućiti kliničarima bolju selekciju pacijenata koji će imati najviše koristi od datog terapijskog pristupa.

Literatura

- Rao A, Vapiwala N, Schaeffer EM, Ryan CJ. Oligometastatic prostate cancer: a shrinking subset or an opportunity for cure? *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2019; 39:309-20.
- Mohler JL, Armstrong AJ, Bahnson RR, D'Amico AV, Davis BJ, Eastham JA. Prostate Cancer, Version 1.2016. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016; 14(1):19-30.
- Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol*. 1995; 13(1):8-10.
- Tosoian JJ, Gorin MA, Ross AE, Pienta KJ, Tran PT, Schaeffer EM. Oligometastatic prostate cancer: definitions, clinical outcomes, and treatment considerations. *Nat Rev Urol*. 2017; 14(1):15-25.
- Bernard B, Gershman B, Karnes RJ, Sweeney CJ, Vapiwala N. Approach to oligometastatic prostate cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016; 36:119-29.
- Rao A, Vapiwala N, Schaeffer EM, Ryan CJ. Oligometastatic prostate cancer: a shrinking subset or an opportunity for cure? *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2019; 39:309-20.
- Gillessen S, Attard G, Beer TM, Beltran H, Bjartell A, Bossi A, et al. Management of patients with advanced prostate cancer: report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2019. *Eur Urol*. 2020; 77(4):508-47.
- Khondakar NR, Owens-Walton J, Daneshvar M, Williams C, O'Connor L, Yerram NK, et al. Emerging role for local therapy in oligometastatic prostate cancer. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2021; 19(7):460-7.
- Liu Y, Cao X. Characteristics and significance of the pre-metastatic niche. *Cancer Cell*. 2016; 30(5):668-81.
- Peinado H, Zhang H, Matei IR, Costa-Silva B, Hoshino A, Rodrigues G, et al. Pre-metastatic niches: organ-specific homes for metastases. *Nat Rev Cancer*. 2017; 17(5):302-17.
- Adekoya TO, Richardson RM. Cytokines and chemokines as mediators of prostate cancer metastasis. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(12):E4449.
- Langley RR, Fidler IJ. The seed and soil hypothesis revisited—The role of tumor-stroma interactions in metastasis to different organs. *Int J Cancer*. 2011; 128(11):2527-35.
- Ciardello C, Leone A, Lanuti P, Roca MS, Moccia T, Minciacchi VR, et al. Large oncosomes overexpressing integrin alpha-V promote prostate cancer adhesion and invasion via AKT activation. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019; 38(1):317.
- Yilmaz MT, Elmali A, Yazici G. Abscopal effect, from myth to reality: from radiation oncologists' perspective. *Cureus*. 2019; 11(1):e3860-e3860.
- Wani SQ, Dar IA, Khan T, Lone MM, Afroz F. Radiation therapy and its effects beyond the primary target: an abscopal effect. *Cureus*. 2019; 11(2):e4100.
- Bayne CE, Williams SB, Cooperberg MR, Gleave ME, Graefen M, Montorsi F, et al. Treatment of the primary tumor in metastatic prostate cancer: current concepts and future perspectives. *Eur Urol*. 2016; 69(5):775-87.
- Holzbeierlein JM, McLaughlin MD, Thrasher JB. Complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Curr Opin Urol*. 2004; 14(3):177-83.
- Studer UE, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, de Reijke T,

- Hauri D, et al. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. *J Clin Oncol.* 2006; 24(12):1868-76.
19. Rogowski P, Roach M, Schmidt-Hegemann NS, Trapp C, von Bestenbostel R, Shi R, et al. Radiotherapy of oligometastatic prostate cancer: a systematic review. *Radiat Oncol.* 2021; 16:1-6.
 20. Halabi S, Kelly WK, Ma H, Zhou H, Solomon NC, Fizazi K, et al. Meta-analysis evaluating the impact of site of metastasis on overall survival in men with castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2016; 34(14):1652-9.
 21. Deantoni CL, Fodor A, Cozzarini C, Fiorino C, Brombin C, Di Serio C, et al. Prostate cancer with low burden skeletal disease at diagnosis: outcome of concomitant radiotherapy on primary tumor and metastases. *Br J Radiol.* 2020; 93(1108):20190353.
 22. Stevens DJ, Sooriakumaran P. Oligometastatic Prostate Cancer. *Curr Treat Options in Oncol.* 2016; 17:1-8.
 23. Foster CC, Weichselbaum RR, Pitroda SP. Oligometastatic prostate cancer: reality or figment of imagination?. *Cancer.* 2019; 125(3):340-52.
 24. Thompson I, Tangen C, Basler J, Crawford E. Impact of previous local treatment for prostate cancer on subsequent metastatic disease. *J Urol.* 2002; 168(3):1008-12.
 25. Culp S, Schellhammer P, Williams M. Might men diagnosed with metastatic prostate cancer benefit from definitive treatment of the primary tumor? A SEER-based study. *Eur Urol.* 2014; 65(6):1058-66.
 26. Gratzke C, Engel J, Stief CG. Role of radical prostatectomy in metastatic prostate cancer: data from the Munich Cancer Registry. *Eur Urol.* 2014; 66(3):602-3.
 27. Boevé LM, Hulshof MC, Vis AN, Zwinderman AH, Twisk JW, Witjes WP, et al. Effect on survival of androgen deprivation therapy alone compared to androgen deprivation therapy combined with concurrent radiation therapy to the prostate in patients with primary bone metastatic prostate cancer in a prospective randomised clinical trial: data from the HORRAD trial. *Eur Urol.* 2019; 75(3):410-8.
 28. Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Hoyle AP, Ali A, et al. Systemic Therapy for Advanced or Metastatic Prostate cancer: Evaluation of Drug Efficacy (STAMPEDE) investigators. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018; 392(10162):2353-66.
 29. Singh D, Yi WS, Brasacchio RA, Muhs AG, Smudzin T, Williams JP, et al. Is there a favorable subset of patients with prostate cancer who develop oligometastases?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 58(1):3-10.