

Αντιμετώπιση Τοπικά Προχωρημένου Καρκίνου Προστάτη

Γ. Μουτζούρης

Δ/ντης Ουρολογικής Κλινικής
Γενικού Νοσοκομείου Άργους

12^η εβδομάδα ειδικευομένων- Μάρτιος 2017

Υψηλού Κινδύνου Καρκίνος Προστάτη

❖ A. Τοπικά προχωρημένος καρκίνος προστάτη (TNM 2009)

- T3a νόσος: διάσπαση της κάψας(μονόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη)
- T3 b: διήθηση των σπερματοδόχων κύστεων
- T4a:διήθηση αυχένα κύστης, **έξω σφιγκτήρα*, ορθού***
- **T4b*: διήθηση ανελκτήρα, καθήλωση στα πνευλικά τοιχώματα**
- N1: διήθηση περιοχικών λεμφαδένων

❖ B.

- Κλινικά εντοπισμένος καρκίνος του προστάτη με χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου που υποδηλώνουν πιθανότητα εξωπροστατικής επέκτασης ή μικρομεταστατικής νόσου

***ανεγχείρητος**

Μεταβλητές που χρησιμοποιούνται για τον ορισμό του υψηλού κινδύνου PCa

Definition	Reference
Biopsy GS 8-10	Donohue et al 2006
Preoperative PSA \geq 20ng/ml	Yossepowitch et al 2007
1992 TNM cT3	Ward et al 2005
cT2c, biopsy GS 8-10, PSA \geq 20ng/ml	D'Amico et al 1998, AUA 2011 EAU 2015
\geq cT3, biopsy GS 8-10, PSA \geq 20ng/ml	NCCN 2012
\geq cT2b, biopsy GS 8-10, PSA \geq 15ng/ml	Clark et al 2001
Preoperative PSA velocity $>$ 2ng/ml/yr	D'Amico et al 2004
Kattan nomogram 5-yr PF prob/lity \leq 50%	Eastham et al 2003

Προβλήματα αντιμετώπισης των ασθενών με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του προστάτη

- Οι ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του προστάτη έχουν υψηλή πιθανότητα λεμφαδενικής συμμετοχής και μικρο-μεταστατικής νόσου
- Ο κίνδυνος προοδευτικής συμπτωματικής νόσου ή θανάτου από καρκίνο είναι υψηλός
- Η θεραπευτική προσέγγιση πρέπει να επικεντρώνεται τόσο στην αντιμετώπιση της τοπικής νόσου όσο και στην θεραπεία των μικρομεταστάσεων
- Η μονοθεραπεία είναι συνήθως ανεπαρκής και τις περισσότερες φορές απαιτείται συνδυαστική αντιμετώπιση

Αντιμετώπιση τοπικά προχωρημένου καρκίνου του προστάτη

- Προσεκτική παρακολούθηση
- Ορμονικοί χειρισμοί
- Ριζική προστατεκτομή
- Ακτινοθεραπεία
- Συνδυαστικές θεραπείες

Προσεκτική παρακολούθηση

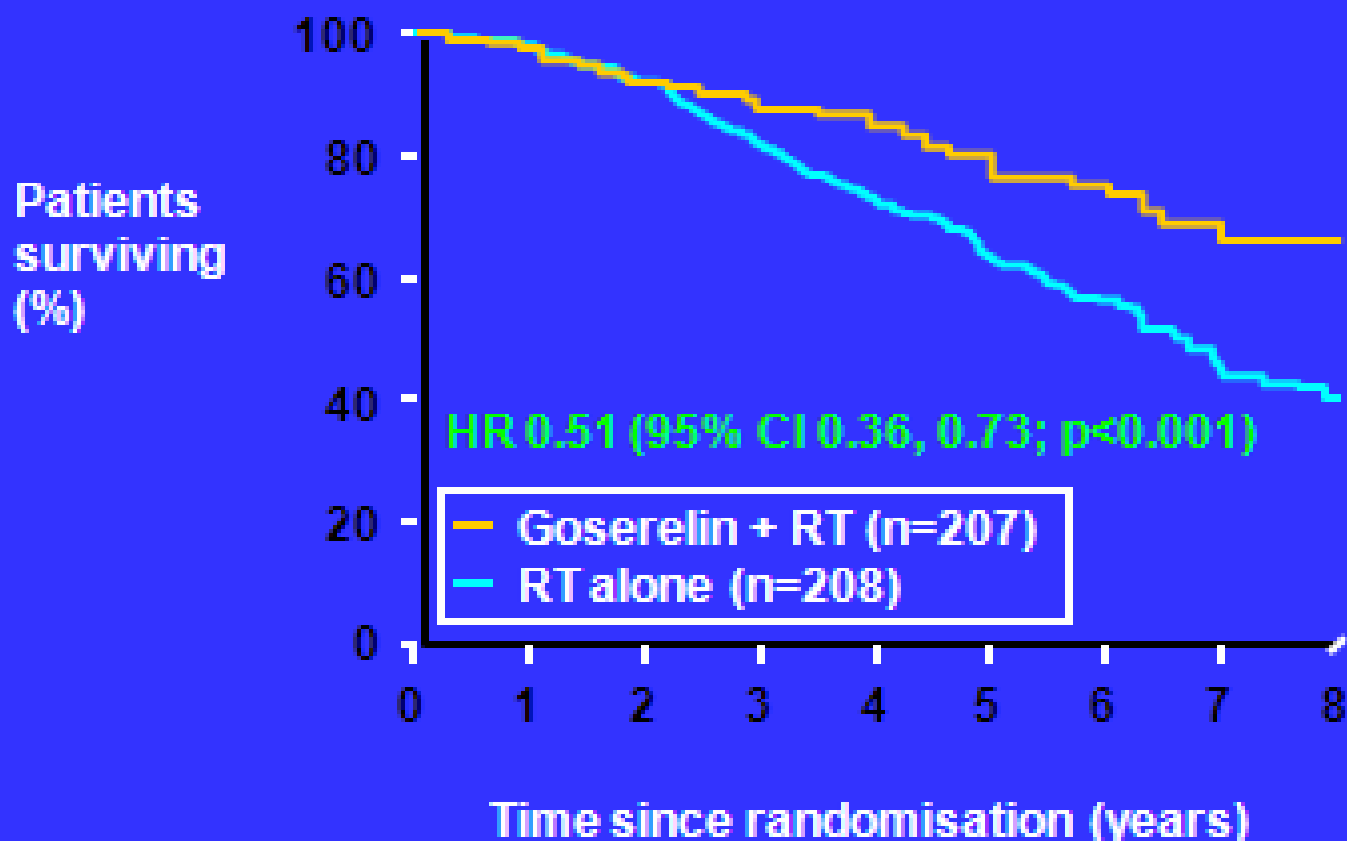
- Ασυμπτωματικοί ασθενείς, με προσδόκιμο επιβίωσης <10 έτη, με όγκους καλής ή μέσης διαφοροποίησης
PSA< 50 ng/ml, PSA-DT>12 μήνες
 - Παρακολούθηση μέχρι εμφάνισης συμπτωματικής προόδου η μεταστάσεων οπότε χορηγείται ανακουφιστική θεραπεία
 - **(ορμονικοί χειρισμοί)**
 - **EORTC Study 30891** Προοπτική τυχαιοποιημένη, 985 ασθενείς με T0-T4,N0-N2,M0 CaP, σύγκριση μεταξύ άμεσης έναντι καθυστερημένης ADT
 - ✓ Διαπιστώθηκε μικρό αλλά στατιστικά σημαντικό πλεονέκτημα επιβίωσης(OS) στην ομάδα της άμεσης ADT, χωρίς διαφορά στην CSS ή PFS σε median f/u 7.8 έτη
 - ✓ Όφελος σε άμεση έναρξη με PSA >50ng/ml και όταν το PSA – DT < 12 μήνες
- Studer UE et al. J Clin Oncol 2006 Apr;24(12): 1868-76**

Ακτινοθεραπεία στο τοπικά προχωρημένο καρκίνο του προστάτη

- Η ακτινοθεραπεία σαν μονοθεραπεία δεν αποτελεί την καλύτερη αντιμετώπιση για τον τοπικά προχωρημένο καρκίνο του προστάτη
 - ✓ 10-20% επιβίωση χωρίς βιοχημική υποτροπή στα 5 έτη
Lawton CA et al (RTOG trial 85-31) Int J Rad.Oncol. Biol.Phys.2001
Pilepich MV et al (RTOG trial 86-10). Int J Rad. Oncol. Biol. Pys.2001
 - ✓ 38% επιβίωση χωρίς βιοχημική υποτροπή με αύξηση της δόσης και IMRT στα 5 έτη.
Zelefsky MJ et al J Urol 2001
- Ο συνδυασμός της με ορμονική θεραπεία είναι η θεραπευτική αντιμετώπιση επιλογής (Dose>76 GY+ADT 3y GR A)

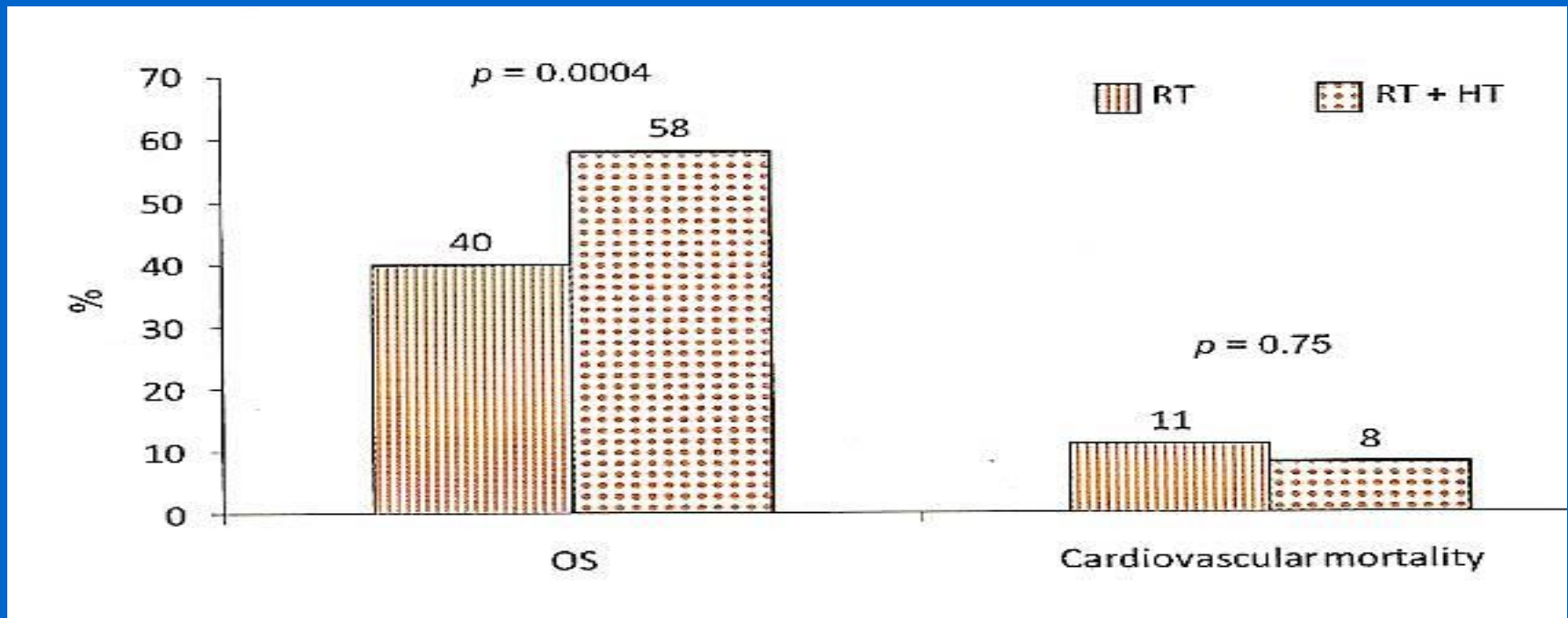
EORTC 22863

5.5 years Median Follow-up



Ακτινοθεραπεία με επικουρική ορμονική θεραπεία

Trial	Study population	Treatment	Result
EORTC 22863	T1-T2 grade 3 or T3-T4N0-1 MO N=415 pt	Long-term(3yr) adjuvant HT to RT vs RT alone	Significantly better 10-yr OS



Ακτινοθεραπεία με επικουρική ορμονική θεραπεία

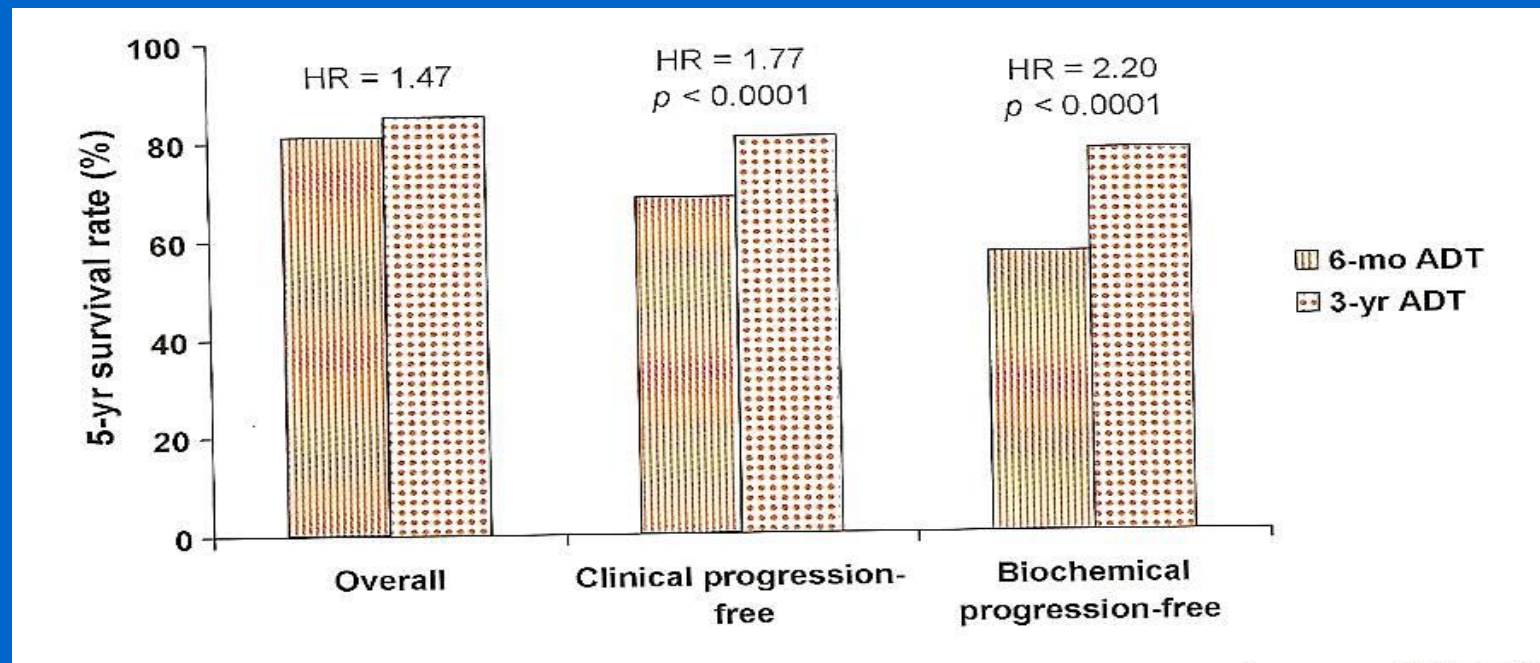
Trial	Study population	Treatment	Result
RTOG 8531	T3-T4 N0-1MO or pT3 after RP n=977 pt Διάμεση παρακολούθηση 7.6 έτη	RT + Adjuvant HT vs RT alone	Βελτίωση OS σε HT+RT 49% vs 39% p=0.002 Μεγαλύτερο όφελος στην ομάδα με Gleason score 8-10

Ακτινοθεραπεία με επικουρική ορμονική θεραπεία

Trial	Study population	Treatment	Result
SPPG-7 SFUO-3	Υψηλού κινδύνου ή τοπικά προχωρημένο Pca n=875 pt	HT +RT vs life long HT	Σημαντικά χαμηλότερη 10 –yr ειδική για νόσο θνητότητα 11.9% vs 23.9% P<0.001

Ποια είναι η κατάλληλη διάρκεια επικουρικής ορμονικής θεραπείας με Ακτινοθεραπεία;

Trial	Study population	Treatment	Result
EORTC 22961	T1c-2b N1-2 or T2c-T4 N0-2M0 n=970 pts	3yr vs 6-mo adjuvant HT to RT	Better 5-yr PFS OS : 85.1% vs 81.1% (HR-1.47)



Διάρκεια επικουρικής ορμονικής θεραπείας με Ακτινοθεραπεία

Trial	Study population	Treatment	Result
RTOG 9202	Locally advanced n=1554	28-mo vs 4-mo HT to RT Median follow-up 11.2 y	Statistically significant improved 10-yr DFS 22.5vs 13.2% DSS 88.7vs 83.9% DM 14.8vs 22.8% BF 51.9 vs 68.1% No improved 10-yr OS, except for patients with Gleason score 8-10

Στον υψηλού κινδύνου εντοπισμένο και στον τοπικά προχωρημένο καρκίνο του προστάτη T3-T4 N0M0 συνιστάται ο συνδυασμός ακτινοθεραπείας (76-78 GY) με μακρόχρονη ορμονική θεραπεία διάρκειας 2-3 ετών διότι αυξάνει τη συνολική επιβίωση **LE 1α GR A**

Σε ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου c-pN1 M0 συνιστάται η πτυελική ακτινοθεραπεία με άμεση μακρόχρονο ορμονική θεραπεία διότι βελτιώνει τη συνολική επιβίωση **LE 2α GR B**

EAU Guidelines 2016

**Η θέση της Ριζικής
Προστατεκτομής στο τοπικά
προχωρημένο και high risk
PCa**

Τοπικά προχωρημένος / Υψηλού κινδύνου καρκίνος προστάτη

Γιατί όχι ριζική προστατεκτομή;

Αναποτελεσματική
Λίγοι ασθενείς θεραπεύονται
Οφελος vs Νοσηρότητα
Μη τυχαιοποιημένες μελέτες
XRT and ADT
“Standard of Care”

Πλεονεκτήματα ΡΖΠ

- προσφέρει εξαιρετική τοπική θεραπεία του πρωτοπαθούς όγκου (μείωση τοπικών επιπλοκών όπως αιματουρία, υδρονέφρωση, επίσχεση ούρων)
- είναι μια χαμηλού κόστους θεραπεία συγκρινόμενη με RT + ADT
- παρέχει ακριβή σταδιοποίηση της νόσου που θα οδηγήσει σε πιθανή επικουρική θεραπεία

Παθολογοανατομικά ευρήματα σε ριζικές προστατεκτομές για cT3 καρκίνο του προστάτη

Ref.	n	pT2	PN+	SV+	PSM	Adj Tr
Lerner et al 1995	812	17%	33%	18%	-----	60%
Gerber et al 1997	298	9%	31%	11%	-----	40%
Van der Ouden 1998	83	18%	12%	40%	66%	-----
Ward et al 2005	842	27%	27%	-----	56%	76%
Carver et al 2006	176	30%	21%	34%	30%	36%
Hsu et al 2007	200	24%	9%	16%	34%	-----
Freedland et al 2007	58	9%	31%	29%	22%	35%
Xylinas et al 2009	100	21%	17%	26%	61%	42%
Sum Median	2569	19,5% (13-27%)	24% (9-33%)	26% (11-40%)	45% (22-66%)	41% (35-76%)

Επιβίωση μετά από ριζική προστατεκτομή για cT3 καρκίνο του προστάτη

Ref	n	10-y PSA free Surv.	5-year OS	10-year OS	5-year CSS	10-year CSS
Lerner et al 1995	812		86%	70%	90%	80%
Gerber et al 1997	242	40%			88%	70%
Ward et al 2005	842	43%	90%	76%	95%	90%
Carver et al 2006	112	44%			94%	85%
Hsu et al 2007	200	51%	96%	77%	98%	91%
Freedland et al 2007	58	49%			98%	91%
SUM Median	2266	44%	90%	76%	94,5%	87,5%

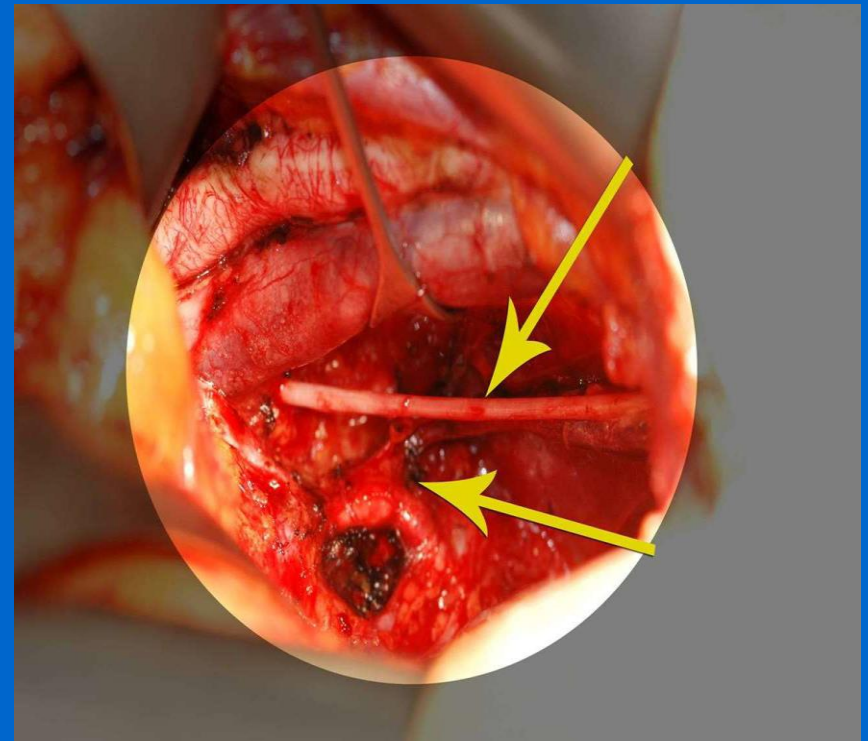
ΡΠ με εκτεταμένο λεμφαδενικό καθαρισμό(ePLND)

- ePLND: έξω λαγόνιοι, θυροειδείς, έσω λαγόνιας αρτηρίας (≈ μέχρι κοινή λαγόνια αρτηρία)
- 75% των επιχώριων λεμφαδένων αφαιρούνται με το παραπάνω τρόπο
- eRPLND: mean 20 λεμφαδένες
- Η λεμφαδενεκτομή εκτός από σταδιοποιητικό ρόλο μπορεί να έχει και θεραπευτικό ρόλο σε κάποιες περιπτώσεις

Bader P,et al. J Urol 168(2);2002

Joslyn SA,et al. Urol 68(1);2006

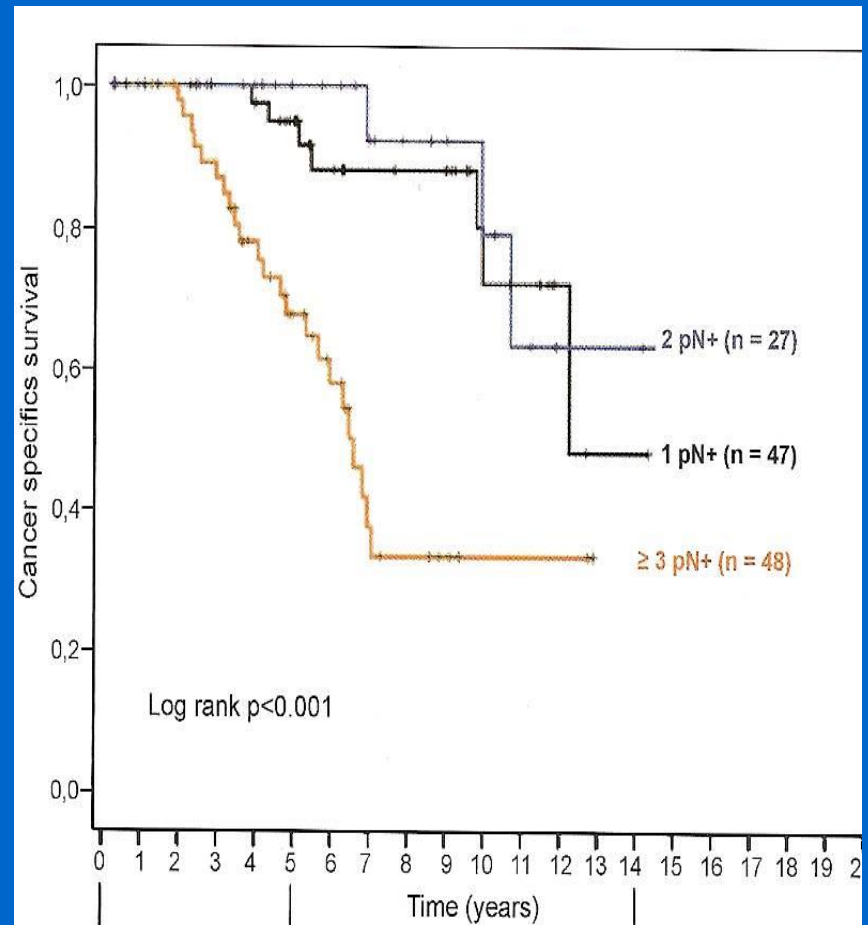
Mattei A, et al. Eur Urol 53(1); 2008



Επιβίωση ασθενών με CaP N+ μετά από RP + ePLND ανάλογα με τον αριθμό των διηθημένων λεμφαδένων

- n=122 pt
- 76% pT3-T4
- 50% SVI
- Median 10-yr CSS 60%
- ✓ ≤ 2 LN 10-yr CSS 78.6%
- ✓ ≥3 LN 10-yr CSS 33.4%

Schumacher MC et al. Eur Urol
54(2008)344-352



Μπορεί η εισαγωγική ορμονοθεραπεία να βελτιώσει τα αποτελέσματα της ριζικής προστατεκτομής;

- Η εισαγωγική ορμονική θεραπεία φαίνεται να ελαττώνει τα θετικά χειρουργικά όρια στους ασθενείς που υποβάλλονται σε ριζική προστατεκτομή με τοπικά προχωρημένη νόσο
- Δεν φαίνεται να υπάρχει κανένα πλεονέκτημα επιβίωσης με την εισαγωγική ορμονοθεραπεία σε τοπικά προχωρημένο καρκίνο του προστάτη

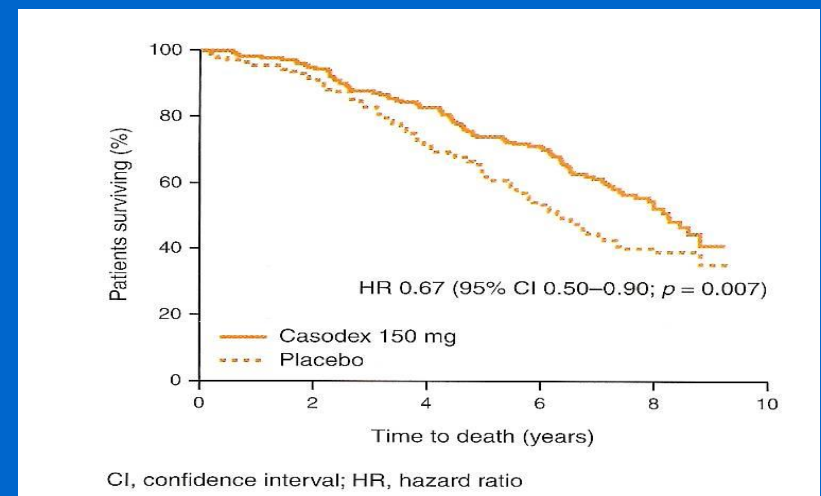
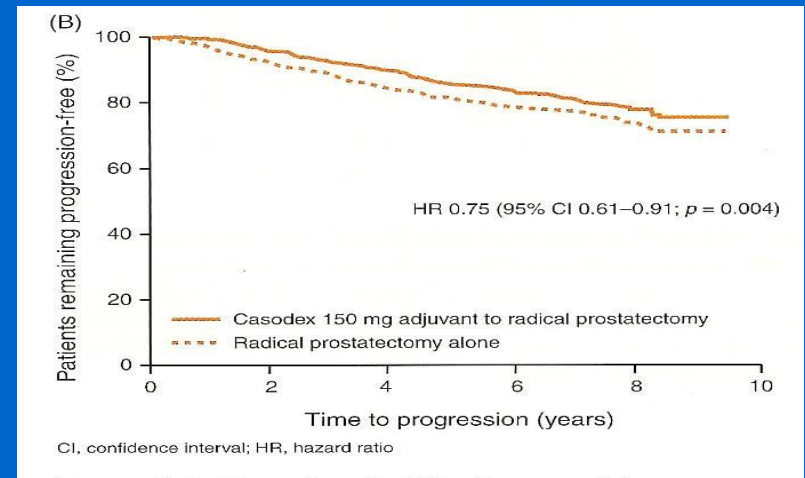
Kamar S et al. Cochrane Database Syst Rev 2006

Επικουρική Ορμονική Θεραπεία μετά Ριζική Προστατεκτομή

- Early Prostate Cancer (EPC) trial: bicalutamide 150 mg/d vs placebo μετά ριζική αντιμετώπιση : βελτίωση σε PFS αλλά όχι σε OS σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένη νόσο

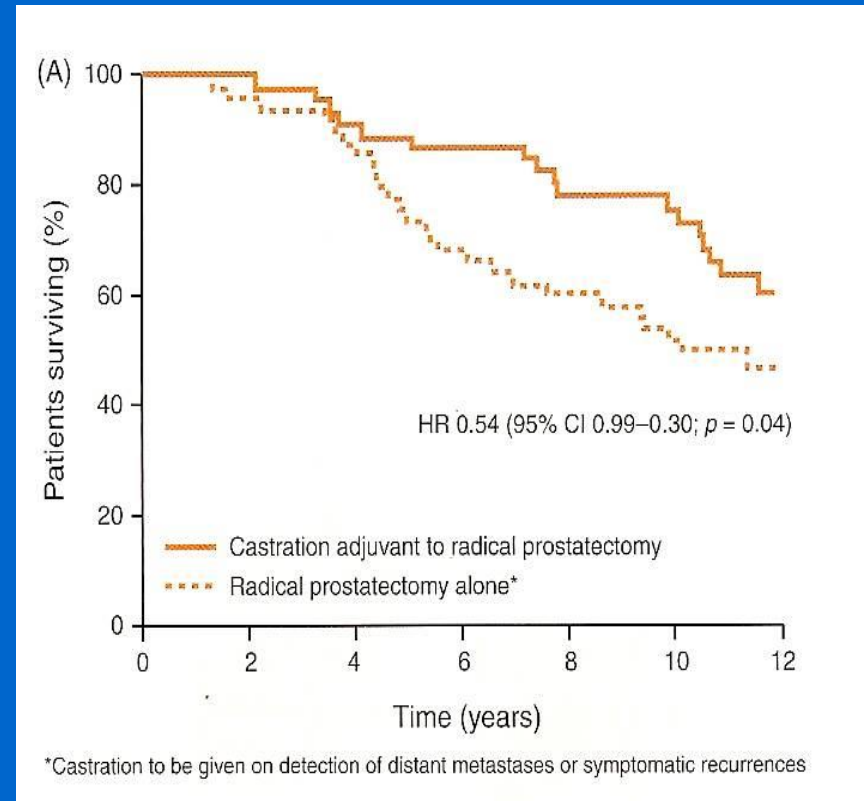
Mc Leod DG, et al

BJU Int 2005;97:247-54



Επικουρική Ορμονική Θεραπεία μετά Ριζική Προστατεκτομή

- Αμεση ADT vs παρακολούθησης μέχρι της εμφάνισης προόδου σε 98 pts N+ μετά RP : σημαντική βελτίωση σε PFS, DSS, OS σε διάμεση παρακολούθηση 11.9 yr



Επικουρική ακτινοθεραπεία μετά τη ριζική προστατεκτομή

- Πολλές μη τυχαιοποιημένες μελέτες δείχνουν ότι η επικουρική ακτινοθεραπεία μπορεί να εξαλείψει την υπολειμματική νόσο και να ελαττώσει την τοπική υποτροπή

Perez et al. Radiology 2000,

Vargas et al. Int J Rad Oncol Biol Phys 2005

Επικουρική ακτινοθεραπεία μετά τη ριζική προστατεκτομή

Trial	Study population	Treatment	Result
EORTC study 22911	pT3±SM,N0 pT2+SM,NO n=1005 pt	Αμεση RT 64GY (502 pt) vs Παρακολούθηση (503 pt) και RT διάσωσης επί υποτροπής	10ετής παρακολούθηση BPFS 60.6% vs 41% (p<0.001) OS 81% vs 77% (N.S)

Επικουρική ακτινοθεραπεία μετά τη ριζική προστατεκτομή

- SWOG 8794 trial
- 431 pT3 CaP±SM
- Βελτίωση της επιβίωσης χωρίς μεταστατική νόσο στα 15 έτη
- Βελτίωση της συνολικής επιβίωσης 74% vs 66% $\rho=0.023$

Thompson et.al. J Urol
2009;181:956-62

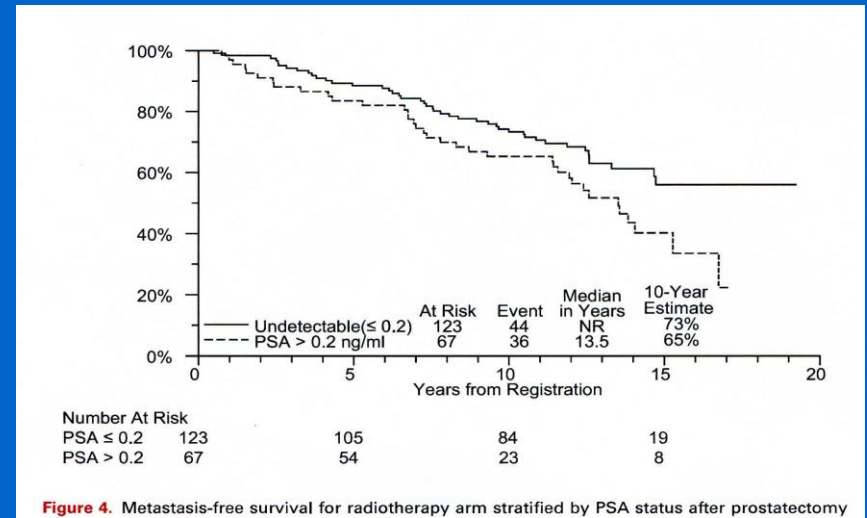


Figure 4. Metastasis-free survival for radiotherapy arm stratified by PSA status after prostatectomy

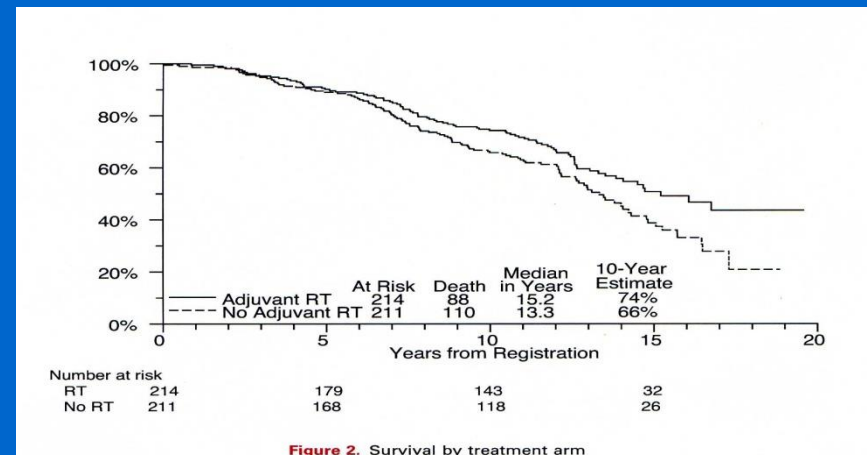


Figure 2. Survival by treatment arm

- Σε ασθενείς με pT3 νόσο μετά ριζική προστατεκτομή η επικουρική ακτινοθεραπεία βελτιώνει την επιβίωση χωρίς βιοχημική υποτροπή με μεγαλύτερη επίδραση όταν υπάρχουν θετικά χειρουργικά όρια

LE 1^α GR A

EAU Guidelines 2016

Τοπικά Προχωρημένος και Υψηλού Κινδύνου Καρκίνος Προστάτη

Ριζική Προστατεκτομή

VS

Ακτινοθεραπεία



Metastasis After Radical Prostatectomy or External Beam Radiotherapy for Patients With Clinically Localized Prostate Cancer: A Comparison of Clinical Cohorts Adjusted for Case Mix

Michael J. Zelefsky, James A. Eastham, Angel M. Cronin, Zvi Fuks, Zhigang Zhang, Yoshiya Yamada, Andrew Vickers, and Peter T. Scardino

N=2380 (RP 1318) IMRT (1062)

•IMRT dose ≥ 81 Gy

Endpoints:

- metastasis-free survival**
- pc mortality**

Table 3. Unadjusted Actuarial Probabilities of Prostate Cancer Death According to Treatment Group by NCCN Risk Group

NCCN Risk	No. of Patients	No. of Events	Kaplan-Meier Probability of Prostate Cancer Death							
			5 Year				8 Year			
			Radiotherapy		Surgery		Radiotherapy		Surgery	
%	95% CI	%	95% CI	%	95% CI	%	95% CI			
Low	952	1	0.0		0.0		0.0		0.0	
Intermediate	1,019	10	0.0		0.2	0.0 to 1.7	4.5	1.8 to 10.8	1.9	0.5 to 6.3
High	409	19	3.7	1.8 to 7.4	1.0	0.1 to 7.0	9.5	4.9 to 17.9	3.8	1.2 to 11.5

Abbreviation: NCCN, National Comprehensive Cancer Network.

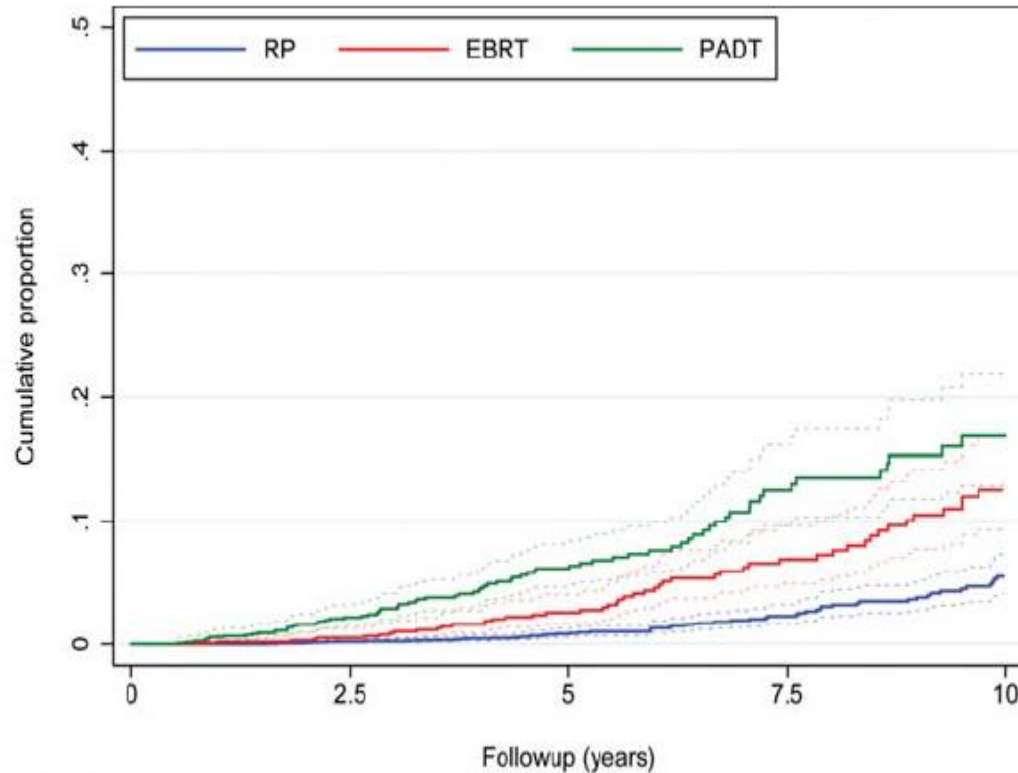
8-yrs Met. Free Survival (RP vs. RT)

- Favorable Risk Group: 1,9% diff.
- Intermediate Risk Group: 3,3% diff.
- High Risk Group: 7,8% diff.

Comparative Risk-Adjusted Mortality Outcomes After Primary Surgery, Radiotherapy, or Androgen-Deprivation Therapy for Localized Prostate Cancer

Matthew R. Cooperberg, MD, MPH¹; Andrew J. Vickers, PhD²; Jeanette M. Broering, RN, MS MPH¹; and Peter R. Carroll, MD, MPH,¹ for the Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor (CaPSURE) Investigators

- **N=7538**
- **Risk Stratification by Kattan normogram
Cancer of the Prostate Risk Assessment (Capra)**
- **Endpoint: prostate cancer mortality**



Number at risk	0	2.5	5	7.5	10
txcat = RP	5066	3538	1801	788	452
txcat = EBRT	1142	845	500	281	145
txcat = ADT	1329	889	449	186	87

Unadjusted KM Curve (Likelihood of PC Mortality)

Ειδική για τη νόσο θνησιμότητα σε υψηλού κινδύνου ασθενείς μεταξύ ΡΖΠ – ΑΚΤΘ – ΟΡΜΘ ως πρωταρχική θεραπεία

Table 4. Predicted 10-Year Cancer-Specific Mortality According to Cancer of the Prostate Risk Assessment Scores for Each Primary Treatment Group

CAPRA Score	No. (%)	RP	HR [95% CI]	
			EBRT	PADT
0	87 (1.2)	1.57 [0.90-2.74]	2.19 [1.16-4.10]	3.38 [1.81-6.27]
1	1584 (22.6)	2.19 [1.28-3.73]	3.04 [1.67-5.52]	4.70 [2.62-8.37]
2	1698 (24.3)	3.04 [1.81-5.09]	4.23 [2.39-7.43]	6.50 [3.75-11.16]
3	1239 (17.7)	4.23 [2.55-6.97]	5.86 [3.39-10.03]	8.97 [5.34-14.87]
4	778 (11.1)	5.86 [3.56-9.57]	8.09 [4.77-13.55]	12.31 [7.53-19.79]
5	593 (8.5)	8.09 [4.92-13.16]	11.12 [6.66-18.28]	16.76 [10.49-26.20]
6	429 (6.1)	11.12 [6.73-18.09]	15.19 [9.19-24.55]	22.61 [14.42-34.40]
7	312 (4.5)	15.19 [9.12-24.71]	20.57 [12.53-32.70]	30.09 [19.53-44.51]
8	99 (1.4)	20.57 [12.23-33.38]	27.51 [16.86-42.88]	39.32 [25.97-56.34]
9	159 (2.3)	27.50 [16.22-44.23]	36.19 [22.36-54.92]	50.20 [33.85-69.06]
10	25 (0.4)	36.19 [21.25-56.97]	46.60 [29.17-68.00]	62.17 [43.10-81.16]

HR indicates hazard ratio; CI, confidence interval; CAPRA, Cancer of the Prostate Risk Assessment; RP, radical prostatectomy; EBRT, external-beam radiotherapy; PADT, primary androgen-deprivation therapy.

Οι ασθενείς με CAPRA score > 6 που αντιμετωπίστηκαν με ΡΖΠ ως πρωταρχική θεραπεία είχαν σημαντικά μειωμένη θνησιμότητα από καρκίνο του προστάτη σε σχέση με αυτούς που υποβλήθηκαν σε ΑΚΤΘ ή ADT

Γιατί η RP πλεονεκτεί της ΧRT?

Καλύτερος τοπικός έλεγχος

(Δεν υπάρχουν υποτροπές γιατί αφαιρείται
ο προστάτης)

Καλύτερος τοπικός έλεγχος= καλύτερη επιβίωση

Positive Biopsy Rate After XRT

Study	N	Median Dose GY	HT	# Cores	% Positive Biopsy
Zapatero, 2009	160	74.2 3DCRT	Yes	N/A	21%
Nichol, 2005	71	75.6 3DCRT	No		51%
Kestin, 2002	78	90.2	No	5	51%
Zelevsky, 1998	105	75.6 3DCRT	No		42%
Pollock, 2000	150	70-78 3DCRT	No		31%
Crook, 1997	498	66	Yes		43%

available at www.sciencedirect.com
journal homepage: www.europeanurology.com



Platinum Priority – Editorial and Reply from Authors
Referring to the article published on pp. 1–7 of this issue

Defining and Treating High-Risk Prostate Cancer: Can We Do Better?

Leah Gerber^{a,c}, Lionel L. Bañez^{a,c}, Stephen J. Freedland^{a,b,c,*}

“we have moved from asking whether surgery is a viable treatment option for high-risk PCa to asking whether it might be the preferred treatment “

EAU GUIDELINES on Radical prostatectomy

2008

- Optional for selected patients with limited cT3a PCa, Gleason score ≤ 8 or PSA < 20 ng/ml) **LE 3**
- N+, MO no standard option **LE 3**

2016

- Offer RP in a multimodality setting to selected patients with locally advanced Pca, and a life expectancy of >10 years **LE 2b GR B**
- Offer RP in a multimodality setting to highly selected patients with very-high risk PCa (cT3b-T4No 0r any T N1) **LE 3 GR C**

Take –Home Messages

- Η αντιμετώπιση των ασθενών με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του προστάτη είναι έργο ιατρικής ομάδας
- Η θεραπεία πρέπει να εστιάζει τόσο στη τοπική νόσο όσο και στην αντιμετώπιση της μικρομεταστατικής νόσου
- Η ριζική προστατεκτομή αποτελεί θεραπεία για κατάλληλα επιλεγμένους ασθενείς
- Η εισαγωγική και η επικουρική ορμονοθεραπεία δεν προσφέρουν πλεονέκτημα επιβίωσης στη ριζική προστατεκτομή εκτός από τους ασθενείς με λεμφαδενική νόσο
- Αντίθετα η επικουρική ακτινοθεραπεία προσφέρει πλεονέκτημα επιβίωσης σε ασθενείς με υπολειμματική νόσο μετά τη ριζική προστατεκτομή, και ειδικότερα σε αυτούς με θετικά χειρουργικά όρια

Take Home Messages

- Ο συνδυασμός ακτινοθεραπείας με επικουρική ορμονική θεραπεία αυξάνει την επιβίωση έναντι της ακτινοθεραπείας μόνης σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένη νόσο
- Η μακροχρόνος επικουρική ορμονική θεραπεία (3 έτη) φαίνεται να πλεονεκτεί της βραχύχρονης (6 μήνες)
- Η ριζική προστατεκτομή επιτυγχάνει καλύτερο τοπικό έλεγχο της νόσου από την ακτινοθεραπεία
- Σε ασθενείς με λεμφαδενική νόσο η αντιμετώπιση της τοπικής νόσου σε συνδυασμό με ανδρογονικό αποκλεισμό δίνει πλεονέκτημα επιβίωσης