

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΠΙΚΑ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟΥ- ΟΛΙΓΟΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

Γεώργιος Τόμπρος
Δ/ντής ΕΣΥ
Ουρολογική κλινική ΓΝΑ “Η ΕΛΠΙΣ”
Συντονιστής Δ/ντής Δ. Καραναστάσης

Αθήνα Απρίλιος 2017

EAU-ESTRO-ESUR-SIOG GUIDELINES ON PROSTATE CANCER

T - Primary Tumour		
TX		Primary tumour cannot be assessed
T0		No evidence of primary tumour
T1		Clinically inapparent tumour that is not palpable
	T1a	Tumour incidental histological finding in 5% or less of tissue resected
	T1b	Tumour incidental histological finding in more than 5% of tissue resected
	T1c	Tumour identified by needle biopsy (e.g. because of elevated PSA)
T2		Tumour that is palpable and confined within the prostate
	T2a	Tumour involves one half of one lobe or less
	T2b	Tumour involves more than half of one lobe, but not both lobes
	T2c	Tumour involves both lobes
T3		Tumour extends through the prostatic capsule
	T3a	Extracapsular extension (unilateral or bilateral) including microscopic bladder neck involvement
	T3b	Tumour invades seminal vesicle(s)
T4		Tumour is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles: external sphincter, rectum, levator muscles, and/or pelvic wall

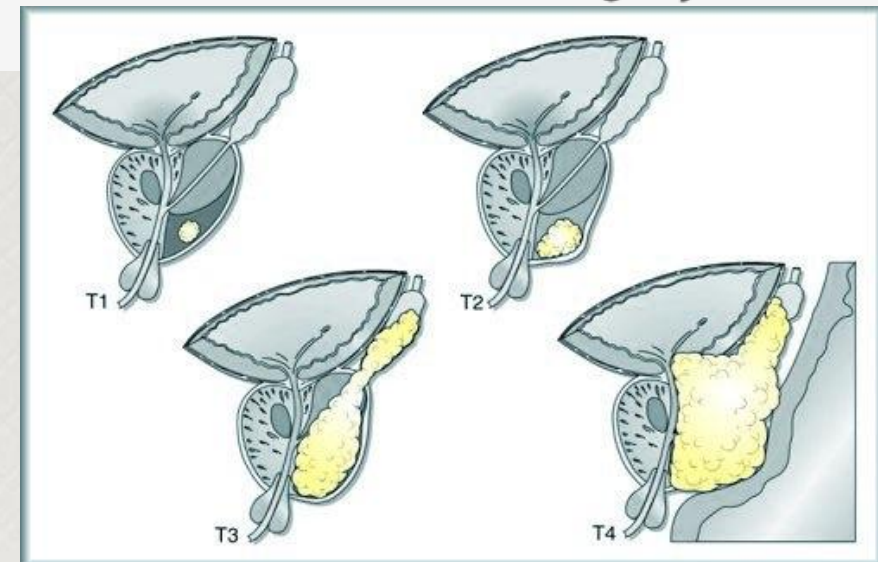
EAU-ESTRO-ESUR-SIOG GUIDELINES ON PROSTATE CANCER

¹Invasion into the prostate apex or into (but not beyond) the prostate capsule is not classified as T3, but as T2.

²Metastasis no larger than 0.2 cm can be designated pNmi.

²T2a to c only exist for clinical T2 (cT2). For pathological T2 they are no longer present in the 2017 TNM. Only pT2 exists.

³When more than one site of metastasis is present, the most advanced category is used. (p)M1c is the most advanced category.



EAU-ESTRO-ESUR-SIOG GUIDELINES ON PROSTATE CANCER

N - Regional Lymph Nodes ²		
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed	
N0	No regional lymph node metastasis	
N1	Regional lymph node metastasis	
M - Distant Metastasis ³		
M0	No distant metastasis	
M1	Distant metastasis	
	M1a	Non-regional lymph node(s)
	M1b	Bone(s)
	M1c	Other site(s)

EAU-ESTRO-ESUR-SIOG GUIDELINES ON PROSTATE CANCER

Definition			
Low-risk	Intermediate-risk	High-risk	
PSA < 10 ng/mL and GS < 7 (ISUP grade 1) and cT1-2a	PSA 10-20 ng/mL or GS 7 (ISUP grade 2/3) or cT2b	PSA > 20 ng/mL or GS > 7 (ISUP grade 4/5) or cT2c	any PSA any GS cT3-4 or cN+ Any ISUP grade
Localised			Locally advanced

GS=Gleason score; PSA=prostate-specific antigen.

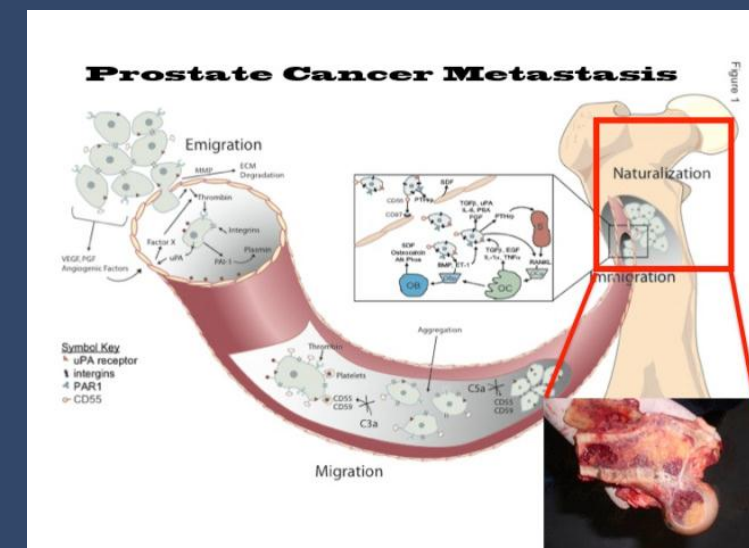
ΟΛΙΓΟΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟΣ

Cancer. 1988 Jan 1;61(1):195-202.

Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan.

Soloway MS¹, Hardeman SW, Hickey D, Raymond J, Todd B, Soloway S, Moinuddin M.

Ασθενείς με 5 ή λιγότερες μετα- εστίες είχαν παρόμοια επιβίωση με ασθενείς χωρίς μεταστάσεις
Συγκριτικά καλύτερη από αυτούς με περισσότερες των 5 βλαβών



1995
Η πρώτη ανακοίνωση από Hellman και
Weichelbaum
με τον όρο ολιγομεταστατικός CaP

*Πρώιμο στάδιο στη διαδικασία εξέλιξης του
όγκου ένα ενδιάμεσο στάδιο μεταξύ τοπικής
νόσου και εκτεταμένων μεταστάσεων*

Cancer J Sci Am. 1995 Sep-Oct;1(3):174-9.

Radiation oncology and the new biology.

Hellman S¹, Weichselbaum RR.

ΟΛΙΓΟΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟΣ

- Γονιδιακές μελέτες έδειξαν διακριτές βιολογικές συμπεριφορές μεταξύ οριακών μεταστατικών βλαβών και ευρέως μεταστατικής νόσου
- Στενότερη παρακολούθηση ασθενών
- Καλύτερη ανάδειξη οριακών βλαβών
- Προηγμένος απεικονιστικός έλεγχος

ΟΛΙΓΟΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟΣ

Νέες μελέτες δείχνουν ότι ο έλεγχος της τοπικής νόσου είναι πολύ σημαντικός και φαίνεται ότι μπορεί να προσφέρει όφελος στην επιβίωση και εκεί που τελικά υπάρχει μεταστατική νόσος

Aqun et al Biomed..501 2014

Ost.P et al Eur,Urol.67 852-863 (2015)

ΤΙ ΟΡΙΖΕΤΑΙ ΩΣ ΟΛΙΓΟΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟΣ :

6 άρθρα και 10 προοπτικές μελέτες προσπαθούν να ορίσουν την έννοια ολιγομεταστατικός

Author/Site	n	Number of metastases	Sites of metastases	Detection
Original studies				
Tabata et al. ²⁷	35	≤5	Bone only; each site < 50% size of vertebral body	Bone scan
Ahmed et al. ²⁸	17	≤5	NS	¹¹ C-choline PET-CT (n = 7), MRI (n = 6), biopsy (n = 1), CT (n = 1), ¹¹ C-choline PET-CT and MRI (n = 2)
Berkovic et al. ²⁹	24	≤3	Bone or LN	• Bone scan + ¹⁸ F-FDG PET-CT (n = 20) • Bone scan + ¹¹ C-choline PET-CT (n = 4)
Schick et al. ³⁰	50	≤4	NS	• Bone scan + ¹⁸ F-choline PET-CT • Bone scan + ¹¹ C-acetate PET-CT
Decaestecker et al. ³¹	50	≤3	Bone or LN	• ¹⁸ F-FDG PET-CT (n = 32) • ¹⁸ F-choline PET-CT (n = 18)
Ost et al. ³²	119	≤3	Any	¹⁸ F-FDG PET-CT (n = 24) or ¹⁸ F-choline PET-CT (n = 92)
Prospective trials (NCTI)				
University of Florida (NCT01859221) ³³	NR	NS	Any except brain or CNS	—
Sunnybrook Health Sciences Centre (NCT02563691) ³⁴	NR	≤5	Outside the prostate and pelvic lymph nodes	—
Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center (NCT02489357) ³⁵	NR	≤4	Extrapelvic	—
Mayo Clinic (NCT01777802) ³⁶	NR	≤3	NS	—
Grupo de Investigación Clínica en Oncología Radioterapia (NCT02192788) ³⁷	NR	≤4	Bone, LN	—
University Hospital, Ghent (NCT01558427) ³⁸	NR	≤3	NS (N1, M1a/b)*	—
Technische Universität Dresden (NCT02264379) ³⁹	NR	≤5	NS	—
City of Hope Medical Center (NCT00544830) ⁴⁰	NR	≤5	NS (N1-3, M1)	—
Memorial Sloan Kettering Cancer Center (NCT02020070) ⁴¹	NR	≤10	Bone, LN	—
Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center (ORIOLE) (NCT02680587) ⁴²	NR	≤3	Bone, LN	—

CNS, central nervous system; FDG, fluorodeoxyglucose; LN, lymph node; NCTI, national clinical trial identifier; NR, not reported; NS, not specified; ORIOLE, Phase II randomized Observation versus stereotactic ablative Radiation for OLigometastatic Prostate CancEr. *N1 = Metastases in regional lymph nodes; M1 = Distant metastasis; M1a = Non-regional lymph nodes; M1b = Bone; M1c = Other sites with or without bone disease.

ΤΙ ΟΡΙΖΕΤΑΙ ΩΣ ΟΛΙΓΟΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟΣ ;

- Ο ορισμός με βάση τον αριθμό των ορατών μεταστάσεων
- Σε 2 άρθρα έως 5 μετα-
- 1 άρθρο έως 4 μετα-
- 3 άρθρα έως 3 μετα-

Πόσες μεταστάσεις;

Pulm Med. 2012;2012:541656. Epub 2012 Sep 9.

Radiotherapy for oligometastases and oligo-recurrence of bone in prostate cancer.

Tabata K¹, Niibe Y, Satoh T, Tsumura H, Ikeda M, Minamida S, Fujita T, Ishii D, Iwamura M, Hayakawa K, Baba S.

- Tabata et al συμπεριλαμβάνουν 1 οστική ίση με το 50% ή λιγότερο μιας πλευράς
- σε 2 μελέτες συμπεριλαμβάνονται οστικές ή λεμφικές μετα-
- η ανάδειξη των μετα- έγινε στις 5 από τις 6 με PET/CT

Απεικόνιση στον ολιγομεταστατικό

- C/T and/or MRI
- SPECT (single photon emission tomography) bone scan
- PET radio tracers για τα οστά και τους μαλακούς ιστούς, το πλέον χρησιμοποιημένο είναι το Na^{18}F PET

ΟΛΙΓΟΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟΣ

- Το ενδιάμεσο στάδιο μεταξύ τοπικής νόσου και εκτενών μεταστάσεων
- Τις 2 τελευταίες 10ετίες αύξηση στη διάγνωση λόγω στενότερης παρακολούθησης ασθενών και εξελίξεις στη διαγνωστικές μεθόδους
- Σημαντικό αποτέλεσμα η μείωση επιθετικών θεραπειών και ειδικότερα όταν υπάρχει μία μικρή μεταστατική εστία πχ μονήρης λεμφαδένας

ΟΛΙΓΟΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟΣ

- Έως και 5 εξωπυελικές βλάβες (κλινικά δεδομένα) οστικές ή λεμφαδενικές
- Συνδυασμός θεραπειών μειώνει ανάγκη παρηγορητικών επεμβάσεων (αναδρομικές μελέτες)

ΟΛΙΓΟΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟΣ

- Κλασσικές θεραπείες (ριζική προστατεκτομή, ακτινοθεραπεία) προσφέρουν έλεγχο της τοπικής νόσου
- Ένδειξη μετάστασης (ακόμη και 1 λεμφαδένα) ενίοτε προκαλεί επιθετικές θεραπευτικές μεθόδους
- Νεώτερα δεδομένα δείχνουν ότι η θεραπεία του κύριου όγκου σε άνδρες με μετα- ή + λεμφαδένες έχουν όφελος στην συνολική επιβίωση

ΟΛΙΓΟΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟΣ

- Σύγχρονος νόσος (δεν έχει δοθεί θεραπεία στον προστάτη)
- Μετάχρονος νόσος (πρώτα θεραπεία προστάτη και εμφάνιση μετα-στη διάρκεια παρακολούθησης, υποτροπή)
- Πιθανόν έχουν διαφορετική βιολογική συμπεριφορά παρόλο που δεν είναι ξεκάθαρο η διαφορά στην επίδραση της θεραπείας

Jeffrey et.al. Nature Reviews Urology 2017 :15-25

Θεραπεία ολιγομεταστατικού

- Πρώτα ο τοπικός έλεγχος της νόσου
- Ακολουθεί η θεραπεία των μετα- εστιών
- Τέλος συστηματική χημειοθεραπεία (ερώτημα η διάρκεια του ADT όταν προστίθεται)

Ost et al . Eur.Urol.67 852-863 (2015)

Συμπεράσματα

- Μία επιθετική θεραπεία σε μεταστατική νόσο μπορεί να είναι επωφελής για τον ασθενή αλλά φαίνεται ότι η θεραπεία της πρωτοπαθούς εστίας (προστάτης) μειώνει την ανάγκη παρηγορητικών θεραπειών
- Πρώιμη τοπική θεραπεία καθυστερεί την ανάγκη συστημικών θεραπειών πχ ADT
- Τελικό στόχος= βελτίωση στην επιβίωση;

Θεραπεία ολιγομεταστατικού

- 2 τυχαιοποιημένες προοπτικές μελέτες
- Belgian STOMP και Baltimore ORIOLE
- Κύριος στόχος η μελέτη κλινικής επιδείνωσης σε 2 ομάδες ασθενών (η μία ομάς λαμβάνει SBRT)
- Δευτερεύων στόχος είναι ο τοπικός έλεγχος, ο ελεύθερος χρόνος ADT, η τοξικότητα και η ποιότητα ζωής

Θεραπεία κύριας εστίας

6 άρθρα

Πρώτα θεραπεία κύριας εστίας

Ακολούθησε η θεραπεία των μετα- εστιών

Επιτυχία=μη επιδείνωση της νόσου

Source	Study design	Inclusion	Intervention	OS*	CSS*	MVA	Additional Information
Culp et al. ⁴⁴	Population-based, n=8,185, median follow-up period: 16 months	M1a–M1c	• RP (n=245) • BT (n=129) • NLT (n=7811)	• 67.4% • 52.6% • 22.5% P<0.001	• 75.8% • 61.3% • 48.7% P<0.001	SHR (CSM) • 0.38 (0.27–0.53; RP) • 0.68 (0.49–0.93; BT) • 1.00 (ref; NLT)	MVA includes: Gleason score ≥8, T4, PSA ≥20 ng/ml, AJCC N1 (versus N0), AJCC M stage (versus M1a), year of diagnosis
Antwi et al. ⁴⁵	Population-based, n=7,858, median follow-up period: NR	M1a–M1c	• RP (n=222) • BT (n=120) • NSR (n=7516)	• 82.0% • 66.7% • 43.6% P<0.0001	• 84.7% • 71.7% • 54.6% P<0.0001	aHR (CSM) • 0.22 (0.27–0.28; RP) • 0.40 (0.32–0.51; BT) • 1.00 (ref; NSR)	MVA includes: age, race, marital status, tumour grade, PSA level, and cancer registry
Gratzke et al. ⁴⁶	Population-based, n=1,538, median follow-up period: NR	M*	• RP (n=74) • RT (n=389) • ADT (n=635) • Other (n=440)	• 55% (RP) • 21% (other therapy) P<0.01	• NR	NR	Overall survival compared between RP patients and non-RP patients (including RT, ADT, and other)
Satkunasivam et al. ⁴⁷	Population-based, n=4,069, median follow-up period: NR	• M* • Age ≥65 years	• RP (n=47) • IMRT (n=88) • CRT (n=107) • NLT (n=3827)	• 73% • 72% • 37% • 34%	• 79% • 82% • 49% • 46%	aHR (CSM) • 0.48 (0.27–0.85; RP) • 0.38 (0.24–0.61; IMRT) • 0.85 (0.64–1.14; CRT) • 1.00 (ref; NLT)	• MVA includes: sociodemographics, primary tumour characteristics, CCI, ADT, and bone radiation within 6 months of diagnosis. • On CRR: SHR (95% CI) for PCSM versus NLT: • RP 0.58 (0.35–0.95), IMRT 0.43 (0.27–0.68)
Heidenreich et al. ⁴⁸	Case-control, n=61, median follow-up period: • 40.6 months (RP) • 44.0 months (no RP)	Limited M1	• RP (n=23) • No RP (n=38)	• 91.3% • 78.9% P=0.048	• 95.6% • 84.2% P=0.043	• NR	Inclusion criteria: ≤3 lesions on bone scan; absence of visceral or extended LN metastases; PSA nadir <1 ng/ml after 6 months of neoadjuvant ADT
Cho et al. ⁴⁹	Case-control, n=140 (38 cases), median follow-up period: 34 months	M1	• RT (n=38) • No RT (n=102)	• 69% • 43%	• NR	HR (OM) • 0.43 (P=0.015)	MVA includes: ECOG status, site of metastasis

ADT, androgen deprivation therapy; aHR, adjusted hazard ratio; AJCC, American Joint Committee on Cancer; BT, brachytherapy; CCI, Charlson comorbidity index; CRR, competing risk regression; CRT, conformal radiation therapy; CSM, cancer-specific mortality; CSS, cancer-specific survival; CT, computed tomography; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; FDG, fluorodeoxyglucose; IMRT, intensity-modulated radiation therapy; LN, lymph node; MRI, magnetic resonance imaging; MVA, multivariable analysis; NLT, no local treatment; NR, not reported; NS, not specified; OM, overall mortality; OS, overall survival; PCSM, prostate-cancer-specific mortality; RP, radical prostatectomy; RT, radiation therapy; SHR, subhazard ratio. *In cases of unspecified time frame, values refer to proportion experiencing outcome during total follow-up period.

www.nature.com/nrurol

Θεραπεία κύριας εστίας

Eur Urol. 2014 Jun;65(6):1058-66. doi: 10.1016/j.eururo.2013.11.012. Epub 2013 Nov 20.

Might men diagnosed with metastatic prostate cancer benefit from definitive treatment of the primary tumor? A SEER-based study.

Culp SH¹, Schellhammer PF², Williams MB².

- Culp et al 2010 μελέτησαν επιβίωση, επιδημιολογία και τελικά αποτελέσματα (SEER) από 2004-2010 εκτίμησαν την ολική και την από καρκ. επιβίωση σε τοπική θεραπεία (ριζική, βραχυθεραπεία) συγκρινόμενη σε ασθενείς με και χωρίς τοπική θερ. διαπιστώθηκε 62% μείωση κινδύνου θανάτου από τη νόσο μετά ριζική και 32% μετά βραχυθ. άλλοι παράγοντες που σχετίστηκαν ήταν το κλινικό στάδιο το Gleason, PSA, N, M (8185 ασθενείς, MO παρακολούθησης 16 μήνες
- SEER = surveillance, epidemiology and End Results



Θεραπεία κύριας εστίας

Cancer Epidemiol. 2014 Aug;38(4):435-41. doi: 10.1016/j.canep.2014.04.002. Epub 2014 May 5.

Prognostic impact of definitive local therapy of the primary tumor in men with metastatic prostate cancer at diagnosis: A population-based, propensity score analysis.

Antwi S¹, Everson TM².

- Antwi et al. 7858 ασθενείς, συμπεριέλαβαν ηλικία, οικογενειακή κατάσταση, grade, PSA παρατήρησαν μείωση θνητότητας από καρκίνο μετά ριζική ή βραχυθεραπεία ανεξάρτητα μεταστατικής νόσου

Θεραπεία κύριας εστίας

Eur Urol. 2014 Sep;66(3):602-3. doi: 10.1016/j.eururo.2014.04.009. Epub 2014 May 10.

Role of radical prostatectomy in metastatic prostate cancer: data from the Munich Cancer Registry.

Gratzke C¹, Engel J², Stief CG³.

- 1538 ασθενείς έτη 1998-2010
- ολική επιβίωση 55% στην ομάδα της ριζικής έναντι 21% μη χειρουργημένους (41% ADT, 25% ακτινο-)

Θεραπεία κύριας εστίας

J Urol. 2015 Aug;194(2):378-85. doi: 10.1016/j.juro.2015.02.084. Epub 2015 Feb 21.

Radical Prostatectomy or External Beam Radiation Therapy vs No Local Therapy for Survival Benefit in Metastatic Prostate Cancer: A SEER-Medicare Analysis.

Satkunasivam R¹, Kim AE², Desai M³, Nguyen MM³, Quinn DI⁴, Ballas L⁵, Lewinger JP², Stern MC², Hamilton AS², Aron M³, Gill IS³.

Όσοι υποβλήθηκαν σε ριζική προστατεκτομή ή τοπική ακτινο- είχαν μικρότερες πιθανότητες να ακτινοβοληθούν στα οστά έναντι αυτών με καμία θεραπεία τοπικά

Θεραπεία κύριας εστίας

J Urol. 2015 Mar;193(3):832-8. doi: 10.1016/j.juro.2014.09.089. Epub 2014 Sep 22.

Cytoreductive radical prostatectomy in patients with prostate cancer and low volume skeletal metastases: results of a feasibility and case-control study.

Heidenreich A¹, Pfister D², Porres D².

- 23 άνδρες έως 3 βλάβες στο σπινθηρογράφημα, όχι σπλαχνικές ή λεμφαδενικές μετα- και ανταπόκριση σε ADT
- control group ήταν 38 ασθενείς
- μελετήθηκε η απάντηση σε ADT
- ελέγχθηκαν επίπεδα testo (<50ng/dl), η κλινική επιδείνωση (νέα συμπτώματα ή μεταστάσεις) και η επιβίωση
- follow-up 40,6 μήνες
- οι υποβληθέντες σε ριζική ανέπτυξαν αργότερα αντίσταση στον ευνουχισμό (40 έναντι 29 μηνών) και ελεύθεροι κλινικής επιδείνωσης για περισσότερο χρόνο (38,6 vs 26,5 μ.) από τους μη προστατεκτομηθέντες
- η ολική επιβίωση (91,3% vs 78,9%) και από cancer-survival (95,6% vs 84,2%)

Cytoreductive radical prostatectomy in patients with prostate cancer and low volume skeletal metastases: results of a feasibility and case-control study.

Heidenreich A¹, Pfister D², Porres D².

A total of 23 patients with biopsy proven prostate cancer, **minimal osseous** metastases (3 or fewer hot spots on bone scan), absence of visceral or extensive lymph node metastases and prostate specific antigen decrease to less than 1.0 ng/ml after **neoadjuvant androgen deprivation** therapy were included in the feasibility study (group 1). A total of 38 men with metastatic prostate cancer who were treated with androgen deprivation therapy without local therapy served as the control group (group 2). Surgery related complications, time to castration resistance, and symptom-free, cancer specific and overall survival were analyzed using descriptive statistical analysis.

- follow-up 40,6 μ.
- Οι ασθενείς μετά ριζική προστατεκτομή εμφάνισαν σημαντικά μεγαλύτερο χρόνο μέχρι την ανάπτυξη ευνουχοαντοχής (40 vs 29 μηνών)
- Ολική επιβίωση 91,3% vs 78,9%
- Ειδική από τον όγκο επιβίωση 95,6% vs 84,2%

Θεραπεία κύριας εστίας

PLoS One. 2016 Jan 25;11(1):e0147191. doi: 10.1371/journal.pone.0147191. eCollection 2016.

Does Radiotherapy for the Primary Tumor Benefit Prostate Cancer Patients with Distant Metastasis at Initial Diagnosis?

Cho Y¹, Chang JS¹, Rha KH², Hong SJ², Choi YD², Ham WS², Kim JW¹, Cho J¹.

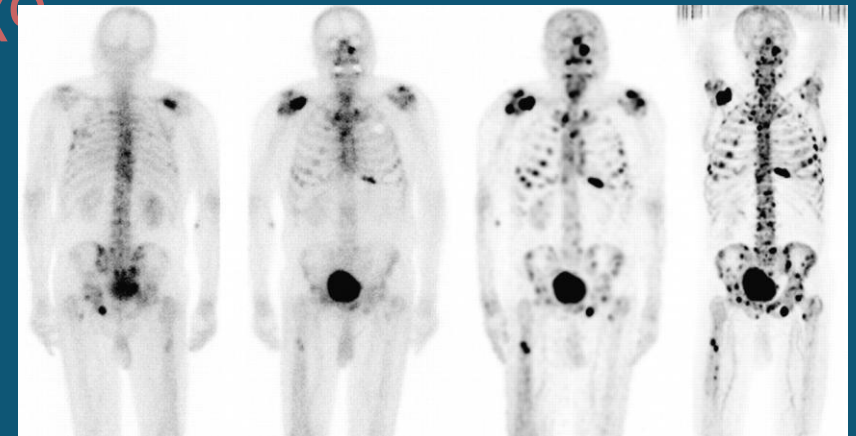
- 140 ασθενείς με ποικίλες εκτεταμένες μεταστα-
- 38 = θεραπευτική ακτινοβολία
- 39 = παρηγορητική ακτινο-
- 63 = καμία ακτινο-
- follow-up 34 μ.
- η ολική επιβίωση στην 3ετία = 69% στην 1η ομάδα και 43% στα άλλα groups
- βιοχημική υποτροπή στην 3ετία = 52% στην 1η ομάδα έναντι 16% στις άλλες

Συμπεράσματα

- Μείωση θνητότητας, κινδύνου θανάτου
- Αύξηση ολικής και ειδικής από καρκίνο επιβίωσης
- Αύξηση χρόνου μέχρι την βιοχημική υποτροπή
- Αύξηση χρόνου μέχρι την ανάπτυξη ευνοχοαντοχής
- Περισσότερος χρόνος μέχρι την κλινική επιδείνωση
- Μικρότερες πιθανότητες να ακτινοβοληθούν

Θεραπεία μεταστάσεων

- Κάποιες μετα- εστίες αναπτύσσονται ταχέως, κάποιες αργά πιθανόν ίδια βιολογική συμπεριφορά και διαφορετική φαινοτυπική έκφραση
- Αυτό επιβεβαιώνεται και από γονιδιακά δεδομένα
- Τοπική θεραπεία (προστατεκτομή-ραδιοθεραπεία) είναι ασφαλής και μειώνει την ανάγκη παρηγορητικών θεραπειών
- Τα αποτελέσματα των τοπικών θεραπειών στην επιβίωση δεν τεκμηριώνονται ακόμη
- Επέμβαση επί των μεταστάσεων (πχ στερεοτακτική ακτινοβολία) έχει μικρή τοξικότητα και καλό τοπικό έλεγχο



Θεραπεία μεταστάσεων

- 5 μελέτες
- προηγήθηκε θεραπεία τοπικής νόσου
- τοπικός έλεγχος=μη αύξηση όγκου σε C/T
- επιτυχία=αδυναμία επιδείνωσης νόσου

Θεραπεία μεταστάσεων

Urol Oncol. 2013 May;31(4):455-60. doi: 10.1016/j.urolonc.2011.02.023. Epub 2011 Apr 11.

Safety and feasibility of image-guided robotic radiosurgery for patients with limited bone metastases of prostate cancer.

Muacevic A¹, Kufeld M, Rist C, Wowra B, Stief C, Staehler M.

- 40 ασθενείς με 1-2 οστικές υποβλήθηκαν σε στερεοτακτική ακτινοανεξάρτητα από την ανταπόκριση τους στον ADT
- 95,5% έλεγχος νόσου στα 2 χρόνια
- ήπιες παρενέργειες (12,5% ναυτία, ένας ασθενής κάταγμα)

Θεραπεία μεταστάσεων

Front Oncol. 2013 Jan 22;2:215. doi: 10.3389/fonc.2012.00215. eCollection 2012.

Stereotactic body radiation therapy in the treatment of oligometastatic prostate cancer.

Ahmed KA¹, Barney BM, Davis BJ, Park SS, Kwon ED, Olivier KR.

Seventeen men with 21 PCa lesions were treated with SBRT between February 2009 and November 2011.

- 17 ασθενείς, ένας ηπατική μετα-, ένας με 1 λεμφαδένα και 19 με οστικές
- 100% τοπικός έλεγχος
- 53% ασθενών μη ανιχνεύσιμο PSA

We report excellent LC with **SBRT** in oligometastatic PCa. More importantly, over half the patients achieved an **undetectable** PSA after SBRT. Further follow-up is necessary to assess the long-term impact of SBRT on LC, toxicity, PSA response, and clinical outcomes.

Θεραπεία μεταστάσεων

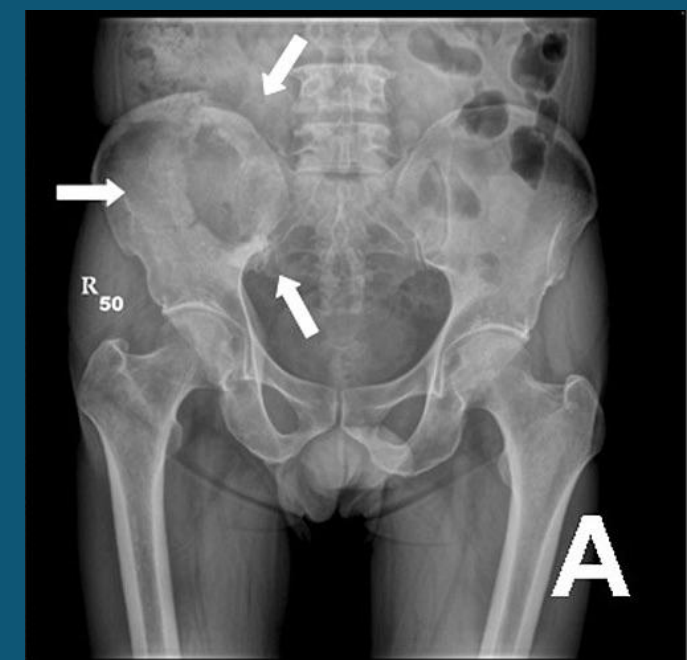
Acta Oncol. 2013 Nov;52(8):1622-8. doi: 10.3109/0284186X.2013.764010. Epub 2013 Apr 2.

Androgen deprivation and high-dose radiotherapy for oligometastatic prostate cancer patients with less than five regional and/or distant metastases.

Schick U¹, Jorcano S, Nouet P, Rouzaud M, Veas H, Zilli T, Ratib O, Weber DC, Miralbell R.

From 2003 to 2010, 50 prostate cancer patients were diagnosed with synchronous (n = 7) or metachronous (n = 43) oligometastases (OM). Among the relapsing patients, the recurrence occurred after radical prostatectomy in 33 patients and curative RT ($\pm$ AD) in 10 patients. The median age at diagnosis was 63 years (range, 48-82). All patients underwent a bone scan and 18F-choline or 11C-acetate PET-CT at the time of diagnosis or relapse, showing regional and/or distant nodal and bone and/or visceral metastases in 33 and 17 patients, respectively. The median delivered effective dose was 64 Gy. All but one patient received neo-adjuvant and concomitant AD.

- follow-up 31 μ. ελεύθεροι βιοχημικής υποτροπής 54,5% ασθενών
- ελεύθεροι κλινικής υποτροπής 58,6% ασθενών
- ολική επιβίωση 92% ασθενών
- χωρίς τοξικές παρενέργειες Grade 3



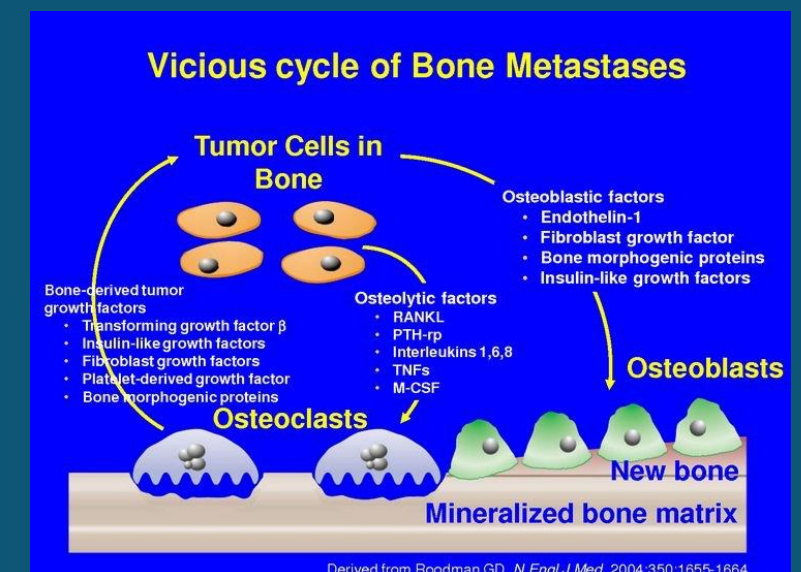
Θεραπεία μεταστάσεων

Clin Genitourin Cancer. 2013 Mar;11(1):27-32. doi: 10.1016/j.clgc.2012.08.003. Epub 2012 Sep 24.

Salvage stereotactic body radiotherapy for patients with limited prostate cancer metastases: deferring androgen deprivation therapy.

Berkovic P¹, De Meerleer G, Delrue L, Lambert B, Fonteyne V, Lumen N, Decaestecker K, Villeirs G, Vuye P, Ost P.

- 24 ασθενείς με άνω των 3 οστικών ή λεμφαδενικών μετα-υποβλήθηκαν σε SBRT
- στα 2 έτη 100% τοπικός έλεγχος, 42% χωρίς επιδείνωση
- 11 ασθενείς υποβλήθηκαν σε 2η θεραπεία και 3 σε τρίτη



Θεραπεία μεταστάσεων

Radiat Oncol. 2014 Jun 12;9:135. doi: 10.1186/1748-717X-9-135.

Repeated stereotactic body radiotherapy for oligometastatic prostate cancer recurrence.

Decaestecker K, De Meerleer G, Lambert B, Delrue L, Fonteyne V, Claeys T, De Vos F, Huysse W, Hautekiet A, Maes G, Ost P¹.

Non-castrate patients with up to 3 **synchronous metastases** (bone and/or lymph nodes) diagnosed on positron emission tomography - computed tomography, **following biochemical recurrence** after local curative treatment, were treated with (repeated) **SBRT** to a dose of 50 Gy in 10 fractions or 30 Gy in 3 fractions. Androgen deprivation therapy-free survival (ADT-FS) defined as the time interval between the first day of SBRT and the initiation of ADT was the primary endpoint. ADT was initiated if more than 3 metastases were detected during follow-up even when patients were still asymptomatic.

- 50 ασθενείς, 54% λεμφαδενικές, 44% οστικές, 2% σπλαχνικές υποβλήθηκαν σε SBRT
- follow-up 2 χρόνια, **τοπικός έλεγχος 100%**
- μη επιδείνωση σε 1 και 2 έτη αντίστοιχα 64% και 35%

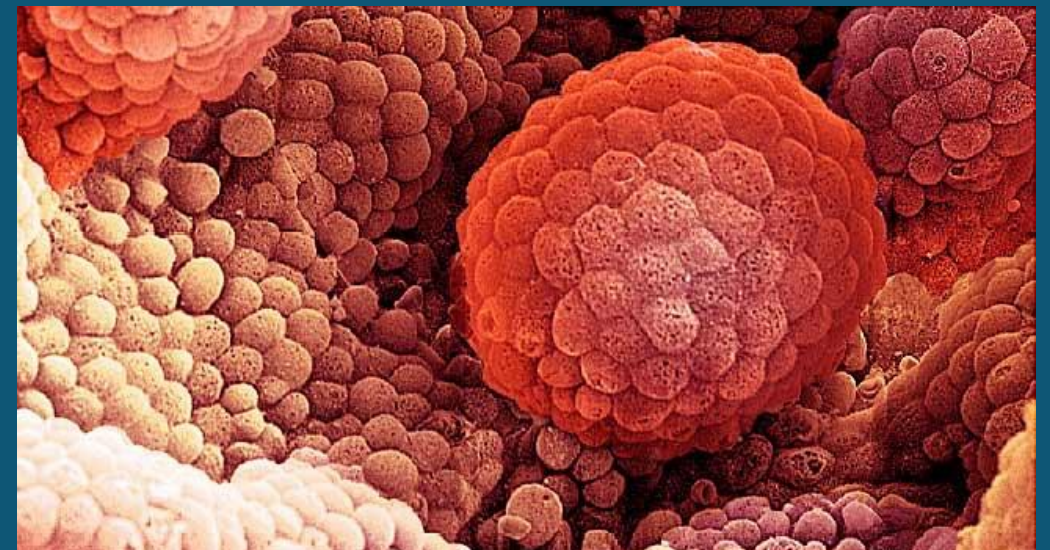
Ανοσοθεραπεία

Lancet Oncol. 2014 Jun;15(7):700-12. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70189-5. Epub 2014 May 13.

Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial.

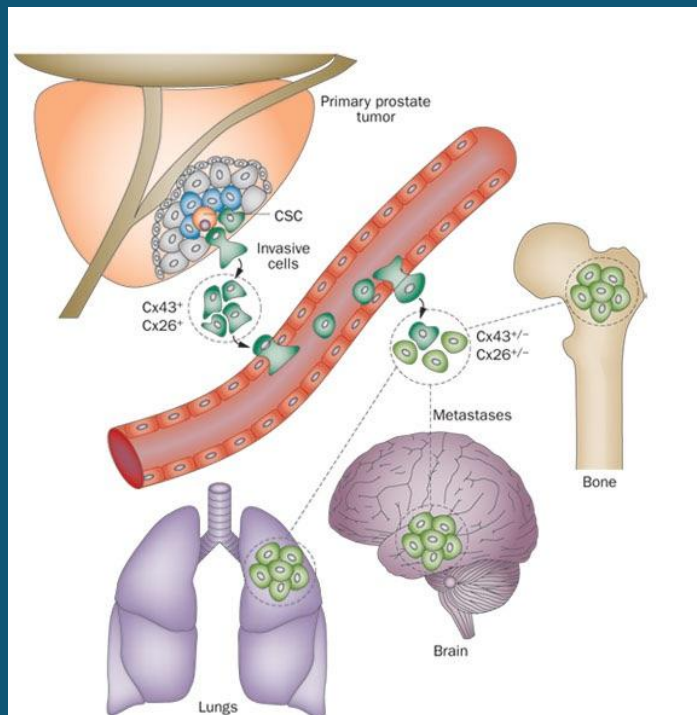
Kwon ED¹, Drake CG², Scher HI³, Fizazi K⁴, Bossi A⁵, van den Eertwegh AJ⁶, Krainer M⁷, Houede N⁸, Santos R⁹, Mahammedi H¹⁰, Ng S¹¹, Maio M¹², Franke FA¹³, Sundar S¹⁴, Agarwal N¹⁵, Bergman AM¹⁶, Ciuleanu TE¹⁷, Korbenfeld E¹⁸, Sengeløv L¹⁹, Hansen S²⁰, Logothetis C²¹, Beer TM²², McHenry MB²³, Gagnier P²³, Liu D²³, Gerritsen WR²⁴; CA184-043 Investigators.

- Στοχευμένες ανοσοθεραπείες είναι **πολλά υποσχόμενες** (ipilimumab)
- Προς το παρόν έχουν αποτύχει να αυξήσουν την ολική επιβίωση αλλά έχουν αύξηση το χρόνο μέχρι την επιδείνωση
- **Πιθανή χρησιμότητα** τους στον **ολιγομεταστατικό**



ΟΛΙΓΟΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟΣ

Ανεπαρκή δεδομένα για ασφαλή συμπεράσματα όσον αφορά την επιβίωση

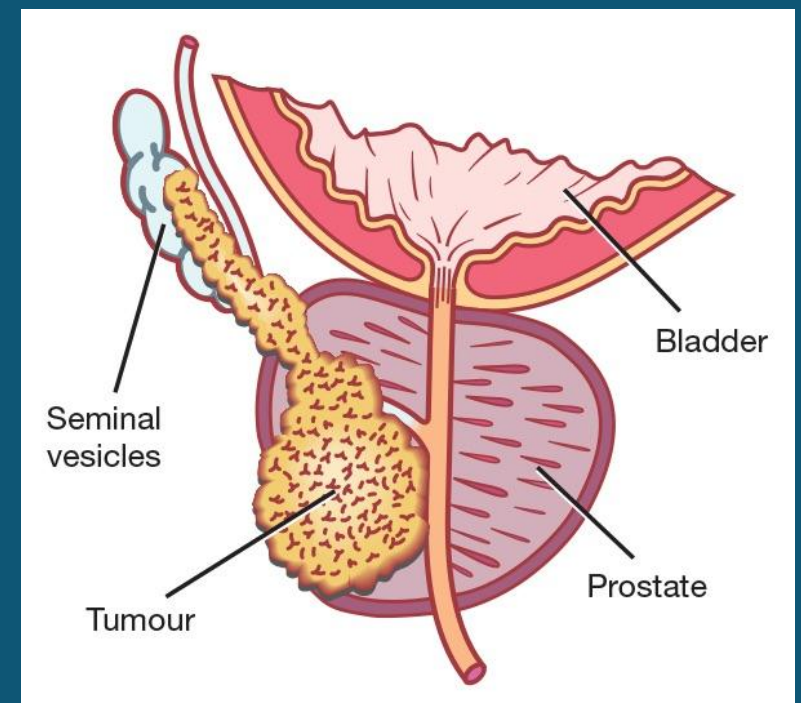


NATURE REVIEWS/UROLOGY.V14/JAN2017

Τοπικά προχωρημένος

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΤΟΠΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Η μείωση του καρκινικού φορτίου, η ανοσορύθμιση, η βελτιωμένη ανταπόκριση σε δεύτερης γραμμής θεραπεία και η αποφυγή των δευτερογενών επιπλοκών που αποδίδονται στη τοπική ανάπτυξη του όγκου



Τοπικά προχωρημένος

Tijdschr Gerontol Geriatr. 1998 Apr;29(2):74-9.

[The treatment of locally advanced (T3) prostatic carcinoma using radical prostatectomy or radiotherapy. A review].

[Article in Dutch]

van den Ouden D¹, Schröder FH.

- 16% όλων των διαγνωσθέντων PC είναι T3 (τοπικά προχωρημένοι)

- Μέσος όρος στη 10ετία στο T3 μετά

	ριζική προστ/μή	τοπική ακτινοθεραπεία
επιβίωση	63%	39%
κλινική επιδείνωση	40%	61%
τοπική υποτροπή	18%	35%
βιοχημική υποτροπή	60%	93%
ειδική επιβίωση	78%	44%

Τοπικά προχωρημένος

Ann R Coll Surg Engl. 2017 Apr;99(4):259-264. doi: 10.1308/rcsann.2017.0031.

Radical prostatectomy for locally advanced and metastatic prostate cancer.

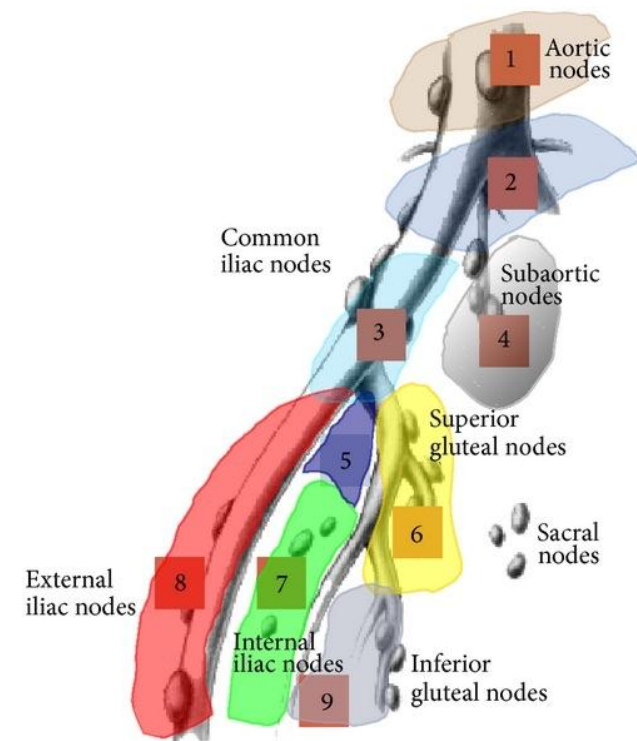
Veeratterapillay R¹, Goonewardene SS², Barclay J¹, Persad R³, Bach C¹.

- Η βελτίωση και η αυξανόμενη **εμπειρία** των χειρουργικών τεχνικών έχουν μειώσει τις επιπλοκές και την θνητότητα στη ριζική προστατεκτομή (κυτταρομειωτική)
- Η ριζική πρέπει να συνοδεύεται από **εκτεταμένη** λεμφαδενεκτομή

Τοπικά προχωρημένος

6.2.5.1. *Technique of lymph node dissection*

Extended LND includes removal of the nodes overlying the external iliac artery and vein, the nodes within the obturator fossa located cranially and caudally to the obturator nerve, and the nodes medial and lateral to the internal iliac artery. With this template, 94% of patients are correctly staged [\[366\]](#).



- | | |
|---------------------------------|-------------------------------|
| (1) LND para-aortal | (6) LND internal iliac artery |
| (2) LND interiliacal | (7) LND fossa obturatoria |
| (3) LND common iliac artery | (8) LND external iliac artery |
| (4) LND around the promontorium | (9) LND sacral |
| (5) LND "triangle Marcille" | |

Results of radical prostatectomy in newly diagnosed prostate cancer: long-term survival rates in locally advanced and high-risk cancers.

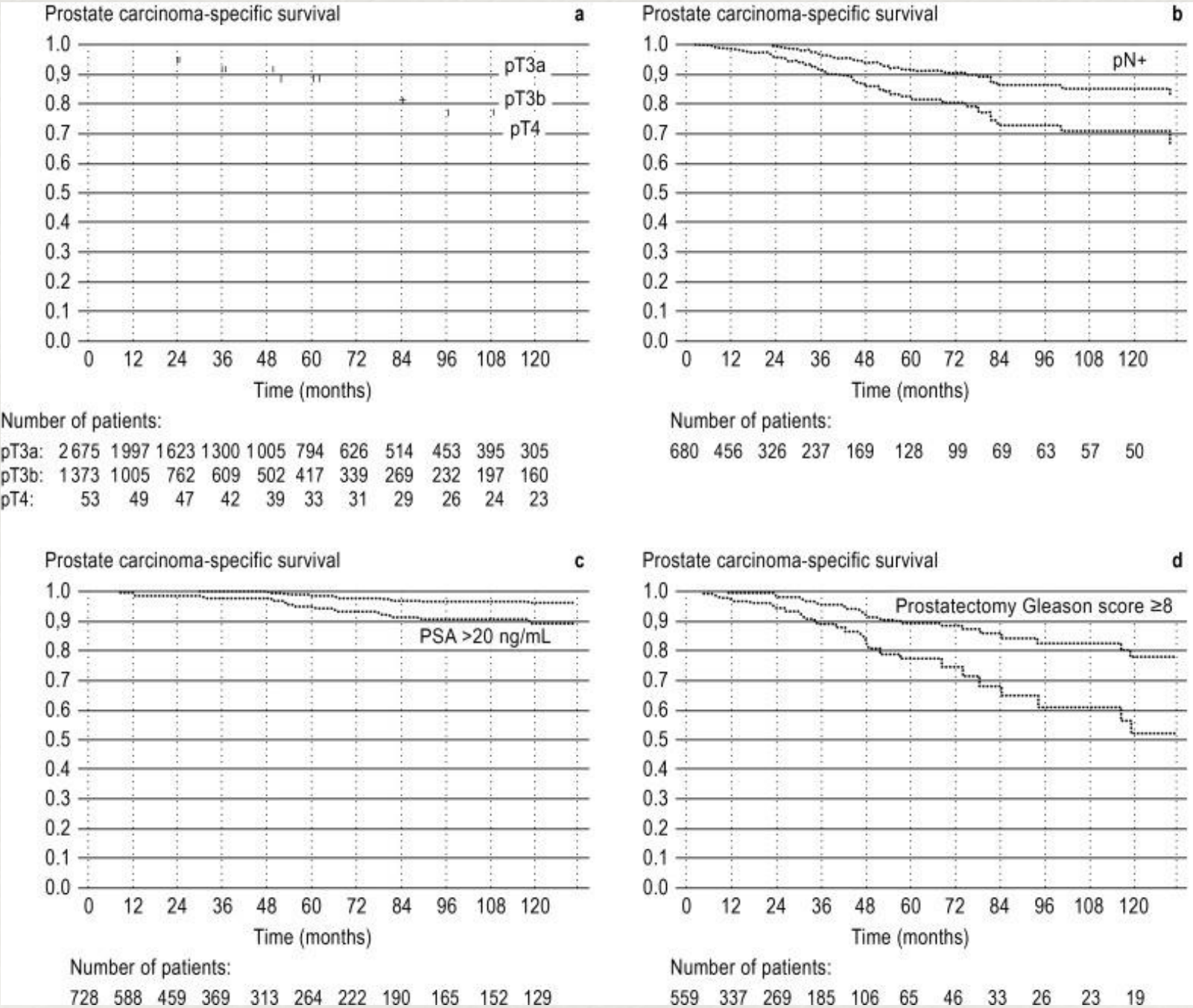
Isbarn H¹, Huland H, Graefen M.

• Από 1992-2012 4391 ασθενείς

	PT3a	PT3b	PT4	N1
	2675	1373	53	682
Ελεύθεροι βιοχημικής υποτροπής	53%	19%	3%	14%
CSS	98%	87%	77%	81%
OS	89%	79%	69%	71%

Ασθενείς με τοπική νόσο δεν έχουν απαραίτητα πτωχή πρόγνωση

Kaplan–Meier curves for carcinoma-specific survival in patients with tumor stage pT3a, pT3b, pT4, pN1 and/or preoperative PSA >20 ng/mL and/or prostatectomy Gleason score ≥ 8 .



Radical prostatectomy for locally advanced and metastatic prostate cancer.

Veeratterapillay R¹, Goonewardene SS², Barclay J¹, Persad R³, Bach C¹.

- Η θεραπεία παραμένει πρόκληση
- Αυξημένη εμπειρία, νέες τεχνικές μειώνουν τις επιπλοκές
- Η κυτταρομειωτική προστατεκτομή πρέπει να συνοδεύεται από εκτεταμένη λεμφαδενεκτομή
- Μειωμένο φορτίο όγκου, ανοσοτροποποίηση συμπεριφοράς όγκου
- Βελτιωμένη ανταπόκριση στη δευτερογενή θεραπεία
- Αποφυγή δευτερογενών επιπλοκών λόγω τοπικής ανάπτυξης όγκου

Mortality Among Men with Advanced Prostate Cancer Excluded from the ProtecT Trial.

Johnston TJ¹, Shaw GL², Lamb AD², Parashar D³, Greenberg D⁴, Xiong T⁵, Edwards AL⁵, Gnanapragasam V⁵, Holding P⁶, Herbert P⁵, Davis M⁷, Mizielinski E⁷, Lane JA⁷, Oxley J⁸, Robinson M⁹, Mason M¹⁰, Staffurth J¹⁰, Bollina P¹¹, Catto J¹², Doble A¹³, Doherty A¹⁴, Gillatt D¹⁵, Kockelbergh R¹⁶, Kynaston H¹⁷, Prescott S¹⁸, Paul A¹⁸, Powell P¹⁹, Rosario D¹², Rowe E¹⁵, Donovan JL⁷, Hamdy FC⁶, Neal DE²⁰; ProtecT study group.

Of the 492 men excluded from the ProtecT cohort, 37 (8%) had metastases (N1, M0=5, M1=32) and 305 had locally advanced disease (62%). The median PSA was 17µg/l. Treatments included radical prostatectomy (RP; n=54; 11%), radiotherapy (RT; n=245; 50%), androgen deprivation therapy (ADT; n=122; 25%), other treatments (n=11; 2%), and unknown (n=60; 12%). There were 49 PCa-specific deaths (10%), of whom 14 men had received radical treatment (5%); and 129 all-cause deaths (26%). In matched ProtecT and ACN cohorts, 37 (9%) and 64 (16%), respectively, died of PCa, while 89 (22%) and 103 (26%) died of all causes. ProtecT men had a 45% lower risk of death from PCa compared to matched cases (hazard ratio 0.55, 95% confidence interval 0.38-0.83; p=0.0037), but mortality was similar in those treated radically. The nonrandomised design is a limitation.

CONCLUSIONS:

Men with PSA-detected advanced PCa excluded from ProtecT and treated radically had low rates of PCa death at 7.4-yr follow-up. Among men who underwent nonradical treatment, the ProtecT group had a lower rate of PCa death. Early detection through PSA testing, leadtime bias, and group heterogeneity are possible factors in this finding.

Management of Node-Positive and Oligometastatic Prostate Cancer

James R. Broughman, BS,^{*,†} and Ronald C. Chen, MD, MPH^{*,†,‡}

Table 1 Studies Evaluating ADT Alone and Chemotherapy for Node-Positive Prostate Cancer

Study	Study Design	Median Follow-Up (Years)	No. of Patients	Overall Survival	Prostate Cancer-Specific Survival	Progression-Free Survival
<i>Immediate androgen deprivation therapy (ADT) vs delayed ADT</i>						
EORTC 30846 ⁴	Randomized trial	13	234	(Median) Immediate ADT: 7.6 y Delayed ADT: 6.1 y (NS)	(10 y) Immediate ADT: 48% Delayed ADT: 44% (NS)	N/A
<i>Chemotherapy</i>						
GETUG-12 ²²	Randomized trial	8.8	413	N/A	N/A	(8 y) ADT alone: 50% Chemotherapy + ADT: 62%; $P = 0.017$
STAMPEDE ²³	Randomized trial	3.6	2962	Favors ADT + docetaxel vs ADT alone (HR = 0.78, $P = 0.006$)	N/A	N/A

Abbreviations: HR, hazard ratio; N/A, not available; NS, not significant.

Management of Node-Positive and Oligometastatic Prostate Cancer

James R. Broughman, BS,^{*,†} and Ronald C. Chen, MD, MPH^{*,†,‡}

Table 2 Studies Evaluating Definitive Radiotherapy for Node-Positive Prostate Cancer

Study	Study Design	Median Follow-Up (Y)	No. of Patients	Overall Survival	Prostate Cancer-Specific Survival	Recurrence-Free Survival
<i>Definitive radiotherapy (RT) vs no RT</i>						
Zagars et al ⁵	Retrospective, single institution	ADT: 9.4 RT+ADT: 6.2	255	(10 y) ADT: 46% RT + ADT: 67% (<i>P</i> = 0.008)	N/A	(10 y) ADT: 25% RT + ADT: 80% (<i>P</i> < 0.001)
Lin et al ⁶	Retrospective, National Cancer Data Base	2.7	638	(5 y) ADT: 53% RT + ADT: 72% (<i>P</i> < 0.001)	N/A	N/A
Tward et al ⁷	Retrospective, SEER	7.5	1100	(5 y) No RT: 56% RT: 68% (<i>P</i> < 0.01)	(5 y) No RT: 71% RT: 78% (<i>P</i> < 0.01)	N/A
Rusthoven et al ⁸	Retrospective, SEER	6.8	2991	(10 y) RT: HR = 0.57 (<i>P</i> < 0.001)	(10 y) RT: HR = 0.58 (<i>P</i> < 0.001)	N/A
<i>Radiotherapy (RT) alone vs RT plus ADT</i>						
RTOG 85-31 ^{10,11}	Secondary analysis of randomized trial data	6.5	173	(5 y) RT: 62% RT + ADT: 72% (multivariate <i>P</i> = 0.03)	Favors RT + ADT (Percentages not reported; multivariate <i>P</i> = 0.014)	(5 y) RT: 10% RT + ADT: 54% (multivariate <i>P</i> < 0.001)
Granfors et al ¹²	Secondary analysis of randomized trial data	9.7	39	Favors RT + ADT (<i>P</i> = 0.005)	N/A	N/A

Abbreviations: ADT, androgen deprivation therapy; HR, hazard ratio; N/A, not available; PFS, progression-free survival; RTOG, Radiation Therapy Oncology Group; SEER, Surveillance Epidemiology & End

Management of Node-Positive and Oligometastatic Prostate Cancer

James R. Broughman, BS,^{*,†} and Ronald C. Chen, MD, MPH^{*,†,‡}

Table 3 Studies Evaluating Radical Prostatectomy and Adjuvant Treatments for Node-Positive Prostate Cancer

Study	Study Design	Median Follow-Up (Years)	No. of Patients	Overall Survival	Prostate Cancer-Specific Survival	Recurrence-Free Survival
<i>Radical prostatectomy (RP) vs conservative management</i>						
Frohmüller et al ⁴⁹	Retrospective, single institution	ADT: 4.7 ADT + RP: 4.3	139	(10 y) ADT: 30% RP + ADT: 51% (<i>P</i> = 0.067)	(10 y) ADT: 32% RP + ADT: 71% (<i>P</i> = 0.002)	(10 y) ADT: 15% RP + ADT: 36% (<i>P</i> = 0.002)
Engel et al ¹⁶	Retrospective, Munich Cancer Registry	5.6	938	(5 y) ADT: 60% RP + ADT: 84% (<i>P</i> value unknown)	(5 y Relative survival) ADT: 70% RP + ADT: 95% (<i>P</i> value unknown)	N/A
Steuber et al ⁵⁰	Retrospective, single institution	8.2	158	N/A	(10 y) ADT: 46% RP + ADT: 76% (<i>P</i> = 0.001)	(10 y) ADT: 31% RP + ADT: 61% (<i>P</i> = 0.005)
<i>Adjuvant ADT vs observation</i>						
ECOG 3886 ^{17,18}	Randomized trial	11.9	98	(Median) Adjuvant ADT: 13.9 y Observation (delayed ADT): 11.3 y (<i>P</i> = 0.04)	(Median) Adjuvant ADT: Not reached Observation (delayed ADT): 12.3 y (<i>P</i> < 0.001)	(PFS) Favors adjuvant ADT (multivariate HR = 4.11) (<i>P</i> < 0.001)
<i>Adjuvant radiotherapy (RT) vs no RT</i>						
Briganti et al ¹⁹	Retrospective, 2 institutions	7.9	364	(10 y) ADT: 55% ADT + RT: 74% (<i>P</i> < 0.001)	(10 y) ADT: 70% ADT + RT: 86% (<i>P</i> = 0.004)	N/A
Kaplan et al ²¹	Retrospective, SEER-Medicare	N/A	577	(10 y) No RT: 3.77 deaths/100 person-y RT: 5.09 deaths/100 person-y (<i>P</i> = 0.153)	(10 y) No RT: 1.31 deaths/100 person-y RT: 2.89 deaths/100 person-y (<i>P</i> = 0.09)	N/A

Abbreviations: ADT, androgen deprivation therapy; HR, hazard ratio; N/A, not available; PFS, progression-free survival.

Συμπεράσματα

Στον τοπικά προχωρημένο CaP

- Η RP μπορεί να βελτιώσει τα ογκολογικά αποτελέσματα ασθενών με λεμφαδενικές μεταστάσεις
- Ασθενείς με τοπικά προχωρημένο CaP έχουν μικρή πιθανότητα στη 10ετία να αποβιώσουν από τη νόσο τους
- Πάνω από 53% των ασθενών παραμένουν ελεύθεροι υποτροπής και με σωστή επιλογή ασθενών η 10ετής ολική επιβίωση κυμαίνεται μεταξύ 58%-89%
- Απαιτούνται προοπτικές μελέτες για ασφαλή συμπεράσματα και σωστή θεραπευτική στρατηγική

EAU-ESTRO-ESUR-SIOG GUIDELINES ON PROSTATE CANCER

6.2.10. *Guidelines for radical prostatectomy*

Recommendations	LE	GR
Offer both radical prostatectomy (RP) and RT in patients with low- and intermediate-risk disease and a life expectancy > 10 years.	1b	A
Offer AS as an alternative to surgery or RT in patients with low-risk disease and a life expectancy of > 10 years.	1b	A
Offer nerve-sparing surgery in patients with a low risk of extracapsular disease (refer to Partin tables/nomograms).	2b	B
Offer RP in patients with high-risk localised PCa and a life expectancy of > 10 years only as part of multi-modal therapy.	2a	A
Offer RP in selected patients with locally advanced (cT3a) disease and a life expectancy > 10 years only as part of multi-modal therapy.	2b	B
Offer RP in highly selected patients with locally advanced disease (cT3b-T4 N0 or any T N1) only as part of multi-modal therapy.	3	C
Do not offer neoadjuvant hormonal therapy before RP.	1a	A
Do not offer adjuvant hormonal therapy after RP for pN0 disease.	1a	A

EAU-ESTRO-ESUR-SIOG GUIDELINES ON PROSTATE CANCER

Prostate targeted therapy in newly diagnosed metastatic disease
Data from the retrospective SEER data-base [573] and the Munich cancer registry [574] suggest an OS and CSS benefit when RP or brachytherapy are added to ADT in newly diagnosed M1 patients. A small prospective experimental cohort of well selected patients responding to six months ADT and with ≤ 3 bone spots confirmed the feasibility and after a median 34 months follow up suggested a better CSS [575]. However, these results must be considered as experimental and deserve prospective trials (already underway) before being adopted in daily practice.

6.6.7. Metastasis-directed therapy

In patients relapsing after a local treatment, a metastases-targeting therapy has been proposed, with the aim to delay systemic treatment. A recent SR clearly highlighted that at this time this approach must, as yet, be considered as experimental [576].

EAU-ESTRO-ESUR-SIOG GUIDELINES ON PROSTATE CANCER

Radical prostatectomy	Do not offer neoadjuvant hormonal therapy (NHT) before RP.	A
	Offer RP in selected patients with locally advanced (cT3a) disease and a life expectancy > 10 years only as part of multi-modal therapy	A
	Offer nerve-sparing surgery in patients with a low risk of extracapsular disease (refer to nomograms).	A
	Perform an eLND in high-risk PCa.	A
	High risk localised: Offer RP in patients with high-risk localised PCa and a life expectancy of > 10 years only as part of multi-modal therapy.	A
	In high-risk disease, use mpMRI as a decision-making tool to select patients for nerve-sparing procedures.	B
	High risk locally advanced: Offer RP in highly selected patients with (cT3b-T4 N0 or any T N1) only as part of multi-modal therapy.	C
	In patients with pT3,N0M0 PCa and an undetectable PSA following RP, discuss adjuvant EBRT because it at least improves biochemical-free survival.	A
	Inform patients with pT3,N0M0 PCa and an undetectable PSA following RP about salvage irradiation as an alternative to adjuvant irradiation when PSA increases.	A

EAU-ESTRO-ESUR-SIOG GUIDELINES ON PROSTATE CANCER

Radiotherapy	Inform patients with an undetectable PSA following RP about salvage irradiation as an alternative to adjuvant irradiation when PSA increases (see Section 6.9.5.1).	A
	In patients with high-risk localised PCa and locally advanced cN0 PCa, use EBRT to a dose of 76-78 Gy, or combined EBRT with brachytherapy boost (either high-dose rate [HDR] or LDR). Radiotherapy should be given in combination with long-term ADT (two to three years).	A
	In patients with locally advanced cN0 PCa, offer RT in combination with long-term ADT (two to three years is recommended).	A

ΣΑΣ ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ