

Oligometastatski rak prostate

Oligometastatic prostate cancer

doc. dr. Helena Barbara Zobec Logar, dr. med.

Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Izvleček. Oligometastatski rak prostate je heterogena bolezen. Lokalno obsevanje prostate pri izbranih bolnikih s sinhronim oligometastatskim rakom podaljša celokupno preživetje. Uporaba ablativnega obsevanja za zdravljenje metastaz pri hormonsko občutljivem raku prostate podaljša čas do progressa. Uporaba ablativnega obsevanja ob oligoprogresu proti kastraciji odpornega raka prostate je ob pomanjkanju dokazov individualna.

Ključne besede: Oligometastatski rak prostate, sinhrona, metahrona oligoponovitev, metastatski hormonsko občutljiv rak prostate, ablativna radioterapija, zdravljenje, usmerjeno v metastaze

Abstract. Oligometastatic prostate cancer is a heterogenous disease. Radiotherapy of the prostate in synchronous oligometastatic cancer improves overall survival in selected patients. Ablative radiotherapy for metastases in hormone sensitive oligometastatic prostate cancer is associated with prolonged time to progression. Due to the insufficient evidence, the use of ablative radiotherapy in castration resistant oligoprogressive prostate cancer is individualised.

Keywords: Oligometastatic prostate cancer, Synchronous, Metachronous oligorecurrence, Metastatic hormone sensitive prostate cancer, Ablative radiotherapy, Metastases-directed therapy

Za oligometastatsko bolezen (OMB) nimamo enotne definicije. Večina se strinja, da je oligometastatski rak prostate bolezen z majhnim bremenom, z največ petimi zasevki, ki jih je mogoče zdraviti z radikalno ablativno terapijo (definicija European Society for Radiotherapy & Oncology-Advisory Committee for Radiation Oncology Practice – ESTRO-ASTRO iz leta 2020). Nekateri sem uvrščajo tudi bolnike z jetrnimi zasevki. Preiskave igrajo ključno vlogo pri postavitvi diagnoze. Poleg standardnih preiskav, CT prsnega koša in trebuha, MR, scintigrafije skeleta in PET-CT, v ospredje prihaja PSMA PET-CT. V primerjavi s klasičnimi preiskavami je to občutljivejša metoda za potrditev metastaz v bezgavkah in kosteh. Občutljivost in specifičnost ⁶⁸Ga-PSMA PET-CT za metastaze v bezgavkah je 75- in 99-odstotna. Ob ponovitvi bolezni je tudi pri nizkih vrednostih PSA > 0,2 ng/ml in 0,2–0,5 ng/ml, občutljivost 33- in 45-odstotna.

V preteklosti je bila steber zdravljenja hormonsko občutljivega (oligo)metastatskega raka prostate (mHORP) hormonska terapija, ki je temeljila na odtegnitvi androgenov (angl. *androgen deprivation therapy* – ADT). Zdaj pa zdravljenje poleg ADT vključuje še intenzivno sistemsko zdravljenje in zdravljenje metastaz (angl. *metastases-directed therapy* – MDT) z ablativno radioterapijo ali kirurgijo.

Daleč največ raziskav s področja oligometastatskega raka prostate je s področja novonastale OMB, metahrone oligoponovitve po že izpeljanem lokalnem zdravljenju z operacijo ali obsevanjem. S področja sinhrono OMB ni nobene randomizirane raziskave, na voljo pa so posamezne retrospektivne raziskave. Zelo redke so raziskave s področja oligoprogressa proti kastraciji odpornega raka prostate (mKORP). Najvišjo stopnjo dokaza (IA) imamo za obsevanje prostate pri novonastali OMB. V raziskavi STAMPEDE so dokazali izboljšanje celokupnega preživetja in preživetja brez ponovitve bolezni v skupini z majhnim bremenom bolezni po definiciji CHARTED (glej opombe k tabeli 1). Za zdravljenje metastaz z ablativno radioterapijo so dokazi nižje stopnje, rezultatov randomiziranih raziskav faze III ni ali te še potekajo. Nekatero najpomembnejše raziskave pri oligometastatskem raku prostate in njihove značilnosti so prikazane v tabeli 1.

Tabela 1. Najpomembnejše raziskave pri oligometastatskem raku prostate

	N (število bolnikov)	Faza raziskave	Diagnostične preiskave	Število metastaz	Raziskovalne roke	Cilj raziskave	Stranski učinki
STOMP <i>metahrona oligoponovitev</i>	62	II	Choline-PET	≤ 3 ekstra- kranialne metastaze	<ul style="list-style-type: none"> opazovanje kirurgija 30 Gy/3 fr. 	<ul style="list-style-type: none"> srednje preživetje brez ADT: 13 m proti 21 m 5l preživetje brez ADT: 8 % proti 34 % 	brez ≥ G2 (po 3 l)
ORIOLE <i>metahrona oligoponovitev</i>	54	II	¹⁸ F-DCFPyL-PET	1–3 kosti, mehka tkiva, (≤ 5 cm ³ in < 250 cm ³)	<ul style="list-style-type: none"> opazovanje 19,5-48 Gy/3-5 fr. 	<ul style="list-style-type: none"> progres po 6m: 61 % proti 19% 	5 % G2 po 6 m
SABR-COMET <i>»pan-cancer study«</i>	99	II	CT, MR, PET	različni raki 1–5 (tudi visceralne)	<ul style="list-style-type: none"> 8 Gy/1 fr. do 30 Gy/10 fr. 16-20 Gy/1 fr., 54 Gy/3 fr., 60 Gy/12 fr. 	<ul style="list-style-type: none"> 5l celokupno preživetje 17,7 % proti 42,3 % srednje preživetje 28 m proti 50 m 	G2–5 brez razlik
STOPCAP	2126	metaanaliza mHORP (PEACE-1, HORRAD, STAMPEDE)		< 5 in ≥ 5 metastaz		<ul style="list-style-type: none"> brez razlik v celokupnem preživetju, preživetju brez progressa po 3 l 10 % boljše preživetje brez progressa in za 7 % boljše preživetje pri < 5 kostnih metastaz 	
HORRAD <i>RT prostate (sinhrona OMB)</i>	432		scintigrafija	kostne metastaze (67 % ≥ 5)	<ul style="list-style-type: none"> ADT³ ADT + RT prostate 70 Gy/35 fr. in 57,76 Gy/19 fr. 	<ul style="list-style-type: none"> brez razlik v preživetju 	
STAMPEDE <i>RT prostate (sinhrona OMB)</i>	2061	III	Scintigrafija, CT, MR	CHAARTED definicija: bolezen z velikim /majhnim bremenom ¹	<ul style="list-style-type: none"> roka H SOC (ADT ± doce) RT prostate 55 Gy/22 fr. in 36 Gy/6 fr. 	<ul style="list-style-type: none"> boljše celokupno preživetje in preživetje brez ponovitve pri majhnem bremenu bolezni (stopnja dokaza IA) 	G3–4 v RT roki 4–5 %
PEACE V-STORM* <i>(metahrona oligoponovitev v medeničnih bezgavkah)</i>	145	II mHORP	PET (PSMA, holin, 18F-fluciclovlin)	≤ 5 metastaz v bezgavkah medenice, pod bifurkacijo aorte	<ul style="list-style-type: none"> sLND ali SBRT bezgavke 30 Gy/ fr. + 6 m ADT sLND ali SIB na bezgavko (65 Gy/25 fr.) + RT medeničnih bezgavk (45 Gy/25 fr.) + 6 m ADT 	<ul style="list-style-type: none"> prim. cilj: preživetje brez metastaz sek. cilj: preživetje brez progressa, celokupno preživetje, akutni in pozni stranski učinki 	
PLATON* <i>(sinhrona OMB, metahrona oligoponovitev)</i>	410	III mHORP	CT, MR, scintigrafija, PET	≤ 5 (≤ 3 neskeletne metastaze)	<ul style="list-style-type: none"> SOC: lokalno in sistemsko zdravljenje SOC + ablativna kirurgija ali radioterapija metastaz 	<ul style="list-style-type: none"> prim. cilj: preživetje brez progressa sek. cilj: radiološki progres, celokupno preživetje, stranski učinki, kvaliteta življenja (EORTC QLQ-C30) 	
VA STARPORT* <i>(metahrona oligoponovitev)</i>	464	II/III mHORP	PET (PSMA; holin, 18F-fluciclovlin)	1-5	<ul style="list-style-type: none"> SOC: standardno sistemsko zdravljenje SOC + PET usmerjena ablativna kirurgija ali radioterapija 	<ul style="list-style-type: none"> prim. cilj: preživetje brez nastanka HORP sek. cilj: preživetje brez progressa, celokupno preživetje, akutni in pozni stranski učinki, kvaliteta življenja (EORTC QLQ-C30) 	

* Raziskave še potekajo, rezultati še niso znani.

Opombe: OMB – oligometastatska bolezen; ¹CHAARTED – definicija bolezni z velikim bremenom: visceralne metastaze in/ali ≥ 4 kostne, od tega vsaj ena izven vretenc ali kosti medenice; mHORP – metastatski, hormonsko občutljiv rak prostate; ADT – zdravljenje z odtegnitvijo androgenov (angl. *Androgen Deprivation Therapy*); SOC – standardno zdravljenje (angl. *Standard Of Care*); sLND – reševalna odstranitev bezgavk (angl. *salvage Lymph Node Dissection*), m – meseci, l – leta.

Zaradi poenotenja zdravljenja OMB prostate ob pomanjkanju dokazov in naraščajoči uporabi MDT so nedavno izšla priporočila ukrepanja ESTRO-ACROP. Pri oblikovanju priporočil je sodelovalo 25 strokovnjakov, ki so odgovarjali na 41 trditev po delphski metodi. Več kot 80-odstotno soglasje so dosegli pri 11 trditvah, ki so jih obravnavali v treh krogih. Te trditve so sledeče (v oklepaju je naveden odstotek soglasja v posameznem krogu, dokler ni bilo doseženo soglasje 80 % ali več):

- starost bolnika ni pomembna za MDT (88 %)
- število metastaz (do 5) je pomemben kriterij pri odločitvi za MDT (68 %, 80 %, 80 %)
- MDT se priporoča pri novonastali OMB, sinhroni OMB in metahroni oligoponovitvi (68 %, 88 %)
- MDT se priporoča za metastaze v bezgavkah, kosteh, za visceralne zasevke pa samo pri izbranih bolnikih (56 %, 76 %, 88 %)
- odločitev za MDT sloni na PSMA PET-CT (64 %, 80 %, 88 %)

Večina (72 %) se je strinjala (brez doseženega soglasja), da kopičenje v kosteh brez radiološkega substrata ni dovoljšen pogoj za MDT
- v primeru lezij s sumom na metastaze se biopsija priporoča v izjemnih primerih (84 %)
- priporočena preiskava pri mHORP sinhroni OMB brez lokalnega zdravljenja je PSMA PET-CT (60 %, 84 %)
- pri mKORP oligoprogresu brez visceralnih metastaz se priporoča MDT brez zamenjave sistemskega zdravljenja (56 %, 76 %, 84 %)
- tarčni volumen pri obsevanju vretenc je tumorska lezija (GTV) in vretence (CTV) (60 %, 76 %, 84 %)
- priporoča se pokritost tarčnega volumna z 80 % izodozo (72 %, 87 %)
- pri oligoponovitvi so dodatne preiskave za izključitev lokalne ponovitve po obsevanju indicirane samo ob sumu na lokalno ponovitev (58 %, 72 %, 88 %).

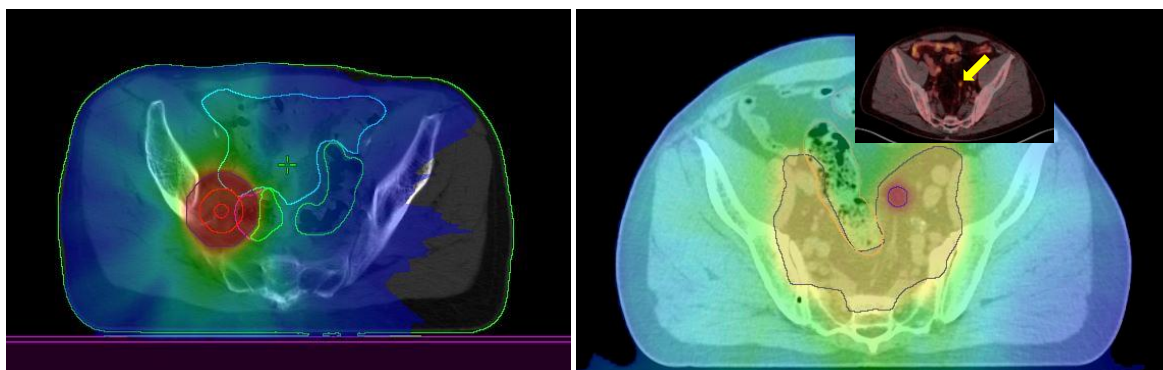
Ablativno radioterapijo pri OMB prostate lahko glede na mesto obsevanja razdelimo v tri skupine:

- obsevanje prostate pri sinhroni OMB
- obsevanje oligoponovitve v bezgavkah z/brez elektivnega obsevanja bezgavčnih lož
- obsevanje oligoponovitve v vretencih in kosteh zunaj hrbtenice

Za obsevanje visceralnih zasevkov z ablativno radioterapijo za zdaj ni dovolj podatkov. Opisani pa so posamezni primeri dolgotrajne remisije po obsevanju jetrnega zasevka. Za lokalno obsevanje prostate se priporoča obsevalni režim po STAMPEDE (priporočila NCCN, EAU, ESMO), uporabljajo pa se tudi drugi režimi (CHHiP). Doza pri elektivnem obsevanju bezgavčnih lož je običajno 45–50 Gy/25 frakcij s simultanim integriranim dodatkom doze (SIB) 2,2–2,5 Gy na metastatsko bezgavko, v raziskavi OLIGOPELVIS GETUG P07 54 Gy/30 frakcij s SIB 2,2 Gy ali pa SBRT 30 Gy/3 frakcije in 35 Gy/5 frakcij. Za oligoponovitev v vretencih in kosteh se priporoča SBRT 35 Gy/5 frakcij ali 30 Gy/3 frakcije, lahko s SIB v 3–5 frakcijah.

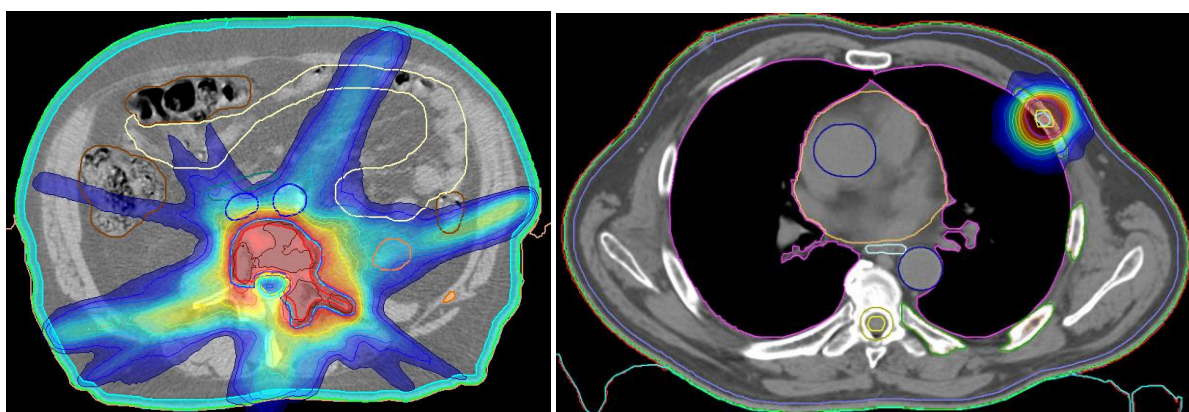
Še vedno ostajajo odprta številna vprašanja:

- Ali je možna ozdravitev OMB?
- Kakšno je zgornje število zasevkov, ki jih je še smiselno zdraviti z ablativno radioterapijo?
- Ali sem spadajo tudi bolniki z visceralnimi zasevki?
- Kakšna kombinacija zdravljenja je najbolj optimalna?
- Kakšno naj bo trajanje hormonskega zdravljenja, ali se lahko odloži, prekine, kdaj ga je smiselno uvesti?
- Kako interpretirati spremembe, potrjene s PSMA PET-CT, brez korelacije s CT?



Slika 1. Primer obsevanja bezgavk z ablativno radioterapijo.

Izolirano obsevanje bezgavke (levo). Obsevanje bezgavčnih lož z dodatkom doze (SIB) na pozitivno bezgavko po PSMA PET-CT (desno).



Slika 2. Ablativno zdravljenje metastaz.

Kombinirano ablativno zdravljenje zasevka v L3 z operacijo in obsevanjem do TD = 30 Gy/3 frakcije (levo). Obsevanje rebra, 35 Gy/5 frakcij (desno).

Literatura

1. Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Hoyle AP, Ali A, 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.
2. Lievens Y, Guckenberger M, Gomez D, Hoyer M, Iyengar P, Kindts I, et al. Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: An ESTRO-ASTRO consensus document. *Radiother Oncol* 2020;148:157–66.
3. Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, Expert Patient Advocate (European Prostate Cancer Coalition/Europa UOMO), De Santis M et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG guidelines 2022. Prostate cancer treatment (Internet). Cited 23. 10. 2022.
4. Schaeffer EM, Srinivas S, An Y, Barocas D, Bitting R, Bryce A et al. NCCN Guidelines Version 1.2023 Prostate Cancer (Internet). cited 23. 10. 2022.
5. Zilli T, Achard V, Dal Pra A, Schmidt-Hegemann N, Jereczek-Fossa BA, Lancia A, et al. Recommendations for radiation therapy in oligometastatic prostate cancer: An ESTRO-ACROP Delphi consensus. *Radiother Oncol* 2022 2022;176:199–207.