

Máme nové možnosti v nechirurgické léčbě lokálně pokročilého a vysoce rizikového karcinomu prostaty?

Renata Soumarová, Tomáš Blažek

Radioterapeutická a onkologická klinika, 3. LF UK a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

Vysoce rizikové a lokálně pokročilé karcinomy prostaty zahrnují poměrně heterogenní skupinu onemocnění s různou prognózou. Multimodální léčba je účinnější než monoterapie. Zlatým standardem nechirurgické léčby je kombinace radioterapie a androgen deprivace. Doporučena je dávková eskalace radioterapie s použitím techniky intenzitně modulované radioterapie a techniky obrazem řízené radioterapie. V posledních letech jsou k dispozici nová data podporující zvyšování dávky záření s použitím kombinace zevní radioterapie a brachyterapie. Výzkum se zaměřuje také na přidání chemoterapie nebo nových antiandrogenních léků ke standardní androgen deprivace terapii a radioterapii.

Klíčová slova: vysoce rizikový karcinom prostaty, radioterapie, brachyterapie, androgen deprivace terapie, antiandrogenní léčba.

Advances in nonsurgical treatment of locally advanced and high-risk prostate cancer

High-risk and locally advanced prostate cancers constitute a relatively heterogeneous group of diseases with varying prognosis. Multimodal therapy is more effective than monotherapy. A combination of radiotherapy and androgen deprivation therapy is the gold standard. Dose-escalated radiotherapy using the technique of intensity-modulated radiotherapy and that of image-guided radiotherapy is recommended. In recent years, new data supporting radiation dose escalation using a combination of external radiotherapy and brachytherapy have become available. Research is also focused on adding chemotherapy or novel antiandrogen drugs to standard androgen deprivation therapy and radiotherapy.

Key words: high-risk prostate cancer, radiotherapy, brachytherapy, androgen deprivation therapy, antiandrogen therapy.

Definice vysoce rizikového karcinomu prostaty dle doporučení Evropské urologické společnosti (EAU) zahrnuje lokalizované onemocnění s hladinou prostatického specifického antigenu (PSA) > 20 ng/ml, nebo gleason skóre (GS) > 7, nebo klasifikace T2c (1). Jako lokálně pokročilé jsou označovány nádory v rozsahu T3–4 nebo s pozitivními uzlinami (N+).

Jedná se o značně heterogenní skupinu onemocnění s odlišnou prognózou. V retrospektivní multicentrické studii u vysoce rizikových pacientů (1 360 pacientů) léčených multimodálním přístupem bylo pozorováno desetileté specifické přežití 91,3 %. Pokud byl přítomen pouze jeden rizikový faktor (PSA > 20 ng/ml

nebo GS > 7 nebo T2c) bylo přežití vyšší – 95 %. Pokud se jednalo o pacienty s kombinací dvou rizikových faktorů (PSA > 20 ng/ml a T3–4) bylo sníženo na 88 %, pokud měli pacienti i vysoké gleason skóre, tak specifické přežití bylo pouze 79 % (2).

Standardní léčbou lokálně pokročilého onemocnění je kombinace hormonální léčby a radioterapie, která je účinnější než použití samostatné androgen deprivace terapie (ADT). Tento závěr vychází mimo jiné i ze studie Intergroup T94–0110. Celkové desetileté přežití (s mediánem sledování 8 let) bylo signifikantně lepší u pacientů léčených antiandrogenní léčbou a radioterapií (ADT + RT) – 55 % než v rameni jen

s ADT – 49 % (3). Signifikantně delší byl také čas do progresu. U této skupiny pacientů s lokálně pokročilým onemocněním (T3–T4) se o radikální prostatektomii většinou neuvažuje vzhledem k vysoké pravděpodobnosti pozitivních okrajů a/nebo pozitivních lymfatických uzlin.

Standardní nechirurgickou léčbou vysoce rizikových lokalizovaných karcinomů prostaty je neoadjuvantní 4–6měsíční hormonální léčba s následnou radioterapií a po jejím skončení adjuvantní hormonální léčba po dobu 2–3 let. Dlouhodobá hormonální léčba v kombinaci s radioterapií signifikantně zlepšuje přežití ve srovnání se samostatnou radioterapií nebo pouze několikaměsíční ADT, což bylo prokázáno v ně-

kolika randomizovaných studiích. Poslední zatím publikovanou byla studie DART01/05 GICOR, která kombinovala hormonální terapii s radioterapií aplikovanou v dávce 76 Gy. Dlouhodobá ADT zlepšila biochemickou kontrolu i celkové přežití u pacientů s vysoce rizikovým karcinomem prostaty i v případě vyšší dávky radioterapie (4).

Zlatým standardem radioterapie je v současnosti technika intenzitně modulované RT (IMRT) a obrazem řízená RT (IGRT), která umožňuje zvyšování dávky bez zvyšování toxicity léčby. Karcinom prostaty patří mezi nádory dávkově dependentní a i u skupiny vysoce rizikových pacientů vede zvýšení dávky záření nad 76 Gy ke zlepšení přežití (5).

Vhodnou metodou k eskalaci dávky je také tzv. brachyterapeutický boost. Jedná se o kombinaci zevní radioterapie na oblast prostaty nebo i pánevních lymfatických uzlin a doplnění dávky na oblast prostaty technikou intersticiální ultrazvukem navigované brachyterapie (BRT). Signifikantně lepší přežití u pacientů se středně i vysoce rizikovým karcinomem, pokud byla použita tato technika, potvrzují výsledky studie ASCENDE-RT (6). Devítileté přežití bez biochemické progresy bylo 83 % s brachyterapií a 62 % bez ní, což bylo statisticky významné ($p < 0,001$). V této studii byla pro boost použita technika LDR (low dose rate) brachyterapie, nicméně vhodný je i HDR (high dose rate) boost. HDR brachyterapie má obecně nižší genitourinární toxicitu, s LDR brachyterapií jsou větší a delší zkušenosti a je používána ve více centrech (7). Incidence akutní i pozdní genitourinární toxicity ve studii ASCENDE-RT byla v rameni s LDR boostem významně vyšší než v rameni se zevní RT (aplikovaná v dávce 78 Gy). Gastrointestinální toxicita byla nesignifikantně vyšší v rameni s BRT, erektilní dysfunkce byla však v obou ramenech stejná (8).

Nerandomizovaná komparativní studie (National Cancer Database) analyzovala 42 765 pacientů s vysoce rizikovým lokalizovaným karcinomem prostaty, kteří byli léčeni radikální prostatektomií nebo zevní RT nebo zevní RT v kombinaci s ADT nebo zevní RT s BRT s nebo bez ADT. Analýza neprokázala rozdílné přežití mezi pacienty léčenými radikální prostatektomií versus léčenými zevní RT s brachyterapií. Zevní RT s ADT byla však spojena s horším přežitím (9).

Výsledky léčby zářením s použitím BRT boostu, které vedly především ke zlepšení bio-

chemické kontroly, se promítly i do nových doporučení pro léčbu lokalizovaného karcinomu prostaty Americké společnosti pro klinickou onkologii (ASCO) i v doporučení NCCN (10, 11).

Také Americká brachyterapeutická společnost (ABS) považuje kombinaci zevní RT s brachyterapií u vysoce rizikových pacientů za standardní. Pro vynechání ADT v případě použití dávkové eskalace nemáme dostatek důkazů (12). Očekávají se výsledky studie fáze III TRIP, ve které pacienti s vysoce rizikovým karcinomem byli léčeni permanentní BRT a zevní RT v kombinaci s krátkodobou nebo dlouhodobou ADT (13).

BRT boost lze kombinovat i s hypofrakcionovanou zevní RT, která je více používána zejména u karcinomů nízké rizikových. Zkrácený režim radioterapie lze tak použít i ve skupině vysoce rizikového karcinomu. Příkladem může kombinace jedné frakce HDR BRT v dávce 12,5 Gy se zevní radioterapií v dávce 37,5 Gy v 15 frakcích (14).

Pacienti s pozitivními uzlinami (patologicky nebo klinicky postiženými – pN+ nebo cN+) by měli být léčeni také kombinací radioterapie a ADT, což potvrzují nedávno publikované výsledky studie STAMPEDE (15). Tato data v souladu s již předchozími studiemi jednoznačně podporují přínos radioterapie u onemocnění N+M0.

V případě postižení lymfatických uzlin po adekvátně provedeném samplingsu a bez dalších rizikových faktorů (bez pozitivních okrajů, bez postižení semenných váčků) jednoznačná shoda v indikaci hormonální léčby nepanuje. Pouze 26 % z 61 lékařů hlasujících v rámci panelu expertů (Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017) by v tomto případě indikovalo nasazení ADT (16). Tato skupina lékařů by vždy k hormonální léčbě přidala RT. Většina panelistů by v tomto případě volila 18–36měsíční podání ADT.

K novým možnostem v léčbě lokalizovaného karcinomu prostaty patří kombinace antiandrogenní léčby a chemoterapie, čili postupy používané standardně u onemocnění metastatického. Studie francouzských autorů GETUG 12 hodnotila podání docetaxelu v neoadjuvantní léčbě vysoce rizikových pacientů s minimálně jedním rizikovým faktorem (stadium T3–4, gleason skóre ≥ 8 , PSA > 20 ng/mL, nebo s pozitivními lymfatickými uzlinami) (17). Zařazeno bylo více než 400 pacientů, většina (67 %) měla lokálně pokročilé onemocnění. Všichni pacienti podstoupili pánevní disekci lymfatických uzlin.

Pacienti byli randomizováni 1 : 1 buď k androgen deprivační terapii (goserelin) a 4 cyklům docetaxelu + estramustinu nebo k samostatné ADT. Následně byli pacienti ozáření (87 %). Po více než 8 letech sledování 43 % z 207 pacientů v rameni s ADT + docetaxel mělo zaznamenánu událost (relaps nebo smrt), ve skupině s ADT to bylo 54 %. Osmileté přežití bez relapsu bylo v rameni s chemoterapií 62 % versus 50 % ve skupině pouze s hormonální léčbou, což bylo statisticky významné.

Použití docetaxelu v kombinaci s ADT a RT v iniciační kurativní léčbě lokalizovaného vysoce rizikového karcinomu prostaty hodnotila také studie RTOG 0521 (18). Studie zahrnovala 563 pacientů, 84 % mělo GS 8–10, 27 % T3–T4 onemocnění, pN0 pouze 33 % pacientů. Radioterapie byla aplikována konformní nebo IMRT technikou v dávce 72,0–75,6 Gy. Na konferenci ASCO 2015 byly prezentovány výsledky potvrzující pozitivní vliv přidání chemoterapie pro čtyřleté celkové přežití (89 % vs. 93 %). Je ovšem zapotřebí delší doby sledování, po které by toto bylo potvrzeno.

Metaanalýza z roku 2016 identifikovala 11 studií s přidáním docetaxelu u pacientů s lokálně pokročilým karcinomem prostaty, tři z nich hodnotily celkové přežití (GETUG-12, RTOG 0521, STAMPEDE). Docetaxel, který byl většinou podán před radioterapií, zlepšil přežití bez progresy, ale neovlivnil celkové přežití (19).

Na kongresu ASCO 2018 byly prezentovány výsledky skandinávské studie fáze III SPCG 13, ve které byli pacienti se středně a vysoce rizikovým karcinomem prostaty randomizováni po radikální radioterapii k adjuvantnímu podávání šesti cyklů docetaxelu nebo ke sledování. Pacienti absolvovali neoadjuvantní a adjuvantní hormonální terapii. Zde nebyl zaznamenán rozdíl v přežití bez PSA progresy (20).

V současné době probíhá studie fáze III PEACE 2 (GETUG-AFU 23), která pacienty s vysoce rizikovým karcinomem randomizuje do čtyř ramen: ADT + RT prostaty, ADT + RT pánve a prostaty, ADT + RT prostaty + kabazitaxel, ADT + RT pánve a prostaty + kabazitaxel. Primárním cílem je PFS a výsledky jsou očekávány v roce 2019 (21).

Také se významně rozšiřují indikace pro hormonální léky nové generace ze skupiny ARTA (androgen related target agents). Patří k nim i abiraterone acetát, což je selektivní, ireverzibilní inhibitor CYP17, enzymu, který je zásadní pro produkci androgenů ve varlatech, nadled-

vinkách a prostatě. Inhibice CYP17 v kombinaci s ADT je efektivnější v depleci androgenů než chirurgická či medikamentózní kastrace. Jeho původní indikace pro pacienty s metastatickým kastrálně rezistentním onemocněním (MCRCP) po selhání chemoterapie se rozšířilo na podání u MCRCP již před chemoterapií a dále pro skupinu metastatického hormonálně senzitivního onemocnění. Další skupinou, kde byl prokázán efekt abirateronu v kombinaci se standardní ADT, jsou pacienti s hormonálně naivním nemetastatickým, ale lokálně pokročilým (N+) onemocněním. V subanalýze studie STAMPEDE z roku 2017 bylo přidání abirateronu k ADT spojeno se signifikantně vyšším celkovým přežitím (třileté přežití 83 % s abirateronem vs. 76 % bez něj) a přežitím bez relapsu než ADT samotná

(22). Pacienti s nemetastatickým onemocněním byli současně také ozáření na oblast prostaty a pánve.

V současné době probíhá randomizovaná studie ENZARAD (23), která kombinuje ADT s enzalutamidem (dalším preparátem ze skupiny ARTA) a RT (ve formě zevní RT +/- BRT) u vysoce rizikových lokalizovaných karcinom prostaty. Jejím cílem je hodnocení celkového přežití a výsledky se očekávají v roce 2021. Podobné studie jsou otevřeny i v dalších centrech.

Závěry pro klinickou praxi

Standardní nechirurgickou léčbou vysoce rizikového a lokálně pokročilého karcinomu prostaty je radioterapie v kombinaci s androgen-deprivační léčbou podávanou 2–3 roky.

Dlouhodobá ADT signifikantně zlepšuje přežití u této skupiny pacientů.

Dávková eskalace radioterapie aplikované technikou IMRT/IGRT vede ke zlepšení přežití bez zvýšení toxicity léčby.

Přidání brachyterapie k zevní radioterapii vede ke zlepšení zejména lokální kontroly onemocnění, ale i celkového přežití. Může však být spojeno s vyšší genitourinární toxicitou.

Přidání chemoterapie event. nových léků ze skupiny ARTA v neoadjuvantní nebo adjuvantní indikaci ke standardní hormonální léčbě a RT může pomoci ke zlepšení systémové kontroly u této vysoce rizikové skupiny onemocnění. Některé již publikované výsledky nových studií jsou velmi nadějně, ale vyžadují další a delší zkoumání.

LITERATURA

1. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol.* 2017;71(4): 618–629.
2. Joniau S, Briganti A, Gontero P, et al. Stratification of high-risk prostate cancer into prognostic categories: a European multi-institutional study. *Eur Urol.* 2015;67(1): 157–164.
3. Mason MD, Parulekar WR, Sydes MR, et al. Final Report of the Intergroup Randomized Study of Combined Androgen-Deprivation Therapy Plus Radiotherapy Versus Androgen-Deprivation Therapy Alone in Locally Advanced Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(19): 2143–50.
4. Zapatero A, Guerrero A, Maldonado X, et al. High-dose radiotherapy with short-term or long-term androgen deprivation in localized prostate cancer (DART01/05 GICOR): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(3): 320–7.
5. Kalbasi A, Li J, Berman A, et al. Dose-Escalated Irradiation and Overall Survival in Men With Nonmetastatic Prostate Cancer. *JAMA Oncol.* 2015;1(7): 897–906.
6. Morris WJ, Tyldesley S, Rodda S, et al. Androgen suppression combined with elective nodal and dose escalated radiation therapy (the ASCENDE-RT Trial): an analysis of survival endpoints for a randomized trial comparing a low-dose-rate brachytherapy boost to a dose-escalated external beam boost for high- and intermediate-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;98(2): 286–295.
7. Chapet O, Bossi A, Horn S, Créhange G. Combination external beam radiation and brachytherapy boost for prostate cancer. *Cancer Radiother.* 2017; 21(6–7): 473–477.
8. Rodda S, Tyldesley S, Morris WJ, et al. ASCENDE-RT: An

- Analysis of Treatment-Related Morbidity for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost with a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-Risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;98(2): 286–295.
9. Ennis RD, Hu L, Ryemon SN, et al. Brachytherapy-Based Radiotherapy and Radical Prostatectomy Are Associated With Similar Survival in High-Risk Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36(12): 1192–1198.
10. Chin J, Rumble RB, Kollmeier M, et al. Brachytherapy for Patients With Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Joint Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2017;35(15): 1737–1743.
11. Dutta SW, Alonso CE, Libby B, et al. Prostate cancer high dose-rate brachytherapy: review of evidence and current perspectives. *Expert Rev Med Devices.* 2018;15(1): 71–79.
12. Spratt DE, Soni PD, McLaughlin PW, et al. American Brachytherapy Society Task Group Report: Combination of brachytherapy and external beam radiation for high-risk prostate cancer. *Brachytherapy.* 2017;16(1): 1–12.
13. Konaka H, Egawa S, Saito S, et al. Tri-Modality therapy with I-125 brachytherapy, external beam radiation therapy, and short- or long-term hormone therapy for high-risk localized prostate cancer (TRIP): study protocol for a phase III, multicenter, randomized, controlled trial. *BMC Cancer.* 2012;12: 110.
14. Joseph N, Taylor C, O'Hara C, et al. A combined single high-dose rate brachytherapy boost with hypofractionated external beam radiotherapy results in a high rate of biochemical disease free survival in localized intermediate and high risk prostate cancer patients. *Radiother Oncol.* 2016;121(2): 299–303.

15. James ND, Spears MR, Clarke NW, et al. Failure-Free Survival and Radiotherapy in Patients With Newly Diagnosed Nonmetastatic Prostate Cancer: Data From Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial. *JAMA Oncol.* 2016;2(3): 348–57.
16. Gillissen S, Attard G, Beer TM, et al. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: The Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017. *Eur Urol.* 2018;73(2): 178–211.
17. Fizazi K, Faivre L, Lesaunier F, et al. Androgen deprivation therapy plus docetaxel and estramustine versus androgen deprivation therapy alone for high-risk localized prostate cancer (GETUG 12): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(7): 787–94.
18. Sandler HM, Hu C, Rosenthal SA, et al. A phase III protocol of androgen suppression (AS) and 3DCRT/IMRT versus AS and 3DCRT/IMRT followed by chemotherapy (CT) with docetaxel and prednisone for localized, high-risk prostate cancer (RTOG 0521). *J Clin Oncol.* 2015; 33(suppl): abstr LBA5002.
19. Vale CL, Burdett S, Rydzewska LHM, et al. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localized or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *Lancet Oncol.* 2016;17(2): 243–256.
20. <https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-2018>.
21. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01952223>.
22. James ND, de Bono JS, Spears MR, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med.* 2017;377(4): 338–351.
23. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02446444>