

# Cytoredukční radikální prostatektomie u metastatického karcinomu prostaty

## The cytoreductive radical prostatectomy in metastatic prostate cancer

Študent V. ml.<sup>1</sup>, Seifriedová Z.<sup>1</sup>, Študentová H.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Urologická klinika LF UP a FN Olomouc

<sup>2</sup> Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

### Souhrn

**Východiska:** U metastatického karcinomu prostaty (metastatic prostate cancer – mPCa) je standardem léčby systémová léčba v podobě androgen deprivace (ADT), příp. v kombinaci s novými preparáty, tzv. androgen receptor targeting agents (ARTA), nebo docetaxelem. Léčba samotné prostaty u mPCa představuje nové paradigma u tzv. oligometastatického karcinomu prostaty (OMPCa), který je považován za jakýsi mezistupeň mezi lokalizovaným onemocněním a rozsáhlým metastatickým onemocněním. Díky novým diagnostickým metodám je OMPCa stále častěji diagnostikovaným stadiem mPCa. Agresivní lokální terapie by mohla pacientům přinést kromě zlepšení lokální kontroly onemocnění zkrácení ADT i zlepšení přežití. Radioterapie již prokázala onkologický benefit u OMPCa v randomizované studii a nyní je součástí guidelines k léčbě tzv. low volume *de novo* mPCa. Cytoredukční prostatektomie (CP) zatím na výsledky randomizovaných studií čeká, nicméně již existují retrospektivní data podporující tuto léčebnou modalitu. Bylo publikováno několik populačních studií, které prokázaly benefit CP. Menší retrospektivní práce prokázaly bezpečnost provedení CP v klinické praxi. V současné době probíhá několik prospektivních randomizovaných studií zkoumajících tuto léčebnou modalitu. Celý koncept CP u OMPCa je však stále opředen mnoha nevyřešenými otázkami, jako je definování vhodného pacienta a role další formy lokální terapie cílené na metastázy. **Cíl:** Záměrem tohoto sdělení je podat přehled klíčových publikovaných nebo probíhajících studií týkajících se CP ve vztahu nejen k funkčním a onkologickým výsledkům, ale i indikačním kritériím a designu jednotlivých studií.

### Klíčová slova

oligometastatický karcinom prostaty – cytoredukční radikální prostatektomie – lokální terapie – androgen deprivace

Práce byla realizována za podpory Ministerstva zdravotnictví České republiky (MZ ČR) RVO pod grantovým číslem FNOL, 00098892.

This study was supported by Ministry of Health, Czech Republic – conceptual development of research organization (FNOL, 00098892).

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Vladimír Študent, Ph.D.

Urologická klinika  
LF UP a FN Olomouc  
I. P. Pavlova 185/6  
779 00 Olomouc  
e-mail: vladimir.student2@fnol.cz

Obdrženo/Submitted: 9. 5. 2021

Přijato/Accepted: 6. 6. 2021

doi: 10.48095/ccko202255

## Summary

**Background:** In metastatic prostate cancer (mPCa), the standard treatment involves systemic treatment including androgen deprivation therapy (ADT), possibly in combination with new drugs called androgen receptor targeting agents (ARTA) or docetaxel. The treatment of the prostate itself in mPCa represents a new paradigm in the so-called oligometastatic prostate cancer (OMPCa), which is considered to be a kind of intermediate stage between localized disease and extensive metastatic disease. Thanks to new diagnostic methods, OMPCa is an increasingly frequently diagnosed stage of mPCa. In addition to improving local control of the disease, aggressive local therapy could lower the need for ADT, or improve survival. Radiotherapy has already demonstrated the oncological benefit of OMPCa in a randomized study and is now part of the guidelines for the treatment of low volume *de novo* mPCa. Cyto-reductive prostatectomy (CP) is still awaiting the results of randomized trials; however, retrospective data already exist to support this treatment modality. Several population-based studies have been published that have demonstrated the benefit of CP. Minor retrospective works have demonstrated the safety of CP in clinical practice. Several prospective randomized trials investigating this treatment modality are currently underway. However, the whole concept of CP in OMPCa is still shrouded in many unresolved issues such as the definition of a suitable patient and the role of another form of local therapy targeted to metastases. **Purpose:** This article aims to provide an overview of key published or ongoing studies related to CP in relation not only to functional and oncological results but also to the indication criteria and design of individual studies.

## Key words

oligometastatic prostate cancer – cyto-reductive prostatectomy – local therapy – androgen deprivation therapy

## Úvod

Incidence *de novo* mPCa v ČR je zhruba 10–15 % ze všech nově diagnostikovaných stadií karcinomu prostaty (prostate cancer – PCa), což představuje zhruba 800 pacientů ročně [1]. U další skupiny pacientů se může objevit progresse do metastatického onemocnění po předchozí léčbě lokalizovaného onemocnění. Studie ProtecT randomizovala pacienty s lokalizovaným PCa do tří ramen: aktivní sledování (AS), radikální prostatektomie (RP) a radioterapie (RT). Během 10letého sledování zjistila progresi do metastatického onemocnění u 6,0 % pacientů v rameni AS, u 2,3 % v rameni RP a u 2,9 % v rameni RT [2]. Standardní léčbou mPCa je androgen deprivační terapie (ADT), event. v kombinaci se sekundární hormonální manipulací v podobě tzv. androgen receptor targeting agents (ARTA) [3] nebo s chemoterapií (docetaxel) [4]. Léčba primárního tumoru v prostatě byla dlouhou dobu považována za nevhodnou vzhledem k přesvědčení, že systémové onemocnění nemůže být ovlivněno pomocí lokální terapie (LT). Nicméně bylo prokázáno, že i po agresivní systémové léčbě přetrvávají letální nádorové klony v samotné prostatě [5]. Metastázy navíc „vysílají“ jak primární nádor, tak samotná metastatická ložiska, a to obousměrně (tzv. self-seeding) [6,7]. Prostata tedy může „vysílat“ v průběhu onemocnění další metastatické klony, čemuž by bylo možné zabránit LT cílenou přímo na prostatu. LT

by mohla vést např. k intermitentnímu (nebo odloženému) podání systémové léčby, a snížit tak výskyt jejích nežádoucích účinků. Mohla by také ovlivnit loko-regionální symptomatiku, která je přítomná u 64 % pacientů již v době diagnózy [8]. Z nejčastějších projevů se jedná o hematurii (u 10,2 % pacientů), dysurii (43,7 %), pánevní bolesti (14,2 %), retenci moči (15,2 %) a renální selhání (9,9 %) [8].

Významná zjištění v tomto směru přinesly dvě práce studující kombinaci RT prostaty s ADT. Studie HORRAD (prospektivní randomizovaná studie sledující celkové přežití při použití RT + ADT vs. samotná ADT u pacientů s primárně diagnostikovaným mPCa), nepřinesla zlepšení celkového přežití (overall survival OS) u pacientů s jakýmkoliv počtem kostních metastáz [10]. Ovšem v rameni H studie STAMPEDE (Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy) bylo u pacientů s tzv. low-volume mPCa (definice ze studie CHARTED – low volume = bez viscerálních metastáz, < 4 kostní metastázy) [10] prokázáno zlepšení OS (HR 0,68; CI 0,52–0,90; p = 0,007). Medián sledování byl 37 měsíců [11]. Tato práce přinesla i změnu doporučených postupů European Association of Urology a European Society for Radiotherapy and Oncology, kdy u low risk (definice ze studie CHARTED) *de novo* mPCa je od roku 2020 doporučena RT + ADT [12].

## Důkazy pro cyto-redukční radikální prostatektomii

LT prostaty u mPCa (CP nebo RT prostaty), byla retrospektivně hodnocena několika velkými populačními studiemi [13–22]. Tyto práce sice dokládají zlepšení přežití (celkového i nádor specifického) u pacientů s mPCa, kteří podstoupí nějakou formu LT (tab. 1), ale potýkají se s řadou metodických nedostatků. Předně se jedná o tzv. selekční bias (není jasné, proč byli někteří pacienti k této modalitě vybráni, což může výrazně zkreslovat výsledky), retrospektivní hodnocení a nejasně definovanou a nehomogenně aplikovanou systémovou terapii. V těchto studiích také nebylo jasné definováno, kolik měli pacienti metastatických ložisek, což se ukazuje být významným faktorem (viz rameno H studie STAMPEDE). Tyto práce také identifikovaly prediktivní faktory (věk, komorbidita, klinické stadium), kdy např. mladší pacienti s nejmenším počtem komorbidit a méně pokročilým karcinomem nejvíce profitovali z LT [19].

## Retrospektivní studie

Bezpečnost a efektivita CP byla hodnocena v několika retrospektivních studiích (tab. 2) [23–29]. Míra závažných komplikací vyžadujících chirurgickou intervenci (Clavien-Dindo  $\geq 3$ ) byla 0–18 %. Pacienti léčení pouze systémovou terapií (ADT) bez CP vyžadovali až v 35 % intervenci pro subvezikální obstrukci nebo pro obstrukci horních cest močových [26]. Tyto komplikace se ve skupině s CP nevysky-

**Tab. 1. Retrospektivní populační studie hodnotící efekt lokální terapie na onkologické výsledky pacientů s metastatickým karcinomem prostaty.**

Studie	Kohorta	Intervence	Hlavní výsledky
<b>Databáze Surveillance Epidemiology and End Results</b>			
Culp et al 2014 [13]	2004–2010 8 185 M1 pacientů	RP (n = 245) BT (n = 129) BLT (n = 7 811)	5leté OS: RP (67,4 %; CI 58,7–74,7) BT (52,6 %; CI 39,8–63,9) BLT (22,5 %; CI 21,1–23,9) (p < 0,001) <b>LT zlepšuje přežití</b>
Antwi et al 2014 [14]	2004–2010 7 858 M1 pacientů	RP (n = 222) BT (n = 120) BLT (n = 7 516)	CSM: RP (HR 0,28; CI 0,20–0,39) BT (HR 0,46; CI 0,33–0,64) OM: RP (HR 0,27; CI 0,20–0,38) BT (HR 0,43; CI 0,31–0,59) <b>LT zlepšuje přežití</b>
Satkunasivam et al 2015 [15]	2004–2009 4 069 M1 pacientů	RP (n = 47) IMRT (n = 88) CRT (n = 107) BLT (n = 3 827)	2leté CSM: RP (HR 0,58; CI 0,35–0,95) IMRT (HR 0,43; CI 0,27–0,68) CRT nezlepšuje CSM
Fossati et al 2015 [16]	2004–2011 8 197 M1 pacientů	LT (RP/BT, n = 628) BLT (n = 7 569)	u pacientů s předpokládaným 3letým CSM < 40 % prokázáno zlepšení přežití při provedení LT
Leyh-Bannurah et al 2017 [17]	2004–2013 13 692 M1 pacientů	RP (n = 313) BT (n = 161) BLT (n = 13 218)	CSM po srovnání dle Gleasonova skóre, cT, cN a cM stagingu: RP (HR 0,35; CI 0,26–0,46; p < 0,001) BT (HR 0,48; CI 0,35–0,66; p < 0,001) <b>LT zlepšuje přežití</b>
Pompe et al 2018 [18]	2004–2014 13 906 M1 pacientů	RP (n = 375) BT (n = 175) BLT (n = 13 356)	3leté CSM: RP (HR 0,55; CI 0,44–0,70; p < 0,001) BT (HR 0,63; CI 0,49–0,83; p < 0,001) LT zlepšuje přežití u M1a i M1b s PSA < 60 ng/ml

ADT – androgen deprivace, BLT – bez lokální terapie, BT – brachyterapie, CRT – konformní radioterapie, CSM – úmrtnost specifická pro nádor, IMRT – radioterapie s modulovanou intenzitou svazku, LT – lokální terapie, M1 – pacienti s metastatickým onemocněním, NLT – bez lokální terapie, OM – celková úmrtnost, OS – celkové přežití, PSA – prostatický specifický antigen, RP – radikální prostatektomie, RT – radioterapie

tují prakticky vůbec. CP tak prokázala jistý klinický význam ve snížení výskytu těchto komplikací u pacientů s mPCa. Udávaná míra kontinence po CP byla nižší než při léčbě lokalizovaného onemocnění, kdy je udávaná míra kontinence za 12 měsíců od operace kolem 91 % (při definici kontinence = pacient zcela bez inkontinencí).

ných pomůcek) [30]. Největší práce hodnotící kontinenci po CP (n = 123) udává její míru za 12 měsíců od operace 68,1 % [29]. Onkologické výsledky se významně nelišily, jejich interpretaci ovšem znesnadňují velké rozdíly v indikaci systémové léčby. Zásadním koncepčním rozdílem se ukazuje být otázka v indikování ADT. Sooria-

kumaran et al [24] indikovali ADT u všech pacientů, které poté operovali, zatímco Heidenreich et al [23] nejprve zahájili ADT a CP byla indikována za 6 měsíců jen u pacientů s dobrou biochemickou odpovědí (hladina prostatického specifického antigenu (PSA) < 1 ng/ml) a radiologickou odpovědí (remise nebo stable disease) na

**Tab. 1 – pokračování. Retrospektivní populační studie hodnotící efekt lokální terapie na onkologické výsledky pacientů s metastatickým karcinomem prostaty.**

Studie	Kohorta	Intervence	Hlavní výsledky
<b>National Cancer Database</b>			
Rusthoven et al 2016 [20]	2004–2012 6 382 M1 pacientů	ADT (n = 5 844) ADT+ RT (n = 538)	5leté OS: RT (HR 0,67; CI 0,57–0,79; p < 0,001) RT signifikantně prodloužila OS
Löppenberget al 2017 [19]	2004–2012 15 501 M1 pacientů	LT (n = 1 470) EBRT (n = 1 132) RP (n = 294) BT (n = 44) BLT (n = 14 031)	3leté přežití OM: LT vs. NLT (69 vs. 54 %; p < 0,001) <b>LT zlepšuje OM</b>
Parikh et al 2017 [21]	2004–2013 6 051 M1 pacientů	LT (n = 827) RP (n = 622) RT (n = 205) BLT (n = 5 224)	5leté OS: LT vs. NLT (45,7 vs. 17,1 %; p < 0,01) RP (HR 0,51; CI 0,45–0,59; p < 0,01) RT (HR 0,47; CI 0,31–0,72; p < 0,01)
<b>Munich cancer registry</b>			
Gratzke et al 2014 [22]	1998–2010 1 538 M1 pacientů	RP (n = 74) RT (n = 389) ADT (n = 635) ostatní (n = 440)	5leté OS: RP vs. vše ostatní bez RP (55 vs. 21 %; p < 0,01)

ADT – androgen deprivační terapie, BLT – bez lokální terapie, BT – brachyterapie, CRT – konformní radioterapie, CSM – úmrtnost specifická pro nádor, IMRT – radioterapie s modulovanou intenzitou svazku, LT – lokální terapie, M1 – pacienti s metastatickým onemocněním, NLT – bez lokální terapie, OM – celková úmrtnost, OS – celkové přežití, PSA – prostatický specifický antigen, RP – radikální prostatektomie, RT – radioterapie

systémovou léčbu. Odložená ADT nebyla v těchto studiích testována. Retrospektivní studie nenašly odpověď na otázku, který pacient může nejvíce profitovat z CP ve smyslu zlepšení OS. Jediným vodítkem vyplývajícím z těchto prací bylo zlepšení přežití do progresu (progression free survival – PFS) u pacientů s poklesem PSA pod 1 ng/ml po zahájení neoadjuvantní ADT, dále u pacientů s mediánem předoperačního PSA nižším než 8 ng/ml a u pacientů s tzv. low volume mPCa definovaným dle studie CHAARTED a identifikovaným pomocí konvenčních zobrazovacích metod [31].

### Prospektivní randomizované studie

Zásadní poznatky o potenciálním přínosu CP přinesou až výsledky dobře designovaných prospektivních rando-

mizovaných studií. V současné době je takových studií registrováno celkem devět (tab. 3) [33–41]; jejich výsledky však nebyly dosud publikovány.

Nejstarší studie (registrovaná v roce 2012 jako NCT01751438) je „Best systemic therapy (BST) or BST plus definitive treatment (radiation or surgery)“ [33]. Jedná se o multi-institucionální studii fáze II, která zahrnuje 180 pacientů léčených nejlepší systémovou terapií (best system therapy – BST) nebo BST a CP nebo RT prostaty. Primárním cílem je PFS. Nábor pacientů byl ukončen, výsledky dosud nebyly publikovány. Tým autorů kolem prof. Chapina z MD Anderson Cancer Center (Texas, USA) nicméně pokračuje studií fáze III: „Southwest Oncology Group (SWOG) 1802“, NCT03678025 [39]. Je plánováno zahrnout do této studie 1 273 pacientů; primárním cílem bude OS.

„Impact of radical prostatectomy as primary treatment in patients with prostate cancer with limited bone metastases (g-RAMPP)“ byla německá studie, ve které mělo být randomizováno 452 pacientů na BST vs. BST + CP [34]. Primárním cílem bylo nádor specifické přežití (cancer specific survival – CSS). Studie však byla předčasně ukončena po zřejmém výsledku ramene H studie STAMPEDE [11], jelikož autoři nepovažovali za etické pokračovat, když se novým standardem léčby stala v této indikaci radioterapie, která nebyla součástí protokolu studie.

„Testing radical prostatectomy in men with oligometastatic prostate cancer that has spread to the bone (TRoMbone)“ s registračním číslem ISRCTN15704862 je britská studie, která zkoumá, zda je CP proveditelná a bezpečná u pacientů

Tab. 2. Retrospektivní klinické studie zkoumající efekt cytoredukční prostatektomie u metastatického karcinomu prostaty.

Studie	CP (n)	Kontrolní skupina (n)	Komplikace (Clavien-Dindo)	Sledování (měs.)	PFS (měs.)	CSS	OS
Heidenreich et al 2015 [23]	23	23	grade 3: 13 vs. 5,2 %	34,5 vs. 47,1	38,6 vs. 26,5 p = 0,032	95,6 vs. 84,2 % p = 0,043	NA
Sooriakumaran et al 2016 [24]	106	nebyla	grade 3: 3,8 %	22,8	NA	88,70%	NA
O'Shaughnessy et al 2017 [25]	20	nebyla	grade 3: 15 %	47	40 %	NA	90 %
Steuber et al 2017 [26]	43	40	7 vs. 35 %	32,7 vs. 82,2	CP HR 1,49 (0,58–3,83) p = 0,408	NA	bez rozdílu (p = 0,25)
Poelaert et al 2017 [27]	17	29	grade 3: 0 vs. 17,2 %	24	0 vs. 14 %	2leté CSS: 100 % u obou	2leté OS: 100 % u obou
Jang et al 2018 [28]	38	41	grade 3: 5,3 vs. 26,8 %	40	75 vs. 28 p = 0,008	nedosážen vs. 40 p = 0,002	NA
Heidenreich et al 2018 [29]	113	nebyla	grade 3: 9,7 %	53,6	5leté PFS: 57 %	5leté CSS: 80,5	5leté OS: 80 %
Gandaglia et al 2018 [32]	11	nebyla	grade 3: 18 %	63	7leté PFS: 45 %	7leté CSM: 82%	NA

CSM – úmrtnost specifická pro nádor, CSS – přežití specifické pro nádor, měs. – měsíce, n – počet pacientů, NA – nebylo ve studii hodnoceno, OS – celkové přežití, PFS – přežití bez progresu, RP – radikální prostatektomie

s mPCa a méně než třemi kostními metastázemi [35]. Studie porovnává standardní léčbu (ADT) vs. ADT + CP. Plánovaný počet pacientů je 50. Studie byla registrována v roce 2016 a již byla ukončena, nicméně nebyly publikovány její výsledky.

„Androgen deprivation therapy or androgen deprivation therapy plus definitive treatment (radiation or surgery) (FUSCC-OMPcA)“ registrovaná jako NCT02742675 je šanghajská studie zahájená také v roce 2016 [36]. Jejím cílem je zjistit PFS a OS u 200 pacientů s mPCa, kteří budou randomizováni k ADT vs. ADT + CP nebo RT prostaty. Pacienti musí mít méně než pět kostních nebo uzlinových metastáz a Eastern Cooperative Oncology Group performance status 0–1.

„Surgery in metastatic carcinoma of prostate (SIMCAP)“ je americká multicentrická studie registrovaná v roce 2018 jako NCT03456843 [37]. V této studii je plánováno testování vlivu CP

na OS a kvalitu života u 190 pacientů s mPCa v porovnání s BST (ADT a docetaxel). Pokud se ve fázi II této studie prokáže zlepšení přežití bez selhání léčby o  $\geq 30\%$ , bude studie pokračovat jako fáze III, do níž je plánováno zařazení až 860 pacientů.

„Cytoreductive prostatectomy versus cytoreductive prostate irradiation as a local treatment option for metastatic prostate cancer: a multicentric feasibility trial (LoMP II)“ je belgická randomizovaná studie registrovaná v roce 2018 v databázi clinicaltrials.gov jako NCT03655886 [38]. Tato studie navazuje na předchozí studii fáze I, která prokázala bezpečnost CP, a jako u jediné studie se zde plánuje rozdělení 86 pacientů s mPCa do ramene s CP a druhého ramene s RT prostaty, čímž tyto dvě metody přímo porovná. Dále je plánováno hodnocení proveditelnosti a doby do vzniku kastrálně refrakterního onemocnění (CRPC).

„Adjuvant treatments to the local tumour for metastatic prostate can-

cer: assessment of novel treatment algorithms (IP2-ATLANTA)“ je další britská studie registrovaná v roce 2018 jako NCT03763253 [40]. Jedná se o trojramennou studii, ve které je plánováno rozdělení 918 pacientů s mPCa do ramene 1: standardní léčba (standard of care – SOC, která není blíže definována), do ramene 2: SOC + minimálně invazivní ablační terapie (= vysoce intenzivní fokusovaný ultrazvuk nebo kryoterapie) a ramene 3: CP nebo RT prostaty, přičemž výběr mezi CP a RT bude proveden ošetřujícím lékařem s ohledem na možnosti a preference pacienta. K oběma terapiím cíleným na prostatu bude ještě možné přidat tzv. metastasis directed therapy (MDT), která není v protokolu dále specifikována. V iničiální fázi bude testována proveditelnost randomizace a poté bude cílem studie PFS.

Poslední prospektivní randomizovanou prací studující efekt CP u pacientů s mPCa je další šanghajská studie „Testing radical prostatectomy in Chinese

Tab. 3. Prospektivní randomizované studie zkoumající cytoredukční prostatektomii u metastatického karcinomu prostaty.

Studie	Počet pacientů	Objem metastatického postižení	Intervence	Sledované výsledky	Způsob detekce metastáz
Best systemic therapy (BST) or BST plus definitive treatment (radiation or surgery), NCT01751438 studie fáze II [33]	180	nedefinován, jakýkoliv M1	BST vs. BST + CP nebo RT prostaty	PFS	konvenční metody*
Impact of radical prostatectomy as primary treatment in patients with prostate cancer with limited bone metastases (g-RAMPP), NCT02454543 [34]	452	≤ 5 kostních metastáz, jakýkoliv počet metastáz v lymfatických uzlinách	BST vs. BST + CP	primární: CSS, sekundární: PFS, OS, progresse do CRPC, QoL	konvenční metody* nebo PET metody
Testing radical prostatectomy in men with oligometastatic prostate cancer that has spread to the bone (TroMBone), ISRCTN15704862 [35]	50	≤ 3 kostní metastázy	standardní léčba vs. standardní léčba + CP	primární: proveditelnost sekundární: progresse do CRPC	konvenční metody* nebo PET metody
Androgen deprivation therapy or androgen deprivation therapy plus definitive treatment (radiation or surgery) (FUSCC-OMPCa), NCT02742675, studie fáze II [36]	200	≤ 5 kostních metastáz, jakýkoliv počet metastáz v lymfatických uzlinách	ADT vs. ADT + CP/RT	primární: PFS, sekundární: OS, čas do biochemické progresse, QoL	konvenční metody*
Surgery in metastatic carcinoma of prostate (SIMCAP), NCT03456843 [37]	190	nedefinován, jakýkoliv M1a-b	BST vs. BST + CP	primární: OS sekundární: QoL	konvenční metody*
Cytoreductive prostatectomy versus cytoreductive prostate irradiation as a local treatment option for metastatic prostate cancer: a multicentric feasibility trial (LoMP II), NCT03655886 [38]	86	nedefinován, jakýkoliv M1	CP vs. RT prostaty	primární: proveditelnost sekundární: čas do CRPC	konvenční metody*
Southwest Oncology Group (SWOG) 1802, NCT03678025, studie fáze III [39]	1 273	nedefinován, jakýkoliv M1	standardní léčba vs. standardní léčba + CP/RT prostaty	primární: OS sekundární: PFS	konvenční metody*
Adjuvant treatments to the local tumour for metastatic prostate cancer: assessment of novel treatment algorithms (IP2-ATLANTA), NCT03763253 [40]	918	nedefinován, jakýkoliv M1	standardní léčba vs. standardní léčba + HIFU/kryo-terapie + PLND vs. standardní léčba + CP/RT prostaty	pilotní fáze: proveditelnost fáze II: PFS	konvenční metody* nebo PET metody
Testing radical prostatectomy in Chinese men with prostate cancer and oligometastases to the bone, NCT03988686 [41]	120	≤ 3 kostní metastázy	ADT vs. ADT + CP	primární: čas do CRPC sekundární: QoL	konvenční metody nebo PET metody

\* kostní scintigrafie s <sup>99m</sup>Tc-methylen difosfonátem, CT břicha a pánve nebo MR

ADT – androgen deprivační terapie, BST – nejlepší systémová terapie, CP – cytoredukční prostatektomie, CRPC – kastračně rezistentní karcinom prostaty, CSS – přežití specifické pro nádor, HIFU – vysoce intenzivní fokusovaný ultrazvuk, M1 – pacienti s metastatickým onemocněním, OS – celkové přežití, PFS – přežití bez progresse, PLND – pánevní lymfadenektomie, QoL – kvalita života, RT – radioterapie prostaty

men with prostate cancer and oligometastases to the bone“ registrovaná v roce 2019 (NCT03988686) [41]. Na rozdíl od FUSCC-OMPCa [36], která bude testovat

i RT, je v této studii plánováno zařazení 120 pacientů do ramene SOC vs. SOC + CP. Cílem této studie je určení času do CRPC a testování kvality života pacientů.

#### Detekce metastáz a jejich počet

Dosud neexistuje obecně platná definice OMPCa. Většina studií definuje OMPCa jako max. tři, čtyři nebo pět vi-

ditelných metastáz, přičemž používané zobrazovací metody jsou kromě klasického CT a scintigrafie kostí i nové metody PET [42].

Prospektivní studie hodnotící CP u mPCa většinou nedefinovaly objem metastáz vůbec (SWOG 1802, IP2-ATLANTA, LoMP II), jen SIMCAP vyloučila viscerální metastázy (M1c). Studie TRoMbone také vyloučila pacienty s viscerálními metastázemi a kostní metastázy omezila na max. tři. Zařazení pacientů s třemi kostními metastázami umožňuje také šanghajská studie NCT03988686, zatímco pět kostních metastáz povolují studie g-RAMPP a FUSCC-OMPCa. U studií, ve kterých nebyl definován počet metastáz, mohou být potíže s prokazováním benefitu CP a bude v nich muset být provedena post hoc subanalýza výsledků (podobně jako v rameni H studie STAMPEDE).

Konvenční metody detekce metastáz (CT, scintigrafie kostí, event. MR) jsou požadovány v protokolech studií NCT01751438, SWOG 1802, FUSCC-OMPCa, SIMCAP a LOMP II. SWOG 1802 umožňuje i detekci pomocí metod PET, ovšem jen pokud budou tyto metody histologicky ověřené, protože PET je spojena až s 14 % výskytem falešně pozitivních nálezů [43]. Studie IP2-ATLANTA, TRoMbone a g-RAMPP umožňují i detekci pomocí PET bez histologického ověření. Samostatnou větev studie s použitím pouze metod PET plánují studie IP2-ATLANTA a SIMCAP. Metody PET jsou tak zahrnuty zejména do britských studií, zatímco protokoly amerických studií tyto metody kvůli jejich menší dostupnosti nezahrnují. Přitom vzhledem k výrazně vyšší senzitivitě PET vyšetření v porovnání s konvenčními metodami může tento „detail“ hrát zásadní roli [44].

### Definice SOC a BST

Vzhledem k rychlému vývoji systémové léčby a registraci nových léků v léčbě mPCa je důležitá také definice SOC a BST ve studiích zkoumajících efekt CP.

Studie NCT01751438 neuvádí žádnou definici BST, ale umožňuje její užití 6 měsíců před randomizací. ADT zahájenu ≤ 3 měsíce před CP umožňují studie TRoMbone, LOMP II a IP2-ATLANTA. Čínská studie FUSCC-OMPCa definuje sys-

témovou léčbu jako agonistu hormonu uvolňujícího luteinizační hormon s antiandrogeny „starší“ generace (flutamid, bikalutamid, nilutamid), které je možné podat do 6 měsíců před CP. Druhá čínská studie NCT03988686 umožňuje podat pouze ADT, a to až 12 měsíců před operací. Další tři studie (g-RAMPP, SIMCAP a SWOG 1802) umožňují kombinaci ADT a chemoterapie s docetaxelem, přičemž je možné tuto léčbu podat půl roku před CP.

### Závěr

V současné době probíhá velké množství studií zkoumajících kombinaci systémové a lokální léčby (operace, radioterapie) mPCa. LT se díky novým poznatkům stává doplňujícím prvkem v pestré mozaice terapeutických možností tohoto onemocnění. CP, na rozdíl od RT, zatím na výsledky velkých randomizovaných studií čeká. Její aplikace je tak stále, i přes některé důkazy o její prospěšnosti, experimentální. Probíhající randomizované studie přinesou spoustu nových poznatků, jejich interpretace a přenos do klinické praxe však vzhledem k rozdílnému designu studií a rozdílům ve stanovených cílech nebude snadná. Prostatektomie tak stále hledá svoje uplatnění u pokročilejších stadií karcinomu prostaty. Další formou LT je MDT, jejíž role je také předmětem rozsáhlého výzkumu a která slibuje zlepšení funkčních výsledků a přežití u pacientů s mPCa. Jakou kombinaci všech těchto modalit u mPCa zvolit, není v tuto chvíli jasné.

### Literatura

1. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. [online]. Dostupné z: <http://www.svod.cz/?sec=aktuality>.
2. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Oct 13;375(15):1415–1424. doi: 10.1056/NEJMoa1606220.
3. Fizazi K, Tran N, Fein L et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2017; 377(4): 352–360. doi: 10.1056/NEJMoa1704174.
4. Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(8): 737–746. doi: 10.1056/NEJMoa1503747.
5. Tzelepi V, Efstathiou E, Wen S et al. Persistent, biologically meaningful prostate cancer after 1 year of androgen ablation and docetaxel treatment. *J Clin Oncol* 2011; 29(18): 2574–2581. doi: 10.1200/JCO.2010.33.2999.
6. Comen E, Norton L, Massagué J. Clinical implications of cancer self-seeding. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8(6): 369–377. doi: 10.1038/nrclinonc.2011.64.

7. Gundem G, Van Loo P, Kremeyer B et al. The evolutionary history of lethal metastatic prostate cancer. *Nature* 2015; 520(7547): 353–357. doi: 10.1038/nature14347.
8. Patrikidou A, Breaux L, Casenave J et al. Locoregional symptoms in patients with de novo metastatic prostate cancer: morbidity, management, and disease outcome. *Urol Oncol Semin Orig Investig* 2015; 33(5): 202.e9–202.e17. doi: 10.1016/j.urolonc.2015.01.022.
9. Boevé LMS, Hulshof MCFM, Vis AN 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. *Eur Urol* 2019; 75(3): 410–418. doi: 10.1016/j.eururo.2018.09.008.
10. Kyriakopoulos CE, Chen Y-H, Carducci MA et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHAARTED trial. *J Clin Oncol* 2018; 36(11): 1080–1087. doi: 10.1200/JCO.2017.75.3657.
11. Parker CC, James ND, Brawley CD et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018; 392(10162): 2353–2366. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32486-3.
12. Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN et al. EAU Guidelines: prostate cancer. [online]. Available from: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>.
13. Culp SH, Schellhammer PF, Williams MB. Might men diagnosed with metastatic prostate cancer benefit from definitive treatment of the primary tumor? A SEER-based study. *Eur Urol* 2014; 65(6): 1058–1066. doi: 10.1016/j.eururo.2013.11.012.
14. Antwi S, Everson TM. Prognostic impact of definitive local therapy of the primary tumor in men with metastatic prostate cancer at diagnosis: a population-based, propensity score analysis. *Cancer Epidemiol* 2014; 38(4): 435–441. doi: 10.1016/j.canep.2014.04.002.
15. Satkunavivam R, Kim AE, Desai M et al. Radical prostatectomy or external beam radiation therapy vs no local therapy for survival benefit in metastatic prostate cancer: a SEER-medicare analysis. *J Urol* 2015; 194(2): 378–385. doi: 10.1016/j.juro.2015.02.084.
16. Fossati N, Trinh Q-D, Sammon J et al. Identifying optimal candidates for local treatment of the primary tumor among patients diagnosed with metastatic prostate cancer: a SEER-based study. *Eur Urol* 2015; 67(1): 3–6. doi: 10.1016/j.eururo.2014.08.056.
17. Leyh-Bannurrah S-R, Gazdovitch S, Budäus L et al. Local therapy improves survival in metastatic prostate cancer. *Eur Urol* 2017; 72(1): 118–124. doi: 10.1016/j.eururo.2017.03.020.
18. Pompe RS, Tilki D, Preisser F et al. Survival benefit of local versus no local treatment for metastatic prostate cancer—Impact of baseline PSA and metastatic substages. *Prostate* 2018; 78(10): 753–757. doi: 10.1002/pros.23519.
19. LÖppenbergh B, Dalela D, Karabon P et al. The impact of local treatment on overall survival in patients with metastatic prostate cancer at diagnosis: a national cancer data base analysis. *Eur Urol* 2017; 72(1): 14–19. doi: 10.1016/j.eururo.2016.04.031.
20. Rusthoven CG, Jones BL, Flaig TW et al. Improved survival with prostate radiation in addition to androgen deprivation therapy for men with newly diagnosed metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34(24): 2835–2842. doi: 10.1200/JCO.2016.67.4788.
21. Parikh RR, Byun J, Goyal S et al. Local therapy improves overall survival in patients with newly diagnosed metastatic prostate cancer. *Prostate* 2017; 77(6): 559–572. doi: 10.1002/pros.23294.
22. Gatzke C, Engel J, Stief CG. Role of radical prostatectomy in metastatic prostate cancer: data from the Munich Cancer Registry. *Eur Urol* 2014; 66(3): 602–603. doi: 10.1016/j.eururo.2014.04.009.

23. Heidenreich A, Pfister D, Porres D. Cytoreductive radical prostatectomy in patients with prostate cancer and low volume skeletal metastases: results of a feasibility and case-control study. *J Urol* 2015; 193(3): 832–838. doi: 10.1016/j.juro.2014.09.089.
24. Sooriakumaran P, Karnes J, Stief C et al. A multi-institutional analysis of perioperative outcomes in 106 men who underwent radical prostatectomy for distant metastatic prostate cancer at presentation. *Eur Urol* 2016; 69(5): 788–794. doi: 10.1016/j.eururo.2015.05.023.
25. O’Shaughnessy MJ, McBride SM, Vargas HA et al. A pilot study of a multimodal treatment paradigm to accelerate drug evaluations in early-stage metastatic prostate cancer. *Urology* 2017; 102: 164–172. doi: 10.1016/j.urology.2016.10.044.
26. Steuber T, Berg KD, Røder MA et al. Does cytoreductive prostatectomy really have an impact on prognosis in prostate cancer patients with low-volume bone metastasis? Results from a prospective case-control study. *Eur Urol Focus* 2017; 3(6): 646–649. doi: 10.1016/j.euf.2017.06.016.
27. Poelaert F, Verbaeys C, Rappe B et al. Cytoreductive prostatectomy for metastatic prostate cancer: first lessons learned from the multicentric prospective local treatment of metastatic prostate cancer (LoMP) trial. *Urology* 2017; 106: 146–152. doi: 10.1016/j.jurology.2017.02.051.
28. Jang WS, Kim MS, Jeong WS et al. Does robot-assisted radical prostatectomy benefit patients with prostate cancer and bone oligometastases? *BJU Int* 2018; 121(2): 225–231. doi: 10.1111/bju.13992.
29. Heidenreich A, Fossati N, Pfister D et al. Cytoreductive radical prostatectomy in men with prostate cancer and skeletal metastases. *Eur Urol Oncol* 2018; 1(1): 46–53. doi: 10.1016/j.euo.2018.03.002.
30. Ficarra V, Novara G, Rosen RC et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012; 62(3): 405–417. doi: 10.1016/j.eururo.2012.05.045.
31. Heidenreich A, Pfister D. Radical cytoreductive prostatectomy in men with prostate cancer and oligometastatic disease. *Curr Opin Urol* 2020; 30(1): 90–97. doi: 10.1097/MOU.0000000000000691.
32. Gandaglia G, Fossati N, Stabile A et al. Radical prostatectomy in men with oligometastatic prostate cancer: results of a single-institution series with long-term follow-up. *Eur Urol* 2017; 72(2): 289–292. doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.040.
33. US National Library of Medicine. Best systemic therapy or best systemic therapy (BST) plus definitive treatment (radiation or surgery). [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01751438>.
34. US National Library of Medicine. Impact of radical prostatectomy as primary treatment in patients with prostate cancer with limited bone metastases (g-RAMPP). [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02454543>.
35. Sooriakumaran P. Testing radical prostatectomy in men with prostate cancer and oligometastases to the bone: a randomized controlled feasibility trial. *BJU Int* 2017; 120(5B): E8–E20. doi: 10.1111/bju.13925.
36. US National Library of Medicine. Androgen deprivation therapy or androgen deprivation therapy plus definitive treatment (radiation or surgery). [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02742675>.
37. US National Library of Medicine. Therapeutic effect of cytoreductive radical prostatectomy in men with newly diagnosed metastatic prostate cancer. [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03456843>.
38. US National Library of Medicine. Cytoreductive prostatectomy versus cytoreductive prostate irradiation as a local treatment option for metastatic prostate cancer: a multicentric feasibility trial (LoMP II). [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03655886>.
39. US National Library of Medicine. Standard systemic therapy with or without definitive treatment in treating participants with metastatic prostate cancer. [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03678025>.
40. US National Library of Medicine. Additional treatments to the local tumour for metastatic prostate cancer: assessment of novel treatment algorithms (IP2-AT-LANTA). [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03763253>.
41. US National Library of Medicine. Testing radical prostatectomy in Chinese men with prostate cancer and oligometastases to the bone. [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03988686>.
42. Tosoian JJ, Gorin MA, Ross AE et al. Oligometastatic prostate cancer: definitions, clinical outcomes, and treatment considerations. *Nat Rev Urol* 2017; 14(1): 15–25. doi: 10.1038/nrurol.2016.175.
43. Perera M, Papa N, Christidis D et al. Sensitivity, specificity, and predictors of positive 68 Ga-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography in advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2016; 70(6): 926–937. doi: 10.1016/j.eururo.2016.06.021.
44. Roach PJ, Francis R, Emmett L et al. The impact of 68 Ga-PSMA PET/CT on management intent in prostate cancer: results of an Australian prospective multicenter study. *J Nucl Med* 2018; 59(1): 82–88. doi: 10.2967/jnumed.117.197160.