

Oligometastatický karcinom prostaty

Oligometastatic Prostate Cancer

Navrátil J.^{1,2}, Poprach A.^{1,2}, Lakomý R.^{1,2}, Kocák I.^{1,2}, Vašina J.^{2,3}, Krupa P.^{2,4}, Vyzula R.^{1,2}

¹ Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

² LF MU, Brno

³ Oddělení nukleární medicíny, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁴ Klinika radiační onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Východiska: S rozvojem diagnostických metod se zpřesňuje i diagnostika karcinomu prostaty. Oligometastatické onemocnění je tak zjištěno u pacientů, kteří by byli dříve zařazeni do skupiny s lokalizovaným onemocněním. U tohoto stadia onemocnění přibývá důkazů o efektivitě intenzifikace léčby cílené jak na primární nádor, tak i na metastatické postižení. Dokážeme tímto způsobem oddálit zahájení systémové paliativní léčby a prodloužit i celkové přežití. Mnoho otázek ale zůstává zatím stále nezodpovězených, např. samotná definice oligometastatického onemocnění, a kterým pacientům nabídnout agresivnější léčbu. Data jsou zatím limitovaná a pocházejí z malých retrospektivních studií, ale konkluzivně ukazují benefit v přežití při cílené léčbě primárního tumoru prostaty i metastatických ložisek za pomoci chirurgie či radioterapie. Nejčastěji je v této indikaci využívána stereotaktická radioterapie. A to vše s minimálními nežádoucími účinky. V retrospektivních studiích byl pro oligometastatické onemocnění většinou akceptován počet 3–5 metastatických ložisek, ale soubory pacientů byly značně heterogenní. Recentně probíhající studie se proto snaží přesněji definovat oligometastatické onemocnění a najít pravou míru intenzifikace léčby. Kdy a u kterého pacienta volit léčbu cílenou na metastázy a kdy má už naopak smysl standardní systémová léčba? Již nyní je ale jasné, že u vybraných pacientů má cílená personalizovaná léčba jasný benefit. **Cíl:** Záměrem tohoto přehledového článku je nabídnout aktuální pohled na problematiku oligometastatického karcinomu prostaty. Článek předkládá stručný souhrn literatury, moderní možnosti diagnostických zobrazovacích metod a léčebné možnosti oligometastatického karcinomu prostaty vč. chirurgie a radioterapie.

Klíčová slova

karcinom prostaty – oligometastatické onemocnění – prostatektomie – radioterapie – androgen-deprivační léčba – PET/CT

Summary

Background: With advancements in diagnostic techniques, oligometastatic prostate cancer is diagnosed in patients who were, in the past, considered to have localized disease. Moreover, evidence of the effectiveness of treatment intensification for this disease is increasing, focusing on primary tumors as well as metastatic lesions. Thus, we can delay the start of systemic palliative treatment and improve overall survival. Many questions remain unclear, such as the definition of oligometastatic disease, or which patients should be offered aggressive treatment. Data are limited and come from small retrospective studies but show conclusively the benefits of survival in targeted primary prostate and metastatic prostate cancer therapy with surgery or radiotherapy. Often, stereotactic radiotherapy is used in this indication, with minimal side effects. In retrospective studies, 3–5 metastatic lesions were generally accepted for definition of oligometastatic disease, but patient subgroups were heterogeneous. A recent study attempts to better define oligometastatic disease and find out the right degree of intensification of treatment. When and in which patient to use metastasis-targeted therapy and when the standard systemic treatment is already meaningful. It is already clear that selected patients benefit from targeted personalized treatment. **Purpose:** The purpose of this review is to offer an update of the problem of oligometastatic prostate cancer. The article presents an overview of data from contemporary literature, modern possibilities of diagnostic imaging methods and treatment options of oligometastatic prostate cancer including surgery and radiotherapy.

Key words

prostate cancer – oligometastatic disease – prostatectomy – radiotherapy – androgen-deprivation therapy – PET/CT

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 zasílané do biomedicínských časopisů.

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



MUDr. Jiří Navrátil, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: jnavratil@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 8. 2. 2019

Přijato/Accepted: 5. 3. 2019

doi: 10.14735/amko201997

Úvod

Oligometastatické onemocnění reprezentuje klinicko-anatomické stadium nemoci na pomezí lokalizovaného a polymetastatického onemocnění. Pojem oligometastatické onemocnění v souvislosti s karcinomem prostaty (prostate cancer – CaP) poprvé definoval v roce 1995 Hellman a Weischelbaum [1].

Recentní výzkumy ale ukazují, že oligo- a polymetastatické onemocnění nemusí být postupným vývojovým krokem v rozvoji CaP, ale může se jednat o dvě rozdílné entity. Genomová analýza metastatických (MTS) buněk CaP ukázala, že letální klon nemusí pocházet z primárního nádoru, ale z MTS [2,3]. Oligometastatické onemocnění tak můžeme považovat za heterogenní skupinu s rozdílným chováním i prognózou. Na základě výše popsaných skutečností se v klinické praxi uplatňuje rozdílný pohled na toto onemocnění a jeho rozdílná léčba. Použití intenzivnějšího přístupu, jako je radikální prostatektomie (RP) či radioterapie (RT) s léčbou cílenou i na MTS (nejčastěji stereotaktická radiotherapie (stereotactic body radiation therapy – SBRT)) může vést ke značnému benefitu pro pacienta ve smyslu oddálení doby do progresu a prodloužení celko-

vého přežití (overall survival – OS) [4,5]. Někteří autoři dokonce hovoří o kurativním přístupu. Další výhodou léčby cílené i na MTS může být oddálení zahájení androgen deprivační terapie (ADT). ADT je stále základní léčebnou modalitou CaP, její dlouhodobé užívání je ale provázáno mnoha vedlejšími účinky. Oddálení či zkrácení ADT tak může být klinicky významné.

Definice oligometastatického CaP

Všeobecně akceptovaná definice oligometastatického CaP zůstává dosud nezodpovězena, nebyla stanovena ani hranice počtu MTS. Faktory, které hrají určitou roli v definici oligometastatického onemocnění, mohou být následující – přítomnost synchronních vs. metachronních MTS, počet MTS ložisek a jejich lokalita, hodnota prostatického specifického antigenu (prostate specific antigen – PSA), zobrazovací metody a v neposlední řadě i to, zda je pacient kastročně-rezistentní, či nikoli. Mnoho studií navrhlo různé definice týkající se počtu a míst MTS ložisek založených na léčebných výsledcích, ale jak je patrné, optimální hranici počtu MTS ložisek nelze zatím jasně stanovit (tab. 1).

Zobrazovací metody

Mezi standardní zobrazovací metody v diagnostice CaP patří počítačová tomografie (computed tomography – CT) a scintigrafie skeletu (^{99m}Tc či jednofotonová emisní výpočetní tomografie (single-photon emission computed tomography – SPECT)). Tyto metody však postrádají patřičnou citlivost a specifitu k detekci oligometastatického onemocnění. V praxi se tak stále častěji můžeme setkat s novými zobrazovacími metodami, jako je ^{18}F -cholin a ^{18}F -fluciclovin pozitronová emisní tomografie / počítačová tomografie (PET/CT), ^{18}F -NaF PET/CT a poslední dobou i prostatický specifický membránový antigen (prostate specific membrane antigen – PSMA) PET (nebo kombinace PET s magnetickou rezonancí (magnetic resonance imaging – MRI)). Jejich citlivost je obecně řečeno velmi vysoká a koreluje s hladinou PSA. Čím vyšší hladina PSA, tím i vyšší senzitivita.

PET/CT s ^{18}F -NaF se vyznačuje vysokou senzitivitou i specificitou v detekci MTS postižení skeletu. V detekci měkkotkáňového postižení ale spoléhá jen na CT.

Dalším moderním radioaktivním nosičem je ^{18}F -cholin, který je často využíván k restagingu pacientů s biochemickou

Tab. 1. Přehled studií s definicí oligometastatického karcinomu prostaty [12,13].

Autoři	Počet pacientů	Počet metastatických ložisek	Lokalizace metastatických ložisek	Zobrazovací modalita
Ahmed et al [16]	17	≤ 5	NR	^{11}C -choline PET/CT, CT, MRI
Berkovic et al [17]	24	≤ 3	skelet nebo LU	scintigrafie, ^{18}F -FDG PET/CT, ^{11}C -choline PET/CT
Decaestecker et al [13]	50	≤ 3	skelet nebo LU	^{18}F -FDG PET/CT, ^{18}F -choline PET/CT
Jereczek-Fossa et al [18]	69	≤ 1	LU	^{18}F -FDG PET/CT, CT, ^{11}C -choline PET/CT
Ost et al [19]	119	≤ 3	kdekoli	^{18}F -FDG PET/CT, ^{18}F -choline PET/CT
Ponti et al [20]	16	≤ 2	LU	^{11}C -choline PET/CT, CT, scintigrafie
Schick et al [21]	50	≤ 4	NR	scintigrafie, ^{18}F -choline PET/CT, ^{11}C -acetate PET/CT
Singh et al [22]	74	≤ 5	NR	scintigrafie
Tabata et al [23]	35	≤ 5	pouze kosti a ložisko < 50 % velikosti obratlového těla	scintigrafie

CT – počítačová tomografie, FDG – fluorodeoxyglukóza, LU – lymfatická uzlina, PET/CT – pozitronová emisní tomografie s CT, MRI – magnetická rezonance, NR – nepublikováno

recidivou. Vyznačuje se vysokou senzitivitou i specificitou i v měkkých tkáních. Dle doporučení je využíván při hodnotě PSA > 1 µg/l.

Obdobným radiofarmakem je ¹⁸F-fluciclovín (Axumine). Jeho senzitivita i specificita je dle studií srovnatelná, až vyšší než při ¹⁸F-cholin PET. V ČR má ale indikační omezení k použití pouze k detekci recidivy CaP při elevaci PSA po primární kurativní léčbě.

⁶⁸Ga-PSMA vykazuje nejvyšší senzitivitu i specificitu ze všech radiofarmak. Jeho dostupnost je však v ČR zatím velmi limitovaná.

Celotělová MRI s difuzí váženým obrazem (diffusion-weighted image – DWI) je považována za superiorní ve srovnání s ¹⁸F-cholinem v detekci MTS CaP.

Pomyslným vrcholem v zobrazovacích metodách CaP je kombinace ⁶⁸Ga-PSMA PET s DWI MRI.

Role chirurgie u lokálně pokročilého CaP

Provedení RP u pacientů s postižením pánevních uzlin může mít pozitivní vliv na OS ve srovnání se samotnou ADT [6]. U několika observačních studií bylo potvrzeno prodloužení OS u pacientů s disseminovaným CaP po provedení RP. Mechanismus vysvětlující vliv na OS není znám. Na druhou stranu ne všichni pacienti s postižením uzlin budou profitovat z RP. Dle recentní analýzy pacienti s postižením lymfatických uzlin (LU) po provedení RP mají vyšší mortalitu, pokud měli pozitivní > 3 LU, pozitivní resekční okraje, Gleason score > 7 a pokud neměli adjuvantní RT [7].

Role chirurgie u oligometastatického CaP

RP může být vhodná i pro pacienty s *de novo* zjištěným oligometastatickým onemocněním. Heidenreich et al prezentovali studii, ve které hodnotili vliv RP s retroperitoneální disekcí uzlin u pacientů s M1b onemocněním s počtem ≤ 3 kostních MTS dle scintigrafie. Pacienti po RP s retroperitoneální disekcí uzlin byli porovnání se skupinou léčenou jen ADT. Skupina pacientů po operaci prokázala signifikantně delší přežití bez progresu (39 vs. 28 měsíců), prodloužil se čas do vzniku rezistence na

kastraci (40 vs. 29 měsíců), medián OS však byl srovnatelný (47 vs. 41 měsíců). Je třeba poznamenat, že všichni operovaní pacienti reagovali na ADT, zatímco 32 % pacientů v kontrolní skupině bez operace nereagovalo na ADT, což naznačuje potenciální selektivní zkrácení. V současnosti běží klinické studie na toto téma [8].

Role salvage disekce při rekurenci onemocnění po primární kurativní léčbě

O salvage disekci lze uvažovat, pokud došlo k progresi jen v uzlinách a pacienti jsou bez jiných známek onemocnění [9]. Systematický přehled 12 observačních studií týkajících se záchranné disekce LU s okamžitou nebo odloženou ADT zaznamenal 5leté OS přibližně u 75 % pacientů. Příznivé prognostické faktory po disekci LU byly spojeny s kompletní odpovědí PSA, menším počtem pozitivních LU, s absencí postižení retroperitoneálních LU a nižší hodnotou předoperačního PSA.

Role stereotaktické RT u oligometastatického onemocnění

První studie se SBRT byla prezentována v roce 2009. Jereczek et al [10] prezentovali soubor pacientů s izolovaným LU postižením dle ¹⁸F-cholin PET/CT léčebných SBRT CyberKnifem. Při mediánu sledování 18,6 měsíce byla lokální kontrola u 100 % pacientů. Následně byla práce potvrzena na větším souboru pacientů. Muacevic et al [11] prospektivně hodnotili skupinu 40 pacientů s max. dvěma kostními MTS léčenými jednou frakcí SBRT. Lokální kontroly definované jako nepřítomnost progresu na MRI a neaktivita na ¹⁸F-cholin PET/CT bylo dosaženo u 95,5 % pacientů při 2letém sledování a 68 % z nich podstoupilo ADT. Studií s podobným designem je celá řada, jedná se však o malé počty pacientů s retrospektivním zhodnocením dat. Decaesteter et al [12] popsali soubor 50 mužů s max. třemi synchronními LU, kostními či jaterními MTS, léčené SBRT. Přežití bez progresu ve 2 letech bylo 35 % a lokální kontrola trvala v mediánu 100 měsíců. Medián doby odložení ADT byl 25 měsíců.

PSA dubling time byl prognostický faktor doby do klinické progresu i doby do zahájení ADT.

Souhrnně řečeno, SBRT dosahuje excelentní lokální kontroly s prodloužením doby do biochemické a klinické progresu s minimální toxicitou. Její potenciál je v kombinaci se systémovou léčbou. Ale aby bylo možné definovat jasné přínosy SBRT u pacientů s oligometastatickým CaP, bude zapotřebí dalších studií [13].

RT u nově diagnostikovaného oligometastatického onemocnění

Tradiční léčba pokročilého CaP se opírá o ATD. První studie zkoumající efektivitu RT u oligometastatického CaP se objevují v roce 2000. Dosud chybí souhrnná a komplexní data o efektivitě kombinace SBRT a ADT u *de novo* oligometastatických onemocnění. Existuje ale řada dílčích studií pro- i retrospektivních srovnávajících užití RT na primární tumor a pánevní uzliny s ADT či bez ADT. Kombinace metod vede k prodloužení 5letého OS 49 vs. 33 %. Tedy intenzifikace lokální léčby primárního tumoru a spádových uzlin může eradikovat budoucí MTS klony a prodloužit tak OS pacientů [14,15].

Závěr

Od definování pojmu oligometastatického onemocnění narůstá trend intenzifikace terapie. Přibývá dat o účinnosti kombinované léčby primárního tumoru s léčbou cílenou i na MTS ložiska. Tento přístup může oddálit zahájení paliativní systémové léčby a promítnout se do prodloužení OS. SBRT představuje účinnou a bezpečnou metodu s excelentní lokální kontrolou onemocnění. Účinná a personalizovaná léčba by nebyla možná bez vysoce senzitivních zobrazovacích metod, zvláště PSMA. V současné době není stále přesně definováno oligometastatické onemocnění, ani nepanuje konsenzus ohledně cílené léčby MTS postižení. Recentně probíhající studie se snaží definovat oligometastatické onemocnění a najít pravou míru intenzifikace léčby. Již nyní je ale jasné, že u vybraných pacientů má cílená personalizovaná léčba jasný benefit.

Literatura

1. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995; 13(1): 8–10. doi: 10.1200/JCO.1995.13.1.8.
2. Uppal A, Ferguson MK, Posner MC et al. Towards a molecular basis of oligometastatic disease: potential role of micro-RNAs. *Clin Exp Metastasis* 2014; 31(6): 735–748. doi: 10.1007/s10585-014-9664-3.
3. Haffner MC, Mosbruger T, Esopi DM et al. Tracking the clonal origin of lethal prostate cancer. *J Clin Invest* 2013; 123(11): 4918–4922. doi: 10.1172/JCI70354.
4. 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): 348–357. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.4350.
5. Tward JD, Kokeny KE, Shrieve DC. Radiation therapy for clinically node-positive prostate adenocarcinoma is correlated with improved overall and prostate cancer-specific survival. *Pract Radiat Oncol* 2013; 3(3): 234–240. doi: 10.1016/j.ppro.2012.11.011.
6. Frohmüller HG, Theiss M, Manseck A et al. Survival and quality of life of patients with stage D1 (T1-3 pN1-2 M0) prostate cancer. Radical prostatectomy plus androgen deprivation versus androgen deprivation alone. *Eur Urol* 1995; 27(3): 202–206.
7. Moschini M, Sharma V, Zattoni F et al. Risk stratification of pN+ prostate cancer after radical prostatectomy from a large single institutional series with longterm followup. *J Urol* 2016; 195(6): 1773–1778. doi: 10.1016/j.juro.2015.12.074.
8. Heidenreich A, Pfister D, Porres D. Cyoreductive 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): 853–855. doi: 10.1016/j.juro.2015.02.2952.
9. Ploussard G, Almeras C, Briganti A et al. Management of node only recurrence after primary local treatment for prostate cancer: a systematic review of the literature. *J Urol* 2015; 194(4): 983–988. doi: 10.1016/j.juro.2015.04.103.
10. Jereczek-Fossa BA, Fariselli L, Beltramo G et al. Linac-based or robotic image-guided stereotactic radiotherapy for isolated lymph node recurrent prostate cancer. *Radiother Oncol* 2009; 93(1): 14–17. doi: 10.1016/j.radonc.2009.04.001.
11. Muacevic A, Kufeld M, Rist C et al. Safety and feasibility of image-guided robotic radiosurgery for patients with limited bone metastases of prostate cancer. *Urol Oncol* 2013; 31(4): 455–460. doi: 10.1016/j.urolonc.2011.02.023.
12. Decaestecker K, De Meerleer G, Lambert B et al. Repeated stereotactic body radiotherapy for oligometastatic prostate cancer recurrence. *Radiat Oncol* 2014; 9: 135. doi: 10.1186/1748-717X-9-135.
13. Burkoň P, Slávik M, Kazda T et al. Extrakraniální stereotaktická radioterapie – přehled současných indikací. *Klin Onkol* 2019; 32(1): 10–24. doi: 10.14735/amko201910.
14. Koo KC, Dasgupta P. Treatment of oligometastatic hormone-sensitive prostate cancer: a comprehensive review. *Yonsei Med J* 2018; 59(5): 567–579. doi: 10.3349/ymj.2018.59.5.567.
15. Ahmad AE, Leão R, Hamilton RJ. Radical prostatectomy for patients with oligometastatic prostate cancer. *Oncology (Williston Park)* 2017; 31(11): 794–802.
16. Ahmed KA, Barney BM, Davis BJ et al. Stereotactic body radiation therapy in the treatment of oligometastatic prostate cancer. *Front Oncol* 2013; 2: 215. doi: 10.3389/fonc.2012.00215.
17. Berkovic P, De Meerleer G, Delrue L et al. Salvage stereotactic body radiotherapy for patients with limited prostate cancer metastases: deferring androgen deprivation therapy. *Clin Genitourin Cancer*. 2013; 11: 27–32. doi: 10.1016/j.clgc.2012.08.003.
18. Jereczek-Fossa BA, Piperno G, Ronchi S et al. Linac-based stereotactic body radiotherapy for oligometastatic patients with single abdominal lymph node recurrent cancer. *Am J Clin Oncol* 2014; 37: 227–233. doi: 10.1097/COC.0b013e3182610878.
19. Ost P, Jereczek-Fossa BA, As NV et al. Progression-free survival following stereotactic body radiotherapy for oligometastatic prostate cancer treatment-naive recurrence: a multi-institutional analysis. *Eur Urol* 2016; 69: 9–12. doi: 10.1016/j.eururo.2015.07.004.
20. Ponti E, Ingrosso G, Carosi A et al. Salvage stereotactic body radiotherapy for patients with prostate cancer with isolated lymph node metastasis: a singlecenter experience. *Clin Genitourin Cancer* 2015; 13: e279–e284. doi: 10.1016/j.clgc.2014.12.014.
21. Schick U, Jorcano S, Nouet P et al. Androgen deprivation and high-dose radiotherapy for oligometastatic prostate cancer patients with less than five regional and/or distant metastases. *Acta Oncol* 2013; 52: 1622–1628. doi: 10.3109/0284186X.2013.764010.
22. Singh D, Yi WS, Brasacchio RA, et al. Is there a favorable subset of patients with prostate cancer who develop oligometastases? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 3–10.
23. Tabata K, Niibe Y, Satoh T et al. Radiotherapy for oligometastases and oligo-recurrence of bone in prostate cancer. *Pulm Med* 2012; 2012: 541656. doi: 10.1155/2012/541656.