Mitä uutta eturauhassyövän sädehoidosta?

Mauri Kouri

HUS Syöpätautien klinikka

Onkologiapäivät 31.8.13 Turku

ASCO GU 2013

- **Radikaali prostatektomian jälkeinen sädehoito**
  - **ARO 92-02 / AUO AP 09/95 – 10v seuranta**

- **Hormonihoidon kesto korkean riskin eturauhassyövän sädehoidon yhteydessä**
  - **18kk vs 36kk hormonihoito**

ASCO GU 2013

Phase III results of adjuvant radiotherapy (RT) versus wait-and-see (WS) in patients with pT3 prostate cancer following radical prostatectomy (RP)
ARO 96-02 / AUO AP 09/95 – 10 years follow-up

Thomas Wiegel, Dirk Bottke, Detlef Bartkowiak, Claudia Bronner, Ursula Steiner, Alessandra Siegmann, Reinhard Golz, Stephan Störkel, Normann Willich, Axel Semjonow, Michael Stöckle, Christian Rübe, Peter Althaus, Udo Rebmann, Tilman Kälble, Horst Jürgen Feldmann, Manfred Wirth, Axel Hinke, Wolfgang Hinkelbein, Kurt Miller

Funded by German Cancer Aid
Stiftung Männergesundheit, Berlin

University Hospital Ulm
Department of
Radiation Oncology

Potilaat

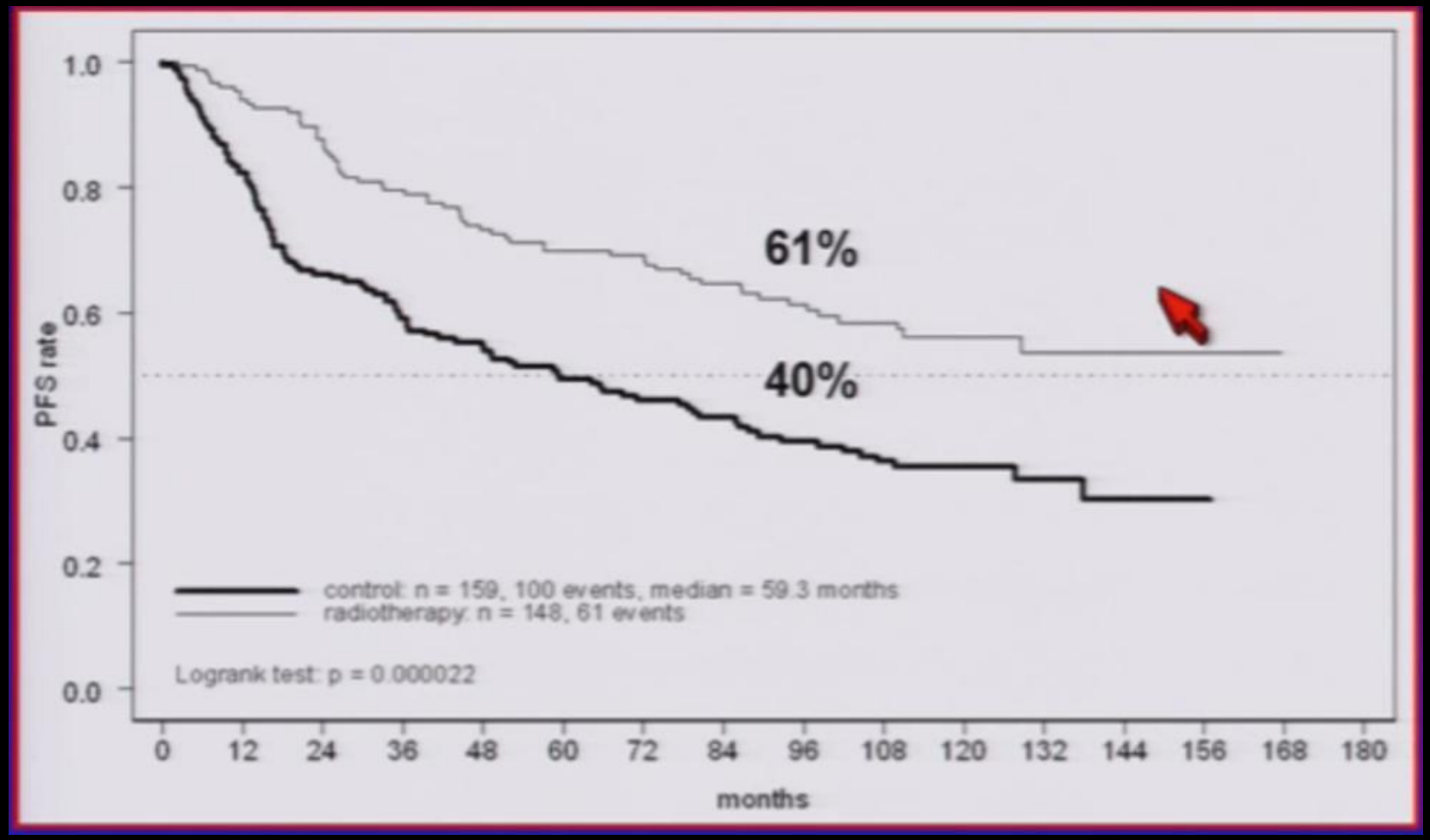
- pT3 R0/1 pN0 (mediaani n=8) M0
- PSA prostatektomian jälkeen < 0.05 ng/ml
- 3D-sädehoito, 60 Gy / 2 Gy kerta-annoksin
- Keskitetty PAD-näytteiden tulkinta (86%)
- Mediaani seuranta-aika: 112kk (2-168kk)
- Progressio = ensimmäinen mitattava PSA-arvo + varmennus
- Primaari lopputulosmuuttuja: bNED

Potilaat

Muuttuja	Seurantaryhmä (n=159)	Sädehoitoryhmä (n=148)
Ikä	64 (51-75)	65 (50-77)
PSA ennen leikkausta	9.4 (0.6 – 76.5)	9.7 (0.1-57.9)
Neoadjuvantti hormonihoito	19 (12%)	16 (11%)
< pT3a	2 (1%)	4 (3%)
pT3a	74 (47%)	76 (51%)
pT3b	27 (17%)	23 (16%)
pT3c	43 (27%)	40 (27%)
pT4a	13 (8%)	5 (3%)
pN0	156 (98%)	146 (99%)
cN0	3 (2%)	2 (1%)
Marginaali negatiivinen	62 (39%)	48 (32%)
Marginaali positiivinen	97 (61%)	100 (68%)
Gleason <=6	57 (36%)	56 (38%)
Gleason = 7	86 (54%)	74 (50%)
Gleason 8-9	16 (10%)	18 (12%)

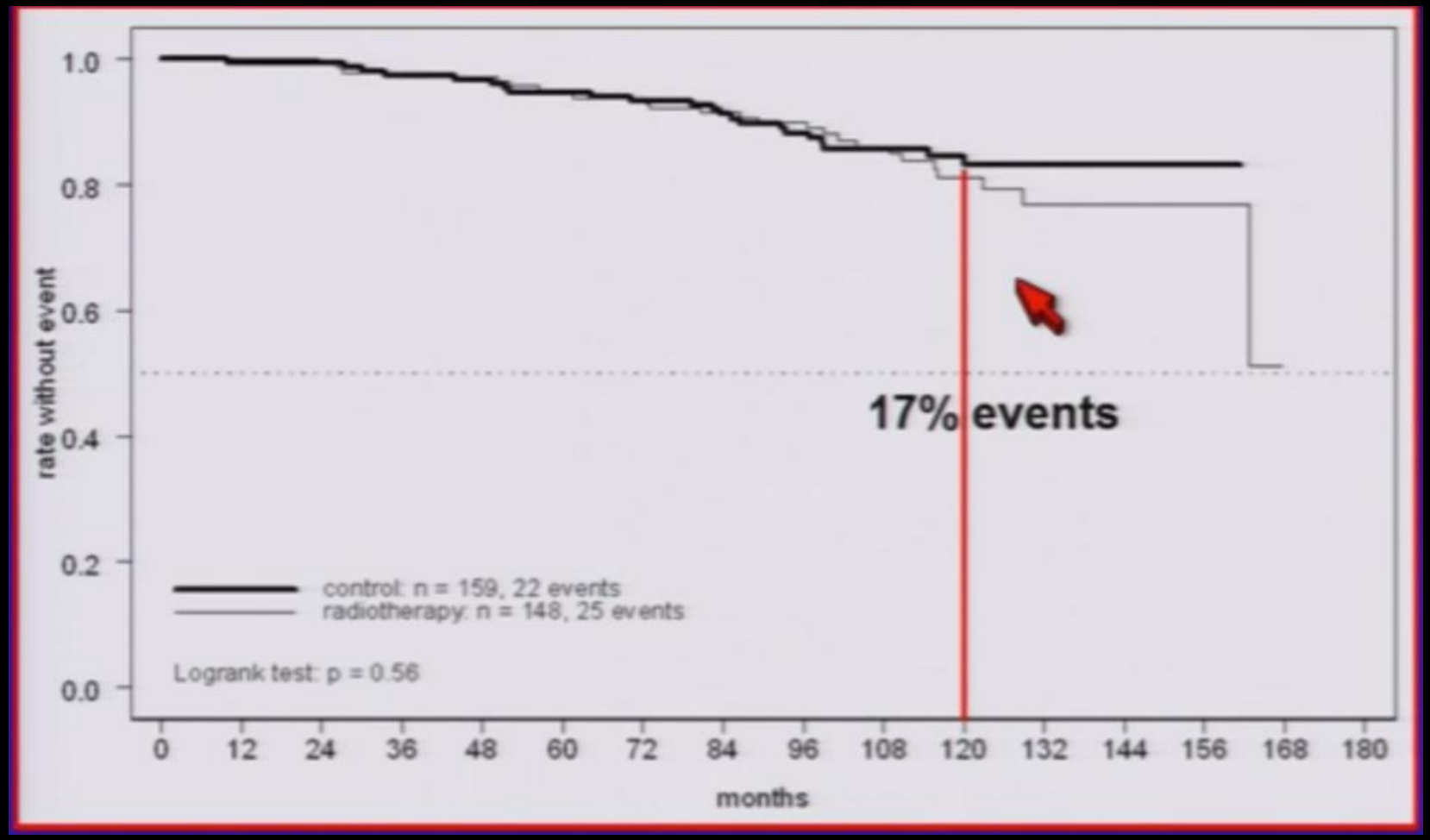
ARO 92-02 / AUO AP 09/95 – 10v seurantatulokset

Biokemiallinen progressiovapaa elinaika



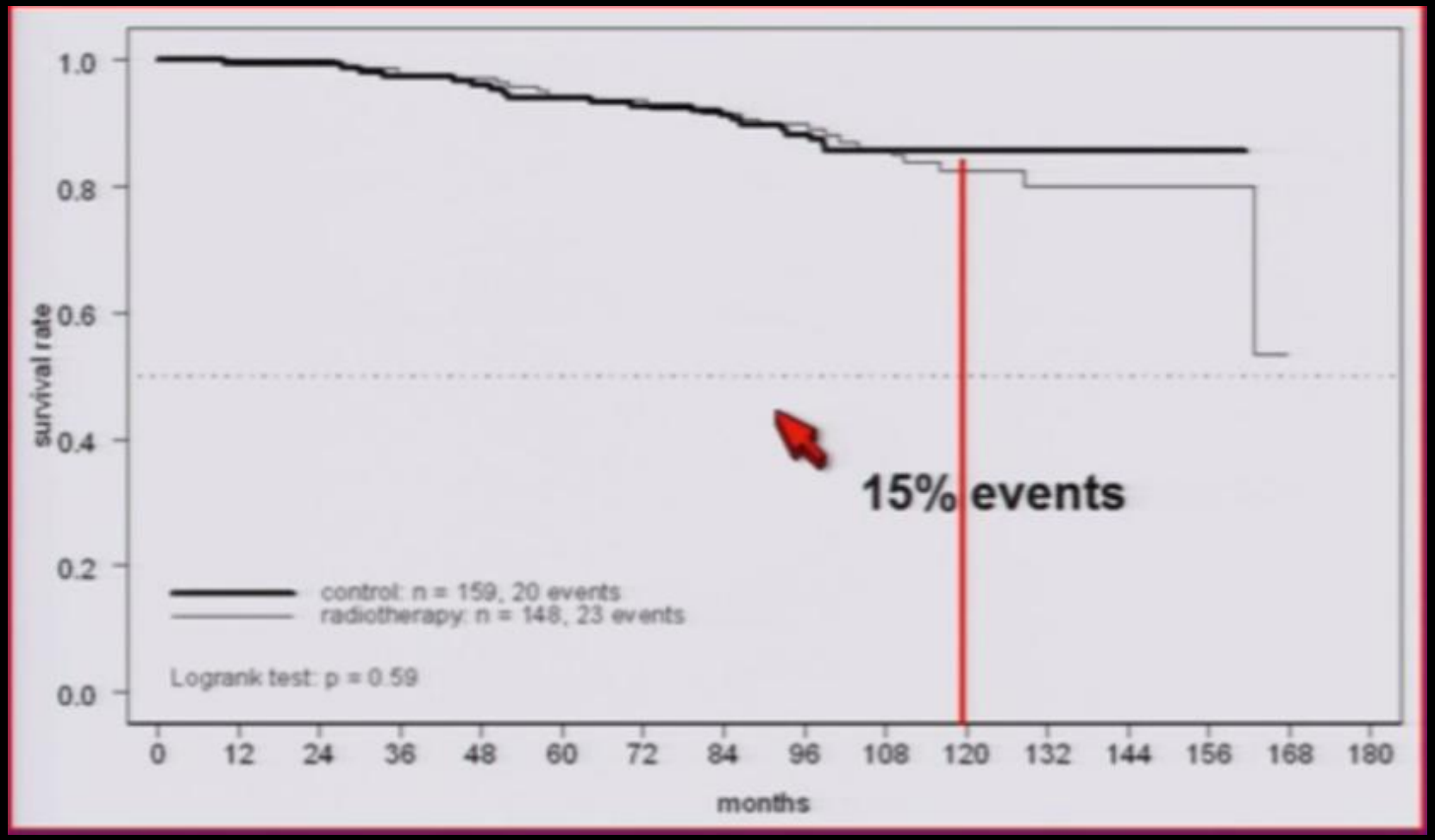
ARO 92-02 / AUO AP 09/95 – 10v seurantatulokset

Metastaaseista vapaa elinaika



ARO 92-02 / AUO AP 09/95 – 10v seuranta

Kokonaiselinaika



Haittavaikutukset

AKUUTIT	Gradus	%
Rakko	gr 3	3%
Rektum	gr 2	12%
	gr 3	0%

MYÖHÄISET	Gradus	%
Rakko	gr 1	14%
	gr 2	2%
	gr 3	1%
Striktuura		3 vs 1%
Rektum	gr 1	9%
	gr 2	1%

Tutkijoiden päätelmät

- **Postoperatiivinen sädehoito vähentää merkittävästi biokemiallisia uusiutumisia 10v kuluessa**
- **Suurin vaikutus R1 ja pT3a/b tapauksissa**
- **Ei vaikutusta kokonaiselinaikaan**
- **Vähän myöhäishaittoja**
- **Ei ylihoidon vaaraa pT3R1 potilailla**
- **Korkean riskin potilaiden valinta**

Postoperatiivinen sädehoito - pT3 tai R1

TRIAL	N	Seuranta	PFS HR	DM HR	OS HR
SWOG	431	12.6 v	0.43	0.71; p=0.02	0.71; p=0.02
EORTC	1005	10.6v	0.49 *	0.99; p=0.94	1.18; p=0.20
ARO	315	9.3v	0.51	p=0.56	p=0.59

Miksi eri tutkimuksissa progressiovapaan elinajan suhteen hyöty (HR) on samanlainen, mutta vain SWOG:n tutkimuksessa sädehoito vähensi metastasoinnin riskiä ja kuolemanvaaraa ?

Hypoteesi (Anthony V D'Amico, Harvard Medical School): EORTC/ARO – tutkimuksessa kontrolliryhmässä sädehoito annettiin seurantaryhmän potilaille varhemmin kuin SWOG-tutkimuksessa ?

Uusiutuneen syövän sädehoito seurantaryhmässä

- Syövän uusiutumisen toteaminen
  - EORTC:
    - 3kk välein 1v, 6kk välein 4v, sitten vuosittain
    - PSA, DRE, lantion TT / luustokartta vuosittain
  - SWOG
    - 3kk välein 1v, 6kk välein 2v, sitten vuosittain
    - PSA, DRE, kuvantamistutkimukset eivät pakollisia – otettiin jos kliinisesti aiheellisia
- 10 vuoden elinaikaosuus
  - Seurantaryhmässä
    - SWOG : 66%, EORTC: 80.7%
  - Sädehoitoryhmässä
    - SWOG: 74%, EORTC: 76.9%

Uusiutuneen syövän sädehoito seurantaryhmässä

- **EORTC**
  - **158/503 (33%) sai sädehoidon taudin uusiessa (PSA / biopsia)**
- **SWOG**
  - **70/211 (20%) sai sädehoidon taudin uusiessa, 27 vasta kliinisten oireiden perusteella**
- **13% ero uusiutuneen taudin hoidossa**
  - **-> selittääkö tämä eron tuloksissa?**

Yhteenveto

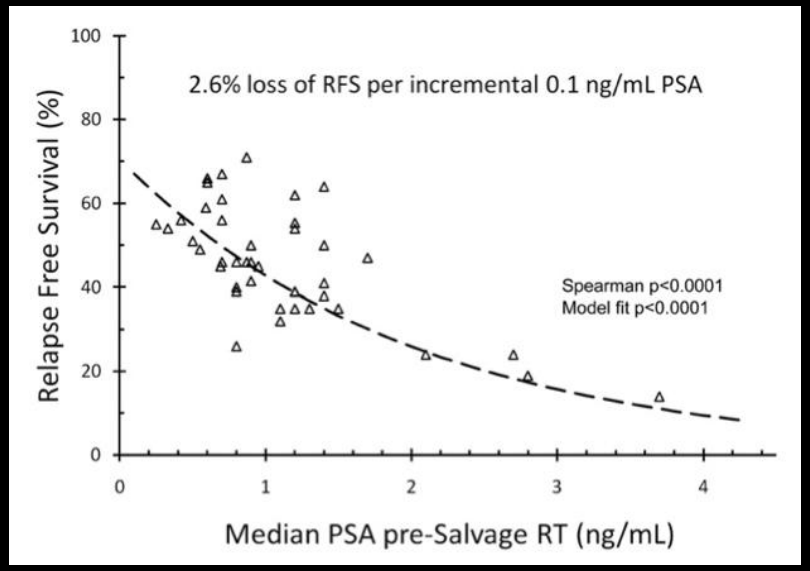
Kolmen satunnaistetun tutkimuksen perusteella postoperatiivinen sädehoito puolittaa biokemiallisen relapsin vaaran riskiryhmän (pT3, R1) potilailla, mutta vain yhdessä se pidensi elinajan odotetta.

Saadanko sama tulos antamalla sädehoito mahdollisimman varhain uusiutuneessa taudissa?

Localized Disease Favored	Systemic Disease Favored
Margins positive	Margins negative
pT2	pT3 (ECE+ or SV+)
pGS ≤7	pGS ≥8
PSADT >12 mo	PSADT <6 mo
Undetectable PSA postop achieved	Detectable first postop PSA
No PNI/LVI	PNI/LVI
PSA at salvage RT <1 ng/mL	PSA at salvage RT >1 ng/mL
Time to detectable PSA >1 y	Time to detectable PSA <6 mo

Abbreviations: ECE, extracapsular extension; LVI, lymphovascular invasion; pGS, pathologic Gleason score; PNI, perineural invasion; PSA, prostate-specific antigen; PSADT, PSA doubling time; SV, seminal vesicle.

King Semin Radiat Oncol 23: 215-21; 2013
Stephenson AJ et al J Clin Oncol 25: 2035-41; 2007



King IJROBP 84: 104-111,2012

Meneillään olevat tutkimusten (RADICALS, RAVES) tuloksia odotetaan.

Yhteenveto

Adjuvant and Salvage Radiotherapy After Prostatectomy: AUA/ASTRO Guideline

Ian M. Thompson,* Richard K. Valicenti,* Peter Albertsen, Brian J. Davis, S. Larry Goldenberg, Carol Hahn, Eric Klein, Jeff Michalski, Mack Roach, Oliver Sartor, J. Stuart Wolf, Jr. and Martha M. Faraday

From the American Urological Association Education and Research, Inc., Linthicum, Maryland, and the American Society for Radiation Oncology, Fairfax, Virginia

”Physicians should offer adjuvant radiotherapy to patients with adverse pathologic findings at prostatectomy (i.e., seminal vesicle invasion, positive surgical margins, extraprostatic extension) and should offer salvage radiotherapy to patients with prostatic specific antigen or local recurrence after prostatectomy in whom there is no evidence of distant metastatic disease. ”

http://www.auanet.org/education/guidelines/radiation-after-prostatectomy.cfm
http://www.red- journal.org/webfiles/images/journals/rob/RAP%20Guideline.pdf.

THE JOURNAL OF UROLOGY® Vol. 190, 441-449, August 2013

ASCO GU 2013

High risk prostate cancer treated with pelvic radiotherapy and 36 vs 18 months of androgen blockade : results of a phase III randomized trial

Abdenour Nabid[1], Nathalie Carrier[1], André-Guy Martin[2], Jean-Paul Bahary[3], Luis Souhami[4], Marie Duclos[4], François Vincent[5], Sylvie Vass[6], Boris Bahoric[7], Robert Archambault[8], Céline Lemaire[9]

[1] Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke, CA, [2] Centre Hospitalier Universitaire de Québec, CA, [3] Centre Hospitalier Universitaire de Montréal, CA, [4] Centre Universitaire de Santé McGill, CA, [5] Centre Hospitalier Régional de Trois-Rivières, CA, [6] Centre de Santé et Services Sociaux de Chicoutimi, CA, [7] Hôpital Général Juif de Montréal, CA, [8] Hôpital de Gatineau, CA, [9] Hôpital Maisonneuve-Rosemont de Montréal, CA

Sisäänottokriteerit

- Korkea riski: T3, T4, PSA>20ng/ml, Gleason > 7
- Zubrod 0-1
- Ikä 18 – 80v
- Normaali maksafunktio
- Ei regionaalista tautia
- Ei muuta maligniteettia
- Tietoinen suostumus

Lopputulosmuuttujat

- **Ensisijainen: Kokonaiselinaika, syöpäspesifi elinaika, elämänlaatu**

- **Toissijainen: tauditon elinaika, biokemiallinen uusiutuminen, uusiutumien sijainti**

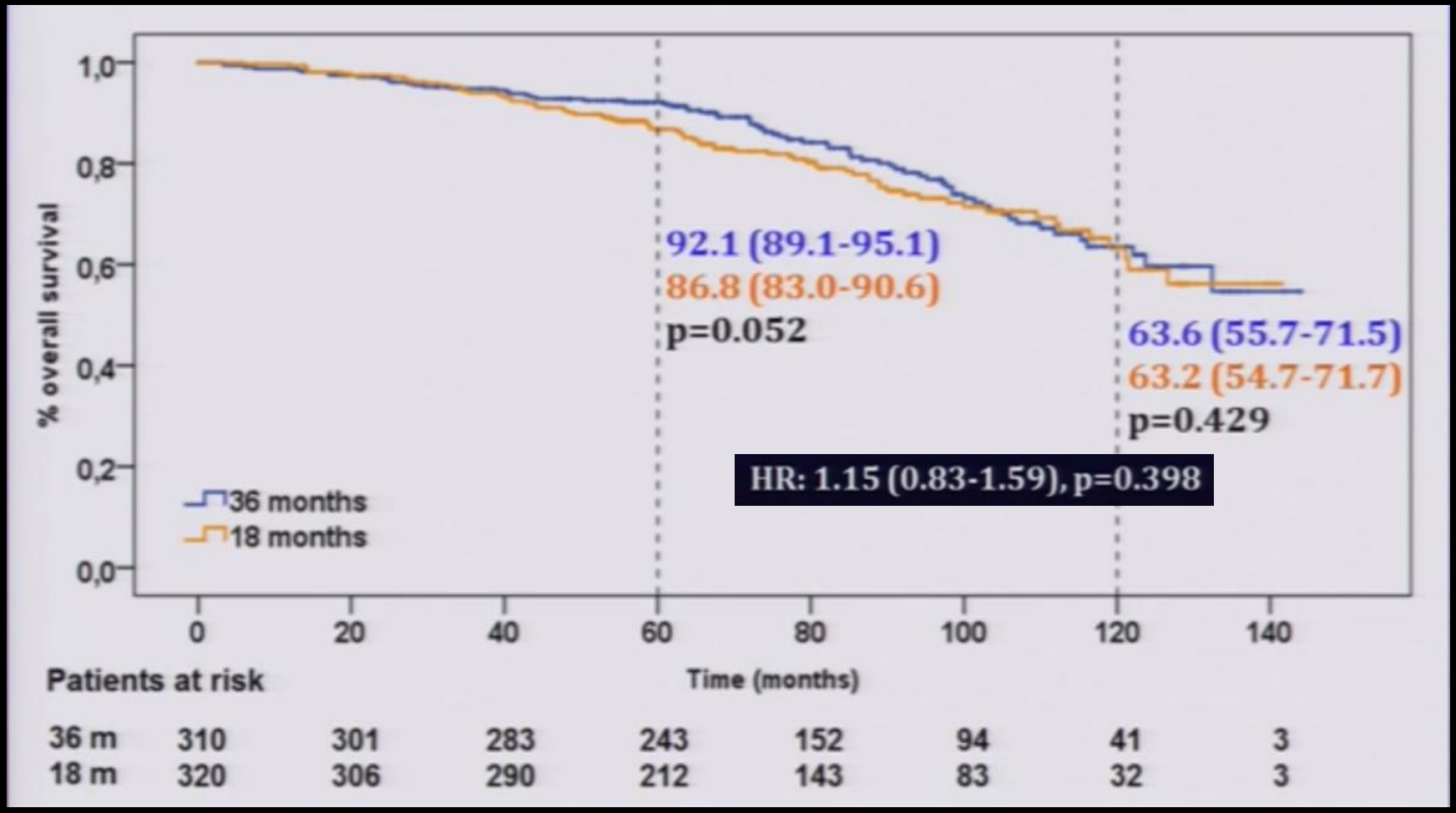
Satunnaistaminen

- 1. ryhmä: Hormonihoito 36kk + sädehoito (n=310)
  - Bikalutamidi 50mg x 1 1kk, Goserelin 10.8mg 3kk välein x 12
- 2. ryhmä: Hormonihoito 18kk + sädehoito (n=320)
  - Bikalutamidi 50mg x 1 1kk, Goserelin 10.8mg 3kk välein x 6
- Hormonihoito neoadjuvanttina 4kk, samanaikaisti sädehoidon kanssa ja liitännäishoitona
- Sädehoito: Lantio 44Gy / 4 1/2vk, prostata 70Gy / 7vk
- Mediaaniseuranta-aika 77kk

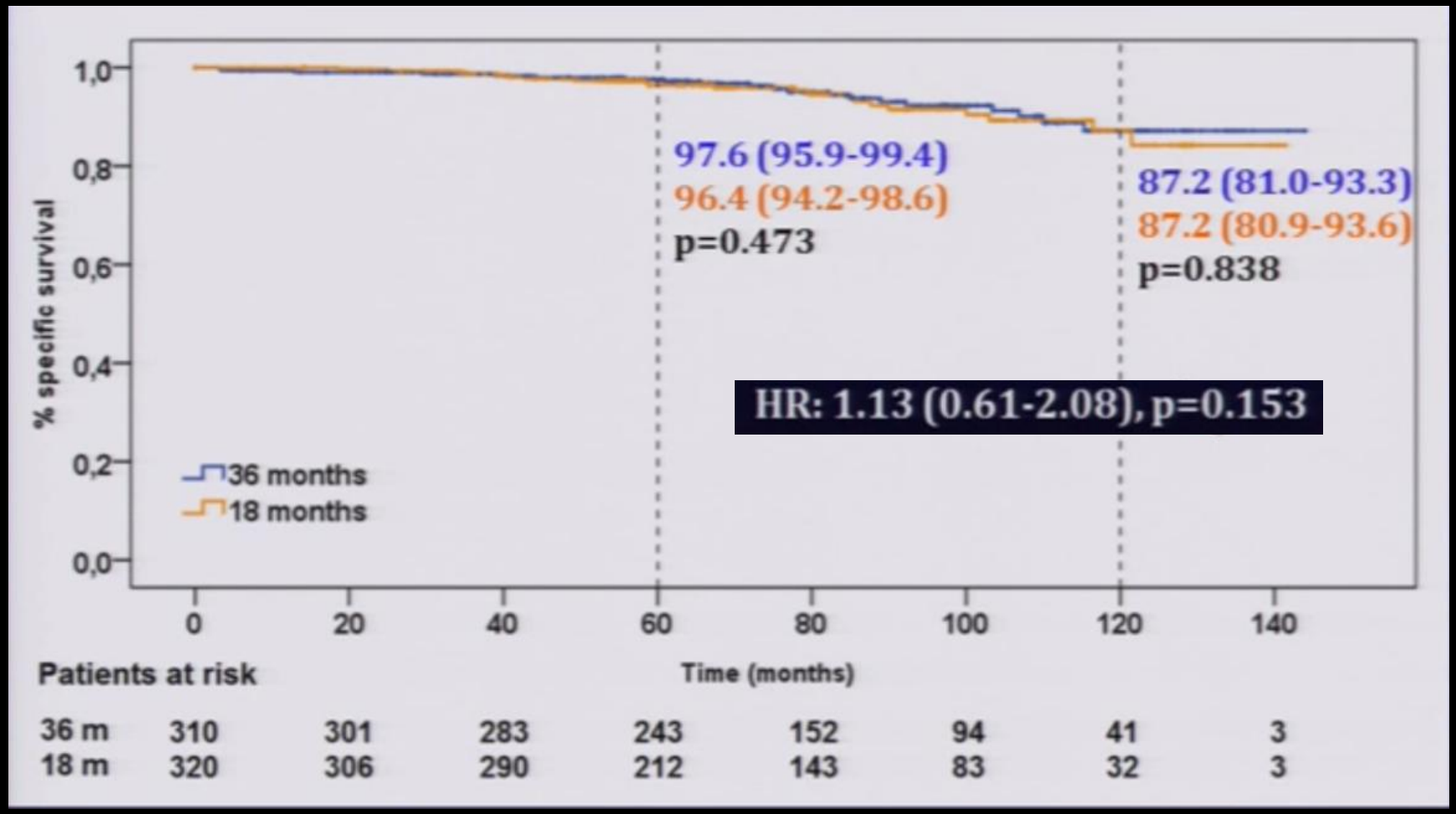
Potilaat

	Hormonihoito 3kk	Hormonihoito 18kk
Ikä - mediaani	71v (66-74)	71v (65-74)
PSA - mediaani	16.6 (8.6 – 28.4)	15.2 (8.4 – 28.0)
Gleason	8 (7 - 8)	8 (7 – 8)
T1c	72 (23.2%)	79 (24.7%)
T2a	60 (19.4%)	67 (20.9%)
T2b	96 (30.9%)	101 (31.6%)
T3	82 (26.5%)	71 (22.2%)
T4	0 (0%)	2 (0.6%&

Kokonaiselinaika



Syöpäspesifi elinaika



Tutkijoiden päätelmät

- **Paikallisessa korkean riskin eturauhassyövässä**
  - **Hormonihoidon kestoa voidaan turvallisesti vähentää 36kk:sta 18kk:en**
  - **Hormonihoidon jatkaminen yli 18kk ei paranna tuloksia**
  - **Hoidon haittavaikutuksia ja kustannuksia voidaan merkittävästi vähentää lyhyemmällä hoidolla**
- **Elämänlaatuseuranta käynnissä**

Hormonihoidon hyöty sädehoidon yhteydessä

	Paikallinen			Paikallisesti levinnyt	N +
	Matala riski	Kohtalainen riski	Korkea riski		
Sädehoidolla paranevat	90%	75%	60%	20-40%	5%
Hormonihoito hyödyttää	Ei	KYLLÄ	KYLLÄ	KYLLÄ	KYLLÄ
Hormonihoidon kesto	Ei	4kk – 6kk	28-36kk		Elinikäinen
- mahdollisesti?			18kk ?		2-3v ?
Trialit		DFCI 95-096		EORTC	RTOG 85-31
		RTOG 94-08		RTOG 92-02 *	
			TROG 96.01		

* vain syöpäspesifinen elinaika

Onko 18kk hormonihoito uusi standardi?

- **HR = 1.15 (0.83 -1.59) - luottamusväli laaja!**
- **Seuranta-aika liian lyhyt, tarvitaan 275 tapahtumaa lisää, ennenkuin voi täyttää non-inferiority –kriteerin (HR yläraja 1.35)**
- **Tilastotieteellinen tulkinta: 36kk ei ole parempi kuin 18kk, mutta 18kk voi olla huonompi kuin 36kk**

Yhteenveto

Hormonihoidon kesto	N	Mediaani seuranta-aika	HR
36kk vs 0kk	415	5.6 v	2.00
36kk vs 6kk	970	6.4 v	1.42
36kk vs 18kk	690	6.4 v	1.15

DÁmico:

Sädehoidettaessa korkean riskin eturauhassyöpää ad 70 Gy
36 kk hormonihoito voi olla liian pitkä, 6 kk hormonihoito liian lyhyt mutta
18 kk hormonihoito *saattaa* olla juuri sopiva.