Paikallisen eturauhassyövän uudet hoitotutkimukset

Vesa Kataja
Kliinisen onkologian dosentti
Johtajaylilääkäri, KSSHP

Valtakunnalliset Onkologiapäivät 29.-30.8.2014, Oulu

Paikallinen eturauhassyöpä

Table 1. Prostate cancer staging summary (Seventh Edition of the AJCC/UICC Cancer Staging Manual)

T1	Not palpable or visible
T1a	≤5%
T1b	>5%
T1c	Needle biopsy
T2	Confined within prostate
T2a	≤half of 1 lobe
T2b	>half of 1 lobe
T2c	Both lobes
T3a	Through prostatic capsule
T3b	Invading seminal vesicle
T4	Fixed or invading adjacent structure
N1	Regional nodes
M1a	Non-regional nodes
M1b	Bone
M1c	Other sites

Edge SB, Byrd DR, Compton CC, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY.: Springer, 2010.
Used with the permission of the American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. The original source for this material is the AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition (2010) published by Springer Science and Business Media LLC, www.springer.com.

Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†

A. Horwich[1], C. Parker[1], T. de Reijke[2] & V. Kataja[3], on behalf of the ESMO Guidelines Working Group*

Diagnostiikka:

- tuseeraus
- MRI
- biopsiat

ksshp 60
Edelläkävijä terveyteen

Paikallinen eturauhassyöpä
Riskiluokittelu

Table 2. Localised prostate cancer: risk groups (NCCN) [3]

1. Low-risk: all of T1 or T2a, Gleason <7 PSA <10
2. Intermediate-risk: between low and high
3. High-risk: any of T3 or T4, Gleason >7 PSA >20

Luokittelu ohjaa hoidon valintaa

ksshp 60
Edelläkävijä terveyteen

Paikallinen eturauhassyöpä
Hoito nyt

Ei konsensusta!

- Vaihtoehtoja ovat:
  - Seuranta (watchful waiting; WW)
  - Aktiivinen seuranta (active surveillance; AS)
  - Avoin, laparoskooppinen tai robottiavusteinen prostatektomia
  - Ulkoinen sädehoito
  - Kudoksensisäinen sädehoito – LDR (Permanent Seed) tai HDR

- Matalan riskin tauti
  - Millään hoitomuodolla ei ole voitu osoittaa elossaoloetua
  - PIVOT[1]: prostatektomia vs WW = riskisuhde itse asiassa suosi WW → suositus WW tai AS
- Keskikorkean riskin tauti
  - Radikaali prostatektomia
  - Ulkoinen sädehoito + ADT 4 – 6 kk
  - HDR kudoksensisäinen sädehoito (+/- EBRT)
  - WW → hormonaalinen hoito niille, jotka eivät sovellu radikaalihoitoon
- Korkean riskin tauti
  - Ulkoinen sädehoito + ADT 2 vuotta
  - Radikaali prostatektomia ja laajennettu lymfadenektomia ”valikoiduilla potilailla”

[1] *N Engl J Med 2012;367:203-13*

ksshp 60
Edelläkävijä terveyteen

Satunnaistettuja kliinisiä hoitotutkimuksia paikallisessa eturauhassyövässä

Asetelma	Tutkimusten määrä	Tutkimusten tulokset
RP vs WW	**1** N Engl J Med 2014;370:932-42	**RR 0.56 (kaikki)** **RR 0.38 (keskikorkea riski)**
RP vs ADT + RP	**8**	**ADT ei hyödytä**
RP vs RP + ART	**3**	**Parempi biokemiallinen kontrolli, OS?**
RP vs EBRT	**2**	**Tutkimusten voima ei riitä tulkintaan** **Retrospektiiviset analyysit:** **RP = EBRT**
EBRT vs Cryo	**2**	**Tutkimusten voima ei riitä tulkintaan**
Annoseskaloitu EBRT vs EBRT	**7**	**Enempi parempi PSA kontrollin osalta, ei OS etua**
Hypofraktiotu EBRT vs EBRT	**3**	**Tulokset ristiriitaisia**
LDR Braky (I125 vs Pd103)	**1**	**Ei eroa**
EBRT +/- ADT +/- WPRT	**14**	**8:ssa elossaoloetu ADT-ryhmässä korkean ja keskikorkean riskin potilailla, ei tukea laajoille kentille**

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

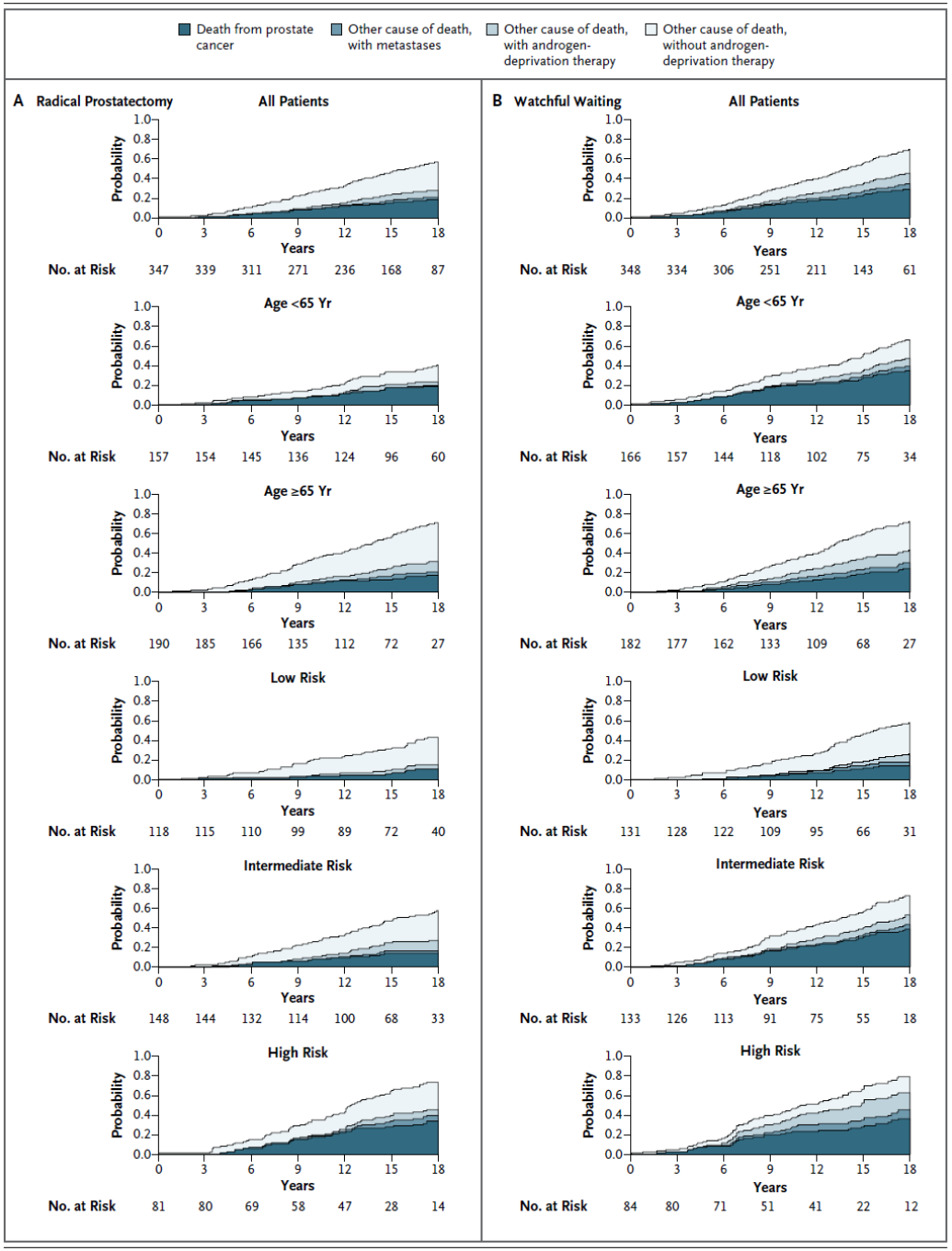
Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Early Prostate Cancer

Anna Bill-Axelson, M.D., Ph.D., Lars Holmberg, M.D., Ph.D., Hans Garmo, Ph.D., Jennifer R. Rider, Sc.D., Kimmo Taari, M.D., Ph.D., Christer Busch, M.D., Ph.D., Stig Nordling, M.D., Ph.D., Michael Häggman, M.D., Ph.D., Swen-Olof Andersson, M.D., Ph.D., Anders Spångberg, M.D., Ph.D., Ove Andrén, M.D., Ph.D., Juni Palmgren, Ph.D., Gunnar Steineck, M.D., Ph.D., Hans-Olov Adami, M.D., Ph.D., and Jan-Erik Johansson, M.D., Ph.D.

N ENGL J MED 370;10 NEJM.ORG MARCH 6, 2014

ksshp 60

Edelläkävijä terveyteen



	RP vs WW
Kaikki kuolemat	56.1 vs 68.9 %
Eturauhassyöpäkuolemat	17.7 vs 28.7 %
< 65 v	18.3 vs 34.1 %
≥ 65 v	17.3 vs 23.9 %
Matala riski	10.2 vs 14.0 %
Keskikorkea riski	15.1 vs 39.3 %
Korkea riski	33.1 vs 35.7 %

ksshp 60
Edelläkävijä terveyteen

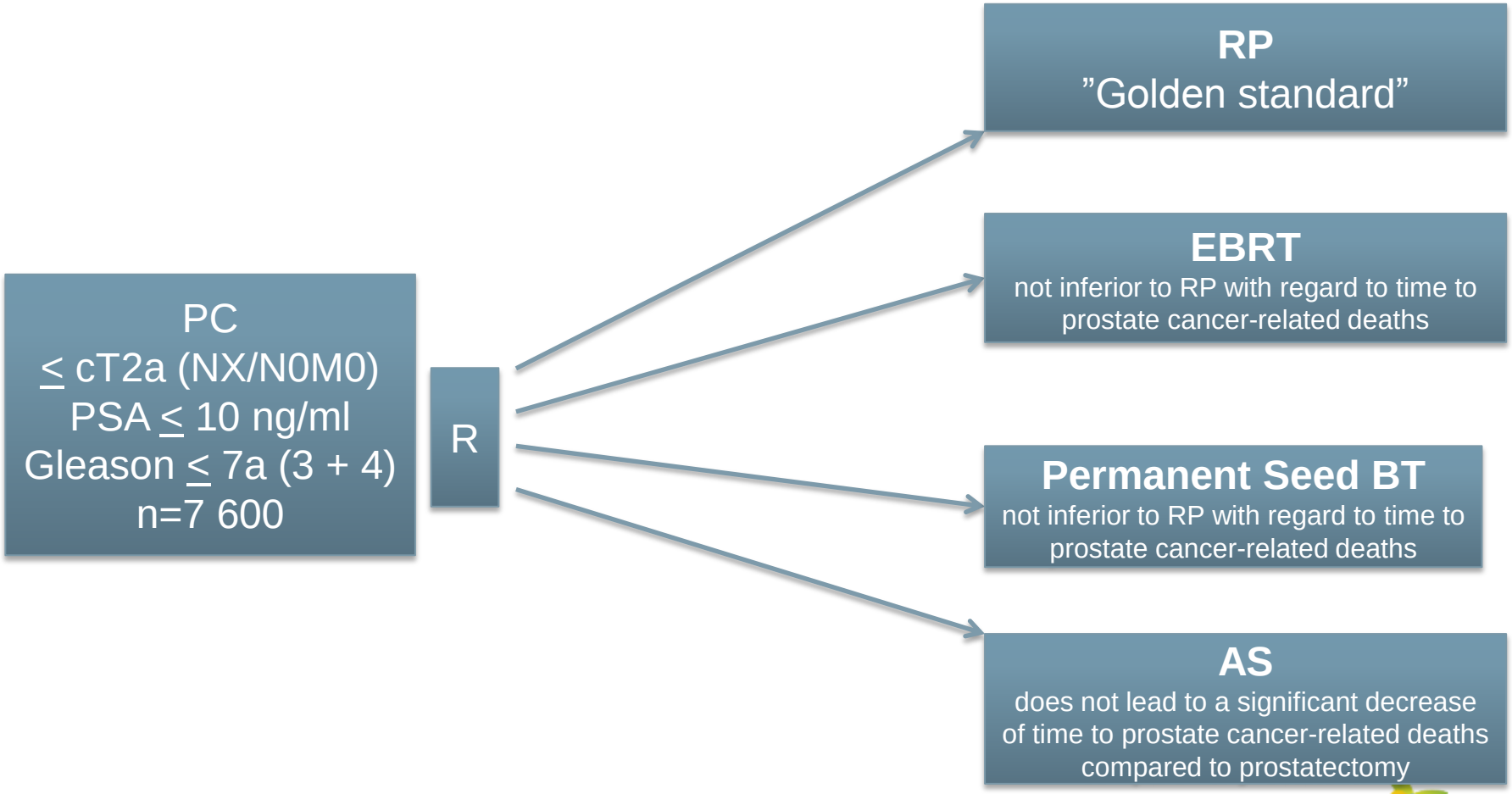
Meneillään olevia hoitotutkimuksia

Joilla voi olla merkitystä tulevaisuudessa……..

ksshp 60

Edelläkävijä terveyteen

Evaluation of Four Treatment Modalities in Prostate Cancer With Low or "Early Intermediate" Risk (PREFERE) NCT01717677



ksshp 60
Edellākāvijā terveyteen

Evaluation of Four Treatment Modalities in Prostate Cancer With Low or "Early Intermediate" Risk (PREFERE) NCT01717677

- **Primary Outcome**:

  - Prostate cancer-specific survival [min observation time of **13 years** for last study patient]

- **Secondary Outcome:**

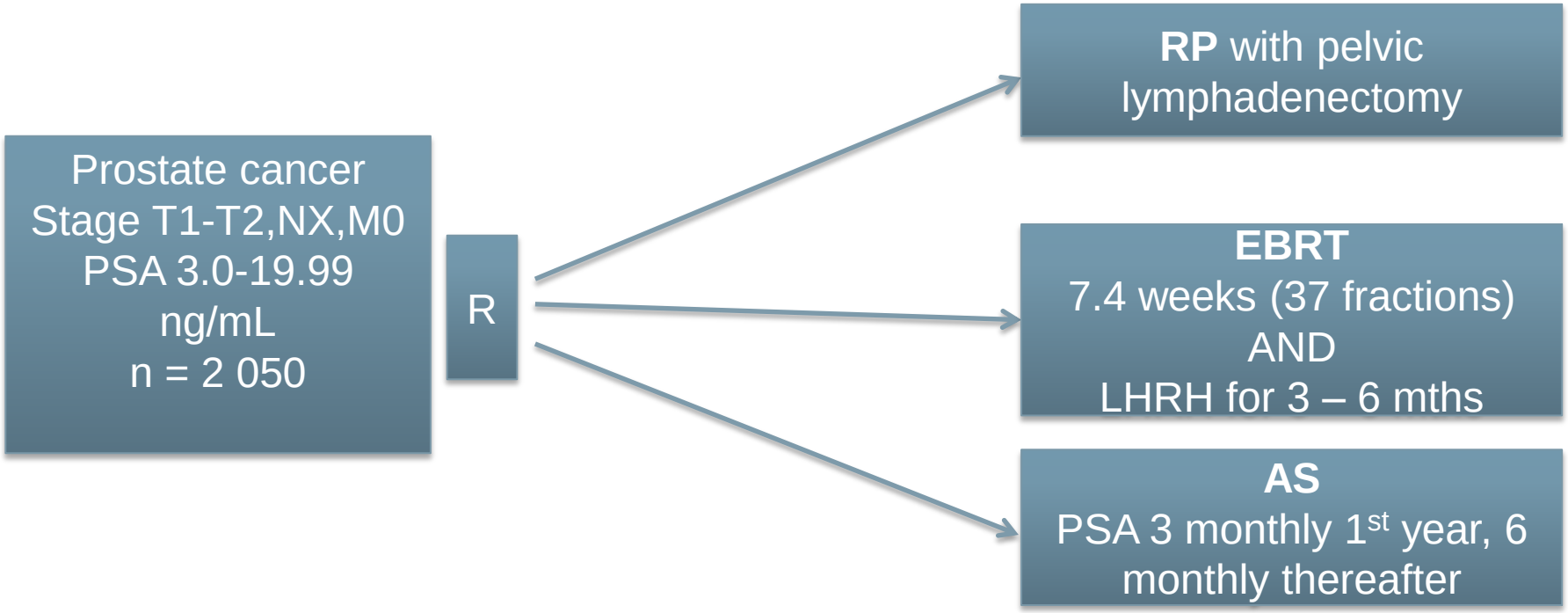
  - Overall survival [min obs. time of **13 years** for last study patient]
  - Time to onset of HT [Time Frame: **17 years**]
  - Occurrence of the 1st progression on HT [Time Frame: **17 years**]
  - QoL on EORTC-QLQ-C30 with additional modul PCA (EORTCQLQ- PR25) and HADS-D at baseline
  - Complications / Safety [Time frame: **median 15 years**]
  - Estimated Enrollment: **7 600**
  - Study Start Date: October 2012
  - Study Completion Date: **December 2030**

ksshp 60
Edellākāvijā terveyteen

Active Surveillance, Radical Prostatectomy, or Radiation Therapy in Treating Patients With Localized Prostate Cancer

Oxford University Hospitals NHS Trust

NCT00632983



Estimated Primary Completion Date: December 2013

Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT)
NCT02044172

Arms

Radical prostatectomy vs
Conformal radiation therapy vs
Active monitoring of PSA levels and disease surveillance

Enrollment:	100 000
Study Start Date:	June 2001
Estimated Study Completion Date:	December 2020

MRC UK / University of Oxford

ksshp 60
Edellākāvijā terveyteen

Adjuvantti vs. salvage EBRT prostatektomian jälkeen korkean riskin potilailla

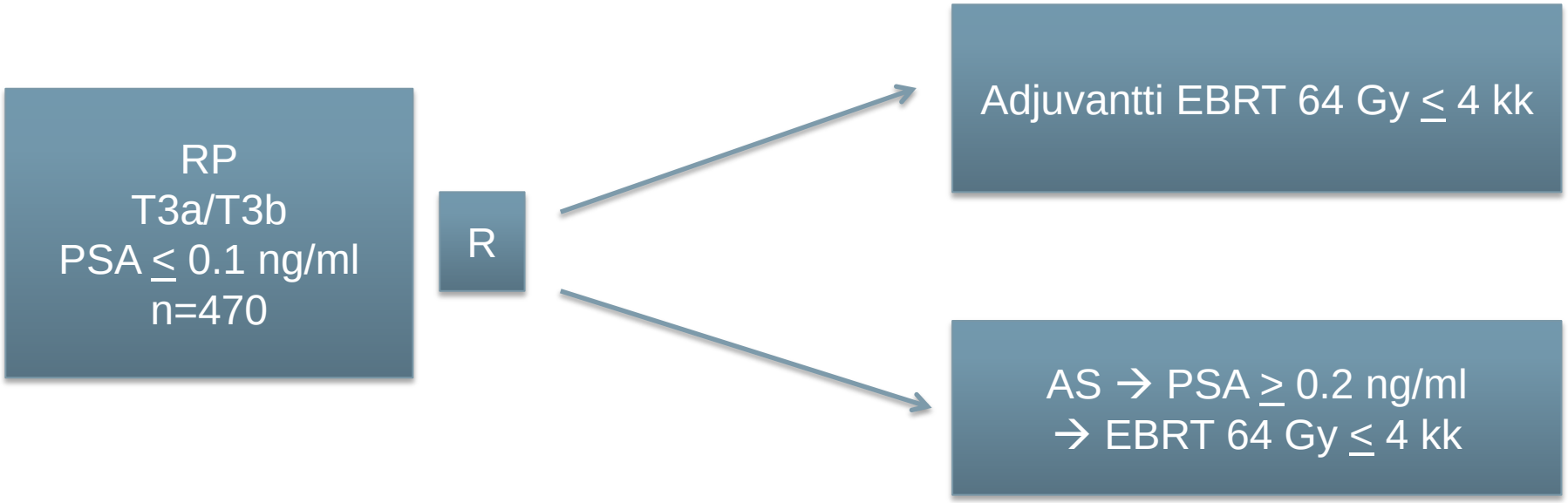
- Sädehoito prostatektomian jälkeen korkean uusiutuma- riskin potilailla
  - Parantaa lokaalikontrollia[1,2,3]
  - Pidentää biologista tautivapaata aikaa[1,2,3]
  - Pidentää metastaasivapaata elinaikaa[2]
  - Pidentää elossaoloaikaa[2]
- PSA-relapsien jälkeinen hoito standardoimaton
  - +/- SRT; +/- ADT
  - SRT aloitus jopa varsin myöhään
- ART hyödyttää, mutta on haitallinen, joten olisiko mahdollista seurata tiiviisti ja hoitaa (aikaisin) vain ne, joille tulee PSA-relapsi?
- → Osa potilaista säästyisi RT:lta (noin 30 %)

[1]Bolla M, et al., Lancet 2012; 380:2018–27 (EORTC 22911)
[2]Thompson IM, et al., J Urol 2009; 181: 956–62 (SWOG)
[3]Wiegel T et al., J Clin Oncol 2009; 27: 2924–30 (ARO 96-02/AUO AP 09/95)

ksshp 60
Edelläkävijä terveyteen

Radiotherapy – Adjuvant Versus Early Salvage (RAVES)
NCT00860652

Aloitettu 03/2009; arvioitu valmistuminen 12/2020



Primary Outcome:

Biochemical failure: PSA ≥ 0.4 ng/ml and rising following RT

Secondary Outcome:

QoL, Toxicity, Anxiety/Depression, BCFFS, OS, DSS, Time to distant failure, Time to local failure, Time to initiation of AA, Q of Adjusted life-years, Cost-Utility

Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG)

Radiotherapy – Adjuvant Versus Early Salvage (RAVES) NCT00860652

- Suunniteltu rekrytointi 8 potilasta kuukaudessa
- Toteutunut rekrytointi = 4.9 potilasta kuukaudessa
- 31.10.2013 rekrytoitu 258 (55 %)potilasta (32 keskusta)
- Vastaavanlaisia tutkimuksia:
  - UK MRC/CTC NCT00541047 (n=4 000)
    - 1. satunnaistaminen ART vs SRT
    - 2. satunnaistaminen Ei ADT vs ADT 6 kk vs ADT 24 kk
  - GETUG-17 NCT00667069 (n= 718)
    - ART + ADT vs SRT + ADT
- Vastauksia siihen onko ADT = SRT saadaan 2020-22
- Toisaalta SRT vs Observation → ei ole tutkittu satunnaistetusti

Pearse M et al., BJU Int 2014;113, Suppl 2, 7-12

ksshp 60 Edelläkävijä terveyteen

BRAVEROBO

Matala-annoksinen brakyterapia verrattuna hypofraktioituun tarkkuussädehoitoon matalan ja kohtalaisen uusimisriskin eturauhassyöpäpotilailla

Kristiina Koskela, KYS

ksshp 100
Edelläkävijä terveyteen

BRAVEROBO – tutkimusasetelma

- kliininen, prospektiivinen,satunnaistettu, faasin 3 sädehoitomenetelmiä vertaileva tutkimus

- tavoitteena saada (pilottiin) mukaan 60 potilasta, randomointi 1:1

ksshp 60
Edelläkävijä terveyteen

Vertailtavat hoitomuodot

- matala-annosnopeuksinen brakyterapia (LDR-BT)
  - kertatoimenpide, yleisanetesiassa, leikkaussaliolosuhteissa
  - KYS aloitti hoidot 8/1999
  - yli 800 hoidettua potilasta
  - 15 vuoden seurantatulokset

- hypofraktioitu ulkoinen sädehoito
  - 5 x 7,25 Gy, ulkoinen sädehoito joka toinen päivä
  - KYS aloitti hoidot 4/2012
  - noin 120 hoidettua potilasta
  - 8 vuoden seurantatulokset

ksshp 60
Edelläkävijä terveyteen

BRAVEROBO – päätetapahtumat

- ensisijaiset päätetapahtumat:
  - erot akuuteissa ja pitkäaikaisissa haittavaikutuksissa sekä elämänlaadussa
- toissijaiset päätetapahtumat:
  - PSA-vasteen nopeus ja matalin arvo, biologinen tautivapaa-aika, tautispesifinen ja kokonaiselossaoloaika
- terveystaloudellinen arviointi

ksshp 60
Edelläkävijä terveyteen

Potilaat

- potilaita KYS-piiristä ja ERVA-alueelta
- **10 BT, 12 CK –potilasta**
- lähtötilanteessa
  - ikä 59-78 v (ka 63,3 v)
  - PSA 3-16,95 (ka 8,62)
  - Gleason-jakauma:
    - 2+ 3/3+ 2 5
    - 3+ 3 11
    - 3+ 4 6

ksshp 60
Edelläkävijä terveyteen

Observation or Radical Treatment in Patients With Prostate Cancer (RADICALS)

NCT00499174

A Phase III Study of **Active Surveillance** Therapy Against Radical Treatment in Patients Diagnosed With **Favourable Risk** Prostate Cancer

This study has been terminated.

(Not meeting accrual target)

NCIC Clinical Trials Group

ksshp

Edellākāvijā terveyteen

SABRE 1 (Surgery Against Brachytherapy – a Randomised Evaluation): feasibility randomised controlled trial (RCT) of brachytherapy vs radical prostatectomy in low–intermediate risk clinically localised prostate cancer

Fig. 1 SABRE consort diagram.

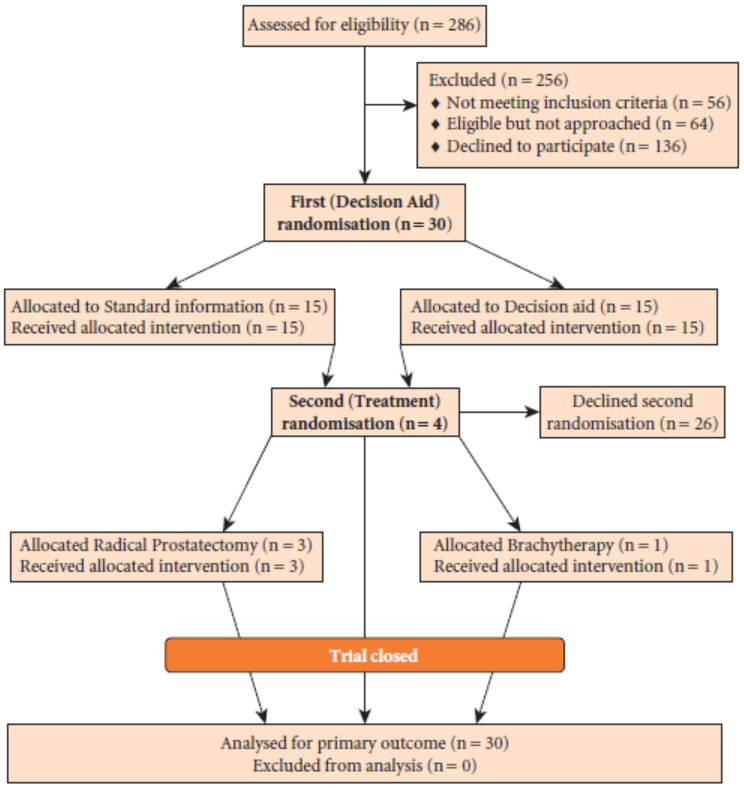


Table 1 Screening logbook details.

Reasons for declining trial as detailed in screening logbooks	Number of patients
Wants active monitoring	34
Wants radiotherapy/brachytherapy	14
Wants surgery	11
Decided on treatment type (not specified)	1
Significant urinary tract problems	2
'Refused'	13
Not fit for one treatment type	9
Private patient	1

- Screening logbook analysis showed that the main reasons for declining trial entry were a wish to choose treatment or opting for active monitoring.

ksshp 60
Edellākāviiā terveyteen

© 2013 BJU International | 112, 330–337 | doi:10.1111/bju.12127

Pohdintaa

- Ylivoimaisesti suurin osa uusista eturauhassyövistä on paikallisia
- Ylivoimaisesti suurin osa paikallisista on matalan riskin eturauhassyöpää
- Elinikäinen riski ”sairastua” eturauhassyöpään PSA-aikakaudella hyvin korkea, ~ 20 %
- Elinikäinen riski kuolla eturauhassyöpään on ~ 3 %
- Varhainen diagnostiikka ei käytännössä muuta kuolemanriskiä

ksshp 60
Edelläkävijä terveyteen

Pohdintaa

- Paikalliseen eturauhassyöpään on useita radikaaleja hoitovaihtoehtoja
- Pre-PSA ajalta SPCG-4: RP > WW
- Varhaiselta PSA-ajalta PIVOT:
  RP = WW, erityisesti matalan riskin taudissa RP jopa haitallinen
- RP:n ja muiden hoito- tai seurantamuotojen paremmuudesta toisiinsa verrattuna ei ole luotettavaa tietoa

ksshp 60
Edelläkävijä terveyteen

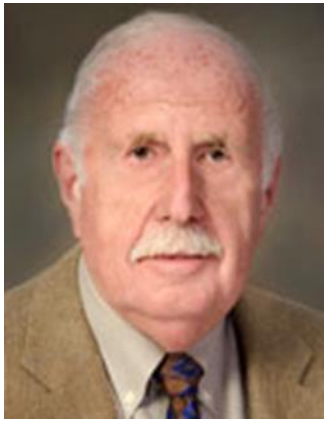
Pohdintaa

- Olemme tilanteessa, jossa käsissämme on erittäin yleinen, suurelta osin iatrogeeninen tauti, johon ei ole olemassa käypää hoitoa
- Meneillään olevat tutkimukset saattavat tuoda jotakin uutta tietoa, 10 – 15 vuoden kuluttua
- Uhkana on, että nämäkin epäonnistuvat, koska potilaat eivät välttämättä suostu satunnaistuksen kautta tarjottuun hoitomuotoon

ksshp 60
Edelläkävijä terveyteen

Pohdintaa

- Tällaisessa tilanteessa ei voi olla kovin ylpeä lääketieteen saavutuksesta!



Richard J. Ablin, PhD, DSc (Hon)

”My opinion is that the driver of this, beyond the use of the PSA test as a harbinger of the recurrence of the disease, is money. There are some highly intelligent people in the industry. No one has ever refuted my 4 cruxes, so I believe that the use of the PSA test for screening asymptomatic men was strictly for money -- a lot of money.”

ksshp 60

Edelläkävijä terveyteen