

Σα προστάτου

Διάγνωση - Σταδιοποίηση - Απεικόνιση

An anatomical diagram of the male reproductive system, including the testis, vas deferens, ureter, bladder, and prostate. The prostate is highlighted in red, indicating a tumor. The diagram is set against a blue background.

Γρηγόριος Ραπτίδης, F.E.B.U.

Δντης Ουρολογικής 251 Γεν. Νοσ. Αεροπορίας



Παραδοχές και συστάσεις για την επιδημιολογία και αιτιολογία του PCa

(EAU 2017 PCa Guidelines)

Το PCa είναι μεγάλο πρόβλημα υγείας στους άνδρες

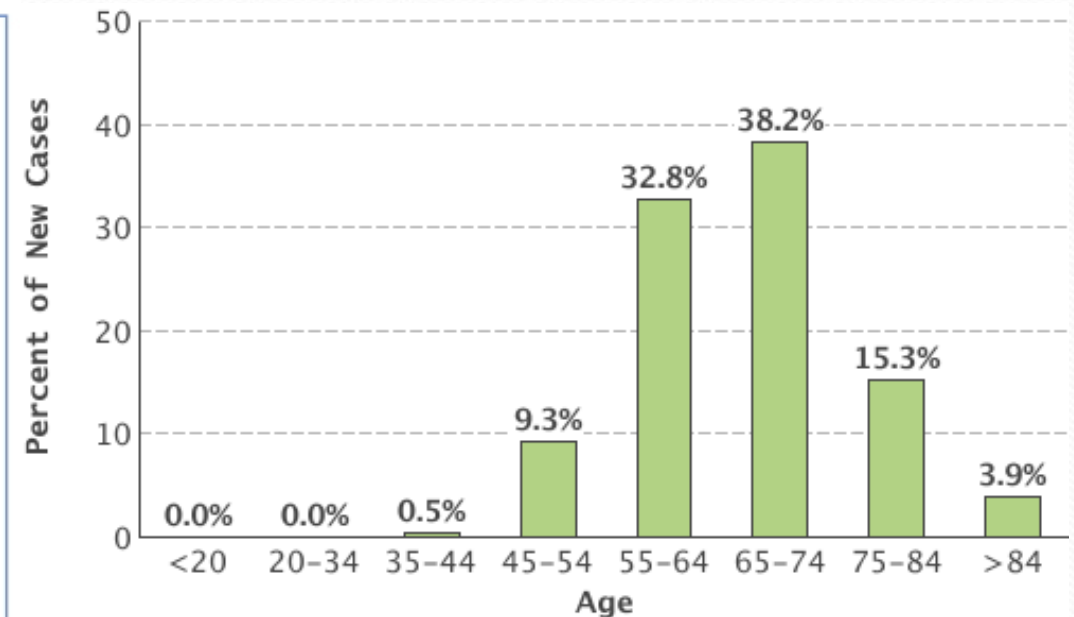
η επίπτωσή του εξαρτάται κυρίως από την ηλικία

Figure 3. Leading Sites of New Cancer Cases and Deaths – 2017 Estimates

| | Male | | | Female | |
|---------------------|--------------------------------|--------------|--|--------------------------------|--------------|
| Estimated New Cases | Prostate | 161,360 19% |  | Breast | 252,710 30% |
| | Lung & bronchus | 116,990 14% | | Lung & bronchus | 105,510 12% |
| | Colon & rectum | 71,420 9% | | Colon & rectum | 64,010 8% |
| | Urinary bladder | 60,490 7% | | Uterine corpus | 61,380 7% |
| | Melanoma of the skin | 52,170 6% | | Thyroid | 42,470 5% |
| | Kidney & renal pelvis | 40,610 5% | | Melanoma of the skin | 34,940 4% |
| | Non-Hodgkin lymphoma | 40,080 5% | | Non-Hodgkin lymphoma | 32,160 4% |
| | Leukemia | 36,290 4% | | Leukemia | 25,840 3% |
| | Oral cavity & pharynx | 35,720 4% | | Pancreas | 25,700 3% |
| | Liver & intrahepatic bile duct | 29,200 3% | | Kidney & renal pelvis | 23,380 3% |
| | All sites | 836,150 100% | | All sites | 852,630 100% |
| Estimated Deaths | Lung & bronchus | 84,590 27% |  | Lung & bronchus | 71,280 25% |
| | Colon & rectum | 27,150 9% | | Breast | 40,610 14% |
| | Prostate | 26,730 8% | | Colon & rectum | 23,110 8% |
| | Pancreas | 22,300 7% | | Pancreas | 20,790 7% |
| | Liver & intrahepatic bile duct | 19,610 6% | | Ovary | 14,080 5% |
| | Leukemia | 14,300 4% | | Uterine corpus | 10,920 4% |
| | Esophagus | 12,720 4% | | Leukemia | 10,200 4% |
| | Urinary bladder | 12,240 4% | | Liver & intrahepatic bile duct | 9,310 3% |
| | Non-Hodgkin lymphoma | 11,450 4% | | Non-Hodgkin lymphoma | 8,690 3% |
| | Brain & other nervous system | 9,620 3% | | Brain & other nervous system | 7,080 3% |
| | All sites | 318,420 100% | | All sites | 282,500 100% |

Estimates are rounded to the nearest 10, and cases exclude basal cell and squamous cell skin cancers and in situ carcinoma except urinary bladder.

©2017, American Cancer Society, Inc., Surveillance Research



Ο CaP είναι ο πιο συχνά διαγνώσιμος καρκίνος σε άνδρες ηλικίας 65-74.
Μέση ηλικία κατά τη διάγνωση
66

SEER 18 2010-2014, All Races, Males

Παραδοχές και συστάσεις για την επιδημιολογία και αιτιολογία του PCa

Περίληψη αποδείξεων

- Το PCa είναι μεγάλο πρόβλημα υγείας στους άνδρες και η επίπτωσή του εξαρτάται κυρίως από την ηλικία.
- Γενετικοί παράγοντες συνδέονται με την ανάπτυξη (επιθετικού) PCa αλλά μελέτες απαιτούνται για την κλινική εφαρμογή πληθυσμιακού ελέγχου σε ασθενείς με γενετική προδιάθεση PCa.
- Πληθώρα εξωγενών παραγόντων μπορεί να έχουν αντίκτυπο σε πιθανή πρόοδο της νόσου.
- Οι 5-ARI δεν είναι αποδεκτοί από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Φαρμάκων για πρόληψη PCa.
- Το σελήνιο ή τα συμπληρώματα βιτ-Ε δεν βοηθούν σε πρόληψη του PCa.
- Σε υπογοναδισμό, η χορήγηση τεστοστερόνης δεν αυξάνει την πιθανότητα PCa.

(3 αποδεδειγμένοι παράγοντες: αυξημένη ηλικία φυλετική καταγωγή γενετική προδιάθεση)

Σύσταση

- Καμιά ξεκάθαρη σύσταση για συγκεκριμένα προληπτικά ή διατροφικά μέτρα με σκοπό τη μείωση της πιθανότητας ανάπτυξης PCa

- TX Ο πρωτοπαθής όγκος δεν μπορεί να "αξιολογηθεί"
- T0 Καμμία κλινική ένδειξη όγκου
- T1 Κλινικά "ανεπαρκής" όγκος, μη ψηλαφητός
 - T1a Τυχαίο εύρημα σε λιγότερο από 5% εξαιρεθέντος ιστού
 - T1b Τυχαίο εύρημα σε περισσότερο από 5% εξαιρεθέντος ιστού
 - T1c Εύρημα σε βιοψία δια βελόνης
- T2 Ψηλαφητός, εντοπισμένος στον προστάτη (+/- διήθηση του απεχ είτε της κάψας)
 - T2a Καταλαμβάνει μισό λοβό ή λιγότερο
 - T2b Καταλαμβάνει περισσότερο του μισού λοβού αλλά όχι και τους δύο
 - T2c Καταλαμβάνει και τους δύο λοβούς
- T3 Εξέρχεται πέραν της κάψας
 - T3a Επέκταση εκτός κάψας (ετερόπλευρα- ή άμφω), (+/- αυχένα ουροδόχου)
 - T3b Διήθηση σπερματοδόχων
- T4 Όγκος στερά συμφύομενος ή διήθηση άλλων οργάνων (σφιγκτήρας, ορθό, ανελκτήρες +/- πυελικό τοίχωμα)

N - Περιφερικοί λεμφαδένες

NX Δεν μπορούν να αξιολογηθούν

N0 Δεν υπάρχει μετάσταση στους λεμφαδένες

N1 Αποδεικνύεται μετάσταση στους λεμφαδένες

M - Απομακρυσμένες μεταστάσεις

M0 Δεν υπάρχουν

M1 Υπάρχουν

M1a Σε μη περιφερικούς λεμφαδένες

M1b Σε οστά

M1c Σε άλλες θέσεις

(Σε ύπαρξη περισσότερων της μίας θέσεων, χρησιμοποιείται η κατηγορία της βαρύτερης θέσης)

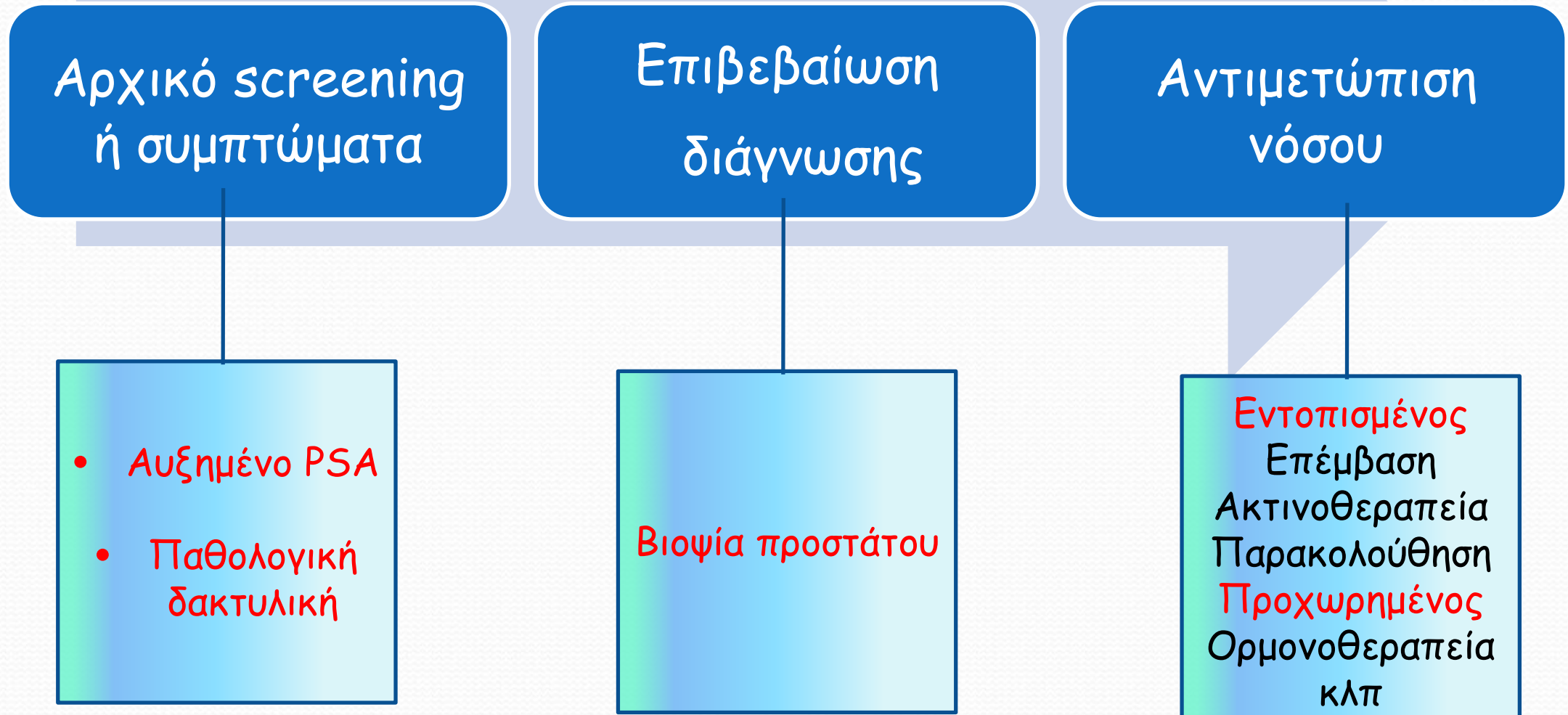
International Society of Urological Pathology 2014 grades

| Gleason score | ISUP grade |
|---------------------|------------|
| 2-6 | 1 |
| 7 (3+4) | 2 |
| 7 (4+3) | 3 |
| 8 (4+4 ή 3+5 ή 5+3) | 4 |
| 9-10 | 5 |

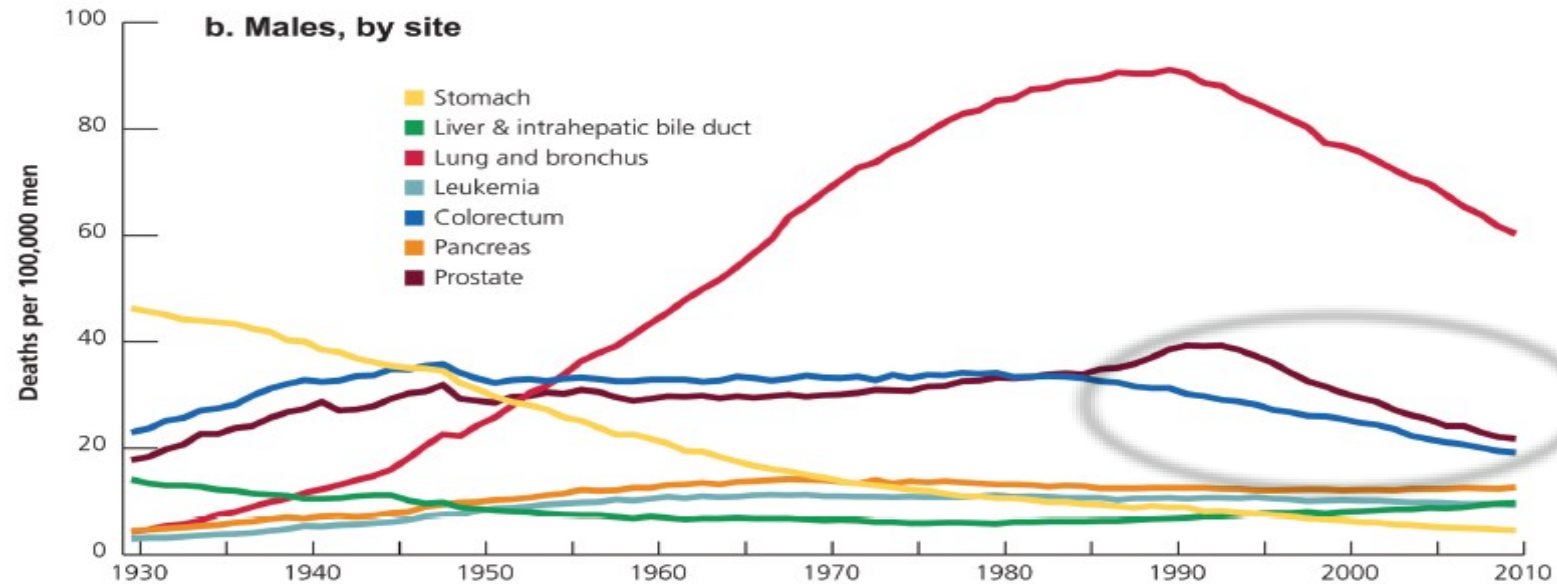
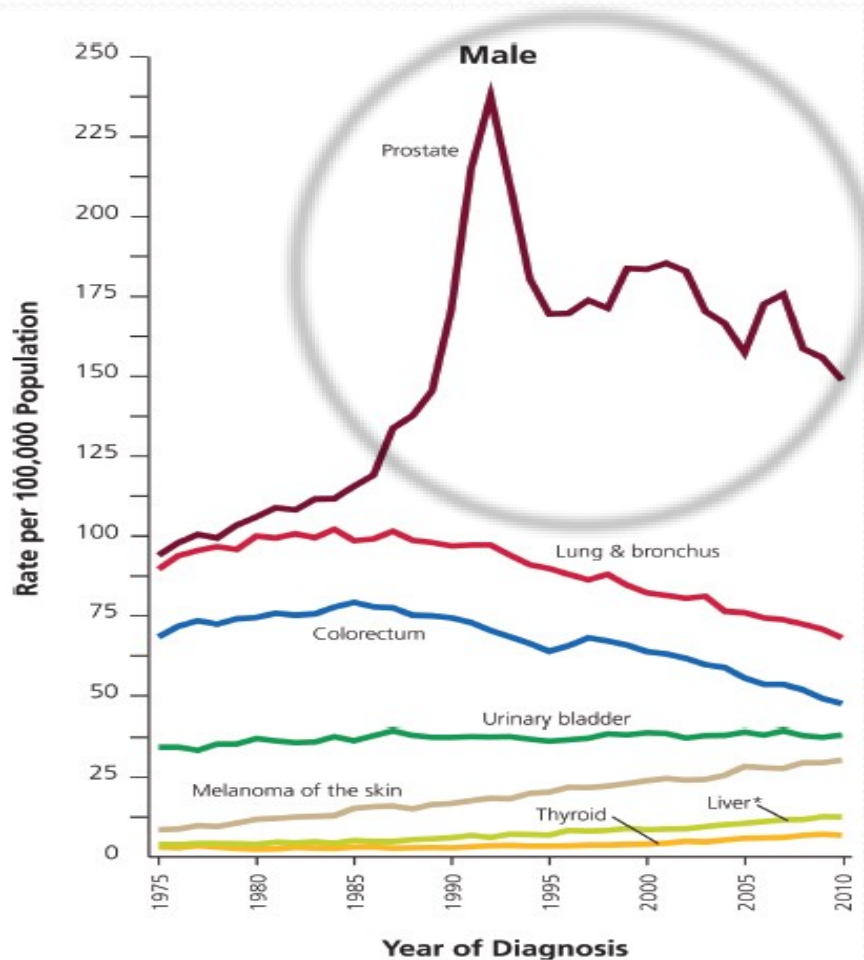
EAU risk groups για βιοχημική υποτροπή σε εντοπισμένο ή τοπικά προχωρημένο CaP

| Low-risk | Intermediate - risk | High risk | |
|-----------------|---------------------|-------------------|---------------------|
| PSA < 10 ng/ml | PSA 10-20 ng/ml | PSA > 20 ng/ml | any PSA |
| GS < 7 (ISUP 1) | GS 7 (ISUP 2/3) | GS > 7 (ISUP 4/5) | Any GS cT3-4 or cN+ |
| cT1-2a | cT2b | cT2c | Any ISUP |
| Εντοπισμένος | | | Τοπικά προχωρημένος |

Παρόν μοντέλο διάγνωσης CaP



Επιδημιολογικές αλλαγές με το παρόν μοντέλο



- 50% αύξηση επίπτωσης
- Stage migration - Διάγνωση νόσου σε πρώιμο στάδιο
- 40% μείωση θνησιμότητας
- Θα αλλάξει κάτι εφόσον τροποποιηθεί το screening?
Siegel R et al. CA: Cancer J Clin, 2014

2008-12 ↓ 6.6%

Siegel R et al. CA: Cancer J Clin, 2016

Παρόν μοντέλο διάγνωσης PCa: ατελές

- Πολλοί οι ασθενείς που χρειάζεται να υποβάλλονται σε screening (NNS) και σε θεραπεία (NNT)
- Ευαισθησία διάγνωσης ~75%
- Ειδικότητα για κακοήθεια ~35% (χειρότερη εάν υπολογισθούν μόνο οι σημαντικές κλινικά περιπτώσεις)
- Υπερβολικά συχνά σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου προσφέρεται θεραπεία ("over-treatment")

Παρόν μοντέλο διάγνωσης PCa: ατελής

Cochrane review (2013 + update)

- Το screening συνδέεται με αυξημένη διάγνωση PCa
- Το screening συνδέεται με διάγνωση περισσότερων ασθενών με εντοπισμένη νόσο και λιγότερων με προχωρημένη
- 5 RCT's, τυχαιοποιώντας > 341.000, **δεν παρατηρήθηκε** σχετικό της νόσου πλεονέκτημα επιβίωσης (**PCa specific survival**). Main endpoint.
- 4 RCT's, **δεν παρατηρήθηκε συνολικό πλεονέκτημα επιβίωσης**
- Προκαλείται σημαντική νοσηρότητα και κόστος από το screening
- Υπερδιάγνωση και υπερθεραπεία είναι συχνά φαινόμενα
- Πρέπει να ενημερώνονται οι άνδρες για αυτά τα δεδομένα

Παρόν μοντέλο διάγνωσης PCa: ατελής

European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)

| Έτη παρακολούθησης | Εξετάστηκαν | Διαγνώστηκαν και Αντιμετωπίστηκαν |
|--------------------|-------------|-----------------------------------|
| 9 | 1410 | 48 |
| 11 | 979 | 36 |
| 13 | 781 | 27 |

Ωστε να αποφύγει το θάνατο ένας ασθενής !...

- Η επίπτωση της νόσου ήταν : 8.2% στο screening group και 4.8% στο control group
- Με την επέκταση του follow-up δεν μειώθηκε η σχετική θνητότητα
- Παρόλα αυτά υπάρχει μείωση και των ασθενών που υποβάλλονται σε screening και των ασθενών που αντιμετωπίζονται
- Η απόλυτη διαφορά PCa θνητότητας μεταξύ των δύο γκρουπ μεγαλώνει στα 14 χρόνια: 21-44%

Schröder FH et al. Lancet, August 2014

Screening - συστάσεις εταιρειών

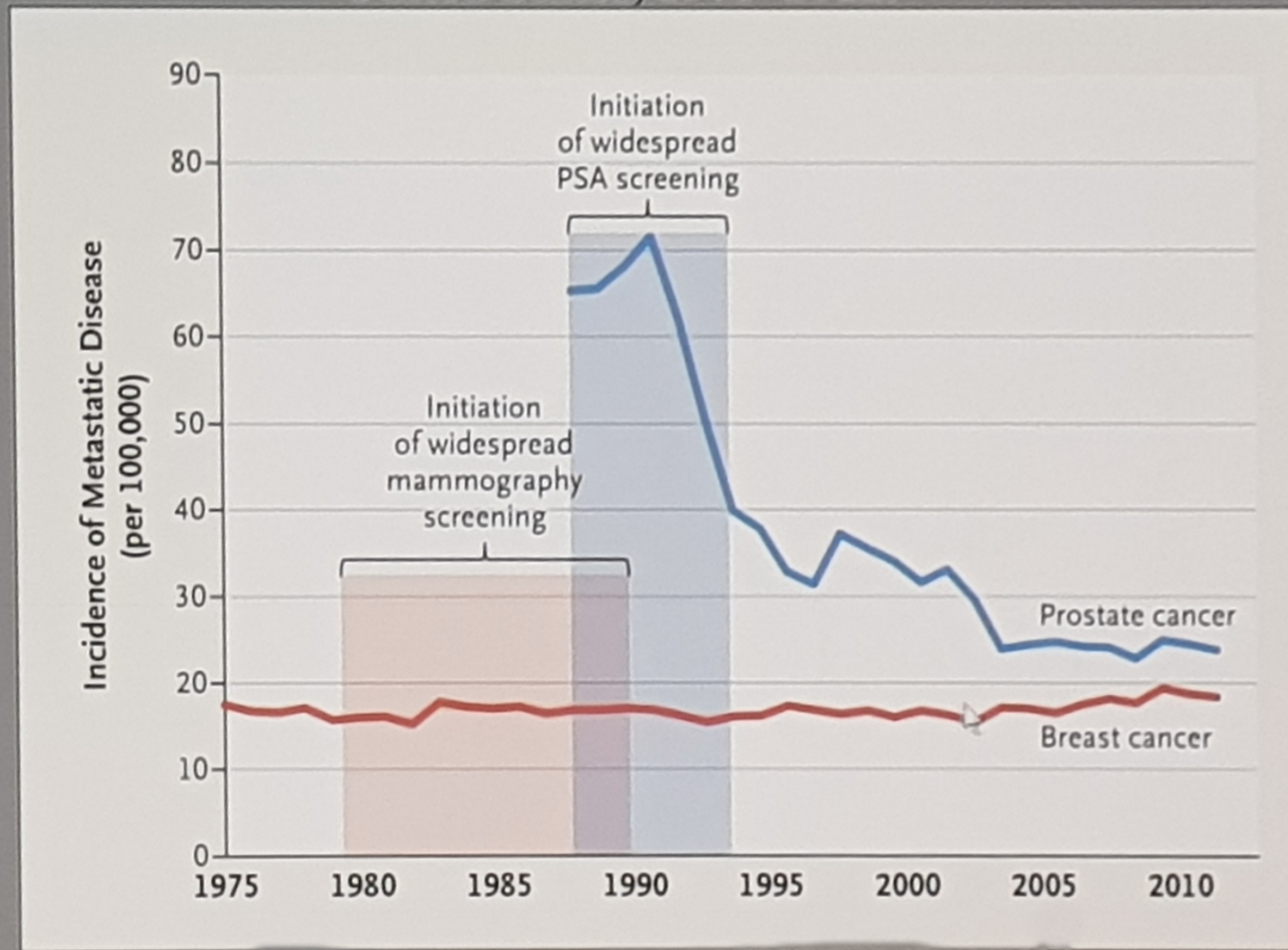
| Organization | Recommendation | Comment |
|---|-------------------------|--|
| USPSTF (U.S. Preventive Services Task Force) | No testing | |
| AUA, ACS, ACP ACP: American College of Physicians ACS: American Cancer Society | Against routine testing | Informed discussion in those who ages 55-70 yrs. |
| NCCN (National Comprehensive Cancer Network) | For | PSA, DRE age 40; repeat q 5 yrs if PSA < 1.0 |
| EAU, UK, NZ | Against | Case by case evaluation and discussion |
| JUA | For | Baseline PSA age 40, annual after 50, no cutoff |

The key facts

- Age adjusted mortality decreased 45% over the last 20 years (coincident with PSA testing)
- No comparable improvement in countries without prevalent PSA testing
- Properly performed large randomized trials show a 21-44% mortality reduction (29-56% among men actually screened)
- NNS with intermediate F/U 293 per death avoided
- NNT at 14 years : 12 (likely to decrease further with longer f/u)
 - Vs. mammography:: NNS 111-235 age 50-70, NNT 10-14
 - Vs. Colonoscopy: NNS 850
 - Hyperlipidemia: NNS 400
 - Hypertension: NNS 300-1300

Screening - PSA vs μαστογραφίας

Incidence of Cancer That Was Metastatic at First Presentation, United States, 1975–2012.



Welch HG et al. N Engl J Med 2015;373:1685-1687.

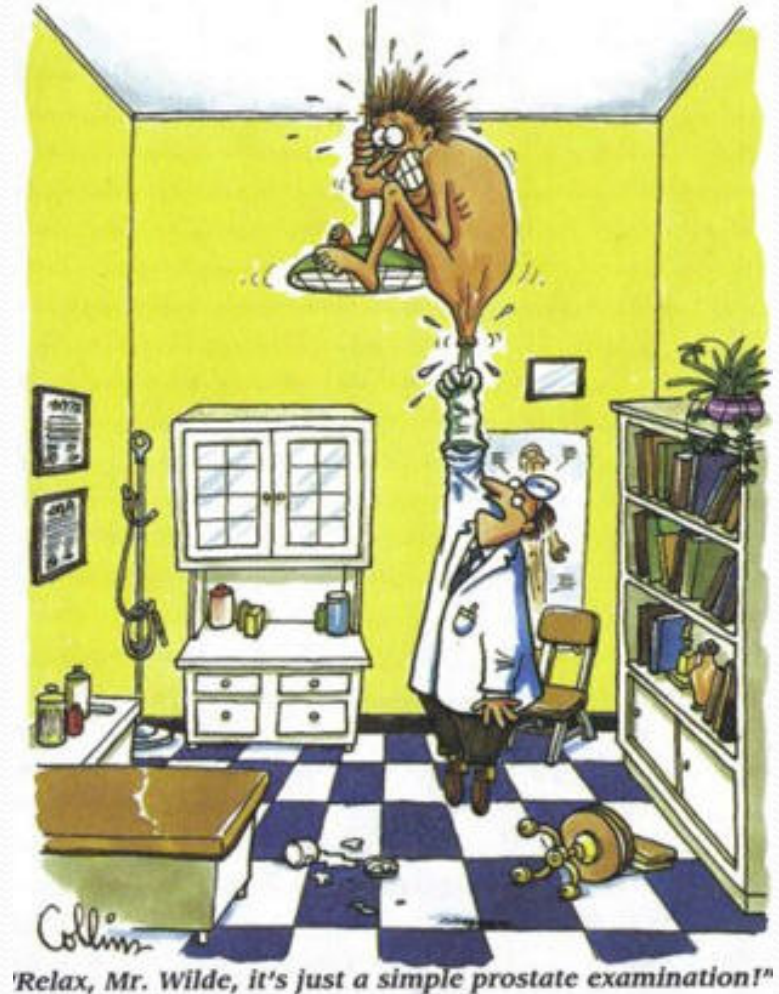
Screening - EAU guidelines

| Συστάσεις | LE | GR |
|---|----|----|
| Μην προσφέρετε εξέταση PSA χωρίς ενημέρωση για πιθανό κόστος και οφέλη | 3 | B |
| Προσφέρετε πιθανή διάγνωση σε καλά ενημερωμένους , με καλό PFS + προσδόκιμο 10-15 έτη | 3 | B |
| Προσφέρετε νωρίς PSA σε καλά ενημερωμένους άνδρες με υψηλό ρίσκο PCa : <ul style="list-style-type: none">• > 50 ετών• > 45 ετών + θετικό κληρονομικό ιστορικό PCa• Αφρο-Αμερικανούς > 45 ετών• PSA > 1ng/ml σε ηλικία 40 ετών• PSA > 2ng/ml σε ηλικία 60 ετών | 2b | A |
| Σχεδιάστε στρατηγική διάγνωσης (βασισμένη στο αρχικό PSA) με follow-up ανά 2 έτη σε όσους θεωρούνται υψηλού ρίσκου <ul style="list-style-type: none">• Άνδρες με PSA > 1ng/ml σε ηλικία 40 ετών• Άνδρες με PSA > 2ng/ml σε ηλικία 60 ετών Ανά 8 έτη σε όσους δεν είναι υψηλού ρίσκου | 3 | C |
| Αποφασίστε την ηλικία του ασθενούς μετά την οποία η διάγνωση δεν υπάρχει πιθανότητα να τον ωφελήσει: κακό performance status και προσδόκιμο <15 ετών: απίθανο να ωφεληθούν | 3 | A |

ΔΕΠ - PSA (Πόσο μας βοηθούν?)

ΔΕΠ

- Το PCa στην περιφερική ζώνη + > 0,2ml
- **Διάγνωση σε 18%** των περιπτώσεων, **ανεξάρτητα από το PSA**
- **Υποπτη ΔΕΠ σε PSA<2** έχει προγνωστική αξία 5-30%
- **Θετική ΔΕΠ** συνδυάζεται με υψηλότερο GS και είναι **ένδειξη βιοψίας**



ΔΕΠ - PSA (Πόσο μας βοηθούν?)

- Το PSA (γλυκοπρωτεΐνη / πρωτεάση) είναι ειδική εξέταση του οργάνου αλλά όχι ειδική στον καρκίνο. ΚΥΤ, λοιμώξεις ουροποιογεννητικού και ιατρογενείς χειρισμοί μπορούν να το αυξήσουν. Χρόνος ημίσειας ζωής 3,2 ημέρες.
- Σαν ανεξάρτητη παράμετρος PCa είναι **καλύτερη από ΔΕΠ ή TRUS**
- Δεν υπάρχουν συμφωνημένα φυσιολογικά όρια μέτρησης του PSA.

Κίνδυνος PCa σε σχέση με τις τιμές PSA

| Τιμή PSA | Κίνδυνος PCa (%) | Κίνδυνος για GS \geq 7 (%) |
|-----------|------------------|------------------------------|
| 0,0 - 0,5 | 6,6 | 0,8 |
| 0,6 - 1 | 10,1 | 1 |
| 1,1 - 2 | 17 | 2 |
| 2,1 - 3 | 23,9 | 4,6 |
| 3,1 - 4 | 26,9 | 6,7 |

PSA + παράγωγα/μεταβλητές του

PSA density: Κλάσμα του ολικού PSA δια του μεγέθους του προστάτη στο TRUS

Τιμές > 0,15 μπορεί να υποδηλώνουν κλινικά σημαντικό PCa

PSA velocity: Απόλυτη αύξηση του PSA σε ένα έτος (3 μετρήσεις σε 2 έτη)

Τιμές > 0,75ng/ml/έτος (PSA > 4-10)

Τιμές > 0,35ng/ml/έτος (PSA < 2,5)

PSA doubling time: Η εκθετική αύξηση του PSA στο χρόνο

PSAV, PSA-DT: έχουν πιθανώς ρόλο στην απόφαση αντιμετώπισης στο PCa, αλλά μικρή διαγνωστική αξία. Δεν δίνουν επιπλέον πληροφορίες συγκρινόμενα με το PSA

PSA + παράγωγα/μεταβλητές του

PSA free/total ratio:

- Χρησιμεύει για αξιολόγηση ασθενών με αρνητική ΔΕΤ και PSA 4-10ng/ml
- (Δεν έχει καμία αξία σε PSA > 10ng/ml ή σε παρακολούθηση διαγνωσμένου PCa)
- Τιμές < 0,10 προβλέπουν PCa στην βιοψία σε 56%
- Τιμές > 0,25 προβλέπουν PCa στην βιοψία σε 8%
- Ευαίσθητη παράμετρος (θερμοκρασία, εργαστήριο, μέθοδος, ΚΥΠ, φλεγμονή κλπ)
- **PSA age-related, Complexed PSA:** Έχουν πρακτικά μηδενική κλινική αξία

- **Αρχικό PSA** σε ηλικία 45 ετών μπορεί να προβλέψει:
 - < 0.5 ng/ml εξαιρετικά χαμηλός κίνδυνος - επόμενο PSA στα 5 χρόνια
 - > 3.0 ng/ml υψηλού κινδύνου - επιβεβαίωση και βιοψία
- **Κληρονομικό ιστορικό PCa**: 1^{ου} βαθμού συγγενείς έχουν υψηλότερο κίνδυνο (μέχρι και 23 φορές)
- Καλύτερη **ηλικία** για screening :45 - 65 έτη
- **Σταματήστε screening** σε **κακό PfS** ή "**κλινικά**" **ηλικιωμένους**
- **Εξηγήστε** οφέλη και μειονεκτήματα του screening στον εξεταζόμενο
- **Επαναλάβετε** ένα πρόσφατα αυξημένο PSA
- **Μην δίνετε αντιβιοτική αγωγή** σε ένα πρόσφατα αυξημένο PSA
- **Μη συστήνετε βιοψία** βασιζόμενοι μόνο στο PSAV
- Χρησιμοποιήστε τους **νέους βιοδείκτες** για το PCa

Μελλοντικό μοντέλο διάγνωσης CaP

Επιλογή ασθενών

- Ηλικία
- Φύλη
- Κληρονομικό ιστορικό
- Γενετική προδιάθεση
- Προτιμήσεις

Αρχικό screening

- Αυξημένο PSA
- Παθολογική δακτυλική

Εκτίμηση κινδύνου

- Risk calculators
- Βιοδείκτες
- Πολυπαραμετρική MRI

OXI

NAI

- Βιοψία προστάτου
- MRI/US fusion, cognitive, in-bore

Επιβεβαίωση διάγνωσης

Αντιμετώπιση νόσου

Παρακολούθηση εφόσον είναι ασφαλές
Αντιμετώπιση Εάν χρειάζεται

Risk calculators

Οι υπολογιστές κινδύνου θα μπορούσαν να είναι -σε εξατομικευμένη βάση- χρήσιμα εργαλεία στον υπολογισμό πιθανού κινδύνου από PCa και με αυτό τον τρόπο να μειώσουν τον αριθμό των περιττών βιοψιών. Πολλοί τέτοιοι υπολογιστικοί αλγόριθμοι έχουν προταθεί όπως:

from the PCPT cohort: PCPTRC 2.0
<http://deb.uthscsa.edu/URORiskCalc/Pages/calcs.jsp>;

from the ERSPC cohort: <http://www.prostatecancer-riskcalculator.com/seven-prostate-cancer-riskcalculators>;

from a local Canadian cohort: <http://sunnybrook.ca/content/?page=occ-prostatecalc>

Επειδή κανένας δεν έχει αποδειχθεί ανώτερος άλλου, παραμένει προσωπική επιλογή του γιατρού και του ασθενούς ποιος θα επιλεγεί...

EAU 2017 PCa Guidelines

The Best Medical Search Engine

[Home](#)

[Όλα τα αποτελέσματα](#) [Patients](#) [Health professionals](#)

Περίπου 584.000 αποτελέσματα (0,40 δευτερόλεπτα)

Εμφάνιση αποτελεσμάτων για [risk calculators for prostate cancer](#)



[SWOP - Prostate Cancer Risk Calculator](#)

Predicting a man's future risk. Urologists can use **Risk Calculator 6** to look at a man's future risk of **prostate cancer**. The latest in a series of eight individual **risk calculators**, free to use, available globally for men and their doctors.
www.prostatecancer-riskcalculator.com/



[Revamped Prostate Cancer Risk Calculator Now Online](#)

Aug 8, 2014 ... The first version of the **Prostate Cancer Risk Calculator**, developed in 2006 to help men and their doctors assess their risk for **prostate cancer**, has been completely revamped. Version 2.0 uses current risk factors and gives a more nuanced result to help a man and his physician understand the risk for ...
<https://www.medscape.com/viewarticle/829620>
Με ετικέτα [Health](#) ...



[The Prostate Cancer Risk Calculators – including the 'future risk](#)

Risk Calculator 1 – the general health calculator is a starting point, looking at family history, age and any medical problems with urination. **Risk Calculator 2** – the PSA **risk calculator** looks at the levels of **prostate** specific antigen (PSA) in patient's blood to help predict whether further investigation is required. **Risk Calculator 3** ...
www.prostatecancer-riskcalculator.com/seven-prostate-cancer-risk-calculators



[Version 2.0 of Prostate Cancer Risk Calculator now online, free](#)

<http://www.the-best-medical-search-engine.org/content/view/3/2/0/?cx=010790112399158475127%3Apo3dzyvlyu&cof=FORID%3/>

Βιοδείκτες

Ουσίες που εκφράζονται σε ιστούς, αίμα ή άλλα υγρά και μπορεί να αποτελούν απόδειξη βεβαίας καλοήθους ή κακοήθους κατάστασης

- 1. **Διαγνωστικός** - προβλέπει τη **φυσική ιστορία** της νόσου
- 2. **Προγνωστικός** - **προβλέπει** την **απάντηση** σε συγκεκριμένη θεραπεία
- 3. **Φαρμακοδυναμικός** - επηρεάζεται θετικά ή αρνητικά από θεραπεία και/ή μπορεί να ρυθμίσει δοσολογία

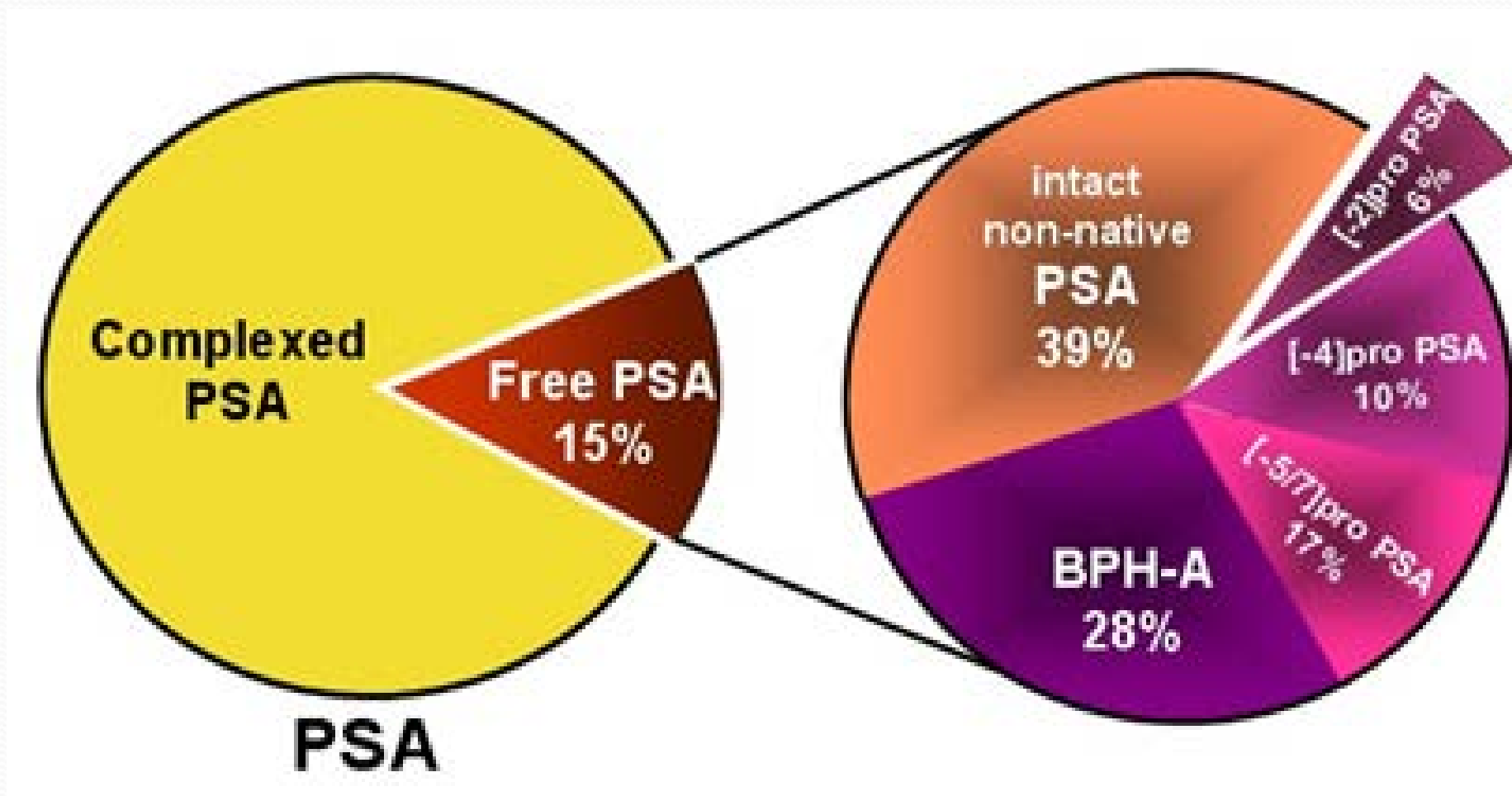
(στο PCa)

- **Αίμα** PSA, fPSA, PHI, 4KScore
- **Ούρα** PCA3, TMPRSS2-ERG
- **Αίμα και Ούρα** MiPS (PSA/TMPRSS2-ERG/PCA3)
- **Ιστός** GPS, Prolaris, Decipher, ConfirmMDx

Βιοδείκτες στο PCa "Βρες μου το Gleason ≥ 7 "



PSA - μοριακές μορφές



Βιοδείκτες - 4K score

- 4 καλλικρεΐνες:

- total PSA

- free PSA

- intact PSA

- human kallikrein2 (hK2)

- Εξετάζεται στο ορό

- Σε συνδυασμό με ηλικία, ΔΕΠ, +/- βιοψία

- Αλγόριθμος που οδηγεί σε σκορ πιθανού PCa Gleason ≥ 7



- ProtecT στο UK:

- 4,765 άνδρες με PSA > 3 ng/ml

4K -European Cohort

- Δύο στρατηγικές:

- βιοψία σε όλους

- βιοψία αν το 4K: κίνδυνος Gleason ≥ 7 μεγαλύτερος από 6%

| | Biopsies | Any cancer | Gleason ≥ 7 | Primary Gleason 4 |
|-----------|----------|------------|------------------|-------------------|
| age + PSA | 1000 | 364 | 133 | 47 |
| age + 4K | 572 | 270 | 119 | 43 |

↓43%

↓9%

↓1,4%

↓0,4%

Βιοδείκτες - 4K score

Clinician Information
Robert Blade, M.D.
Urology Associates
1234 Medical Arts Dr.
Anytown, MN 37180
Phone: (808) 677-0000
Fax: (808) 677-0000

4Kscore™ Test **FINAL REPORT**

Patient Information
Name: John Doe
Gender: M
Chart No: 87485524
DOB: 04/30/1938
Accession #: FKS-000001
Collected: 05/01/2014
Received: 05/02/2014

Clinical & Specimen Information
Prior Biopsy: Yes
Age: 76
DRE: Neg.
Received: Whole blood in K₂EDTA

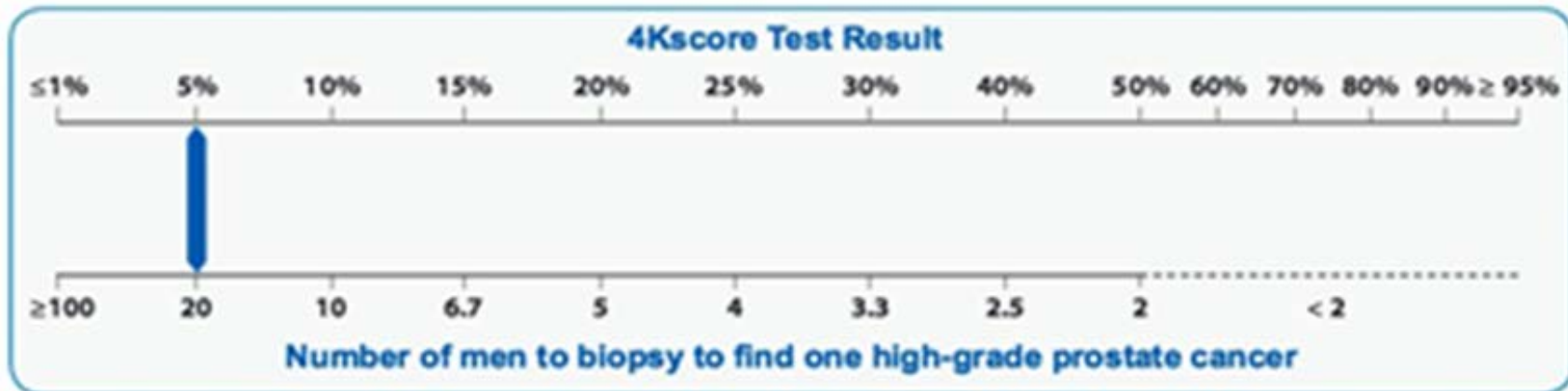
Total PSA and Free PSA Results

Total PSA: 6.23 (Reference Range 0.0 – 4.0 ng/mL)
F/T PSA Ratio: 21% (Reference Range > 25%)

4Kscore Test Result & Interpretation

The patient's **4Kscore Test** result is **5%**

At a **4Kscore Test** result of 5%, about **1 in 20** men biopsied would have high-grade prostate cancer.



Βιοδείκτες - Prostatic Health Index (PHI)


- Μαθηματικό μοντέλο που δημιουργήθηκε από την Beckman Coulter


$$\text{PHI} = ([-2]\text{proPSA} / \text{free PSA}) \times \sqrt{\text{PSA}}$$

- Εάν η τιμή του $[-2]\text{proPSA}$ προς free PSA ratio είναι υψηλή, τότε είναι αυξημένο το phi score και είναι πιθανότερο να διαγνώσουμε κλινικά σημαντικό PCa

- Εγκρίθηκε από το FDA το 2012 για άντρες με PSA 4-10 ng/ml
- Μελετήθηκε σε Ευρωπαίους/Ασιάτες (Lazzeri, EurUrol, 2013; Ito WJU, 2013)
- Είναι καλύτερο του PCA3 σε άνδρες με αυξημένο PSA (Ferro, PLoSOne, 2013)
- Σε **PHI >28.6**, 30% λιγότεροι με ΚΥΤ ή κλινικά "ασήμαντο" PCa (Loeb et al, J Urol, 2015)
- Επαναπροσδιορίζει επιτυχία σε AS (Hiroma, J Cancer Res ClinOnc, 2014)
- Προβλέπει πρόοδο νόσου σε ασθενείς σε AS (Tosoian, J Urol, 2012)
- Συνδέεται με βιοχημική υποτροπή μετά από επέμβαση (Lughezzani, UrolOncol, 2015)

Βιοδείκτες - Prostatic Health Index (PHI)





**Prostate Cancer
LABORATORY RESULTS**

| | | | | | | | |
|----------------|-----------------------------|-----------------|--------------------------|---------------------------|-----------------|---|--|
| Patient | Name: _____ | Specimen | Collection Time: 3:25 PM | Specimen ID: A15122900059 | Provider | Requesting Provider: KRISTIAN NOVAKOVIC NORTH SHORE UNIVERSITY HEALTHSYSTEM MEDICAL GROUP UROLOGY 2180 PFINGSTEN RD., SUITE 3000 GLENVIEW, IL 60026 | |
| | Collection Date: 12/23/2015 | | Report Type: COMPLETE | Client ID: 01535 | | | |
| | Received Date: 12/29/2015 | | Report Date: 12/29/2015 | | | | |

| Tumor Markers | Results | Reference Interval | Physician's Notes | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------|---------------------------|--|-------------------------|---------------------------|----------------|-----------------|-------------|-------|-------------|-------|--------|-------|-----|-----|---------|-----|-----|-----|------|----|----|-----|--|
| PSA, Total† (ng/mL) | 4.0 | Normal < 2.0 At Risk > 2.0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PSA, Free† (ng/mL) | 0.65 | See % Free PSA | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Pro2PSA† (pg/mL) | 16.22 | See PHI | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| % Free PSA | 16 | <small>% free PSA Prostate Cancer Probability by Age*</small> <table style="font-size: small; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>% Free PSA</td> <td><60yr</td> <td>60-70yr</td> <td>>70yr</td> </tr> <tr> <td>< 7</td> <td>85%</td> <td>95%</td> <td>96%</td> </tr> <tr> <td>7 - 15</td> <td>25%</td> <td>50%</td> <td>60%</td> </tr> <tr> <td>16 - 25</td> <td>11%</td> <td>27%</td> <td>35%</td> </tr> <tr> <td>> 25</td> <td>2%</td> <td>6%</td> <td>10%</td> </tr> </table> | % Free PSA | <60yr | 60-70yr | >70yr | < 7 | 85% | 95% | 96% | 7 - 15 | 25% | 50% | 60% | 16 - 25 | 11% | 27% | 35% | > 25 | 2% | 6% | 10% | |
| % Free PSA | <60yr | 60-70yr | >70yr | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| < 7 | 85% | 95% | 96% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 7 - 15 | 25% | 50% | 60% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 16 - 25 | 11% | 27% | 35% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| > 25 | 2% | 6% | 10% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Prostate Health Index (PHI) | 50.1 | <table style="font-size: small; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>PHI (Calculated)</td> <td>Cancer Probability</td> </tr> <tr> <td>0 - 24.9</td> <td>11.0%</td> </tr> <tr> <td>25.0 - 34.9</td> <td>18.1%</td> </tr> <tr> <td>35.0 - 54.9</td> <td>32.7%</td> </tr> <tr> <td>> 55.0</td> <td>52.1%</td> </tr> </table> | PHI (Calculated) | Cancer Probability | 0 - 24.9 | 11.0% | 25.0 - 34.9 | 18.1% | 35.0 - 54.9 | 32.7% | > 55.0 | 52.1% | | | | | | | | | | | |
| PHI (Calculated) | Cancer Probability | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 0 - 24.9 | 11.0% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 25.0 - 34.9 | 18.1% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 35.0 - 54.9 | 32.7% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| > 55.0 | 52.1% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

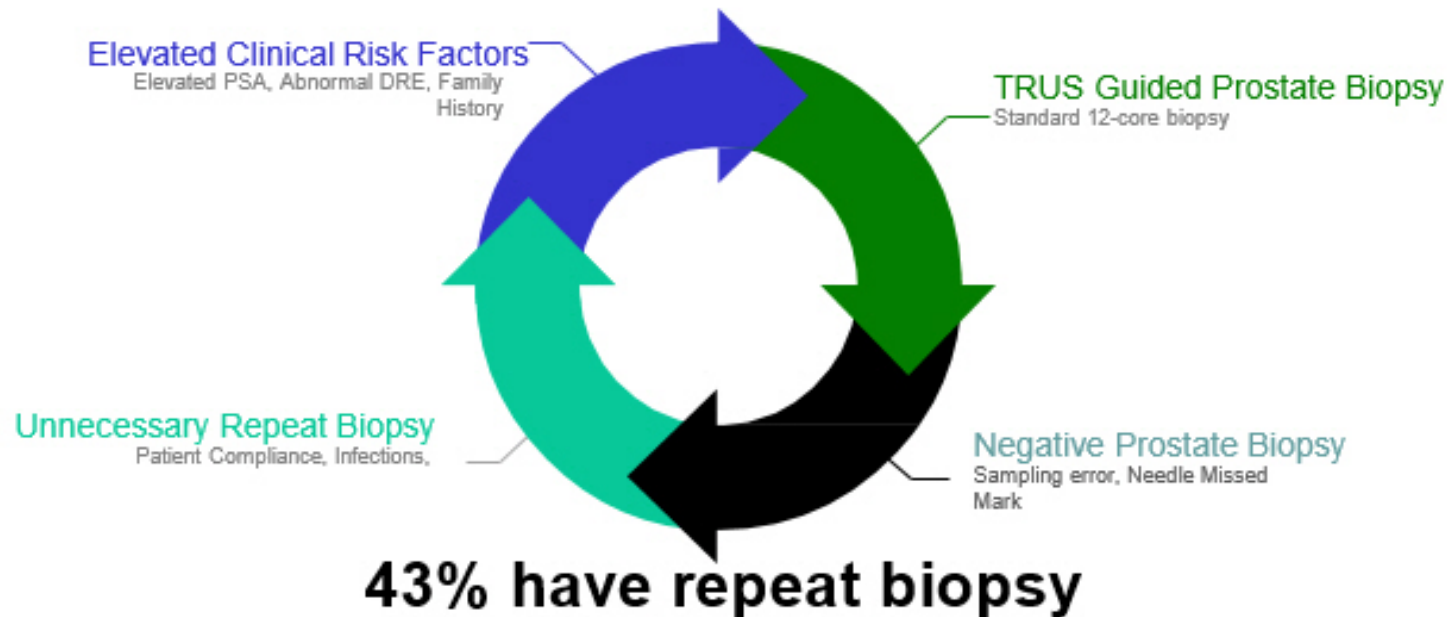
32.7%

In published studies to date, patients with PHI values between 35.0 and 54.9 have a 32.7% probability of being found to have prostate cancer on biopsy. **

Previous Results:
Date:

Επαναληπτική βιοψία

Fear of Undetected Cancer Leads to High Rate of Repeat Biopsy



| Bx number when cancer identified | "Significant" Cancer |
|----------------------------------|----------------------|
| 1 st Biopsy | 65% |
| 2 nd Biopsy | 53% |
| 3 rd Biopsy | 52% |

>50% of cancers found upon repeat biopsy were clinically significant.

1. Welch HG et al.: J Natl Cancer Inst 2007;99.
2. Pinsky PF et al.: BJU International 99, 2007

Resnick M et al., Urology 2011. Mar 77: 548-552

Βιοδείκτες -

Progenza Prostate Cancer Antigen 3 (PCA3)

- **Τεστ ούρων** που λαμβάνεται **μετά από μάλαξη του προστάτου** (3 μαλάξεις)
- Non-coding mRNA που εκφράζεται σε 95% των PCa
- Μεγαλύτερη συγκέντρωση σε PCa από την ΚΥΤ (6-34x)
- Συνδέεται με το μέγεθος του όγκου και με Gleason ≥ 7
- PCA3 (**όχι για screening**)
- το FDA το **ενέκρινε** το 2012 για απόφαση **επανάληψης βιοψίας**
- Καλή ειδικότητα (75%), φτωχή ευαισθησία (50%)

- Δεν έχει αποδειχθεί ότι η αύξηση του σκορ υποδεικνύει αυξημένο grade

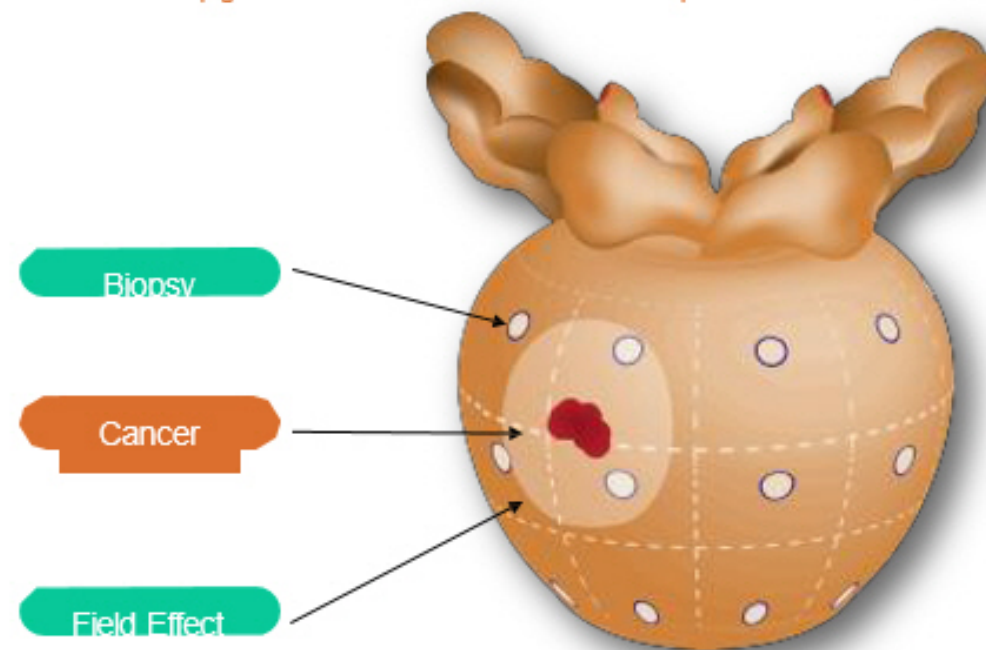
Chevli, J Urol, 2014

Βιοδείκτες -Confirm MDx

- Epigenetic assay - δείγμα ιστού
- "Άλως του όγκου"
- Έχει ένδειξη σε προηγηθείσα βιοψία
- Ποσοτικοποιεί την μεθυλίωση του DNA ελέγχοντας 3 γονίδια:
GSTP1 -APC -RASSF1 που εκφράζονται κυρίως σε ΚΥΤΤ
- Εφαρμόζεται σε ιστό προηγούμενης βιοψίας άρα
- Δεν απαιτεί νέα επίσκεψη του ασθενούς

How ConfirmMDx Works

ConfirmMDx detects an epigenetic field effect associated with the presence of cancer at the DNA level



Henrique R, et al; Mol Cancer Res 2006;4:1-8

Βιοδείκτες - Confirm MDx

ConfirmMDx
for Prostate Cancer

SAMPLE
Patient Report

| PATIENT | SPECIMEN | ACCOUNT |
|---|--|--|
| Patient Name: Robertson G. Johnson Jr. Date of Birth: 10/15/1945 MRN/Patient#: MRN 123 PATH: HQ-FIN PSA: 3.5 ng/mL DRE: Normal | Specimen#: 1776 Collection Date: 11/10/2015 Received Date: 11/17/2015 Report Date: 11/24/2015 Specimen Type: Prostate FFPE tissue slides MDx# Accession#: PR-123456 | Physician: Mike Test, MD Account: Urology Partners of California Address: 15279 Alton Parkway Suite 100 City/State/Zip: Irvine CA 92618 |

Patient Result: DNA Methylation Negative
The negative result for this patient indicates a low likelihood of detecting prostate cancer upon repeat biopsy.

Result Description:
Clinical validation study results optimized for negative predictive value (NPV) indicate a NPV of 96% for high-grade disease (GS ≥ 7), and 90% NPV for all grades of prostate cancer. Cancer association with DNA methylation of these gene markers has been reported on ~4,500 patients.^{1,43}

| DNA Methylation Status Table | | | |
|------------------------------|-------------------|-----------------|--------------------|
| Biopsy Site | GSTP1 Methylation | APC Methylation | RASSF1 Methylation |
| Left Lateral Base: | Negative | Negative | Negative |
| Left Lateral Mid: | Negative | Negative | Negative |
| Left Lateral Apex: | Negative | Negative | Negative |
| Left Base: | Negative | Negative | Negative |
| Left Mid: | Negative | Negative | Negative |
| Left Apex: | Negative | Negative | Negative |
| Left Transition Zone: | Negative | Negative | Negative |
| Right Base: | Negative | Negative | Negative |
| Right Mid: | Negative | Negative | Negative |
| Right Apex: | Negative | Negative | Negative |
| Right Lateral Base: | Negative | Negative | Negative |
| Right Lateral Mid: | Negative | Negative | Negative |
| Right Lateral Apex: | Negative | Negative | Negative |
| Right Transition Zone: | Negative | Negative | Negative |

Distribution of Methylation Diagram

“Αρνητική”
NPV Gleason ≥ 7 : 96%
NPV any cancer: 90%

ConfirmMDx
for Prostate Cancer

SAMPLE
Patient Report

| PATIENT | SPECIMEN | ACCOUNT |
|---|---|--|
| Patient Name: 14 * 07 RAS6 Pos Date of Birth: 10/15/1945 MRN/Patient#: MRN 123 PATH: HQ-FIN PSA: 3.5 ng/mL DRE: Normal | Specimen#: 5641105 Collection Date: 11/10/2015 Received Date: 11/17/2015 Report Date: 11/24/2015 Specimen Type: Prostate FFPE tissue slides MDx# Accession#: PR-123456 | Physician: Mike Test, MD Account: Urology Partners of California Address: 15279 Alton Parkway Suite 100 City/State/Zip: Irvine CA 92618 |

Patient Result: DNA Methylation Positive
The DNA methylation positive test result for this patient indicates a 88% likelihood of detecting prostate cancer, with a 38% probability for low-grade disease (GS ≤ 6) versus a 50% probability of high-grade disease (GS ≥ 7), on repeat biopsy.

Likelihood of prostate cancer on repeat biopsy

0% 100%

38% Likelihood of low grade prostate cancer **50%** Likelihood of high grade prostate cancer

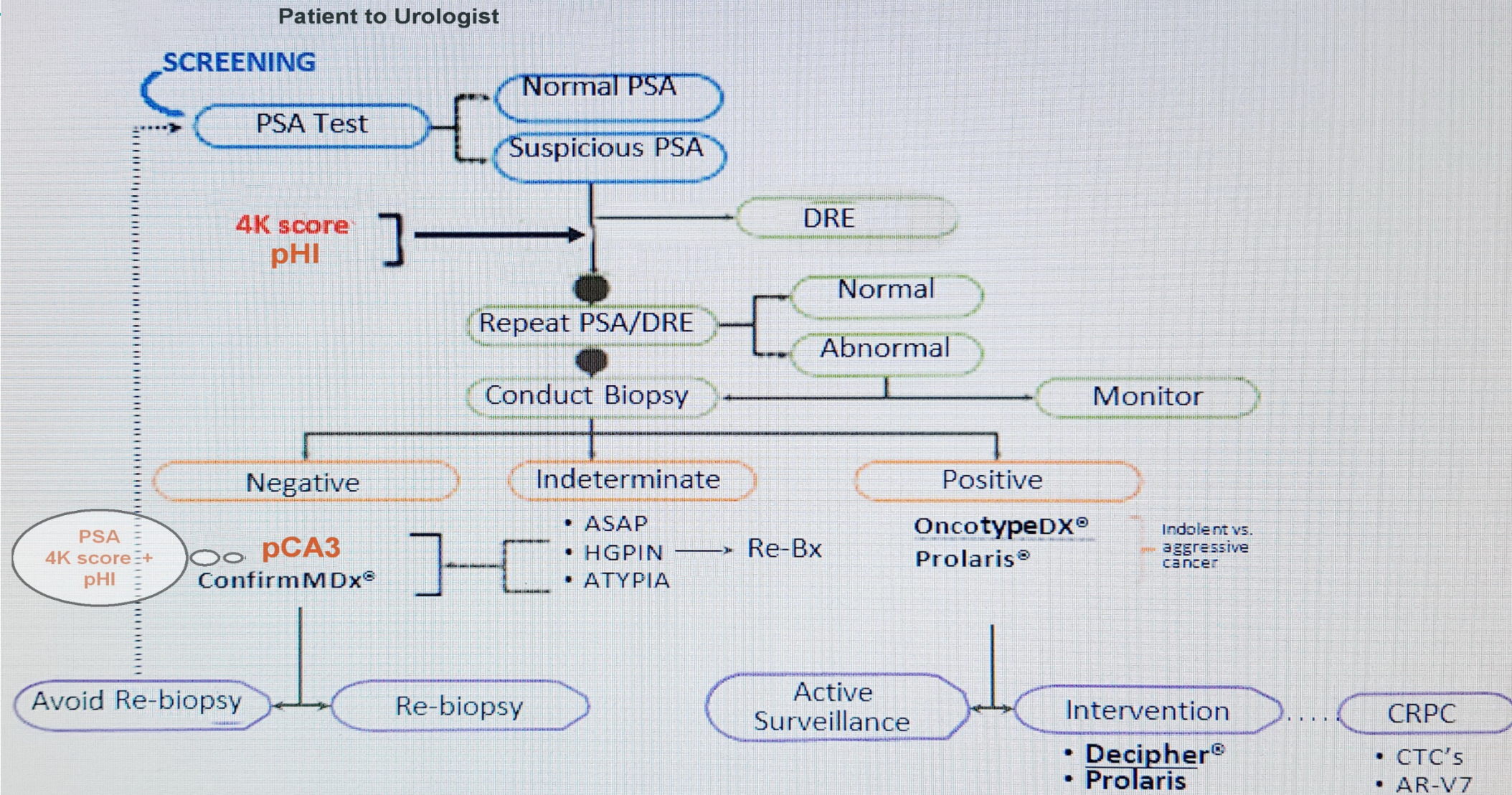
The ConfirmMDx test result, indicating the likelihood of low and high-grade prostate cancer being detected on repeat biopsy is calculated by using a logistic regression model, incorporating DNA methylation intensity with clinical risk factors, including PSA, DRE, age, and histopathology of the previous biopsy, yielding an area under the curve (AUC) of 0.762 (95% CI: 0.679-0.844). Performance is based on the presence of all relevant data elements and AUC may vary if all data are not available. Cancer association with DNA methylation of these gene markers has been reported on ~4,500 patients.^{1,43}

| DNA Methylation Status Table | | | |
|------------------------------|-------------------|-----------------|--------------------|
| Biopsy Site | GSTP1 Methylation | APC Methylation | RASSF1 Methylation |
| Left Lateral Base: | Positive | Positive | Positive |
| Left Lateral Mid: | Negative | Negative | Negative |
| Left Lateral Apex: | Negative | Negative | Negative |
| Left Base: | Positive | Positive | Positive |
| Left Mid: | Negative | Negative | Negative |
| Left Apex: | Negative | Negative | Negative |
| Left Transition Zone: | Negative | Negative | Negative |
| Right Base: | Negative | Negative | Negative |
| Right Mid: | Negative | Negative | Negative |
| Right Apex: | Negative | Negative | Negative |
| Right Lateral Base: | Negative | Negative | Negative |
| Right Lateral Mid: | Negative | Negative | Negative |
| Right Lateral Apex: | Negative | Negative | Negative |
| Right Transition Zone: | Negative | Negative | Negative |

Distribution of DNA Methylation Diagram

“Θετική” (ποικίλει...)
PPV Gleason ≥ 7 : 50%
PPV any cancer: 88%

PCa Αλγόριθμος διάγνωσης (και παρακολούθησης)



Εξέλιξη της βιοψίας προστάτου

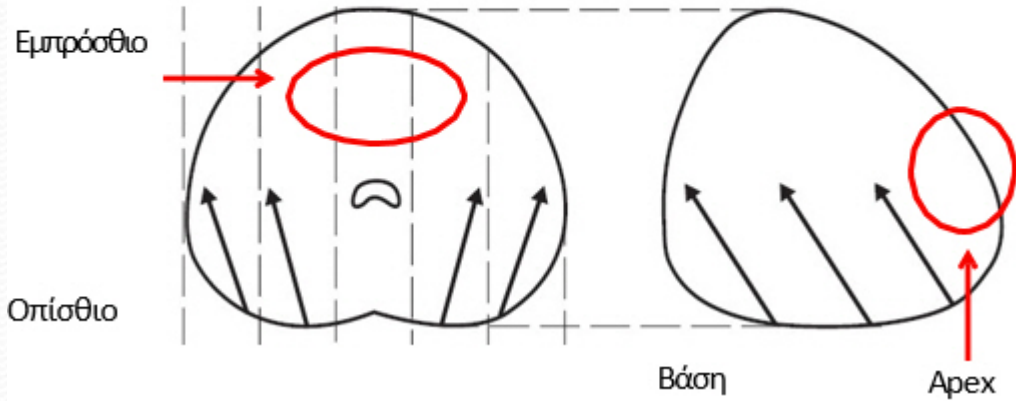
- Κατευθυνόμενες με το δάκτυλο
- Κατευθυνόμενες σε TRUS ορατές βλάβες
 - 80'ς: διάδοση και διάγνωση των 53% των μη ψηλαφητών κακοηθειών
 - Πρόβλημα της εποχής: Διάγνωση μη ψηλαφητών, πρώιμου σταδίου PCa που δεν βρίσκει το TRUS?
- Συστηματικές βιοψίες
 - Οι συστηματικές 6 σημείων προτάθηκαν από τον Hodge and colleagues το 1989 και έγιναν gold standard
 - Εξελιχθήκαν σε "εκτεταμένου πεδίου" (12 σημείων)
 - Διορθικές βιοψίες σάρωσης (saturation) (≥ 20 σημεία)
- Περινεϊκές βιοψίες
 - Χρησιμοποιήθηκαν αρχικά ως επιβεβαιωτικές/παρακολούθησης σε AS
- Κατευθυνόμενες με νέες απεικονιστικές μεθόδους
 - MRI fusion 2010

Εξέλιξη της βιοψίας προστάτου - US

Διορθική προσπέλαση

Εγκάρσια οπτική

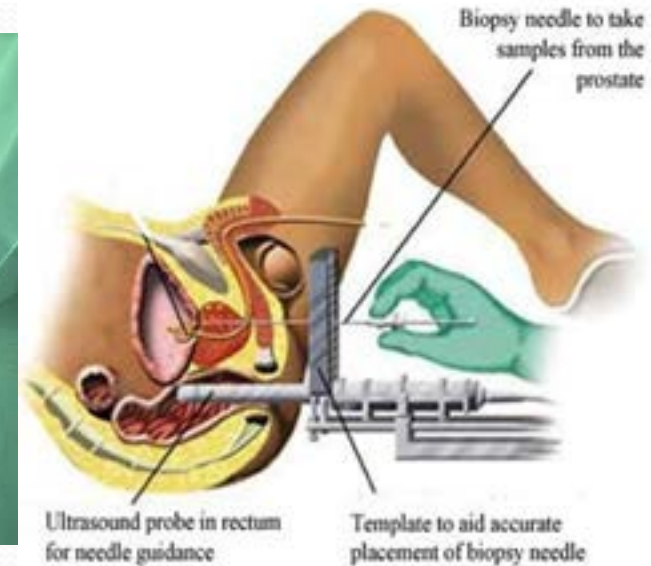
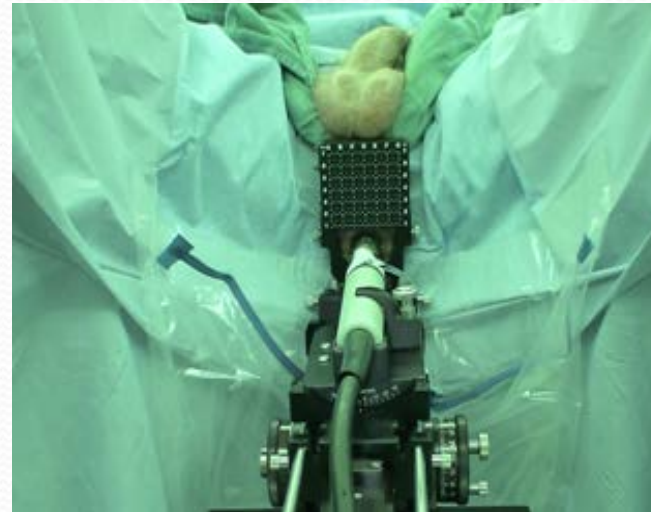
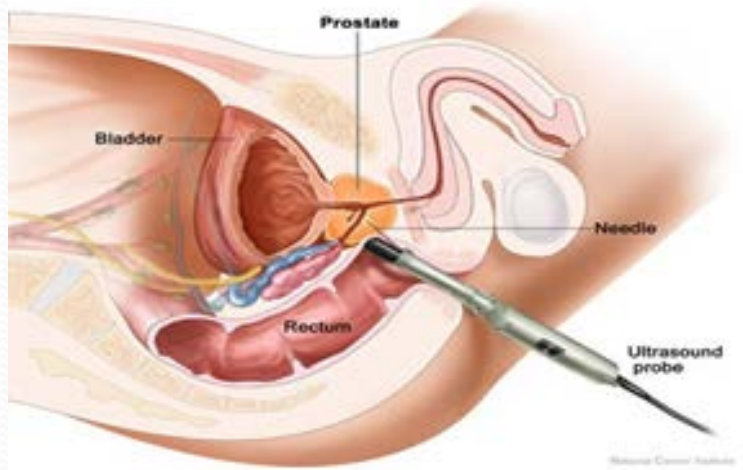
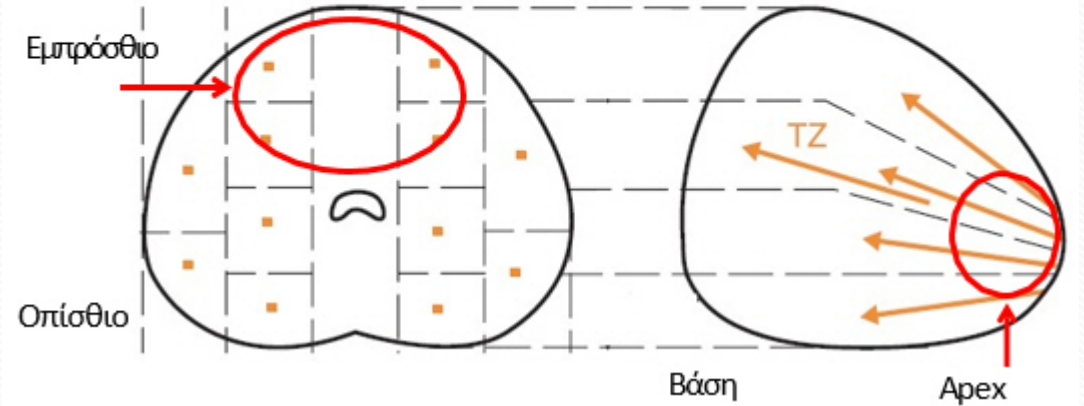
Πλαγία οπτική



Διαπερινεϊκή προσπέλαση

Εγκάρσια οπτική

Πλαγία οπτική



Εξέλιξη της βιοψίας προστάτου - MRI

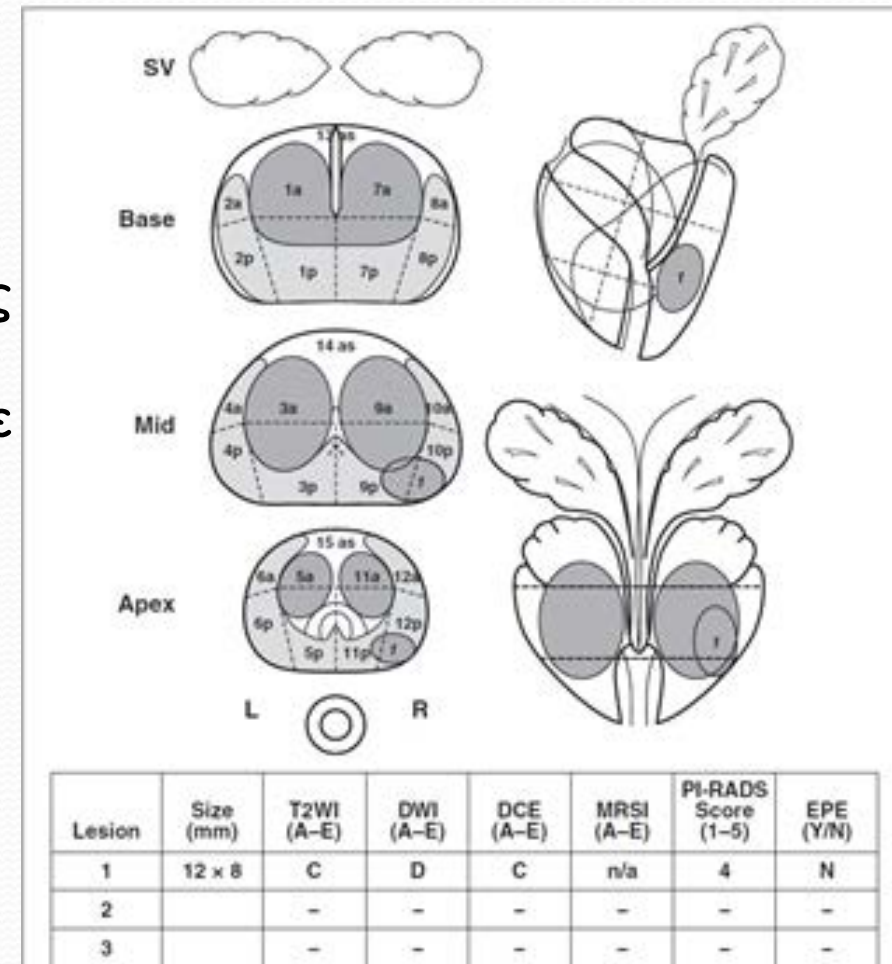
ΓΙΑΤΙ MRI?

- MRI-GB συνολικά παρόμοιο ποσοστό διάγνωσης PCa με το TRUS-GB
- Αυξημένο όμως για csPCa, και μειωμένο για μη σημαντικό Pca

ΠΩΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΕΙ?

- Διενεργείται **mpMRI**
- Οι περιοχές ενδιαφέροντος (ROIs) αναγνωρίζονται και κατηγοριοποιούνται με το σύστημα **PIRAD**:

1. = Εξαιρετικά απίθανο
2. = Απίθανο
3. = Διφορούμενο
4. = Πιθανό
5. = Εξαιρετικά πιθανό



Εξέλιξη της βιοψίας προστάτου - MRI

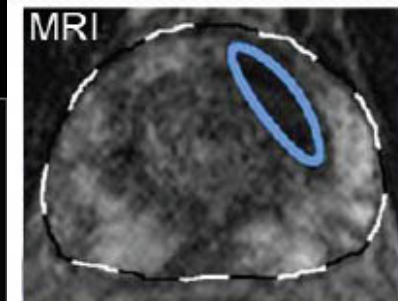
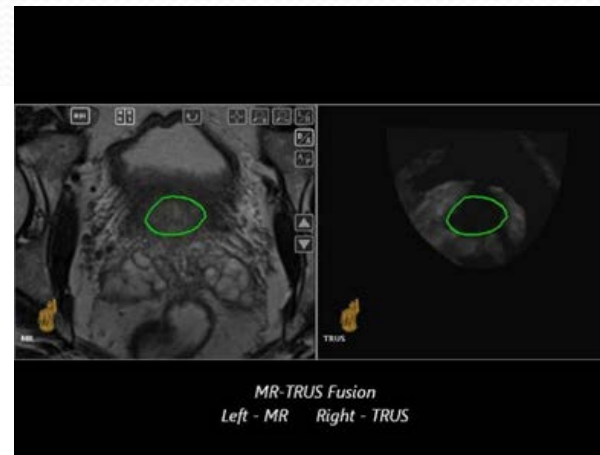
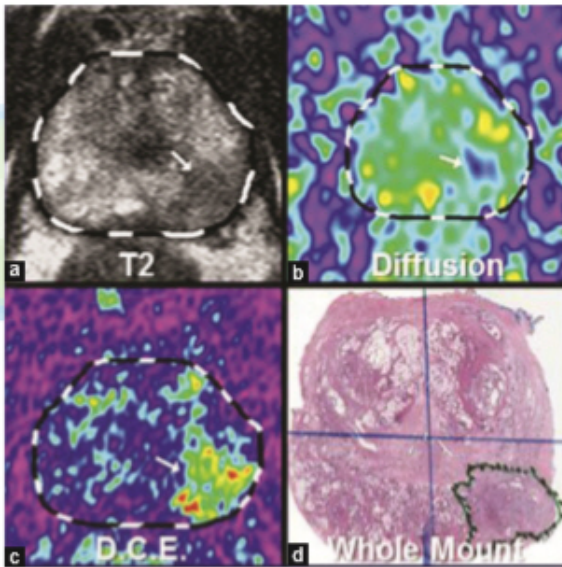


3 τεχνικές MRI-GB διαθέσιμες:

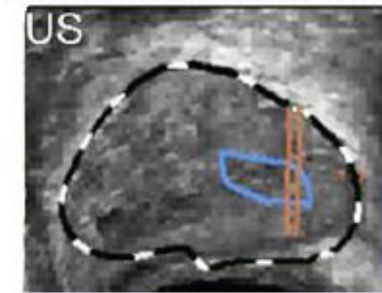
(1) in-bore MRI target biopsy (MRI-TB),

(2) MRI-transrectal ultrasound fusion (FUS-TB)

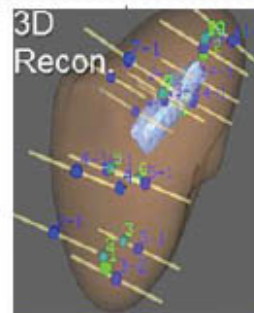
(3) cognitive registration (COG-TB).



3T Trans-abdominal
Multi-parametric
1) T2 WI, 2) DWI, 3) DCE



Bi-planar TRUS



Artemis Device

- MRI-TB has a superior overall PCa detection compared with COG-TB.
- FUS-TB and MRI-TB appear to have similar detection rates.

Figure 3: Multiparametric magnetic resonance imaging of a left peripheral prostate gland lesion on T2-weighted imaging (a), diffusion-weighted imaging (b), dynamic contrast-enhanced (c), and on whole mount pathology (d). Arrow directed toward lesion.

Επιπλοκές της βιοψίας προστάτου

| Επιπλοκές | % ασθενών | |
|---|------------|--|
| Αιμοσπερμία | 37,4 | |
| Αιματουρία > 1 ημέρα | 14,5 | |
| Αιμορραγία από το ορθό < 2 ημέρες | 2,2 | |
| Προστατίτιδα | 1 | Λιγότερο σε περινεϊκή προσπέλαση |
| Πυρετός > 38,5 | 0,8 | Λιγότερο σε περινεϊκή προσπέλαση |
| Επιδιδυμίτιδα | 0,7 | Λιγότερο σε περινεϊκή προσπέλαση |
| Αιμορραγία από το ορθό > 2 ημέρες +/- παρέμβαση | 0,7 | |
| Επίσχεση | 0,2 | Περισσότερο σε περινεϊκή προσπέλαση |
| Άλλες επιπλοκές που απαιτούν νοσηλεία | 0,3 | |

Ενδείξεις επανάληψης της βιοψίας

- Αυξανόμενο και/ή εμμένον υψηλό PSA
- Ύποπτη ΔΕΠ 5-30% κίνδυνος PCa
- Atypical Small Acinar Proliferation 40% κίνδυνος Pca
- Πλέον των 3 εστιών με HGPIIN 30% κίνδυνος Pca
- Άτυπα αδενικά κύτταρα δίπλα σε HGPIIN (PINATYP) 50% κίνδυνος Pca
- Ενδοπορικό καρκίνωμα ως μοναδικό εύρημα > 90% κίνδυνος για csPCa
- Θετική mpMRI

Ιστολογική της βιοψίας προστάτου

- **Τύπος** του PCa
- Πρωτεύον και δευτερεύον **Gleason** grade (για κάθε βιοψία και συνολικά)
- **% του υψηλού grade** συνολικά
- **Έκταση του PCa** (σε χιλ. ή %) σε κάθε βιοψία ή τουλάχιστον σε κάθε περιοχή
- Διάσπαση κάψας, διήθηση σπερματοδόχων, διήθηση λεμφαγγείων, ενδοπορικό καρκίνωμα, "διάτρητη όψη" (cribriform pattern), περινευριδιακή διήθηση
- **ISUP 2014 grade** συνολικά

Απεικόνιση για σταδιοποίηση

| Χαμηλού κινδύνου, εντοπισμένο PCa | LE | GR |
|--|----|----|
| Όχι επιπλέον εξετάσεις για σταδιοποίηση | 2a | A |
| Μέσου κινδύνου PCa | | |
| Σε πρωτεύον Gleason 4 (ISUP grade 3), συστήνεται τουλάχιστον CT ή MRI κοιλίας και bone-scan για έλεγχο μεταστάσεων | 2a | A |
| Σε πρωτεύον Gleason 4 (ISUP grade 3), συστήνεται η mpMRI για τοπική σταδιοποίηση | 2b | A |
| Υψηλού κινδύνου κινδύνου, εντοπισμένο PCa ή τοπικά προχωρημένο | | |
| Συστήνεται η mpMRI για τοπική σταδιοποίηση | 2b | A |
| Συστήνεται τουλάχιστον CT ή MRI κοιλίας και bone-scan για έλεγχο μεταστάσεων | | |
| Κάθε κινδύνου PCa | | |
| Δεν συστήνεται CT ή TRUS για τοπική σταδιοποίηση | 2a | A |



PROSTATE
CANCER
AWARENESS