

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

- Προβληματισμοί στη διαχείριση του εντοπισμένου καρκίνου του προστάτη:
 - ✓ Διάγνωση
 - ✓ Απεικόνιση
 - ✓ Θεραπεία
- Συντονιστής : Γ. Μουτζούρης
- Εισηγητές: Θ. Αναγνώστου, Ι. Βαρκαράκης, Θ. Καλογερόπουλος

Κλινικό Περιστατικό

- Άνδρας , 65 ετών, προσέρχεται για έλεγχο λόγω LUTS
- ✓ DRE: ομαλός , μαλακός προστάτης ~50 gr
- ✓ PSA: 6.5 ng/ml
- ✓ Σεξουαλικά ενεργός
- ✓ Ατομικό αναμνηστικό : Ελεύθερο
- ✓ Οικογενειακό ιστορικό: πατέρας διαγνώστηκε με ca προστάτη στα 72, αντιμετωπίστηκε με ακτινοθεραπεία χωρίς υποτροπή
- Πως θα προχωρήσετε;

- Υπάρχουν νεώτεροι βιοδείκτες εκτός από το PSA που μπορούν να κατευθύνουν την απόφασή μας για αρχική βιοψία σε ασθενείς με αυξημένο PSA;

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

Βιοδείκτες – Βιοψία - Εξελίξεις

ΘΕΟΔΩΡΟΣ Γ. ΑΝΑΓΝΩΣΤΟΥ
MD, PhD, FEBU
ΕΠΙΜΕΛΗΤΗΣ Α΄
Γενικός Γραμματέας Ε.Ο.Ε.

Δεσμεύσεις - Χορηγίες

Νεώτεροι βιοδείκτες



PSA

- Αρχικώς συντίθεται ως preproPSA (261 αμινοξέα)
- Μια αλληλουχία 17 αμινοξέων αφαιρείται → pro PSA (244 αμινοξέα)
- Από το proPSA **αφαιρείται** η human kallikrein 2 (hK2) και η human kallikrein 4 (hK4) για να παραχθεί το ώριμο, ολικό PSA (237 αμινοξέα)
- Το ολικό PSA (**human kallikrein 3 με ειδικό βάρος 34 Kda**) περιλαμβάνει το πρωτεολυτικά ενεργό **ελεύθερο PSA** και το PSA που είναι συνδεδεμένο ως σύμπλοκο με **a1-antichymotrypsin (PSA-ACT)** και **a1-αναστολέα πρωτεάσης (PSA_API)**

PSA – Η «αμφιβολία»

PSA		Probability of Cancer	
0-2 <u>ng/mL</u>	1%	% free PSA	Probability of Cancer
2-4 <u>ng/mL</u>	15%	0-10%	56%
4-10 <u>ng/mL</u>	25%	10-15%	28%
10 <u>ng/mL</u>	50%	15-20%	20%
		20-25%	16%

Το παλιό ...
«φυσιολογικό»
όριο ...

Πηγή: UCSD Lab Medicine

ΣΤΟΧΟΣ : Η μείωση των μη απαραίτητων βιοψιών



PSA –

ισομορφές

PSA –

μεταβλητές

PSA Density Age-specific PSA %Free-PSA

Η απόφαση για βιοψία στον ασθενή μας ...

PSA (free / total) ratio ?

- Δεν έγινε στην περίπτωση αυτή
- Δεν έχει «αυτούσια» διαγνωστική αξία
- Το free/total ratio έχει αποδείξει ότι μειώνει τις περιττές βιοψίες, όχι όμως με ασφάλεια
- Όρια %free PSA: <10<10-25>25

PSA Density ?

- 0,13 για τον ασθενή
- Να θυμόμαστε:
 - 0.1 ng/ml ... normal tissue
 - 0.3 ng/ml ... BPH
 - 3.5 ng/ml Pca
- Μη ακριβής λόγω της σχέσης στρώματος/αδενικού επιθηλίου
- Σε ένα cut-off 0.08-0.1 → μείωση των re-biopsies (αμφιλεγόμενο)

PSA – παράγωγα

PSA velocity ?

- Δεν έγινε στην περίπτωση αυτή
- Ετήσια άνοδος με βάση το όριο 0.75 ng/ml (εντός του ορίου PSA 4-10)
- 0,35ng/ml/year σε άνδρες με PSA ≤ 2,5 (NCCN recommendation)
- Ίσως πιο χρήσιμο σε άνδρες με μια πρώτη αρνητική βιοψία ή όταν το PSA < 4 ng/ml
 - (Catalona et al, cut-off 0.4ng/ml/year)

PSA Doubling Time ?

- Είναι «ο αριθμός των μηνών που χρειάζονται για να διπλασιαστεί η τιμή του PSA»
- $[\log(2) * T2 - T1(\text{time difference})] / [\log \text{PSA2} - \log \text{PSA1}]$
- Πιο σημαντικό σε παρακολούθηση παρά σε διάγνωση

PSA – παράγωγα

Age-specific PSA ?

- Δεν έγινε στην περίπτωση αυτή
- Ηλικιοεξαρτώμενη λογαριθμική σχέση tPSA και όγκου προστάτη (**A**ge **S**pecific **R**eference **R**anges - ASRRs)
- Έχει αυξήσει τη διαγνωστική ευαισθησία ειδικά σε νεότερους άνδρες
- Δεν συνιστάται η χρήση για πάνω από την ηλικία των 60, ενώ τα ASRRs δεν έχουν την έγκριση της FDA ούτε των κατασκευαστών των αντιδραστηρίων PSA – προσοχή στη χρήση τους

Complexed PSA ?

- Δεν έγινε στην περίπτωση αυτή
- Είναι το σύμπλοκο που απαρτίζει το 60-90% του ολικού PSA
- Πρόκειται για τα συνδεδεμένα (σύμπλοκα) του PSA με:
 - την αντιχυμοθρυψίνη (ACT – 60-90%),
 - α2-μακρογλοβουλίνη (AMG – 10-20%) και,
 - α1-αναστολέα πρωτεάσης (API – 1-5%)
- Έχει παρόμοιες επιδόσεις με το tPSA ειδικά στην παρακολούθηση του PCa

PSA 6.5 ng/ml - V αδένα 50 γρ. - ηλικία 66 έτη

Νέοι βιο-δείκτες

«Καθιερω

PSA pre-cursor in higher concentrations in Pca – also pro-PSA/freePSA ratio is with diagnostic/prognostic value (if risen → worse clinical features,

Internal cleavage of free-PSA between Lys182-Ser183. Relevant to TZ and BPH. Not traced in healthy men, therefore it is better marker to depict BPH compared to PSA, freePSA. Not age-influenced, either.

Single-chain PSA

Free PSA minus intact PSA

«Υποσχόμενο» ... PSA

- Complex PSA
 - Complex-PSA (α2-macroglobulin, α1-protease inhibitor, α1-antichymotrypsin binded PSA)

isoforms of free-PSA στον ορό:

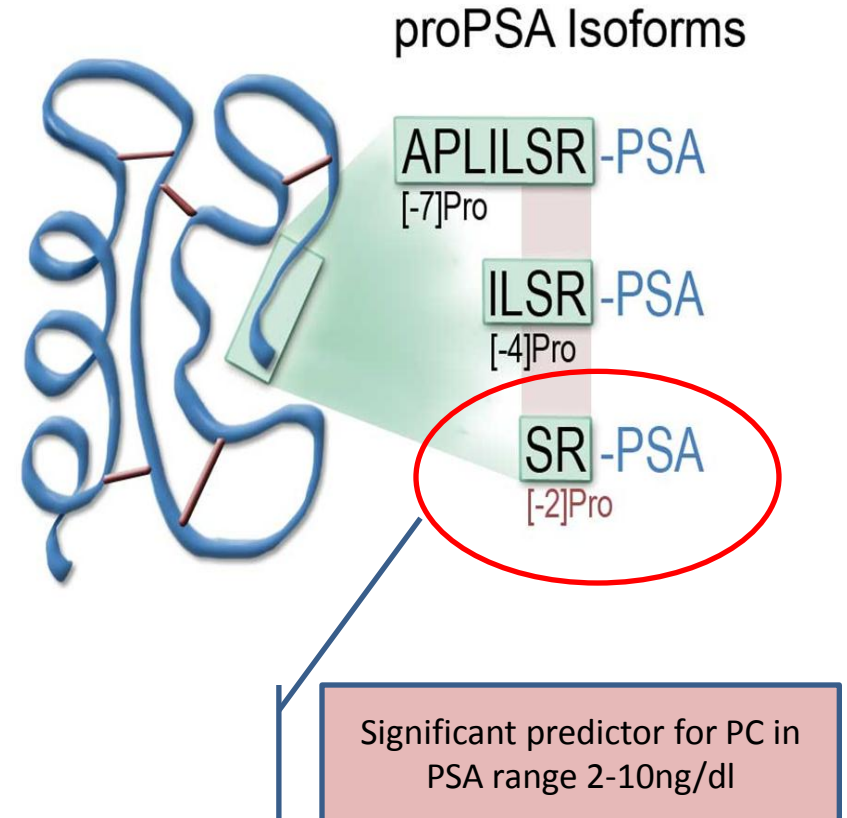
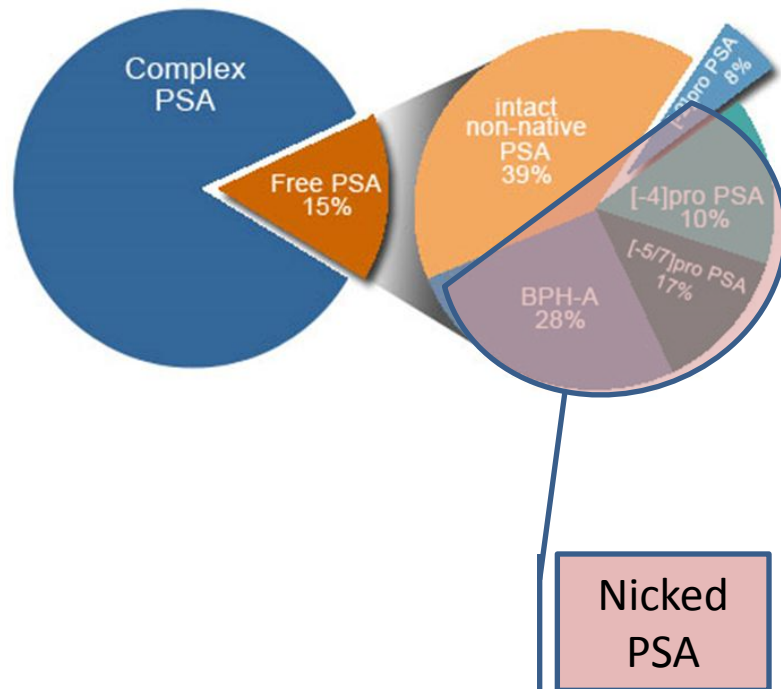
- Pro-PSA
- BPH-associated PSA
- Intact free PSA
- Nicked PSA

I-PSA/PSA and N-PSA/PSA ratios have a significant negative correlation to Gleason/stage

PS

Human kallikrein markers

Molecular Forms of PSA in Serum



ProPSA (pPSA)

- Είναι το πρόδρομο του PSA με 244 aa.
- Παράγεται από καρκινικό ιστό κυρίως
- Βρίσκεται τόσο στον ιστό αλλά και στον ορό
- Υπάρχουν ισομορφές εκ των οποίων η [-2]pPSA είναι η σταθερότερη στον ορό
- Μελέτες που σχετίζονται με διάφορα ratios tPSA/pPSA ή pPSA/BPSA κ.ο.κ.
- Ειδικά στην περιοχή τιμών tPSA 4-10 έχει δειχθεί ότι το pPSA επιτυγχάνει αποφυγή μέχρι και του 44% των βιοψιών
- Σύμφωνα με άλλες μελέτες η ευαισθησία του tPSA/pPSA είναι 75% τη στιγμή που εκείνη του fPSA/tPSA είναι 33%

ProPSA (pPSA)

- Άλλοι ερευνητές πιστοποίησαν την βέλτιστη προγνωστική αξία του pPSA σε σχέση με έναν αριθμό από άλλους δείκτες, όπως: PSAD, PSATZ, free/total PSA
- Ειδικά το pPSA/fPSA ratio είχε προγνωστική αξία σε σχέση με την ανεύρεση του Gleason 6, ενώ άλλα ratios του pPSA έχουν διαφοροποίηση σε άλλες περιπτώσεις Gleason sum

New biomarkers for screening – diagnosis – prognosis of the disease (2)

Human Kallikrein 2 (hK2)

- Protease με 80% ομολογία με το PSA
- Η συγκέντρωσή της είναι μόλις 2% του PSA
- Πρωτεΐνη που μετατρέπει το [-7]PSA σε ώριμο PSA, μια διαδικασία που συμβαίνει στο σπερματικό υγρό
- Δυναμικός δείκτης

Early Prostate Cancer Antigen

- Πυρηνική πρωτεΐνη που αλλάζει λόγω της καρκινογένεσης
- Anti-EPCA antibodies, μπορεί να είναι προγνωστικοί markers –
- Συνδέεται με τον Pca στο 80% των περιπτώσεων
- Ανάγκη για περαιτέρω μελέτες

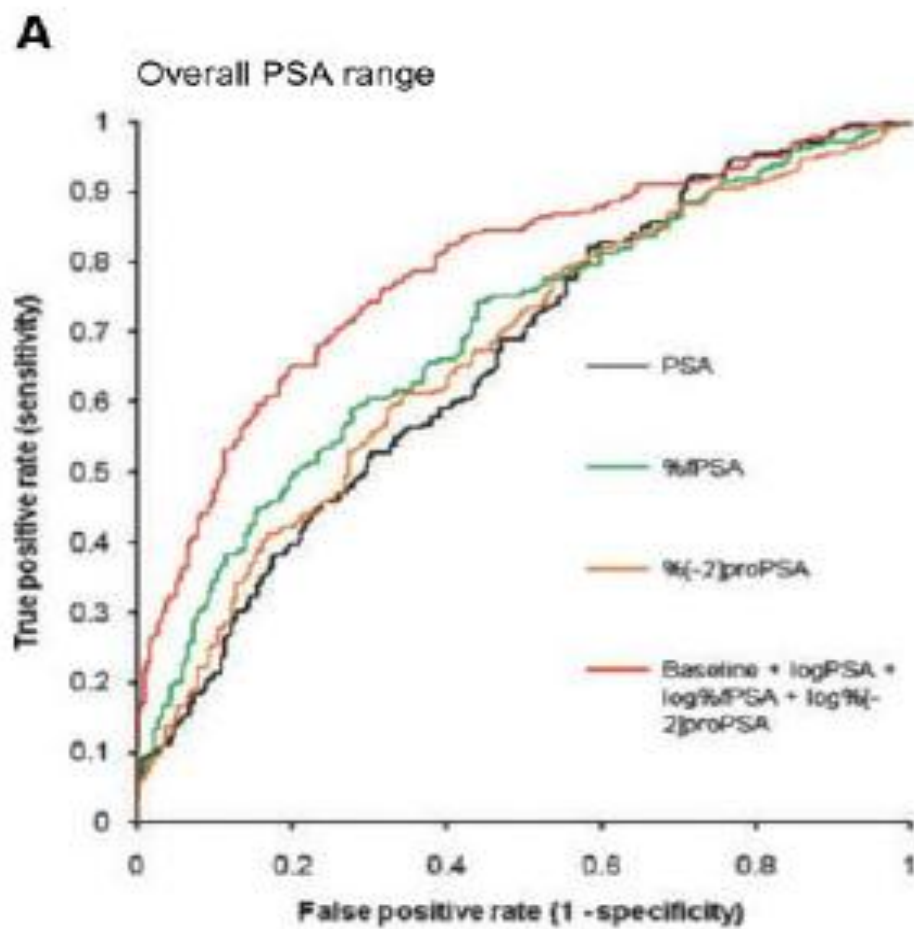
Prostate Health Index

$$PHI = \frac{[-2] \text{ pro-PSA}}{fPSA} * \sqrt{tPSA}$$

Le, JU, 2010
Lazzeri, BJU, 2013

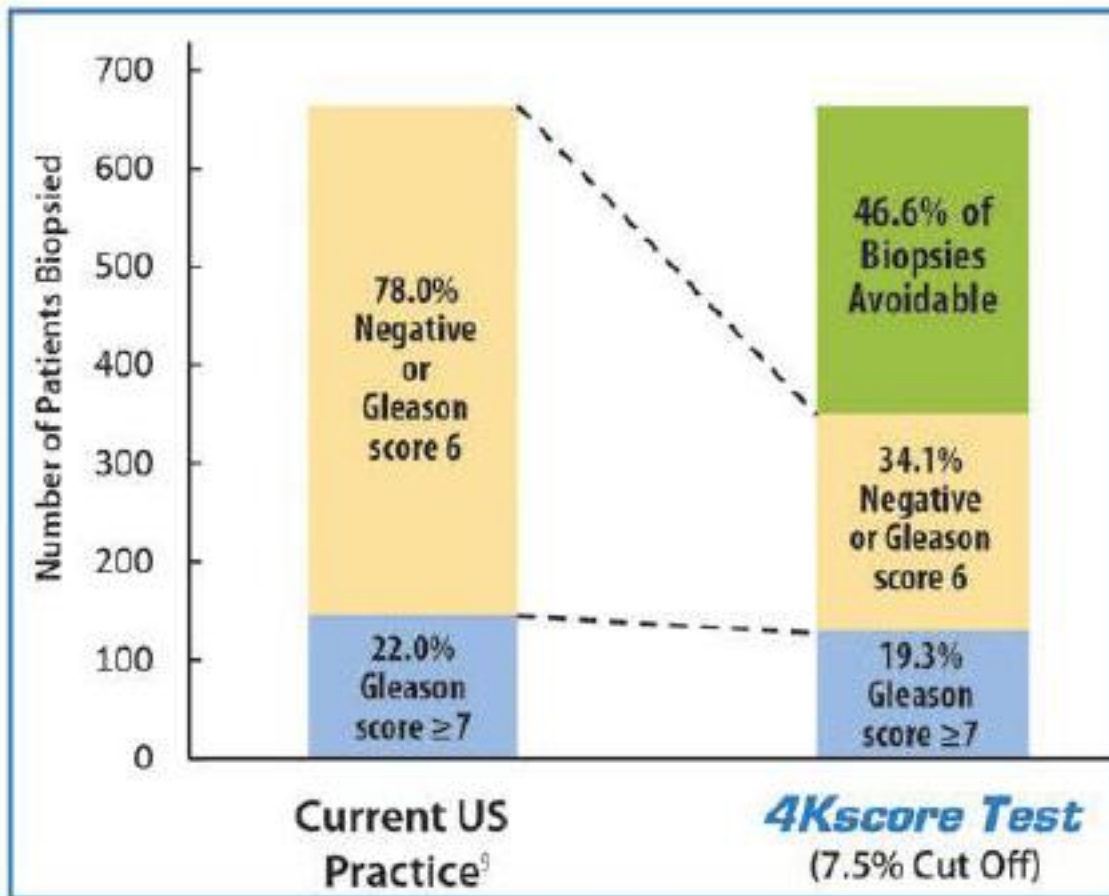
- Κατάλληλος βιοδείκτης σε άνδρες με PSA από 2–10 ng/mL. και φυσιολογική δακτυλική
- Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι αυξημένα επίπεδα του λόγου proPSA/fPSA έχουν συσχέτιση με τον καρκίνο του Προστάτη
 - Με cutoff 35 → 26% των βιοψιών μπορούν να αποφευχθούν
 - Το FDA το ενέκρινε για PSA 4-10
- Σε μια πρόσφατη προοπτική μελέτη πληθυσμού που βρίσκονταν σε Ενεργό Παρακολούθηση, τα υψηλότερα proPSA σε ορό ή ιστό στη διάγνωση, συνδέθηκαν με την ανάγκη για ακόλουθη ενεργό θεραπεία

PHI ROC



OPKO 4k Test

- 4 καλλικρεΐνες που μετρώνται στον ορό και χρησιμοποιούνται σε νομόγραμμα μαζί με τη DRE και την Ηλικία → Score κινδύνου για PCa:
 - Ολικό PSA
 - Ελεύθερο PSA
 - iPSA
 - hK2
- Όταν χρησιμοποιήθηκε σε ορό από προστατεκτομές, ήταν καλός προγνωστικός παράγοντας επιθετικότητας της νόσου
- Προοπτικές μελέτες παρουσιάστηκαν στο AUA 2014 → ΑΘΨ .82 για την πρόγνωση του $GS \geq 7$
- Κόστος: 400 \$



4Kscore Probability Cut Off

	5.0%	7.5%	10.0%	12.5%	15.0%
Biopsy Reduction %	34%	47%	55%	61%	67%
Delayed diagnosis %	1.7%	2.7%	3.9%	5.1%	6.2%
Neg Predictive Value	95%	94%	93%	92%	81%
Sensitivity	92%	88%	82%	77%	69%
Specificity	41%	56%	65%	72%	81%

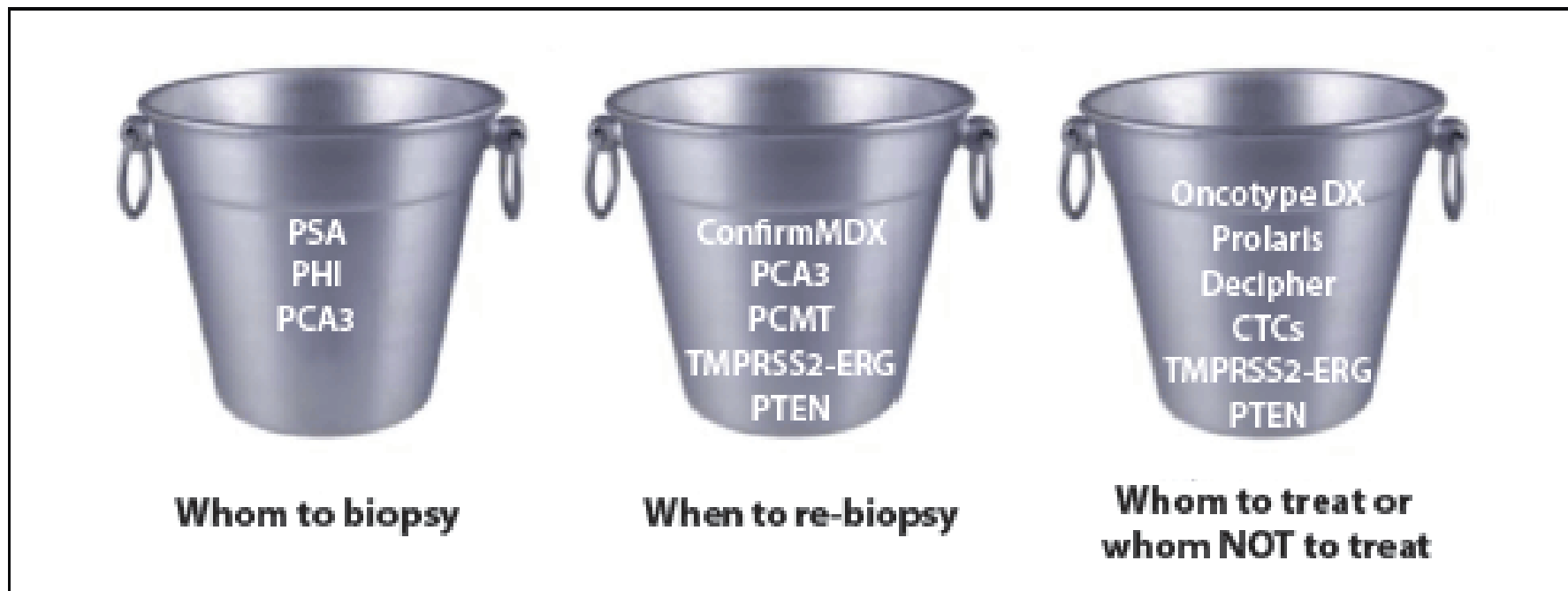


Figure 1: Biomarkers That Are Relevant to Screening for Prostate Cancer—CTCs = circulating tumor cells; PCA3 = prostate cancer antigen 3; PCMT = prostate core mitotic test; phi = prostate health index; PSA = prostate-specific antigen; PTEN = phosphatase and tensin homolog; TMPRSS2-ERG = transmembrane protease serine 2/ v-ets erythroblastosis virus E26 oncogene homolog.

4k panel vs PHI

339

A head to head comparison between a 4-kallikrein panel and a [-2]proPSA derivative model

Eur Urol Suppl 2014;13:e339

Print

- Δεδομένα από τη STHLM2 study → 26712 άνδρες
 - 4k model AUC 52.0 → 68.1 ($p < 0.001$) για όλα τα Pca και 56.7 → 72.1 για τα high-grade PCa
 - PHI model AUC 72.2 για όλα τα Pca και 71.8 για τα high-grade PCa
- PHI καλύτερη AUC σε σχέση με το 4k panel στην ανεύρεση όλων των καρκίνων ($p = 0.04$)
- Όμοια δυνατότητα ανεύρεσης των high-grade καρκίνων ($p = 0.86$)
- Ωστόσο, δε βρέθηκαν διαφορές ανάμεσά τους στην AUC όταν περιορίζονταν η βάση δεδομένων στις τιμές PSA 3-10 ng/ml

Head-to-Head Comparison of Prostate Health Index and Urinary PCA3 for Predicting Cancer at Initial or Repeat Biopsy

Vincenzo Scattoni,* Massimo Lazzeri,† Giovanni Lughezzani,† Stefano De Luca, Roberto Passera, Enrico Bollito, Donato Randone, Firas Abdollah, Umberto Capitanio, Alessandro Larcher, Giuliana Lista, Giulio Maria Gadda, Vittorio Bini, Francesco Montorsi and Giorgio Guazzoni

THE JOURNAL OF UROLOGY®

Vol. 190, 496-501, August 2013

PCA3 vs PHI (combines results of total PSA, free PSA and PSA isoform p2PSA)

The Prostate Health Index formula: $(p2PSA/fPSA) \times \sqrt{tPSA}$

- **Η σύγκριση κατέδειξε:**
- Παρόμοια ακρίβεια με το ratio PSA και για τους δύο markers, επί της συνθήκης αρχικής βιοψίας ασθενούς (Ferro et al, Clin Chim Acta, 2012)
- Και οι δύο markers ήταν ισάξιοι στην πρόγνωση του Pca στην φάση της αρχικής βιοψίας, ωστόσο το PCA3 ήταν καλύτερο προγνωστικά στο επίπεδο της repeat bx (Stephan et al, Clin Chem 2013)
- Το PHI και το %p2PSA έχουν καλύτερη επίδοση από το ratio PSA και το total PSA επί της πρόγνωσης της repeat biopsy (Lazzeri et al, J Urol 2012)
- Οι συγγραφείς καταλήγουν ότι και οι δύο μορφές προσδίδουν μια αύξηση στην προγνωστική του Καρκίνου του Προστάτη, αλλά το PCA3 δεν έχει ανώτερη ακρίβεια σε σύγκριση με το PHI
- Αυτά τα αποτελέσματα είναι σταθερά τόσο στην αρχική όσο και στην επαναληπτική βιοψία **δεν επηρεάζεται από την ηλικία**, επίσης μια τιμή 25 έχει αποτέλεσμα specificity 25% και sensitivity 90 to 95%

Some online risk calculators

- The following risk calculators are available online:
 - **ERSPC risk calculator** (<http://www.prostatecancer-riskcalculator.com>)
 - **PCPT risk calculator** (<http://deb.uthscsa.edu/URORiskCalc/Pages/uroriskcalc.jsp>)
 - **Montreal nomogram** (<http://www.nomogram.org>)
 - **Sunnybrook nomogram**
(http://sunnybrook.ca/content/?page=OCC_prostateCalc)
 - **Cleveland Clinic nomogram**
(http://www.clevelandclinic.org/health/interactive/proassess_risk.asp)

- Εφ' όσον μετά από κατάλληλη ενημέρωση ο ασθενής αποφασίσει να υποβληθεί σε βιοψία πως πρέπει να γίνει;

«Τελειοποιώντας» την προστατική βιοψία



Κοιτώντας τη βιοψία επικριτικά ...

- Παρά την προγνωστική αξία των “markers”, τελικά η διάγνωση θα πρέπει να βασιστεί σε μια διαδικασία βιοψίας – κάτι που έχει αλλάξει ελάχιστα τα τελευταία έτη
- Δεν έχουμε “standards” για το πως πρέπει να γίνεται αυτή η λήψη (π.χ. Πόσα ινίδια, πλάνο λήψης, τρόπος εισόδου της βελόνης, ανάγκη αναισθησίας, κ.λπ.)
- ProtecT Study: ετερογένεια υπάρχει σε όλα:
 - Αναισθησία – αναλγησία τύπος,
 - Αντιβιοτική προφύλαξη,
 - Απόφαση για επαναληπτική bx

*Οι Rosario et al, BMJ Jan 2012, έχουν δείξει ότι η ποικιλία στη βιοψία επηρεάζει τα ποσοστά ανίχνευσης της νόσου από **23% - 53%***

(αυτό είναι μάλλον απαράδεκτο να συμβαίνει)

Contemporary Role of Systematic Prostate Biopsies: Indications, Techniques, and Implications for Patient Care

Osamu Ukimura^{a,b,*}, Jonathan A. Coleman^c, Alex de la Taille^d, Mark Emberton^{e,f}, Jonathan I. Epstein^g, Stephen J. Freedland^h, Gianluca Giannariniⁱ, Adam S. Kibel^j, Rodolfo Montironi^k, Guillaume Ploussard^l, Monique J. Roobol^m, Vincenzo Scattoniⁿ, J. Stephen Jones^o

Table 1 – Summary of guideline recommendations for the indication of the initial prostate biopsy

Document or organisation	Recommendation		Reference
	Regards PSA cut-off and DRE	Factors to consider	
<p>Table 3 – Summary of guideline recommendations for prostate biopsy techniques</p>			
Document or organisation	Recommendation		Reference
	Regards core number or location	Complementary	
<p>European Association of Urology guidelines on Prostate Cancer, 2012 update</p>	<p>Initial biopsy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TRUS-guided systemic 10- to 12-core biopsy, with a sample site as far posterior and lateral into the PZ, is recommended. • Additional cores from suspect areas by DRE or TRUS. <p>Repeat biopsy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Additional TZ biopsies are confined to repeat biopsy (not recommended in the initial biopsy). 	<ul style="list-style-type: none"> • Under local anaesthesia (TRUS-guided periprostatic block is state of the art). • Oral or IV antibiotics are state of the art. Optimal dosing and treatment time vary. Quinolones are the drugs of choice, with ciprofloxacin superior to ofloxacin. • Low-dose aspirin is not an absolute contraindication. • For repeat biopsy, the detection rate of saturation repeat biopsy (>20 cores) depends on the number of cores sampled during earlier biopsies • MRI may be used to investigate the possibility of an anterior-located cancer, followed by TRUS or MRI-guided biopsies of the suspicious area. • TURP instead of repeat biopsies is a poor tool. 	<p>Heidenreich, Eur Urol 2011;59:61–71 (2012 update: www.uroweb.org)</p>
<p>NCCN Guideline Version 2012 Prostate Cancer</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Initial and repeat: extended pattern biopsy (12 cores). • Number of cores: sextant (6), lateral PZ (6), and lesion targeted at a palpable nodule or on a suspicious image. • Anterior directed biopsy is not supported in routine biopsy. However, the addition of a TZ biopsy to an extended biopsy protocol may be considered in a repeat biopsy. 	<ul style="list-style-type: none"> • Additional MRI imaging (T2w plus DWI) may help identify regions of cancer missed on prior biopsies and should be considered in selected cases. • Local anaesthesia can decrease pain and discomfort associated with PB. • For high-risk men with multiple negative biopsies, consideration can be given to a saturation biopsy 	<p>www.nccn.org</p>
<p>Prostate Society Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Follow-up</p>	<p>suspicion of PCa or in those who want to be screened</p>	<p>stratum</p>	

PSA = prostate-specific antigen; DRE = digital rectal examination; ASA = American Society of Anaesthesiologists; CCI = Charlson Comorbidity Index; TUR = transurethral resection; UTI = urinary tract infection; NCCN = National Comprehensive Cancer Network; PCa = prostate cancer.

Contemporary Role of Systematic Prostate Biopsies: Indications, Techniques, and Implications for Patient Care

Osamu Ukimura^{a,b,*}, Jonathan A. Coleman^c, Alex de la Taille^d, Mark Emberton^{e,f}, Jonathan I. Epstein^g, Stephen J. Freedland^h, Gianluca Giannariniⁱ, Adam S. Kibel^j, Rodolfo Montironi^k, Guillaume Ploussard^l, Monique J. Roobol^m, Vincenzo Scattoniⁿ, J. Stephen Jones^o

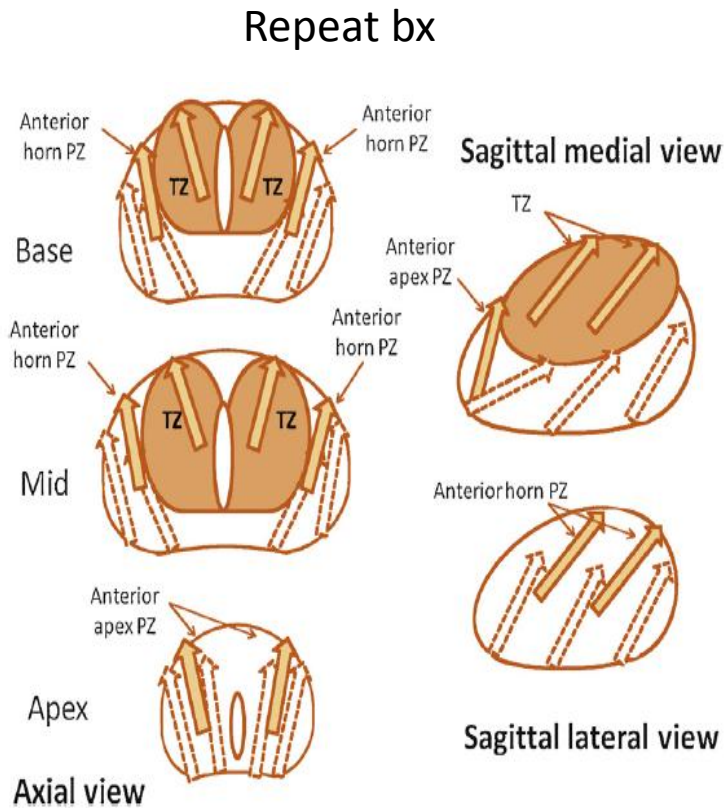


Fig. 2 - Recommended scheme for repeat prostate biopsy. The anterior apex peripheral zone (PZ), anterior horn PZ, and anterior transition zone are the recommended locations in which significant cancers likely missed on initial biopsy (dotted arrows) are potentially located. These anterior biopsies (yellow arrows) require the technique of needle placement into the middle of the prostate before firing the biopsy gun, with consideration of the advanced needle length of 22 mm (typically, including the proximal 17-mm part of the tissue sampling area and the distal 5-mm part, where the tissue is not sampled).

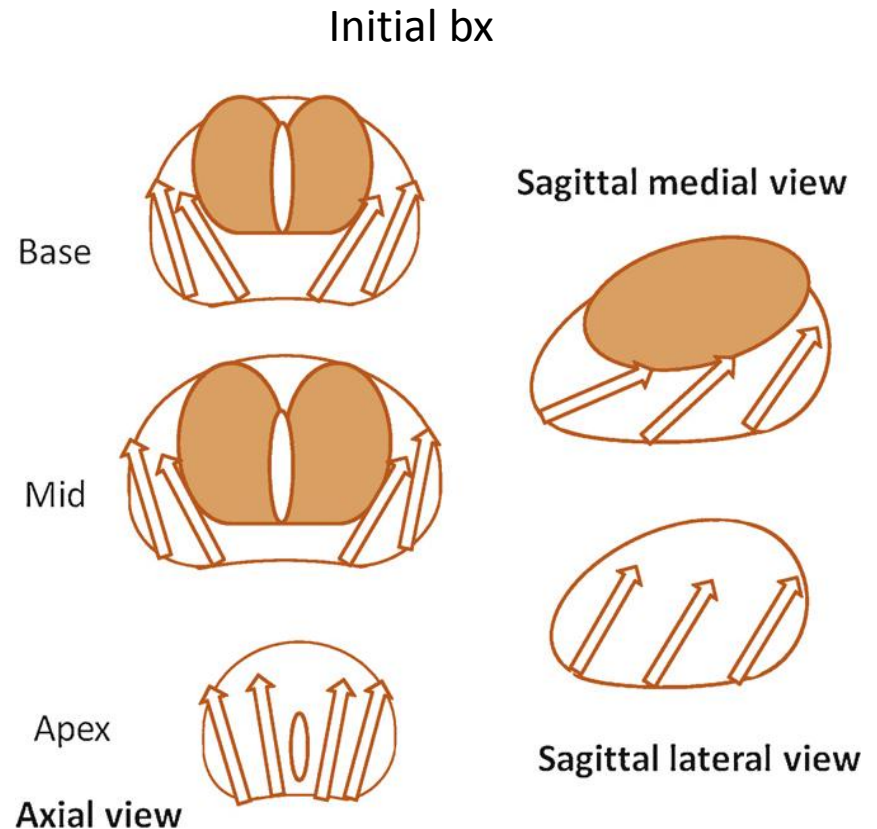


Fig. 1 - Recommended scheme for initial prostate biopsy. A lateral and medial sextant pattern with 12 cores (extended) covers the entire peripheral zone (PZ) of the prostate to maximise diagnosis of the most frequent cancer located in the PZ.

Biopsy Schemes with the Fewest Cores for Detecting 95% of the Prostate Cancers Detected by a 24-Core Biopsy

Vincenzo Scattoni^{a,*}, Marco Raber^a, Firas Abdollah^a, Marco Roscigno^a, Federico Dehò^a, Diego Angiolilli^a, Carmen Maccagnano^a, Andrea Gallina^a, Umberto Capitanio^a, Massimo Freschi^b, Claudio Doglioni^b, Patrizio Rigatti^a, Francesco Montorsi^a

Numbers of cores?

- The analysis re schemes for pa (*DRE*), *prostate* a combination
- For patients w >65 yr or a neg advantageous a **14-core biop**
- Finally, the sar cancers in pati combination o



ntageous
ital rectal exam
d age ≤65 yr was

cm³, and age
, the most
combinations of

on of 95% of
as a

Is an extended 20-Core Prostate Biopsy Protocol more efficient than the the standard 12-core? A Randomized Multicenter Trial

Jacques Irani*¹, Pascal Blanchet², Laurent Salomon³, Patrick Coloby⁴, Jacques Hubert⁵, Bernard Malavaud⁶, Nicolas Mottet⁷

THE JOURNAL OF UROLOGY®

Vol. 190, 77-83, July 2013

- Τα ευρήματα των συγγραφέων δείχνουν ότι δεν υπάρχει βελτίωση στην ανίχνευση της νόσου με ένα σχήμα 20-core έναντι 12-core protocol σε ότι αφορά την αρχική βιοψία.

Extended Sampling at First Biopsy Improves Cancer Detection Rate: Results of a Prospective, Randomized Trial Comparing 12 Versus 18-Core Prostate Biopsy

Francisco Rodríguez-Covarrubias,* Alejandro González-Ramírez, Bernardo Aguilar-Davidov, Ricardo Castillejos-Molina,† Mariano Sotomayor‡ and Guillermo Feria-Bernal

THE JOURNAL OF UROLOGY®

Vol. 185, 2132-2136, June 2011

- Ένα σχήμα 18-core βελτιώνει την ανεύρεση της νόσου χωρίς να αυξάνει τη νοσηρότητα.
- Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι 12-cores είναι αρκετοί για την ανεύρεση της νόσου στην πρώτη βιοψία.

THE VIENNA NOMOGRAM: VALIDATION OF A NOVEL BIOPSY STRATEGY DEFINING THE OPTIMAL NUMBER OF CORES BASED ON PATIENT AGE AND TOTAL PROSTATE VOLUME

MESUT REMZI,* YAN KIT FONG, MICHAEL DOBROVITS, THEODORE ANAGNOSTOU, CHRISTIAN SEITZ, MATTHIAS WALDERT, MIKE HARIK, SYBILLE MARIHART, MICHAEL MARBERGER† AND BOB DJAVAN

Αριθμός ινιδίων βάσει ηλικίας και μεγέθους προστάτη Νομογράμματα και risk calculators

Βοηθούν στην εξατομίκευση της προστατικής βιοψίας ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του ασθενή και τα συμπτώματα

Age (years)	<50	51-60	61-70	>70
0-30	8	8	8	6
31-40	2	10	8	6
41-50	4	10	11	8
51-60	16	14	12	10
61-70	8	10	14	12
>70	18	18	16	14

36.7% cancer detection in PSA range 2-10ng/dl or 66,4% higher rate compared to octant

Optimization of Initial Prostate Biopsy in Clinical Practice: Sampling, Labeling and Specimen Processing

Marc A. Bjurlin, H. Ballentine Carter, Paul Schellhammer, Michael S. Cookson, Leonard G. Gomella, Dean Troyer, Thomas M. Wheeler, Steven Schlossberg, David F. Penson and Samir S. Taneja*

THE JOURNAL OF UROLOGY® Vol. 189, 2039-2046, June 2013

- Βιβλιογραφική ανασκόπηση που κάλυψε την περίοδο έως και τον Ιούλιο 2012 περιλαμβάνοντας περίπου 550 άρθρα :
 - Σχήματα με 10/12 «ινίδια» πλεονεκτούν των «sextant»
 - Αν ο αριθμός των ινιδίων > 12, τότε διαγνωστικά το όφελος είναι μικρό
 - Να θυμάστε ότι στοχεύοντας α) το apex και β) πλάγια της sextant αυξάνετε τα ποσοστά ανεύρεσης του καρκίνου
 - Λίγα δεδομένα υπέρ της «ταυτοποίησης» των ινιδίων σε σχέση με το πιθανό όφελος στις κλινικές αποφάσεις
 - Ο καθορισμός της πιθανής πλάγιας εντόπισης του καρκίνου ίσως βοηθά να προβλέψουμε θέσεις πιθανής εξωκαψικής εντόπισης
 - Αν τοποθετούμε όλα τα ινίδια στο ίδιο urobox (πάνω από 2) τότε μειώνουμε την ανεύρεση των καρκίνων και αυξάνουμε την αβεβαιότητα στη παθολογοανατομική διάγνωση

- Ο ασθενής υποβάλλεται σε διορθικές βιοψίες, 6 από τον δεξιό λοβό και 6 από τον αριστερό λοβό του προστάτη.
- Η ιστολογική εξέταση δείχνει πολλές θέσεις high grade PIN χωρίς να διαπιστωθεί αδενοκαρκίνωμα
- Χρειάζεται ο ασθενής επαναληπτική βιοψία και τότε πρέπει να γίνει;

- Υπάρχουν νεώτεροι βιοδείκτες για να κατευθύνουν την απόφασή μας για επαναληπτική βιοψία σε άνδρες με αυξημένο PSA και αρνητική 1^η βιοψία;

Υπάρχουν νεώτεροι βιοδείκτες για να
κατευθύνουν την απόφασή μας για
επαναληπτική βιοψία σε άνδρες με
αυξημένο PSA και αρνητική 1^η βιοψία;

Καλογερόπουλος Θεόδωρος
Επιμελητής Α Ε.Σ.Υ
Ουρολογική κλινική
ΑΟΝΑ ΑΓ ΣΑΒΒΑΣ

Ενδείξεις επαναληπτικής βιοψίας

5.2.3.2 *Repeat biopsy after previously negative biopsy*

The indications for repeat biopsy are:

- rising and/or persistently elevated PSA (see Table 5.2 for risk estimates);
- suspicious DRE, 5-30% cancer risk [67, 68];
- atypical small acinar proliferation (i.e., atypical glands suspicious for cancer), 40% risk [99];
- extensive (multiple biopsy sites, i.e., ≥ 3) high grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN), ~30% risk [99, 100];
- a few atypical glands immediately adjacent to high grade prostatic intraepithelial neoplasia (i.e., PINATYP), ~50% risk [101];
- intraductal carcinoma as a solitary finding, > 90% risk of associated high-grade prostate carcinoma [102];
- positive multiparametric MRI findings (see Section 5.2.4).

Ενδείξεις επαναληπτικής βιοψίας



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2016 Prostate Cancer Early Detection

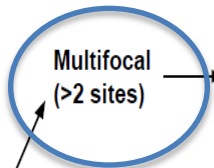
[NCCN Guidelines Index](#)
[Prostate Early Detection TOC](#)
[Discussion](#)

MANAGEMENT OF BIOPSY RESULTS

Cancer → [See NCCN Guidelines for Prostate Cancer](#)

Atypia, suspicious
for cancer

Extended pattern rebiopsy (within 6 mo)
with increased sampling of the affected
site and adjacent areas. If no cancer is
found, close follow-up with PSA and
DRE is recommended at 1 year interval
initially



High-grade prostatic
intraepithelial neoplasia (PIN)

Focal^{j,k,l}

Follow-up:
• PSA and DRE at 6-24 month interval
and
• Consider percent free PSA, 4Kscore, PHI, PCA3, or ConfirmMDx
and/or Multiparametric MRI and/or refined prostate biopsy
techniques^l

Benign^{j,k,l}

Repeat prostate biopsy, based on risk

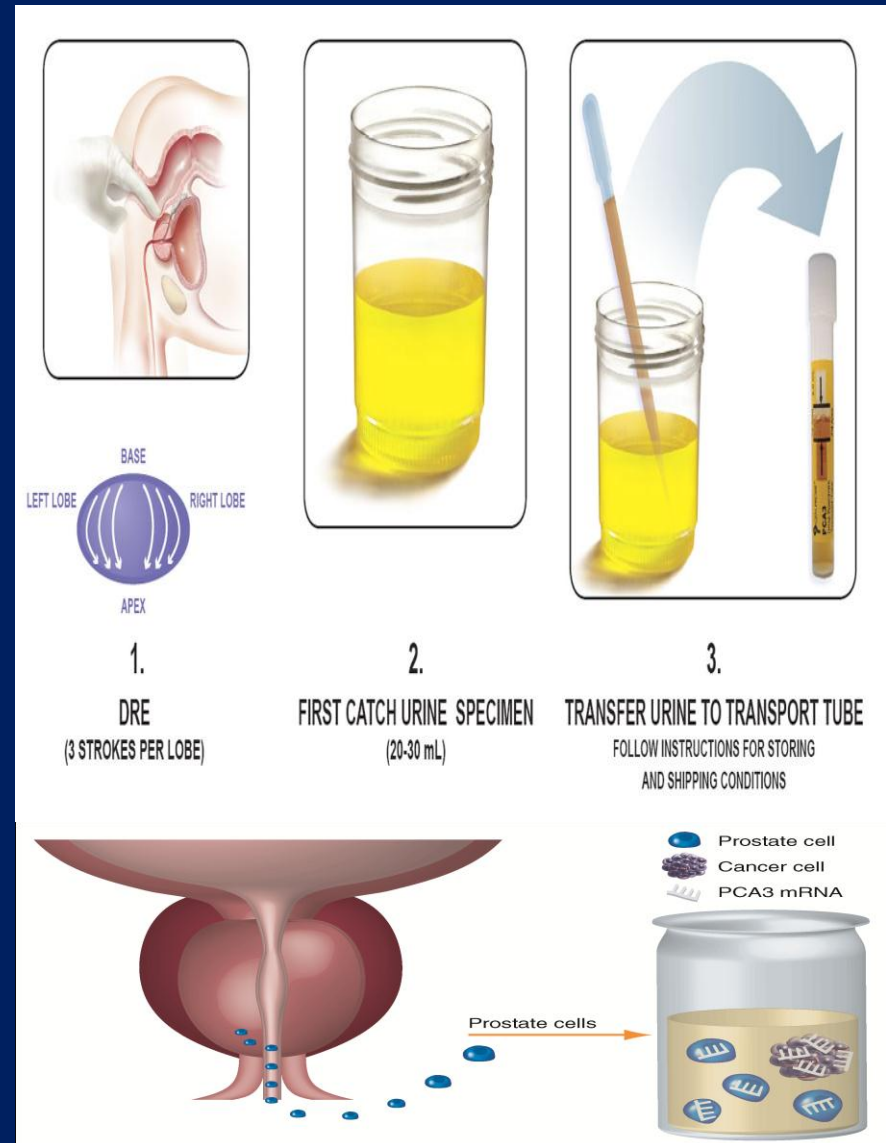
Βιοδείκτες χρήσιμοι στην απόφαση για επαναληπτική βιοψία

- PCA3
- ConfirmMDx
- TMPRSS2-ERG



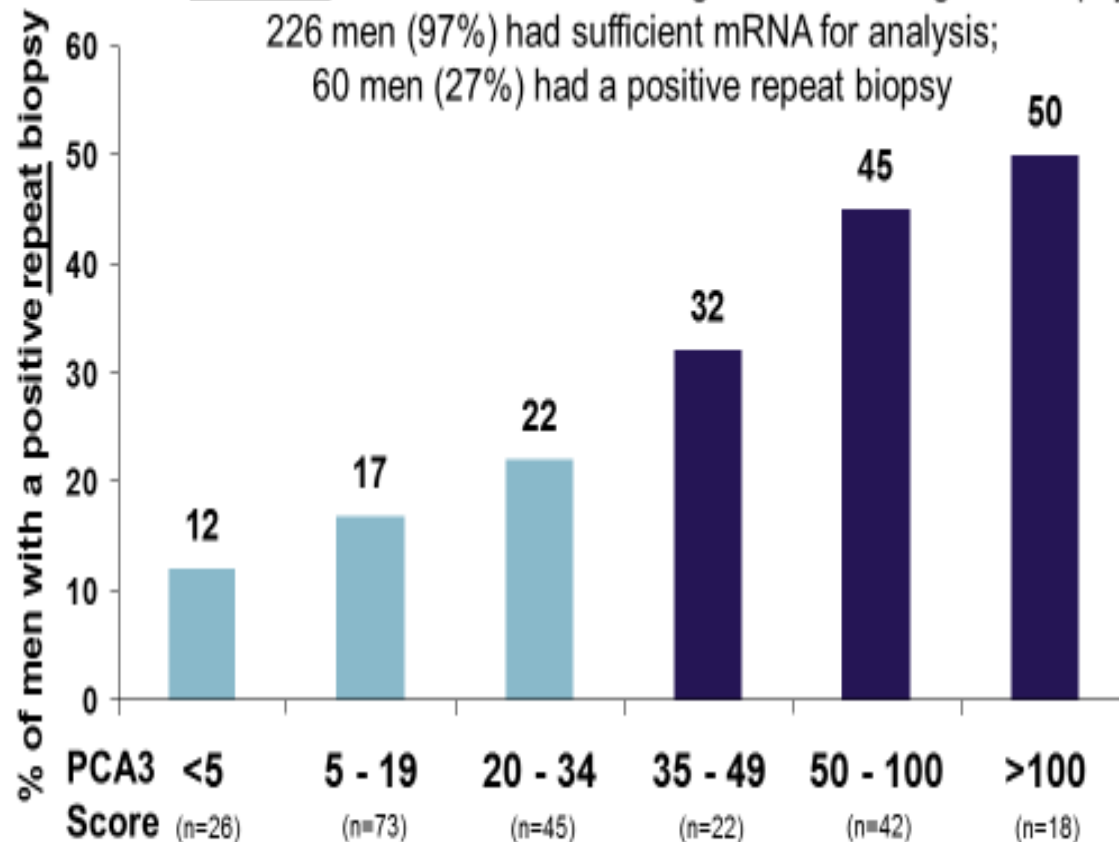
PCA3 – Progenesa test

- Το γονίδιο PCA3 έχει βρεθεί ότι υπερεκφράζεται στα προστατικά καρκινικά κύτταρα.
- Μετά από μάλαξη του προστάτη (3 μαλάξεις σε κάθε λοβό του προστάτη) απελευθερώνεται στα πρώτα 20-30ml ούρων ,mRNA του PCA3 γονιδίου καθώς και mRNA του γονιδίου του PSA τα οποία και μετρώνται ποσοτικά με το εμπορικό τεστ Progenesa.
- Το PCA3 score προκύπτει από τον λόγο του mRNA του PCA3 ανά ml / mRNA του PSA ανά ml επί 1000 και είναι μια συνεχής τιμή από το 0 εως το 100.
- Δεν επηρεάζεται από τον όγκο του προστάτη ή φλεγμονές του.



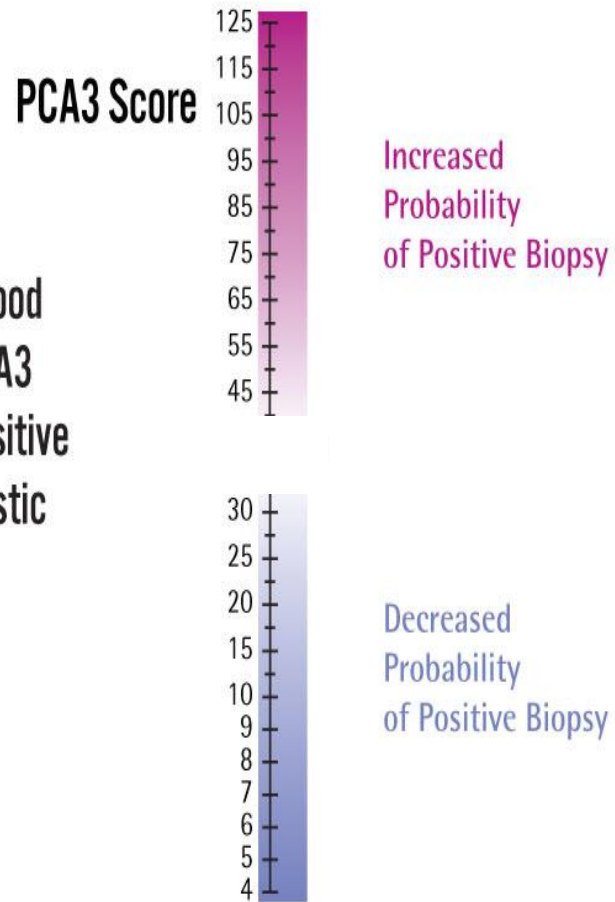
Όσο υψηλότερο το PCA3 Score τόσο αυξάνει η πιθανότητα Pca.

233 American men with a PSA ≥ 2.5 ng/mL and ≥ 1 negative biopsy;
226 men (97%) had sufficient mRNA for analysis;
60 men (27%) had a positive repeat biopsy



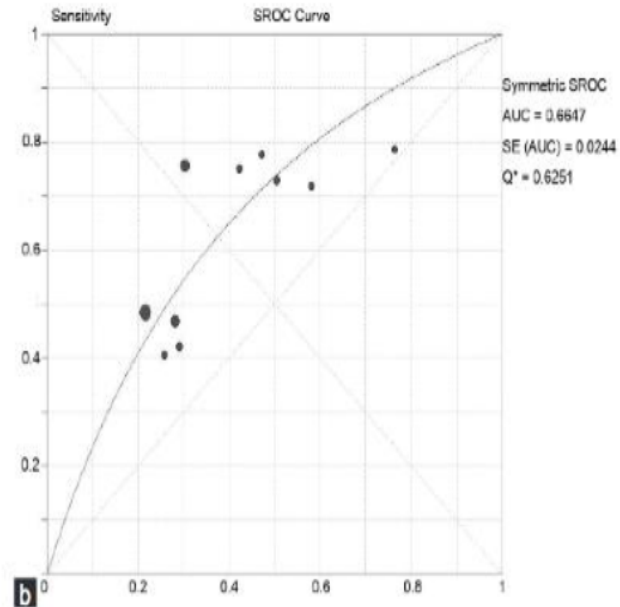
PCA3 Score > 25

As the PCA3 score increases the likelihood for positive biopsy increases. As the PCA3 score decreases, the likelihood for a positive biopsy decreases. The greatest diagnostic utility occurs at a cut-off of **25**



PCA3 for Rebiopsy

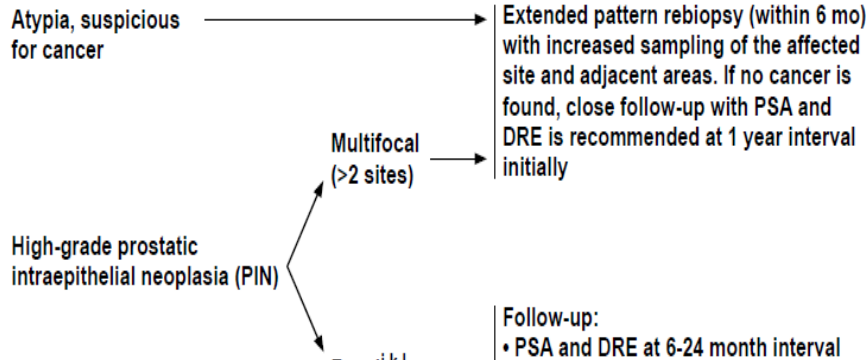
- FDA approved for cutoff= 25
- Sens/spec up to 90/50
- Can help guide decision to rebiopsy
- May help avoid up to half of repeat biopsies



Ασθενείς με PCA3 score > 25 έχουν 4,5 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν θετική μια δεύτερη βιοψία

MANAGEMENT OF BIOPSY RESULTS

Cancer → [See NCCN Guidelines for Prostate Cancer](#)



The FDA has approved the PCA3 assay to help decide, along with other factors, whether a repeat biopsy in men age 50 years or older with one or more previous negative prostate biopsies is necessary.

PCA3 – Progenesa test

EAU Guidelines

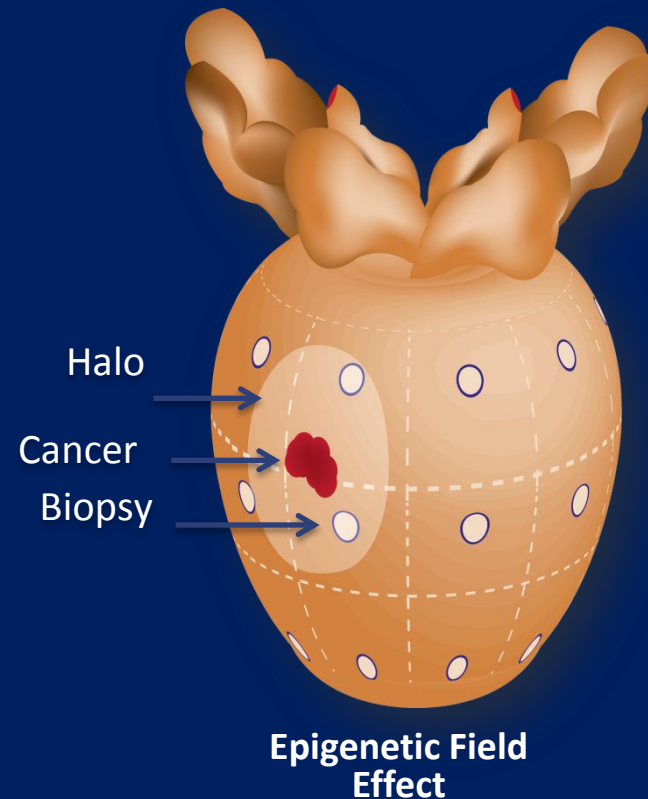
Table 5.2.3.2 Description of additional investigational tests after a negative prostate biopsy*

Name of test	Test substrate	Molecular	FDA approved
Progenesa	DRE urine	lncRNA PCA3	yes
PHI	Serum	Total, free and p2PSA	yes
4Kscore Test	Serum / plasma	Total, free, intact PSA, hK2	no
ConfirmMDX	Benign prostate biopsy	Methylated APC, RASSF1 and GSTP1	no

or a tissue-based epigenetic test (ConfirmMDx). The role of PHI and Progenesa PCA3 in deciding whether to take a repeat biopsy in men who had a previous negative biopsy is uncertain and probably not cost-effective

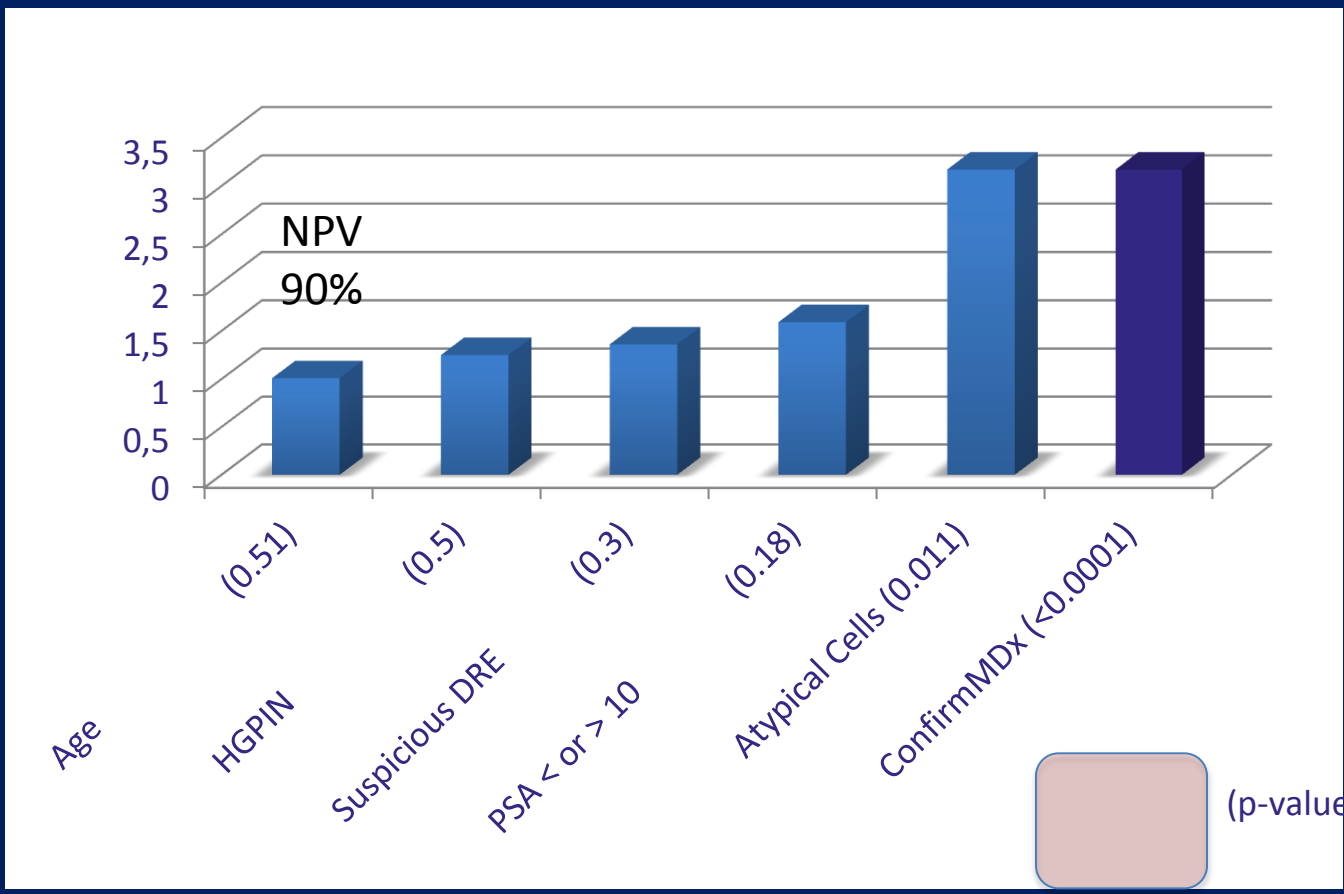
ConfirmMDx

- Το ConfirmMDx είναι ένα τεστ που μετράει ποσοτικά τον βαθμό μεθυλίωσης 3 γονιδίων (RASSF1, GSTP1, APC) σε καλοήγη προστατικό από προηγηθείσα αρνητική βιοψία .
- Το ConfirmMDx detects a field effect or *halo* associated with the presence of cancer at the DNA level.
- This epigenetic “halo” around a cancer lesion can be present despite having a normal appearance under the microscope.
- Residual tissues from previous negative biopsy are tested to help rule-out cancer.



Multivariate Analysis of Known Risk Factors and Assay Performance

ConfirmMDx -MATLOC STUDY



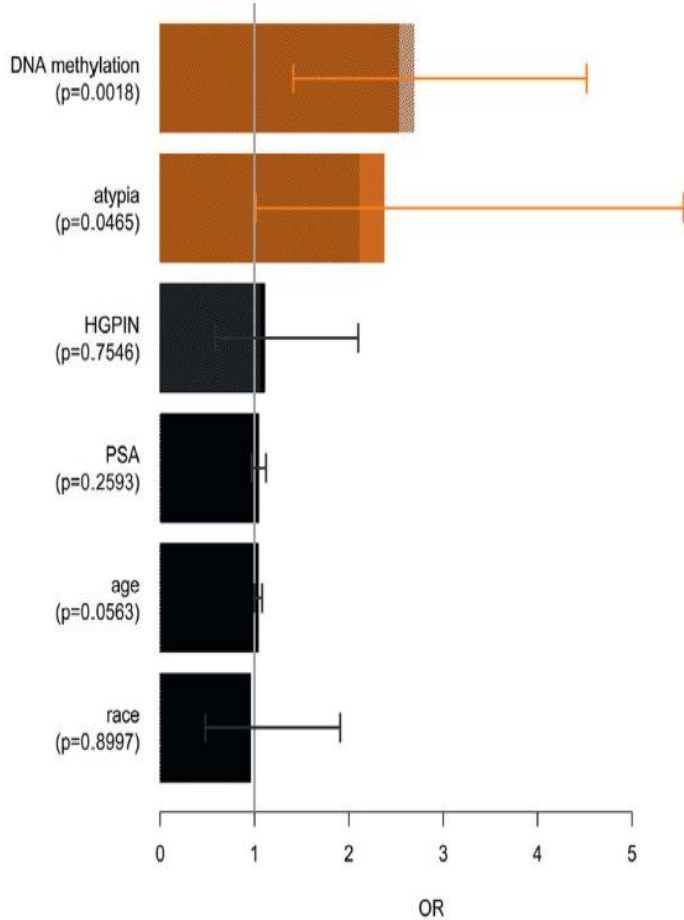
ConfirmMDx applicable to all patients, compared to rare event with atypical histology.

Stewart G, et al., Clinical Utility of an Epigenetic Assay to Detect Occult Prostate Cancer in Histopathologically Negative Biopsies: Results of the MATLOC Study. JURO 2013. 189, 1110-1116

ConfirmMDx -Document Study



Multivariate analysis of potential predictors of cancer on repeat biopsy.



Epigenetic test performance characteristics

	Sensitivity	Specificity	NPV*
DOCUMENT:			
No. pts/total No.	57/92	145/228	167/189
% (95% CI)	62 (51-72)	64 (57-70)	88 (85-91)
% MATLOC (95% CI)	68 (55-78)	64 (55-73)	90 (86-94)
p Value	0.5068	1.0000	0.6707

* Patient numbers adjusted to 18% MATLOC study prevalence.

initial biopsy using an epigenetic assay. This epigenetic assay is a significant independent predictor that was the most valuable diagnostic aid of all evaluated risk factors in 2 independent trials. Negative findings of this assay could be used to decrease concern about unsampled cancer and effectively avoid unnecessary repeat biopsies.

Published in final edited form as:

J Urol. 2014 October ; 192(4): 1081-1087. doi:10.1016/j.juro.2014.04.013.

The panel believes that ConfirmMDx can be considered as an option for men contemplating repeat biopsy because the assay may identify individuals at higher risk of prostate cancer diagnosis on repeat biopsy.

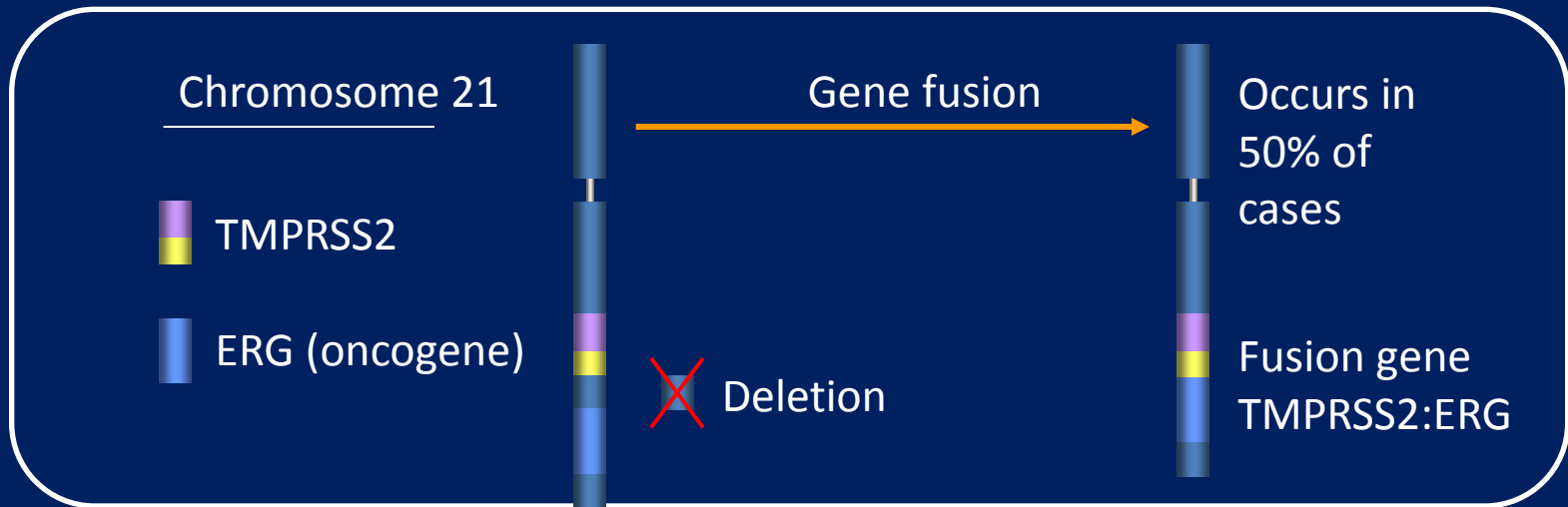
**EAU - ESTRO - SIOG
Guidelines on
Prostate Cancer**

Name of test	Test substrate	Molecular	FDA approved
Progenesa	DRE urine	lncRNA PCA3	yes
PHI	Serum	Total, free and p2PSA	yes
4Kscore Test	Serum / plasma	Total, free, intact PSA, hK2	no
ConfirmMDX	Benign prostate biopsy	Methylated APC, RASSF1 and GSTP1	no

absent in all three markers, implying that a repeat biopsy could be avoided in these men [103]. Given the limited currently available data, no recommendation can be made regarding its routine application.

TMPRSS2–ERG fusion gene

- Non-invasive urine test
- First identified gene rearrangement in prostate cancer
- ETS-related gene fusions:^{1,2}
 - ~50% of prostate cancer patients
 - Of these, >90% are TMPRSS2–ERG
 - TMPRSS2–ERG is usually absent from benign prostatic tissue
- Correlation between TMPRSS2–ERG and prostate cancer prognosis is conflicting³



TMPRSS: Transmembrane protease, serine.

1. Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S *et al. Science* 310, 644–648 (2005).

2. Laxman B, Tomlins SA, Mehra R *et al. Neoplasia* 8, 885–888 (2006).

3. Tomlins SA, Bjartell A, Chinnaiyan AM *et al. Eur. Urol.* 56(2), 275–286 (2009).

TMPRSS2:ERG fusion gene

- **Detection of TMPRSS2:ERG fusion gene in the urine of men with prostate cancer**
Dimitriadis E, Arvanitakis T, Thanos A, Kalogeropoulos T, Pallantzias A, Apostolaki A, Pandis N.
Poster presentation in the 29th Congress of the Societe Internationale d'Urologie, 2-6 September 2007, Paris, France.
Urology Suppl.:70(3): 133, 2007, MP-17.11 (Abstract)
- **Detection of TMPRSS2-ERG fusion genes in prostate benign hyperplasia**
Kalogeropoulos T., Velaeti S., Dimitriadis E., Arvanitakis T., Kontogianni-Katsarou K., Savvani A., Apostolaki A., Kanelis G., Stefanakis S., Pandis N., Petraki K.
Poster presentation στο 24^ο Πανευρωπαϊκό Συνέδριο Ουρολογίας στη Στοκχόλμη 17-21 Μαρτίου 2009.
European Urology Supplements 2009; 8(4); Abstract number 355 (Abstract).
- **Detection of tmprss2-erg fusion gene in benign prostate hyperplasia.**
Velaeti S., Kalogeropoulos T., Arvanitakis T, Dimitriadis E., Kontogianni-Katsarou K., Savvani A., Sdrolia E., Pantazi G. , Pandis N., Petraki K
Παρουσίαση πόστερ στο 5^ο South Eastern European Meeting, Belgrade Serbia 9-10 October 2009.
European Urology Supplements 2009; 8(8); Abstract number S21 (Abstract).
- **Detection of tmprss2-erg and tmprss2-etv1 fusion genes in prostate cancer and benign prostate hyperplasia.**
Velaeti S., Kalogeropoulos T., Arvanitakis T, Dimitriadis E., Kontogianni-Katsarou K., Savvani A., Sdrolia E, Pantazi G. , Pandis N., Petraki K
Παρουσίαση πόστερ στο 30^ο Παγκόσμιο Συνέδριο Ουρολογίας (SIU2009) , 1-5 November 2009 Shanghai ,China.
Urology 74 (Supplement 4A) October 2009 Abstract.
- **Detection of TMPRSS2 –ERG fusion gene in urine and blood of prostate cancer patients**
Kalogeropoulos T, Velaeti S, Arvanitakis T., Dimitriadis E., Kontogianni-Katsarou K., Apostolaki A., Ali S Gozen, D. Teber, Petraki K, Pandis N.
Παρουσίαση πόστερ στο 30^ο Παγκόσμιο Συνέδριο Ουρολογίας (SIU2009) , 1-5 November 2009 Shanghai ,China.
Urology 74 (Supplement 4A) October 2009 Abstract.

Study of Genetic and Epigenetic Alterations in Urine Samples as Diagnostic Markers for Prostate Cancer

EFTHYMIOS DIMITRIADIS¹, THEODOROS KALOGEROPOULOS², STAMATIA VELAETI¹, SOTIRIOS SOTIRIOU⁴, EVANGELOS VASSILIOU⁵, LOUKAS FASOULIS², VASILIOS KLAPSAS², MICHALIS SYNESIOU², AIKATERINI APOSTOLAKI³, THEONI TRANGAS⁴ and NIKOLAOS PANDIS¹

¹*I*
⁴*L*
⁵*Departm* Our findings demonstrate the value of and support the *Greece*

Table II. efficacy of combining the detection of *TMPRSS2-ERG*

Variable fusion gene and of *PCA3* score with the routinely used DRE

PSA (ng/r and serum PSA findings to formulate a clinical algorithm

PCA3 valu
SPINK1 va
ERG value* guiding the decision for prostate biopsy.

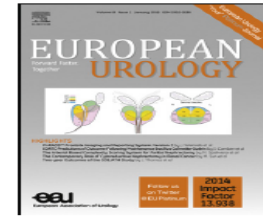
<i>ERG</i> value*	2.77 (0.7-12.1)	5.35 (1.5-131.5)	0.355
Suspicious DRE	20 (38.5%)	11 (78.6%)	0.008
<i>TMPRSS2-ERG</i> positive	15 (28.8%)	11 (78.6%)	0.001
<i>GSTP</i> Methylation positive	12 (23.1%)	6 (42.9%)	0.129
<i>RASSF1A</i> Methylation positive	15 (28.8%)	6 (42.9%)	0.246

*Target gene/PSA ×1000. **N (%) compared using Fisher's exact tests, or median (inter-quartile range). PSA: prostate-specific antigen; *PCA3*: prostate cancer antigen-3, *SPINK1*: serine peptidase inhibitor kazal type-1; *ERG*: Ets-related gene; *TMPRSS2*: transmembrane protease serine-2; *GSTP*: Glutathione S-transferase P; *RASSF1A*: Ras association domain family member 1.

available at www.sciencedirect.com
journal homepage: www.europeanurology.com



European Association of Urology



Platinum Priority – Prostate Cancer

Editorial by Scott Eggener on pp. 54–55 of this issue

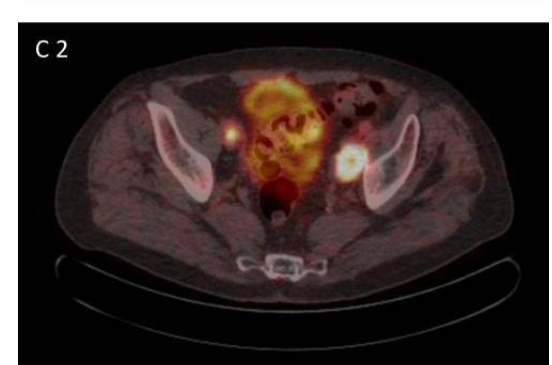
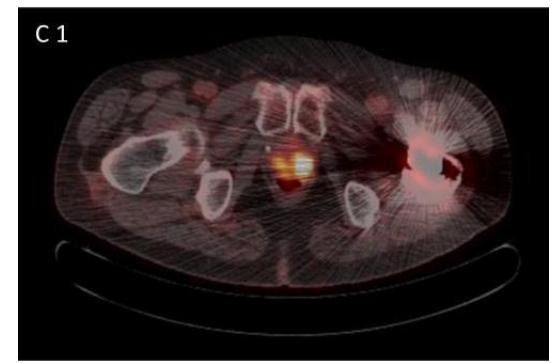
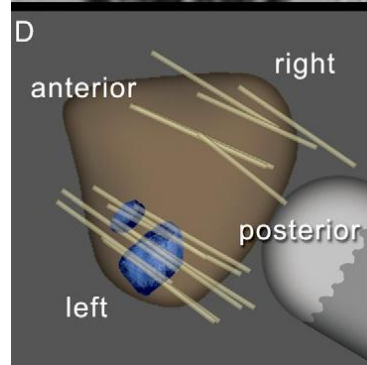
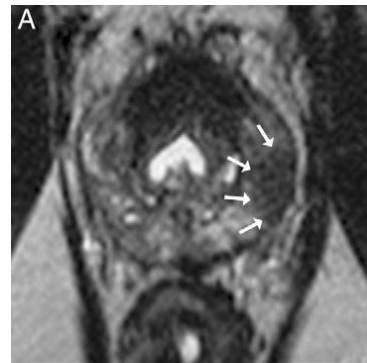
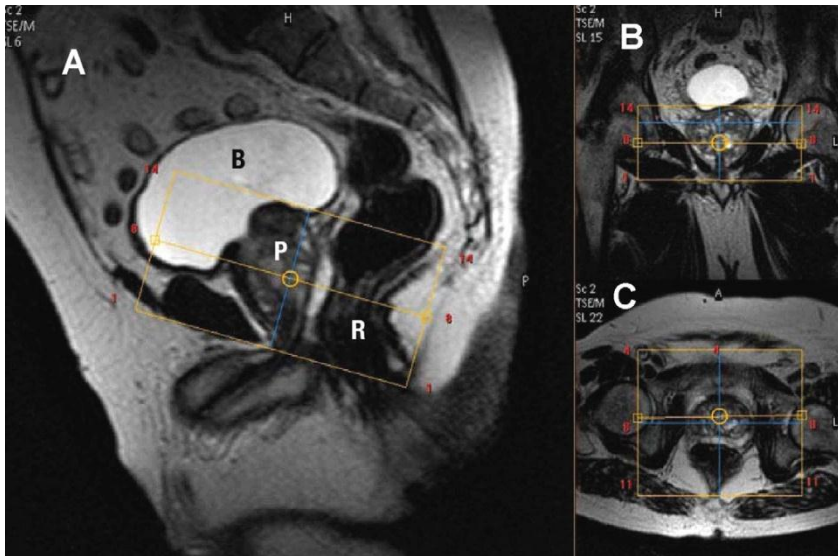
Urine *TMPRSS2:ERG* Plus *PCA3* for Individualized Prostate Cancer Risk Assessment

Scott A. Tomlins^{a,b,c,*}, John R. Day^d, Robert J. Lonigro^{a,c}, Daniel H. Hovelson^e, Javed Siddiqui^a, L. Priya Kunju^a, Rodney L. Dunn^b, Sarah Meyer^d, Petrea Hodge^d, Jack Groskopf^d, John T. Wei^b, Arul M. Chinnaiyan^{a,b,c,e,f,**}

Patient summary: Incorporation of two prostate cancer (PCa)-specific biomarkers (*TMPRSS2:ERG* and *PCA3*) measured in the urine improved on serum prostate-specific antigen (or a multivariate risk calculator) for predicting the presence of PCa and high-grade PCa on biopsy. A combined test, Mi-Prostate Score, uses models validated in this study and is clinically available to provide individualized risk estimates.

- Ποιες άλλες μεθόδους βιοψίας έχουμε στη διάθεσή μας για να αυξήσουμε την διαγνωστική ευαισθησία;

Ποιες άλλες μεθόδους έχουμε για να αυξήσουμε τη διαγνωστική ευαισθησία της βιοψίας;



- Τι είναι γνωστό στο θέμα αυτό;
 - Η διορθική ελαστογραφία υπερήχου (Transrectal sonoelastography ή TRSE) έχει κυμαινόμενα ποσοστά ακρίβειας
 - sensitivity από **51.1 to 91.7%** και specificity από **62.2 to 86.8%**
 - Οι τιμές sensitivity και specificity **ανά ασθενή** από το σύνολο των δεδομένων, ήταν **62 and 79%**, αντίστοιχα, άρα πολύ ανώτερες του παραδοσιακού TRUS
- Η TRSE κρίνεται ως υποσχόμενη τεχνική

Sonoelastography... Καλύτερη του TRUS αλλά ακόμη ατελής !

Real-Time Elastography for the Detection of Prostate Cancer

Georg Salomon · Jonas Schiffmann

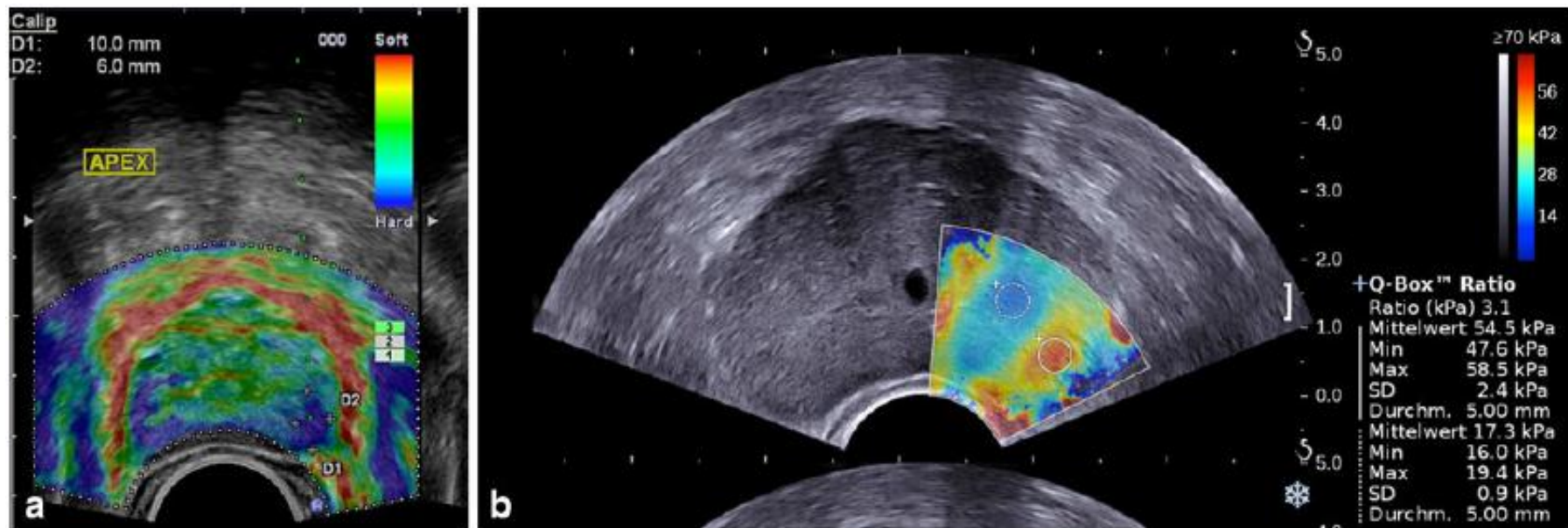


Fig. 1 a Real-Time Elastography (Hitachi), stiff areas are displayed in dark blue areas. In this case the dark blue, reproducible portion on the right side of the image is supposed to be cancerous tissue. b Shear wave

Elastography (Supersonic, Aixplorer), stiffness of the tissue is displayed in different colors. The region of interest is circled and the stiffness of the tissue is calculated in kPa

- Εν περιλήψει, η Ελαστογραφία είναι υποσχόμενη τεχνική με δυνατότητες υποβοήθησης στη λήψη επιπλέον «στοχευμένων» ινιδίων από ύποπτες θέσεις.
- Ωστόσο τα αποτελέσματά της είναι αρκετά ασταθή έτσι ώστε να πούμε με ασφάλεια ότι δεν θα λαμβάνουμε και βιοψίες από τις «τυχαίες» θέσεις
- Η Ελαστογραφία ΔΕΝ συνιστάται στα EAU guidelines για την αρχική βιοψία.

Elastography και Multi-parametric US

- 100 ασθενείς με **επιβεβαιωμένο** Ca προστάτη
- Προεγχειρητική μελέτη με:
 - α) **elastography** και μετά με,
 - β) **Contrast Enhanced US** σε **συνδυασμό με elastography**
- Η χαρτογράφηση που προέκυπτε, θα συγκρίνονταν με το παρασκεύασμα της ριζικής προστατεκτομής

Real –time elastography

- 49% sensitivity and 73.6% specificity
- Επιβεβαίωσε την κακοήθεια σε 56/86 περιοχές που θεωρήθηκαν ύποπτες (65.1%).

Multi-parametric US

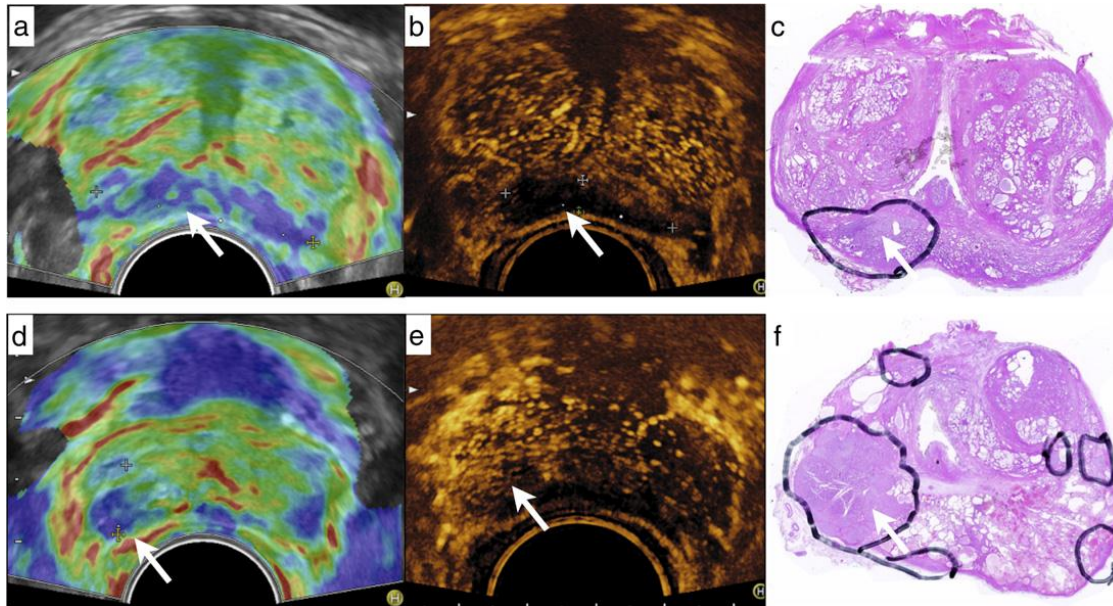
- Ελάττωσε τη false-positive value της real-time elastography από 34.9% σε ... 10.3% , βελτιώνοντας αντίστοιχα τη
- positive predictive value για τον καρκίνο από 65.1% σε ... 89.7%.

Multiparametric Ultrasound of the Prostate: Adding Contrast Enhanced Ultrasound to Real-Time Elastography to Detect Histopathologically Confirmed Cancer

Marko Brock,* Thilo Eggert, Rein Jüri Palisaar, Florian Roghmann, Katharina Braun, Björn Löppenber, Florian Sommerer, Joachim Noldus and Christian von Bodman

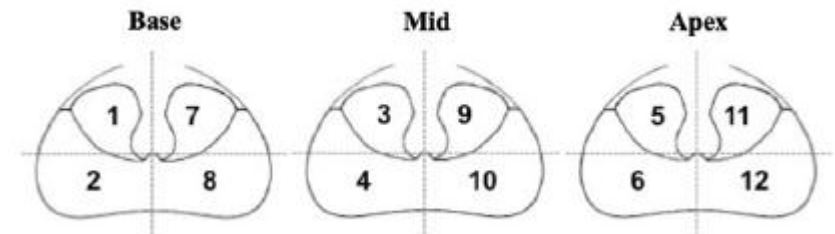
Vol. 189, 93-98, January 2013

Multiparametric Ultrasound



- Η ίδια η ελαστογραφία έχει αρκετά ψευδώς αρνητικά λόγω:
 - Μεγάλης καμπύλης εκμάθησης
 - Λόγω φλεγμονής και ίνωσης
 - Διαφορές λόγω θέσης του όγκου (apex, ventral, dorsal)
 - Ευαισθησία από 74-100% σε μελέτες

Η ίδια η ελαστογραφία έχει ετερογένεια στα ευρήματά της –
μόνο συνδυαζόμενη με CE-US, βελτιώνει τα ψευδώς αρνητικά ποσοστά

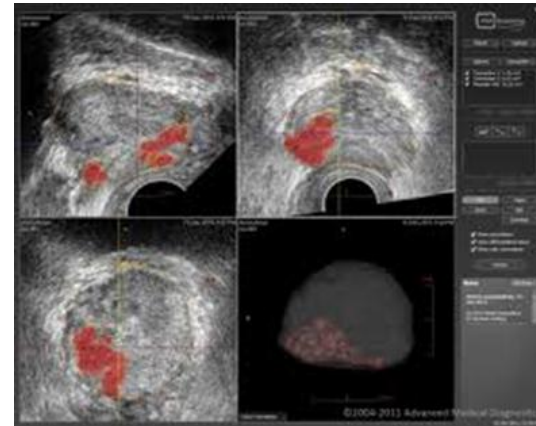


Does HistoScanning™ predict positive results in prostate biopsy? A retrospective analysis of 1,188 sextants of the prostate.

[Schiffmann J1, Tennstedt P, Fischer J, Tian Z, Beyer B, Boehm K, Sun M, Gandaglia G, Michl U, Graefen M, Salomon](#)

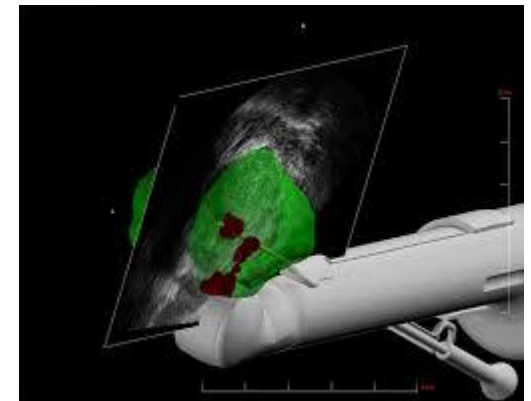
- Σύγκριση των δύο μεθόδων σε ασθενείς που υποβλήθηκαν και στις δύο
- Παραλληλισμός με αποτέλεσμα βιοψίας

G.



Τα θετικά HS σήματα δεν προέβλεπαν με επιτυχία τις παθολογικές βιοψίες προστάτη

Δεν υπάρχει σύσταση για αλλαγή από το σχήμα των τυχαίων βιοψιών ή έστω για τροποποίηση σχήματος βάσει του HS



Prostate histoscanning in clinically localized biopsy proven prostate cancer - an accuracy study.

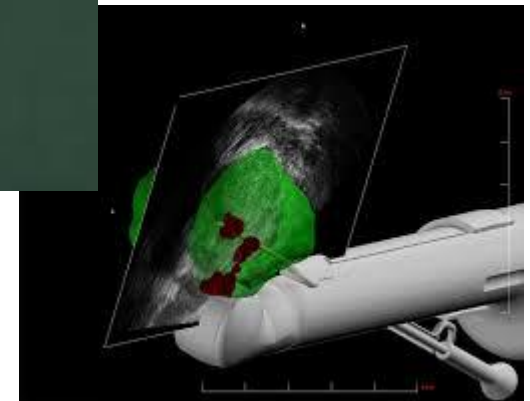
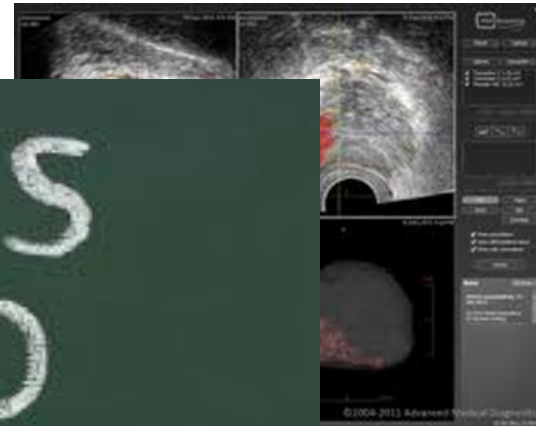
Macek P, Barret E, Sanchez-Salas R, Galiano M, Rozet F, Ahallal Y, Gaya JM, Durand M, Mascle L, Giedelman C, Lunelli L, Validire P, Nesvadba M, Cathelineau X.

- Prospective, single center study from January to September 2012
- **98 pts. with biopsy Pca, scheduled for**
- Results of PHS were compared against whole-mount sectioning by Stan

Model containing PHS per sector reached **sensitivity 65.7%**, AUC 0.75.

The performance of PHS was significantly affected by prostate location, rectal distance, prostate volume (all $p < 0.0001$) and bladder fullness ($p = 0.02$).

The **best PHS accuracy** was present in mid posterior sectors.



Απεικόνιση και Διάγνωση

- Δυστυχώς το Grey-scale TRUS που αποτελεί και το συνηθέστερο μέσο διάγνωσης της νόσου, καθώς κατευθύνει τη βελόνη βιοψίας
- Όμως, μόνο 17-54% των gray-scale υπόηχων περιοχών, πραγματικά αντιστοιχούν στον καρκίνο

Αν βελτιώσουμε την πληροφορία που λαμβάνουμε από το TRUS, πάντα μαζί με τα DRE, PSA, μπορεί να διαφωτίσει και τη θεραπευτική μας απόφαση

Active surveillance?

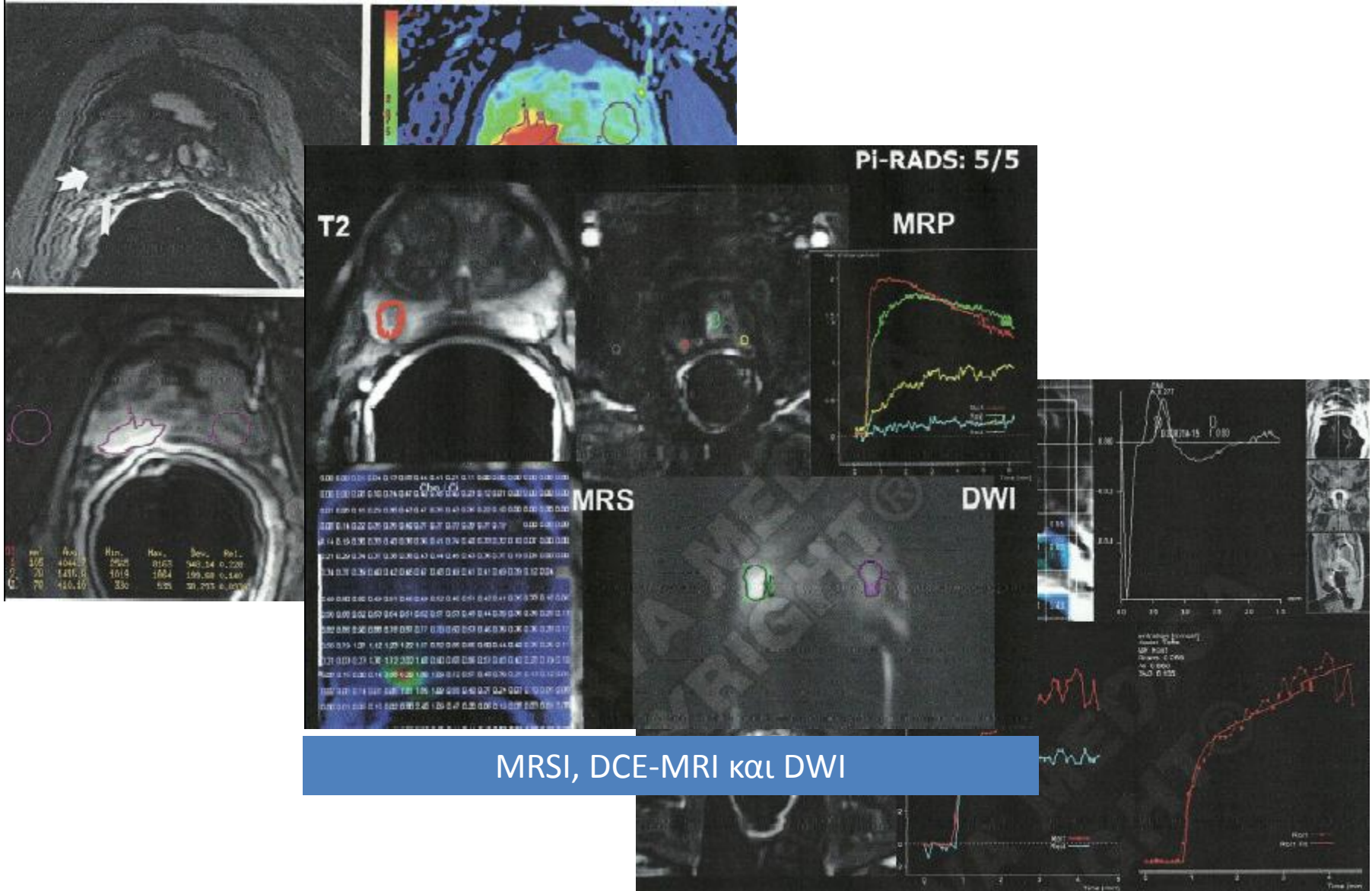
Focal therapy?

Multiparametric MRI

Συμπληρωματικές τεχνικές που βελτίωσαν την δυναμικότητα και τη διακριτικότητα της MRI

- **Proton MRSI** (metabolic info)
- φαινόμενο μαγνητικού δίπολου, που έχει διαφορετική ενέργεια στον καρκίνο λόγω ελατ. κιτρικών, αυξ. κρεατινίνης και χολίνης
- Υπάρχει βαθμός αλληλοεπικάλυψης με καλοήθειες καταστάσεις
- **Dynamic Contrast Enhanced MRI**
- Εκτιμά την αγγειοβρίθεια μέσω χρήσης σκιαστικής ουσίας (gadolinium)
- **Diffusion Weighted Imaging (water molecules motion)**
- όπου στον καρκίνο τα κύτταρα είναι συμπυκνωμένα και ο μεσοκυττάριος χώρος είναι μειωμένος, άρα και το ύδωρ πιο συμπιεσμένο.
- Στον υγιή ιστό, η κίνηση των ενδοπορικών και μεσοκυττάρων μορίων νερού, είναι πιο ελεύθερη

DCE-MRI



MRSI, DCE-MRI και DWI

MRSI και DCE-MRI υποτροπής μετά RP

Multiparametric MRI



- Καθώς σε κάθε στάδιο της νόσου υπάρχουν διαγνωστικά και απεικονιστικά μειονεκτήματα, η **Multiparametric MRI** υπόσχεται πολλά.
 - **Διάγνωση ασθενών με πολλαπλές αρνητικές βιοψίες** και υψηλό PSA προκειμένου να αποφευχθούν επιπλέον εκτεταμένες βιοψίες αλλά να γίνουν πιο στοχευμένες βιοψίες
 - Η εκτίμηση του όγκου του καρκίνου και το **staging** της νόσου
 - Η παρακολούθηση της νόσου για λόγους **προσεκτικής παρακολούθησης** ή μετά από τοπική θεραπεία
 - **Ποσοτικοποίηση (DCE) ενδοκαψικής νόσου** (είτε TZ ή PZ) με κατώτατο όριο μεγέθους >0.2 cm
 - Ανεύρεση της **τοπικής υποτροπής** μετά ΡΠ

Hello!

My Name Is

New Guy

Τάσεις MRI-aided biopsy? Ποιοτικά διλήμματα

- Πως τα ευρήματα MRI χρησιμοποιούνται για να κατευθύνουν προστατικές βιοψίες?
- Αυτή τη στιγμή υπάρχουν διαθέσιμες 3 τεχνικές:
 - Στόχευση εντός του μαγνήτη (**in-bore targeting**),
 - Επιπροβολή (**co-registration**) αποθηκευμένων MRI εικόνων με το πραγματικού χρόνου TRUS, μέσω fusion software συνδεδεμένου (coupled) με την κεφαλή των υπερήχων
 - **cognitive targeting**, η μέθοδος όπου ο ιατρός που εκτελεί τον υπέρηχο, έχει προηγουμένως ανασκοπήσει τις εικόνες του MRI και χρησιμοποιεί τη γνώση αυτή για να κατευθύνει τις βιοψίες
- Οι Ακτινολόγοι προωθούν τις in-core biopsies, ενώ οι Ουρολόγοι τις τεχνικές fusion ή cognitive
- Καμμιά από τις παραπάνω προσεγγίσεις δεν έχουν μελετηθεί σε ελεγχόμενες μελέτες έτσι ώστε να καθοριστεί ποια είναι η συμφερότερη σε σχέση κόστους/απόδοσης αποτελεσμάτων

Cognitive method

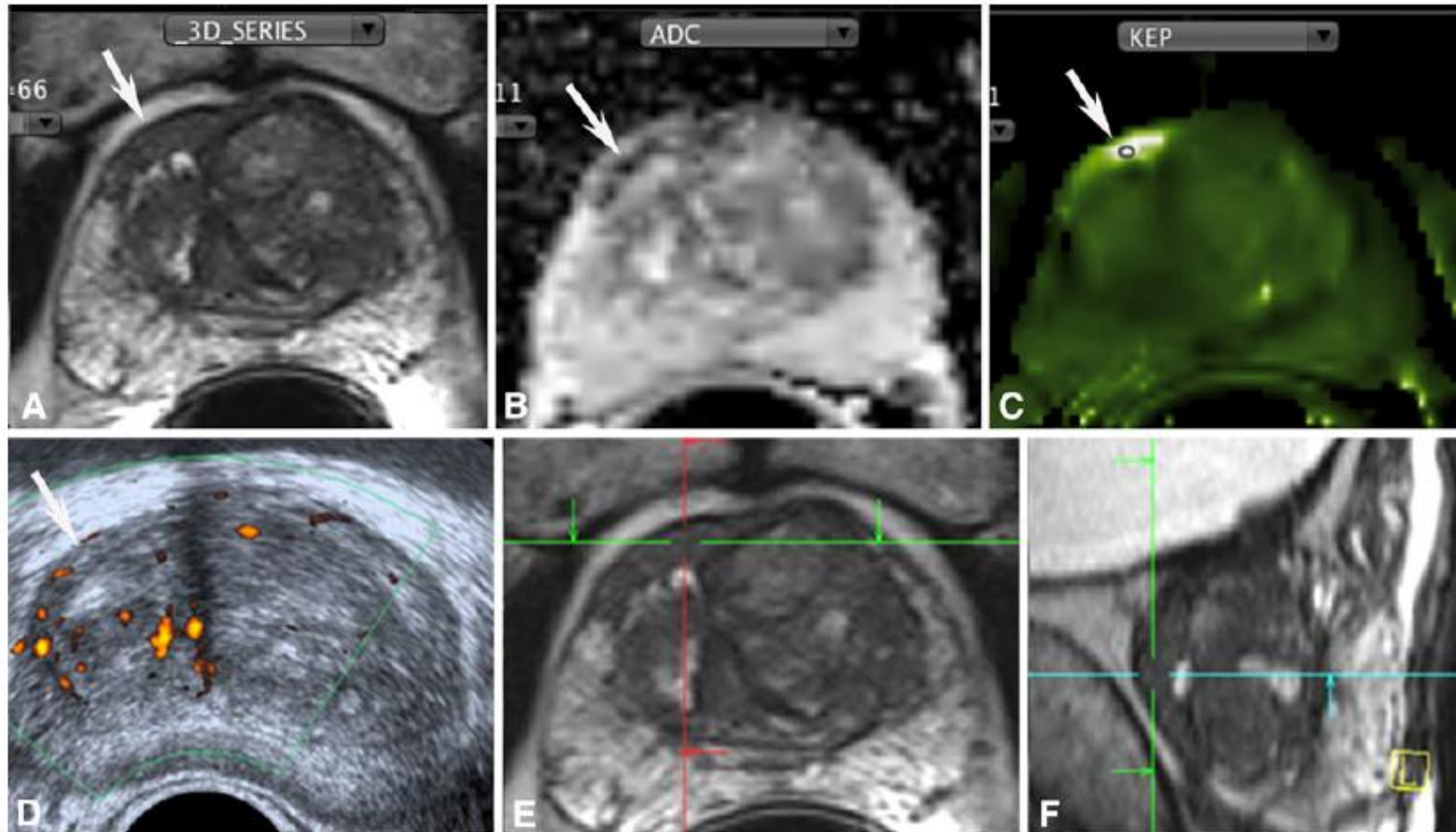


Fig. 1. Cognitive image registration. 65-year-old man. Three series of negative biopsies. Raising PSA level (11 ng/mL). A–C mp-MRI. Low signal intensity in the anterior part of the PZ with low ADC value and hypervascularisation (arrow). D The target is not visible on TRUS (arrow). E, F Cross referencing image, allowing for a cognitive image registration before biopsy. Three out of four positive TB, Gleason score 7, longest Ca length on one core: 8 mm.

Cognitive method

- Δεν απαιτεί software
- Ανασκόπηση 20 μελετών καταλήγει:
 - Τα μειονεκτήματα της μεθόδου βρίσκονται στο:
 - Ανθρώπινο λάθος λόγω της απλής μνημονικής προσπάθειας στόχευσης
 - Η στόχευση μικρότατων καρκίνων και η μη δυνατότητα όρασης της

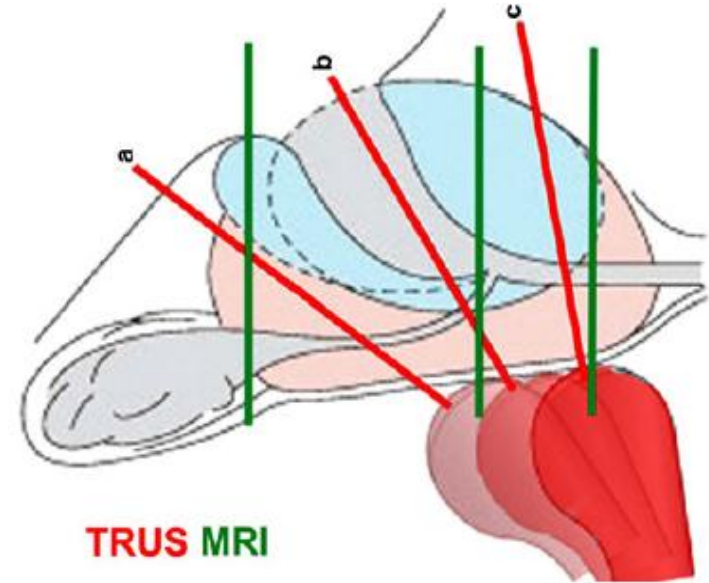


Fig. 2. Diagram showing differences in image acquisition during TRUS (red lines, oblique plane) and MRI (green lines, axial plane). This diagram shows how challenging can be cognitive registration to overlay an MRI focus with its corresponding location on TRUS.

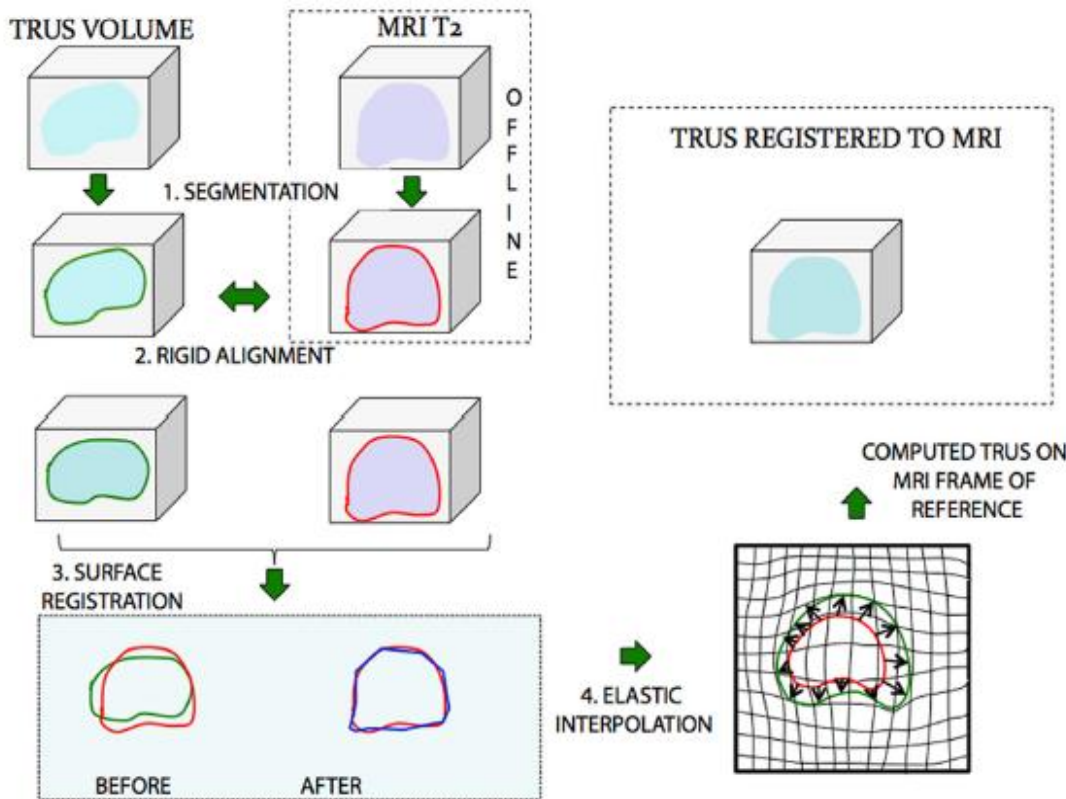
TRUS–MRI image registration: a paradigm shift in the diagnosis of significant prostate cancer

F. Cornud,¹ L. Brolis,² N. Barry Delongchamps,³ D. Portalez,⁴ B. Malavaud,⁵
R. Renard-Penna,⁶ P. Mozer⁷ *Abdom Imaging (2013) 38:1447–1463*

Image-Guided Prostate Biopsy Using Magnetic Resonance
Imaging-Derived Targets: A Systematic Review

Caroline M. Moore^{a,b,*}, Nicola L. Robertson^{a,c}, Nasr Arsanious^b, Thomas Middleton^b,
Arnauld Villers^d, Laurence Klotz^e, Samir S. Taneja^f, Mark Emberton^{a,c}
EUROPEAN UROLOGY 63 (2013) 125–140

MR – TRUS fusion



- Με μια συσκευή σύνθεσης εικόνων (fusion) οι αποθηκευμένες εικόνες MRI μαζί με real-time US επιπροβάλλονται (co-registered) μέσω software που δίνει τη δυνατότητα στοχευμένων βιοψιών.

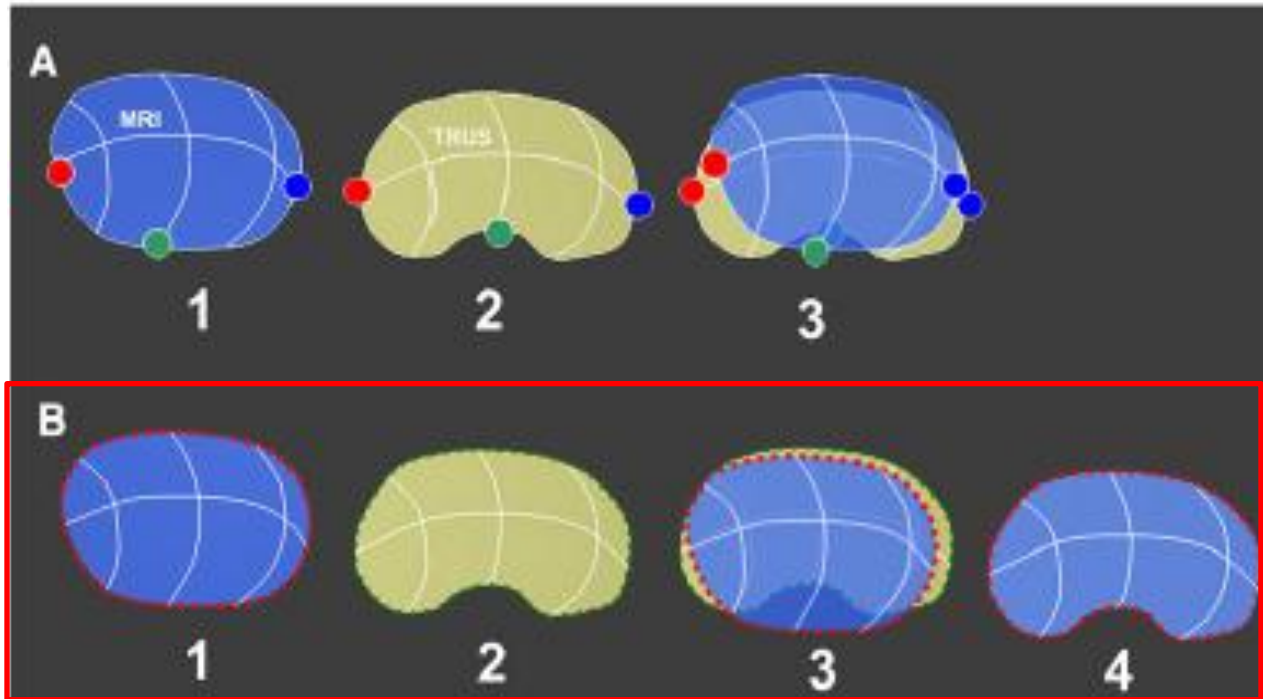
Review article

Target detection: Magnetic resonance imaging-ultrasound fusion-guided prostate biopsy

Geoffrey A. Sonn, M.D.^a, Daniel J. Margolis, M.D.^b, Leonard S. Marks, M.D.^{c*}

Urology Oncology: Seminars and Original Investigations ■ (2013) 1–9

Rigid registration vs. elastic registration



Elastic deformation with surface-based registration and organ deformation. Multiple points have been placed on the MRI (1) and on TRUS prostate contour (2). Differences in prostate shape and deformation do not allow for an accurate prostate registration which still lacks accuracy owing to the differences in prostate shape (3). An algorithm allows for a deformation of the MRI prostate shape to allow for an accurate registration

Devices for MRI-TRUS fusion

- **Many systems on the market:**

- **3D US probe**

- Urostation / Koelis
 - Navigo / UC-care

- **Robotic tracking of TRUS probe via a mechanical arm with built-in encoders**

- Biojet / Geoscan
 - Artemis / Eigen

- **Electromagnetic tracking of TRUS probe**

- Uronav / InVivo
 - RVS / Hitachi

- **Transperineal stereotactic biopsy in 3D via a stepper unit**

- BiopSee / Medcom
 - MIM / Reslicer (software)

**ORGAN -
based**

Computing of the probe position via a magnetic device incorporated on a probe or robotic arm

**ORGAN -
based**

«Μαγνητικά» ... διλήμματα

- **Οι ίδιοι οι ακτινολόγοι δεν έχουν συμφωνήσει:**
- **Τι απαρτίζει μια επαρκή MRI?**
 - Οι T1, T2 εικόνες, ή λειτουργικές παράμετροι απεικόνισης όπως dynamic contrast enhancement, diffusion weighted imaging ή/και MRI spectroscopy ?
 - Χρειάζονται 3.0T μαγνήτες ή αρκεί 1.5T? Πυελικό ή ενδο-ορθικό coil?
 - Ποιά είναι τα διαγνωστικά σημεία μιας ύποπτης περιοχής?
 - Όσοι έχουν εμπειρία στη διάγνωση MRI, αναγνωρίζουν ότι υπάρχει ασυμφωνία και αμφιβολία αξιολόγησης, πιο πολύ για περιοχές που γειτνιάζουν με την μεταβατική ζώνη του προστάτη

Targeted Prostate Biopsy: Lessons Learned Midst the Evolution of a Disruptive Technology

Nima Nassiri, Shyam Natarajan, Daniel J. Margolis, and Leonard S. Marks
UROLOGY ■: ■—■, 2015.

- **Εμπειρία μετά από 6 έτη και > 1200 ασθενείς:**
 - Σύντομη ασφαλής και αποτελεσματική ακόμα και σε επίπεδο ιατρού;
 - Καλύτερο να γίνεται η MRI από εξειδικευμένο ακτινολόγο
 - Σε μαγνήτη 3-Tesla και μέσω διακοιλιακής κεφαλής
 - Ο βαθμός υποψίας στην MRI suspicion είναι ο ισχυρότερος παράγων που σχετίζεται με το αποτέλεσμα κακοήθειας στη βιοψία που ακολουθεί π.χ., Grade 5 συνήθως αντιστοιχεί σε Ca;
 - Ορισμένοι πιθανά σημαντικοί καρκίνοι (15%-30%) εξακολουθούν να είναι MRI-αόρατοι
 - Οι στοχευμένες βιοψίες παρέχουν > 80% ταύτιση με το συνολικό παρασκεύασμα της ριζικής προστατεκτομής
- Ο πρόωρος ενθουσιασμός δεν έχει βάση, το cost-effectiveness ακόμα μένει να εκτιμηθεί, οι τεχνολογία εξελίσσεται πάντοτε**

Η βελτιστοποίηση της βιοψίας προστάτη...

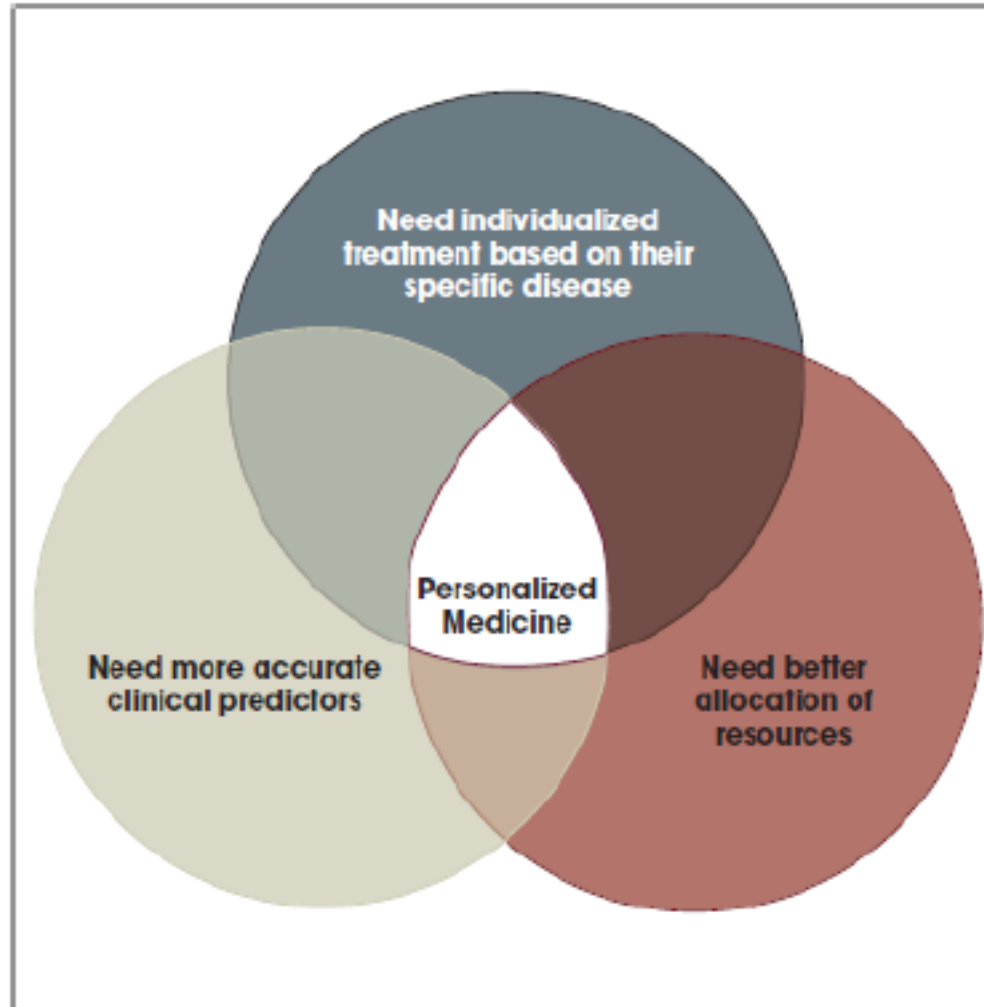
- Η ιδανική προστατική βιοψία είναι μια ισορροπία ανάμεσα:
 - **Επαρκή ανεύρεση της σημαντικής κλινικά νόσου (sensitivity),**
 - **Σιγουριά σε σχέση με το αρνητικό αποτέλεσμα (negative predictive value),**
 - **Περιορισμένη ανίχνευση των μη σημαντικών καρκίνων**
 - **Καλή ταύτιση με το τελικό παρασκεύασμα της προστατεκτομής** (που επιτρέπει ακριβέστερη εκτίμηση κινδύνου, βοηθώντας στην επιλογή θεραπείας).

Εκ γενετής με αυτή την εξίσωση, έρχεται η ποικιλία που υπάρχει σε ότι αφορά τον αριθμό των ινιδίων, τη θέση αυτών και την σήμανση ή την Παρασκευή του ιστολογική εξέταση που θα ακολουθήσει)

Έως σήμερα **δεν έχουμε συμφωνήσει για αυτά.**



Συμπέρασμα



Σας ευχαριστώ !

Ουρολογική Κλινική του Νο... Theodore

urology-agsavvas.gr

Εφαρμογές Φιλεκπαιδευτική Ετα... LinkedIn Facebook YouTube - Broadcast Home - Dropbox Google ZTE_Router_Status MY BOOK@ LIVE™ Αλλοι σελιδοδείκτες

ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

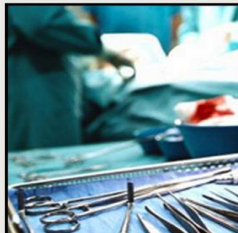
ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ
ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΟ - ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟ
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

Αρχική Στελέχωση Για Ασθενείς Ουρολογία Ελάχιστης Επεμβατικότητας Ουρολογική Ογκολογία

ΚΛΕΙΣΤΕ ΡΑΝΤΕΒΟΥ
ΠΩΣ ΘΑ ΜΑΣ ΒΡΕΙΤΕ
ΔΩΡΕΕΣ

- Η ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΑΣ
- ΟΙ ΙΑΤΡΟΙ ΜΑΣ
- ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ
- ΕΡΕΥΝΑ
- ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ

Ουρογεννητική
Ογκολογία



Εκπαίδευση



Έρευνα



Χειρουργική
Ελάχιστης
Επεμβατικότητας



FEEDBACK

Urology-agsavvas.gr

- Εγινε βιοψία 18 πυρήνων (TRUS –biopsy) υπό τοπική αναισθησία. Η ιστολογική εξέταση έδειξε την παρουσία αδενοκαρκίνωματος προστάτη σε ένα μόνο πυρήνα από την περιφέρεια του δεξιού λοβού Gleason score (3+4) 7, Grade 2, με διήθηση 1mm. Το PSA πριν την βιοψία ήταν 6.8 ng/ml.
- Ποια αντιμετώπιση θα επιλέγατε;

Αντιμετώπιση ασθενών με κλινικά εντοπισμένο καρκίνο προστάτη με ενεργό παρακολούθηση

- 66 ετών
- PSA : 6,8 ng/ml
- Αδενο Ca προστάτου Gleason 7(3+4) στον ένα λοβό
- Grade 2 (ISUP 2014)
- Σε 1 από τα 18 cores.(1mm)
- Staging : cT1c

Table 4.1.2: EAU risk groups for biochemical recurrence of localised and locally advanced prostate cancer

	Low-risk	Intermediate-risk	High-risk	
Definition	PSA < 10 ng / mL and GS < 7 and cT1-2a	PSA 10-20 ng /mL or GS 7 or cT2b	PSA > 20 ng / mL or GS > 7 or cT2c	any PSA any GS cT3-4 or cN+
		Localised		Locally advanced

Ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου κλινικά εντοπισμένου PCa

Intermediate risk PCa	Watchful waiting	Watchful waiting may be offered to patients not eligible for local curative treatment and those with a short life expectancy.	A
-----------------------	------------------	---	---

Active surveillance	Not an option.		A
---------------------	----------------	--	---

	Nerve-sparing surgery may be attempted in pre-operatively potent patients with low risk for extracapsular disease (T1c, GS < 7 and PSA < 10 ng/mL, or refer to Partin tables/nomograms). Multiparametric MRI may help in deciding when to perform nerve-sparing procedures in intermediate- and high-risk disease.	D B
	eLND should be performed if the estimated risk for positive lymph nodes exceeds 5%.	B
	Limited LND should not be performed.	A
	In patients with pT3,NOM0 PCa and an undetectable PSA following RP, adjuvant external beam irradiation should be discussed as an option because it improves at least biochemical-free survival.	A
	Patients with pT3,NOM0 PCa and an undetectable PSA following RP should be informed about salvage irradiation as an alternative to adjuvant irradiation when PSA increases.	A
	Adjuvant HT for pN0 is not recommended.	
Radiotherapy	In intermediate-risk PCa, the total dose should be 76-78 Gy, in combination with short-term ADT (4-6 mo).	A
Androgen suppression monotherapy	No place in asymptomatic patients.	A

**EAU - ESTRO - SIOG
Guidelines on
Prostate Cancer**

Gleason 7(3+4) και AS

Urol Oncol. 2015 Feb;33(2):71.e1-9. doi: 10.1016/j.urolonc.2014.07.007. Epub 2014 Aug 15.

Can we expand active surveillance criteria to include biopsy Gleason 3+4 prostate cancer? A multi-institutional study of 2,323 patients.

Ploussard G¹, Isbarn H², Briganti A³, Sooriakumaran P⁴, Surcel Cl⁵, Salomon L⁶, Freschi M⁷, Mirvald C⁵, van der Poel HG⁸, Jenkins A⁹, Ost P¹⁰, van Oort IM¹¹, Yossepowitch O¹², Giannarini G¹³, van den Bergh RC¹⁴, Members of the Prostate Cancer Working Group of the Young Academic Urologists Working Party of the European Association of Urology.

Prostate Cancer Prostatic Dis. 2015 Sep;18(3):270-5. doi: 10.1038/pcan.2015.21. Epub 2015 Jun 9.

The biopsy Gleason score 3+4 in a single core does not necessarily reflect an unfavourable pathological disease after radical prostatectomy in comparison with biopsy Gleason score 3+3: looking for larger selection criteria for active surveillance candidates.

Schiavina R¹, Borghesi M², Brunocilla E¹, Romagnoli D³, Diazzi D³, Giunchi F⁴, Vagnoni V³, Pultrone CV², Dababneh H³, Porreca A⁵, Fiorentino M⁴, Martorana G¹.

RISK GROUP	EXPECTED PATIENT SURVIVAL ^a	INITIAL THERAPY	ADJUVANT THERAPY
		RP ⁱ + PLND if predicted probability of lymph node metastasis >2%	Adverse features: ^j EBRT ^h or Observation ^k
			Undetectable PSA or nadir → See Monitoring (PROS-6)

- **Patients with favorable intermediate-risk prostate cancer (predominant Gleason grade 3 [ie, Gleason score 3 + 4 = 7], and percentage of positive biopsy cores <50 percent, and no more than one NCCN intermediate risk factor) may be considered for active surveillance. [See Discussion section.](#) Zumsteg Z, Spratt D, Pei I, et al. A new risk classification system for therapeutic decision making with intermediate risk prostate cancer patients undergoing dose-escalated external-beam radiation therapy. *Eur Urol* 64:895;2013.**

Θεραπευτικές επιλογές κλινικά εντοπισμένης νόσου στον καρκίνο προστάτου

- Προσεκτική παρακολούθηση (WW)
- Ενεργός παρακολούθηση (AS)

Table 8.1: Definitions of active surveillance and watchful waiting (9-11)

	Active surveillance	Watchful waiting
Treatment intent	Curative	Palliative
Follow-up	Predefined schedule	Patient-specific
Assessment/markers used	DRE, PSA, rebiopsy, optional MRI	Not predefined
Life-expectancy	> 10 y	< 10 y
Aim	Minimize treatment-related toxicity without compromising survival	Minimize treatment-related toxicity
Comments	Only for low-risk patients	Can apply to patients with all stages

DRE = digital rectal examination; MRI = magnetic resonance imaging; PSA = prostate-specific antigen.

Ενεργός παρακολούθηση

Active surveillance (AS)

- **Ενεργός παρακολούθηση**
 - Καμία αρχική θεραπεία σε ασθενείς με κλινικά εντοπισμένο καρκίνο προστάτου πολύ χαμηλού σταδίου
 - Εισαγωγή αυτών των ασθενών σε κάποιο πρωτόκολλο στενής παρακολούθησης
 - Εφαρμογή μιας **ριζικής θεραπείας με σκοπό την ίαση**, όταν εμφανισθούν σημεία προόδου της νόσου.
- Η AS μπορεί λοιπόν να σημαίνει **καμία θεραπεία** σε ασθενείς μεγάλης ηλικίας ή **καθυστερημένη θεραπεία** σε νεώτερους ασθενείς που γλιτώνουν έτσι τις πιθανές παρενέργειες της θεραπείας για μεγάλο χρονικό διάστημα

Ερωτήματα σχετικά με την ενεργό παρακολούθηση

- 1) Ποιοι ασθενείς είναι κατάλληλοι να ενταχθούν σε πρωτόκολλα παρακολούθησης (κριτήρια ένταξης).
- 2) Ποιο πρέπει να είναι το πρωτόκολλο παρακολούθησης αυτών των ασθενών και με ποια εργαλεία(DRE, TRUS Bx, MRI).
- 3) Πότε πρέπει να βγαίνουν οι ασθενείς από το πρωτόκολλο και να λαμβάνουν ριζική θεραπεία(κριτήρια προόδου της νόσου).

Ποια είναι τα κριτήρια εισαγωγής ασθενών σε μελέτες ενεργού παρακολούθησης?

Risk Profile		Approximate Proportion of Newly Diagnosed Cases†
Favorable	<div style="border: 1px solid black; width: 50px; height: 20px; margin: 0 auto;"></div> <p style="text-align: center;">Κλινικά κριτήρια</p> <ul style="list-style-type: none"> • T1c • Gleason score 6 • PSA < 10 ng/ml • Fewer than 3 biopsy cores positive, ≤50% cancer in any core • PSA Density < 0.15 ng/ml/cc 	35%
Very Low Risk		
Low Risk	<ul style="list-style-type: none"> • T1 or T2a • Gleason score 6 • PSA < 10 ng/ml 	
Intermediate	<ul style="list-style-type: none"> • T2b-T2c or • Gleason score 7 or • PSA 10-20 ng/ml 	33%
High	<ul style="list-style-type: none"> • T3a or • Gleason score 8-10 or • PSA > 20 ng/ml 	32%

† Adapted from Mohler, J., et al., *Prostate cancer, Version 3.2012: featured updates to the NCCN guidelines*. J Natl Compr Canc Netw, 2012. 10(9): p. 1081-7. and based on T stage, Gleason score, PSA, PSA density, number and percentage of biopsy cores with cancer; T1c (non palpable cancer), T2a (minimally palpable cancer in one lobe), T2b-T2c (substantial palpable cancer felt to be localized to prostate gland), T3a (palpable cancer thought to have extended beyond the prostate gland).

‡ Proportions from Surveillance, Epidemiology, and End Results Program of NCI as reported by Shao, Y-H, et al., *Risk profiles and treatment patterns among men diagnosed as having prostate cancer and a prostate-specific antigen level below 4.0 ng/ml*. Arch Intern Med, 2010. 170(14): p. 1256-61.

Ποια είναι τα κριτήρια εισαγωγής ασθενών σε μελέτες ενεργού παρακολούθησης?

Table 8.2: Clinical trials of active surveillance for organ-confined PCa: inclusion criteria

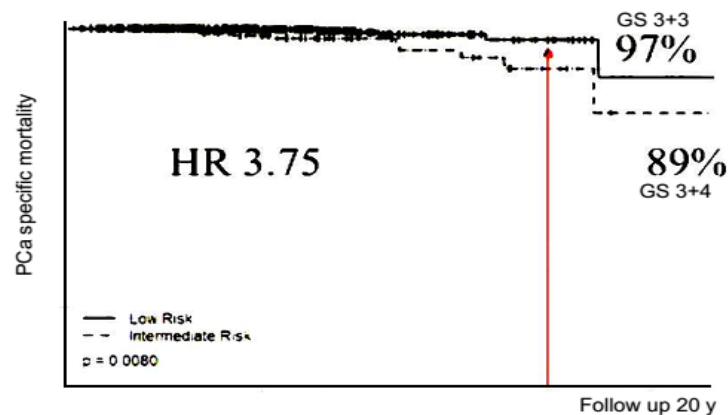
Study	n	Median age	Criteria
Dall'Era, et al. (24)	321	64	Gleason \leq 3+3, PSAD \leq 0.15 ng/mL, T1-T2a, \leq 33% biopsies +, \leq 50% cores
van As, et al. (25)	326	67	Gleason \leq 3+4, <u>PSA < 15 ng/mL</u> , T1-T2a, N0-Nx, M0-Mx \leq T2a, \leq 50% biopsies +
Soloway, et al. (26)	230	64	Gleason \leq 6, PSA \leq 10 ng/dL, T1a-T2, \leq 2 biopsies +, \leq 20% cores +
Klotz, et al. (17)	453	70	Gleason \leq 6, PSA \leq 10 ng/mL (up to 1999: <u>Gleason \leq 3+4, PSA \leq 15 ng/mL</u>), $<$ 3 biopsies +, $<$ 50% each core
Tosoain, et al. (27)	769	66	Gleason \leq 3+3, PSAD \leq 0.15 ng/mL, T1, \leq 2 biopsies +, \leq 50% cores
Adamy, et al. (28)	238	64	Gleason \leq 3+3, PSA \leq 10 ng/mL, T1-T2a, \leq 3 biopsies +, \leq 50% cores
Bul, et al. (29)	2492	66	Gleason \leq 6, PSA \leq 10 ng/mL, PSAD $<$ 0.2 ng/mL/cc, T1-T2, \leq 2 biopsies +

Gleason 6 vs Gleason 7(3+4)

Table 4.2.1 International Society of Urological Pathology 2014 grade groups

Gleason score	Grade group
2-6	1
7 (3 + 4)	2
7 (4 + 3)	3
8 (4 + 4) or (3 + 5) or (5 + 3)	4
9-10	5

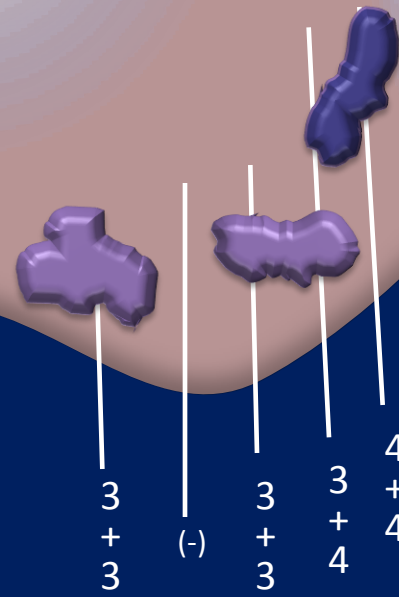
Gleason 3+4 has 4 x mortality of
Gleason 3+3=6 on AS



Κλινικά κριτήρια και τυχαίες βιοψίες

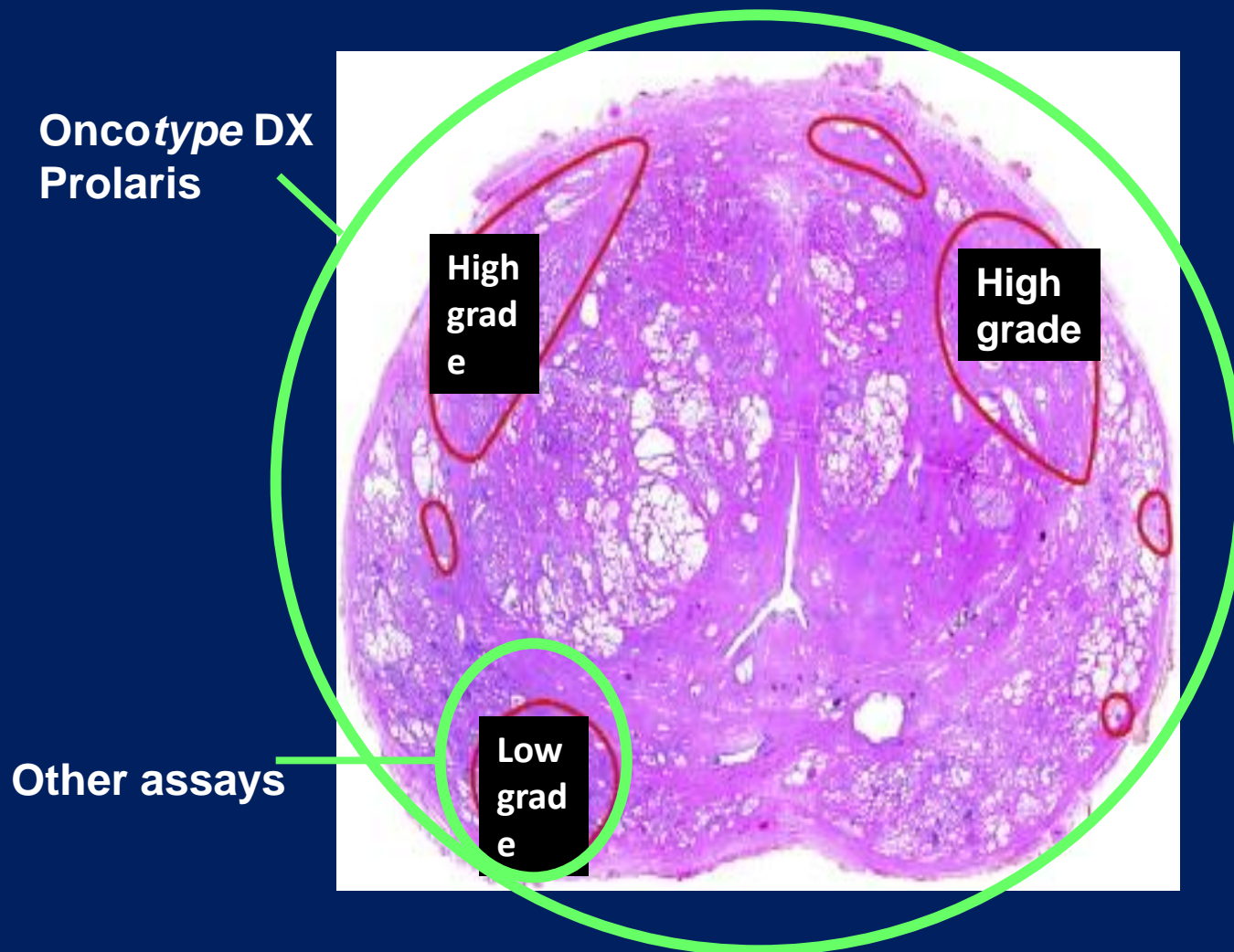
The heterogeneity and multifocality of prostate cancer leads to grading and staging errors in over a third of all TRUS guided biopsies.

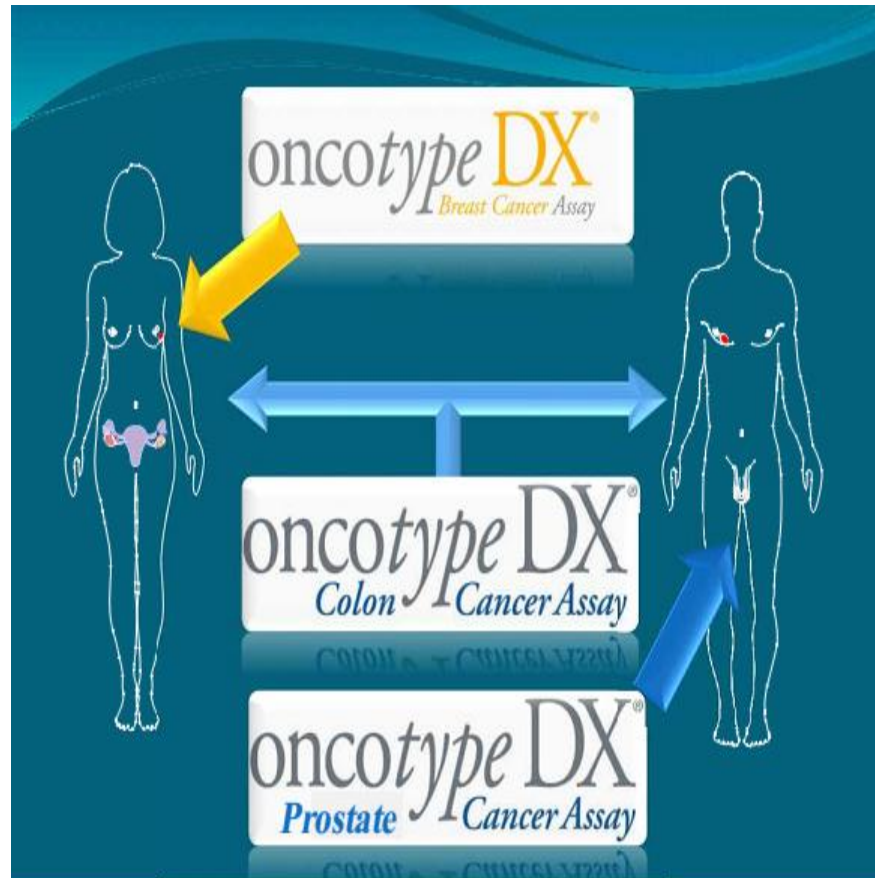
Final Pathology – GS 7 (3 + 4)



Μοριακά κριτήρια εισαγωγής ασθενών σε AS

Oncotype DX –Prolaris





OncotypeDx

Μελέτες σε υλικό διορθικών βιοψιών και μετά ριζική προστατεκτομή



A 17-gene Assay to Predict Prostate Cancer Aggressiveness in the Context of Gleason Grade Heterogeneity, Tumor Multifocality, and Biopsy Undersampling

Eric A. Klein, Matthew R. Cooperberg, Cristina Magi-Galluzzi, Jeffrey P. Simko, Sara M. Falzarano, Tara Maddala, June M. Chan, Jianbo Li, Janet E. Cowan, Athanasios C. Tsiatis, Diana B. Cherbavaz, Robert J. Pelham, Imelda Tenggara-Hunter, Frederick L. Baehner, Dejan Knezevic, Phillip G. Febbo, Steven Shak, Michael W. Kattan, Mark Lee, Peter R. Carroll

- Σε υλικό μετά ριζική προστατεκτομή για να προβλέψει το ποσοστό βιοχημικής υποτροπής και μεταστάσεων
- Σε υλικό διορθικής βιοψίας για να προβλέψει την ύπαρξη <<επιθετικής>> νόσου σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου.

Το Oncotype DX ποσοτικοποιεί την έκφραση 17 επιλεγμένων γονιδίων και εξάγει το GPS score(1-100)

Genes Associated with Worse Outcome

Stromal Response
BGN
COL1A1
SFRP4

Proliferation
TPX2

Reference Genes

ARF1 GPS1
ATP5E PGK1
CLTC

Genes Associated with Better Outcome

Androgen Signaling
AZGP1
FAM13C
KLK2
SRD5A2

Cellular Organization
FLNC
GSN
GSTM2
TPM2

- Με το Oncotype DX εξάγεται ένας εξατομικευμένος αριθμός GPS (Genomic Prostate Score, με εύρος 0-100), ο οποίος όσο χαμηλότερος είναι τόσο ο καρκίνος του προστάτη είναι καλύτερης πρόγνωσης, οπότε μπορεί να αποφευχθεί το χειρουργείο ή η ακτινοθεραπεία.

Oncotype DX[®] Prostate Cancer Report

Genomic Health | **oncotype DX**
Prostate Cancer Assay

Genomic Health, Inc.
301 Penobscot Drive
Redwood City, CA 94063 USA
USA/Canada: +1.877.ONCOTYPE
International: oncotypedx.com/contact
www.oncotypedx.com
CLIA Number 05D1018272

Page 1 of 1

Patient/ID: DOE, JOHN RICHARD
Sex: Male
Date of Birth: 01-Jan-1950
Medical Record/Patient #: 556677771
Date of Collection: 25-Sep-2012
Specimen Type/ID: Prostate/TRT004BI

Requisition: R00003G
Specimen Received: 30-Sep-2012
Date Reported: 05-Oct-2012
Ordering Physician: Dr. Harry D Smith
Submitting Pathologist: Dr. John P Williams
Study #: GHI 123456789

Oncotype DX **GPS** 38

Oncotype DX Genomic Prostate Score (GPS) uses RT-PCR to determine gene expression results and calculate the GPS in tumor tissue. GPS is calculated from the gene expression results and clinical information.

Clinical experience with GPS is based on a prospectively-designed study of 388 patients with localized prostate cancer meeting NCCN[®] Very Low and Low risk criteria.^{1,2} The interpretation on this page is specific for a patient with the clinical risk criteria, which includes all of the following: Gleason Score ≤ 6, PSA ≤ 10 ng/mL, T1-T2a.

Interpretation of GPS for this clinical NCCN LOW risk patient:

Likelihood of Favorable Pathology*
66% (95% CI: 56%-75%)

LESS FAVORABLE than by clinical criteria alone. In the expected range of NCCN INTERMEDIATE risk.**

Freedom from High-Grade Disease (dominant Gleason pattern 4 or any pattern 5): **76%** (95% CI: 67%-84%)
Freedom from Non-Organ-Confined Disease (pathologic T3 stage): **73%** (95% CI: 63%-81%)

*Favorable pathology is defined as freedom from high-grade (dominant pattern 4 or any pattern 5) and/or non-organ confined (pT3) disease.
**Expected ranges for risk patients had:

¹Cooperberg et al.
²NCCN Clinical Practice Guidelines for Prostate Cancer
NCCN is a registered trademark of the National Cancer Institute.

- GPS results range from 0-100 and represent the biologic aggressiveness of the specific individual tumor

The risk group highlighted in purple always represents the clinical risk group selected when the test was ordered

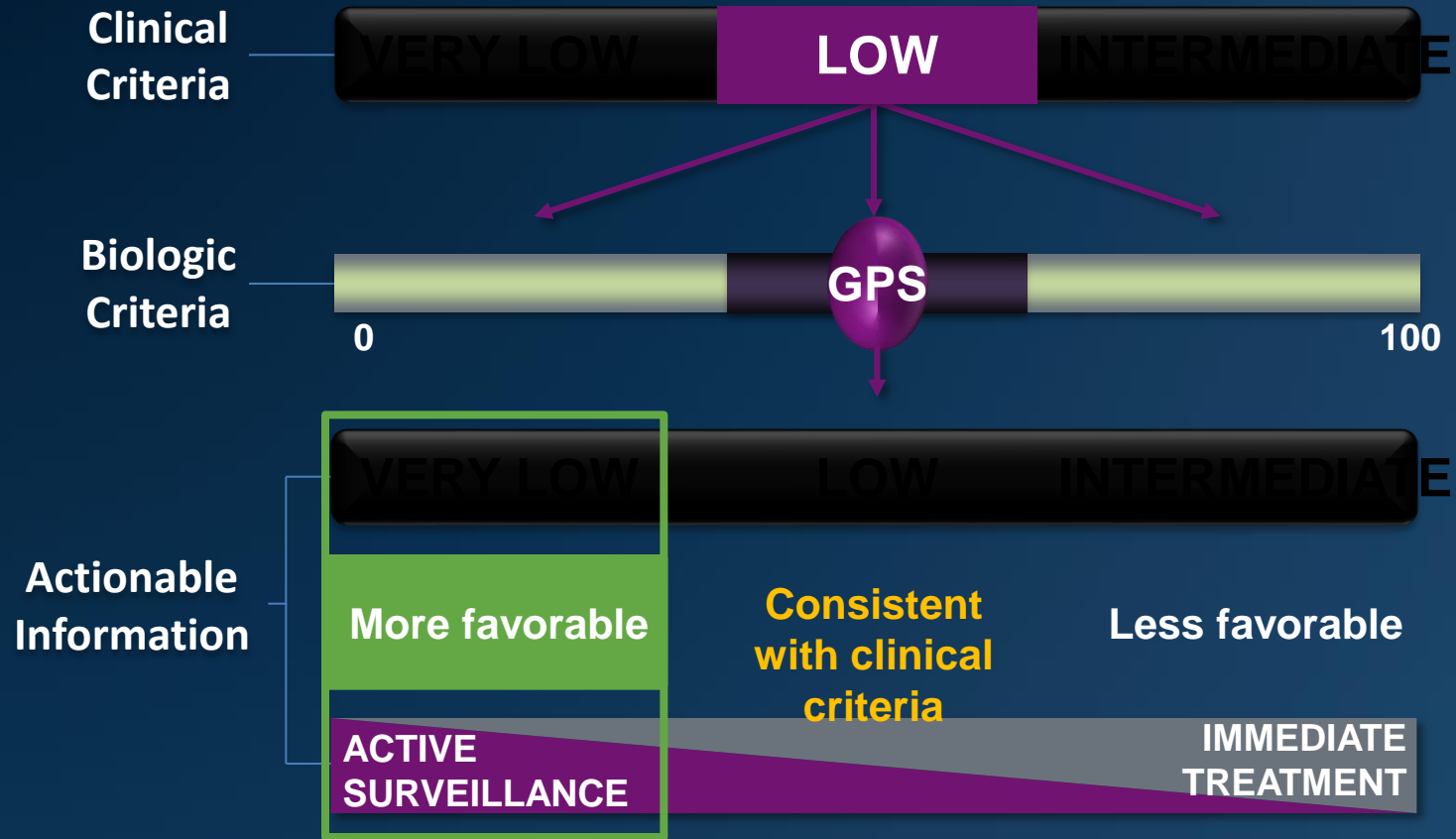
A lower GPS predicts less aggressive disease, indicating more favorable tumor biology

A higher GPS predicts more aggressive disease, indicating less favorable tumor biology

- Favorable Pathology
 - Defined as freedom from high-grade

GPS together with NCCN risk group provides a more individualized likelihood of favorable pathology

More Accurate Risk Discrimination Delivers Confident Decision Making NCCN Low Risk Refined by GPS

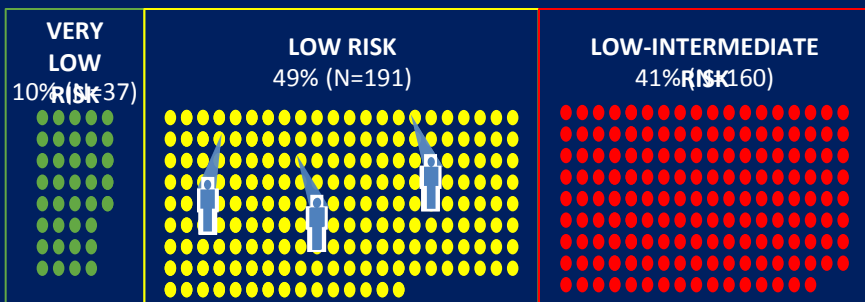


Less favorable than clinical criteria alone:

The biology of the tumor is predicted to be more aggressive, and the risk profile is more difficult to assess favorably than the NCCN low risk criteria. The patients are subject to appropriate for immediate treatment.

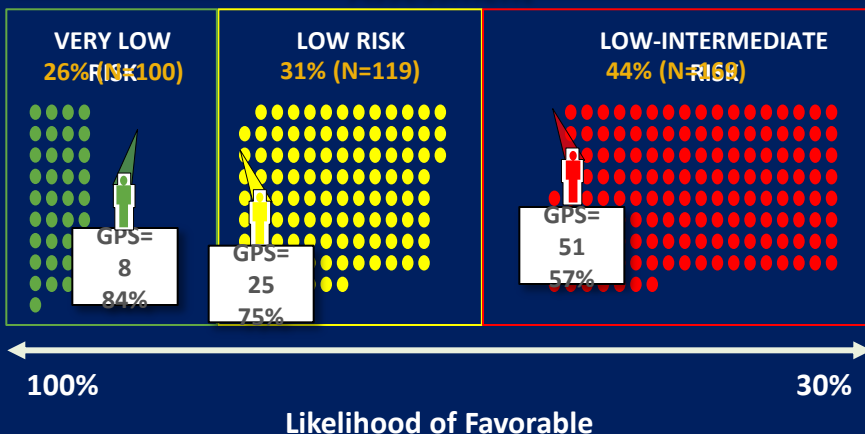
Combining Biologic & Clinical Information Refines Risk Stratification for Individual Patients

Population-Based Clinical Risk Assessment



GPS Provides Biologic Risk Information

More Individualized Biologic and Clinical Risk Assessment



UCSF Validation Study NCCN Risk Classification

- 10% Very low risk disease
- 49% Low risk disease
- 41% Low-intermediate risk disease
- 15% High risk disease
- 15% Very high risk disease

UCSF Validation Study NCCN Risk Classification

• 10% Very low risk disease

• 49% Low risk disease

• 41% Low-intermediate risk disease

• 15% High risk disease

• 15% Very high risk disease

Intermediate risk disease

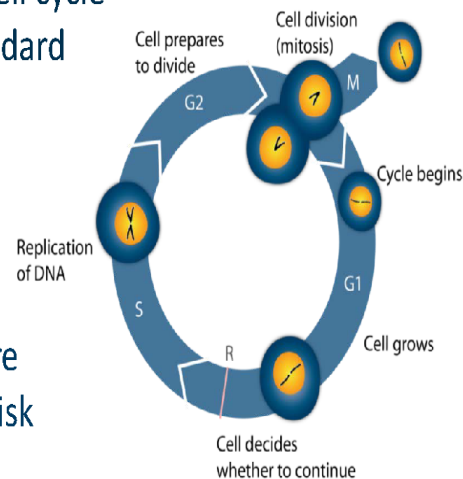
High risk disease

Very high risk disease

Klein, Cooperberg et al, *Euro Urol* (2014) Pathology

THE PROLARIS[®] TEST

- Combines 46 RNA expression of cell cycle progression (CCP) genes with standard clinicopathologics
 - 31 genes across multiple cell cycle progression pathways
 - 15 housekeeper genes
- Each 1 unit change in Prolaris score equals a doubling (or halving) of risk
- **Validated on multiple tissue types**
 - Biopsy tissue
 - Radical prostatectomy tissue
- **Provides personalized risk assessment**
 - Prognostic for BCR, metastasis, and PCa mortality



Prolaris: Extensive Validation

- Over 3500 patients
- 5 peer-reviewed clinical validation publications, representing 8 distinct cohorts
- 2 peer reviewed clinical utility publications
- Additional studies completed and presented
- Meaningful outcomes to both physician and **patient**
 - Biochemical Recurrence
 - Metastasis
 - Prostate Cancer-specific mortality
- Validated in **both** biopsy and post-RP settings

Biopsy Setting

- Clinical question:
How aggressively to treat vs. Active Surveillance?
- Issue: Over-treatment

Post-RP Setting

- Clinical question:
Consider adjuvant treatment?
- Issue: Appropriate treatment

AUA Risk
Classification

Number of
Patients Tested

Low

862

Intermediate

More than half of Prolaris tests result in cancer aggressiveness higher or lower than expected based on clinical features alone.

High

329

Totals

2176

BIOPSY

The Prolaris® report provides you and your patients with a comprehensive analysis of their individual cancer as well as a clinically validated prognosis of their near-term disease specific mortality risk.

The report itself is designed to provide quick, easy to understand and clinically actionable information that can assist you in disease management decisions and patient counseling.

The Prolaris Test Result features two main sections that strongly highlight the central information you and your patients want to know – *how aggressive is the cancer?*

1 At the top of the page of the report you will find a snapshot of the clinical and pathological features you provided to Myriad when ordering Prolaris. These values are used in combination with the Prolaris Score™ to calculate your patient's 10-year prostate cancer-specific mortality risk.

2 In the center of the page is the easy to read Prolaris Score. The Prolaris Score is a new metric that reveals the aggressiveness of your patient's prostate cancer via direct measure of the biology of the tumor. The majority of Prolaris Scores will fall between 0 and 10.* Each 1 unit increase in the Prolaris Score represents a doubling of risk. *The higher the score... the higher the risk of disease progression.*

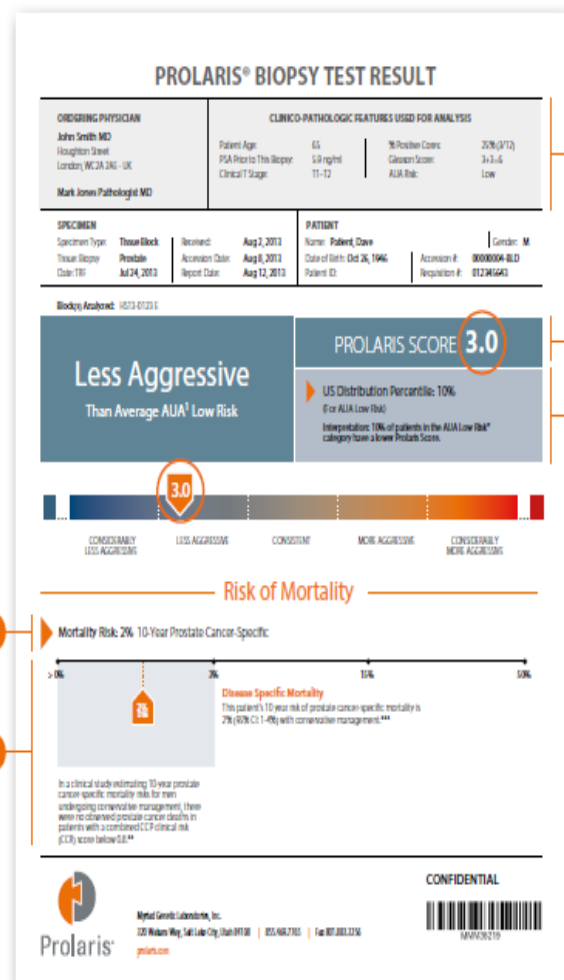
3 Below the score is your patient's relative risk, or how their tumor compares to those within a similar AUA (D'Amico) risk group. The US Distribution Percentile provides this measurement. For the patient shown, 10% of patients, or 10 out of 100, AUA low risk patients would have a lower score.

Understanding the relative risk of your patient's prostate cancer is very important, but a true understanding of the aggressiveness would not be complete without also knowing their risk of disease specific mortality. *Only with Prolaris can you truly personalize your patient's disease management.*

4 The Prolaris Score is combined with your patient's clinico-pathologic values to estimate a 10-year prostate cancer-specific mortality risk, along with the 95% confidence intervals.

5 This mortality risk is put into an additional perspective by a recent study examining the number of mortality events in patients whose mortality risk was above or below a predefined threshold. For more information on this study, go to www.prolaris.com.

* To see technical specifications with full technical score range, visit www.prolaris.com



Myriad Prolaris vs. Oncotype Dx

	Prolaris	Oncotype Dx prostate
Predicts 10-year risk of prostate cancer-specific mortality	✓	
Predicts risk of biochemical recurrence	✓	
Predicts risk of metastatic disease	✓	
Predicts adverse pathology		✓

- **Polaris is validated to predicts oncologic endpoints**

Table 1. Available Tissue-Based Tests for Prostate Cancer Prognosis

Test	Platform	Populations studied	Outcome Reported (Test independently predicts)	References	Molecular Diagnostic Services Program (MoIDX) Recommendations
Decipher	Whole-transcriptome 1.4M RNA expression (44,000 genes) oligonucleotide microarray optimized for FFPE tissue	Post radical prostatectomy (RP), adverse pathology/high-risk features	Metastasis Prostate cancer-specific mortality	110,415-424	Cover post-RP for 1) pT2 with positive margins; 2) any pT3 disease; 3) rising PSA (above nadir)
		Post RP, biochemical recurrence	Metastasis Biochemical failure		
		Post RP, adjuvant or salvage radiotherapy	Metastasis		
Ki-67	IHC	Biopsy, intermediate- to high-risk treated with EBRT	Metastasis	425-428	Not recommended
		Biopsy, conservatively managed (active surveillance)	Prostate cancer-specific mortality		
Oncotype DX	Quantitative RT-PCR for 12 prostate cancer-related genes and 5 housekeeping controls	Biopsy, low- to intermediate-risk treated with RP	Non-organ-confined pT3 or Gleason grade 4 disease on RP	48,429	Cover post-biopsy for NCCN very-low- and low-risk prostate cancer at diagnosis with 10-20 years life expectancy
Prolaris	Quantitative RT-PCR for 31 cell cycle-related genes and 15 housekeeping controls	Transurethral resection of the prostate (TURP), conservatively managed (active surveillance)	Prostate cancer-specific mortality	44-47,430,431	Cover post-biopsy for NCCN very-low- and low-risk prostate cancer at diagnosis with at least 10 years life expectancy
		Biopsy, conservatively managed (active surveillance)	Prostate cancer-specific mortality		
		Biopsy, localized prostate cancer	Biochemical recurrence Metastasis		
		Biopsy, intermediate-risk treated with EBRT	Biochemical failure		
		RP, node-negative localized prostate cancer	Biochemical recurrence		
ProMark	Multiplex immunofluorescent staining of 8 proteins	Biopsy, Gleason grade 3+3 or 3+4	Non-organ-confined pT3 or Gleason pattern 4 disease on RP	432	Not reviewed
PTEN	Fluorescent in situ hybridization or IHC	Transurethral resection of the prostate (TURP), conservatively managed (active surveillance)	Prostate cancer-specific mortality	433-435	Not recommended
		Biopsy, Gleason grade 3+3	Upgrading to Gleason pattern 4 on RP		
		RP, high-risk localized disease	Biochemical recurrence		

Molecular Testing

Personalized or precision medicine is a goal for many translational and clinical investigators. The Institute of Medicine has defined clearly lessons learned that should accelerate the development of useful biomarkers³¹ to inform men and their physicians about more proper choices for treatment of localized prostate cancer. Dr. Hayes has warned us that a “bad tumor marker is as bad as a bad drug”.^{32,33} The NCCN Prostate Cancer Guidelines Panel takes pride in its leadership regarding the need for life expectancy estimation, use of nomograms and recommendations for active surveillance as the only option for men with low risk prostate cancer and life expectancy less than 10 years or very low risk prostate cancer and life expectancy less than 20 years. American men continue to under select active surveillance for very low or low risk prostate cancer largely due to uncertainty about the risk of disease progression, an uncertainty that could be reduced by a molecular biomarker that can be measured accurately and reproducibly and provide prognostic or predictive information beyond NCCN risk group assignment and currently available tables and nomograms. Two tissue-based molecular assays appear further along in development and clinical use.

The Prolaris assay produces a cell cycle progression (CCP) score from RNA expression levels of 31 genes involved in CCP.³⁴ The Oncotype DX Prostate Cancer assay produces a Genomic Prostate Score (GPS) from RNA expression levels of 17 genes from 4 different molecular pathways (stromal response, cellular organization, androgen signaling and cell proliferation).^{35,36} These tissue-based molecular assays can be performed on most formalin-fixed, paraffin-embedded prostate specimens. For example, Prolaris has been successful in 93% of radical prostatectomy specimens³⁷ and 79% of diagnostic prostate biopsy specimens³⁸.

The Prolaris CCP score has been demonstrated predictive when applied in prospective-retrospective designs for biochemical recurrence or metastasis after radical prostatectomy,^{34,39} for survival when men were observed after diagnosis on transurethral resection of prostate^{34,39} or diagnostic needle biopsy,³⁸ and for biochemical recurrence and survival after external beam radiation therapy.⁴⁰ The Oncotype DX GPS was developed from evaluation of a diagnostic prostate biopsy and radical prostatectomy series from Cleveland Clinic and validated in a diagnostic prostate biopsy and radical prostatectomy series from University of California, San Francisco.³⁵ GPS performed in the diagnostic prostate biopsy has provided information beyond usual clinical information that predict the likelihood of Gleason sum 7 or extraprostatic disease on radical prostatectomy.³⁵ Prolaris has changed treatment recommendations in 32% to 65% of cases and may enhance adherence to the treatment recommended.^{41,42} Oncotype DX GPS improved upon NCCN risk group assignment, which may enhance rates of compliance with recommended active surveillance or diminish the number of surveillance prostate biopsies.³⁵

Both molecular biomarker tests have been developed with extensive industry support, guidance, and involvement, and have been marketed under the less rigorous FDA regulatory pathway for biomarkers. Their clinical utility awaits evaluation by prospective, randomized clinical trials, which are unlikely to be done. The marketplace and comparative effectiveness research may be the only means for these tests and others like them to gain their proper place for better risk stratification for men with clinically localized prostate cancer.

Imaging

Imaging techniques are useful for detecting metastases and tumor recurrence. Anatomic imaging techniques include radiographs,

Απεικονιστικά κριτήρια ένταξης ασθενών σε AS

EUROPEAN UROLOGY 67 (2015) 627–636

available at www.sciencedirect.com
journal homepage: www.europeanurology.com



European Association of Urology



Platinum Priority – Review – Prostate Cancer

Editorial by Chris H. Bangma, Riccardo Valdagni, Peter R. Carroll, Hein van Poppel, Laurence Klotz and Jonas Hugosson on pp. 646–648 of this issue

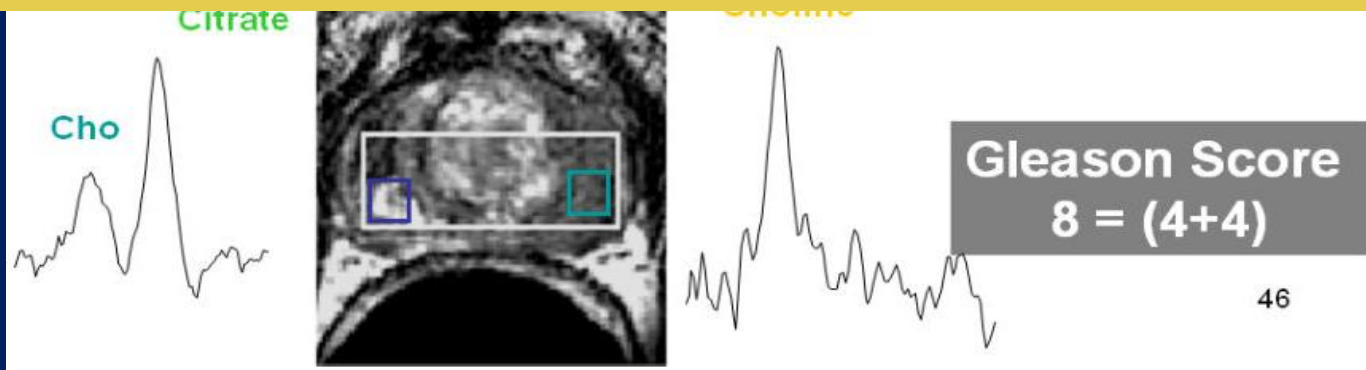
Magnetic Resonance Imaging in Active Surveillance of Prostate Cancer: A Systematic Review

- Ποια είναι η θέση της mpMRI στην **επιλογή** ασθενών για ενεργό παρακολούθηση?
- Μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να διαφοροδιαγνώσει τον **κλινικά σημαντικό** καρκίνο από τον **μη κλινικά σημαντικό** σε ασθενείς που κατά τα άλλα κριτήρια είναι υποψήφιοι για ενεργό παρακολούθηση και επομένως να τους αποκλείσει από πρωτόκολλα ενεργού παρακολούθησης.

Tumor Aggressiveness: MRI/MRSI – Pathology Correlation

Μη Κλινικά σημαντικός καρκίνος

1. Τιμή PSA <10ng/ml
2. Gleason score <7
3. Μικρός σε όγκο καρκίνος



Πως πρέπει να γίνεται η παρακολούθηση των ασθενών?

Study	DRE	PSA	Re biopsy	TRUS
UCSF	Every 3 mo	Every 3 mo	Every 12-24 mo	6-12 mo interval
Johns Hopkins University	Every 6 mo	Every 6 mo	Yearly	No mention
Miami University	Every 3 mo	Every 3 mo for 2 yr	At 6-12 mo	No mention
Toronto University	Every 3 mo for 2 yr then every 6 mo	Every 3 mo for 2 yr then every 6 mo	At 12-18 mo	Optional
Royal Marsden Hospital	Every 3 mo for 2 yr then every 6 mo	Monthly 1 st yr , 3 mo 2 nd yr, every 6 mo afterwards	At 18-24 mo, then biannually	No mention
MSKCC	Every 3 mo for 1 yr then every 6 mo	Every 3 mo for 1 yr then every 6 mo	At 3 mo	At 6 mo
PRIAS	Every 3-6 mo for 2 yr then every 6 mo	Every 3-6 mo for 2 yr then every 6 mo	At 12 months	No routine



Platinum Priority – Review – Prostate Cancer

Editorial by Chris H. Bangma, Riccardo Valdagni, Peter R. Carroll, Hein van Poppel, Laurence Klotz and Jonas Hugosson on pp. 646–648 of this issue

Magnetic Resonance Imaging in Active Surveillance of Prostate Cancer: A Systematic Review

- Ποια είναι η θέση της mpMRI στην παρακολούθηση ασθενών που είναι ήδη σε πρόγραμμα ενεργού παρακολούθησης ?
- Τη συγκεκριμένη χρονική στιγμή **δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα**, επιστημονικά τεκμηριωμένα, που να υποστηρίξουν την χρήση της mpMRI αντί της επαναληπτικής βιοψίας κατά την παρακολούθηση των ασθενών που βρίσκονται σε πρωτόκολλα ενεργού παρακολούθησης.

Ποια είναι τα κριτήρια προόδου της νόσου? Πότε πρέπει να γίνεται ριζική θεραπεία?

UCSF	Gleason score ≥ 7 on re-biopsy, rising PSA, increase in volume by biopsy parameters
Johns Hopkins University	Gleason score ≥ 7 on re-biopsy, any pattern 4,5, > 2 core involved, > 50% any single core involved
Miami University	Gleason score increase, PSA and PSA DT increase, stage progression, increase biopsy volume, patient preference
Toronto University	PSA DT <3 yr, Gleason score ≥ 7 (4+3)
Royal Marsden Hospital	PSAV >1ng/ml per year, Gleason score $\geq 4+3$ or > 50% cancer per core
MSKCC	Gleason score increase, PSAV >0.75/yr, increase DRE/TRUS detected lesion, increase biopsy volume
ERSPC	Gleason score increase, PSA-DT

Κριτήρια προόδου της νόσου

Table 2. Selected Active Surveillance Experiences in North America

Center	Toronto ^{73,114}	Johns Hopkins ^{75,112,115,116}	UCSF ¹¹³
No. patients	993	1298	321
Median age (y)	68	66	63
Median follow-up (months)	77	60	43
10-year overall survival	80%	93%	98%
Cancer-specific survival	98% (10-y)	99.9% (10-y)	100% (5-y)
Conversion to treatment	36.5% (10-y)	50% (10-y)	24% (3-y)
Reason for treatment (% of entire cohort)			
Gleason grade change	9.5%	15.1%	38%
PSA increase	11.7%*	-	26%†
Positive lymph node	-	0.4%	-
Personal choice	-1.6%	8%	8%

* PSA doubling time <3 years
 † PSA velocity >0.75 ng/mL/year

At 5 years, 24% of men on AS receive treatment

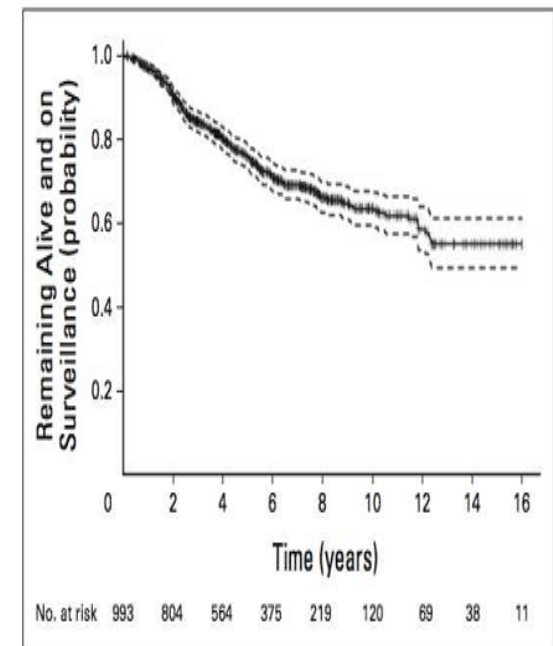


Fig 3. Time to intervention with 95% CIs in all patients. Klotz 2015 JCO

Κριτήρια προόδου της νόσου

Table 2. Selected Active Surveillance Experiences in North America

Center	Toronto ^{73,114}	Johns Hopkins ^{75,112,115,116}	UCSF ¹¹³
No. patients	993	1298	321
Median age (y)	68	66	63
Median follow-up (months)	77	60	43
10-year overall survival	80%	93%	98%
Cancer-specific survival	98% (10-y)	99.9% (10-y)	100% (5-y)
Conversion to treatment	36.5% (10-y)	50% (10-y)	24% (3-y)
Reason for treatment (% of entire cohort)			
Gleason grade change	9.5%	15.1%	38%
PSA increase	11.7%*	-	26%†
Positive lymph node	-	0.4%	-
Personal choice	-1.6%	8%	8%

* PSA doubling time <3 years
 † PSA velocity >0.75 ng/mL/year

At 5 years, 24% of men on AS receive treatment

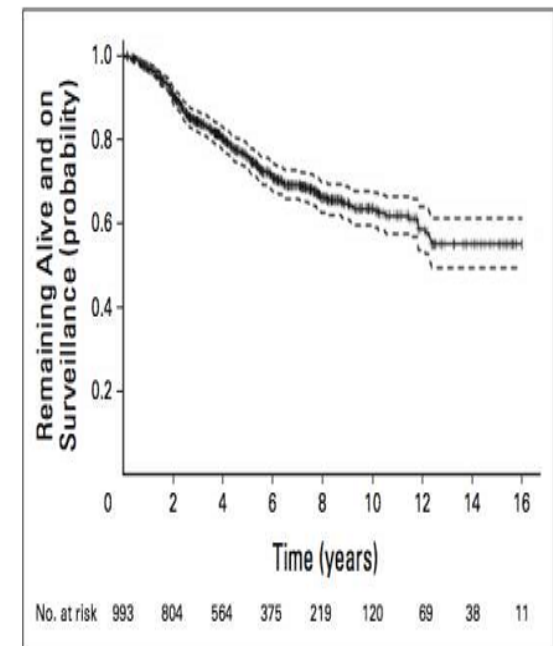


Fig 3. Time to intervention with 95% CIs in all patients. Klotz 2015 JCO

Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer.

Klotz L¹, Vesprini D², Sethukavalan P², Jethava V², Zhang L², Jain S², Yamamoto T², Mamedov A², Loblaw A².

Author information

- 993 patients (mean age: 67.8 years)
- T1c or T2a PCa and PSA < 10 ng/mL, age < 70 years and a GS < 6 or age > 70 years with a **GS ≤ 7**.
- Initially, 6-core biopsies, but in recent years the 12-core
- After a median follow-up of 6.4 years (21% followed for >10 years), the 10- and 15-year OS were 80% & 62%.
- **28 pts (2.8%) developed metastases during follow-up all but 2 with Gleason score ≥7, and 15 died.**
- 63.5% and 55% of men are still alive on AS at 10 and 15y
- 27% eventually underwent radical treatment, prompted by a PSA-DT < 3 years in (43.5%), a GS progression on repeat biopsies (35%) and patient preference (6%).

Έκβαση μελετών ενεργής παρακολούθησης

Institution	Cohort size	Median follow-up (mo)	Progress by PSA/PSA kinetics, %	Progress by grade/volume, %	OS	CSS	PFS
Royal Marsden	326	22	18	13	98	100	73
Uni. of Miami	230	32	n/a	10	100	100	86
Johns Hopkins	769	32	n/a	14	98	100	54
UCSF	640	47	5 of 11*	35	97	100	54
Uni. Of Toronto	453	82	14	9	68	97	70
Multicenter European study	988	52	13	n/a	91	99	68
Multicenter Japanese study	118	36	19	19	n/a	n/a	n/a
Memorial Sloan Kettering	238	22	14	13	n/a	n/a	n/a
Total= 3,762							
Weighted averages					91.9	99.4	67.4

CSS-cancer specific survival; n/a-not available; OS, overall survival; PFS – progression-free survival;
 PSA-prostate-specific antigen;
 PSA-D-PSA density; PSA-V-PSA velocity; PSA-DT-PSA doubling time.

*Progression based on PSA doubling time <24 or <36 months.
 Glass AS. et al. J Natl Cancer Inst Monogr; 2012

Συμπεράσματα AS

EAU Guidelines 2016

6.1.5 *Guidelines for active surveillance and watchful waiting*

Recommendations - active surveillance	LE	GR
Patients who are suitable for surgery and radiotherapy must have these options discussed with them.	4	A*
Active surveillance is an option in patients with the lowest risk of cancer progression: > 10 years life expectancy, cT1/2, PSA ≤ 10 ng/mL, biopsy Gleason score ≤ 6 , ≤ 2 positive biopsies, minimal biopsy core involvement (≤ 50% cancer per biopsy).	2a	A
Follow-up should be based on DRE, PSA and repeat biopsies.		
The optimal follow-up interval is still unclear.	2a	A
Patients should be counselled on the possibility of needing further treatment in the future.	2a	A

ΡΙΖΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

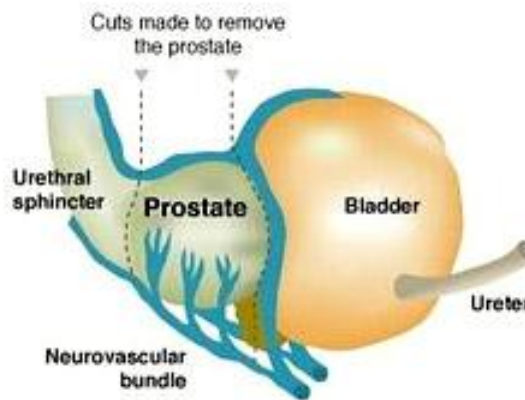
ΙΩΑΝΝΗΣ ΒΑΡΚΑΡΑΚΗΣ
ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
ΕΘΝΙΚΟ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΣΙΣΜΑΝΟΓΛΕΙΟ Γ.Ν



ΡΙΖΙΚΗ ΠΡΟΣΤΑΤΕΚΤΟΜΗ

RISK STRATIFICATION

	Low-risk	Intermediate-risk	High-risk	
Definition	PSA < 10 ng / mL and GS < 7 and cT1-2a	PSA 10-20 ng /mL or GS 7 or cT2b	PSA > 20 ng / mL or GS > 7 or cT2c	any PSA any GS cT3-4 or cN+
	Localised			Locally advanced



ΡΙΖΙΚΗ ΠΡΟΣΤΑΤΕΚΤΟΜΗ

EAU GUIDELINES - INDICATIONS FOR RP

In patients with <u>low- and intermediate-risk PCa</u> and a life expectancy > 10 years, RP <u>should be offered</u> .	1b	A
--	----	---

In patients with <u>high-risk localised PCa</u> and a life expectancy of > 10 years, RP <u>should be offered in a multimodality setting</u> .	2a	A
---	----	---

In selected patients with <u>locally advanced (cT3a) PCa</u> , and a life expectancy > 10 years, RP <u>may be offered in a multimodality setting</u> .	2b	B
--	----	---

- Προσδόκιμο επιβίωσης (>10 έτη)
 - Ηλικία
 - Συνοσηρότητα

In highly selected patients with <u>locally advanced PCa (cT3b-T4 N0 or any T N1)</u> , RP <u>may be offered in a multimodality setting</u> .	3	C
---	---	---

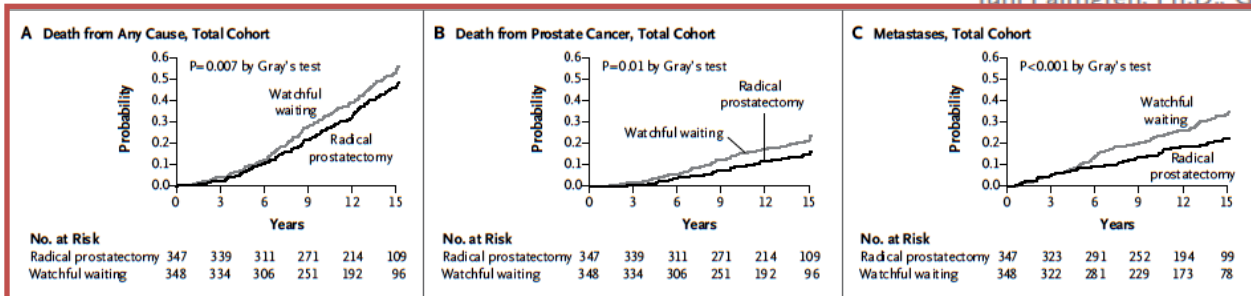




Radical Prostatectomy versus Watchful Waiting in Early Prostate Cancer

Anna Bill-Axelsson, M.D., Ph.D., Lars Holmberg, M.D., Ph.D.,
 Mirja Ruutu, M.D., Ph.D., Hans Garmo, Ph.D., Jennifer R. Stark, Sc.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.,
 Stefan Bratell, M.D., Ph.D., Anders Spångberg, M.D., Ph.D.,
 Juni Palmgren, Ph.D., Gunnar Steineck, M.D., Ph.D.,
 and Jan-Erik Johansson, M.D., Ph.D.,
 4 Investigators*

benefit for OS & CSS & risk of M+



SPCG-4

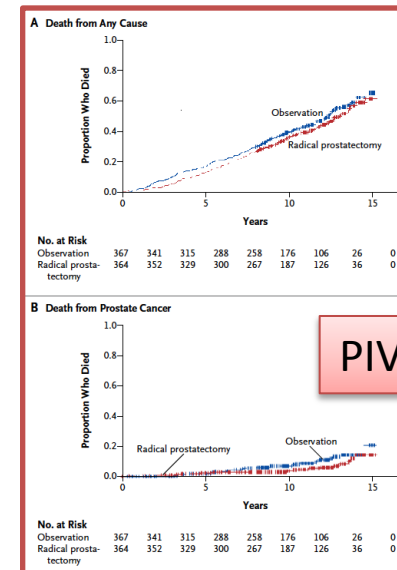


Radical Prostatectomy versus Observation for Localized Prostate Cancer

Timothy J. Wilt, M.D., M.P.H., Michael K. Brawer, M.D., Karen M. Jones, M.S., Michael J. Barry, M.D.,
 William J. Aronson, M.D., Steven Fox, M.D., M.P.H., Jeffrey R. Gingrich, M.D., John T. Wei, M.D.,
 Patricia Gilhooly, M.D., B. Mayer Grob, M.D., Imad Nsouli, M.D., Padmini Iyer, M.D., Ruben Cartagena, M.D.,
 Glenn Snider, M.D., Claus Roehrborn, M.D., Ph.D., Roohollah Sharifi, M.D., William Blank, M.D.,
 Parikshit Pandya, M.D., Gerald L. Andriole, M.D., Daniel Culkin, M.D., and Thomas Wheeler, M.D.,
 for the Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT) Study Group

Results not reproduced

Dept. Urology, Athens Medical School



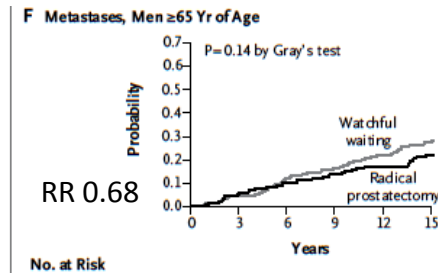
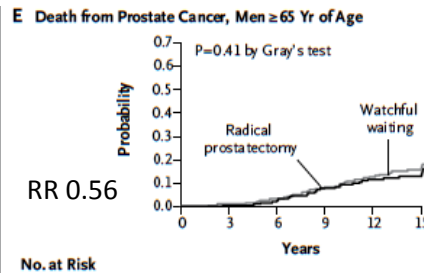
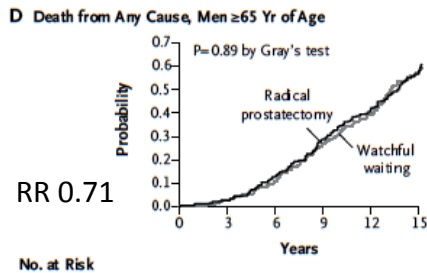
PIVOT trial



LOW RISK PCa

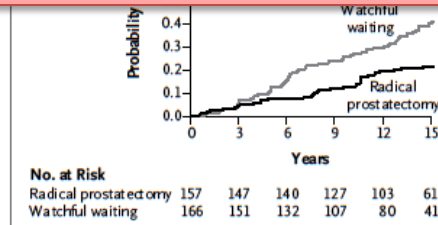
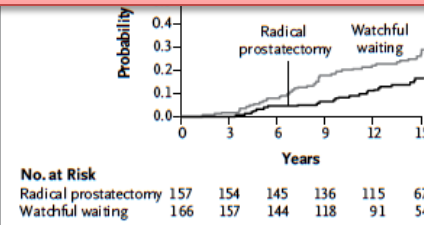
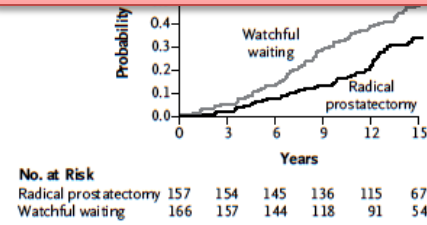
Radical Prostatectomy versus Watchful Waiting in Early Prostate Cancer

Anna Bill-Axelson, M.D., Ph.D., Lars Holmberg, M.D., Ph.D.,
 Mirja Ruutu, M.D., Ph.D., Hans Garmo, Ph.D., Jennifer R. Stark, Sc.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.,
 Stefan Bratell, M.D., Ph.D., Anders Spångberg, 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.,
 for the SPCG-4 Investigators*



>65

- number needed to treat to prevent one death at 18 years : 8
- number needed to treat to prevent one death at 18 years : 4 (in men <65)



<65



LOW RISK PCa

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

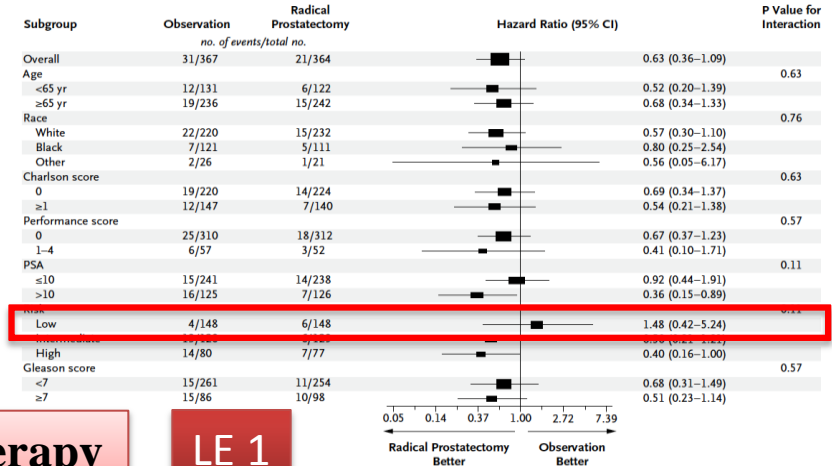
JULY 19, 2012

VOL. 367 NO. 3

Radical Prostatectomy versus Observation for Localized Prostate Cancer

Timothy J. Wilt, M.D., M.P.H., Michael K. Brawer, M.D., Karen M. Jones, M.S., Michael J. Barry, M.D., William J. Aronson, M.D., Steven Fox, M.D., M.P.H., Jeffrey R. Gingrich, M.D., John T. Wei, M.D., Patricia Gilhooly, M.D., B. Mayer Grob, M.D., Imad Nsouli, M.D., Padmini Iyer, M.D., Ruben Cartagena, M.D., Glenn Snider, M.D., Claus Roehrborn, M.D., Ph.D., Roohollah Sharifi, M.D., William Blank, M.D., Parikshit Pandya, M.D., Gerald L. Andriole, M.D., Daniel Culkun, M.D., and Thomas Wheeler, M.D., for the Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT) Study Group

B Death from Prostate Cancer

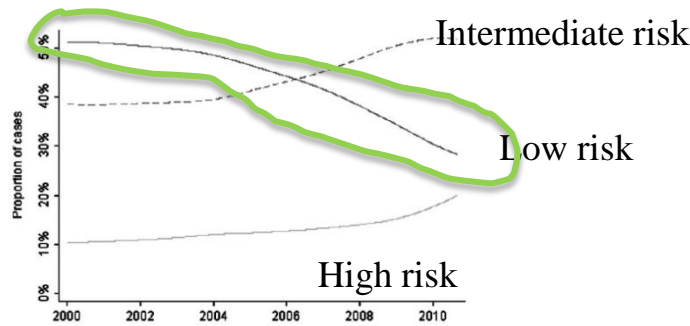


Lack of benefit in low risk Dx from radical therapy

LE 1

Cancer

Less low risk Pt undergoing RRP



Dept. Urology, Athens Medical School

Reverse Stage Shift at a Tertiary Care Center

Escalating Risk in Men Undergoing Radical Prostatectomy

Jonathan L. Silberstein, MD¹; Andrew J. Vickers, PhD²; Nicholas E. Power, MD¹; Samson W. Fine, MD³; Peter T. Scardino, MD¹; James A. Eastham, MD¹; and Vincent P. Laudone, MD¹

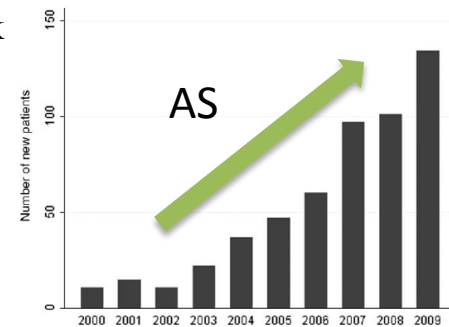


Figure 5. This bar chart illustrates the number of patients enrolled in active surveillance by year.

INTERMEDIATE RISK PCa

The **NEW ENGLAND**
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JULY 19, 2012

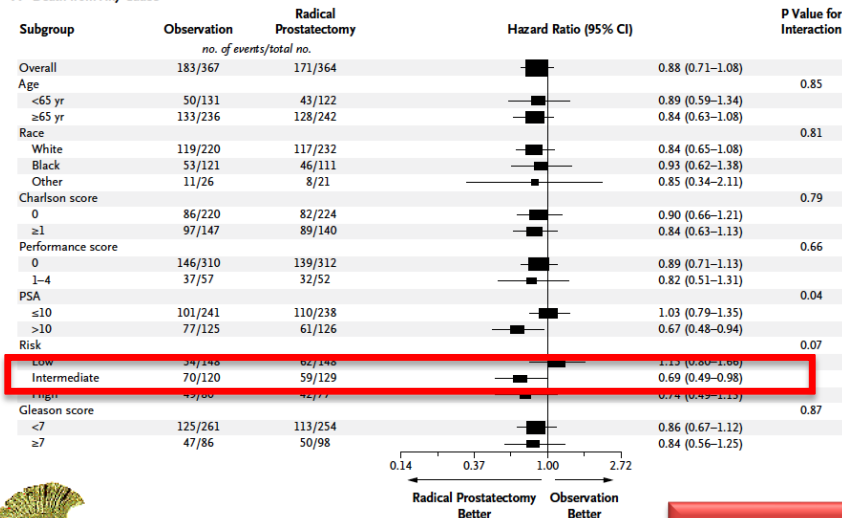
VOL. 367 NO. 3

Radical Prostatectomy versus Observation for Localized Prostate Cancer

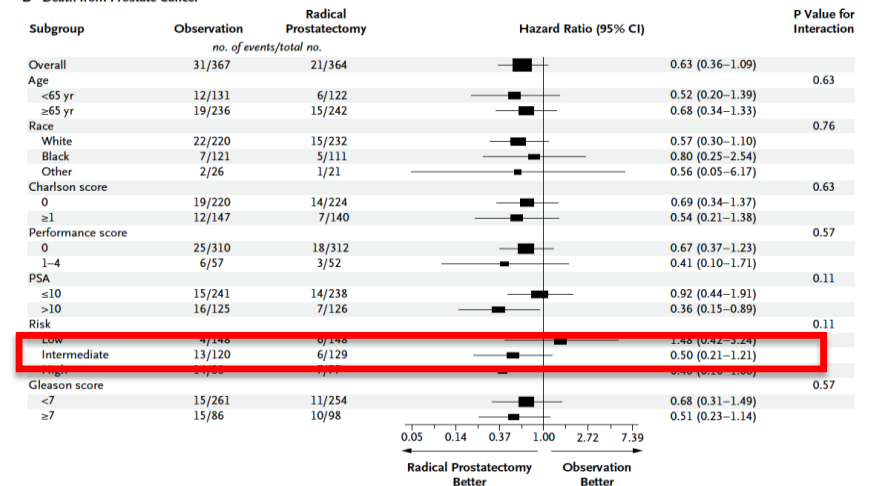
Timothy J. Wilt, M.D., M.P.H., Michael K. Brawer, M.D., Karen M. Jones, M.S., Michael J. Barry, M.D., William J. Aronson, M.D., Steven Fox, M.D., M.P.H., Jeffrey R. Gingrich, M.D., John T. Wei, M.D., Patricia Gilhooly, M.D., B. Mayer Grob, M.D., Imad Nsouli, M.D., Padmini Iyer, M.D., Ruben Cartagena, M.D., Glenn Snider, M.D., Claus Roehrborn, M.D., Ph.D., Roohollah Sharifi, M.D., William Blank, M.D., Parikshit Pandya, M.D., Gerald L. Andriole, M.D., Daniel Culkin, M.D., and Thomas Wheeler, M.D., for the Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT) Study Group

PIVOT

A Death from Any Cause



B Death from Prostate Cancer



OS RR 0.71

+LNs 3.7-20.1%
eLND performed if risk >5%

CSS RR 0.56



HIGH RISK PCa



Radical Prostatectomy for Clinically Localized, High Risk Prostate Cancer: Critical Analysis of Risk Assessment Methods

Ofer Yossepowitch, Scott E. Eggener, Fernando J. Bianco Jr., Brett S. Carver, Angel Serio, Peter T. Scardino, James A. Eastham.

Urology Service, Department of Surgery, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York

- There is **no consensus** regarding the optimal treatment
- **Not all** high-risk PCa patients have a uniformly **poor prognosis after RP**

	OS	5y CSS	10y CSS	15y CSS
GS 8-10	29%	96%	86%	66%
PSA>20ng/ml		50%	30%	25%

- Provided the tumor is not fixed **RP is a reasonable first step** in selected patients with a low tumour volume
- **e-LND** should be performed **in all cases** (risk +LN 15-40%)



LOCALLY ADVANCED PCa

- RP **traditionally discouraged** because increased risk of +sm, + LN, distant relapse.
- **Renewed interest** in RP part of **multimodality** setting assuming LN (-)



Results of radical prostatectomy in men with locally advanced prostate cancer: multi-institutional pooled analysis.

Gerber GS1, Thisted RA, Chodak GW, Schroder FH, Frohmuller HG, Scardino PT, Paulson DF, Middleton AW Jr, Rukstalis DB, Smith JA Jr, Ohori M, Theiss M, Schellhammer PF.

cT3	5years	10years
CSS	90-99%	85-92%
OS	90-96%	76-77%
BFS	45-62%	43-51%

Prostate Cancer
and Prostatic Diseases



Predicting prostate cancer-specific outcome after radical prostatectomy among men with very high-risk cT3b/4 PCa: a multi-institutional outcome study of 266 patients

F Moltzahn, J Karnes, P Gontero, B Kneitz, B Tombal, P Bader, A Briganti, F Montorsi, H Van Poppel, S Joniau and M Spahn

CT3b-T4	5years	10 years
CSS	88-92%	87-92%
OS	73-88%	65-71%

- Due to limited evidence, **local treatment of cN+** patients, should be discussed on **individual** basis.



RP with cN0 pN1 →

Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy

Edward M Messing, Judith Manola, Jorge Yao, Maureen Kiernan, David Crawford, George Wilding, Anthony di'Sant Agnese, Donald Trump, on behalf of the Eastern Cooperative Oncology Group study EST 3886



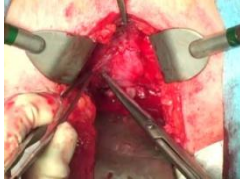
- Dramatic **improvement** in CSS and OS in favour of completed RP vs. abandoned RP in patients who were found to be **N+ at the time of surgery**.

After surgery in pN1 PCa	5years	10 years	15 years
CSS	84-95%	51-86%	45%
OS	79-85%	36-69%	42%

- Frozen sections of LN intraoperatively no longer recommended



ROBOT VS OPEN VS LAP



In patients who are surgical candidates for radical prostatectomy, all approaches (i.e. open, laparoscopic or robotic) are acceptable because none has clearly shown superiority in terms of functional or oncological results.

1a	A
----	---



Platinum Priority – Prostate Cancer
Editorial by Thomas E. Ahlering on pp. 226–227 of this issue

Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial

Eva Haglund^{a,*}, Stefan Carlsson^b, Johan Stranne^c, Anna V Thordis Thorsteinsdottir^{d,e}, Mikael Lagerkvist^f, Jan-Erik I Jonas Hugosson^g, Peter Wiklund^b, Gunnar Steineck^{d,h}, on behalf of the LAPPRO steering committee[†]

^a Department of Surgery, Institute of Clinical Sciences, Sahlgrenska Academy at the University of Sweden; ^b Department of Molecular Medicine and Surgery, Section of Urology, Karolinska Institute, Clinical Sciences, Sahlgrenska Academy at the University of Gothenburg, Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden; ^c Department of Urology, Karolinska Institute, Clinical Sciences, Sahlgrenska Academy at the University of Gothenburg, Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden; ^d Department of Urology, Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden; ^e Department of Urology, Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden; ^f Department of Urology, Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden; ^g Department of Urology, Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden; ^h Department of Oncology and Pathology, Division of Clinical Cancer Epidemiology, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

Conclusions: In a Swedish setting, RALP for prostate cancer was modestly beneficial in preserving erectile function compared with RRP, without a statistically significant difference regarding urinary incontinence or surgical margins.

Trifecta differences NS



Collaborative Review – Prostate Cancer

A Systematic Review of the Volume–Outcome Relationship for Radical Prostatectomy

Quoc-Dien Trinh^{a,b,c,*}, Anders Bjartell^d, Stephen J. Freedland^e, Brent K. Hollenbeck^f, Jim C. Hu^g, Shahrokh F. Shariat^h, Maxine Sun^b, Andrew J. Vickersⁱ

^a CRCHUM, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montreal, Canada; ^b Cancer Prognostics, Université de Montréal, Montreal, Canada; ^c Vattikuti Urology Institute, Henry Ford Health System, University Hospital, Malmö, Sweden; ^d Section of Urology, Durham VA Medical Center, Durham, NC, USA; ^e Department of Urology, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA; ^f Department of Urology, David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles, CA, USA; ^g Department of Urology, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA; ^h Department of Urology, Weill Medical College of Cornell University, New York, NY, USA; ⁱ Department of Radiation Oncology, Weill Medical College of Cornell University, New York, NY, USA

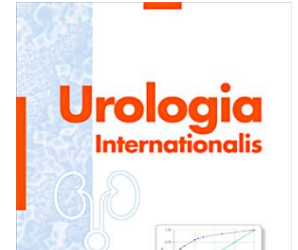
Conclusions: Undeniable evidence suggests that increasing volume improves outcomes. Although it would seem reasonable to refer RP patients to high-volume centers, such regionalization may not be entirely practical. As such, the implications of such a shift in practice have yet to be fully determined and warrant further exploration.

High volume surgeon



Dept. Urology, Athens Medical School

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ RP



Complication	Incidence (%)
Per-operative death	0-2
Major bleeding	1-11.5
Rectal injury	0-5.4
DVT	0-8.3
PE	0.8-7.7
Lymphocele	1-3
Urine leak, fistula	0.3-15.4
Stress incontinence	4-50 / 0-15.4
Impotence	29-100
Bladder neck obstruction	0.5-14.6
Ureteral obstruction	0-0.7
Urethral stricture	2-9

Retropubic, Laparoscopic, and Robot-Assisted Radical Prostatectomy: Surgical, Oncological, and Functional Outcomes: A Systematic Review

Francesco De Carlo^a Francesco Celestino^b Cristian Verri^a Francesco Masedu^c
Emanuele Liberati^b Savino Mauro Di Stasi^a

Predicted probability of event	RALP	Laparoscopic RP	RRP
Bladder neck contracture	0.010	0.021	0.049
Anastomotic leak	0.010	0.044	0.033
Infection	0.008	0.011	0.048
Organ injury	0.004	0.029	0.008
Ileus	0.011	0.024	0.009
Deep-vein thrombosis	0.006	0.002	0.014
Predicted rates of event	RALP (%)	Laparoscopic RP (%)	RRP (%)
Clavien I	2.1	4.1	4.2
Clavien II	3.9	7.2	17.5
Clavien IIIa	0.5	2.3	1.8
Clavien IIIb	0.9	3.6	2.5
Clavien IVa	0.6	0.8	2.1
Clavien V	< 0.1	0.2	0.2

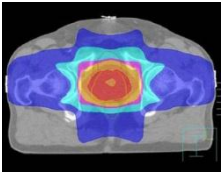


ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΣΕ ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΟ ΚΕΝΤΡΟ

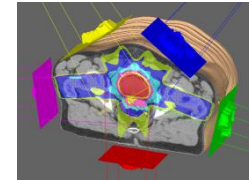
ΕΓΚΡΑΤΕΙΑ & ΣΤΥΤΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΡΠ στο Johns Hopkins				
	3 μήνες	6 μήνες	12 μήνες	18 μήνες
Στυτική λειτουργία				
Ικανός	38%	54%	73%	86%
Καθόλου ή μικρό πρόβλημα	49%	64%	76%	84%
Εγκράτεια				
Καμία πάνα	79%	88%	98%	



ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ



- 3D CRT
- IMRT
- TOMOTHERAPY

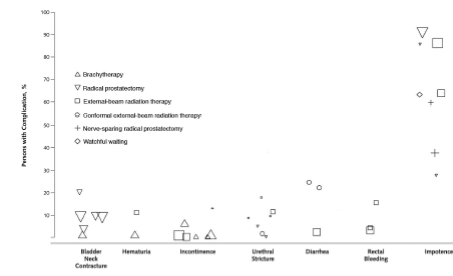


- **Intensity-modulated radiotherapy (IMRT)**, with or without image-guided radiotherapy (IGRT), is the gold standard for EBRT.
- **Dose escalation (range 74-80Gy):**
 - No trials showing OS benefit with dose escalation, however consistent improvements in freedom from **biochemical progression** are reported.
- **Hypofractionation (1.8-2Gy)**

Complications



Figure 2. Complications of brachytherapy, radical prostatectomy, external-beam radiation therapy, conformal external-beam radiation therapy, nerve-sparing radical prostatectomy, and watchful waiting from nonrandomized studies.



The symbol size is proportional to the number of patients: <50, 50-150, 150-300, or >300.



XBRT INDICATIONS

Radiotherapy	In low-risk PCa the total dose should be 74 to 78 Gy.	A
--------------	---	---

Radiotherapy	In intermediate-risk PCa, the total dose should be 76-78 Gy in combination with short-term ADT (4-6 mo) .	A
--------------	--	---

Radiotherapy	In patients with high-risk localised PCa, the total dose is 76-78 Gy in combination with long-term ADT (2-3 yr is recommended).	A
	In patients with locally advanced cN0 PCa, radiotherapy must be given in combination with long-term ADT (2-3 yr is recommended) .	A



ΒΡΑΧΥΘΕΡΑΠΕΙΑ

In patients with low-risk PCa, without a previous ~~TURP~~ and with a good IPSS and a prostate volume < 50 mL, LDR brachytherapy is a treatment option. **A**



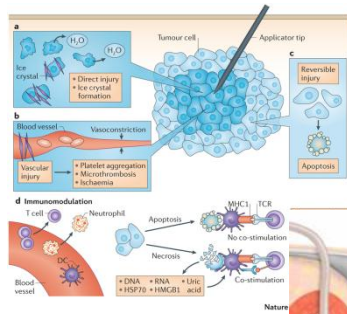
Low risk	5year	10 year		Differences in prostate brachytherapy techniques
RFS	71-93%	65-85%	Low Dose Rate (LDR)	Permanent seeds Uses I-125, Pd-103 or Cs-131 isotopes Radiation delivered over weeks and months Acute side effects resolve over months Radiation protection issues for patient and carers
			High Dose Rate (HDR)	Temporary implantation Ir-192 isotope introduced through implanted needles or catheters Radiation dose delivered in minutes Acute side effects resolve over weeks No radiation protection issues for patient or carers

Complications
Urinary retention 1.5-22% (TURP 9%)
 Incontinence 0-19%
 ED 40%

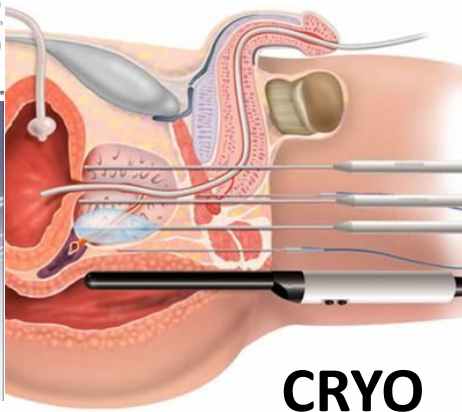
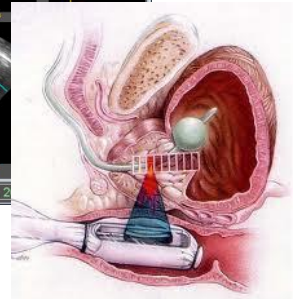
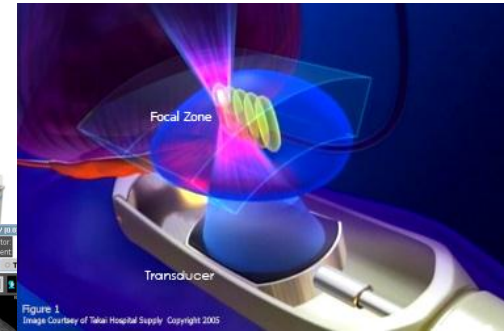


OTHER FORMS OF RADICAL THERAPY

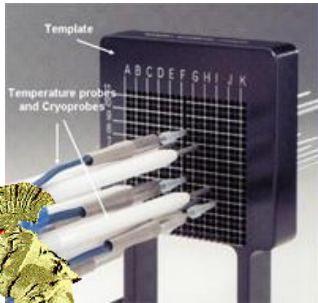
<p>Cryotherapy, HIFU</p>	<p>In patients who are <u>unfit for surgery or radiotherapy</u>, cryotherapy or HIFU might be an alternative treatment for PCa. The lack of long-term efficacy compared to standard modality should be <u>discussed with patients</u>.</p>	<p>C</p>
-------------------------------------	--	----------



HIFU



CRYO



- Ο ασθενής μετά από εκτενή ενημέρωση για τα υπέρ και κατά των μεθόδων αντιμετώπισης επέλεξε να υποβληθεί σε ριζική προστατεκτομή
- Εγινε νευροπροστατευτική επέμβαση
- Η ιστολογική εξέταση έδειξε αδενοκαρκίνωμα προστάτη Gleason 7 (3+4) με θετικό χειρουργικό όριο στο αρρεχ. Σπερματοδόχες, λεμφαδένες: αρνητικοί
- 3 μήνες μετά το χειρουργείο ο ασθενής είναι εγκρατής, έχει σεξουαλική επαφή με ενδοσηραγγώδεις εγχύσεις και το PSA είναι 0.02 ng/ml
- Θα κάνατε επικουρική ακτινοθεραπεία λόγω του θετικού χειρουργικού ορίου ή ακτινοθεραπεία διάσωσης μετά από βιοχημική υποτροπή;

**ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΡΙΖΙΚΗΣ
ΠΡΟΣΤΑΤΕΚΤΟΜΗΣ ΜΕ ΑΥΞΗΜΕΝΟ
ΚΙΝΔΥΝΟ ΓΙΑ ΥΠΟΤΡΟΠΗ**



ΡΙΖΙΚΗ ΠΡΟΣΤΑΤΕΚΤΟΜΗ



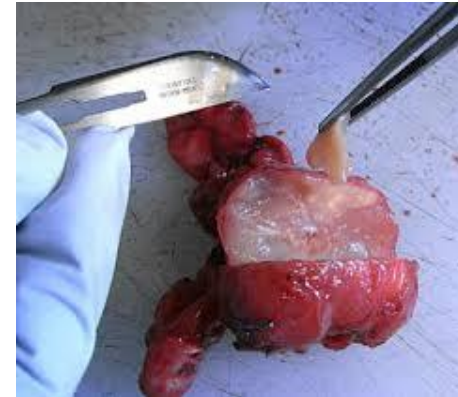
ΚΑΚΑ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ ΜΕΤΑ ΡΠ

- Εξωκαψική νόσος
- (+) χειρουργικό όριο
- Διήθηση ΣΚ
- >GS

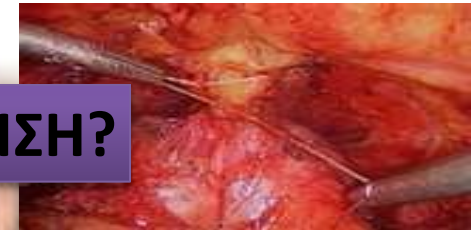


Κινδυνος

- ΒΥ
- Παραμονή υψηλού PSA



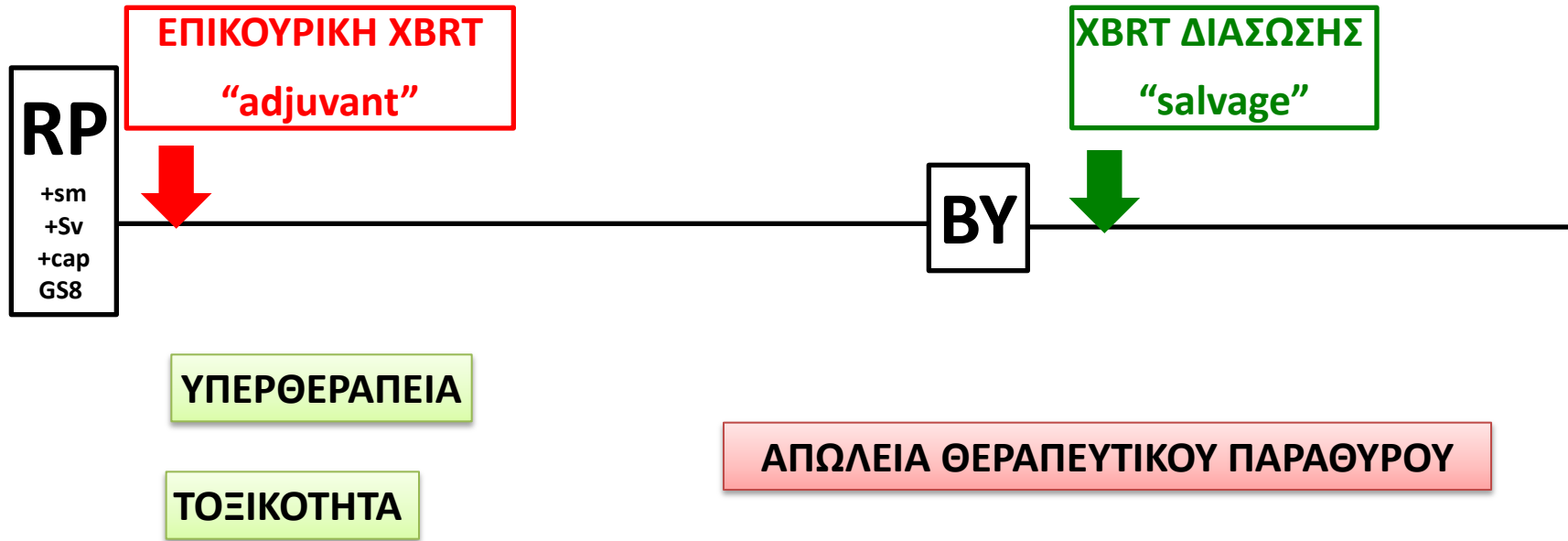
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ?





ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

ΠΟΤΕ ΚΑΤΑΛΛΗΛΟ TIMING?



ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΑΚΘ vs. ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

3 προοπτικά τυχαιοποιημένες μελέτες – LEVEL 1b

Study	N	Median FU	Biochemical PFS	Mets	Death (%)
EORTC 22911 Bolla et al					
SWOG 8794 Thompson et al					
ARO 96-02 Wiegel et al					

Van Popel 2011 EAU Vienna
FU>10years MF NS OS NS

Thompson et al J Urol 2009
12.6 years MF p<0.016 OS p<0.023

GUIDELINE STATEMENT 2013 (ASTRO & AUA)
ADJUVANT XBRT IN PT WITH ADVERSE PATHOLOGIC FEATURES

- SV
- +SM
- EPE



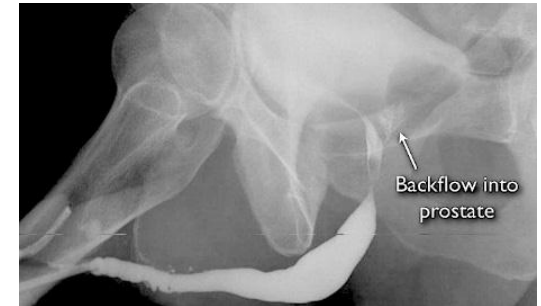
ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗΣ ΑΚΘ: ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

Toxicity	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Any significant >G2
Overall GU toxicity	12.4%	2.3%	1%	15.9%
Cystitis	4.7	0.5	0	
Hematuria	4.7	0	0	
Urinary stricture	4.7	1.3	1	
Urinary incontinence	4.7	0.5	0	
Overall GI toxicity	9.5%	0.2%	0%	9.8%
Proctitis	8.2	0	0	
Chronic diarrhoea	3.7	0	0	
Small bowel obstruction	0.2	0.2	0	
Leg oedema	1.5%	0%	0%	1.5%
Erectile dysfunction				
Secondary malignancy				



ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗΣ ΑΚΘ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

- SWOG 8794
 - Urethral stricture 24% vs. 12%
 - Total incontinence 6.5% vs. 2.8%
 - Rectal complications 3.3% vs. 0%
- EORTC 22911
 - More frequent **grade II** toxicity
 - Marginally more grade III toxicity 4.2% vs. 2.6%
 - **No grade IV toxicity**
- ARO 96-02
 - **Only 1 grade III** bladder toxicity (3D conformal planning)



x2



ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗΣ ΑΚΘ: ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΥΠΕΡΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

- Κέρδος ΚΥΡΙΩΣ σε ασθενείς με (+) ΧΟ
- Β.Υ όχι σίγουρη σε (+) ΧΟ

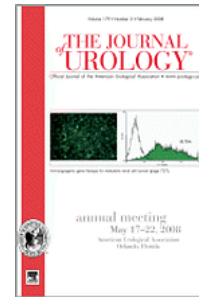
ΤΙ ΓΙΝΕΤΑΙ (-) ΧΟ & ΕΡΕ

Probability of an after Radical Prostatectomy Alone	
Prostatectomy Gleason Score 6	
Capsular penetration, negative margin	90%
Capsular penetration, positive margin	75%
Prostatectomy Gleason Score 7	
Capsular penetration, negative margin	62%
Capsular penetration, positive margin	35%



The Impact of Anatomical Radical Retropubic Prostatectomy on Cancer Control: The 30-Year Anniversary

Jeffrey K. Mullins, Zhaoyong Feng[†], Bruce J. Trock, Jonathan I. Epstein, Patrick C. Walsh, Stacy Loeb



- The **most common finding** among the 3 adverse pathologic findings for XBRT (SV, EPE, +SM) is the presence of **-SM & EPE**

Immediate Adjuvant Radiation Therapy Following Radical Prostatectomy Should Not Be Advised for Men with Extraprostatic Extension Who Have Negative Surgical Margins

Patrick C. Walsh ^{a,*}, Nathan Lawrentschuk ^b



- SWOG** subanalysis of pt EXP & (-) SM **never performed**
- ARO 96-02** pt EXE & (-) SM received **no significant benefit** from ADJ XBRT



EORTC 22911 significant **reduction of BFS** but **no reduction in OS**

Dept. Urology, Athens Medical School, J. Varkarakis



Declining Use of Radiotherapy for Adverse Features After Radical Prostatectomy: Results From the National Cancer Data Base

Helmneh M. Sineshaw^{a,†,*}, Phillip J. Gray^{b,†}, Jason A. Efstathiou^{b,†}, Ahmedin Jemal^{a,†}

^aAmerican Cancer Society, 250 Williams Street NW, Atlanta, GA, USA; ^bDepartment of Radiation Oncology, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA

100.000 ασθενείς



ADJUVANT XBRT : WHO SHOULD RECEIVE IT

NO	YES	Marginal Benefit
<ul style="list-style-type: none">• EXE & (-) SM• >70y unless very healthy & HG or (+) SM• Bladder neck contractions or significant incontinence and marginal indications	GS\geq7 & (+)SM	+SV ARO-9602 NO benefit BFS EORTC better BFS Noon OS

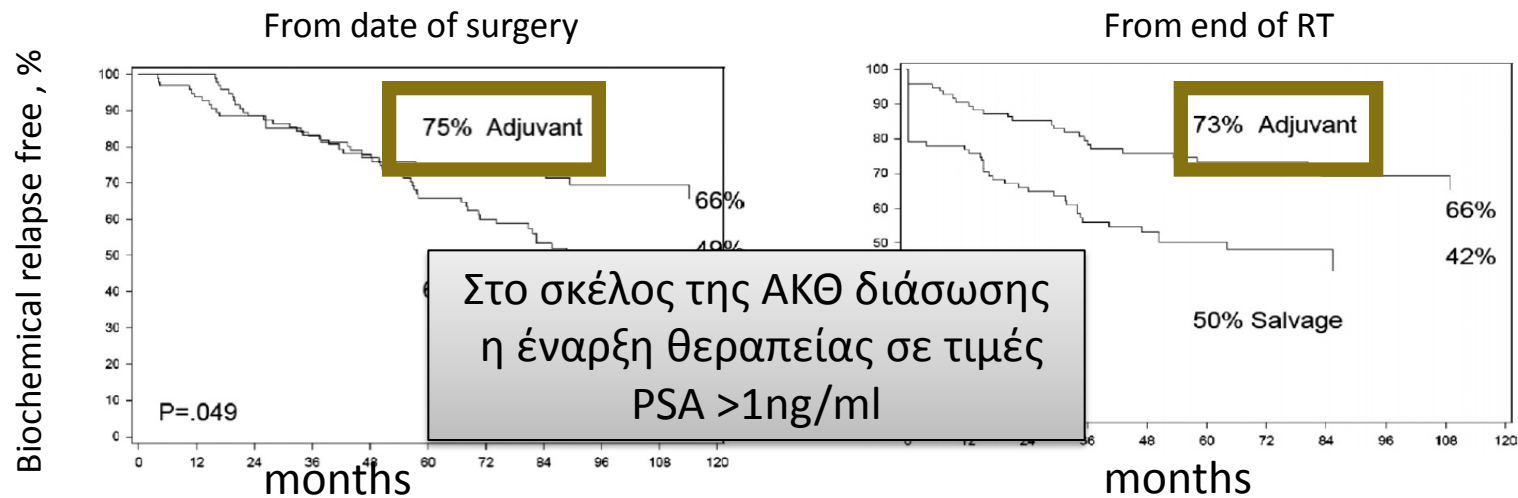


Dept. Urology, Athens Medical School, J. Varkarakis

ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΑΚΘ vs. ΑΚΘ ΔΙΑΣΩΣΗΣ

A Multi-Institutional Matched-Control Analysis of Adjuvant and Salvage Postoperative Radiation Therapy for pT3-4N0 Prostate Cancer

Edouard J. Trabulsi, Richard K. Valicenti, Alexandra L. Hanlon, Thomas M. Pisansky, Howard M. Sandler, Deborah A. Kuban, Charles N. Catton, Jeff M. Michalski, Michael J. Zelefsky, Patrick A. Kupelian, Daniel W. Lin, Mitchell S. Anscher, Kevin M. Slawin, Claus G. Roehrborn, Jeffrey D. Forman, Stanley L. Liauw, Larry L. Kestin, Theodore L. DeWeese, Peter T. Scardino, Andrew J. Stephenson, Alan Pollack

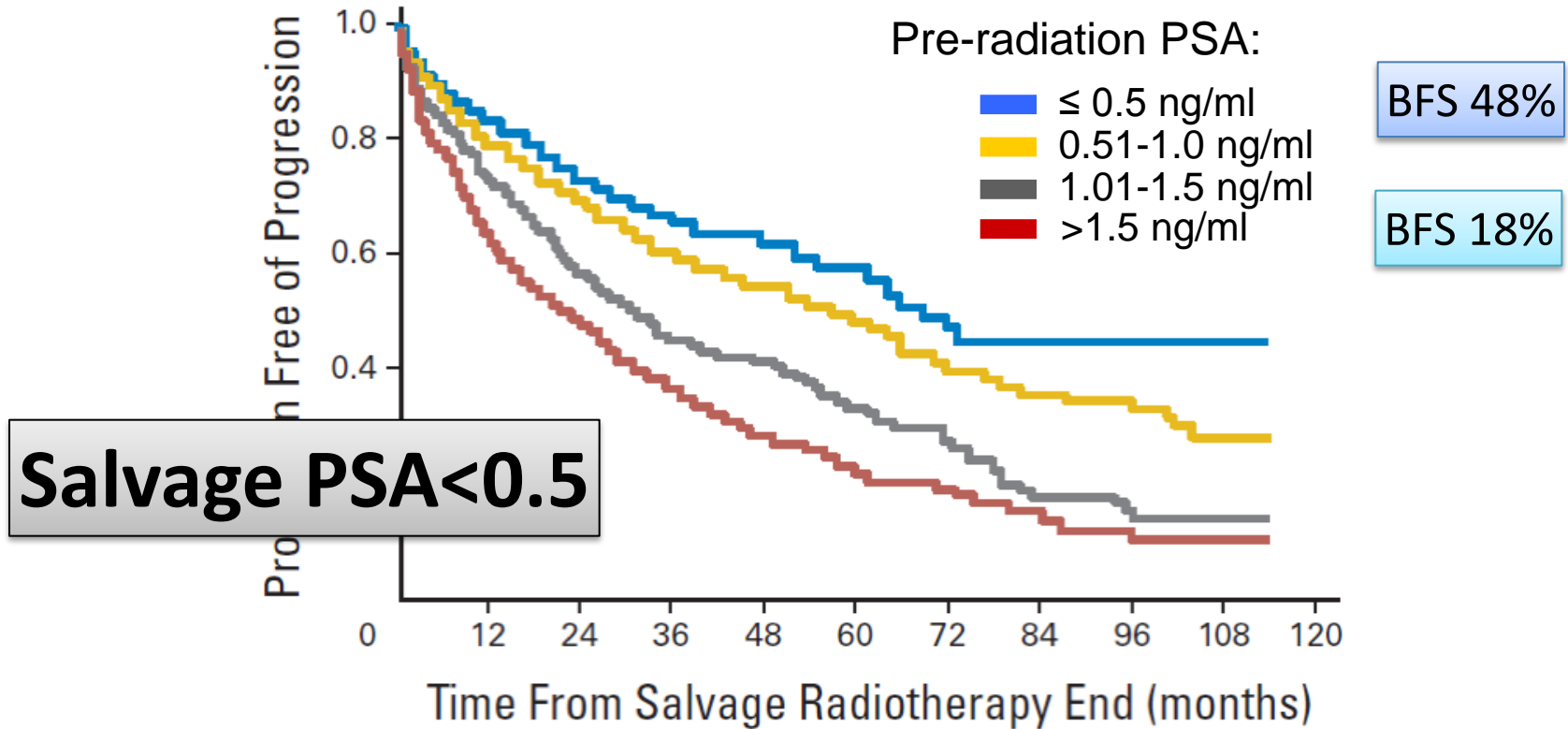


Αναδρομική Πολυκεντρική μελέτη 2299 (192) pts



ΑΚΘ ΔΙΑΣΩΣΗΣ

Σημασία PSA προ ΑΚΘ

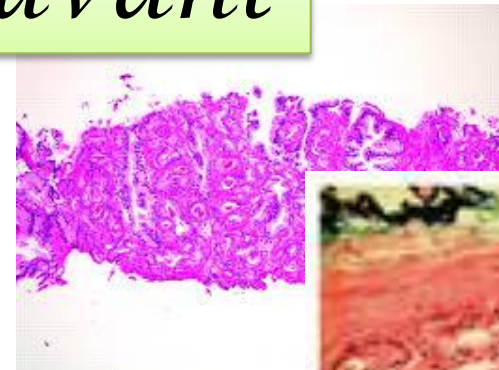
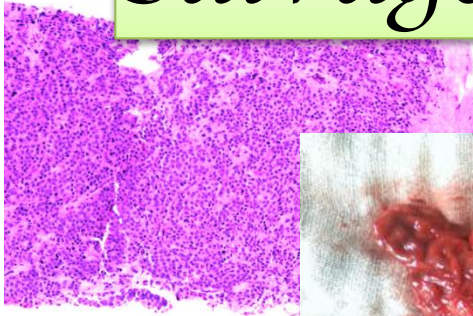


6-year progression-free probability decreased from 48% (PSA < 0.5 ng) to 18% (PSA > 1.5 ng/ml)

ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΣΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ



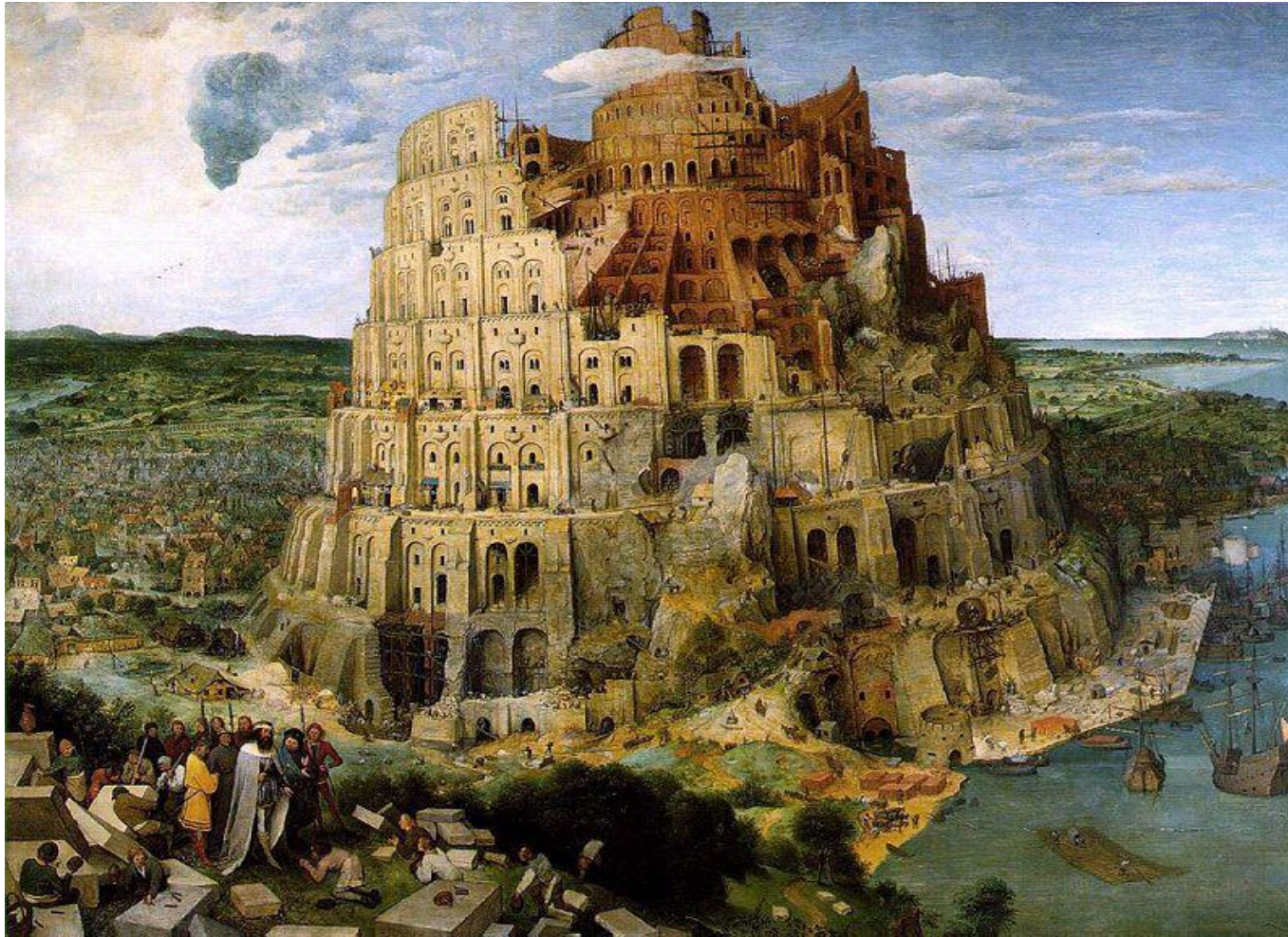
Salvage vs adjuvant



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- **Πρόβλεψη Βιοχημικής Υποτροπής**
 - Ομάδες Κινδύνου (Κλινικά στοιχεία, Παθ/κή εξέταση)
- **Επικουρική ΑΚΘ**
 - Καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά την ΒΥ κυρίως σε ασθενείς με (+) ΧΟ και HIGH GRADE νόσο
 - Αυξημένη νοσηρότητα
- **ΑΚΘ Διάσωσης**
 - $PSA < 0.5 \text{ ng/ml}$





ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ



Dept. Urology, Athens Medical School, J. Varkarakis