

12^η

Εκπαιδευτική Εβδομάδα
Ελλήνων Ειδικευομένων Ουρολόγων
6 - 10 Μαρτίου 2017
Αθήνα, Ξενοδοχείο Metropolitan

ΒΙΟΧΗΜΙΚΗ ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΡΙΖΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ: ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

ΙΩΑΝΝΗΣ ΒΑΡΚΑΡΑΚΗΣ
ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ
ΣΙΣΜΑΝΟΓΛΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ



Dept. Urology, Athens Medical School, J. Varkarakis



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC UROLOGICAL ASSOCIATION
www.huanet.gr

ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΒΙΟΧΗΜΙΚΗΣ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ

The Natural History of Men Treated With Deferred Androgen Deprivation Therapy in Whom Metastatic Prostate Cancer Developed Following Radical Prostatectomy 2008

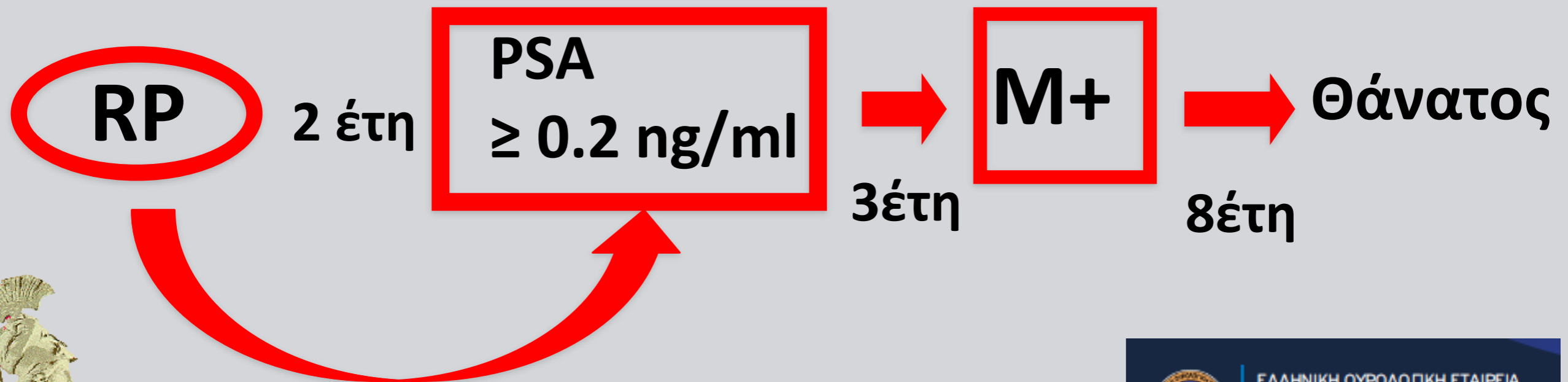
Danil V. Makarov,* Elizabeth B. Humphreys, Leslie A. Mangold, Michael A. Carducci, Alan W. Partin, Mario A. Eisenberger, Patrick C. Walsh and Bruce J. Trock

3096
RP

422/3096
(13.6%)

123/422
(29%)

41/123
(33%)



ΒΙΟΧΗΜΙΚΗ ΥΠΟΤΡΟΠΗ - ΟΡΙΣΜΟΙ

ΒΙΟΧΗΜΙΚΗ ΥΠΟΤΡΟΠΗ	ΟΡΙΣΜΟΣ	
μετά από ΡΙΖΙΚΗ ΠΡΟΣΤΑΤΕΚΤΟΜΗ	2 διαδοχικές αυξήσεις του PSA > 0.2ng/ml (EAU & AUA) ¹⁻²	
μετά από ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ	RTOG ASTRO Phoenix Consensus Conference	αύξηση PSA 2ng/ml ή περισσότερο πάνω από το nadir

1 EAU guidelines Eur. Urol. 2014

2 Cookson et al. J. Urol. 2007

3 ASTRO guidelines, Int. J. Radiat Oncol. Biol. Phys. 1997

4 Roach et al. Int. J. Radiat Oncol. Biol. Phys. 2006



ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΤΗΣ ΒΙΟΧΗΜΙΚΗΣ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ



Dept. Urology, Athens Medical School, J. Varkarakis

12
4

Εκπαιδευτική Εβδομάδα
Ελλήνων Ειδικευμένων Ουρολόγων

6 - 10 Μαρτίου 2017
Αθήνα, Ξενοδοχείο Metropolitan

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC UROLOGICAL ASSOCIATION
www.huonet.gr

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΒΥ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

JAMA[®]
The Journal of the American Medical Association

«D' Amico RISK STRATIFICATION»

Βαθμός κινδύνου	PSA	cT	GS	Πιθανότητα ΒΥ στη 5ετία
Χαμηλού	<10 ng/mL	cT1-2a	<7	<25%
Ενδιάμεσου	10-20ng/ml	ή cT2b	ή 7	25-50%
Υψηλού	>20ng/ml	ή cT2c	ή >7	>50%

D'Amico, et al. JAMA 1998



Dept. Urology, Athens Medical School, J. Varkarakis



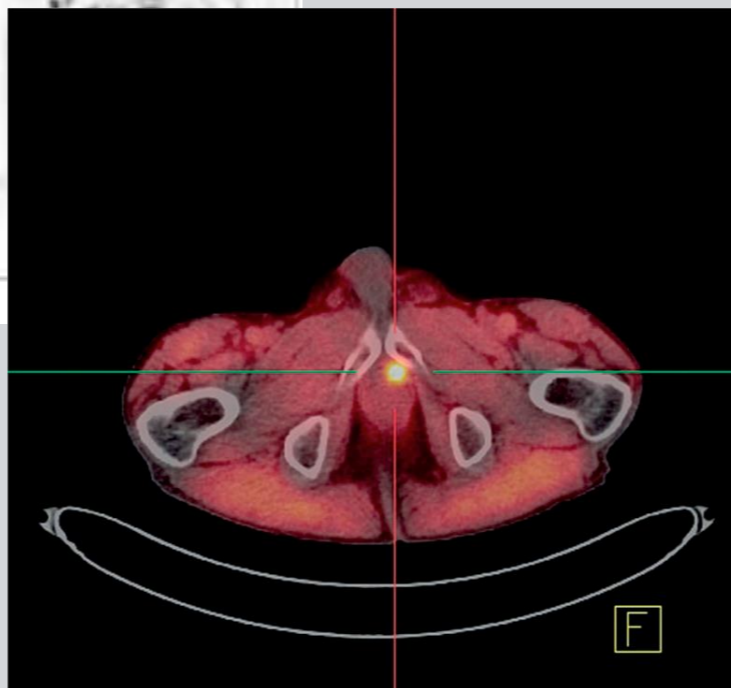
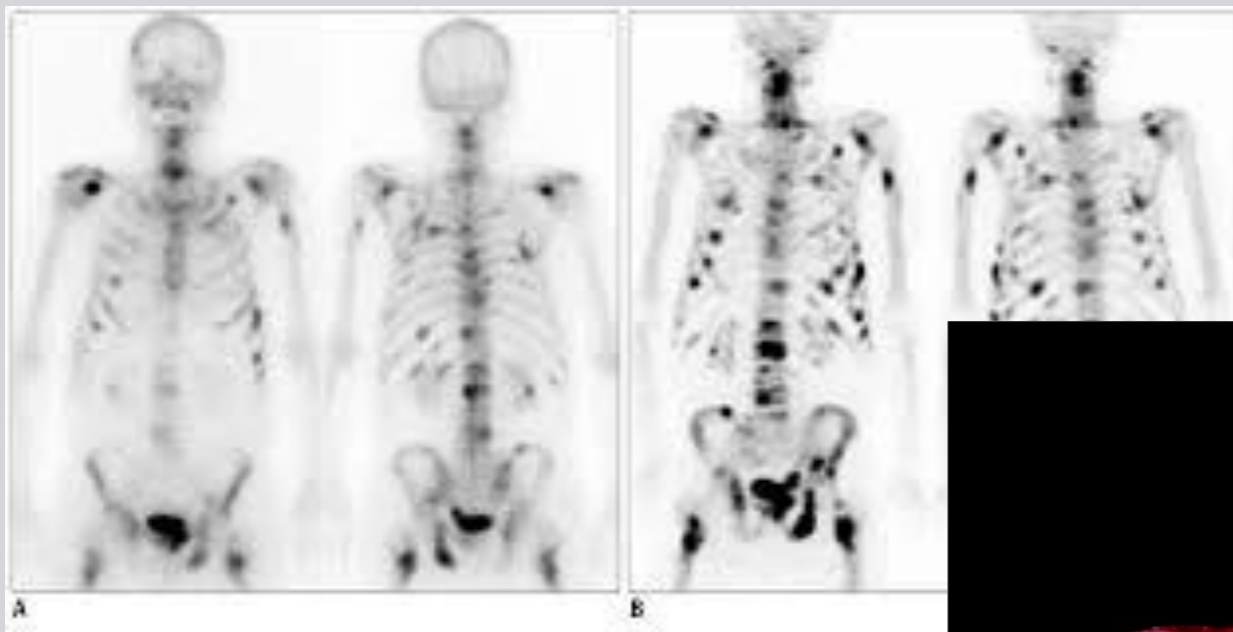
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC UROLOGICAL ASSOCIATION
www.huanet.gr

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΒΥ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ (ΡΙΖΙΚΗ ΠΡΟΣΤΑΤΕΚΤΟΜΗ)

RP Gleason sum		0.0008
- 5-6 vs 7	2.60 [1.34-4.58]	0.004
- 5-6 vs 8-10	4.55 [2.19-9.42]	<0.0001
Extracapsular extension		0.0019
- Focal vs none	2.17 [1.20-3.92]	0.011
- Established vs none	2.72 [1.56-4.74]	0.0004
Seminal vesical invasion	4.37 [2.90-6.58]	<0.0001
Lymph node metastasis	2.61 [1.70-4.01]	<0.0001
Positive surgical margins	3.31 [2.11-5.20]	<0.0001



ΤΟΠΙΚΗ Ή ΑΠΟΜΑΚΡΥΣΜΕΝΗ ΥΠΟΤΡΟΠΗ;



Dept. Urology, Athens Medical School, J. Varkarakis

12 Εκπαιδευτική Εβδομάδα
Ελλήνων Ειδικευμένων Ουρολόγων
6 - 10 Μαρτίου 2017
Αθήνα, Ξενοδοχείο Metropolitan



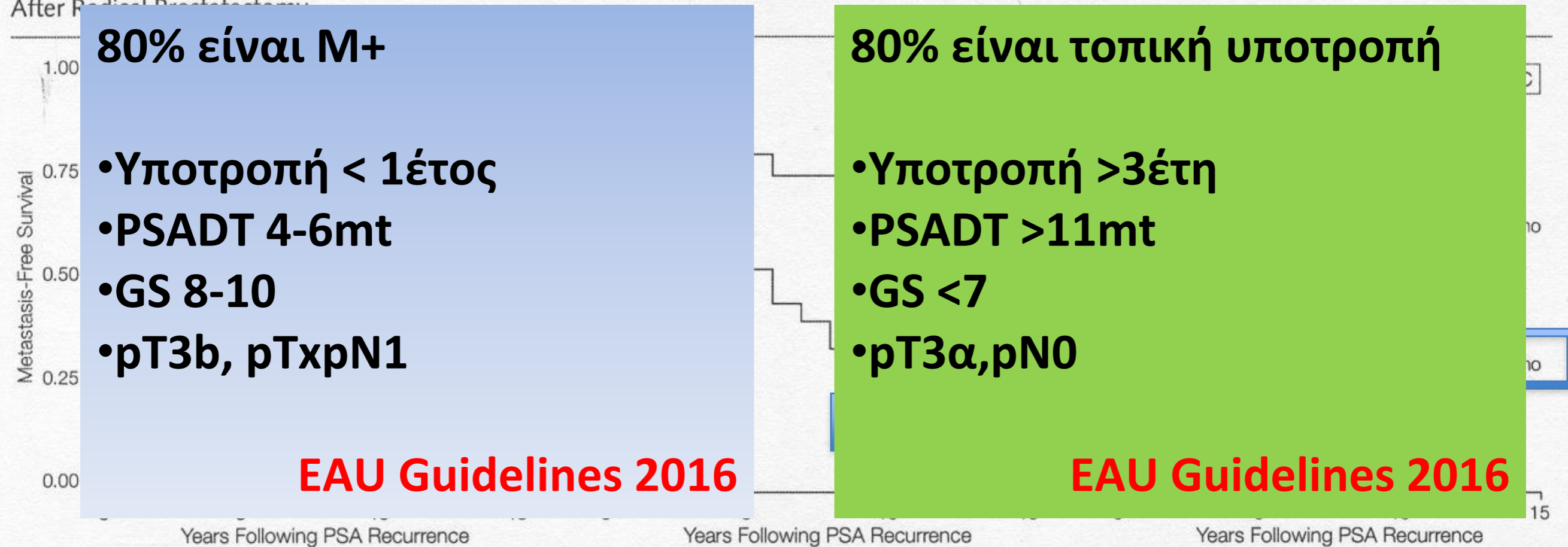
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC UROLOGICAL ASSOCIATION
www.huonet.gr

Natural History of Progression After PSA Elevation Following Radical Prostatectomy



Πιο πιθανή η M+

Figure 3. Actuarial Likelihood of Metastasis-Free Survival in 304 Men With Prostate-Specific (PSA) Antigen Elevation After Radical Prostatectomy



A, Based on Gleason scores in the radical prostatectomy specimen ($P<.001$). B, Based on years until initial biochemical recurrence ($P<.001$). C, Based on prostate-specific antigen doubling time (PSADT) ($P<.001$).



PSA DT predicts cancer-specific mortality after surgery or radiation therapy

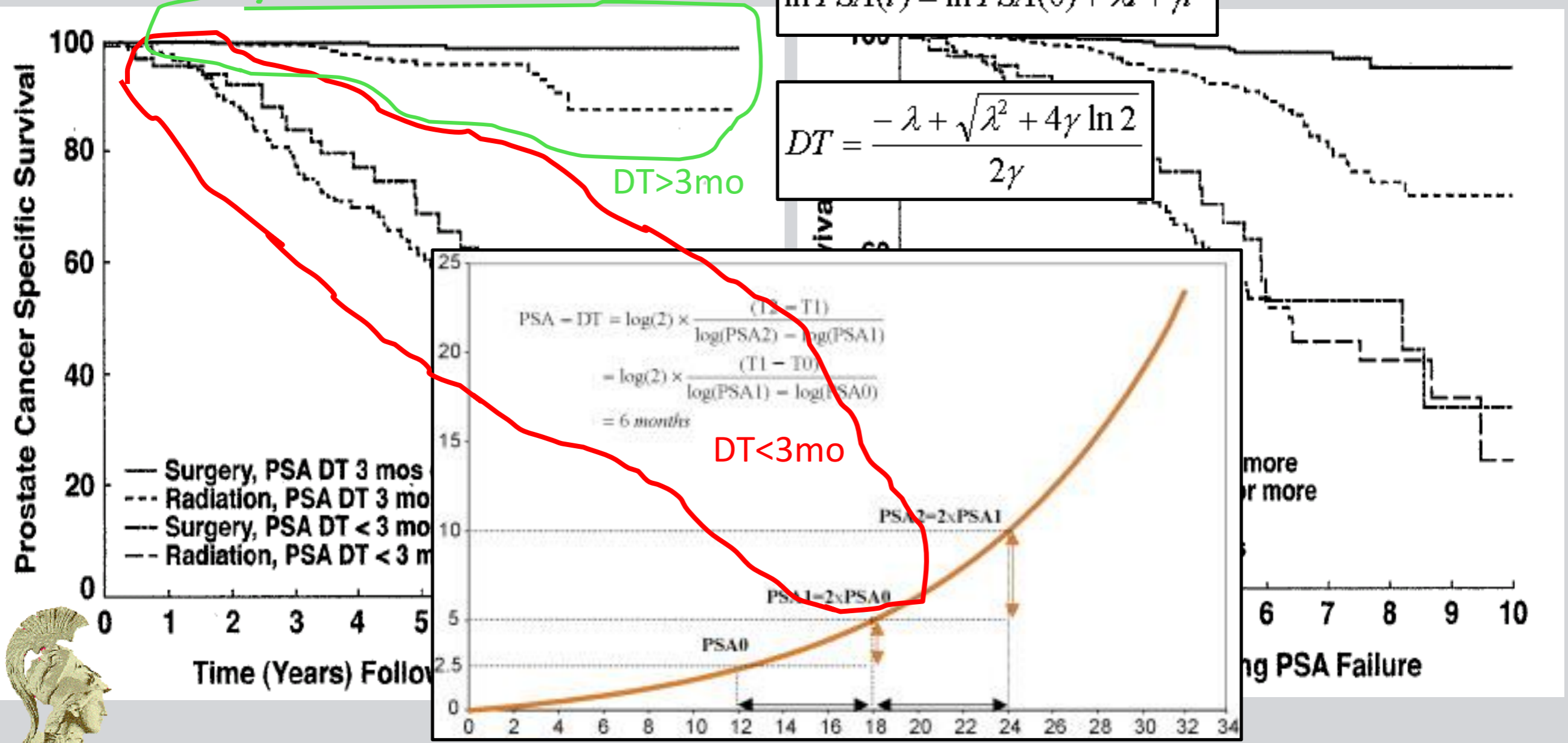
$$PSA(t) = PSA(0)e^{\lambda t + \gamma t^2}$$

$$\ln PSA(t) = \ln PSA(0) + \lambda t + \gamma t^2$$

$$DT = \frac{-\lambda + \sqrt{\lambda^2 + 4\gamma \ln 2}}{2\gamma}$$

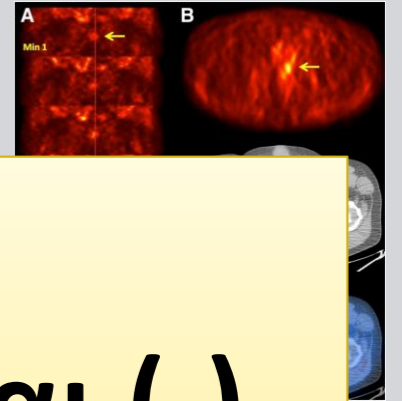
Cancer specific survival

Overall survival



ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΕΠΙ ΒΥ

- ΒΥ μετά από ΡΠ



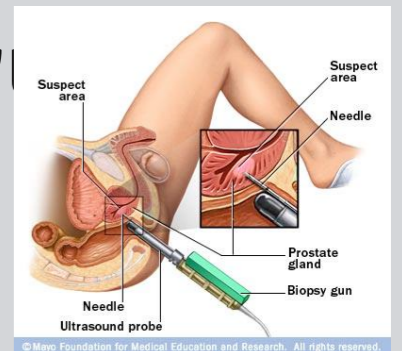
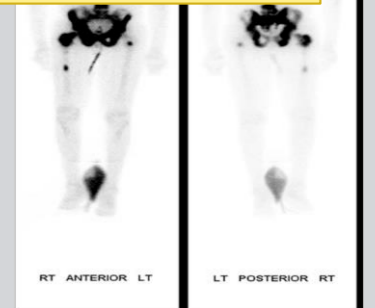
Στην πράξη
δεν γίνεται απεικόνιση ή συνήθως είναι (-)
αφου κανουμε ΧΒΡΤ διάσωσης με $PSA < 0.5$

- Ίσως σε $PSA > 1-2 \text{ ng/ml}$, αλλά όχι ρουτίνα

- ΒΥ μετά από ΧΒΡΤ

– mpMRI (Bx), PET/CT

– Bx 18mt μετά και μόνο αν είναι υποψήφιος για salvage



ΡΙΖΙΚΗ ΠΡΟΣΤΑΤΕΚΤΟΜΗ



ΚΑΚΑ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ ΜΕΤΑ ΡΠ

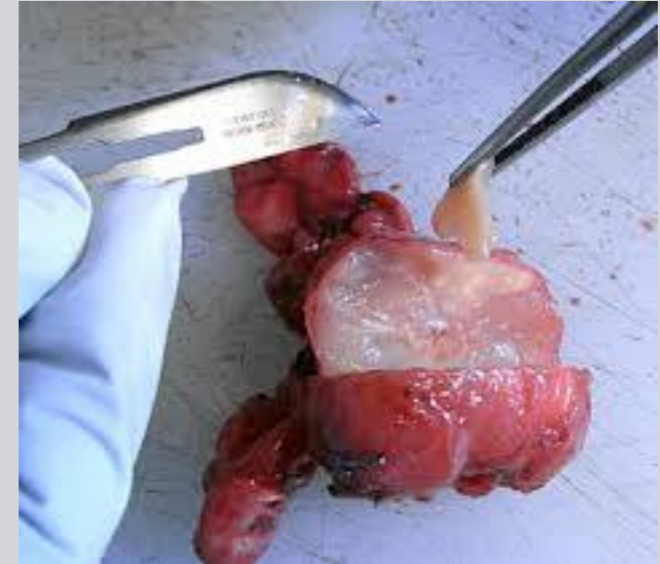
- Εξωκαψική νόσος
- (+) χειρουργικό όριο
- Διήθηση ΣΚ
- >GS



↑ Κινδυνος

- ΒΥ
- Παραμονή υψηλού PSA

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ;



ΟΡΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ



- **Αντίληψη** μεταξύ των ουρολόγων **ότι η ΒΥ υποκρύπτει μεταστατική νόσο.**

Ornstein D et al BJU Int 2009

- Η **καθημερινή πρακτική** συμβαδίζει με αυτή την αντίληψη αφού **μεγάλο μέρος** των ασθενών αυτών λαμβάνει **ορμονική θεραπεία.**

Grossfeld G et al J Urol 1998

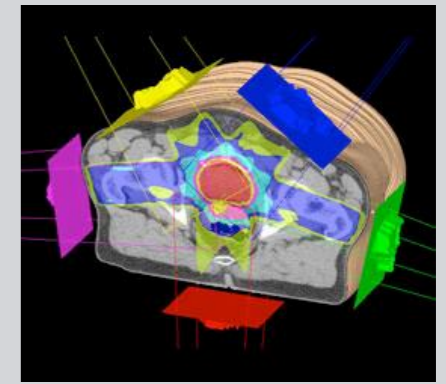
- **Επικουρική ΗΤ** μετά ΡΠ **πλεονέκτημα** (OS, CSS, RFS) μόνο **σε (+) LN**

Messing et al N Eng J Med 1999



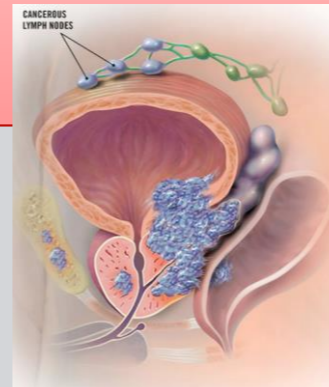
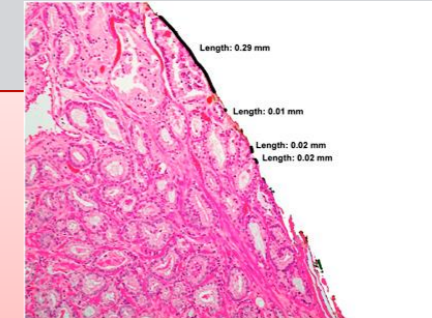


ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ



ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΒΥ

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



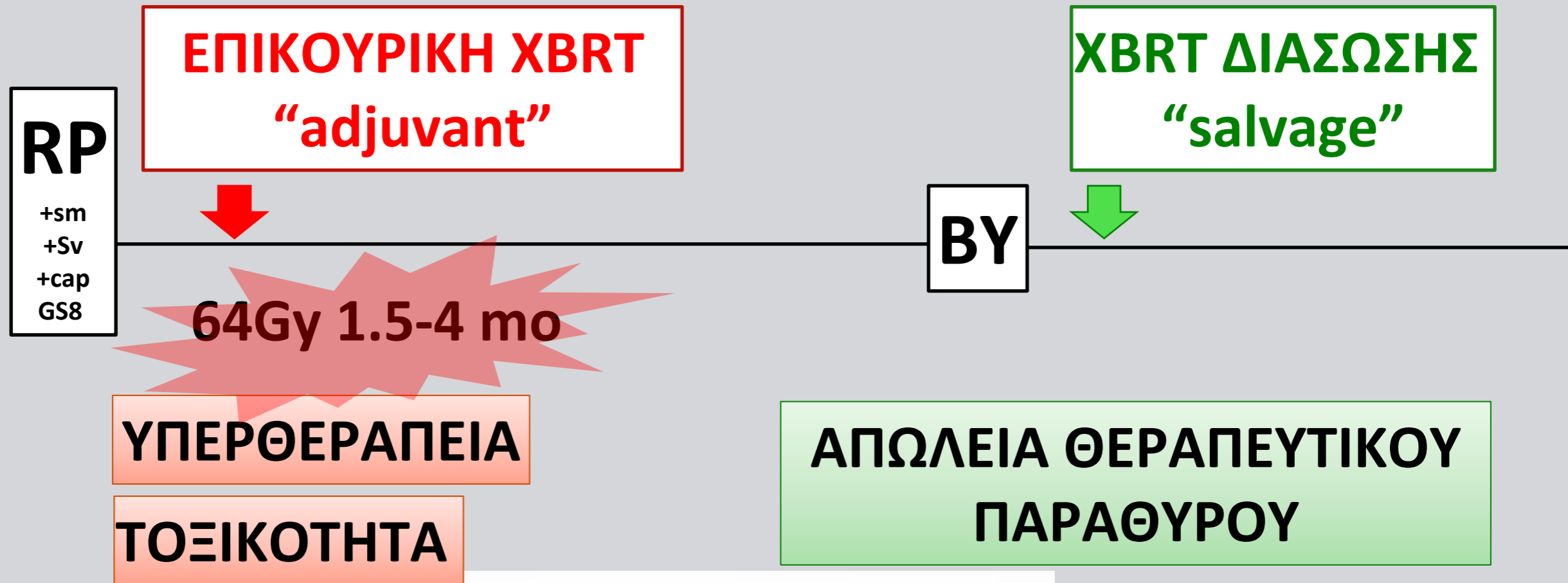
ΧΒΡΤ

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer





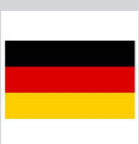


ΠΟΤΕ ΚΑΤΑΛΛΗΛΟ TIMING? ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ vs. ΑΚΘ ΔΙΑΣΩΣΗΣ



ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΑΚΘ vs. ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

3 προοπτικά τυχαιοποιημένες μελέτες – LEVEL 1b

Study	N	Median FU	Biochemical PFS	Mets	Death (%)
EORTC 22911 Bolla et al 	Van Popel 2011 EAU Vienna FU>10years MF NS OS NS				
SWOG 8794 Thompson et al 	Thompson et al J Urol 2009 12.6 years MF p<0.016 OS p<0.023				
ARO 96-02 Wiegel et al 	388	4.5 yr	72 vs 54%*** p=0.0015	2 vs 3.1%	3.4 vs 5%



ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Trial	TNM	(+)XO	Post-op PSA > 0.2 ng/ml
EORTC 22911	pT2R1 pT3N0	63%	11%
SWOG 8794	pT3N0	67%	34%
ARO 96-02	pT3N0	68%	21%

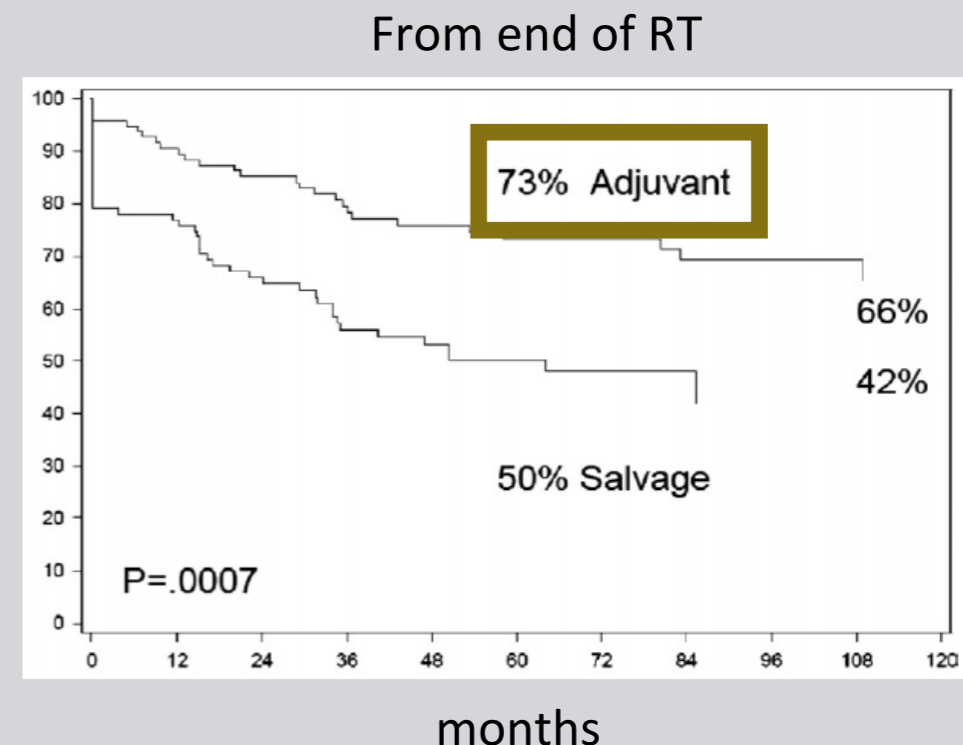
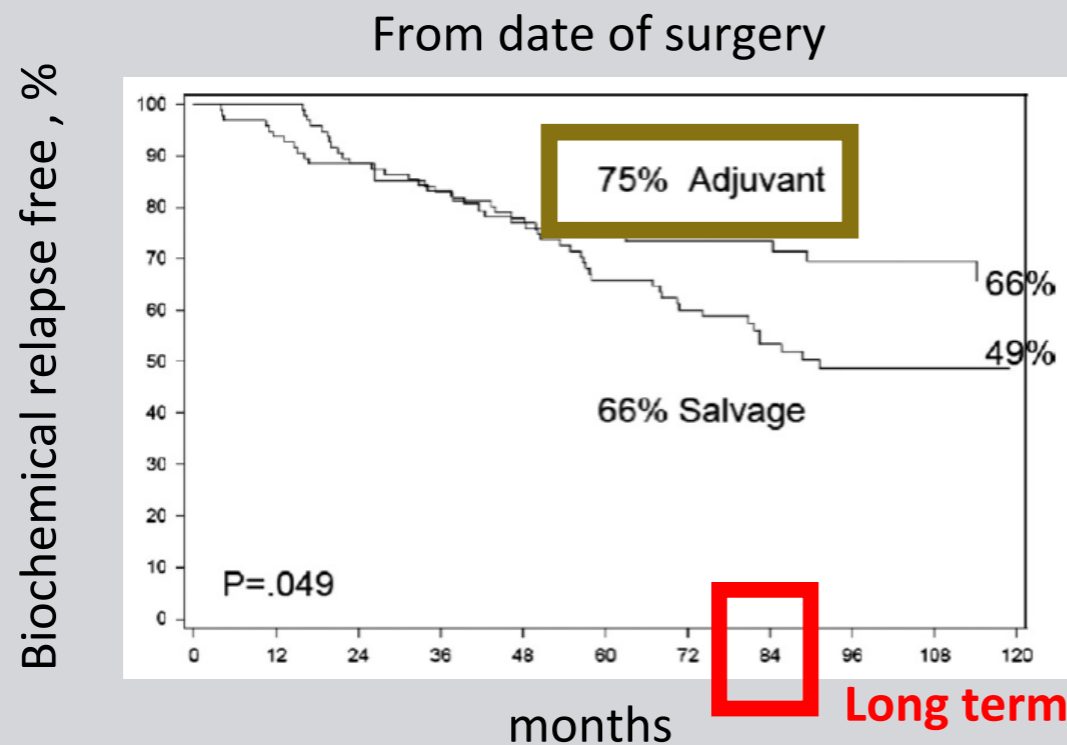
ADJ XBRT 60-64 Gy 45-129 ημέρες μετά RRP



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



ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗΣ ΑΚΘ: ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΥΠΕΡΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

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

ΤΙ ΓΙΝΕΤΑΙ (-) ΧΟ & ΕΡΕ;

Probability of an PSA 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



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 contraction or significant incontinence and marginal indications	GS\geq7 & (+)SM	+SV <i>ARO-9602 NO benefit BFS</i> <i>EORTC better BFS NO OS</i>



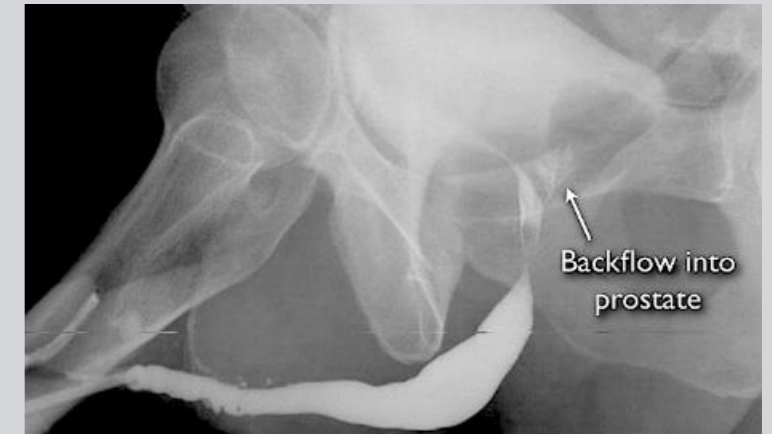
ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗΣ ΑΚΘ: ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

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)



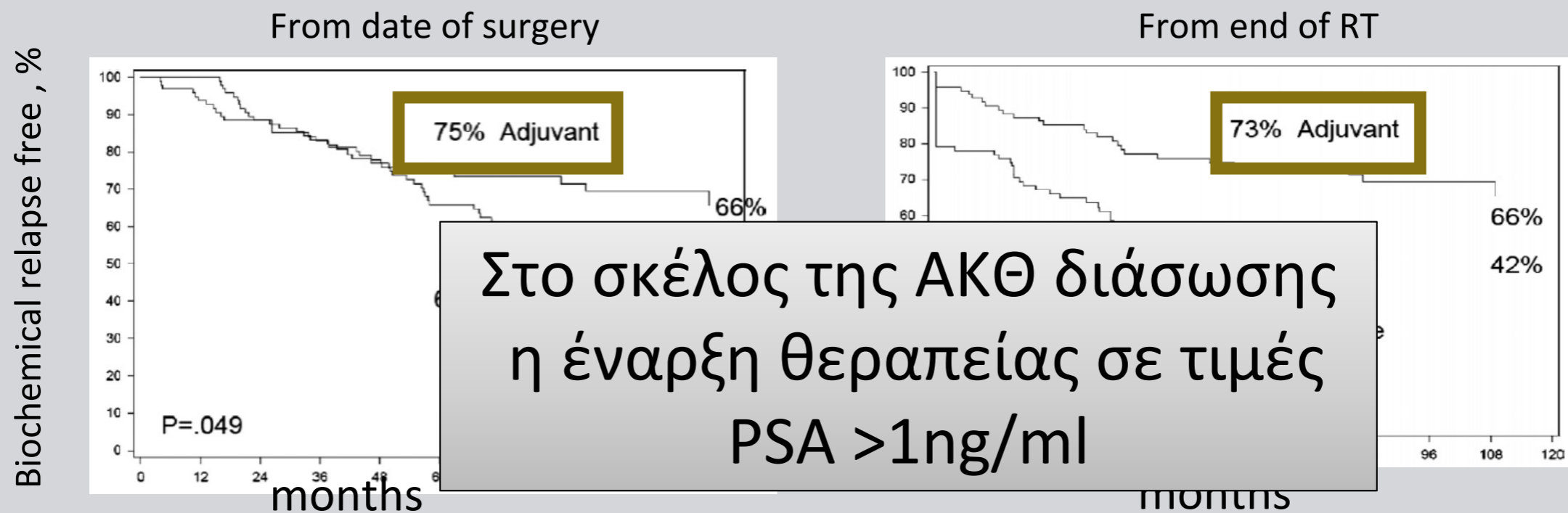
x2



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

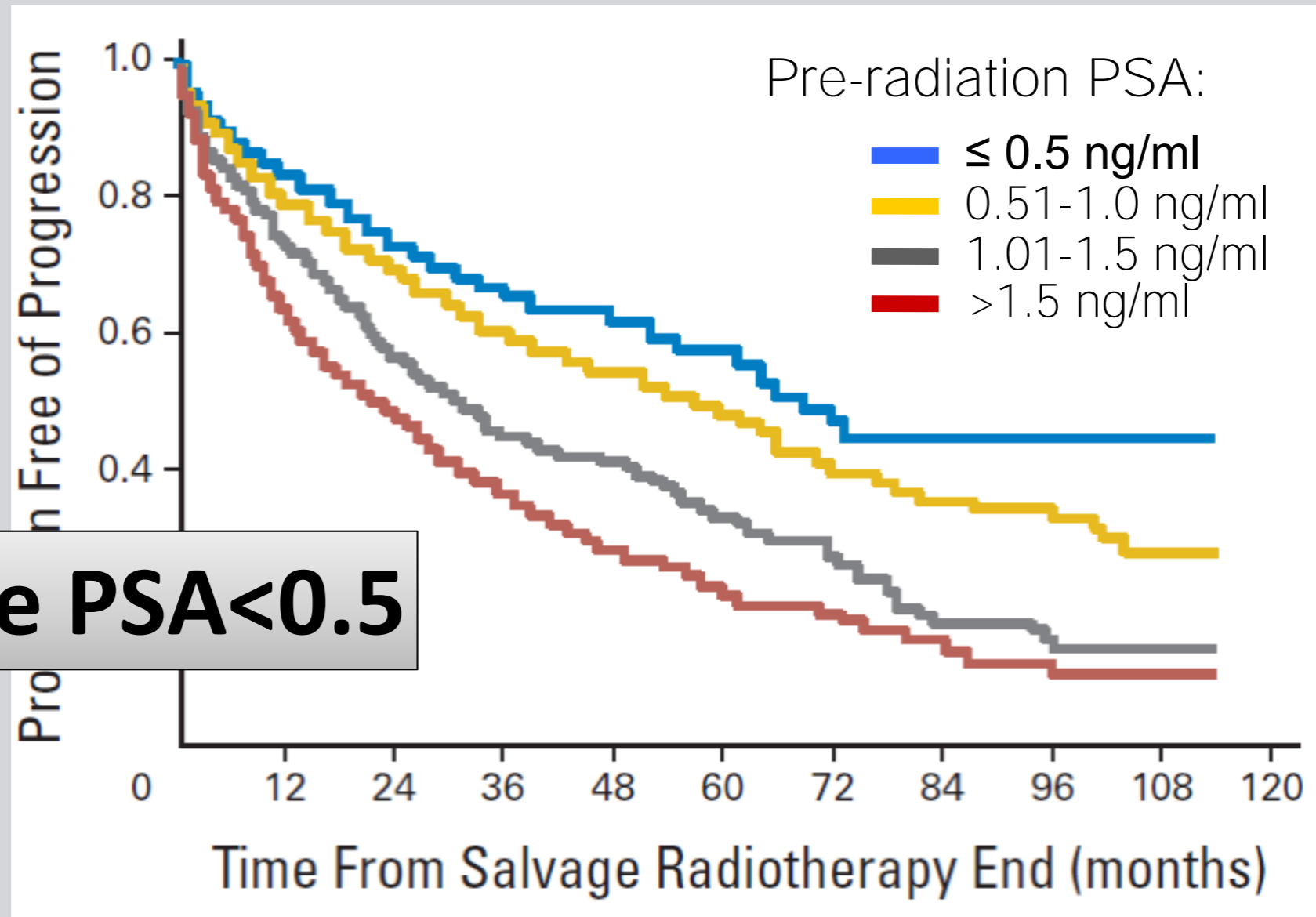


Αναδρομική Πολυκεντρική μελέτη 2299 (192) pts



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)





Prostate Cancer–Specific Survival Following Salvage Radiotherapy vs Observation in Men With Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy

Bruce J. Trock, PhD

Misop Han, MD

Stephen J. Freedland, MD

Elizabeth B. Humphreys, MS

Theodore L. DeWeese, MD

Alan W. Partin, MD, PhD

Patrick C. Walsh, MD

Context Biochemical disease recurrence after radical prostatectomy often prompts salvage radiotherapy, but no studies to date have had sufficient numbers of patients or follow-up to determine whether radiotherapy improves survival, and if so, the subgroup of men most likely to benefit.

Objectives To quantify the relative improvement in prostate cancer–specific survival of salvage radiotherapy vs no therapy after biochemical recurrence following prostatectomy, and to identify subgroups for whom salvage treatment is most beneficial.

Design, Setting, and Patients Retrospective analysis of a cohort of 635 US men undergoing prostatectomy from 1982-2004, followed up through December 28, 2007,

Salvage XBRT better in pt with

- **PSA DT<6mt**



ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΟΡΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΗ ΑΚΤΝΟΒΟΛΙΑ ΔΙΑΣΩΣΗΣ

Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate-specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU 16): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial

Christian Carrie, Ali Hasbini, Guy de Laroche, Pierre Richaud, Stéphane Guerif, Igor Latorzeff, Stéphane Supiot, Mathieu Bosset, Jean-Léon Lagrange, Véronique Beckendorf, François Lesaunier, Bernard Dubray, Jean-Philippe Wagner, Tan Dat N'Guyen, Jean-Philippe Suchaud, Gilles Créhange, Nicolas Barbier, Muriel Habibian, Céline Ferlay, Philippe Fourmeret, Alain Ruffion, Sophie Dussart

THE LANCET

Volume 376 · Number 9734 · Pages 1-68 · July 3-9, 2010

www.thelancet.com

XBRT + ADT vs XBRT only

- OS \longrightarrow NSS
- BFR \longrightarrow SS

Gosereline for 6 mo

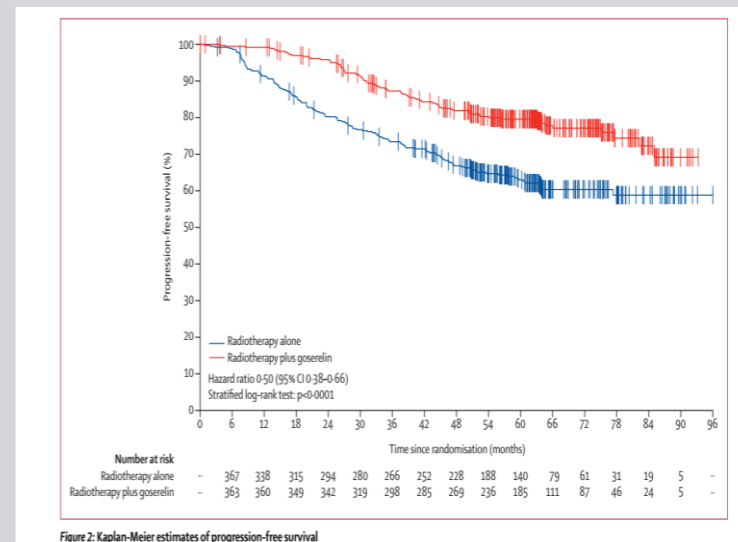


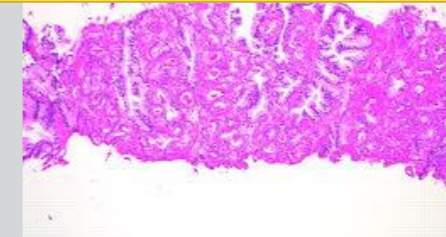
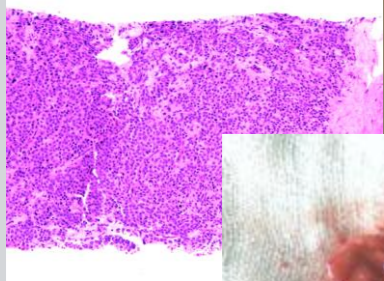
Figure 2. Kaplan-Meier estimates of progression-free survival



ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΣΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ



Salvage vs adjuvant



Platinum Priority – Prostate Cancer

Editorial by Alberto Bossi, Thomas Wiegel and Mack Roach on pp. 775–776 of this issue

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



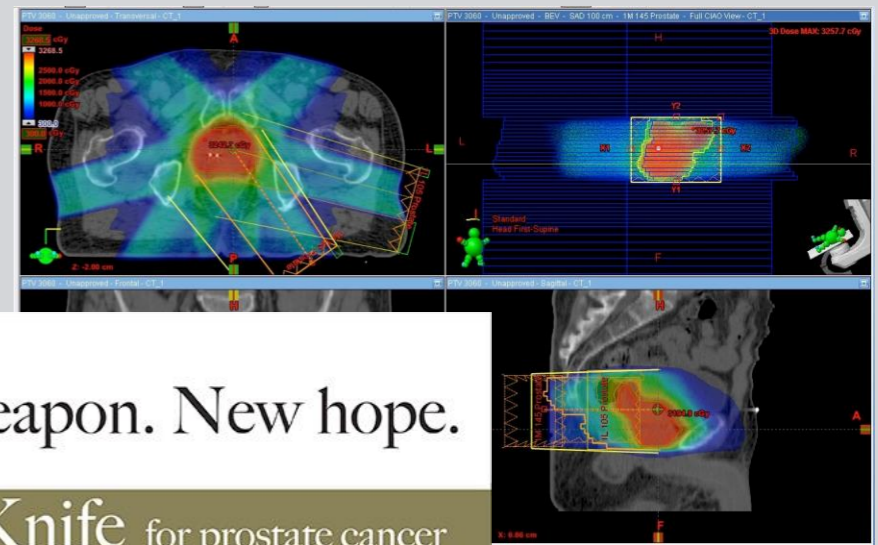
100.000 ασθενείς

Dept. Urology, Athens Medical School, J. Varkarakis





XBRT



ΒΥ μετά από
ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

RTOG ASTRO Phoenix
Consensus Conference

αύξηση PSA 2ng/ml ή
περισσότερο πάνω από το
nadir

- **PSA nadir σε 18 μήνες**
 - ✓ Περιπλέκει ο ανδρογονικός αποκλεισμός
 - ✓ 10-30% PSA “**bounce**” 12-18 μήνες μετά
 - ✓ Bx @ 24 μήνες (έμπειρος Παθ/ος)
 - ✓ Β.Υ= συνήθως **τοπικά προχωρημένη νόσο**



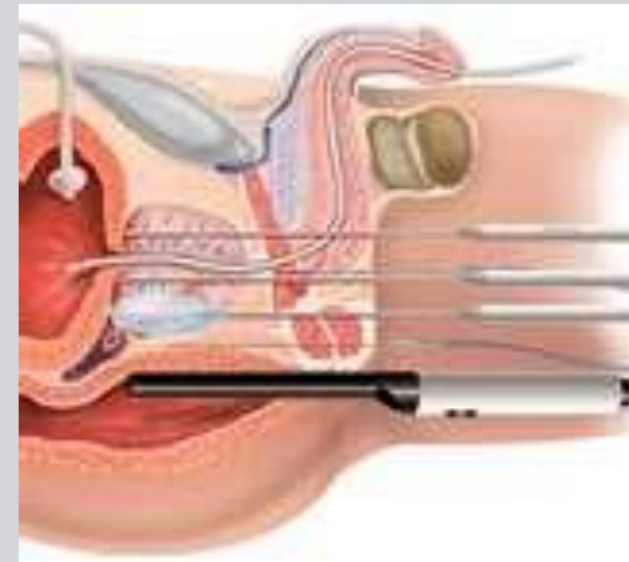
Β.Υ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΚΘ-ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΔΙΑΣΩΣΗΣ

- **ΚΑΛΥΤΕΡΟΙ ΥΠΟΨΗΦΙΟΙ**

- PSA <10ng/ml
- PSADT>10
- GS<8
- cT1c/T2

- **ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ**

- Salvage **RP**
- Salvage **Cryo**
- Salvage **BRT**
- Salvage **HIFU**



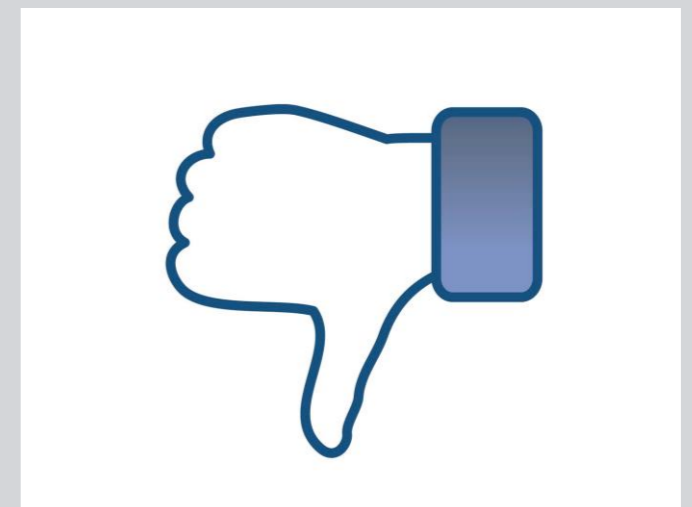
ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΔΙΑΣΩΣΗΣ ΣΕ Β.Υ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΚΘ «ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ»

	Nb pt	FU (mt)	bDFS % @ 5years	bDFS % @ 10 years
Salvage RP	40-138	35-92	47-71	30-43
Salvage CRYO	18-279	12-39	44-73	
Salvage BRT	13-49	19-64	34-87	
Salvage HIFU	32-167 (3)	7-14	53 (3)	



ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΔΙΑΣΩΣΗΣ ΣΕ Β.Υ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΚΘ «ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ»

	Ακράτεια %	Στένωμα %	Συρίγγιο/κάκωση ορθού %	Στυτική Δυσλειτουργία %
Salvage RP	20-68	9-32	0-15	72-84
Salvage CRYO ^{3rd}	4-40	0-20	0-2	86
Salvage BRT	GU (G 3-4) 14-47		GI (G 3-4) 2-24	NA
Salvage HIFU	7-50	8-36	3-7	72



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- **Πρόβλεψη Βιοχημικής Υποτροπής**
 - Ομάδες Κινδύνου (Κλινικά στοιχεία, Παθ/κή εξέταση)
- **Επικουρική ΑΚΘ**
 - Καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά την ΒΥ
 - Αυξημένη νοσηρότητα
- **ΑΚΘ Διάσωσης**
 - $PSA < 0.5 \text{ ng/ml}$
- **Θεραπείες διάσωσης μετά από ΑΚΘ**
 - Πολλές επιπλοκές
 - Μέτρια αποτελέσματα





Dept. Urology, Athens Medical School, J. Varkarakis