



Αντιμετώπιση κλινικά εντοπισμένης νόσου στον καρκίνο προστάτη

ΚΑΛΟΓΕΡΟΠΟΥΛΟΣ ΘΕΟΔΩΡΟΣ
MD, MSc, FEBU
ΕΠΙΜΕΛΗΤΗΣ Α΄,
ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ
Α.Ο.Ν.Α <<ΑΓ.ΣΑΒΒΑΣ>>



Estimated New Cases*

		Males		Females			
Prostate	233,000	27%			Breast	232,670	29%
Lung & bronchus	116,000	14%			Lung & bronchus	108,210	13%
Colorectum	71,830	8%			Colorectum	65,000	8%
Urinary bladder	56,390	7%			Uterine corpus	52,630	6%
Melanoma of the skin	43,890	5%			Thyroid	47,790	6%
Kidney & renal pelvis	39,140	5%			Non-Hodgkin lymphoma	32,530	4%
Non-Hodgkin lymphoma	38,270	4%			Melanoma of the skin	32,210	4%
Oral cavity & pharynx	30,220	4%			Kidney & renal pelvis	24,780	3%
Leukemia	30,100	4%			Pancreas	22,890	3%
Liver & intrahepatic bile duct	24,600	3%			Leukemia	22,280	3%
All Sites	855,220	100%	All Sites	810,320	100%		

Estimated Deaths



		Males		Females			
Lung & bronchus	86,930	28%			Lung & bronchus	72,330	26%
Prostate	29,480	10%			Breast	40,000	15%
Colorectum	26,270	8%			Colorectum	24,040	9%
Pancreas	20,170	7%			Pancreas	19,420	7%
Liver & intrahepatic bile duct	15,870	5%			Ovary	14,270	5%
Leukemia	14,040	5%			Leukemia	10,050	4%
Esophagus	12,450	4%			Uterine corpus	8,590	3%
Urinary bladder	11,170	4%			Non-Hodgkin lymphoma	8,520	3%
Non-Hodgkin lymphoma	10,470	3%			Liver & intrahepatic bile duct	7,130	3%
Kidney & renal pelvis	8,900	3%			Brain & other nervous system	6,230	2%
All Sites	310,010	100%	All Sites	275,710	100%		

FIGURE 1. Ten Leading Cancer Types for the Estimated New Cancer Cases and Deaths by Sex, United States, 2014.

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

Καρκίνος Προστάτη

Επιδημιολογικά δεδομένα

- Το 2014 στις ΗΠΑ διαγιγνώσθησαν 233.000 νέες περιπτώσεις καρκίνου προστάτη και σημειώθηκαν μόλις 29.480 θάνατοι απο την νόσο
- Το 60-70% των ανδρών άνω των 70 ετών έχουν (από νεκροτομικά παρασκευάσματα) ιστολογικά καρκίνο αλλά:
 - Μόλις το 15-20% των ανδρών εμφανίζει κλινικό καρκίνο του προστάτη στην διάρκεια της ζωής τους.
 - Από αυτούς **μόνο** το 3 % πεθαίνει από την νόσο.

Jemal et al. Cancer statistics 2014.CA Cancer J Clin 2014

Κλινικά εντοπισμένος PCa

Table 1: Tumour Node Metastasis (TNM) classification of CaP

T - Primary tumour

TX	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
T1	Clinically inapparent tumour not palpable or visible by imaging
T1a	Tumour incidental histological finding in 5% or less of tissue resected
T1b	Tumour incidental histological finding in more than 5% of tissue resected
T1c	Tumour identified by needle biopsy (e.g., because of elevated prostate-specific antigen (PSA) level)
T2	Tumour confined within the prostate ¹
T2a	Tumour involves one half of one lobe or less
T2b	Tumour involves more than half of one lobe, but not both lobes
T2c	Tumour involves both lobes
T3	Tumour extends through the prostatic capsule ²
T3a	Extracapsular extension (unilateral or bilateral)
T3b	Tumour invades seminal vesicle(s)
T4	Tumour is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles: bladder neck, external sphincter, rectum, levator muscles, or pelvic wall

Ο όγκος δεν έχει διασπάσει την κάψα του προστάτη

N - Regional lymph nodes³

NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis

M - Distant metastasis⁴

MX	Distant metastasis cannot be assessed
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
M1a	Non-regional lymph node(s)
M1b	Bone(s)
M1c	Other site(s)

¹ Tumour found in one or both lobes by needle biopsy, but not palpable or visible by imaging, is classified as T1c.

² Invasion into the prostatic apex, or into (but not beyond) the prostate capsule, is not classified as T3, but as T2.

³ Metastasis no larger than 0.2 cm can be designated pN1mi.

⁴ When more than one site of metastasis is present, the most advanced category should be used.

Ομάδες κινδύνου ασθενών με κλινικά εντοπισμένο καρκίνο προστάτη

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

Κίνδυνος για

- Βιοχημική υποτροπή – PSA
- Ανάγκη για επικουρική θεραπεία
- Εμφάνιση μεταστάσεων
- Θάνατο από την νόσο

Θεραπευτικές επιλογές κλινικά εντοπισμένης νόσου στον καρκίνο προστάτου

- Παρακολούθηση
 - Προσεκτική παρακολούθηση (WW)
 - Ενεργός παρακολουθηση (AS)
- Ριζική προστατεκτομή
- Ακτινοθεραπεία
 - Εξωτερική ακτινοβολία
 - Βραχυθεραπεία
- Κρυοθεραπεία
- HIFU-Focal therapies

Ασθενείς χαμηλού κινδύνου με κλινικά εντοπισμένο καρκίνο προστάτη

Low 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
		During watchful waiting, the decision to start non-curative treatment should be based on symptoms and disease progression.	B
	Active surveillance	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).	A
		Follow-up should be based on DRE, PSA and repeat biopsies. The optimal follow-up interval is still unclear.	A
	Radical prostatectomy	In patients with a life expectancy > 10 years, RP should be offered.	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).	B
		LND is not indicated in low-risk PCa.	A
	Radiotherapy	In low-risk PCa the total dose should be 74 to 78 Gy.	A
		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
	Cryotherapy, HIFU	In patients who are unfit for surgery or radiotherapy, cryotherapy or HIFU might be an alternative treatment for PCa. The lack of long-term efficacy compared to standard modality should be discussed with patients.	C
Focal treatment	Focal therapy of PCa is still in its infancy and cannot be recommended as a therapeutic alternative outside clinical trials.	A	
Androgen suppression	Unsuitable.	A	

Θεραπευτικές επιλογές κλινικά εντοπισμένης νόσου στον καρκίνο προστάτου

- Παρακολούθηση
 - Προσεκτική παρακολούθηση (WW)
 - Ενεργός παρακολουθηση (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.

Θεραπευτικές επιλογές κλινικά εντοπισμένης νόσου στον καρκίνο προστάτου

- Παρακολούθηση
 - Προσεκτική παρακολούθηση (WW)
 - Ενεργός παρακολούθηση (AS)
- Ριζική προστατεκτομή
- Ακτινοθεραπεία
 - Εξωτερική ακτινοβολία
 - Βραχυθεραπεία
- Κρυοθεραπεία
- HIFU

Προσεκτική παρακολούθηση Watchful Waiting

- Αναφέρεται επίσης ως καθυστερημένη θεραπεία ή συμπτωματική θεραπεία.
- Ο όρος εμφανίσθηκε στην προ-PSA εποχή
- Αντιμετωπίζουμε συντηρητικά τον ασθενή μέχρι να εμφανίσει τοπικά ή συστηματικά συμπτώματα οπότε και επεμβαίνουμε παρηγορικά για την ανακούφιση αυτών των συμπτωμάτων (ορμονοθεραπεία, TUR-P κτλ.)

Σε ποιους εφαρμόζεται η WW

- Το σκεπτικό πίσω από την προσεκτική παρακολούθηση είναι :
- Ο PCa προοδεύει αργά
- Εμφανίζεται συνήθως σε ηλικιωμένα άτομα με συνοδά νοσήματα που είναι πιθανόν να αποβιώσουν από κάποια άλλη αιτία από τον καρκίνο προστάτη
- Ενδείκνυται σε ασθενείς με κλινικά εντοπισμένο καρκίνο προστάτη και μικρό προσδόκιμο επιβίωσης (<10 έτη).

Outcome of deferred treatment in localised PCa in relation to tumour grade (6): percentage of patients (95% confidence interval) surviving at five and 10 years.

Grade	5 years (%)	10 years (%)
Disease-specific survival		
Grade 1	98 (96-99)	87 (81-91)
Grade 2	97 (93-98)	87 (80-92)
Grade 3	67 (51-79)	34 (19-50)
Metastasis-free survival		
Grade 1	93 (90-95)	81 (75-86)
Grade 2	84 (79-89)	58 (49-66)
Grade 3	51 (36-64)	26 (13-41)

Συγκριτικές τυχαιοποιημένες μελέτες μεταξύ ριζικής προστατεκτομής και προσεκτικής παρακολούθησης

- **Προ-PSA εποχής :** 1967-1975 VACURG

- Η μελέτη δεν είχε στατιστική δύναμη για να δείξει διαφορά μεταξύ WW και ΡΠ

- **Στην αρχή της εποχής του PSA:**

- 1989 - 1999, η Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4 (**SPCG-4**) τυχαιοποίησε 695 ασθενείς με κλινικό στάδιο T1-T2 σε WW (348) ή ΡΠ(347)

- **Στην PSA εποχή:**

- 1994-2002 ,η Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial: VA/NCI/AHRQ Cooperative Studies Program #407 (**PIVOT**)

ORIGINAL ARTICLE

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.,
Hans-Olov Adami, M.D., Ph.D., and Jan-Erik Johansson, M.D., Ph.D.,
for the **SPCG-4 Investigators**

Μεταξύ 1989-1999 η Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4 (**SPCG-4**) τυχαιοποίησε 695 ασθενείς με κλινικό στάδιο T1-T2 και μέση τιμή PSA 13ng.ml σε WW (348) ή ΡΠ(347).

NEJM 2011

Αποτελέσματα της SPCG-4 μετά από 12,8 έτη μέση παρακολούθηση

SPGG-4 15 γ f/u	RP (N=347) %	WW (N=348) %	Relative risk %	P value
Disease-specific mortality	14.6	20.7	0.62	0.01
Overall mortality	46.1	57.2	0.75	0.007
Metastatic progression	21.7	33.4	0.59	<0.001
Local progression	21.5	49.3	0.34	<0.001

Χρειάζονταν να χειρουργηθούν 15 ασθενείς για να αποφευχθεί ένας θάνατος και αυτός ο αριθμός έπεφτε στο 7 για ασθενείς κάτω των 65 ετών.

Συμπεράσματα από την SPCG-4 2011

- Με παρακολούθηση 15 ετών (μέση παρακολούθηση 12,8 έτη) η ΡΠ σε σχέση με την WW , στο σύνολο των ασθενών, έδειξε όφελος :
 - Στην συνολική και την ειδική της νόσου επιβίωση αλλά και στην μείωση της εμφάνισης μεταστατικής νόσου
 - Το όφελος αυτό αφορούσε και ασθενείς χαμηλού κινδύνου
 - Το όφελος ήταν ιδιαίτερα προφανές σε στατιστικά σημαντικό βαθμό στους ασθενείς κάτω των 65 ετών και πρακτικά **εκμηδενίζοταν** σε ασθενείς άνω των 65 ετών
 - Χρειάζοταν να χειρουργηθούν 15 ασθενείς για να αποφευχθεί ένας θάνατος(7 για τους ασθενείς κάτω των 65 ετών)

Συμπεράσματα από την SPCG-4 2014

- Με παρακολούθηση 18 ετών (μέση παρακολούθηση 13,4έτη) η ΡΠ σε σχέση με την WW , στο σύνολο των ασθενών, έδειξε σε σχέση με την προηγούμενη ανάλυση του 2011 συνεχώς αυξανόμενο όφελος όσον αφορούσε :
 - Στην συνολική και την ειδική της νόσου επιβίωση αλλά και στην μείωση της εμφάνισης μεταστατικής νόσο.
 - Το όφελος ήταν ιδιαίτερα προφανές σε στατιστικά σημαντικό βαθμό στους ασθενείς κάτω των 65 ετών και σε ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου, αλλά και ασθενείς άνω των 65 ετών εμφάνισαν μείωση της εμφάνισης μεταστάσεων και παρηγορικών θεραπειών.
 - Χρειάζοταν να χειρουργηθούν 8 ασθενείς για να αποφευχθεί ένας θάνατος (4 για τους ασθενείς κάτω των 65 ετών)

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

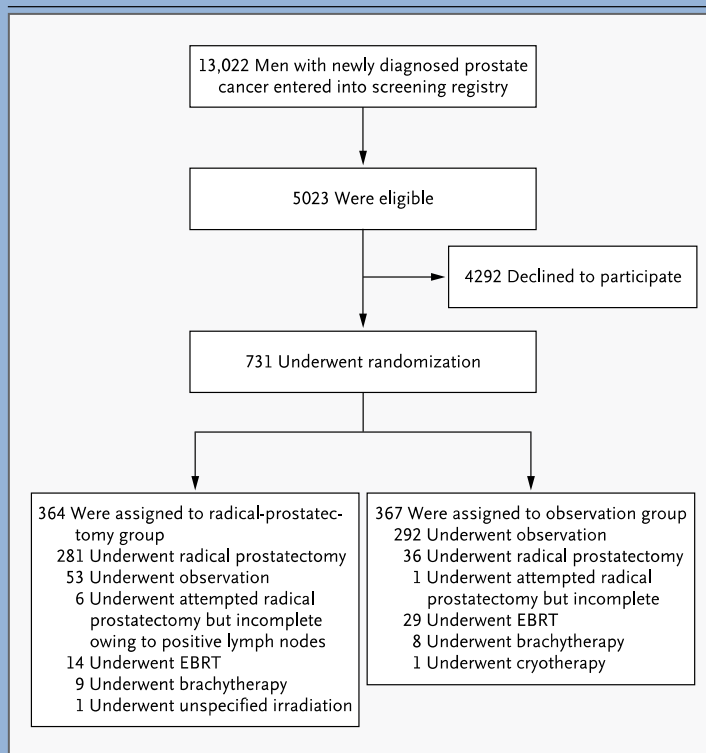


Figure 1. Study Enrollment and Treatment.

Of a total of 13,022 men who were screened for participation, 5023 were eligible for enrollment; of these, 731 were randomly assigned to radical prostatectomy or observation. Of the 364 men in the radical-prostatectomy group, 287 underwent attempted surgery, as did 37 of the 367 men in the observation group. EBRT denotes external-beam radiotherapy.

- Προοπτική συγκριτική μελέτη μεταξύ ΡΠ και WW στον κλινικά εντοπισμένο καρκίνο προστάτη
- Η μελέτη διενεργήθηκε από το 1994 έως το 2002 (psa era)
- Μέση παρακολούθηση τα 10 έτη
- Μέση ηλικία των ασθενών τα 67 έτη
- Μέση τιμή PSA 7,8 ng/ml

Αποτελέσματα της PIVOT

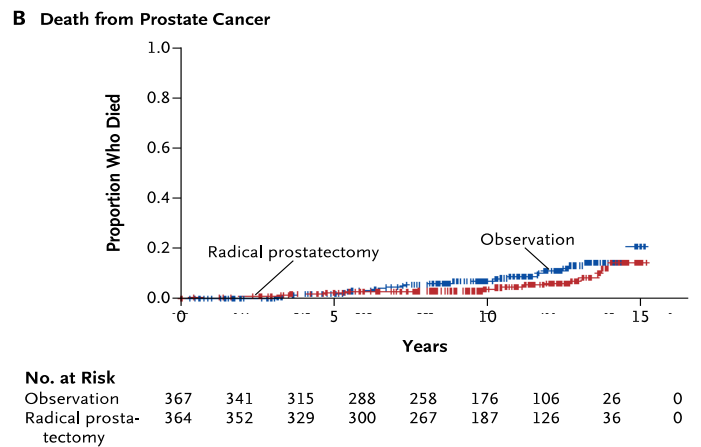
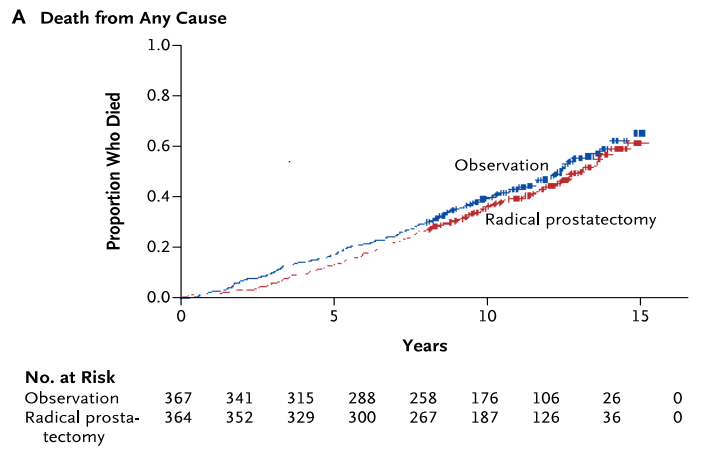
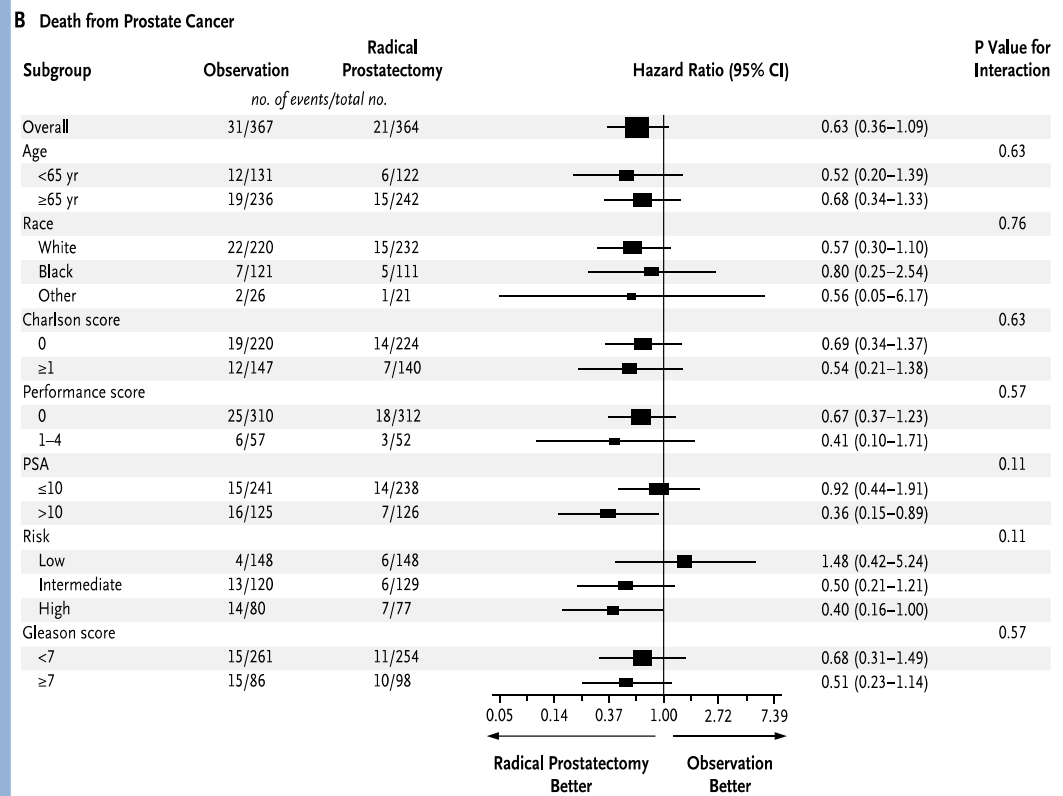


Figure 2. Kaplan–Meier Plots of Mortality.

By the end of the study, 354 men (48.4%) had died from any cause (Panel A). Death attributed to prostate cancer or treatment occurred in 52 men (7.1%) (Panel B). Data from the radical-prostatectomy group are shown in red, and data from the observation group in blue.



In conclusion, our study showed that, as compared with observation, radical prostatectomy did not significantly reduce all-cause or prostate-cancer mortality through at least 12 years among men with clinically localized prostate cancer that had been diagnosed in the era of PSA testing. Absolute differences in mortality between the study groups were less than 3 percentage points. Subgroup analyses suggested that surgery might reduce mortality among men with higher PSA values and possibly among men with higher-risk tumors, but not among men with PSA levels of 10 ng per milliliter or less or among men with low-risk tumors.

Αποτελέσματα της PIVOT

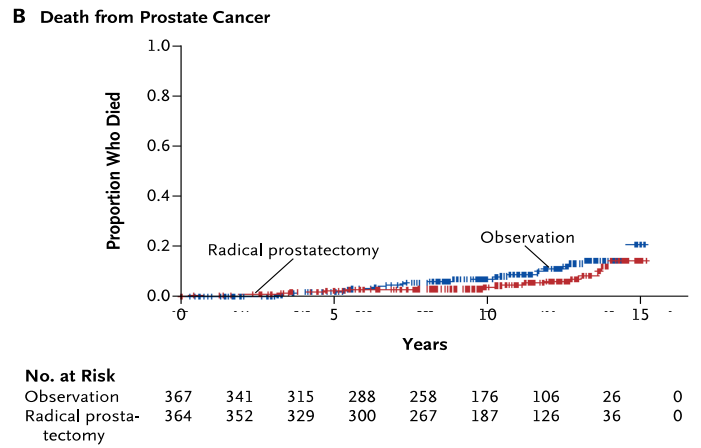
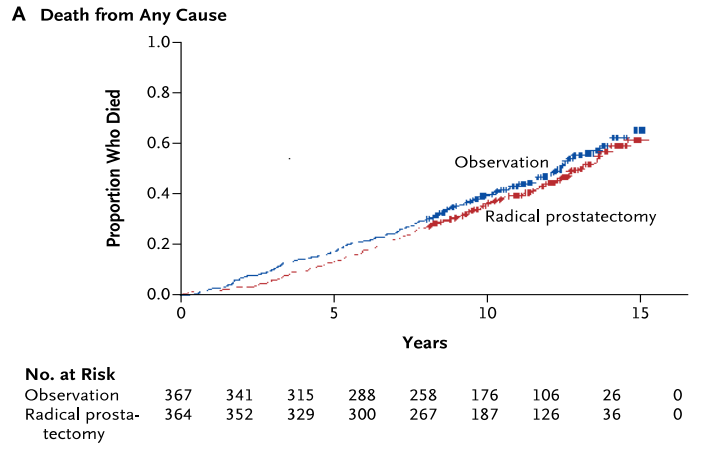
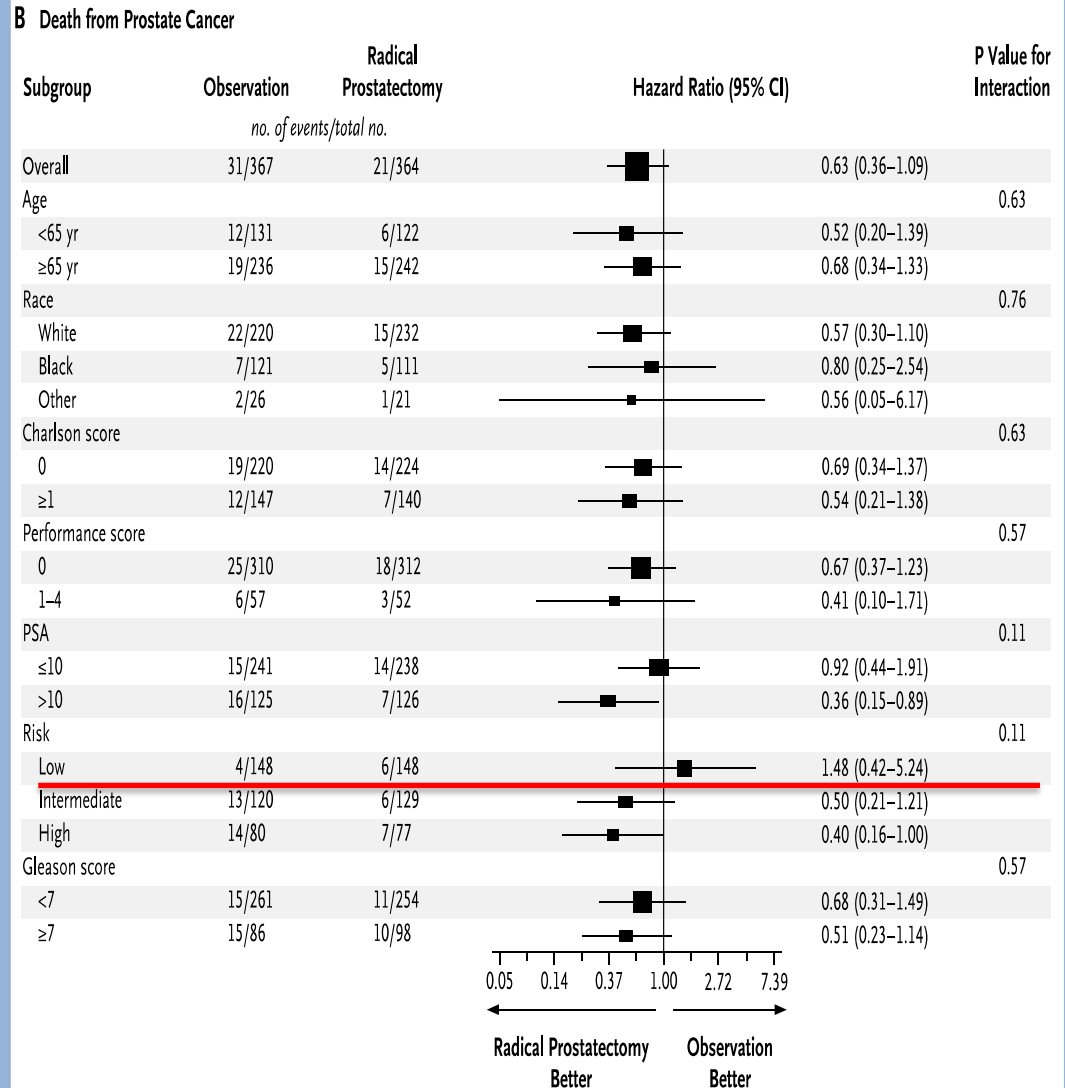


Figure 2. Kaplan–Meier Plots of Mortality.

By the end of the study, 354 men (48.4%) had died from any cause (Panel A). Death attributed to prostate cancer or treatment occurred in 52 men (7.1%) (Panel B). Data from the radical-prostatectomy group are shown in red, and data from the observation group in blue.



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΡΙΝΟΤ

- Μετά από μια μέση παρακολούθηση 10 ετών η ριζική προστατεκτομή σε σχέση με την WW σε ασθενείς με κλινικά εντοπισμένο καρκίνο προστάτη :
- Στην συνολική ομάδα δεν μείωσε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό την συνολική αλλά ούτε και την ειδική της νόσου θνησιμότητα
- Σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου η ΡΠ αύξησε (σε μη στατιστικά σημαντικό βαθμό) την συνολική θνησιμότητα.
- Σε ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου η ΡΠ μείωσε σε σημαντικό βαθμό την συνολική θνησιμότητα
- Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου η ΡΠ μείωσε (σε όχι σημαντικό βαθμό ωστόσο) την συνολική θνησιμότητα
- Σε ασθενείς με $PSA > 10\text{ng/ml}$ η ΡΠ μείωσε την συνολική θνησιμότητα

Ενδείξεις WW στον κλινικά εντοπισμένο καρκίνο προστάτη EAU Guidelines 2016

Recommendations - watchful waiting for localised prostate cancer	LE	GR
Watchful waiting may be offered to patients not eligible for local curative treatment and those with a short life expectancy	1b	A
During watchful waiting, the decision to start non-curative treatment should be based on symptoms and disease progression (see section 6.1.2.2).		B

Θεραπεία εντοπισμένης νόσου

- Παρακολούθηση
 - Προσεκτική παρακολούθηση (WW)
 - Ενεργός παρακολούθηση (AS)**
- Ριζική προστατεκτομή
- Ακτινοθεραπεία
 - Εξωτερική ακτινοβολία
 - Βραχυθεραπεία
- Κρυοθεραπεία
- HIFU

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	Criteria [†]	Approximate Proportion of Newly Diagnosed Cases [‡]
Favorable	Κλινικά κριτήρια	
Very Low Risk	<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%
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.

Κλινικά κριτήρια

EAU Guidelines 2016

Offer active surveillance to patients with the lowest risk of cancer progression: > 10 years life expectancy, cT1/2, PSA \leq 10 ng/mL, biopsy Gleason score \leq 6, \leq 2 positive biopsies, minimal biopsy core involvement (\leq 50% cancer per biopsy).

2a

A

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 CPP.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

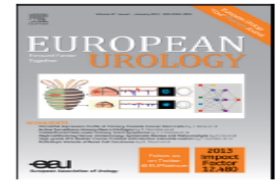
Magnetic Resonance Imaging in Active Surveillance of Prostate Cancer: A Systematic Review

- 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.

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

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



Platinum Priority – Review – Prostate Cancer

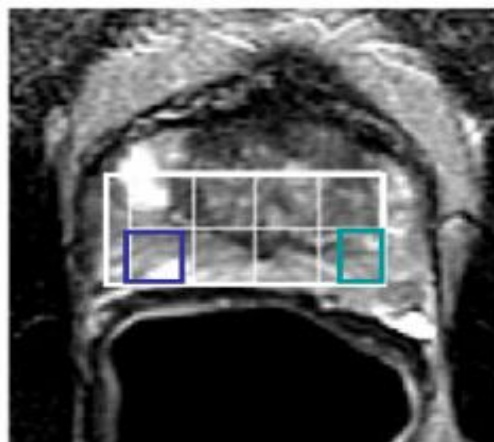
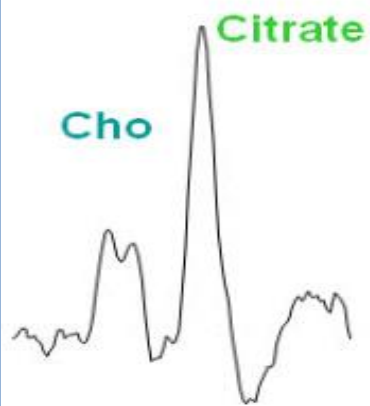
Editorial by Chris H. Bangma, Riccardo Valdagni, Peter R. Carroll, Hein van Poppel, Laurence Klotz and Jonas Hugosson on pp. 646–648 of this issue

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

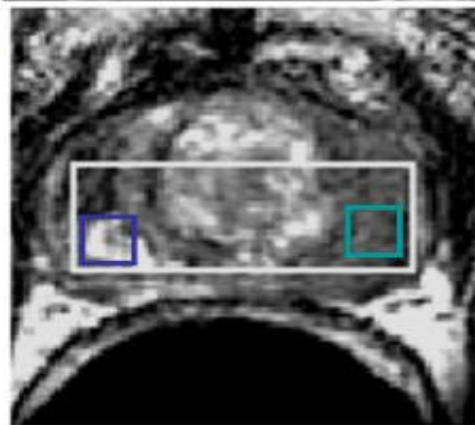
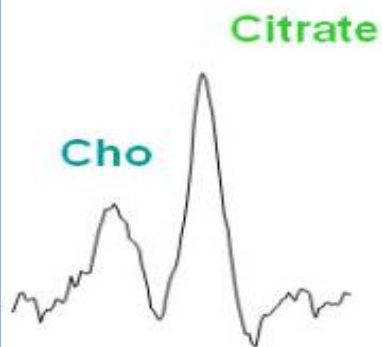
- Ποια είναι η θέση της mpMRI στην παρακολούθηση ασθενών που είναι ήδη σε πρόγραμμα ενεργού παρακολούθησης ?
- Τη συγκεκριμένη χρονική στιγμή δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα, επιστημονικά τεκμηριωμένα, που να υποστηρίξουν την χρήση της mpMRI αντί της επαναληπτικής βιοψίας κατά την παρακολούθηση των ασθενών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

Παρακολούθηση των ασθενών που βρίσκονται σε AS με MRI/MRSI

Tumor Aggressiveness: MRI/MRSI – Pathology Correlation



Gleason Score
5 = (3+2)



Gleason Score
8 = (4+4)

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

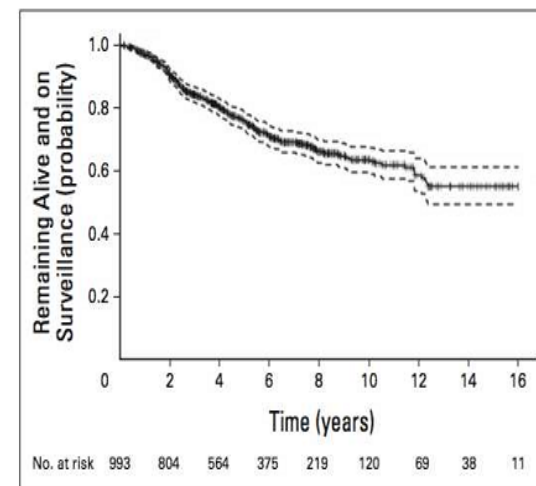


Fig 3. Time to intervention with 95% CIs in all patients. Klotz 2015 JCO

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

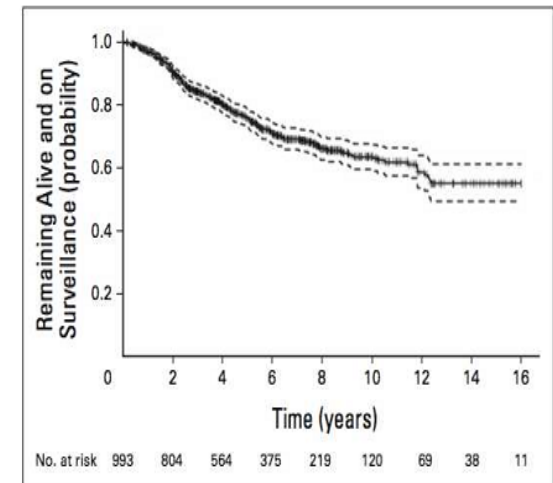


Fig 3. Time to intervention with 95% CIs in all patients. Klotz 2015 JCO

Έκβαση μελετών ενεργής παρακολούθησης

Table 6.1.2: Active surveillance in screening-detected prostate cancer

Studies	n	Median follow-up (mo)	pT3 in RP patients	OS	CSS
Van As <i>et al</i> , 2008 [279]	326	22	8/18 (44%)	98	100
Carter <i>et al</i> , 2007 [280]	407	41	10/49 (20%)	98	100
Adamy <i>et al</i> , 2011 [281]	533-1,000	48	4/24 (17%)	90	99
Soloway <i>et al</i> , 2010 [282]	99	45	0/2	100	100
Roemeling <i>et al</i> , 2007 [283]	278	41		89	100
Khatami <i>et al</i> , 2007 [284]	270	63		NR	100
Klotz <i>et al</i> , 2015 [261]	993	77	NR	85	98.1
Total	2,130-3,000	43		90	99.7

* Patients receiving active therapy following initial active surveillance.

CSS = cancer-specific survival; n = number of patients; OS = overall survival; RP = radical prostatectomy.

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%.
- The 10- and 15- year cause specific survival rates were 98,1% and 94,3% respectively.
- **28 pts (2.8%) developed metastases during follow-up all but 2 with Gleason score ≥7, and 15(1,5%) 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%).

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 \leq 10 ng/mL, biopsy Gleason score \leq 6 , \leq 2 positive biopsies, minimal biopsy core involvement (\leq 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

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
	Radical prostatectomy	In patients with a life expectancy > 10 years, RP should be offered.	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.	B 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,N0M0 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,N0M0 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	

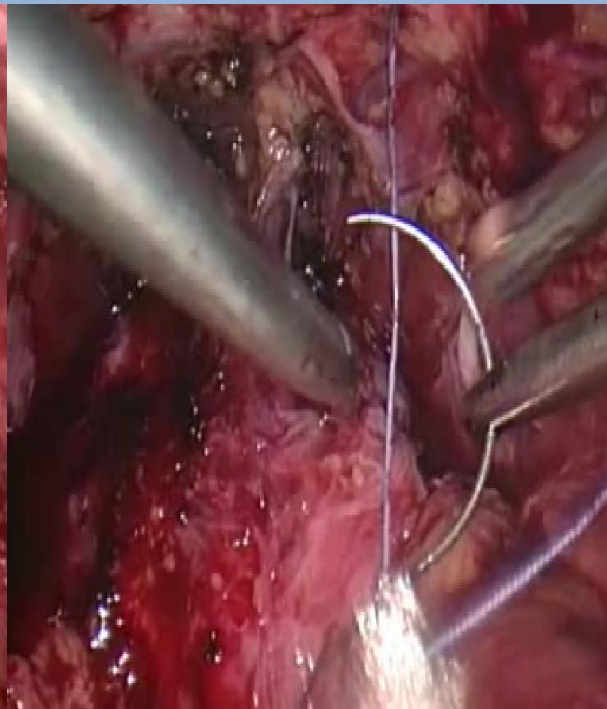
Θεραπεία εντοπισμένης νόσου

- Παρακολούθηση
 - Προσεκτική παρακολούθηση (WW)
 - Ενεργός παρακολουθηση (AS)
- **Ριζική προστατεκτομή**
- **Ακτινοθεραπεία**
 - Εξωτερική ακτινοβολία
 - Βραχυθεραπεία
- **Κρυοθεραπεία**
- **HIFU**

Ριζική προστατεκτομή

Χειρουργικές προσπελάσεις

- Οπισθοθηβική
- Περινεϊκή
- Λαπαροσκοπική
- Ρομποτικά υποβοηθούμενη λαπαροσκοπική



DaVinci® TELEROBOTER



Στόχοι ριζικής θεραπείας στον κλινικά εντοπισμένο καρκίνο προστάτη

Trifecta

- Ογκολογικό αποτέλεσμα
- Διατήρηση εγκράτειας
- Διατήρηση στύσης



Λειτουργικό αποτέλεσμα

Pentafecta

- Αρνητικά χειρουργικά όρια
- Χωρίς επιπλοκές

Ογκολογικό αποτέλεσμα ΡΠ σε κλινικά εντοπισμένο καρκίνο προστάτη

Table 14: Oncological results of RP in organ-confined disease

Reference	No. of patients	Year of RP	Median follow-up (mo)	10-year PSA-free survival (%)	10-year cancer-specific survival (%)	15-year cancer-specific survival (%)	25-year cancer-specific survival (%)
Isbarn <i>et al.</i> (2009) (37)	436	1992-97	122	60	94		
Roehl <i>et al.</i> (2004) (38)	3478	1983-2003	65	68	97		
Han <i>et al.</i> (2001) (39)	2404	1982-99	75	74	96	90	
Hull <i>et al.</i> (2002) (40)	1000	1983-98	53	75	98		
Porter <i>et al.</i> (2006) (41)	752	1954-94	137	71	96	91	82
Bill-Axelsson <i>et al.</i> (2011) (8)	347	1989-99	153			85	
Stephenson <i>et al.</i> (42)	6398	1987-2005	48			88	

Διεγχειρητικές Επιπλοκές ΡΠ

Author (year)	Nr of patients	Mortality %	Mean blood loss (ml)	Rectal injury	Ureteral injury
Zincke (1994)	1728	NA	600	0.6	0.0
Hautmann (1994)	418	1.2	900	2.9	0.2
Dillioglulil (1997)	472	0.4	NA	0.6	0.2
Catalona (1999)	1870	NA	1500	0.05	0.05
Lepor (2001)	1000	0.1	NA	0.5	0.1
Augustin (2003)	1243	0.0	NA	0.2	0.3

Άμεσες Μετεγχειρητικές Επιπλοκές

Author (year)	DVT	PE	Cardiovascular	Lymphocele	Wound
Zincke (1994)	1.1	0.7	0.4	NA	NA
Hautmann (1994)	1.7	1.4	0.7	6.7	2.6
Dillioglulil (1997)	1.3	1.0	0.4	2.1	NA
Catalona (1999)	NA	2.0	0.1	0.4	0.8
Lepor (2001)	0.2	0.4	0.5	0.1	NA
Augustin (2003)	1.1	0.2	0.1	6.0	0.2

Λειτουργικές Επιπλοκές ριζικής προστατεκτομής

Table 16: Complications of RP

Complication	Incidence (%)
Perioperative death	0.0-2.1
Major bleeding	1.0-11.5
Rectal injury	0.0-5.4
Deep venous thrombosis	0.0-8.3
Pulmonary embolism	0.8-7.7
Lymphocoele	1.0-3.0
Urine leak, fistula	0.3-15.4
Slight stress incontinence	4.0-50.0
Severe stress incontinence	0.0-15.4
Impotence	29.0-100.0
Bladder neck obstruction	0.5-14.6
Ureteral obstruction	0.0-0.7
Urethral stricture	2.0-9.0

Εγκράτεια μετά ριζική προστατεκτομή



CONTINENCE at 1 year

Author	N	%	Author	N	%
Ravery	567	79	Geary	458	80
Rassweiler	500	84	Rassweiler	219	90
Salomon	100	90	Steiner	593	94
Bollens	275	94 ⁺	Leandri	620	95 ⁺

Total USA 79 -94

ESRPE 82-96

Κινητική της εγκράτειας μετά ΡΠ

Time Kinetics of Continence



Time	Range (%)
-------------	------------------

3 Months	51 - 63
-----------------	----------------

6 Months	70 - 81
-----------------	----------------

12 Months	91 - 96
------------------	----------------

24 Months	92 - 97
------------------	----------------



Potency rates at 1 yr (bilateral NS)



Author	N	%	Author	N	%
Salomon	17	59	Huland	366	56
Rassweiler	41	67	Catalona	798	68
Roumeguere	26	63	Roumeguere	33	55
Eden	58	64	Walsh	64	86 ⁺

Total USA 59-67

ESRPE 56-86

Πότε δεν πρέπει να κάνουμε NS ριζική προστατεκτομή

9.10 Summary of indications for nerve-sparing surgery* (100-104)

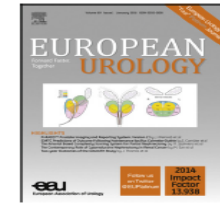
Reference name	Sofer (94)	Walsh (95)	Alsikafi (96)	Graefen (97)	Bianco (98)
Preoperative selection criteria					
Stage > T2	+	+	+	+	+
PSA > 10	+				
Biopsy Gleason score 7			+		
Biopsy Gleason score 8-10	+			+	
Partin tables		+			+
Side with > 50% tumour in biopsy			+		
Side with perineural invasion		+/-	+		
Intra-operative selection criteria					
Side of palpable tumour			+		
Side of positive biopsy				+	
Induration of lateral pelvic fascia		+			+
Adherence to neurovascular bundles		+			+
Positive section margins	24%	5%	11%	15.9%	5%

*Clinical criteria used by different authors when NOT to perform a nerve-sparing RP

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



European Association of Urology



Prostate Cancer

Robot-assisted Versus Open Radical Prostatectomy: A Contemporary Analysis of an All-payer Discharge Database

Jeffrey J. Leow^{a,b,†}, Steven L. Chang^{a,c,†}, Christian P. Meyer^a, Ye Wang^a, Julian Hanske^a, Jesse D. Sammon^d, Alexander P. Cole^c, Mark A. Preston^c, Prokar Dasgupta^e, Mani Menon^d, Benjamin I. Chung^f, Quoc-Dien Trinh^{a,c,*}

Table 2 – Unadjusted outcomes for patients who underwent open radical prostatectomy (ORP) versus robot-assisted radical prostatectomy

Conclusions: Our contemporary analysis reveals that RARP confers a perioperative morbidity advantage at higher cost. In the absence of large randomized trials because of the widespread adoption of RARP, this retrospective study represents the best available evidence for the morbidity and cost profile of RARP versus ORP.

Patient summary: In this large study of men with prostate cancer who underwent either open or robotic radical prostatectomy, we found that robotic surgery has a better morbidity profile but costs more.

Mean (95% CI)	219 (180–257)	309 (211–406)	
LOS (d)			
Mean (95% CI)	2.95 (2.83–3.07)	1.71 (1.58–1.84)	<0.001
Median (IQR)	3 (2–3)	1 (1–2)	<0.001
pLOS (%)	56.1	13.3	<0.001
90-d DHC (2014 US\$)			
Mean (95% CI)	10190 (9639–10 742)	12297 (10641–13 952)	0.02
Median (IQR)	9070 (7077–11 880)	11311 (8688–14 853)	<0.001

LOS = length of stay; pLOS = prolonged LOS (stay exceeding the median for the entire cohort); CI = confidence interval; IQR = interquartile range; DHC = direct hospital costs.

Systematic review and economic modelling of the relative clinical benefit and cost-effectiveness of laparoscopic surgery and robotic surgery for removal of the prostate in men with localised prostate cancer.

[Ramsay C](#)¹, [Pickard R](#), [Robertson C](#), [Close A](#), [Vale L](#), [Armstrong N](#), [Barocas DA](#), [Eden CG](#), [Fraser C](#), [Gurung T](#), [Jenkinson D](#), [Jia X](#), [Lam TB](#), [Mowatt G](#), [Neal DE](#), [Robinson MC](#), [Royle J](#), [Rushton SP](#), [Sharma P](#), [Shirley MD](#), [Soomro N](#).

Table 6.2.2: Intra-and peri-operative complications of retropubic RP and RALP (Adapted from [313])

Predicted probability of event	RALP (%)	Laparoscopic RP (%)	RRP (%)
Bladder neck contracture	1.0	2.1	4.9
Anastomotic leak	1.0	4.4	3.3
Infection	0.8	1.1	4.8
Organ injury	0.4	2.9	0.8
Ileus	1.1	2.4	0.3
Deep-vein thrombosis	0.6	0.2	1.4
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

RALP = robot-assisted laparoscopic prostatectomy; RP = radical prostatectomy; RRP = radical retropubic prostatectomy.

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



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 Haglind^{a,}, Stefan Carlsson^b, Johan Stranne^c, Anna Wallerstedt^b, Ulrica Wilderäng^d, Thordis Thorsteinsdottir^{d,e}, Mikael Lagerkvist^f, Jan-Erik Damber^c, Anders Bjartell^g, Jonas Hugosson^c, Peter Wiklund^b, Gunnar Steineck^{d,h},
on behalf of the LAPPRO steering committee[†]*

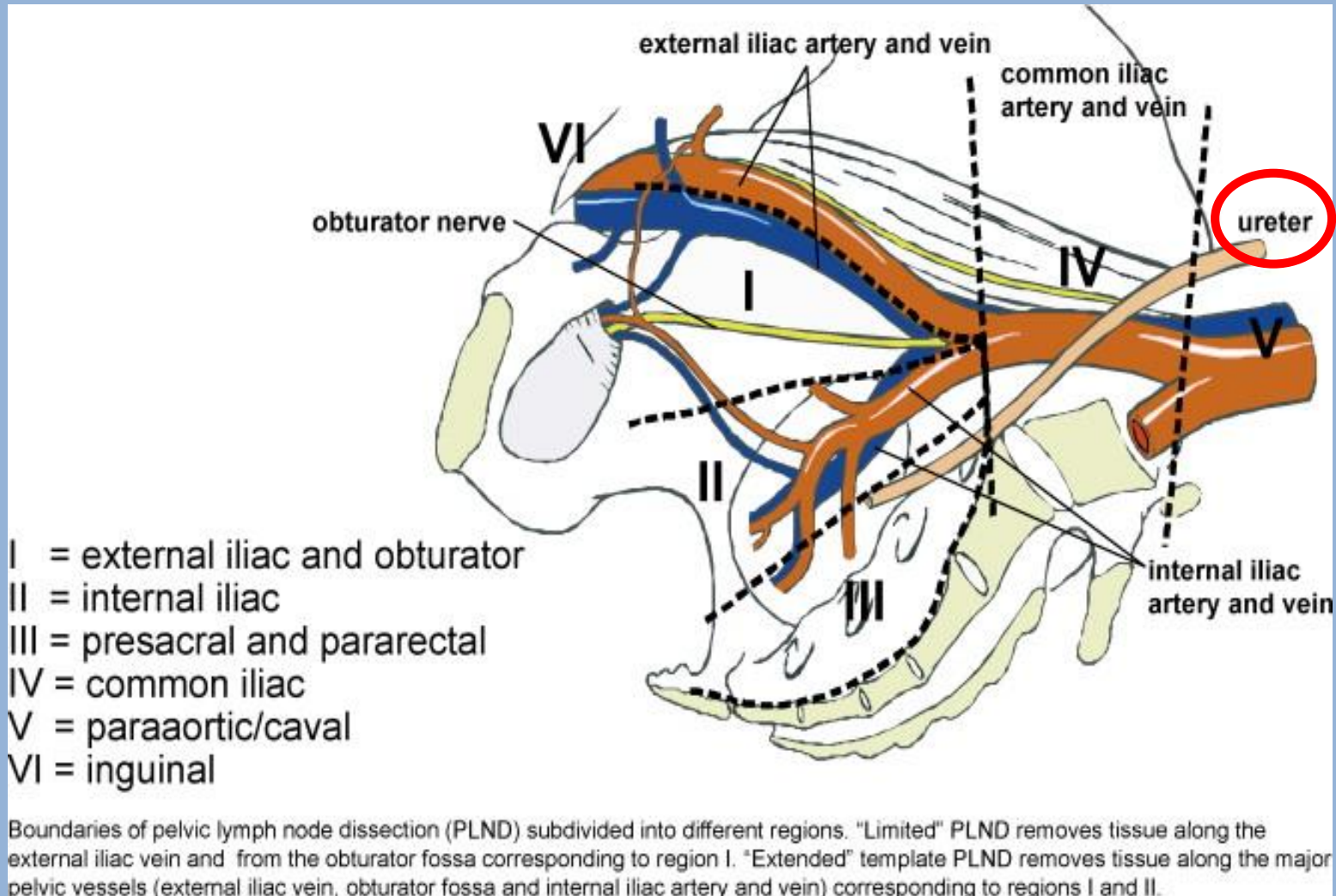
Conclusions

In a Swedish setting, RALP for prostate cancer was **modestly beneficial** in preserving erectile function compared with RRP, (30% vs 25%) **without** a statistically significant difference regarding urinary incontinence or surgical margins.

Σύγκριση RRP vs LRP vs RARP

Primary treatment of prostate cancer		GR
General comments	Patients suitable for several treatment modalities (active surveillance, surgery, radiotherapy) must have these options discussed with them.	A*
	In patients who are surgical candidates for radical prostatectomy, all approaches (i.e. open, laparoscopic or robotic) are acceptable as no single approach has shown clear superiority in terms of functional or oncological results.	A
	EBRT should be offered in all risk groups of non-metastatic PCa.	A
	IMRT is the recommended modality for definitive treatment of PCa by EBRT.	A

Έκταση λεμφαδενεκτομής στον κλινικά εντοπισμένο καρκίνο προστάτη



Λεμφαδενεκτομή στον κλινικά εντοπισμένο καρκίνο προστάτη το 2016

- Δεν πρέπει να εκτελείται πλέον περιορισμένη λεμφαδενεκτομή διότι έτσι χάνονται τουλάχιστον οι μισοί από τους διηθημένους λεμφαδένες
- Σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου δεν χρειάζεται εκτεταμένη λεμφαδενεκτομή διότι η πιθανότητα διηθημένων λεμφαδένων είναι $< 5\%$
- Σε ενδιάμεσου ενδιάμεσου κινδύνου πρέπει να γίνεται εκτεταμένη λεμφαδενεκτομή εάν η πιθανότητα διήθησης $>5\%$ σύμφωνα με τα νομογράμματα.
- Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου πρέπει πάντα να εκτελείται εκτεταμένη λεμφαδενεκτομή

EAU Guidelines 2016

Ομάδες ασθενών υψηλού κινδύνου αλλά με κλινικά εντοπισμένο καρκίνο προστάτη

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 υψηλού κινδύνου με κλινικά εντοπισμένο καρκίνο προστάτη

High risk PCa	Watchful waiting	High risk localised: Watchful waiting may be offered to patients not eligible for local curative treatment and those with a short life expectancy.	
	Active surveillance	Not appropriate.	A
	Radical prostatectomy	NHT before RP is not recommended.	A
		eLND should be performed in high-risk PCa.	A
		Limited LND should not be performed.	A
		High risk localised: In patients with high-risk localised PCa and a life expectancy of > 10 yr, RP should be offered in a multimodality setting.	B
		Nerve-sparing surgery may be attempted in pre-operatively potent patients with low risk for extracapsular disease (refer to Partin tables/nomograms).	B
		Multiparametric MRI may help in deciding when to perform nerve-sparing procedures in intermediate- and high-risk disease.	B
	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

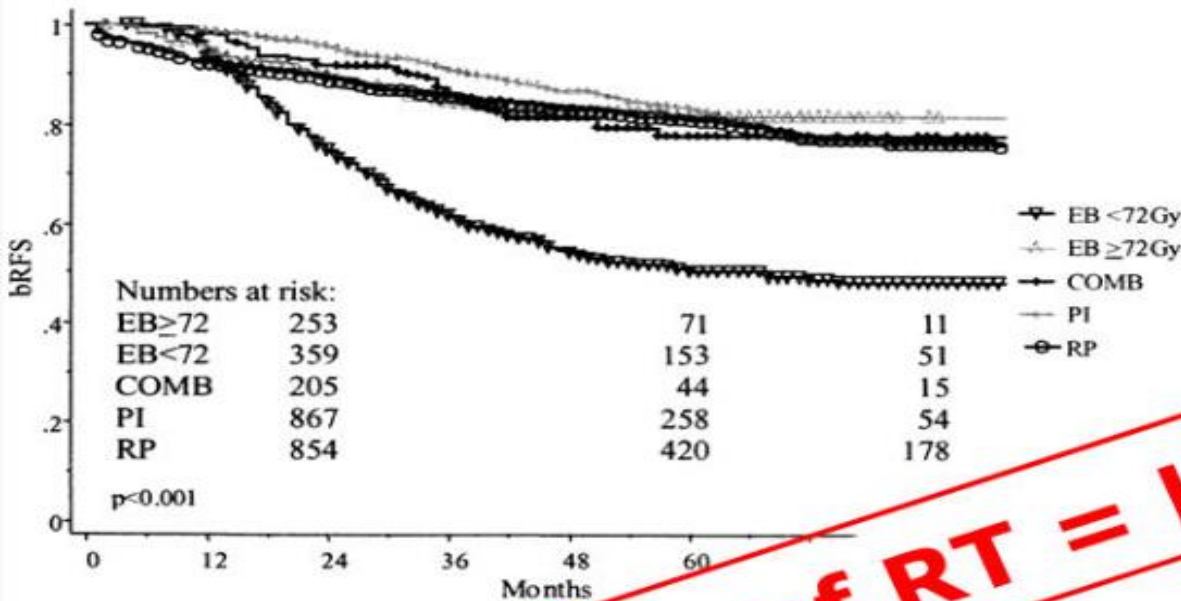
Θεραπεία εντοπισμένης νόσου

- Παρακολούθηση
 - Προσεκτική παρακολούθηση (WW)
 - Ενεργός παρακολουθηση (AS)
- Ριζική προστατεκτομή
- **Ακτινοθεραπεία**
 - Εξωτερική ακτινοβολία
 - Βραχυθεραπεία
- Κρυοθεραπεία
- HIFU

Dose-Response Relationship for Exclusive EBRT (Phase III RCT)

Auteur	Technique boost	Dose (Gy)	Pts (n)	Contrôle biochimique (%)	p
Pollack [16]	Conform.	70	150	64	0.03
		78	151	70	
Sathya [17]	Curieth.	66	53	39	0.0024
		75	51	71	
Zietman [18]	Protons	70.2	197	61.4	< 0.001
		79.2	195	80.4	
Dearnaley [19]	Conform.	64	64	59	0.1
		74	62	71	
Peeters [20]	Conform.	68	335	54	<0.001
		78	334	64	

Δεν πρέπει να γίνεται ΑΚΘ με χαμηλές δόσεις ακτινοβολίας



Biochemical relapse free-survival by treatment modality

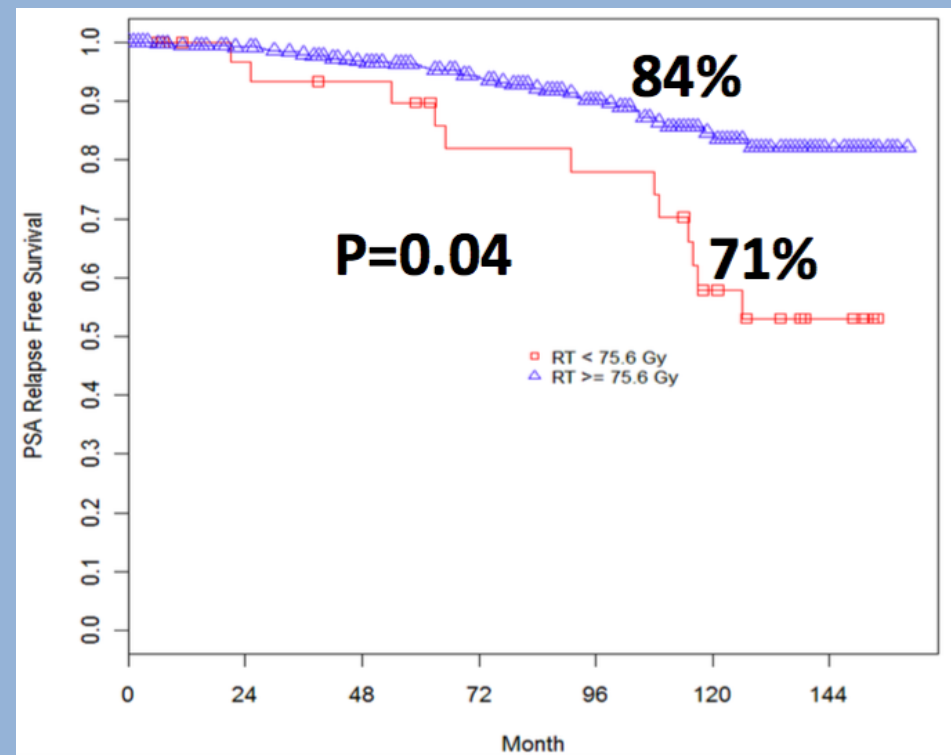
Low doses of RT = bad results

Multivariate analysis of factors

Factor	including EBRT < 72	excluding EBRT < 72	RV	RV
Treatment	0.948	RV	RV	RV
RP	RV	RV	RV	RV
EBRT ≥ 72 Gy	0.89	1.02	0.73–1.43	
PI	0.62	0.74	0.74–1.19	
COMB	0.85	0.97	0.67–1.38	
T stage	0.09	1.15	0.98–1.35	
iPSA	<0.0001	1.02	1.02–1.03	
bGS	<0.0001	1.47	1.33–1.64	
AD	0.56	1.29	0.99–1.67	
Year of therapy	0.001	0.92	0.87–0.97	

Dose Escalation for Prostate Cancer Radiotherapy: Predictors of Long-Term Biochemical Tumor Control and Distant Metastases-Free Survival Outcomes

- 10-Year PSA Relapse-Free Survival Low Risk Group: >75.6 Gy vs. < 75.6 Gy
- higher radiation dose levels were consistently associated with improved biochemical control outcomes and reduction in distant metastases
- the use of short-course ADT in conjunction with RT improved long-term PSA-RFS and DMFS in intermediate- and high-risk patients
- an overall survival advantage was not observed

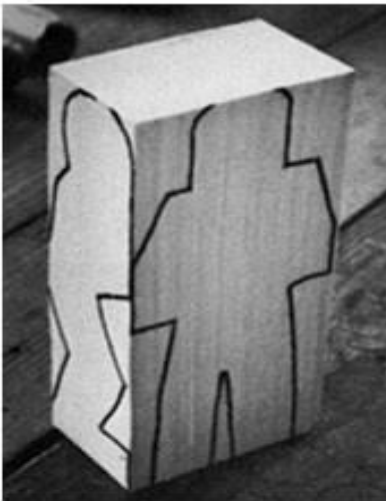


Συμπεράσματα από την κλιμάκωση της δόσης στην ΑΚΘ

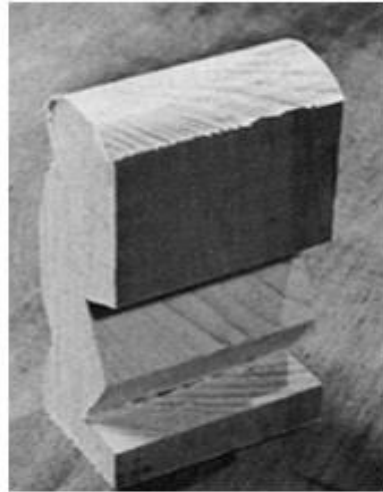
- Από τις δημοσιευμένες μελέτες φάσης III προκύπτει ένα 10-20% όφελος στο ελεύθερο βιοχημικής υποτροπής διάστημα για την κατά 8-10 Gy αύξηση της ολικής δόσης.
- Ωστόσο καμία από αυτές τις μελέτες δεν έχει δώσει όφελος στην OS με την κλιμάκωση της δόσης.
- Η ελάχιστη δόση που πρέπει να δίνεται τη σύγχρονη εποχή είναι τα 74Gy.

Εξέλιξη της ΑΚΘ

body



2D



3DRT

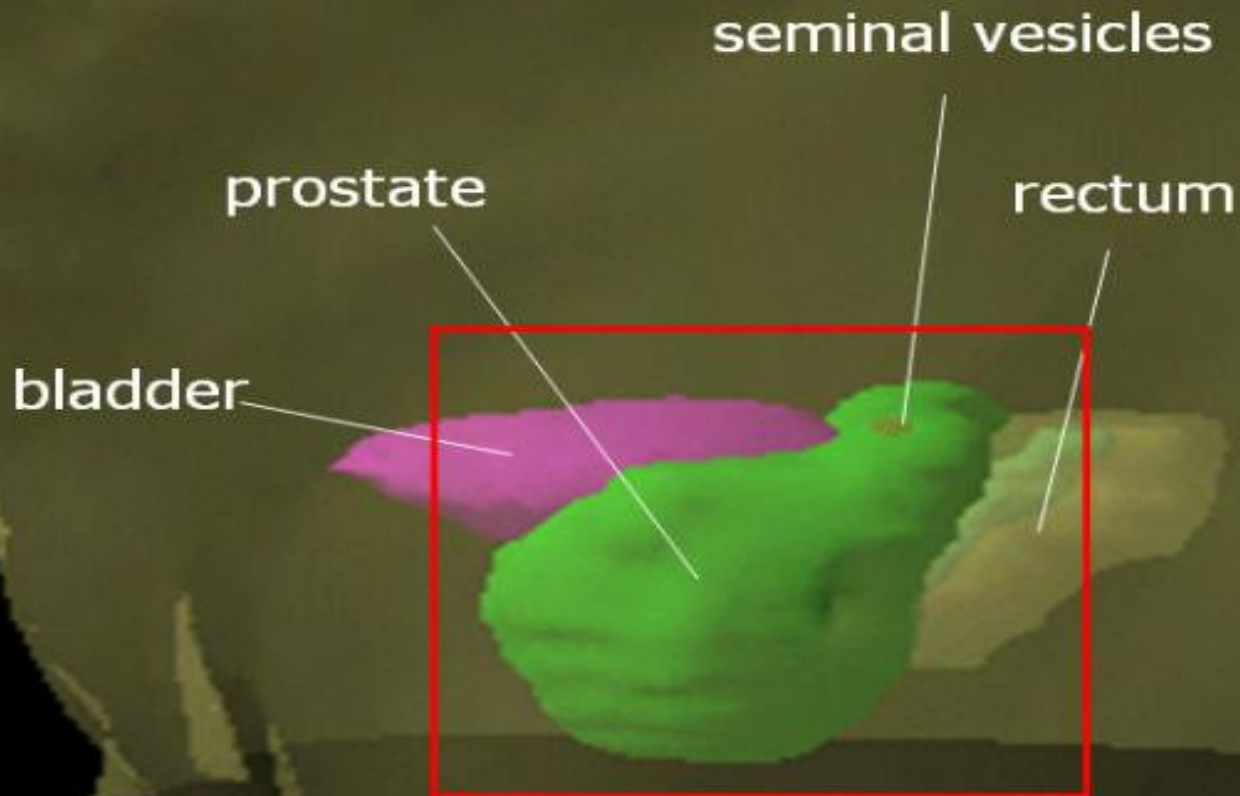


IMRT

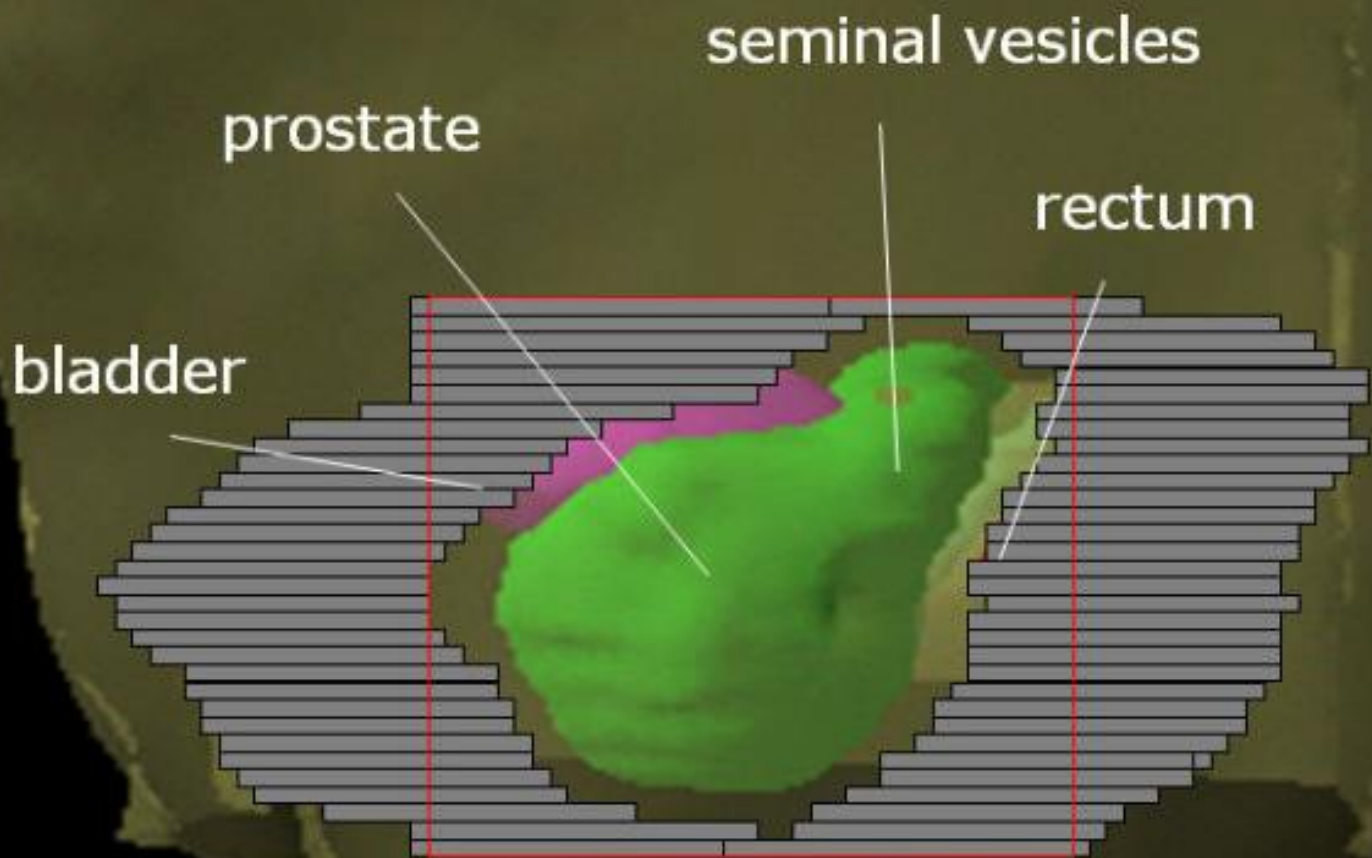


Εξέλιξη της ΑΚΘ

2-D radiotherapy



3D Conformal Radiotherapy: Multileaf Collimator



Improvement in local control

Better
Target
definition

+

Better and
Increased
Dose
Distribution
(> 90 Gy)

+

Better
Accuracy in
dose delivery

MRI

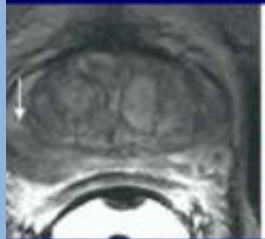
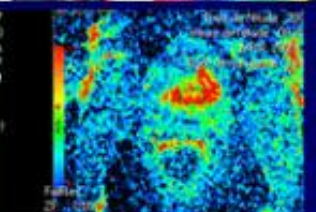
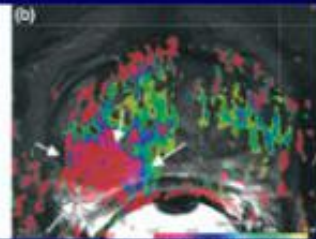
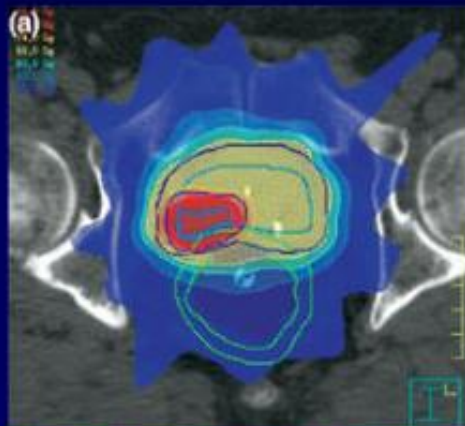
+

IMRT

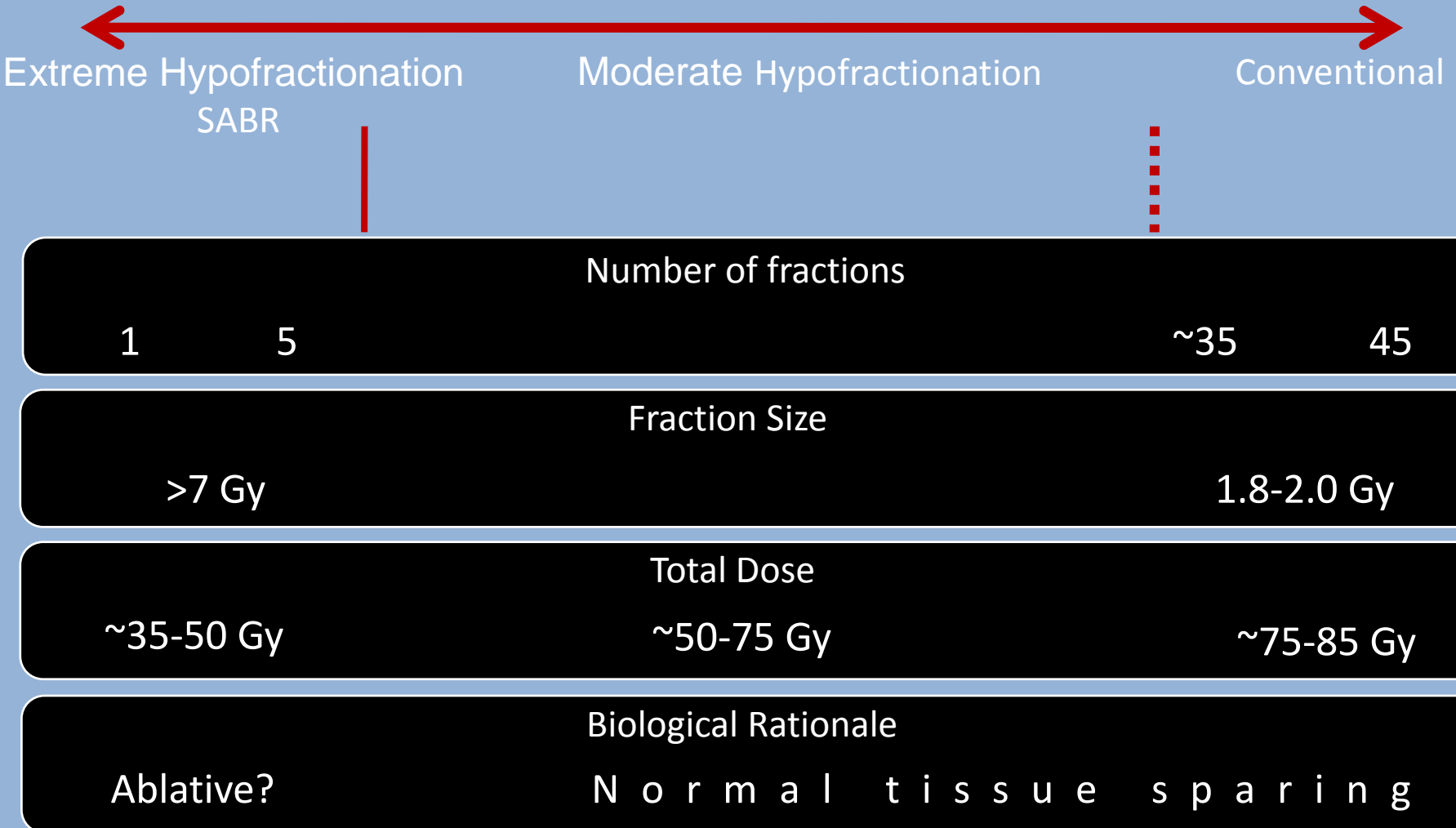
+

IGRT

(spectroscopic,
dynamic)



Υποκλασματοποίηση Ορισμός



Μελέτες ήπιας υποκλασματοποίησης

RTOG 04-15:

N=1067 low risk patients

70.0 at 2.5 Gy vs 73.8 at 1.8 Gy

IMRT or CRT / Daily localization

Closed Fall 2009

Ontario Clinical Oncology Group (OCOG) :

PROFIT – Prostate Fractionated Irradiation Trial

N=1204

60.0 at 3.0 Gy vs 78.0 at 2.0 Gy

Daily localization

NKI

N = 800

64.6 Gy 19 F vs 78 Gy 39 F

CHHiP Trial: N=3026

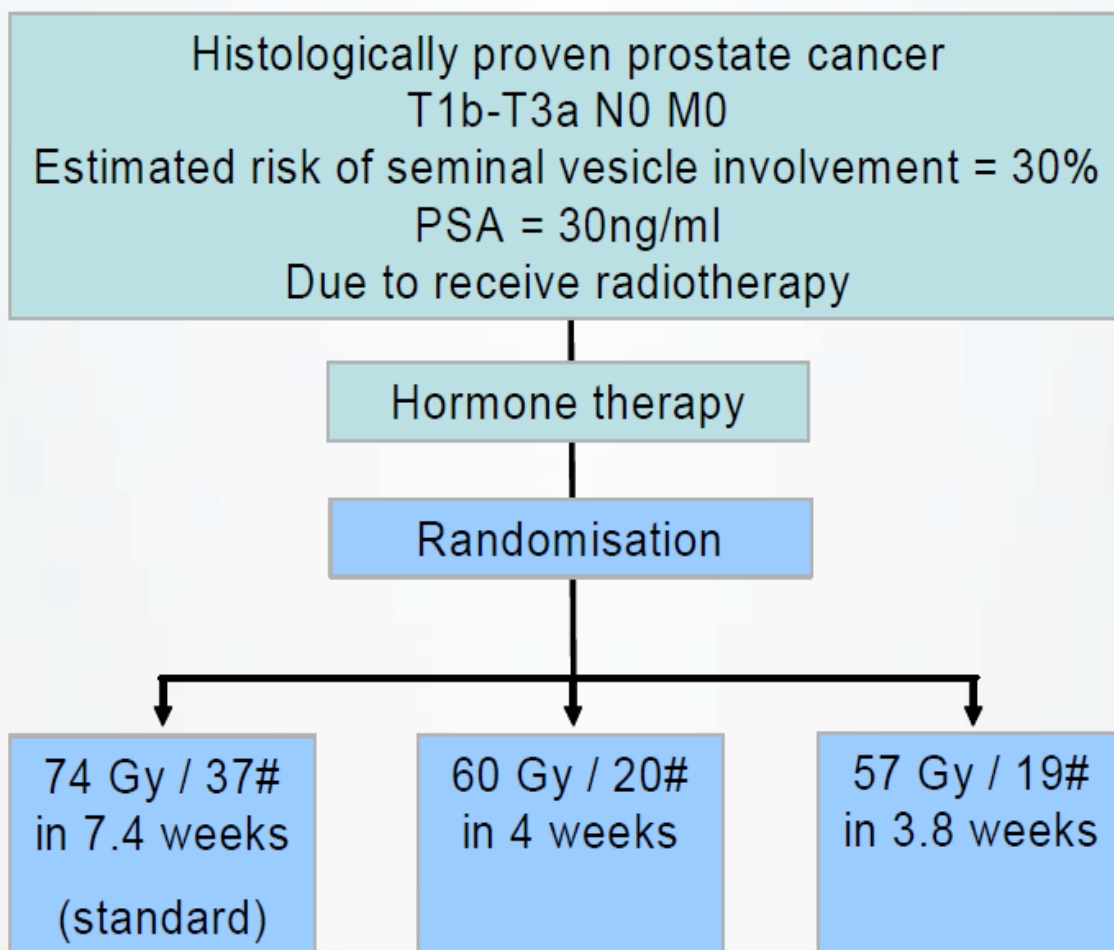
1st randomization: Dose: **60 Gy at 3 Gy** vs 74 Gy at 2 Gy per fx

2nd randomization: Image Guidance vs No Image Guidance

3rd randomization: Margins

CHHiP : Phase III Trial of Conventional or Hypofractionated High Dose intensity Modulated Radiotherapy in Prostate Cancer

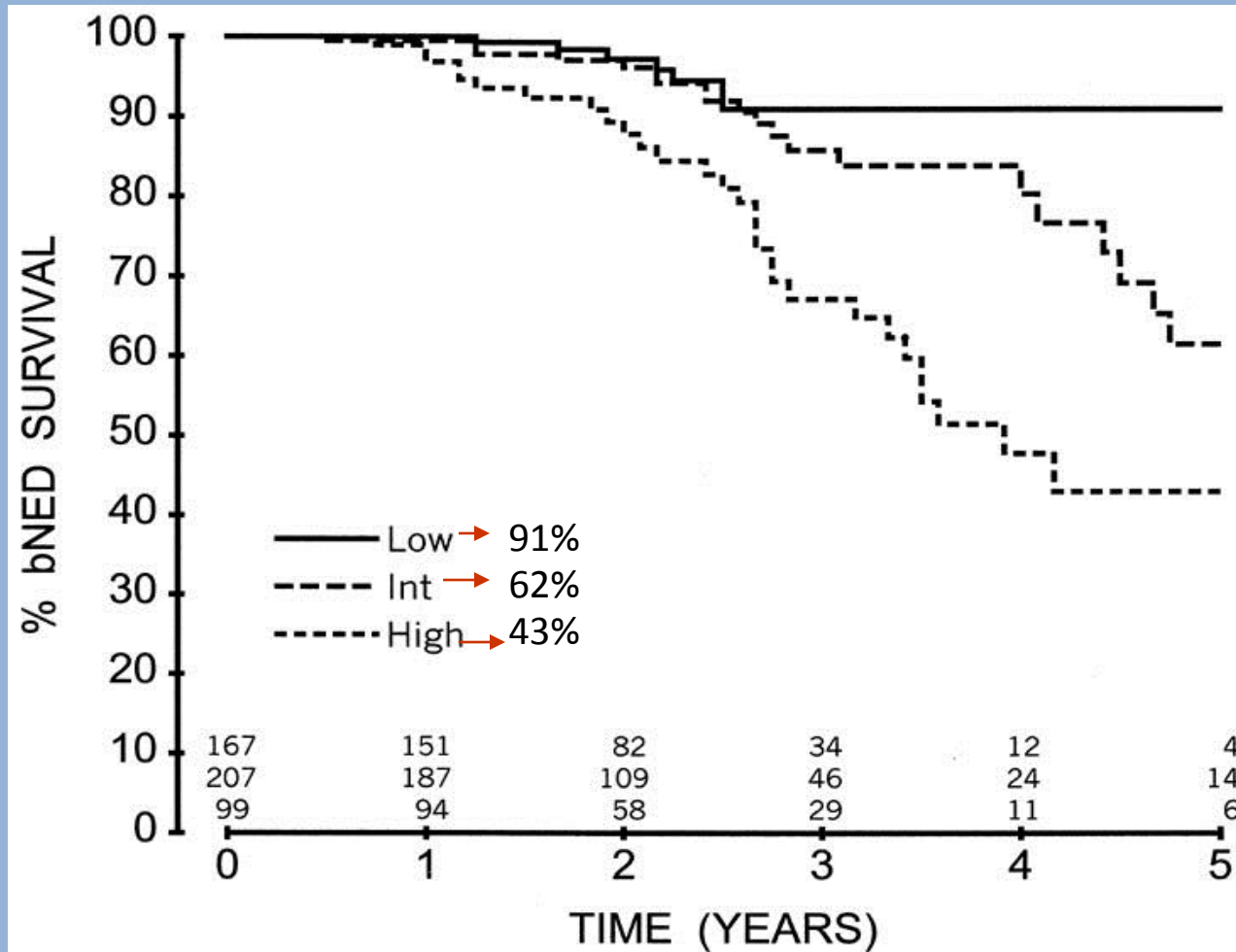
Hypothesis: alpha/beta ratio in ca prostate may be low



ADT και ΑΚΘ στον κλινικά εντοπισμένο καρκίνο προστάτη

- Σε **low risk ασθενείς** : **ΟΧΙ** ADT -Μόνο IMRT
- Σε **intermediate risk** : ADT μικρής διάρκειας (4-6m) +IMRT
- Σε **intermediate risk ασθενείς** που δεν θέλουν ή δεν μπορούν να λάβουν ADT : High Dose IMRT(80Gy) ή συνδυασμός IMRT + BRACHY
- Σε **High risk ασθενείς** : υψηλή δόση IMRT με πυελικά πεδία **ΚΑΙ** ADT μεγάλης διάρκειας(2-3έτη)

Αποτελέσματα Ακτινοθεραπείας



5ετής PSA free επιβίωση σε 473 ασθενείς με ακτινοθεραπεία

Επιπλοκές ΑΚΘ

Ουροποιητικό-Γαστρεντερικό

Table 17: Incidence of late toxicity by RTOG grade (from EORTC trial 22863)

Toxicity	Grade 2		Grade 3		Grade 4		Any significant toxicity (≥ grade 2)	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Cystitis	18	4.7	2	0.5	0	0	20	5.3
Haematuria	18	4.7	0	0	0	0	18	4.7
Urinary stricture	18	4.7	5	1.3	4	1	27	7.1
Urinary incontinence	18	4.7	2	0.5	0	0	20	5.3
Overall GU toxicity	47	12.4	9	2.3	4[†]	1[†]	60	15.9
Proctitis	31	8.2	0	0	0	0	31	8.2
Chronic diarrhoea	14	3.7	0	0	0	0	14	3.7
Small bowel obstruction	1	0.2	1	0.2	0	0	2	0.5
Overall GI toxicity	36	9.5	1	0.2	0	0	37	9.8
Leg oedema	6	1.5	0	0	0	0	6	1.5
Overall toxicity*	72	19.0	10	2.7	4	1	86	22.8

Ακτινοθεραπεία στον κλινικά εντοπισμένο καρκίνο προστάτη Απώτερες Επιπλοκές

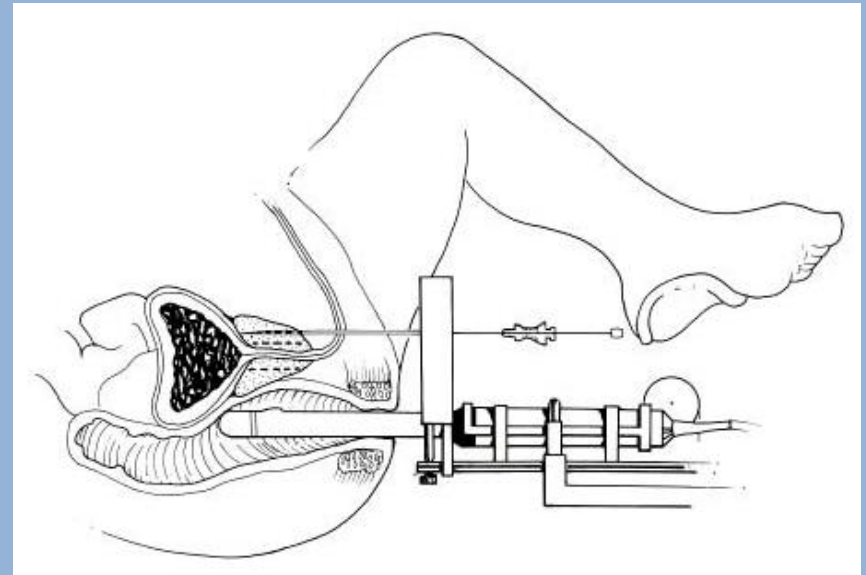
- Εμφάνιση δευτερογενών καρκίνων εντέρου και ουροδόχου κύστης μετά EBRT
 - Σε μια αναδρομική μελέτη φάνηκε ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του εντέρου ήταν 1,7 φορές μεγαλύτερος σε εκείνους που υποβλήθηκαν σε EBRT σε σχέση με εκείνους που υποβλήθηκαν σε ριζική προστατεκτομή.

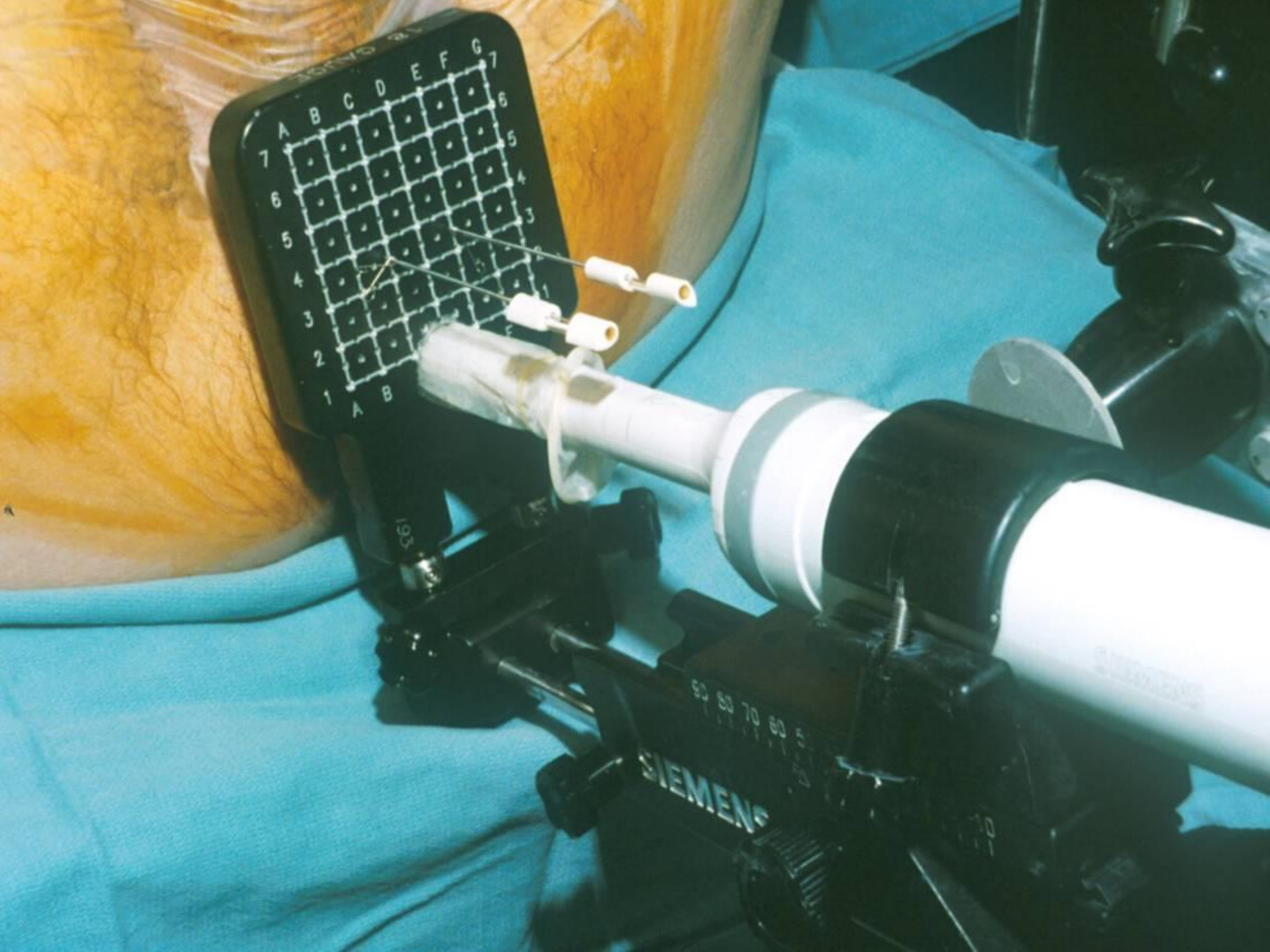
Baxter Gastroenterology 2005
 - Σε μια άλλη μελέτη ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου της ουροδόχου κύστης ήταν 2,34 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό.

Liauw Int J Radiat Oncol 2006

Βραχυθεραπεία στον κλινικά εντοπισμένο καρκίνο προστάτη

- **LDR** : Είναι η **μόνιμη** τοποθέτηση ραδιενεργών κόκκων I-125 ή Pd-103 στον προστάτη δια του περινέου με τη βοήθεια διορθικού υπερήχου ή αξονικής τομογραφίας.
- **HDR** : Είναι η **μη μόνιμη** διαπερινεϊκή χορήγηση ακτινοβολίας με Ιρίδιο 192 σε 2-4 συνεδρίες σε συνδυασμό με εξωτερική IMRT





Επιλογή ασθενών για βραχυθεραπεία

EAU Guidelines 2016

10.5 Transperineal brachytherapy

Transperineal brachytherapy is a safe and effective technique. There is consensus on the following eligibility criteria:

- stage cT1b- T2a N0, M0;
- a Gleason score ≤ 6 assessed on a sufficient number of random biopsies;
- an initial PSA level of ≤ 10 ng/mL;
- $\leq 50\%$ of biopsy cores involved with cancer;
- a prostate volume of < 50 cm³;
- an International Prostatic Symptom Score ≤ 12 (IPSS) (26).

Patients with low-risk PCa are the most suitable candidates for low-dose rate (LDR) brachytherapy. Further

5 ετή αποτελέσματα RT vs BT

Ref	Group	Pt.	Low	Interm.	High
Brachman et al 2000	RT	1257	80	70	51
	BT	695	80	53	49
D' Amico et al 1998	RT	766	85	60	25
	BT	218	85	40	0

Ενδείξεις ΑΚΘ-ΒΡΑΧΥ στον κλινικά εντοπισμένο καρκίνο προστάτη EAU Guidelines 2015

	LE	GR
Patients who are suitable for AS and surgery must have these options discussed with them.	4	A
EBRT should be offered in all risk groups of non-metastatic PCa.	2a	A
<u>In low-risk PCa</u> , the total dose should be 74 to 78 Gy.	1a	A
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.	2a	A
<u>In intermediate-risk PCa</u> the total dose should be 76-78 Gy, in combination with short-term ADT (4-6 mo).	1b	A
<u>In patients with high-risk localised PCa</u> , a total dose of 76-78 Gy in combination with long-term ADT (2-3 yr) is recommended.	1b	A
In patients with locally advanced cN0 PCa, radiotherapy must be given in combination with long-term ADT (2-3 yr).	1a	A
IMRT is the recommended modality for definitive treatment of PCa by EBRT.	2a	A

In everyday practice, a minimum dose of ≥ 74 Gy is recommended for EBRT + hormone therapy (expert opinion). Currently, it is not possible to make different recommendations by risk group, as there is evidence from these randomised trials for an impact of dose-escalation in low-risk, medium-risk, and high-risk patients, although probably of different magnitudes (10).

10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer

F.C. Hamdy, J.L. Donovan, J.A. Lane, M. Mason, C. Metcalfe, P. Holding, M. Davis, T.J. Peters, E.L. Turner, R.M. Martin, J. Oxley, M. Robinson, J. Staffurth, E. Walsh, P. Bollina, J. Catto, A. Doble, A. Doherty, D. Gillatt, R. Kockelbergh, H. Kynaston, A. Paul, P. Powell, S. Prescott, D.J. Rosario, E. Rowe, and D.E. Neal, for the ProtecT Study Group*

	Active monitoring protocol (n=545)	Surgery (n=553)	Radiotherapy protocol (n=545)
Mean age in years at randomisation (SD ¹)	62 (5)	62 (5)	62 (5)
White ethnic origin (%)	535 (99)	542 (99)	529 (98)
Married or living with partner (%)	457 (84)	458 (84)	460 (85)
Managerial / professional occupation (%)	229 (43)	229 (42)	226 (42)
Known family history prostate cancer (%)	43 (8)	32 (6)	44 (8)
Median PSA ² in ng/ml (IQR ³)	4.7 (3.7, 6.7)	4.9 (3.7, 6.7)	4.8 (3.7, 6.7)
PSA ² 10+ ng/ml (%)	57 (10)	57 (10)	58 (11)
Gleason score			
6	421 (77)	422 (76)	423 (78)
7	111 (20)	120 (22)	108 (20)
8-10	13 (2)	10 (2)	14 (3)
Missing	0	1	0
Clinical stage			
T1c	410 (75)	410 (74)	429 (79)
T2	135 (25)	143 (26)	116 (21)

Σύγκριση ενεργού παρακολούθησης, ριζικής προστατεκτομής και ΑΚΘ στον κλινικά εντοπισμένο καρκίνο προστάτη

Table 1. Prostate-Cancer Mortality, Incidence of Clinical Progression and Metastatic Disease, and All-Cause Mortality, According to Randomized Treatment Group.

Variable	Active Monitoring (N=545)	Surgery (N=553)	Radiotherapy (N=545)	P Value*
Prostate-cancer mortality				
Total person-yr in follow-up	5393	5422	5339	
No. of deaths due to prostate cancer†	8	5	4	
Prostate-cancer-specific survival — % (95% CI)†				
At 5 yr	99.4 (98.3–99.8)	100	100	
At 10 yr	98.8 (97.4–99.5)	99.0 (97.2–99.6)	99.6 (98.4–99.9)	
<u>Prostate-cancer deaths per 1000 person-yr (95% CI)†</u>	<u>1.5 (0.7–3.0)</u>	<u>0.9 (0.4–2.2)</u>	<u>0.7 (0.3–2.0)</u>	<u>0.48</u>
Incidence of clinical progression‡				
Person-yr of follow-up free of clinical progression	4893	5174	5138	
No. of men with clinical progression	112	46	46	
<u>Clinical progression per 1000 person-yr (95% CI)</u>	<u>22.9 (19.0–27.5)</u>	<u>8.9 (6.7–11.9)</u>	<u>9.0 (6.7–12.0)</u>	<u><0.001</u>
Incidence of metastatic disease				
Person-yr of follow-up free of metastatic disease	5268	5377	5286	
No. of men with metastatic disease	33	13	16	
<u>Metastatic disease per 1000 person-yr (95% CI)</u>	<u>6.3 (4.5–8.8)</u>	<u>2.4 (1.4–4.2)</u>	<u>3.0 (1.9–4.9)</u>	<u>0.004</u>
All-cause mortality				
Total person-yr in follow-up	5393	5422	5339	
No. of deaths due to any cause	59	55	55	
All-cause deaths per 1000 person-yr (95% CI)	10.9 (8.5–14.1)	10.1 (7.8–13.2)	10.3 (7.9–13.4)	0.87

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

OCTOBER 13, 2016

VOL. 375 NO. 15

10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer

F.C. Hamdy, J.L. Donovan, J.A. Lane, M. Mason, C. Metcalfe, P. Holding, M. Davis, T.J. Peters, E.L. Turner, R.M. Martin, J. Oxley, M. Robinson, J. Staffurth, E. Walsh, P. Bollina, J. Catto, A. Doble, A. Doherty, D. Gillatt, R. Kockelbergh, H. Kynaston, A. Paul, P. Powell, S. Prescott, D.J. Rosario, E. Rowe, and D.E. Neal,
for the ProtecT Study Group*

CONCLUSIONS

At a median of 10 years, prostate-cancer-specific mortality was low irrespective of the treatment assigned, with no significant difference among treatments. Surgery and radiotherapy were associated with lower incidences of disease progression and metastases than was active monitoring. (Funded by the National Institute for Health Research; ProtecT Current Controlled Trials number, ISRCTN20141297; ClinicalTrials.gov number, NCT02044172.)

Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer.

[ProtecT Study Group.](#)

- Η ριζική προστατεκτομή είχε την μεγαλύτερη αρνητική επίδραση στην στυτική ικανότητα και την ακράτεια των ούρων σε σχέση με την ΑΚΘ και την ενεργό παρακολούθηση.
- Στην ομάδα που υποβλήθηκε σε ΑΚΘ η στυτική ικανότητα επηρεάστηκε σημαντικά το πρώτο εξάμηνο και κατόπιν επανήλθε σε κάποιο βαθμό, ενώ η εγκράτεια των ούρων δεν επηρεάστηκε σημαντικά από την ΑΚΘ.
- Στην ομάδα της ενεργού παρακολούθησης η πτώση της στυτικής ικανότητας και της εγκράτειας ήταν σταδιακή με την πάροδο του χρόνου.
- Οι διαταραχές από το γαστρεντερικό σύστημα ήταν σημαντικές στην ομάδα της ΑΚΘ στο πρώτο εξάμηνο αλλά μετά εξομοιώθηκαν με τα άλλα δύο γκρουπ ασθενών.
- Τέλος δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις 3 ομάδες ασθενών όσον αφορούσε την ποιότητα της ζωής , το άγχος και την κατάθλιψη.

Proton beam and carbon ion beam therapy

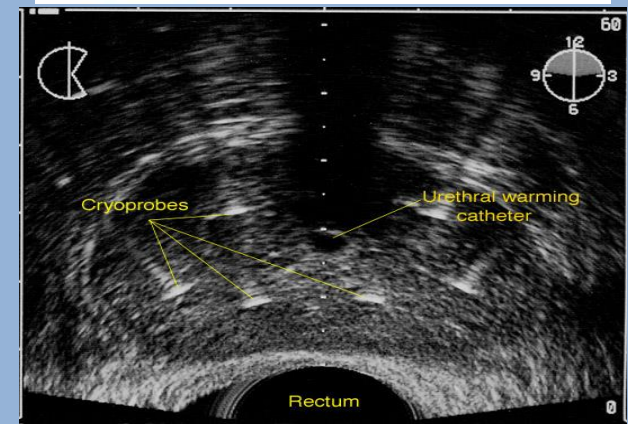
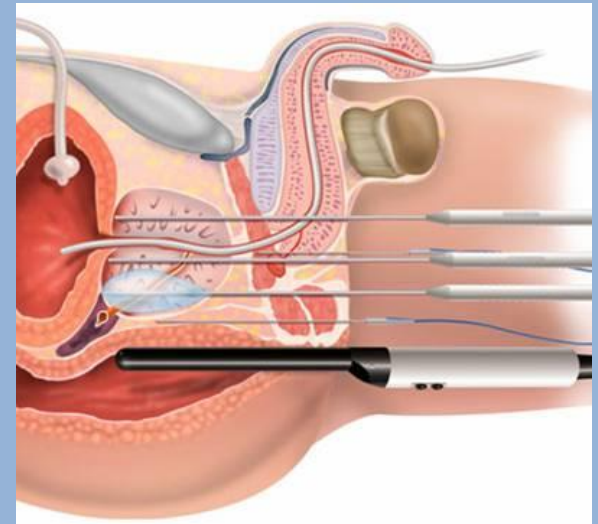
- **Proton beam:** Η ενέργεια του πρωτονίου αποδίδεται στο τέλος της πορείας του σωματιδίου στον ιστό(the bragg peak) και όχι σε όλη την πορεία της ακτίνας όπως στην κλασσική θεραπεία με φωτόνια.
 - Επίσης η ενέργεια σταματάει απότομα στο τέλος της πορείας του πρωτονίου και δεν διαπερνάει το υπόλοιπο σώμα με το θεωρητικό πλεονέκτημα ότι δεν ακτινοβολούνται ιστοί όπως η κύστη και το έντερο.
 - Το μειονέκτημα είναι ότι ακριβώς λόγω αυτών των ιδιοτήτων της ενέργειας των πρωτονίων η μετακίνηση των ιστών μέσα στο ανθρώπινο σώμα επηρεάζει σημαντικά το τελικό αποτέλεσμα
 - Οι μελέτες που έχουν γίνει σε σύγκριση με την IMRT έχουν δώσει αντικρουόμενα αποτελέσματα

EAU guidelines = promising

Κρυοθεραπεία

Μηχανισμός δράσης

- Εκτόνωση πεπιεσμένου αερίου (Argon)
- Ψύξη βελόνης (-187°C)
- Ψύξη γύρω ιστών
 - Νέκρωση κυττάρων -15°C
 - Λύση μεμβρανών
 - Αγγειακή στάση -ισχαιμία
- Απόψυξη
 - Περαιτέρω νέκρωση
- Απόπτωση



Η κρυοθεραπεία ως πρωταρχική θεραπεία στον κλινικά εντοπισμένο καρκίνο προστάτη

Best Practice Statement on Cryosurgery for the Treatment of Localized Prostate Cancer

**Richard J. Babaian (Chair),* Bryan Donnelly (Facilitator),† Duke Bahn, John G. Baust,‡
Martin Dineen,§ David Ellis,¶ Aaron Katz,|| Louis Pisters,** Daniel Rukstalis, Katsuto Shinohara
and J. Brantley Thrasher**

0022-5347/08/1805-1993/0

THE JOURNAL OF UROLOGY®

Copyright © 2008 by AMERICAN UROLOGICAL ASSOCIATION

1993

Vol. 180, 1993-2004, November 2008

Printed in U.S.A.

DOI:10.1016/j.juro.2008.07.108

Overview Conclusions

While there is no Level I evidence from prospective, randomized trials to support the role of cryosurgery over other therapeutic options in the treatment of prostate cancer, the

Κρυοθεραπεία διάσωσης: Ενδείξεις

➤ Σε ασθενείς όπου έχει αποτύχει η **EBRT**

✓ Ιδανικά

✓ Εντοπισμένη νόσο

✓ PSA < 10 ng/ml (< 4 ng/ml)

✓ PSA DT > 16 μήνες

✓ + Bx (- SV)

✓ (-) M

✓ Προσδόκιμο > 10 έτη

Ενδείξεις κρυοθεραπείας το 2016

11.2.4 *Summary conclusions for CSAP*

Patients with low-risk PCa (PSA < 10 ng/mL, < T2a, Gleason score < 6) or intermediate-risk PCa (PSA > 10 ng/mL, or Gleason score > 7, or stage > 2b) represent potential candidates for CSAP.

Prostate size should be < 40 mL at the time of therapy.

Long-term results are lacking, whereas 5-year BDFS rates are inferior to those achieved by RP in low-risk patients. Patients must be informed accordingly.

HIFU

- Εντοπισμένα κύματα υπερήχων που προκαλούν ιστική καταστροφή με μηχανική και θερμική δράση (>65 ο C) και δημιουργία κοιλότητας
- Είναι χρονοβόρα ως διαδικασία(10 gr ιστού/ώρα)
- Απαιτεί αναισθησία
- Δεν υπάρχει συμφωνία αναφορικά με τα αντικειμενικά κριτήρια ανταπόκρισης
- Τα αποτελέσματα είναι περιορισμένα

Συμπεράσματα σχετικά με τις πειραματικές θεραπείες στον κλινικά εντοπισμένο καρκίνο προστάτη EAU Guidelines 2016

11.5 Conclusions and recommendations for experimental therapeutic options to treat clinically localized PCa

Conclusions	LE
HIFU has been shown to have a therapeutic effect in low-stage PCa, but prospective randomized comparison studies are not available.	3
Cryotherapy for PCa compares unfavourably with external-beam radiation for the preservation of sexual function.	2
PSA nadir values after ablative therapies may have prognostic value.	3
Focal therapy of any sort is investigational, and the follow-up and retreatment criteria are unclear.	3
HIFU treatment for localized PCa results in mild to moderate urine incontinence in less than 20% of men.	

Recommendations	GR
In patients who are unfit for surgery or radiotherapy, CSAP can be an alternative treatment for PCa.	C
If HIFU is offered, the lack of long-term comparative outcome data (> 10 y) should be discussed with the patient.	C
Focal therapy of PCa is still in its infancy and cannot be recommended as a therapeutic alternative outside clinical trials.	A

Σας ευχαριστώ!



**7η Συνάντηση του Τμήματος
Ουρογεννητικής Ογκολογίας
της Ελληνικής Ουρολογικής
Ογκολογίας**

Καβάλα 2-4 Ιουνίου 2017

LUCY HOTEL, Καβάλα