

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΕΝΕΡΓΟΥ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ



ΧΡΗΣΤΟΣ ΠΑΠΑΝΔΡΕΟΥ
ΕΠΙΜΕΛΗΤΗΣ Α' Ε.Σ.Υ
MSc, FEBU

ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΑ ΜΑΘΗΜΑΤΑ Ε.Ο.Ε
ΤΕΤΑΡΤΗ 15 ΑΠΡΙΛΙΟΥ 2015

Περίγραμμα ομιλίας



- Ορισμός
- Σκοπός
- Πλεονεκτήματα-Μειονεκτήματα
- Επιλογή ασθενών
- Πρωτόκολλο παρακολούθησης
- Κριτήρια διακοπής

Εισαγωγή



Λόγω της χρήσης του PSA οι ασθενείς που διαγνώσκονται με καρκίνο προστάτη είναι πιο πιθανό να έχουν χαμηλού βαθμού κακοήθειας νόσο:

- >50% του καρκίνου προστάτη σε άνδρες >65 ετών είναι χαμηλού βαθμού κακοήθειας (Gleason ≤ 6)
- 1 στους 27 ασθενείς που διαγιγνώσκεται με καρκίνο προστάτη μετά από προληπτικό έλεγχο θα αποφύγει το θάνατο από τη νόσο αν λάβει θεραπεία

Sakr, et al. J Urol 1993

Schroder, et al. Lancet 2014

Εισαγωγή



- 5-10% των καρκίνων χαμηλού βαθμού κακοήθειας εξελίσσονται μέσα στη δεκαετία
- 15ετής κίνδυνος για θάνατο από τον καρκίνο προστάτη σε ασθενείς που **δεν** υποβάλλονται σε χειρουργείο ή ακτινοβολία:
 - 7.1% στις περιπτώσεις T1-T2, Gleason 5-7
 - 22% στις περιπτώσεις T1-T2, Gleason 8-10
- 40% των ασθενών με καρκίνο χαμηλού κινδύνου βρίσκονται σε ενεργή παρακολούθηση στην Αγγλία

Lu-Yao, et al. JAMA 2009

Ορισμός



- **Ενεργής παρακολούθηση:**

Στρατηγική αναμονής και παρακολούθησης με έναρξη θεραπείας, που έχει ως σκοπό την ίαση, σε περίπτωση αυξημένου κινδύνου για εξέλιξη της νόσου



Ορισμός



“expectant management, watchful waiting (WW), observation, active surveillance (AS)”

	AS	WW
Σκοπός	Θεραπεία με σκοπό την ίαση	Παρηγορητική θεραπεία
Κατηγορία ασθενών	Χαμηλού κινδύνου	Ανεξάρτητα σταδίου
Παρακολούθηση	Προκαθορισμένο πρωτόκολλο	Εξατομικευμένη

Διαστρωμάτωση κινδύνου



Institution/organization	Low risk	Intermediate risk	High risk
Harvard (D'Amico) ¹² AUA ³³ EAU ³⁴	T1-T2a and GS ≤ 6 and PSA ≤ 10	T2b and/or GS =7 and/or PSA >10-20 not low-risk	$\geq$ T2c or PSA >20 or GS 8-10
GUROC ^{*3} NICE ³¹	T1-T2a and GS ≤ 6 and PSA ≤ 10	T1-T2 and/or Gleason ≤ 7 and/or PSA ≤ 20 not low-risk	$\geq$ T3a or PSA >20 or GS 8-10
CAPSURE ^{*41}	T1-T2a and GS ≤ 6 and PSA ≤ 10	T2b and/or GS =7 and/or PSA >10-20 not low-risk	T3-4 or PSA >20 or GS 8-10
NCCN ³⁰	T1-T2a and GS 2-6 and PSA ≤ 10 not very low-risk AND very-low risk category: T1c and GS ≤ 6 and PSA <10 and Fewer than 3 biopsy cores positive and $\leq 50\%$ cancer in each core	T2b or T2c and/or GS =7 and/or PSA >10-20 not low-risk	T3a or PSA >20 or GS 8-10 not very high risk AND very high-risk category: T3b-4
ESMO ³²	T1-T2a and GS ≤ 6 and PSA <10	Not high risk and not low risk (the remainder)	T3-4 or PSA >20 or GS 8-10

Rodrigues, et al. Can Urol Assoc J 2012

Σκοπός



- Καθυστέρηση ή αποφυγή θεραπείας και των επιπλοκών της...
- χωρίς επιπτώσεις στην ειδική για τη νόσο επιβίωση



Πλεονεκτήματα



- Αποφυγή ανεπιθύμητων ενεργειών θεραπείας
- Δεν επηρεάζει την καθημερινή ζωή
- Υπάρχουν θεραπείες όταν αποφασιστεί να διακοπεί



Μειονεκτήματα



- Περισσότερες βιοψίες προστάτη
- Πιο δύσκολη η αντιμετώπιση αν ο καρκίνος εξελιχθεί
- Κάποιες θεραπείες μπορεί να μην είναι διαθέσιμες
- Άγχος-ανησυχία για την πορεία της νόσου



Επιλογή ασθενών



- DRE
- PSA
- PSA density
- Χαρακτηριστικά βιοψίας

REVIEW

Active Surveillance for Clinically Localized Prostate Cancer—A Systematic Review

FREDERIK B. THOMSEN, MD,^{1*} KLAUS BRASSO, MD, PhD,¹ LAURENCE H. KLOTZ, MD, FRCS(C),²
M. ANDREAS RØDER, MD, PhD,¹ KASPER D. BERG, MD,¹ AND PETER IVERSEN, MD¹

¹Copenhagen Prostate Cancer Center, Department of Urology, Rigshospitalet, University of Copenhagen, Denmark

²Division of Urology, Department of Surgery, Sunnybrook Health Sciences Centre, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

TABLE I. Selection Criteria for Active Surveillance

Publication	Gleason score	Positive cores	Percentage cancer involvement per single core	Percentage positive biopsy cores	PSA (ng/ml)	PSA density (ng/ml/cc)	cT
Dall'Era [16]	≤6 (no pattern 4 or 5)			<33	<10		≤2a
Ercole [17]	≤6	≤2	<50		<10		≤2a
Klotz [18] ^a	≤6				≤10		≤2b
Soloway [19]	≤6	≤2	≤20		≤10		≤2
Tosoian [20] ^b	≤6	≤2	<50			<0.15	1c
Ischia [21]	≤6				<10		≤2a
Bul [22]	≤7	≤3			≤20		≤2
Godtman [23] ^c	≤6				<10		≤2a
Thomsen [24]	≤6	≤3	<50		≤10		≤2a
Selvadurai [25] ^d	≤6			≤50	<15		≤2

cT, clinical tumor category; PSA, prostate-specific antigen.

^aBefore 2000 patients aged >70 years and PSA <15 ng/ml and/or GS ≤3 + 4 were allowed in the programme.

^bPatients with co-morbidities or strong personal wish but did not meet the selection criteria were accepted within the programme.

^cTreatment strategy was chosen at the physicians' discretion. The majority of patients were low-risk but active surveillance could be chosen in patients with higher risk features due to patient wish or co-morbidity.

^d≤3 + 4 if aged >65 years.



European Association of Urology



Platinum Priority – Collaborative Review – Prostate Cancer

Editorial by Gurdarshan S. Sandhu and Gerald L. Andriole on pp. 984–985 of this issue

Active Surveillance for Prostate Cancer: A Systematic Review of the Literature

Marc A. Dall'Era^{a,*}, Peter C. Albertsen^b, Christopher Bangma^c, Peter R. Carroll^d,
H. Ballentine Carter^e, Matthew R. Cooperberg^d, Stephen J. Freedland^{f,g},
Laurence H. Klotz^h, Christopher Parkerⁱ, Mark S. Soloway^j

Table 1 – Inclusion criteria for active surveillance by institution^a

Institution	Clinical stage	PSA	Gleason grade	Total positive cores	Single core positivity	Other
Johns Hopkins [7,8]	≤T2a	–	≤3+3	≤2	≤50%	PSA DT ≤0.15
University of Toronto [9]	NS	≤10	≤3+3 [*]	NR	NR	–
UCSF [10]	≤T2a	≤10	≤3+3	≤33%	≤50%	–
ERSPC (PRIAS criteria) [11]	≤T2a	≤10	≤3+3	≤2	NR	PSA DT ≤0.2
Royal Marsden Hospital [12]	≤T2a	≤15	≤3+4	≤50%	NR	–
MSKCC [13]	≤T2a	≤10	≤3+3	≤3	≤50%	–
University of Miami [14,15]	≤T2a	≤10	≤3+3	≤2	≤20%	–

PSA = prostate-specific antigen; PSA DT = prostate-specific antigen doubling time; NS = not stated; NR = not recorded; UCSF = University of California, San Francisco; MSKCC = Memorial Sloan-Kettering Cancer Center.

^a Prior to 2000, men >70 yr of age with a PSA ≤15 and Gleason score ≤3+4 were included.



European Association of Urology



Platinum Priority – Collaborative Review – Prostate Cancer

Editorial by Gurdarshan S. Sandhu and Gerald L. Andriole on pp. 984–985 of this issue

Active Surveillance for Prostate Cancer: A Systematic Review of the Literature

Marc A. Dall'Era^{a,*}, Peter C. Albertsen^b, Christopher Bangma^c, Peter R. Carroll^d,
H. Ballentine Carter^e, Matthew R. Cooperberg^d, Stephen J. Freedland^{f,g},
Laurence H. Klotz^h, Christopher Parkerⁱ, Mark S. Soloway^j

Table 3 – Outcomes from confirmatory or first surveillance prostate biopsy

Study	No. or cores at diagnosis, median	Time to first biopsy	No cancer, %	No change, %	Increased grade, %	Increased cores or percentage of positivity ^a , %
Johns Hopkins [8]	NR	1.3 yr (mean)	NR	NR	13.8	16.8
UCSF [34]	6–12	12–16 mo	24	53	21	NR
MSKCC [13]	10	<3 mo	26	57	16	22
PRIAS [35]	8	1.03 yr (median)	36.6	41.9	8.9	17.2
Royal Marsden Hospital [36]	NR	1.5–2.0 yr	21	61	28	9
University of Miami [15]	10 (min)	NR	50	46	2.5	1.5

NR = not recorded; UCSF = University of California, San Francisco; MSKCC = Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; PRIAS = Prostate Cancer Research International: Active Surveillance.

^a Beyond inclusion criteria for institution.

Πρωτόκολλο παρακολούθησης



- DRE
- PSA κινητική
- Χαρακτηριστικά βιοψίας

REVIEW

Active Surveillance for Clinically Localized Prostate Cancer—A Systematic Review

FREDERIK B. THOMSEN, MD,^{1*} KLAUS BRASSO, MD, PhD,¹ LAURENCE H. KLOTZ, MD, FRCS(C),²
M. ANDREAS RØDER, MD, PhD,¹ KASPER D. BERG, MD,¹ AND PETER IVERSEN, MD¹

¹Copenhagen Prostate Cancer Center, Department of Urology, Rigshospitalet, University of Copenhagen, Denmark

²Division of Urology, Department of Surgery, Sunnybrook Health Sciences Centre, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

TABLE II. Progression Criteria Used in Active Surveillance

Publication	Gleason score ^a	Positive cores	Percentage cancer involvement per single core	Percentage positive biopsy cores	PSAdt (years)	PSAv (ng/ml/year)	cT ^d
Dall'Era [16]	Increase					>0.75	
Ercole [17]	Progression	Increase	Increase				Change
Klotz [18]	≥4 + 3				<3 ^b		Increase cT
Soloway [19]	(Grade) >3	>2					
Tosoian [20]	>6	>2	>50				
Ischia [21]	Upgrade				^c		Upstage
Bul [22] ^d					^c		
Godtman [23]	Upgrade						Upstage
Thomsen [24]	≥3 + 4	>3 ^c			<3/5 ^f		Increase cT
Selvadurai [25]	≥4 + 3			>50		>1	

cT, clinical tumor category; PSAdt, prostate-specific antigen doubling time; PSAv, PSA velocity.

^aThe original text from the publications have been retained.

^bDuring the first 4 years of the program the cut-off was 2 years.

^cSignificant/established PSA elevation/progression.

^dNo fixed follow-up protocol was adhered to regarding PSA, repeat biopsies and recommendations on when to switch to deferred radical therapy.

^eOr bilateral tumor.

^fPatients with PSAdt <3 years were recommended curative treatment while treatment options were discussed with patients with a PSAdt between 3–5 years.

REVIEW

Active Surveillance for Clinically Localized Prostate Cancer—A Systematic Review

FREDERIK B. THOMSEN, MD,^{1*} KLAUS BRASSO, MD, PhD,¹ LAURENCE H. KLOTZ, MD, FRCS(C),²
M. ANDREAS RØDER, MD, PhD,¹ KASPER D. BERG, MD,¹ AND PETER IVERSEN, MD¹

¹Copenhagen Prostate Cancer Center, Department of Urology, Rigshospitalet, University of Copenhagen, Denmark

²Division of Urology, Department of Surgery, Sunnybrook Health Sciences Centre, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

TABLE III. Five and 10 years Kaplan–Meier Estimates of Proportion of Patients Discontinuing Active Surveillance

Publication	Study design	No patients	Median follow-up (years)	Median time from entry to discontinued active surveillance (years)	5 years (%)	10 years (%)	Level of evidence ^a
Dall'Era [16]	P	321	3.6	3	33	Na	4 ^b
Ercole [17]	R	40	4.0	2.8	26	Na	4
Klotz [18]	P	450	6.8	NR	30	40	2b
Soloway [19]	R	230	3.7	2.6	14	Na	4
Tosoian [20]	P	769	2.7	2.2	41	59	4 ^b
Ischia [21]	R	154	1.9	2.4 (mean)	38	55	4
Bul [22]	RP	509	7.4	2.6	30/40 ^c	50/70 ^c	4
Godtman [23]	RP	439	6.0	NR	39	55	4
Thomsen [24]	P	167	3.4	NR	40	Na	4 ^b
Selvadurai [25]	P	471	5.7	5.4	30	Na	2b

P, prospective data; R, retrospective data; RP, retrospective evaluation of prospective collected data.

^aLevel of evidence according to Oxford centre for evidence-based medicine levels of evidence and grades of recommendations [15].

^bEvidence level 4 owing to short follow-up.

^cLow-risk/intermediate-risk.

Συχνότητα επαναληπτικών βιοψιών



- PRIAS (Prostate Cancer Research International: Active Surveillance) study

βιοψίες στο 1^ο έτος, 4^ο έτος, 7^ο έτος ή αν PSA DT 0-3 έτη

- JOHNS HOPKINS

βιοψίες ανά έτος

(12-14 ιστοτεμάχια και μεταβατική ζώνη)

Bul, et al. Eur Urol 2012

Tosoian, et al. J Clin Oncol 2011

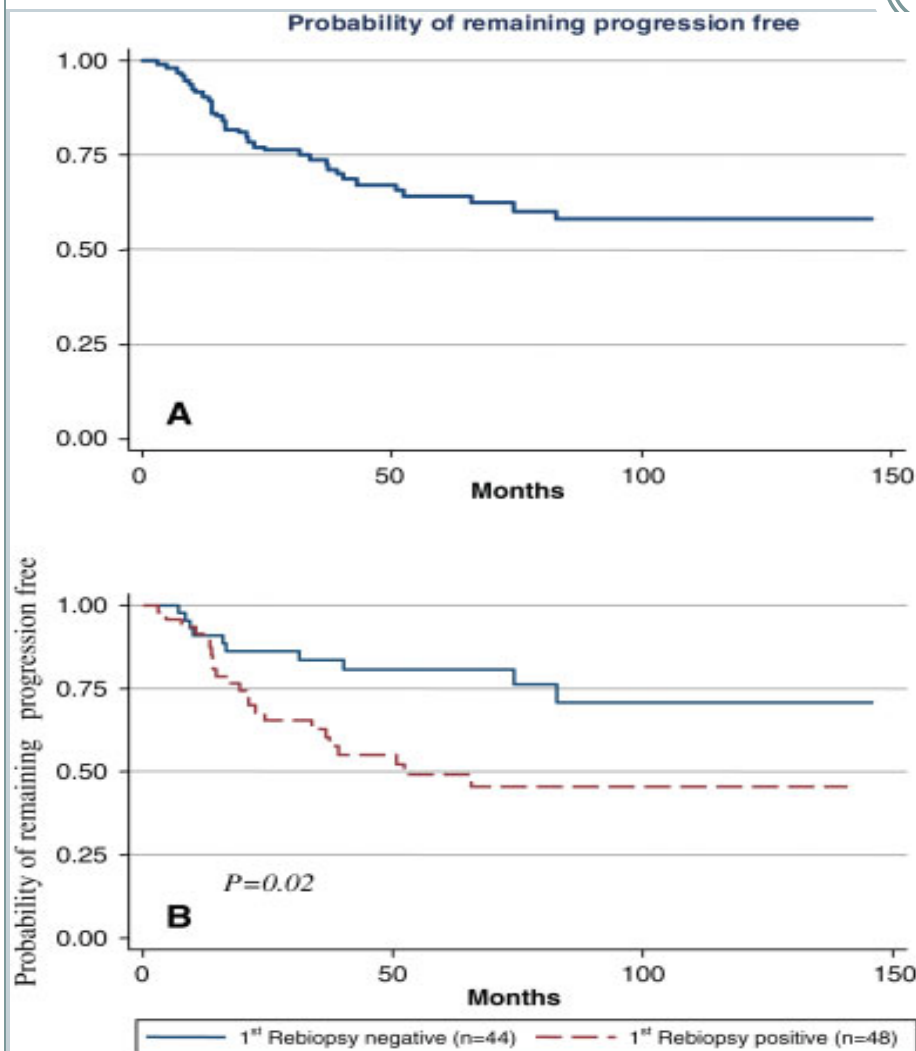
Ο ρόλος της επαναληπτικής βιοψίας στην πρόγνωση της εξέλιξης της νόσου



- Αναδρομική μελέτη 92 ασθενών
 - Μέση ηλικία: 67 έτη
 - Μέση παρακολούθηση: 76 μήνες
 - PSA και DRE ανά 3-6 μήνες
-
- 52.2% είχαν θετική 1^η βιοψία
 - 36% εμφάνισαν εξέλιξη της νόσου

Otaibi, et al. Cancer 2008

Ο ρόλος της επαναληπτικής βιοψίας στην πρόγνωση της εξέλιξης της νόσου



- Η αρνητική 1^η βιοψία σχετίζεται με μικρότερη πιθανότητα εξέλιξης της νόσου
- Σύσταση για αυστηρό πρωτόκολλο ετήσιας επαναληπτικής βιοψίας για τα δυο πρώτα 2 έτη

Otaibi, et al. Cancer 2008

Κριτήρια διακοπής



- Επιθυμία ασθενούς
- PSA κινητική
- Χαρακτηριστικά βιοψίας

Κριτήρια διακοπής



- Μεταβολή στα χαρακτηριστικά της βιοψίας και αύξηση του PSA είναι οι συχνότερες αιτίες διακοπής
- Μόνο 7-13% των ασθενών διακόπτουν λόγω αυξανόμενης ανησυχίας
- Σημαντικό ποσοστό ασθενών διακόπτει μέσα στα πρώτα 3 χρόνια, γεγονός που αντανακλά υποεκτίμηση της αρχικής έκτασης της νόσου
- Κάποιοι ασθενείς διακόπτουν και μεταπίπτουν σε WW

Dall'Era, et al. Eur Urol 2012



European Association of Urology



Platinum Priority – Collaborative Review – Prostate Cancer

Editorial by Gurdarshan S. Sandhu and Gerald L. Andriole on pp. 984–985 of this issue

Active Surveillance for Prostate Cancer: A Systematic Review of the Literature

Marc A. Dall'Era^{a,*}, Peter C. Albertsen^b, Christopher Bangma^c, Peter R. Carroll^d,
H. Ballentine Carter^e, Matthew R. Cooperberg^d, Stephen J. Freedland^{f,g},
Laurence H. Klotz^h, Christopher Parkerⁱ, Mark S. Soloway^j

Table 2 – Summarized key findings from the largest published series within the past 2 yr

Institution	Yr	Age, median	n	Follow-up, yr, median	No. treated (%)	Time to treatment, median	Primary trigger for treatment	Treated at 2 yr, %	PCSM, %	ACM, %
Johns Hopkins [8]	2011	66	769	2.7	255 (33)	2.2	Histology	19	0	2
University of Toronto [*] [9]	2010	70.3	450	6.8	135 (30)	NR	PSA	16	1	21.4
UCSF [*] [24]	2011	61.9	649	3.9	113 (30) ^{**}	3.5	Histology	–	0	3
ERSPC [*] [25]	2009	66	988	3.9	197 (32)	2.6	NR	22	0.2	11.2
Royal Marsden Hospital [*] [12]	2008	67	326	1.8	65 (20)	1.3	PSA	NR	0	2
MSKCC [13,26]	2011	62	238	1.8 ^{***}	25 (11)	NR	Histology	NR	NR	NR
University of Miami [15,27]	2011	64	272	2.9	67 (25)	2.6	Histology	NR	0	2

PCSM = prostate cancer-specific mortality; ACM = all-cause mortality; NR = not recorded; PSA = prostate-specific antigen; UCSF = University of California, San Francisco; ERSPC = European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer; MSKCC = Memorial Sloan-Kettering Cancer Center.

^{*} Studies with some men having Gleason >3+3 disease.

^{**} Percentage treated is of 337 men meeting strict inclusion criteria.

^{***} Median follow-up for patients without progression.

Βελτίωση επιλογής και παρακολούθησης ασθενών



- 20-30% των ασθενών με καρκίνο προστάτη που υποβάλλονται σε ριζική προστατεκτομή έχουν υψηλότερου βαθμού κακοήθειας νόσου απ' ότι αρχικά υπολογίστηκε
- 20% των ασθενών που θεωρούνται κατάλληλοι για ενεργή παρακολούθηση με βάση τα κριτήρια Epstein . .
 - κλινικό στάδιο T1c
 - PSA density <0.15
 - Gleason score ≤ 6
 - < 3 θετικά ιστοτεμάχια
 - < 50% καρκίνου/ιστοτεμάχιο
- στην πραγματικότητα έχουν υψηλότερου κινδύνου νόσο

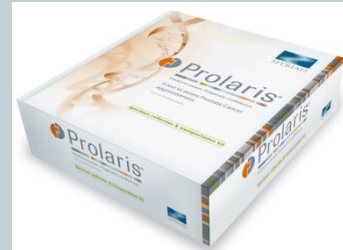
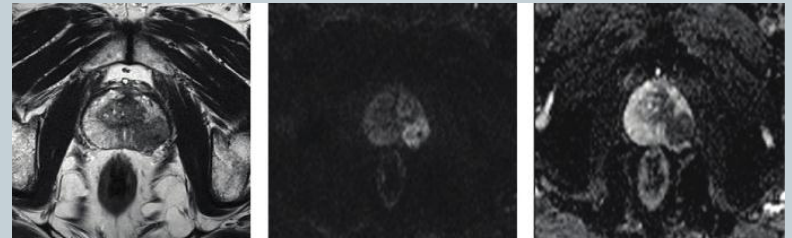
Mullins, et al. J Urol 2012

Ploussard, et al. J Urol 2010

Epstein, et al. JAMA 1994

Βελτίωση επιλογής και παρακολούθησης ασθενών

- Πολυπαραμετρική MRI
 - diffusion-weight imaging
 - dynamic contrast-enhanced MRI
 - Spectroscopy
- Δείκτες ορού
 - freePSA
 - -2proPSA
 - $PHI = (-2proPSA/freePSA) \times \sqrt{PSA}$
- Δείκτες ούρων
 - PCa3
- Δοκιμασίες γονιδιώματος στους ιστούς





European Association of Urology



Platinum Priority – Review – Prostate Cancer

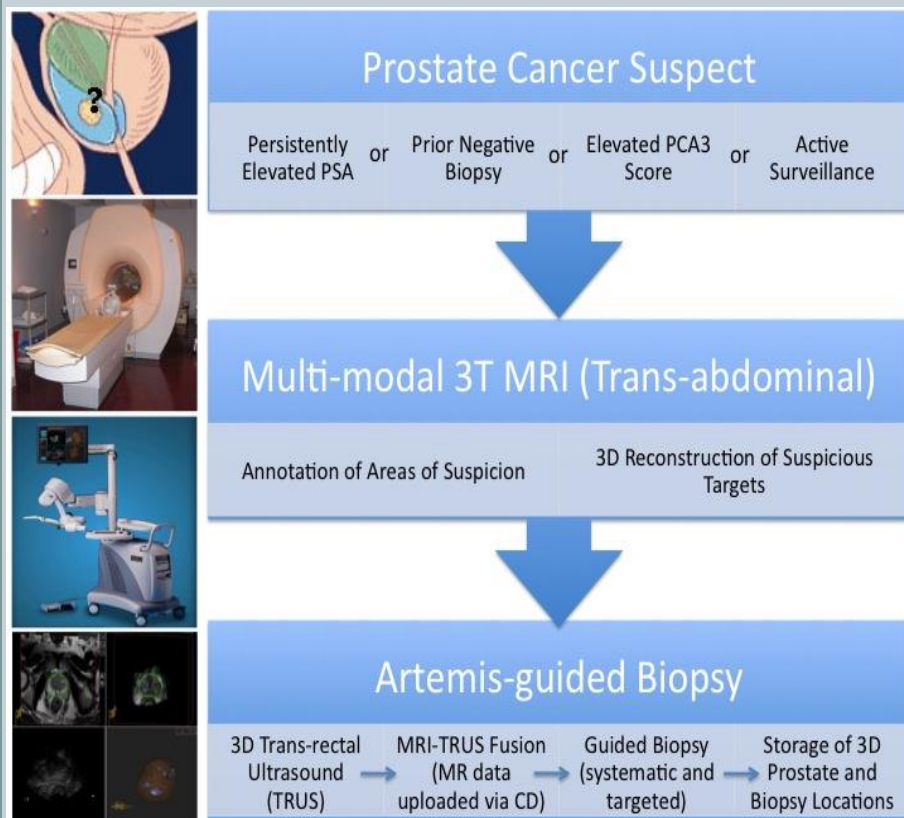
Editorial by Chris H. Bangma, Riccardo Valdagni, Peter R. Carroll, Hein van Poppel, Laurence Klotz and Jonas Hugosson on pp. 646–648 of this issue

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

Ivo G. Schoots^a, Neophytos Petrides^{b,c}, Francesco Giganti^{d,e}, Leonard P. Bokhorst^f, Antti Rannikko^g, Laurence Klotz^h, Arnaud Villersⁱ, Jonas Hugosson^j, Caroline M. Moore^{b,c,*}

- Η θετική MRI καθιστά την ανίχνευση κλινικά σημαντικής νόσου πιο πιθανή, ειδικά όταν η βιοψία στοχεύει τις ύποπτες στην MRI περιοχές
- Μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση κλινικά σημαντικού καρκίνου προστάτη σε ασθενείς υποψήφιους για ενεργή παρακολούθηση
- Δεν μπορεί να αντικαταστήσει τις επαναληπτικές βιοψίες για την έγκαιρη ανίχνευση της εξέλιξης της νόσου

MRI-TRUS fusion biopsy



- Αυξάνει τα ποσοστά ανίχνευσης καρκίνου στις περιπτώσεις ανδρών με προηγούμενη αρνητική βιοψία και αύξηση PSA, σε σύγκριση με την κλασική βιοψία
- Οι περισσότεροι καρκίνοι ήταν κλινικά σημαντικοί

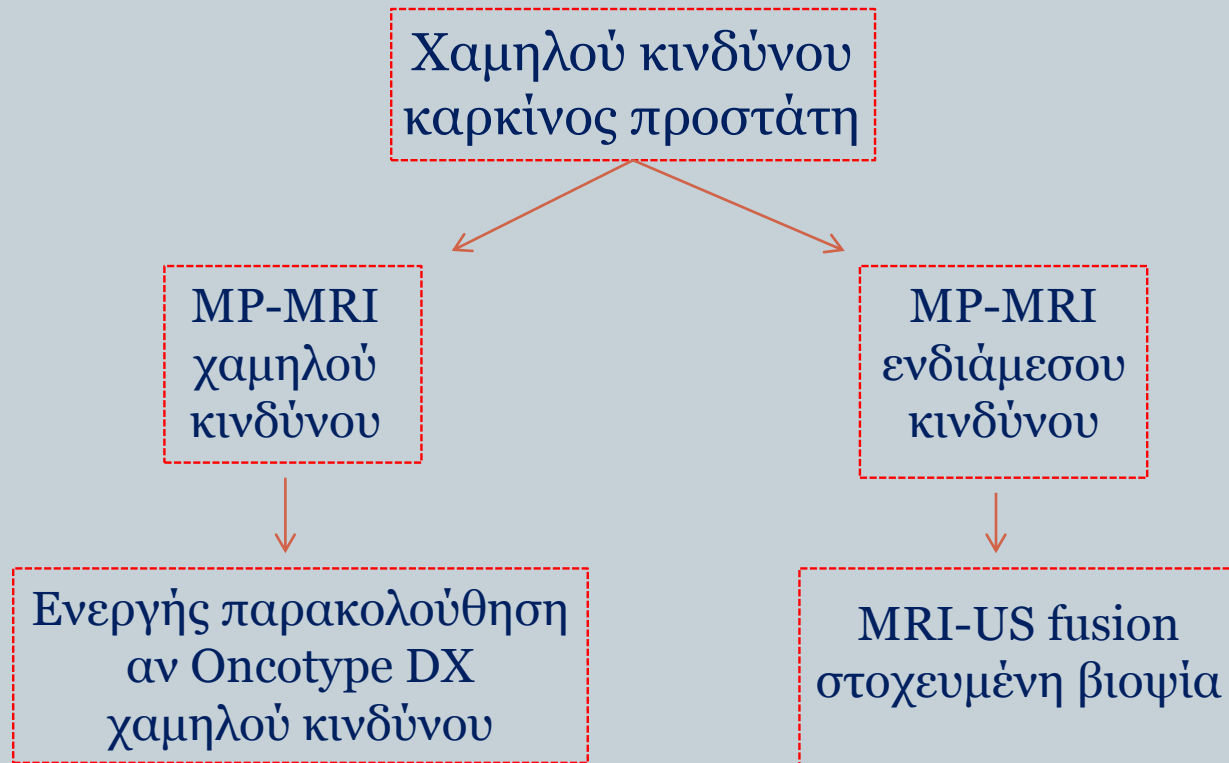
Sonn, et al Eur Urol 2014

Department of Urology, Johns Hopkins



RISK PROFILE	CRITERIA		RECOMMENDATION
Very low	PSA <10	Gleason Score <7 and stage T1c and PSA density <0.15 and unilateral disease with <3 cores containing cancer <i>regardless of percent core involvement</i>	Any age if patient prefers surveillance Preferred if life expectancy is less than 20 years
	PSA 10-20	Gleason Score <7 and stage T1c and PSA density <0.10 and unilateral disease with <3 cores containing cancer <i>regardless of percent core involvement</i>	Any age if patient prefers surveillance Preferred if life expectancy is less than 20 years
Low	Stage T1c or T2a and Gleason score <7 and PSA <10		Age >65 years Preferred if life expectancy is less than 10 years
Intermediate	T2 or PSA 10-20 or Gleason score 3+4		Life expectancy is less than 10 year
High	Stage T3 or Gleason score >3+4 or PSA >20		Not recommended

Department of Urology, University of California, LA



EAU GUIDELINES 2015



Η ενεργής παρακολούθηση αποτελεί επιλογή σε ασθενείς με:

- > 10 έτη προσδόκιμο επιβίωσης
- cT₁/2
- PSA ≤10 ng/ml
- Gleason score ≤6
- ≤2 θετικά ιστοτεμάχια
- ≤50% καρκίνου/ιστοτεμάχιο

EAU GUIDELINES 2015



Το πρωτόκολλο παρακολούθησης πρέπει να βασίζεται σε:

- DRE
- PSA
- επαναληπτικές βιοψίες

➤ Το βέλτιστο πρωτόκολλο παρακολούθησης παραμένει αδιευκρίνιστο

Συμπεράσματα



- Η σωστή επιλογή ασθενών είναι απαραίτητη στην ενεργή παρακολούθηση
- Το πλέον κατάλληλο σχήμα βιοψίας και πρωτόκολλο παρακολούθησης δεν έχουν ακόμη αποσαφηνιστεί
- Οι νέες μέθοδοι που αναπτύσσονται με σκοπό την ανίχνευση του επιθετικού καρκίνου προστάτη και την παρακολούθηση των ασθενών πιθανόν θα αποτελέσουν αναπόσπαστα εργαλεία στην ενεργή παρακολούθηση στο μέλλον