

Ογκολογικό συμβούλιο

Καρκίνος προστάτη

Μέλη του συμβουλίου:

Αρης Μπάμιας: Παθολόγος-ογκολόγος

Ευάγγελος Μαραγκουδάκης:

ακτινοθεραπευτής -ογκολόγος

Όλοι οι παρευρισκόμενοι ουρολόγοι

Προεδρεύει: **Διονύσης Μητρόπουλος**

Σύγκρουση συμφερόντων
Travel grants and/or advisor/lecturer:

Δ. Μητρόπουλος
Astellas, Amgen, Ferring, GSK, Genekor,
Eli Lilly, Sanofi-Aventis, Specifar, Pfizer,
Pharmanel, Janssen, Rafarm

Α. Μπάμιας
Janssen, Atellas, Amgen

Ε. Μαραγκουδάκης
καμμία

Κατάταξη ασθενών με CaP σε ομάδες κινδύνου

	Very low-risk	Low-risk	Intermediate-risk	High-risk	Very high-risk
D' Amico		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-3a	
NCCN	cT1c, GS ≤ 6, PSA < 10 ng/mL, < 3 prostate biopsy cores positive, ≤ 50% cancer in each core, PSA density < 0.15 ng/mL/g	PSA < 10 ng/mL, GS < 7, cT1-2a	PSA 10-20 ng/mL, or GS 7, or cT2b-2c	PSA > 20 ng/ml, or GS > 7, or cT3a	T3b-T4, Primary Gleason pattern 5 or > 4 cores with Gleason score 8-10
EAU		PSA < 10 ng/mL, GS < 7, cT1c	PSA 10-20 ng/mL, or GS 7, or cT2b-2c	PSA < 20 ng/ml GS 8-10 or = > cT3a	

Περίπτωση 1

Ασθενής 68 ετών με αρνητική ΔΕΠ και PSA 5,2 ng/ml. Υπεβλήθη σε βιοψία που ανέδειξε αδενοκαρκίνωμα προστάτου σε 2 από τα 12 cores με Gleason score 3+3=6.

- Άλλες πληροφορίες ;
- Κατάταξη σε ομάδα κινδύνου
- Θεραπευτική πρόταση

Option	Risk		
	Low	Intermediate	High
Watchful waiting	Treatment option	Treatment option	Treatment option
Active surveillance	Preferred TRT	Treatment option	Not recommended
Radical treatment			
Prostatectomy	Treatment option	Preferred TRT	Preferred TRT
Brachytherapy	Treatment option	Treatment option	
Radiotherapy	Treatment option	Preferred TRT	Preferred TRT
Cryotherapy	Not recommended	Not recommended	Not recommended
HIFU	Not recommended	Not recommended	Not recommended

NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence)
Guidelines 2008; 7:58

Watchful waiting ≠ Active surveillance

8.1.1 **Definition**

8.1.1.1 *Watchful waiting (WW)*

Watchful waiting is also known as 'deferred treatment' or 'symptom-guided treatment'. This term was coined in the pre-PSA screening era (before 1990) and referred to the conservative management of PCa until the development of local or systemic progression. At this point, the patient would then be treated palliatively with transurethral resection of the prostate (TURP) or other procedures for urinary tract obstruction, and hormonal therapy or radiotherapy for the palliation of metastatic lesions.

8.1.1.2 *Active surveillance (AS)*

Active surveillance is also known as 'active monitoring'. It is the new term for the conservative management of PCa. Introduced in the past decade, it includes an active decision not to treat the patient immediately. Instead, the patient is followed up under close surveillance and treated at pre-defined thresholds that classify progression (i.e. short PSA doubling time and deteriorating histopathological factors on repeat biopsy). The treatment options are intended to be curative.

Πρωτόκολλα για active surveillance

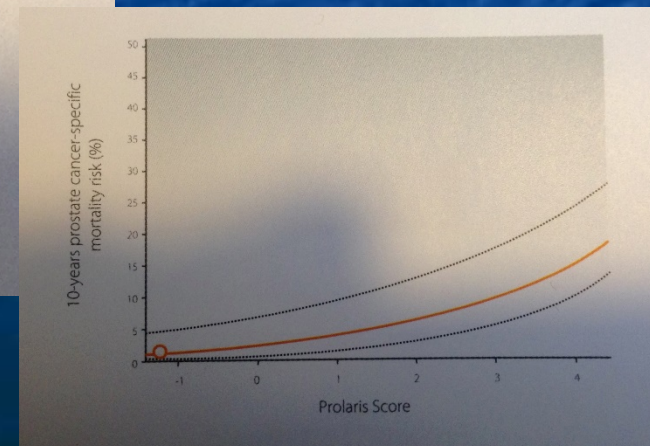
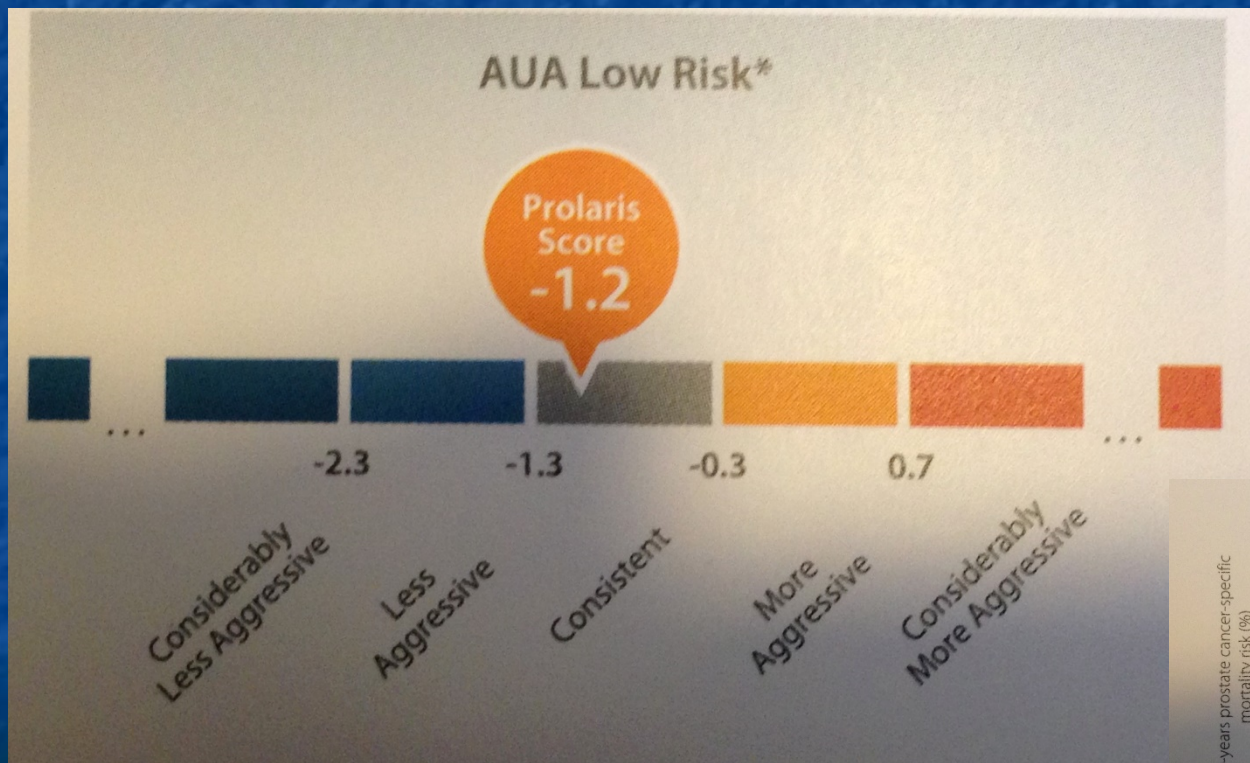
	Johns Hopkins	MSKCC	PRIAS	Univ of Toronto
Inclusion criteria				
Clinical stage	T1c	T1c-T2a	≤T2	-
PSA density	≤0.15 ng/ml/cc		≤0.20 ng/ml/cc	-
PSA	-	≤10 ng/ml	≤10 ng/ml	≤15ng/ml
No of (+) cores	≤2	≤ 3	≤2	-
% cancer per core	≤50%	≤50%	-	-
Gleason score	≤6	≤6	≤6	≤7 (3+4)
Suveillance schedule				
PSA & DRE	Every 6 mo	Every 6 mo	Every 3 mo for 2 yrs, then every 6 mo	Every 3 mo for 2 yrs, then every 6 mo
Repeat biopsy	yearly	Confirmatory biopsy within 3-6 mo, then every 12-18 mo	1,4,7 and 10 years after diagnosis	6-12 mo after diagnosis, then every 3-4 yrs
Definition of progression				
	GS>6, or >2 cores, or >50% any core		GS>6, or ≥3 positive cores, or PSAD<3 yrs	PSAD <3 yrs

MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; PRIAS: Prostate Cancer Reserch International: Active Syrveillance

Ο ρόλος των genomics στη λήψη απόφασης για ενεργό παρακολούθηση

The Oncotype DX[®] Patient Report





Περίπτωση 2

Ασθενής 60 ετών με αρνητική ΔΕΠ και PSA 5,2 ng/ml. Υπεβλήθη σε βιοψία που ανέδειξε αδενοκαρκίνωμα προστάτου σε 6 από τα 12 cores με Gleason score 4+3=7.

- Άλλες πληροφορίες ;
- Κατάταξη σε ομάδα κινδύνου
- Θεραπευτική πρόταση

Guidelines on Prostate Cancer

7.1 T-staging

Given its low sensitivity to microscopic invasion, MRI is not recommended in the local staging of low-risk patients, but MRI may be useful in selected patients with intermediate- to high-risk cancers (44,46,47).

7.2 N-staging

Since CT or MRI cannot detect microscopic lymph node invasion, detection rates are typically < 1% in patients with a Gleason score < 8 cancer, PSA < 20 ng/mL or clinically localized disease (61,67,68). They should therefore not be performed in low-risk patients and reserved for patients with high-risk cancers.

7.3 M-staging

As a result, most authors do not recommend systematic bone scan in asymptomatic patients unless the PSA level is > 10 ng/mL (77,79,80,82,83,85) or even > 20 ng/mL (87,88), or in case of Gleason score ≥ 8 or clinical stage $\geq T3$ (64). Of course, a bone scan should also be obtained in symptomatic patients, independently of the PSA level, Gleason score or clinical stage (64).

9.3 Intermediate-risk, localized prostate cancer: cT2b-T2c or Gleason score = 7 or prostate-specific antigen 10-20 ng/mL

Patients with intermediate-risk PCa should be informed about the results of two randomized trials comparing RRP versus WW in localized PCa. In the SPCG-4 study, the survival benefit associated with RP was similar before and after 9 years of follow-up and was confined to men < 65 years of age. The NNT to avert one death was 15 overall and seven for men < 65 years of age. In the PIVOT trial, a preplanned subgroup analysis of men with intermediate-risk tumours showed that RP significantly reduced all-cause mortality.

There have been no randomized studies comparing radical prostatectomy (RP) with either external-beam radiotherapy (EBRT) or brachytherapy for localized prostate cancer (PCa). The National Institutes of Health (NIH) consensus statement in 1988 (1) stated that external irradiation offers the same long-term survival results as surgery. In addition, EBRT provides a QoL at least as good as that following surgery (2). A recent systematic review has provided a more sophisticated overview of outcomes from trials that meet the criteria for stratifying patients by risk group, standard outcome measures, numbers of patients, and minimum median follow-up period (3). Radiotherapy continues to be an important and valid alternative to surgery alone for curative therapy.

Short-term (3 months) or long-term (9 months) neoadjuvant therapy with gonadotrophin-releasing hormone analogues is NOT recommended for the treatment of stage T1-T2 disease.

1a

A

Περίπτωση 3

Ασθενής 72 ετών με αρνητική ΔΕΠ και PSA 9,6 ng/ml. Υπεβλήθη σε βιοψία που ανέδειξε αδενοκαρκίνωμα προστάτου σε 8 από τα 12 cores με Gleason score 4+3=7.

- Άλλες πληροφορίες ;
- Κατάταξη σε ομάδα κινδύνου
- Θεραπευτική πρόταση

Ασθενής με intermediate risk organ confined disease που απορρίπτει a priori την χειρουργική επέμβαση επιλέγοντας ακτινοθεραπεία: κλασσική EBRT/IMRT ή hypofractionated ή βραχυθεραπεία;

Περίπτωση 4

Ασθενής 68 ετών υπεβλήθη σε ριζική προστατεκτομή μετά από PSA 10,8 ng/ml και βιοψία προστάτου Gleason score 4+3=7.

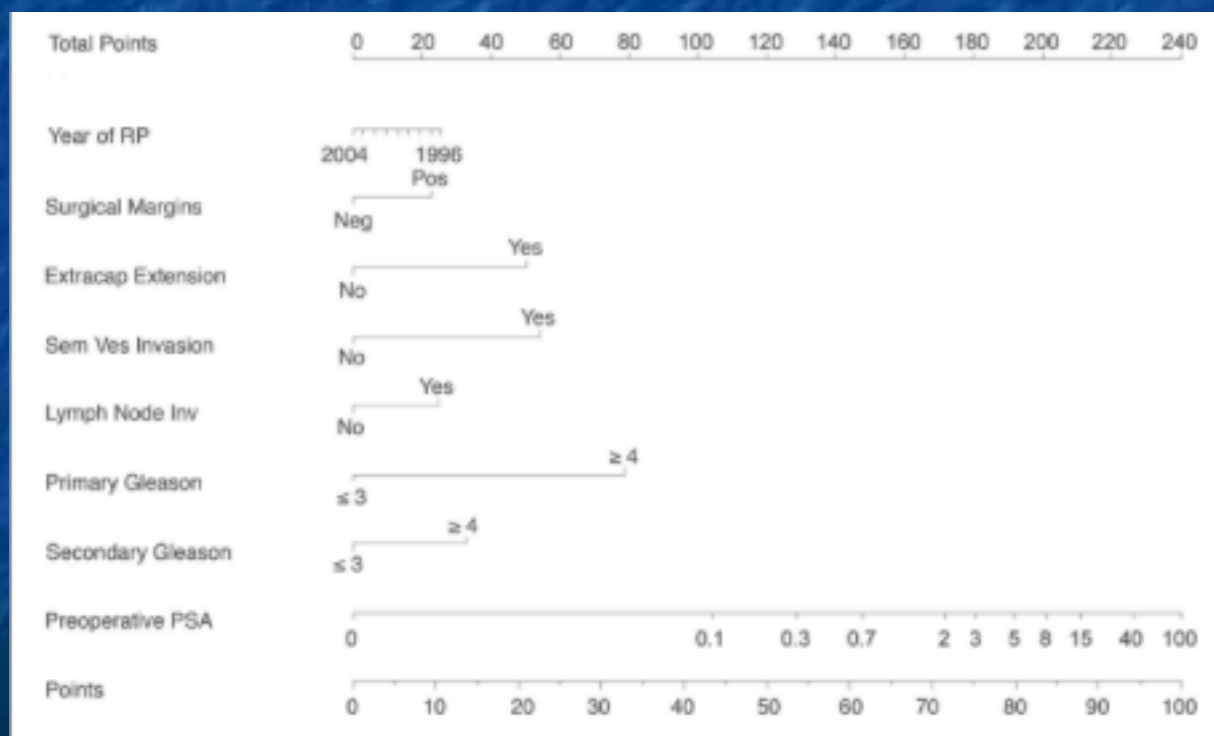
Η βιοψία ανέδειξε θετικά χειρουργικά όρια στο AP πλάγιο χωρίς διήθηση σπερματοδόχων κύστεων ή περιοχικών λεμφαδένων.

- Άλλες πληροφορίες ;
- νομόγραμμα;
- Θεραπευτική πρόταση

10.6.1.4 Conclusion

Thus, for patients classified as pT3 pN0 with a high risk of local failure after RP due to positive margins (highest impact), capsule rupture, and/or invasion of the seminal vesicles, who present with a PSA level of < 0.1 ng/mL, two options can be offered in the framework of informed consent. These are:

- Immediate ART to the surgical bed (79,81-83,86) after recovery of urinary function;
- or
- Clinical and biological monitoring followed by salvage radiotherapy (SRT) before the PSA exceeds 0.5 ng/mL (84,85).

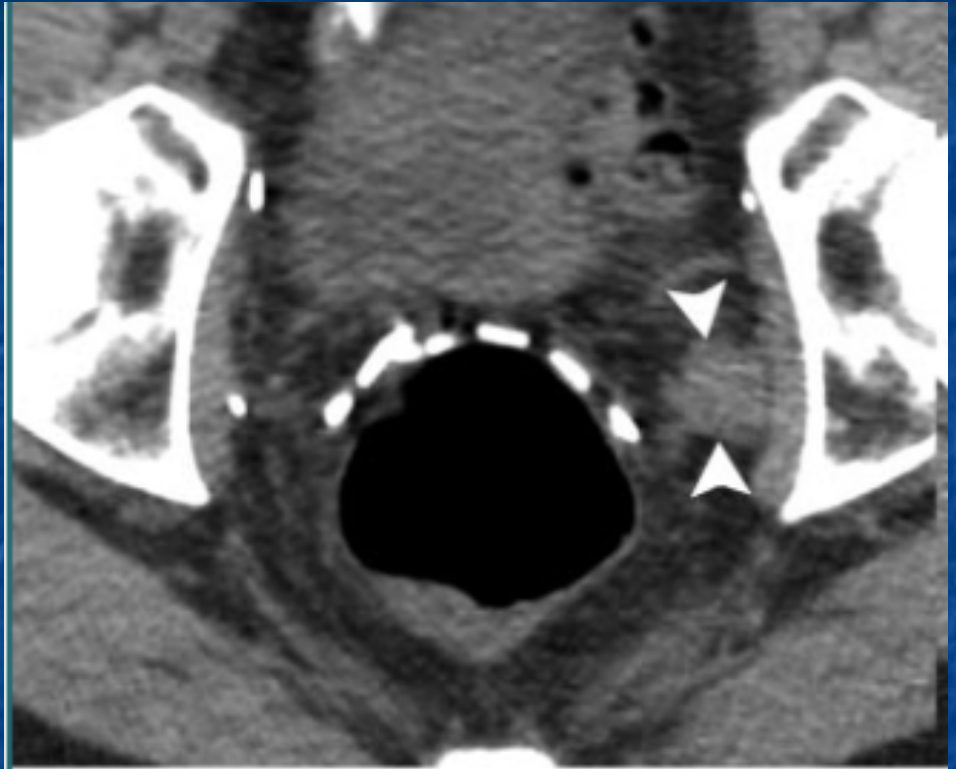
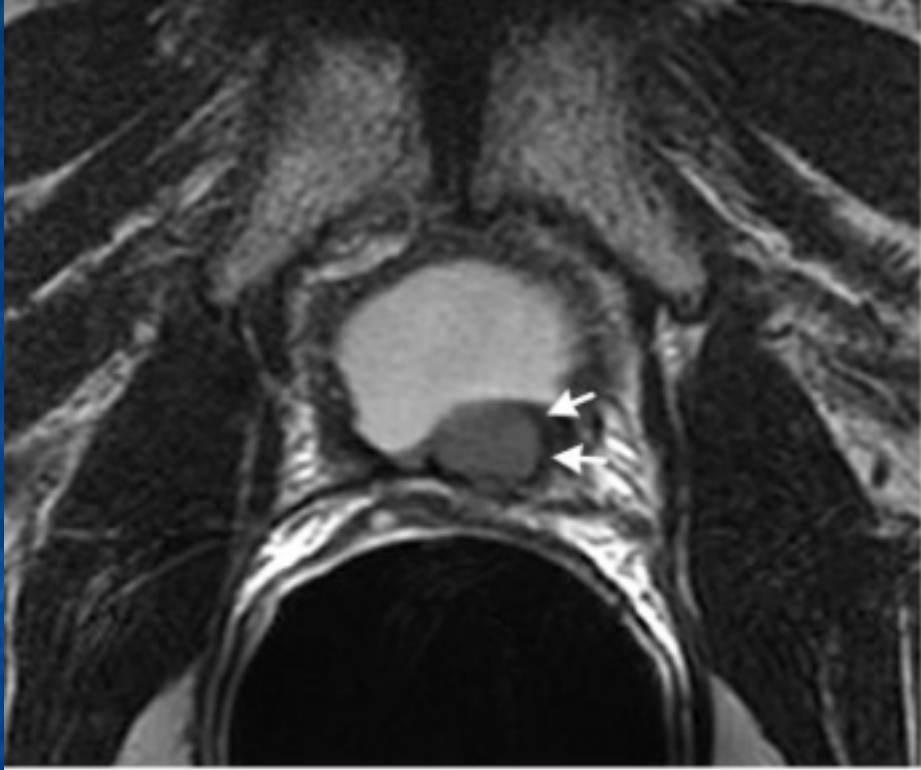


J Clin Oncol 23:7005-7012.

Περίπτωση 5

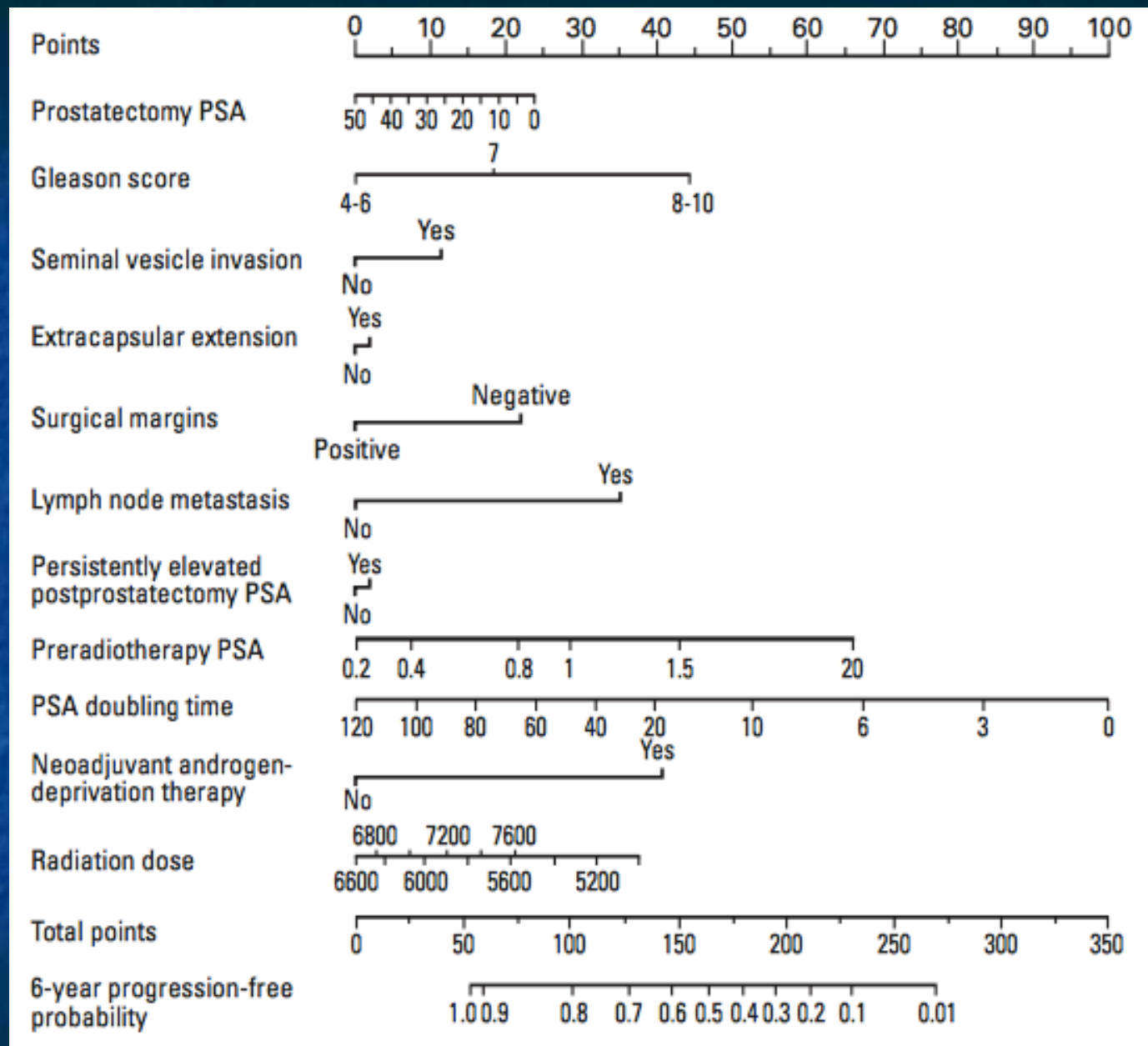
Ασθενής 71 ετών που υπεβλήθη προ 3ετίας σε ριζική προστατεκτομή (pT2bN0 GS 7) παρακολουθούμενος τακτικά ανά 4μηνο με PSA < 0,1 ng/ml που άρχισε να αυξάνει σταδιακά από έτους φθάνοντας το 1,0 ng/ml. ΔΕΠ (-).

- Άλλες πληροφορίες ;
- Θεραπευτική πρόταση



- Η ESMO συστήνει ορμονοθεραπεία στις περιπτώσεις βιοχημικής υποτροπής με PSA DT < 3 μήνες

There is currently a lack of level I evidence on salvage radiotherapy; however, based on the available retrospective series, all patients with PSA failure post-radical prostatectomy should be considered for salvage radiotherapy when the serum PSA levels are less than 1.0 µg/L. Gleason grade, PSADT and time to relapse are helpful to predict the outcome of salvage radiotherapy, which is in general well tolerated. It is unknown whether salvage radiotherapy is superior to adjuvant radiotherapy.



Περίπτωση 6

Ασθενής 74 ετών με θετική ΔΕΠ άμφω και PSA 45,2 ng/ml. Υπεβλήθη σε βιοψία που ανέδειξε αδενοκαρκίνωμα προστάτου άμφω με Gleason score 4+3=7. Η αξονική τομογραφία δεν ανέδειξε εξωπροστατική επέκταση της νόσου αλλά το σπινθηρογράφημα οστών ανέδειξε 3 εστίες υψηλής πρόσληψης στις πλευρές ΑΡ.

- Άλλες πληροφορίες ;
- Θεραπευτική πρόταση

- Η θεραπεία εκλογής είναι ο ανδρογονικός αποκλεισμός είτε με αγωνιστή LH-RH (μετά από εισαγωγική θεραπεία με αντι-ανδρογόνο) είτε με ανταγωνιστή LHRH
- ASCO guidelines: For patients with metastatic or progressive prostate cancer, there is a moderate decrease (17%) in relative risk (RR) for prostate cancer-specific mortality, a moderate increase (15%) in RR for non-prostate cancer-specific mortality, and no overall survival advantage for immediate institution of ADT versus waiting until symptom onset for patients. Therefore, the Panel cannot make a strong recommendation for the early use of ADT. Η μελέτη CHARTEED μπορεί να συζητηθεί αν και πρόκειται για low volume disease
- Denosumab για τον σκελετό

Μονοθεραπεία ή πλήρης ανδρογονικός αποκλεισμός :

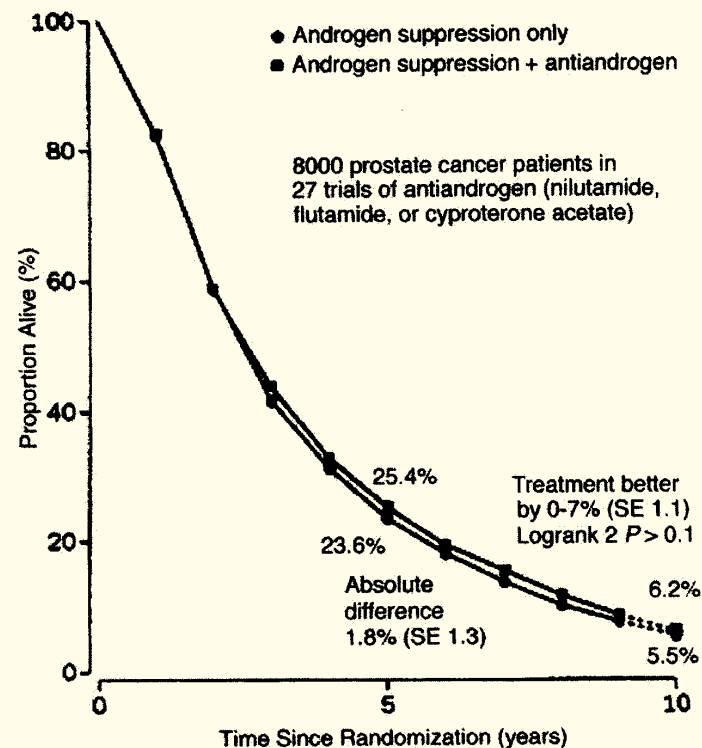


FIGURE 3. Meta-analysis of 10-year survival of patients with prostate cancer (88% with metastatic disease and 12% with advanced disease) after combined androgen blockade as compared with monotherapy with a luteinizing hormone releasing hormone agonist or orchiectomy. (Reprinted with permission from Lancet.²⁶)

- Μετα-ανάλυση 27 τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών
- Μη στατιστικά σημαντική διαφορά στην επιβίωση
- Μικρή, στατιστικά σημαντικά καλύτερη επιβίωση με τα μη στεροειδή αντιανδρογόνα (φλουταμίδα, μπικαλουταμίδα), ενώ αντίστοιχα χειρότερη με οξεική κυπροτερόνη

Lancet 2000; 355:1491-1498

Συνεχής ή διακοπτόμενος ανδρογονικός αποκλεισμός ;

■ Μετα - αναλύσεις:

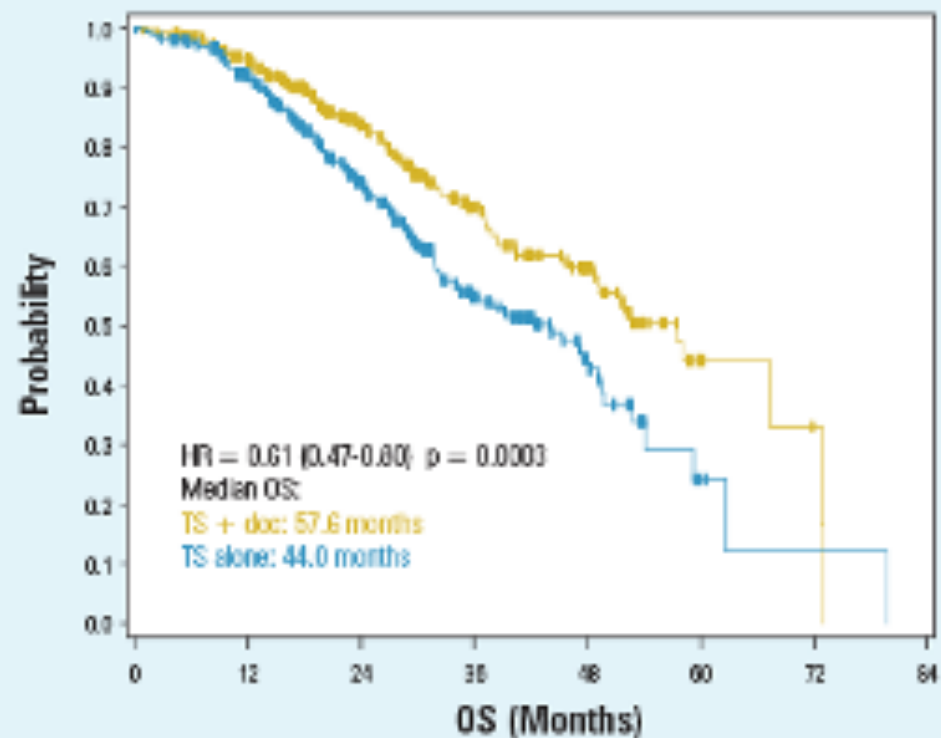
- Shaw et al, BJU int 99:1056,2007: 10 studies with n>50, 1446 pts
- Conti et al, Cochrane Reviews 2007:5 randomized studies T3-4, 1382 pts

- ▶ Δεν υπάρχουν διαφορές ως προς την συνολική και την σχετιζόμενη με την νόσο επιβίωση
- ▶ Μείωση της πιθανότητας βιοχημικής προόδου της νόσου σε ασθενείς με Gleason score >6 με διακοπτόμενο ανδρογονικό αποκλεισμό
($p=0.02$, de Leval J et al. Clin Prostate Cancer 1:163,2002)
- ▶ Ο τρόπος της μεταβολής του PSA είναι καθοριστικός της πρόγνωσης
Sadar MD et al. Endocr Relat Caancer 1999; 6:487-502

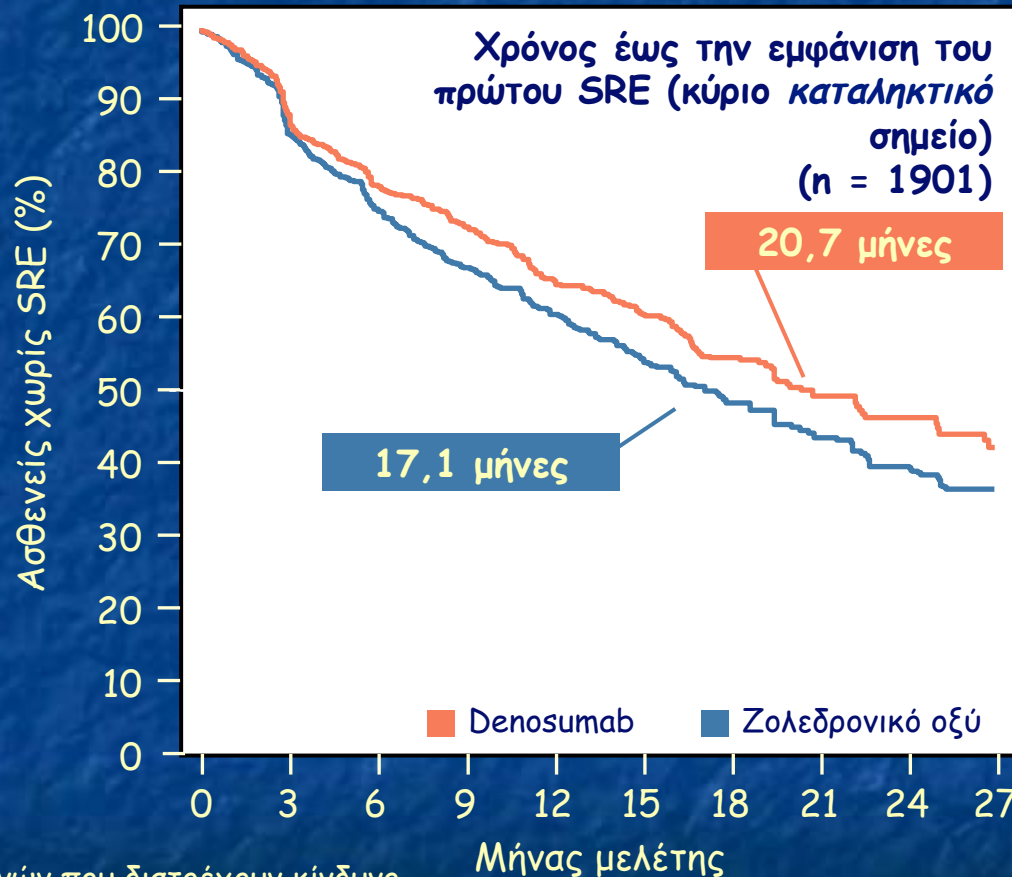
Primary Endpoint: Overall Survival

790 men accrued 7/28/06 to 11/21/2012

- Planned interim analysis at 53% information, October 2013 met pre-specified criteria for significance and release of data
- January 16, 2014, median follow-up of 29 months
 - 136 deaths TS alone vs. 101 deaths TS + docetaxel



Σημαντικά μεγαλύτερο χρονικό διάστημα χωρίς εμφάνιση SRE με το denosumab έναντι του ζολεδρονικού οξέος



HR = 0,82 (95% CI: 0,71-0,95)
P = 0,008 (ανωτερότητα)



Αρ. ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο

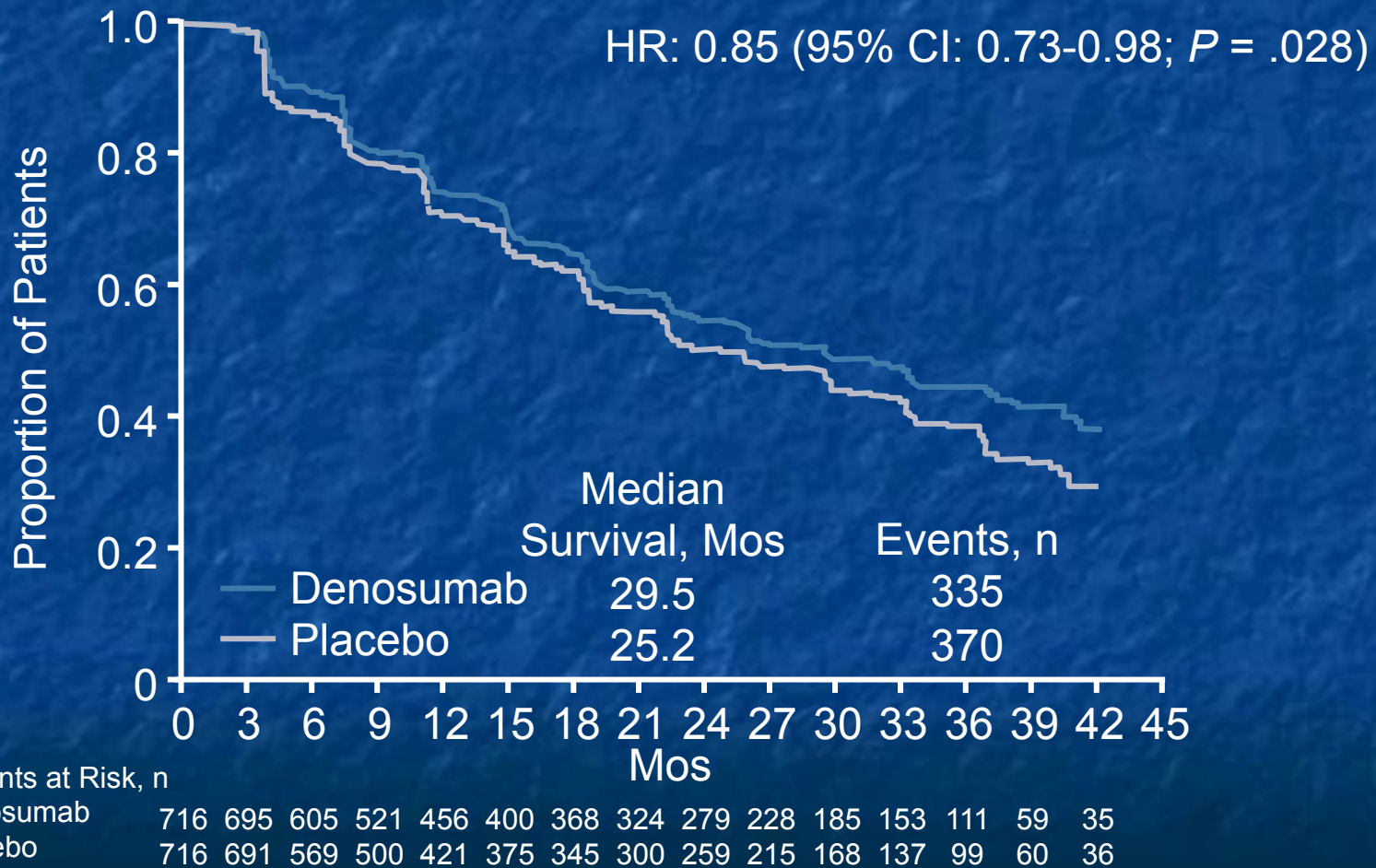
Ζολεδρονικό οξύ	951	733	544	407	299	207	140	93	64	47
Denosumab	950	758	582	472	361	259	168	115	70	39

Περίπτωση 7

Ασθενής 75 ετών υπεβλήθη προ 5ετίας σε ριζική προστατεκτομή ενώ από 2ετίας υποβάλλεται σε ανδρογονικό αποκλεισμό με ανάλογο LHRH ανά 3μηνο. Σε δύο διαδοχικές μετρήσεις παρουσίασε άνοδο του PSA με τελευταία μέτρηση 3,8 ng/ml. αρνητική ΔΕΠ και PSA 5,2 ng/ml.

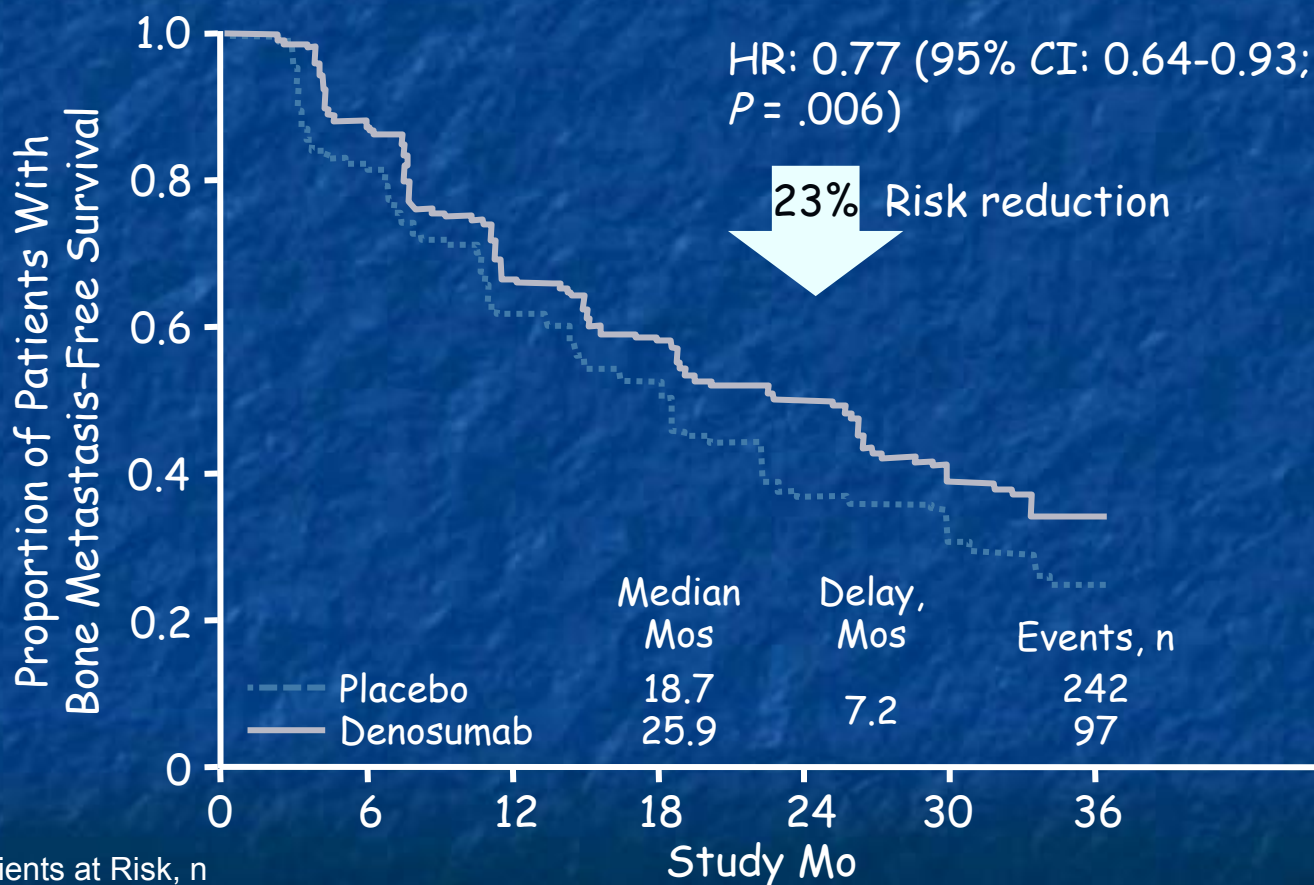
- Άλλες πληροφορίες ;
 - Έλεγχος για μεταστατική νόσο
 - PSA DT
- Θεραπευτική πρόταση

Denosumab Increases Bone Metastasis-Free Survival



Smith MR, et al. Lancet. 2012;379:39-46.

Bone Metastasis-Free Survival in Patients With PSADT \leq 6 Mos



Patients at Risk, n

Placebo	427	411	323	274	223	194	176	148	122	99	78	65	47
Denosumab	419	406	345	284	238	207	193	170	145	109	89	67	46

Smith MR, et al. ASCO GU. 2012. Abstract 6.

Περίπτωση 8

Ασθενής 77 ετών που 10 χρόνια μετά από ERBT και 2 χρόνια μετά από συνεχή ανδρογονικό αποκλεισμό έχει PSA 35 ng/ml και πολλαπλές μεταστατικές εστίες στα οστά και τους λαγόνιους και παρα-αορτικούς λεμφαδένες.

- Άλλες πληροφορίες ;
 - PS
 - Συμπτώματα
 - Συμπαρομαρτούντα νοσήματα
- Θεραπευτική πρόταση

CRPC M+

1st line

- *Docetaxel*
- *Abiraterone*
- *Enzalutamide*
- *Radium-223*
- *Σπλαχνικές μεταστάσεις*
- *Έντονα συμπτώματα*
- *Μόνο οστική νόσος*
- *Ολιγοσυμπτωματικός ασθενής*
- *Unfit for docetaxel*

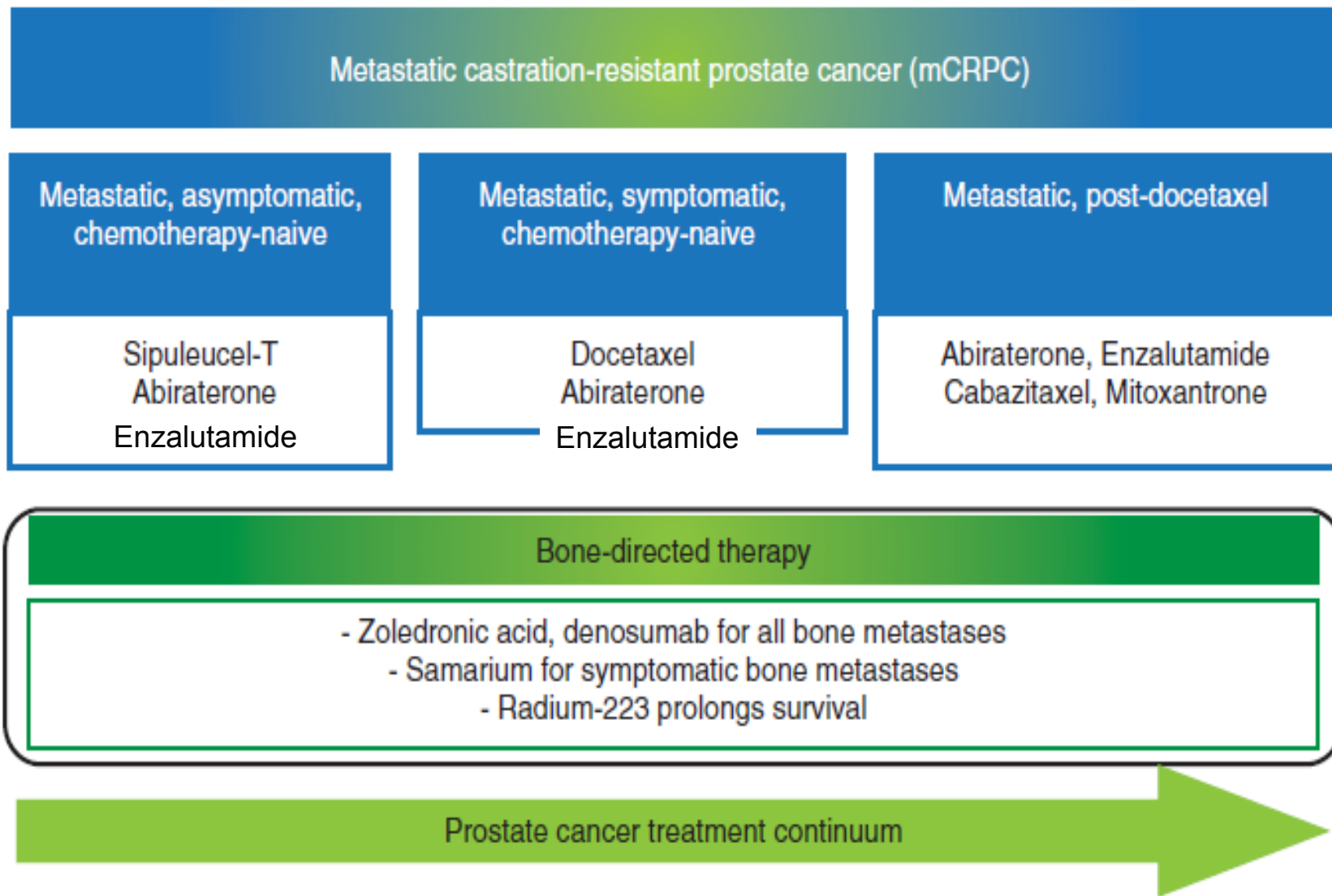
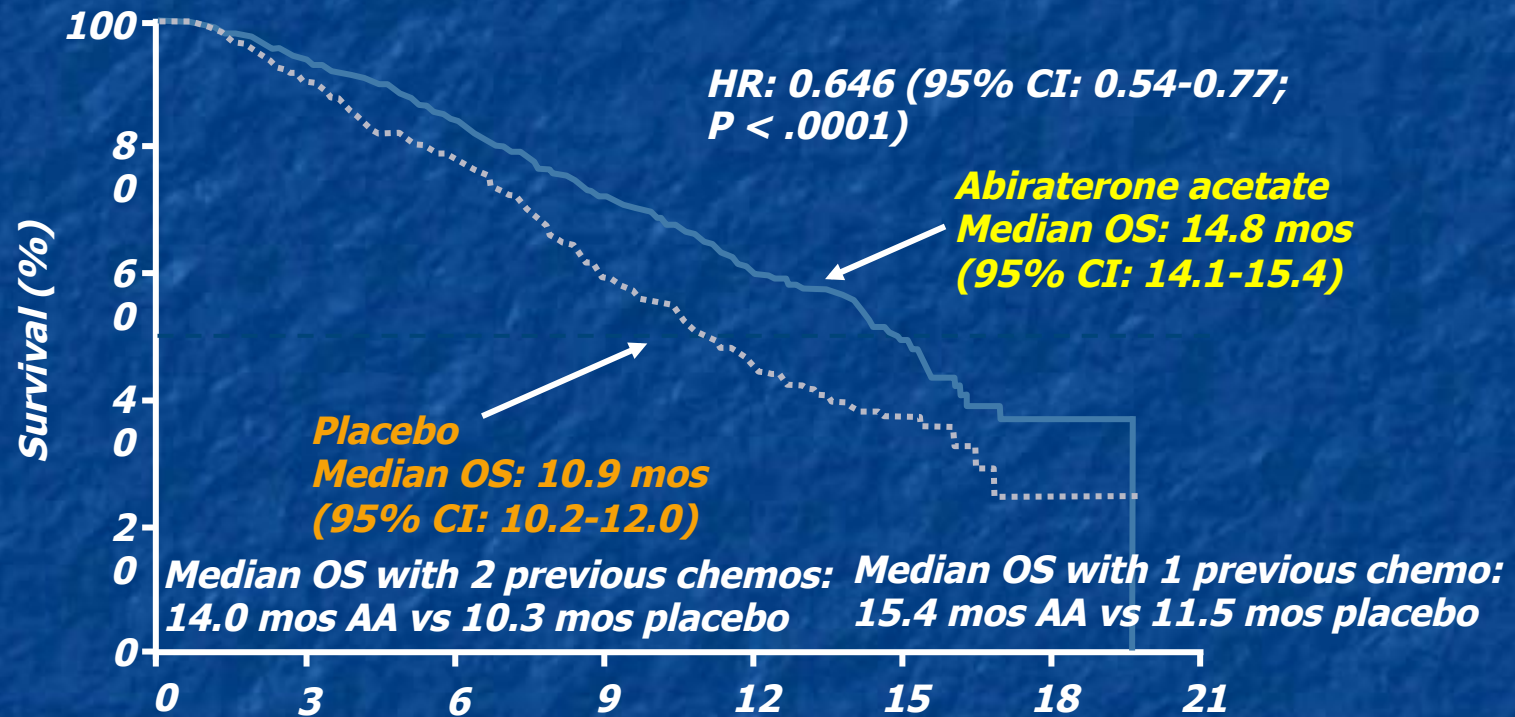


Figure. — Current treatment paradigm for metastatic castration-resistant prostate cancer. From Higano CS. New treatment options for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Cancer Treat Rev.* 2012;38(5):340-345. Reprinted with permission from Elsevier.

COU-AA-301: Abiraterone Acetate after chemotherapy



Patients at Risk, n

	0	3	6	9	12	15	18	21
AA	797	736	657	520	282	68	2	0
Placebo	398	355	306	210	105	30	3	0

COU-AA-302: Abiraterone Acetate before chemotherapy

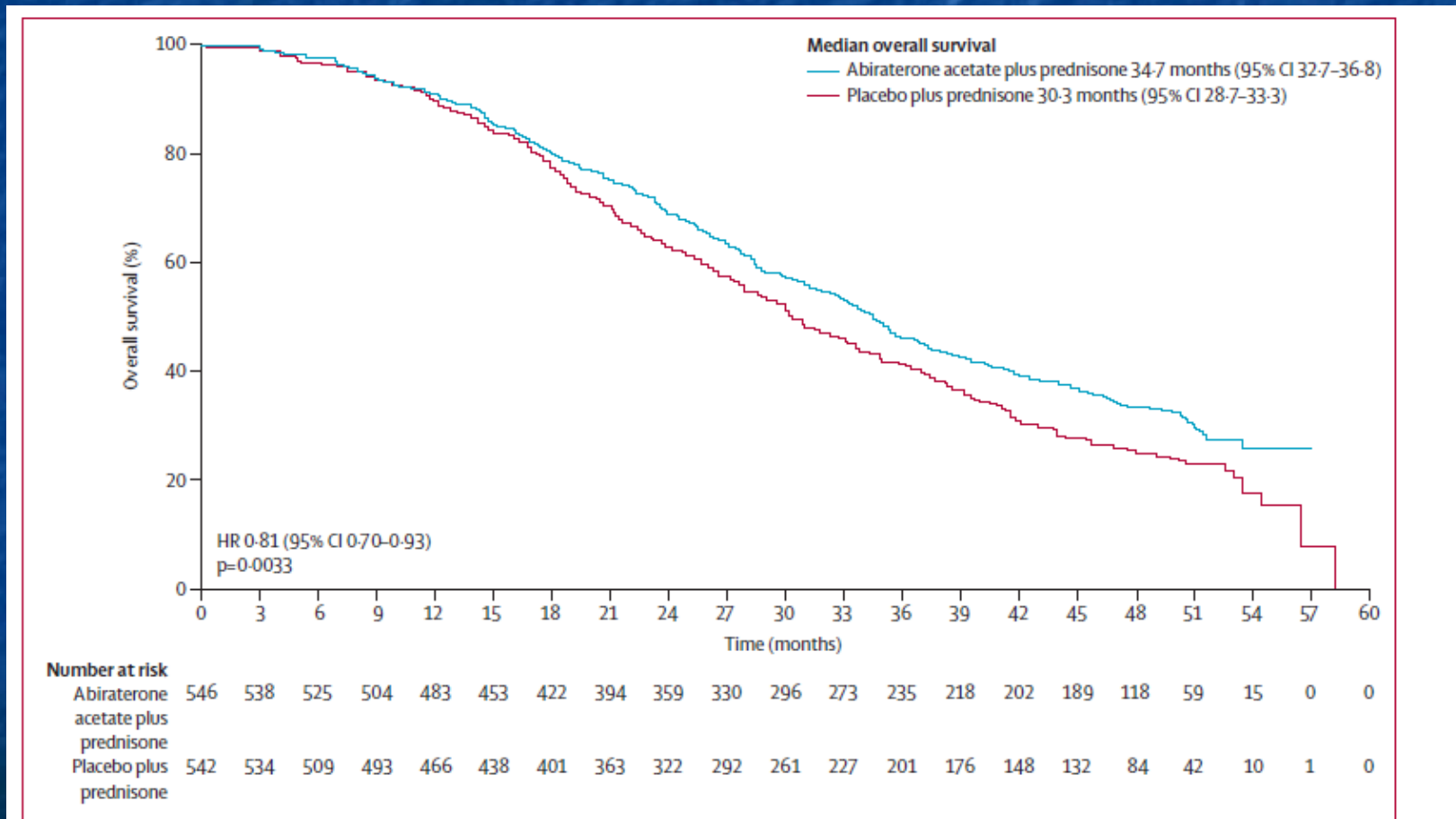
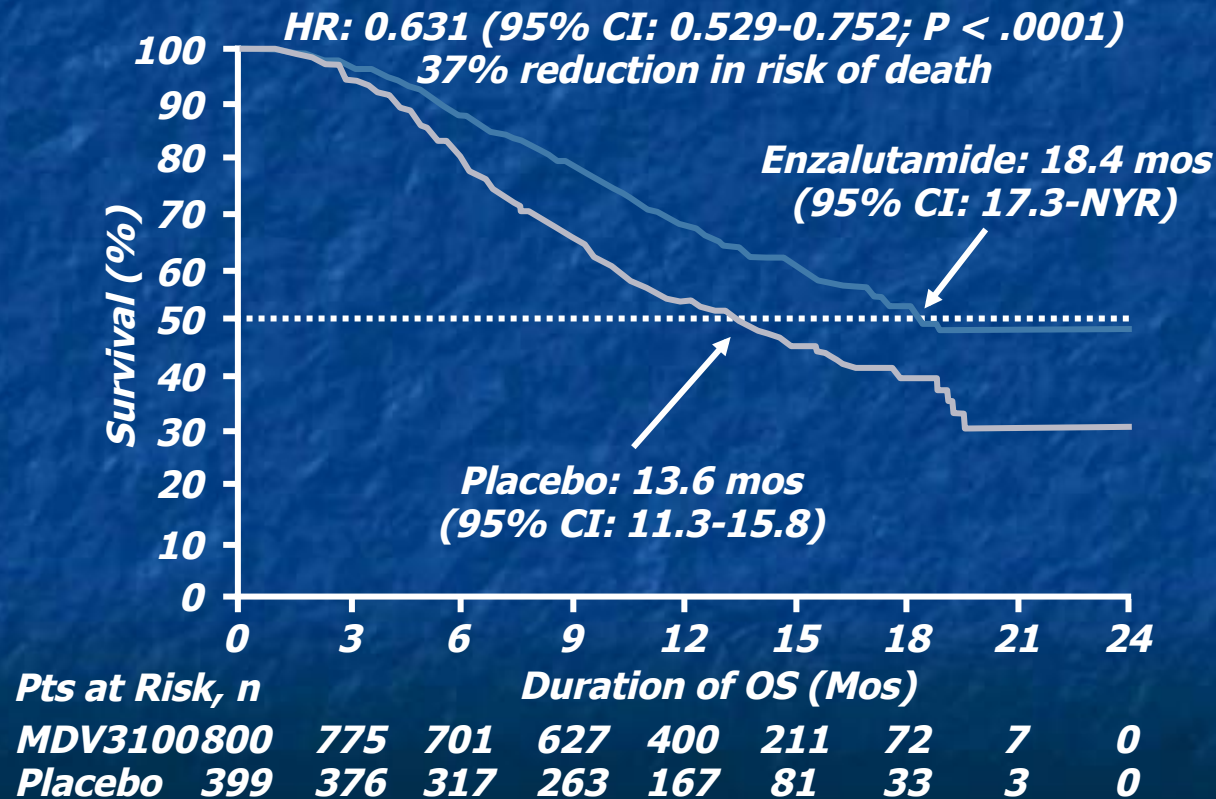


Figure 2: Kaplan-Meier curve of overall survival

Efficacy analyses were done in the intention-to-treat populations (ie, all patients assigned to abiraterone acetate or placebo), irrespective of subsequent crossover.

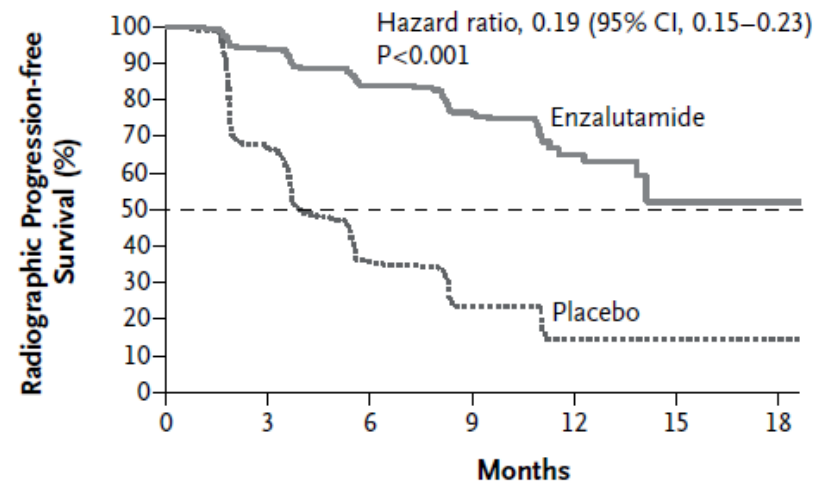
Phase III AFFIRM Trial of Enzalutamide (MDV3100) in Post-Docetaxel CRPC

- OS improved with enzalutamide vs placebo
- Median follow-up: 14.4 mos



Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy

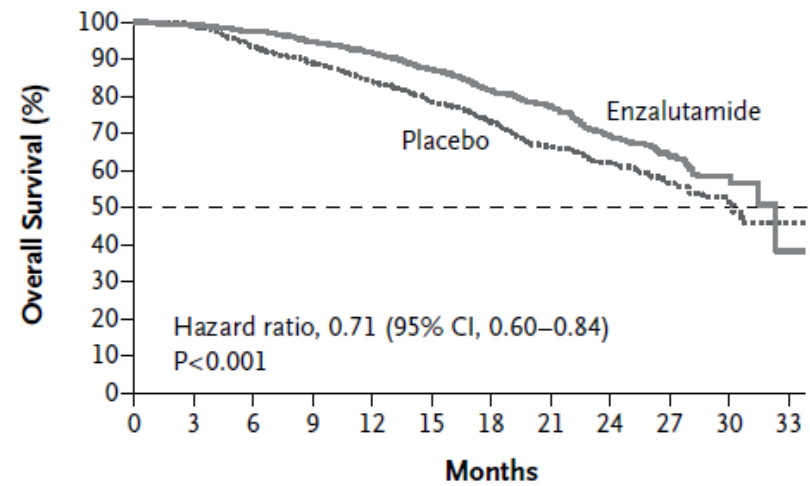
A



No. at Risk

Enzalutamide	832	514	256	128	34	5	1
Placebo	801	305	79	20	5	0	0

B



No. at Risk

Enzalutamide	872	863	850	824	797	745	566	395	244	128	33	2
Placebo	845	835	781	744	701	644	484	328	213	102	27	2

Radium-223 Targets Bone Metastases

- Radium-223 functions as a calcium mimic
- Targets sites of new bone growth within and around bone metastases
- Excreted by the small intestine

Periodic Table of the Elements

Legend:

- hydrogen
- alkali metals
- alkali earth metals
- transition metals
- poor metals
- nonmetals
- noble gases
- rare earth metals

1 H																	2 He														
3 Li	4 Be											5 B	6 C	7 N	8 O	9 F	10 Ne														
11 Na	12 Mg											13 Al	14 Si	15 P	16 S	17 Cl	18 Ar														
19 K	20 Ca	21 Sc	24 Ti	25 V	26 Cr	27 Mn	28 Fe	29 Co	30 Ni	31 Cu	32 Zn	33 Ga	34 Ge	35 As	36 Se	37 Br	38 Kr														
37 Rb	38 Sr	39 Y	40 Zr	41 Nb	42 Mo	43 Tc	44 Ru	45 Rh	46 Pd	47 Ag	48 Cd	49 In	50 Sn	51 Sb	52 Te	53 I	54 Xe														
55 Cs	56 Ba	57 La	58 Ce	59 Pr	60 Nd	61 Pm	62 Sm	63 Eu	64 Gd	65 Tb	66 Dy	67 Ho	68 Er	69 Tm	70 Yb	71 Lu	72 Hf	73 Ta	74 W	75 Re	76 Os	77 Ir	78 Pt	79 Au	80 Hg	81 Tl	82 Pb	83 Bi	84 Po	85 At	86 Rn
87 Fr	88 Ra	89 Ac															106 Lr	107 Uub	108 Uuq	109 Uuo	110 Uuq										
			60 Ce	61 Pr	62 Nd	63 Pm	64 Sm	65 Eu	66 Gd	67 Tb	68 Dy	69 Ho	70 Er	71 Tm	72 Yb	73 Lu															
			90 Th	91 Pa	92 U	93 Np	94 Pu	95 Am	96 Cm	97 Bk	98 Cf	99 Es	100 Fm	101 Md	102 No	103 Lr															

ALSYMPCA: Phase III Trial of Radium-223 in Symptomatic Prostate Cancer

Stratified by total ALP, previous docetaxel, and bisphosphonate use; randomized 2:1

Patients with symptomatic CRPC and ≥ 2 bone metastases with no known visceral metastases, either post-docetaxel or unfit for docetaxel (N = 921)

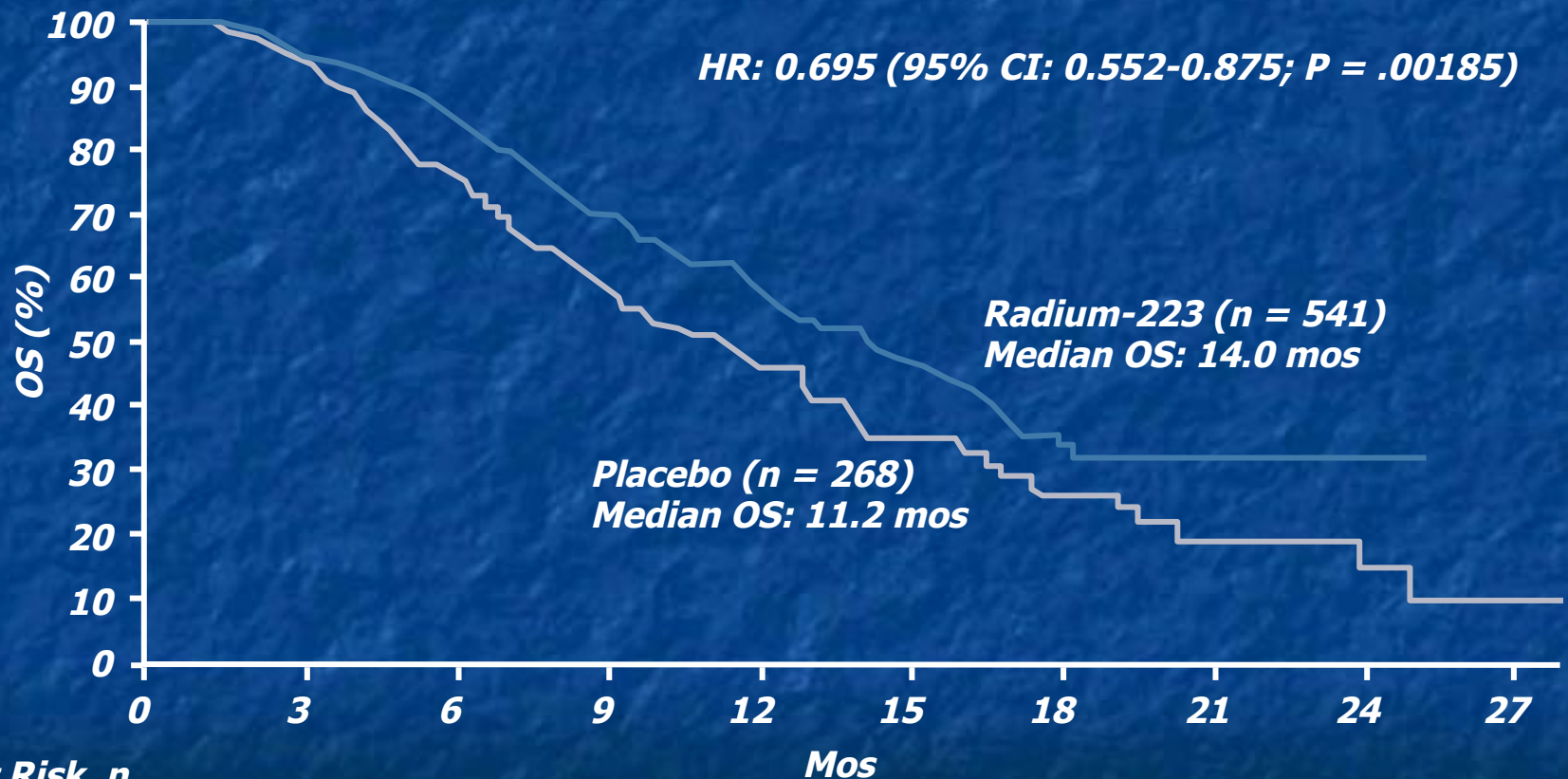
Up to 6 treatments at 4-wk intervals

Radium-223 50 kBq/kg + BSC

Placebo (saline) + BSC

- **Primary endpoint: OS**
- **Secondary endpoints: time to first SRE, time to total ALP progression, total ALP response, ALP normalization, time to PSA progression, safety, QoL**

ALSYMPCA: Overall Survival

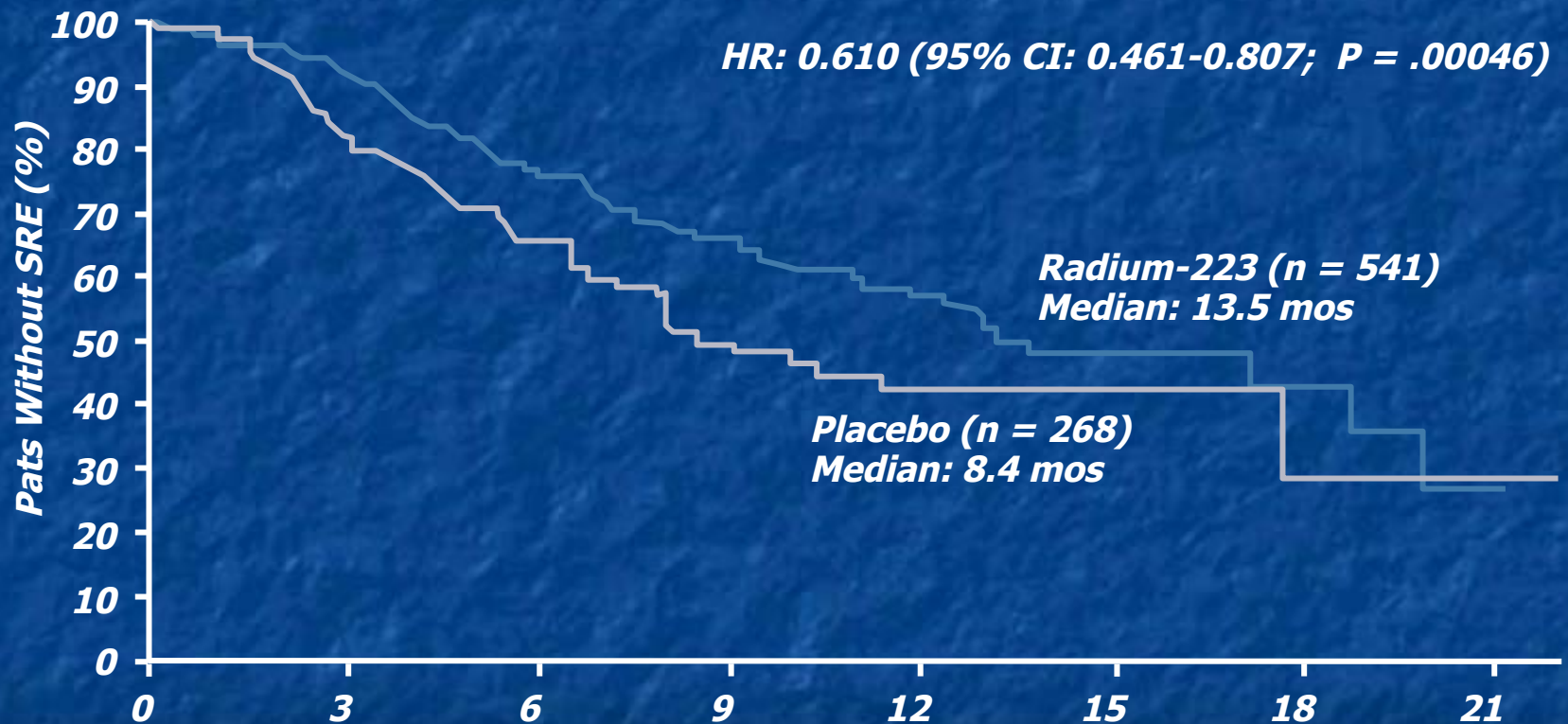


Pts at Risk, n

Radium-223	541	450	330	213	120	72	30	15	3	0
Placebo	268	218	147	89	49	28	15	7	3	0

Parker C, et al. 2012 ASCO GU Cancers Symposium. Abstract 8.

ALSYMPCA: Time to First SRE



Pts at Risk, n

	0	3	6	9	12	15	18	21
Radium-223	541	379	214	111	51	22	6	0
Placebo	268	159	74	30	15	7	2	0

Sartor O, et al. ASCO GU 2012. Abstract 9.

ALSYMPCA: Adverse Events of Interest

Adverse Event, n(%)	All Grades		Grade 3/4	
	Radium-223 (n = 509)	Placebo (n = 253)	Radium-223 (n = 509)	Placebo (n = 253)
Hematologic				
▪ Anemia	136 (27)	69 (27)	54 (11)	29 (12)
▪ Neutropenia	20 (4)	2 (1)	9 (2)	2 (1)
▪ Thrombocytopenia	42 (8)	14 (6)	22 (4)	4 (2)
Nonhematologic				
▪ Bone pain	217 (43)	147 (58)	89 (18)	59 (23)
▪ Diarrhea	112 (22)	34 (13)	6 (1)	3 (1)
▪ Nausea	174 (34)	80 (32)	8 (2)	4 (2)
▪ Vomiting	88 (17)	32 (13)	10 (2)	6 (2)
▪ Constipation	89 (18)	46 (18)	6 (1)	2 (1)