



ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΟΣΟ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ Τ2C - Τ3

Α. ΣΚΟΛΑΡΙΚΟΣ

Αναπληρωτής Καθηγητής Ουρολογίας
Β' Πανεπιστημιακή Ουρολογική Κλινική
Σισμανόγλειο Νοσοκομείο



Ορισμός ασθενών υψηλού κινδύνου

Classification system	Gleason score	PSA (ng/ml)	Clinical stage	Age (years)	Percentage of positive biopsy cores
D'Amico*	8–10	>20	≥T2c	NA	NA
AUA*	8–10	>20	≥T2c	NA	NA
EAU*	8–10	>20	≥T2c	NA	NA
NCCN*	8–10	>20	≥T3a	NA	NA
CAPRA**	1–3 + 1–3 = 0 points 1–3 + 4–5 = 1 point 4–5 + 1–5 = 3 points (primary/secondary pattern)	2.1–6.0 = 0 points 6.1–10.0 = 1 point 10.1–20.0 = 2 points 20.1–30.0 = 3 points >30.0 = 4 points	T1/T2 = 0 points T3a = 1 point	<50 = 0 points ≥50 = 1 point	<34% = 0 points ≥34% = 1 point
Briganti et al. nomogram***	Points (0–35; ≤6 = 35 points, 7 = 17.5 points, and ≥8 = 0 points)	Points (0–100; from 100 points for 0 ng/ml to 0 points for 100 ng/ml)	Points (0–20; cT3 = 0 points, cT2 = 7.5 points cT1c = 20 points)	Points (0–25; 0.5 points are deducted from the total of 25 points per year of age over the age of 40 years)	NA

*These scoring systems require that one or more of the criteria shown are met for the disease to be defined as high risk.

**The CAPRA classification system is based on a composite risk score from 0–10 points, derived using a multivariable scoring system; high-risk prostate cancer is defined by a CAPRA score of 6–10.

***This system relies on a 2D diagram to both assign the number of points for each variable and to estimate the probability of specimen-confined disease after surgery (pT2–3aR0N0) using the total number of points obtained by summation of the points assigned for each of the individual criteria; the higher the total number of points, the higher the probability of specimen-confined disease in patients undergoing surgery.



Ποσοστό ασθενών με νόσο υψηλού κινδύνου

- ▶ Σε δημοσιευμένες έρευνες από κέντρα των ΗΠΑ και του Ηνωμένου Βασιλείου το ποσοστό των ασθενών με νόσο υψηλού κινδύνου κυμαίνεται από 17-19% (Parker et al. 2002, Zagars et al. 1995)
- ▶ Σε μελέτη 2380 ασθενών του Memorial Sloan Kettering Cancer Centre, 17% κατηγοριοποιήθηκαν ως ασθενείς υψηλού κινδύνου (Zelevsky et al. 2010)
- ▶ Οι ασθενείς υψηλού κινδύνου εμφανίζουν τα υψηλότερα ποσοστά αποτυχίας της θεραπείας, disease progression και θνησιμότητας (Meng et al. 2005, Garzotto et al. 2010)

Κατευθυντήριες οδηγίες ΕΑΥ για ασθενείς με νόσο υψηλού κινδύνου



▶ Ακτινοθεραπεία

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

▶ Χειρουργική Θεραπεία

In patients with high-risk localised PCa and a life expectancy of > 10 years, RP should be offered in a multimodality setting.	2a	A
In selected patients with locally advanced (cT3a) PCa, and a life expectancy > 10 years, RP may be offered in a multimodality setting.	2b	B

Η PR πρέπει πάντα να συνοδεύεται με eLND σε αυτή την κατηγορία ασθενών



- ▶ Χωρίς να υπάρχουν επαρκή στοιχεία η ακτινοθεραπεία σε συνδυασμό με ανδρογονικό αποκλεισμό αποτελεί το *standard of care* για τους ασθενείς με νόσο υψηλού κινδύνου.
- ▶ Η RP ως μέρος *multimodal therapy* φαίνεται να έχει συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα με τον συνδυασμό RT+ADT
- ▶ Το χειρουργείο επιτρέπει την ύπαρξη ιστολογικού παρασκευάσματος και μέσω της λεμφαδενεκτομής μπορεί να αναγνωρισθούν οι ασθενείς που χρειάζονται άμεσα ανδρογονικό αποκλεισμό (Gjertson et al. 2007, Isbarn et al. 2009)
- ▶ Σε ένα σημαντικό ποσοστό αυτών των ασθενών η RP θα οδηγήσει σε **ML3** *downstaging* και *downgrading* του όγκου *(Ward et al. 2005)

Slide 5

ML3

Επομένως οι ασθενείς αυτοί θα είχαν overtreated με RT + ADT

Michael Lardas; 7/6/2015

Περιορισμοί της ακτινοθεραπείας (RT)



- ▶ Παραμονή καρκινικού φορτίου μέχρι και στο 40% ασθενών με κλινικά εντοπισμένη νόσο που αντιμετωπίστηκαν με RT (Stone et al. 2007, Zelefsky et al. 2008, Crook et al. 2009)
 - ▶ Παρά τις υψηλές δόσεις ακτινοθεραπείας (>75 Gy) 3D-CRT, περίπου 50% των ασθενών είχαν θετική βιοψία 2,5 έτη μετά την θεραπεία (Zelefsky et al. 1998)
 - ▶ Η θετική βιοψία μετά την θεραπεία αποτελεί συνήθως ένδειξη πτωχής πρόγνωσης (Scardino and Wheeler 1985, Stone et al. 2007)
- ML1
- ▶ Η RT είναι πιθανότερο να αποτύχει στο κέντρο του όγκου

Slide 6

ML1

Αντίστοιχα το χειρουργείο είναι πιθανότερο να αποτύχει στα χειρουργικά όρια.

Michael Lardas; 7/6/2015



- ▶ Σημαντικός περιορισμός της RT είναι η έλλειψη αποτελεσματικής *second-line* τοπικής θεραπείας.
- ▶ Τοπικές *salvage* θεραπείες όπως RP, HIFU και κρυοθεραπεία παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας και επιπλοκών μετά RT (Οι περισσότερες μελέτες αναφέρουν ποσοστό *biochemical relapse-free survival* στην 5ετία περίπου 50%. *Kimura et al. 2010, Uchida et al. 2011*)
- ▶ Συνεπώς σε αποτυχία της RT οι ασθενείς αντιμετωπίζονται συνήθως με ανδρογονικό αποκλεισμό. Αντίθετα ασθενείς που υπεβλήθησαν σε RP έχουν 3,5 φορές λιγότερες πιθανότητες να λάβουν ADT (*Sanda 2008*)

Slide 7

ML6 thereby RT is possibly exposing patients to non- cancer-related morbidity associated with this therapeutic approach, such as diabetes mellitus, depression, osteo- porosis, sexual dysfunction, hot flushes, and the risk of cardiovascular-disease-related death

Michael Lardas; 8/6/2015



Ο ρόλος της χειρουργικής θεραπείας σε ασθενείς υψηλού κινδύνου

- ▶ Η RP έχει πλέον αποδειχθεί ότι παρέχει ικανοποιητικά αποτελέσματα για αυτή την ομάδα ασθενών

Table 1 Reported 10-year survival for selected studies that report cancer-specific survival for radical prostatectomy in high-risk disease

Study	<i>n</i>	Biochemical-free survival (%)	Metastasis-free survival (%)	Cancer-specific survival (%)	Overall survival (%)
Loeb <i>et al.</i> [12] ^{•a}	175	68	84	92	
Boorjian <i>et al.</i> [13] ^a	1513	55	89	95	
Loeb <i>et al.</i> [14] ^a	288	35		88	74
Stephenson <i>et al.</i> [24] ^{••a}	1962			92	
Freedland <i>et al.</i> [25] ^b	56	49	80	91	
Gerber <i>et al.</i> [26] ^b	242		32	57	
van den Ouden <i>et al.</i> [27] ^b	83		50	72	60
Hawkins <i>et al.</i> [28] ^b	660			84	

^a Composite definition of high risk.

^b Pathologic definition of T3 disease.

Slide 8

ML8

ΠΡΟΣΟΧΗ να σημειώσεται οτι πολλοι απο τους ασθενείς στον πινακα εκαναν RP ως μερος multimodality treatment

Michael Lardas; 7/6/2015

RP σε ασθενείς με T3 Ρca

ML9



Table 107-4.

Radical Prostatectomy for Higher Clinical Stage in Contemporary Series

AUTHOR (YR)	NO. PATIENTS	ADJUVANT TREATMENT	Overall Survival		Cancer-Specific Survival	
			5 Yr	10 Yr (15 Yr)	5 Yr	10 Yr (15 Yr)
Morgan et al (1991)	232	54%	85%	72%	89%	82%
van den Ouden et al (1994)	59	—	83%	—	90%	—
Lerner et al (1995)	812	60%	86%	70%	90%	80%
Gerber et al (1997)	242	NR	—	—	88%	70%
van den Ouden et al (1998)	83	0%	75%	60%	85%	72%
Pound et al (1999)*	55	0%	—	—	60% [†]	49% [†]
Ward et al (2005)	842	62%	90%	76% (53%)	95%	90% (79%)
Carver et al (2006)	176	36% [‡]	88%	75% (69%)	94%	85% (76%)
Loeb et al (2007)	288	15%	91% [§]	74%	92% [§]	88%
Freedland et al (2007)	56	0%	—	—	98%	91% (84%)
Xylinas et al (2009)	100	25%	85%	—	90%	—

*Updated data from Han M, Partin AW, Pound CR, et al. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am* 2001;28:555-565.

†Biochemical-free survival (PSA < 0.2 ng/mL); 15-year actuarial metastasis-free survival of 82% in *entire* cohort.

‡Neoadjuvant therapy.

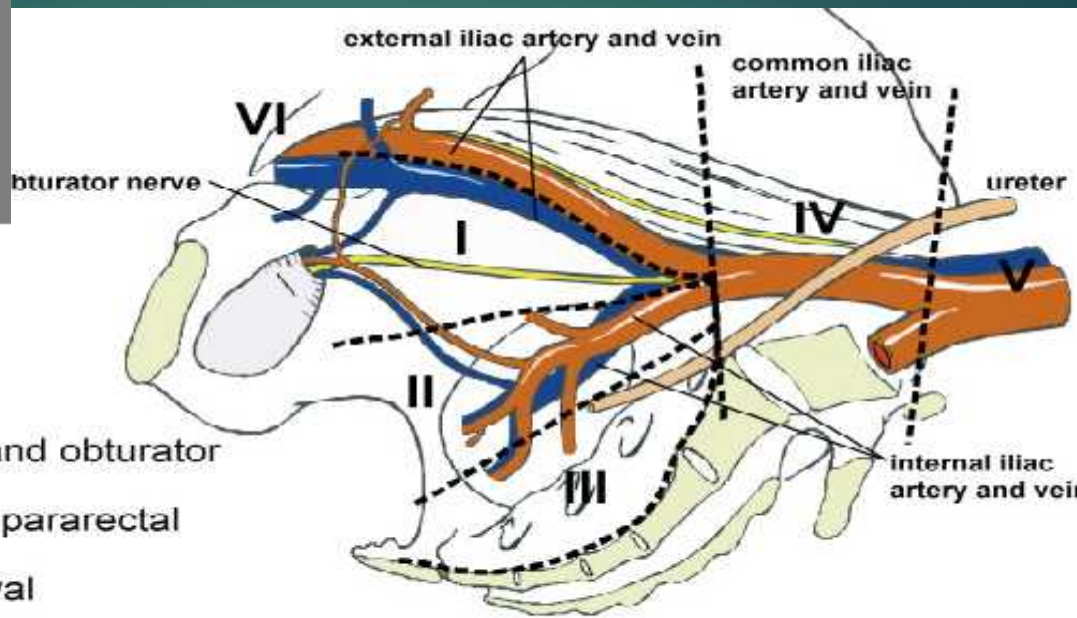
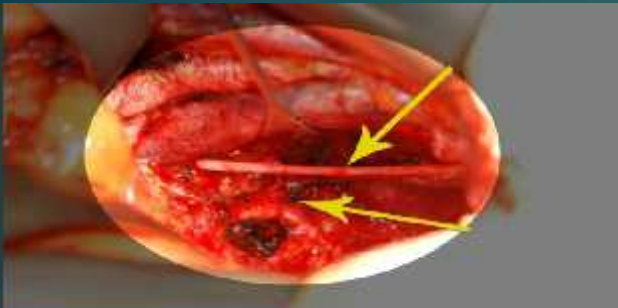
§7-year figures.

Στις σειρές αυτές το OS κυμαίνεται από 64-96% στην 5ετία, 12,5-72% στην 10ετία και 20-51% στην 15ετία μετά την θεραπεία

ML9

Εδώ θελει ανάλυση: Pound and colleagues (1999) found that a reasonable outcome was possible after prostatectomy for clinical stage T3a disease, with a 52% 8-year, recurrence-free survival. Similarly, Ward and Zincke (2003) reported 5- and 10-year cancer-free survival of 60% and 44%, respectively, without application of adjuvant AD. Freedom from local or systemic disease at 5 and 15 years after surgery was 73% and 67%, respectively (Ward et al, 2005). In the 812 patients from the series of Lerner and colleagues (1995), 10-year cancerspecific survival was 80%, with only 31% of men with clinical stage T3 disease dying of prostate cancer 15 years after radical prostatectomy. It is unclear, however, whether surgical intervention improves survival compared with alternative treatment strategies. Another interesting observation from the Mayo Clinic was that clinical overstaging was identified in 27% of patients, consistent with other reported rates of 7% to 26%, suggesting that uniformly excluding patients from prostatectomy on the basis of clinical staging may not be appropriate (Ward et al, 2005). Gerber and colleagues (1997) reviewed results in 298 men with clinical stage T3 disease undergoing radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. Although the overall 10-year cancer-specific survival was 57%, an apparent benefit of radical prostatectomy in some men with locally advanced disease was suggested by the increased survival (70%) in those who actually underwent prostatectomy and lymph node dissection. Many men with clinical stage T3 disease have regional spread and may not benefit from prostatectomy; however, select patients (e.g., lowervolume disease) may benefit because local control may be achieved in most, and complete cancer excision is possible in some men.

Έκταση λεμφαδενεκτομής στον κλινικά εντοπισμένο καρκίνο προστάτη



Boundaries of pelvic lymph node dissection (PLND) subdivided into different regions. "Limited" PLND removes tissue along the external iliac vein and from the obturator fossa corresponding to region I. "Extended" template PLND removes tissue along the major pelvic vessels (external iliac vein, obturator fossa and internal iliac artery and vein) corresponding to regions I and II.



Table 4– Outcome of patients with lymph node metastases treated with radical prostatectomy (RP) and pelvic lymph node dissection (PLND) with or without adjuvant treatments in the prostate-specific antigen (PSA) era

Study	No of patients	Median follow-up, yr	Adjuvant therapy	Cancer-specific survival		BCR-free survival		Metastasis-free survival	
				5 yr	10 yr	5 yr	10 yr	5 yr	10 yr
Masterson et al [41]	175	4.4	No	–	–	23% [†]	19% [†]	–	–
Daneshmand et al [75]	235	11.4	31% of pts	–	–	54%	39%	80%	65%
Bader et al [76]	92	3.75	No	74%	62%	25% [†]	10% [†]	50% [†]	25% [†]
Cheng et al [77]	322	6.3	92% of pts	94%	83%	74% [^]	64% [^]	–	–
Boorjian et al [78]	507	10.3	89.7% of pts	94.2%	85.8%	69%	55.9%	90.1%	80.1%
Briganti et al [79]	703	9.4	100% of pts	90%	82%	71%	58%	–	–
Gjertson et al [80]	24	6.1	25% of pts	–	–	15%	–	–	–
Zwergel et al [81]	147	3.5	91.9% of pts	86.5%	73.7%	77.4%	53%	72.7%**	49.8%**
Schumacher et al [82]	122	5.6	No	84.5%	60.1%	13.9%	2.9%	–	–
Spiess et al [83]	100	5.2	30% of pts	94%	75%	–	–	84%	69%
Messing et al [84]	98	11.9	HT (n = 47) vs observation (n = 51)	95% [†] vs 70% [†]	85% [†] vs 50% [†]	–	–	80% [†] vs 28% [†]	65% [†] vs 18% [†]
Cadeddu et al [85]	19	5.5	3% of pts	93%	56%	–	–	–	–
Palapattu et al [86]	143	6	No	–	–	26.5%	10.9%*	–	–
Han et al [87]	135	6.3	No	–	–	26%	10%	–	–

BCR = biochemical recurrence; HT = hormonal therapy; pts = patients.

[†] Approximately.

[^] Disease progression defined by elevation of serum PSA >0.4 ng/ml after surgery, development of local recurrence, or distant metastasis documented by biopsy or radiographic examination.

* 7-yr BCR-free survival rate.

** Freedom from any (systemic, local, or biochemical) progression probabilities.



Table 2 – Currently available guidelines regarding the need for and the extent of pelvic lymph node dissection in prostate cancer

Guidelines	Indication for PLND	Extent of PLND
European Association of Urology [1]	Men with intermediate (cT2a, PSA 10–20 ng/ml, biopsy Gleason score 7) or high risk (>cT2b, PSA >20 ng/ml, Gleason score \geq 8) prostate cancer	Extended
American Urological Association [55]	PLND generally reserved for patients with higher risk of nodal involvement	Not indicated
National Comprehensive Cancer Network [56]	PLND can be excluded in patients with <7% predicted probability of lymph node metastases by nomograms, although some patients with nodal metastases will be missed. An extended PLND is preferred when PLND is performed.	Extended

PLND = pelvic lymph node dissection; PSA = prostate-specific antigen.



Table 3
Results of adjuvant localized radiotherapy versus observation after surgery for high-risk prostate cancer

Study	No. Subjects (Follow-up, Years)	Main Entry Criteria	Primary Endpoint	Treatment	Main Results
Thompson et al, ⁵⁸ 2006	431 (10.6)	Extracapsular extension, positive surgical margin, or seminal vesicle invasion	Metastases-free survival	60–64 Gy to prostate fossa	Metastases or death improved in RT group (HR 0.75, 95% CI, 0.55–1.02; <i>P</i> = .06). Improved PSA-free survival.
Bolla et al, ⁵⁷	1005 (5.0)	Extracapsular extension, positive surgical margin, or seminal vesicle invasion	PSA recurrence-free survival	60 Gy treatment within 16 wk of surgery to prostate fossa	RT reduced PSA recurrence by 52% (HR 0.48, 98% CI 0.37–0.62; <i>P</i> = <.0001). Improved locoregional control but no difference in metastases or overall survival
Wiegel et al, ⁵⁹	307 (4.5)	Pathologic T3–T4, N0 Undetectable PSA	PSA recurrence-free survival	60 Gy treatment within 6–12 wk of surgery to prostate fossa	RT reduced PSA recurrence (HR = 0.53; 95% CI, 0.37 to 0.79; <i>P</i> = .0015). No difference in metastases or overall survival

Abbreviations: CI, confidence interval; Gy, Gray; HR, hazard ratio; PSA, prostate-specific antigen.



Table 4
Data summary of randomized trials demonstrating the oncologic benefits of androgen deprivation to radiotherapy in intermediate-risk and high-risk prostate cancer patients

Study	Eligibility Criteria	Years	No. of Patients	Androgen Deprivation	Radiation Dose	Significant Results
Long-term hormones vs RT alone						
RTOG 85-31 ⁷⁴	cT3, pT3, or N1 M0	1987–1992	977	Adjuvant indefinite LHRH	65–70 Gy	With median f/u 7.6 all, 11 for living patients, 10-y overall survival was 49% vs 39% ($P = .002$) Gleason 7–10 10 prostate cancer-specific rate of mortality was 16% vs 22% ($P = .0052$) Gleason 8–10
Umea University ⁸⁰	T3 N0-1 M0	1986–1991	91	Orchiectomy	65 Gy	Mean f/u 9.7 y all patients, 16.5 y for survivors Overall survival advantage for androgen therapy in N1 patients No significant difference for patients with N0
EORTC 22863 ⁷⁷	T1–T2 WHO grade 3, or T3–T4	1987–1995	415	Concurrent and adjuvant $\times 3$ y	70 Gy	Median f/u was 9.1 y 10-y overall survival was 39.8% vs 58.1% ($P = .0004$) 10-y prostate-cancer rate of mortality was 30.4% vs 10.3% ($P < .0001$)



Table 4
(continued)

Study	Eligibility Criteria	Years	No. of Patients	Androgen Deprivation	Radiation Dose	Significant Results
Short-term hormones vs RT alone						
RTOG 86-10 ⁸³	Bulky T2–T4	1987–1991	456	Neoadjuvant 2 mo and concurrent	65–70 Gy	Median f/u for survivors between 11.9 and 13.2 y 10-y overall survival was 43% vs 34% ($P = .12$) 10-y prostate cancer-specific rate of mortality was 23% vs 36% ($P = .01$)
TROG 96-01 ⁷⁹	T2b–T4 N0	1996–2000	818	Neoadjuvant 2 mo and concurrent vs Neoadjuvant 5 mo and concurrent vs RT alone	66 Gy	Median f/u 10.6 y 10-y prostate cancer-specific rate of mortality was 22% vs 18.9% vs 11.4% ($P = .0008$) for 0, 3, 6 mo of ADT 10-y all-cause rate of mortality was 42.5% vs 36.7% vs 29.2% ($P = .0008$) for 0, 3, 6 mo ADT In summary, only 6 mo of ADT, 5 neo and 1 concurrent, showed significant improvement
D’amico Trial ⁷⁸	T1b–T2b and 1 of 3 factors: PSA >10 ng/mL, <40 ng/mL, Gleason 7–10 or MRI T3	1995–2001	206	Neoadjuvant 2 mo and concurrent 4 mo	70 Gy	Median f/u 7.6 y 8-y overall survival 74% vs 61% ($P = .01$) 8-y prostate cancer-specific rate of mortality HR 4.1 ($P = .01$)
RTOG 94-08 ⁸²	T1b–T2b, PSA <20	1994–2001	1979	Neoadjuvant 2 mo and concurrent 2 mo	66.6 Gy	Median f/u 9.1 y 10-y overall survival was 62% vs 57% ($P = .03$) 10-y prostate cancer-specific rate of mortality 8% vs 4% ($P = .001$)



Short-term vs long-term androgen deprivation with concurrent RT

RTOG 92-02 ⁸¹	T2c–T4 N0	1992–1995	1554	Neoadjuvant 2 mo and concurrent 2 mo vs Neoadjuvant 2 mo and concurrent 24 mo	65–70 Gy	Median f/u survivors 11.31 and 11.27 y 10-y overall survival 51.6% vs 53.9% ($P = .36$) 10-y prostate cancer-specific survival 83.9% vs 88.7% ($P = .0042$) 10-y overall survival Gleason 8–10 31.9% vs 45.1% ($P = .0061$)
EORTC 22961 ⁷⁶	T1c–T2b pN+ or T2c–cT4 N0–N1	1997–2001	970	Concurrent 6 mo vs Concurrent 36 mo	70 Gy	Median f/u 6.4 y 5-y overall rate of mortality 19.0% vs 15.2% ($P = .65$ noninferiority test) 5-y prostate cancer-specific rate of mortality 4.7% vs 3.2% ($P = .002$)
RT and long-term hormones vs long-term hormones alone						
SPCGF-7/SFUO-3 ⁸⁵	T1b–T2 WHO G2–G3 M0 T3 M0	1996–2002	875	Lifelong ADT vs Neoadjuvant 3 mo, concurrent, and lifelong	70 Gy	Median f/u 7.6 y 10-y overall rate of mortality 39.4% in ADT alone vs 11.9% in ADT and RT ($P = .004$ at 7 y) 10-y prostate cancer-specific rate of mortality was 23.9% in ADT alone and 11.9% in ADT and RT ($P < .0001$ at 7 y)
NCIC CTG PR3/MRC PR07/SWOG ⁸⁴	T3–T4 or T2 PSA >40 ng/mL or PSA >20 Gleason ≥ 8	1995–2005	1205	Lifelong ADT	65–69 Gy	Median f/u 6 y 7-y overall survival 74% vs 66% ($P = .03$) 7-y prostate cancer-specific rate of mortality 9% vs 19% ($P = .01$)



Είναι δυνατή η άμεση σύγκριση RT και χειρουργικής Θεραπείας;

- ▶ Η άμεση σύγκριση είναι πρακτικά αδύνατη λόγω των διαφορετικών end points που χρησιμοποιούνται για αποτυχία της κάθε θεραπείας (μη ανιχνεύσιμο PSA για την RP σε αντίθεση με τα ASTRO ή Phoenix κριτήρια για την RT)
- ▶ Σε μελέτη των Gretzer et al. οι οποίοι εφάρμοσαν τα κριτήρια ASTRO σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε RP οι 5-, 10- και 15-year progression-free rates βελτιώθηκαν από 85%, 77% και 68% σε 90%, 90% και 90% αντίστοιχα



ML5

- ▶ Δεν υπάρχουν high quality data για την σύγκριση των 2 θεραπειών.
- ▶ Η μόνη RCT εν εξελίξη που συγκρίνει RT, RP και watchful waiting σε ασθενείς με καρκίνο προστάτη είναι η μελέτη ProtecT (Prostate Testing for Cancer and Treatment) και τα αποτελέσματά της αναμένονται στα επόμενα χρόνια
- ▶ Έως σήμερα η μόνη RCT που συγκρίνει PR + ADT με RT + ADT σε high risk ασθενείς (Akakura et al. 2006) δείχνει μια τάση για καλύτερη OS στην 10ετία για τους ασθενείς που υπεβλήθησαν σε RP

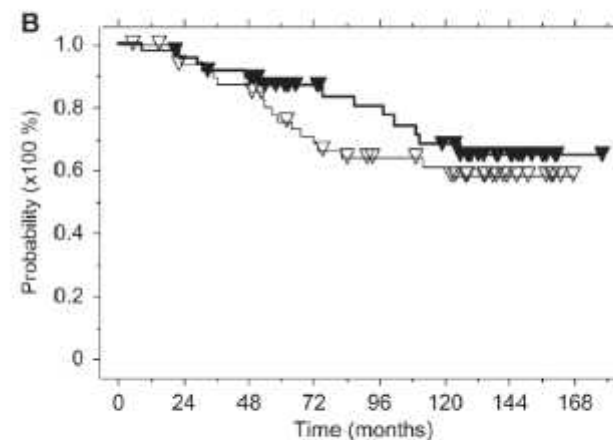
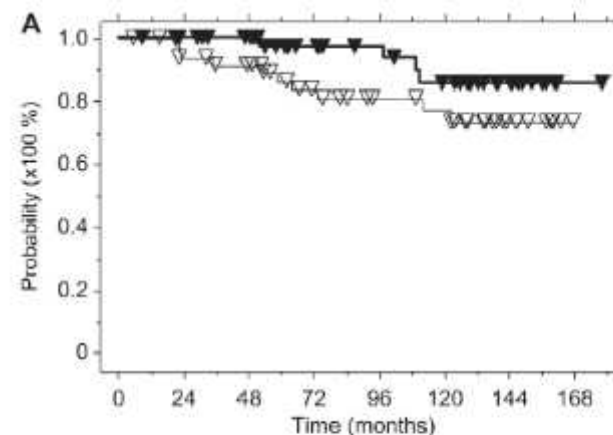


Figure 2. Cause-specific (A) and overall (B) survival rates between surgery group (closed triangle) and radiation group (open triangle); $P = 0.06$ (A), $P = 0.30$ (B).

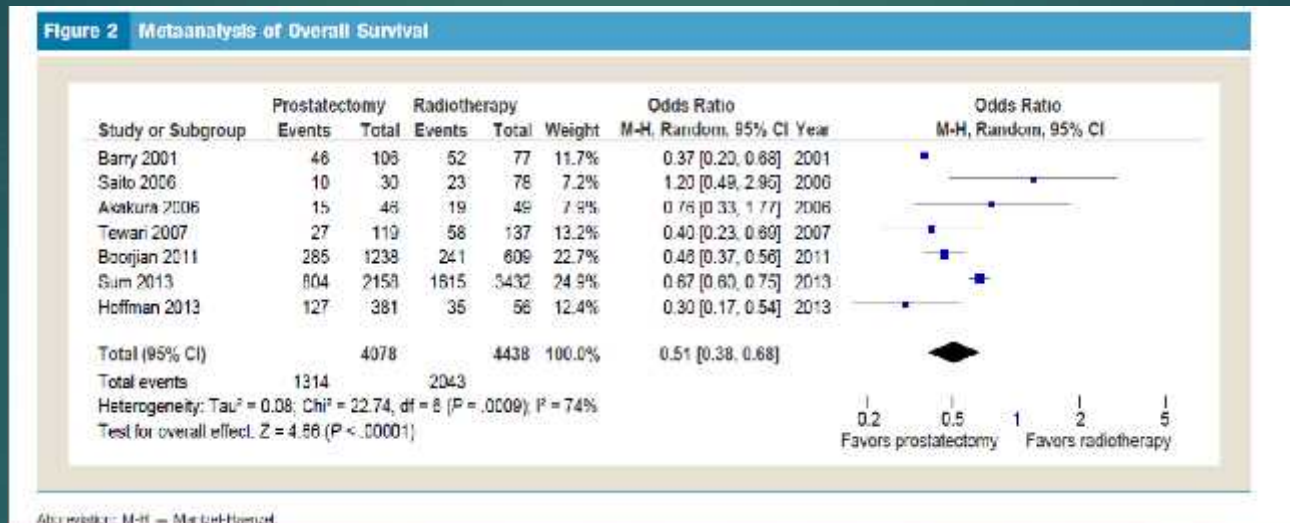
Slide 18

ML5 men with T2b–3N0M0 tumours were included in this trial, regardless of serum PSA level. After a follow-up time of 102 months the 10-year overall survival rate in the patients who underwent surgery tended to be better than the rate observed in the radiation group (76.2% versus 71.1%, respectively; $P = 0.30$)

Michael Lardas; 7/6/2015



- ▶ Πρόσφατα μια μετανάλυση σύγκρινε RP και RT σε high risk ασθενείς συμπεριλαμβάνοντας 1 RCT και 16 NRCT's με πάνω από 13.000 ασθενείς (Petrelli et al 2014)



- ▶ Οι συγγραφείς κατέληξαν ότι η RP μπορεί να θεωρηθεί θεραπεία εκλογής σε επιλεγμένους high risk ασθενείς (ασθενείς με ελάχιστες συνοσηρότητες και ένα αποδεκτό προσδόκιμο επιβίωσης)



Figure 3 Metaanalysis of Prostate Cancer-Specific Mortality

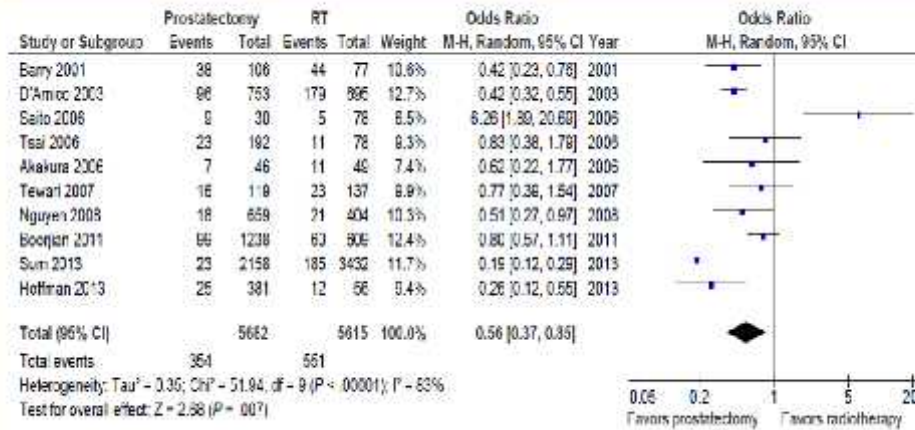
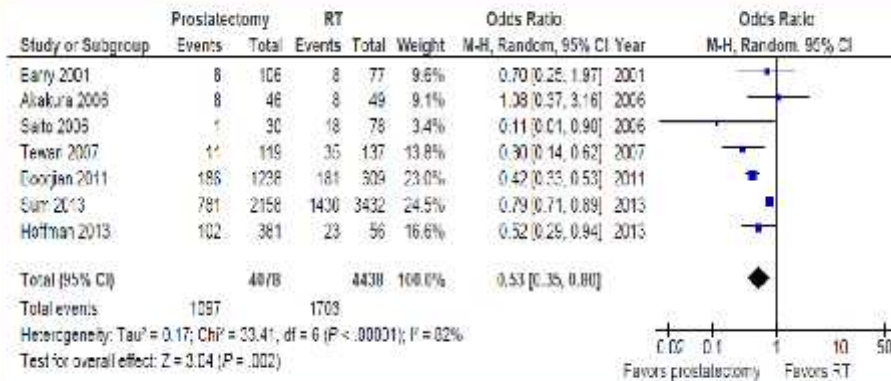


Figure 4 Metaanalysis of Non-Prostate Cancer-Specific Mortality

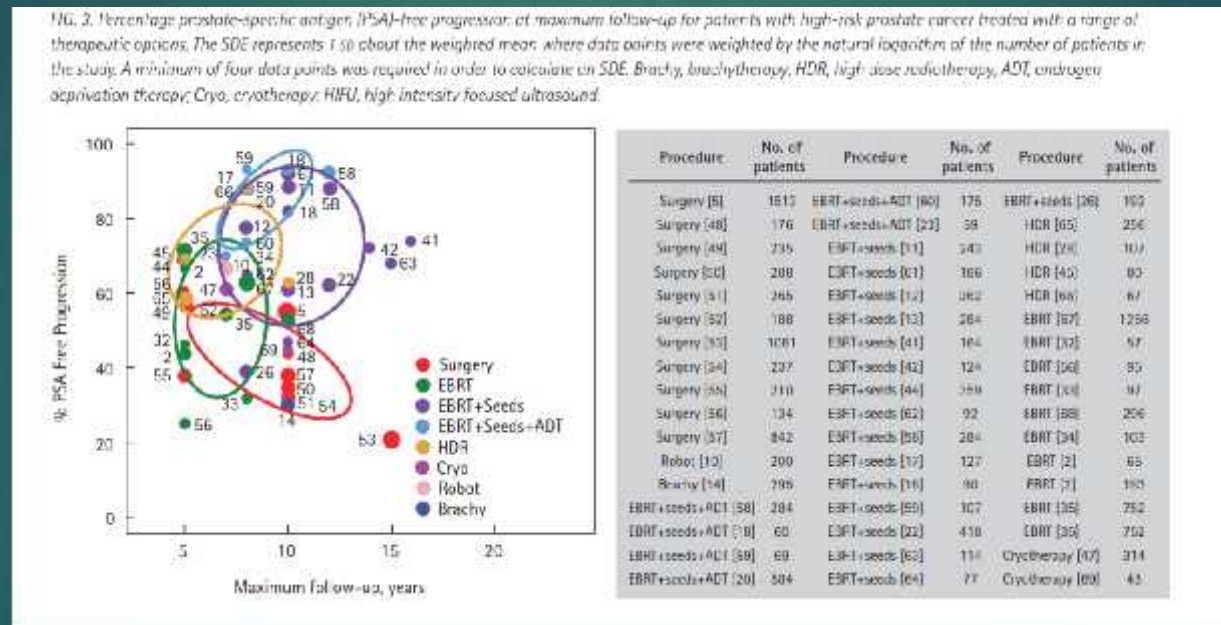


Abbreviations: M-H, Mantel-Haenszel; RT, radiotherapy.



- ▶ Αντίθετα σε μια μετανάλυση από το Prostate Cancer Results Study Group που παρουσίασε στοιχεία και για high risk ασθενείς, οι συγγραφείς αναφέρουν:

' For high-risk patients, combination therapies involving EBRT and brachytherapy plus or minus androgen deprivation therapy appear superior to more localized treatments such as seed implant alone, surgery alone or EBRT.'



- ▶ Στην μελέτη αυτή δεν αναφέρονται σημαντικά στοιχεία, όπως OS και CSS



Intensity-modulated radiotherapy versus radical prostatectomy in patients with localized prostate cancer: long-term follow-up

Tomás Merino^{1*}, Ignacio F San Francisco², Pablo A Rojas², Piero Bettoli¹, Álvaro Zúñiga² and Pelayo Besa³



Table 1 Patient characteristics of the RP and IMRT groups

	RP	IMRT	p
No. of patients	993	207	
Mean age (95% CI)	63 (62.6–63.5)	70 (69–71)	p < 0.001 ^x
Mean PSA (95% CI)	9.8 (9.1–10.5)	13.6 (11.8–16.6)	p < 0.001 [*]
Mean % PCa biopsy (95% CI)	17.6 (16.1–18.9)	25.7 (22–29.6)	p < 0.001 ^x
DRE			p < 0.001 [†]
T1 (n/%)	537/ 53.7%	84/ 40.6%	
T2 (n/%)	175/ 18%	70/ 34%	
T3 (n/%)	29/ 4%	53/ 26%	
T4 (n/%)	0	0	
Unknown (n/%)	266/26.7%	0	
D'Amico classification			p < 0.001 [‡]
Low risk (n/%)	194/19.5%	40/19.3%	
Intermediate risk (n/%)	525/52.9%	79/37.7	
High risk (n/%)	216/21.7%	78/38%	
Unknown (n/%)	56/5.6%	10/4.89	

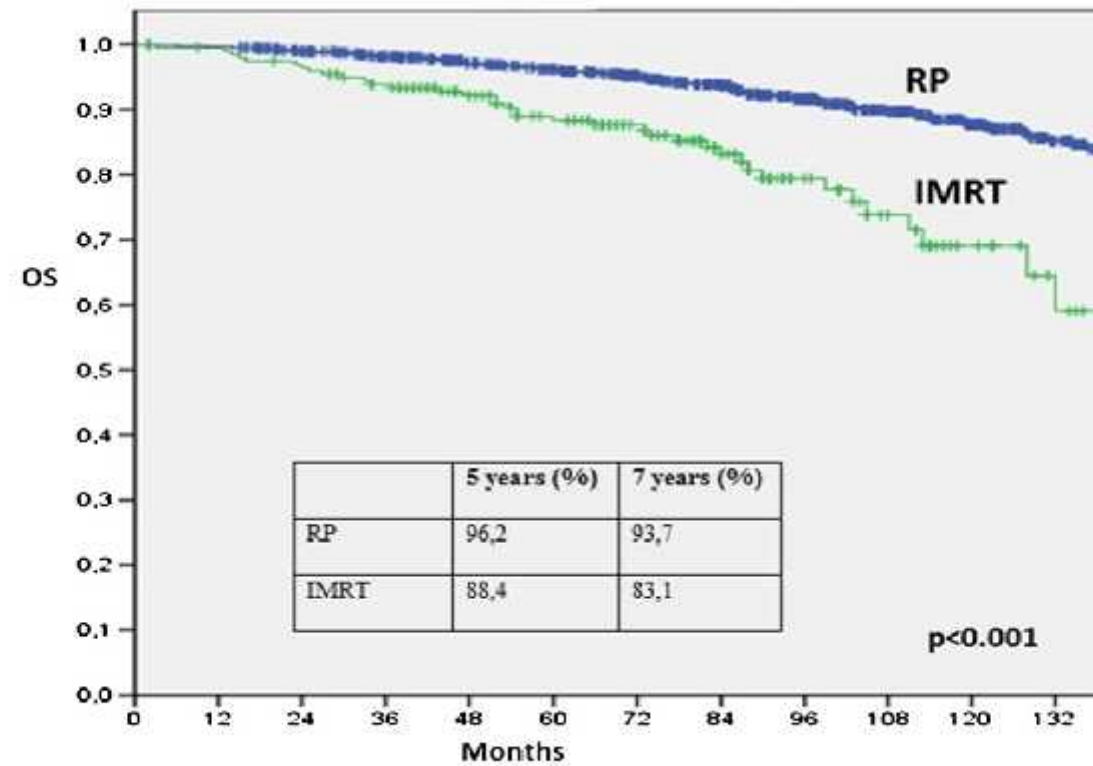


Figure 1 Overall survival according to treatment. IMRT: Intensity-Modulated Radiation Therapy. RP: Radical Prostatectomy. OS: Overall Survival.



Table 2 Overall survival according to treatment and risk groups to 5 and 7 years

Overall survival		5 years (%)	95% CI	7 years (%)	95% CI	p value
All patients	RP	96,2	0,948-0,972	93,7	0,917-0,952	<0,001
	IMRT	88,4	0,827-0,923	83,1	0,760-0,883	
Low risk	RP	96,5	0,924-0,984	95,7	0,912-0,979	0,97
	IMRT	97,4	0,825-0,996	97,4	0,825-0,996	
Intermediate risk	RP	97,3	0,955-0,984	95,5	0,931-0,971	<0,001
	IMRT	86,3	0,761-0,924	80,4	0,683-0,883	
High risk	RP	92,7	0,879-0,956	87,5	0,816-0,916	0,02
	IMRT	85,1	0,729-0,921	77,3	0,625-0,868	

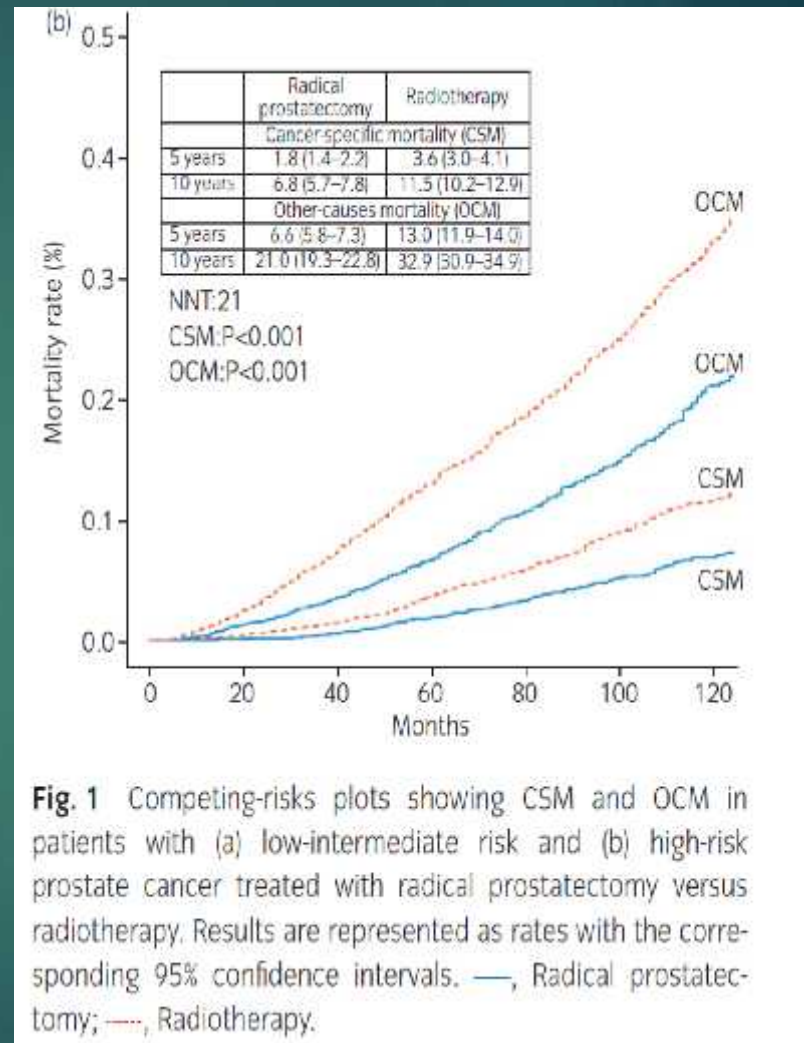


Table 3 Cancer-Specific Survival according to treatment and risk groups to 7 years

Cancer-specific survival		7 years (%)	95% CI	p value
All patients	RP	98.1	0.968-0.989	<0.001
	IMRT	92.1	0.858-0.957	
Low risk	RP	99.3	0.951-0.999	0.089
	IMRT	97.4	0.825-0.996	
Intermediate risk	RP	99.6	0.983-0.999	0.003
	IMRT	91.1	0.823-0.981	
High risk	RP	93.0	0.878-0.960	0.07
	IMRT	85.4	0.704-0.932	



- ▶ Η μεγαλύτερη αναδρομική μελέτη που συνέκρινε RT με RP χρησιμοποιώντας δεδομένα από το Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) programme σε ασθενείς με τοπικά εντοπισμένο καρκίνο παρουσιάστηκε το 2012 (Abdollah 2012)
- ▶ 14.884 από τους ασθενείς που συμπεριελήφθησαν στην μελέτη είχαν high risk PCa
- ▶ 10 year Cancer-specific-mortality ήταν 6,8% για τους ασθενείς που υπεβλήθησαν σε RP και 11,5% για τους ασθενείς που υπεβλήθησαν σε RT



Θεραπεία σε περιπτώσεις υποτροπής



- ▶ Οι ασθενείς με high-risk PCa έχουν αυξημένο κίνδυνο υποτροπής
- ▶ Η επικουρική RT μετά RP οδηγεί σε μείωση του ποσοστού βιοχημικής υποτροπής BCR σε ασθενείς με θετικά χειρουργικά όρια (Bolla 2005, Wiegel 2009) και παρατείνει metastasis-free and OS rates (Dally et al. Cochrane Database of Systematic Review)
- ▶ Σημαντικότερα η RP που ακολουθείται από επικουρική RT σχετίζεται με σαφώς λιγότερες επιπλοκές από RT που ακολουθείται από salvage RP (Tefilli 1998)



Long-term επιπλοκές της RT

- ▶ Πρόσφατη μετανάλυση ανέφερε gastrointestinal toxicity και genitourinary toxicity βαθμού 2 και άνω μετά RT σε έως 33% και 41% ασθενών με PCa (Ohri et al. 2012)
- ▶ Επιπλέον, gastrointestinal toxicity και genitourinary toxicity βαθμού 3 και άνω παρατηρήθηκε σε έως το 10% και 13% των ασθενών αντίστοιχα

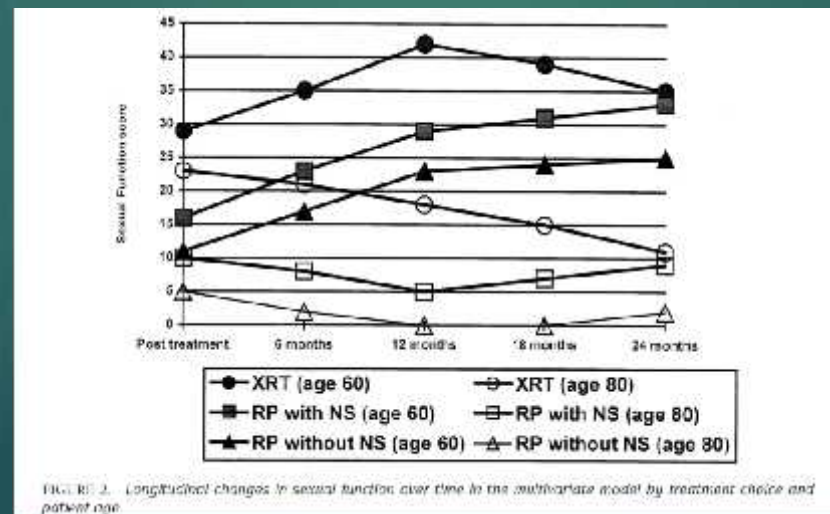
Author	No. of patients	Median follow up (mths)	RT technique	RT dose (Gy)	Pelvic RT (%)	ADT (%)	Grade 2 GI toxicity (%)	Grade 3 GI toxicity (%)	Grade 2 GU toxicity (%)	Grade 3 GU toxicity (%)
Vesprini ²⁵	89	52	IMRT	72.0 ^{***}	0%	NR	7.9%	1.1%	14.6%	0.0%
Vora ³⁷	271	62	3D	68.4	0%	18%	16.2%	0.7%	21.4%	4.8%
Zapatero ³⁸	145	48	IMRT	75.6	0%	30%	24.1%	1.4%	28.3%	5.5%
	306	64	3D	78.0	36%	95%	10.1%	NR	14.7%	NR
Zeitman ¹²	196	66	PBRT	70.2 (GyE)	0%	0%	8.2%	0.5%	19.4%	1.5%
	195			79.2 (GyE)			17.4%	0.5%	20.4%	0.5%
Zelefsky ³⁹	363	42	3D	70.2	0%	29%	7% [^]	0% [^]	8% [^]	NR
	380			75.6			16% [^]	1.6% [^]	15% [^]	NR
Zilli ²⁸	82	52	IMRT	78.4 ^{***}	0%	13%	4.9%	1.2%	7.3%	1.2%

RT = radiotherapy; GI = gastrointestinal/bowel; GU = genitourinary/bladder; Gy = gray; GyE = gray equivalent; IMRT = intensity-modulated radiotherapy; PBRT = proton radiotherapy; ADT = androgen deprivation therapy; NR = not reported



Σεξουαλική λειτουργία

- ▶ Σε μια αναδρομική μελέτη 438 ασθενών με PCa από το Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor (CaPSURE) data base που υπεβλήθησαν σε RT ή RP με ή χωρίς nerve sparing μελετήθηκε η σεξουαλική λειτουργία (Litwin et al. 1999)
- ▶ Κατά το πρώτο έτος μετά την θεραπεία δεν υπήρξε διαφορά στην σεξουαλική λειτουργία, όμως στο 2^ο έτος οι ασθενείς που υπεβλήθησαν σε RT παρουσίασαν μειωμένη σεξουαλική λειτουργία.



RT και δευτερογενείς κακοήθειες



- ▶ 1 στους 70 ασθενείς μετά 10ετία από την RT θα αναπτύξει κάποιον επιθετικό δευτερογενή καρκίνο, κυρίως ουροδόχου κύστης και ορθού (Herr and Carver 2008, Oh and Sandler 2008)
- ▶ Σε μια πρόσφατη αναδρομική μελέτη από τους Bhojani et al που συμπεριέλαβε 8.455 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε RP και 9.390 που υπεβλήθησαν σε RT, οι συγγραφείς κατέληξαν ότι η RT προδιαθέτει σε στατιστικά σημαντικά περισσότερους καρκίνους ουροδόχου κύστης, ορθού και πνεύμονα

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



Platinum Priority – Editorial and Reply from Authors
Referring to the article published on pp. 1–7 of this issue

Defining and Treating High-Risk Prostate Cancer: Can We Do Better?

Leah Gerber^{a,c}, Lionel L. Bañez^{a,c}, Stephen J. Freedland^{a,b,c,}*

“we have moved from asking whether surgery is a viable treatment option for high-risk PCa to asking whether it might be the preferred treatment ”



Take home message

- ▶ Παλαιότερες σειρές PR σε high risk ασθενείς απέτυχαν να καταδείξουν θετικά ογκολογικά αποτελέσματα, γι' αυτό η RT θεωρείται προς το παρόν το standard of care για αυτούς τους ασθενείς
- ▶ Πρόσφατες σειρές αντίθετα καταδεικνύουν ότι τα αποτελέσματα της RP είναι ισάξια του συνδυασμού RT + ADT
- ▶ Η RP παρέχει ιστολογικό παρασκεύασμα (έτσι οι ασθενείς αποφεύγουν πιθανό overtreatment) και αναγνωρίζονται οι ασθενείς που θα χρειαστούν επικουρική θεραπεία
- ▶ Σαν αποτέλεσμα οι κατευθυντήριες οδηγίες των EAU, AUA και NCCN θεωρούν ότι η RP έχει ρόλο στην θεραπεία αυτών των ασθενών, ως μέρος multimodal θεραπείας