

ΚΥΤΠ και μεταστατικός καρκίνος προστάτη: η λύση

Διονύσης Μητρόπουλος

Καθηγητής Ουρολογίας

Α' Ουρολογική Κλινική

Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου

Αθηνών

Βασίλης Τζώρτζης

Αν. Καθηγητής Ουρολογίας

Ουρολογική Κλινική

Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου

Θεσσαλίας

Σύγκρουση συμφερόντων

Travel grants and/or advisor/lecturer:

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

Ποια είναι η συνολική επιβίωση των M1 ασθενών

11-75 μήνες

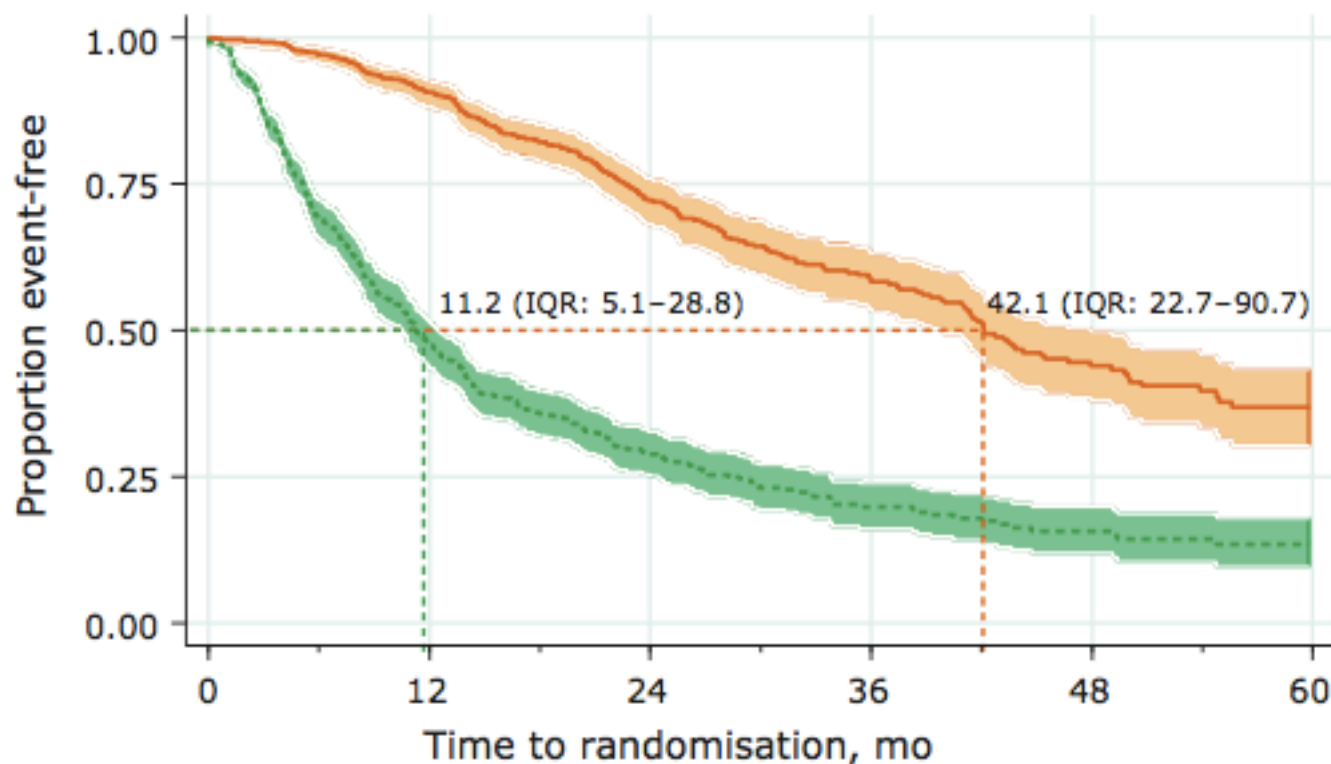
Eisenberger MA N Engl J Med 1998

Glass TR J Urol 2003

Hussain M J Clin Oncol 2006

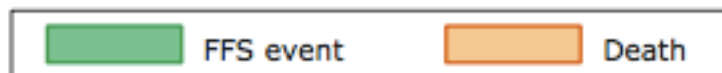
Won AC BJU Int 2013

Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the "Docetaxel Era": Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial

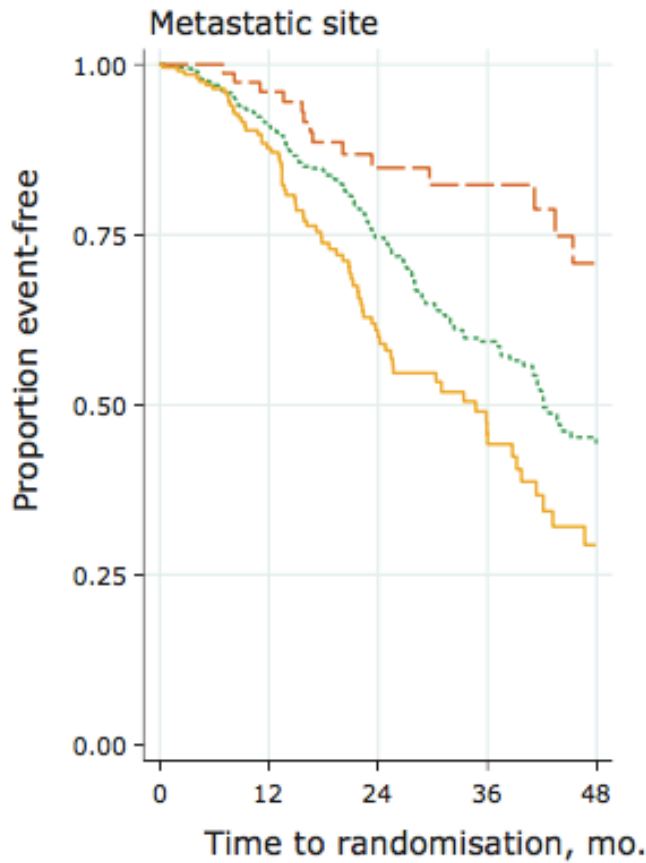


At risk, no.

FFS event	917	(369)	272	(93)	107	(28)	50	(8)	25	(3)	8
Death	917	(61)	523	(90)	283	(43)	148	(30)	71	(9)	20

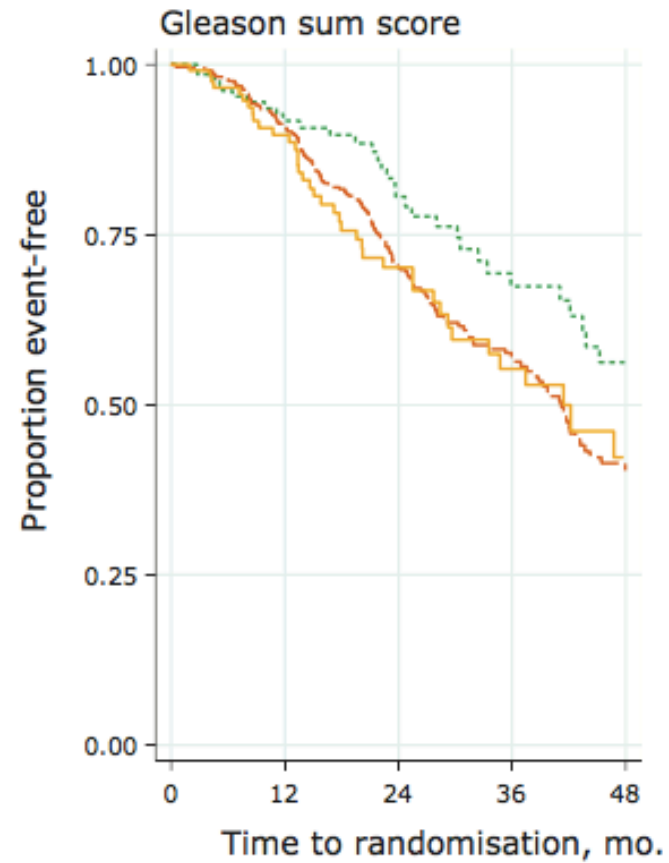
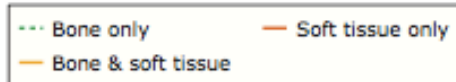


James ND et al. Eur Urol 2015; 67:1028-38



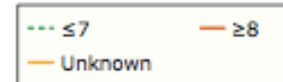
At risk, no.

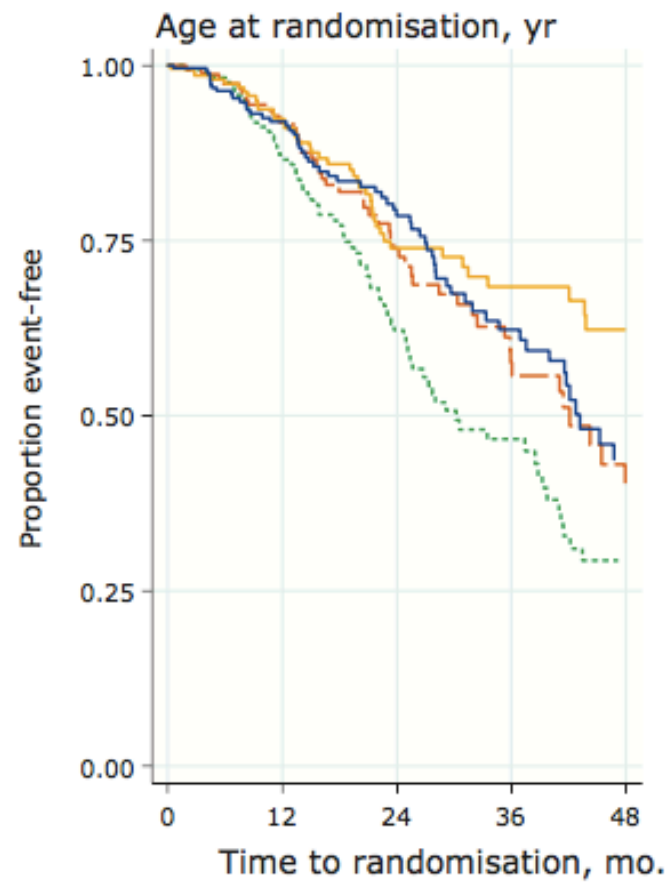
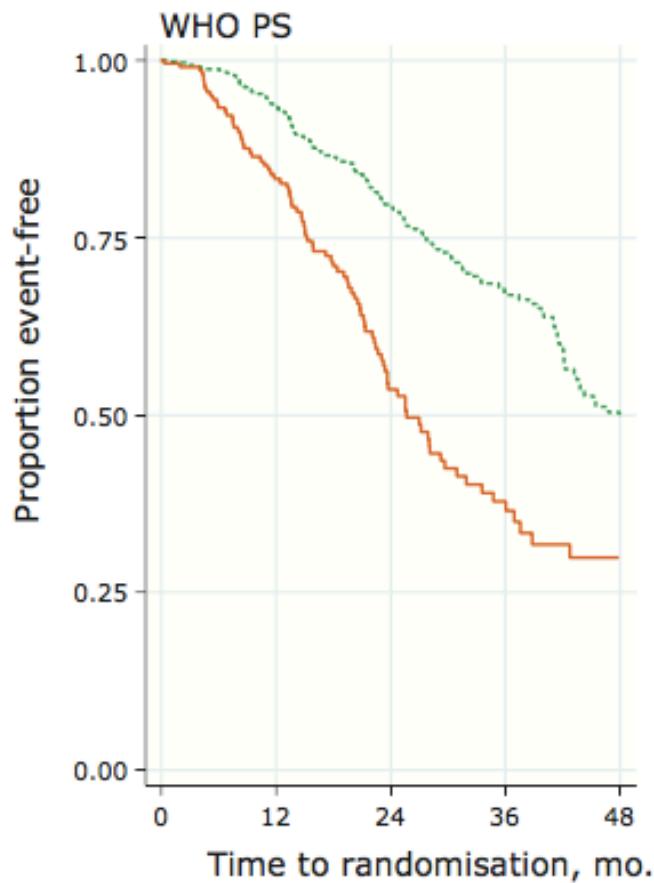
Bone only 574	324	183	93	46
Soft tissue only 106	67	38	27	17
Bone & soft tissue 237	132	62	28	8



At risk, no.

≤7 156	97	58	35	22
≥8 587	344	178	90	39
Unknown 174	82	47	23	10





H-N mPC: αντιμετώπιση (1)

Treatment type	Modality	Recommendation	LE	GR
Castration combined with chemotherapy	Docetaxel combined with castration	Offer castration combined with chemotherapy to all patients whose first presentation is M1 disease and who are fit enough for chemotherapy.	1a	A
Castration alone	Surgical, LHRH agonist, OR LHRH antagonist	Offer castration alone with or without an anti-androgen to patients unfit for, or unwilling to consider, castration combined with chemotherapy.	1b	A
		Do not prescribe abiraterone acetate or enzalutamide outside of a clinical trial.	3	A
Castration combined with any local treatment	Radiotherapy/Surgery	Use castration combined with local treatment in an investigational setting only.	3	A
In M1 asymptomatic patients, discuss deferred castration with a well-informed patient since it lowers the treatment side-effects, provided the patient is closely monitored.			2b	B

H-N mPC: αντιμετώπιση (2)

Anti-androgens			
In M1 patients treated with an LHRH agonist, offer short-term administration of anti-androgens to reduce the risk of the 'flare-up' phenomenon.		2a	A
Start anti-androgens used for 'flare-up' prevention on the same day as an LHRH analogue is started or for up to 7 days before the first LHRH analogue injection if patient has symptoms). Treat for four weeks.		3	A
Do <u>not</u> offer anti-androgen monotherapy in M1 patients.		1a	A
Intermittent treatment			
Population	In asymptomatic M1 patients, offer intermittent treatment to highly motivated men, with a major PSA response after the induction period.	1b	B
Threshold to start and stop ADT	<ul style="list-style-type: none"> In M1 patients follow the schedules used in published clinical trials on timing of intermittent treatment. Stop treatment when the PSA level is < 4 ng/mL after 6 to 7 months of treatment. Resume treatment when the PSA level is > 10-20 ng/mL (or to the initial level if < 20 ng/mL). 	4	C
Drugs	In M1 patients, offer combined treatment with LHRH agonists and NSAA.	1b	A
	Offer LHRH antagonists, especially in patients with an impending spinal cord compression or bladder outlet obstruction.	2	B

Περίπτωση 1^η

Ανδρας 79 ετών προσέρχεται με χρόνια ατελή επίσχεση και επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη 3,4).

Από το ιστορικό του αναφέρει πολύ καλή γενική υγεία με ήπια -κατά την γνώμη του- αλλά ελαφρώς επιδεινούμενα LUTS.

Είχε μετρήσει το PSA προ 10ετίας και ήταν 3,8 ng/ml.

ΔΕΠ: προστάτης με πολλαπλά σκληρά οζίδια, καθηλωμένος
PSA: 80 ng/ml

U/S: διατάσεις άμφω, προστάτης 78 ml

Βιοψία: αμφοτερόπλευρο CaP GS 4+3=7

CT scan: πολλαπλοί διογκωμένοι λαγόνιοι λεμφαδένες άμφω

Scanning οστών: πολλαπλές μεταστατικές εστίες στην

ΘΜΣΣ, λαγόνια

Θεραπευτική προσέγγιση:

- Ουροκαθετήρας και ανδρογονικός αποκλεισμός (με ή χωρίς συγχορήγηση αναστολέα $\alpha 1$ -AR) με δοκιμή αφαίρεσης του ουροκαθετήρα ανά μήνα
 - σε αποτυχία του TWOC:
 - TUR channel μετά από 3 η 6 μήνες
 - μόνιμος ουροκαθετήρας
- Αμεσα, TUR channel
- Ουροκαθετήρας, ADT και ακτινοθεραπεία
- Ριζική προστατεκτομή και ADT

Περίπτωση 2^η

Ανδρας 66 ετών προσέρχεται σε τακτικό έλεγχο (προηγούμενος προ 5ετίας, αναφέρει λήψη ντουταστερίδης από 8ετίας χωρίς ουρολογική παρακολούθηση)

Από το ιστορικό του αναφέρει πολύ καλή γενική υγεία με ήπια αλλά ελαφρώς επιδεινούμενα LUTS.

Είχε μετρήσει το PSA προ 5ετίας και ήταν 2,8 ng/ml.

ΔΕΠ: ήπια διογκωμένος προστάτης με σχετικά σκληρότερο ΔΕ λοβό.

Πρόσφατο PSA: 25 ng/ml

U/S: προστάτης 68 ml, PVR 240 ml

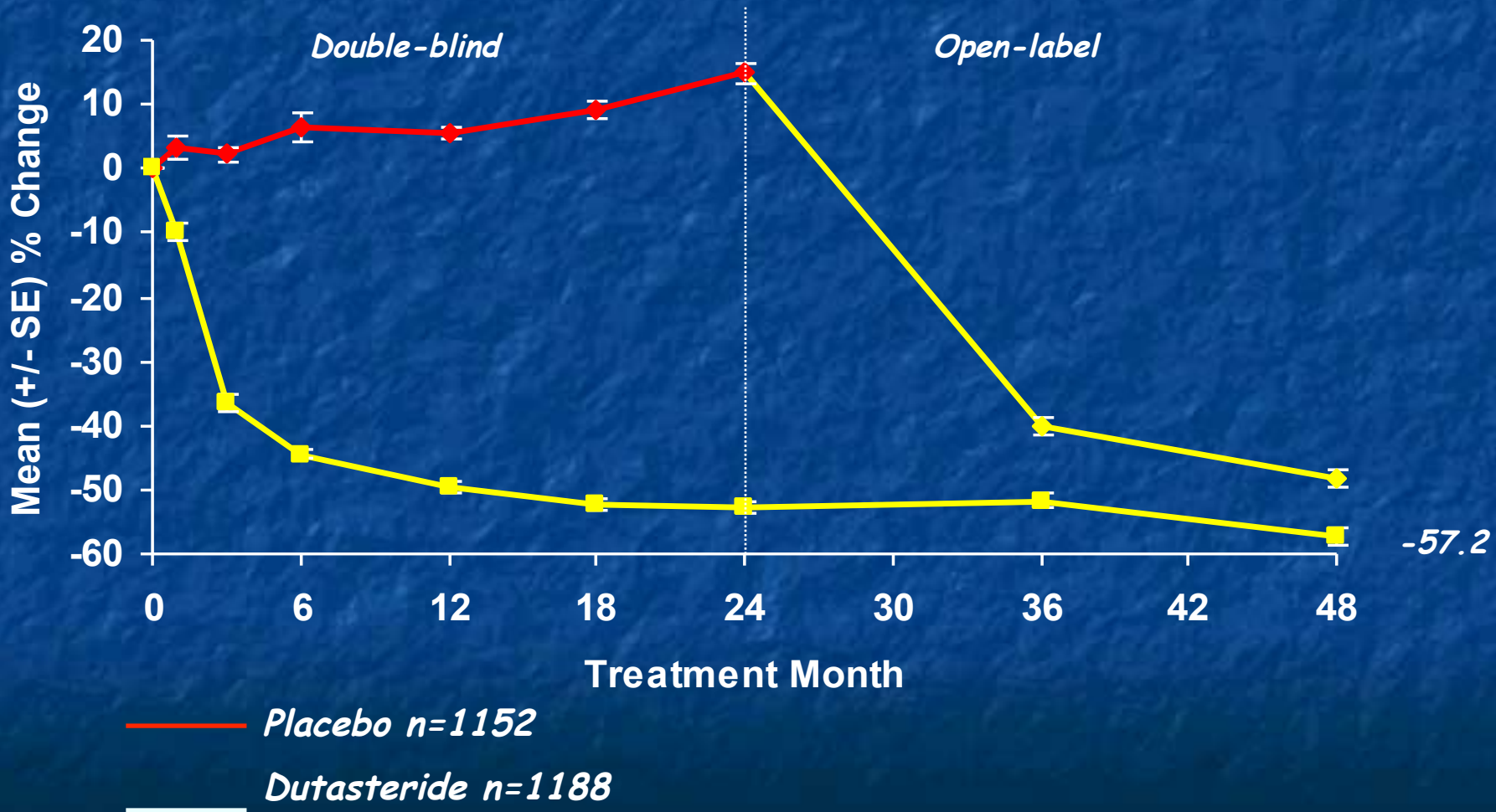
Βιοψία: ετερόπλευρο CaP GS 4+4=8

CT scan: χωρίς διογκωμένους λεμφαδένες

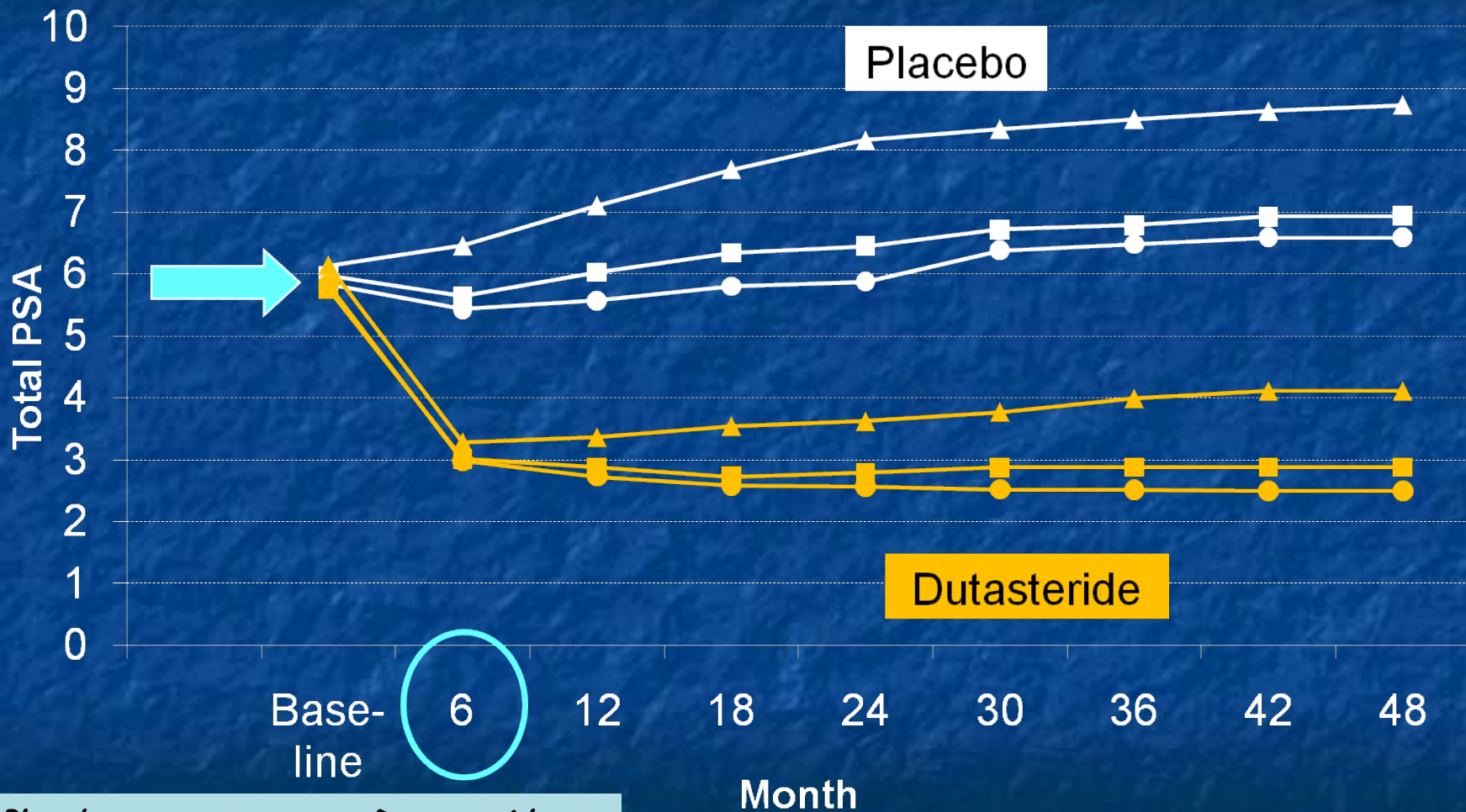
Scanning οστών: εστία αυξημένης καθήλωσης στην εγκάρσια απόφυση του Θ8

mpMRI προστάτου: διήθηση ΔΕ σπερματοδόχου κύστεως από νεόπλασμα που καταλαμβάνει τα 2/3 του ΔΕ λοβού

Το PSA μειώνεται με προβλεπόμενο τρόπο και επομένως διατηρεί την χρησιμότητά του στην ανίχνευση του καρκίνου του προστάτη



Serial PSAs (Means) by Treatment and Cancer Status in REDUCE

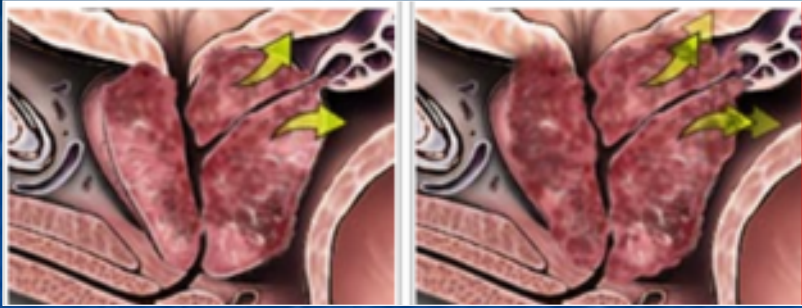


Θεραπευτική προσέγγιση:

- Ουροκαθετήρας και ανδρογονικός αποκλεισμός (με ή χωρίς συγχορήγηση αναστολέα $\alpha 1$ -AR) με δοκιμή αφαίρεσης του ουροκαθετήρα ανά μήνα
 - σε αποτυχία του TWOC:
 - TUR channel μετά από 3 η 6 μήνες
 - μόνιμος ουροκαθετήρας
- Αμεσα, TUR channel
- Ουροκαθετήρας, ADT και ακτινοθεραπεία
- Ριζική προστατεκτομή και ADT

Ποιά είναι η αιτία της απόφραξης
σε ασθενείς με CaP ;

Η αιτία της απόφραξης σε ασθενείς με CaP



Στο 70% σχεδόν των ασθενών με CaP, η νόσος εξορμάται από την περιφερική ζώνη του προστάτη αδένου και προκαλεί LUTS μόνον όταν έχει

αναπτυχθεί τόσο ώστε να πιέζει ή να διηθεί παρακείμενες δομές όπως η προστατική ουρήθρα, η ουροδόχος κύστη ή τα αγγειονευρώδη δεμάτια.

Hamilton W, Sharp D. Br J Gen Pract 2004; 54: 617-21
Guess HA. Epidemiol Rev 2001; 23: 152-8

Μιά άλλη, συνηθέστερη, αιτία πρόκλησης LUTS σε ασθενείς με CaP είναι η παράλληλη διόγκωση του προστάτη λόγω ΚΥΠ, κάτι που έχει αυξημένη επίπτωση με την αύξηση της ηλικίας

Συχνότητα της επίσχεσης σε ασθενείς με CaP

Μελέτη	%
Barnes RW, 1940	23,9
Varenhorst E et al, 1985	17,8
Moul JW et al, 1989	13
Anast JW et al, 2007	10

Barnes W. J Urol 1940; 44: 169

Varenhorst E et al. Urology 1985; 25:354-6

Moul JW et al. J urol 1989; 141:1357-77

Anast JW et al. Curr Urol Rep 2007; 8:211-6

Μπορεί ο ανδρογονικός αποκλεισμός να άρει
την απόφραξη σε ασθενείς με CaP ;

Αποτελεσματικότητα του ανδρογονικού αποκλεισμού σε ασθενείς με CaP και επίσχεση

Μελέτη	Επιτυχής ΤWOC (%)
Chute R et al, 1942	69,2
Fleischmann et al, 1985	68,6 εντός 2 μηνών
Varenhorst et al, 1985	65,6 εντός 6 μηνών
Thomas et al, 1992	83 εντός 1 μηνός
Mommsen et al, 1994	62% εντός 3 μηνών

Chute R et al. J Urol 1942; 48:462

Fleischmann et al. J Urol 1985; 134:498-500

Varenhorst et al. Urology 1985; 25:354-6

Thomas DJ et al. J R Soc Med 1992; 85:318-9

Mommsen et al. Scand J Urol Nephrol 1994; 28:401-4

Ο ανδρογονικός αποκλεισμός μειώνει τον όγκο του προστάτη (ή/και τον όγκο του καρκίνου στον προστάτη) σε ασθενείς με CaP

LHRH Agonists

A Nonsurgical Treatment for Benign Prostatic Hyperplasia

JOSEPH E. OESTERLING

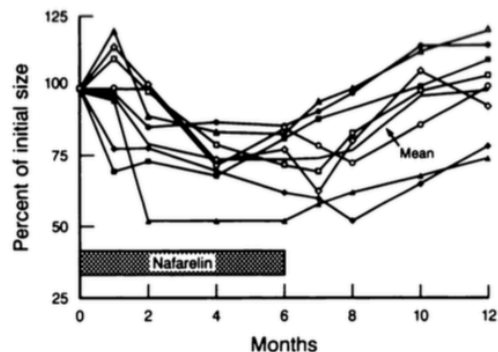


FIG. 3. Effect of the potent luteinizing hormone-releasing hormone agonist nafarelin acetate on prostatic size, as determined by transrectal ultrasonography. All patients were treated for 6 months and followed for an additional 6 months. Reprinted with permission from Peters CA and Walsh PC: The effect of nafarelin acetate, a luteinizing-hormone-releasing hormone agonist, on benign prostatic hyperplasia. *The New England Journal of Medicine*, 1987;317:601.

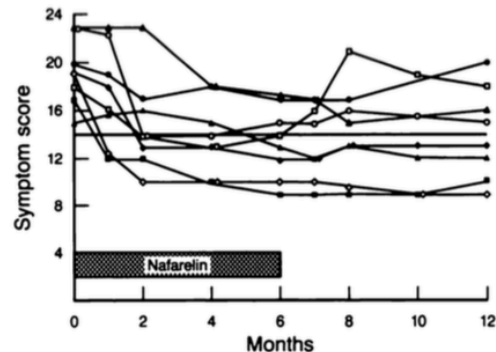


FIG. 5. Effect of the potent luteinizing hormone-releasing hormone agonist nafarelin acetate on symptom score. All patients were treated for 6 months and followed for an additional 6 months. Reprinted with permission from Peters CA, Walsh PC. The effect of nafarelin acetate, a luteinizing-hormone-releasing hormone agonist, on benign prostatic hyperplasia. *The New England Journal of Medicine* 1987;317:599-604.

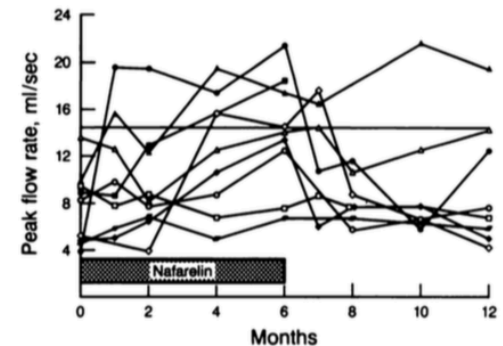


FIG. 4. Effect of the potent luteinizing hormone-releasing hormone agonist nafarelin acetate on peak urinary flow rate. All patients were treated for 6 months and then followed for an additional 6 months. Reprinted with permission from Peters CA and Walsh PC. The effect of nafarelin acetate, a luteinizing-hormone-releasing hormone agonist, on benign prostatic hyperplasia. *The New England Journal of Medicine* 1987;317:599-604.

Androgen deprivation therapy for volume reduction, lower urinary tract symptom relief and quality of life improvement in patients with prostate cancer: degarelix vs goserelin plus bicalutamide

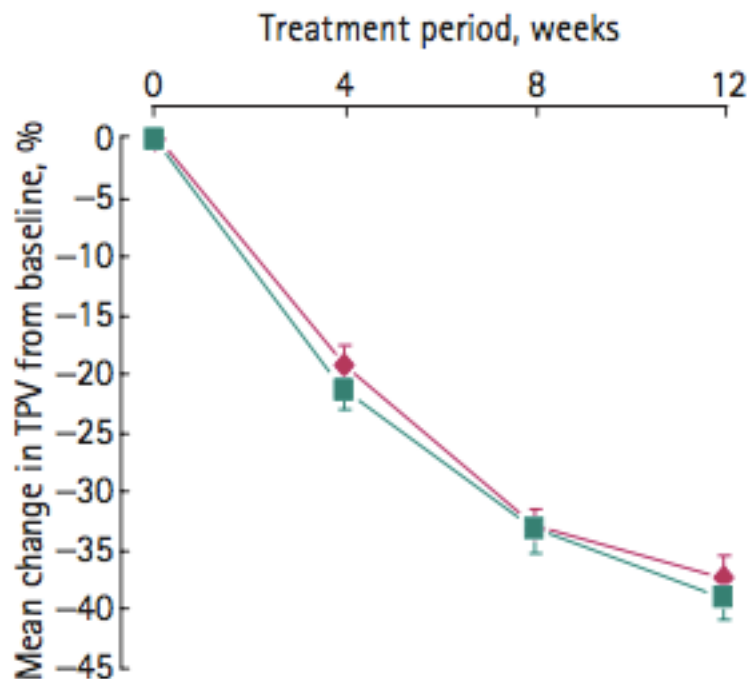


FIG. 2. Mean (\pm SEM) percentage change of TPV from baseline during 12 weeks' therapy with either monthly s.c. injections of degarelix (240/80 mg) or monthly s.c. pellets of goserelin (3.6 mg). Patients receiving goserelin treatment also received 50 mg bicalutamide once-daily during the first 4 weeks of the treatment. Red line, degarelix; Green line, goserelin + bicalutamide.

Effect of endocrine treatment on voiding and prostate size in men with prostate cancer: a long-term prospective study.

Klarskov LL¹, Klarskov P, Mommsen S, Svolgaard N.

+ Author information

Abstract

OBJECTIVE: The aim of this study was to assess and quantify changes in voiding parameters and prostate size in men with prostate cancer from before the start of endocrine treatment and during long-term follow-up.

MATERIAL AND METHODS: Seventy-seven patients were recruited from three clinics and followed prospectively until death, clinical deterioration making the patient unfit for participation, or the end of the study. Median age was 74 (range 54-85) years, and the median follow-up was 18 (3-90) months. Parameters and endpoints were total score on the Danish Prostatic Symptom Score (DAN-PSS-1) questionnaire, maximum flow rate, postvoid residual volume, frequency and voided volume, and prostate volume on transrectal ultrasonography.

RESULTS: All parameters improved significantly in the range of median 13-50% within the first 12 months. The greater part of the effect occurred during the first month, and thereafter the improvement rate slowed down. Intervention for local progression was estimated on Kaplan-Meier analysis to be about 20% after 4 years. 73% had a defined prostate-specific antigen nadir after a median of 6 (1-60) months with scheduled assessments up to 72 months after the nadir. All parameters were improved before the nadir and the improvement remained during biochemical progression except for the very latest visits where few patients contributed to the analyses.

CONCLUSIONS: Androgen deprivation therapy improved lower urinary tract symptoms, objective voiding parameters and prostate volume in patients with prostate cancer who were not candidates for curative treatment. The improvement was significant within the first month and clinically relevant. Despite biochemical progression the effect may last for years, and only a minority will need intervention for local progression.

Neoadjuvant Androgen Deprivation Therapy for Prostate Volume Reduction, Lower Urinary Tract Symptom Relief and Quality of Life Improvement in Men with Intermediate- to High-risk Prostate Cancer: A Randomised Non-inferiority Trial of Degarelix versus Goserelin plus Bicalutamide

M. Mason^{*}, X. Maldonado Pijoan[†], C. Steidle[‡], S. Guerif[§], T. Wiegel[¶], E. van der Meulen^{||}, P.B.F. Bergqvist^{||}, V. Khoo^{**}

Clinical Oncology 25 (2013) 190–196

Results: The total prostate volume decreased significantly from baseline to week 12 in both treatment groups, reaching $-36.0 \pm 14.5\%$ in degarelix-treated patients and $-35.3 \pm 16.7\%$ in goserelin-treated patients (adjusted difference: -0.3% ; 95% confidence interval: -4.74 ; 4.14%). At the end of the therapy, more degarelix- than goserelin-treated patients reported International Prostate Symptom Score decreases of ≥ 3 points (37% versus 27%, $P = 0.21$). In addition, in patients with a baseline International Prostate Symptom Score of ≥ 13 , the magnitude of the decrease was larger in degarelix- ($n = 53$) versus goserelin-treated patients ($n = 17$) (6.04 versus 3.41, $P = 0.06$).

Ο ανδρογονικός αποκλεισμός έχει και άλλες,
παράλληλες δράσεις:

- Στο στατικό και δυναμικό στοιχείο του υποκυστικού κωλύματος μέσω υποδοχέων GnRH που έχουν ταυτοποιηθεί σε επιθηλιακά και λεία μυϊκά κύτταρα του προστάτη, σε περιφερικά λεμφοκύτταρα που διηθούν τον προστάτη και στον βλεννογόνο της κύστης, τόσο σε πειραματόζωα όσο και σε ανθρώπους.

Russo A, et al. Eur Urol 2011; 59: 868-74

Bono AV, et al. Anal Quant Cytol Histol 2002; 24: 221-7

Bahk JY, et al. Urol Int 2008; 80: 431-8

Tanriverdi F, et al. Clin Exp Immunol 2005; 142: 103-10

Gandaglia G, et al. J Urol 2011; 185:e322

Rick FG, et al. Prostate 2011; 71: 736-47

- Ο αποκλεισμός των υποδοχέων GnRH στα κύτταρα αυτά σχετίζεται με μείωση των επαγωγικών της φλεγμονής κυτταροκινών, διαφόρων αυξητικών παραγόντων, ακόμη και των α1-αδρενεργικών υποδοχέων,

Rick FG, et al. Prostate 2011; 71: 736-47
Siejka A, et al. BJU Int 2010; 106: 1382-8

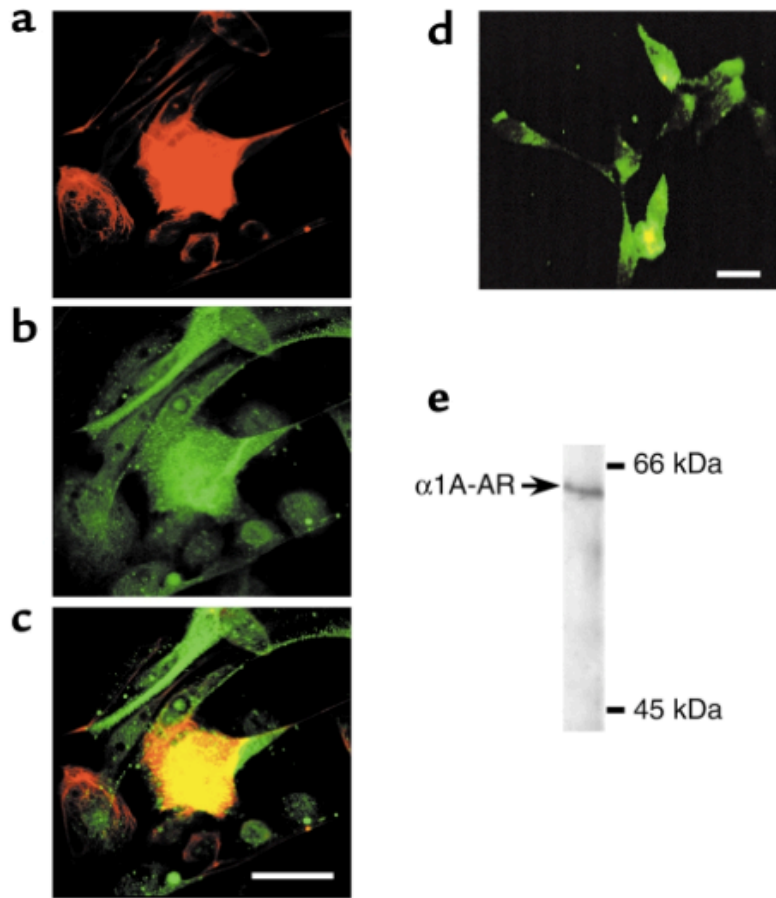
κάτι που δυνητικά, έχει επίπτωση στην χάλαση των λείων μυϊκών ινών και μείωση του όγκου του προστάτη

Rick FG, et al. Prostate 2011; 71: 736-47
Giuliano F, et al. J Urol 2009; 181: 693

Συγχορήγηση αναστολέων των
α1 αδρενεργικών υποδοχέων σε ασθενείς με
καρκίνο προστάτη με σκοπό:

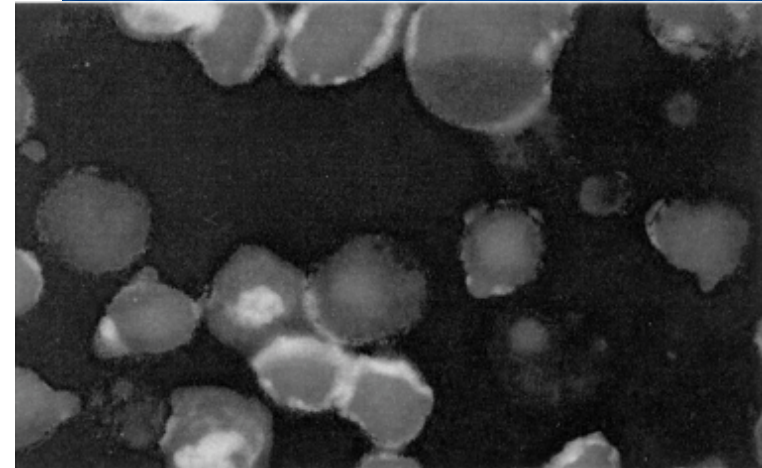
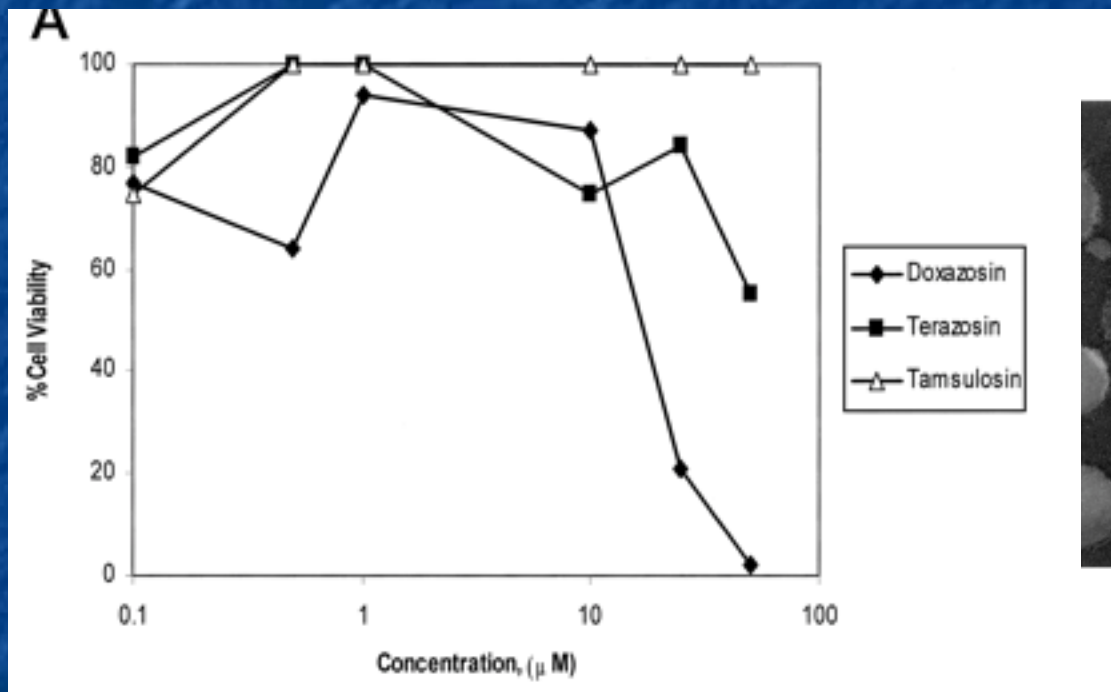
- την χάλαση των λείων μυϊκών ινών της ΚΥΤΤ
- την δράση επί των καρκινικών κυττάρων

Η χορήγηση αγωνιστή των $\alpha 1$ -αδρενεργικών υποδοχέων διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών προστατικών κυττάρων



$\alpha 1A$ -AR protein expression in hPCE cells. (a-c) Epifluorescence images representing double labeling of the primary culture of hPCE cells with anti-cytokeratin 14 antibody that selectively stains epithelial cells (red in a) and with goat anti- $\alpha 1A$ -AR antibody (green in b), resulting in an orange interference color (c). (d) Staining of LNCaP cells with goat anti- $\alpha 1A$ -AR antibody. (e) Representative Western blot analysis of $\alpha 1A$ -AR in LNCaP cells with goat anti- $\alpha 1A$ -AR polyclonal antibody (see Methods for details). Each experiment was repeated several times.

Η χορήγηση παραγώγων κιναζολίνης ανταγωνιστών των α_1 -αδρενεργικών υποδοχέων (δοξαζοσίνης, τεραζοσίνης) προκαλεί απόπτωση των καρκινικών προστατικών κυττάρων χωρίς επίπτωση στον πολλαπλασιασμό που δεν εξαρτάται από τον αδρενεργικό υποδοχέα



*Kyprianou, N., and Benning, C.M. Cancer Res 2000; 60:4550-4555.
Benning, C.M., and Kyprianou, N. 2002. Cancer Res 2002; 62:597-602.*

Διουρηθρική επέμβαση (TUR channel) σε
ασθενείς με CaP

TUR channel σε CaP

TABLE 1. OUTCOMES FOR PALLIATIVE TRANSURETHRAL RESECTION OF THE PROSTATE

Study	No. of procedures	Reoperation rate (%)	Prolonged/permanent catheterization (%)	Incontinence rate (%)
Mazur 1991 ¹³	41	22	NR	5/5 ^a
Crain 2004 ¹⁵	24	29	21	0
Marszalek 2007 ¹⁶	89	25	11	10

^a5% with total urinary incontinence, 5% with stress urinary incontinence.
NR=not recorded.

*Mazur AW, et al. Urology 1991;38:526-528.
Crain DS, et al. J Urol 2004;171: 668-671.
Marszalek M, et al. BJU Int 2007;99: 56-59.*

TURP in a large malignant gland can be technically difficult. The prostatic urethra may be rigid and both the veru montanum and external sphincter hard to identify with the associated risk of incontinence.

Thomas DJ, et al. J R Soc Med 1992;85:318-319.

TUR channel + ADT σε CaP

	<i>Group A: channel TURP+ bilateral orchidectomy (n=10)</i>	<i>Group B: bilateral orchidectomy alone (n=12)</i>
Mean age (years)	73.8	77.8
Differentiation:		
Poor	6	4
Moderate	4	7
Well		1
Stage:		
T4	8	7
T3	2	5
Bone metastases plain X-ray	6	3
Mean weight of chips (g)	12.35	—
Trial without catheter success:		
Post operation	5	—
1 month	4	10
2 months	1 (re-do TURP)	2 (TURP)
Mean total hospital stay (days)	11.4	10

Σε ασθενείς με επίσχεση ούρων λόγω CaP στους οποίους ενδείκνυται ορμονοθεραπεία, η διενέργεια επέμβασης (channelTURP) μπορεί να παρουσιαστεί επιπλέον νοσηρότητα και επομένως η επέμβαση θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνον όπου αποτυγχάνει ο ορμονικός χειρισμός.

Thomas DJ, et al. J R Soc Med 1992;85:318-319.

Υπάρχει φόβος διασποράς όταν
πραγματοποιείται TUR channel σε CaP;

Φόβος διασποράς όταν πραγματοποιείται TUR channel σε CaP

Μιά σειρά μελετών ήγειραν την πιθανότητα αιματογενούς διασποράς της νόσου μετά από TUR channel:

- McGowan DG et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1980; 6:1121
- Hanks GE et al. J Urol 1983; 129:309
- Elder JS et al, J Urol 1984; 131:210 A, abstr 425
- Forman JD, et al. Cancer 1986;58:1770-8

Dissemination of disease following transurethral resection for locally advanced prostate cancer.

Babaian RJ¹, Archer JS.

+ Author information

Abstract

Between 1974 and 1978, 258 patients with clinical Stage C adenocarcinoma of the prostate were treated at the U.T. M.D. Anderson Hospital in Houston. Of these, 208 were considered evaluable for a review of the impact of transurethral resection (TUR) on the dissemination of disease. After TUR, the incidence of disease progression was 38.9 per cent, compared with 36.4 per cent for patients who did not undergo TUR. There were significant differences in both incidence of progression (31.2% versus 55.6%, $p = 0.002$) and time to progression (p less than 0.001) when patients were divided into Stages C1 and C2 (presence or absence of pelvic side wall fixation) irrespective of their TUR status. Therefore, it appears that for patients with locally advanced prostate cancer, the degree of tumor burden and not the TUR status has a significant influence on disease progression.

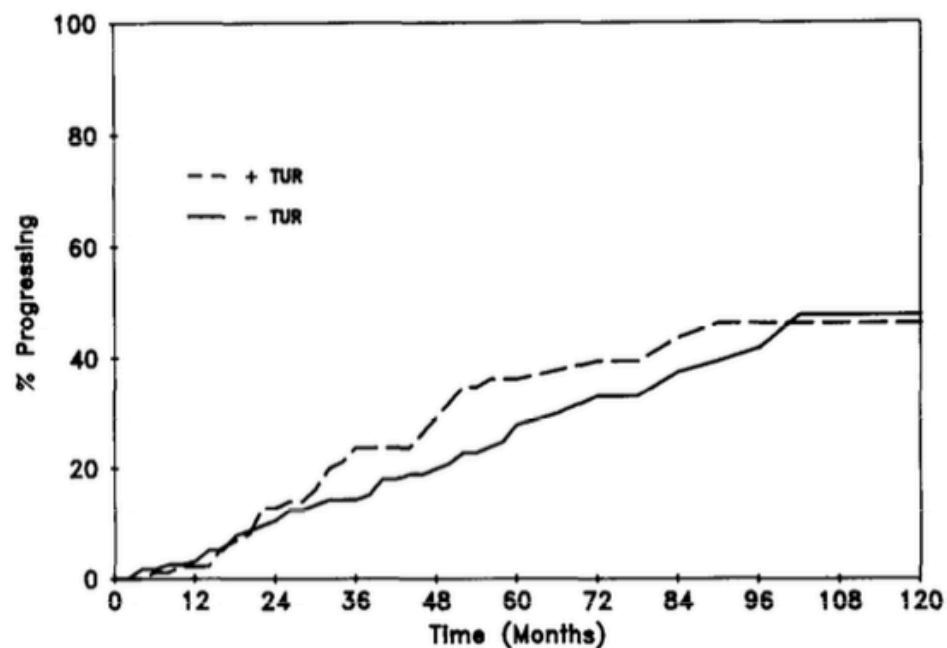
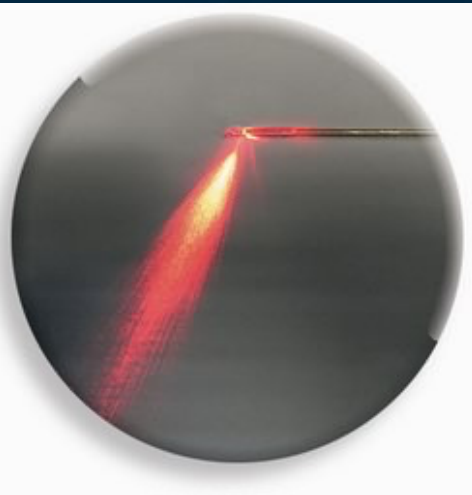


FIGURE 1. Time to progression on whether or not transurethral resection was performed.

Η χρήση LASER για TUR channel σε CaP



Diode Laser Ablation of Prostate and Channel Transurethral Resection of Prostate in Patients with Prostate Cancer and Bladder Outlet Obstruction Symptoms

Babak Javanmard, Amin Hasanzadeh Hadad, Mohammad Yaghoobi, Behzad Lotfi

Variables	pTURP			Diode Laser		
	Preoperative	Postoperative	<i>P</i> Value	Preoperative	Postoperative	<i>P</i> Value
IPSS	28.3 ± 5.6	11.1 ± 4.1	.001	29.5 ± 4.1	11.7 ± 3.6	.001
PVR, mL	68.1 ± 23.9	18.4 ± 3.5	.001	60.1 ± 18.9	17.7 ± 6.3	.001
Qmax, mL/s	8.8 ± 1.8	20.1 ± 4.5	.001	9.5 ± 0.9	19.4 ± 2.6	.001
Serum creatinine, mg/dL	1.81 ± 0.9	1.53 ± 0.5	.2	1.65 ± 0.7	1.49 ± 0.06	.4



[Urol Int.](#) 2015;94(3):326-9. doi: 10.1159/000366209. Epub 2015 Feb 17.

A comparison of 120 W laser photoselective vaporization versus transurethral resection of the prostate for bladder outlet obstruction by prostate cancer.

Altay B¹, Erkurt B, Kiremit MC, Horuz R, Guzelburc V, Albayrak S.

⊕ Author information

Abstract

OBJECTIVE: To compare the mid-term outcomes of photoselective vaporization of prostate (PVP) with GreenLight HPS 120 W laser and transurethral resection of the prostate (TURP) for obstructive lower urinary tract symptoms (LUTS) in men with prostate cancer (CaP).

PATIENTS AND METHODS: Seventy four patients with locally advanced (T3/T4) CaP with severe LUTS or acute urinary retention (AUR) were allocated to TURP (n = 36) or PVP (n = 38). International Prostate Symptom Scores (IPSS), maximum flow rates (Q_{max}) and post-void residual volumes (V_{res}), PSA levels, prostate volumes, complications, catheter removal and hospitalization periods were recorded. Patients were reassessed at 3, 6, and 12 months.

RESULTS: The catheter removal time was significantly longer in the TURP group (3.8 ± 1.1 vs. 1.2 ± 0.7 days, $p = 0.02$), whereas failure of initial voiding trial was higher in PVP (2.7 vs. 13.1%, $p = 0.01$). No significant difference in IPSS, Q_{max} and V_{res} values was observed within the follow-up period between two groups. A significant difference in urethral stricture rate (8.3 vs. 0%), catheter removal time (3.8 ± 1.1 vs. 1.2 ± 0.7 days) and hospital stay (2.9 ± 0.6 vs. 1.1 ± 0.5 days) was observed in favor of PVP.

CONCLUSIONS: Palliative PVP is very safe and effective by means of symptomatic relief in patients with locally advanced CaP.

Αντιμετώπιση της πρωτοπαθούς εστίας σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο προστάτη

“Hit the primary”: A paradigm shift in the treatment of metastatic prostate cancer?



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Critical Reviews in Oncology/Hematology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/critrevonc



Πιθανά ευεργετήματα από την κυτταρομειωτική αντιμετώπιση της πρωτοπαθούς εστίας σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο προστάτη

- Μείωση της νοσηρότητας λόγω τοπικής προόδου της νόσου
- Βελτίωση του διαστήματος χωρίς πρόοδο της νόσου
- Καλύτερη ανταπόκριση σε συστηματικές θεραπείες
- Καθυστέρηση στην εμφάνιση ευνουχοάντοχης νόσου
- Βελτίωση της ειδικής ως προς την νόσο και της ολικής επιβίωσης

Ανδρογονικός αποκλεισμός και
ακτινοθεραπεία σε ασθενείς με μεταστατικό
καρκίνο προστάτη

Ο συλλογισμός...

Αποδεικτικά στοιχεία από 3 μεγάλες προοπτικές φάσης III τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες έδειξαν ότι σε ασθενείς με τοπικά εκτεταμένη νόσο και αυξημένου κινδύνου για ύπαρξη μικρομεταστατικής νόσου η προσθήκη ακτινοθεραπείας στον ανδρογονικό αποκλεισμό:

- Βελτιώνει σημαντικά την 10ετή θεραπευτική ανταπόκριση
- Μειώνει την ειδική ως προς την νόσο και γενική θνησιμότητα
- Βελτιώνει τον έλεγχο της τοπικής νόσου

Τα αποτελέσματα είναι εμφανή από τον 3^ο χρόνο της τυχαιοποίησης.

Widmark A et al. Lancet 2009; 373: 301-30

Warde P, et al. Lancet 2011; 378: 2104-2111.

Mottet N, et al. Eur Urol 2012; 62: 213-219.

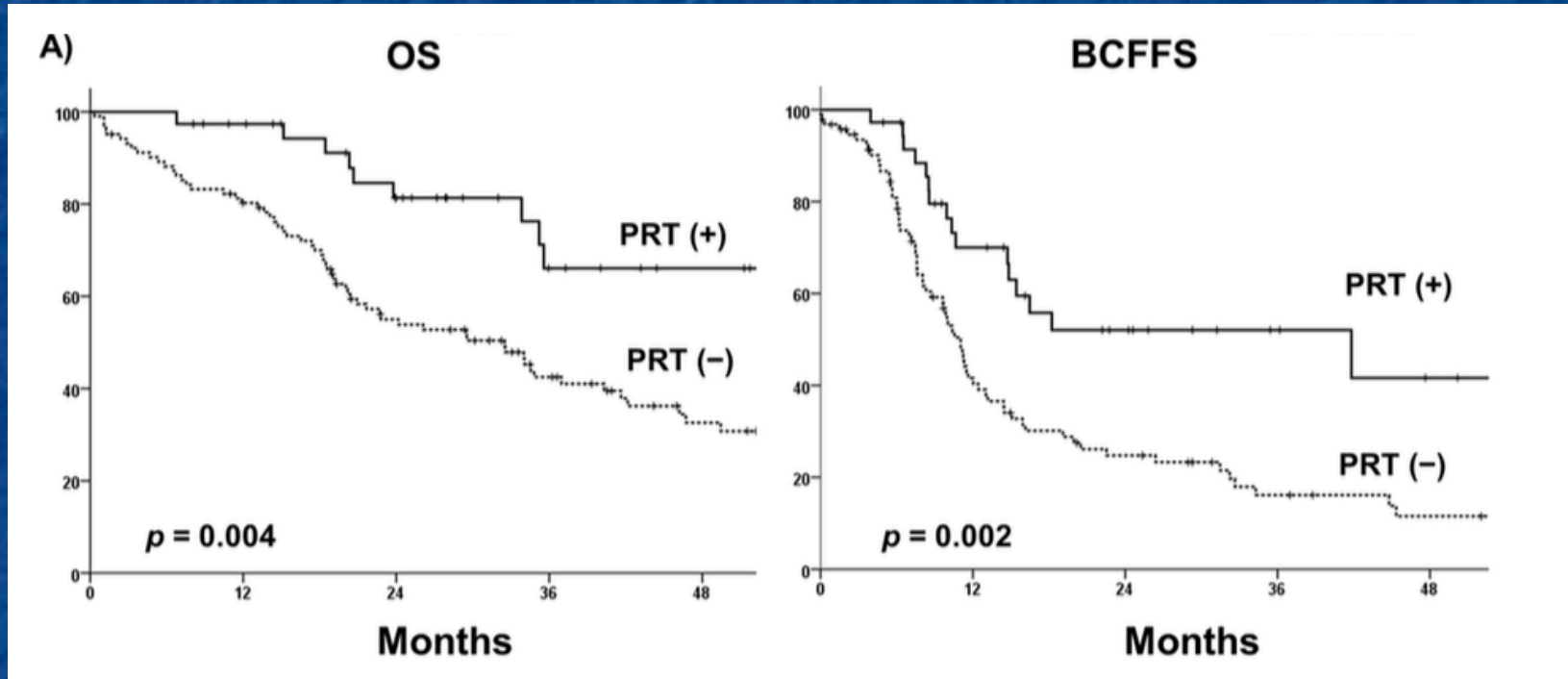
D'Angelillo RM, et al. Crit Rev Oncol Hematol 2015; 93: 136-148.

Ο μηχανισμός δράσης...

Η ακτινοθεραπεία επάγει ανοσολογικές απαντήσεις, ένα φαινόμενο που αποκαλείται «abscopal effect» και το οποίο έχει σαν αποτέλεσμα την υποχώρηση απομακρυσμένων μεταστάσεων μετά από τοπική θεραπεία που αποδίδεται σε ενεργοποίηση της αντινεοπλασματικής ανοσίας

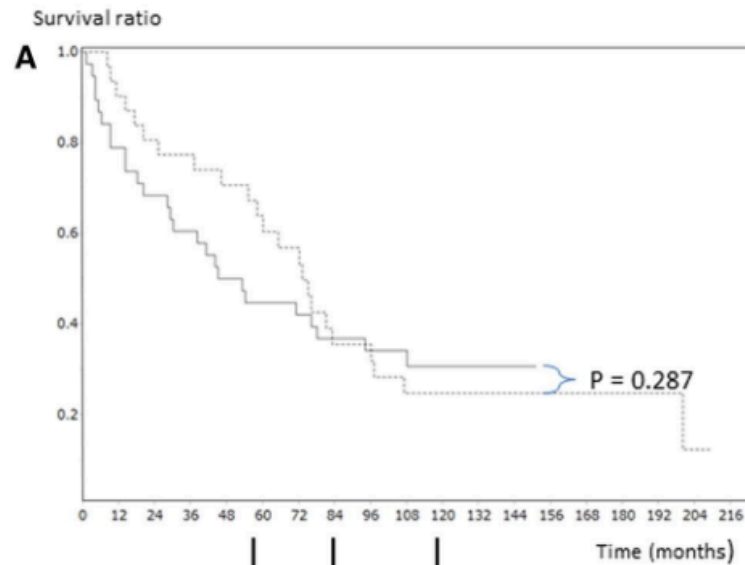
Demaria S, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 58: 862-870.

Does Radiotherapy for the Primary Tumor Benefit Prostate Cancer Patients with Distant Metastasis at Initial Diagnosis?

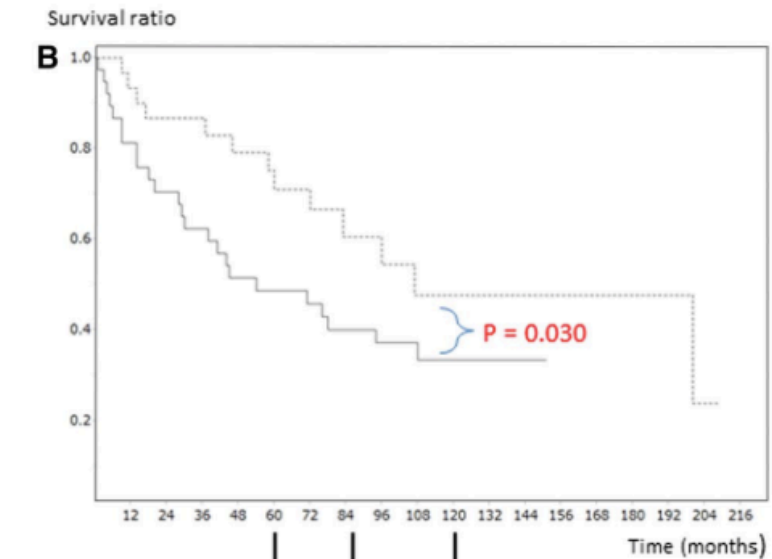


Kaplan-Meier curves for overall survival (OS) and biochemical failure-free survival (BCFFS) of patients receiving prostate radiotherapy (PRT) and those who did not. OS ($p = 0.004$) and BCFFS ($p = 0.002$) were better in PRT patients than in non-PRT patients

Favorable outcome of intraoperative radiotherapy to the primary site in patients with metastatic prostate cancer



OS			
D2 IORT group	--	.604	.355
D2 Control group	—	.421	.308

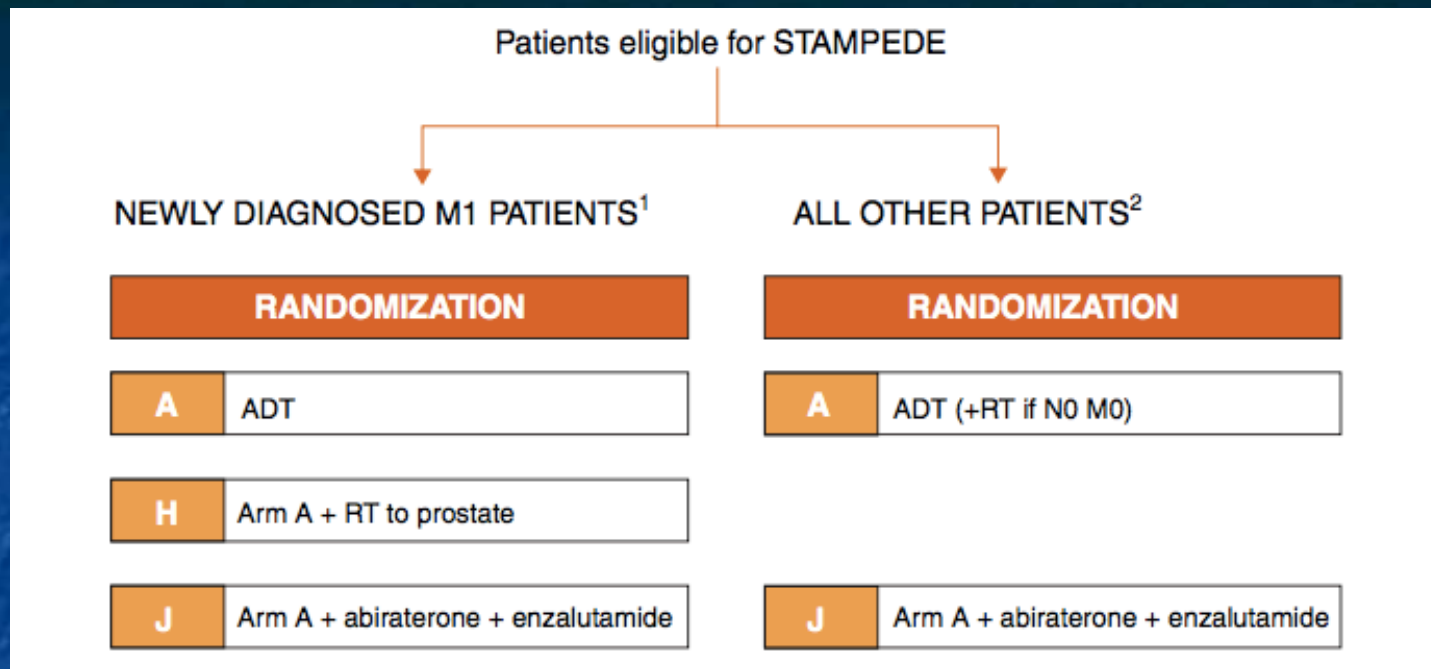


CSS			
D2 IORT group	--	.710	.605
D2 Control group	—	.458	.335

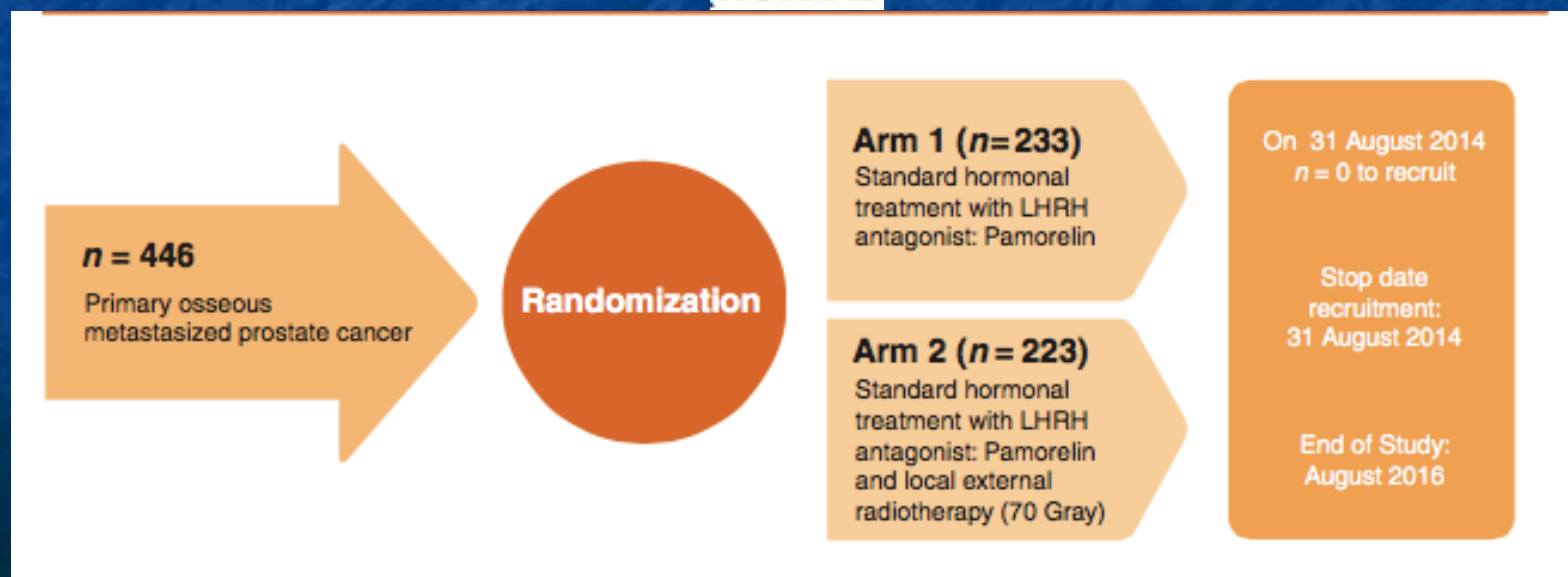
Fig. 4 Kaplan-Meier analysis of OS (a) and CSS (b) of patients with stage D2 disease stratified by IORT. CSS differed significantly ($P = 0.030$)

Conclusions: Local radiotherapy to the prostate by IORT in patients with metastatic prostate cancer may contribute to better survival, especially in patients without extent of skeletal disease Grade 4 or non-regional lymph node metastasis.

Kanda T et al. Int J Clin Oncol. 2016 Jan 11.



HORRAD



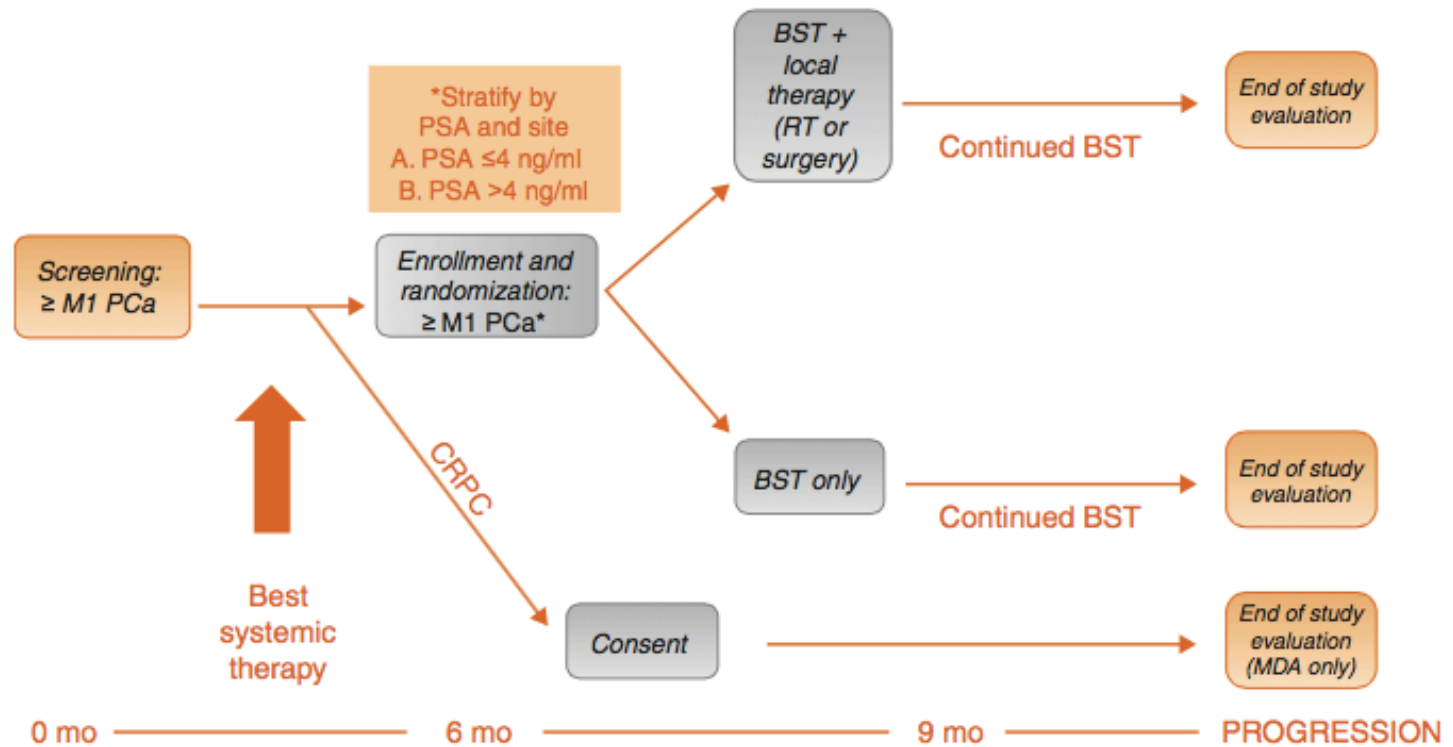


Fig. 3 – Study design for NCT01751438. BST = best systemic therapy; PCa = prostate cancer; PSA = prostate-specific antigen.

Ριζική προστατεκτομή και ανδρογονικός αποκλεισμός σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο προστάτη

Ριζική προστατεκτομή σε μεταστατικό καρκίνο προστάτη: είναι πραγματοποιήσιμη ;

Cytoreductive Radical Prostatectomy in Patients with Prostate Cancer and Low Volume Skeletal Metastases: Results of a Feasibility and Case-Control Study

Axel Heidenreich,* David Pfister and Daniel Porres

Conclusions: Cytoreductive radical prostatectomy is feasible in well selected men with metastatic prostate cancer who respond well to neoadjuvant androgen deprivation therapy. These pts had better median time to castration resistant prostate cancer (40 vs. 29 months), better clinical progression-free survival (38.6 vs 26.5 months), and cancer specific survival rates (95.6% vs 84.2%), whereas overall survival was similar.

J Urol. 2015; 193:832-838


Ριζική προστατεκτομή σε μεταστατικό καρκίνο προστάτη: είναι πραγματοποιήσιμη ;

EURURO-6226; No. of Pages 7

ARTICLE IN PRESS

EUROPEAN UROLOGY XXX (2015) XXX-XXX

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



EAU
European Association of Urology

Platinum Priority – Prostate Cancer
Editorial by XXX on pp. x–y of this issue

A Multi-institutional Analysis of Perioperative Outcomes in 106 Men Who Underwent Radical Prostatectomy for Distant Metastatic Prostate Cancer at Presentation

Prasanna Sooriakumaran^{a,b}, Jeffrey Karnes^c, Christian Stief^d, Bethan Copley^e, Francesco Montorsi^f, Peter Hammerer^g, Burkhard Beyer^h, Marco Moschiniⁱ, Christian Gratzke^d, Thomas Steuber^h, Nazareno Suardi^f, Alberto Brigantiⁱ, Lukas Manka^g, Tommy Nyberg^b, Susan J. Dutton^e, Peter Wiklund^{h,i}, Markus Graefen^{h,*}

^aNuffield Department of Surgical Sciences, University of Oxford, Oxford, UK; ^bDepartment of Molecular Medicine and Surgery, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; ^cMayo Clinic Department of Urology, Rochester, USA; ^dDepartment of Urology, Ludwig Maximilian University of Munich, Munich, Germany; ^eCentre for Statistics in Medicine, University of Oxford, Oxford, UK; ^fDepartment of Urology, San Raffaele Hospital, Milan, Italy; ^gDepartment of Urology/Uro-oncology, Academic Hospital Braunschweig, Brunswick, Germany; ^hMartini Clinic, Prostate Cancer Center, University Hospital Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany; ⁱUro-clinic, St. Goran Hospital, Stockholm, Sweden

Conclusions: RP for men with locally resectable, distant metastatic prostate cancer appears safe in expert hands for meticulously selected patients. Overall and specific complication rates related to the surgical extirpation are not more frequent than when RP is performed for standard indications, and the use of extended pelvic lymphadenectomy in all of this cohort compared to its selective use in localized/locally advanced prostate cancer accounts for any extra morbidity.

Table 3 – Operative approach, overall complications, operative time, and length of hospital stay stratified by center

Center	Patients (n)	Approach		Operative time (min)	Length of stay (d)	Complications at 90 d, n (%)
		Open, n (%)	Robotic (n)			
1	31	31 (100)	0	190 (164–247)	3 (3–5)	4 (12.9)
2	31	27 (87.1)	4	79.5 (67–140)	11 (9–13)	4 (12.9)
3	25	25 (100)	0	180 (156–212.5)	7 (6–8)	6 (24.0)
4	11	11 (100)	0	170 (160–380)	13 (7–19)	6 (54.5)
5	5	0 (0)	5	147 (130–180)	3 (3–3)	2 (40.0)
6	3	3 (100)	0	159 (147–170)	9 (7–10)	0 (0)

Data for operative time and length of stay are presented as median (interquartile range).

Table 1 – Baseline characteristics for the whole cohort (n = 106)

Parameter	Value
Age (yr)	64.5 (58.0–70.0)
Body mass index (kg/m ²) ^a	26.9 (24.7–28.7)
Prostate volume (cm ³) ^b	40 (29.6–58.2)
PSA (ng/ml)	23.5 (8.1–55.1)
Gleason score	8.5 (8.0–9.0)

Table 2 – Preoperative comorbidity scores and staging for the whole cohort

	n (%)
Charlson comorbidity index	
0	58 (77.3)
1	17 (22.7)
Preoperative T stage	
T0/Tx	42 (39.6)
T2	25 (23.6)
T3a	17 (16.0)
T3b	13 (12.3)
T4	9 (8.5)
Preoperative N stage	
N0/Nx	61 (57.5)
N1	45 (42.5)
Preoperative M stage	
M1a	36 (34.0)
M1b, 1 bone lesion	20 (18.9)
M1b, 2 bone lesions	7 (6.6)
M1b, ≥3 bone lesions	9 (8.5)
M1b, number not recorded	34 (32.1)

	n (%)
Reoperation	2 (1.9)
Readmission	4 (3.8)
Blood transfusion	15 (14.2)
Iatrogenic injury	
Vessel	0 (0)
Obturator nerve	0 (0)
Ureteral	1 (0.9)
Bladder	0 (0)
Rectal	0 (0)
Other bowel	0 (0)
Need for ileostomy	0 (0)
Ileus	1 (0.9)
Deep vein thrombosis	1 (0.9)
Pulmonary embolism	0 (0)
Pneumonia	0 (0)
Myocardial infarction	0 (0)
Symptomatic hematoma	2 (1.9)
Symptomatic lymphocele	9 (8.5)
Anastomotic leak	7 (6.6)
Anastomotic stricture	1 (0.9)
Sepsis	1 (0.9)
Wound infection	5 (4.7)
Wound dehiscence	0 (0)

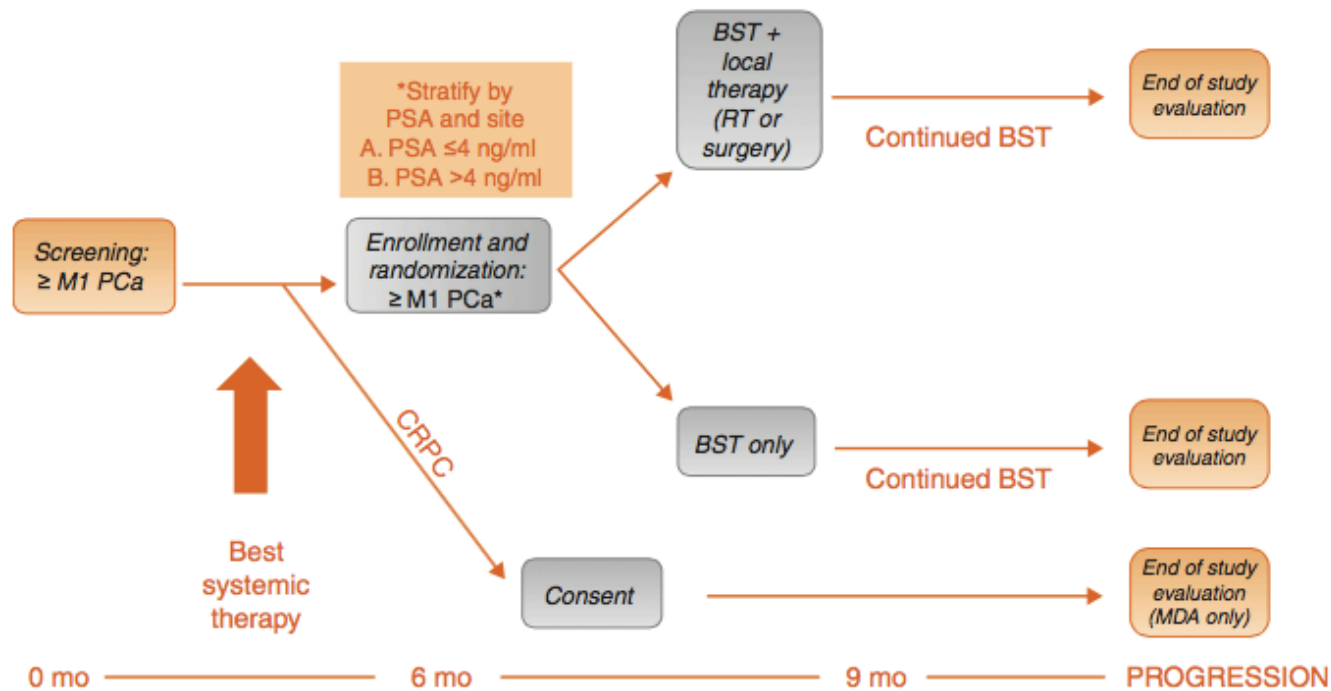


Fig. 3 – Study design for NCT01751438. BST = best systemic therapy; PCa = prostate cancer; PSA = prostate-specific antigen.

- Μελέτη NCT02138721: Μελέτη φάσης II, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ghent, Βέλγιο
- Μελέτη του τμήματος ουρολογικής ογκολογίας της German Cancer Society
- TRoMbone: Μιά κλινική μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο που έχει σκοπό να τυχαιοποιήσει ασθενείς με ολιγομεταστατική νόσο σε ριζική προστατεκτομή+συνήθη θεραπεία έναντι μόνης της συνήθους θεραπείας, με καταληκτικό σημείο την 5ετή συνολική επιβίωση

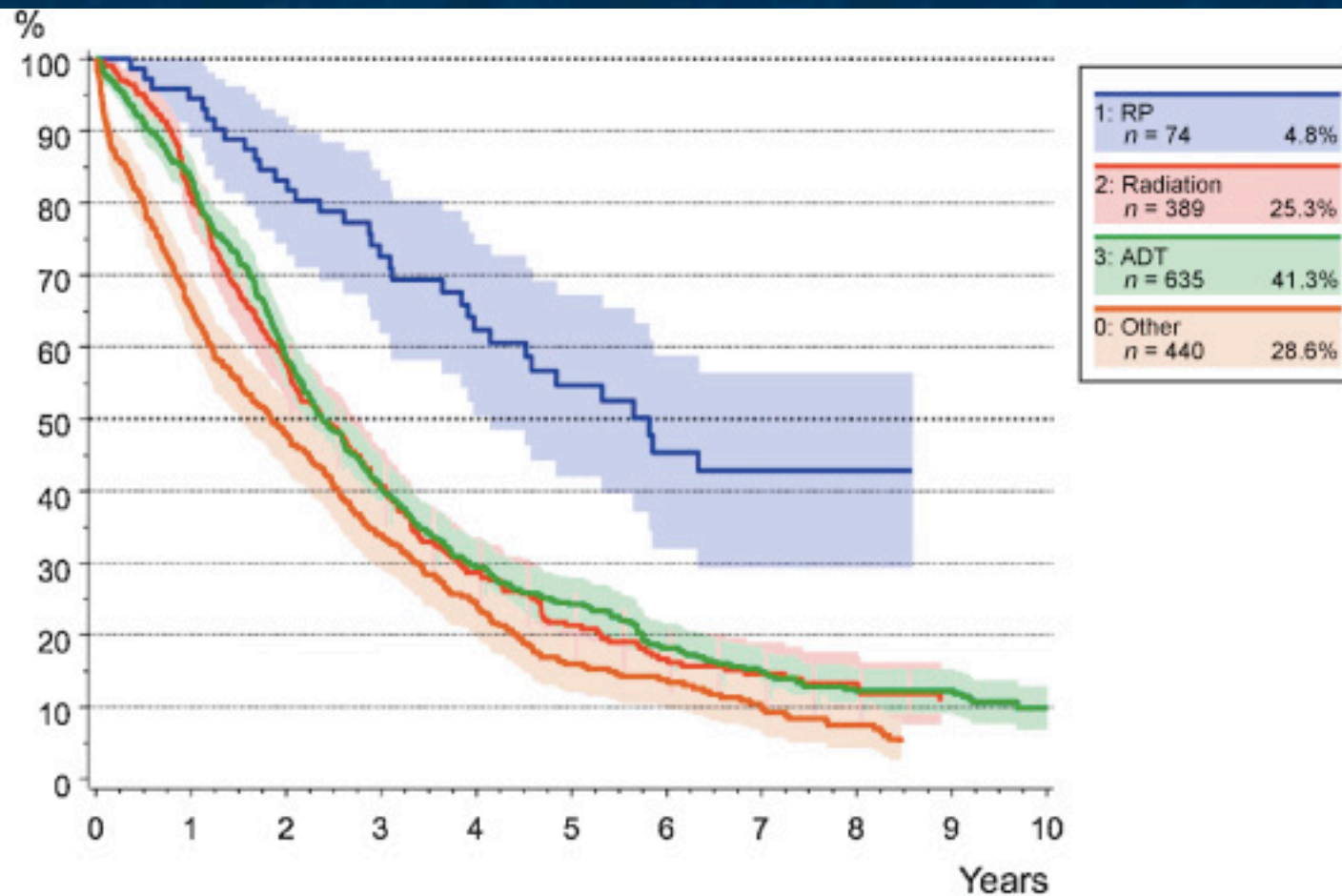


Fig. 1.

Survival of patients in the Munich Cancer Registry who did and did not undergo radical prostatectomy: (a) patient cohort, 1998–2010; (b) overall survival in M1 prostate cancer patients.

Περίπτωση 1^η

Ανδρας 79 ετών προσέρχεται με χρόνια ατελή επίσχεση και επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη 3,4).

Από το ιστορικό του αναφέρει πολύ καλή γενική υγεία με ήπια -κατά την γνώμη του- αλλά ελαφρώς επιδεινούμενα LUTS.

Είχε μετρήσει το PSA προ 10ετίας και ήταν 3,8 ng/ml.

ΔΕΠ: προστάτης με πολλαπλά σκληρά οζίδια, καθηλωμένος
PSA: 80 ng/ml

U/S: διατάσεις άμφω, προστάτης 78 ml

Βιοψία: αμφοτερόπλευρο CaP GS 4+3=7

CT scan: πολλαπλοί διογκωμένοι λαγόνιοι λεμφαδένες άμφω

Scanning οστών: πολλαπλές μεταστατικές εστίες στην

ΘΜΣΣ, λαγόνια

Θεραπευτική προσέγγιση:

- Ουροκαθετήρας και ανδρογονικός αποκλεισμός (με ή χωρίς συγχορήγηση αναστολέα $\alpha 1$ -AR) με δοκιμή αφαίρεσης του ουροκαθετήρα ανά μήνα
 - σε αποτυχία του TWOC:
 - TUR channel μετά από 3 η 6 μήνες
 - μόνιμος ουροκαθετήρας
- Αμεσα, TUR channel
- Ουροκαθετήρας, ADT και ακτινοθεραπεία
- Ριζική προστατεκτομή και ADT

Περίπτωση 2^η

Ανδρας 66 ετών προσέρχεται σε τακτικό έλεγχο (προηγούμενος προ 5ετίας, αναφέρει λήψη ντουταστερίδης από 8ετίας χωρίς ουρολογική παρακολούθηση)

Από το ιστορικό του αναφέρει πολύ καλή γενική υγεία με ήπια αλλά ελαφρώς επιδεινούμενα LUTS.

Είχε μετρήσει το PSA προ 5ετίας και ήταν 2,8 ng/ml.

ΔΕΠ: ήπια διογκωμένος προστάτης με σχετικά σκληρότερο ΔΕ λοβό.

Πρόσφατο PSA: 25 ng/ml

U/S: προστάτης 68 ml, PVR 240 ml

Βιοψία: ετερόπλευρο CaP GS 4+4=8

CT scan: χωρίς διογκωμένους λεμφαδένες

Scanning οστών: εστία αυξημένης καθήλωσης στηνν εγκάρσια απόφυση του Θ8

mpMRI προστάτου: διήθηση ΔΕ σπερματοδόχου κύστεως από νεόπλασμα που καταλαμβάνει τα 2/3 του ΔΕ λοβού

Θεραπευτική προσέγγιση:

- Ουροκαθετήρας και ανδρογονικός αποκλεισμός (με ή χωρίς συγχορήγηση αναστολέα $\alpha 1$ -AR) με δοκιμή αφαίρεσης του ουροκαθετήρα ανά μήνα
 - σε αποτυχία του TWOC:
 - TUR channel μετά από 3 η 6 μήνες
 - μόνιμος ουροκαθετήρας
- Αμεσα, TUR channel
- Ουροκαθετήρας, ADT και ακτινοθεραπεία
- Ριζική προστατεκτομή και ADT