

# ΤΟ PSA ΣΩΖΕΙ ΖΩΕΣ

**Γεράσιμος Αλιβιζάτος**  
**Διευθυντής Γ' Ουρολογικής Κλινικής**  
**Νοσοκομείου ΥΓΕΙΑ**

- Δεν έχω καμία εμπορική η οικονομική σχέση με εταιρεία που μπορεί να επηρεάζει την επιστημονική μου θέση και παρουσίαση

# Το PSA σώζει ζωές

- ▣ Παλιό θέμα που απασχολεί τους ουρολόγους πάνω από 20 χρόνια
- ▣ Σαν θέμα έχει συζητηθεί πολύ και η παρερμηνεία της πραγματικής βοήθειας που μπορεί να προσφέρει το PSA οδηγεί σε λάθος συμπεράσματα
- ▣ Θέμα της διατριβής μου το 1991, και θέμα βιβλιογραφικής ενημέρωσης στο ΛΑΙΚΟ νοσοκομείο την ίδια χρονιά



# Σύγχρονη Ουρολογία

## Οκτώβριος-Δεκέμβριος 2012//34

- ▣ Death from prostate cancer
- ▣ Observation vs Radical Prostatectomy
- ▣ NEJM 2012
- ▣ Pivot study (364 ασθ. ΡΠ vs 367 παρακολ.)
- ▣ Ίδια επιβίωση μετά από 15 χρόνια παρακολούθησης

# American Cancer Society

- ▣ Both PSA testing and digital rectal examination should be offered annually to men aged >50 with a life expectancy of at least 10 years.

# Παλιές αμφιλεγόμενες μελέτες

- ▣ Μελέτη από το Quebec (Labrie, 1999)
- ▣ Μελέτη από το Τυρόλο (Bartch 2001)

# Prostate Lung Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial (NEJM 2009)

- ▣ Συμμετείχαν 76.693 άνδρες που χωρίστηκαν σε δύο ομάδες (στην μία γινόταν ΔΕΠ και μέτρηση του PSA και στην άλλη όχι)
- ▣ Μετά από 7 χρόνια παρακολούθησης δεν βρέθηκε διαφορά στην επιβίωση ανάμεσα στις 2 ομάδες
- ▣ Μελέτη που έχει δεχθεί πολύ κριτική για μεθοδολογικά σφάλματα με κύριο πρόβλημα το ότι πολλοί ασθενείς που ανήκαν στην ομάδα της παρακολούθησης μετρούσαν το PSA και έκαναν ΔΕΠ (contamination of the control group).



# EBU GUIDELINES 2012

- ▣ However the contamination in the control arm was as high as 40% in the first year and increased to 52% in the sixth year for PSA testing and ranged from 41% to 46% for DRE
- ▣ Thus the PLCO trial will probably never be able to answer whether or not screening can influence PCa mortality

## ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer), NEJM 2009

- ▣ Συμμετείχαν 162.243 άνδρες
- ▣ Ο τακτικός έλεγχος (PSA και ΔΕΠ) μειώνει την πιθανότητα θανάτου από καρκίνο προστάτη κατά 20%
- ▣ Στην ομάδα 1 πέθαναν 261/72.952 άρα το 0,3%
- ▣ Στην ομάδα 2 πέθαναν 363/89.435 άρα το 0.4%
- ▣ Άρα μετά από 9 χρόνια παρακολούθησης όποιος κάνει screening έχει πιθανότητα να πεθάνει από καρκίνο προστάτη 3/1000 και όποιος δεν κάνει 4/1000

# ERSPC

- ▣ Η διαφορά του 0,3% με το 0,4% είναι 20%
- ▣ Για κάθε άνδρα που υποβάλλεται σε ριζική προστατεκτομή και σώζει την ζωή του, 47 άλλοι ασθενείς υποβάλλονται στην επέμβαση χωρίς λόγο.

# Gothenburg section of the ERSPC *Lancet Oncol, 2010*

- ▣ Σε 20.000 άνδρες της περιοχής , το PSA screening μείωσε την θνητότητα του προστατικού καρκίνου κατά 50% μετά από follow up 14 χρόνων

# Cochrane data base

- ▣ *Ilic D et al, Cochrane Syst Rev 2013 Jan*
- ▣ Περιλαμβάνει στοιχεία από 5 RCT's όπου αναλύονται στοιχεία από 341.342 ασθενείς
- ▣ Συμπεράσματα:
  1. Από την ανάλυση 5 RCT's μόνο η μελέτη ERSPC έδειξε 21% μείωση cancer specific mortality σε άνδρες ηλικίας από 55-69 ετών
  2. Συγκεντρωτικά αποτελέσματα όμως δεν δικαιολογούν mass screening με PSA

# PSA και screening

- ▣ Είναι πλέον ξεκάθαρο ότι με την χρήση μόνο του PSA υπάρχει υπερδιάγνωση και υπερθεραπεία
- ▣ Άρα το PSA από μόνο του σώζει λίγες ζωές, με κόστος την θεραπεία σε πολλούς ασθενείς που δεν την χρειάζονται

## Λάθος συμπέρασμα

- ▣ Μην μετράτε το PSA και μην ασχολείσθε με το αν έχετε καρκίνο στον προστάτη η όχι

## Επιδημιολογικά δεδομένα για τον προστατικό καρκίνο

- ▣ Κάθε χρόνο πεθαίνουν από την νόσο αυτή δεκάδες χιλιάδες άνδρες
- ▣ Είναι η δεύτερη αιτία θανάτου από καρκίνο στους άνδρες
- ▣ Το να πιστέψει κανείς ότι η καλύτερη λύση είναι η πλήρης αδράνεια είναι λάθος θέση



# Φάσεις στον χειρισμό του προστατικού καρκίνου (δεκαετία 90')

## ▣ Α' Φάση: διάγνωση

1. Δακτυλική εξέταση
2. PSA
3. Διορθικό υπερηχογράφημα

## ▣ Β' Φάση : Θεραπεία

1. Ριζική προστατεκτομή
2. Τοπική ακτινολογία

# Φάσεις στον χειρισμό του προστατικού καρκίνου (δεκαετία 90-2000)

## ▣ **Α' Φάση: διάγνωση**

1. Δακτυλική εξέταση
2. PSA
3. Διορθικό υπερηχογράφημα

## ▣ **Β' Φάση : Θεραπεία**

1. Ριζική προστατεκτομή
2. Τοπική ακτινοβολία
3. **Active monitoring**

# Active surveillance

- ▣ Σε περιπτώσεις όπου ο καρκίνος θα μπορούσε να χαρακτηριστεί σαν «κλινικά μη σημαντικός»
- ▣ Ορισμός:
  1. Τιμή PSA  $<10\text{ng/ml}$
  2. Gleason score  $<7$
  3. Μικρός σε όγκο καρκίνος

# Φάσεις στον χειρισμό του προστατικού καρκίνου (21 αιώνας)

- ▣ **Α' Φάση:** διάγνωση
- ▣ **Β' Φάση:** επιλογή των περιπτώσεων που χρήζουν ριζικής θεραπείας
- ▣ **Γ' Φάση :** Θεραπεία

## Δεύτερη φάση

- ▣ Μελέτες όπου τεχνικές μοριακής βιολογίας προσπαθούν να ξεχωρίσουν εκείνους τους καρκίνους που χρειάζονται ριζική θεραπεία

## Development and validation of a 32-gene prognostic index for prostate cancer progression

- ▣ Proc Natl Acad Sci USA, March 2013
- ▣ Wu CL. Schroeder BE et al.
- ▣ Harvard Medical School

## Wu CL, et al,

- ▣ Patients and physicians must weigh the benefits of currently available therapies against the potential morbidity of these treatments.
- ▣ Herein we describe the development of a gene expression-based continuous risk index and a validation of this test in an independent, blinded cohort of post-radical prostatectomy (RP) patients.

## Wu CL, et al,

- ▣ This 32-gene risk index model was validated in an independent, blinded cohort of 270 RP patients. In multivariate analyses, the risk index was prognostic for risk of PSA recurrence and had added value over standard prognostic markers such as Gleason score, pathologic tumor stage, surgical margin status, and presurgery PSA (hazard ratio, 4.05; 95% confidence interval, 1.50-10.94;  $P = 0.0057$ ).



## Wu CL, et al,

- ▣ Furthermore, RP patients could be stratified based on the risk of PSA recurrence and the development of metastatic disease.
- ▣ The 32-gene signature identified here is a robust prognostic marker for disease recurrence. This assay may aid in postoperative treatment selection and has the potential to impact decision making at the biopsy stage.

## Predicting high risk disease using serum and DNA biomarkers.

Vesprini D, Liu S, Nam R.

- ▣ Curr Opin Urol. 2013 May;23(3):252-60.
- ▣ There is increasing evidence that serum biomarkers human Kallikrein 2, early prostate cancer antigen, urokinase-type plasminogen activator/urokinase-type plasminogen activator receptor, transforming growth factor- $\beta$ 1 and interleukin-6/interleukin-6 receptor and genetic biomarkers BRCA1 and BRCA2, Phosphatase and tensin homolog, cellular myelocytomatosis oncogene and NKX3.1 may predict for aggressive high grade disease and are identifiable early in prostate carcinogenesis.

GOP Makeover / Drone Morality / The Marriage Test  

# TIME HOWTO CURE\* CANCER

\* Yes, it's now possible—thanks to new cancer dream teams that are delivering better results faster

BY BILL SAPORTO

No exalted individual, no victory celebration, no Marie Curie or Jonas Salk, who in 1955, after he created the first polio vaccine, was asked, So what's next? Cancer? — as if a doctor finished with one disease could simply shift his attention to another, like a chef turning from the soup to the entrée.

# BREAKING BAD

Taking advantage of strength in numbers, researchers are tackling cancer, armed with a range of enhanced weapons, from genomics to drug development to diagnostics to better ways to raise and allocate funds

Cancer cells now face battles on many fronts, thanks to the team approach

**DIAGNOSTICS**

If each former smoker in the U.S. were given a yearly CT scan, lung-cancer mortality could be cut by 20%. But detection on that scale would require easier, cheaper tests. Researchers are developing a simpler blood test for a serum protein marker that could detect lung cancer earlier

**GENE SEQUENCING**

Over the past decade, the technology of studying genomes has made leaps in affordability, speed and accuracy. These improvements are enabling doctors to study a specific patient's genome, allowing them to design a personalized, most appropriate therapy

**FINANCING**

Scientists had been reluctant to share research because the data and credit go mostly to a principal investigator. Funding teams instead of individuals forces young, old and even rival researchers to work together and brings more minds into the grant-receiving pool

**PATTERN RECOGNITION**

Teams working on different cancer types are accumulating vast amounts of data that can be studied to profile mutations and figure out what's working. Plus, improved sequencing technology will lead to an onslaught of data that will require the computational power to make sense of it

**EPIGENETICS**

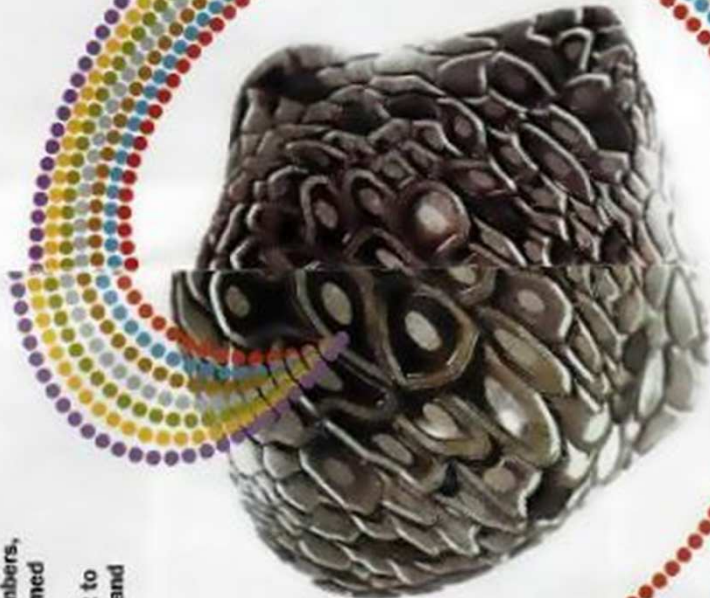
A process called DNA demethylation can silence genes that would normally maintain the cancer genome, which allows the malignancy to grow. Drug treatments can turn other silent genes back on, causing them to help stop cancer stem cells from self-renewing

**BIOTECHNOLOGY**

Researchers are developing new ways to deliver drugs to cancer cells. Some are using nanoparticles to carry drugs directly to the tumor. Others are using viruses to deliver genes that can kill cancer cells. Still others are using antibodies to target cancer cells. These approaches are being tested in clinical trials

**TARGETED DRUGS**

More than 800 drug agents are being developed to target specific genetic mutations. That means a large number of potential compounds that need testing. When groups of institutions join forces, they can recruit enough appropriate subjects and launch clinical trials more quickly



# Το PSA ΣΩΖΕΙ ΖΩΕΣ;

- ▣ Στην **διφασική εποχή**, ίσως να σώζει λίγες ζωές με κόστος την υπερδιάγνωση και την υπερθεραπεία
- ▣ Στην **τριφασική εποχή** αν ξεκαθαρισθεί η δεύτερη φάση, θα γίνονται πολύ λιγότερες ριζικές προστατεκτομές, αλλά θα σώζονται ασθενείς
- ▣ Άρα στο μέλλον το PSA θα οδηγεί στην διάγνωση των περιπτώσεων με καρκίνο αλλά δεν θα συμμετέχει στην επιλογή των περιστατικών προς θεραπεία, άρα θα σώζει ζωές μόνο έμμεσα σαν αρχικό εργαλείο στην όλη διαδικασία