

SEMINARIO: “EPIDEMIOLOGÍA, PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA”

- Dr. José María Martín Moreno
- Dr. Gilberto Llinás Santacreu.

18,00-18,45 Avances en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de próstata

18,45-19,00 Debate abierto sobre el tema

- Dr. Eduardo Solsona Narbón
- Dr. Carlos Ferrer Albiach
- Dr. Vicente Guillem Porta



Cátedra de Innovación
Y Gestión Sanitaria

Diagnóstico Precoz: Beneficios



◆ ERSPC: (2009, 2012)

-182.160 (50-74a.); prefijado 162.388 (55-69); PSA cada 2-7a (4a); PSA>4ng/ml→ Bx.
Md sgto.=11 a.

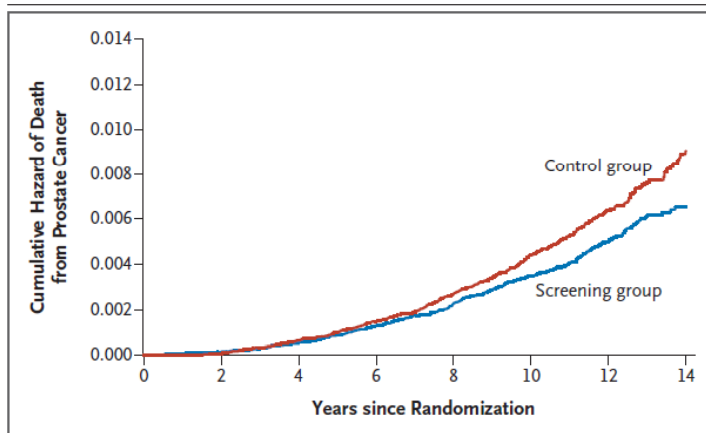


Figure 2. Cumulative Hazard of Death from Prostate Cancer among Men 55 to 69 Years of Age.

Values are not included for centers in France because of the short follow-up period (median, 4.6 years). The Nelson–Aalen method was used to calculate the cumulative hazard of death from prostate cancer.

- Compliance: 83%
- Contaminación :<20%
- Bx realizadas: 85.9%

Disminución de la CSM HR=0.79, ajustada a compliance HR= 0.71

Las curvas se separan a los 7 años→ Importancia del Sgto.

Se amplía la diferencia con mayor seguimiento (10-11a) HR=0.62

Diagnóstico Precoz: Problemas



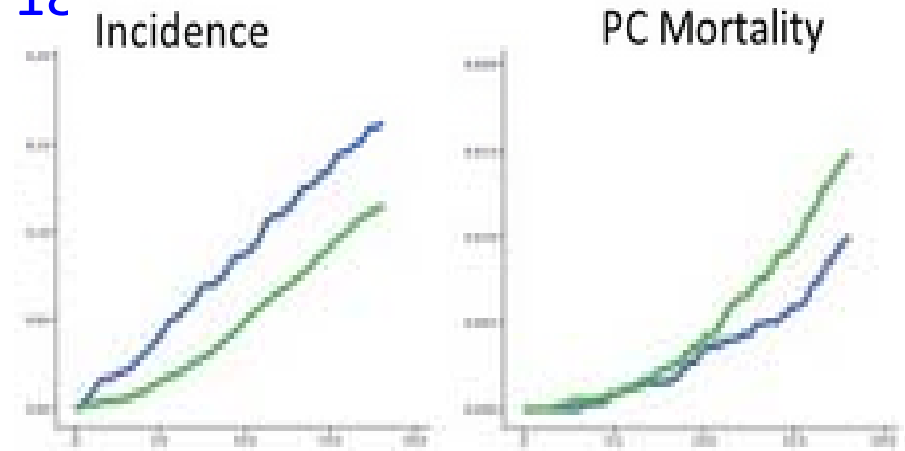
◆ Beneficio: ↓ mortalidad cáncer a 18

↓ riesgo absoluto: 0.42% (0.34% a 14a)

↓ riesgo relativo: 33% (44% a 14a)

NNI= 200 (293 a 14a)

NND= 9 (12 a 14a)



◆ Problema: Sobrediagnóstico (Screening= 43-56%^{1,2})



Sobret ratamiento

ERSPC	RP	EBRT
Screening	277x 10 ⁶	220x 10 ⁶
Control	100x 10 ⁶	120x 10 ⁶



◆ Consecuencias:

- Diagnósticas
 - Tipificar la lesión: agresividad biológica
 - Localizar la lesión y su extensión
- Terapéuticas: Nuevas Alternativas
 - Vigilancia Activa
 - Terapia Focal



◆ Tipificar la agresividad del tumor

● Técnica de la Biopsia

- ≥ 10 cilindros *ajustados a volumen glandular
- ECO /TEMPLATE dirigidas *cubrir todas las áreas de la próstata

● Datos patológicos

- Nº cilindros afectados
- % de afectación de cada cilindro y carga tumoral total
- Longitud de la afectación del cilindro y carga total
- Areas afectas
- Gleason
- Ki-67

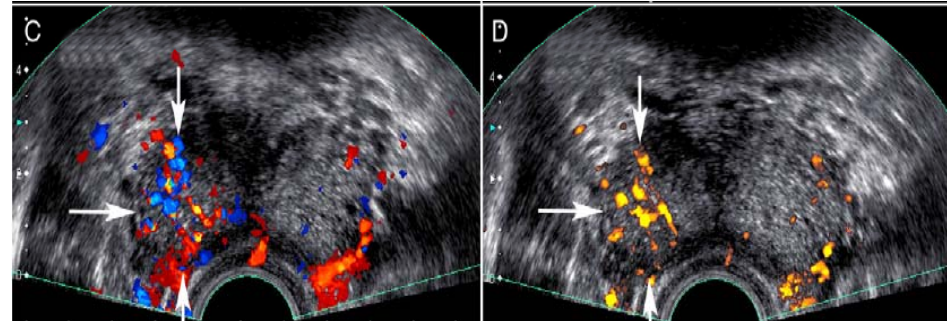
● Biomarcadores *en investigación:

- PCA-3, TMPRSS2-ERG, PHI index, Kh-4, BRCA1-2, etc.

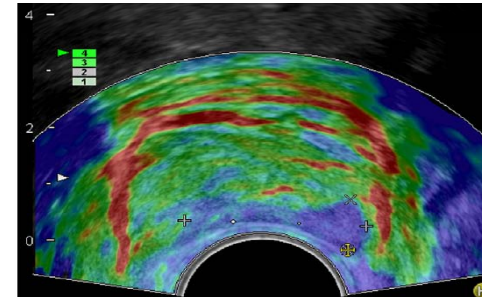


■ Nuevas tecnologías ecográficas

◆ Contrast Enhanced US

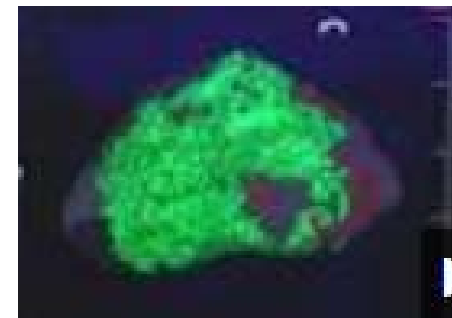


◆ Real Time Elastography (RTE)



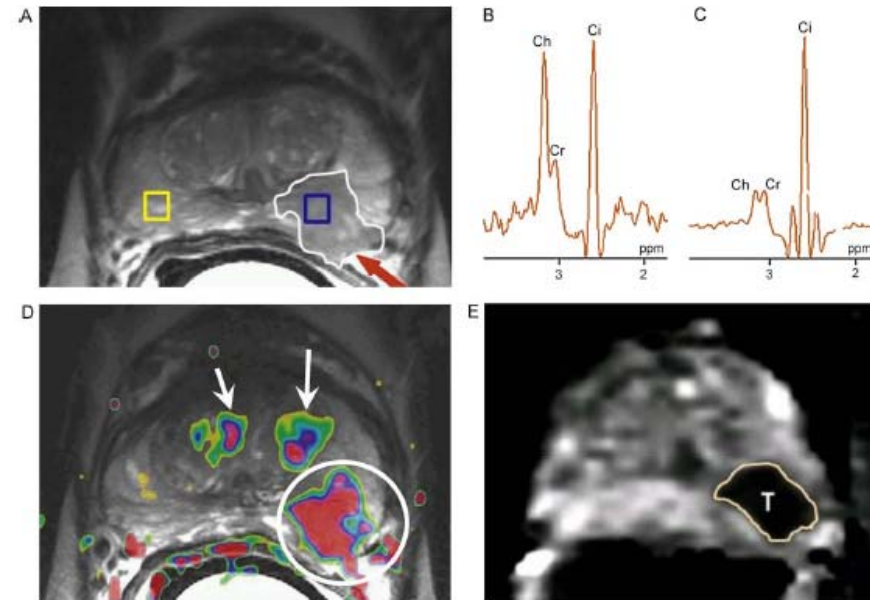
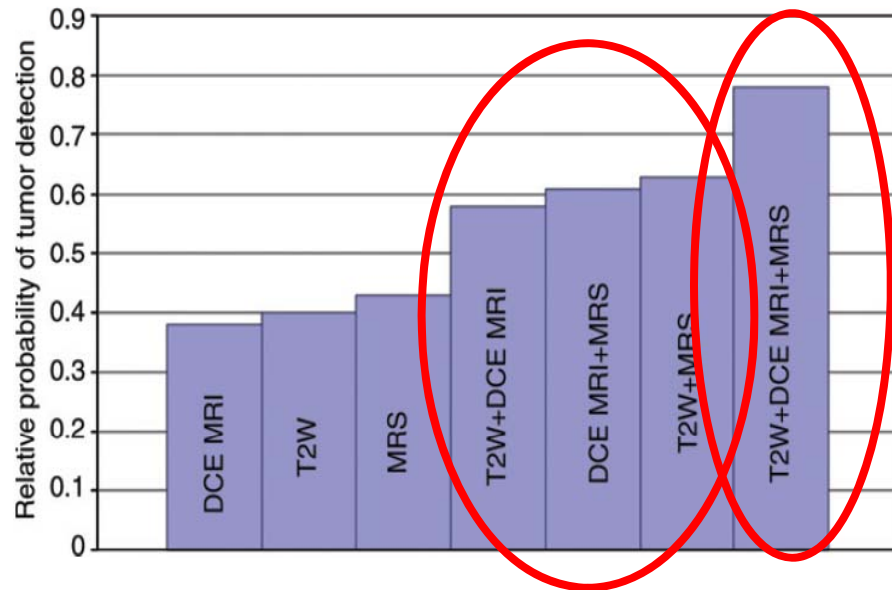
◆ Multiparametric US

◆ 3-D Computerized Reconstruction US (HistoScanning)



Diagnóstico Precoz: identificación y caracterización

Multiparametric MRI (T-2/ spectroscopy/ dynamic contraste/ diffusion)



- Higher sensitivity for T2-MRI than DCE-MRI or RMSI
- Lower specificity for T2-MRI than DCE-MRI or MRSI
- T2-MRI associated to DCE-MRI or MRSI improves sensitivity
- Better detection with tumours >3mm
- T2-MRI + MRSI (-) = indolent Ca.

Diagnóstico Precoz: identificación y caracterización

- Localizar/categorizar lesión: RNMmp / TPM (Bx)
 - ◆ RNMmp (mejora localización y caracterización de la lesión)
 - 182 pts sospechosos PCa: RNMmp+ Bx dirigidas → Bx masiva (TPM)

	MRI-TP	TPM	P
Md. Cilindros	5 (4-6)	30 (22-53)	
% cilindros (+)	38%	14%	
CaP significativo	57%	62%	.174
CaP insignificante	9%	17%	.024

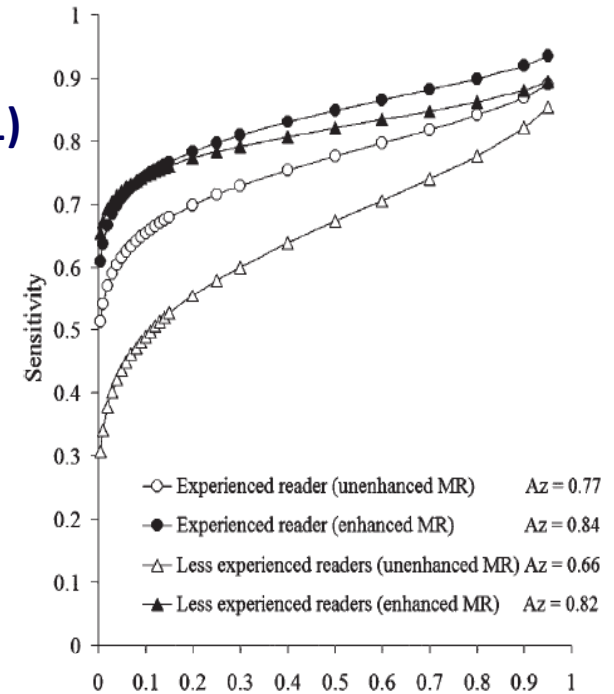
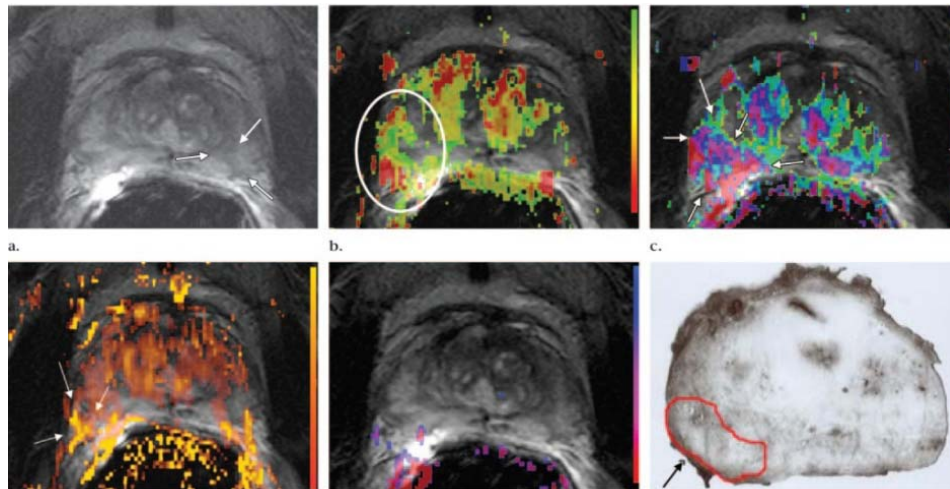
TPM similar detección para PCa significativo pero mayor detección PCa insignificante y mas cilindros que RNMmp

Diagnóstico Precoz: estadio local



■ 99 PCa pts treated with PR: T2-WI vs DCE (dynamic Contrast Enhanced)-MRI

- Estadio local: Az=0.66 (T2-WI) vs Az=0.82 (DCE) (p=.01)



MRI es útil pero la DCE-MRI mejora la seguridad (p=.01)

¿Cuándo indicar una RNM?: en casos dudoso que puedan hacer cambiar la actitud terapéutica

Grupos de Riesgo Actuales



G. Riesgo	Categorías
Muy Bajo	T1c, PSA<10ng/ml, Gleason ≤6, PSAd ≤0.15ng/ml; ≤2; ≤50% cilindros
Bajo	T1c, PSA<10ng/ml, Gleason ≤6
Intermedio	T1c-2c, PSA 10-20, Gleason 7
Alto	cT3 o PSA 20-50 o Gleason≥8
Muy alto	cT4 o N+ o M+ o PSA>50ng/ml



◆ Criterios de inclusión

- PSA:
 - . $\leq 10-15$ ng/ml
 - . PSAD: $\leq 0.15-0.2$ ng/ml
- Biopsia prostática:
 - . ≥ 10 cilindros
 - . Gleason 6-7 (3-4)
 - . $< 50\%$ cilindro afecto
 - . Nº cilindros afectados: $\leq 2 - 3$
- Estadio Clínico: T1c-T2a-T2

PROGRAMA de VA IVO

1. Gleason ≤ 6 O 3+4 ($> 70a$)
2. PSA ≤ 10 ng/mL
3. $> 60gr$; PSA_d $< 0,20$
4. cT1_(a-b-c)
5. Bx inicial 10-12 cilindros* en los últimos 6m
6. nº máximo de cilindros PO= 2 y en ninguno de ellos más de 5mm de tm
- 7.- Bx de saturación (por bx previas negativas), máximo de 2 zonas y un total de 5mm de tm
- 8.- Expresión de Ki $< 5\%$
- 9.- Esperanza vida 10 años
- 10.- ECOG 0-1
- 11.- $<$ de 80 años
12. Pts capaces de entender VA

Re-Bx (mapeo-saturación) a los 6-9 meses

* En el caso de NO biopsia inicial en el IVO, pero que hubiera sido de 12 cilindros, se deberían reclamar las laminillas para su revisión por Dra Calatrava

* En el caso de biopsia inicial con menos de 10-12 cilindros hecha fuera del IVO, al paciente se le conminaría a realizarse una de 10-12 cilindros en el IVO

Grupo de muy bajo Riesgo: Vigilancia Activa



◆ 391 pts (Gleason ≤ 6 , Bx ≥ 10) PR: 5 criterios clínicos Ca Insignificante

Table 1 – Active surveillance eligibility criteria used by different groups as described in their recent publications

Principal investigator (institution or study)	Prostate-specific antigen	Prostate biopsy results		Clinical stage
		No. of positive cores	Core involvement, %	
Carter (Johns Hopkins University, Epstein criteria) [7]	Density ≤ 0.15 ng/ml	≤ 2	≤ 50	T1c
Eastham (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) [11]	≤ 10 ng/ml	≤ 3	≤ 50	T1c-T2a
Schröder (Prostate Cancer Research International: Active Surveillance) [6]	≤ 10 ng/ml and density < 0.2 ng/ml	≤ 2	-	T1c-T2
Carroll (University of California, San Francisco) [8]	≤ 10 ng/ml	$\leq 33\%$ (of at least 6)	≤ 50	T1c-T2
Soloway (University of Miami) [5]	≤ 15 ng/ml	≤ 2	≤ 20	T1c-T2

44.1- 59.6% CaP Insignificante patológico



Biopsia de confirmación < 1 año

Grupo de muy bajo Riesgo: Vigilancia Activa



◆ Estudios prospectivos

Study	Patients, <i>n</i>	Median f/u, <i>mo</i>	pT3 in RP pts	OS	CSS
Van As and Parker [15]	326	22	8/18 (44%)	98	100
Carter et al. [16]	407	41	10/49 (20%)	98	100
PRIAS [17]	533–1000	48	4/24 (17%)	90	99
Soloway et al. [18]	99	45	0/2	100	100
Roemeling et al. [19]	278	41		89	100
Khatami and Hugusson [20]	270	63		Not stated	100
Klotz et al. [7]	452	73	14/24 (58%)	82	97 (at 10 y)
Total	2130–3000	43		90	99.7

OS= Supervivencia global; CSS= supervivencia cancer específica

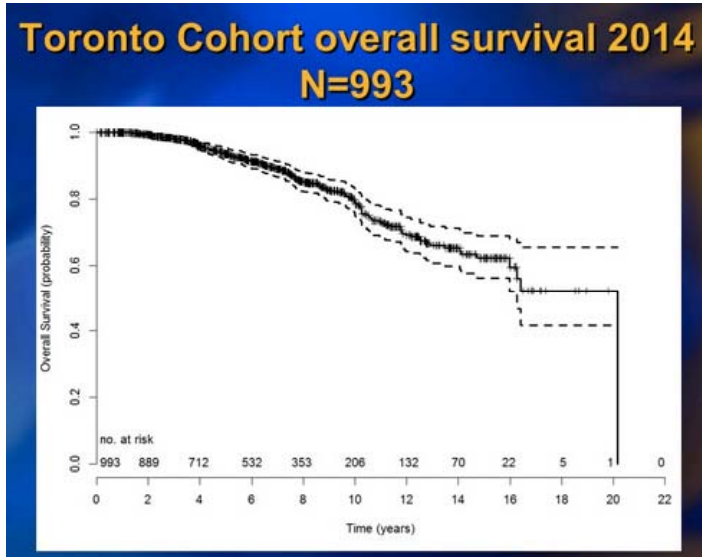
Cambio a Tto Activo por progresión (30%):

- CRITERIO PATOLOGICO (↑ Gleason, nº, %, mm cilindros)
- CRITERIO BIOQUÍMICO (cinética del PSA) → ayuda a decisión Bx

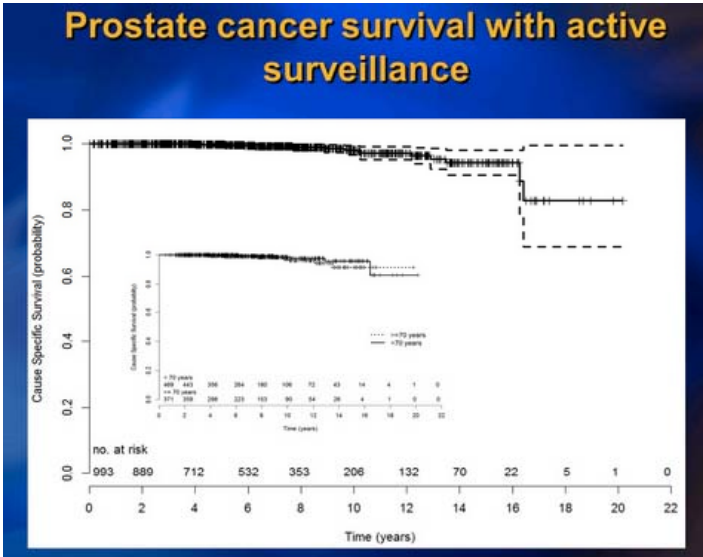
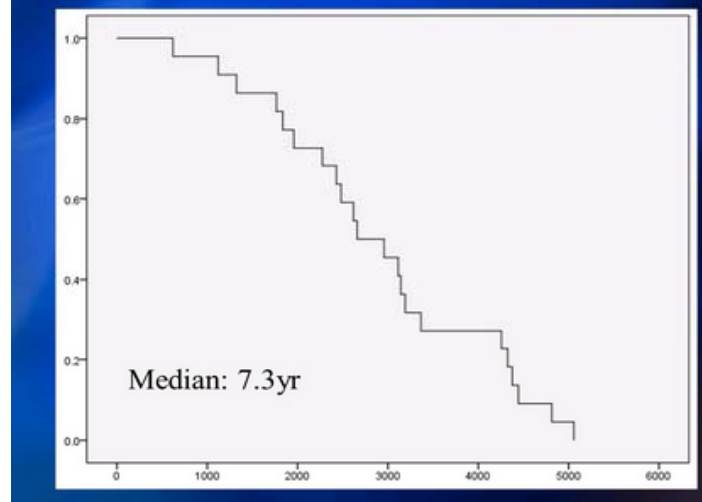
Grupo de muy bajo Riesgo: Vigilancia Activa



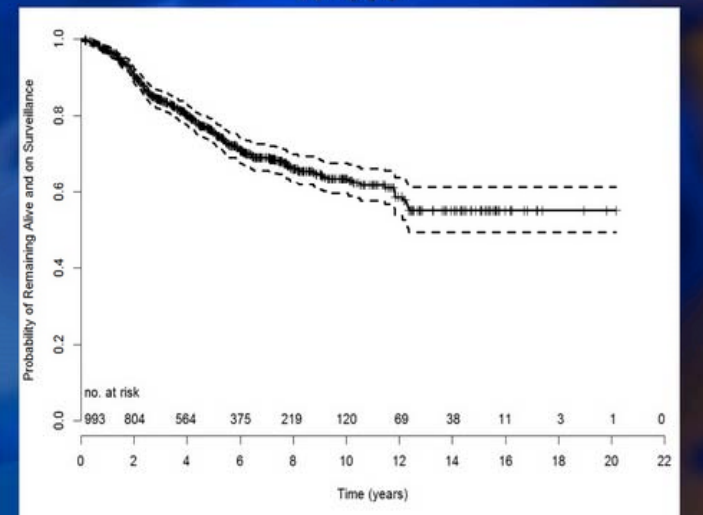
- ◆ Klotz: 993 pts (cT1b-T2b, Gleason ≤ 7 , PSA < 15ng/ml), Md sgto.=7.3 a



**22/993 men developed metastasis
Overall Survival in this group**



**Toronto cohort: Intervention free survival
N=993**





Grupo de muy bajo Riesgo: Terapia Focal

- ◆ Problemas: Multifocalidad (56.3-87%)
- ◆ Solución: Lesión Dominante (Lesión Index)

- Responsable del Comportamiento Biológico¹

Relación volumen tumoral global e lesión Index

- Responsable de la Supervivencia²

Multifocalidad: no impacto sobre supervivencia

- Patrón Patológico Microfocos:

13% patrón desfavorable

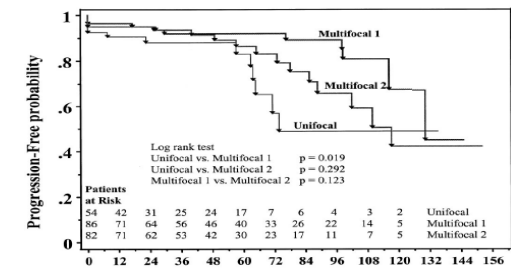
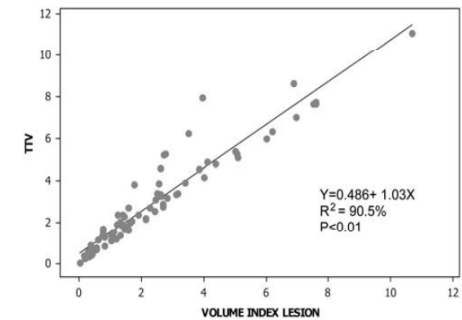
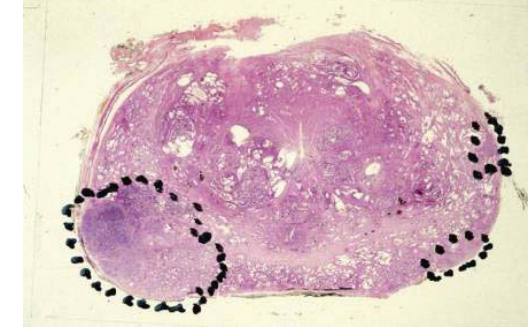


Table 4 Histological characteristics of the individual tumour foci

Tumour type	Total	Gleason ≥ 7		Gleason ≤ 6		Volume $\geq 0.5 \text{ cm}^3$		ECE		SVI	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Unifocal	22	7	31.8	15	68.2	18	81.8	5	22.7	7	31.9
Index lesions	78	24	30.7	54	69.3	66	84.6	13	16.6	5	6.4
Secondary lesions	170	1	0.6	169	99.4	22	12.9	2	1.1	0	0

^{1,2} Karavitakis M Prost Ca Pros Diseases (11) 14: 36; ³; ² Noguchi M J Urol (03)170, 459 Algaba F J Endourol (10) 24:799



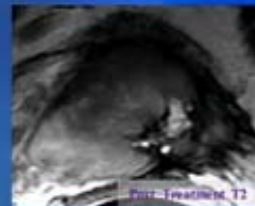
◆ Métodos y efectos

Focal Therapy: Types of Ablation

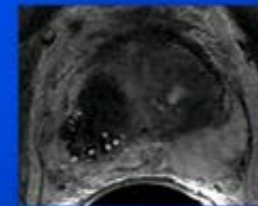
- HIFU/planar ultrasound thermal ablation
- Interstitial Laser
- Cryotherapy
- Photodynamic therapy
- Brachytherapy/HDR
- Electroporation

Ablative Therapies Treatment Effects

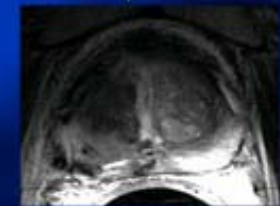
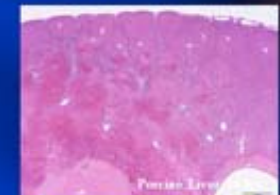
Cryotherapy



PDT



Electroporation

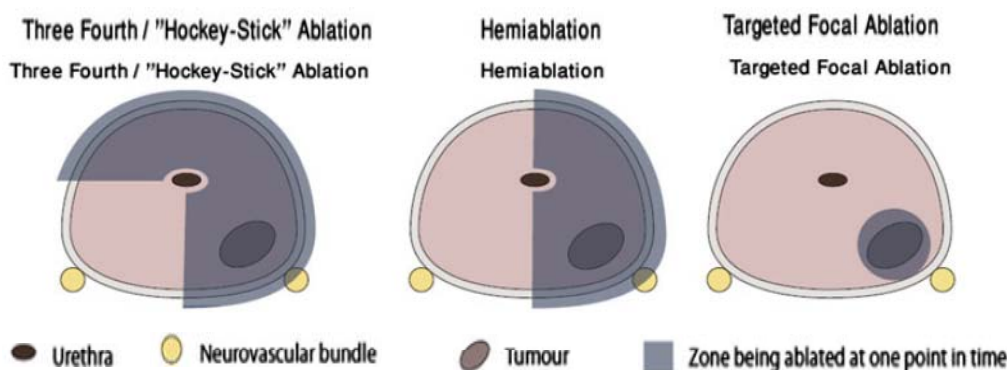


Courtesy Simon Kimm, MD

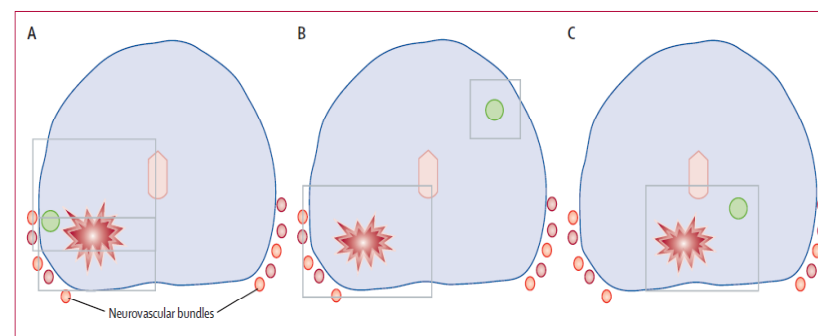


Grupo de muy bajo Riesgo: Terapia Focal

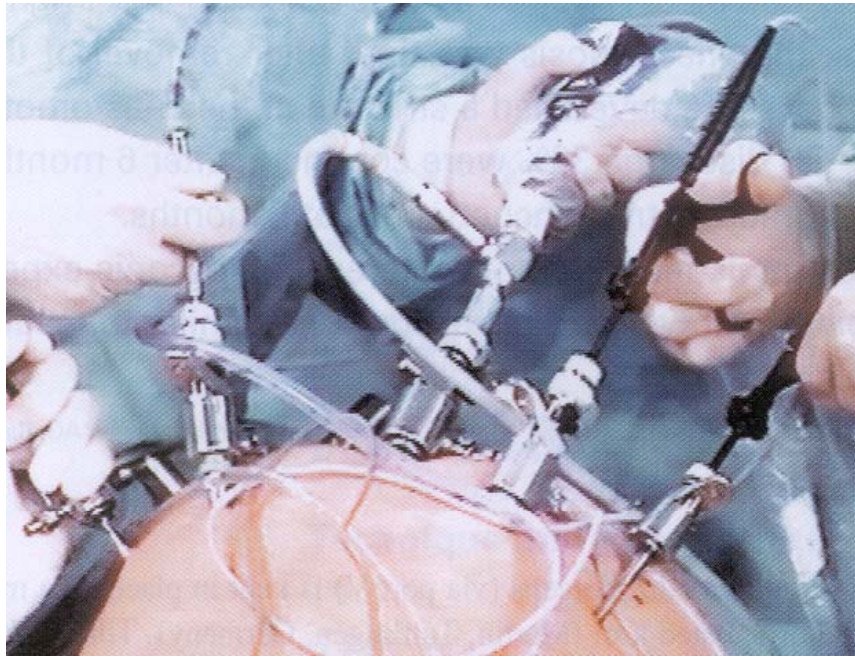
Métodos: Criot/ HYFU/ Braquit/ Cybernife RT/ Termoterapia/
Laser Intersticial/ Terapia Fotodinámica (TOOKAD® Soluble-VTP)



Multifocal Target Therapy



Author	Method	Pts	Bx	FU	bDFS	PSAcut-off	Bx (+)	Potency	Continence
Lambert	Cryo	25	12	28ms	84%	<50%	12%	71%	100%
Bahn	Cryo	31	6-12	70ms	88%	ASTRO	4%	89%	100%
Onik	Cryo	48	50	4.5yrs	93%	ASTRO	0	90%	95%
Ellis	Cryo	60	NA	17ms	80%	ASTRO	22%	71%	96.4%
Muto	HIFU	29	NA	32ms	80%	ASTRO	24%		
Ahmed	HIFU	42	TPM	NA	95%	mpMRI	10%	89%	95%
Fegoun	HIFU	12	TPM	10yrs	80%	PSA	40%		100%
Lindner	Ph-laser	12	TPM	NA	50%	PSA	33%	100%	100%



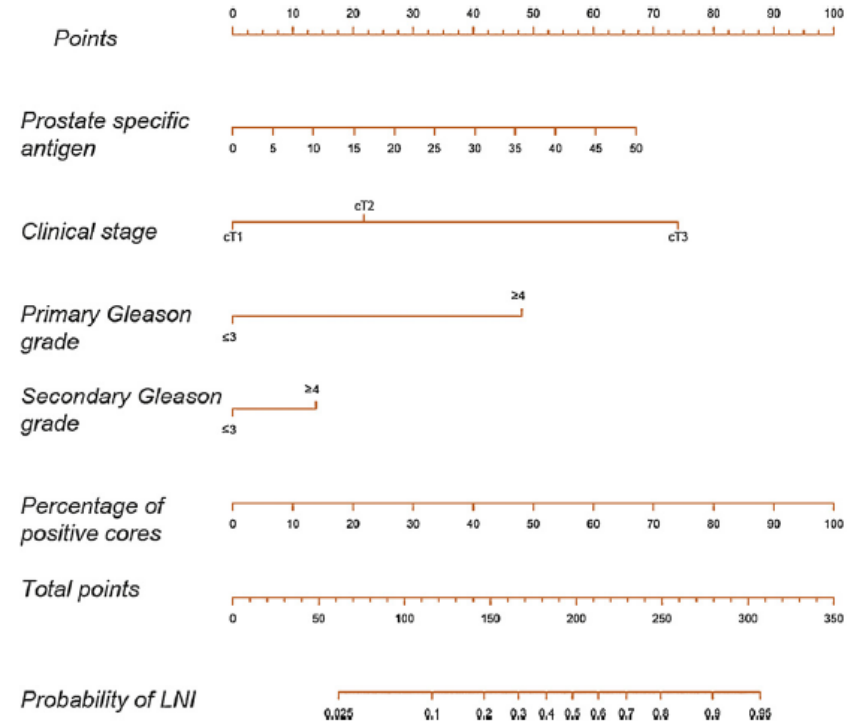
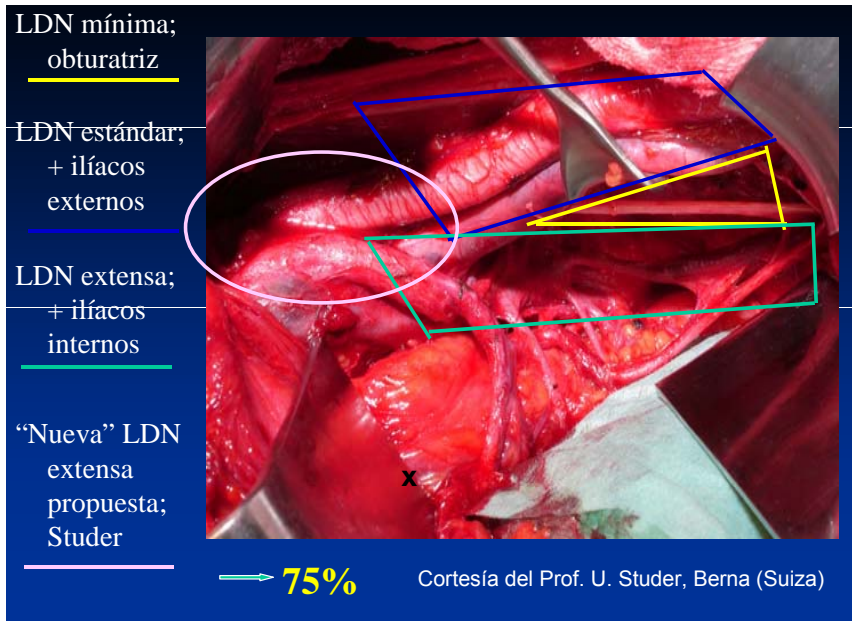
Prostatectomía radical



LND EXTENSA ¿EN QUE PACIENTES?



- Mejor supervivencia en pN+, LND extensa vs estándar: 43 vs 10% (Allaf)
- En pts pN0, mejor supervivencia cuanto >nº N extraídos (Matterson)
- Corte: 5% predicción de pN+



Recommendations	GR
In patients who are unfit for surgery or radiotherapy, CSAP can be an alternative treatment for PCa.	C
If HIFU is offered, the lack of long-term comparative outcome data (> 10 y) should be discussed with the patient.	C
Focal therapy of PCa is still in its infancy and cannot be recommended as a therapeutic alternative outside clinical trials.	A

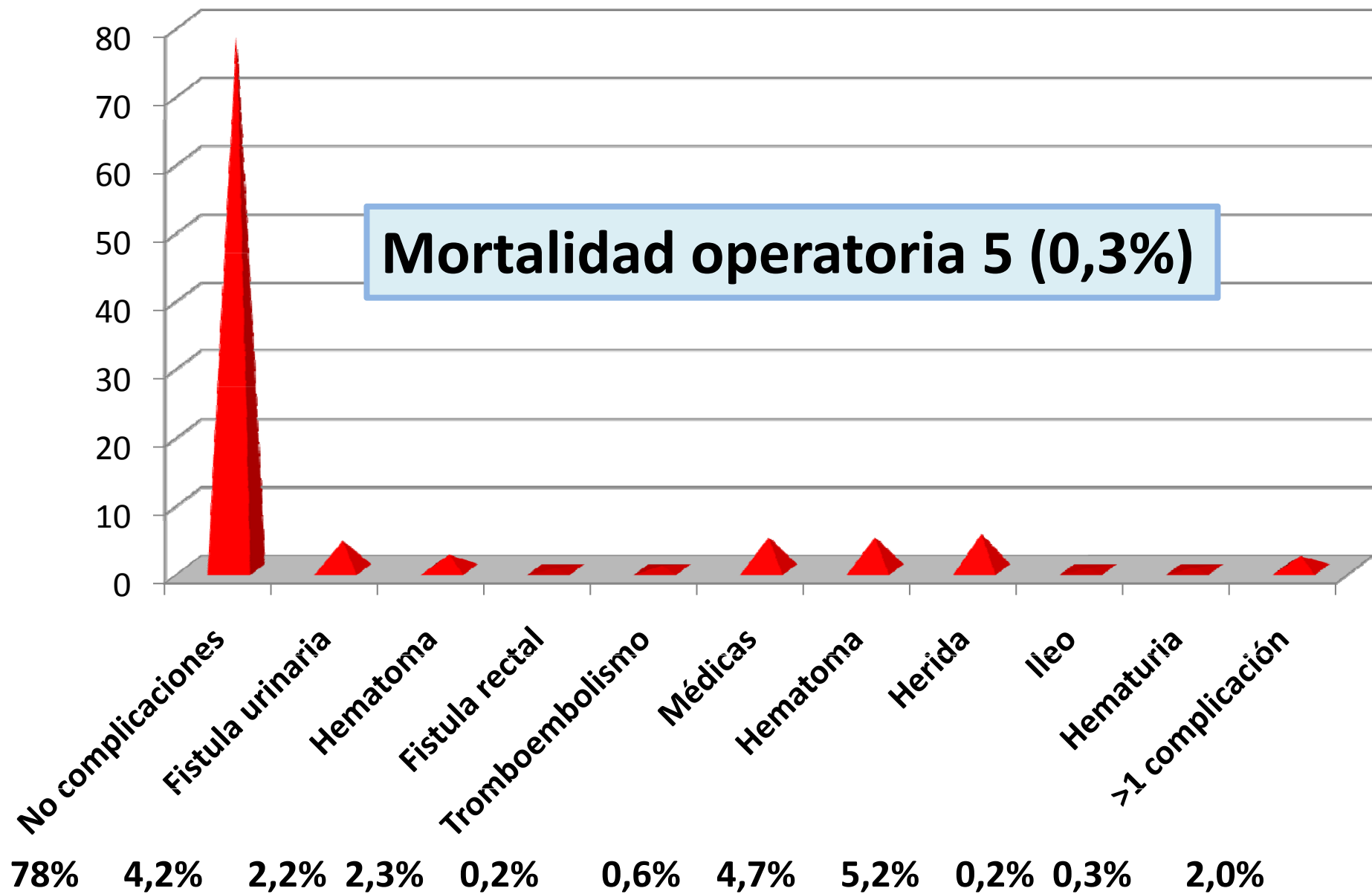
Resultados Prostatectomía



Reference	No. of patients	Year of RP	Median follow-up (mo)	10-year PSA-free survival (%)	10-year cancer-specific survival (%)	15-year cancer-specific survival (%)	25-year cancer-specific survival (%)
Isbarn <i>et al.</i> (2009) (37)	436	1992-97	122	60	94		
Roehl <i>et al.</i> (2004) (38)	3478	1983-2003	65	68	97		
Han <i>et al.</i> (2001) (39)	2404	1982-99	75	74	96	90	
Hull <i>et al.</i> (2002) (40)	1000	1983-98	53	75	98		
Porter <i>et al.</i> (2006) (41)	752	1954-94	137	71	96	91	82
Bill-Axelsson <i>et al.</i> (2011) (8)	347	1989-99	153			85	
Stephenson <i>et al.</i> (42)	6398	1987-2005	48			88	

Resultados muy robustos a 15 y 25 años

Resultados Prostatectomía



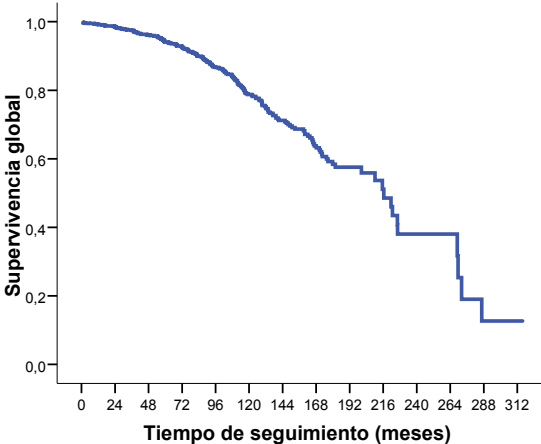


Resultados Prostatectomía

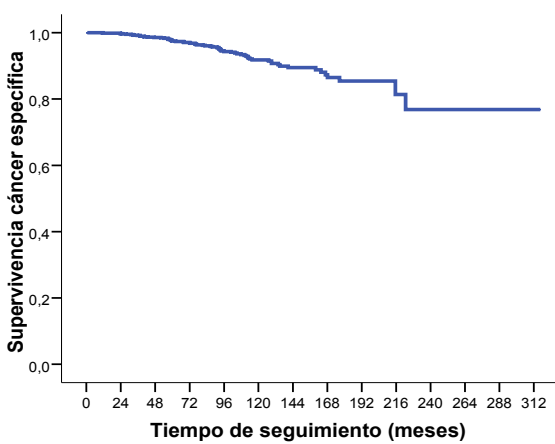
Serie IVO, 1614 pts: Bajo R (675); Intermedio (612); Alto (327)

-Media y Md sgto = 67.3 y 55.4 ms

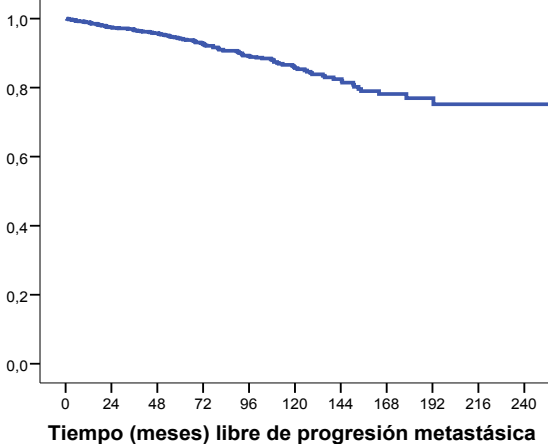
Supervivencia Global



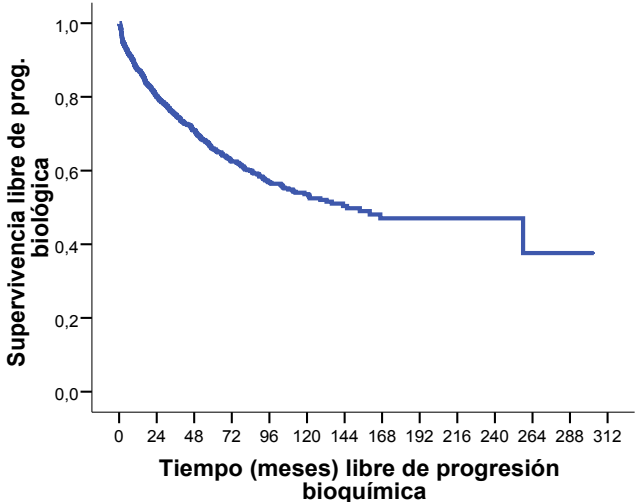
Supervivencia Específica



Supervivencia Libre M+

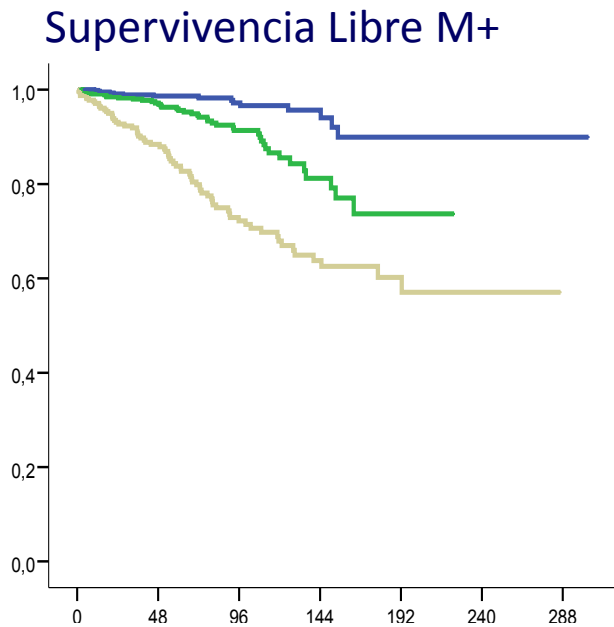
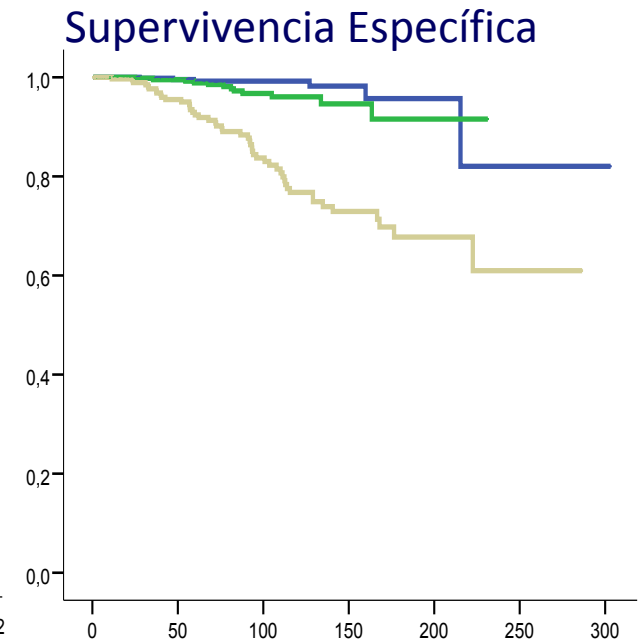
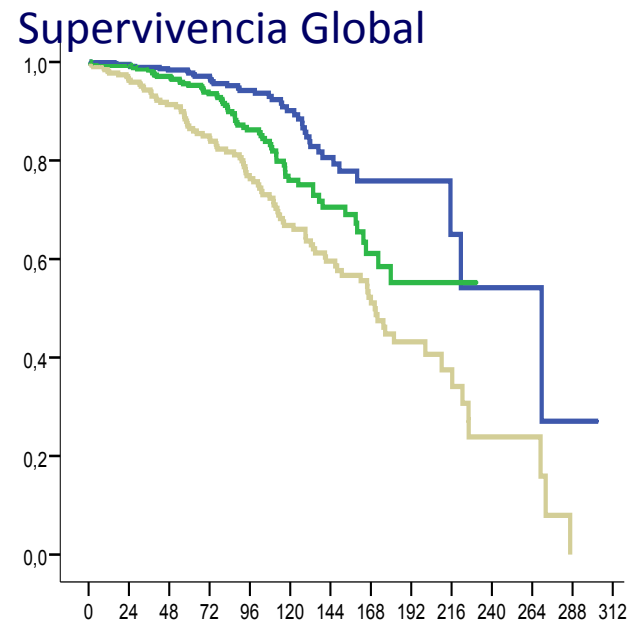
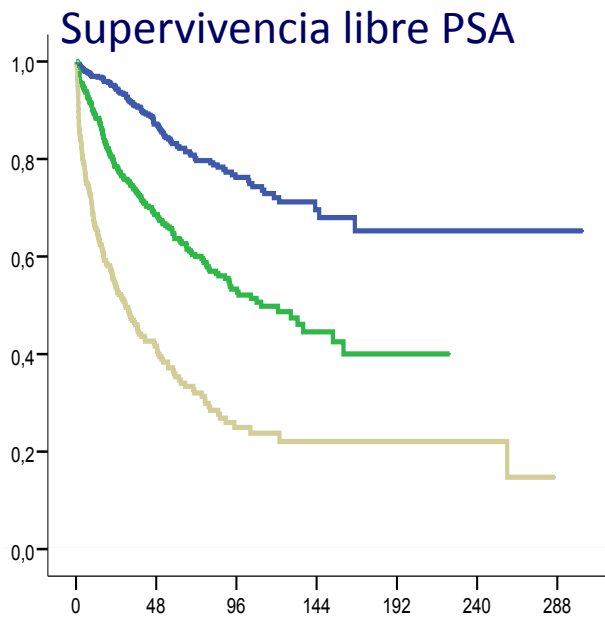


Supervivencia Libre PSA



Supervivencia	5 a	10 a
Global	94.1	78.7
Específica	97.5	91.8
Libre M+	94.3	85.7
Libre PSA	66.0	53.6

Resultados Prostatactomía



Supervivencia a 5a y a (10a)

	Bajo Riesgo		Riesgo Intermedio	
Libre PSA	79.6	(72.1)	63.7	(49.8)
Global	97.8	(90.1)	95.2	(76.0)
Específica	99.5	(99.2)	98.9	(96.0)
Libre M+	98.6	(96.6)	95.9	(85.5)

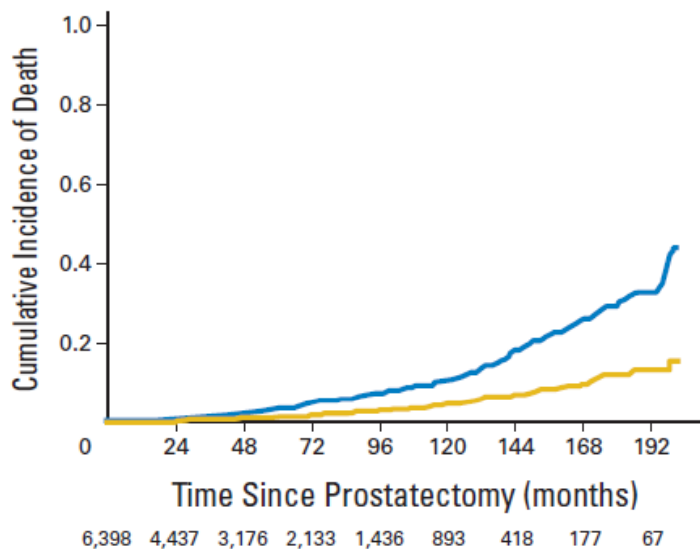


Resultados Prostectomía

MSKCC; Cleveland C.; Ann Arbor; Baylor C.: 12677 pts (Alto R. = 1962 pts)

Table 2. Risk of Prostate Cancer–Specific Mortality at 10 and 15 Years After Radical Prostatectomy

Variable	Patients*		15-Year PCSM	
	No.	%	%	95% CI
Risk group				
PSA < 10, Gleason score 6, T1c or T2a	5,200	46	2	0.3 to 4
PSA 10-20, Gleason score 7, T2B	4,184	37	10	6 to 14
PSA > 20, Gleason score 8-10, T2c-T3	1,962	17	19	14 to 24



Riesgo	Global	Específica
Serie completa	62%	88%
Bajo		98%
Intermedio		90%
Alto		81%

Resultados Prostatactomía: Alto Riesgo



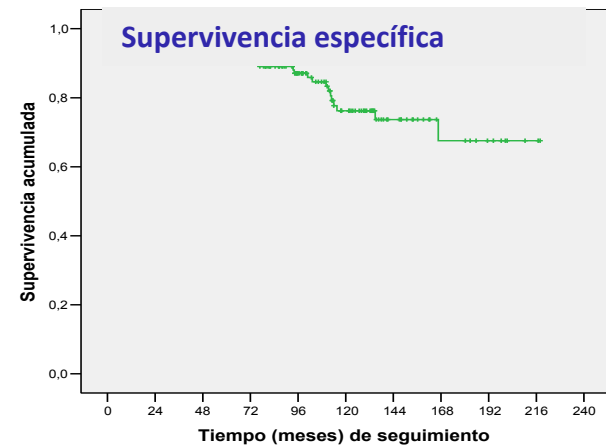
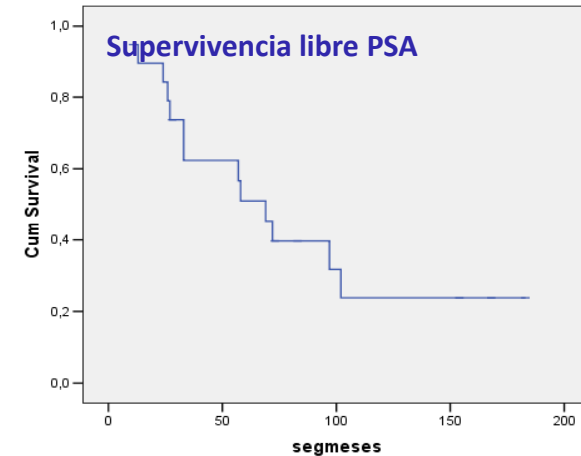
◆ Casuística (1987- 2005): 210 (20.5%); md sgto= 88ms

■ Técnica: PR radical + LND extensa

■ Resultados oncológicos

Supervivencia

- Libre de PSA a 5 (10a) = 50.1% (31.6%)
- Específica a 5 (10a)= 96% (78%)
- Global a 5 y (10a)= 83% (69%)
- Tto. complementarios 55 (50%)
 - HT (24%);
 - RT±HT (17%);
 - Quimioterapia (8.3%)





◆ Resultados Funcionales

- Continencia

- . Completa (no pads)= 81.0%
- . Leve/moderada (1-2 pads)= 14.7%
- . Severa (>2 pads) = 4.2%

-Erección completa= 26.2

- . Una 33.9%; dos= 49.4%

◆ Resultados funcionales

	Bajo-Intermedio	Alto	P
Continencia (0-1 pad)	91.6%	89.6%	.231
Potencia (\pm sildenafil)	56%	28%	.002

PR Abierta, Laparoscópica, Robótica



Evaluación:

- a los 90 días
- % reingresos
- Clasificación Clavien

- **Menor:** pérdida sangre, transfusión y estancia (<1 día)
- **Igual:** tasa complicaciones, potencia y continencia
- **Mayor:** t° quirúrgico, coste, curva aprendizaje, mayor nº reingresos
- **Influencia del cirujano:** clara
- **Encuesta satisfacción:** menor con robótica (Schroeck-08)
- **No resultados oncológicos todavía sólidos**

Table 2. Propensity adjusted outcomes

	Radical Prostatectomy				p Value
	RALS	LS	OS		
No. complications (%):					
Cardiac	73 (0.7)	DS	96 (1.1)	0.154	
Respiratory	110 (1.1)	DS	192 (2.2)	0.024	
Genitourinary	119 (1.2)	17 (3.6)	90 (1.1)	0.203	
Wound	23 (0.2)	0	55 (0.6)	<0.001	
Vascular	40 (0.4)	0	64 (0.8)	<0.001	
Miscellaneous medical	525 (5.1)	41 (8.7)	399 (4.6)	0.321	
Miscellaneous surgical	203 (2.0)	12 (2.5)	225 (2.6)	0.382	
Death	0	0	19 (0.2)	<0.001	
Any complication	864 (8.4)	68 (14.5)	869 (10.1)	0.096	
No. blood transfusion (%)	168 (1.6)	DS	452 (5.2)	<0.001	
Mean days LOS (SD)	1.7 (3.3)	2.0 (3.2)	2.4 (4.0)	<0.001	
No. routine discharge (%)	9,770 (94.9)	443 (94.2)	8,101 (94.1)	0.658	

Paciente elija cirujano y cirujano elija procedimiento

Calidad de Vida: PR vs BT vs RT

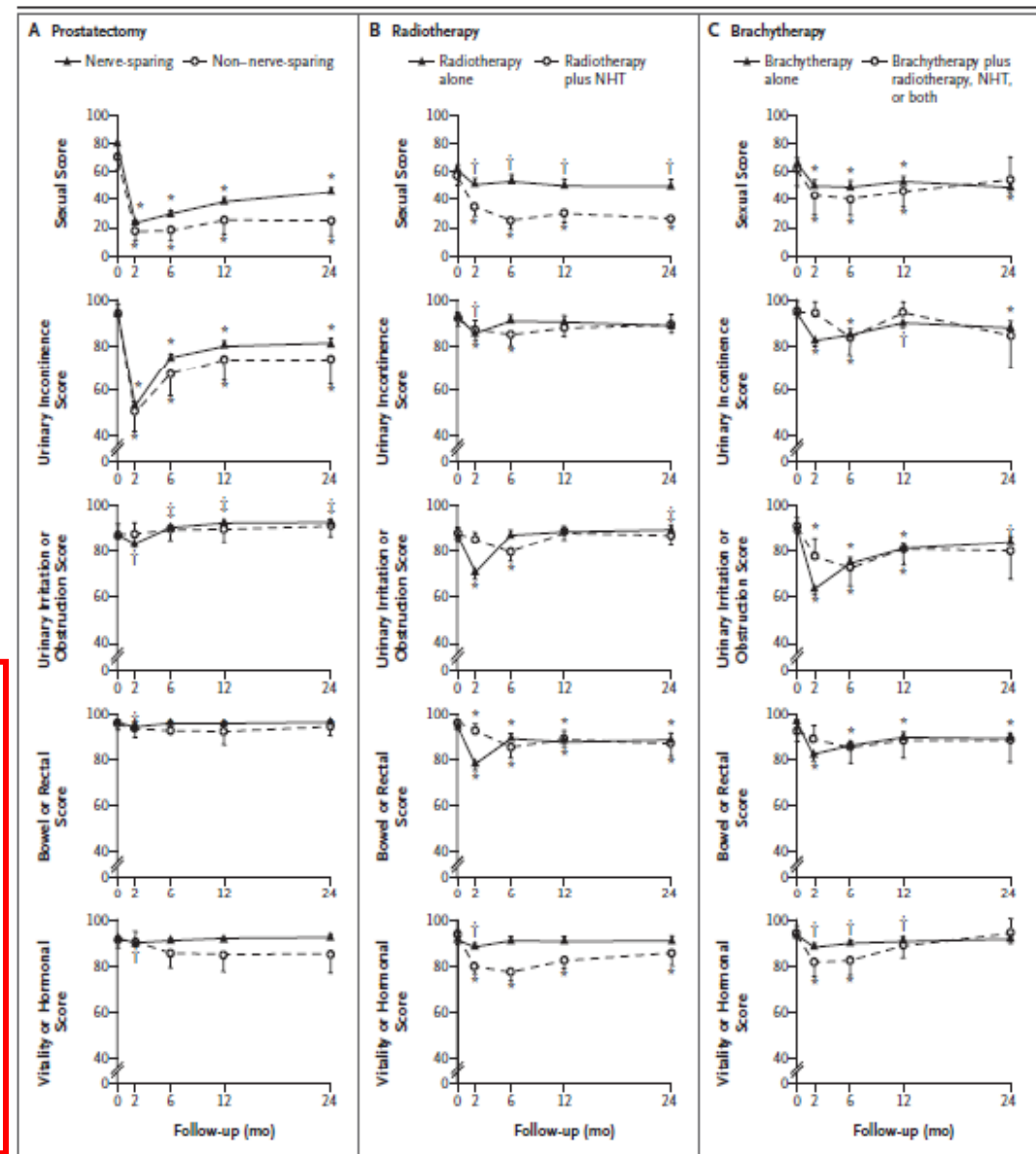


% pts problemas	PR	RT	BT
Urinaria			
- frecuencia	10	14	20
- Incontinencia	8	5	6
- GLOBAL	7	11	16
Digestivo			
	1	11	8
Sexual			
-no erección	51	51	44
-global	43	37	30

A los 24 meses:

BT: síntomas irritativos, sexuales e intestinales

PR: incontinencia, impotencia mejoran síntomas irritativos y obstructivos



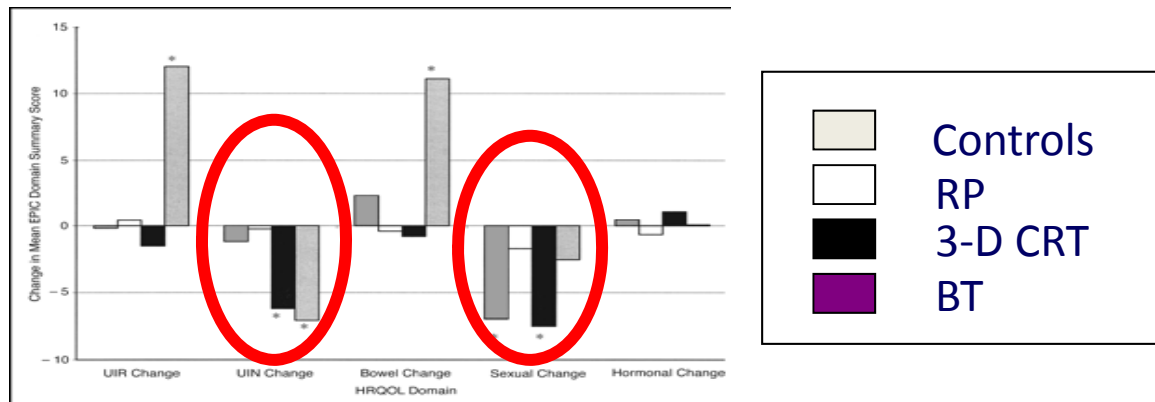
Calidad de Vida: PR vs BT vs RT



Servicios Urología, Radioterapia y Health Care. Universidad Michigan

Seguimiento a largo plazo (>4 años); mediana = 6.2 años

1. Durante el 1º y 2º año la incontinencia y potencia mejoran en PR
2. A partir del 2º no se modifican ambos dominios en PR
3. A partir del 2º año ambos dominios se deterioran en 3-D CRT y BT



1. Inicio: mejor continencia y potencia para RT y BT
2. Largo plazo: mejor continencia para RT pero no significativa

Indicaciones Terapéuticas



RIESGO MUY BAJO

- **VIGILANCIA ACTIVA**
 - **TERAPIA FOCAL**
 - **TTO. ACTIVO**

RIESGO BAJO

Esperanza vida <15a

- **PR/BT/ RT/ VA/ T. FOCAL**

Esperanza vida >15a

- **PR**

- **BT o RT o VA o T. FOCAL**

RIESGO INTERMEDIO

Esperanza vida <10a

- **PR o IMRT/3D-CR \pm 4ms HT o BT \pm RT**

- **VA o T. FOCAL (unilateral)**

Esperanza vida >10a

- **PR**

- **IMRT/3D-CR \pm 4ms HT o BT \pm RT**

ALTO RIESGO

- **PR \pm RT \pm HT**

- **RT+HT**

ALTO RIESGO

“Diagnóstico Precoz: Dilema Científico”

ERSPC: (2009, 2012). “Fair USPSTF”

USPSTF: Reconoce pero omite los resultados de la Rama Sueca

32.298 (50-64); PSA bianual; PSA >3.4 → 2.5 → Bx

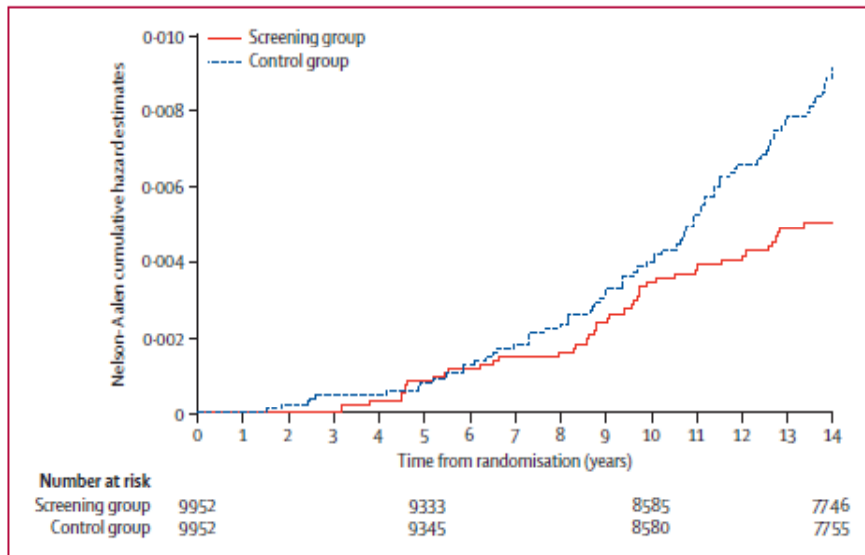


Figure 3: Cumulative risk of death from prostate cancer using Nelson-Aalen cumulative hazard estimates

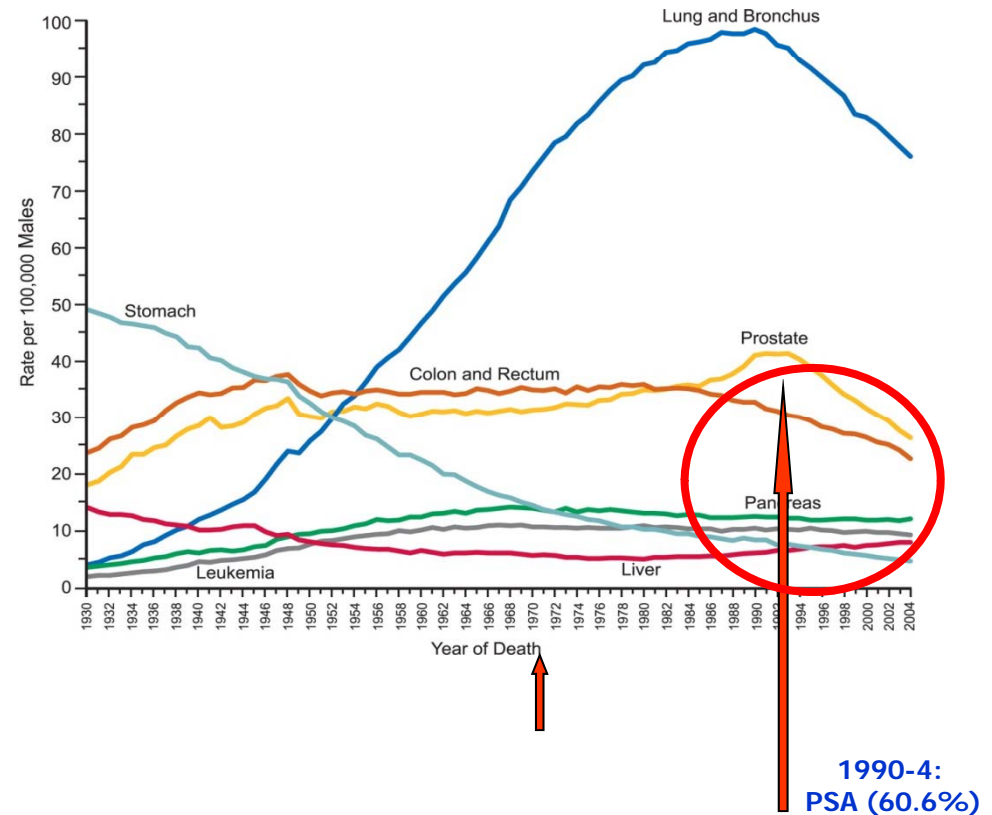
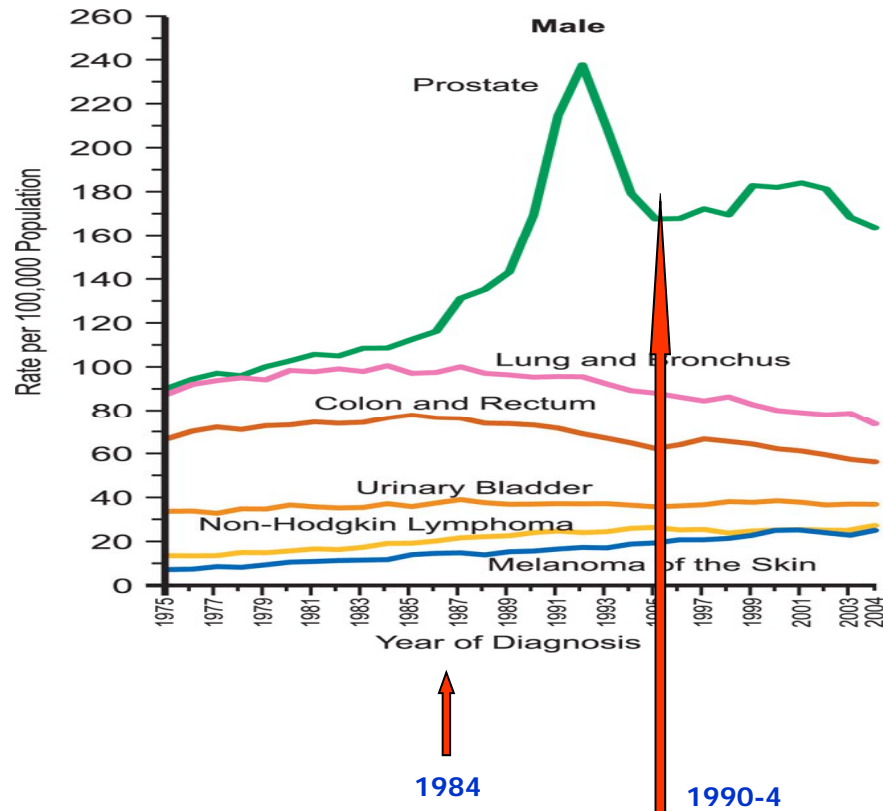
ITT: HR=.056; TT (participantes)=: HR=0.44
Confirma que las ramas se separan a los 10a.

	2008	2010
Median FU	14 yrs.	16 yrs.
No. PCa death (control)	78	98
No. PCa death (screening)	44	60
Absolute risk reduction	34 x10.000	38 x 10.000
Relative risk reduction	44%	39%
NNI	293	208
NND	12	9

Hugodsson (2013)

“Diagnóstico Precoz: Dilema Científico”

Datos Epidemiológicos



USPSTF. Disminución de la mortalidad 40% coincide con la amplia implantación del PSA (1991-3)

-No se evalúa el lead time: 5-7 años

¹Jones GM J Am Coll Surg (95) 180:545; ²Etzioni R Cancer Causes Control (08) 19:175; ³Jemal, A. et al. CA Cancer J Clin 2008;58:71-96

“Diagnóstico Precoz: Dilema Sanitario”

USPSTF: “Muchos mas hombres en un población de screening experimentarían los daños del screening que los beneficios”

2. Sobretratamiento: PLCO (90% tto. Actvo)

2. Sobretratamiento: ERSPC

Table 2. Treatment modalities in the whole cohort and per study arm

Treatment	Total group, N = 8,389, no. (%)	Screen, N = 5,244, no. (%)	Control, N = 3,145, no. (%)
Radical prostatectomy	3,067 (36.6)	2,113 (40.3)	954 (30.3)
Radiotherapy	2,704 (32.2)	1,604 (30.6)	1,100 (35.0)
Active surveillance	1,553 (18.5)	1,116 (21.3)	437 (13.9)
Hormonal therapy	1,065 (12.7)	411 (7.8)	654 (20.8)

Treatment distribution was significantly different between arms (chi-square test, $p < 0.001$).

	Pts	PCa	Tto.	VA
Screening	72891	5244 (5.8%)	7.2%	21.3%
Control	89352	3145 (3.5%)	3.5%	13.9%

“Diagnóstico Precoz: Dilema Sanitario”

USPSTF: “Muchos mas hombres en un población de screening experimentarían los daños del screening que los beneficios”

2. Sobretratamiento: Goteborg

	Control group (n=718)	Screening group (n=1138)		
		All (n=1138)	Attendees (n=1046)	Non-attendees (n=92)
Primary radical prostatectomy*	241 (33.6%)	468 (41.1%)	439 (42.0%)	29 (31.5%)
Primary radiation	75 (10.4%)	93 (8.2%)	81 (7.7%)	12 (13.0%)
Primary endocrine treatment	162 (22.6%)	80 (7.0%)	47 (4.5%)	33 (35.9%)
Primary surveillance followed by curative treatment†	36 (5.0%)	142 (12.5%)	141 (13.5%)	1 (1.1%)
Primary surveillance followed by endocrine treatment	20 (2.8%)	23 (2.0%)	21 (2.0%)	2 (2.2%)
Surveillance at last follow-up	152 (21.2%)	314 (27.6%)	301 (28.8%)	13 (14.1%)
Not treated‡	32 (4.5%)	18 (1.6%)	16 (1.5%)	2 (2.2%)

Data are n (%). *Includes nine cryosurgeries and six cystoprostatectomies. †Includes two cystoprostatectomies. ‡Includes seven cases detected at autopsy.

Table 3: Treatments for prostate cancer, by study group

	Pts	PCa	Ttoa	VA
Control	9952	714 (7.1%)	7.2%	33.5%
Screening	9952	1138 (11.4%)	11.4%	43.7%

Table 3. Treatment modalities in the cohort and per study arm, excluding men with distant metastases ($n = 379$)

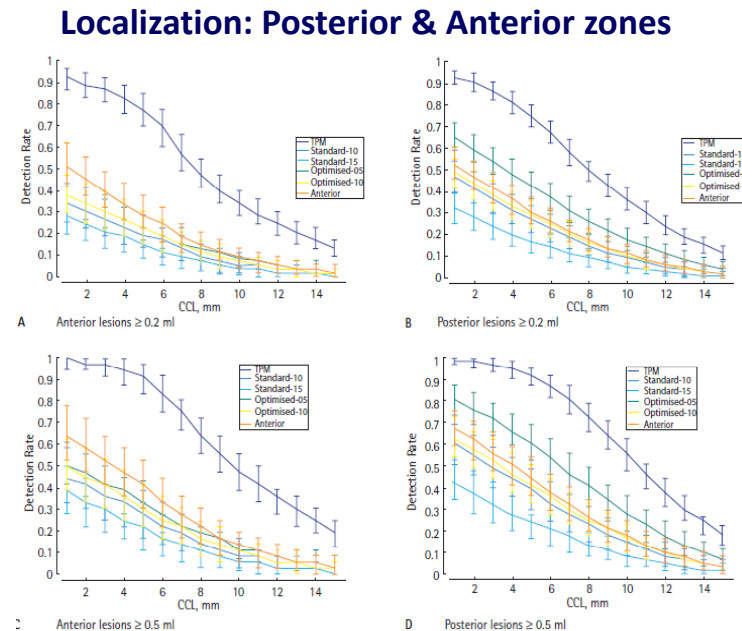
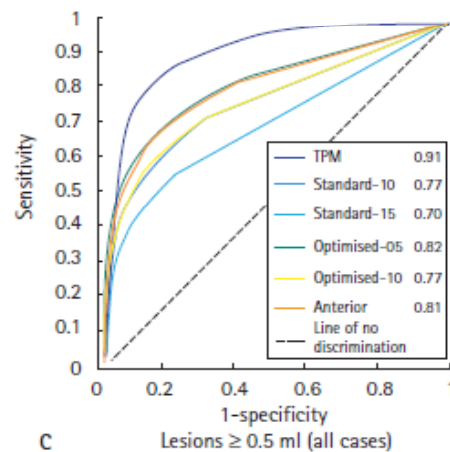
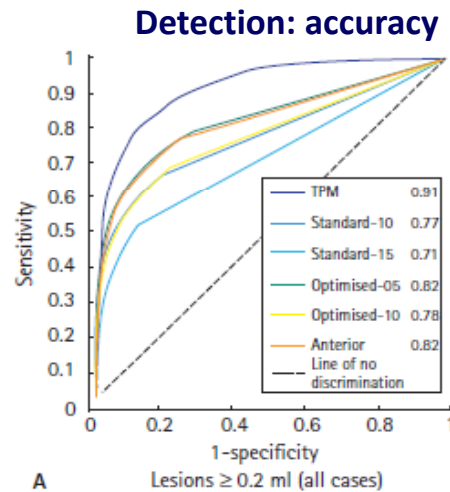
Treatment	Total group, no. (%)	Screen, no. (%)	Control, no. (%)	Low-risk PC, no. (%)		Intermediate-risk PC, no. (%)		High-risk PC, no. (%)	
				Screen	Control	Screen	Control	Screen	Control
Radical prostatectomy	3,064 (38.3)	2,113 (41.3)	951 (32.8)	1,099 (39.7)	342 (39.2)	663 (50.3)	403 (41.3)	351 (34.2)	206 (19.6)
Radiotherapy	2,689 (33.6)	1,597 (31.2)	1,092 (37.7)	695 (25.1)	246 (28.2)	419 (31.8)	365 (37.4)	483 (47.0)	481 (45.9)
Active Surveillance	1,545 (19.3)	1,111 (21.7)	434 (15.0)	916 (33.1)	251 (28.8)	153 (11.6)	130 (13.3)	42 (4.1)	53 (5.1)
Hormonal therapy	712 (8.9)	291 (5.7)	421 (14.5)	56 (2.0)	34 (3.9)	84 (6.4)	78 (8.0)	151 (14.7)	309 (29.5)
Total	8,010	5,112	2,898	2,766	873	1,319	976	1,027	1,049

Additionally, treatment per arm is described stratified by risk group according to the criteria by d'Amico *et al.*⁴ Differences in treatment distribution were statistically significant in all risk groups at the $p < 0.05$ level.

Templete Prostate Mapping-Bx (TPM) vs TRUS

■ TPM 3-D computer reconstruction vs 12-cores TRUS

- Simulation study on 107 RP: Significant PCa ($\geq 0.5\text{ml}$ \wedge $\geq 0.2\text{ml}$)



Missed tumours:

-TURS-Bx: 30-40%
($\geq 0.5/ \geq 0.2\text{ml}$)

-TPM: 5%

($\geq 0.5/ \geq 0.2\text{ml}$)

Median cores:

. TPM= 55

. TRUS= 12

- TPM 3-D improves detection & localization vs TRUS, even in anterior zone ($A_z=0.91$).
- It missed less significant PCa (5%), but need more cores biopsy

MRI: Detection & Localization

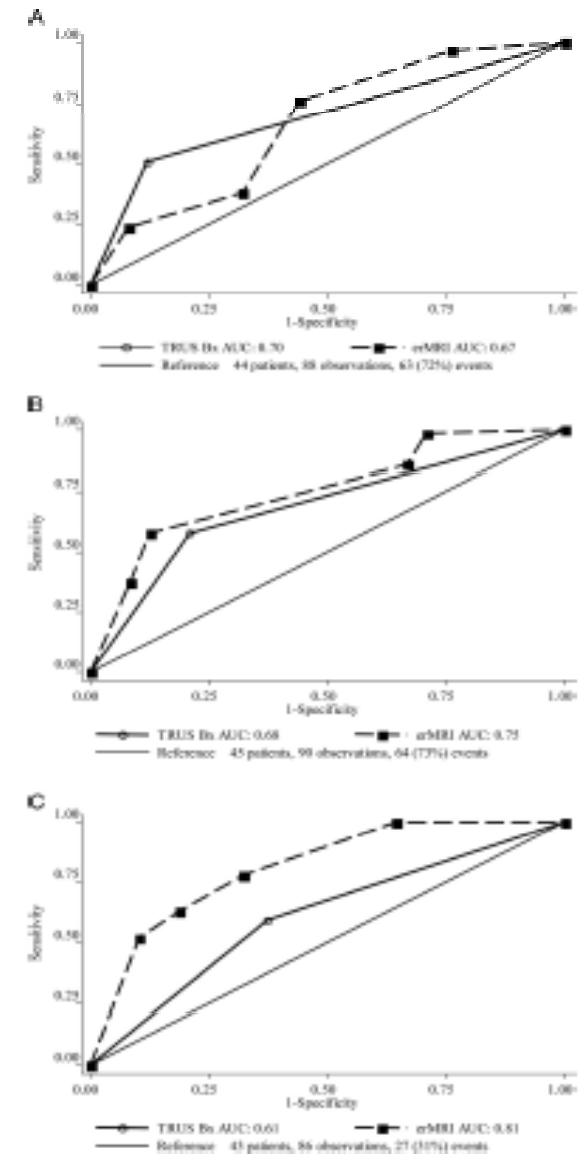


■ erMRI-T2WI vs TRUS: analysis of 106 pts receiving RP¹

Gland	MRI	MRI (anterior)	TRUS
Mild	0.75	0.64	0.68
Base	0.81	0.79	0.61
Apex	0.67	0.72	0.71

■ Missed tumour by T2-WI-MRI: 21-37%^{2,3}

- MRI-guide Bx improved location of PCa compared to TRUS (p<.001).
- T2-MRI missed many tumours

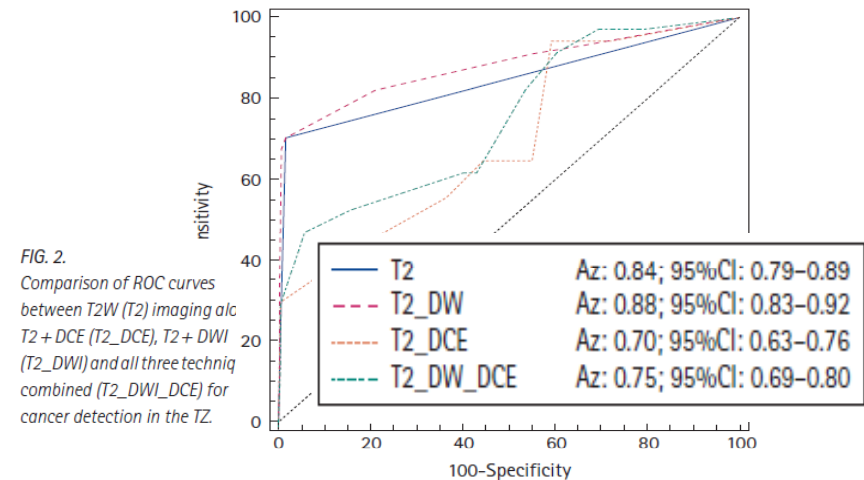
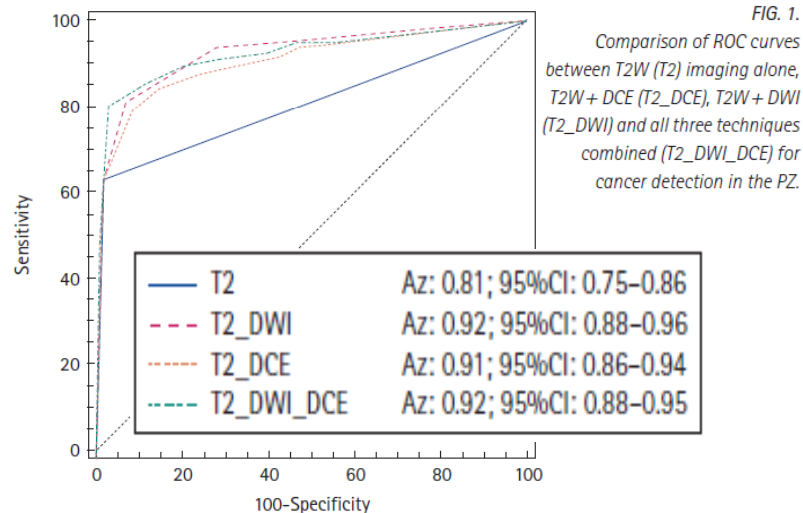


¹ Mullerad M J Urol (05) 174 (6): 2158-63; ² Delongschamp NB BJU Int (2011) 107;1411-8; ³ Kasivisvanathan V J Urol (12) 189:860

T2-MRI vs multiparametric MRI (mpMRI)



■ 57 pts treated with RP: T2-WI-MRI vs mpMRI



■ 114 pts suspicious of PCa receiving mpMRI-TRUS-Bx

- normal mpMRI: avoid 21% Bx (-), 5% Bx (insignif. Pca) & **4% Bx (Signif. PCa)**

- Adding DWI (Az=0.92) or DCE (Az=0.91) ↑ performance in PCa detection & localization (PZ) compared to T2-WI (Az=0.81)
- However, only adding DWI ↑ the accuracy in TZ (Az=0.88)

MRI-TB vs Tranperineal Prostate Mapping (TPM)

- 182 pts with suspicious PCa in mpMRI underwent Target Bx (MRI-TB) followed by Template Prostate Bx (TPB): 130 (72%) Bx (+)

Table 3. Agreement between MRI-TB and TPB for cancer detection using UCL definition 2

MRI-TB	No. TPB			Totals
	Clinically Significant	Clinically Insignificant	No Ca	
Clinically significant	86	10	7	103
Clinically insignificant	9	7	1	17
No Ca	<u>18</u>	<u>14</u>	<u>30</u>	<u>62</u>
Total No.	113	31	38	182

	MRI-TP	TPB	P
Md. Cores	5 (4-6)	30 (22-53)	
% cores (+)	38%	14%	
Significant PCa	57%	62%	=.174
Insignificnat PCa	9%	17%	=.024

MRI-TB achieved similar significant PCa & less indolent PCa detection than TPM with less biopsy cores

Criterios de inclusión en VA

1. ADC Gleason ≤ 6 Gleason y Gleason 3+4 en $> 70a$
2. PSA ≤ 10 ng/mL
3. $> 60gr$; PSA_d $< 0,20$
4. cT1_(a-b-c)
5. Bx inicial 10-12 cilindros* en los últimos 6m
6. nº máximo de cilindros = 2 y en ninguno de ellos más de 5mm de tm
- 7.- Bx de saturación (por bx previas negativas), máximo de 2 zonas y un total de 5mm de tm
- 8.- Expresión de Ki $< 5\%$
9. Expectativa de vida mayor a 10 años
- 10.- ECOG 0-1
- 11.- $<$ de 80 años
12. Pacientes capaces de entender la VA y firmar CInf

* En el caso de NO biopsia inicial en el IVO, pero que hubiera sido de 12 cilindros, se deberían reclamar las laminillas para su revisión por Dra Calatrava

* En el caso de biopsia inicial con menos de 10-12 cilindros hecha fuera del IVO, al paciente se le conminaría a realizarse una de 10-12 cilindros en el IVO

Criterios de recomendación de tto activo

1. Decisión del paciente de salirse del protocolo en cualquier momento por ansiedad o negarse a más bx
2. Decisión del urólogo al considerar el paciente no fiable para cumplimiento estricto del protocolo
3. Gleason 4 en las bx de confirmación/segto (*obligado si Gleason 4+3 y en caso de Gleason 3+4 (solo si > 70), se le ofertará al paciente seguir o no en función de su deseo de permanecer o no en VA)
4. Más de dos cilindros afectados (TR) o más de dos zonas implicadas o > 5mm (ambas)
5. Más del 5mm de tumor en un cilindro
6. Progresión local franca por TR o por RMN
7. Progresión a distancia

Focal Therapy: Identify Index Tumor



1. Prostate Biopsy (Bx): Improvements

■ Color doppler US (CDUS)

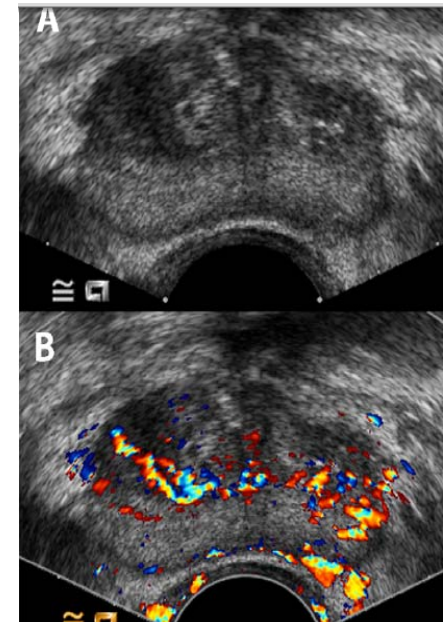
- Can identify lesion more 1mm
- Improve specificity (93%) but sensitivity (49%) is still low

■ Contrast-enhanced US (CEUS- microbubbles)

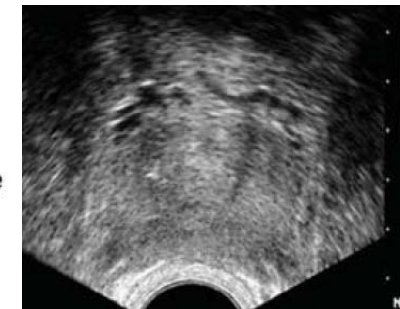
- detection rate improvement from 27% to 37% (Pelzer)
- 78% lesion localization (4 multicentric European Studies)
- Sensivity increases 38 vs 69%; specificity: 83 vs 80% (Halpern)
- Cardio-vascular problems

■ Elastography

- Sensitivity tumour location: 80-90%
- detection rate: 74% (correlation with RP)
- Potential in monitorization
- tumour size stimation

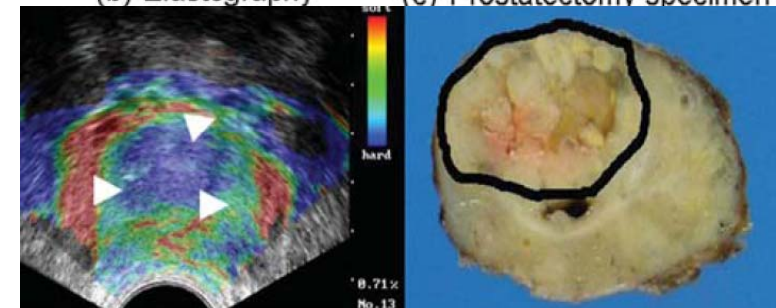


(a) TRUS B-mode



(b) Elastography

(c) Prostatectomy specimen



¿Cómo Localizar y Caracterizar la Lesión?



- ◆ Localizar/categorizar lesión: RNMmp / TPM (Bx)
 - RNMmp (mejora localización y caracterización de la lesión)
 - 182 pts sospechosos PCa: RNMmp+ Bx dirigidas → Bx masiva (TPM)

	MRI-TP	TPM	P
Md. Cilindros	5 (4-6)	30 (22-53)	
% cilindros (+)	38%	14%	
CaP significativo	57%	62%	.174
CaP insignificante	9%	17%	.024

TPM similar detección para PCa significativo pero mayor detección PCa insignificante y mas cilindros que RNMmp

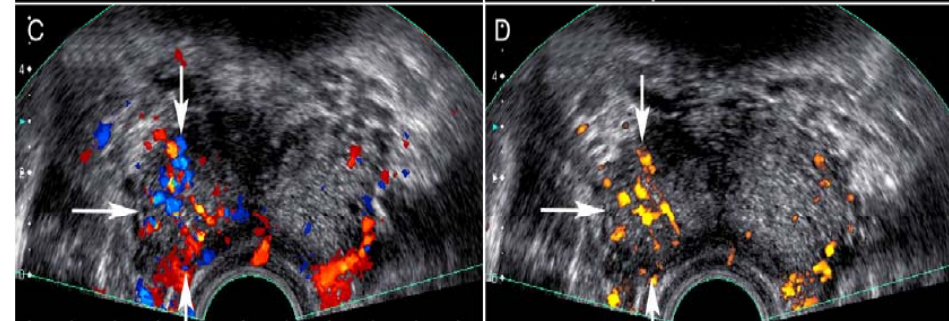
Diagnóstico Precoz: Localización



■ Contrast Enhanced US (CEUS-6 cores) vs 12-TRUS¹

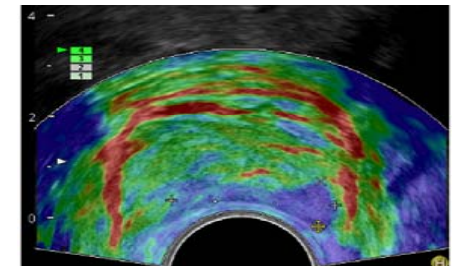
- Dutasteride Trial: PCa Detection: TRUS (8.5%) vs CEUS (16.4%) (OR=2.1, p<.001)

Detection	AUC	
	TRUS	CEUS
PCa	Az=0.60	Az=0.64
Gleason≥7	Az=0.70	Az=0.80



■ Real Time Elastography (RTE) vs Gray Escale US (GEU)²

Random trial	Pts	Detection	Sensitivity	Specificity
RTE	178	51.1%	61%	68%
GEU	175	39.4%	15%	92%



- mpUS: RTE+CEUS ↑PPV (PCa detection) from 61.5% to 89.7%³

■ 3-D Computerized Reconstruction US (HistoScanning)⁴

- Sensitivity: 91% 21/23 Index lesion >0.5ml 0

¹Halpner EJ J Urol (12) 188:1738-45; ^{2,3}Brock M J Urol (12) 187:2039 & J Urol (13) 189: 93-8; ⁴Simmons LA BJU Int (12)



V. ACTIVA

- Gleason 6 y microfocos o mayores

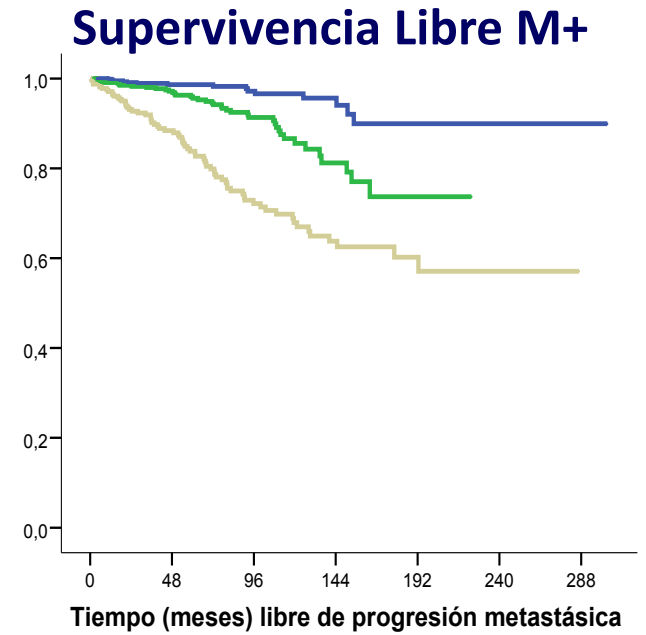
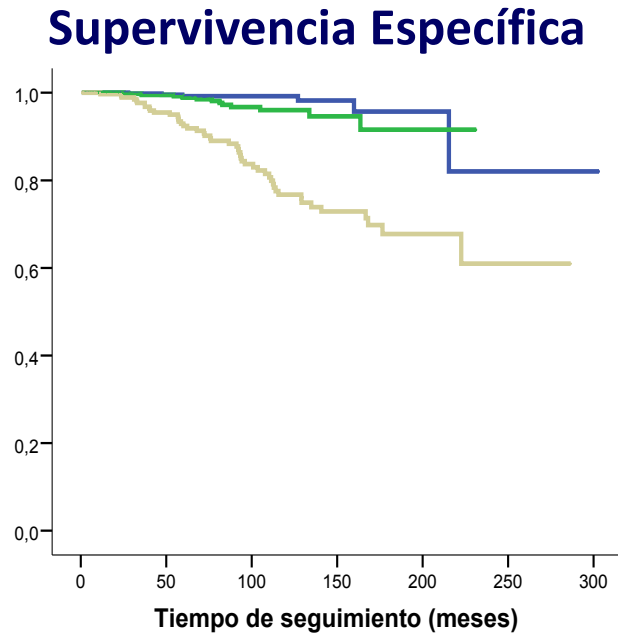
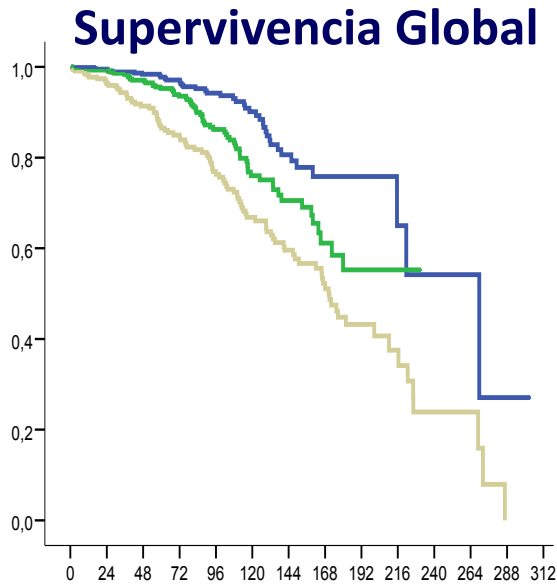
Tto. ACTIVO

- Gleason ≥ 7 (4+3 unifocal) o (3+4 multifocal)

T. FOCAL

- Gleason 6 con grandes volúmenes
- Gleason 7 unilateral

Resultados Prostatactomía



Superv. Libre PSA

Supervivencia 5a (10a)

Riesgo	Bajo (675)		Interm. (612)		Alto (327)	
Global	97.8	(90.1)	95.2	(76.0)	86.5	(66.8)
Específica	99.5	(99.2)	98.9	(96.0)	92.4	(76.7)
Libre M+	98.6	(96.6)	95.9	(85.5)	83.8	(67.9)
Libre PSA	79.6	(72.1)	63.7	(49.8)	35.3	(23.8)

Diagnóstico Precoz



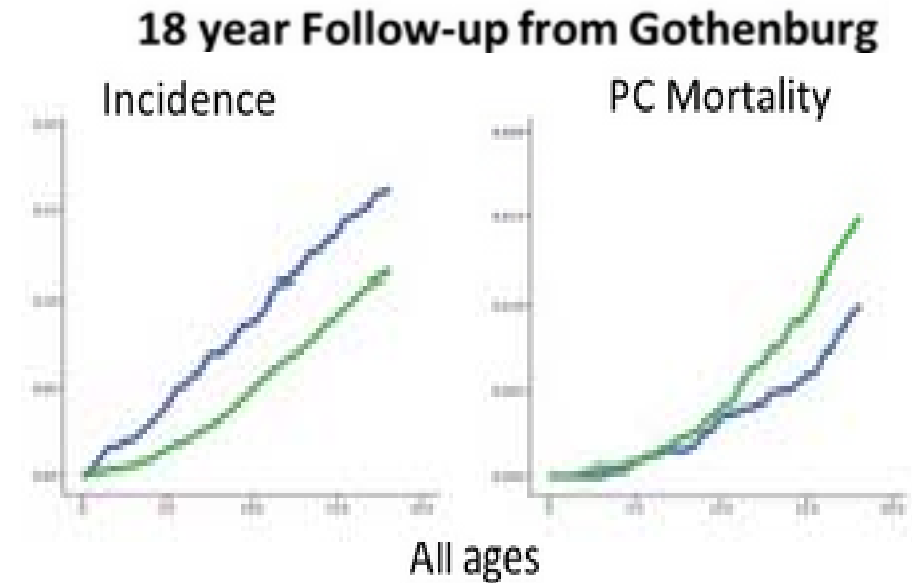
◆ Beneficio: ↓ mortalidad por cáncer a 18a

↓ riesgo absoluto: 0.42% (0.34% a 14a)

↓ riesgo relativo: 33% (44% a 14a)

NNI= 200 (293 a 14a)

NND= 9 (12 a 14a)



◆ Problema: Sobrediagnóstico: Screening= 43-56%^{1,2}



Sobreatamiento

	ERSPC	RP	EBRT
Screening		277x 10 ⁶	220x 10 ⁶
Control		100x 10 ⁶	120x 10 ⁶

Resultados Prostatectomía: Alto Riesgo



■ Resultados funcionales

■ Resultados funcionales

-Continencia= no-1 pad

-Potencia \pm ttos. orales

	Bajo-Interm	Alto	P
Continencia	91.6%	89.6%	.231
Potencia	56%	28%	.002