

What is the probability of misclassifying patients with localised prostate cancer followed on active surveillance with PSA doubling time?

Frederik B. Thomsen, Ib J. Christensen¹, Klaus Brasso, M. Andreas Røder, Peter Iversen

Copenhagen Prostate Cancer Center, Department of Urology, Rigshospitalet, Department of Clinical Medicine, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen

¹The Finsen Laboratory, Copenhagen Biocenter and Biotech Research and Innovation Centre
Denmark



Active surveillance – hvorfor?

- PSA => prostatacancer (PCa) kan diagnosticeres i kurativt stadie
- Markant stigning i incidensen af PCa, men uændret mortalitetsrate

Center et al. Eur Urol 2012

- 50% af nydiagnosticeret PCa i Danmark er lav-risiko

Outzen Acta Oncol 2013

Active surveillance – hvorfor?

- Radikal prostatektomi kan ikke reducere PCa-specifik mortalitet hos mænd med lav-risiko tumorer – i særdeleshed ikke hos mænd ældre end 65 år

Bill-Axelsson N Eng J Med 2011, Wilt N Eng J Med 2012, Vickers Eur Urol 2012

- Lav-risiko PCa (i.e. Gleason score ≤ 6 , PSA < 10 ng/ml, cT $\leq 2a$)
 - 35% af patienter Gleason score ≥ 7
 - 10% pT ≥ 3

Beauval Urology 2012, Mullins J Urol 2012

Active surveillance

- Behov for strategi omfattende initial observation
 - Undgå overbehandling af de tilfælde som aldrig udvikler sig til klinisk manifest sygdom
 - Tidligt identificere tumorer med aggressivt potentiale

Active surveillance

Selektionskriterier

- cT1-2
- PSA < 10 ng/ml
- Gleason score ≤ 6
- ≤ 3 positive biopsier
- $\leq 50\%$ cancer i én biopsi

Progressionskriterier

- PSA doblingstid (dt) < 2-4 år
- Gleason score ≥ 7
- PSA stigende til > 10 ng/ml

Progressionskriterier brugt i active surveillance

Publikation	Gleason score	PSAdt	PSA velocity	cT	Positive cores
Dall'Era [1]	Increase		>0.75 ng/ml		
Klotz [2]	Upgrade	<3 years		Increase cT	
Soloway [3]	(grade) >3				>2
Tosoian [4]	>6				>2
Ischia [5]	Upgrade	Significant PSA elevation		Upstage	
Bul [6]	>6	<3 years			
Godtman [7]	Upgrade	Significant PSA elevation		Upstage	
Thomsen [8]	≥3+4	<3/5 years		Increase cT	>3
Selvadurai [9]	≥4+3		>1 ng/ml		

- [1] Dall'Era et al. Cancer 2008;112:2664-70 [2] Klotz et al. J Clin Oncol 2010;28:126-31
 [3] Soloway et al. Eur Urol 2010;58:831-5 [4] Tosoian et al. J Clin Oncol 2011;29:2185-90
 [5] Ischia et al. BJU Int 2012;109 Suppl 3:40-3 [6] Bul M et al. BJU Int 2012;110:1672-7
 [7] Godtman et al. Eur Urol 2013;63:101-7 [8] Thomsen et al. Dan Med J 2013;60:A4575
 [9] Selvadurai et al. Eur Urol 2013

Formål

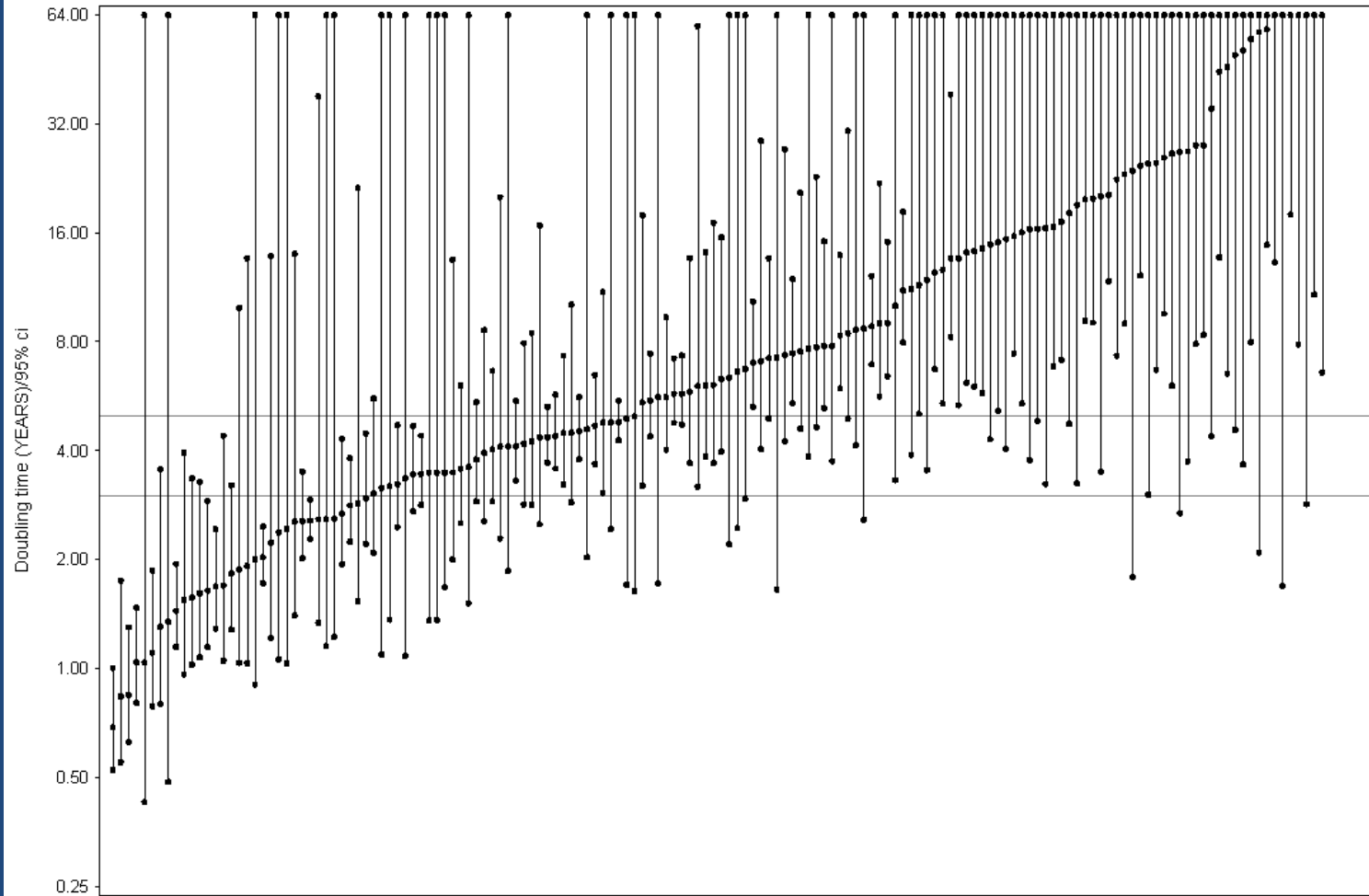
- At undersøge de kliniske konsekvenser ved at fejlklassifikere patienter på active surveillance (AS) med PSAdt som progressionskriterium
- PSAdt cut-off 3 år

Klotz J Clin Oncol 2010, Bul Eur Urol 2012, Thomsen Dan Med J 2013

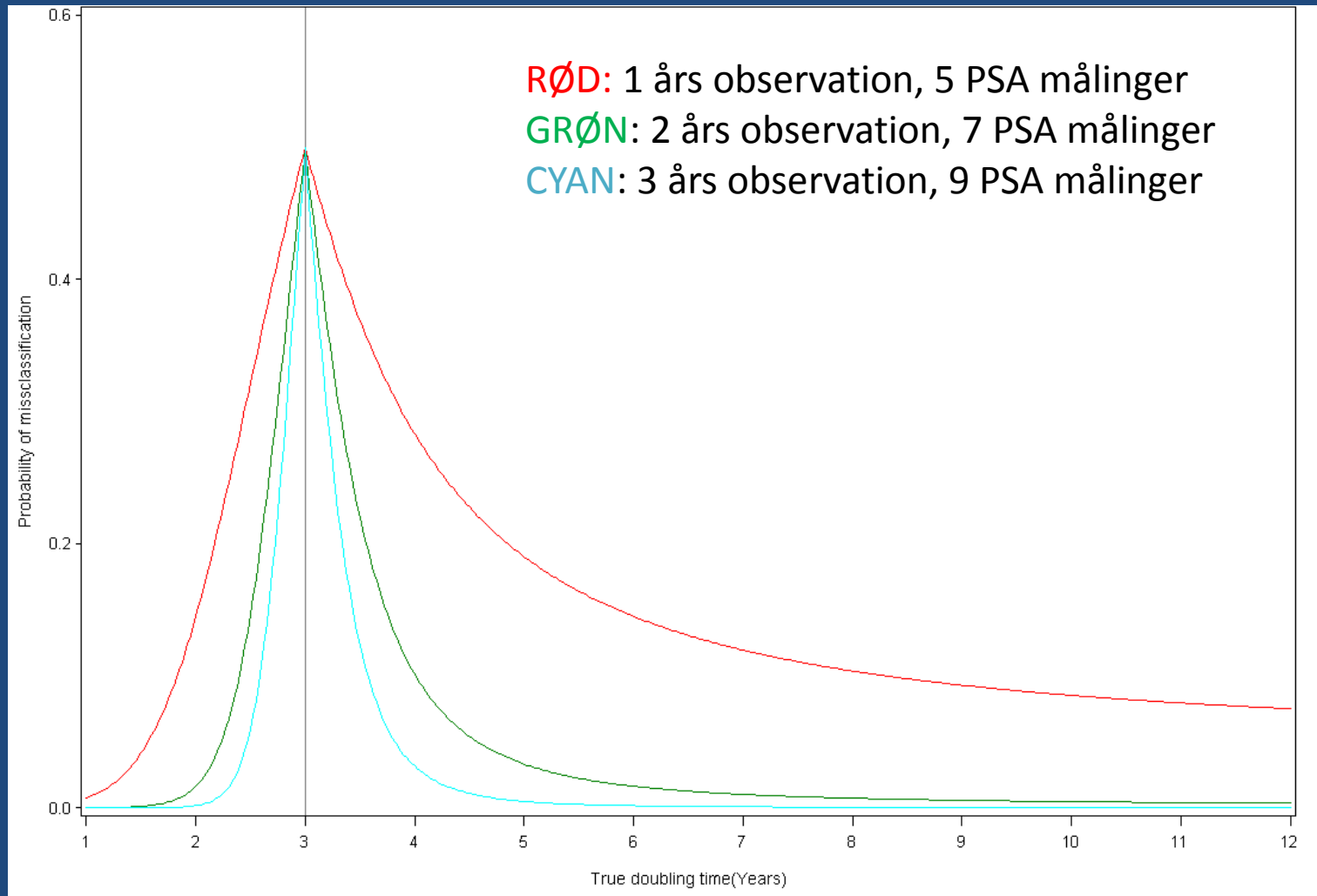
Materiale og metode

- 221 AS patienter med ≥ 4 PSA målinger
- PSA_{dt} med 95% konfidensgrænser beregnet efter retningslinjer fra Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
 - $PSA_{dt} = \ln(2)/\lambda$ ($\ln(PSA(t)) = \ln(PSA_{t=0}) + \lambda * t$)
- Sandsynligheden for fejlklassifikation
 - median root mean square errors fra regressions analyserne

PSAdt med 95% konfidensgrænser



Risiko for fejlklassifikation



Konklusion

- Brede konfidensgrænser af PSA_{dt} resulterer i stor risiko for at fejlklassificere patienter på AS – specielt efter 1 års observationstid
- Risikoen afhænger af antal og spredning af PSA målinger samt længden af observationsperioden
- PSA_{dt} bør ikke bruges alene som progressionskriterium