

Trendy v diagnostike a liečbe karcinómu prostaty

Ján Kliment

Incidencia

- Karcinóm prostaty je druhé najčastejšie malígne ochorenie u mužov

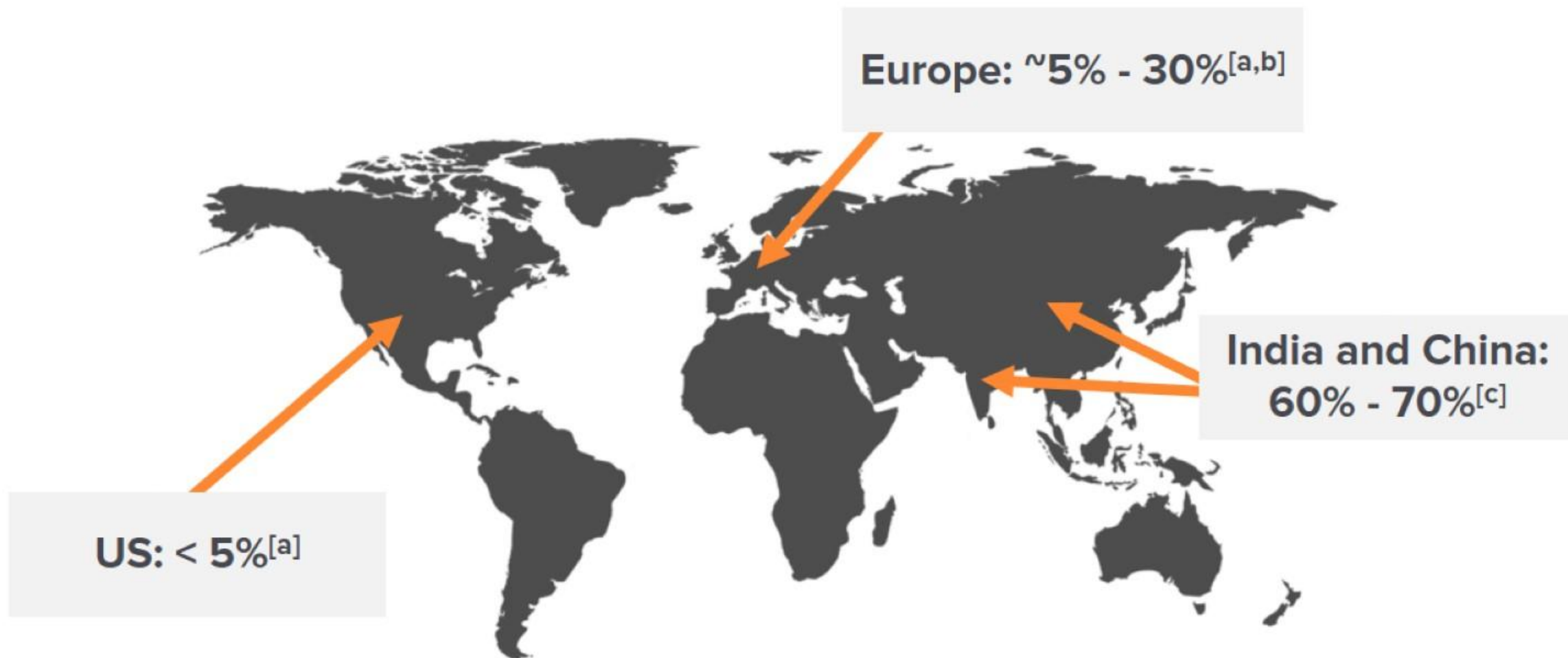
V roku 2022 sa diagnostikovalo 1,5 mil a zomrelo 400 tisíc mužov

- V USA tohto r. 313 780 nových prípadov a zomrie 35 770 mužov
- U nás 3 tisíc nových prípadov a zomiera 700 mužov

Charakteristika karcinómov prostaty

- 60%-80% lokalizovaných, tie sú nízko 40-50%, stredne 30-40%, vysokorizikové 10 – 20%
- 15% lokálne pokročilé
- 5% metastatické
- Lokalizované karcinómy, 5 ročné prežívanie je 100%, 10 ročné prežívanie približne 99%.
- Metastatické karcinómy majú medián prežívania 5 rokov

Incidence of *De Novo* Metastatic Prostate Cancer



Rizikové faktory

- Vek – viac ako 85% karcinómov sa diagnostikuje vo veku nad 60 r, medián 67 r
- Incidencia koreluje s hrubým domácim produktom a s indexom ľudského rozvoja
- Genetická predispozícia – približne 9% má rodinné spojenie
- Muži s príbuznými prvého stupňa s karcinómom majú dvojnásobné riziko
- Mutácie zárodočné , najmä BRCA2 predstavujú až 7 krát vyššie riziko
- Rasové rozdiely – niektoré etnické skupiny- africký a karibský pôvod v USA
- V Ázii nižšie riziko
- Aškenázski židia a islandský pôvod – vysoké riziko skorého, agresívneho karcinómu pre zárodočné mutácie v génoch , najmä BRCA2

Klinické formy karcinómu prostaty

- Lokalizovaný karcinóm prostaty- 60% - 80%
- Lokálne pokročilý karcinóm prostaty
- Nemetastatický kastračne rezistentný karcinóm prostaty mCRPC
- Metastatický hormonálne senzitívny karcinóm prostaty
- Metastatický kastračne rezistentný karcinóm prostaty
- Agresívne varianty karcinómu prostaty; neuroendokrinný, malobunkový, sarkóm

Biopsia prostaty

- transrektálna
- transperineálna
- systematická +/- cielená
- MRI kognitívna, MRI fúzna, MRI in-bore biopsia prostaty

EAU Guidelines

nevystavujte mužov PSA testovaniu bez adekvátneho poučenia o možných rizikách a prínosoch

navrhnite individualizovanú riziku adaptovanú stratégiu pre včasnú diagnostiku dobre informovaným mužom s očakávaním prežívaním najmenej 10-15 rokov

navrhnite včasné PSA testovanie dobre informovaným mužom so zvýšeným rizikom PCA

- muži od 50 rokov

- muži od 45 rokov s rodinnou anamnézou PCa

- muži afrického pôvodu od 45 rokov

- muži s *BRCA2* mutáciou od 40 rokov

Genetické vyšetrenia

- Genetické poradenstvo a genetické testovanie má rastúcu rolu vo včasnej diagnostike PCa
 - muži s viacerými príbuznými diagnostikovanými s klinicky signifikantným PCa vo veku < 60 rokov alebo s príbuzným, ktorý zomrel na PCa
 - muži s rodinnou anamnézou high-risk germline mutácií alebo viacpočetných karcinómov u priamych príbuzných /HBOC, Lynchov syndróm/

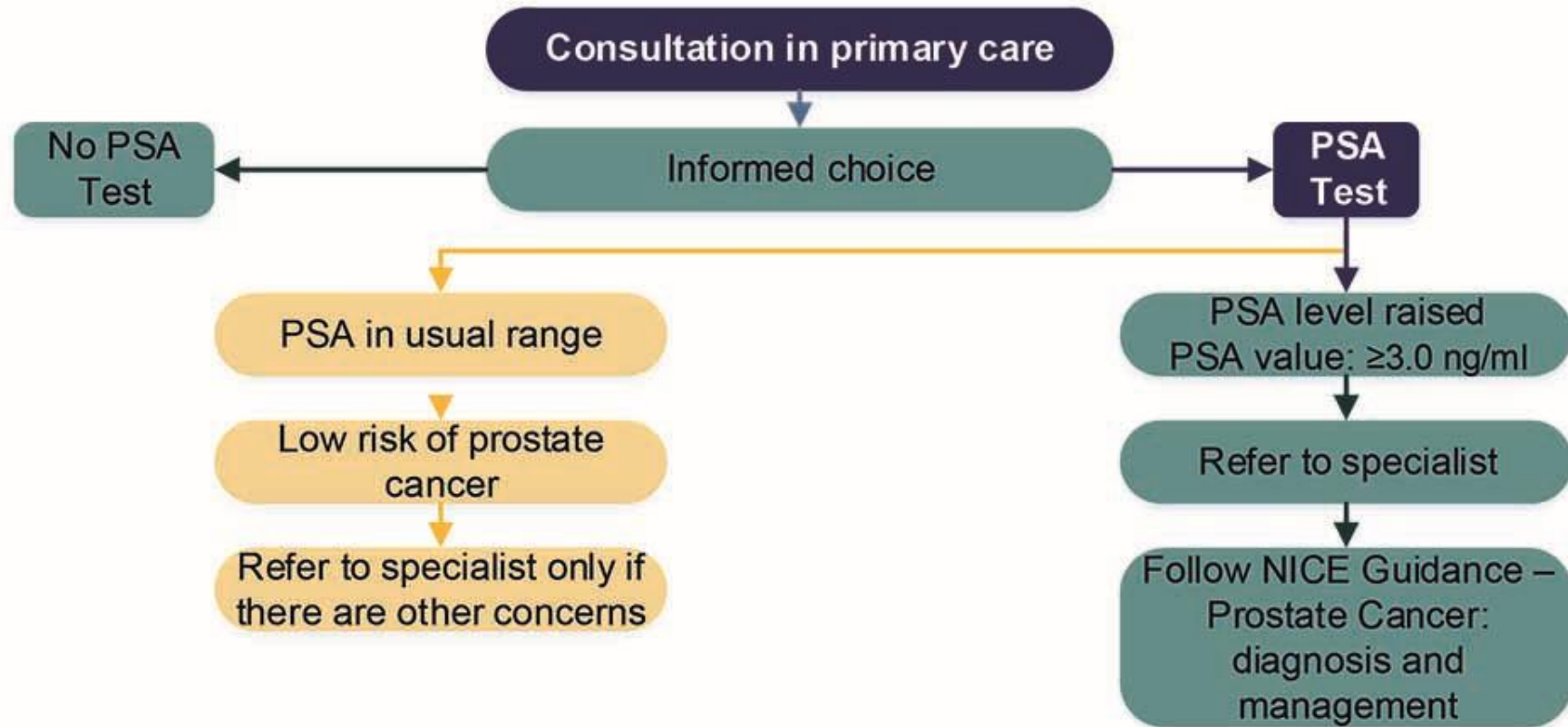
Skríning karcinómu prostaty a včasná diagnostika karcinómu prostaty

- Masový skríning je systematické testovanie asymptomatických mužov za účelom identifikácie rizikových jedincov
 - cieľom je zníženie mortality na PCa
 - zachovanie kvality života /QALYs/
- USPTFS – 2012
 - vydala odporúčenie proti PSA skríningu, AUA guidelines 2013, následne zvýšená incidencia pokročilých karcinómov
- USPTFS – 2017
 - muži vo veku 55-69 rokov by mali byť informovaní o výhodách a rizikách PSA skríningu, ktorý môže prinášať malé predĺženie prežívania
 - rozhodnutie o PSA testovaní by malo byť individuálne

Včasná diagnostika podľa stratifikácie rizika; nový trend

- Dôvody:
- 1. stúpa úmrtnosť na karcinóm prostaty , v r. 2010 – 92 tisíc úmrtí , v roku 2018 107 tisíc úmrtí
- 2. námietky voči skríningu vychádzajú z obdobia pred MR
- 3. nové algoritmy stratifikujú pacientov podľa rizika

UK - Prostate Cancer Risk Management Programme (PCRMP)



Inovačné trendy v liečbe karcinómu prostaty

- Fokálna liečba karcinómu prostaty – HIFU, kryoterapia
- PARP inhibítory u pacientov s mCRPC
- Využitie Lutécia v liečbe mCRPC – beta žiarič
- Imunoterapia
- Liečba zameraná na degradáciu androgénových receptorov
- Inovácie v rádioterapii

Inovačné trendy v liečbe karcinómu prostaty

- Použitie umelej inteligencie v diagnostike a určovaní štádia ochorenia
- Stratifikácia rizika – kľúčová pre určenie liečby a predpovede progrie
- Analýza údajov špecifických pre pacienta , napr v predpovedi odpovede na hormonálnu liečbu alebo rádioterapiu.
- Úloha v chirurgickej liečbe

Prvé skúsenosti s liečbou ¹⁷⁷ Lutéciom –Plasma I&T pacientov s progredujúcim mCRPC

Ján Kliment ml, Andrej Vondrák, Hubert Poláček ml, Boris Eliáš, Ján Ľupták, Roman Tomaškin,
Dagmar Šuteková

Urologická klinika JLFUK a UN Martin, Izotopcentrum Nitra, Klinika nukleárnej medicíny JLFUK
a UN Martin, Oddelenie onkológie UN Martin

Lutecium

^{177}Lu Lutécium – PSMA – I&T je beta žiarič s maximálnou energiou beta častíc 0,5 MeV a maximálnym doletom menším ako 2 mm

Cielené žiarenie beta častíc do nádorových buniek exprimujúcich prostatický špecifický membránový antigén (PSMA)

Vedie k poškodeniu DNA a je tak potenciálne cytotoxické

Lutécium

- V marci 2022 FDA schválil 177 Lutécium – PSMA – 617 rádioligandovú terapiu, ktorá dodáva cielené žiarenie beta častíc do rakovinových buniek exprimujúcich prostatický špecifický membránový antigén (PSMA).
 - Schválenie bolo na základe randomizovanej kontrolovanej klinickej štúdie VISION, ktorá potvrdila signifikantné zlepšenie prežívania bez rádiografickej progresie a signifikantné zlepšenie celkového prežívania pacientov s PSMA pozitívnym mCRPC.
-
- Sartor,O, de Bono J, Chi KN, et al. N Engl J Med 385:1091-1103,2021. Garje R, Rumble RB, Parikh RA. J Clin Oncol 40,2022,DOI:10.1200/JCO.22.01865

Lutécium – ASCO odporúčania

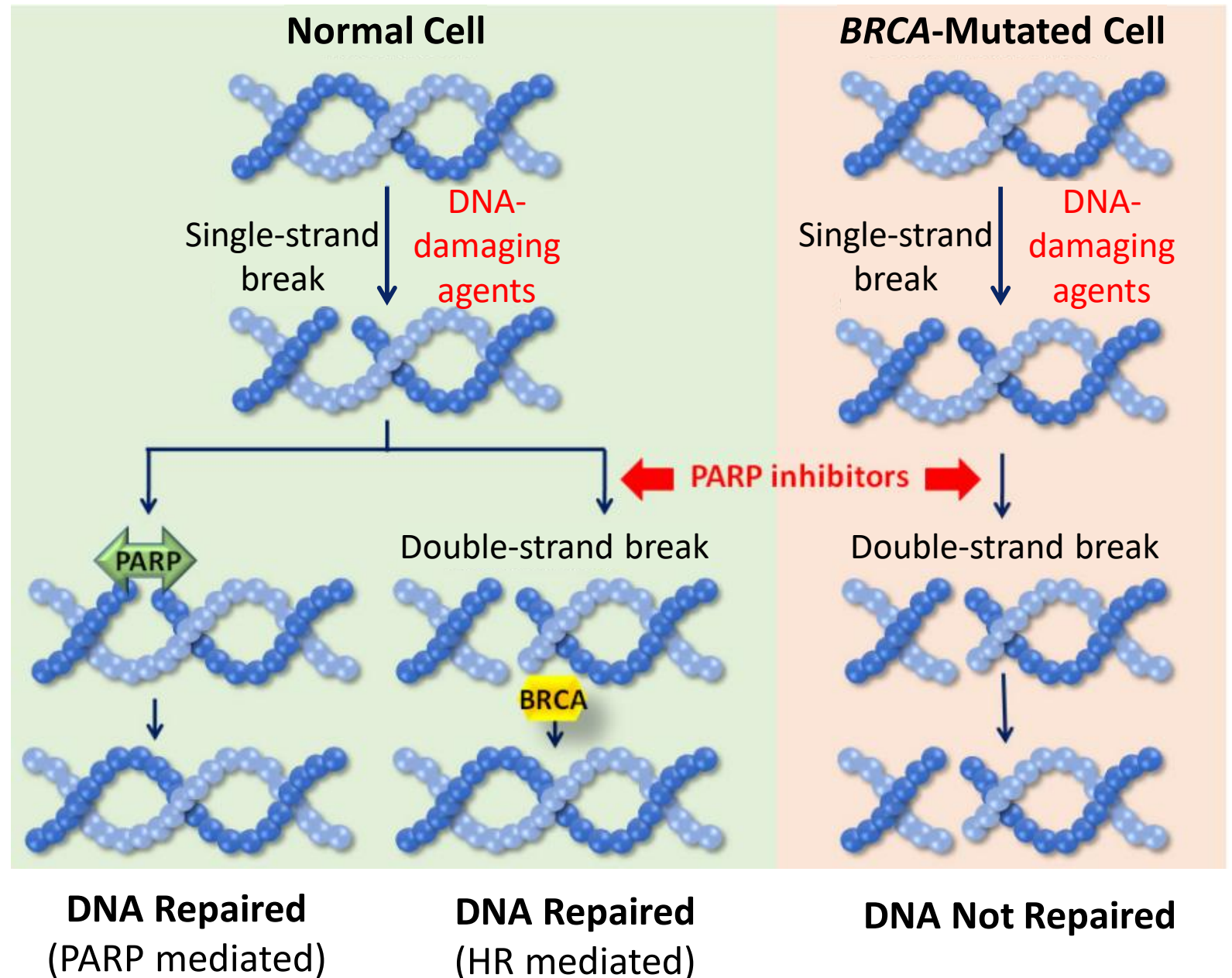
- Aplikácia raz každých 6 týždňov, celkom 4-6 cyklov
- U pacientov s mCRPC a s PSMA PET/CT pozitivitou, ktorí progredovali po prvej línii liečby cielenej na androgénové receptory a aspoň po jednej línii predchádzajúcej liečby chemoterapiou (Evidence based, benefit outweigh harms; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Strong)
- Pred každým cyklom je potrebné kontrolovať krvný obraz, renálne a hepatálne funkcie,
- Na rozdiel od Radia-223, liečba lutéciom je možná nielen pri kostných ale aj viscerálnych metastázach
- Po dvoch cykloch kontrolné PSMA PET/CT na posúdenie účinnosti liečby
- Indikácia liečby vyžaduje multidisciplinárnu spoluprácu

Cells With HRD Are Sensitive to PARP Inhibition

Dual cytotoxic mechanisms of PARP enzyme inhibition by PARPi

PARP Inhibition

- Base excision repair blockade via catalytic inhibition
- PARP trapping on DNA, which induces double-strand breaks
- Cells with HRD are unable to repair dsDNA breaks using homology-directed repair



PARP inhibitory

- Olaparib
- Rucaparib
- Niraparib
- Talazoparib