



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

Πτυχιακή εργασία με θέμα
Καρκίνος του Προστάτη και Νοσηλευτικές Παρεμβάσεις

ΦΟΙΤΗΤΗΣ
ΝΑΟΥΜ ΙΩΑΝΝΗΣ
ΑΜ: 16865

ΥΠΕΥΘΥΝΗ
ΧΡΙΣΤΙΝΑ ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ (ΛΕΚΤΟΡΑΣ)

ΙΩΑΝΝΙΝΑ – Ιούνιος 2022

Καρκίνος του Προστάτη και Νοσηλευτικές Παρεμβάσεις
Ναούμ Ιωάννης
Φοιτητής Τμήματος Νοσηλευτικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω την καθηγήτρια μου, Χριστίνα Παπανικολάου, για την σωστή καθοδήγηση και τις συμβουλές που με βοήθησαν, ώστε να διεκπεραιώσω την παρούσα εργασία. Τέλος, θα ευχαριστήσω το Τμήμα Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, για όσα μου πρόσφερε σε όλο το διάστημα των σπουδών μου.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Εισαγωγή.....	8
Σκοπός.....	9
Υλικά Και Μέθοδος.....	9
Λέξεις-Κλειδιά.....	9
Αποτελέσματα.....	9
Συμπεράσματα.....	10
Κεφάλαιο 1- Ανατομία Ανδρικού Γενετικού Συστήματος.....	11
1.1 Ανατομία Προστάτη.....	11
1.2 Ανατομία Πέους.....	12
1.3 Ανατομία Όρχεων.....	12
Κεφάλαιο 2.....	13
2.1 Φυσιολογία Προστάτη.....	13
2.2 Παθοφυσιολογία.....	13
Κεφάλαιο 3- Καρκίνος Του Προστάτη.....	14
3.1 Ορισμός Καρκίνου Προστάτη.....	14
3.2 Προδιαθεσικοί Παράγοντες.....	14
3.3 Κλινική Εικόνα.....	16
3.4 Προσυμπτωματικός Έλεγχος.....	17
3.4.1 Δακτυλική Εξέταση.....	17
3.5 Διάγνωση.....	18
Κεφάλαιο 4.....	19
4.1 Σταδιοποίηση Του Καρκίνου Προστάτη.....	19
4.2 Πρόγνωση.....	20
4.3 Πρόληψη.....	20
Κεφάλαιο 5- Θεραπείες.....	21
5.1 Ριζική Προστατεκτομή.....	21
5.2 Ακτινοθεραπεία.....	21
5.3 Διουρηθρικές Επεμβάσεις.....	21
5.4 Ορμονοθεραπεία.....	21
Κεφάλαιο 6- Νοσηλευτικές Παρεμβάσεις.....	22
6.1 Ο Ρόλος Του Νοσηλευτή Στη Διάγνωση.....	22
6.2 Ο Ρόλος Του Νοσηλευτή Στη Προεγχειρητική Φροντίδα.....	23
6.3 Ο Ρόλος Του Νοσηλευτή Στη Μετεγχειρητική Φροντίδα.....	23

6.3.1 Μετεγχειρητικές Επιπλοκές.....	24
6.4 Ο Ρόλος Του Νοσηλευτή Στην Ακτινοθεραπεία.....	24
Κεφάλαιο 7- Ο Ρόλος Του Νοσηλευτή Στην Ψυχολογική Υποστήριξη Του Καρκινοπαθή.....	25
Κεφάλαιο 8- Νέα Ερευνητικά Δεδομένα Για Τον Καρκίνο Του Προστάτη.....	27
Βιβλιογραφία.....	67

Περίληψη: Ο καρκίνος του προστάτη είναι μια αντιμετωπίσιμη νόσος όταν διαγιγνώσκεται σε πρώιμο στάδιο, ωστόσο δύσκολα είναι εφικτή η άμεση διάγνωσή της καθώς ξεκινά ως ασυμπτωματική. Με τη κατάλληλη θεραπεία υπάρχει η δυνατότητα ολιστικής αποθεραπείας του ασθενούς, ενώ η νοσηλευτική φροντίδα κρίνεται απαραίτητη στη πραγμάτωση της προετοιμασίας και της αποκατάστασης σε ενδεχόμενη χειρουργική επέμβαση.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας ανασκοπικής μελέτης ήταν η διερεύνηση των νοσηλευτικών παρεμβάσεων στον καρκίνο του προστάτη και η περιγραφή της ερευνητικής εφαρμογής τους στη διεθνή επιστημονική κοινότητα.

Μέθοδος: Για την συγγραφή της παρούσας εργασίας πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων Google Scholar και PubMed. Τα άρθρα που επιλέχθηκαν ήταν αναρτημένα τόσο στην ελληνική όσο και στην αγγλική γλώσσα. Επίσης, τέθηκαν περιορισμοί με τη χρήση λέξεων κλειδιά και όπως και έτους δημοσίευσης.

Αποτελέσματα: Η διάγνωση του καρκίνου του προστάτη δημιουργεί έντονο φόβο σε πολλούς άνδρες, αφού μια μη έγκαιρη αντιμετώπισή του μπορεί να επιφέρει απειλές για τη ζωή. Τελευταία ο καρκίνος του προστάτη αυξάνεται σημαντικά και πλέον είναι από τους πιο συχνά διαγνωσμένους καρκίνους στον άνδρα. Μάλιστα είναι ο δεύτερος πιο συχνός καρκίνος σε διάγνωση και η έκτη κύρια αιτία θανάτου στους άνδρες σε παγκόσμιο επίπεδο. Η εμφάνιση συμπτωμάτων εξαρτάται κυρίως από το στάδιο της νόσου. Ο καρκίνος του προστάτη στα πρώιμα στάδια δεν εμφανίζει συμπτώματα. Σε τέτοιες περιπτώσεις η διάγνωση επιτυγχάνεται συνήθως από τυχαίο εύρημα. Η θεραπεία του καρκίνου του προστάτη περιλαμβάνει την ακτινοθεραπεία, την ορμονοθεραπεία, τις ριζικές χειρουργικές επεμβάσεις και σε ορισμένες περιπτώσεις την απλή παρακολούθηση. Στον καρκίνο του προστάτη ένα εξαιρετικά σημαντικό ρόλο έχουν οι νοσηλευτές. Ο ρόλος τους περιλαμβάνει τη διδασκαλία, την υποστήριξη και τη συμβουλευτική που χρειάζονται οι ασθενείς και οι οικογένειές τους έτσι ώστε να προσαρμοστούν στη διάγνωση και τη θεραπεία της ασθένειας. Επιπροσθέτως, την προσεκτική παρατήρηση και ικανοποίηση διάφορων αναγκών που προκύπτουν εφόσον εμπίπτουν στις δικές τους αρμοδιότητες. Η πρόληψη και η έγκαιρη διάγνωση είναι οι πιο σημαντικές ενέργειες κατά του καρκίνου του προστάτη. Ορισμένοι τύποι μπορούν να προληφθούν ενώ άλλοι μπορούν να θεραπευθούν εντελώς εάν διαγνωσθούν σε πρώιμο στάδιο.

Συμπεράσματα: Ένας από τους σημαντικότερους ρόλους στους ασθενείς με κακοήθεια στον προστάτη είναι αυτός του νοσηλευτή. Συγκεκριμένα, οι νοσηλευτικές παρεμβάσεις μπορούν να προσφέρουν μια πολυδιάστατη θεραπεία, τόσο ψυχολογική, όσο και κλινική. Τα τελευταία χρόνια η διεργασία των νοσηλευτών δεν περιορίζεται στο κομμάτι της κλινικής υποστήριξης, αντιθέτως με το πέρασμα του χρόνου αποδεικνύεται ακράδαντα πως αυτό δεν είναι αρκετό. Η υποστήριξη περιλαμβάνει σε σημαντικό βαθμό και την ψυχολογία του ασθενή, καθώς και του οικογενειακού περιβάλλοντός του.

Λέξεις Κλειδιά: καρκίνος, ανατομία προστάτη, Νοσηλευτικές παρεμβάσεις, χειρουργική επέμβαση, προστάτης, καρκίνος προστάτη, παράγοντες κινδύνου.

ABSTRACT: Prostate cancer is a treatable disease when diagnosed at an early stage, however it is difficult to diagnose it immediately as it starts as asymptomatic. With the appropriate treatment there is the possibility of holistic recovery of the patient, while the nursing care is considered necessary in the realization of the preparation and the rehabilitation in a possible surgery.

AIM: The purpose of this review was to investigate nursing interventions in prostate cancer and to describe their research activity in the international scientific community.

MATERIALS AND METHODS: To write this study, a review of the international literature in the Google Scholar and PubMed online databases was performed. The selected articles were posted in both Greek and English. Restrictions were also placed on the use of keywords as well as the year of publication.

RESULTS: The diagnosis of prostate cancer creates intense fear in many men, as its untimely treatment can be life threatening. Recently, prostate cancer is increasing significantly and is now one of the most commonly diagnosed cancers in men. In fact, it is the second most common cancer diagnosed and the sixth leading cause of death in men worldwide. The appearance of symptoms depends mainly on the stage of the disease. Prostate cancer in the early stages shows no symptoms. In such cases the diagnosis is usually made by a random finding. Treatment for prostate cancer includes radiation therapy, hormone therapy, radical surgery, and in some cases simple follow-up. Nurses have an extremely important role in prostate cancer. Their role includes teaching, support and counseling that patients and their families need to adapt to the diagnosis and treatment of the disease. In addition, the careful observation and satisfaction of various needs that arise if they fall within their own responsibilities.

Prevention and early diagnosis are the most important actions against prostate cancer. Some types can be prevented while others can be completely cured if diagnosed at an early stage.

CONCLUSIONS: One of the most important roles in patients with prostate cancer is that of the nurse. In particular, nursing interventions can offer a multidimensional treatment, both psychological and clinical. In recent years the process of nurses is not limited to the part of clinical support, on the contrary over time it is firmly proven that this is not enough. Support significantly includes the patient's psychology, as well as his family environment.

KEY WORDS: cancer, prostate anatomy, nursing intervention, operative treatment, prostate, prostate cancer, risk factors.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του προστάτη είναι η δεύτερη πιο συχνή κακοήθεια (μετά τον καρκίνο του πνεύμονα) στους άνδρες παγκοσμίως. Ο καρκίνος του προστάτη εμφανίζεται όταν κακοήγη κύτταρα αναπτύσσονται μέσα στον προστατικό ιστό. Περίπου, το 90% των ασθενών διαγιγνώσκεται σε αρχικά στάδια της νόσου. Η πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του προστάτη αυξάνεται με την ηλικία. Ενώ η μέση ηλικία εμφάνισης καρκίνου είναι τα 69 έτη, τελευταία εμφανίζεται σε πιο νεαρές ηλικίες. Οπότε, ο σχετικός έλεγχος θα πρέπει να ξεκινά από την ηλικία των 50 ή νωρίτερα. Οι περισσότεροι προστατικοί καρκίνοι αναπτύσσονται αργά χωρίς να εμφανίζουν συμπτώματα. Κύρια συμπτώματα είναι η συχνουρία, καύσος ή πόνος κατά την ούρηση, αιματουρία, στυτική δυσλειτουργία. Υπάρχουν πολλοί τρόποι αντιμετώπισης του καρκίνου του προστάτη, ανάλογα με το στάδιο που βρίσκεται, την ηλικία του ασθενή, τη φυσική κατάσταση του ασθενή. Οι θεραπευτικές επιλογές είναι η ριζική προστατεκτομή (χειρουργική επέμβαση), η ακτινοθεραπεία, η ορμονοθεραπεία και άλλες νέες θεραπείες. Στη συνέχεια, η διάγνωση γίνεται με δακτυλική εξέταση και με αιματολογική εξέταση για την μέτρηση του προστατικού αντιγόνου-PSA. Αν τα αποτελέσματα είναι ύποπτα, ο ασθενής θα υποβληθεί σε διορθικό υπέρηχο και διορθική βιοψία.

Σκοπός

Σκοπός της παρούσας ανασκοπικής μελέτης ήταν η διερεύνηση των νοσηλευτικών παρεμβάσεων στον καρκίνο του προστάτη και η περιγραφή της ερευνητικής εφαρμογής τους στη διεθνή επιστημονική κοινότητα.

Υλικό και Μέθοδος

Πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων Google Scholar και PubMed. Το υλικό της μελέτης αποτέλεσαν επιλεγμένα άρθρα δημοσιευμένα κατά κύριο λόγο την τελευταία δεκαετία και το υλικό συλλέχθηκε κατόπιν λεπτομερούς μελέτης της σχετικής βιβλιογραφίας. Η επιλογή έγινε από γενικά άρθρα, ανασκοπήσεις, συστηματικές μελέτες. Τέθηκε περιορισμός όσον αφορά στη γλώσσα δημοσίευσης των άρθρων και χρησιμοποιήθηκαν μόνο αυτά που ήταν δημοσιευμένα στην αγγλική και ελληνική γλώσσα.

Λέξεις-Κλειδιά

Λέξεις που χρησιμοποιήθηκαν σε συνδυασμούς κατά την αναζήτηση ήταν «καρκίνος» (cancer), «ανατομία προστάτη» (prostate anatomy) «νοσηλευτικές παρεμβάσεις» (nursing interventions), «χειρουργική επέμβαση» (operative treatment), «προστάτης» (prostate), «καρκίνος προστάτη» (prostate cancer), «παράγοντες κινδύνου» (risk factors).

Αποτελέσματα

Η διάγνωση του καρκίνου του προστάτη δημιουργεί έντονο φόβο σε πολλούς άνδρες, αφού μια μη έγκαιρη αντιμετώπισή του μπορεί να επιφέρει απειλές για τη ζωή. Τελευταία ο καρκίνος του προστάτη αυξάνεται σημαντικά και πλέον είναι από τους πιο συχνά διαγνωσμένους καρκίνους στον άνδρα. Μάλιστα είναι ο δεύτερος πιο συχνός καρκίνος σε διάγνωση και η έκτη κύρια αιτία θανάτου στους άνδρες σε παγκόσμιο επίπεδο. Η εμφάνιση συμπτωμάτων εξαρτάται κυρίως από το στάδιο της νόσου. Ο καρκίνος του προστάτη στα πρώιμα στάδια δεν εμφανίζει συμπτώματα. Σε τέτοιες περιπτώσεις η διάγνωση επιτυγχάνεται συνήθως από τυχαίο εύρημα. Η θεραπεία του καρκίνου του προστάτη περιλαμβάνει την ακτινοθεραπεία, την ορμονοθεραπεία, τις ριζικές χειρουργικές επεμβάσεις και σε ορισμένες περιπτώσεις

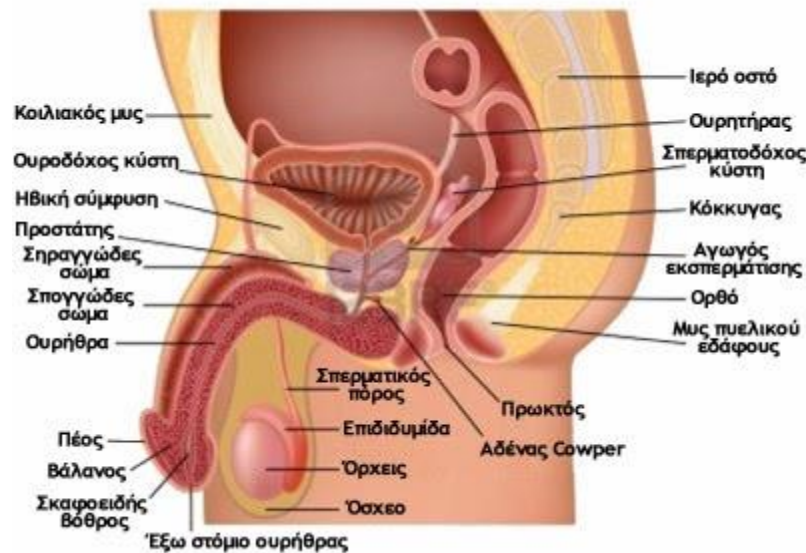
την απλή παρακολούθηση. Στον καρκίνο του προστάτη ένα εξαιρετικά σημαντικό ρόλο έχουν οι νοσηλευτές. Ο ρόλος τους περιλαμβάνει τη διδασκαλία, την υποστήριξη και τη συμβουλευτική που χρειάζονται οι ασθενείς και οι οικογένειές τους έτσι ώστε να προσαρμοστούν στη διάγνωση και τη θεραπεία της ασθένειας. Επιπροσθέτως, την προσεκτική παρατήρηση και ικανοποίηση διάφορων αναγκών που προκύπτουν εφόσον εμπίπτουν στις δικές τους αρμοδιότητες. Η πρόληψη και η έγκαιρη διάγνωση είναι οι πιο σημαντικές ενέργειες κατά του καρκίνου του προστάτη. Ορισμένοι τύποι μπορούν να προληφθούν ενώ άλλοι μπορούν να θεραπευθούν εντελώς εάν διαγνωσθούν σε πρώιμο στάδιο.

Συμπεράσματα

Αποτελεί αδιαμφισβήτητο γεγονός, πως ο καρκίνος του προστάτη σήμερα αποτελεί ένα είδος καρκίνου το οποίο μπορεί να αντιμετωπιστεί αποτελεσματικά. Επιπλέον, μπορεί να προληφθεί και να περιοριστεί ριζικά. Ωστόσο, το νόσημα αυτό, του οποίου η αιτιολογία, η θεραπεία, καθώς και οι μέθοδοι πρόληψης του είναι γνωστοί εξακολουθεί να αποτελεί τεράστια απειλή σε παγκόσμια κλίμακα. Τα τελευταία χρόνια οι περισσότερες έρευνες, διακεκριμένων προσώπων στο είδος, επικεντρώνονται κυρίως στην εύρεση νέων τεχνικών και μέσων για τον άμεσο εντοπισμό της νόσου που σε αρχικό στάδιο είναι ασυμπτωματική. Επιπλέον, δοκιμάζοντας καθημερινά ποικίλες θεραπείες ευελπιστούν στην εύρεση μίας που θα είναι αποτελεσματική ακόμα και σε τελικά στάδια της νόσου, με νέα ευρήματα να αποκτούνται συνεχώς.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΑΝΔΡΙΚΟΥ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ



Εικόνα 1. Ανατομία Ανδρικού Γεννητικού Συστήματος.

1.1 Ανατομία προστάτη

Ο ανθρώπινος προστάτης είναι ένα όργανο μεγέθους καρυδιού στη βάση της ουροδόχου κύστης. Είναι η έδρα τριών βασικών αιτιών νοσηρότητας, καλοήθους υπερπλασία του προστάτη (BPH), καρκίνος προστάτη και προστατίτιδα (Aaron et al., 2016). Είναι ένα όργανο σε σχήμα πυραμίδας που βρίσκεται κάτω από την κύστη με την κορυφή (που αντιστοιχεί στην κορυφή της πυραμίδας) να έρχεται σε επαφή με την ουρήθρα του πέους και τη βάση να έρχεται σε επαφή με την ουροδόχο κύστη. Ο προστάτης βρίσκεται κάτω από την ουροδόχο κύστη και μπροστά από το ορθό. Περιβάλλει την προστατική ουρήθρα που είναι ο αγωγός για τη ροή των ούρων από την ουροδόχο κύστη. Ο φυσιολογικός προστάτης ζυγίζει περίπου 15-20 g. Τα σπερματικά κυστίδια βρίσκονται αμφοτερόπλευρα στη βάση του. Ο ανθρώπινος προστάτης είναι ένας ενιαίος αδένας με διαφορετικές ιστολογικές ζώνες (περιφερικές, μεταβατικές και κεντρικές ζώνες) (Ittmann M., 2018).

1.2 Ανατομία πέους

Το πέος είναι το αρσενικό ενδιάμεσο όργανο. Έχει ένα μακρύ άξονα και ένα μεγεθυμένο βολβοειδές άκρο που ονομάζεται βάλανος, το οποίο στηρίζει και προστατεύεται από την ακροποσθία. Είναι η κοινή οδός εξόδου ούρων και σπέρματος. Το μήκος του πέους κυμαίνεται από 5 έως 15cm σε κατάσταση «ανάπαυσης» και μέχρι 15 ή περισσότερα cm σε κατάσταση ανέγερσης. Το πέος σχηματίζεται κυρίως από αιμοφόρα αγγεία που περιβάλλουν και στηρίζονται από ένα συνδετικό ιστό και καλύπτονται με το δέρμα. Η ουρήθρα περνάει από το κεντρικό τμήμα του σπογγώδους σώματος. Το σπογγώδες σώμα τελειώνει με την κεφαλή του πέους, που περιβάλλεται από μια κινητή πτυχή του δέρματος, την ακροποσθία (Lee et al., 2011).

1.3 Ανατομία όρχεων

Οι όρχεις είναι γεννητικοί αδένες του αναπαραγωγικού συστήματος του άνδρα. Βρίσκονται μέσα στο όσχεο και κρέμονται από τον σπερματικό τόνο. Έχουν σχήμα ωοειδές και είναι 4.5-5 εκ. μήκος. Οι όρχεις αποτελούν τα κύρια αναπαραγωγικά όργανα του άνδρα. Οι δύο βασικές λειτουργίες τους είναι η σπερματογένεση και η παραγωγή ορμονών. Στον όρο σπερματογένεση περιλαμβάνεται η αλληλουχία των κυτταρικών μεταβολών, που οδηγούν από τα άωρα κύτταρα του σπερματικού επιθηλίου στα ώριμα σπερματοζωάρια. Οι όρχεις και το γεννητικό σύστημα του άνδρα εμφανίζουν δύο περιόδους ανάπτυξης: 1) την ανάπτυξη και διαφοροποίηση τους στην εμβρυϊκή ζωή υπό την επίδραση γονιδίων και ορμονών, 2) την ανάπτυξη και λειτουργία τους κατά την εφηβεία, όπου πραγματοποιείται η οριστική διαμόρφωση του γεννητικού συστήματος. Μεταξύ των περιόδων αυτών μεσολαβεί διάστημα χαμηλής λειτουργίας (ορμονική σιγή) των όρχεων, το οποίο αντιστοιχεί στην παιδική ηλικία. Μετά την εφηβεία, οι όρχεις των ενηλίκων λειτουργούν συνεχώς χωρίς άλλες μεταβολές, εκτός από εκείνες που αποφέρει η φθορά της ηλικίας (Ittmann M., 2018).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

2.1 Φυσιολογία προστάτη

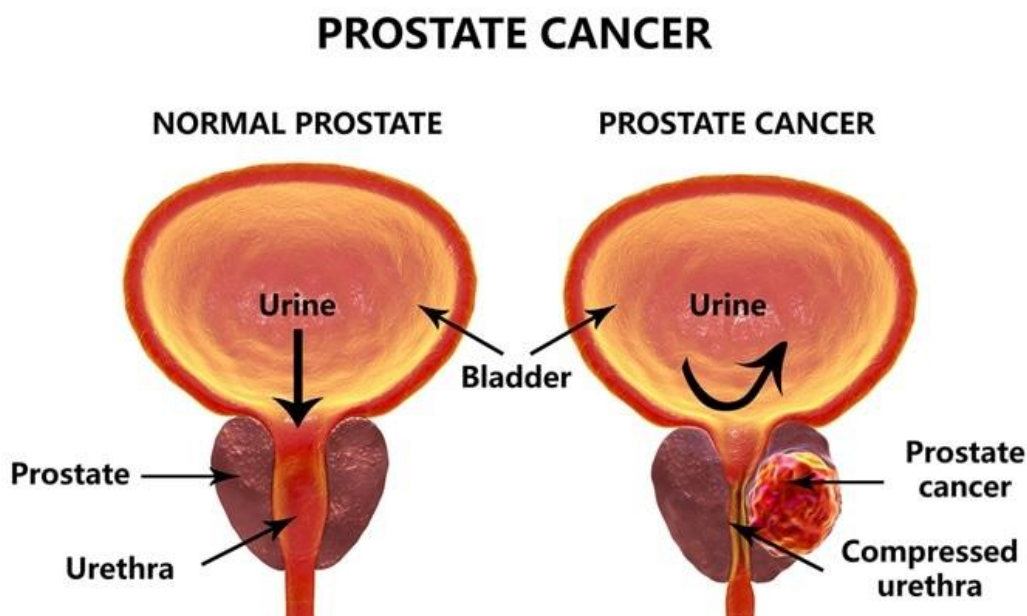
Ο προστάτης αποτελεί έναν από τους πιο σημαντικούς αδένες στον οργανισμό των ανδρών και είναι ένα όργανο με άμεση συμμετοχή στην σεξουαλική λειτουργία. Έχει σχήμα και μέγεθος όπως ένα κάστανο. Παράγει ουσίες που εμπλουτίζουν και αραιώνουν το σπέρμα. Βρίσκεται ακριβώς κάτω από την ουροδόχο κύστη, διευρύνεται από την αρχική μοίρα της ουρήθρας, που για το λόγο αυτό λέγεται προστατική ουρήθρα. Ο προστάτης αποτελείται από πάρα πολλούς αδενικούς σχηματισμούς, που εκβάλλουν με μικροσκοπικούς σωληνίσκους σε όλη την επιφάνεια της προστατικής ουρήθρας. Ο αδένας του προστάτη αποτελεί βασικό στοιχείο του ανδρικού αναπαραγωγικού συστήματος και παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην διαδικασία της γονιμοποίησης. Παράγει ένα μέρος του υγρού του σπέρματος, ενώ ταυτόχρονα εμπλουτίζει το σπέρμα με διάφορες απαραίτητες θρεπτικές ουσίες. Το υγρό που εκκρίνουν οι αδένες του προστάτη αποτελεί περίπου το 15% του όγκου του σπέρματος. Το προστατικό αυτό υγρό, εκτός από τον όγκο που προσφέρει στο σπέρμα, περιέχει διάφορες απαραίτητες ουσίες και ένζυμα, από τα οποία σημαντικότερο είναι εκείνο που προκαλεί τη ρευστοποίηση του σπέρματος γύρω στα 20–30 λεπτά μετά την εκσπερμάτιση και πήξη του. Επομένως, αδυναμία ρευστοποίησης του σπέρματος σημαίνει βλάβη του προστάτη. Μετά τα πενήντα χρόνια, συχνά υπερτρέφεται και δημιουργεί δυσκολία στην ούρηση. Ο προστάτης, προκειμένου να αναπτυχθεί, έχει ανάγκη την ανδρική ορμόνη, η οποία ονομάζεται τεστοστερόνη (Haffner et al., 2021).

2.2 Παθοφυσιολογία καρκίνου προστάτη

Ο καρκίνος του προστάτη εμφανίζεται όταν αναπτυχθούν στον προστάτη παθολογικά (καρκινικά) κύτταρα. Τα συγκεκριμένα κύτταρα μπορεί να συνεχίσουν να πολλαπλασιάζονται με ανεξέλεγκτο ρυθμό και μερικές φορές, να φτάσουν μέχρι το σημείο να απλωθούν έξω από τον προστάτη σε διάφορες περιοχές του σώματος. Ο καρκίνος του προστάτη θεωρείται γενικά μια ασθένεια με αργή ανάπτυξη και η πλειοψηφία των ανδρών με καρκίνο χαμηλού βαθμού, ζουν για πολλά χρόνια, χωρίς να εξαπλώνεται ο καρκίνος και να απειλεί την ζωή. Ωστόσο, σε αρκετές περιπτώσεις ο καρκίνος, εξαπλώνεται γρήγορα και μπορεί να είναι θανατηφόρος. Η κατάλληλη αντιμετώπιση αποτελεί σημείο-κλειδί σε αυτές τις περιπτώσεις (Haffner et al., 2021).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

3.1 Ορισμός καρκίνου του προστάτη



Εικόνα 2. Απεικόνιση καρκίνου προστάτη.

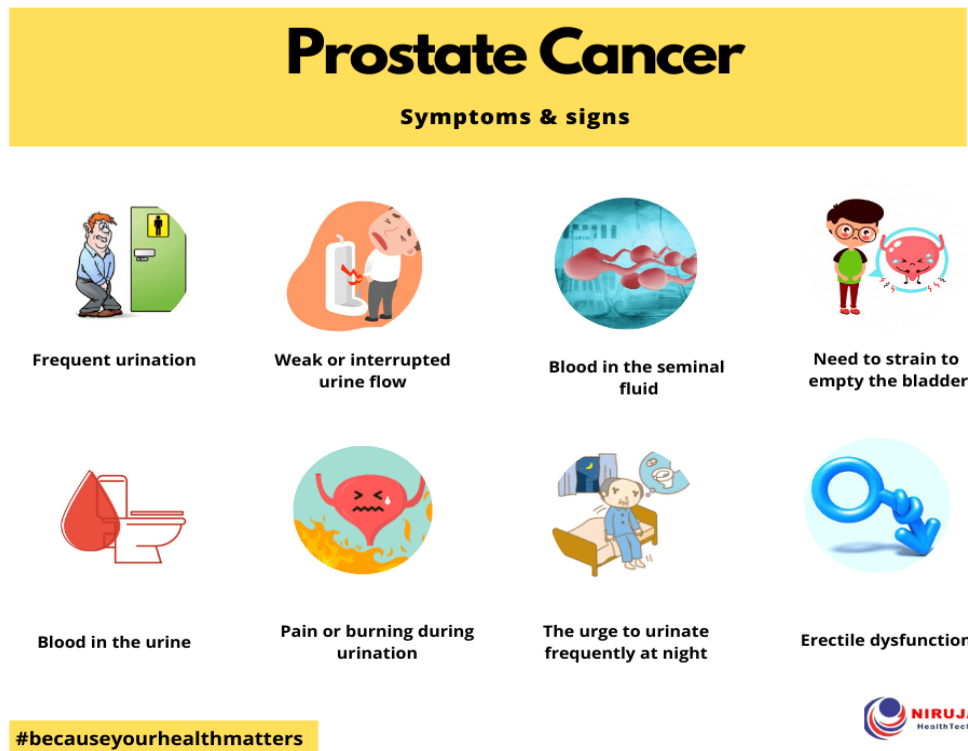
Ο καρκίνος του προστάτη είναι η δεύτερη πιο συχνή κακοήθεια (μετά τον καρκίνο του πνεύμονα) στους άνδρες παγκοσμίως. Η επίπτωση και η θνησιμότητα του καρκίνου του προστάτη παγκοσμίως συσχετίζεται με την αύξηση της ηλικίας με τη μέση ηλικία κατά τη στιγμή της διάγνωσης να είναι τα 66 έτη (Rawla P., 2019). Από κλινική, μορφολογική και μοριακή άποψη, ο καρκίνος του προστάτη είναι μια ετερογενής νόσος. Οι πρωτοπαθείς καρκίνοι του προστάτη είναι συχνά πολυεστιακοί, έχοντας τοπογραφικά και μορφολογικά διακριτές εστίες όγκου (Haffner et al., 2021). Ο καρκίνος του προστάτη είναι μια κοινή κακοήθεια με εξαιρετικά ποικίλη κλινική εικόνα και αποτελέσματα (Uhr et al., 2020).

3.2 Προδιαθεσικοί παράγοντες

Η εμφάνιση καρκίνου του προστάτη έχει συσχετιστεί με παράγοντες κινδύνου όπως η ηλικία, η εθνικότητα, το οικογενειακό ιστορικό, ο αυξητικός παράγοντας παρόμοιος με την ινσουλίνη, τα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα, η παχυσαρκία, το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ και η διατροφή. Οι ηλικιωμένοι άνδρες είναι πιο πιθανό να διαγνωστούν με PCA υψηλού κινδύνου και έχουν χαμηλότερη συνολική επιβίωση. Η νόσος είναι άμεσα συνδεδεμένη με την ηλικία, πράγμα που σημαίνει πως

αυξάνονται οι πιθανότητες εμφάνισής της με την πάροδο της ηλικίας. Στην ηλικία των 75, ο κίνδυνος εμφάνισης είναι 1 στους 7 άνδρες. Στην ηλικία των 85, το ποσοστό αυξάνεται σε 1 στους 5 άνδρες. Ακόμη, πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν ότι η εθνικότητα είναι ουσιαστικός παράγοντας κινδύνου για αυτή την νόσο. Οι Αφροαμερικανοί άνδρες, οι άντρες της Δυτικής Αφρικής από την Καραϊβική και τη Νότια Αμερική έχουν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης και θνησιμότητα από PCA από τους λευκούς άνδρες. Στη συνέχεια, το οικογενειακό ιστορικό είναι ένας σοβαρός παράγοντας εμφάνισης καρκίνου προστάτη. Δηλαδή, αν υπάρχει συγγενής πρώτου βαθμού με καρκίνο του προστάτη, αυξάνονται οι πιθανότητες εμφάνισης. Ο κίνδυνος αυξάνεται και στην περίπτωση που περισσότεροι από έναν συγγενή έχουν καρκίνο του προστάτη. Ο κίνδυνος είναι ιδιαίτερα υψηλός επίσης για τους άνδρες, των οποίων οι συγγενείς τους διαγνώστηκαν σε νεαρή ηλικία. Επιβεβαιωμένα, μια ομάδα επαγγελματιών υγείας, παρακολούθησε 3.695 ασθενείς με PCA από το 1986 έως το 2004 και διαπίστωσε ότι υπήρχε 2,3 φορές αυξημένος κίνδυνος PCA με οικογενειακό ιστορικό της νόσου τόσο σε πατέρα, όσο και σε αδελφό. Ακόμη, Υπάρχουν στοιχεία που υποδηλώνουν πως η κατανάλωση επεξεργασμένων κρεάτων ή τροφίμων πλούσιων σε λίπος, μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του προστάτη. Τέλος, ο αυξητικός παράγοντας τύπου ινσουλίνης (IGF-I), πολυπεπτίδιο με μιτωτικό και αντιαποπτωτικό αποτελέσματα, έχει αποδειχθεί ότι παίζει καθοριστικό ρόλο στη βιολογία του PCA, ενώ εμπλέκεται και στις δύο περιπτώσεις στα μιτογόνα και αντι-αποπτωτικά κύτταρα καρκίνου (Perdana et al., 2017).

3.3 Κλινική εικόνα



Εικόνα 3. Συμπτώματα καρκίνου προστάτη.

Ο καρκίνος του προστάτη μπορεί να είναι ασυμπτωματικός στο αρχικό στάδιο και συχνά έχει μια νωθρή πορεία και μπορεί να απαιτεί ελάχιστη ή και καθόλου θεραπεία. Ωστόσο, το πιο συχνό παράπονο είναι η δυσκολία στην ούρηση, η αυξημένη συχνότητα και η νυκτουρία, όλα τα συμπτώματα που μπορεί επίσης να προκύψουν από υπερτροφία του προστάτη. Πιο προχωρημένο στάδιο της νόσου μπορεί να παρουσιαστεί με κατακράτηση ούρων και πόνο στην πλάτη, καθώς ο σκελετός του άξονα είναι η πιο κοινή εστία οστικής μεταστατικής νόσου (Rawla P., 2019).

3.4 Προσυμπτωματικός έλεγχος

3.4.1 Δακτυλική εξέταση του προστάτη

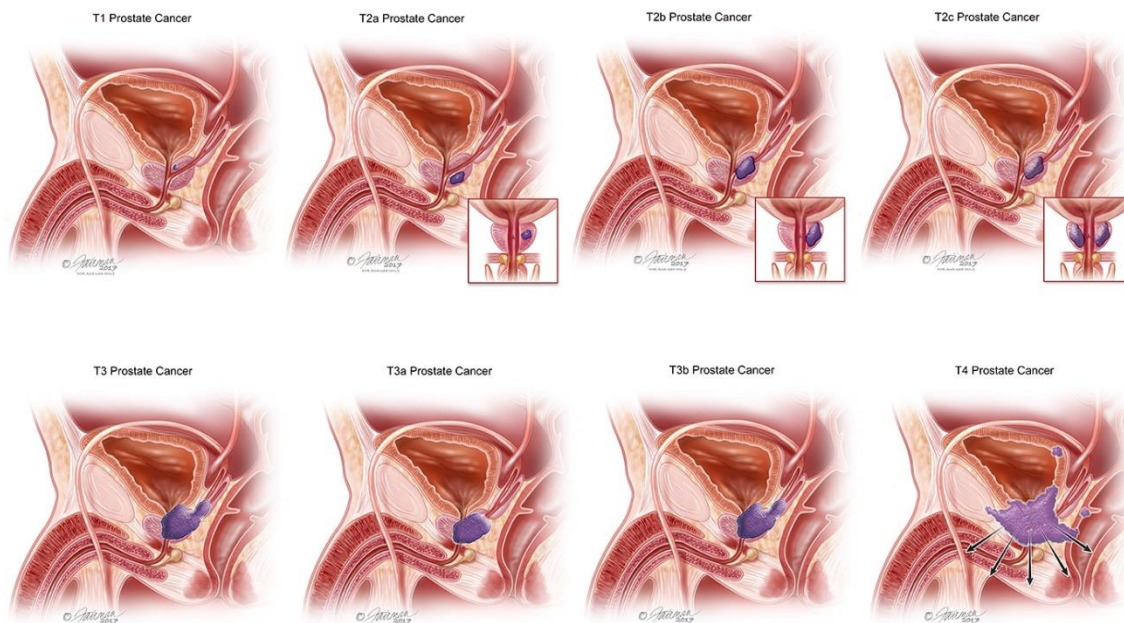
Η δακτυλική εξέταση του προστάτη πρέπει να πραγματοποιείται σε όλους τους άνδρες άνω των 45 ετών στα πλαίσια του προληπτικού ελέγχου για τον καρκίνο του προστάτη, αλλά και στους άνδρες εκείνους που αντιμετωπίζουν προβλήματα ούρησης. Είναι η πιο σημαντική εξέταση για την έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη. Μπορεί να γίνει σε πλάγια, σε γονατοαγκωνιαία, σε ύπτια με τους μηρούς σε απαγωγή ή σε όρθια θέση με τους αγκώνες στην εξεταστική κλίνη. Κατά την διάρκεια της εξέτασης, αφού στην περιοχή έχει τοποθετηθεί αρκετή ποσότητα λιπαντικής αλοιφής, ο ουρολόγος εισάγει τον δείκτη του χεριού του στο ορθό για να ψηλαφήσει τον προστάτη. Κατά την εξέταση μπορεί να βρεθούν ανωμαλίες στην υφή, στο μέγεθος ή στο σχήμα του αδένα, καθώς και παρουσία ευαισθησίας ή πόνου κατά την ψηλάφηση. Με την δακτυλική εξέταση του προστάτη μπορούν να εντοπιστούν σκληρές περιοχές ύποπτες για κακοήθεια, ακόμα και σε χαμηλές τιμές PSA. Είναι μια ανώδυνη εξέταση η οποία κρατά πολύ λίγο. Με αυτήν την εξέταση, ο ουρολόγος θα μπορέσει επίσης να καταλάβει και άλλα πράγματα, όπως το μέγεθος του προστάτη και αν υπάρχει φλεγμονή. Η δακτυλική εξέταση είναι λιγότερο αποτελεσματική στην ανεύρεση προστατικού καρκίνου από το PSA. Μπορεί, όμως, ορισμένες φορές να ανιχνεύσει καρκίνο σε άνδρες με “φυσιολογικά” επίπεδα PSA. Η δακτυλική εξέταση του προστάτη θα πρέπει να αποφεύγεται σε περίπτωση υποψίας οξείας προστατίτιδας, καθώς ο κίνδυνος αιματογενούς διασποράς της λοίμωξης και σηπτικής καταπληξίας είναι σημαντικός (Litwin & Tan., 2017).

3.5 Διάγνωση

Όταν υπάρχει υποψία για καρκίνο του προστάτη, η βιοψία ιστού παραμένει το πρότυπο φροντίδας για τη διάγνωση. Ωστόσο, η αναγνώριση και ο χαρακτηρισμός της νόσου έχουν γίνει ολοένα και πιο ακριβείς μέσω της βελτιωμένης διαστρωμάτωσης κινδύνου και της προόδου στον μαγνητικό συντονισμό και τη λειτουργική απεικόνιση, καθώς και από την εμφάνιση βιοδεικτών. Υπάρχουν πλέον πολλαπλές επιλογές διαχείρισης για τους άνδρες που έχουν διαγνωστεί με καρκίνο του προστάτη. Η ενεργός επιτήρηση (η σειριακή παρακολούθηση για την εξέλιξη της νόσου με σκοπό τη θεραπεία) φαίνεται να είναι ασφαλής και έχει γίνει η προτιμώμενη προσέγγιση για άνδρες με λιγότερο επιθετικό καρκίνο του προστάτη (**Litwin & Tan., 2017**). Ο καρκίνος του προστάτη είναι συνήθως ύποπτος με βάση την ψηφιακή ορθική εξέταση (DRE) και τα επίπεδα PSA. Πιο συγκεκριμένα, το PSA αποτελεί πλέον μια απλή εξέταση ρουτίνας και ο συνδυασμός του με τις κλινικές παραμέτρους της νόσου παρέχει πολύτιμη βοήθεια τόσο στην εκτίμηση του σταδίου στο οποίο βρίσκεται ο καρκίνος, όσο και στην λήψη των απαραίτητων θεραπευτικών μέτρων. Στην συνέχεια ακολουθεί η βιοψία του προστάτη με διορθικό υπερηχογράφημα. Η βιοψία γίνεται γρήγορα και ανώδυνα, και καθορίζει την έκταση της νόσου, καθώς και τον βαθμό της κυτταρικής διαφοροποίησης. Η οριστική διάγνωση εξαρτάται από την ιστοπαθολογική επαλήθευση του αδено-καρκινώματος σε πυρήνες βιοψίας προστάτη ή σε χειρουργικά δείγματα (**Mottet et al., 2014**).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

4.1 Σταδιοποίηση του καρκίνου Προστάτη



Εικόνα 4. Απεικόνιση των σταδίων του καρκίνου του προστάτη σύμφωνα με το σύστημα TMN (Tumor-Node-Metastasis).

Πίνακας 1. Σταδιοποίηση καρκίνου προστάτη.

Στάδιο I:	Κλινικά μη εμφανής όγκος, ούτε ψηλαφητός, ούτε ορατός με απεικόνιση.
Στάδιο II:	Ο όγκος περιορίζεται στον προστάτη.
Στάδιο III:	Ο όγκος εκτείνεται μέσω της κάψας του προστάτη.
Στάδιο IV:	Ο όγκος είναι σταθεροποιημένος ή εισβάλλει σε παρακείμενες δομές εκτός των σπερματοζωαρίων, όπως τον εξωτερικό σφιγκτήρα, τον ορθό, την ουροδόχο κύστη, τους ανυψωτές μύες και/ή το πυελικό τοίχωμα (Cheng et al., 2012).

4.2 Πρόγνωση

Ο καρκίνος του προστάτη, με επιπολασμό στη διάρκεια της ζωής ενός στους έξι άνδρες, είναι η δεύτερη αιτία θανάτου που σχετίζεται με κακοήθεια και ο πιο διαδεδομένος καρκίνος στους άνδρες σε πολλές χώρες. Πλέον, η διάγνωση του καρκίνου του προστάτη βασίζεται συχνά στη χρήση βιοδεικτών, ιδιαίτερα του ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA) που μπορεί να οδηγήσει σε ενισχυμένη ανίχνευση σε πρώιμο στάδιο και μείωση του αριθμού των μεταστατικών ασθενών. Ωστόσο, λόγω της χαμηλής ειδικότητας του PSA, εμφανίζονται συχνά περιττές βιοψίες και εσφαλμένες διαγνώσεις. Ο καρκίνος του προστάτη έχει διάφορα χαρακτηριστικά, επομένως η πρόγνωση μετά τη διάγνωση ποικίλλει σημαντικά. **(Esfahani et al., 2015)**. Σε σύγκριση με άλλους, πιο επιθετικούς όγκους, ο καρκίνος του προστάτη έχει σχετικά χαμηλό ποσοστό θνησιμότητας, κατατάσσεται μόνο στην τρίτη θέση σύμφωνα με τις τρέχουσες προσδοκίες, μετά τον καρκίνο του πνεύμονα και του παχέος εντέρου. Η υψηλή συχνότητα εμφάνισης, η χαμηλή θνησιμότητα, οι αποκλίνουσες στάσεις σχετικά με την αξία του προσυμπτωματικού ελέγχου του PSA αποτελούν σημαντικό κλινικό πρόβλημα στην εξατομικευμένη φροντίδα ασθενών **(Kristiansen G., 2018)**.

4.3 Πρόληψη

Τροποποιήσεις στον τρόπο ζωής, όπως η διακοπή του καπνίσματος, η άσκηση και ο έλεγχος του βάρους προσφέρουν ευκαιρίες μείωσης του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του προστάτη. Μια βραχυπρόθεσμη μελέτη του αναστολέα σύνθεσης πολυαμίνης διφθορομεθυλορνιθίνη (DFMO) έχει ολοκληρωθεί. Βρέθηκε ότι μειώνει σημαντικά την περιεκτικότητα σε πολυαμίνη στον προστάτη μέσα σε ένα μήνα και η καταστολή των επιπέδων πουτρεσκίνης του προστάτη διατηρήθηκε και ο ρυθμός ανάπτυξης του προστάτη μειώθηκε σε 12μηνη παρακολούθηση σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Υπάρχουν προτάσεις ότι μια πτυχή των επιδράσεων της ασπιρίνης είναι μέσω ενός μηχανισμού κατά των αιμοπεταλίων για την επιβράδυνση της μεταστατικής εξάπλωσης και τη βελτίωση της επιβίωσης, αλλά έχουν προταθεί επίσης επιδράσεις μέσω άλλων οδών που είτε βρίσκονται σε εξέλιξη, είτε σχεδιάζονται **(Cuzick et al., 2014)**. Επίσης, αρκετές μελέτες δείχνουν ότι η κατανάλωση λαχανικών και φρούτων συνδέεται με χαμηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του προστάτη **(Bashir et al., 2015)**.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

Η θεραπεία για τον καρκίνο του προστάτη συνήθως περιλαμβάνει χειρουργική επέμβαση, ακτινοθεραπεία ή ορμονοθεραπεία. Οι βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες δυσμενείς συνέπειες της θεραπείας έχουν μεγάλη σημασία (Michaelson et al., 2012).

5.1 Ριζική προστατεκτομή (Χειρουργική Επέμβαση)

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της ριζικής προστατεκτομής περιλαμβάνουν άμεσες μετεγχειρητικές επιπλοκές και μακροχρόνιες επιπλοκές από το ουροποιητικό και το σεξ (Michaelson et al., 2012).

5.2 Ακτινοθεραπεία

Η εξωτερική ακτινοθεραπεία ή η διάμεση ακτινοθεραπεία σε άνδρες με εντοπισμένο καρκίνο του προστάτη μπορεί να οδηγήσει σε ουροποιητικές, γαστρεντερικές και σεξουαλικές επιπλοκές. Οι βελτιώσεις στις χειρουργικές τεχνικές και τις τεχνικές ακτινοβολίας έχουν μειώσει τη συχνότητα εμφάνισης πολλών από αυτές τις επιπλοκές (Michaelson et al., 2012).

5.3 Διουρηθρικές επεμβάσεις

Στον καρκίνο του προστάτη χρησιμοποιούνται μόνον για την αντιμετώπιση υποκυστικού κωλύματος. Η διουρηθρική προστατεκτομή διενεργείται σε ασθενή με γνωστό καρκίνο του προστάτη, που δεν μπορεί ή δεν πρέπει για διάφορους λόγους να υποβληθεί σε ριζική προστατεκτομή, που όμως παρουσιάζει επίσχεση ή έντονη δυσκολία στην ούρηση. Γενικά η ενδοσκοπική χειρουργική στον καρκίνο του προστάτη δεν έχει θεραπευτικές εφαρμογές για τη νόσο αυτήν καθεαυτήν, αλλά χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση υποκυστικών κωλυμάτων, που οφείλονται είτε στη νόσο είτε σε επιπλοκές θεραπειών της νόσου (Potosky et al., 2014).

5.4 Ορμονοθεραπεία

Χρησιμοποιείται σε περίπτωση μεταστατικού καρκίνου και σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία για ολιστική αντιμετώπιση του μεταστατικού καρκίνου. Μορφές ορμονοθεραπείας είναι: RH αγωνιστές ή ανταγωνιστές (ένεση), πρόκειται για

αγωνιστές που δρουν στην υπόφυση και σταδιακά μειώνουν την παραγωγή της τεστοστερόνης στους όρχεις. Τα αντιανδρογόνα (χάπια), διακρίνονται σε στεροειδή και μη στεροειδή. Αυτά μπλοκάρουν τους υποδοχείς της τεστοστερόνης κι έτσι δεν την αφήνουν να δράσει διεγερτικά στο καρκίνο που βρίσκεται στον προστάτη. Όταν η απλή ορμονοθεραπεία δεν αποδίδει πια, χρησιμοποιείται δεύτερης γραμμής ορμονοθεραπεία η οποία είναι μια πολύ πρόσφατη και σύγχρονη εξέλιξη της παραδοσιακής ορμονοθεραπείας με πολύ καλά αποτελέσματα (Potosky et al., 2014).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ

6.1 Ο ρόλος του νοσηλευτή στην διάγνωση

Η διαδικασία των εξετάσεων και η αναμονή των αποτελεσμάτων είναι μια αγχωτική κατάσταση και η διάγνωση καρκίνου προκαλεί φόβο και αρνητικές σκέψεις στους ανθρώπους, καθώς ενδέχεται να πάρουν σημαντικές αποφάσεις που θα έχουν αντίκτυπο στην πορεία της νόσου και αλλαγές στην καθημερινότητά τους. Ο νοσηλευτής, εξαιτίας της στενής σχέσης που έχει με τους ασθενείς, παίζει σημαντικό ρόλο στην διάγνωση μέσω της επικοινωνίας με τον ασθενή και το οικογενειακό του περιβάλλον. Στόχος είναι η δημιουργία άνετου περιβάλλοντος. Ακόμη, η μη λεκτική επικοινωνία, ένα άγγιγμα, μια έκφραση, μπορεί να βοηθήσει να χτιστεί αυτή η οικειότητα. Γενικότερα, ο ρόλος του νοσηλευτή στην διάγνωση περιλαμβάνει την ενημέρωση σχετικά με τον τρόπο εξέτασης, την παροχή βοήθειας στην διαδικασία των διαγνωστικών εξετάσεων, την εκπαίδευση του ασθενή και των μελών της οικογένειάς του σχετικά με τα αποτελέσματα, την σωματική φροντίδα μετά την βιοψία, αλλά και την συναισθηματική υποστήριξη. Κατά την διαδικασία της βιοψίας, ο νοσηλευτής ενημερώνει τον ασθενή σχετικά με την διαδικασία που θα ακολουθήσει, πως θα είναι ξύπνιος και ξαπλωμένος στο πλάι και για την εφαρμογή του τοπικού αναισθητικού στον ορθό για την μείωση του πόνου. Πριν την βιοψία πρέπει να εφαρμοστεί υποκλυσμός για την καθαριότητα του ορθού και ο ασθενής πρέπει να υπογράψει συγκατάθεση για να πραγματοποιηθεί η εξέταση (Fleure & Sara, 2020).

Ο ρόλος του νοσηλευτή στην Προεγχειρητική και Μετεγχειρητική Νοσηλευτική Φροντίδα

Η νοσηλευτική έχει θεμελιώδη ρόλο για τους ασθενείς. Ο δραστηριότητες φροντίδας που παρέχουν οι νοσηλευτές σε όλα τα στάδια της περιεγχειρητικής περιόδου περιλαμβάνουν συνδυασμό σωματικής, ψυχολογικής, κοινωνικής, πολιτιστικής, ή πνευματικές πτυχές της ανθρώπινης κατάστασης κατά σειρά για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Αυτές οι νοσηλευτικές δραστηριότητες κυμαίνονται από την προεγχειρητική αξιολόγηση των ασθενών για την αποκατάσταση της βέλτιστης νεφρικής λειτουργίας και για την εξασφάλιση καλής μετεγχειρητικής αποκατάστασης (Ferreira et al., 2013).

6.2 Προεγχειρητική Φροντίδα

Σχετικά με τη νοσηλευτική φροντίδα κατά την προεγχειρητική περίοδο, ο έλεγχος των ζωτικών σημείων, η χορήγηση φαρμάκων και η εκπαίδευση των ασθενών σχετικά με τη νηστεία είναι οι πιο συχνές δραστηριότητες που καταγράφονται στον ιατρικό φάκελο. Η εκπαίδευση ασθενών για τη νηστεία είναι σημαντική, ειδικά μετά από χειρουργική επέμβαση προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος για παλινδρόμηση του στομάχου. Κατά την προεγχειρητική περίοδο οι ασθενείς έχουν αναμφίβολα υψηλά επίπεδα στρες και άγχους. Επομένως, η νοσηλευτική ομάδα θα πρέπει να συγχωνεύσει όλη την τεχνική φροντίδα με την εκπαίδευση ασθενών, προκειμένου να αντιμετωπιστούν αμφιβολίες που σχετίζονται με τη διαδικασία και να παρέχει συναισθηματική υποστήριξη για τη διαδικασία (Ferreira et al., 2013).

6.3 Μετεγχειρητική Φροντίδα

Στην κατηγορία της φροντίδας του ουροποιητικού καθετήρα χρειάζεται ο προσανατολισμός του ασθενούς/οικογένειας σχετικά με την ανάγκη χρήσης του καθετήρα της ουροδόχου κύστης και την διδασκαλία για το άδειασμα της σακούλας αποστράγγισης καθώς και τον εξωτερικό καθαρισμό της σακούλας και των σωλήνων, καθοδηγώντας και τοποθετώντας τη τσάντα συλλογής στο πλάι του κρεβατιού για άνεση την ώρα του ύπνου στερέωση του καθετήρα στην κοιλιά ή στην άνω μπροστινή πλευρά του μηρού με αδιάβροχη ταινία για την αποφυγή πρόσφυσης. Όσον αφορά την πρόληψη των λοιμώξεων, θα πρέπει να ενημερώνονται οι ασθενείς για τις ουρολοιμώξεις και να τους δίνονται συμβουλές για την αποφυγή τους. Πρέπει να αλληλοεπιδρούν με τον ασθενή, ώστε να μπορούν αυτοί να περιγράψουν τα

σημάδια και τα συμπτώματα μόλυνσης που έχουν ήδη εμφανιστεί. Να εκπαιδεύονται σχετικά με τη φροντίδα της τομής, το ντύσιμο, την αφαίρεση ραμμάτων, τα σημάδια μόλυνσης και την περιποίηση της τομής όταν χρειάζεται καθώς και την ενημέρωση για την αφαίρεση του χειρουργικού επιδέσμου 24 ώρες μετά την έξοδο. Σχετικά με τη φροντίδα για τη διατροφή και την ενυδάτωση, οι νοσηλευτές πρέπει να δίνουν οδηγίες για τον όγκο των υγρών που πρέπει να καταναλωθούν και παρότρυνση να πίνουν νερό όταν τα ούρα είναι αιματηρά (Mata & Napoleão, 2012).

6.3.1 Μετεγχειρητικές επιπλοκές

Οι άμεσες μετεγχειρητικές επιπλοκές είναι η απώτερη αιμορραγία, η εμφάνιση λεμφοκήλης που σχετίζεται με την έκταση της λεμφαδενεκτομής. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων παραμένουν ασυμπτωματικές και αποτελούν απεικονιστικά ευρήματα. Αν είναι συμπτωματικές, η διαδερμική παροχέτευση και ίσως έγχυση σκληρυντικών ουσιών δίνει τη λύση στο 95% των περιπτώσεων, η αναστομωτική διαφυγή σχετίζεται απόλυτα με την ποιότητα της αναστόμωσης ουρήθρας-κύστεως και η ακράτεια των ούρων μετά τη ριζική προστατεκτομή, η οποία αποτελεί τη σημαντικότερη επιπλοκή όσον αφορά στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Η επίπτωση της ακράτειας κυμαίνεται σε μεγάλο εύρος, ανάλογα με το πως ορίζεται η ακράτεια. Η κύρια αιτία της ακράτειας είναι η σφιγκτηριακή ανεπάρκεια, ενώ η χειρουργική τεχνική παίζει σημαντικό ρόλο στην αποφυγή σφιγκτηριακής βλάβης και άρα στη διατήρηση της εγκράτειας των ούρων (Mata & Napoleão, 2012).

6.4 Ο ρόλος του νοσηλευτή στην ακτινοθεραπεία

Ο ρόλος του νοσηλευτή στην ακτινοθεραπεία είναι, κατά κύριο λόγο, ενημερωτικός. Όμως, είναι πολυδιάστατος και σε αυτή την θεραπευτική διαδικασία. Οπότε, ο νοσηλευτής ενημερώνει για τον τρόπο λειτουργίας της θεραπείας και του εξοπλισμού που θα χρησιμοποιηθεί, ενημερώνει για πρόληψη και αποφυγή επιπλοκών, τις παρενέργειες που ενδέχεται να ακολουθήσουν, σημαντικός είναι ο έλεγχος του δέρματος για αντιδράσεις όπως η ακτινοδερματίτιδα με συμπτώματα ερυθρότητας και ξηρότητας. Σε περίπτωση ερεθισμού γίνεται καθαρισμός με νερό και σαπουνί και εφαρμόζεται αναπλαστική κρέμα. Ο οργανισμός πρέπει να είναι σωστά ενυδατωμένος και ο ασθενής να ακολουθεί διατροφή πλούσια σε λευκώματα και βιταμίνες. Ακόμη, ο νοσηλευτής παρέχει ψυχολογική υποστήριξη, καθώς έχει

αποδειχθεί πως φέρνει καλύτερη ανταπόκριση στην θεραπεία και στην ποιότητα ζωής του ασθενή (Tärnhuvud et al., 2010).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

Ο ρόλος του νοσηλευτή στην ψυχολογική υποστήριξη του καρκινοπαθή

Η διάγνωση του καρκίνου του προστάτη ακολουθείται ψυχοκοινωνικές δυσκολίες. Έως και το 38% των ανδρών με καρκίνο του προστάτη αναφέρουν συνεχή υψηλή ψυχολογική δυσφορία (Chambers et al., 2011). Η κατάθλιψη, το άγχος, το στρες, η κούραση, ο πόνος και οι ψυχοκοινωνικοί παράγοντες επηρεάζουν τον ασθενή με καρκίνο του προστάτη. Η ανικανότητα, η στυτική δυσλειτουργία, τα σεξουαλικά προβλήματα και η ακράτεια περιπλέκουν περαιτέρω τα πράγματα. Άγχος μπορεί να υπάρχει τόσο πριν από την εξέταση, όσο και κατά την αναμονή των αποτελεσμάτων της εξέτασης. Η σύγχυση σχετικά με την επιλογή από διάφορες παρεμβάσεις, συχνά, προσθέτει άγχος και κατάθλιψη σε αυτούς τους ασθενείς. Επομένως, η βοήθεια του νοσηλευτή και η καθοδήγηση για τη μεγιστοποίηση της ποιότητας ζωής και την ψυχολογική προσαρμογή είναι ιδιαίτερα σημαντική για αυτούς τους άνδρες. Το εκπαιδευμένο νοσηλευτικό προσωπικό αποτελεί αναπόσπαστο μέρος κάθε ογκολογικής μονάδας. Οι νοσηλευτές, περνούν περισσότερο χρόνο με τον ασθενή και τα μέλη της οικογένειάς του. Συχνά, τα μέλη της οικογένειας μπορεί να θέτουν πολλές ερωτήσεις στο νοσηλευτικό προσωπικό και είναι σημαντικό να λαμβάνουν σωστές απαντήσεις. Οι νοσηλευτές που διαχειρίζονται ασθενείς με καρκίνο του προστάτη πρέπει να είναι εκπαιδευμένοι και εξοπλισμένοι με γνώσεις και τρόπους αντιμετώπισης, όχι μόνο για την νόσο και τις διάφορες θεραπείες και παρενέργειες, αλλά και με τρόπους αντιμετώπισης που βοηθούν τους ασθενείς και σε ψυχολογικούς τομείς. Ο νοσηλευτής πρέπει να μπορεί να κατευνάσει τα άγχη και τους φόβους τους σχετικά με τις θεραπείες και ό,τι άλλο τους απασχολεί. Ο χειρισμός των συγγενών που ανησυχούν υπερβολικά θα πρέπει επίσης να αποτελεί μέρος των νοσηλευτικών δεξιοτήτων κάποιου επαγγελματία υγείας. Ακόμη, έχει αποδειχθεί πως η ψυχολογική υποστήριξη βελτιώνει την στάση των καρκινοπαθών απέναντι στη νόσο και βοηθά στην προσαρμογή τους στις νέες συνθήκες ζωής. Είναι σημαντικό οι νοσηλευτές να ασχολούνται με τις ανησυχίες των ασθενών ώστε να μπορούν αυτοί να εκφράσουν τα ερωτήματα που τους απασχολούν, χτίζοντας έτσι μια

θεραπευτική σχέση. Ο ενσυναίσθητος νοσηλευτής και η θεραπευτική σχέση που θα δημιουργήσει βοηθούν στην μείωση του άγχους των ασθενών και στην βελτίωση της πορείας της νόσου. Οι ασθενείς που δέχονται ενσυναίσθητη νοσηλευτική φροντίδα φαίνεται πως προσαρμόζονται περισσότερο με την ασθένεια, βοηθώντας έτσι στην θεραπεία και στην αυτοφροντίδα (De Sousa et al., 2012).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

ΝΕΑ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

1.*PloS one*, 14(4), e0215093.

Prostate cancer treatment with Irreversible Electroporation (IRE): Safety, efficacy and clinical experience in 471 treatments.

Guenther, E., Klein, N., Zapf, S., Weil, S., Schlosser, C., Rubinsky, B., & Stehling, M. K.

Material and findings

The patient cohort consisted of low (25), intermediate (88) and high-risk cancers (312). All had multi-parametric magnetic resonance imaging, and 199 men had additional 3D-mapping biopsy for diagnostic work-up prior to IRE. Patients were treated either focally (123), sub-whole-gland (154), whole-gland (134) or for recurrent disease (63) after previous radical prostatectomy, radiation therapy, etc. Adverse effects were mild (19.7%), moderate (3.7%) and severe (1.4%), never life-threatening. Urinary continence was preserved in all cases. IRE-induced erectile dysfunction persisted in 3% of the evaluated cases 12 months post treatment. Mean transient IIEF-5-Score reduction was 33% within 12-month post IRE follow-up and 15% after 12 months. Recurrences within the follow-up period occurred in 10% of the treated men, 23 in or adjacent to the treatment field and 18 outside the treatment field (residuals). Including residuals for worst case analysis, Kaplan Maier estimation on recurrence rate at 5 years resulted in 5.6% (CI95: 1.8–16.93) for Gleason 6, 14.6% (CI95: 8.8–23.7) for Gleason 7 and 39.5% (CI95: 23.5–61.4) for Gleason 8–10.

Conclusion

The results indicate comparable efficacy of IRE to standard radical prostatectomy in terms of 5-year recurrence rates and better preservation of urogenital function, proving the safety and suitability of IRE for PCa treatment. The data also shows that IRE, besides focal therapy of early PCa, can also be used for whole-gland ablations, in patients with recurrent PCa, and as a problem-solver for local tumor control in T4-cancers not amenable to surgery and radiation therapy anymore.

1.Θεραπεία καρκίνου του προστάτη με μη αναστρέψιμη ηλεκτροδιάτρηση (IRE): Ασφάλεια, αποτελεσματικότητα και κλινική εμπειρία σε 471 θεραπείες

Ο Guenther et al . (2019) πραγματοποίησαν μια έρευνα σε μια ομάδα ασθενών που αποτελούνταν από καρκίνους χαμηλού (25), ενδιάμεσου (88) και υψηλού κινδύνου (312). Όλοι είχαν πολυπαραμετρική μαγνητική τομογραφία και 199 άντρες υποβλήθηκαν σε πρόσθετη βιοψία τρισδιάστατης χαρτογράφησης για διαγνωστική εργασία πριν από την IRE. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία είτε εστιακά (123), υποολόκληρου αδένα (154), ολόκληρου αδένα (134) είτε για υποτροπιάζουσα νόσο (63) μετά από προηγούμενη ριζική προστατεκτομή, ακτινοθεραπεία κ.λπ. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ήπιες (19,7%), μέτρια (3,7%) και σοβαρή (1,4%), ποτέ απειλητική για τη ζωή. Η εγκράτεια ούρων διατηρήθηκε σε όλες τις περιπτώσεις. Η επαγόμενη από IRE στυτική δυσλειτουργία παρέμεινε στο 3% των περιπτώσεων που αξιολογήθηκαν 12 μήνες μετά τη θεραπεία. Η μέση παροδική μείωση του IIEF-5-Score ήταν 33% εντός 12 μηνών μετά την παρακολούθηση IRE και 15% μετά από 12 μήνες. Υποτροπές εντός της περιόδου παρακολούθησης εμφανίστηκαν στο 10% των ανδρών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία, 23 εντός ή δίπλα στο πεδίο θεραπείας και 18 εκτός του πεδίου θεραπείας (υπολείμματα). Συμπεριλαμβανομένων των υπολειμμάτων για την ανάλυση της χειρότερης περίπτωσης, η εκτίμηση Kaplan Maier σχετικά με το ποσοστό υποτροπής στα 5 χρόνια οδήγησε σε 5,6% (CI95: 1,8–16,93) για το Gleason 6, 14,6% (CI95: 8,8–23,7) για το Gleason 7 και 39,5% (CI95: 1,8–16,93). –61,4) για τον Γκλίσον 8–10. Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα της IRE με την τυπική ριζική προστατεκτομή όσον αφορά τα ποσοστά υποτροπής 5 ετών και την καλύτερη διατήρηση της ουρογεννητικής λειτουργίας, αποδεικνύοντας την ασφάλεια και την καταλληλότητα της IRE για θεραπεία με PCa. Τα δεδομένα δείχνουν επίσης ότι το IRE, εκτός από την εστιακή θεραπεία της πρώιμης PCa, μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για αφαίρεση ολόκληρου του αδένα, σε ασθενείς με υποτροπιάζοντα PCa και ως επίλυση προβλημάτων για τον τοπικό έλεγχο όγκων σε καρκίνους T4 που δεν υπόκεινται σε χειρουργική επέμβαση και ακτινοβολία.

Screening for prostate cancer.

Ilic, D., Neuberger, M. M., Djulbegovic, M., & Dahm, P.

Main results

Five RCTs with a total of 341,342 participants were included in this review. All involved prostate-specific antigen (PSA) testing, with or without digital rectal examination (DRE), though the interval and threshold for further evaluation varied across trials. The age of participants ranged from 45 to 80 years and duration of follow-up from 7 to 20 years. Our meta-analysis of the five included studies indicated no statistically significant difference in prostate cancer-specific mortality between men randomised to the screening and control groups (risk ratio (RR) 1.00, 95% confidence interval (CI) 0.86 to 1.17). The methodological quality of three of the studies was assessed as posing a high risk of bias. The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) and the US Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial were assessed as posing a low risk of bias, but provided contradicting results. The ERSPC study reported a significant reduction in prostate cancer-specific mortality (RR 0.84, 95% CI 0.73 to 0.95), whilst the PLCO study concluded no significant benefit (RR 1.15, 95% CI 0.86 to 1.54). The ERSPC was the only study of the five included in this review that reported a significant reduction in prostate cancer-specific mortality, in a pre-specified subgroup of men aged 55 to 69 years of age. Sensitivity analysis for overall risk of bias indicated no significant difference in prostate cancer-specific mortality when referring to the meta analysis of only the ERSPC and PLCO trial data (RR 0.96, 95% CI 0.70 to 1.30). Subgroup analyses indicated that prostate cancer-specific mortality was not affected by the age at which participants were screened. Meta-analysis of four studies investigating all-cause mortality did not determine any significant differences between men randomised to screening or control (RR 1.00, 95% CI 0.96 to 1.03). A diagnosis of prostate cancer was significantly greater in men randomised to screening compared to those randomised to control (RR 1.30, 95% CI 1.02 to 1.65). Localised prostate cancer was more commonly diagnosed in men randomised to screening (RR 1.79, 95% CI 1.19 to 2.70), whilst the proportion of men diagnosed with advanced prostate cancer was significantly lower in the screening group compared to the men serving as controls (RR 0.80, 95% CI 0.73 to 0.87). Screening resulted in a range of harms that can be considered minor to major in severity and duration. Common minor

harms from screening include bleeding, bruising and short-term anxiety. Common major harms include overdiagnosis and overtreatment, including infection, blood loss requiring transfusion, pneumonia, erectile dysfunction, and incontinence. Harms of screening included false-positive results for the PSA test and overdiagnosis (up to 50% in the ERSPC study). Adverse events associated with transrectal ultrasound (TRUS)-guided biopsies included infection, bleeding and pain. No deaths were attributed to any biopsy procedure. None of the studies provided detailed assessment of the effect of screening on quality of life or provided a comprehensive assessment of resource utilization associated with screening (although preliminary analyses were reported).

2.Έλεγχος για καρκίνο του προστάτη

Ο Ilie et al. (2019) πραγματοποίησαν την ανασκόπηση που συμπεριλήφθηκαν πέντε RCT με συνολικά 341.342 συμμετέχοντες. Όλα περιλάμβαναν εξέταση ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA), με ή χωρίς ψηφιακή ορθική εξέταση (DRE), αν και το διάστημα και το όριο για περαιτέρω αξιολόγηση διέφεραν μεταξύ των δοκιμών. Η ηλικία των συμμετεχόντων κυμαινόταν από 45 έως 80 έτη και η διάρκεια παρακολούθησης από 7 έως 20 έτη. Η μετα-ανάλυση των πέντε συμπεριλαμβανόμενων μελετών δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στη θνησιμότητα λόγω καρκίνου του προστάτη μεταξύ ανδρών που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα ελέγχου και ελέγχου (αναλογία κινδύνου (RR) 1,00, 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI) 0,86 έως 1,17). Η μεθοδολογική ποιότητα τριών από τις μελέτες εκτιμήθηκε ότι ενέχει υψηλό κίνδυνο μεροληψίας. Η ευρωπαϊκή τυχαιοποιημένη μελέτη προσυμπτωματικού ελέγχου για τον καρκίνο του προστάτη (ERSPC) και η Δοκιμή προσυμπτωματικού ελέγχου για τον καρκίνο του προστάτη, του πνεύμονα, του παχέος εντέρου και των ωοθηκών των ΗΠΑ (PLCO) αξιολογήθηκαν ως χαμηλού κινδύνου μεροληψίας, αλλά παρείχαν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Η μελέτη ERSPC ανέφερε σημαντική μείωση στη θνησιμότητα λόγω καρκίνου του προστάτη (RR 0,84, 95% CI 0,73 έως 0,95), ενώ η μελέτη PLCO κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχει σημαντικό όφελος (RR 1,15, 95% CI 0,86 έως 1,54). Το ERSPC ήταν η μόνη μελέτη από τις πέντε που συμπεριλήφθηκαν σε αυτήν την ανασκόπηση που ανέφερε σημαντική μείωση της θνησιμότητας λόγω καρκίνου του προστάτη, σε μια προκαθορισμένη υποομάδα ανδρών ηλικίας 55 έως 69 ετών. Η ανάλυση ευαισθησίας για τον συνολικό κίνδυνο μεροληψίας δεν έδειξε σημαντική διαφορά στη

θνησιμότητα που σχετίζεται με τον καρκίνο του προστάτη όταν αναφερόταν στη μετα-ανάλυση μόνο των δεδομένων δοκιμών ERSPC και PLCO (RR 0,96, 95% CI 0,70 έως 1,30). Οι αναλύσεις υποομάδας έδειξαν ότι η θνησιμότητα που σχετίζεται με τον καρκίνο του προστάτη δεν επηρεάστηκε από την ηλικία στην οποία οι συμμετέχοντες ελέγχθηκαν. Η μετα-ανάλυση τεσσάρων μελετών που διερεύνησαν τη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες δεν προσδιόρισε σημαντικές διαφορές μεταξύ των ανδρών που τυχαιοποιήθηκαν στον έλεγχο ή τον έλεγχο (RR 1,00, 95% CI 0,96 έως 1,03). Η διάγνωση του καρκίνου του προστάτη ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στους άνδρες που τυχαιοποιήθηκαν σε προληπτικό έλεγχο σε σύγκριση με αυτούς που τυχαιοποιήθηκαν στον έλεγχο (RR 1,30, 95% CI 1,02 έως 1,65). Ο εντοπισμένος καρκίνος του προστάτη διαγνώστηκε πιο συχνά σε άνδρες που τυχαιοποιήθηκαν σε προσυμπτωματικό έλεγχο (RR 1,79, 95% CI 1,19 έως 2,70), ενώ το ποσοστό των ανδρών που διαγνώστηκαν με προχωρημένο καρκίνο του προστάτη ήταν σημαντικά χαμηλότερο στην ομάδα προσυμπτωματικού ελέγχου σε σύγκριση με τους άνδρες που υπηρέτησαν ως έλεγχοι (RR 0,80, 95% CI 0,73 έως 0,87). Ο προ συμπτωματικός έλεγχος οδήγησε σε μια σειρά βλαβών που μπορούν να θεωρηθούν από μικρές έως μεγάλες σε σοβαρότητα και διάρκεια. Οι κοινές μικρές βλάβες από τον προσυμπτωματικό έλεγχο περιλαμβάνουν αιμορραγία, μώλωπες και βραχυπρόθεσμο άγχος. Οι κοινές σημαντικές βλάβες περιλαμβάνουν την υπερδιάγνωση και την υπερθεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της μόλυνσης, της απώλειας αίματος που απαιτεί μετάγγιση, της πνευμονίας, της στυτικής δυσλειτουργίας και της ακράτειας. Οι βλάβες του προσυμπτωματικού ελέγχου περιελάμβαναν ψευδώς θετικά αποτελέσματα για το τεστ PSA και την υπερδιάγνωση (έως και 50% στη μελέτη ERSPC). Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με βιοψίες με διορθικό υπερηχογράφημα (TRUS) περιελάμβαναν μόλυνση, αιμορραγία και πόνο. Κανένας θάνατος δεν αποδόθηκε σε καμία διαδικασία βιοψίας. Καμία από τις μελέτες δεν παρείχε λεπτομερή αξιολόγηση της επίδρασης του προσυμπτωματικού ελέγχου στην ποιότητα ζωής ή δεν παρείχε ολοκληρωμένη αξιολόγηση της χρήσης των πόρων που σχετίζεται με τον προσυμπτωματικό έλεγχο (αν και αναφέρθηκαν προκαταρκτικές αναλύσεις). Ο προσυμπτωματικός έλεγχος του καρκίνου του προστάτη δεν μείωσε σημαντικά τη θνησιμότητα που σχετίζεται με τον καρκίνο του προστάτη σε μια συνδυασμένη μετα-ανάλυση πέντε RCT. Μόνο μια μελέτη (ERSPC) ανέφερε σημαντική μείωση κατά 21% της θνησιμότητας λόγω καρκίνου του προστάτη σε μια προκαθορισμένη υποομάδα ανδρών ηλικίας 55 έως 69 ετών. Συγκεντρωτικά

δεδομένα επί του παρόντος δεν καταδεικνύουν σημαντική μείωση της ειδικής για τον καρκίνο του προστάτη και της συνολικής θνησιμότητας.

3. New England Journal of Medicine, 385(10), 908-920.

MRI-targeted or standard biopsy in prostate cancer screening.

Eklund, M., Jäderling, F., Discacciati, A., Bergman, M., Annerstedt, M., Aly, M., ... & Nordström, T.

METHODS

We conducted a population-based noninferiority trial of prostate cancer screening in which men 50 to 74 years of age from the general population were invited by mail to participate; participants with prostate-specific antigen (PSA) levels of 3 ng per milliliter or higher were randomly assigned, in a 2:3 ratio, to undergo a standard biopsy (standard biopsy group) or to undergo MRI, with targeted and standard biopsy if the MRI results suggested prostate cancer (experimental biopsy group). The primary outcome was the proportion of men in the intention-to-treat population in whom clinically significant cancer (Gleason score ≥ 7) was diagnosed. A key secondary outcome was the detection of clinically insignificant cancers (Gleason score 6).

RESULTS

Of 12,750 men enrolled, 1532 had PSA levels of 3 ng per milliliter or higher and were randomly assigned to undergo biopsy: 603 were assigned to the standard biopsy group and 929 to the experimental biopsy group. In the intention-to-treat analysis, clinically significant cancer was diagnosed in 192 men (21%) in the experimental biopsy group, as compared with 106 men (18%) in the standard biopsy group (difference, 3 percentage points; 95% confidence interval [CI], -1 to 7; $P < 0.001$ for noninferiority). The percentage of clinically insignificant cancers was lower in the experimental biopsy group than in the standard biopsy group (4% [41 participants] vs. 12% [73 participants]; difference, -8 percentage points; 95% CI, -11 to -5).

CONCLUSIONS

MRI with targeted and standard biopsy in men with MRI results suggestive of prostate cancer was noninferior to standard biopsy for detecting clinically significant prostate cancer in a population-based screening-by-invitation trial and resulted in less detection of clinically insignificant cancer.

3.MRI-Targeted or Standard Biopsy in Prostate Cancer Screening

Ο Eklund et al. (2021) πραγματοποίησαν μια δοκιμή βάσει πληθυσμού για τον προσυμπτωματικό έλεγχο του καρκίνου του προστάτη, στην οποία προσκλήθηκαν ταχυδρομικά να συμμετάσχουν άνδρες ηλικίας 50 έως 74 ετών από τον γενικό πληθυσμό. σε συμμετέχοντες με επίπεδα ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA) 3 ng ανά χιλιοστόλιτρο ή υψηλότερα, τυχαιοποιήθηκαν, σε αναλογία 2:3, να υποβληθούν σε τυπική βιοψία (τυπική ομάδα βιοψίας) ή να υποβληθούν σε μαγνητική τομογραφία, με στοχευμένη και τυπική βιοψία εάν Τα αποτελέσματα της μαγνητικής τομογραφίας υποδηλώνουν καρκίνο του προστάτη (πειραματική ομάδα βιοψίας). Η κύρια έκβαση ήταν το ποσοστό των ανδρών στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας στους οποίους διαγνώστηκε κλινικά σημαντικός καρκίνος (βαθμολογία Gleason ≥ 7). Ένα βασικό δευτερεύον αποτέλεσμα ήταν η ανίχνευση κλινικά ασήμαντων καρκίνων. Από τους 12.750 άνδρες που εγγράφηκαν, οι 1532 είχαν επίπεδα PSA 3 ng ανά χιλιοστόλιτρο ή υψηλότερα και τυχαία ανατέθηκαν να υποβληθούν σε βιοψία: 603 κατατάχθηκαν στην τυπική ομάδα βιοψίας και 929 στην πειραματική ομάδα βιοψίας. Στην ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία, κλινικά σημαντικός καρκίνος διαγνώστηκε σε 192 άνδρες (21%) στην πειραματική ομάδα βιοψίας, σε σύγκριση με 106 άνδρες (18%) στην τυπική ομάδα βιοψίας (διαφορά, 3 ποσοστιαίες μονάδες, 95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI], -1 έως 7, $P < 0,001$ για μη κατωτερότητα). Το ποσοστό των κλινικά ασήμαντων καρκίνων ήταν χαμηλότερο στην πειραματική ομάδα βιοψίας από ό,τι στην τυπική ομάδα βιοψίας (4% [41 συμμετέχοντες] έναντι 12% [73 συμμετέχοντες]· διαφορά, -8 ποσοστιαίες μονάδες· 95% CI, -11 έως - 5). Η μαγνητική τομογραφία με στοχευμένη και τυπική βιοψία σε άνδρες με αποτελέσματα μαγνητικής τομογραφίας που υποδηλώνουν καρκίνο του προστάτη δεν ήταν κατώτερη από την τυπική βιοψία για την ανίχνευση κλινικά σημαντικού καρκίνου του προστάτη σε μια πληθυσμιακή δοκιμή προσυμπτωματικού ελέγχου με πρόσκληση και οδήγησε σε μικρότερη ανίχνευση κλινικά ασήμαντου καρκίνου.

4. *Analytical Chemistry*, 93(2), 1059-1067.

Prostate cancer diagnosis in the clinic using an 8-protein biomarker panel.

Jones, A. L., Dhanapala, L., Baldo, T. A., Sharafeldin, M., Krause, C. E., Shen, M., ... & Rusling, J. F.

ABSTRACT

The inability to distinguish aggressive from indolent prostate cancer is a longstanding clinical problem. Prostate specific antigen (PSA) tests and digital rectal exams cannot differentiate these forms. Because only ~10% of diagnosed prostate cancer cases are aggressive, existing practice often results in overtreatment including unnecessary surgeries that degrade patients' quality of life. Here, we describe a fast microfluidic immunoarray optimized to determine 8-proteins simultaneously in 5 μL of blood serum for prostate cancer diagnostics. Using polymeric horseradish peroxidase (poly-HRP, 400 HRPs) labels to provide large signal amplification and limits of detection in the sub-fg mL^{-1} range, a protocol was devised for the optimization of the fast, accurate assays of 100-fold diluted serum samples. Analysis of 130 prostate cancer patient serum samples revealed that some members of the protein panel can distinguish aggressive from indolent cancers. Logistic regression was used to identify a subset of the panel, combining biomarker proteins ETS-related gene protein (ERG), insulin-like growth factor-1 (IGF-1), pigment epithelial-derived factor (PEDF), and serum monocyte differentiation antigen (CD-14) to predict whether a given patient should be referred for biopsy, which gave a much better predictive accuracy than PSA alone. This represents the first prostate cancer blood test that can predict which patients will have a high biopsy Gleason score, a standard pathology score used to grade tumors.

4. Διάγνωση καρκίνου του προστάτη στην κλινική με χρήση πίνακα βιοδεικτών 8 πρωτεϊνών

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο Jones et al. (2020) συμπέραναν πως η αδυναμία διάκρισης του επιθετικού από τον νωθρό καρκίνο του προστάτη είναι ένα μακροχρόνιο κλινικό πρόβλημα. Οι εξετάσεις ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA) και οι ψηφιακές εξετάσεις του ορθού δεν μπορούν να διαφοροποιήσουν αυτές τις μορφές. Επειδή μόνο το ~10% των διαγνωσμένων περιπτώσεων καρκίνου του προστάτη είναι επιθετικές, η υπάρχουσα πρακτική συχνά οδηγεί σε υπερθεραπεία, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων χειρουργικών επεμβάσεων που υποβαθμίζουν την ποιότητα ζωής των ασθενών. Εδώ, περιγράφουμε μια γρήγορη μικρορευστοποιημένη ανοσοσυστοιχία βελτιστοποιημένη για τον ταυτόχρονο προσδιορισμό 8-πρωτεϊνών σε 5 μL ορού αίματος για τη

διάγνωση του καρκίνου του προστάτη. Χρησιμοποιώντας ετικέτες πολυμερικής υπεροξειδάσης αγριοραπανίδας (poly-HRP, 400 HRPs) για την παροχή μεγάλης ενίσχυσης σήματος και ορίων ανίχνευσης στο εύρος sub-fg mL⁻¹, επινοήθηκε ένα πρωτόκολλο για τη βελτιστοποίηση των γρήγορων, ακριβών αναλύσεων 100 φορές αραιωμένης δείγματα ορού. Η ανάλυση 130 δειγμάτων ορού ασθενών με καρκίνο του προστάτη αποκάλυψε ότι ορισμένα μέλη της ομάδας πρωτεϊνών μπορούν να διακρίνουν τους επιθετικούς από τους νωθρούς καρκίνους. Χρησιμοποιήθηκε λογιστική παλινδρόμηση για τον προσδιορισμό ενός υποσυνόλου του πάνελ, συνδυάζοντας πρωτεΐνες βιοδείκτη γονιδιακή πρωτεΐνη (ERG), ινσουλινοειδή αυξητικό παράγοντα-1 (IGF-1), παράγοντα που προέρχεται από επιθηλιακό χρωστικό (PEDF) και διαφοροποίηση μονοκυττάρων ορού αντιγόνο (CD-14) για να προβλέψει εάν ένας δεδομένος ασθενής θα πρέπει να παραπεμφθεί για βιοψία, η οποία έδωσε πολύ καλύτερη προγνωστική ακρίβεια από το PSA μόνο. Αυτό αντιπροσωπεύει την πρώτη εξέταση αίματος για τον καρκίνο του προστάτη που μπορεί να προβλέψει ποιοι ασθενείς θα έχουν υψηλή βαθμολογία βιοψίας Gleason, μια τυπική βαθμολογία παθολογίας που χρησιμοποιείται για τη βαθμολόγηση των όγκων.

5. *New England Journal of Medicine*, 382(22), 2091-2102.

Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer.

de Bono, J., Mateo, J., Fizazi, K., Saad, F., Shore, N., Sandhu, S., ... & Hussain, M.

Abstract

BACKGROUND

Multiple loss-of-function alterations in genes that are involved in DNA repair, including homologous recombination repair, are associated with response to poly(adenosine diphosphate-ribose) polymerase (PARP) inhibition in patients with prostate and other cancers.

METHODS

We conducted a randomized, open-label, phase 3 trial evaluating the PARP inhibitor olaparib in men with metastatic castration-resistant prostate cancer who had disease progression while receiving a new hormonal agent (e.g., enzalutamide or abiraterone). All the men had a qualifying alteration in prespecified genes with a direct or indirect role in homologous recombination repair. Cohort A (245 patients) had at least one alteration in *BRCA1*, *BRCA2*, or *ATM*; cohort B (142 patients) had alterations in any of 12 other prespecified genes, prospectively and centrally determined from tumor

tissue. Patients were randomly assigned (in a 2:1 ratio) to receive olaparib or the physician's choice of enzalutamide or abiraterone (control). The primary end point was imaging-based progression-free survival in cohort A according to blinded independent central review.

RESULTS

In cohort A, imaging-based progression-free survival was significantly longer in the olaparib group than in the control group (median, 7.4 months vs. 3.6 months; hazard ratio for progression or death, 0.34; 95% confidence interval, 0.25 to 0.47; $P < 0.001$); a significant benefit was also observed with respect to the confirmed objective response rate and the time to pain progression. The median overall survival in cohort A was 18.5 months in the olaparib group and 15.1 months in the control group; 81% of the patients in the control group who had progression crossed over to receive olaparib. A significant benefit for olaparib was also seen for imaging-based progression-free survival in the overall population (cohorts A and B). Anemia and nausea were the main toxic effects in patients who received olaparib.

CONCLUSIONS

In men with metastatic castration-resistant prostate cancer who had disease progression while receiving enzalutamide or abiraterone and who had alterations in genes with a role in homologous recombination repair, olaparib was associated with longer progression-free survival and better measures of response and patient-reported end points than either enzalutamide or abiraterone.

5. Olaparib για μεταστατικό καρκίνο του προστάτη ανθεκτικό στον ευνουχισμό

O de Bono et al. (2020) πραγματοποίησαν μια τυχαιοποιημένη δοκιμή φάσης 3 που αξιολογούσε τον αναστολέα PARP ολαπαρίμπη σε άνδρες με μεταστατικό ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη που είχαν εξέλξη της νόσου ενώ λάμβαναν έναν νέο ορμονικό παράγοντα (π.χ. ενζαλουταμίδη ή αμπιρατερόνη). Όλοι οι άνδρες είχαν μια ειδική αλλαγή σε προκαθορισμένα γονίδια με άμεσο ή έμμεσο ρόλο στην επισκευή ομόλογου ανασυνδυασμού. Η κοόρτη A (245 ασθενείς) είχε τουλάχιστον μία αλλαγή στα BRCA1, BRCA2 ή ATM. Η κοόρτη B (142 ασθενείς) είχε αλλοιώσεις σε οποιοδήποτε από τα 12 άλλα προκαθορισμένα γονίδια, προοπτικά και κεντρικά προσδιορισμένα από ιστό όγκου. Οι ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία (σε αναλογία 2:1) για να λάβουν ολαπαρίμπη ή ενζαλουταμίδη ή αμπιρατερόνη της

επιλογής του γιατρού (μάρτυρας). Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη με βάση την απεικόνιση στην κοόρτη A σύμφωνα με τυφλή ανεξάρτητη κεντρική ανασκόπηση. Στην κοόρτη A, η βασισμένη στην απεικόνιση επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα της ολαπαρίμπης από ό,τι στην ομάδα ελέγχου (μέση τιμή, 7,4 μήνες έναντι 3,6 μήνες, αναλογία κινδύνου για εξέλιξη ή θάνατο, 0,34, 95% διάστημα εμπιστοσύνης, 0,25 έως 0,47 $P < 0,001$); Σημαντικό όφελος παρατηρήθηκε επίσης σε σχέση με το επιβεβαιωμένο ποσοστό αντικειμενικής απόκρισης και το χρόνο έως την εξέλιξη του πόνου. Η διάμεση συνολική επιβίωση στην κοόρτη A ήταν 18,5 μήνες στην ομάδα olaparib και 15,1 μήνες στην ομάδα ελέγχου. Το 81% των ασθενών στην ομάδα ελέγχου που παρουσίασαν εξέλιξη διασταυρώθηκαν για να λάβουν ολαπαρίμπη. Σημαντικό όφελος για το olaparib παρατηρήθηκε επίσης για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου βάσει απεικόνισης στο συνολικό πληθυσμό (κοόρτες A και B). Η αναιμία και η ναυτία ήταν οι κύριες τοξικές επιδράσεις σε ασθενείς που έλαβαν ολαπαρίμπη. Σε άνδρες με καρκίνο προστάτη ανθεκτικό στον μεταστατικό ευνουχισμό που παρουσίασαν εξέλιξη της νόσου ενώ λάμβαναν enzalutamide ή abiraterone και που είχαν αλλοιώσεις στα γονίδια με ρόλο στην αποκατάσταση του ομόλογου ανασυνδυασμού, το olaparib συσχετίστηκε με μεγαλύτερη επιβίωση χωρίς εξέλιξη και καλύτερα μέτρα ανταπόκρισης και αναφέρθηκε από τον ασθενή τελικά σημεία από την ενζαλουταμίδη ή την αμπιρατερόνη.

6.*European urology*, 79(1), 150-158.

Apalutamide and overall survival in prostate cancer.

Smith, M. R., Saad, F., Chowdhury, S., Oudard, S., Hadaschik, B. A., Graff, J. N., ... & Small, E. J.

Abstract

Background

The phase 3 SPARTAN study evaluated apalutamide versus placebo in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC) and prostate-specific antigen doubling time of ≤ 10 mo. At primary analysis, apalutamide improved median metastasis-free survival (MFS) by 2 yr and overall survival (OS) data were immature.

Objective

We report the prespecified event-driven final analysis for OS.

Design, setting, and participants

A total of 1207 patients with nmCRPC (diagnosed by conventional imaging) were randomised 2:1 to apalutamide (240 mg/d) or placebo, plus on-going androgen deprivation therapy. After MFS was met and the study was unblinded, 76 (19%) patients still receiving placebo crossed over to apalutamide.

Outcome measurements and statistical analysis

OS and time to cytotoxic chemotherapy (TTChemo) were analysed by group-sequential testing with O'Brien-Fleming-type alpha spending function.

Results and limitations

At median 52-mo follow-up, 428 deaths had occurred. The median treatment duration was 32.9 mo for apalutamide group and 11.5 mo for placebo group. Median OS was markedly longer with apalutamide versus placebo, reaching prespecified statistical significance (73.9 vs 59.9 mo, hazard ratio [HR]: 0.78 [95% confidence interval {CI}, 0.64–0.96]; $p = 0.016$). Apalutamide also lengthened TTChemo versus placebo (HR: 0.63 [95% CI, 0.49–0.81]; $p = 0.0002$). Discontinuation rates in apalutamide and placebo groups due to progressive disease were 43% and 74%, and due to adverse events 15% and 8.4%, respectively. Subsequent life-prolonging therapy was received by 371 (46%) patients in the apalutamide arm and by 338 (84%) patients in the placebo arm including 59 patients who received apalutamide after crossover. Safety was consistent with previous reports; when adverse events were adjusted for treatment exposure, rash had the greatest difference of incidence between the apalutamide and placebo groups.

Conclusions

Extension of OS with apalutamide compared with placebo conferred impactful benefit in patients with nmCRPC. There was a 22% reduction in the hazard of death in the apalutamide group despite 19% crossover (placebo to apalutamide) and higher rates of subsequent therapy in the placebo group.

6. Απαλουταμίδη και συνολική επιβίωση στον καρκίνο του προστάτη

Ο Smith et al. (2021) σε μια μελέτη φάσης 3 αξιολόγησαν την απαλουταμίδη έναντι του εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς με μη μεταστατικό ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη (nmCRPC) και χρόνο διπλασιασμού του ειδικού προστατικού

αντιγόνου ≤ 10 μηνών. Στην αρχική ανάλυση, η απαλουταμίδη βελτίωσε τη διάμεση επιβίωση χωρίς μετάσταση (MFS) κατά 2 έτη και τα δεδομένα συνολικής επιβίωσης (OS) ήταν ανώριμα. Ακόμη, ανέφεραν την προκαθορισμένη τελική ανάλυση βάσει συμβάντων για το λειτουργικό σύστημα. Συνολικά 1207 ασθενείς με nmCRPC (που διαγνώστηκαν με συμβατική απεικόνιση) τυχαιοποιήθηκαν 2:1 σε απαλουταμίδη (240 mg/ημέρα) ή εικονικό φάρμακο, συν τη συνεχιζόμενη θεραπεία στέρησης ανδρογόνων. Μετά τη συμπλήρωση του MFS και την αφαίρεση της τυφλότητας της μελέτης, 76 (19%) ασθενείς που εξακολουθούσαν να λαμβάνουν εικονικό φάρμακο πέρασαν στην απαλουταμίδη. Το OS και ο χρόνος για την κυτταροτοξική χημειοθεραπεία (TTChemo) αναλύθηκαν με ομαδική διαδοχική δοκιμή με συνάρτηση άλφα δαπανών τύπου O'Brien-Fleming. Στη μέση παρακολούθηση 52 μηνών, σημειώθηκαν 428 θάνατοι. Η διάμεση διάρκεια θεραπείας ήταν 32,9 μήνες για την ομάδα της απαλουταμίδης και 11,5 μήνες για την ομάδα εικονικού φαρμάκου. Το διάμεσο OS ήταν σημαντικά μεγαλύτερο με την απαλουταμίδη έναντι του εικονικού φαρμάκου, φθάνοντας σε προκαθορισμένη στατιστική σημασία (73,9 έναντι 59,9 μηνών, αναλογία κινδύνου [HR]: 0,78 [95% διάστημα εμπιστοσύνης {CI}, 0,64-0,96]· $p=0,016$). Η απαλουταμίδη επέκτεινε επίσης το TTChemo έναντι του εικονικού φαρμάκου (HR: 0,63 [95% CI, 0,49-0,81]· $p=0,0002$). Τα ποσοστά διακοπής στις ομάδες απαλουταμίδης και εικονικού φαρμάκου λόγω προοδευτικής νόσου ήταν 43% και 74%, και λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών 15% και 8,4%, αντίστοιχα. Επακόλουθη θεραπεία επιμήκυνσης της ζωής ελήφθη από 371 (46%) ασθενείς στο σκέλος της απαλουταμίδης και από 338 (84%) ασθενείς στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου συμπεριλαμβανομένων 59 ασθενών που έλαβαν απαλουταμίδη μετά από διασταύρωση. Η ασφάλεια ήταν συνεπής με προηγούμενες αναφορές. όταν οι ανεπιθύμητες ενέργειες προσαρμόστηκαν για την έκθεση στη θεραπεία, το εξάνθημα είχε τη μεγαλύτερη διαφορά συχνότητας μεταξύ της ομάδας απαλουταμίδης και εικονικού φαρμάκου. Η επέκταση του OS με απαλουταμίδη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο προσέφερε σημαντικό όφελος σε ασθενείς με nmCRPC. Υπήρξε μια μείωση 22% στον κίνδυνο θανάτου στην ομάδα της απαλουταμίδης παρά το 19% διασταύρωση (εικονικό φάρμακο σε απαλουταμίδη) και υψηλότερα ποσοστά επακόλουθης θεραπείας στην ομάδα εικονικού φαρμάκου.

Clinical and biological features of neuroendocrine prostate cancer.

Yamada, Y., & Beltran, H.

Abstract

Purpose of Review

Neuroendocrine prostate cancer (NEPC) is an aggressive histologic subtype of prostate cancer that most commonly arises in later stages of prostate cancer as a mechanism of treatment resistance. The poor prognosis of NEPC is attributed in part to late diagnosis and a lack of effective therapeutic agents. Here, we review the clinical and molecular features of NEPC based on recent studies and outline future strategies and directions.

Recent Findings

NEPC can arise “de novo” but most commonly develops as a result of lineage plasticity whereby prostate cancer cells adopt alternative lineage programs as a means to bypass therapy. Dependence on androgen receptor (AR) signaling is lost as tumors progress from a prostate adenocarcinoma to a NEPC histology, typically manifested by the downregulation of AR, PSA, and PSMA expression in tumors. Genomic analyses from patient biopsies combined with preclinical modeling have pointed to loss of tumor suppressors *RBI* and *TP53* as key facilitators of lineage plasticity. Activation of oncogenic drivers combined with significant epigenetic changes (e.g., EZH2 overexpression, DNA methylation) further drives tumor proliferation and expression of downstream neuronal and neuroendocrine lineage pathways controlled in part by pioneer and lineage determinant transcription factors (e.g., SOX2, ASCL1, BRN2). These biologic insights have provided a framework for the study of this subgroup of advanced prostate cancers and have started to provide rationale for the development of biomarker-driven therapeutic strategies.

7.Κλινικά και Βιολογικά Χαρακτηριστικά του Νευροενδοκρινικού Καρκίνου του Προστάτη

Η Yamada & Beltran (2021) εξέτασαν τα κλινικά και μοριακά χαρακτηριστικά του νευροενδοκρινικού καρκίνου του προστάτη (NEPC) με βάση πρόσφατες μελέτες και περιγράφουμε μελλοντικές στρατηγικές και κατευθύνσεις. Το NEPC μπορεί να

προκύψει «de novo», αλλά πιο συχνά αναπτύσσεται ως αποτέλεσμα της πλαστικότητας της γενεαλογίας, όπου τα καρκινικά κύτταρα του προστάτη υιοθετούν εναλλακτικά προγράμματα γενεαλογίας ως μέσο για την παράκαμψη της θεραπείας. Η εξάρτηση από τη σηματοδότηση του υποδοχέα ανδρογόνου (AR) χάνεται καθώς οι όγκοι εξελίσσονται από αδενοκαρκίνωμα προστάτη σε ιστολογία NEPC, που τυπικά εκδηλώνεται με μείωση της έκφρασης AR, PSA και PSMA στους όγκους. Οι γονιδιωματικές αναλύσεις από βιοψίες ασθενών σε συνδυασμό με προ κλινική μοντελοποίηση έχουν επισημάνει την απώλεια των ογκοκατασταλτών RB1 και TP53 ως βασικών διευκολυντών της πλαστικότητας της γενεαλογίας. Η ενεργοποίηση ογκογόνων οδηγών σε συνδυασμό με σημαντικές επιγενετικές αλλαγές (π.χ. υπερέκφραση EZH2, μεθυλίωση DNA) οδηγεί περαιτέρω τον πολλαπλασιασμό του όγκου και την έκφραση των κατάντη νευρωνικών και νευροενδοκρινικών οδών γενεαλογίας που ελέγχονται εν μέρει από πρωτοπόρους και καθοριστικούς παράγοντες μεταγραφής (π.χ. SOX2, ASCL2, BRN). Αυτές οι βιολογικές γνώσεις παρείχαν ένα πλαίσιο για τη μελέτη αυτής της υποομάδας προχωρημένων καρκίνων του προστάτη και άρχισαν να παρέχουν τη λογική για την ανάπτυξη θεραπευτικών στρατηγικών που βασίζονται σε βιοδείκτες.

8.*Annals of Oncology*, 30, v884-v885.

Pre-specified interim analysis of GALAHAD: A phase II study of niraparib in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and biallelic DNA-repair gene defects (DRD).

Smith, M. R., Sandhu, S. K., Kelly, W. K., Scher, H. I., Efstathiou, E., Lara, P. N., ... & Fizazi, K.

Abstract

Background

Effective therapies for pts with treatment-refractory mCRPC are an important unmet medical need. Niraparib is a highly selective poly ADP-ribose polymerase (PARP) inhibitor of PARP-1 and PARP-2 DNA-repair polymerases.

Methods

GALAHAD is an ongoing open-label phase II study assessing niraparib (300 mg daily) in pts with mCRPC and DRD with disease progression on taxane and androgen

receptor-targeted therapy. DRD status was evaluated by a plasma or tissue-based test and defined as having biallelic alterations in BRCA1/2 (BRCA), ATM, FANCA, PALB2, CHEK2, BRIP1, or HDAC2. Primary endpoint was objective response rate (ORR) by RECIST 1.1 with no evidence of bone progression as per the PCWG3 criteria. Composite response rate (CRR) was defined as ORR, conversion of circulating tumor cells to < 5/7.5 mL blood, or $\geq 50\%$ decline in prostate specific antigen.

Results

As of 23 May 2019, 165 pts were enrolled, of whom 81 had biallelic DRD (46 BRCA and 35 non-BRCA) and had a minimum of 16 weeks of follow up. 51/81 had measurable disease at baseline (29 BRCA and 22 non-BRCA); 47% of pts had visceral metastases. Median follow-up in BRCA and non-BRCA was 7.3 and 6.4 mo, respectively. In BRCA, ORR was 41% and CRR was 63% (table); median duration of objective response was 5.5 mo (range: 3.5–9.2). 7/12 BRCA responses were ongoing. Median rPFS and OS in BRCA were 8.2 and 12.6 mo, respectively. In non-BRCA, objective response was noted in 2/22 pts (both had FANCA) and CRR was 17%; durations of objective response were 3.8 and 6.5 mo, respectively. Grade 3/4 treatment-emergent adverse events were mostly hematologic—anemia (29%), thrombocytopenia (15%) and neutropenia (7%)—and managed with dose interruption or modification.

Conclusions

Niraparib demonstrates clinical activity in pts with treatment-refractory mCRPC with durable responses particularly in biallelic BRCA mutation carriers.

8. Προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση του GALAHAD: Μια μελέτη φάσης II του niraparib σε ασθενείς (pts) με μεταστατικό ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη (mCRPC) και ελαττώματα γονιδίου επιδιόρθωσης του διαλλαλικού DNA (DRD)

O Smith et al. (2019) ανέδειξαν πως οι αποτελεσματικές θεραπείες για ασθενείς με ανθεκτικό στη θεραπεία mCRPC είναι μια σημαντική ιατρική ανάγκη που δεν ικανοποιείται. Το niraparib είναι ένας εξαιρετικά εκλεκτικός αναστολέας της πολυμεράσης πολυ ADP-ριβόζης (PARP) των πολυμερασών PARP-1 και PARP-2 που επιδιορθώνουν το DNA. Το GALAHAD είναι μια συνεχιζόμενη ανοιχτή μελέτη

φάσης II που αξιολογεί το niraparib (300 mg ημερησίως) σε ασθενείς με mCRPC και DRD με εξέλιξη της νόσου σε θεραπεία με στόχο ταξάνη και υποδοχείς ανδρογόνων. Η κατάσταση DRD αξιολογήθηκε με μια δοκιμή με βάση το πλάσμα ή τον ιστό και ορίστηκε ότι έχει διαλλαλικές αλλοιώσεις στα BRCA1/2 (BRCA), ATM, FANCA, PALB2, CHEK2, BRIP1 ή HDAC2. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό αντικειμενικής απόκρισης (ORR) από το RECIST 1.1 χωρίς ένδειξη οστικής εξέλιξης σύμφωνα με τα κριτήρια PCWG3. Ο ρυθμός σύνθετης απόκρισης (CRR) ορίστηκε ως ORR, μετατροπή κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων σε < 5/7,5 mL αίματος ή ≥ 50% μείωση του ειδικού προστατικού αντιγόνου. Στις 23 Μαΐου 2019, είχαν εγγραφεί 165 βαθμοί, εκ των οποίων οι 81 είχαν διαλλαλική DRD (46 BRCA και 35 μη BRCA) και είχαν τουλάχιστον 16 εβδομάδες παρακολούθησης. 51/81 είχαν μετρήσιμη νόσο κατά την έναρξη (29 BRCA και 22 μη-BRCA). Το 47% των ασθενών είχαν σπλαχνικές μεταστάσεις. Η διάμεση παρακολούθηση σε BRCA και μη BRCA ήταν 7,3 και 6,4 μήνες, αντίστοιχα. Στο BRCA, το ORR ήταν 41% και το CRR ήταν 63% (πίνακας). Η διάμεση διάρκεια της αντικειμενικής απόκρισης ήταν 5,5 μήνες (εύρος: 3,5–9,2). 7/12 Οι απαντήσεις BRCA ήταν σε εξέλιξη. Η διάμεση τιμή rPFS και OS στο BRCA ήταν 8,2 και 12,6 μήνες, αντίστοιχα. Σε μη BRCA, η αντικειμενική απόκριση σημειώθηκε σε 2/22 πόντους (και οι δύο είχαν FANCA) και η CRR ήταν 17%. Οι διάρκειες αντικειμενικής απόκρισης ήταν 3,8 και 6,5 μήνες, αντίστοιχα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3/4 που εμφανίστηκαν στη θεραπεία ήταν κυρίως αιματολογικές - αναιμία (29%), θρομβοπενία (15%) και ουδετεροπενία (7%) - και αντιμετωπίστηκαν με διακοπή ή τροποποίηση της δόσης. Το niraparib επιδεικνύει κλινική δραστηριότητα σε ασθενείς με ανθεκτικό στη θεραπεία mCRPC με ανθεκτικές αποκρίσεις, ιδιαίτερα σε διαλλαλικούς φορείς μετάλλαξης BRCA.

9. *Clinical Cancer Research*, 25(24), 7448-7454

Prostate-specific membrane antigen ligand positron emission tomography in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer.

Fendler, W. P., Weber, M., Iravani, A., Hofman, M. S., Calais, J., Czernin, J., ... & Hadaschik, B.

Abstract

Purpose

Systemic androgen-signaling inhibition added to ongoing androgen-deprivation therapy (ADT) improved clinical outcomes in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer without detectable metastases by conventional imaging (nmCRPC). Prostate-specific membrane antigen ligand positron emission tomography (PSMA-PET) detects prostate cancer with superior sensitivity to conventional imaging, but its performance in nmCRPC remains largely unknown. We characterized cancer burden in high-risk patients with nmCRPC using PSMA-PET.

Experimental Design

We retrospectively included 200 patients with nmCRPC, prostate-specific antigen (PSA) >2 ng/mL, and high risk for metastatic disease [PSA doubling time (PSADT) of ≤ 10 months and/or Gleason score of ≥ 8] from six high-volume PET centers. We centrally reviewed PSMA-PET detection rate for pelvic disease and distant metastases (M1). We further evaluated SPARTAN patients stratified by risk factors for PSMA-PET-detected M1 disease.

Results

PSMA-PET was positive in 196 of 200 patients. Overall, 44% had pelvic diseases, including 24% with local prostate bed recurrence, and 55% had M1 disease despite negative conventional imaging. Interobserver agreement was very high (κ : 0.81–0.91). PSA ≥ 5.5 ng/mL, locoregional nodal involvement determined by pathology (pN1), prior primary radiation, and prior salvage radiotherapy independently predicted M1 disease (all $P < 0.05$).

Conclusions

PSMA-PET detected any disease in nearly all patients and M1 disease in 55% of patients previously diagnosed with nmCRPC, including subgroups with PSADT of ≤ 10 months and Gleason score of ≥ 8 . The value of PSMA-PET imaging for treatment guidance should be tested in future studies.

9. Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων με μεμβρανικό αντιγόνο συνδέτη με ειδική μεμβράνη σε άνδρες με μη μεταστατικό καρκίνο του προστάτη ανθεκτικό στον ευνουχισμό

Ο Fendler et al. (2019) συμπερίλαβαν αναδρομικά 200 ασθενείς με nmCRPC, ειδικό προστατικό αντιγόνο (PSA) >2 ng/mL και υψηλό κίνδυνο για μεταστατική νόσο [χρόνος διπλασιασμού PSA (PSADT) ≤ 10 μηνών και/ή βαθμολογία Gleason ≥ 8] από

έξι υψηλό -κέντρα PET όγκου. Ελέγξαν κεντρικά το ποσοστό ανίχνευσης PSMA-PET για πυελική νόσο και απομακρυσμένες μεταστάσεις (M1). Περαιτέρω αξιολόγησαν τους ασθενείς με SPARTAN που διαστρωματώθηκαν βάσει παραγόντων κινδύνου για νόσο M1 που ανιχνεύτηκε με PSMA-PET. Το PSMA-PET ήταν θετικό σε 196 από τους 200 ασθενείς. Συνολικά, το 44% είχε πυελικές παθήσεις, συμπεριλαμβανομένου του 24% με τοπική υποτροπή του προστάτη στο κρεβάτι και το 55% είχε νόσο M1 παρά την αρνητική συμβατική απεικόνιση. Η συμφωνία μεταξύ των παρατηρητών ήταν πολύ υψηλή (κ: 0,81–0,91). $PSA \geq 5,5$ ng/mL, τοπική κομβική προσβολή προσδιοριζόμενη από παθολογία (pN1), προηγούμενη πρωτογενή ακτινοβολία και προηγούμενη ακτινοθεραπεία διάσωσης προέβλεψαν ανεξάρτητα τη νόσο M1 (όλα $P < 0,05$). Το PSMA-PET ανίχνευσε οποιαδήποτε ασθένεια σε όλους σχεδόν τους ασθενείς και νόσο M1 στο 55% των ασθενών που είχαν προηγουμένως διαγνωστεί με nmCRPC, συμπεριλαμβανομένων υποομάδων με PSADT ≤ 10 μηνών και βαθμολογία Gleason ≥ 8 . Η αξία της απεικόνισης PSMA-PET για καθοδήγηση θεραπείας θα πρέπει να ελεγχθεί σε μελλοντικές μελέτες.

10.*Deutsches Ärzteblatt International*, 118(42), 713.

Imaging of prostate cancer.

Schlemmer, H. P., Krause, B. J., Schütz, V., Bonekamp, D., Schwarzenböck, S. M., & Hohenfellner, M.

Background

Prostate cancer is the most common type of solid tumor in men and the second most common cause of cancer-related death in males in Germany. The conventional strategy for its primary detection, i.e., systematic ultrasound-guided prostate biopsy in men who have elevated PSA levels and/or positive findings on digital rectal examination, fails to reveal all cases. The same is true of the use of conventional computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), and skeletal scintigraphy for the early detection of recurrences and distant metastases.

Methods

This review is based on pertinent publications retrieved by a selective search, including the German clinical practice guideline on prostate cancer and systematic review articles.

Results

Prospective multicenter trials have shown that the detection of clinically significant prostate cancer is markedly improved with multiparametric MRI (mpMRI) and MR/TRUS fusion biopsy (TRUS = transrectal ultrasonography), compared to conventional systematic biopsy. A recent Cochrane review showed that the rate of overdiagnosis of low-risk prostate cancer was reduced with mpMRI and MR/TRUS fusion biopsy compared with conventional systematic biopsy (95/1000 vs. 139/1000), and that clinically significant prostate cancer was more reliably detected (sensitivity 72% vs. 63%), albeit with slightly lower specificity (96% vs. 100%). Prostate-specific membrane antigen (PSMA) hybrid imaging improves the detection of lymphogenic and bony metastases in patients with high-risk prostate cancer. PSMA hybrid imaging is most commonly used to detect biochemical recurrences. A meta-analysis showed that the detection rate depends on the PSA concentration: 74.1% overall, 33.7% with PSA <0.2 ng/mL, and 91.7% with PSA \geq 2.0 ng/mL.

Conclusion

The appropriate use of mpMRI and MR/TRUS fusion biopsy improves the initial detection of prostate cancer as well as the assessment of the prognosis. PSMA hybrid imaging is useful for the staging of high-risk patients and for the detection of recurrences. These methods are now recommended in the German clinical practice guideline on prostate cancer as well as in guidelines from other countries.

10.Απεικόνιση του καρκίνου του προστάτη

Ο Schlemmer et al. (2021) συμπέραναν πως η συμβατική στρατηγική για την πρωτογενή του ανίχνευση, δηλαδή η συστηματική υπερηχογραφικά καθοδηγούμενη βιοψία προστάτη σε άνδρες που έχουν αυξημένα επίπεδα PSA ή/και θετικά ευρήματα στην ψηφιακή ορθική εξέταση, δεν αποκαλύπτει όλες τις περιπτώσεις. Το ίδιο ισχύει και για τη χρήση της συμβατικής αξονικής τομογραφίας (CT), της μαγνητικής τομογραφίας (MRI) και του σκελετικού σπινθηρογραφήματος για την έγκαιρη ανίχνευση υποτροπών και απομακρυσμένων μεταστάσεων. Αυτή η ανασκόπηση βασίζεται σε σχετικές δημοσιεύσεις που ανακτήθηκαν με επιλεκτική αναζήτηση, συμπεριλαμβανομένης της γερμανικής κατευθυντήριας γραμμής κλινικής πρακτικής για τον καρκίνο του προστάτη και άρθρων συστηματικής ανασκόπησης. Προοπτικές πολυκεντρικές δοκιμές έδειξαν ότι η ανίχνευση κλινικά σημαντικού καρκίνου του προστάτη βελτιώνεται σημαντικά με την πολυπαραμετρική μαγνητική τομογραφία (mpMRI) και τη βιοψία σύντηξης MR/TRUS (TRUS = διορθική υπερηχογραφία), σε

σύγκριση με τη συμβατική συστηματική βιοψία. Μια πρόσφατη ανασκόπηση του Cochrane έδειξε ότι το ποσοστό υπερδιάγνωσης του καρκίνου του προστάτη χαμηλού κινδύνου μειώθηκε με τη βιοψία σύντηξης mpMRI και MR/TRUS σε σύγκριση με τη συμβατική συστηματική βιοψία (95/1000 έναντι 139/1000) και ότι ο κλινικά σημαντικός καρκίνος του προστάτη ήταν περισσότερο ανιχνεύτηκε αξιόπιστα (ευαισθησία 72% έναντι 63%), αν και με ελαφρώς χαμηλότερη ειδικότητα (96% έναντι 100%). Η υβριδική απεικόνιση του ειδικού προστατικού αντιγόνου μεμβράνης (PSMA) βελτιώνει την ανίχνευση λεμφογενών και οστικών μεταστάσεων σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη υψηλού κινδύνου. Η υβριδική απεικόνιση PSMA χρησιμοποιείται πιο συχνά για την ανίχνευση βιοχημικών υποτροπών. Μια μεταανάλυση έδειξε ότι το ποσοστό ανίχνευσης εξαρτάται από τη συγκέντρωση του PSA: 74,1% συνολικά, 33,7% με PSA <0,2 ng/mL και 91,7% με PSA \geq 2,0 ng/mL. Η κατάλληλη χρήση της βιοψίας σύντηξης mpMRI και MR/TRUS βελτιώνει την αρχική ανίχνευση του καρκίνου του προστάτη καθώς και την εκτίμηση της πρόγνωσης. Η υβριδική απεικόνιση PSMA είναι χρήσιμη για τη σταδιοποίηση ασθενών υψηλού κινδύνου και για την ανίχνευση υποτροπών. Αυτές οι μέθοδοι συνιστώνται πλέον στη γερμανική κατευθυντήρια γραμμή κλινικής πρακτικής για τον καρκίνο του προστάτη καθώς και σε οδηγίες από άλλες χώρες.

11. *Aging (Albany NY)*, 12(14), 14863.

Comprehensive analysis of m6A regulators prognostic value in prostate cancer.

Ji, G., Huang, C., He, S., Gong, Y., Song, G., Li, X., & Zhou, L.

Abstract

Background

N6-methyladenosine (m6A) is the most prevalent RNA modification. While the role of m6A in prostate cancer remains unknown. We aim to measure the effects of m6A methylation regulatory genes during the development and progression of prostate cancer.

Methods

We collected transcriptome information and gene-level alteration data from The Cancer Genome Atlas datasets. The log-rank test and Cox regression model were used to examine the prognosis value of m6A methylation regulatory genes of prostate cancer.

Results

We discovered that most of m6A methylation regulators were highly expressed in aggressive prostate cancer. Univariable and multivariable Cox regression results showed that the expression of Insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein 3 (IGF2BP3), Heterogeneous nuclear ribonucleoproteins A2/B1 (HNRNPA2B1) and N6-adenosine-methyltransferase non-catalytic subunit (METTL14) and copy number variant of AlkB Homolog 5 (ALKBH5) were considerably associated with a recurrence-free survival of prostate cancer. Furthermore, a high level of m6A methylation in mRNA promotes the progression of prostate cancer via regulating subcellular protein localization.

Conclusion

Patients with a high level of mRNA methylation resulted from overexpression of reader proteins and methyltransferase complexes had poor survival benefits through influencing protein subcellular location in prostate cancer.

11.Ολοκληρωμένη ανάλυση της προγνωστικής αξίας των ρυθμιστών m6A στον καρκίνο του προστάτη

Ο Ji et al. (2020) σε μια έρευνα διαπίστωσαν πως η N6-μεθυλαδενοσίνη (m6A) είναι η πιο διαδεδομένη τροποποίηση RNA. Ενώ ο ρόλος του m6A στον καρκίνο του προστάτη παραμένει άγνωστος. Στόχος της έρευνας ήταν να μετρηθούν οι επιδράσεις των ρυθμιστικών γονιδίων μεθυλίωσης m6A κατά την ανάπτυξη και την εξέλιξη του καρκίνου του προστάτη. Συνέλεξαν πληροφορίες μεταγραφής και δεδομένα μεταβολής σε επίπεδο γονιδίου από τα σύνολα δεδομένων The Cancer Genome Atlas. Η δοκιμασία log-rank και το μοντέλο παλινδρόμησης Cox χρησιμοποιήθηκαν για να εξεταστεί η τιμή πρόγνωσης των ρυθμιστικών γονιδίων μεθυλίωσης m6A του καρκίνου του προστάτη. Ανακάλυψαν ότι οι περισσότεροι ρυθμιστές μεθυλίωσης του m6A εκφράζονται σε μεγάλο βαθμό στον επιθετικό καρκίνο του προστάτη. Τα μονομεταβλητά και πολυμεταβλητά αποτελέσματα της παλινδρόμησης Cox έδειξαν ότι η έκφραση της πρωτεΐνης 3 που δεσμεύει το mRNA του προσομοιάζοντας με την ινσουλίνη 2 (IGF2BP3), των ετερογενών πυρηνικών ριβονουκλεοπρωτεϊνών A2/B1 (HNRNPA2B1) και της N6-αδενοσίνης-μεθυλτρανσφεράσης (andMETTL4 subunit-n-καταλυτική) Η αριθμητική παραλλαγή του AlkB Homolog 5 (ALKBH5) συσχετίστηκε σημαντικά με επιβίωση του καρκίνου του προστάτη χωρίς υποτροπές. Επιπλέον, ένα υψηλό επίπεδο μεθυλίωσης m6A στο mRNA προάγει την εξέλιξη του

καρκίνου του προστάτη μέσω της ρύθμισης του εντοπισμού της υποκυτταρικής πρωτεΐνης. Ασθενείς με υψηλό επίπεδο μεθυλίωσης mRNA που προέκυψε από υπερέκφραση πρωτεϊνών αναγνώστη και συμπλόκων μεθυλτρανσφεράσης είχαν φτωχά οφέλη επιβίωσης μέσω του επηρεασμού της υποκυτταρικής θέσης πρωτεΐνης στον καρκίνο του προστάτη.

12. *The Journal of clinical investigation*, 130(4), 1743-1751.

Genomics of lethal prostate cancer at diagnosis and castration resistance.

Mateo, J., Seed, G., Bertan, C., Rescigno, P., Dolling, D., Figueiredo, I., ... & de Bono, J. S

ABSTRACT

The genomics of primary prostate cancer differ from those of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). We studied genomic aberrations in primary prostate cancer biopsies from patients who developed mCRPC, also studying matching, same-patient, diagnostic, and mCRPC biopsies following treatment. We profiled 470 treatment-naïve prostate cancer diagnostic biopsies and, for 61 cases, mCRPC biopsies, using targeted and low-pass whole-genome sequencing ($n = 52$). Descriptive statistics were used to summarize mutation and copy number profile. Prevalence was compared using Fisher's exact test. Survival correlations were studied using log-rank test. *TP53* (27%) and *PTEN* (12%) and DDR gene defects (*BRCA2* 7%; *CDK12* 5%; *ATM* 4%) were commonly detected. *TP53*, *BRCA2*, and *CDK12* mutations were markedly more common than described in the TCGA cohort. Patients with *RBI* loss in the primary tumor had a worse prognosis. Among 61 men with matched hormone-naïve and mCRPC biopsies, differences were identified in *AR*, *TP53*, *RBI*, and *PI3K/AKT* mutational status between same-patient samples. In conclusion, the genomics of diagnostic prostatic biopsies acquired from men who develop mCRPC differ from those of the nonlethal primary prostatic cancers. *RB1/TP53/AR* aberrations are enriched in later stages, but the prevalence of DDR defects in diagnostic samples is similar to mCRPC.

12.Γονιδιωματική του θανατηφόρου καρκίνου του προστάτη στη διάγνωση και αντοχή στον ευνουχισμό

Ο Mateo et al. (2020) ανέδειξαν πως η γονιδιωματική του πρωτοπαθούς καρκίνου του προστάτη διαφέρει από εκείνα του καρκίνου του προστάτη ανθεκτικού στον μεταστατικό ευνουχισμό (mCRPC). Η έρευνα μελέτησε τις γονιδιωματικές εκτροπές σε βιοψίες πρωτογενούς καρκίνου του προστάτη από ασθενείς που ανέπτυξαν mCRPC, μελετώντας επίσης αντίστοιχες βιοψίες, διαγνωστικές και mCRPC βιοψίες του ίδιου ασθενή μετά τη θεραπεία. Ακόμη, χαρακτήρισαν 470 διαγνωστικές βιοψίες για τον καρκίνο του προστάτη χωρίς θεραπεία και, για 61 περιπτώσεις, βιοψίες mCRPC, χρησιμοποιώντας στοχευμένη και χαμηλής διέλευσης αλληλουχία ολόκληρου του γονιδιώματος (n = 52). Χρησιμοποιήθηκαν περιγραφικές στατιστικές για τη σύνοψη του προφίλ μετάλλαξης και αριθμού αντιγραφής. Ο επιπολασμός συγκρίθηκε χρησιμοποιώντας το ακριβές τεστ Fisher. Οι συσχετίσεις επιβίωσης μελετήθηκαν χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία log-rank. Ανιχνεύθηκαν συνήθως ελαττώματα γονιδίων TP53 (27%) και PTEN (12%) και DDR (BRCA2 7%, CDK12 5%, ATM 4%). Οι μεταλλάξεις TP53, BRCA2 και CDK12 ήταν σημαντικά πιο συχνές από ό,τι περιγράφεται στην κοόρτη TCGA. Οι ασθενείς με απώλεια RB1 στον πρωτοπαθή όγκο είχαν χειρότερη πρόγνωση. Μεταξύ 61 ανδρών με αντιστοιχισμένες βιοψίες ορμόνης και mCRPC, εντοπίστηκαν διαφορές στην κατάσταση μετάλλαξης AR, TP53, RB1 και PI3K/AKT μεταξύ δειγμάτων του ίδιου ασθενή. Συμπερασματικά, η γονιδιωματική των διαγνωστικών βιοψιών προστάτη που αποκτήθηκαν από άνδρες που αναπτύσσουν mCRPC διαφέρει από εκείνες των μη θανατηφόρων πρωτοπαθών καρκίνων του προστάτη. Οι εκτροπές RB1/TP53/AR εμπλουτίζονται σε μεταγενέστερα στάδια, αλλά ο επιπολασμός των ελαττωμάτων DDR στα διαγνωστικά δείγματα είναι παρόμοιος με το mCRPC.

13.*The Lancet Oncology*, 21(1), 162-174.

Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial.

Mateo, J., Porta, N., Bianchini, D., McGovern, U., Elliott, T., Jones, R., ... & de Bono, J. S.

Summary

Background

Metastatic castration-resistant prostate cancer is enriched in DNA damage response (DDR) gene aberrations. The TOPARP-B trial aims to prospectively validate the association between DDR gene aberrations and response to olaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer.

Methods

In this open-label, investigator-initiated, randomised phase 2 trial following a selection (or pick-the-winner) design, we recruited participants from 17 UK hospitals. Men aged 18 years or older with progressing metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with one or two taxane chemotherapy regimens and with an Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2 or less had tumour biopsies tested with targeted sequencing. Patients with DDR gene aberrations were randomly assigned (1:1) by a computer-generated minimisation method, with balancing for circulating tumour cell count at screening, to receive 400 mg or 300 mg olaparib twice daily, given continuously in 4-week cycles until disease progression or unacceptable toxicity. Neither participants nor investigators were masked to dose allocation. The primary endpoint of confirmed response was defined as a composite of all patients presenting with any of the following outcomes: radiological objective response (as assessed by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1), a decrease in prostate-specific antigen (PSA) of 50% or more (PSA50) from baseline, or conversion of circulating tumour cell count (from ≥ 5 cells per 7.5 mL blood at baseline to < 5 cells per 7.5 mL blood). A confirmed response in a consecutive assessment after at least 4 weeks was required for each component. The primary analysis was done in the evaluable population. If at least 19 (43%) of 44 evaluable patients in a dose cohort responded, then the dose cohort would be considered successful. Safety was assessed in all patients who received at least one dose of olaparib. This trial is registered at ClinicalTrials.gov, NCT01682772. Recruitment for the trial has completed and follow-up is ongoing.

FINDINGS

711 patients consented for targeted screening between April 1, 2015, and Aug 30, 2018. 161 patients had DDR gene aberrations, 98 of whom were randomly assigned and treated (49 patients for each olaparib dose), with 92 evaluable for the primary endpoint (46 patients for each olaparib dose). Median follow-up was 24.8 months (IQR 16.7–35.9). Confirmed composite response was achieved in 25 (54.3%; 95% CI

39·0–69·1) of 46 evaluable patients in the 400 mg cohort, and 18 (39·1%; 25·1–54·6) of 46 evaluable patients in the 300 mg cohort. Radiological response was achieved in eight (24·2%; 11·1–42·3) of 33 evaluable patients in the 400 mg cohort and six (16·2%; 6·2–32·0) of 37 in the 300 mg cohort; PSA50 response was achieved in 17 (37·0%; 23·2–52·5) of 46 and 13 (30·2%; 17·2–46·1) of 43; and circulating tumour cell count conversion was achieved in 15 (53·6%; 33·9–72·5) of 28 and 13 (48·1%; 28·7–68·1) of 27. The most common grade 3–4 adverse event in both cohorts was anaemia (15 [31%] of 49 patients in the 300 mg cohort and 18 [37%] of 49 in the 400 mg cohort). 19 serious adverse reactions were reported in 13 patients. One death possibly related to treatment (myocardial infarction) occurred after 11 days of treatment in the 300 mg cohort.

13.Ολαπαρίμπη σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη ανθεκτικό στον ευνουχισμό με γονιδιακές ανωμαλίες επιδιόρθωσης του DNA (TOPARP-B): μια πολυκεντρική, ανοιχτή, τυχαιοποιημένη, φάση 2 δοκιμή

Ο Mateo et al. (2020) σε αυτήν την τυχαιοποιημένη δοκιμή φάσης 2 που ξεκίνησε μετά από σχεδιασμό επιλογής, στρατολόγησαν συμμετέχοντες από 17 νοσοκομεία του Ηνωμένου Βασιλείου. Άνδρες ηλικίας 18 ετών και άνω με εξελισσόμενο μεταστατικό ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη που είχαν προηγουμένως θεραπευθεί με ένα ή δύο σχήματα χημειοθεραπείας με ταξάνη και με κατάσταση απόδοσης 2 ή λιγότερης ομάδας Eastern Cooperative Oncology Group είχαν δοκιμαστεί βιοψίες όγκου με στοχευμένη αλληλουχία. Οι ασθενείς με γονιδιακές εκτροπές DDR κατανεμήθηκαν τυχαία (1:1) με μια μέθοδο ελαχιστοποίησης που δημιουργήθηκε από υπολογιστή, με εξισορρόπηση του αριθμού των κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων κατά τον έλεγχο, για να λάβουν 400 mg ή 300 mg olaparib δύο φορές την ημέρα, χορηγούμενα συνεχώς σε κύκλους 4 εβδομάδων μέχρι εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα. Ούτε οι συμμετέχοντες ούτε οι ερευνητές ήταν καλυμμένοι για την κατανομή της δόσης. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της επιβεβαιωμένης ανταπόκρισης ορίστηκε ως ένα σύνθετο σύνολο όλων των ασθενών που παρουσιάζουν οποιοδήποτε από τα ακόλουθα αποτελέσματα: ακτινολογική αντικειμενική απόκριση (όπως αξιολογείται από τα κριτήρια αξιολόγησης απόκρισης σε συμπαγείς όγκους 1.1), μείωση του

ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA) κατά 50 % ή περισσότερο (PSA50) από την αρχική τιμή ή μετατροπή του αριθμού των κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων (από ≥ 5 κύτταρα ανά 7,5 mL αίματος κατά την έναρξη σε < 5 κύτταρα ανά 7,5 mL αίματος). Απαιτήθηκε επιβεβαιωμένη ανταπόκριση σε μια διαδοχική αξιολόγηση μετά από τουλάχιστον 4 εβδομάδες για κάθε συστατικό. Η αρχική ανάλυση έγινε στον αξιολογήσιμο πληθυσμό. Εάν τουλάχιστον 19 (43%) από τους 44 αξιολογήσιμους ασθενείς σε μια κοόρτη δόσης ανταποκρινόταν, τότε η κοόρτη δόσης θα θεωρούνταν επιτυχής. Η ασφάλεια αξιολογήθηκε σε όλους τους ασθενείς που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση ολαπαρίμπης. Αυτή η δοκιμή έχει καταχωρηθεί στο ClinicalTrials.gov, NCT01682772. Η πρόσληψη για τη δοκιμή έχει ολοκληρωθεί και η παρακολούθηση βρίσκεται σε εξέλιξη. 711 ασθενείς συναίνεσαν για στοχευμένο προσυμπτωματικό έλεγχο μεταξύ 1 Απριλίου 2015 και 30 Αυγούστου 2018. 161 ασθενείς είχαν γονιδιακές εκτροπές DDR, 98 από τους οποίους τυχαιοποιήθηκαν και υποβλήθηκαν σε θεραπεία (49 ασθενείς για κάθε δόση ολαπαρίμπης), με 92 αξιολογήσιμους για το κύριο τελικό σημείο (46 ασθενείς για κάθε δόση ολαπαρίμπης). Η διάμεση παρακολούθηση ήταν 24,8 μήνες (IQR 16,7-35,9). Επιβεβαιωμένη σύνθετη απόκριση επιτεύχθηκε σε 25 (54,3%; 95% CI 39,0-69,1) από 46 αξιολογήσιμους ασθενείς στην κοόρτη των 400 mg και 18 (39,1%; 25,1-54,6) 46 αξιολογήσιμων ασθενών στην κοόρτη των 300 mg. Η ακτινολογική ανταπόκριση επιτεύχθηκε σε οκτώ (24,2%; 11,1-42,3) από 33 αξιολογήσιμους ασθενείς στην ομάδα των 400 mg και έξι (16,2%; 6,2-32,0) από τους 37 στους 300 mg κοόρτη; Απόκριση PSA50 επιτεύχθηκε σε 17 (37,0%; 23,2-52,5) από 46 και 13 (30,2%; 17,2-46,1) από 43; και η μετατροπή του αριθμού των κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων επιτεύχθηκε σε 15 (53,6%; 33,9-72,5) από 28 και 13 (48,1%; 28,7-68,1) από 27. Ο πιο κοινός βαθμός 3 -4 ανεπιθύμητη ενέργεια και στις δύο κοόρτες ήταν η αναιμία (15 [31%] από τους 49 ασθενείς στην κοόρτη των 300 mg και 18 [37%] από τους 49 στην κοόρτη των 400 mg). 19 σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε 13 ασθενείς. Ένας θάνατος που πιθανώς σχετίζεται με θεραπεία (έμφραγμα του μυοκαρδίου) σημειώθηκε μετά από 11 ημέρες θεραπείας στην κοόρτη των 300 mg. Το Olaparib έχει αντινεοπλασματική δράση έναντι του μεταστατικού ανθεκτικού στον ευνουχισμό καρκίνου του προστάτη με γονιδιακές εκτροπές DDR, υποστηρίζοντας την εφαρμογή της γονιδιωματικής διαστρωμάτωσης του μεταστατικού καρκίνου του προστάτη ανθεκτικού στον ευνουχισμό στην κλινική πράξη.

Cancer and Leukemia Group B 90203 (Alliance): radical prostatectomy with or without neoadjuvant chemohormonal therapy in localized, high-risk prostate cancer.

Eastham, J. A., Heller, G., Halabi, S., Monk III, J. P., Beltran, H., Gleave, M., ... & Morris, M. J. (2020).

Abstract

PURPOSE

Radical prostatectomy (RP) alone is often inadequate in curing men with clinically localized, high-risk prostate cancer (PC). We hypothesized that chemohormonal therapy (CHT) with androgen-deprivation therapy plus docetaxel before RP would improve biochemical progression-free survival (BPFS) over RP alone.

PATIENTS AND METHODS

Men with clinically localized, high-risk PC were assigned to RP alone or neoadjuvant CHT with androgen deprivation plus docetaxel (75 mg/m² body surface area every 3 weeks for 6 cycles) and RP. The primary end point was 3-year BPFS. Biochemical failure was defined as a serum prostate-specific antigen level > 0.2 ng/mL that increased on 2 consecutive occasions that were at least 3 months apart. Secondary end points included 5-year BPFS, overall BPFS, local recurrence, metastasis-free survival (MFS), PC-specific mortality, and overall survival (OS).

RESULTS

In total, 788 men were randomly assigned. Median follow-up time was 6.1 years. The overall rates of grade 3 and 4 adverse events during chemotherapy were 26% and 19%, respectively. No difference was seen in 3-year BPFS between neoadjuvant CHT plus RP and RP alone (0.89 v 0.84, respectively; 95% CI for the difference, -0.01 to 0.11; P = .11). Neoadjuvant CHT was associated with improved overall BPFS (hazard ratio [HR], 0.69; 95% CI, 0.48 to 0.99), improved MFS (HR, 0.70; 95% CI, 0.51 to 0.95), and improved OS (HR, 0.61; 95% CI, 0.40 to 0.94) compared with RP alone.

CONCLUSION

The primary study end point, 3-year BPFS, was not met. Although some improvement was seen in secondary end points, any potential benefit must be weighed against toxicity. Our data do not support the routine use of neoadjuvant CHT and RP in patients with clinically localized, high-risk PC at this time.

14.Καρκίνος και Λευχαιμία Ομάδα B 90203 (Συμμαχία): Ριζική προστατεκτομή με ή χωρίς νεοεπικουρική χημειοορμονική θεραπεία σε εντοπισμένο, υψηλού κινδύνου καρκίνο του προστάτη

Ο Eastham et al. (2020) υπογράμμισαν πως η ριζική προστατεκτομή (RP) από μόνη της είναι συχνά ανεπαρκής για τη θεραπεία ανδρών με κλινικά εντοπισμένο, υψηλού κινδύνου καρκίνο του προστάτη (PC). Υποθέσαν πως η χημειοορμονική θεραπεία (CHT) με θεραπεία στέρησης ανδρογόνων συν ντοσεταξέλη πριν από την RP θα βελτιώνει τη βιοχημική επιβίωση χωρίς εξέλιξη (BPFS) έναντι της RP μόνο. Άνδρες με κλινικά εντοπισμένο PCa υψηλού κινδύνου χορηγήθηκαν σε RP μόνο ή νεοεπικουρική CHT με στέρηση ανδρογόνων συν ντοσεταξέλη (75 mg/m² επιφάνειας σώματος κάθε 3 εβδομάδες για 6 κύκλους) και RP. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η τριετής BPFS. Η βιοχημική ανεπάρκεια ορίστηκε ως ένα επίπεδο ειδικού προστατικού αντιγόνου στον ορό > 0,2 ng/mL που αυξήθηκε σε 2 διαδοχικές περιπτώσεις με διαφορά τουλάχιστον 3 μηνών. Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία περιελάμβαναν 5ετή BPFS, συνολική BPFS, τοπική υποτροπή, επιβίωση χωρίς μετάσταση (MFS), θνησιμότητα ειδική για PC και συνολική επιβίωση (OS). Συνολικά, 788 άνδρες ανατέθηκαν τυχαία. Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 6,1 έτη. Τα συνολικά ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών βαθμού 3 και 4 κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας ήταν 26% και 19%, αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά σε 3-ετή BPFS μεταξύ νεοεπικουρικού CHT συν RP και RP μόνο (0,89 ν 0,84, αντίστοιχα, 95% CI για τη διαφορά, -0,01 έως 0,11, P = 0,11). Το νεοεπικουρικό CHT συσχετίστηκε με βελτιωμένο συνολικό BPFS (αναλογία κινδύνου [HR], 0,69; 95% CI, 0,48 έως 0,99), βελτιωμένο MFS (HR, 0,70; 95% CI, 0,51 έως 0,95) και βελτιωμένο OS (HR, 0,1, ; 95% CI, 0,40 έως 0,94) σε σύγκριση με το RP μόνο. Το κύριο τελικό σημείο της μελέτης, το 3ετές BPFS, δεν επιτεύχθηκε. Αν και παρατηρήθηκε κάποια βελτίωση σε δευτερεύοντα τελικά σημεία, κάθε πιθανό όφελος πρέπει να σταθμιστεί έναντι της τοξικότητας. Τα δεδομένα μας δεν υποστηρίζουν τη συνήθη χρήση νεοεπικουρικών CHT και RP σε ασθενείς με κλινικά εντοπισμένο, PC υψηλού κινδύνου αυτή τη στιγμή.

Nivolumab plus ipilimumab for metastatic castration-resistant prostate cancer: preliminary analysis of patients in the CheckMate 650 trial.

Sharma, P., Pachynski, R. K., Narayan, V., Fléchon, A., Gravis, G., Galsky, M. D., ... & Fizazi, K.

Summary

Metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) is immunologically “cold” and predominantly resistant to immune checkpoint therapy due to few tumor-infiltrating T cells. Ipilimumab (anti-CTLA-4) or anti-PD-1/PD-L1 monotherapy failed to show a significant benefit. Although the PD-1/PD-L1 pathway is minimally expressed in prostate tumors, we previously demonstrated that PD-1/PD-L1 expression increases as a compensatory inhibitory pathway in parallel with an ipilimumab-induced increase in tumor-infiltrating T cells. Here, we report the largest trial to date in mCRPC with anti-CTLA-4 plus anti-PD-1 (nivolumab 1 mg/kg plus ipilimumab 3 mg/kg; CheckMate 650, NCT02985957). With median follow-ups of 11.9 and 13.5 months in cohorts 1 (pre-chemotherapy; n = 45) and 2 (post-chemotherapy; n = 45), objective response rate was 25% and 10%, and median overall survival was 19.0 and 15.2 months, respectively. Four patients, two in each cohort, had complete responses. Exploratory studies identify potential biomarkers of response. Grade 3–4 treatment-related adverse events have occurred in ~42%–53% of patients, with four treatment-related deaths. Therefore, dose/schedule modifications have been implemented.

15.Nivolumab Plus Ipilimumab για καρκίνο του προστάτη ανθεκτικό στον μεταστατικό ενουχισμό: Προκαταρκτική ανάλυση ασθενών στη δοκιμή CheckMate 650

Ο Sharma et al. (2020) διαπίστωσαν πως ο ανθεκτικός στον μεταστατικό ενουχισμό καρκίνος του προστάτη (mCRPC) είναι ανοσολογικά «ψυχρός» και κυρίως ανθεκτικός στη θεραπεία ανοσολογικού σημείου ελέγχου λόγω λίγων T κυττάρων που διεισδύουν στον όγκο. Η μονοθεραπεία με ipilimumab (anti-CTLA-4) ή anti-PD-1/PD-L1 απέτυχε να δείξει σημαντικό όφελος. Αν και η οδός PD-1/PD-L1 εκφράζεται ελάχιστα στους όγκους του προστάτη, αποδείχθηκε προηγουμένως ότι η

έκφραση PD-1/PD-L1 αυξάνεται ως αντισταθμιστική ανασταλτική οδός παράλληλα με μια αύξηση που προκαλείται από το ipilimumab στα T κύτταρα που διεισδύουν στον όγκο. Εδώ, αναφέρουν τη μεγαλύτερη δοκιμή μέχρι σήμερα στο mCRPC με anti-CTLA-4 συν anti-PD-1 (nivolumab 1 mg/kg συν ipilimumab 3 mg/kg, CheckMate 650, NCT02985957). Με διάμεση παρακολούθηση 11,9 και 13,5 μηνών στις κοόρτες 1 (προ της χημειοθεραπείας, n = 45) και 2 (μετά τη χημειοθεραπεία, n = 45), το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης ήταν 25% και 10%, και η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 19,0 και 15,2 μήνες, αντίστοιχα. Τέσσερις ασθενείς, δύο σε κάθε κοόρτη, είχαν πλήρεις απαντήσεις. Οι διερευνητικές μελέτες εντοπίζουν πιθανούς βιοδείκτες απόκρισης. Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη θεραπεία Βαθμού 3-4 έχουν εμφανιστεί σε ~42%-53% των ασθενών, με τέσσερις θανάτους που σχετίζονται με τη θεραπεία. Ως εκ τούτου, έχουν εφαρμοστεί τροποποιήσεις δόσης/σχήματος.

Androgen receptor targeted treatments of prostate cancer: 35 years of progress with antiandrogens.

Crawford, E. D., Schellhammer, P. F., McLeod, D. G., Moul, J. W., Higano, C. S., Shore, N., ... & Labrie, F.

Purpose

Antiandrogens inhibit the androgen receptor and have an important role in the treatment of prostate cancer. This review provides a historical perspective on the development and clinical benefit of antiandrogens in the treatment of prostate cancer.

Results

Antiandrogens differ in chemical structure and exert varying efficacy and safety profiles. The unfavorable therapeutic index of steroidal antiandrogens led to replacement by safer nonsteroidal agents. Flutamide, nilutamide and bicalutamide, which were designed to target the androgen receptor, were developed primarily for use in combination with castration to provide combined androgen blockade. Modest clinical benefits were observed with the combination of first-generation antiandrogens and castration vs castration alone. With increased knowledge of androgen receptor structure and its biological functions a new generation of antiandrogens without agonist activity was designed to provide more potent inhibition of the androgen receptor. Randomized clinical trials in patients with metastatic, castration resistant prostate cancer showed significant survival benefits, which led to the approval of enzalutamide in August 2012. Apalutamide was recently approved while darolutamide is not yet approved in the United States. These next generation antiandrogens are being actively tested in earlier disease states such as nonmetastatic prostate cancer. Evolving knowledge of resistance mechanisms to androgen receptor targeted treatments will stimulate research and drug discovery for additional compounds. Further testing in nonmetastatic castration resistant prostate cancer as well as castration sensitive disease states will hopefully augment our ability to treat a broader spectrum of patients with prostate cancer.

Conclusions

Antiandrogens have already provided important benefits for prostate cancer treatment. Greater knowledge about the structural and functional biology of the androgen receptor in prostate cancer will facilitate further discovery and development of further improved antiandrogens with enhanced clinical activity in patients with advanced

metastatic disease. Testing these new agents earlier in the course of prostate cancer may further improve the survival and quality of life of patients with current local and/or systemic treatment modalities.

16.Στοχευμένες θεραπείες για τον καρκίνο του προστάτη με υποδοχείς ανδρογόνων: 35 χρόνια προόδου με αντιανδρογόνα

Σκοπός

Τα αντιανδρογόνα αναστέλλουν τον υποδοχέα ανδρογόνων και έχουν σημαντικό ρόλο στη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη. Αυτή η ανασκόπηση παρέχει μια ιστορική προοπτική για την ανάπτυξη και το κλινικό όφελος των αντιανδρογόνων στη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη.

Αποτελέσματα

Τα αντιανδρογόνα διαφέρουν ως προς τη χημική δομή και ασκούν ποικίλα προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας. Ο δυσμενής θεραπευτικός δείκτης των στεροειδών αντιανδρογόνων οδήγησε σε αντικατάσταση από ασφαλέστερους μη στεροειδείς παράγοντες. Το φλουταμίδιο, το νιλουταμίδιο και η βικαλουταμίδα, που σχεδιάστηκαν για να στοχεύουν τον υποδοχέα ανδρογόνου, αναπτύχθηκαν κυρίως για χρήση σε συνδυασμό με ευνουχισμό για την παροχή συνδυασμένου αποκλεισμού ανδρογόνων. Μέτρια κλινικά οφέλη παρατηρήθηκαν με τον συνδυασμό αντιανδρογόνων πρώτης γενιάς και ευνουχισμού έναντι ευνουχισμού μόνο. Με αυξημένη γνώση της δομής του υποδοχέα ανδρογόνων και των βιολογικών λειτουργιών του, σχεδιάστηκε μια νέα γενιά αντιανδρογόνων χωρίς δράση αγωνιστή για να παρέχει πιο ισχυρή αναστολή του υποδοχέα ανδρογόνων. Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με μεταστατικό, ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη έδειξαν σημαντικά οφέλη επιβίωσης, τα οποία οδήγησαν στην έγκριση της ενζαλουταμίδης τον Αύγουστο του 2012. Η απαλουταμίδα εγκρίθηκε πρόσφατα ενώ η δαρολουταμίδα δεν έχει ακόμη εγκριθεί στις Ηνωμένες Πολιτείες. Αυτά τα αντιανδρογόνα επόμενης γενιάς δοκιμάζονται ενεργά σε παλαιότερες ασθένειες όπως ο μη μεταστατικός καρκίνος του προστάτη. Η εξέλιξη της γνώσης των μηχανισμών αντίστασης σε στοχευμένες θεραπείες με υποδοχείς ανδρογόνων θα τονώσει την έρευνα και την ανακάλυψη φαρμάκων για πρόσθετες ενώσεις. Περαιτέρω δοκιμές σε μη μεταστατικό ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη καθώς και σε καταστάσεις ευαίσθητες στον ευνουχισμό ασθενειών ελπίζουμε ότι θα αυξήσουν την

ικανότητά μας να θεραπεύουμε ένα ευρύτερο φάσμα ασθενών με καρκίνο του προστάτη.

Συμπεράσματα

Τα αντιανδρογόνα έχουν ήδη προσφέρει σημαντικά οφέλη για τη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη. Η μεγαλύτερη γνώση σχετικά με τη δομική και λειτουργική βιολογία του υποδοχέα ανδρογόνων στον καρκίνο του προστάτη θα διευκολύνει την περαιτέρω ανακάλυψη και ανάπτυξη περαιτέρω βελτιωμένων αντιανδρογόνων με ενισχυμένη κλινική δραστηριότητα σε ασθενείς με προχωρημένη μεταστατική νόσο. Ο έλεγχος αυτών των νέων παραγόντων νωρίτερα στην πορεία του καρκίνου του προστάτη μπορεί να βελτιώσει περαιτέρω την επιβίωση και την ποιότητα ζωής των ασθενών με τρέχουσες τοπικές ή/και συστηματικές μεθόδους θεραπείας.

17. *Nanoscale research letters*, 6(1), 1-9.

Novel docetaxel-loaded nanoparticles based on poly (lactide-co-caprolactone) and poly (lactide-co-glycolide-co-) for prostate cancer treatment: formulation, characterization, and cytotoxicity studies.

Sanna, V., Roggio, A. M., Posadino, A. M., Cos su, A., Marceddu, S., Mariani, A., ... & Sechi, M.

Abstract

In the present study, two novel biodegradable block-copolymers, poly(lactide-co-caprolactone) (PLA-PCL) and poly(lactide-co-caprolactone-co-glycolide) (PLGA-PCL), were explored for the formulation of Dtx-loaded NPs and compared with PLA- and PLGA-NPs. The nanosystems were prepared by an original nanoprecipitation method, using Pluronic F-127 as surfactant agent, and were characterized in terms of morphology, size distribution, encapsulation efficiency, crystalline structure, and in vitro release. To evaluate the potential anticancer efficacy of a nanoparticulate system, in vitro cytotoxicity studies on human prostate cancer cell line (PC3) were carried out. NPs were found to be of spherical shape with an average diameter in the range of 100 to 200 nm and a unimodal particle size distribution. Dtx was incorporated into the PLGA-PCL NPs with higher ($p < 0.05$) encapsulation efficiency than that of other polymers. Differential scanning calorimetry suggested that Dtx was molecularly dispersed in the polymeric matrices. In vitro drug release study showed that release profiles of Dtx varied on the bases of characteristics of polymers used for

formulation. PLA-PCL and PLGA-PCL drug loaded NPs shared an overlapping release profile and are able to release about 90% of drug within 6 h, when compared with PLA- and PLGA-NPs. Moreover, cytotoxicity studies demonstrated advantages of the Dtx-loaded PLGA-PCL NPs over pure Dtx in both time- and concentration-dependent manner. In particular, an increase of 20% of PC3 growth inhibition was determined by PLGA-PCL NPs with respect to free drug after 72 h incubation and at all tested Dtx concentration. In summary, PLGA-PCL copolymer may be considered as an attractive and promising polymeric material for the formulation of Dtx NPs as delivery system for prostate cancer treatment, and can also be pursued as a validated system in a larger context

17.Νέα νανοσωματίδια φορτωμένα με ντοσεταξέλη βασισμένα σε πολύ(λακτίδιο-συν-καπρολακτόνη) και πολύ(λακτίδιο-συν-γλυκολίδιο-συν-καπρολακτόνη) για τη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη: σύνθεση, χαρακτηρισμός και μελέτες κυτταροτοξικότητας

Στην παρούσα μελέτη, δύο νέα βιοαποδομήσιμα συμπολυμερή συστάδων, το πολύ(λακτίδιο-συν-καπρολακτόνη) (PLA-PCL) και το πολύ(λακτίδιο-συν-καπρολακτόνη-συν-γλυκολίδιο) (PLGA-PCL), διερευνήθηκαν για τη σύνθεση NP φορτωμένα με Dtx και συγκρίθηκαν με PLA- και PLGA-NP. Τα νανοσυστήματα παρασκευάστηκαν με μια πρωτότυπη μέθοδο νανοκαθίζησης, χρησιμοποιώντας το Pluronic F-127 ως επιφανειοδραστικό παράγοντα, και χαρακτηρίστηκαν ως προς τη μορφολογία, την κατανομή μεγέθους, την αποτελεσματικότητα της ενθυλάκωσης, την κρυσταλλική δομή και την *in vitro* απελευθέρωση. Για την αξιολόγηση της πιθανής αντικαρκινικής αποτελεσματικότητας ενός συστήματος νανοσωματιδίων, *in vitro* Πραγματοποιήθηκαν μελέτες κυτταροτοξικότητας σε ανθρώπινη κυτταρική σειρά καρκίνου του προστάτη (PC3). Τα NP βρέθηκαν να έχουν σφαιρικό σχήμα με μέση διάμετρο στην περιοχή από 100 έως 200 nm και μονοτροπική κατανομή μεγέθους σωματιδίων. Το Dtx ενσωματώθηκε στα NP PLGA-PCL με υψηλότερη ($p < 0,05$) αποτελεσματικότητα ενθυλάκωσης από αυτή άλλων πολυμερών. Η διαφορική θερμιδομετρία σάρωσης πρότεινε ότι το Dtx ήταν μοριακά διασκορπισμένο στις πολυμερικές μήτρες. *In vitro* Η μελέτη απελευθέρωσης φαρμάκου έδειξε ότι τα προφίλ απελευθέρωσης του Dtx διέφεραν ανάλογα με τις βάσεις των χαρακτηριστικών των πολυμερών που χρησιμοποιούνται για τη σύνθεση. Τα NP

φορτωμένα με φάρμακο PLA-PCL και PLGA-PCL έχουν κοινά προφίλ απελευθέρωσης και είναι σε θέση να απελευθερώνουν περίπου το 90% του φαρμάκου εντός 6 ωρών, σε σύγκριση με τα PLA- και PLGA-NPs. Επιπλέον, μελέτες κυτταροτοξικότητας κατέδειξαν πλεονεκτήματα των φορτωμένων με Dtx PLGA-PCL NPs έναντι του καθαρού Dtx με τρόπο εξαρτώμενο από το χρόνο και τη συγκέντρωση. Συγκεκριμένα, μια αύξηση 20% της αναστολής ανάπτυξης PC3 προσδιορίστηκε από PLGA-PCL NPs σε σχέση με το ελεύθερο φάρμακο μετά από 72 ώρες επώασης και σε όλες τις ελεγμένες συγκεντρώσεις Dtx. Συνοπτικά, το συμπολυμερές PLGA-PCL μπορεί να θεωρηθεί ως ένα ελκυστικό και πολλά υποσχόμενο πολυμερικό υλικό για τη σύνθεση των NPs Dtx ως σύστημα χορήγησης για τη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη.

18.Critical reviews in oncology/hematology, 87(2), 122-131

Angiogenesis and anti-angiogenic therapy in prostate cancer.

Mukherji, D., Temraz, S., Wehbe, D., & Shamseddine, A.

Abstract

Inhibition of angiogenic pathways has proven an effective strategy for the treatment of several common solid tumors however its role in the management of prostate cancer is yet to be defined. Advances in clinical research have resulted in five new treatments for metastatic prostate cancer in the last two years. The immunotherapy sipuleucel-T, the cytotoxic cabazitaxel, the androgen biosynthesis inhibitor abiraterone acetate, the radioisotope radium-223 and the antiandrogen enzalutamide have all been shown to improve overall survival in randomized phase III studies treatment paradigms are changing rapidly. Angiogenesis is known to play a central role in the progression of advanced prostate cancer however established antiangiogenic therapies including bevacizumab and sunitinib have failed to improve survival in randomized trials to date. Novel treatment combinations and novel agents such as cabozantinib are showing promising early results and it is hoped that further well-designed studies will validate the strong biological hypothesis for the benefit of antiangiogenic therapy to improve outcomes for patients with prostate cancer.

18.Αγγειογένεση και αντιαγγειογενετική θεραπεία στον καρκίνο του προστάτη

Περίληψη

Η αναστολή των αγγειογενετικών οδών έχει αποδειχθεί μια αποτελεσματική στρατηγική για τη θεραπεία πολλών κοινών συμπαγών όγκων , ωστόσο ο ρόλος της στη διαχείριση του καρκίνου του προστάτη δεν έχει ακόμη καθοριστεί. Η πρόοδος στην κλινική έρευνα οδήγησε σε πέντε νέες θεραπείες για τον μεταστατικό καρκίνο του προστάτη τα τελευταία δύο χρόνια. Η ανοσοθεραπεία sipuleucel-T, η κυτταροτοξική καμπαζιταξέλη , ο αναστολέας βιοσύνθεσης ανδρογόνων οξική αμπιρατερόνη , το ραδιοϊσότοπο ράδιο-223 και το αντιανδρογόνο enzalutamide έχουν αποδειχθεί ότι βελτιώνουν τη συνολική επιβίωση σε τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης III, τα παραδείγματα θεραπείας αλλάζουν ραγδαία.Η αγγειογένεση είναι γνωστό ότι παίζει κεντρικό ρόλο στην εξέλιξη του προχωρημένου καρκίνου του προστάτη, ωστόσο οι καθιερωμένες αντιαγγειογενετικές θεραπείες, συμπεριλαμβανομένης της bevacizumab και του sunitinib , έχουν αποτύχει να βελτιώσουν την επιβίωση σε τυχαιοποιημένες δοκιμές μέχρι σήμερα. Νέοι συνδυασμοί θεραπείας και νέοι παράγοντες όπως η καβοζαντινίμη δείχνουν υποσχόμενα πρώιμα αποτελέσματα και ελπίζεται ότι περαιτέρω καλά σχεδιασμένες μελέτες θα επικυρώσουν την ισχυρή βιολογική υπόθεση προς όφελος της αντιαγγειογενετικής θεραπείας για τη βελτίωση των αποτελεσμάτων για ασθενείς με καρκίνο του προστάτη.

19.The Lancet Oncology, 19(6), 825-833.

[177Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study.

Hofman, M. S., Violet, J., Hicks, R. J., Ferdinandus, J., Thang, S. P., Akhurst, T., ... & Sandhu, S.

Background

Progressive metastatic castration-resistant prostate cancer is a highly lethal disorder and new effective therapeutic agents that improve patient outcomes are urgently needed. Lutetium-177 [¹⁷⁷Lu]-PSMA-617, a radiolabelled small molecule, binds with

high affinity to prostate-specific membrane antigen (PSMA) enabling beta particle therapy targeted to metastatic castration-resistant prostate cancer. We aimed to investigate the safety, efficacy, and effect on quality of life of [¹⁷⁷Lu]-PSMA-617 in men with metastatic castration-resistant prostate cancer who progressed after standard treatments.

Methods

In this single-arm, single-centre, phase 2 trial, we recruited men (aged 18 years and older) with metastatic castration-resistant prostate cancer and progressive disease after standard treatments, including taxane-based chemotherapy and second-generation anti-androgens, from the Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne, VIC, Australia. Patients underwent a screening PSMA and FDG-PET/CT to confirm high PSMA-expression. Eligible patients had progressive disease defined by imaging (according to Response Evaluation Criteria In Solid Tumours [RECIST] or bone scan) or new pain in an area of radiographically evident disease, and were required to have an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status score of 2 or lower. Eligible patients received up to four cycles of intravenous [¹⁷⁷Lu]-PSMA-617, at six weekly intervals. The primary endpoint was PSA response according to Prostate Cancer Clinical Trial Working Group criteria defined as a greater than 50% PSA decline from baseline and toxicity according to CTCAE. Additional primary endpoints were imaging responses (as measured by bone scan, CT, PSMA, and FDG PET/CT) and quality of life (assessed with the EORTC-Q30 and Brief Pain Inventory-Short Form questionnaires), all measured up to 3 months post completion of treatment. This trial is registered with the Australian New Zealand Clinical Trials Registry, number 12615000912583.

Findings

Between Aug 26, 2015, and Dec 8, 2016, 43 men were screened to identify 30 patients eligible for treatment. 26 (87%) had received at least one line of previous chemotherapy (80% docetaxel and 47% cabazitaxel) and 25 (83%) received prior abiraterone acetate, enzalutamide, or both. The mean administered radioactivity was 7.5 GBq per cycle. 17 (57%) of 30 patients (95% CI 37–75) achieved a PSA decline of 50% or more. There were no treatment-related deaths. The most common toxic effects related to [¹⁷⁷Lu]-PSMA-617 were grade 1 dry mouth recorded in 26 (87%) patients, grade 1 and 2 transient nausea in 15 (50%), and G1–2 fatigue in 15 (50%). Grade 3 or 4 thrombocytopenia possibly attributed to [¹⁷⁷Lu]-PSMA-617

occurred in four (13%) patients. Objective response in nodal or visceral disease was reported in 14 (82%) of 17 patients with measurable disease. Clinically meaningful improvements in pain severity and interference scores were recorded at all timepoints. 11 (37%) patients experienced a ten point or more improvement in global health score by the second cycle of treatment.

Interpretation

Our findings show that radionuclide treatment with [¹⁷⁷Lu]-PSMA-617 has high response rates, low toxic effects, and reduction of pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer who have progressed after conventional treatments. This evidence supports the need for randomised controlled trials to further assess efficacy compared with current standards of care.

19.[¹⁷⁷ Lu]-PSMA-617 θεραπεία με ραδιονουκλεΐδια σε ασθενείς με μεταστατικό ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη (δοκιμή LuPSMA): μελέτη φάσης 2 ενός κέντρου, ενός βραχίονα

Περίληψη

Ιστορικό

Ο προοδευτικός μεταστατικός ανθεκτικός στον ευνουχισμό καρκίνος του προστάτη είναι μια εξαιρετικά θανατηφόρα διαταραχή και χρειάζονται επειγόντως νέοι αποτελεσματικοί θεραπευτικοί παράγοντες που βελτιώνουν τα αποτελέσματα των ασθενών. Το λουτέτιο-177 [¹⁷⁷ Lu]-PSMA-617, ένα ραδιοσημασμένο μικρό μόριο, συνδέεται με υψηλή συγγένεια με το ειδικό για τον προστάτη μεμβρανικό αντιγόνο (PSMA) επιτρέποντας τη θεραπεία με βήτα σωματίδια που στοχεύει στον μεταστατικό ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη. Στόχος μας ήταν να διερευνήσουμε την ασφάλεια, την αποτελεσματικότητα και την επίδραση στην ποιότητα ζωής του [¹⁷⁷ Lu]-PSMA-617 σε άνδρες με μεταστατικό ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη που εξελίχθηκε μετά από τυπικές θεραπείες.

Μέθοδοι

Σε αυτή τη δοκιμή φάσης 2 με ένα μόνο χέρι, ένα κέντρο, στρατολογήσαμε άνδρες (ηλικίας 18 ετών και άνω) με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη ανθεκτικό στον ευνουχισμό και προοδευτική νόσο μετά από τυπικές θεραπείες, συμπεριλαμβανομένης χημειοθεραπείας με βάση ταξάνη και αντιανδρογόνων δεύτερης γενιάς, από το Peter MacCallum Cancer Centre, Μελβούρνη, VIC,

Αυστραλία. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε έλεγχο PSMA και FDG-PET/CT για να επιβεβαιωθεί η υψηλή έκφραση PSMA. Οι επιλέξιμοι ασθενείς είχαν προοδευτική νόσο που ορίστηκε με απεικόνιση (σύμφωνα με τα κριτήρια αξιολόγησης απόκρισης σε συμπαγείς όγκους [RECIST] ή σάρωση οστών) ή νέο πόνο σε μια περιοχή ακτινογραφικά εμφανούς νόσου και έπρεπε να έχουν κατάσταση απόδοσης Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). βαθμολογία 2 ή χαμηλότερη. Οι επιλέξιμοι ασθενείς έλαβαν έως και τέσσερις κύκλους ενδοφλέβιας χορήγησης [¹⁷⁷Lu]-PSMA-617, σε έξι εβδομαδιαία διαστήματα. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η ανταπόκριση του PSA σύμφωνα με τα κριτήρια της Ομάδας Εργασίας για Κλινικές Δοκιμές Καρκίνου του Προστάτη που ορίστηκαν ως μείωση του PSA μεγαλύτερη από 50% από την αρχική τιμή και τοξικότητα σύμφωνα με το CTCAE. Πρόσθετα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν οι απαντήσεις απεικόνισης (όπως μετρήθηκαν με σάρωση οστών, CT, PSMA και FDG PET/CT) και η ποιότητα ζωής (αξιολογήθηκε με τα ερωτηματολόγια EORTC-Q30 και Σύντομη Απογραφή Πόνου-Σύντομη φόρμα), όλα μετρήθηκαν έως και 3 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Αυτή η δοκιμή είναι καταχωρισμένη στο Μητρώο Κλινικών Δοκιμών της Αυστραλίας Νέας Ζηλανδίας, με αριθμό 12615000912583.

Ευρήματα

Μεταξύ 26 Αυγούστου 2015 και 8 Δεκεμβρίου 2016, 43 άνδρες υποβλήθηκαν σε έλεγχο για τον εντοπισμό 30 ασθενών που ήταν κατάλληλοι για θεραπεία. 26 (87%) είχαν λάβει τουλάχιστον μία γραμμή προηγούμενης χημειοθεραπείας (80% docetaxel και 47% cabazitaxel) και 25 (83%) είχαν λάβει προηγουμένως οξική αμπιρατερόνη, ενζαλουταμίδη ή και τα δύο. Η μέση χορηγούμενη ραδιενέργεια ήταν 7,5 GBq ανά κύκλο. 17 (57%) από τους 30 ασθενείς (95% CI 37–75) πέτυχαν πτώση του PSA 50% ή περισσότερο. Δεν υπήρξαν θάνατοι που να σχετίζονται με τη θεραπεία. Οι πιο συχνές τοξικές επιδράσεις που σχετίζονται με το [¹⁷⁷Lu]-PSMA-617 ήταν βαθμού 1 ξηροστομία που καταγράφηκε σε 26 (87%) ασθενείς, παροδική ναυτία βαθμού 1 και 2 σε 15 (50%) και κόπωση G1-2 σε 15 (50%). Θρομβοπενία βαθμού 3 ή 4 που πιθανώς αποδίδεται στο [¹⁷⁷Lu]-PSMA-617 εμφανίστηκε σε τέσσερις (13%) ασθενείς. Αντικειμενική ανταπόκριση σε κομβική ή σπλαχνική νόσο αναφέρθηκε σε 14 (82%) από τους 17 ασθενείς με μετρήσιμη νόσο. Σε όλα τα χρονικά σημεία καταγράφηκαν κλινικά σημαντικές βελτιώσεις στη σοβαρότητα του πόνου και στις βαθμολογίες παρεμβολής. 11 (37%) ασθενείς παρουσίασαν βελτίωση

κατά δέκα μονάδες ή περισσότερο στο παγκόσμιο σκορ υγείας μέχρι τον δεύτερο κύκλο θεραπείας.

Ερμηνεία

Τα ευρήματά μας δείχνουν ότι η θεραπεία με ραδιονουκλεΐδια με [^{177}Lu]-PSMA-617 έχει υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης, χαμηλές τοξικές επιδράσεις και μείωση του πόνου σε άνδρες με ανθεκτικό στον μεταστατικό ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη που έχουν προχωρήσει μετά από συμβατικές θεραπείες. Αυτά τα στοιχεία υποστηρίζουν την ανάγκη για τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές για την περαιτέρω αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας σε σύγκριση με τα τρέχοντα πρότυπα περίθαλψης.

20. Annals of oncology, 25(9), 1700-1709.

New agents for prostate cancer.

Agarwal, N., Di Lorenzo, G., Sonpavde, G., & Bellmunt, J.

All of the therapeutic advances in mCRPC have conferred incremental gains and the disease remains incurable. The biology and mechanisms of resistance appear heterogeneous. Furthermore, advances are required in the objective measurement of disease burden and the identification of predictive biomarkers. While the Prostate Cancer Working Group (PCWG)-2 guidelines provide a framework, novel imaging techniques are imperative for intermediate measures of disease volume. In the setting of immunotherapy, guidelines endorse the assessment of tumor burden as a continuous variable considering index, as well as new lesions. CTC alterations appear useful in the setting of chemotherapy and AA, but require validation in the context of other classes of agents, and to switch therapy. Until the discovery of validated molecular biomarkers predictive for the efficacy of specific agents, an attempt to sequentially administer all agents known to extend survival is likely prudent. No effort should be spared in providing access to clinical trials evaluating promising new agents. Indeed, phase II trials are evaluating rational combinations of biologic agents based on a better understanding of tumor biology, which may lead to phase III trials.

20.Νέοι παράγοντες για τον καρκίνο του προστάτη

Όλες οι θεραπευτικές εξελίξεις στο mCRPC έχουν προσδώσει σταδιακά οφέλη και η ασθένεια παραμένει ανίατη. Η βιολογία και οι μηχανισμοί αντίστασης φαίνονται ετερογενείς. Επιπλέον, απαιτείται πρόοδος στην αντικειμενική μέτρηση της

επιβάρυνσης της νόσου και στον εντοπισμό προγνωστικών βιοδεικτών. Ενώ οι κατευθυντήριες γραμμές της Ομάδας Εργασίας για τον Καρκίνο του Προστάτη (PCWG)-2 παρέχουν ένα πλαίσιο, οι νέες τεχνικές απεικόνισης είναι επιτακτικές για ενδιάμεσες μετρήσεις του όγκου της νόσου. Στο πλαίσιο της ανοσοθεραπείας, οι κατευθυντήριες οδηγίες υποστηρίζουν την αξιολόγηση του φορτίου του όγκου ως συνεχή μεταβλητή λαμβάνοντας υπόψη τον δείκτη, καθώς και τις νέες βλάβες. CTCΟι αλλαγές φαίνονται χρήσιμες στο πλαίσιο της χημειοθεραπείας και της ΑΑ, αλλά απαιτούν επικύρωση στο πλαίσιο άλλων κατηγοριών παραγόντων και για αλλαγή θεραπείας. Μέχρι την ανακάλυψη επικυρωμένων μοριακών βιοδεικτών προγνωστικών για την αποτελεσματικότητα συγκεκριμένων παραγόντων, μια προσπάθεια διαδοχικής χορήγησης όλων των παραγόντων που είναι γνωστό ότι επεκτείνουν την επιβίωση είναι πιθανώς συνετή. Δεν πρέπει να φείδεται προσπάθειας για την παροχή πρόσβασης σε κλινικές δοκιμές που αξιολογούν πολλά υποσχόμενους νέους παράγοντες. Πράγματι, οι δοκιμές φάσης II αξιολογούν ορθολογικούς συνδυασμούς βιολογικών παραγόντων με βάση την καλύτερη κατανόηση της βιολογίας του όγκου, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε δοκιμές φάσης III.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- Aaron, L., Franco, O. E., & Hayward, S. W. (2016). Review of prostate anatomy and embryology and the etiology of benign prostatic hyperplasia. *Urologic Clinics*, 43(3), 279-288.
- Bashir, M. N. (2015). Epidemiology of prostate cancer. *Asian Pacific journal of cancer prevention*, 16(13), 5137-5141.
- Cheng, L., Montironi, R., Bostwick, D. G., Lopez-Beltran, A., & Berney, D. M. (2012). Staging of prostate cancer. *Histopathology*, 60(1), 87-117.
- Cuzick, J., Thorat, M. A., Andriole, G., Brawley, O. W., Brown, P. H., Culig, Z., Eeles, R. A., Ford, L. G., Hamdy, F. C., Holmberg, L., Ilic, D., Key, T. J., La Vecchia, C., Lilja, H., Marberger, M., Meyskens, F. L., Minasian, L. M., Parker, C., Parnes, H. L., Perner, S., ... Wolk, A. (2014). Prevention and early detection of prostate cancer. *The Lancet. Oncology*, 15(11), e484–e492.
- de Bono, J., Mateo, J., Fizazi, K., Saad, F., Shore, N., Sandhu, S., ... & Hussain, M. (2020). Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *New England Journal of Medicine*, 382(22), 2091-2102.
- Eastham, J. A., Heller, G., Halabi, S., Monk, J. P., 3rd, Beltran, H., Gleave, M., Evans, C. P., Clinton, S. K., Szmulewitz, R. Z., Coleman, J., Hillman, D. W., Watt, C. R., George, S., Sanda, M. G., Hahn, O. M., Taplin, M. E., Parsons, J. K., Mohler, J. L., Small, E. J., & Morris, M. J. (2020). Cancer and Leukemia Group B 90203 (Alliance): Radical Prostatectomy With or Without Neoadjuvant Chemohormonal Therapy in Localized, High-Risk Prostate Cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 38(26), 3042–3050.

Eklund, M., Jäderling, F., Discacciati, A., Bergman, M., Annerstedt, M., Aly, M., ... & Nordström, T. (2021). MRI-targeted or standard biopsy in prostate cancer screening. *New England Journal of Medicine*, 385(10), 908-920.

Fendler, W. P., Weber, M., Iravani, A., Hofman, M. S., Calais, J., Czernin, J., ... & Hadaschik, B. (2019). Prostate-specific membrane antigen ligand positron emission tomography in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. *Clinical Cancer Research*, 25(24), 7448-7454.

Ferreira da Mata, L. R., Caldas Ferreira, T., & Campos de Carvalho, E. (2013). Nursing actions in the perioperative period and in preparing prostatectomy patients for discharge. *Investigación y Educación en Enfermería*, 31(3), 406-413.

Guenther, E., Klein, N., Zapf, S., Weil, S., Schlosser, C., Rubinsky, B., & Stehling, M. K. (2019). Prostate cancer treatment with Irreversible Electroporation (IRE): Safety, efficacy, and clinical experience in 471 treatments. *PloS one*, 14(4), e0215093.

Haffner, M. C., Zwart, W., Roudier, M. P., True, L. D., Nelson, W. G., Epstein, J. I., ... & Yegnasubramanian, S. (2021). Genomic and phenotypic heterogeneity in prostate cancer. *Nature Reviews Urology*, 18(2), 79-92.

Ittmann, M. (2018). Anatomy and histology of the human and murine prostate. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 8(5), a030346.

Ilic, D., Neuberger, M. M., Djulbegovic, M., & Dahm, P. (2013). Screening for prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1).

Ji, G., Huang, C., He, S., Gong, Y., Song, G., Li, X., & Zhou, L. (2020). Comprehensive analysis of m6A regulators prognostic value in prostate cancer. *Aging (Albany NY)*, 12(14), 14863.

Jones, A. L., Dhanapala, L., Baldo, T. A., Sharafeldin, M., Krause, C. E., Shen, M., ... & Rusling, J. F. (2020). Prostate Cancer Diagnosis in the Clinic Using an 8-Protein Biomarker Panel. *Analytical Chemistry*, 93(2), 1059-1067.

Litwin, M. S., & Tan, H. J. (2017). The diagnosis and treatment of prostate cancer: a review. *Jama*, 317(24), 2532-2542.

Mata, L. R. F. D., & Napoleão, A. A. (2012). Nursing interventions for patients discharged from prostatectomy: an integrative review. *Acta paulista de enfermagem*, 23, 574-579.

Mateo, J., Porta, N., Bianchini, D., McGovern, U., Elliott, T., Jones, R., Syndikus, I., Ralph, C., Jain, S., Varughese, M., Parikh, O., Crabb, S., Robinson, A., McLaren, D., Birtle, A., Tanguay, J., Miranda, S., Figueiredo, I., Seed, G., Bertan, C., ... de Bono, J. S. (2020). Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet. Oncology*, 21(1), 162–174.

Mateo, J., Seed, G., Bertan, C., Rescigno, P., Dolling, D., Figueiredo, I., Miranda, S., Nava Rodrigues, D., Gurel, B., Clarke, M., Atkin, M., Chandler, R., Messina, C., Sumanasuriya, S., Bianchini, D., Barrero, M., Petermolo, A., Zafeiriou, Z., Fontes, M., Perez-Lopez, R., ... de Bono, J. S. (2020). Genomics of lethal prostate cancer at diagnosis and castration resistance. *The Journal of clinical investigation*, 130(4), 1743–1751.

Michaelson, M. D., Cotter, S. E., Gargollo, P. C., Zietman, A. L., Dahl, D. M., & Smith, M. R. (2008). Management of complications of prostate cancer treatment. *CA: a cancer journal for clinicians*, 58(4), 196-213.

Mottet, N. P. J. B., Bellmunt, J., Briers, E., Van den Bergh, R. C. N., Bolla, M., Van Casteren, N. J., ... & Van der Kwast, T. H. (2014). Guidelines on prostate cancer. *Eur Urol*, 65(1), 124-37.

- Perdana, N. R., Mochtar, C. A., Umbas, R., & Hamid, A. R. A. (2017). The risk factors of prostate cancer and its prevention: a literature review. *Acta Medica Indonesiana*, 48(3), 228-238.
- Potosky, A. L., Haque, R., Cassidy-Bushrow, A. E., Yood, M. U., Jiang, M., Tsai, H. T., ... & Van Den Eeden, S. K. (2014). Effectiveness of primary androgen-deprivation therapy for clinically localized prostate cancer. *Journal of clinical oncology*, 32(13), 1324.
- Rawla, P. (2019). Epidemiology of prostate cancer. *World journal of oncology*, 10(2), 63.
- Schlemmer, H. P., Krause, B. J., Schütz, V., Bonekamp, D., Schwarzenböck, S. M., & Hohenfellner, M. (2021). Imaging of Prostate Cancer. *Deutsches Arzteblatt international*, 118(42), 713–719.
- Sharma, P., Pachynski, R. K., Narayan, V., Fléchon, A., Gravis, G., Galsky, M. D., Mahammed, H., Patnaik, A., Subudhi, S. K., Ciprotti, M., Simsek, B., Saci, A., Hu, Y., Han, G. C., & Fizazi, K. (2020). Nivolumab Plus Ipilimumab for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Preliminary Analysis of Patients in the CheckMate 650 Trial. *Cancer cell*, 38(4), 489–499.e3.
- Smith, M. R., Saad, F., Chowdhury, S., Oudard, S., Hadaschik, B. A., Graff, J. N., Olmos, D., Mainwaring, P. N., Lee, J. Y., Uemura, H., De Porre, P., Smith, A. A., Brookman-May, S. D., Li, S., Zhang, K., Rooney, B., Lopez-Gitlitz, A., & Small, E. J. (2021). Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. *European urology*, 79(1), 150–158.
- Smith, M. R., Sandhu, S. K., Kelly, W. K., Scher, H. I., Efstathiou, E., Lara, P. N., ... & Fizazi, K. (2019). Pre-specified interim analysis of GALAHAD: A phase II study of niraparib in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and biallelic DNA-repair gene defects (DRD). *Annals of Oncology*, 30, v884-v885.

- Uhr, A., Glick, L., & Gomella, L. G. (2020). An overview of biomarkers in the diagnosis and management of prostate cancer. *Can. J. Urol*, 27, 24-27.
- Yamada, Y., & Beltran, H. (2021). Clinical and biological features of neuroendocrine prostate cancer. *Current Oncology Reports*, 23(2), 1-10.
- Lee, C. H., Akin-Olugbade, O., & Kirschenbaum, A. (2011). Overview of prostate anatomy, histology, and pathology. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 40(3), 565-575.
- Esfahani, M., Ataei, N. and Panjehpour, M. (2015) “Biomarkers for Evaluation of Prostate Cancer Prognosis,” *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. Asian Pacific Organization for Cancer Prevention.
- Kristiansen, G. (2018). Markers of clinical utility in the differential diagnosis and prognosis of prostate cancer. *Modern Pathology*, 31(1), 143-155.
- Tärnhuvud, M., Wändel, C., & Willman, A. (2010). Nursing interventions to improve the health of men with prostate cancer undergoing radiotherapy: a review. *European Journal of Oncology Nursing*, 11(4), 328-339.
- Chambers, S. K., Pinnock, C., Lepore, S. J., Hughes, S., & O’Connell, D. L. (2011). A systematic review of psychosocial interventions for men with prostate cancer and their partners. *Patient Education and Counseling*, 85(2), e75-e88.
- De Sousa, A., Sonavane, S., & Mehta, J. (2012). Psychological aspects of prostate cancer: a clinical review. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 15(2), 120-127.
- Crawford, E. D., Schellhammer, P. F., McLeod, D. G., Moul, J. W., Higano, C. S., Shore, N., ... & Labrie, F. (2018). Androgen receptor targeted treatments of prostate cancer: 35 years of progress with antiandrogens. *The Journal of urology*, 200(5), 956-966.

Hofman, M. S., Violet, J., Hicks, R. J., Ferdinandus, J., Thang, S. P., Akhurst, T., ... & Sandhu, S. (2018). [177Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology*, 19(6), 825-833.

Mukherji, D., Temraz, S., Wehbe, D., & Shamseddine, A. (2013). Angiogenesis and anti-angiogenic therapy in prostate cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*, 87(2), 122-131.

Sanna, V., Roggio, A. M., Posadino, A. M., Cossu, A., Marceddu, S., Mariani, A., ... & Sechi, M. (2011). Novel docetaxel-loaded nanoparticles based on poly (lactide-co-caprolactone) and poly (lactide-co-glycolide-co-caprolactone) for prostate cancer treatment: formulation, characterization, and cytotoxicity studies. *Nanoscale research letters*, 6(1), 1-9.

Fleure, L., & Sara, S. (2020, August). An exploration of the role of the prostate cancer specialist nurse from two international perspectives. In *Seminars in Oncology Nursing* (Vol. 36, No. 4, p. 151043). WB Saunders.