

# Αντιμετώπιση του ανθεκτικού στον ευνουχισμό καρκίνου του προστάτου



**Σταύρος Ι. Τυριτζής MD, PhD, FEBU, FACS**

Επικ. Καθηγητής Ουρολογικής Ογκολογίας και Ρομποτικής  
Department of Molecular Medicine and Surgery, Section of Urology  
Karolinska Institutet, Stockholm  
Αν. Δ/ντης Κέντρου Ελάχιστα Επεμβατικής Χειρουργικής Ουρολογίας  
Ιατρικό Κέντρο Αθηνών



**13<sup>η</sup> Εκπαιδευτική Εβδομάδα  
Ελλήνων Ειδικευόμενων Ουρολόγων**

# Ορισμός του CRPC

## **Castrate-resistant prostate cancer**

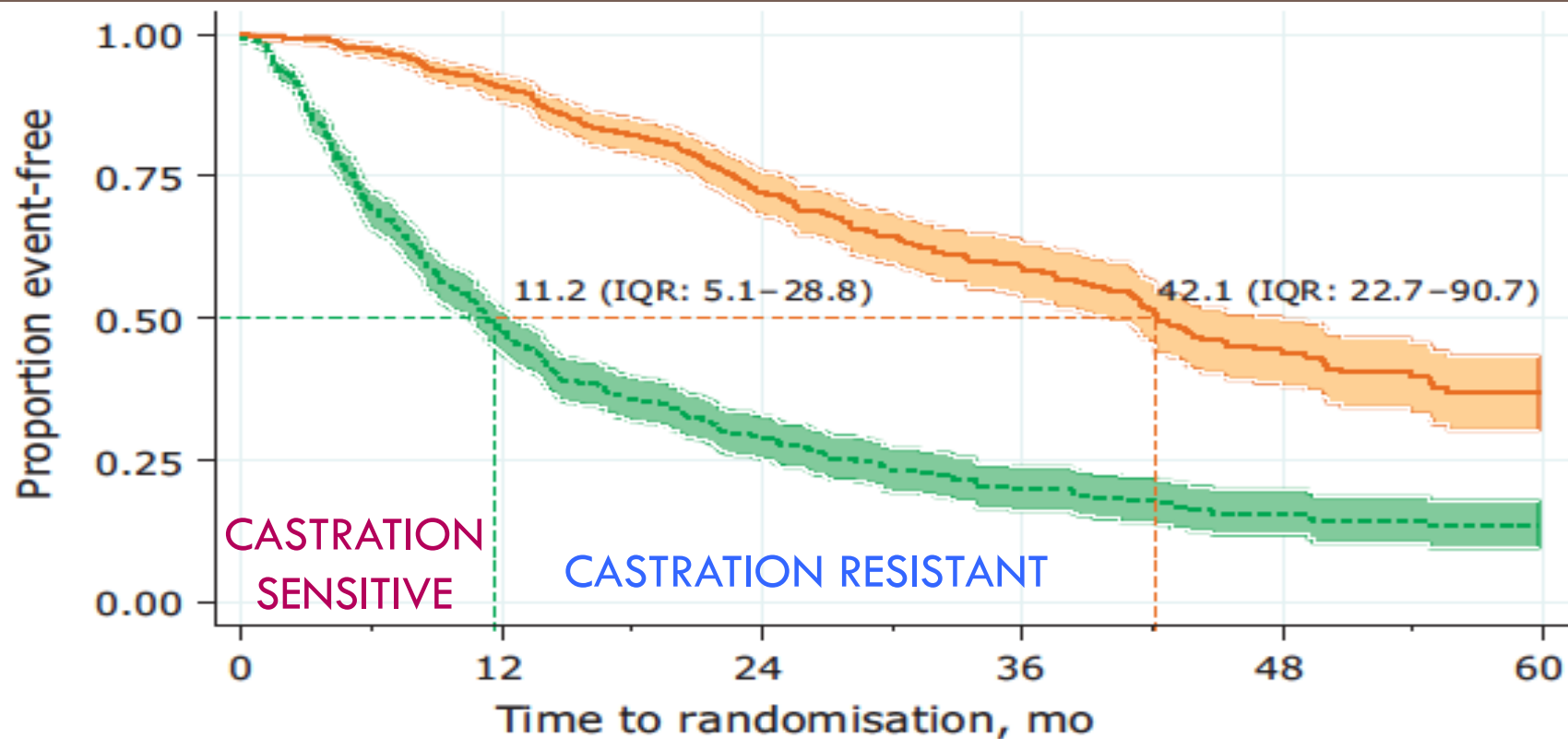
Τεστοστερόνη σε επίπεδα ευνουχισμού <50 ng/dL or <1.7 nmol/L,

*Και ένα από τα ακόλουθα:*

3 διαδοχικές αυξήσεις του PSA, με διαφορά 1 εβδομάδας, με αύξηση κατά 50% από την τιμή nadir και PSA >2 ng/mL

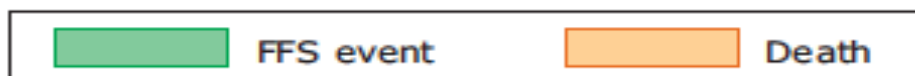
ή

**Ακτινολογικά σημεία υποτροπής:** 2 ή περισσότερες οστικές εστίες στο σπινθηρογράφημα ή διόγκωση μάζας μαλακών μορίων βάσει κριτηρίων RECIST (Response Evaluation Criteria in solid tumours)



At risk, no.

FFS event	917	(369)	272	(93)	107	(28)	50	(8)	25	(3)	8
Death	917	(61)	523	(90)	283	(43)	148	(30)	71	(9)	20

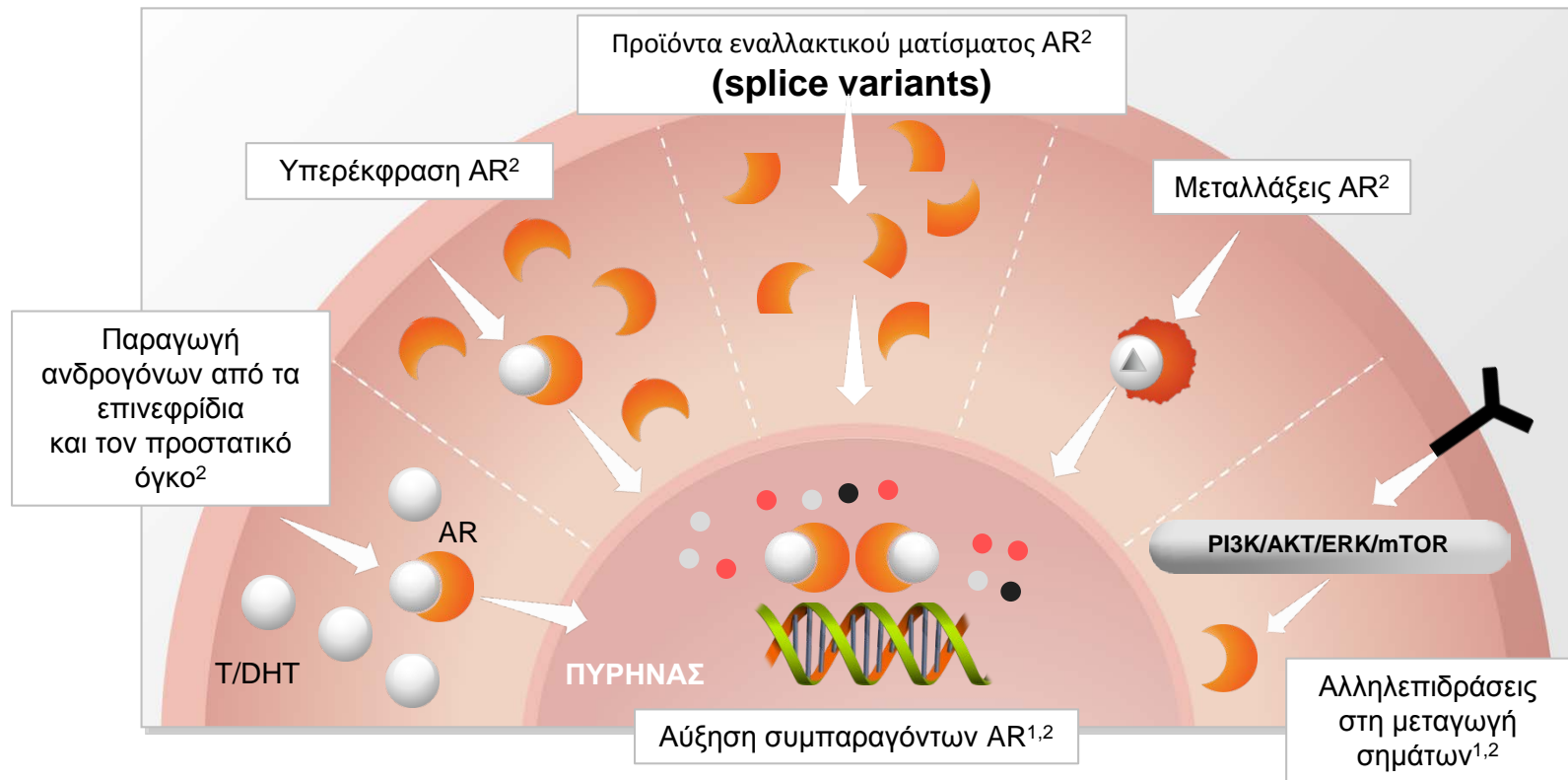


## Μπορούμε να προβλέψουμε τον χρόνο εμφάνισης της ευνουχοαντοχής;

Variable	Continuous ADT (N = 102)		Intermittent ADT (N = 78)		Enrolled (N = 180)	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
Univariate analyses						
Age, years	1.02 (0.97–1.07)	0.474	1.02 (0.93–1.12)	0.690	1.02 (0.98–1.06)	0.414
PSA level, ng/mL*	1.015 (0.996–1.034)	0.126	1.087 (1.029–1.148)	0.003	1.02 (1.01–1.04)	0.007
Testosterone level, ng/dL	0.994 (0.991–0.999)	0.007	1.00 (0.996–1.004)	0.951	1.00 (0.99–1.00)	0.024
Metastatic vs non-metastatic	4.33 (1.57–11.92)	0.005	4.14 (0.58–29.50)	0.156	5.10 (2.11–12.30)	<0.001
Pathological grade, Gleason grade $\leq 6$ vs $\geq 8$	2.36 (0.31–17.93)	0.408	0.34 (0.02–5.43)	0.445	1.61 (0.37–7.03)	0.528
PCA3 score at baseline, $\leq$ BLQ vs $\geq 35$	6.71 (1.86–24.23)	0.004	20.04 (2.71–148.34)	0.003	9.06 (3.20–25.61)	<0.001
PCA3 score at LVA, $\leq$ BLQ vs $\geq 35$	>100 (NC)	0.9915	1.001 (NC)	1.0	>100 (NC)	0.99
T2-ERG status, <35 vs $\geq 35$	1.04 (0.44–2.46)	0.925	1.41 (0.24–8.48)	0.705	1.11 (0.51–2.40)	0.792
Multivariate analyses						
Metastatic vs non-metastatic	5.20 (1.68–16.06)	0.004	NA	NA	5.0 (1.98–12.61)	<0.001
Testosterone level, ng/dL	0.995 (0.991–0.999)	0.021	NA	NA	0.997 (0.994–1.000)	0.041
PCA3 score, $\leq$ BLQ vs $\geq 35$	9.44 (2.39–37.27)	0.001	20.04 (2.71–148.34)	0.003	9.7 (3.2–29.5)	<0.001

BLQ, below the limit of quantification; LVA, last value available; NA, not assessed; NC, not calculated; \*HR for PSA level shows a 100 U increase.

# Παθοφυσιολογία CRPC



AR=υποδοχέας ανδρογόνων. DHT=διϋδροτεστοστερόνη. ERK=εξωκυττάρια κινάση ρυθμιζόμενη από σήματα.

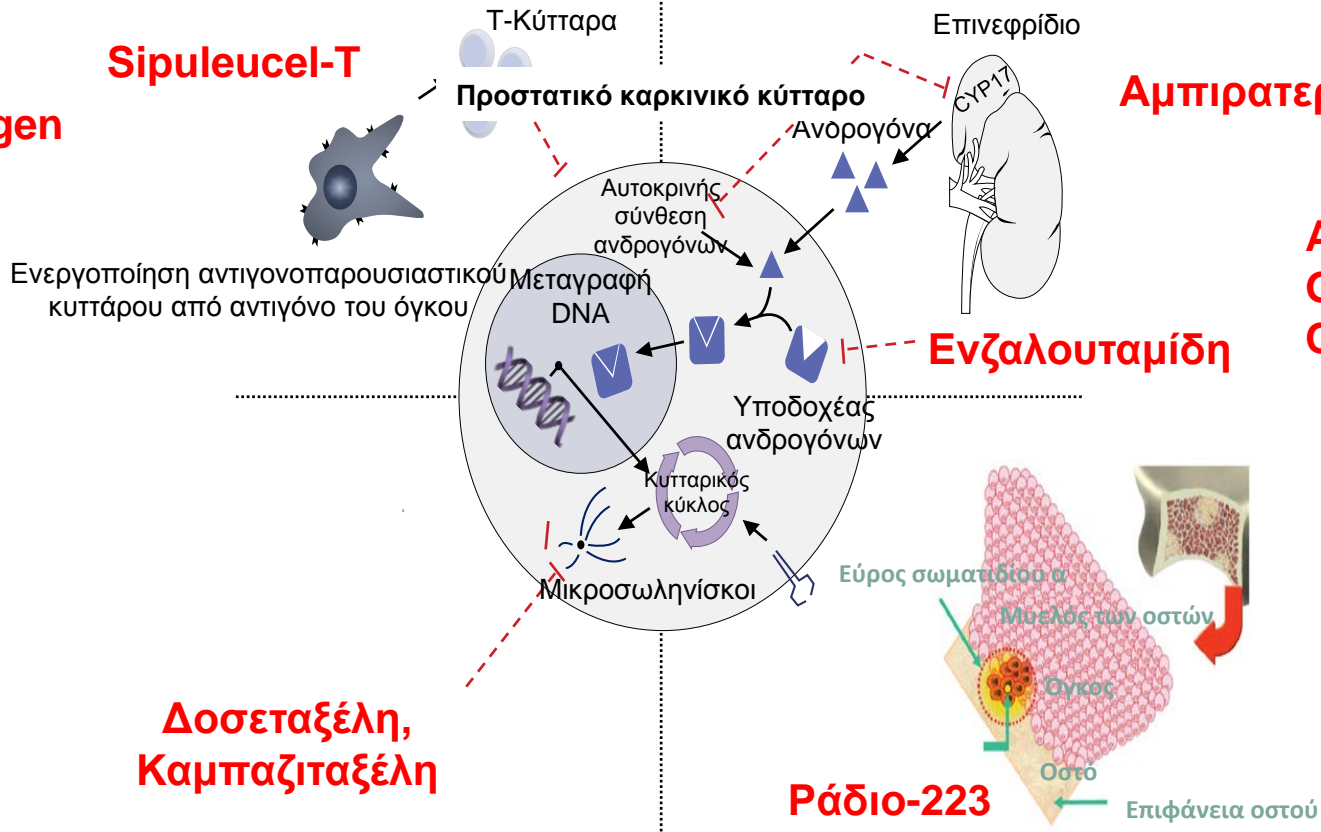
mTOR=στόχος της ραπαμυκίνης στα θηλαστικά. PI3K=φωσφατιδυλινοσιτόλη-3 κινάση. T=τεστοστερόνη.

1. Heinlein CA, Chang C. Endocr Rev 2004;25: 276–308; 2. Hu R et al. Expert Rev Endocrinol Metab 2010;5:753–64.

# The NEW and NOT SO NEW kids on the block...

## ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

## ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ



## ΚΥΤΤΑΡΟΤΟΞΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

# Τι έχει φανεί από την κλινική πράξη έως σήμερα?

- **Επιτυχία με εξατομίκευση των νέων ορμονικών και στοχευμένων θεραπειών**

**abiraterone, enzalutamide, radium-233**

- **Αναγέννηση της χημειοθεραπείας**

**docetaxel, cabazitaxel**

- **Αποτυχία ανοσοθεραπείας:**

**tasquinimod, cabozantinib, ipilimumab**

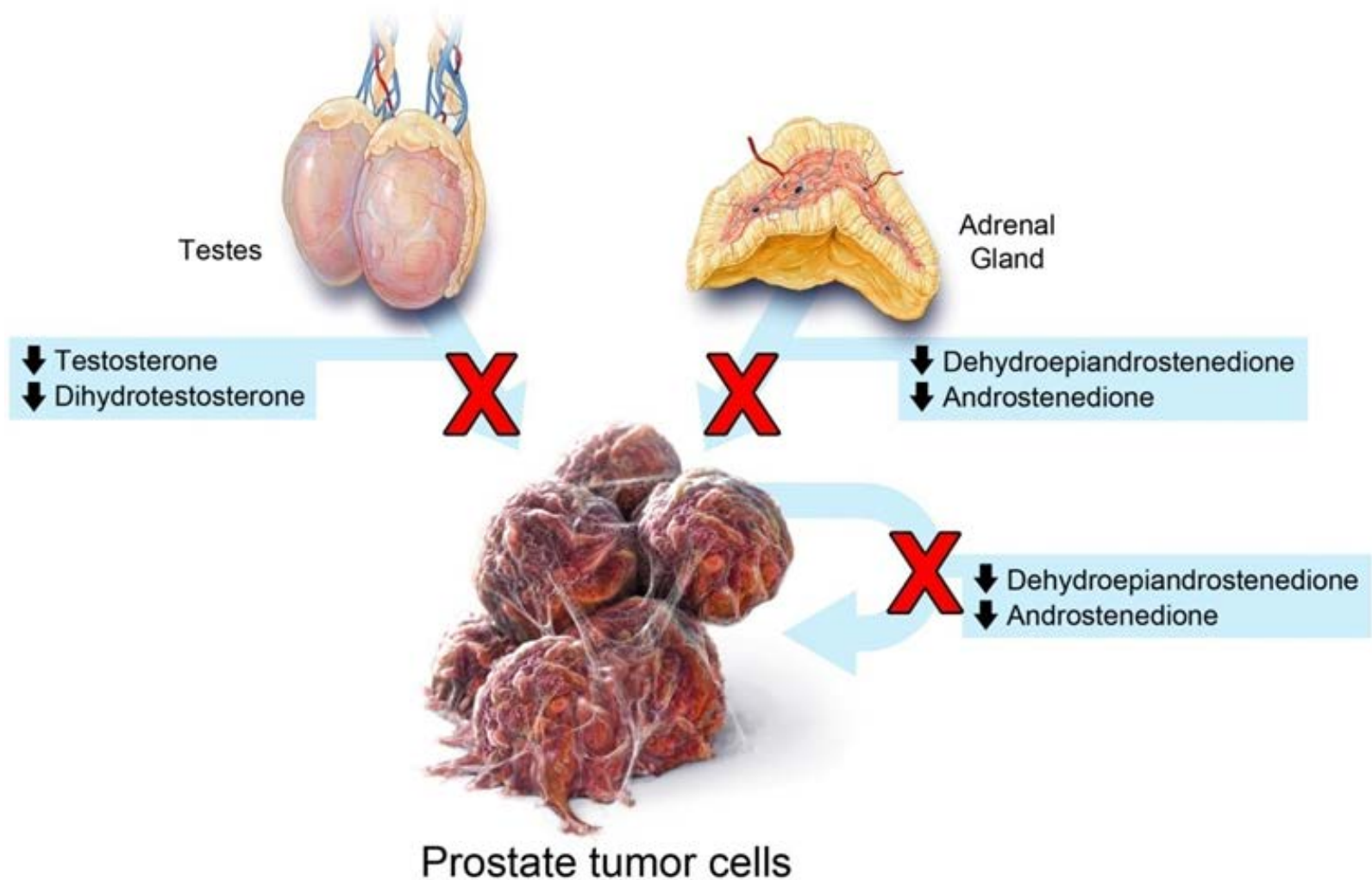
**AR-  
Dependent**

**AR-  
Non dependent**

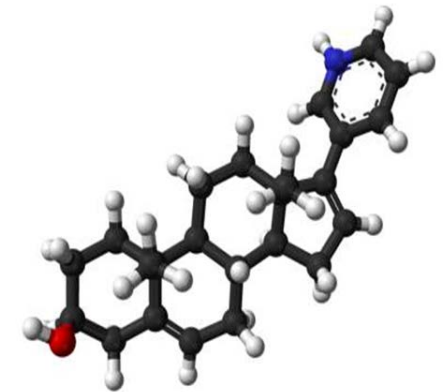
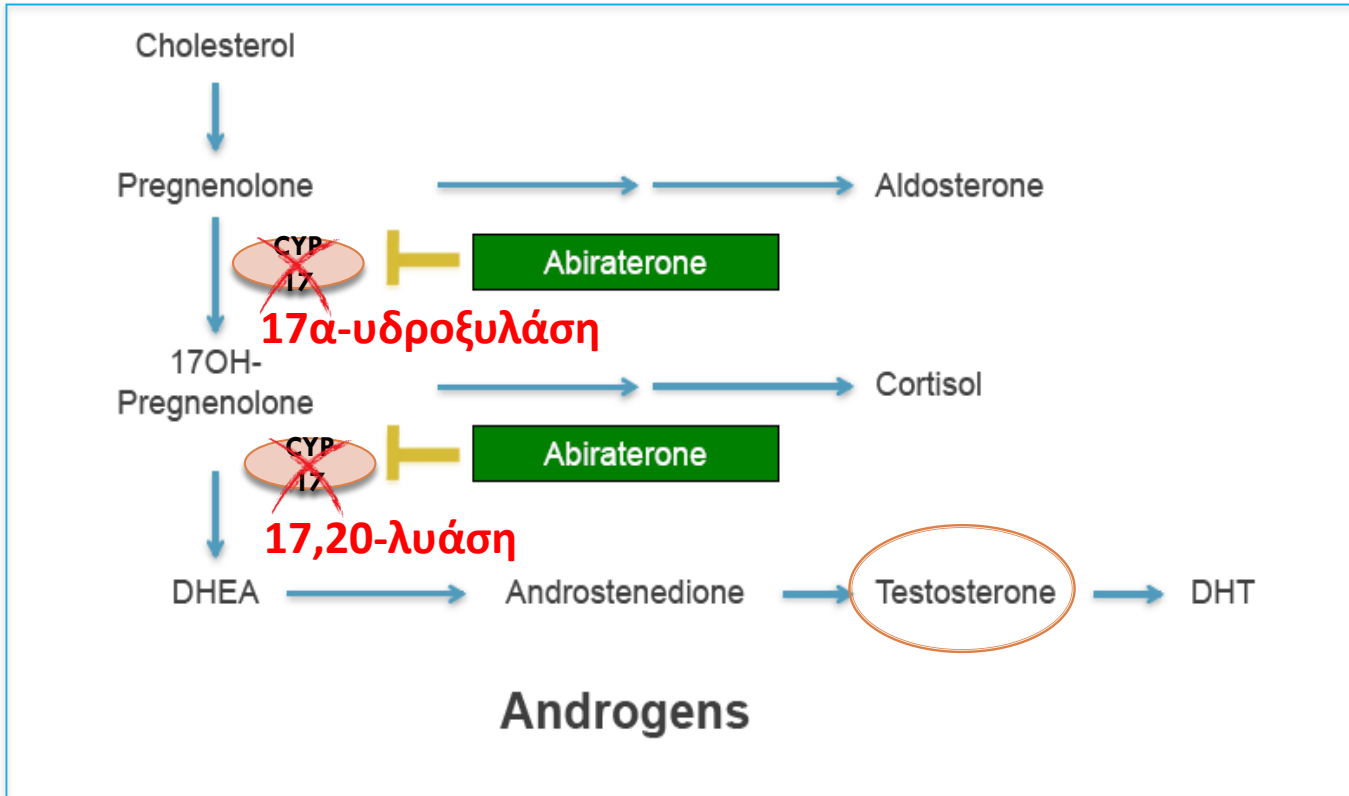




# Τριπλή δράση αμπιρατερόνης



# Οξική Αμπιρατερόνη



Ryan et al. J Clin Oncol 2012;30 (suppl ):Abstract LBA4518 (Oral Presentation)



**250mg 4x1=1000mg + 5mg prednisone X 2  
500mg 2x1**

# Αμπιρατερόνη

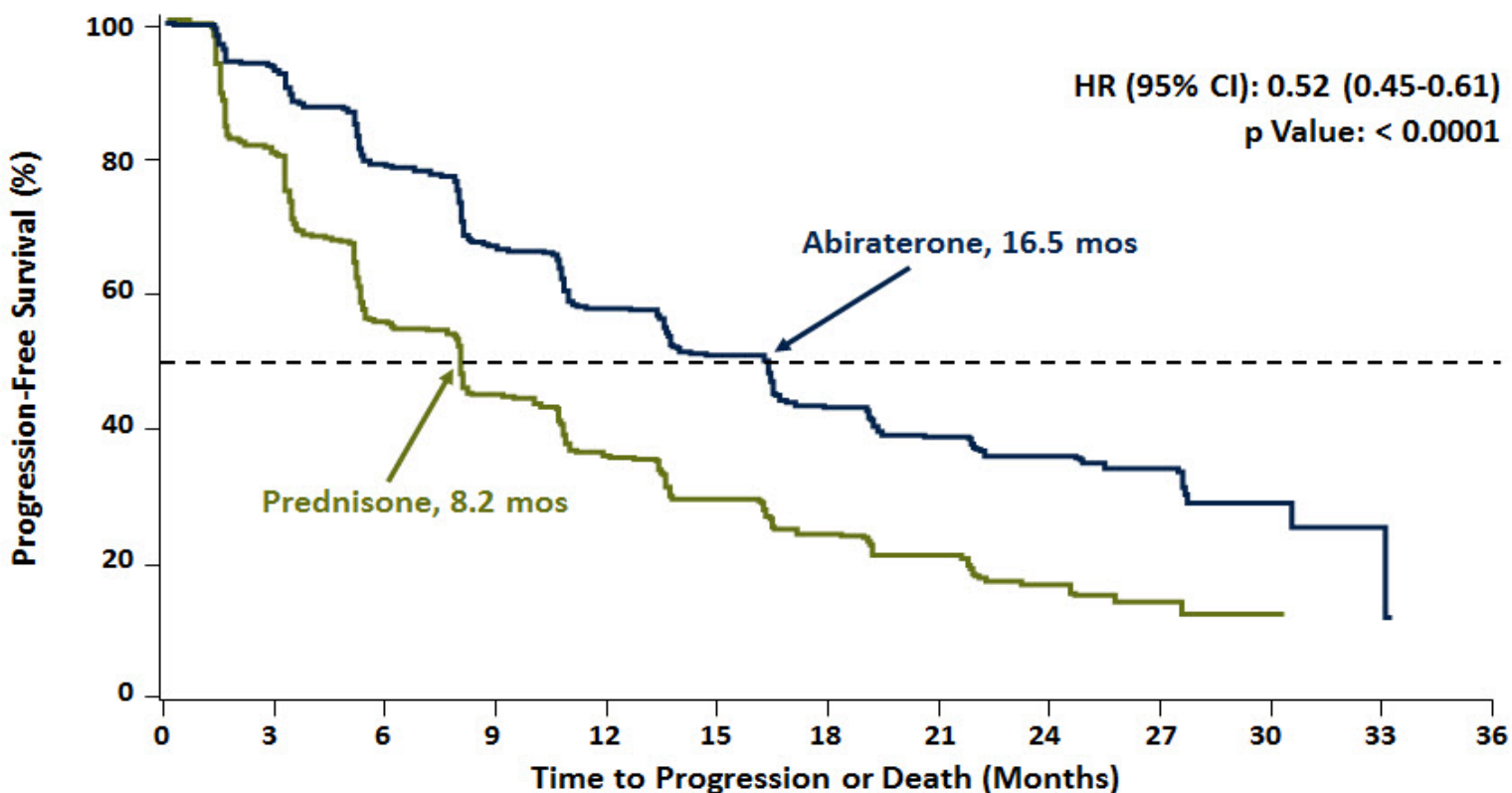
11

Ένδειξη <sup>1</sup>	Κεντρική μελέτη
Ασθενείς που δεν παρουσιάζουν συμπτώματα ή παρουσιάζουν ήπια συμπτώματα μετά την αποτυχία ADT <b>μετά χημειοθεραπεία</b>	<b>COU-AA-301<sup>1</sup></b>
Ασθενείς των οποίων η νόσος έχει εξελιχθεί <b>προ χημειοθεραπείας</b>	<b>COU-AA-302<sup>2</sup></b>

1. de Bono JS, et al. *N Engl J Med* 2011;364:1995–2005.
2. Fizazi K, et al. *Lancet Oncol* 2012;13:983–92

# COU-AA-302:

## Πρωτεύον τελικό σημείο :rPFS



Abiraterone	546	485	389	311	240	195	157	131	117	66	20	4	0
Prednisone	542	406	244	176	133	99	78	62	45	20	7	0	0

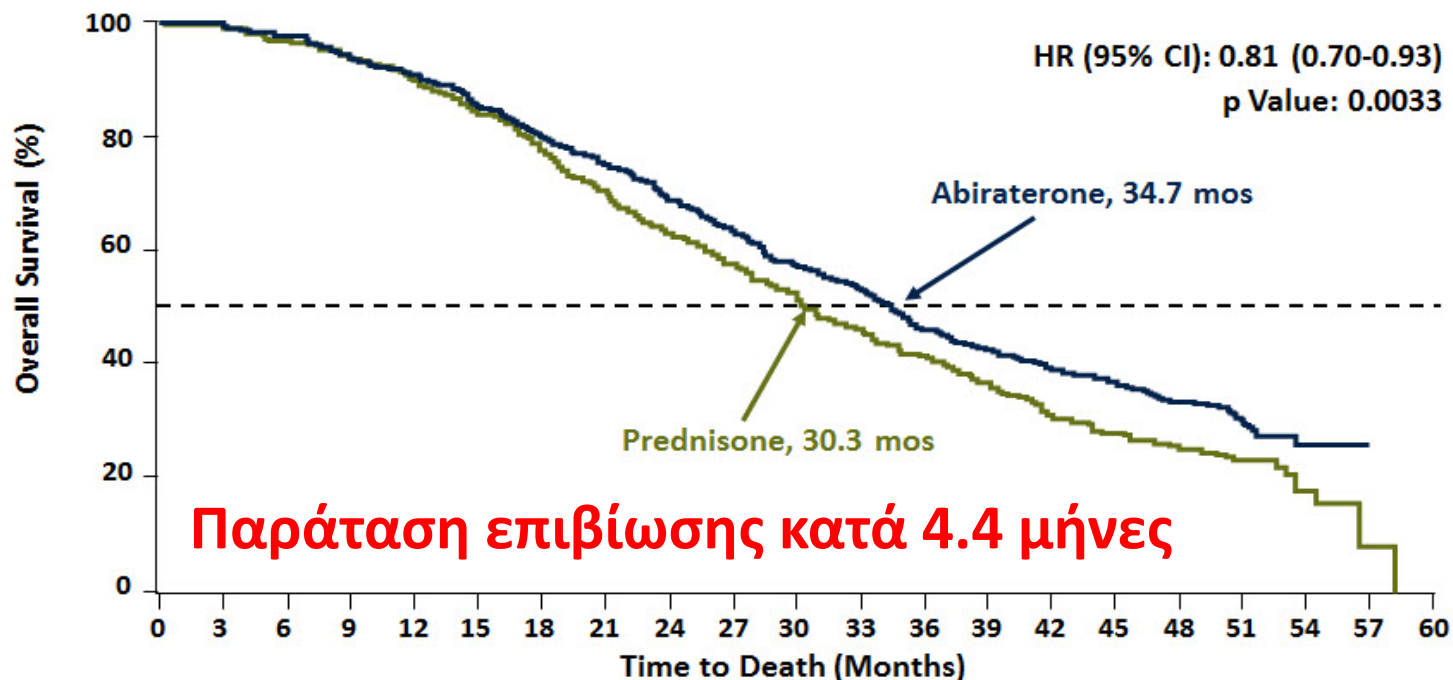
Third interim analysis data. rPFS assessed by investigator review at prespecified IA.

**Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study**

*Charles J Ryan, Matthew R Smith, Karim Fizazi, Fred Saad, Peter F A Mulders, Cora N Sternberg, Kurt Miller, Christopher J Logothetis, Neal D Shore, Eric J Small, Joan Carles, Thomas W Flaig, Mary-Ellen Taplin, Celestia S Higano, Paul de Souza, Johann S de Bono, Thomas W Griffin, Peter De Porre, Margaret K Yu, Youn C Park, Jinhui Li, Thian Kheoh, Vahid Naini, Arturo Molina, Dana E Rathkopf, for the COU-AA-302 Investigators\**

**Lancet Oncol 2015;16:152-60.**

# Final OS Analysis

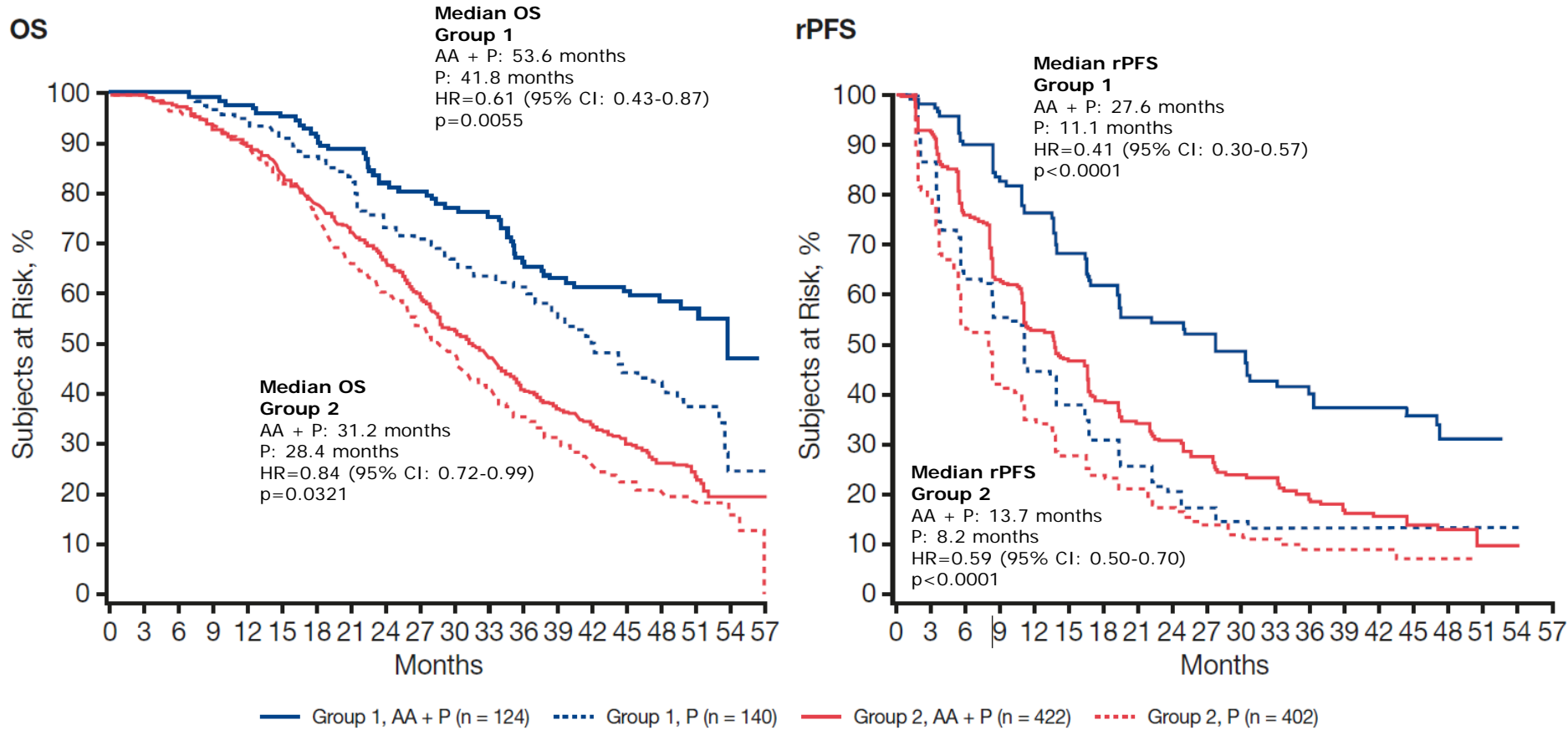


Abiraterone	546	538	525	504	483	453	422	394	359	330	296	273	235	218	202	189	118	59	15	0	0
Prednisone	542	534	509	493	466	438	401	363	322	292	261	227	201	176	148	132	84	42	10	1	0

- **Median follow-up of 49.2 months**
- **Abiraterone treatment effect more pronounced when adjusting for 44% of prednisone patients who received subsequent abiraterone (HR = 0.74)**

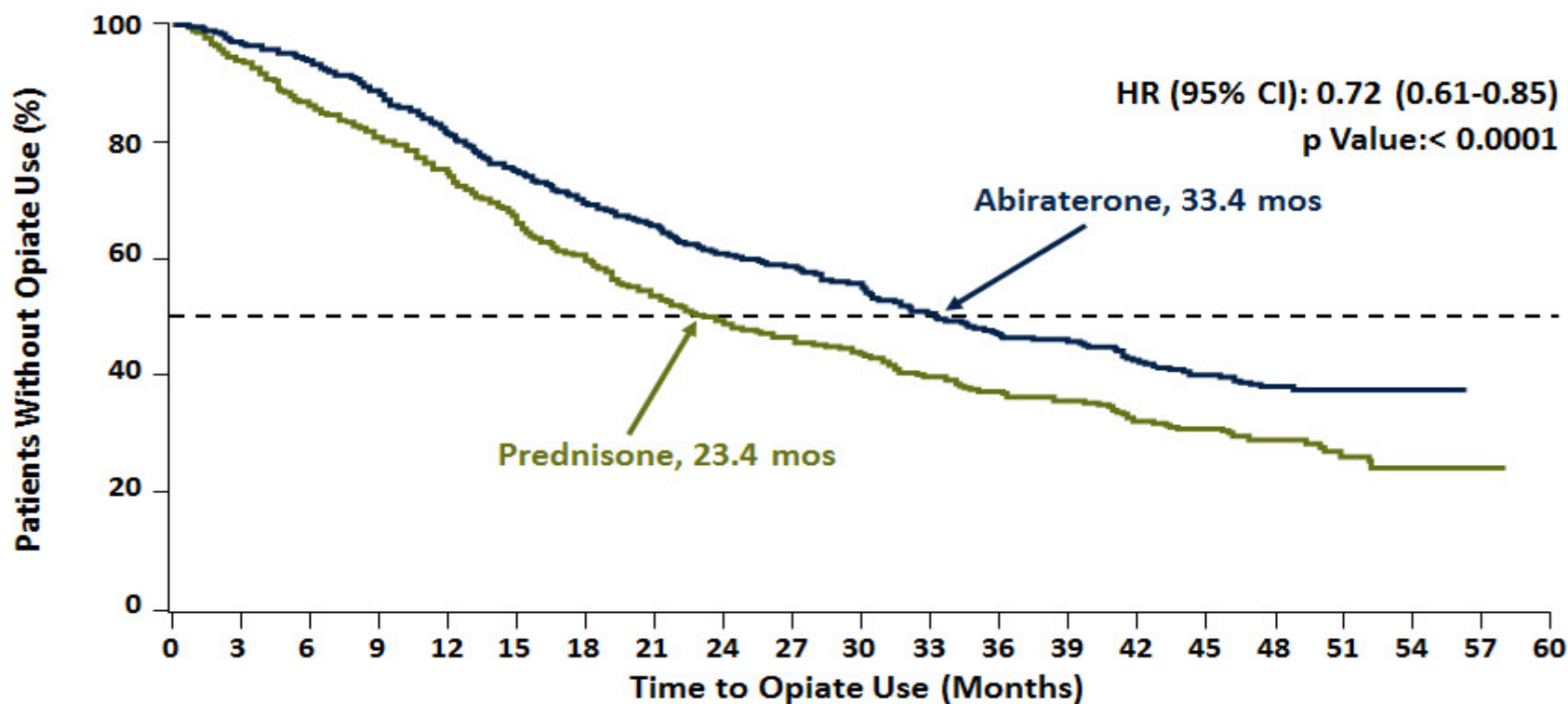
# Παράταση επιβίωσης κατά 11.8 μήνες και rPFS κατά 16.5 μήνες

PSA>80, Gleason score>8 and pain (BPI-SF)≥2



AA, abiraterone acetate; OS, overall survival; P, prednisone; rPFS, radiographic progression-free survival.

# Χρόνος έναρξης χρήσης οπιοειδών



Abiraterone	546	519	495	454	407	364	328	297	263	244	219	192	169	162	143	128	74	35	9	0	0
Prednisone	542	500	442	406	365	317	273	237	208	186	168	141	121	108	97	85	56	25	6	1	0



# Παρενέργειες αμπιρατερόνης

	Abiraterone (n = 542) %		Prednisone (n = 540) %	
	All Grades	Grade 3/4	All Grades	Grade 3/4
Κατακράτηση υγρών/οίδημα	31	1	24	2
Υποκαλιαιμία	19	3	13	2
Υπέρταση	24	5	14	3
Καρδιακά συμβάματα	23	8	18	4
Κολπική μαρμαρυγή	6	2	5	1
Αύξηση ALT	13	6	5	1
Αύξηση AST	12	3	5	1

# Ασφάλεια αμπιρατερόνης

ORIGINAL ARTICLE

## Safety of Abiraterone Acetate in Castration-resistant Prostate Cancer Patients With Concomitant Cardiovascular Risk Factors

Giuseppe Procopio, MD,\* Paolo Grassi, MD,\* Isabella Testa, MD,\* Elena Verzoni, MD,\* Valter Torri, MD,† Roberto Salvioni, MD,‡ Riccardo Valdagni, MD,§ and Filippo de Braud, MD\*

(*Am J Clin Oncol* 2013;)

EUROPEAN UROLOGY 66 (2014) 815–825

available at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)  
journal homepage: [www.europeanurology.com](http://www.europeanurology.com)

**eau**  
European Association of Urology



Platinum Priority – Prostate Cancer

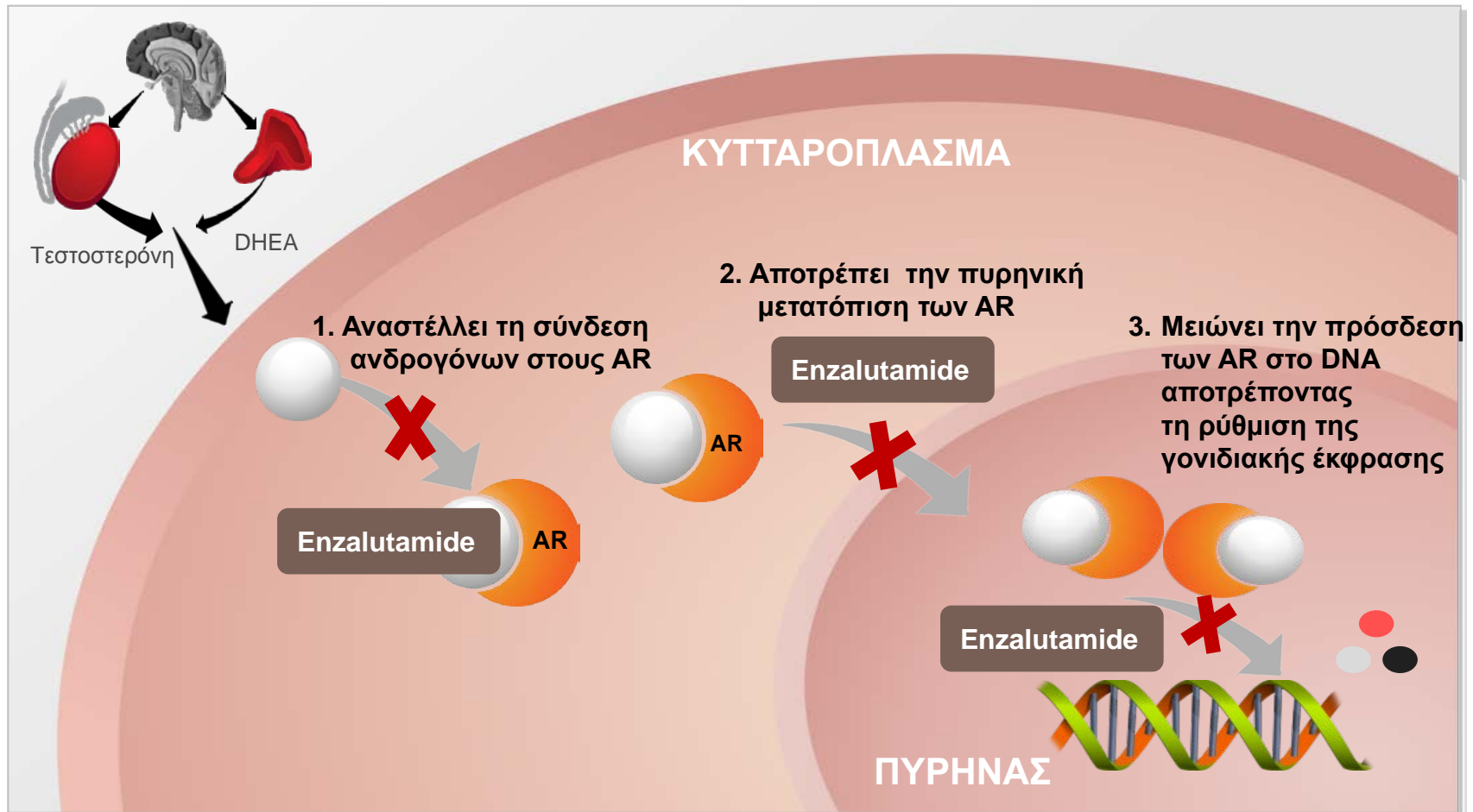
Editorial by Daniel Suzman and Mario Eisenberger on pp. 826–828 of this issue

## Updated Interim Efficacy Analysis and Long-term Safety of Abiraterone Acetate in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients Without Prior Chemotherapy (COU-AA-302)

Dana E. Rathkopf<sup>a,\*</sup>, Matthew R. Smith<sup>b</sup>, Johann S. de Bono<sup>c</sup>, Christopher J. Logothetis<sup>d</sup>, Neal D. Shore<sup>e</sup>, Paul de Souza<sup>f</sup>, Karim Fizazi<sup>g</sup>, Peter F.A. Mulders<sup>h</sup>, Paul Mainwaring<sup>i</sup>, John D. Hainsworth<sup>j</sup>, Tomasz M. Beer<sup>k</sup>, Scott North<sup>l</sup>, Yves Fradet<sup>m</sup>, Hendrik Van Poppel<sup>n</sup>, Joan Carles<sup>o</sup>, Thomas W. Flaig<sup>p</sup>, Eleni Efstathiou<sup>d</sup>, Evan Y. Yu<sup>q</sup>, Celestia S. Higano<sup>q</sup>, Mary-Ellen Taplin<sup>r</sup>, Thomas W. Griffin<sup>s</sup>, Mary B. Todd<sup>t</sup>, Margaret K. Yu<sup>s</sup>, Youn C. Park<sup>t</sup>, Thian Kheoh<sup>s</sup>, Eric J. Small<sup>u</sup>, Howard I. Scher<sup>a</sup>, Arturo Molina<sup>v</sup>, Charles J. Ryan<sup>u</sup>, Fred Saad<sup>w</sup>

- Έλεγχος τρανσαμινασών και ηλεκτρολυτών ανά 15 ημέρες για τους πρώτους 3 μήνες θεραπείας
- Baseline καρδιολογικός έλεγχος

# Enzalutamide (MDV3100)



# Δοσολογία



40mg 4x1 = 160 mg/ημερησίως

# Enzalutamide (MDV3100)

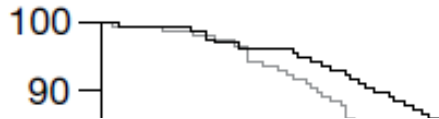


Ένδειξη <sup>1</sup>	Κεντρική μελέτη
Οι οποίοι είναι ασυμπτωματικοί ή ήπια συμπτωματικοί <b>προ χημειοθεραπείας</b>	<b>PREVAIL<sup>2</sup></b>
Των οποίων η νόσος παρουσίασε εξέλιξη κατά τη διάρκεια ή <b>μετά από σχήμα χημειοθεραπείας με δοσεταξέλη</b>	<b>AFFIRM<sup>1</sup></b>

1. Beer TM, et al. *N Engl J Med* 2014; DOI: 10.1056/NEJMoa1405095. [Epub ahead of print].

2. Scher HI, et al. *N Eng J Med* 2012;367:1187–97.

# AFFIRM study (post-docetaxel)



Hazard ratio 0.63; 95% CI 0.53, 0.75;  
 $p < 0.001$

	ENZA	placebo
Πτώση PSA > 50%	54%	2%
Μείωση μαζών μαλακών μορίων	29%	4%
Επιβίωση ελεύθερη ακτινολογικής επιδείνωσης	8.3 μήνες	2.9 μήνες
QoL response rate	43%	18%
Χρόνος έως αύξηση PSA	8.3 μήνες	3 μήνες
Χρόνος έως το 1 <sup>ο</sup> SRE	16.7 μήνες	13.3 μήνες

Months

No. at risk

Enzalutamide	800	775	701	627	400	211	72	7	0
Placebo	399	376	317	263	167	81	33	3	0

# PREVAIL study (docetaxel-naive)

100

Hazard ratio 0.19; 95% CI 0.15, 0.23

Endpoint	Enzalutamide (n=872)	Placebo (n=845)	Hazard ratio (95% CI)	p value
Median time until initiation of cytotoxic chemotherapy, months	28.0	10.8	0.35 (0.30, 0.40)	<0.001
Median time until decline in the FACT-P global score, months	11.3	5.6	0.63 (0.54, 0.72)	<0.001
Median time until first skeletal-related event, months	31.1	31.3	0.72 (0.61, 0.84)	<0.001
Median time until PSA progression, months	11.2	2.8	0.17 (0.15, 0.20)	<0.001
Confirmed change in PSA				
Patients with ≥1 post baseline PSA assessment, n (%)	854 (98)	777 (92)		
PSA decline ≥50% from baseline, n/total n (%)	666/854 (78)	27/777 (3)		<0.001
PSA decline ≥90% from baseline, n/total n (%)	400/854 (47)	9/777 (1)		<0.001
Patients with measurable soft tissue disease, n (%)	396 (45)	381 (45)		
Objective response	233 (59)	19 (5)		<0.001
Complete response	78 (20)	4 (1)		
Partial response	155 (39)	15 (4)		
	Enzalutamide	Placebo		
	801	305	79	20
				5
				0
				0

**Μέσος χρόνος για ακτινολογική επιδείνωση=47 μήνες**

# Συχνότερες παρενέργειες grade $\frac{3}{4}$ στον πραγματικό κόσμο... (real-world setting)

## Abiraterone

- Ηπατοτοξικότητα (8%)
- Υπέρταση (4%)
- Καρδιολογικά προβλήματα (2%)
- Οστεοπόρωση (1%)
- Υποκαλιαιμία (1%)
- Κατακράτηση υγρών/Οίδημα(1%)

## Enzalutamide

- Κόπωση (39%)
- Ναυτία (23%)
- Ανορεξία (15%)
- Αναιμία (12%)
- Περιφερικό οίδημα (11%)
- Οσφυαλγία(10%)
- Έμετος (10%)
- Αρθραλγία (10%)
  
- Επιληπτικοί σπασμοί (<1%)





**OPTION 1**

**OPTION 2**

**OPTION 3**

**OPTION 4**

**OPTION 5**

**OPTION**

**OPTION**

# Θεραπευτικοί στόχοι στον mCRPC



**SURVIVAL + QUALITY OF LIFE =**

**SURVIVORSHIP**

# Ταξινόμηση ασθενούς

1. Μεταστατικός/Μη μεταστατικός
2. Oligometastatic/High-volume metastatic
3. Οστικές/Σπλαχνικές μεταστάσεις
4. Ασυμπτωματικός/Συμπτωματικός
5. Good/Poor Performance status
6. Προ/Μετά τη λήψη χημειοθεραπείας (docetaxel)
7. Ύπαρξη βιοδεικτών
8. Ιστολογικός τύπος μεταστάσεων





Μελέτη	Ένδειξη
COU-AA-302	Προ χημειοθεραπ
PREVAIL	Προ χημειοθεραπ

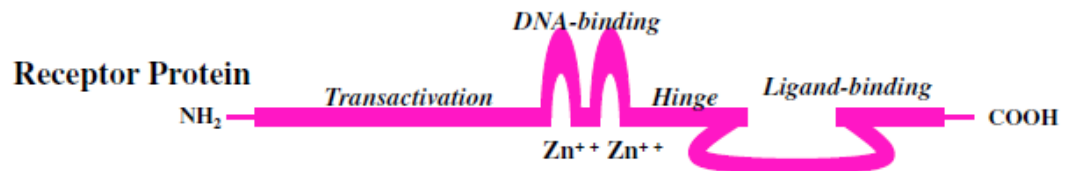
Ανταπόκριση	P-value
	0.0033
	0.0002

**Ο φαρμακευτικός παράγοντας που θα δοθεί πρώτος δίνει την καλύτερη ανταπόκριση και διατηρείται για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα**

# Μπορούμε να προβλέψουμε αποτυχία των AR-targeted θεραπειών?

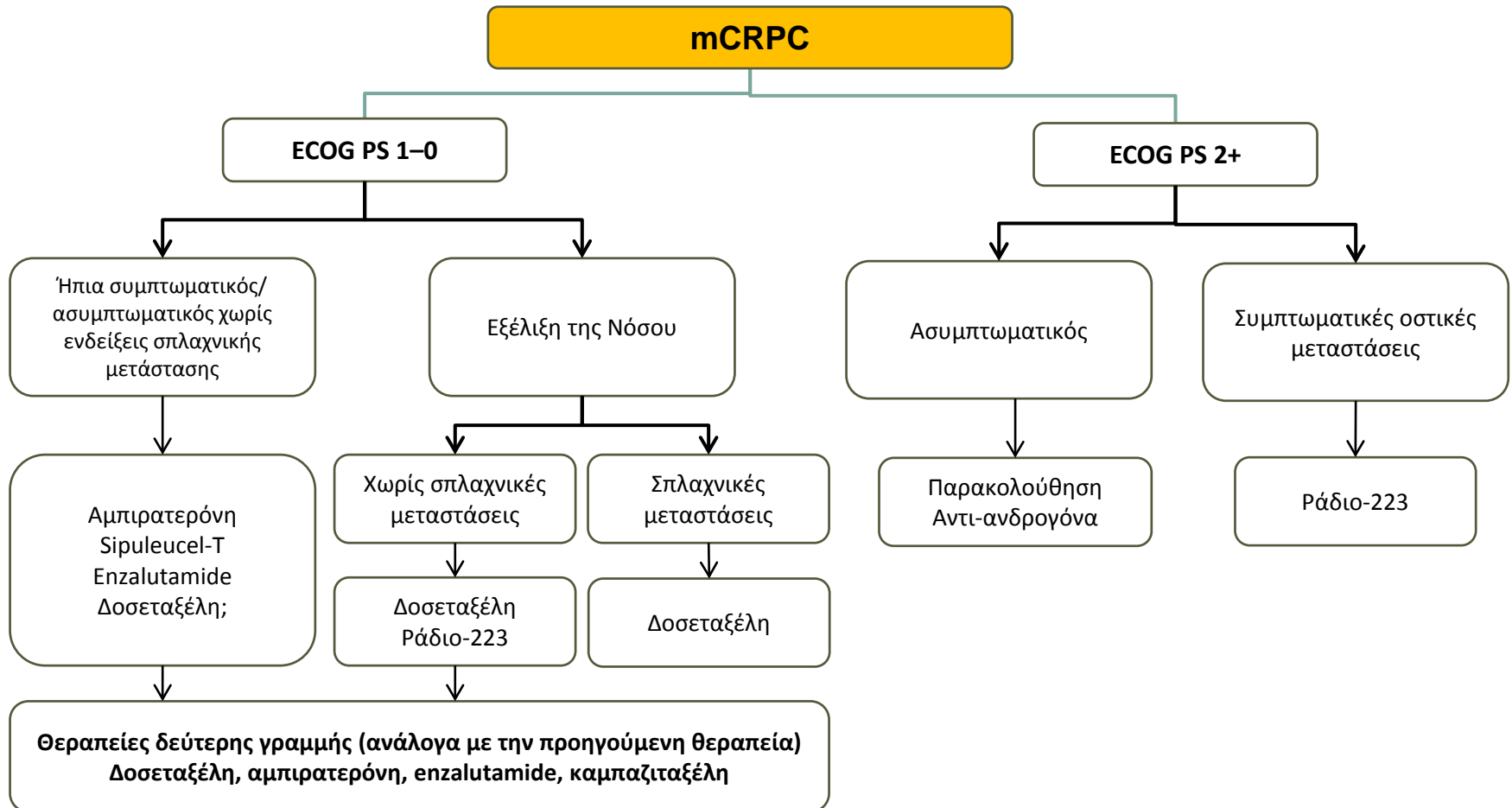
## Συνήθως αναπτύσσεται εντός 6-18 μηνών από την έναρξη

- Ακτινολογική επιδείνωση εντός 3 μηνών από την έναρξη της θεραπείας
- Μικρή διάρκεια ανταπόκρισης στην αρχική χορήγηση ADT < 18 μήνες
- Μικρή διάρκεια ανταπόκρισης στη docetaxel (< 6 μήνες)
- Αδιαφοροποίητος ιστολογικός τύπος
- Η ύπαρξη στα κυκλοφορούντα καρκινικά κύτταρα (CTC) του ARV-7 splice variant



# EAU Guidelines 2017 για ασθενείς με mCRPC

12



# Γιατί είναι σημαντική η παρακολούθηση?

- ◆ Έγκαιρη διάγνωση εξέλιξης της νόσου (μικρό το θεραπευτικό παράθυρο)
- ◆ Εκτίμηση της ανοχής της θεραπείας
- ◆ Αντιμετώπιση των παρενεργειών
- ◆ Εκτίμηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία
- ◆ Διάγνωση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με τη νόσο και όχι με το φάρμακο
- ◆ Καθορισμός των προσδοκιών του ασθενούς



# Τι πρέπει να κάνω σε κάθε επίσκεψη?

1<sup>η</sup> επίσκεψη: Καλό ιστορικό, φυσική εξέταση, ενημέρωση σωστής λήψης, **BASELINE καρδιολογικός-αιματολογικός έλεγχος**

Επόμενες επίσκεψεις: Έλεγχος τρανσαμινασών και ηλεκτρολυτών ανά 15 ημέρες για τους πρώτους 3 μήνες θεραπείας, μετρήσεις PSA, CEA, NSE, τεστοστερόνης ανά 2 μήνες, υπολογισμός PSA-DT, εκτίμηση κλινικής κατάστασης και απεικονίσεων (CT-σπινθηρογράφημα)

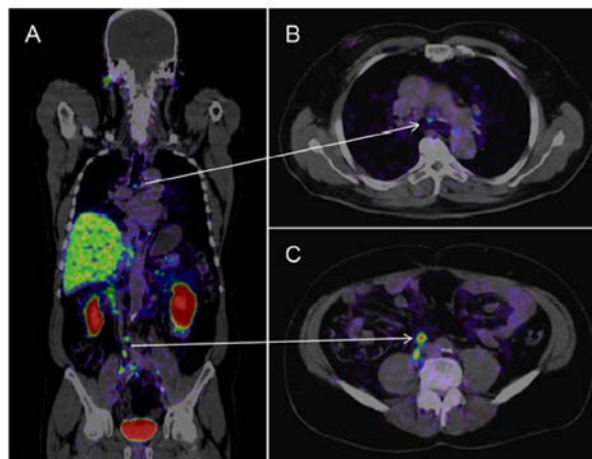


# Αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία

- PSA (πτώση κατά 30%, αλλά προσοχή στο flare τους πρώτους 3 μήνες)
- PSA doubling time (<6 μήνες)
- Σπινθηρογράφημα οστών (βασει PSA-επιδείνωσης)/ Bone scan flare
- CT (ανά 6 μήνες, αλλά **μην περιμένετε την κλινική επιδείνωση**)
- **11-choline PET/PSMA-PET/SPECT**
- **MRI αξονικού σκελετού-Full body MRI**
- **Βιοψία μεταστατικής εστίας για ανάδειξη γενετικής ετερογένειας**
- Βελτίωση συμπτωμάτων ή άλγους ή της HRQoL

## “The 2+2 rule”

- First bone scan at 8–12 weeks shows >2 new lesions
- Confirmatory bone scan >6 weeks later shows additional >2 lesions



# Χαρακτηριστικά του αναπλαστικού καρκινώματος

1. Μικροκυτταρικός τύπος (pure or mixed).
2. Σπλαγχνικές μεταστάσεις
3. Οστεολυτικές μεταστάσεις
4. **Bulky** ( $\geq 5$  cm) λεμφαδενοπάθεια ή high-grade (Gleason  $\geq 8$ ) μάζα
5. Χαμηλό PSA ( $\leq 10$  ng/mL) **με πολλαπλές οστικές μεταστάσεις (>20)**
6. Δείκτες νευροενδοκρινούς διαφοροποίησης  
IHC (chromogranin A or synaptophysin) **OR** in SERUM (abnormal high serum levels for chromogranin A or GRP) at initial diagnosis or at progression, **PLUS** any of the following in the absence of other causes:**A.** Elevated serum LDH ( $\geq 2 \times$  IULN), **B.** Malignant hypercalcemia, **C.** Elevated serum CEA ( $\geq 2 \times$  IULN).
7. Ταχεία εξέλιξη της νόσου <6 μήνες από την έναρξη των LHRH

**The sooner, the better?**

## Phase II/III trials in M0 CRPC

Study	IMAAGEN NCT01314118	STRIVE NCT01664923	PROSPER NCT02003924	SPARTAN NCT01946204	ARAMIS NCT02200614
Phase	2 (N=134)	2 US (N=400 mix pop)	3 (N=1500-1560)	3 (N=1200)	3 (N=1500)
Start/Completion	05 2011/07 2015	08 2012/06 2015	08 2013/08 2017	10 2013/08 2019	09 2014/12 2020
Patient population	M0 CRPC currently receiving GNRH	M0 CRPC and M1 CRPC	M0 CRPC high risk	M0 CRPC high risk	M0 CRPC high risk
Treatment	Abiraterone/pred + GNRH (single arm)	Enzalutamide vs bicalutamide	Enzalutamide vs placebo	ARN 509 vs placebo	ODM-201 vs placebo
1° Endpoint	Proportion of pts with $\geq 50\%$ reduction in PSA	PFS	MFS	MFS	MFS
Sponsor	Janssen	Medivation/ Astellas	Astellas/ Medivation	Janssen	Bayer/Orion

# MO CRPC

## SPARTAN

Φάσης 3, διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, προοπτική μελέτη, 1207 ασθενείς

240mg **apalutamide** vs. placebo 2:1

Median metastasis-free survival (MFS) was **40.5** months with apalutamide versus 16.2 months in the placebo arm (HR, 0.28; 95% CI, 0.23-0.35;  $P < .0001$ )

## PROSPER

Φάσης 3, διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, προοπτική μελέτη, 1401 ασθενείς

160mg **enzalutamide** vs. placebo 1:1

Median metastasis-free survival (MFS) was **36.6** months with enzalutamide plus ADT versus 14.7 months with ADT alone (HR, 0.29; 95% CI, 0.24-0.35;  $P < .0001$ )

## Ongoing studies in hormone-naïve men with prostate cancer

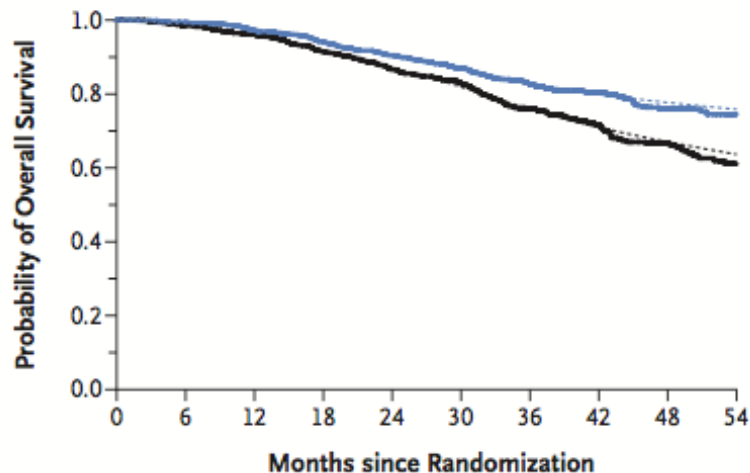
Study	PEACE-1 NCT01957436	ENZAMET NCT02446405	LATITUDE NCT01715285	STAMPEDE NCT00268476
Phase	III	III	III	III
Start/ Completion	Oct 2013/Oct 2023	Mar 2014/Dec 2020	Feb 2013/Aug 2018	Sept 2005/Sept 2017
Patient population	M1 hormone-naive	Newly diagnosed M1	Newly diagnosed, high-risk, M1	Advanced or metastatic
Treatment	ADT, +/- radiotherapy +/- abiraterone +/- docetaxel	Enzalutamide vs non-steroidal antiandrogen + ADT/surgery	Abiraterone + vs ADT	Arm G: ADT +/- abiraterone Arm J: ADT +/- enzalutamide and abiraterone
1° Endpoint	OS, PFS	OS	OS, rPFS	OS
Sponsor	UNICANCER	ANZGOG	Janssen	Medical Research Council

ORIGINAL ARTICLE

## Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy

N.D. James, J.S. de Bono, M.R. Spears, N.W. Clarke, M.D. Mason, D.P. Dearnaley, A.W.S. Ritchie, C.L. Amos, C. Gilson, R.J. Jones, D. Matheson, R. Millman, G. Attard, S. Chowdhury, W.R. Cross, S. Gillessen, C.C. Parker, J.M. Russell, D.R. Berthold, C. Brawley, F. Adab, S. Aung, A.J. Birtle, J. Bowen, S. Brock, P. Chakraborti, C. Ferguson, J. Gale, E. Gray, M. Hingorani, P.J. Hoskin, J.F. Lester, Z.I. Malik, F. McKinna, N. McPhail, J. Money-Kyrle, J. O'Sullivan, O. Parikh, A. Protheroe, A. Robinson, N.N. Srihari, C. Thomas, J. Wagstaff, J. Wylie, A. Zarkar, M.K.B. Parmar, and M.R. Sydes, for the STAMPEDE Investigators\*

### A Overall Survival in All Patients

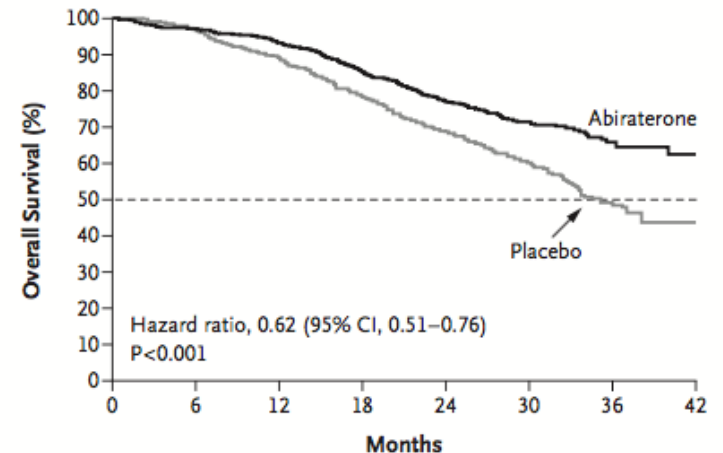


ORIGINAL ARTICLE

## Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer

Karim Fizazi, M.D., Ph.D., NamPhuong Tran, M.D., Luis Fein, M.D., Nobuaki Matsubara, M.D., Alfredo Rodriguez-Antolin, M.D., Ph.D., Boris Y. Alekseev, M.D., Mustafa Özgüroğlu, M.D., Dingwei Ye, M.D., Susan Feyerabend, M.D., Andrew Protheroe, M.D., Ph.D., Peter De Porre, M.D., Thian Kheoh, Ph.D., Youn C. Park, Ph.D., Mary B. Todd, D.O., and Kim N. Chi, M.D., for the LATITUDE Investigators\*

### A Overall Survival

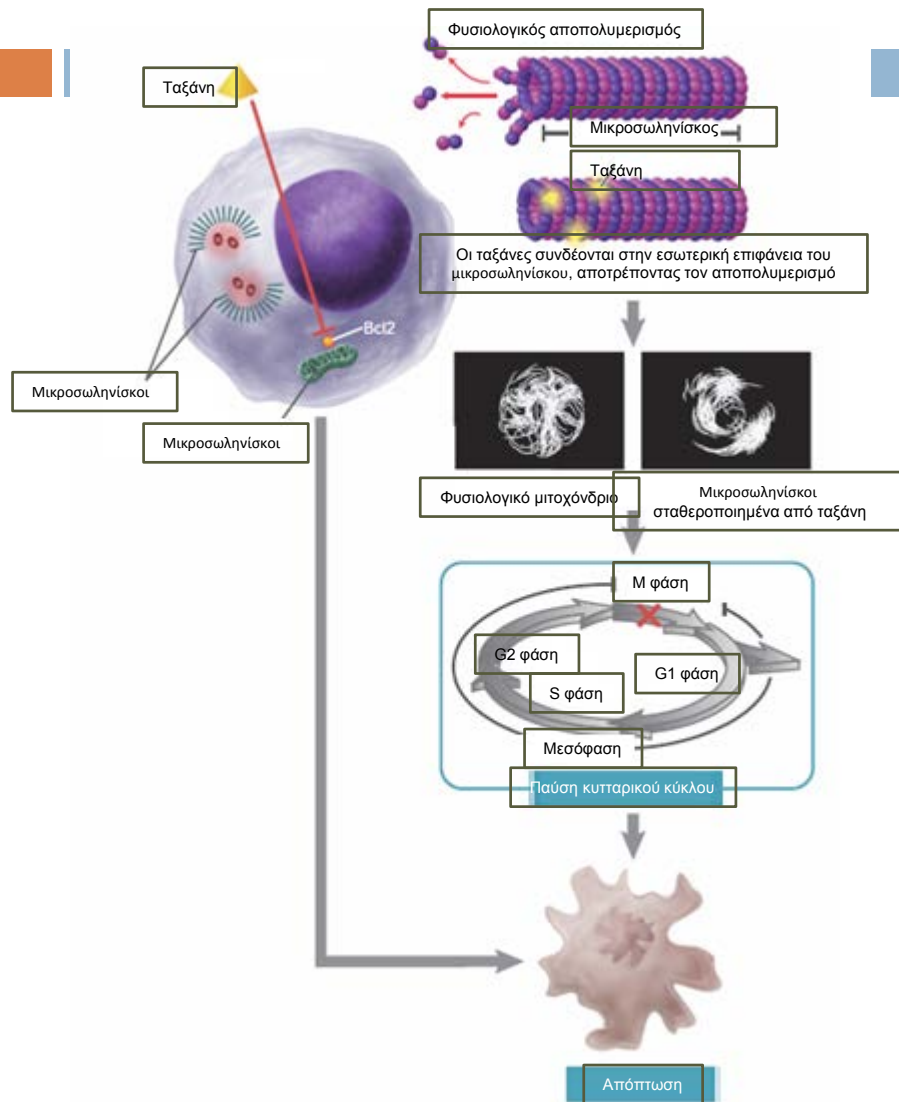






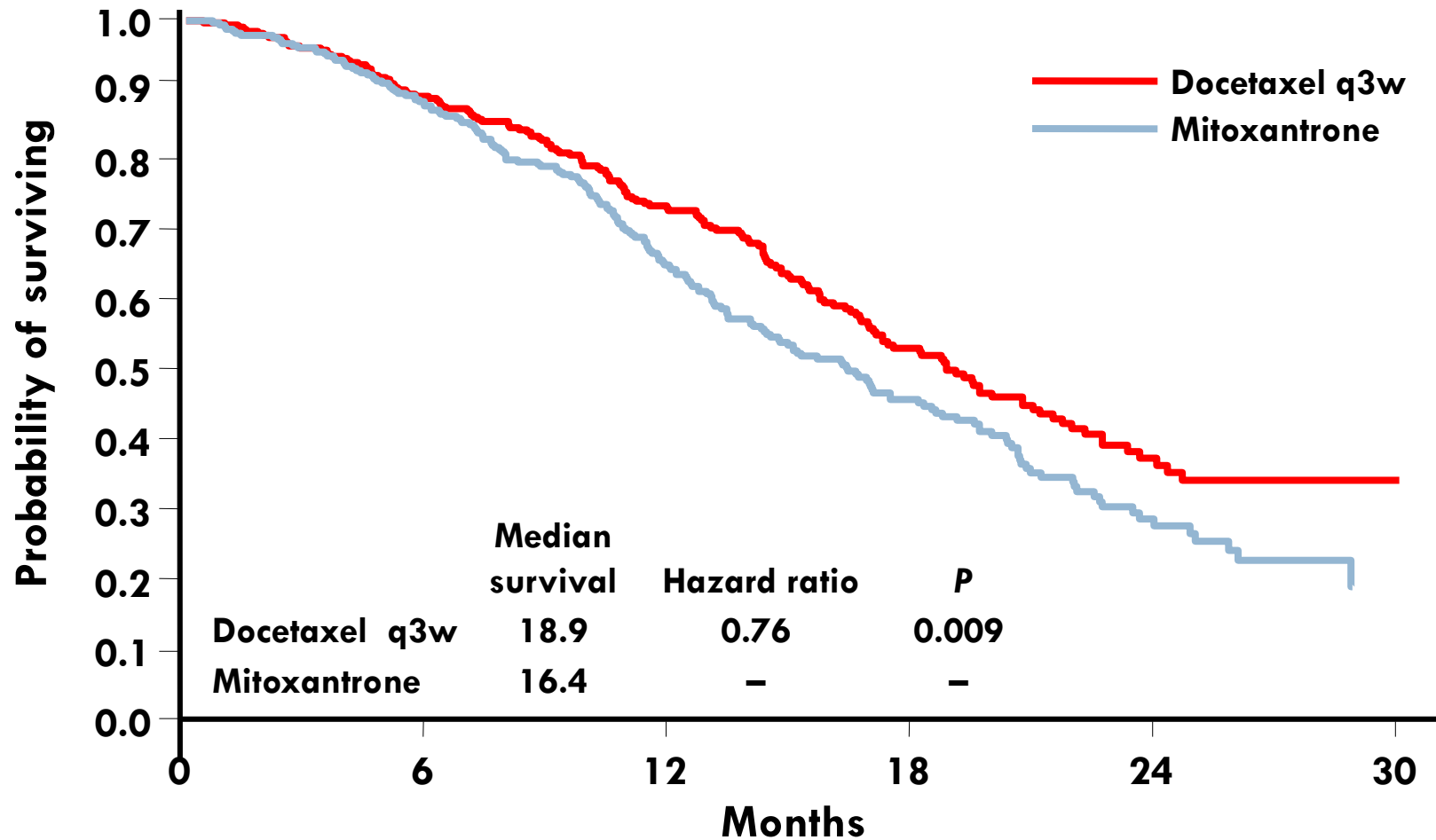
ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ  
ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ  
ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

# Ταξάνες: Μηχανισμός δράσης



- Η δοσεταξέλη και η καμπαζιταξέλη είναι ταξάνες – αντινεοπλασματικοί παράγοντες που δρουν μέσω διατάραξης του δικτύου μικροσωληνίσκων σε προστατικά καρκινικά κύτταρα.
- Η δοσεταξέλη αναστέλλει επίσης την Bcl-2, ένα μόριο που είναι σημαντικό για την επιβίωση του καρκινικού κυττάρου.

# Δοσεταξέλη



1. Petrylak DP, et al. *N Engl J Med* 2004;351:1513–20.
2. Tannock IF, et al. *N Engl J Med* 2004;351:1502–12.
3. Horwich A, et al. *Ann Oncol* 2010;21:v129–33.

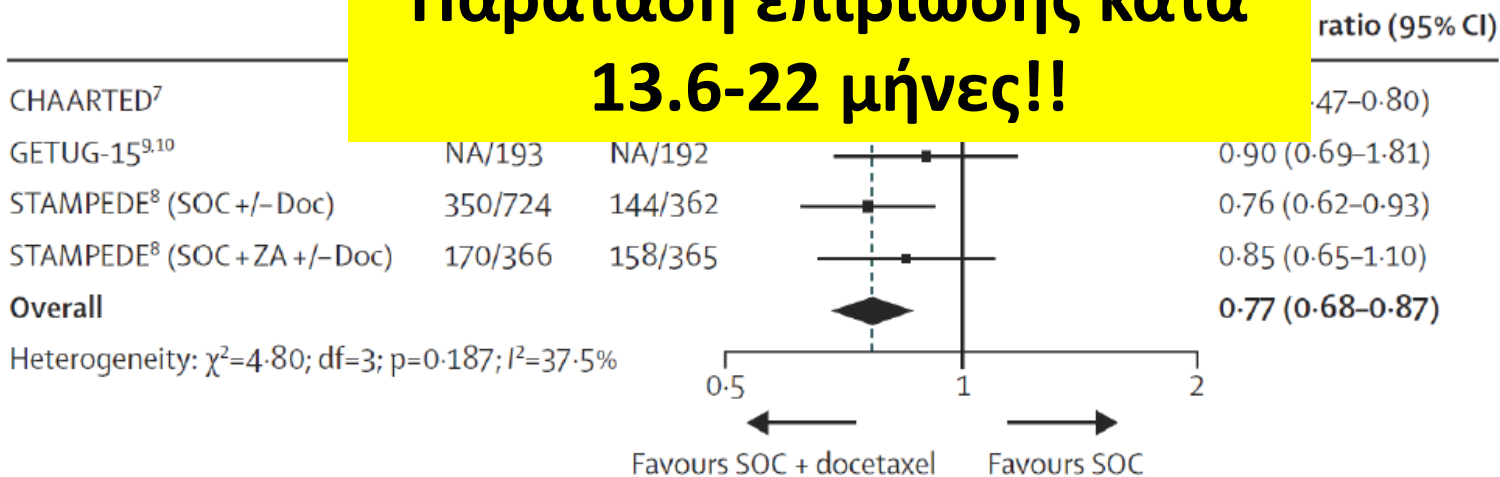
# Η αναγέννηση...



## Meta-analysis of overall survival: ADT + docetaxel in M1 HSPC

Results based on 2993 men/2198 events

**Παράταση επιβίωσης κατά  
13.6-22 μήνες!!**

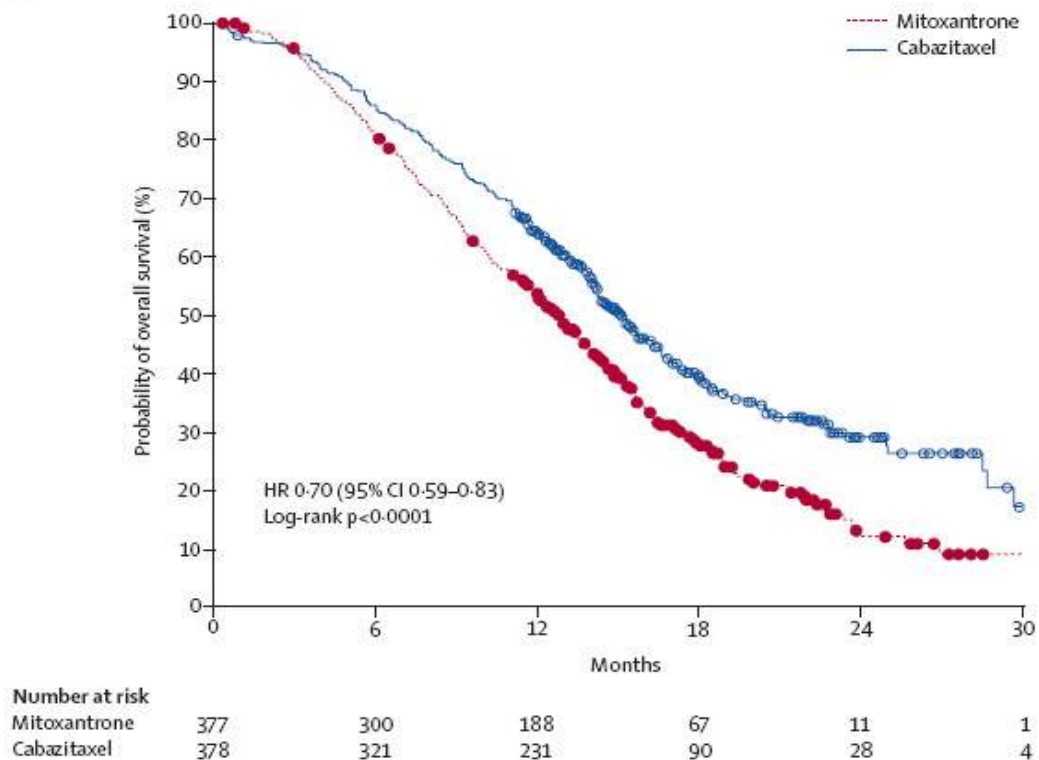


# Καμπαζιταξέλη: Αποτελέσματα μελέτης TROPIC

## Κύρια έκβαση

- Διάμεση OS 15,1 μήνες με καμπαζιταξέλη έναντι 12,7 μηνών με μιτοξαντρόνη ( $p < 0,0001$ ).
- 30% μείωση των θανάτων σε σύγκριση με τη μιτοξαντρόνη

A



**JEVTANA**  
cabazitaxel

1. De Bono JS, *et al. Lancet* 2010;376:1147-54.
2. Calcagno F, *et al. CMI: Oncology* 2013;7:1-12.
3. Yap TA, *et al. Nature Rev* 2011;8:597-610.

# Ανεπιθύμητες ενέργειες ταξανών

## Most frequent AEs (all-grade)

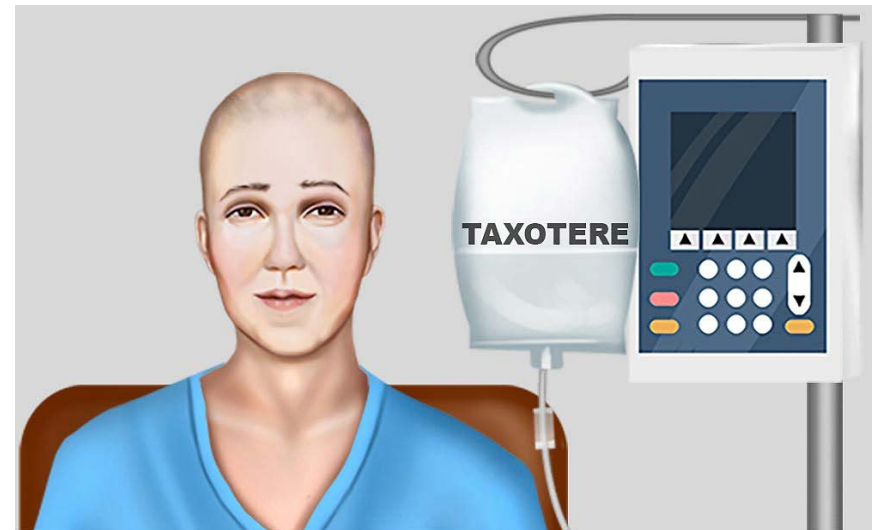
- Anemia (97%)
- Leukopenia (96%)
- Neutropenia (94%)
- Thrombocytopenia (47%)
- Diarrhea (47%)
- Fatigue (37%)
- Nausea (34%)
- Vomiting (23%)

## Most frequent grades 3/4 AEs

- Neutropenia (82%)
- Leukopenia (68%)
- Anemia (11%)
- Febrile neutropenia (8%)
- Diarrhea (6%)

## Other clinically significant AEs (all-grade)

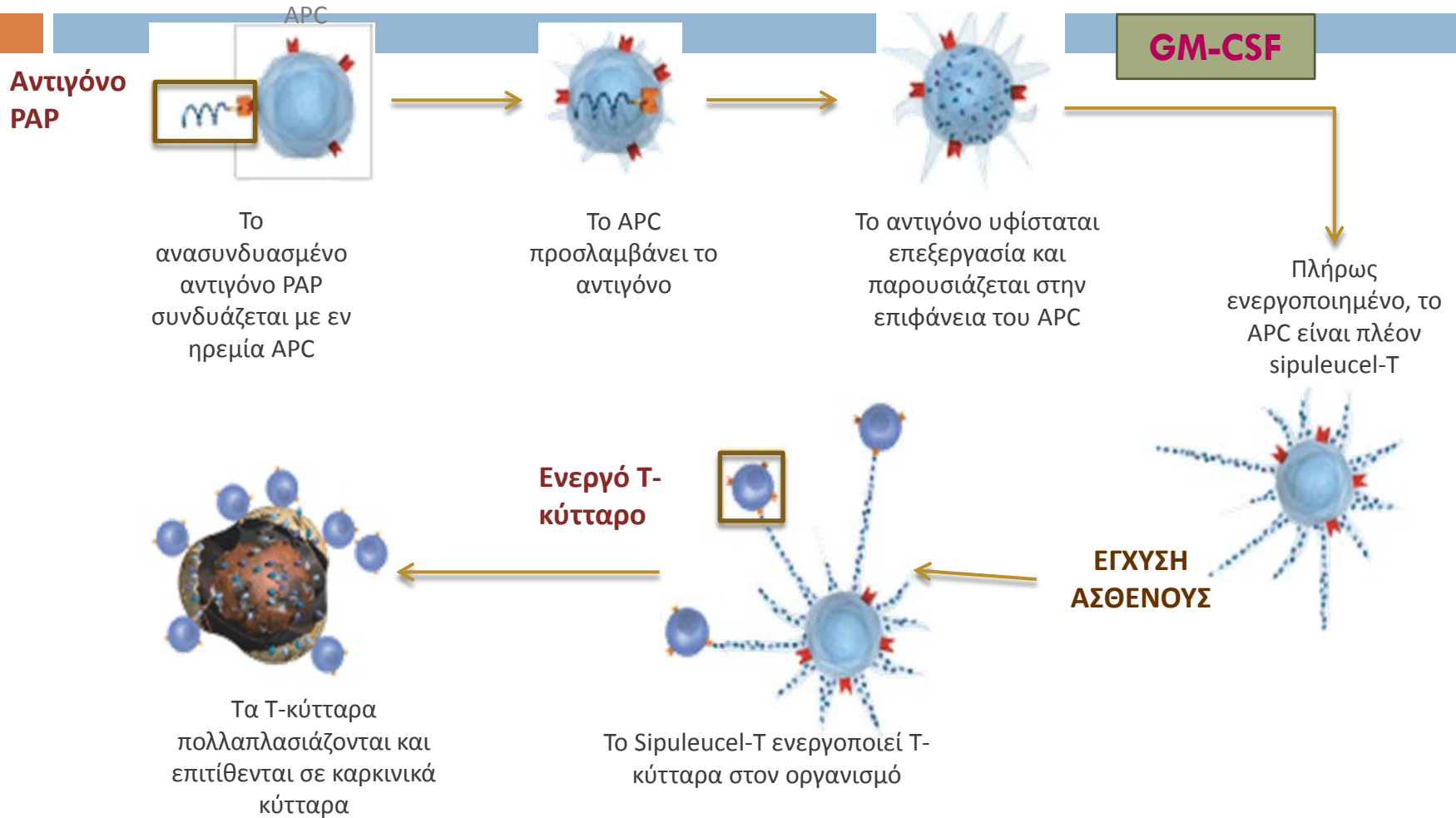
- Peripheral neuropathy (14%)
- Renal failure (1%)



# Sipuleucel-T: Μηχανισμός δράσης

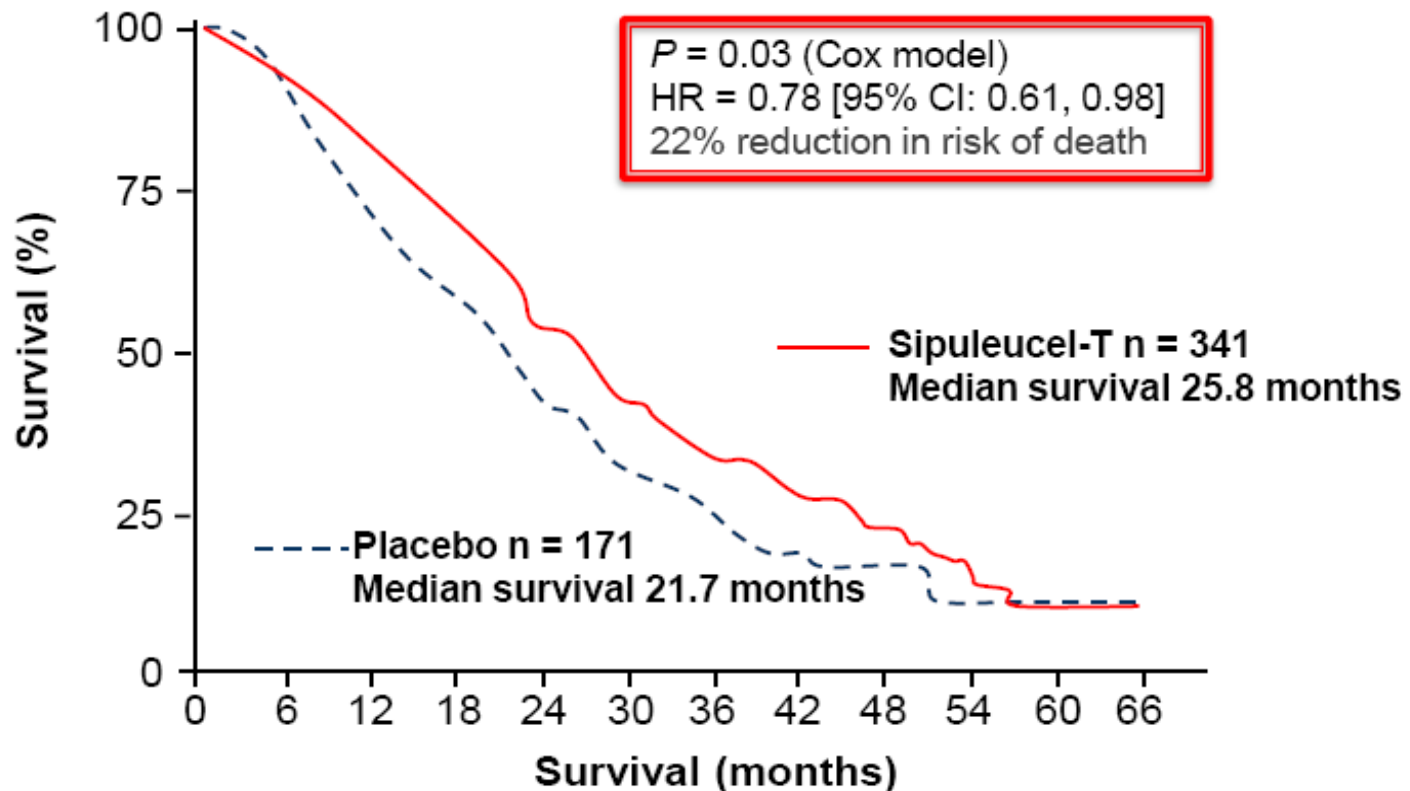
# PROVENGE<sup>®</sup>

(sipuleucel-T)



**3 κύκλοι ανά 2 εβδομάδες**

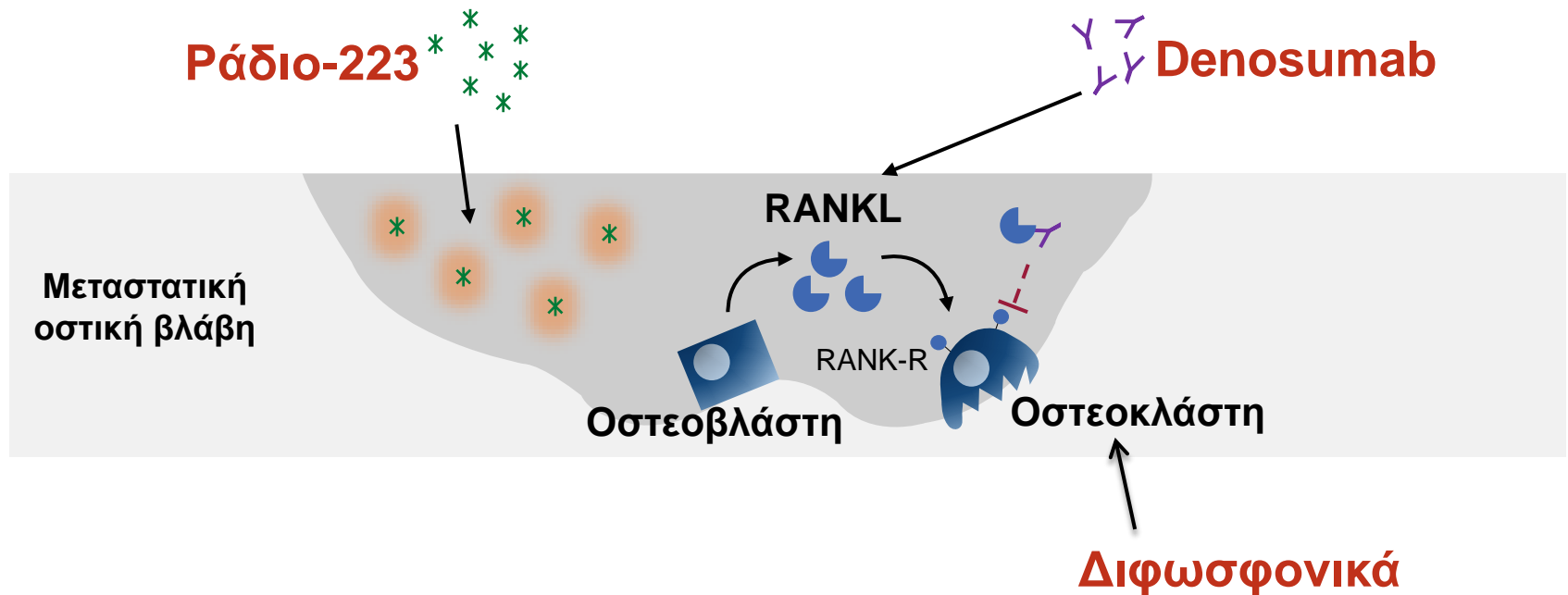
# Sipuleucel-T



IMPACT overall survival: primary endpoint  
Intent-to-treat population



# Παράγοντες που έχουν σαν στόχο τα οστά στον CRPC

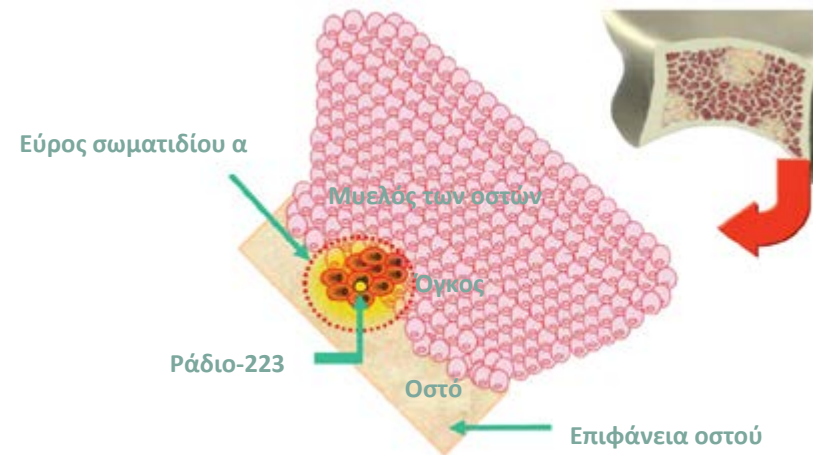


1. Harrison MR, et al. *Cancer Manag Res* 2013;5:1–14.
2. Galsky MD, et al. *CA Cancer J Clin* 2012;62:299–308.

# Ράδιο-223: Μηχανισμός δράσης

7

- Το ράδιο-223 επιλέχθηκε για βιοϊατρικές εφαρμογές με βάση τα εξής:<sup>1</sup>
  - Ευνοϊκή ημίσεια ζωή: 11,4 ημέρες
  - Μικρή διείσδυση σε ιστούς: 100 μm
  - Πυκνότητα ιονίζουσας ακτινοβολίας: υψηλό LET
- Το διχλωριούχο ράδιο-223 είναι ένα μιμητικό του ασβεστίου και για το λόγο αυτό στοχεύει φυσικώς περιοχές οστικού μεταβολισμού χωρίς να υπάρχει ανάγκη για φορέα<sup>1</sup>
- Το ραδιοϊσότοπο εκπομπής ακτίνων α επάγει διάσπαση του DNA σε παρακείμενα καρκινικά κύτταρα<sup>1,2</sup>
- Μικρή διείσδυση (2–10 κυτταρικές διαμέτροι):<sup>1,2</sup>
  - Εξαιρετικά εντοπισμένη θανάτωση καρκινικών κυττάρων
  - Ελάχιστη βλάβη στον περιβάλλοντα φυσιολογικό ιστό
- Σε προκλινικές μελέτες καταδείχθηκαν σημαντικές αντινεοπλασματικές επιδράσεις απουσία τοξικοτήτων στο μυελό των οστών<sup>1,2</sup>



1. Harrison MR, et al. *Cancer Manag Res* 2013;5:1–14.

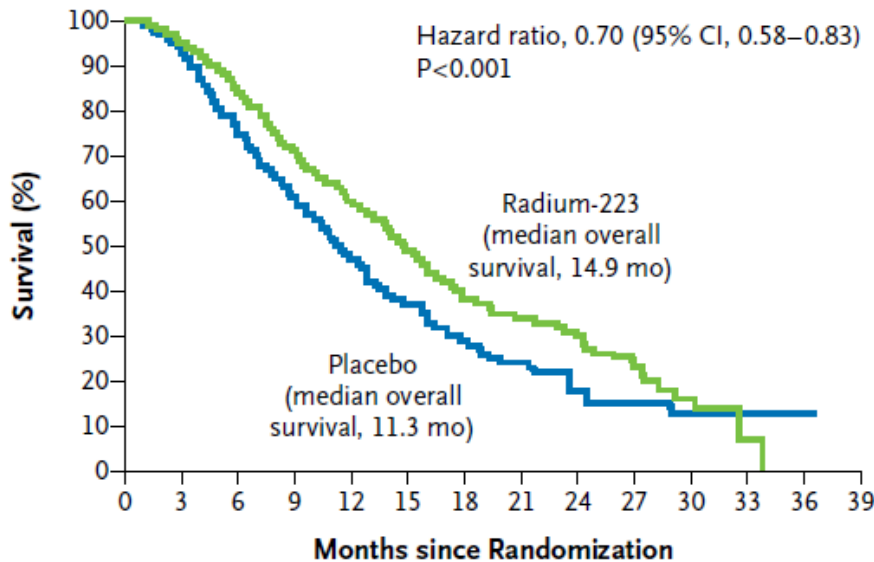
2. Henriksen G, et al. *Cancer Res* 2002;62:3120–5.

# Διχλωριούχο ράδιο-223

3

Ένδειξη <sup>1</sup>	Πιλοτική μελέτη <sup>2</sup>	Κύρια έκβαση
Θεραπεία ενήλικων ανδρών με mCRPC με συμπτωματικές οστικές μεταστάσεις και χωρίς γνωστές σπλαχνικές μεταστάσεις	<b>ALSYMPCA</b>	Η διάμεση OS: 14,9 μήνες με ράδιο-223 vs. 11,3 μηνών με placebo. (HR=0,70, p<0,001)

**A Overall Survival**

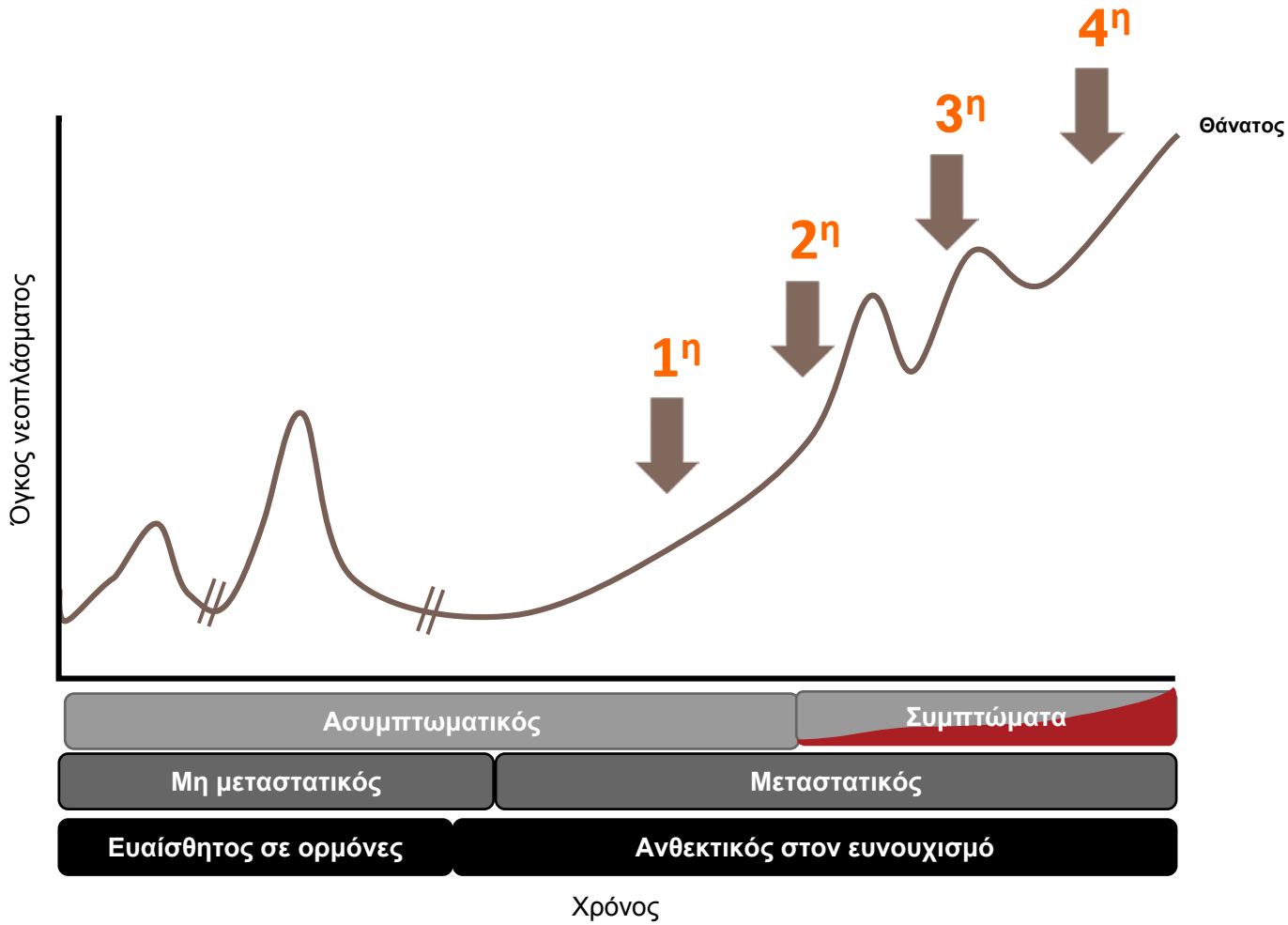


**No. at Risk**

Radium-223	614	578	504	369	274	178	105	60	41	18	7	1	0	0
Placebo	307	288	228	157	103	67	39	24	14	7	4	2	1	0

Parker CP, et al. *N Engl J Med* 2013;369:213–23.

# Γραμμές Θεραπείας



# Τα προβλήματα...



- Καμία συγκριτική μελέτη για sequencing
- Δεν υπάρχουν δεδομένα για combination therapy
- Διαγνωστικοί βιοδείκτες μη κλινικά διαθέσιμοι
- Primary/Cross-resistance
- **Ο ασθενής θα καθορίσει τη θεραπεία τελικά**

**NOT ONE FITS ALL!**

## Κριτήρια επιλογής ΧΜΘ 1<sup>ης</sup> γραμμής

- Μικρή ηλικία
- Βραχύβια ανταπόκριση στην ADT
- Υψηλό φορτίο νόσου
- Σπλαγχνικές μεταστάσεις
- Συμπτωματική νόσος (ακόμη και κακό PS λόγω νόσου)
- Ταχεία απεικονιστική εξέλιξη, μικρός χρόνος διπλασιασμού PSA
- Σημεία αναπλαστικής ή μικροκυτταρικής νόσου
- ? Βιοδείκτες: ARV7+

## Κριτήρια επιλογής ENZA/ABI 1<sup>ης</sup> γραμμής

- Μακροχρόνια ανταπόκριση στην ADT
- Χαμηλό φορτίο νόσου
- Κυρίως οστικές μεταστάσεις (όμως βλ. PREVAIL)
- Ασυμπτωματική ή ήπια συμπτωματική νόσος
- Κακό PS λόγω συννοσηροτήτων
- Αργή απεικονιστική εξέλιξη, μεγάλος χρόνος διπλασιασμού PSA
- ? Βιοδείκτες: ARV7-

## Πότε αλλάζουμε θεραπεία (sequencing)?

- Κλινική επιδείνωση
- Ακτινολογική επιδείνωση
- Αύξηση του PSA (PSADT < 6 μήνες)

ή αν εμφανιστεί grade 4 τοξικότητα

**Απαιτούνται 2 από τα 3 κριτήρια**

Grade 1	Mild AE
Grade 2	Moderate AE
Grade 3	Severe AE
Grade 4	Life-threatening or disabling AE
Grade 5	Death related to AE





**Γεφυροποίηση (bridging) μεταξύ ABI-ENZA με χημειοθεραπεία, ώστε να καταργηθεί ο μηχανισμός αντίστασης του ορμονικού παράγοντα.**

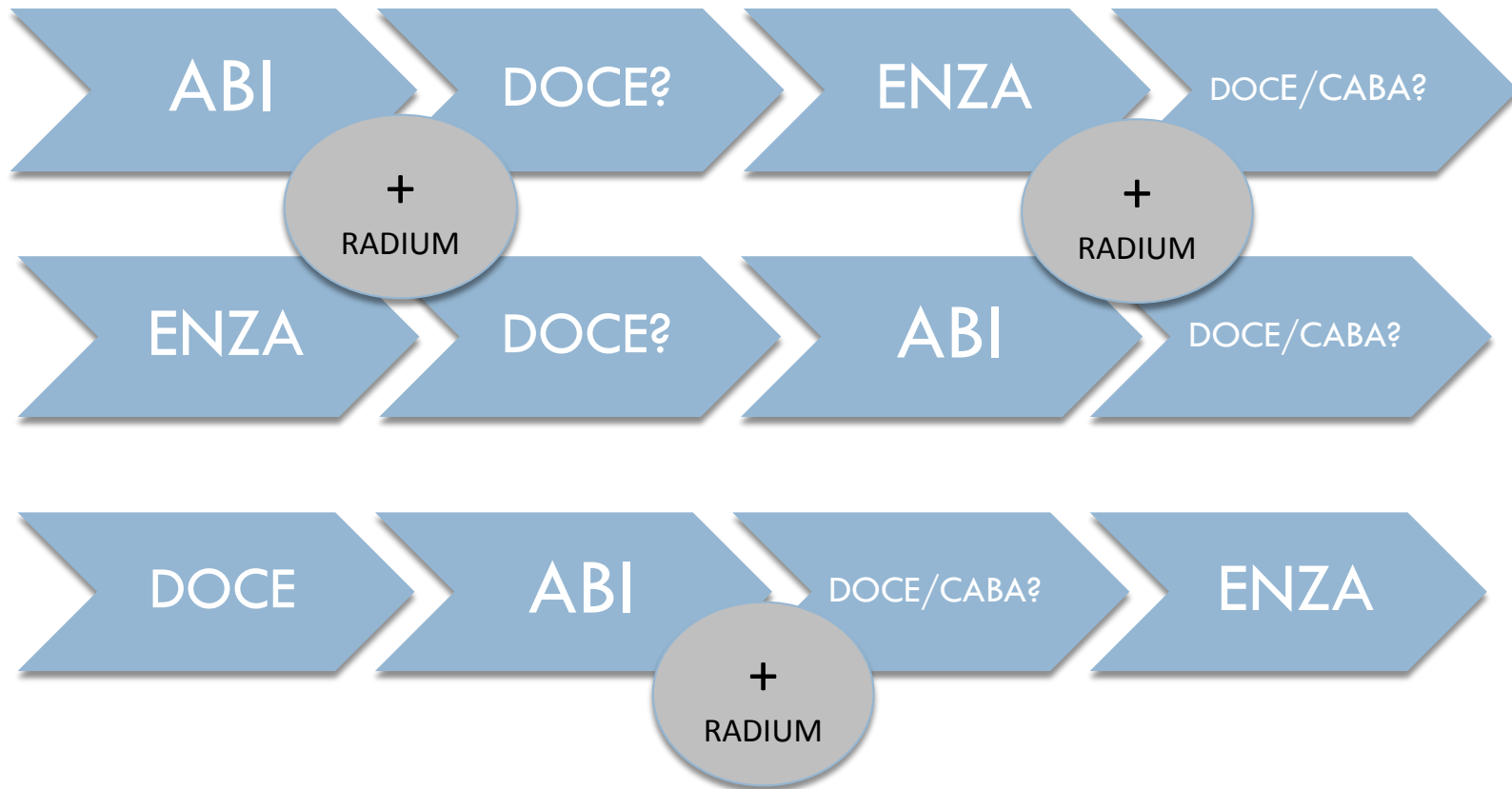


Combination therapy  
Ταυτόχρονη χορήγηση 2 θεραπειών



LAYERING=στρωματοποίηση?  
Μετάχρονη προσθήκη  
ενός 2<sup>ου</sup> παράγοντα **παρά την υποτροπή**

# Αλγόριθμος sequencing



# Head to head



Agent	Trial (patients)	Target Population	Arms	Survival (months)	HR	Reference
Abiraterone	COU-AA-301 (N = 1195)	Postdocetaxel mCRPC	Abiraterone/prednisone vs placebo/prednisone	14.8 vs 10.9 <b>3.9</b>	0.65	de Bono JS et al. <i>N Engl J Med</i> 2011;364(21):1995-2005.
Cabazitaxel	TROPIC (N = 755)	Postdocetaxel mCRPC	Cabazitaxel/prednisone vs mitoxantrone/prednisone	15.1 vs 12.7 <b>2.4</b>	0.70	de Bono JS et al. <i>Lancet</i> . 2010;376(9747):1147-1154.
Docetaxel	TAX 327 (N = 1006)	mCRPC with or without symptoms	Docetaxel/prednisone vs mitoxantrone/prednisone	18.9 vs 16.5 <b>2.4</b>	0.76	Tannock IF et al. <i>N Engl J Med</i> . 2004;351(15):1502-1512.
Docetaxel	SWOG 99-16 (N = 770)	mCRPC	Docetaxel/estramustine vs mitoxantrone/prednisone	17.5 vs 15.6 <b>1.9</b>	0.80	Petrylak DP et al. <i>N Engl J Med</i> . 2004;351(15):1513-1520.
Enzalutamide	AFFIRM (N = 1199)	Postdocetaxel mCRPC	Enzalutamide vs placebo	18.4 vs 13.6 <b>4.8</b>	0.63	Scher H et al. <i>N Engl J Med</i> . 2012;367(13):1187-1197.
Radium-223	ALSYMPCA (N = 921)	Postdocetaxel mCRPC (or declined/unsuitable for chemo)	Radium-223/BSC vs placebo/BSC	14.9 vs 11.3 <b>3.6</b>	0.70	Parker C et al. <i>N Engl J Med</i> . 2013;369(3):213-223.
Sipuleucel-T	IMPACT (N = 512)	mCRPC with few symptoms	Sipuleucel-T vs placebo	25.8 vs 21.7 <b>4.2</b>	0.78	Kantoff PW et al. <i>N Engl J Med</i> . 2010;363(5):411-422.

# EAU Guidelines 2017

<b>Recommendations</b>	<b>LE</b>	<b>GR</b>
Ensure that testosterone levels are confirmed to be < 50 ng/mL, before diagnosing castration-resistant PCa (CRPC).	4	A
Do not treat patients for non-metastatic CRPC outside of a clinical trial.	3	A
Counsel, manage and treat patients with metastatic (m)CRPC in a multidisciplinary team.	3	A
Treat patients with mCRPC with life prolonging agents. Base the choice of first line treatment on the performance status, symptoms, comorbidities, location and extent of disease (alphabetical order: abiraterone, docetaxel, enzalutamide, radium-223, sipuleucel-T).	1b	A