

# 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



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

# Ορισμός του CRPC

## **Castrate-resistant prostate cancer**

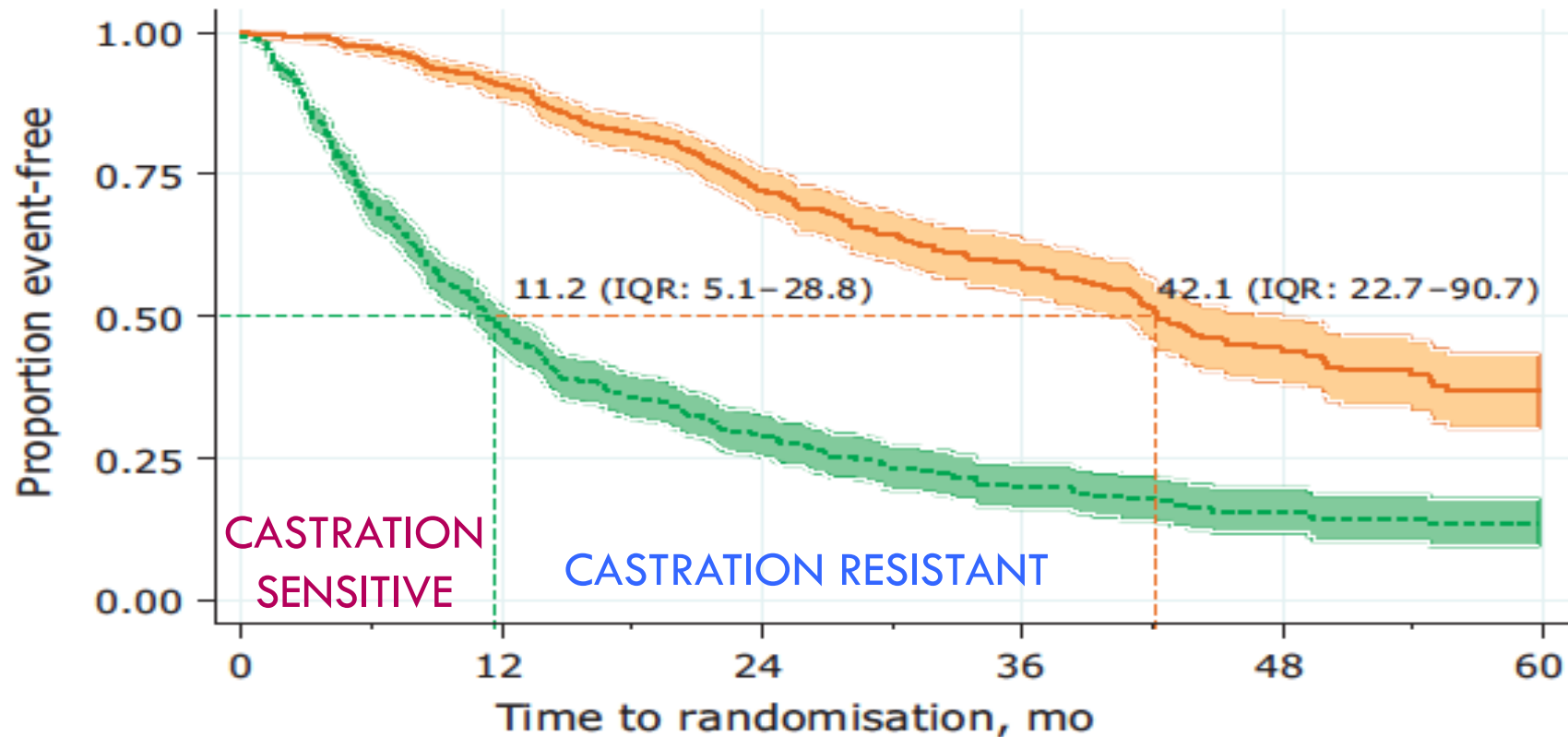
Τεστοστερόνη σε επίπεδα ευνουχισμού <50 ng/dL or <1.7 nmol/L,

*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

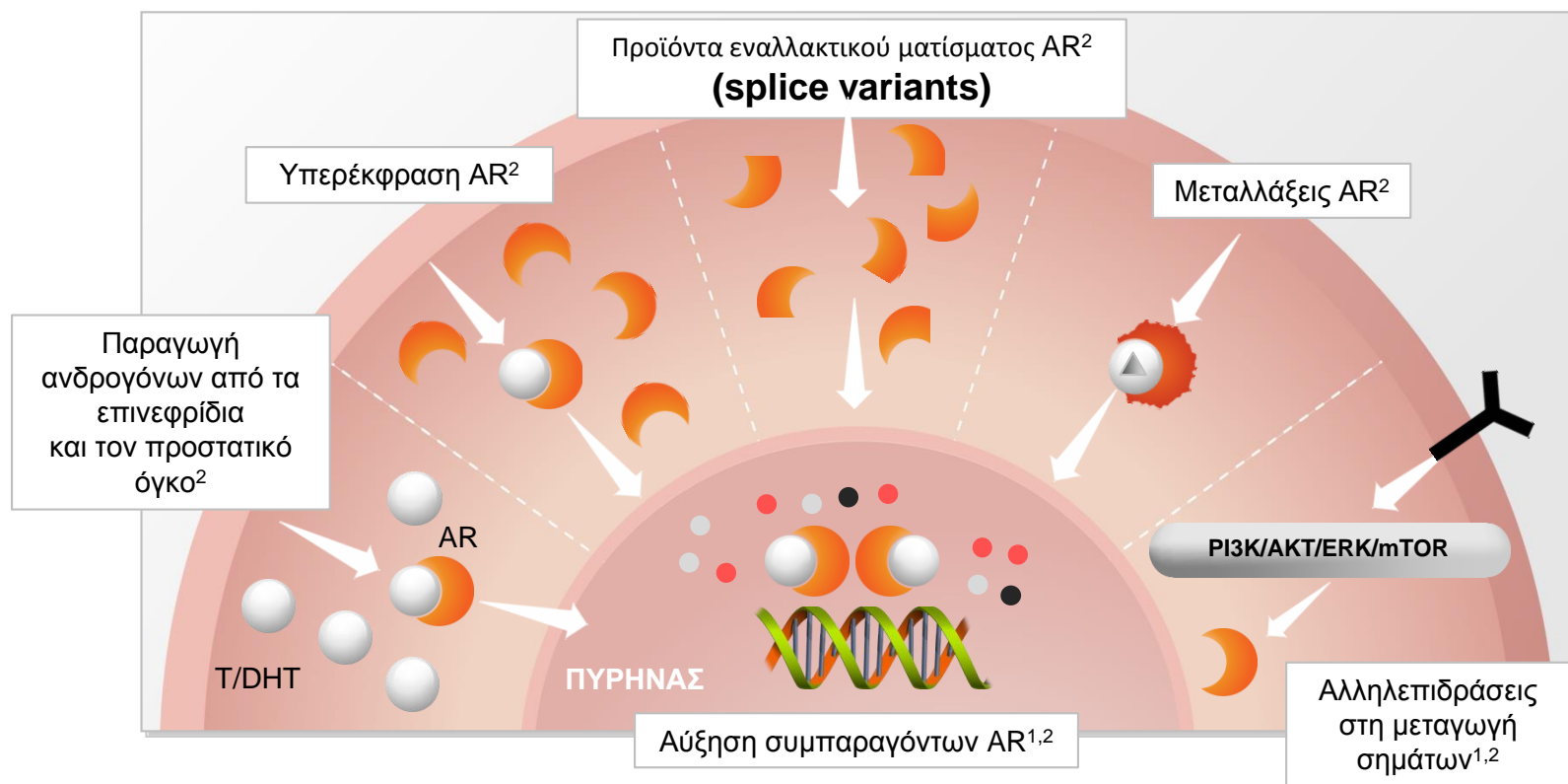


## Μπορούμε να προβλέψουμε τον χρόνο εμφάνισης της ευνουχοαντοχής;

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.

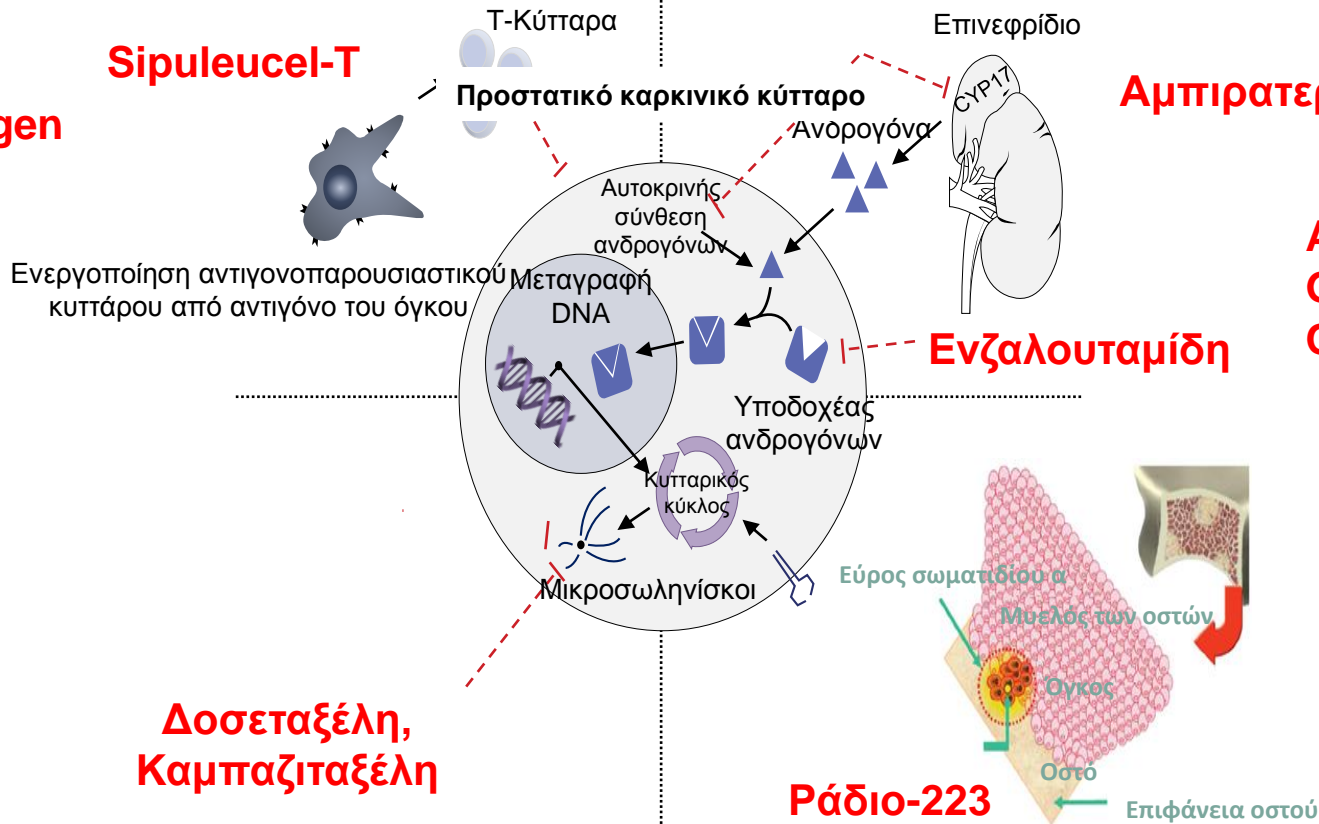
mTOR=στόχος της ραπαμυκίνης στα θηλαστικά. PI3K=φωσφατιδυλινοσιτόλη-3 κινάση. T=τεστοστερόνη.

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**

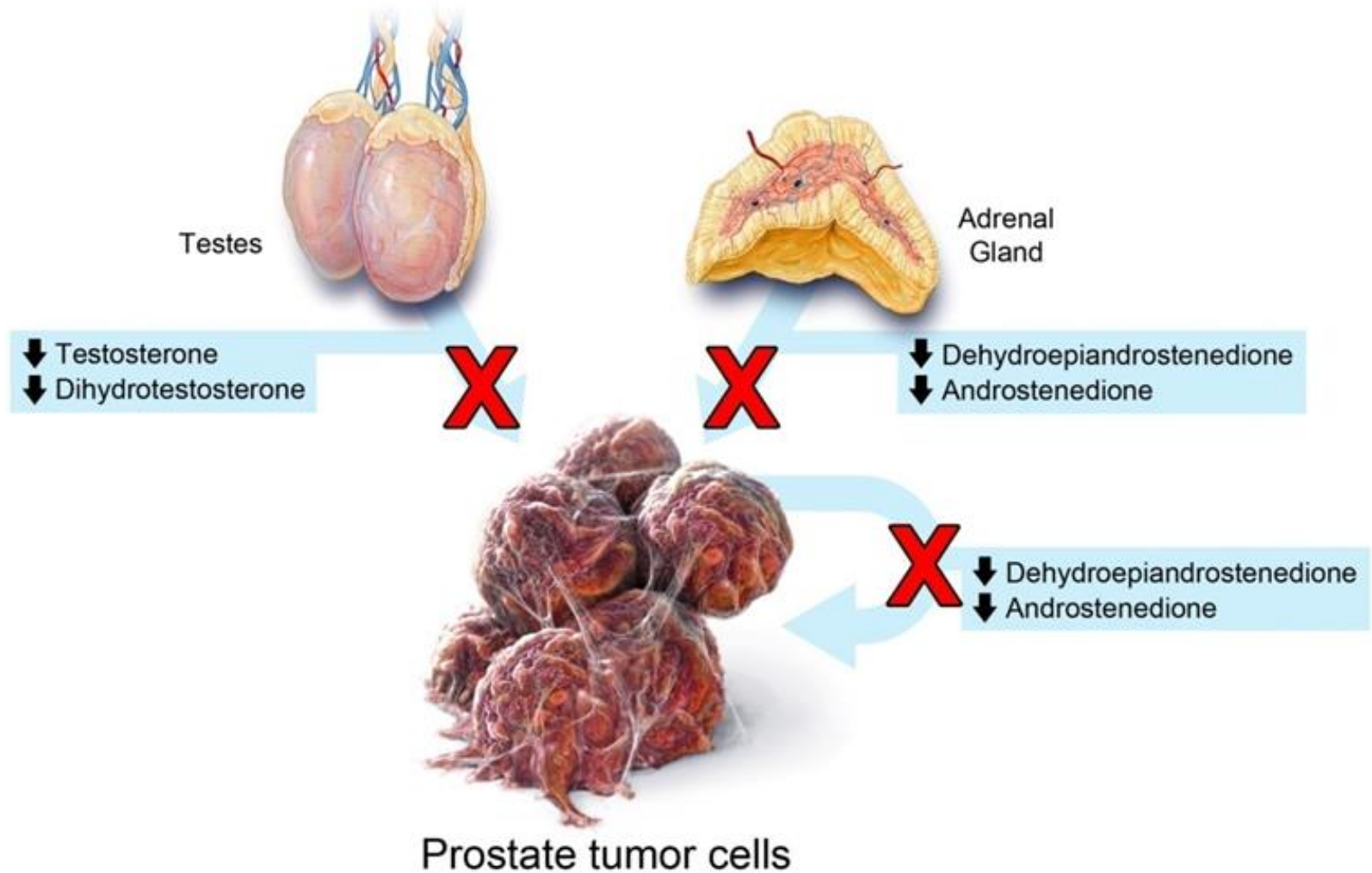
**AR-  
Dependent**

**AR-  
Non dependent**

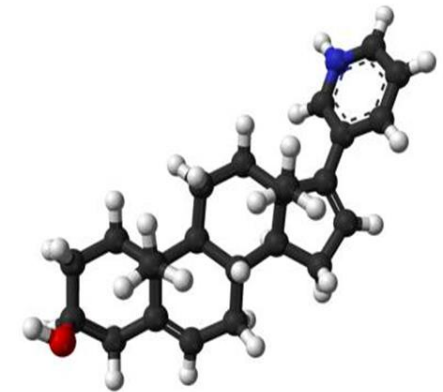
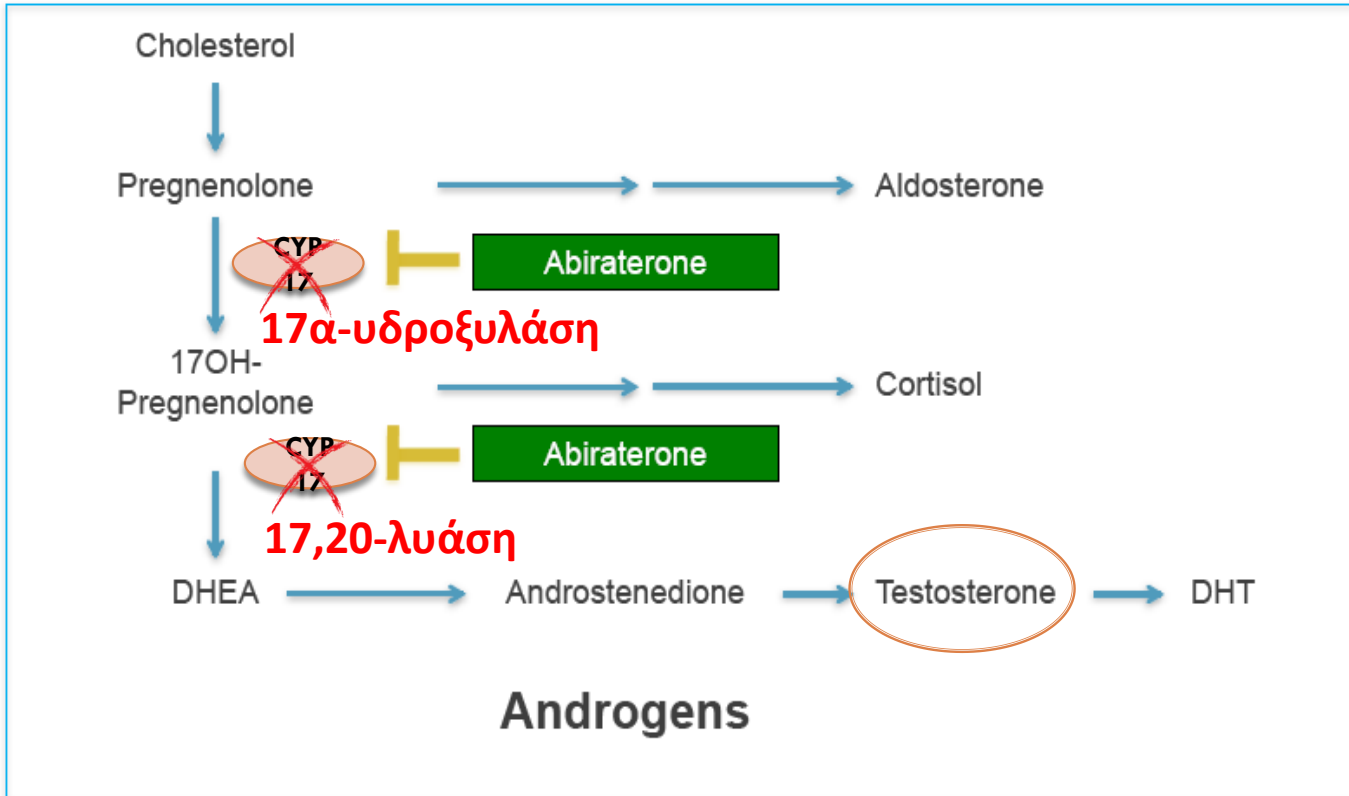




# Τριπλή δράση αμπιρατερόνης



# Οξική Αμπιρατερόνη



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



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

**Τουλάχιστον 2 ώρες μετά από φαγητό και όχι λήψη τροφής για 1 τουλάχιστον ώρα μετά τη χρήση**

# Αμπιρατερόνη

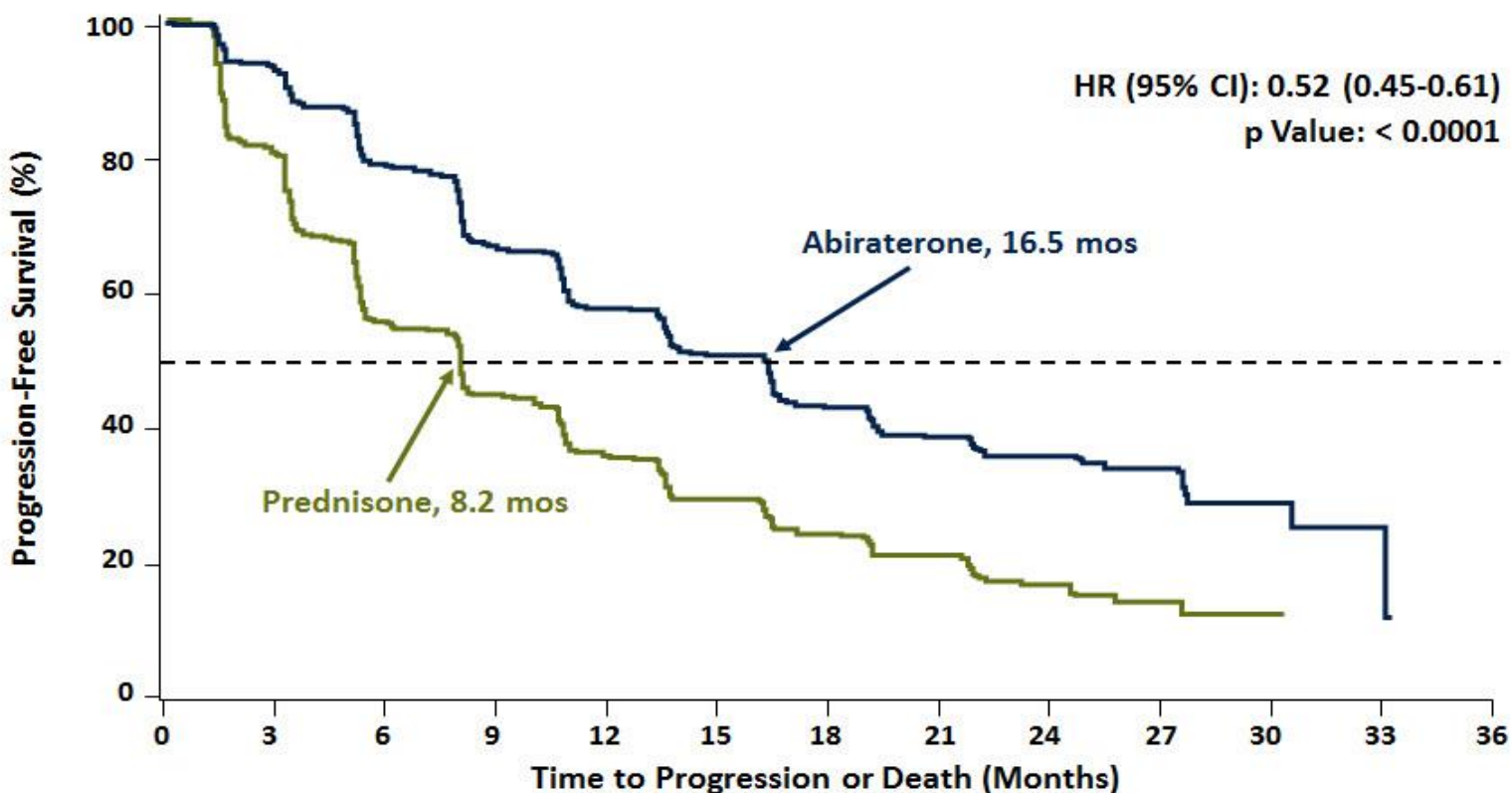
11

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

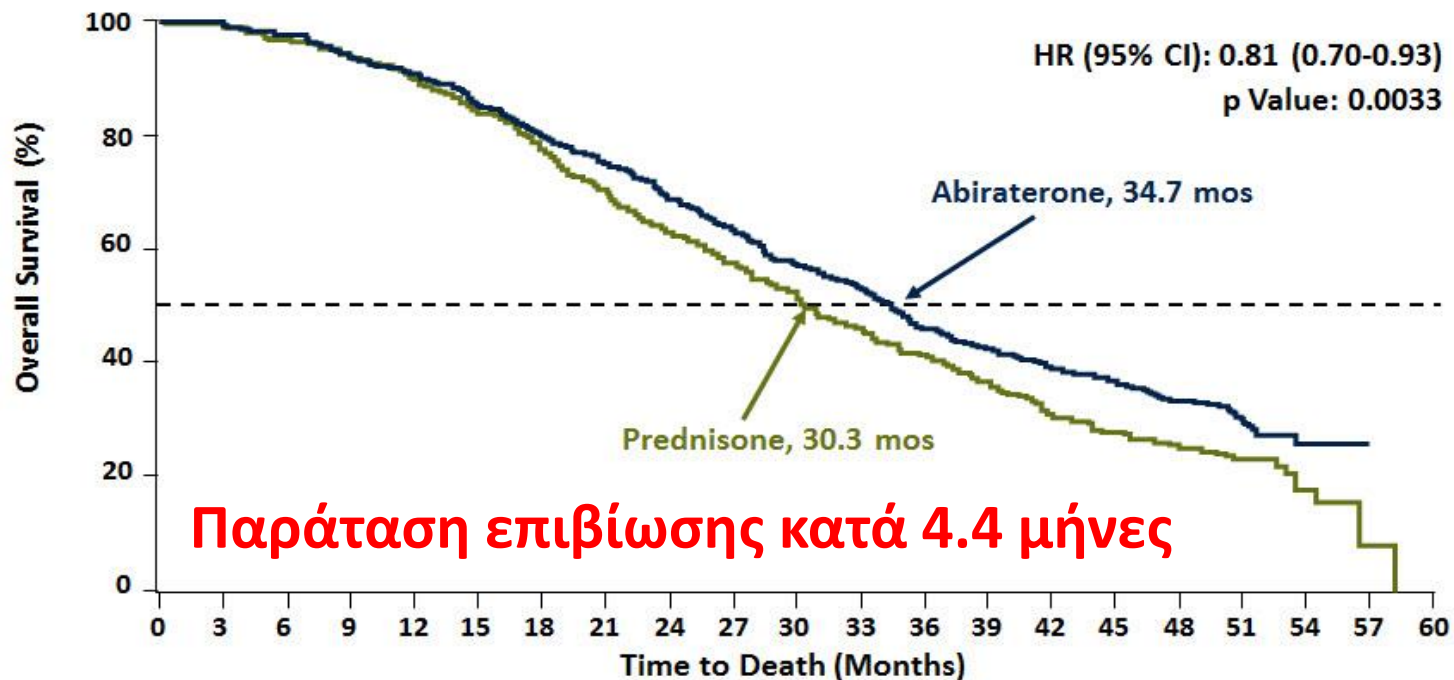
Third interim analysis data. rPFS assessed by investigator review at prespecified IA.

**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 FA 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

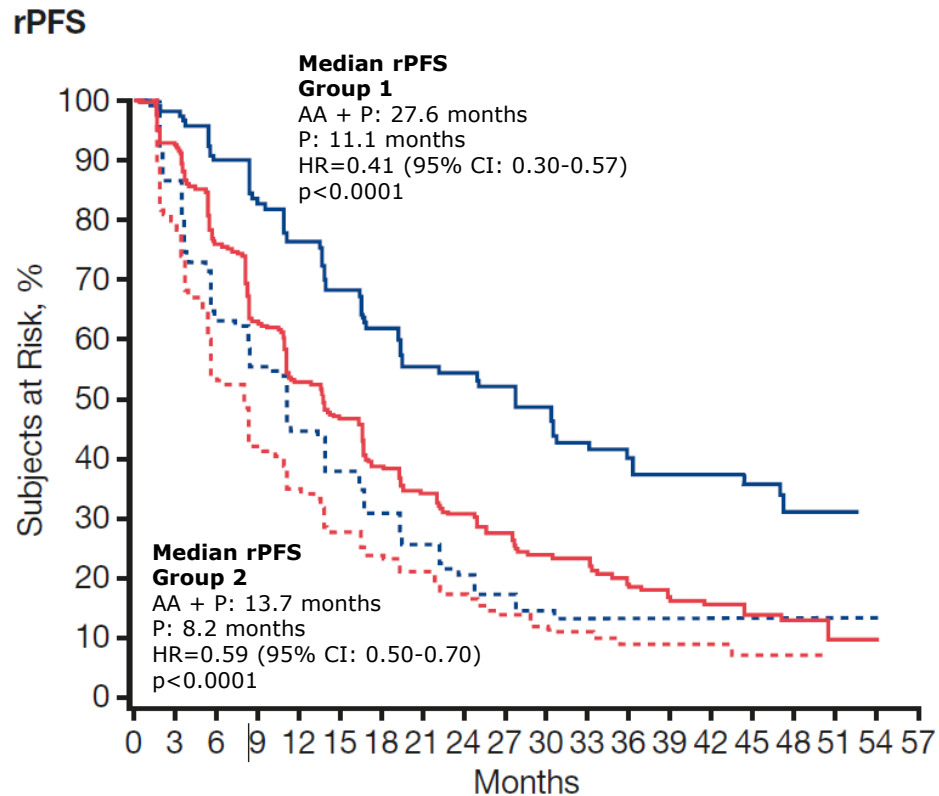
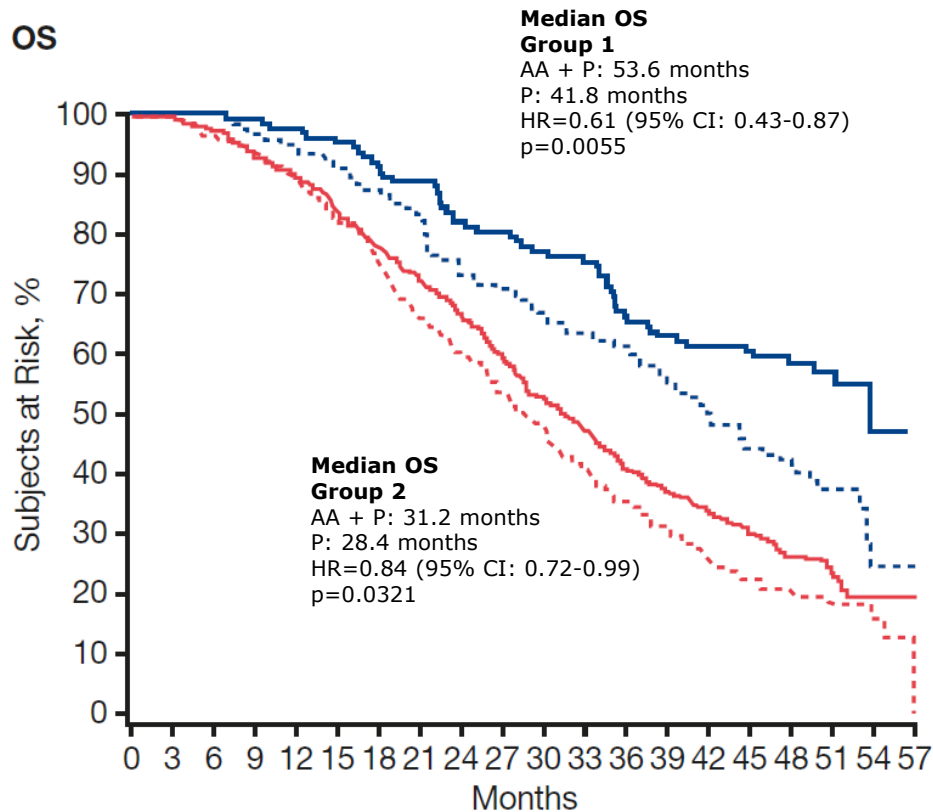


Abiraterone	546	538	525	504	483	453	422	394	359	330	296	273	235	218	202	189	118	59	15	0	0
Prednisone	542	534	509	493	466	438	401	363	322	292	261	227	201	176	148	132	84	42	10	1	0

- **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

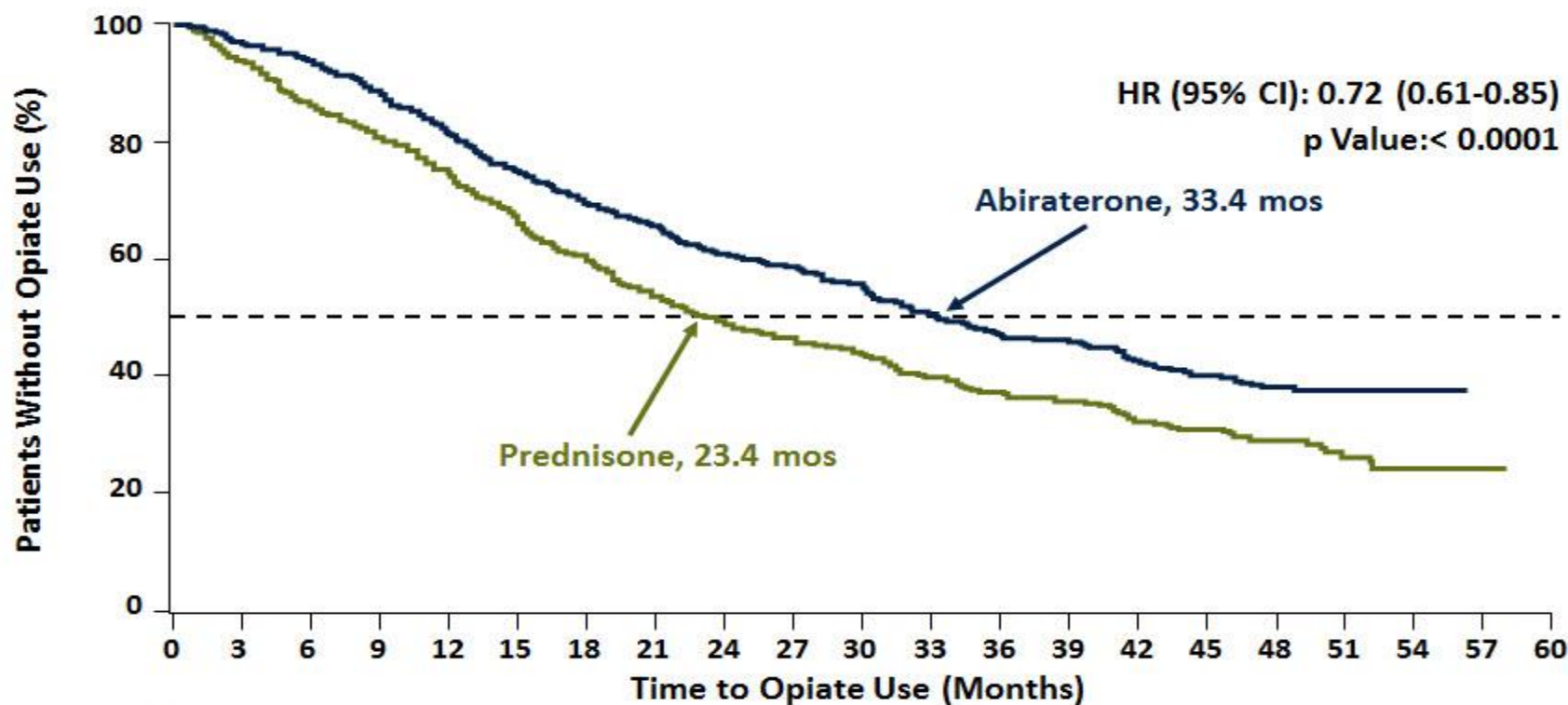
PSA>80, Gleason score>8 and pain (BPI-SF)≥2



— Group 1, AA + P (n = 124)    - - - Group 1, P (n = 140)    — Group 2, AA + P (n = 422)    - - - Group 2, P (n = 402)

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

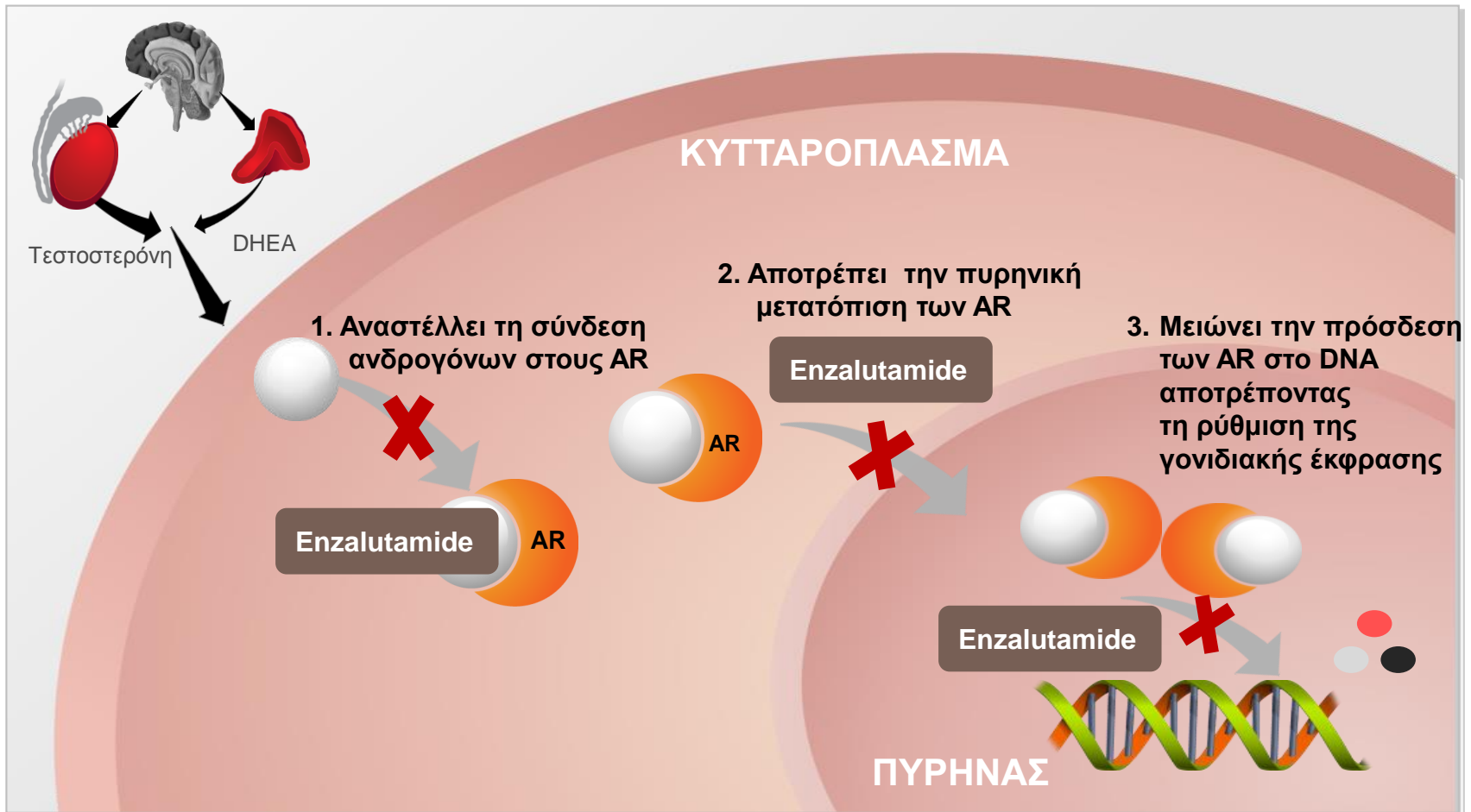
Editorial by Daniel Suzman and Mario Eisenberger on pp. 826–828 of this issue

## 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



# Δοσολογία



40mg 4x1 = 160 mg/ημερησίως

# Enzalutamide (MDV3100)

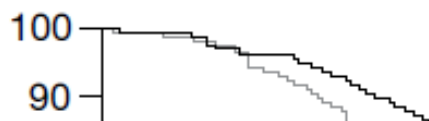


Ένδειξη <sup>1</sup>	Κεντρική μελέτη
Οι οποίοι είναι ασυμπτωματικοί ή ήπια συμπτωματικοί <b>προ χημειοθεραπείας</b>	<b>PREVAIL<sup>2</sup></b>
Των οποίων η νόσος παρουσίασε εξέλιξη κατά τη διάρκεια ή <b>μετά από σχήμα χημειοθεραπείας με δοσεταξέλη</b>	<b>AFFIRM<sup>1</sup></b>

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

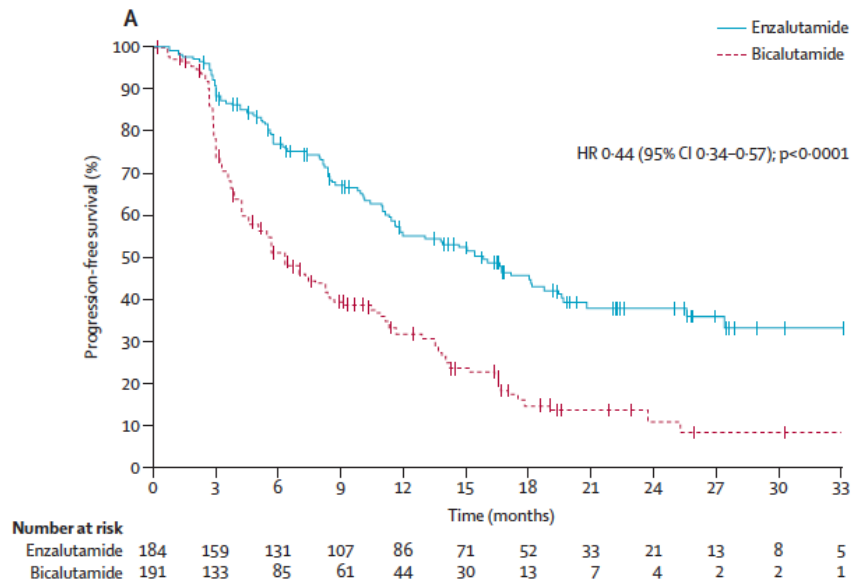
# PREVAIL study (docetaxel-naive)

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 $\geq 1$ post baseline PSA assessment, n (%)	854 (98)	777 (92)		
PSA decline $\geq 50\%$ from baseline, n/total n (%)	666/854 (78)	27/777 (3)		<0.001
PSA decline $\geq 90\%$ 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

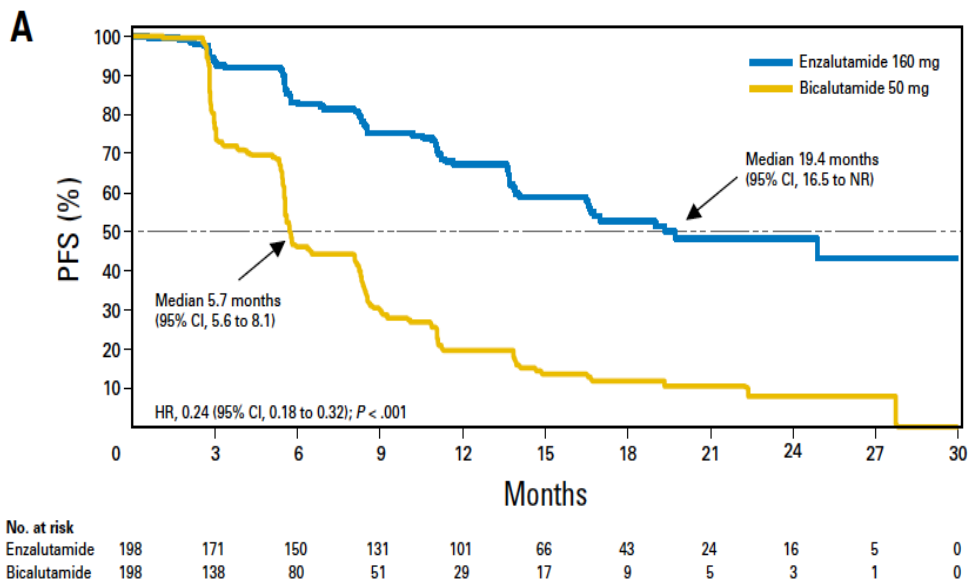
**Μέσος χρόνος για ακτινολογική επιδείνωση=47 μήνες**



## TERRAIN trial (n=375)

56% μείωση της πιθανότητας  
προόδου νόσου

## Enzalutamide vs. Bicalutamide

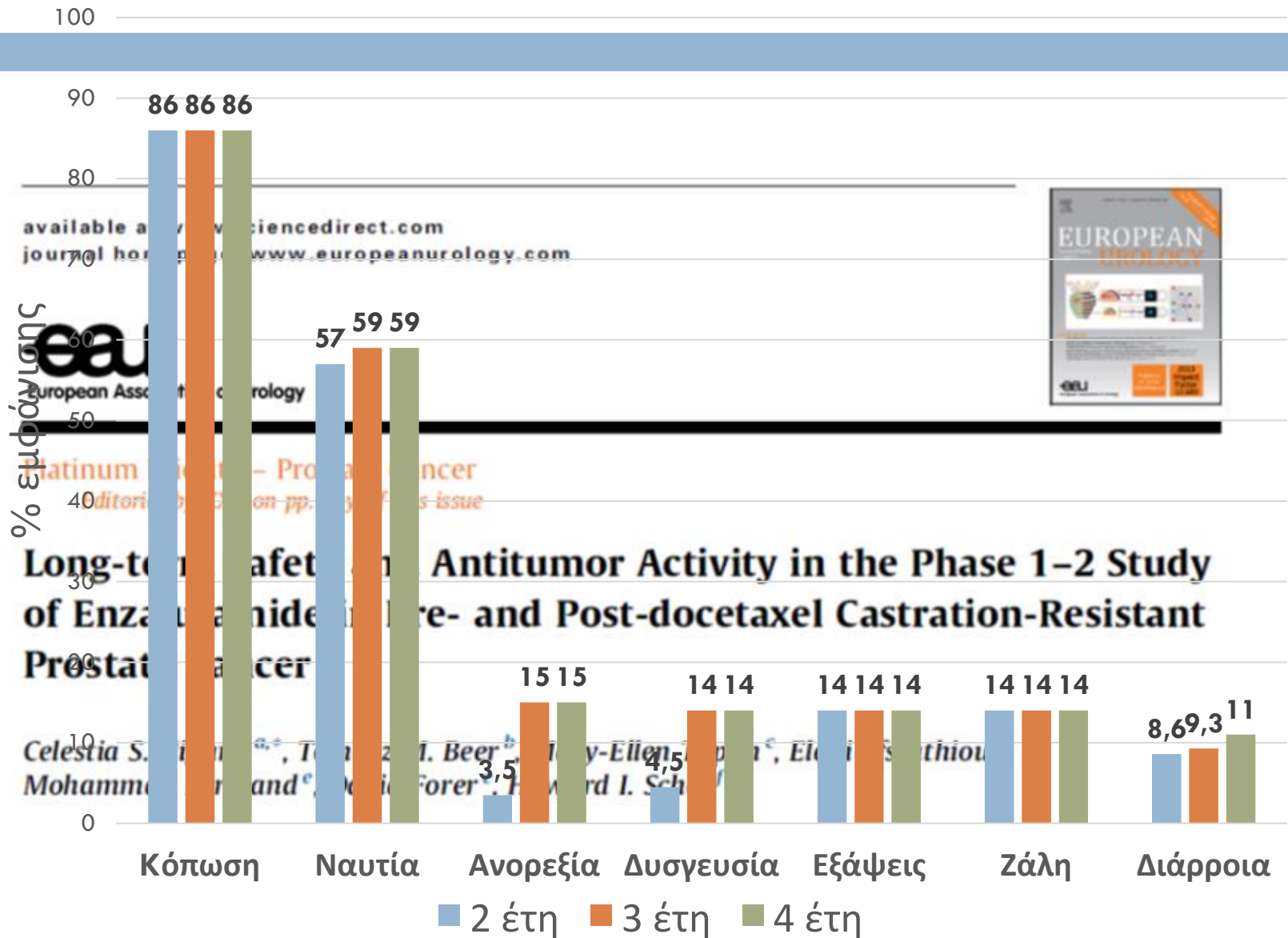


## STRIVE trial (n=396)

76% μείωση της πιθανότητας  
προόδου νόσου



# Παρενέργειες enzalutamide



JUDE LAW

ROONEY MARA

CATHERINE ZETA-JONES

AND CHANNING TATUM

## Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE)

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

ONE PILL CAN CHANGE YOUR LIFE

# SIDE EFFECTS

IN THEATERS FEBRUARY 8

DIRECTED BY STEVEN SODERBERGH

WRITTEN BY SCOTT Z. BURNS

# 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

- Υπέρταση (7%)
- Κόπωση (2-6%)
- Οσφυαλγία (3%)
- Καρδιολογικά προβλήματα (1-3%)
- Επιληπτικοί σπασμοί (<1%)

# Θεραπευτικοί στόχοι στον mCRPC



**SURVIVAL + QUALITY OF LIFE =**

**SURVIVORSHIP**



**OPTION 1**

**OPTION 2**

**OPTION 3**

**OPTION 4**

**OPTION 5**

**OPTION 6**

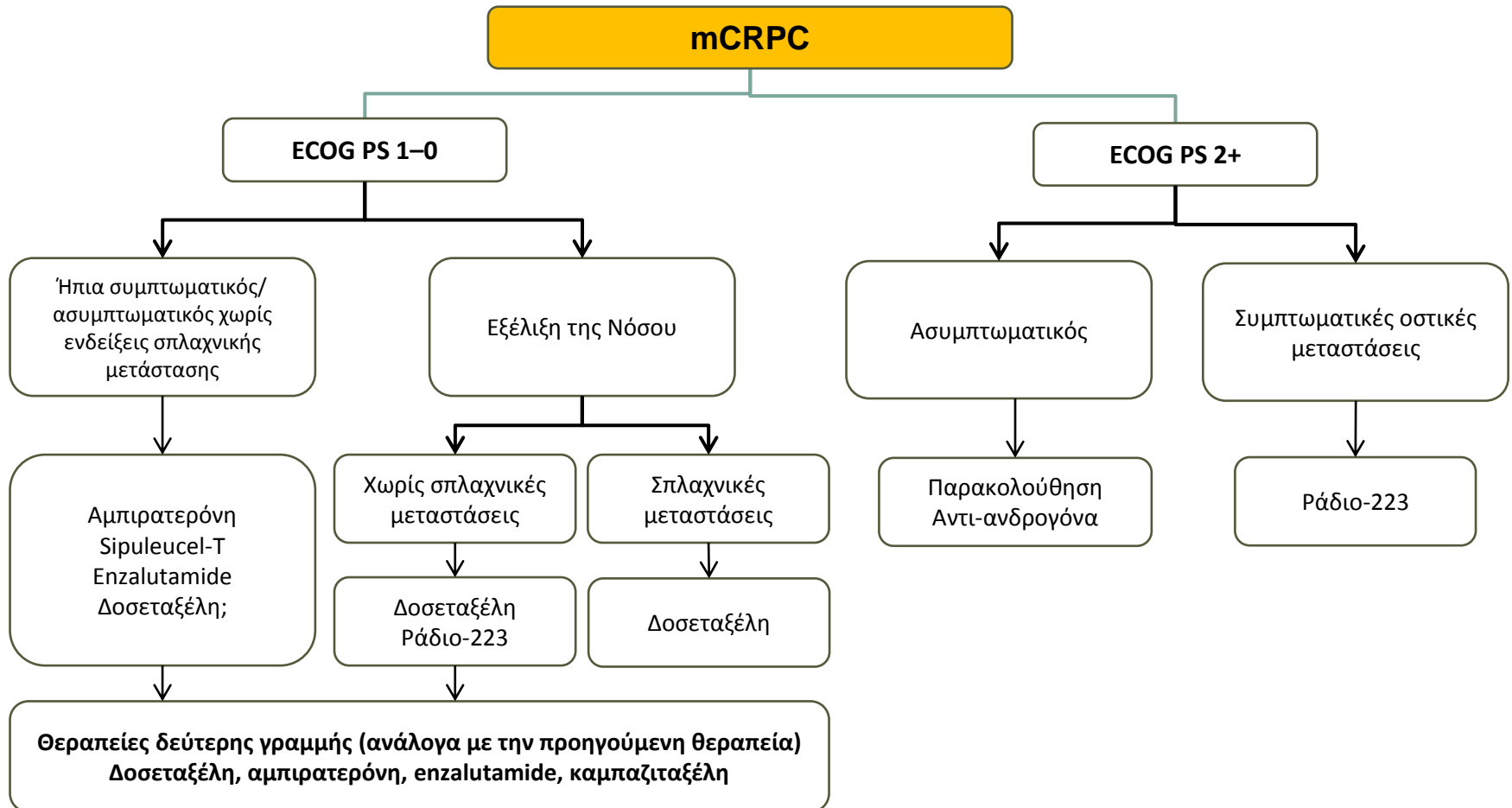
**OPTION 7**

# 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

# EAU Guidelines 2016 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)

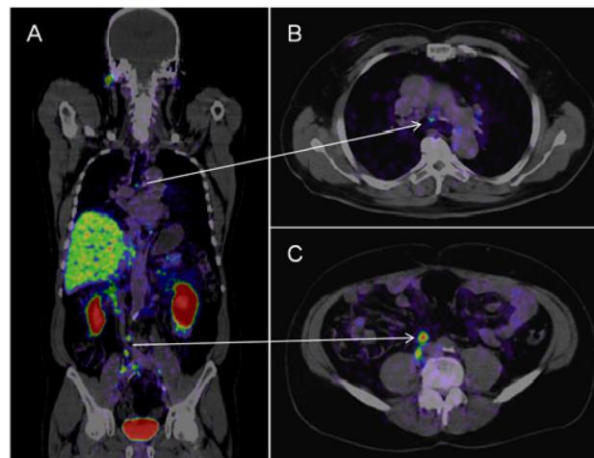


# Αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία

- 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”

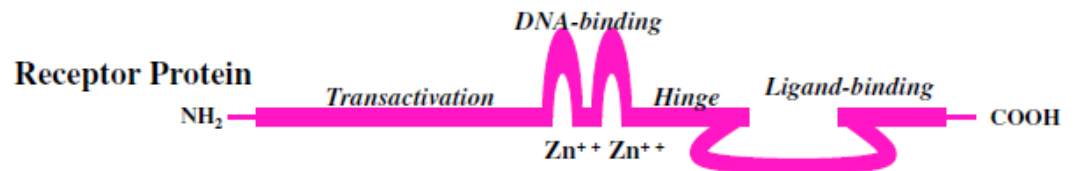
- First bone scan at 8–12 weeks shows >2 new lesions
- Confirmatory bone scan >6 weeks later shows additional >2 lesions



# 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



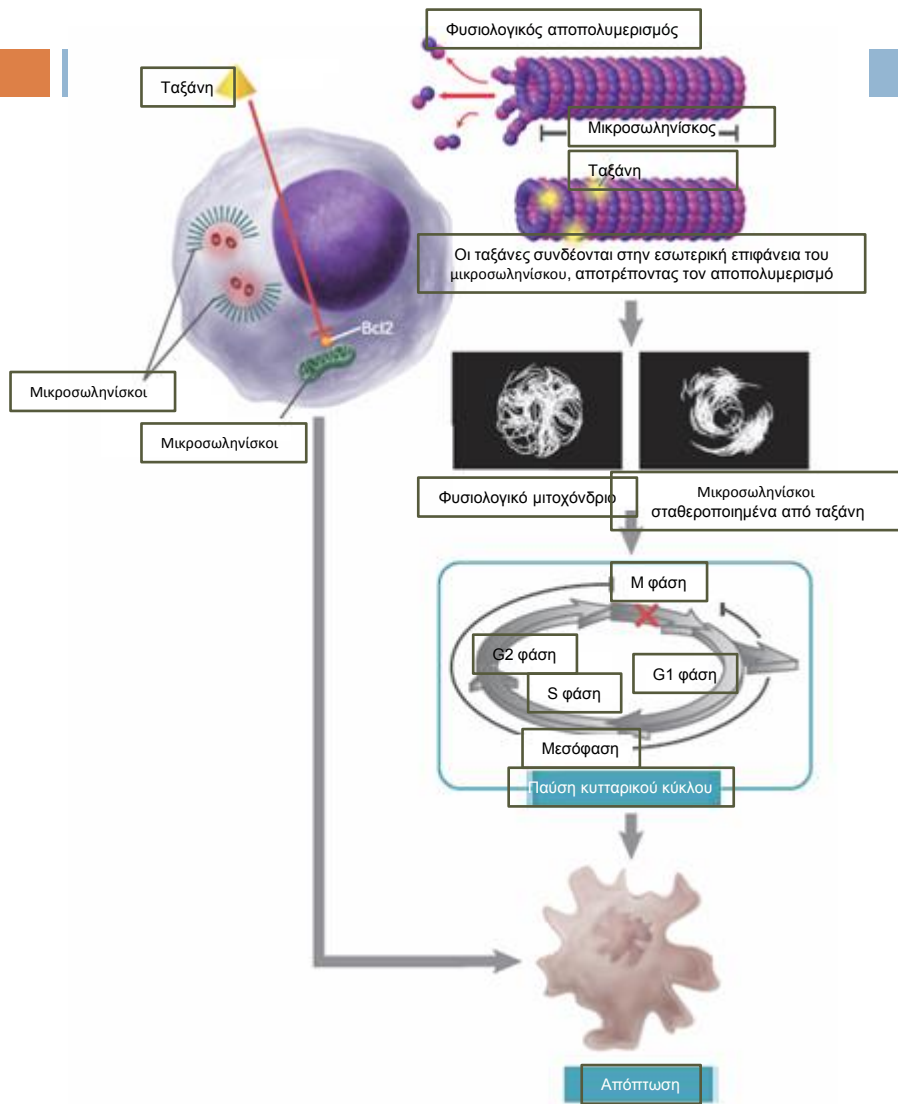
# Χαρακτηριστικά του αναπλαστικού καρκινώματος

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



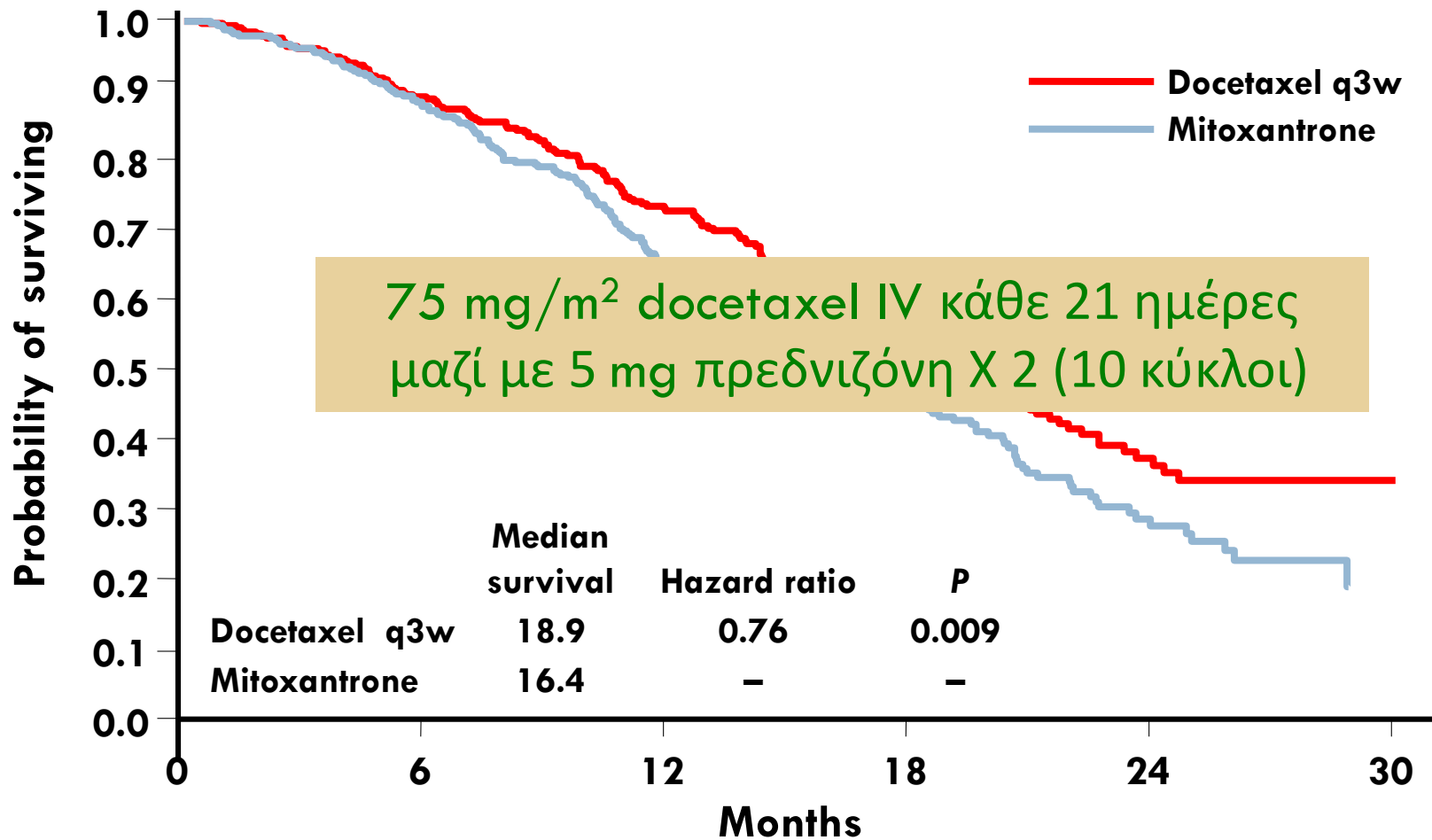
ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ  
ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ  
ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

# Ταξάνες: Μηχανισμός δράσης



- Η δοσεταξέλη και η καμπαζιταξέλη είναι ταξάνες – αντινεοπλασματικοί παράγοντες που δρουν μέσω διατάραξης του δικτύου μικροσωληνίσκων σε προστατικά καρκινικά κύτταρα.
- Η σταθεροποίηση των μικροσωληνίσκων αναστέλλει τη φυσιολογική δραστηριότητα, κάτι που οδηγεί σε παύση του κυτταρικού κύκλου.
- Αυτό αναστέλλει την εξέλιξη σε μίτωση και προκαλεί απόπτωση του προστατικού καρκινικού κυττάρου.
- 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.

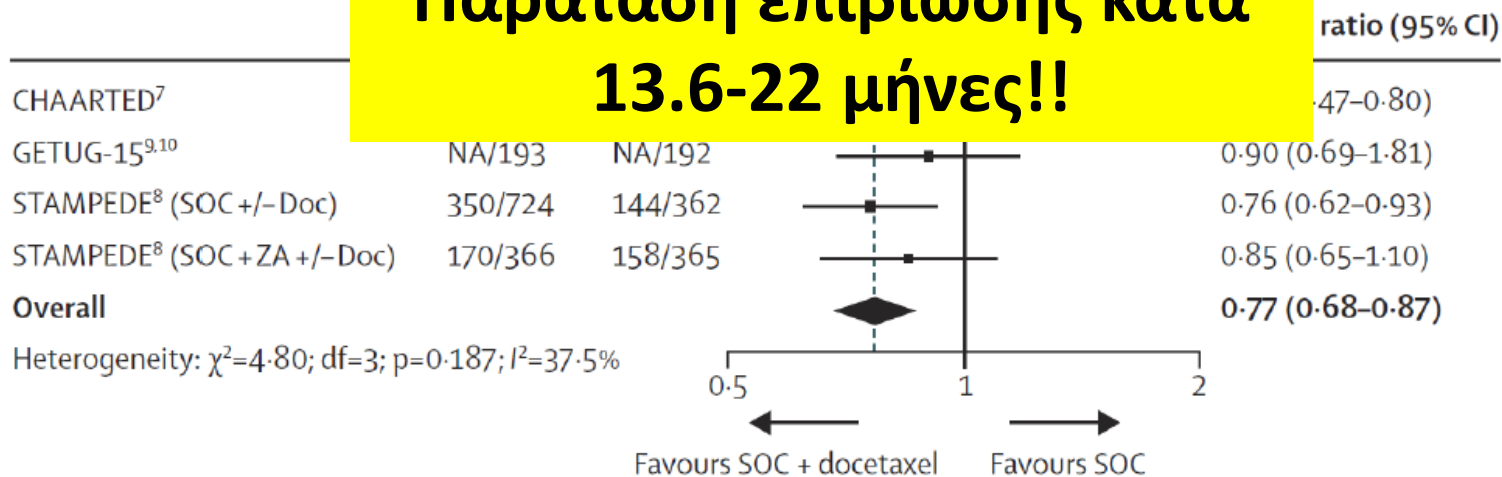
# Η αναγέννηση...



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

Results based on 2993 men/2198 events

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



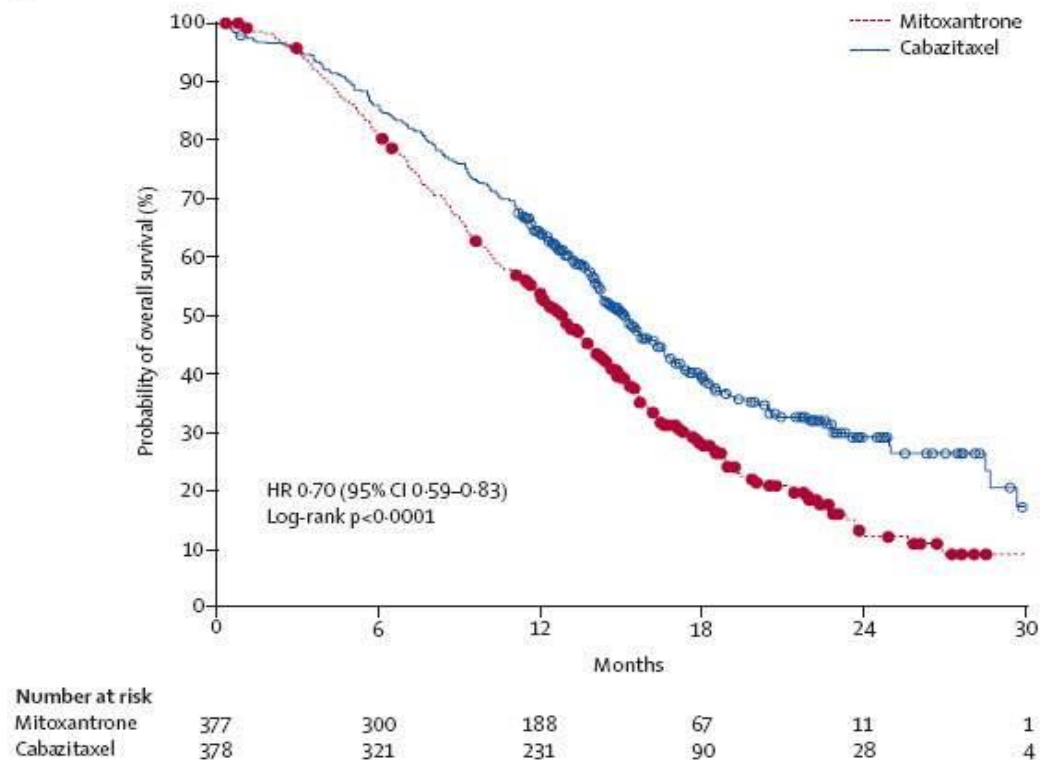


# Καμπαζιταξέλη: Αποτελέσματα μελέτης TROPIC

## 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)

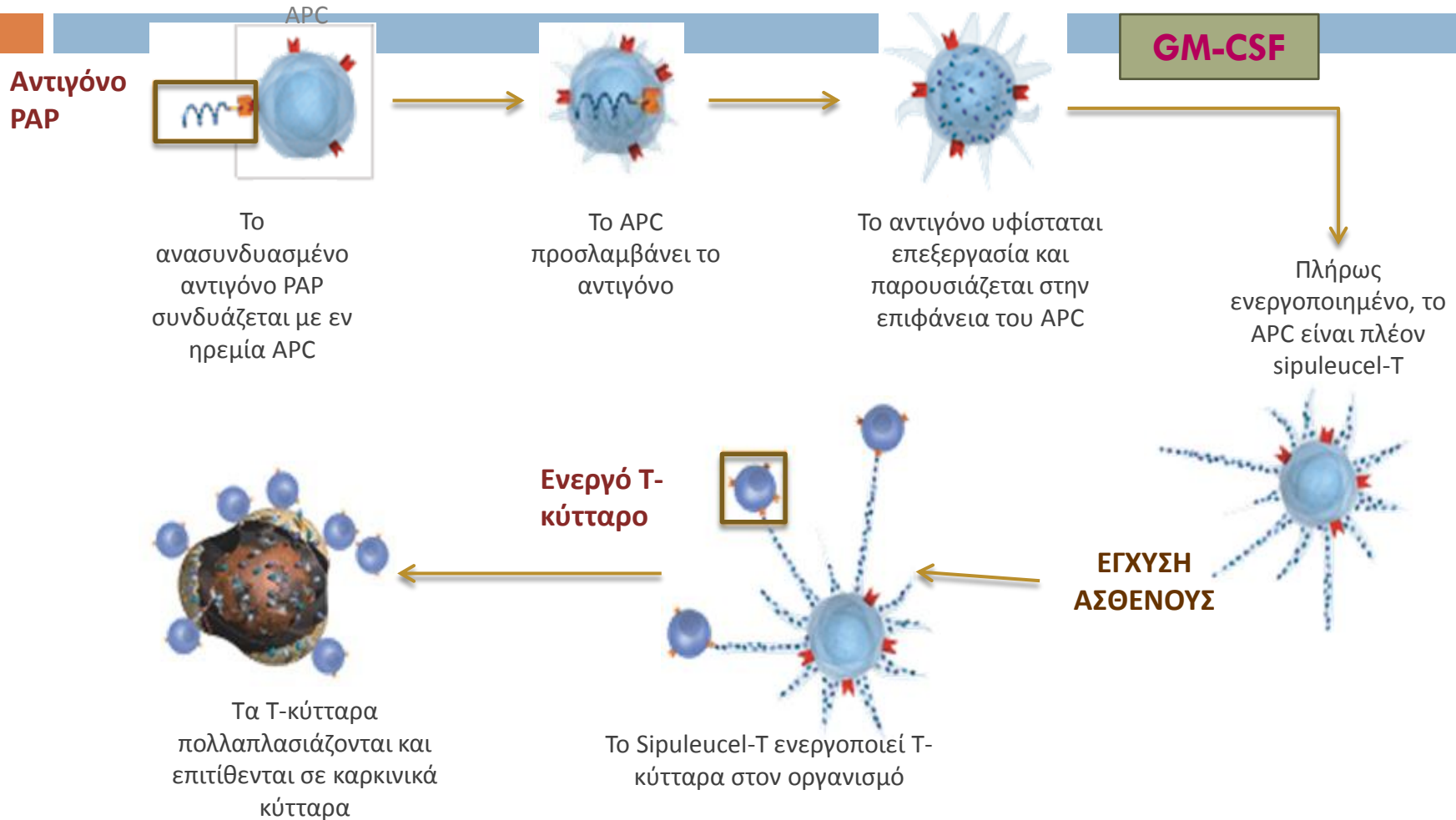
- Peripheral neuropathy (14%)
- Renal failure (1%)



# Sipuleucel-T: Μηχανισμός δράσης

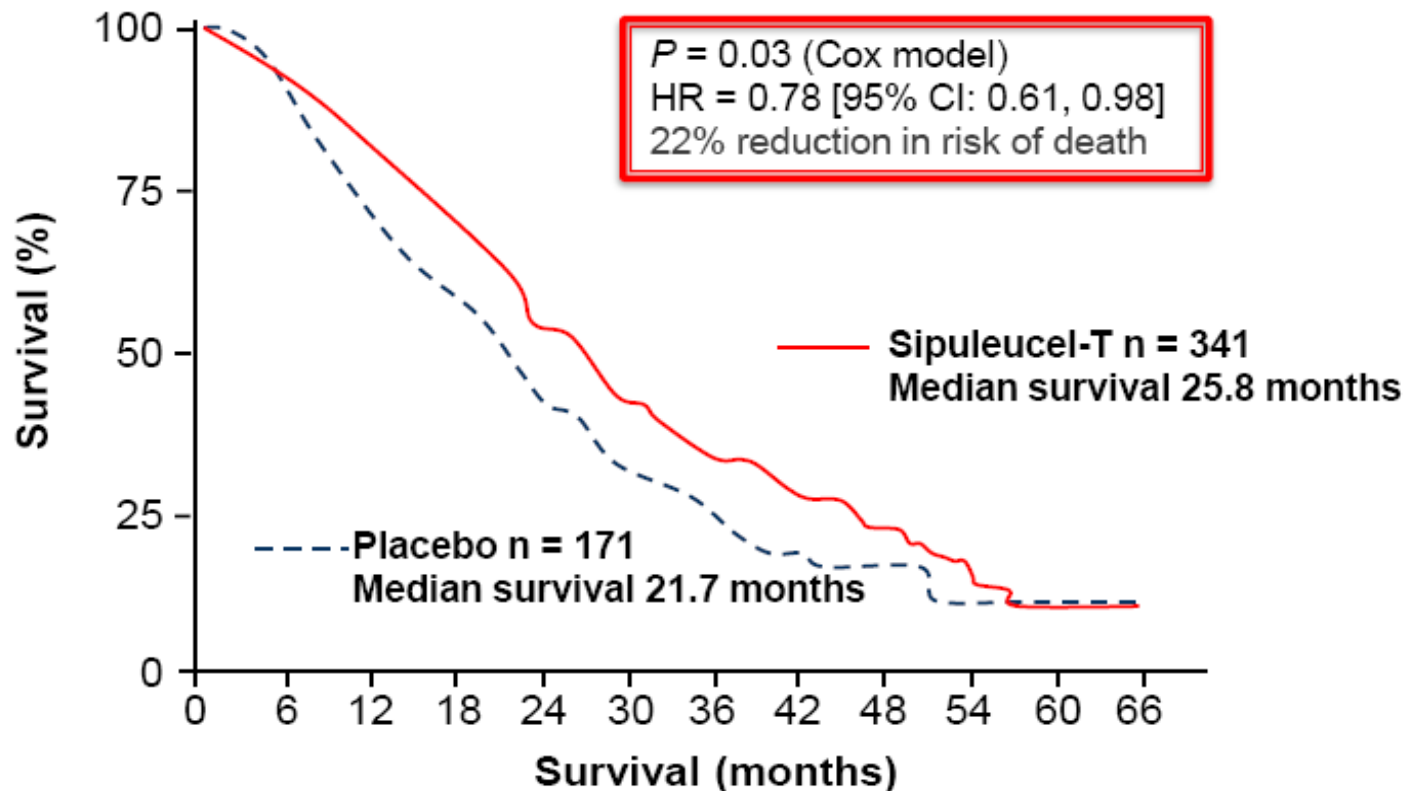
# PROVENGE<sup>®</sup>

(sipuleucel-T)



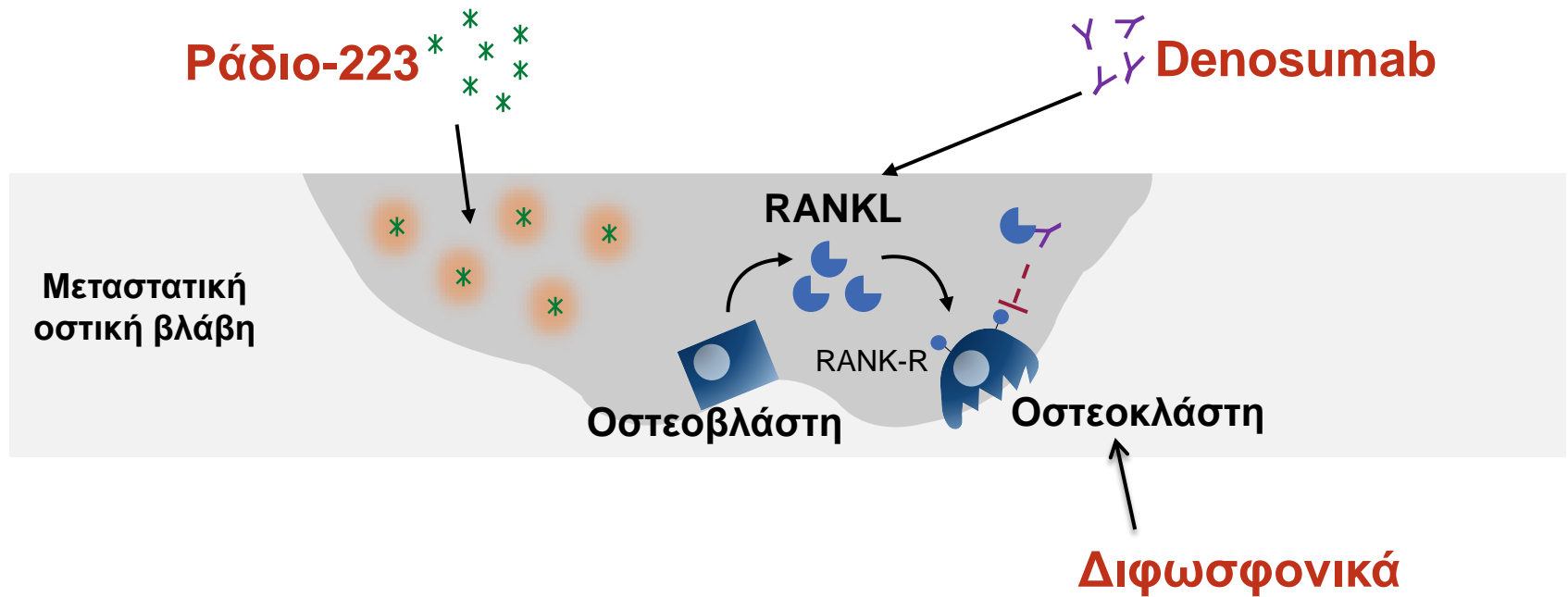
**3 κύκλοι ανά 2 εβδομάδες**

# Sipuleucel-T



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

# Παράγοντες που έχουν σαν στόχο τα οστά στον CRPC

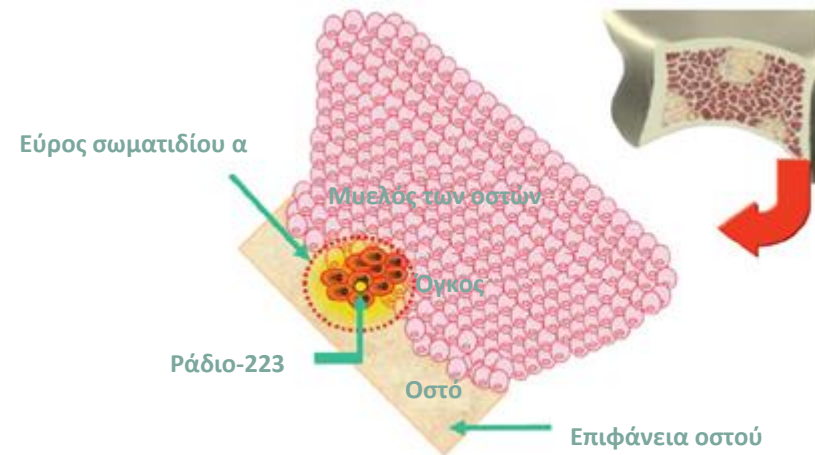


1. Harrison MR, et al. *Cancer Manag Res* 2013;5:1–14.
2. Galsky MD, et al. *CA Cancer J Clin* 2012;62:299–308.

# 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 επαγει 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 τοξικότητας στο μυελό των οστών<sup>1,2</sup>



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

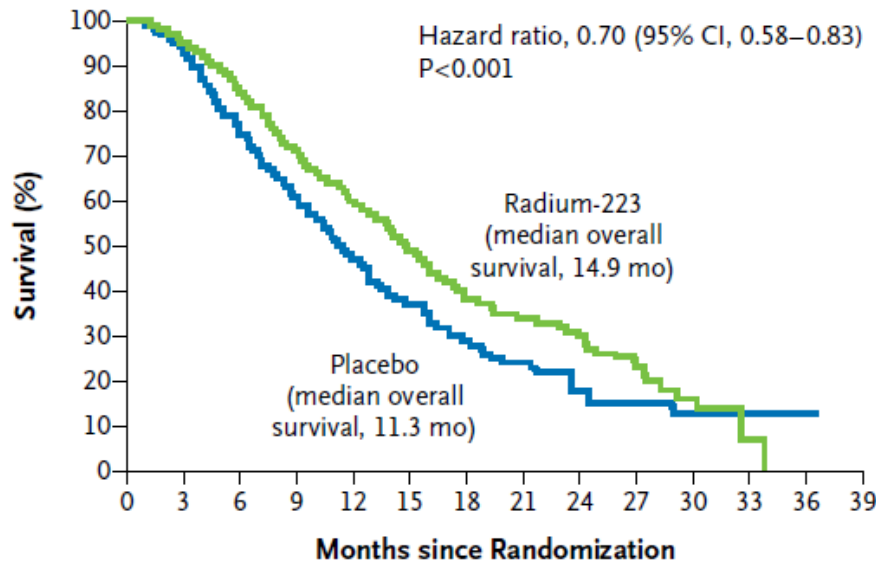
2. Henriksen G, et al. *Cancer Res* 2002;62:3120–5.

# 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.

# Πότε αλλάζουμε θεραπεία (sequencing)?

- Κλινική επιδείνωση
  - Ακτινολογική επιδείνωση
  - Αύξηση του PSA
- ή αν εμφανιστεί grade 4 τοξικότητα

**Απαιτούνται 2 από τα 3 κριτήρια**

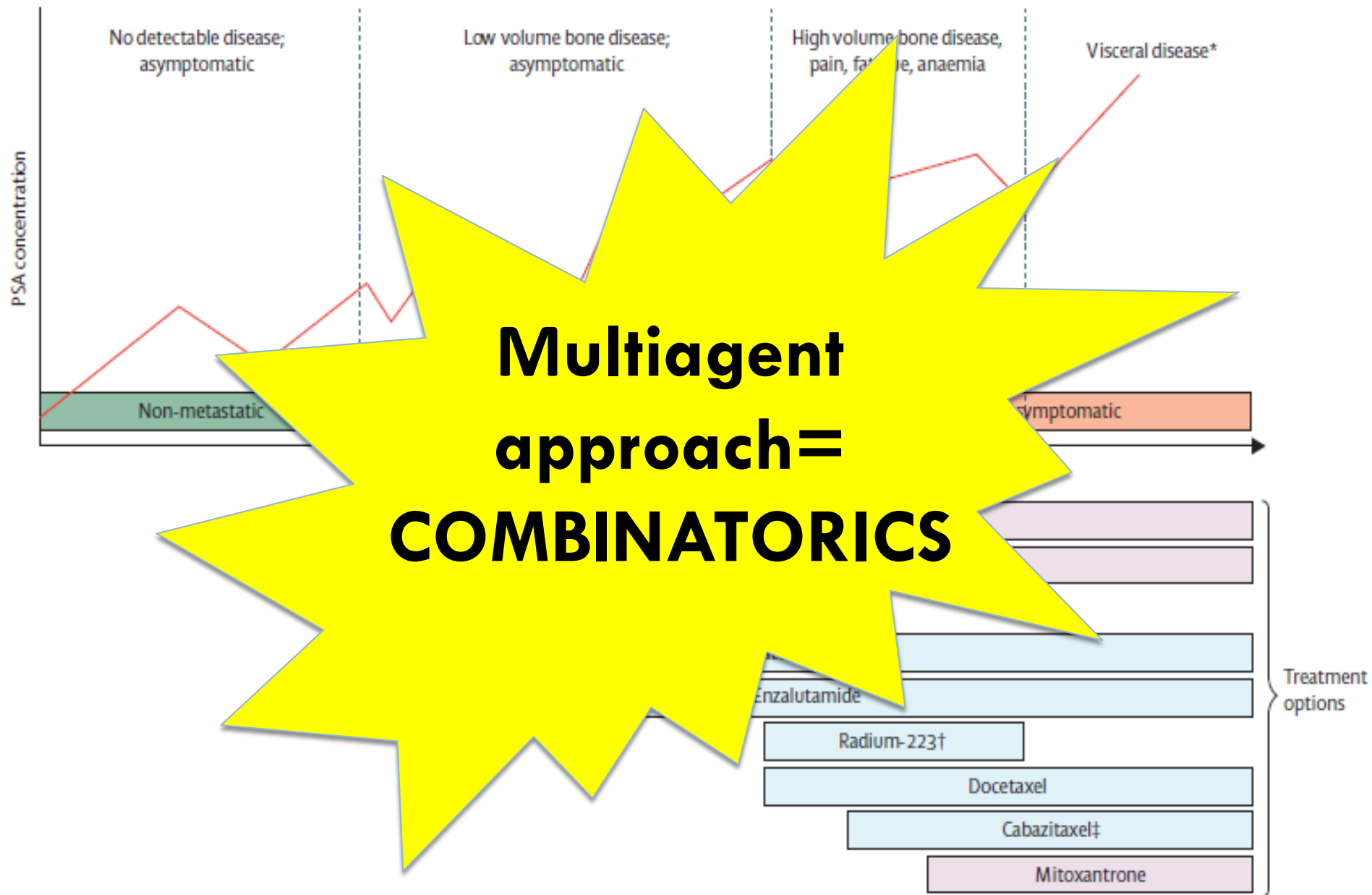


# Τα προβλήματα...



- 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!**



Lancet Oncology 2015;16: e279-92.

## 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-

## 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+

# Άλλες υποσχόμενες θεραπείες στον CRPC

3

Παράγοντας	Μηχανισμός δράσης
<b>Galeterone (TOK-001)</b>	Αναστολέας της βιοσύνθεσης ανδρογόνων και του σηματοδοτικού μονοπατιού των υποδοχέων των ανδρογόνων
<b>ARN-509 (Apalutamide)</b>	Ανταγωνιστικός αναστολέας AR (SPARTAN trial)
<b>ODM-201</b>	Ανταγωνιστής υποδοχέων ανδρογόνων (ARADES trial)
<b>Heat shock protein modulators</b> (AT11387, 17-DMAG, STA-9090, OGX-427)	

1. Smith MR, *et al.* ECC 2013. Poster presentation P405.

2. Fizazi K, *et al.* *Lancet Oncol* 2014; doi: 10.1016/S1470-2045(14)70240-2. [Epub ahead of print].

3. Gerritsen WR, *et al.* ECC 2013. Abstract 2850.

# Head to head



Θεραπευτικό σχήμα	Μελέτη	H/M	HR	Διάρκεια OS
<b>Μετά από ADT</b>				
Docetaxel + prednisone <sup>1</sup>	TAX 327	2004	0,79	2,9 μήνες
Sipuleucel-T <sup>2</sup>	IMPACT	2009	0,77	4,1 μήνες
Abiraterone + prednisone <sup>3</sup>	COU-AA-302	2012	0,81	4,4 μήνες
Enzalutamide <sup>4</sup>	PREVAIL	2014	0,77	4,0 μήνες
<b>Μετά από docetaxel</b>				
Cabazitaxel + prednisone <sup>5</sup>	TROPIC	2010	0,70	2,4 μήνες
Abiraterone + prednisone <sup>6</sup>	COU-AA-301	2011	0,74	4,6 μήνες
Enzalutamide <sup>7</sup>	AFFIRM	2012	0,63	4,8 μήνες
Radium-223* <sup>8</sup>	ALSYMPCA	2012	0,70	3,6 μήνες

# EAU Guidelines 2016

Recommendation	LE	GR
Ensure that testosterone levels are confirmed to be < 50 ng/mL, before diagnosing CRPC.	4	A
Do not treat patients for <u>non-metastatic</u> CRPC outside of a clinical trial.	3	A
Counsel, manage and treat patients with mCRPC in a multidisciplinary team.	3	A
<p>In men treated with maximal androgen blockade, stop anti-androgen therapy once PSA progression is documented.</p> <p><i>Comment: Four to six weeks after discontinuation of flutamide or bicalutamide, an eventual anti-androgen withdrawal effect will be apparent.</i></p>	2a	A
<p>Treat patients with mCRPC with life prolonging agents. Base the choice of first line treatment on the performance status, symptoms, comorbidities and extent of disease (alphabetical order: abiraterone, docetaxel, enzalutamide, radium-223, sipuleucel-T).</p>	1b	A

# Take home messages

- ❖ Ελπιδοφόρες νέες θεραπείες διαθέσιμες
- ❖ Απαιτείται συνολική εκτίμηση του ασθενούς και ανάλογη παρακολούθηση
- ❖ Σημαντική η συνεργασία πολλών ειδικοτήτων (**multidisciplinary team=MDT**)
- ❖ Δεν υπάρχουν σαφείς-ασφαλείς οδηγίες για την επιλογή και αλληλουχία θεραπειών
- ❖ **COMBINATORICS**
- ❖ Οι ενδείξεις των νέων φαρμάκων αυξάνονται και θα τίθενται σε πρωιμότερα στάδια της νόσου
- ❖ The way to move forward: «**Εξατομίκευση Θεραπείας**»
- ❖ Το κόστος θα παίξει σημαντικό ρόλο στην εφαρμογή των θεραπειών