

ΕΥΝΟΥΧΟΑΝΤΟΧΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

ΦΡΑΓΚΟΥΛΗΣ ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ
ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΟΣ ΟΥΡΟΛΟΓΟΣ
Γ.Ν.Α. Γ. ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

- Είναι φανερό ότι υπάρχουν πολλές περιπτώσεις όπου η ορμονική θεραπεία αποτυγχάνει να ελέγξει τη νόσο.

C. Huggins, Nobel prize 1966



- Παρά την σημαντική αρχική αποτελεσματικότητα τελικά όλοι οι ασθενείς αναπτύσσουν κλινικά στοιχεία αντοχής στην θεραπεία με ορμόνες.

Leuprolide Study Group, 1984

- Σε ανάπτυξη ορμονοαντοχής το καρκινικό κύτταρο αναπτύσσεται παρά τα επίπεδα ευνουχισμού της τεστοστερόνης.

ΠΗΓΕΣ ΑΝΔΡΟΓΟΝΩΝ

ΟΡΓΑΝΟ	ΑΝΔΡΟΓΟΝΟ	ΠΟΣΟΤΗΤΑ	ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ	ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΠΑΡΑΓΩΓΗ
ΟΡΧΕΙΣ (90%)	ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗ	6,6 mg	100	15
	ΔΙΥΔΡΟΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗ (DHT)	0,3 mg	160-190	533
ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑ (10%)	ΑΝΔΡΟΣΤΕΝΔΙΟΝΗ	1,4 mg	39	28
	ΔΕΥΔΡΟΕΠΙΑΝΔΡΟΣΤΕΡΟΝΗ	29 mg	15	0,5

ΣΥΝΘΕΣΗ ΑΝΔΡΟΓΟΝΩΝ ΣΤΟΝ CRPC

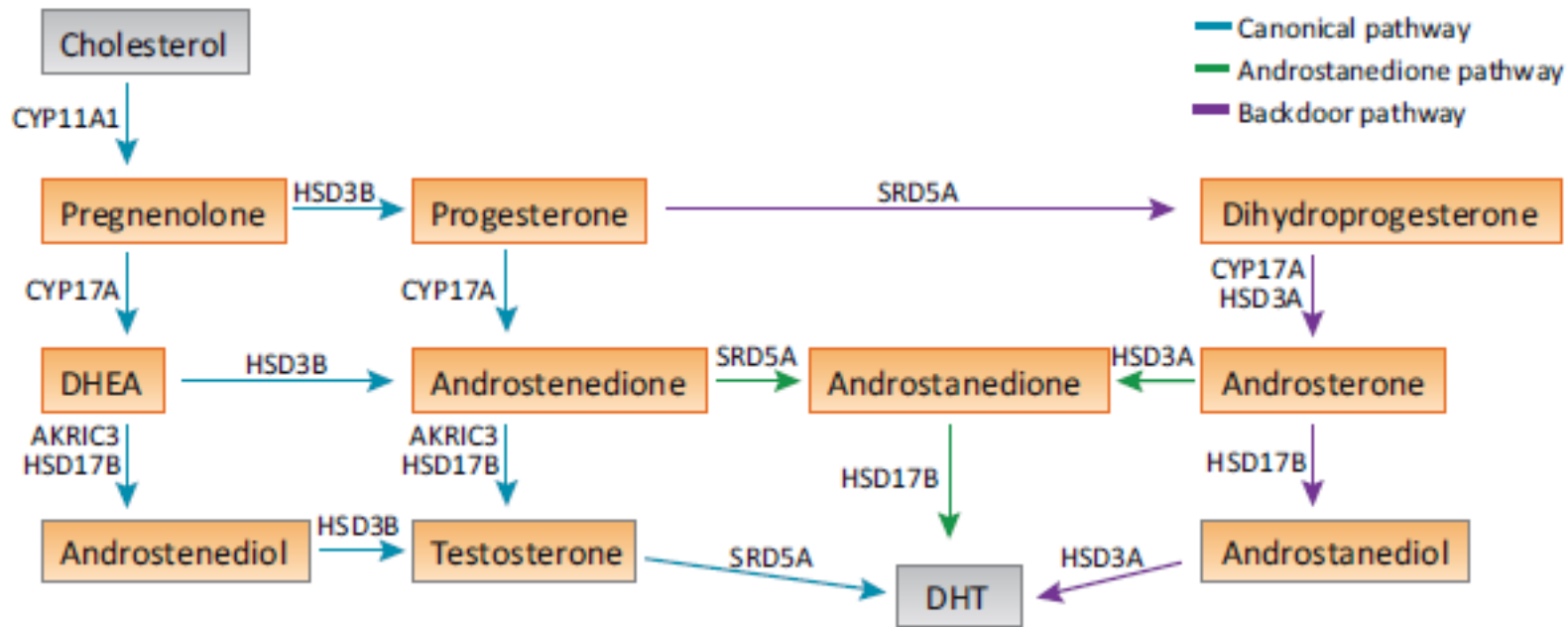


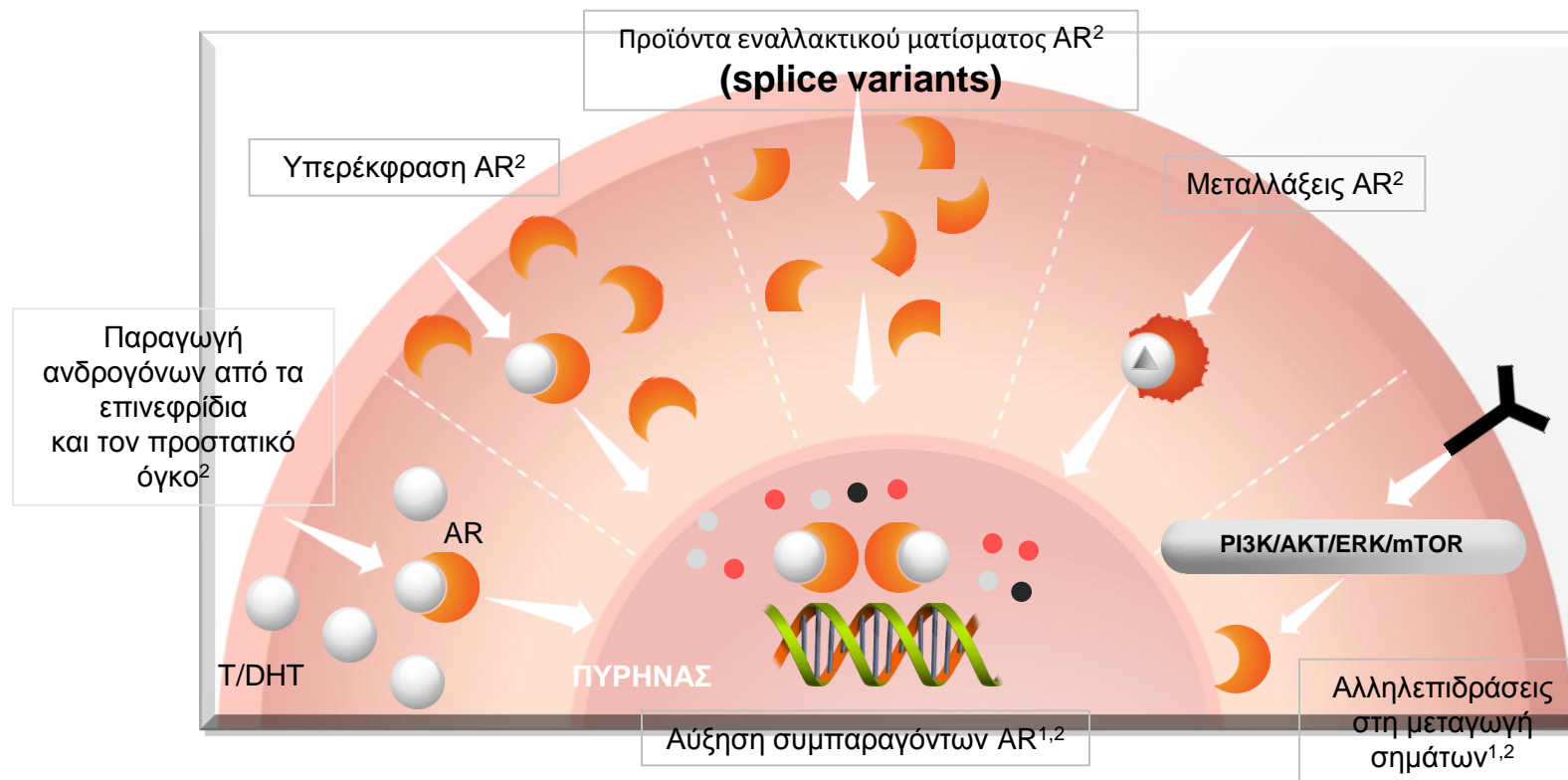
Fig 2 - Androgen synthesis from cholesterol to dihydrotestosterone (DHT) via the canonical, androstenedione, and backdoor pathways.

Σε καρκίνο προστάτη το προστατικό κύτταρο:

- De novo σύνθεση τεστοστερόνης από χοληστερόλη
- Μετατροπή της επινεφριδιακής DHEA σε τεστοστερόνη

Σε CRPC δεν είναι απαραίτητη η τεστοστερόνη για την παραγωγή DHT

ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΑΝΔΡΟΓΟΝΙΚΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΑ



AR=υποδοχέας ανδρογόνων. DHT=διϋδροτεστοστερόνη. ERK=εξωκυττάρια κινάση ρυθμιζόμενη από σήματα. mTOR=στόχος της ραπαμυκίνης στα θηλαστικά. PI3K=φωσφατιδυλινοσιτόλη-3 κινάση. T=τεστοστερόνη.

Helnlein et al, C Endocr Rev 2004

Hu et al, Exp Rev Endocrinol Metab 2010

Androgen receptor splice variants and prostate cancer: From bench to bedside

Kristine M. Wadosky¹ and Shahriar Koochekpour^{1,2}

¹ Department of Cancer Genetics, Center for Genetics and Pharmacology, Roswell Park Cancer Institute, Buffalo, NY, USA

² Department of Urology, Center for Genetics and Pharmacology, Roswell Park Cancer Institute, Buffalo, NY, USA



Figure 1: Androgen receptor exon and protein structure. The androgen receptor transcript is comprised of 8 exons that codes for 4 distinct protein domains. Exon 1 codes for the N-terminal domain, exons 2 and 3 code for the DNA binding domain, exon 4 codes for the hinge domain, and exons 4-8 code for the ligand binding domain. Dihydrotestosterone (DHT) interacts with the ligand binding domain of androgen receptor.

Molecular mechanisms underlying resistance to androgen deprivation therapy in prostate cancer

Kristine M. Wadosky¹ and Shahriar Koochekpour^{1,2}

¹ Department of Cancer Genetics, Center for Genetics and Pharmacology, Roswell Park Cancer Institute, Buffalo, NY, USA

² Department of Urology, Roswell Park Cancer Institute, Buffalo, NY, USA

Mutation	Aberrant Effect	Cell Line Expression
T878A	Activated by DHEA ^a , estradiol, progesterone, cyproterone acetate, <u>flutamide, nilutamide</u>	LNCaP, C4-2, MDA-PCa2a/b
H875Y/T	Activated by DHEA, estradiol, progesterone, <u>flutamide, nilutamide</u>	22Rv1, CWR-R1
W742C	Activated by <u>bicalutamide</u>	Long-term treatment of LNCaP with bicalutamide
L702H	Activated by glucocorticoids	MDA-PCa2a/b
F877L	Activated by <u>enzalutamide</u> , ARN-509	Long-term treatment of LNCaP with enzalutamide, ARN-509

ΟΓΚΟΓΟΝΙΔΙΑ – ΟΓΚΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ ΓΟΝΙΔΙΑ

PTEN (phosphate and tensin homolog gene)

- Ογκοκατασταλτικό γονίδιο
- Βοηθάει στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου και δεν επιτρέπει στα κύτταρα να αυξάνονται και να διαιρούνται πολύ γρήγορα και ανεξέλεγκτα
- Θέση 10q23.3
- Συχνά μεταλλάσσεται ή διαγράφεται σε PCa
- Πλήρης απώλεια του PTEN σχετίζεται με
 - Μεταστατική νόσο
 - Ορμονοάντοχη νόσο

ERG (ETS-related gene)

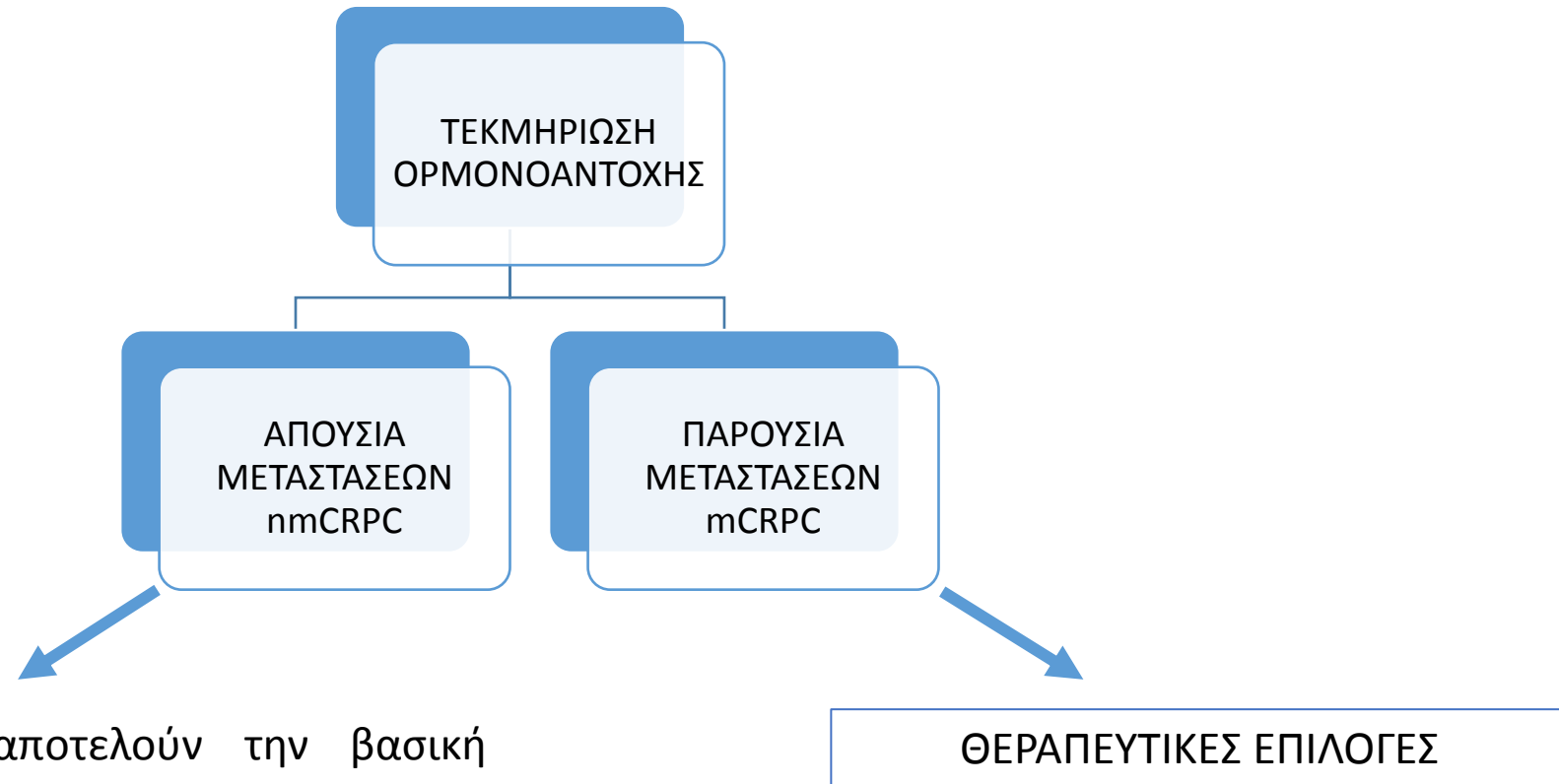
- Ογκογονίδιο
- Μεταλλάσσεται σε καρκίνο προστάτη
- Παράγει την ογκοπρωτεΐνη ERG που δρα ως μεταγραφικός παράγοντας με ογκογόνο δράση
- Στον καρκίνο προστάτη έχουμε συχνά μια χρωμοσωμιακή μετατόπιση με το TMPRSS2 γονίδιο με αποτέλεσμα την δημιουργία ενός γονιδίου σύντηξης TMPRSS2-ERG
 - Σύνθεση ογκοπρωτεΐνης TMPRSS2-ERG
 - Μεταστατική λεμφαδενική νόσο
 - Ορμονοάντοχη νόσο

ΟΡΙΣΜΟΣ ΟΡΜΟΝΟΑΝΤΟΧΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗΣ (CASTRATION RESISTANT PROSTATE CANCER – CRPC)

Castrate serum testosterone < 50 ng/dL or 1.7 nmol/L plus either;

- a) Biochemical progression: Three consecutive rises in PSA one week apart resulting in two 50% increases over the nadir, and a PSA > 2 ng/mL or,
- b) Radiological progression: The appearance of new lesions: either two or more new bone lesions on bone scan or a soft tissue lesion using RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) [736]. Symptomatic progression alone must be questioned and subject to further investigation. It is not sufficient to diagnose CRPC.

ΔΙΑΧΩΡΙΣΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ CRPC



- Οι ορμονικοί χειρισμοί αποτελούν την βασική θεραπευτική επιλογή.
- Δεν υπάρχουν θεραπευτικές ενδείξεις παρά μόνο στα πλαίσια κλινικών μελετών.
- Υπάρχουν κλινικές μελέτες στοχευμένων θεραπειών με σκοπό την αύξηση του χρόνου μέχρι να εμφανιστεί μετάσταση.

ΠΟΤΕ ΚΑΝΟΥΜΕ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ

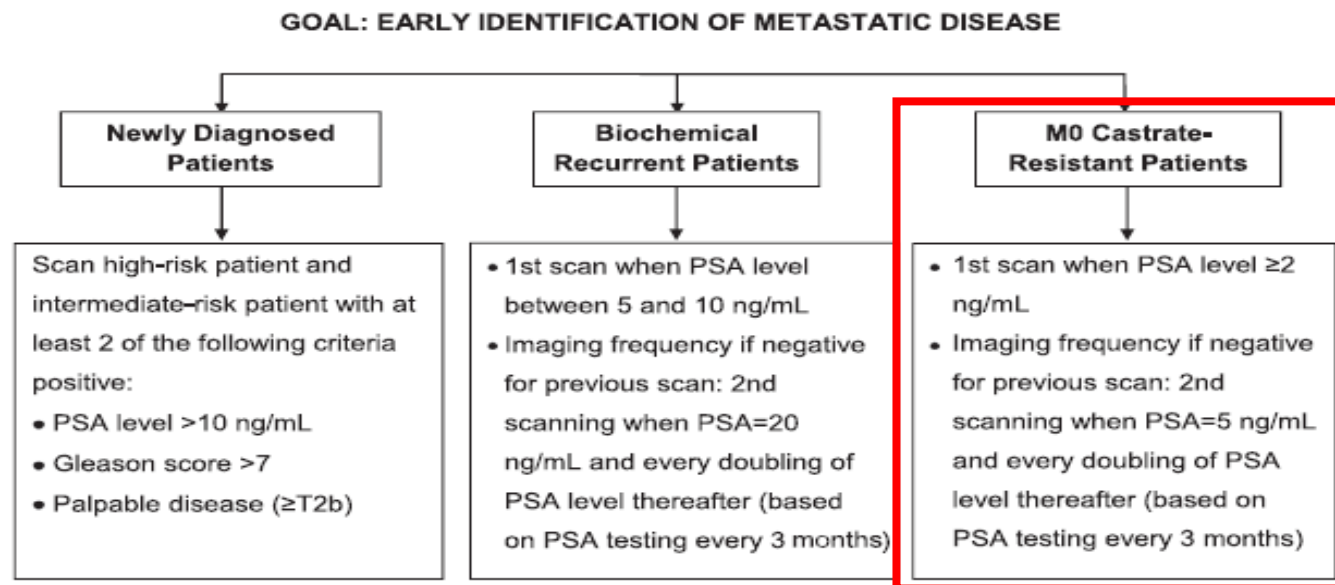


Figure 1. Recommendations from the Radiographic Assessments for Detection of Advanced Recurrence (RADAR) Group for imaging metastatic disease among different patient groups with prostate cancer.

- Bone Scan και CT όταν το PSA 2 ng/dl
- Εφόσον η αρχική απεικόνιση είναι αρνητική νέα απεικόνιση σε PSA 5 ng/dl
- Επανάληψη σε ασυμπτωματικούς σε κάθε διπλασιασμό του PSA με μέτρηση PSA ανά 3 μήνες
- Σε συμπτωματικούς ασθενείς εξατομίκευση και διερεύνηση ανεξάρτητα της τιμής του PSA

ΕΠΗΡΕΑΖΕΙ Η ΘΕΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΣΤΑΣΗΣ ΤΗΝ ΕΠΙΒΙΩΣΗ;

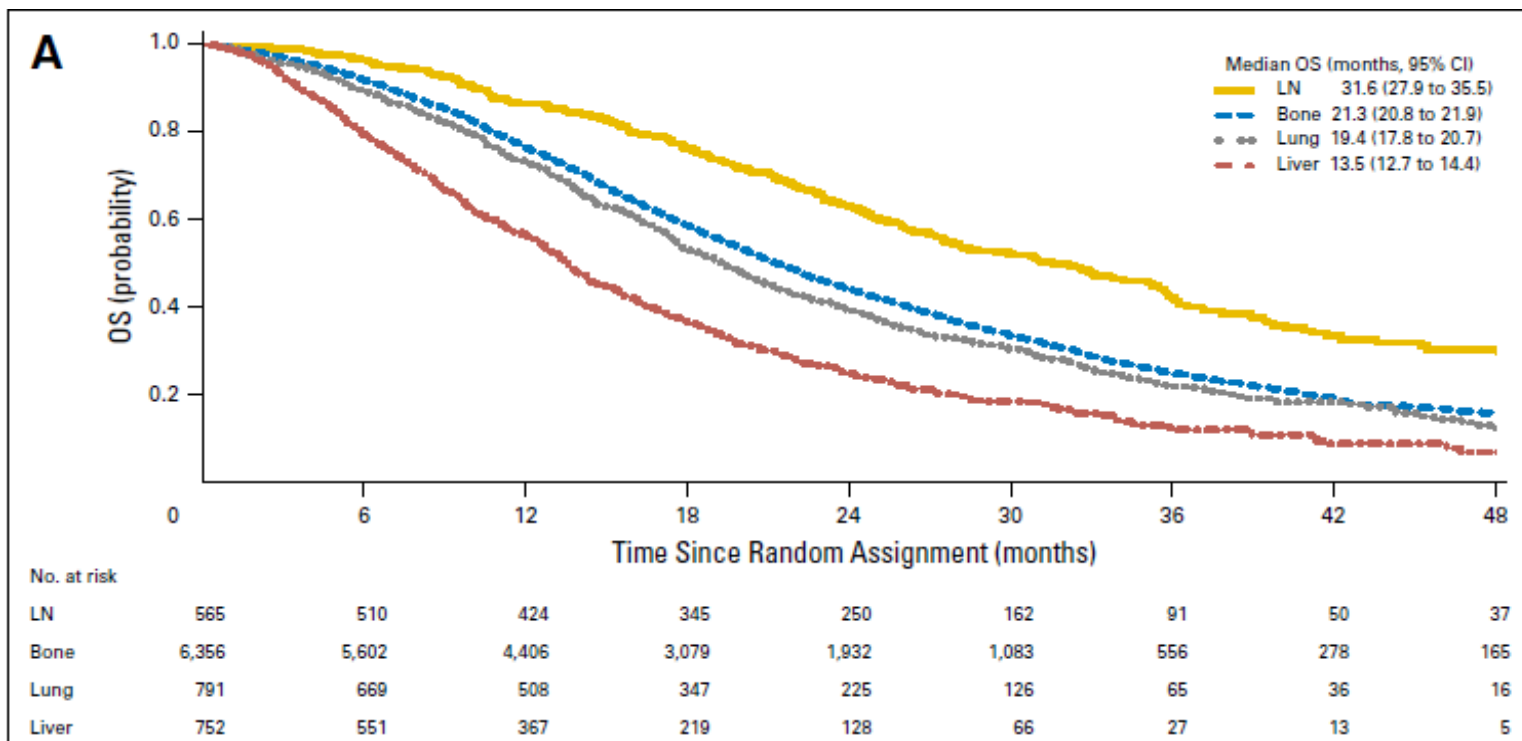
VOLUME 34 · NUMBER 14 · MAY 10, 2016

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

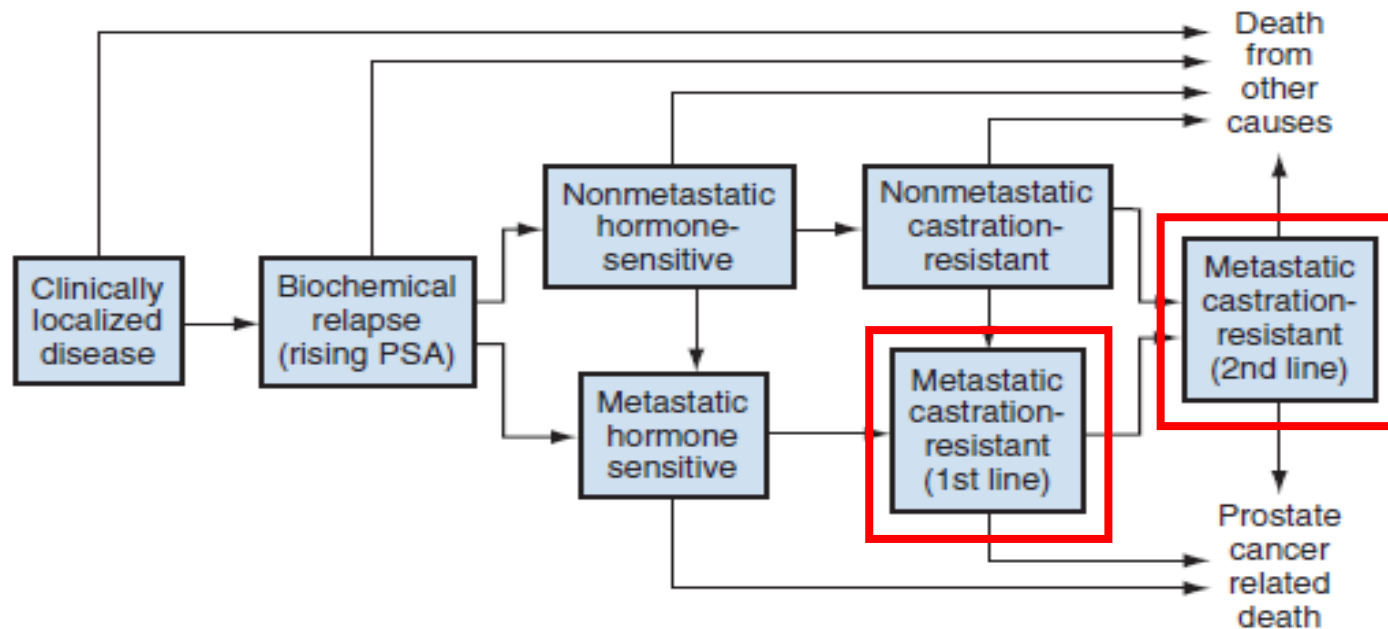
Meta-Analysis Evaluating the Impact of Site of Metastasis on Overall Survival in Men With Castration-Resistant Prostate Cancer

Susan Halabi, William Kevin Kelly, Hua Ma, Haojin Zhou, Nicole C. Solomon, Karim Fizazi, Catherine M. Tangen, Mark Rosenthal, Daniel P. Petrylak, Maha Hussain, Nicholas J. Vogelzang, Ian M. Thompson, Kim N. Chi, Johann de Bono, Andrew J. Armstrong, Mario A. Eisenberger, Abderrahim Fandi, Shaoyi Li, John C. Araujo, Christopher J. Logothetis, David I. Quinn, Michael J. Morris, Celestia S. Higano, Ian F. Tannock, and Eric J. Small



ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ ΣΕ mCRPC

1. Έλεγχος συμπτωμάτων -> βελτίωση ποιότητας ζωής (QoL).
2. Παράταση της ελεύθερης προόδου νόσου επιβίωσης (Progression Free Survival – PFS)
3. Παράταση της συνολικής επιβίωσης (Overall Survival)



ΑΠΟΣΥΡΣΗ ΑΝΤΙΑΝΔΡΟΓΟΝΟΥ

- Οι ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό LH-RH αναλόγου και αντιανδρογόνου μπορεί να έχουν μείωση στην τιμή του PSA όταν αποσυρθεί το αντιανδρογόνο.
 - 30% ασθενών
 - Μείωση μπορεί και 50% στο PSA
 - Εντός μήνα από την απόσυρση
 - Διάρκεια μείωσης 3,5-5 μήνες
- Η συνολική επιβίωση δεν φαίνεται να επηρεάζεται.
- Πιθανή εξήγηση στο φαινόμενο οι μεταλλάξεις στον ανδρογονικό υποδοχέα με αποτέλεσμα το αντιανδρογόνο τελικά να ενεργοποιεί τον υποδοχέα αντί να τον αναστέλλει (δράση αγωνιστή).

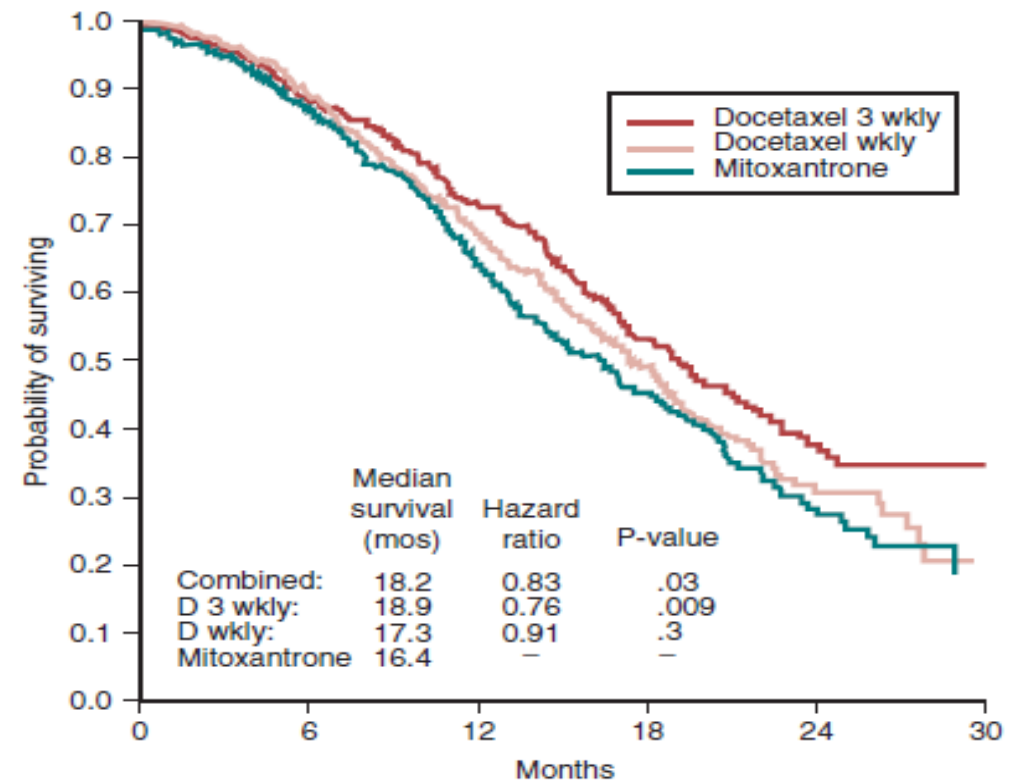
ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

ΜΕΛΕΤΗ TAX327

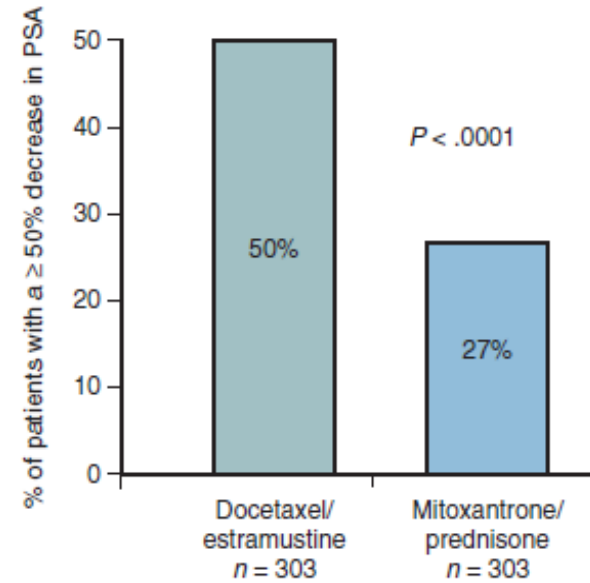
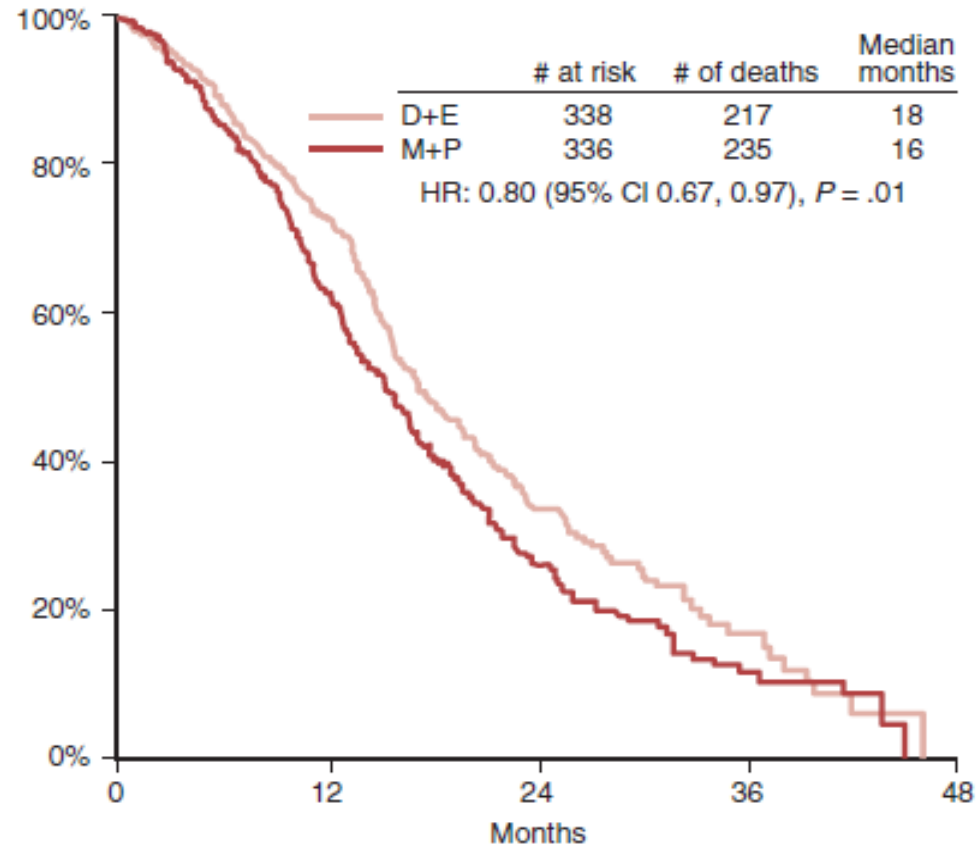
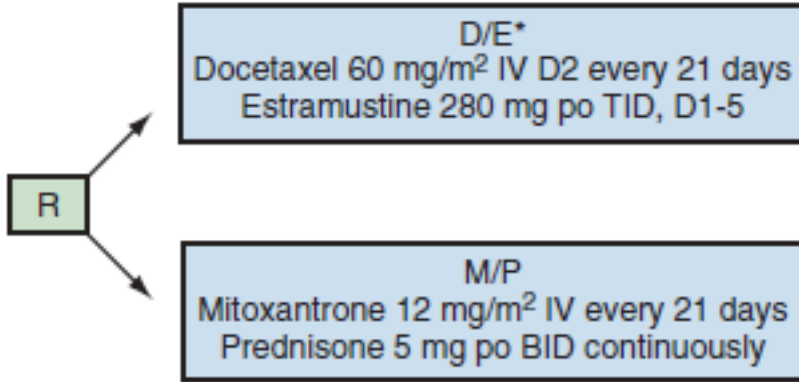
- Docetaxel + prednisone vs Mitoxantrone + prednisone
- 1006 ασθενείς mCRPC
- Overall survival 18.9m vs 16.3m

TAX 327: Grade 3-4 Hematologic Toxicity (%)

	DOCETAXEL (THREE TIMES A WEEK)	DOCETAXEL (WEEKLY)	MITOXANTRONE
No. treated	332	330	335
Anemia	5%	5%	2%
Neutropenia	32%	2%	22%
Neutropenic infection	3%	0%	1%
Febrile neutropenia	3%	0%	2%
Septic death	0%	0.3%	0.3%

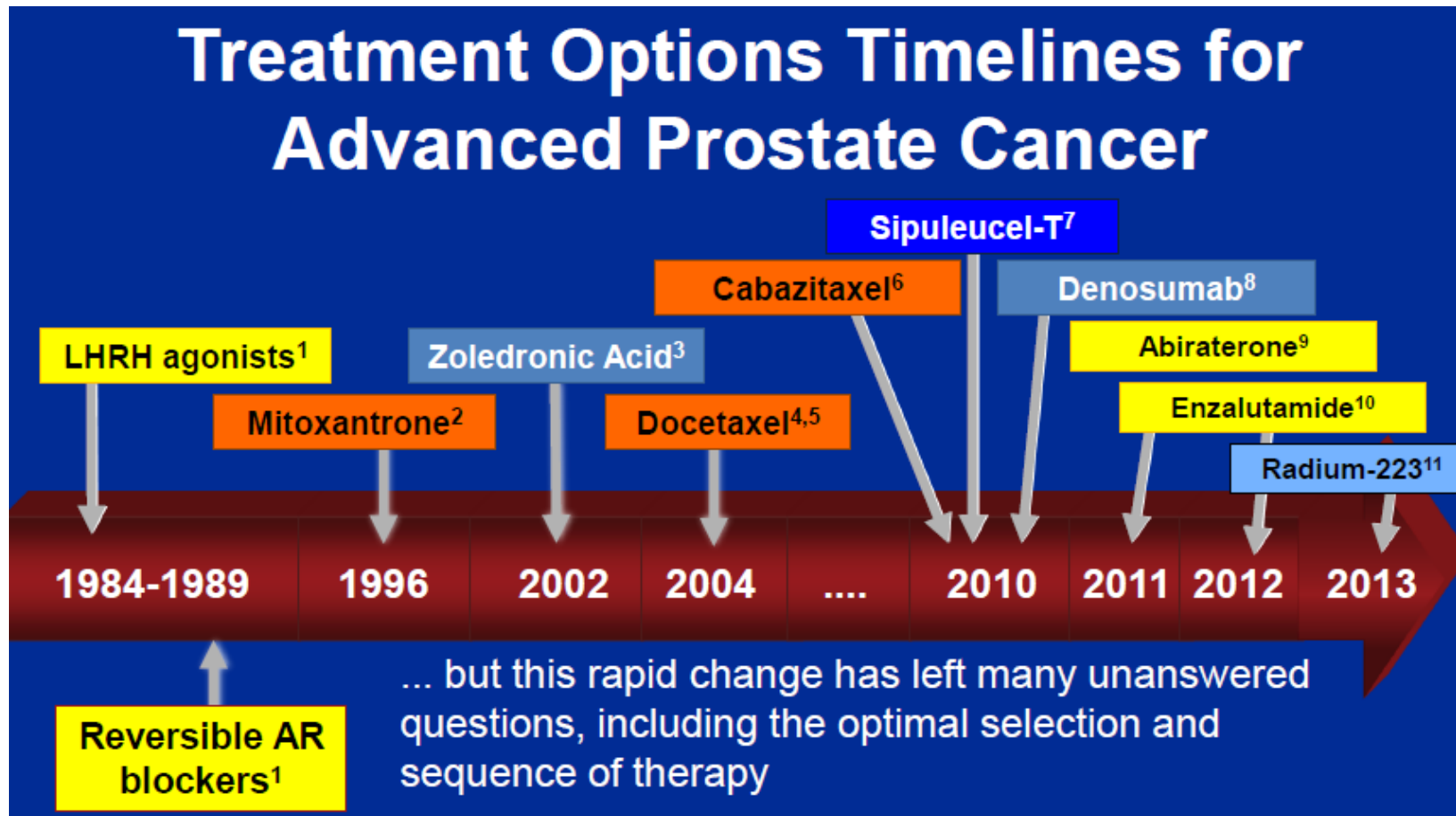


MELETH SOWG 9916



- Overall survival 17.5m vs 15.6m
- Progression free survival 6.3m vs 3.2m

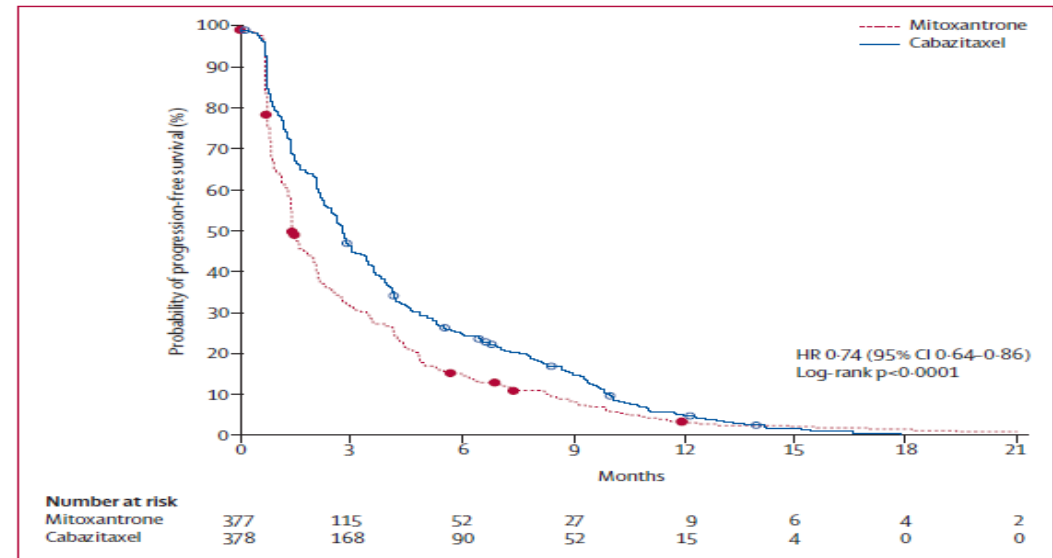
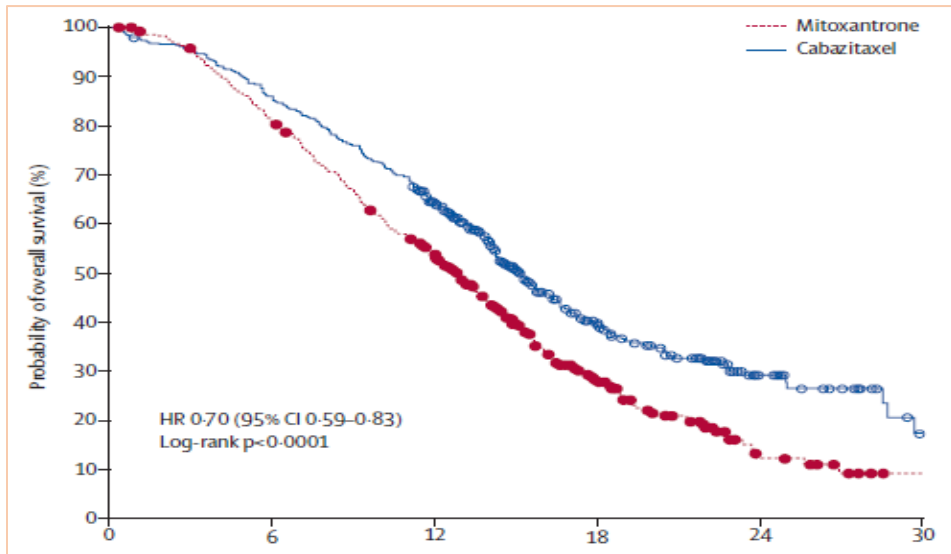
ΕΛΕΥΣΗ ΝΕΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ



CABAZITAXEL

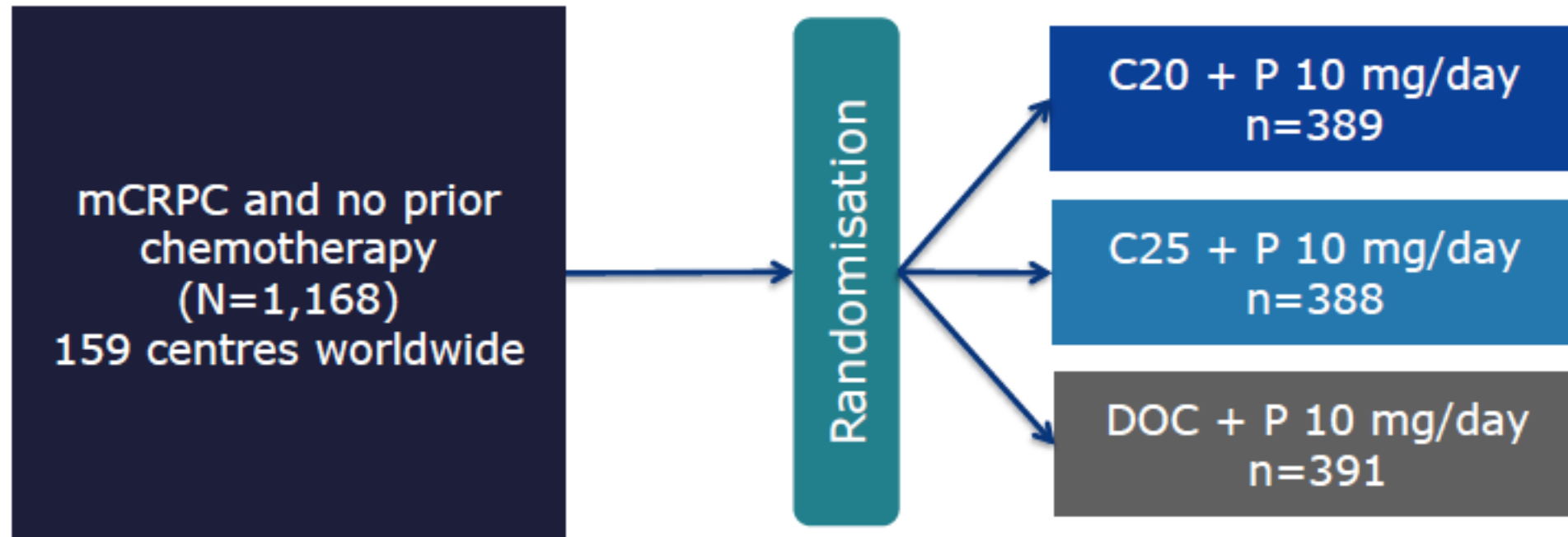
ΜΕΛΕΤΗ TROPIC

- Ανήκει επίσης στην οικογένεια των ταξάνων.
- Cabazitaxel vs Mitoxandrone σε ασθενείς με πρόοδο νόσου μετά από θεραπεία με docetaxel ή κατά τη διάρκεια αυτής.
 - 755 ασθενείς
 - Overall survival 15.1 vs 12.7 μήνες υπέρ της cabazitaxel
 - Υπερτερεί σε progression free survival 2.8 vs 1.4 μήνες
- Η cabazitaxel αποτελεί θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς που υποτροπιάζουν κατά την θεραπεία με docetaxel ή μετά από αυτή.



CABAZITAXEL vs DOXETACEL (1^{ης} ΓΡΑΜΜΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑ)

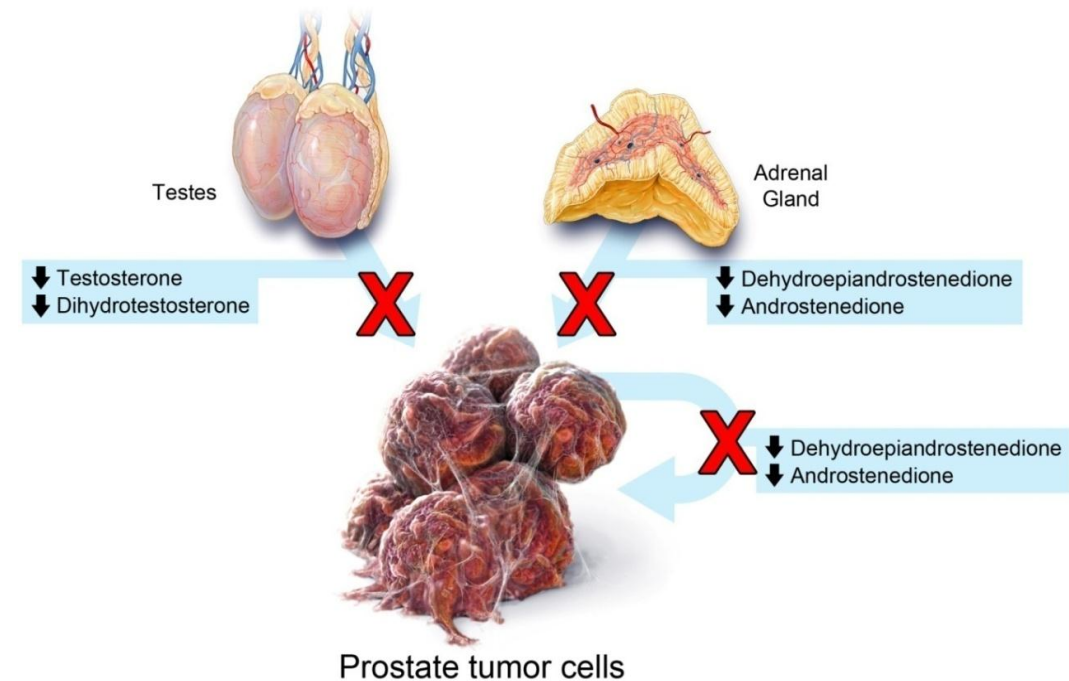
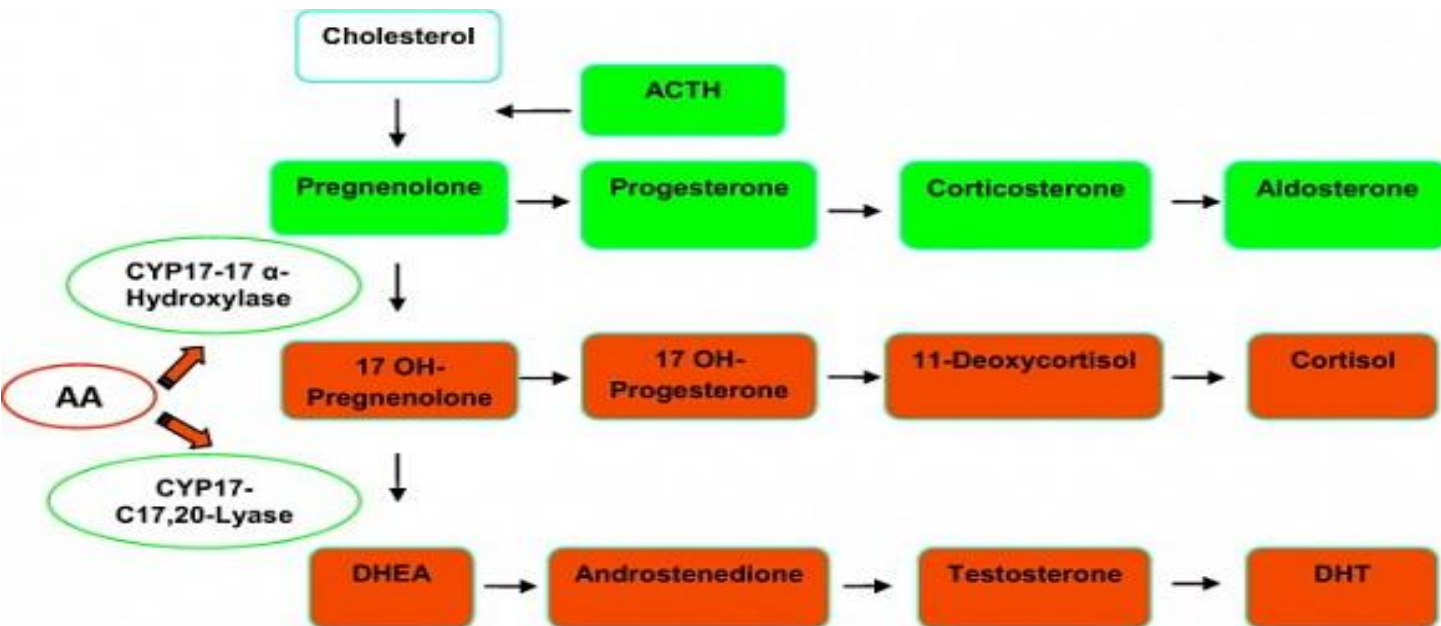
ΜΕΛΕΤΗ FIRSTANA



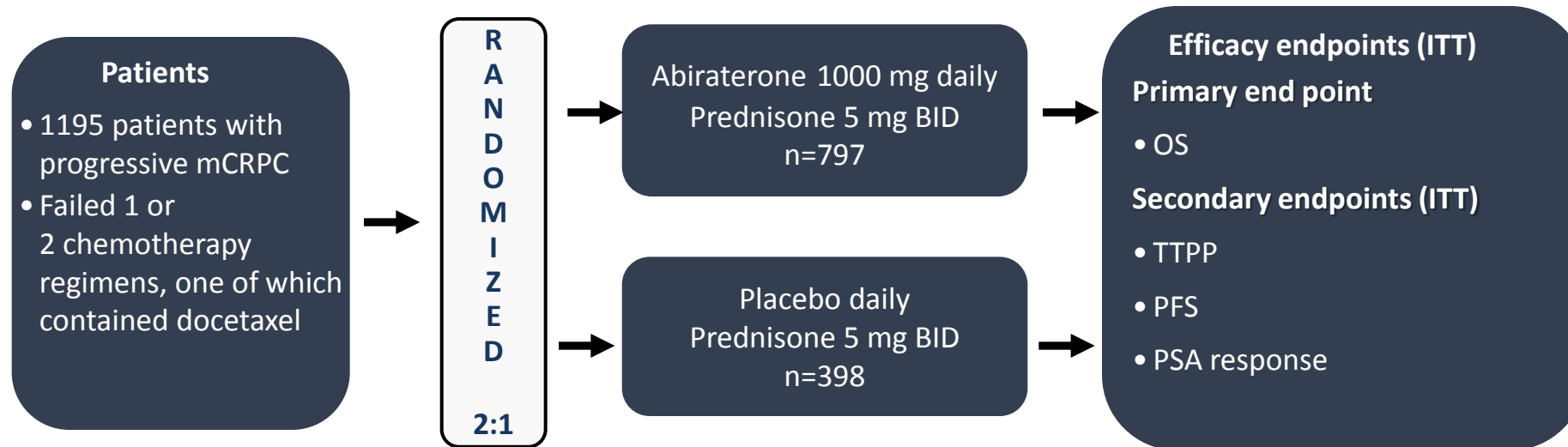
Conclusions: C20 and C25 did not demonstrate superiority for OS vs DOC 75 mg/m² in chemotherapy-naïve mCRPC patients. PFS did not differ significantly across treatment arms. Response rates were similar; tumour response per RECIST 1.1 was significantly higher for C25. No new safety concerns were identified, but differences in toxicity profiles between the two taxanes were noted.

ΑΜΠΙΡΑΤΕΡΟΝΗ

- Αναστολέας σύνθεσης ανδρογόνων
- Τελικό αποτέλεσμα
 - Μείωση κορτιζόλης
 - Μείωση ανδρογόνων
 - Αύξηση αλδοστερόνης -> καταστολή της ACTH
- Δοσολογία 250mg 4x1 + 5mg prednisone x2



ΑΜΠΙΡΑΤΕΡΟΝΗ – ΜΕΛΕΤΗ COU-AA-301



- Phase III, multinational, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study (147 sites in 13 countries; USA, Europe, Australia, Canada)
- Stratification according to
 - ECOG performance status (0-1 vs 2)
 - Worst pain over previous 24 hours (BPI short form; 0-3 [absent] vs 4-10 [present])
 - Prior chemotherapy (1 vs 2)
 - Type of progression (PSA only vs radiographic progression with or without PSA progression)

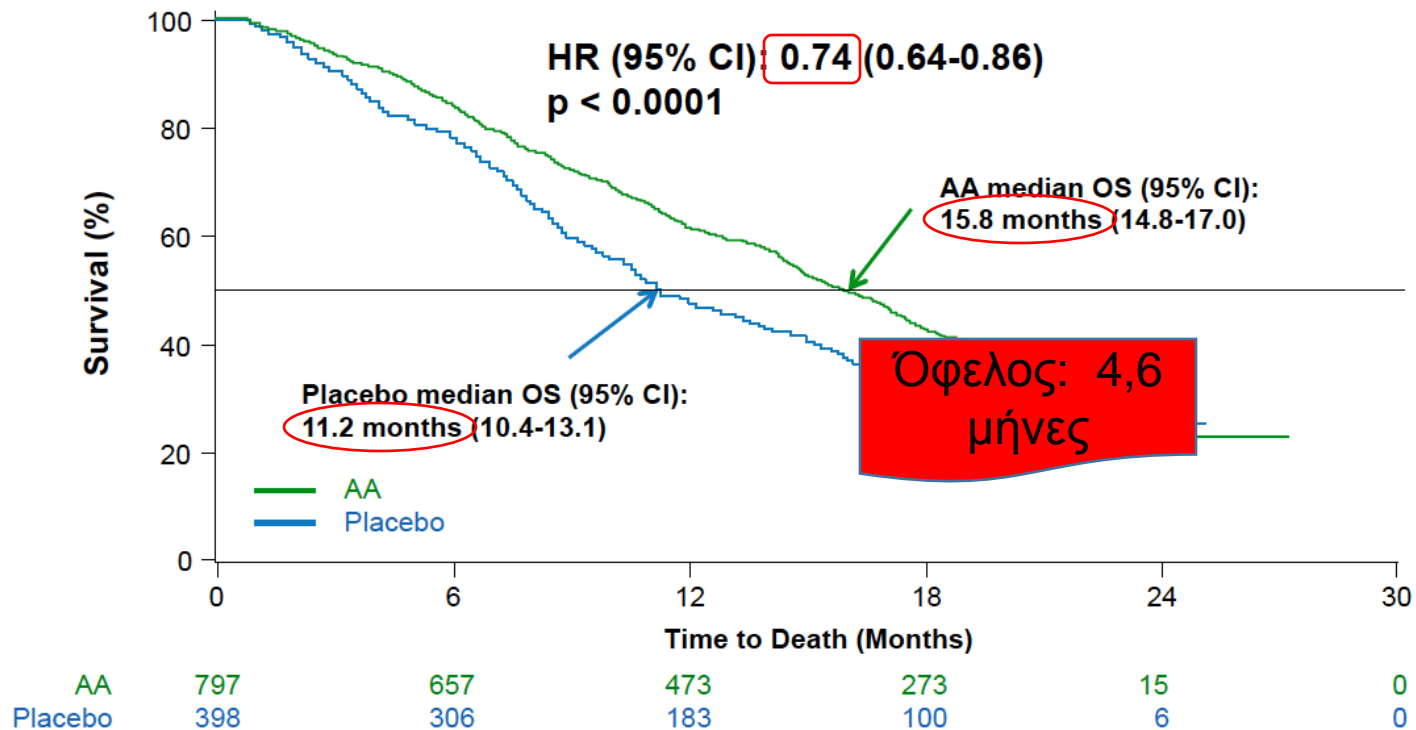
Abbreviations: ; BPI=Brief Pain Inventory; TTPP=time to PSA progression; ITT=intent to treat; mCRPC=metastatic castrate-resistant prostate cancer.

Source: Clinicaltrials.gov identifier: NCT00638690.

Final Analysis (775 Events)

Η Abiraterone Acetate παρέτεινε τη συνολική επιβίωση

OS Benefit Increased From 3.9 to 4.6 Months



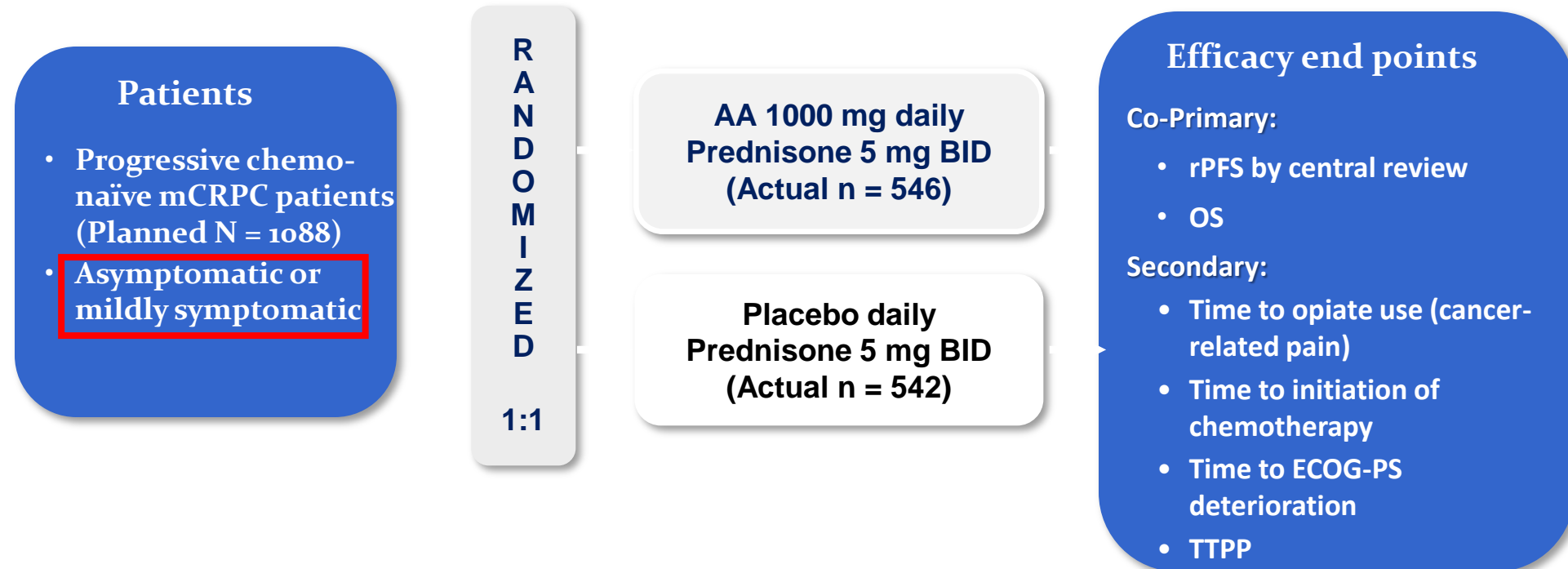
- Median duration of follow-up: 20.2 months
- Median duration of treatment: AA, 8 months vs placebo, 4 months

Event	Abiraterone Acetate (N = 791)			Placebo (N = 394)		
	All Grades	Grade 3	Grade 4	All Grades	Grade 3	Grade 4
	<i>number (percent)</i>					
Anemia	178 (23)	51 (6)	8 (1)	104 (26)	23 (6)	6 (2)
Thrombocytopenia	28 (4)	8 (1)	3 (<1)	13 (3)	1 (<1)	1 (<1)
Neutropenia	7 (1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
Febrile neutropenia	0	0	0	0	0	0
Diarrhea	139 (18)	5 (1)	0	53 (14)	5 (1)	0
Fatigue	346 (44)	64 (8)	2 (<1)	169 (43)	36 (9)	3 (1)
Asthenia	104 (13)	18 (2)	0	52 (13)	7 (2)	1 (<1)
Back pain	233 (30)	44 (6)	3 (<1)	129 (33)	37 (9)	1 (<1)
Nausea	233 (30)	12 (2)	1 (<1)	124 (32)	10 (3)	0
Vomiting	168 (21)	13 (2)	1 (<1)	97 (25)	11 (3)	0
Hematuria	65 (8)	11 (1)	0	31 (8)	9 (2)	0
Abdominal pain	95 (12)	16 (2)	0	44 (11)	6 (2)	0
Pain in arm or leg	134 (17)	18 (2)	1 (<1)	79 (20)	20 (5)	0
Dyspnea	102 (13)	8 (1)	2 (<1)	46 (12)	7 (2)	2 (<1)
Constipation	206 (26)	8 (1)	0	120 (31)	4 (1)	0
Pyrexia	71 (9)	3 (<1)	0	35 (9)	5 (1)	0
Arthralgia	215 (27)	33 (4)	0	89 (23)	16 (4)	0
Urinary tract infection	91 (12)	17 (2)	0	28 (7)	2 (<1)	0

Event	Abiraterone Acetate (N = 791)			Placebo (N = 394)		
	All Grades	Grade 3	Grade 4	All Grades	Grade 3	Grade 4
	<i>number (percent)</i>					
Pain	13 (2)	5 (1)	0	19 (5)	6 (2)	1 (<1)
Bone pain	194 (25)	42 (5)	2 (<1)	110 (28)	25 (6)	4 (1)
Fluid retention and edema	241 (31)	16 (2)	2 (<1)	88 (22)	4 (1)	0
Hypokalemia	135 (17)	27 (3)	3 (<1)	33 (8)	3 (1)	0
Cardiac disorder*	106 (13)	26 (3)	7 (1)	42 (11)	7 (2)	2 (<1)
Liver-function test abnormalities	82 (10)	25 (3)	2 (<1)	32 (8)	10 (3)	2 (<1)
Hypertension	77 (10)	10 (1)	0	31 (8)	1 (<1)	0

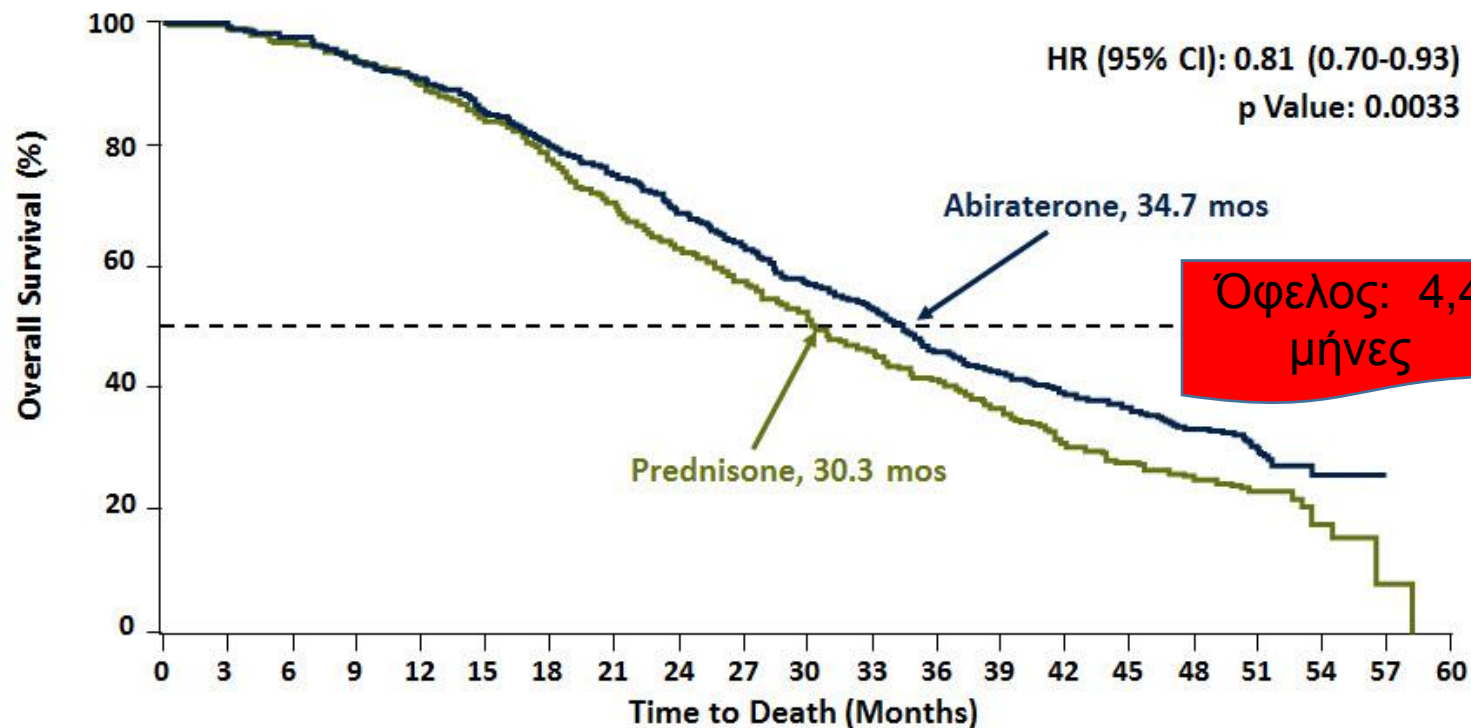
- Έλεγχος τρανσαμινασών - ηλεκτρολυτών ανά 15 ημέρες για τους πρώτους 3 μήνες θεραπείας
- Καρδιολογικός έλεγχος

ΑΜΠΙΡΑΤΕΡΟΝΗ – ΜΕΛΕΤΗ COU-AA-302



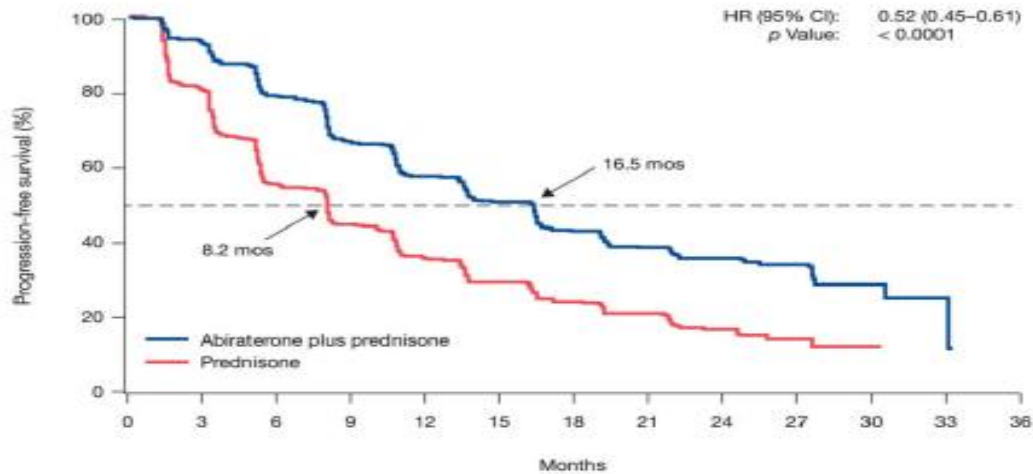
- Phase 3 multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study conducted at 151 sites in 12 countries; USA, Europe, Australia, Canada
- Stratification by ECOG performance status 0 vs. 1

Final OS Analysis

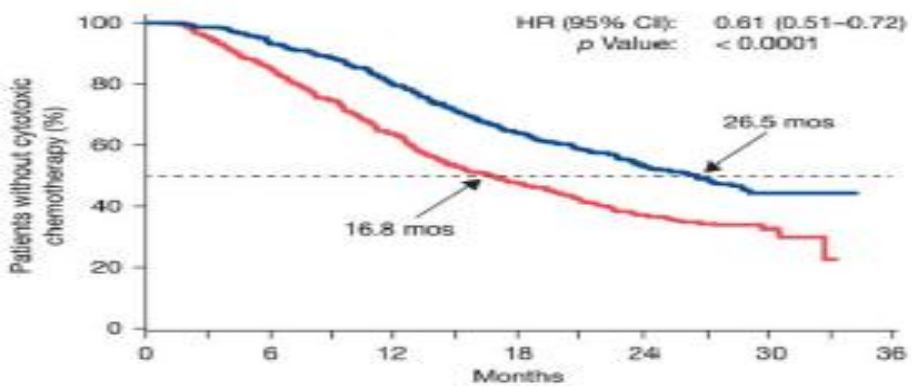


Abiraterone	546	538	525	504	483	453	422	394	359	330	296	273	235	218	202	189	118	59	15	0	0
Prednisone	542	534	509	493	466	438	401	363	322	292	261	227	201	176	148	132	84	42	10	1	0

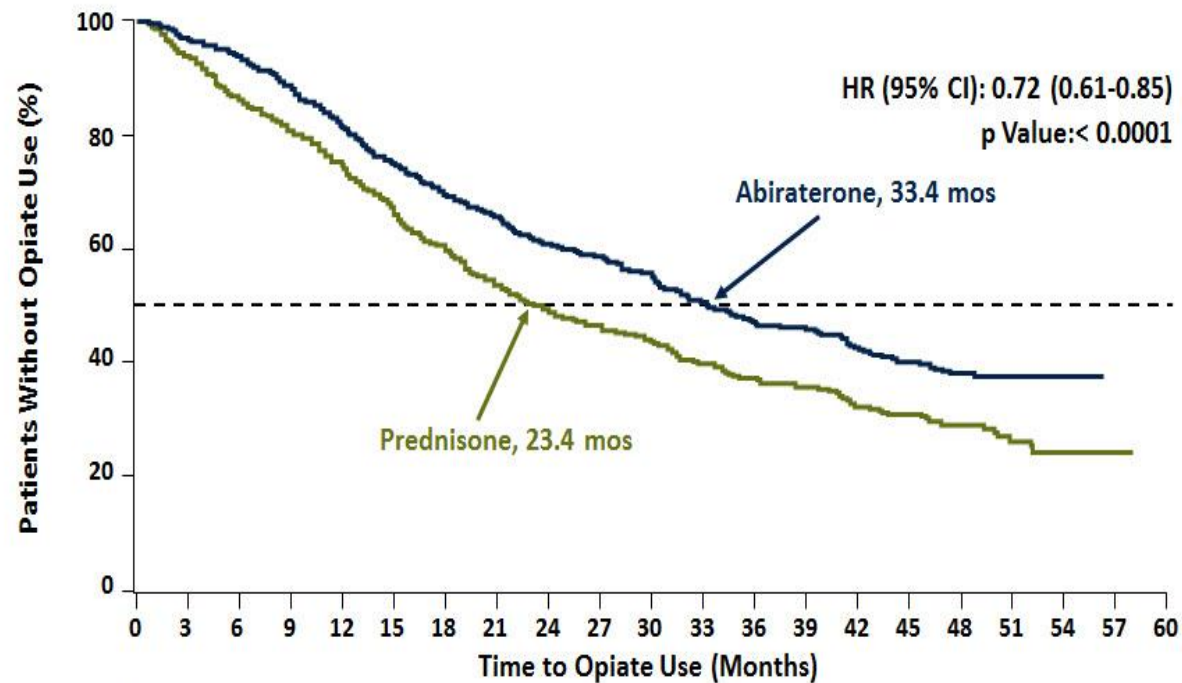
- Median follow-up of 49.2 months
- Abiraterone treatment effect more pronounced when adjusting for 44% of prednisone patients who received subsequent abiraterone (HR = 0.74)



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



AA + P	546	529	493	453	395	343	298	260	210	111	36	10	0
P	542	507	436	368	309	251	213	180	135	69	29	1	0



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

- 2/πλασιασμός του χρόνου εμφάνισης προόδου της νόσου
- Παράταση του διαστήματος για την ανάγκη χρήσης οπιοειδών
- Καθυστέρηση στην έναρξη της ΧΜΘ 9.7 months

ΣΥΓΧΟΡΗΓΗΣΗ ΓΛΥΚΟΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΩΝ ΜΕ ΑΜΠΙΡΑΤΕΡΟΝΗ

► **A randomized trial of abiraterone acetate (AA) administered with 1 of 4 glucocorticoid (GC) regimens in metastatic castration-resistant prostate**

Gerhardt Attard, Axel S. Merseburger, Cora N. Sternberg, Linda Cerbone, Federica Recine, Robert Jones, Susan Feyerabend, Alfredo Berruti, Steven Joniau, Peter Schatterman, Lajos Géczi, Peter Tenke, Patrick Werbrouck, Florence Lefresne, Florence Nave Shelby, Marjolein Lahaye, Corinna Pick, Bertrand Tombal

Journal of Clinical Oncology. 2016. Supplement. A261

Open-label, multicenter, phase 2 study in asymptomatic, chemotherapy-naïve mCRPC patients

Recruitment

- Men aged ≥ 18 years
- Asymptomatic mCRPC
- Chemotherapy-naïve
- ECOG performance status of 0 or 1
- Visceral disease allowed
- Patients with diabetes mellitus, and those with prior corticosteroid treatment for prostate cancer or previous ketoconazole therapy for > 7 days, were excluded

RANDOMIZATION

AA 1000 mg QD
+ P 5 mg BID (n = 41)

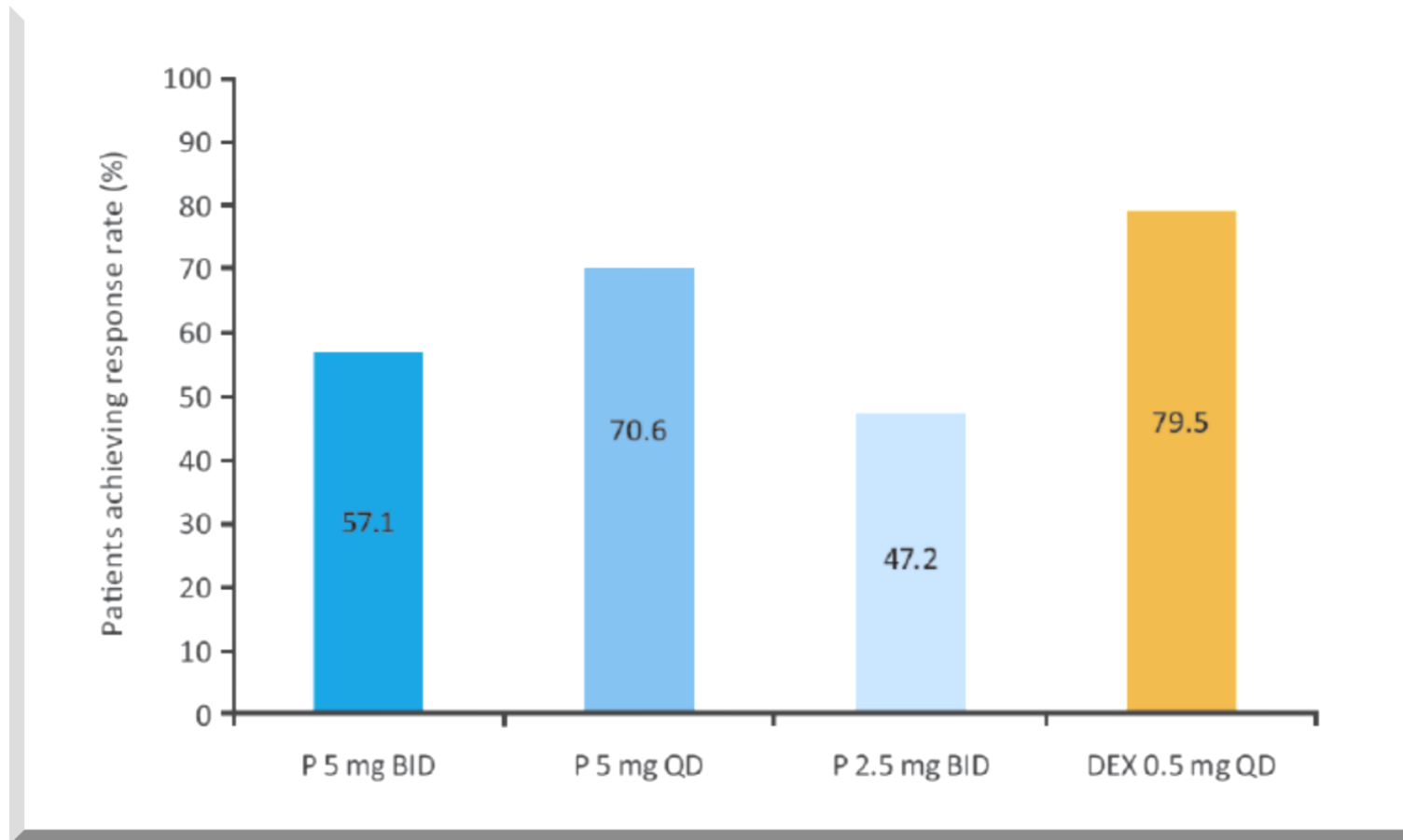
AA 1000 mg QD
+ P 5 mg QD (n = 41)

AA 1000 mg QD
+ P 2.5 mg BID (n = 40)

AA 1000 mg QD
+ DEX 0.5 mg QD (n = 42)

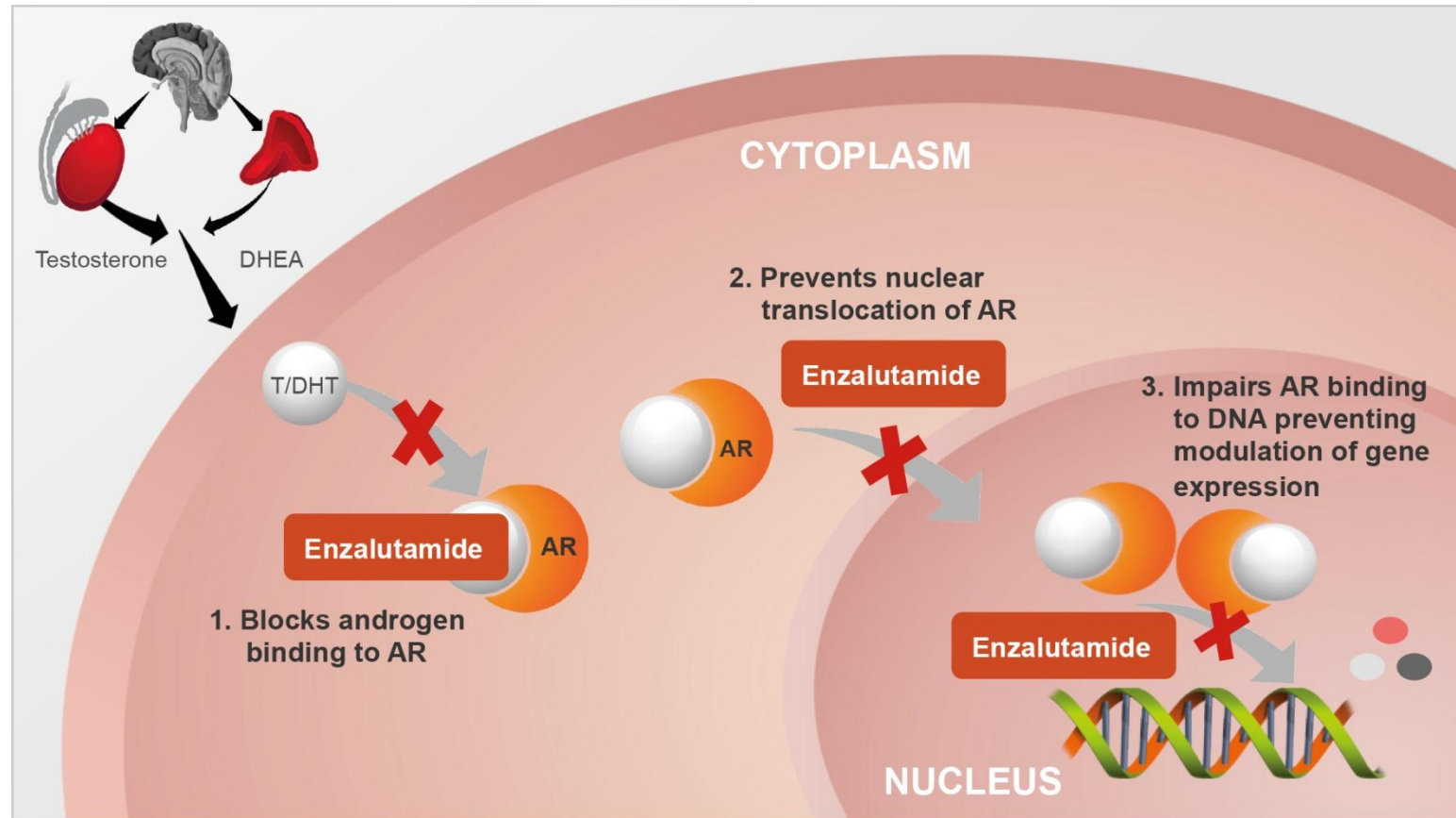
Week 24
Primary analysis

Week 156
Main analysis



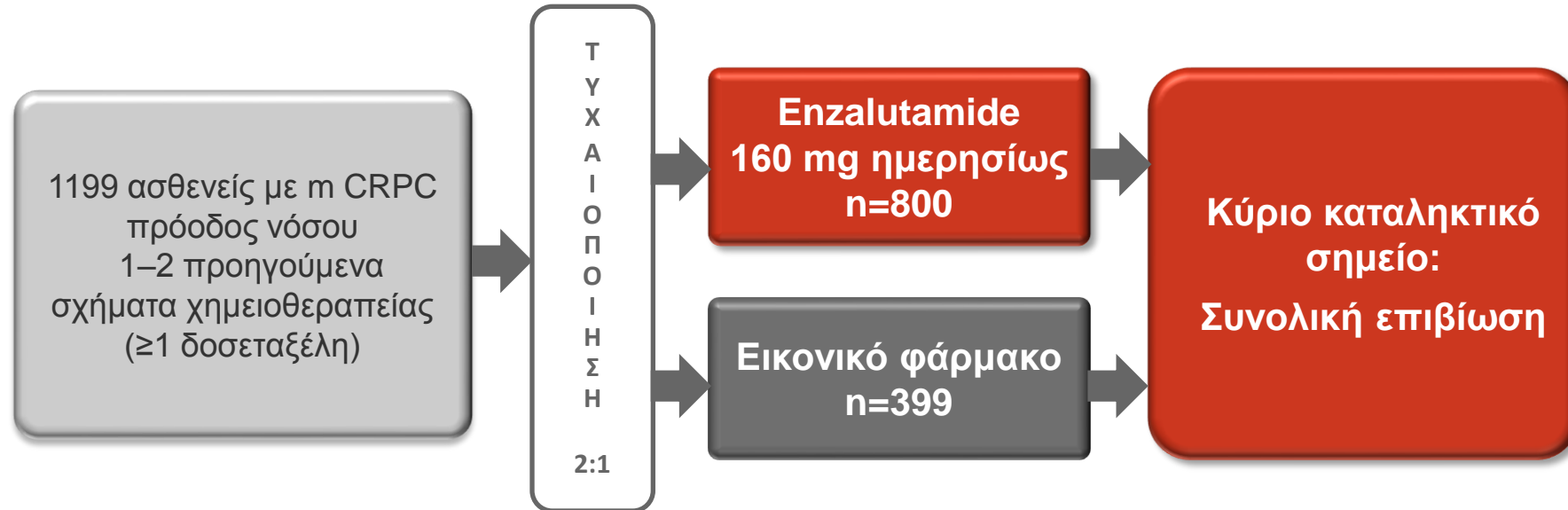
- ΠΑΡΟΜΟΙΟ ΠΡΟΦΙΛ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ
- PSA RESPONSE RATES > 50% ΣΤΙΣ ΠΡΩΤΕΣ 12 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ -> ΥΠΕΡΟΧΗ ΔΕΞΑΜΕΘΑΖΟΝΗΣ

ΕΝΖΑΛΟΥΤΑΜΙΔΗ



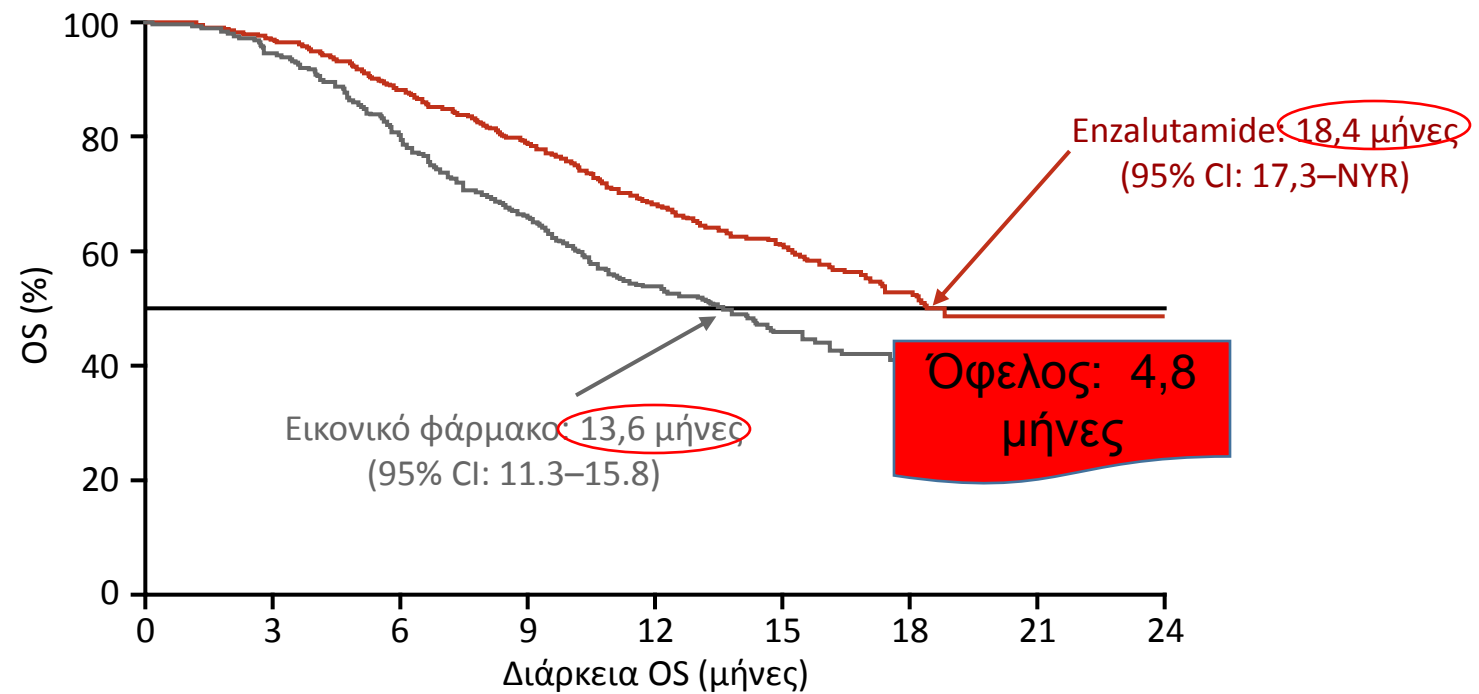
ΕΝΖΑΛΟΥΤΑΜΙΔΗ – ΜΕΛΕΤΗ AFFIRM

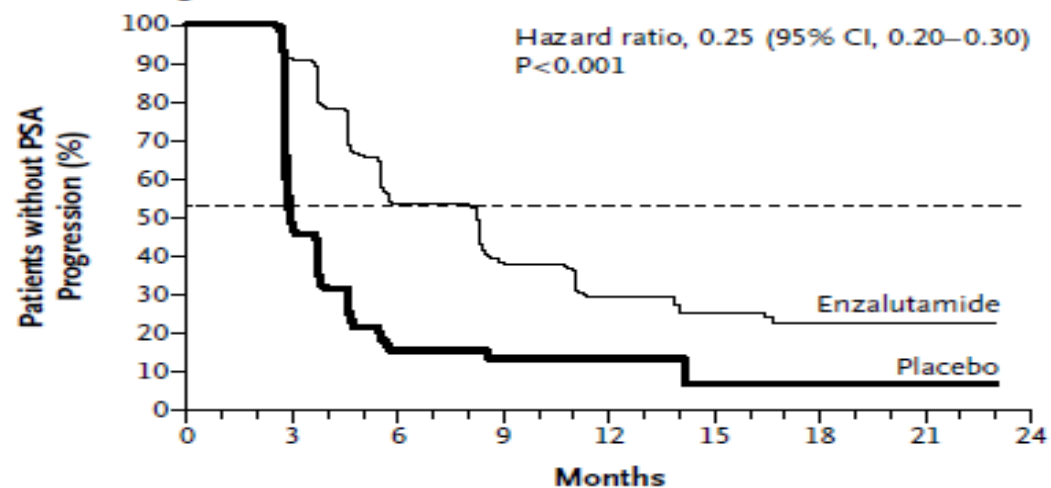
- Ένταξη ασθενών σε 156 κέντρα από 15 χώρες από τον Σεπτέμβριο 2009 έως τον Νοέμβριο 2010.



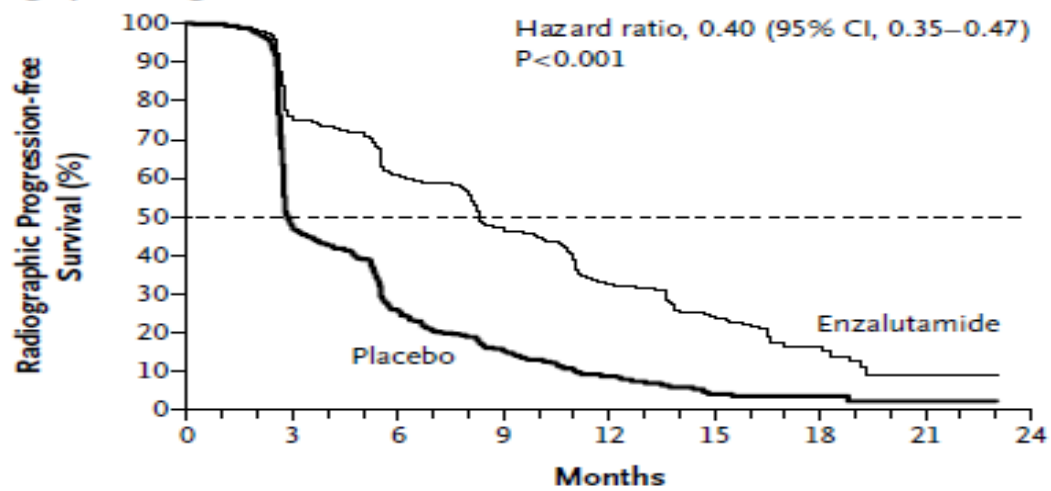
- Στον σχεδιασμό της μελέτης AFFIRM ενσωματώνονται οι συστάσεις του Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2.
- Η ΧΡΗΣΗ ΚΟΡΤΙΖΟΝΗΣ ΔΕΝ ΗΤΑΝ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ, ΩΣΤΟΣΟ, ΕΠΙΤΡΕΠΟΤΑΝ
- 48% ΣΤΟ ΣΚΕΛΟΣ enzalutamide ΕΛΑΜΒΑΝΑΝ ΚΑΙ 45% ΣΤΟ ΣΚΕΛΟΣ ΤΟΥ PLACEBO
- PS: 0-2

- Η enzalutamide βελτίωσε σημαντικά την OS σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο:
 - Η διάμεση OS ήταν 18,4 έναντι 13,6 μηνών, αντίστοιχα ($p < 0,001$).
 - 37% μείωση του κινδύνου θανάτου ($HR=0,63$, CI: 0,53-0,75, $p < 0,001$)



B Time to PSA Progression**No. at Risk**

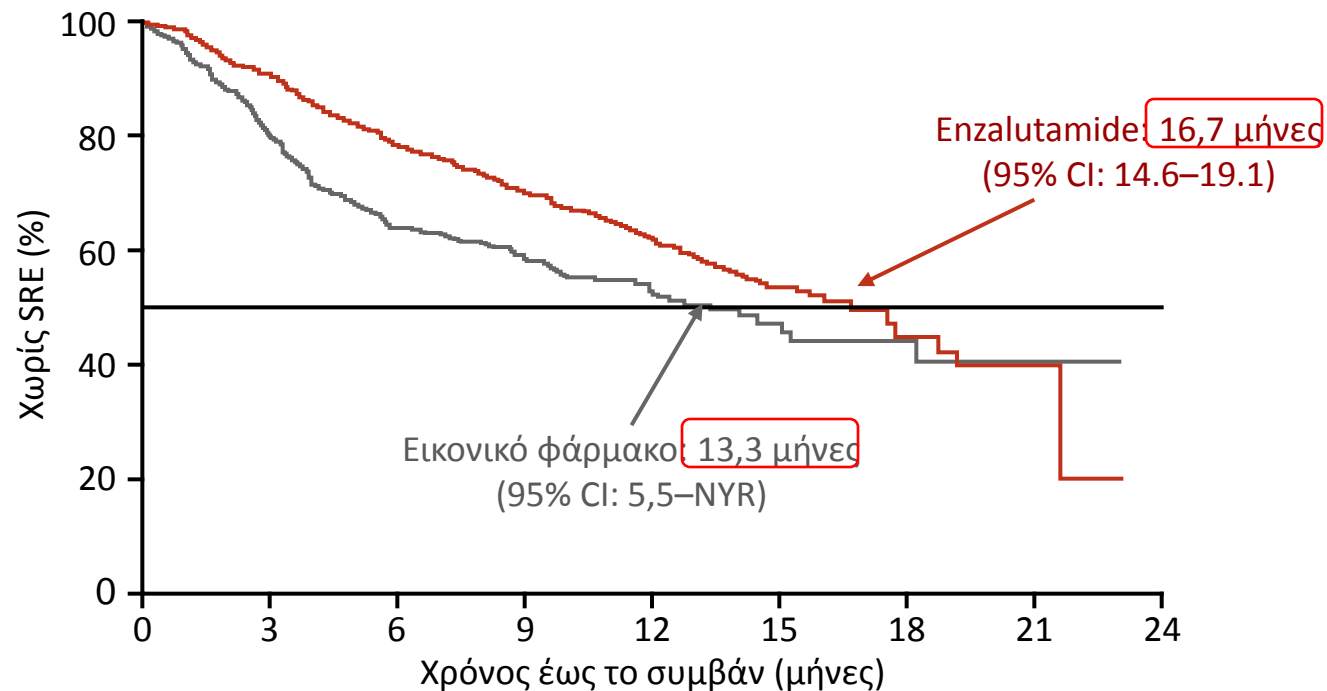
Enzalutamide	800	603	287	145	68	27	7	1	0
Placebo	399	107	12	5	2	1	0	0	0

C Radiographic Progression-free Survival**No. at Risk**

Enzalutamide	800	583	447	287	140	58	13	1	0
Placebo	399	176	86	46	20	7	3	0	0

Χρόνος έως το πρώτο SRE

- Ο χρόνος έως την εμφάνιση του πρώτου SRE ήταν σημαντικά μεγαλύτερος με enzalutamide σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο:
 - 16,7 έναντι 13,3 μηνών (HR=0,69, 95% CI: 0,57-0,84, $p<0,001$)
 - 31% μείωση του κινδύνου εμφάνισης SRE

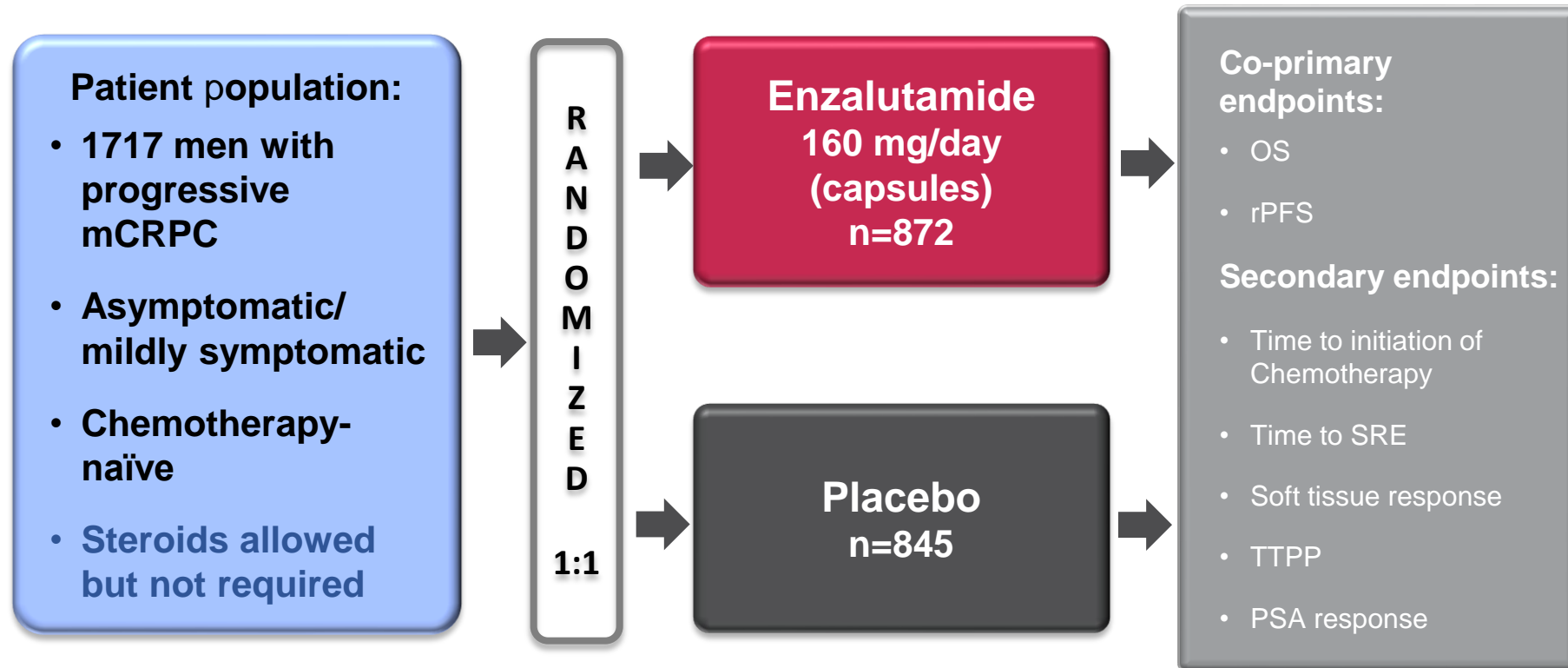


- Ο χρόνος έως την εμφάνιση του πρώτου SRE ορίστηκε ως το χρονικό διάστημα έως την ακτινοθεραπεία, τη χειρουργική επέμβαση σε οστό, το παθολογικό κάταγμα οστού, τη συμπίεση του νωτιαίου μυελού ή την αλλαγή σε αντинеοπλασματική θεραπεία για την αντιμετώπιση οστεαλγίας.

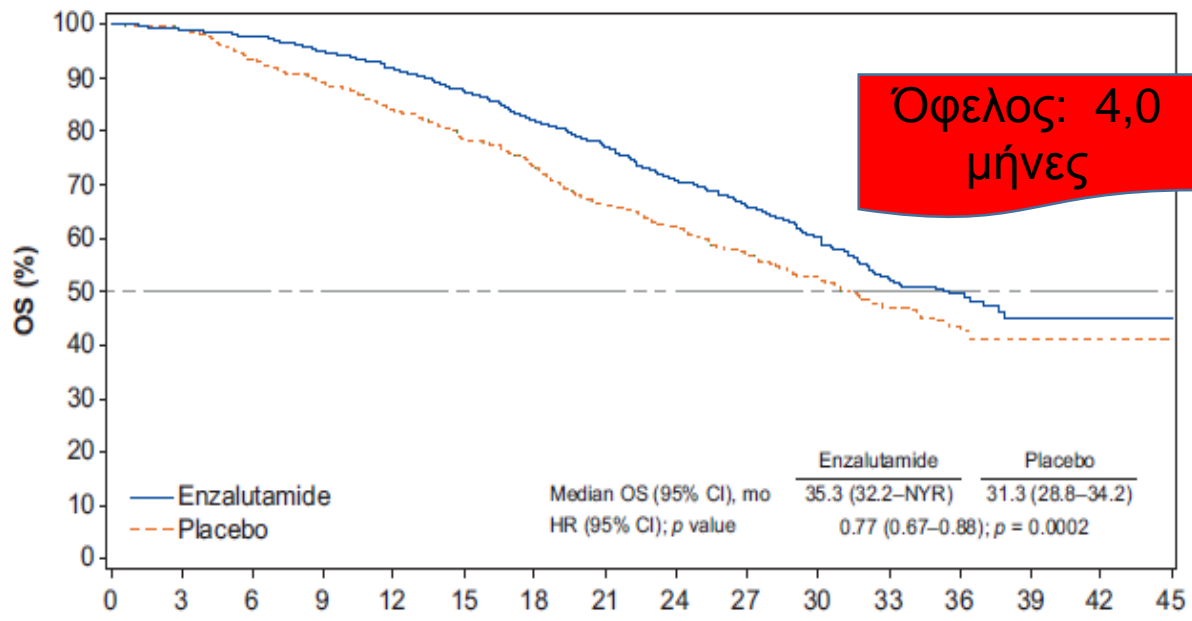
Table 3. Adverse Events, According to Grade.

Adverse Event	Enzalutamide (N = 800)		Placebo (N = 399)	
	Any Grade	Grade ≥ 3	Any Grade	Grade ≥ 3
	<i>number of patients (percent)</i>			
≥ 1 Adverse event	785 (98)	362 (45)	390 (98)	212 (53)
Any serious adverse event	268 (34)	227 (28)	154 (39)	134 (34)
Discontinuation owing to adverse event	61 (8)	37 (5)	39 (10)	28 (7)
Adverse event leading to death	23 (3)	23 (3)	14 (4)	14 (4)
Frequent adverse events more common with enzalutamide*				
Fatigue	269 (34)	50 (6)	116 (29)	29 (7)
Diarrhea	171 (21)	9 (1)	70 (18)	1 (<1)
Hot flash	162 (20)	0	41 (10)	0
Musculoskeletal pain	109 (14)	8 (1)	40 (10)	1 (<1)
Headache	93 (12)	6 (<1)	22 (6)	0
Clinically significant adverse events				
Cardiac disorder				
Any	49 (6)	7 (1)	30 (8)	8 (2)
Myocardial infarction	2 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	2 (<1)
Abnormality on liver-function testing [†]	8 (1)	3 (<1)	6 (2)	3 (<1)
Seizure	5 (<1)	5 (<1)	0	0

ENZALΟΥΤΑΜΙΔΗ – ΜΕΛΕΤΗ PREVAIL



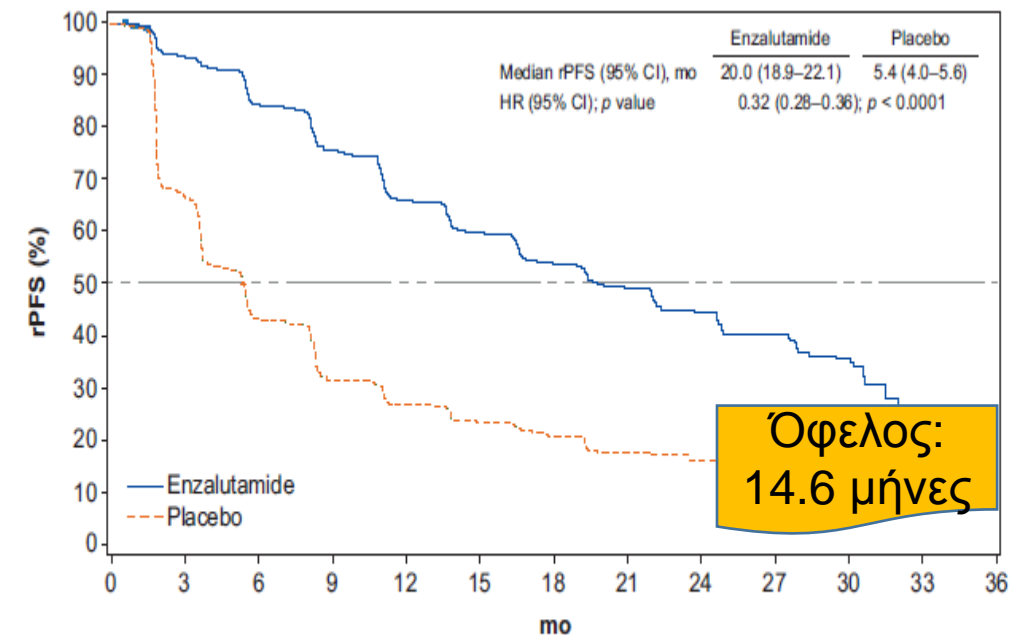
B



Patients at risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
Enzalutamide	872	863	850	824	798	758	710	665	597	441	289	174	86	21	2	0
Placebo	845	835	782	745	702	657	612	551	504	365	254	153	72	16	2	0

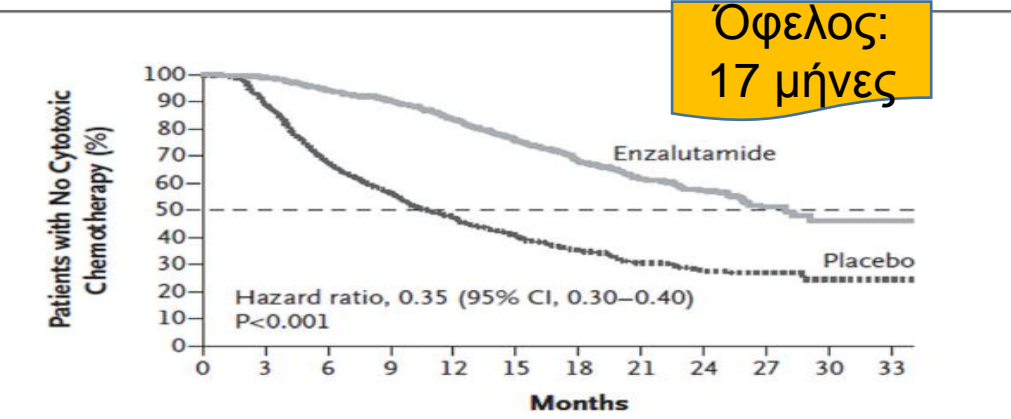
A



Patients at risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Enzalutamide	872	784	666	572	472	398	326	231	155	93	53	7	0
Placebo	845	463	239	150	105	83	60	31	18	9	3	0	0

A



No. at Risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
Enzalutamide	872	854	799	751	665	576	389	252	158	79	21	2
Placebo	845	734	518	415	324	257	165	103	64	25	9	0

SIPULEUCEL - T

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

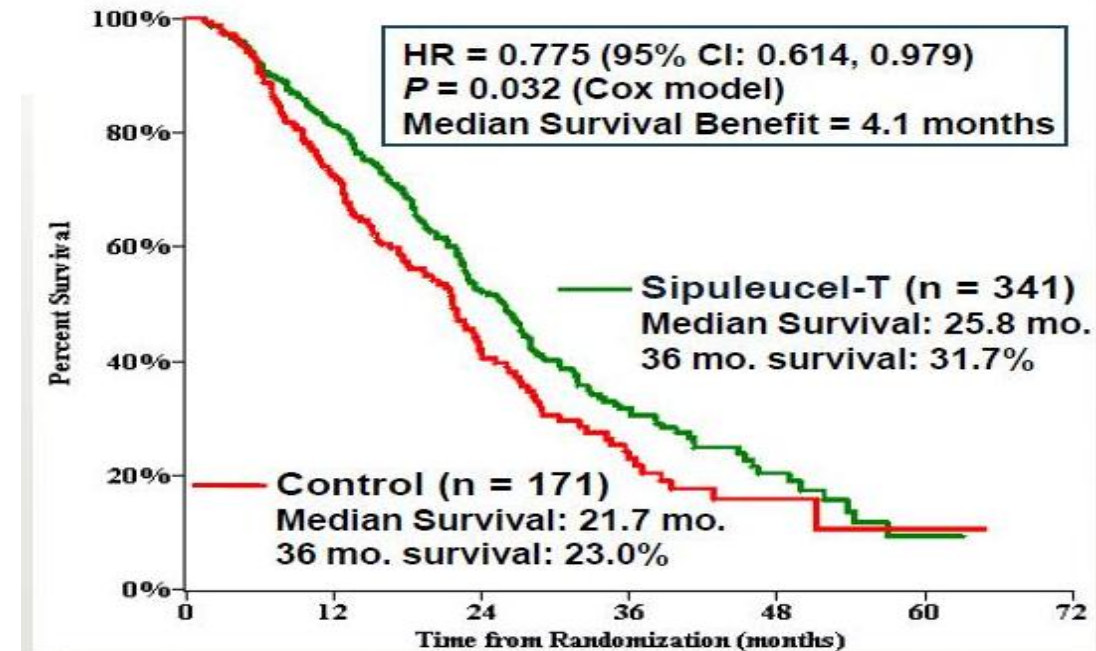
JULY 29, 2010

VOL. 363 NO. 5

Sipuleucel-T Immunotherapy for Castration-Resistant Prostate Cancer

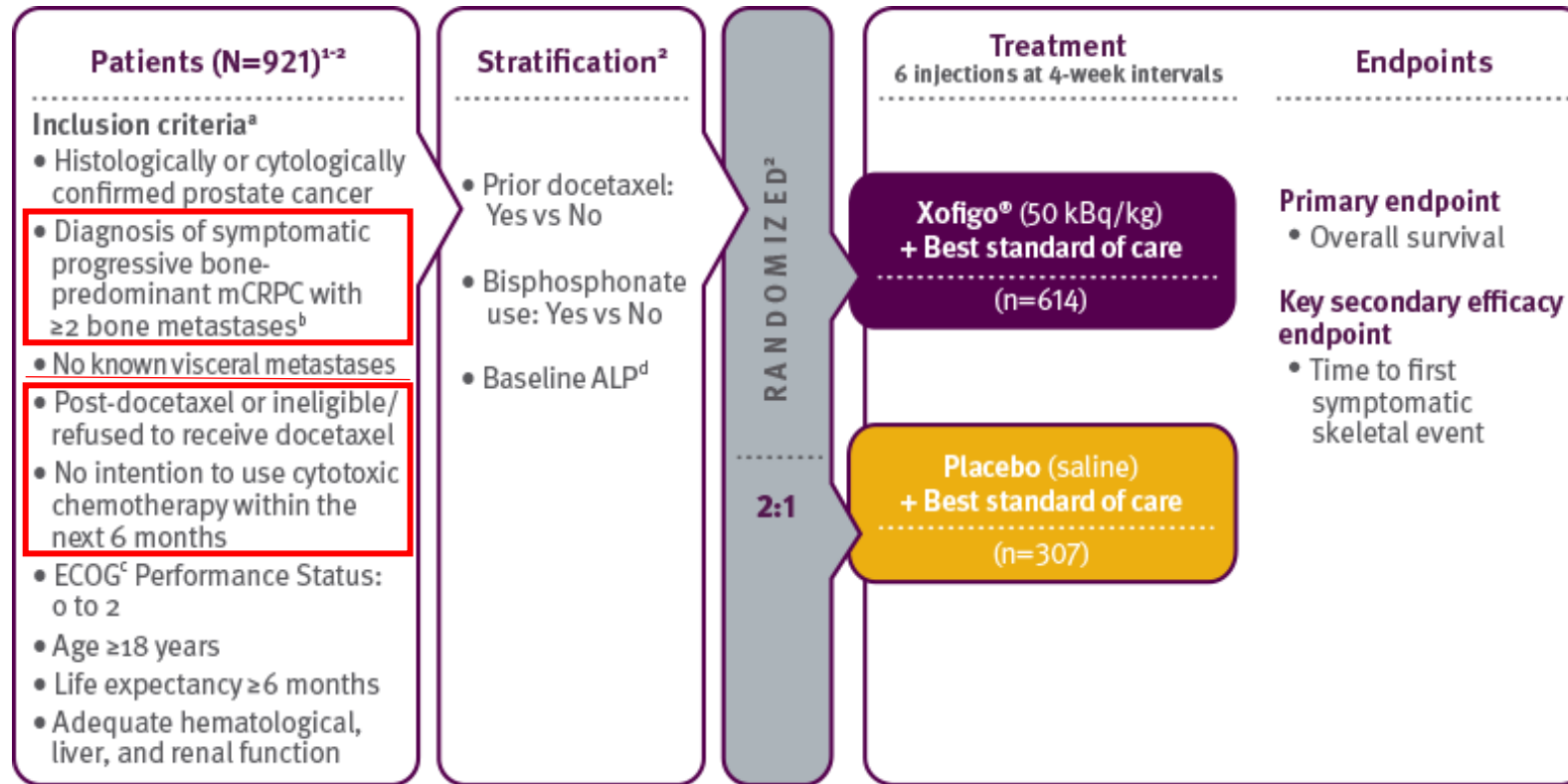
Philip W. Kantoff, M.D., Celestia S. Higano, M.D., Neal D. Shore, M.D., E. Roy Berger, M.D., Eric J. Small, M.D.,
David F. Penson, M.D., Charles H. Redfern, M.D., Anna C. Ferrari, M.D., Robert Dreicer, M.D.,
Robert B. Sims, M.D., Yi Xu, Ph.D., Mark W. Frohlich, M.D., and Paul F. Schellhammer, M.D.,
for the IMPACT Study Investigators*

- Εμβόλιο με έγκριση από τον FDA από το 2010.
- Αποτελείται από αυτόλογα μονοπύρηννα κύτταρα περιφερικού αίματος τα οποία έχουν ενεργοποιηθεί in vitro από μια ανασυνδιασμένη πρωτεΐνη PA2024.
- Δρα ενεργοποιώντας το ανοσοποιητικό σύστημα.
- Μελέτη IMPACT: sipuleucel T vs placebo.
- 512 ασθενείς χωρίς σπλαχνικές μεταστάσεις.
- Αύξηση της συνολικής επιβίωσης κατά 4 μήνες.
- PFS 3,7 vs 3,6 μήνες.

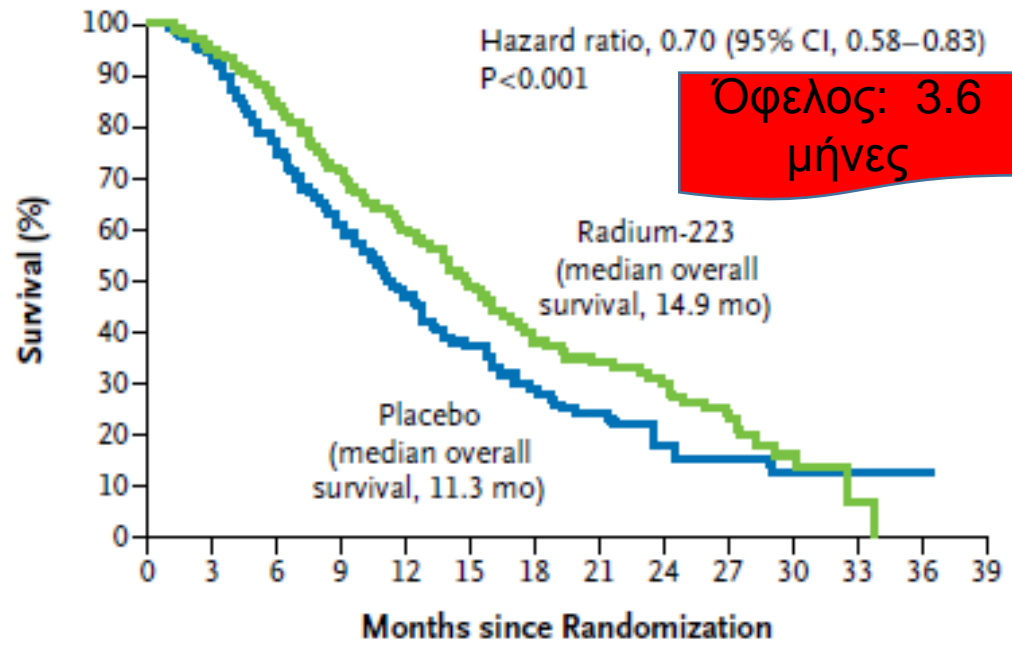


ALPHARADIN – RADIUM 223

- Πρόκειται για νουκλίδιο που εκπέμπει α ακτινοβολία χωρίς να προκαλεί σημαντικές βλάβες στον μυελό των οστών.
- Μελέτη ALSYMPCA:



A Overall Survival

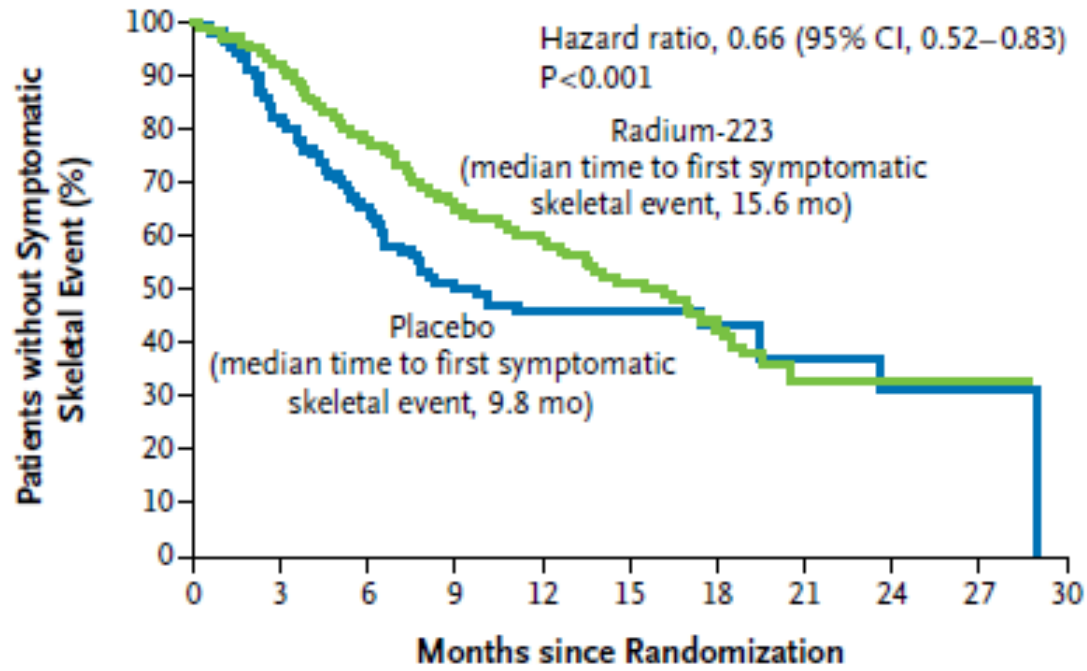


No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
Radium-223	614	578	504	369	274	178	105	60	41	18	7	1	0	0
Placebo	307	288	228	157	103	67	39	24	14	7	4	2	1	0

Subgroup	Radium-223		Placebo		Hazard Ratio (95% CI)
	no. of patients	median overall survival (mo)	no. of patients	median overall survival (mo)	
All patients	614	14.9	307	11.3	0.70 (0.58–0.83)
Total ALP level at baseline					
<220 U/liter	348	17.0	169	15.8	0.82 (0.64–1.07)
≥220 U/liter	266	11.4	138	8.1	0.62 (0.49–0.79)
Current bisphosphonate use					
Yes	250	15.3	124	11.5	0.70 (0.52–0.93)
No	364	14.5	183	11.0	0.74 (0.59–0.92)
Previous docetaxel use					
Yes	352	14.4	174	11.3	0.71 (0.56–0.89)
No	262	16.1	133	11.5	0.74 (0.56–0.99)
Baseline ECOG performance-status score					
0 or 1	536	15.4	265	11.9	0.68 (0.56–0.82)
≥2	77	10.0	41	8.4	0.82 (0.50–1.35)
Extent of disease					
<6 metastases	100	27.0	38	NE	0.95 (0.46–1.95)
6–20 metastases	262	13.7	147	11.6	0.71 (0.54–0.92)
>20 metastases	195	12.5	91	9.1	0.64 (0.47–0.88)
Superscan	54	11.3	30	7.1	0.71 (0.40–1.27)
Opioid use					
Yes	345	13.9	168	10.4	0.68 (0.54–0.86)
No	269	16.4	139	12.8	0.70 (0.52–0.93)

ΟΦΕΛΟΣ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ ΣΕ ΟΛΕΣ ΤΙΣ ΥΠΟΟΜΑΔΕΣ

B Time to First Symptomatic Skeletal Event



No. at Risk

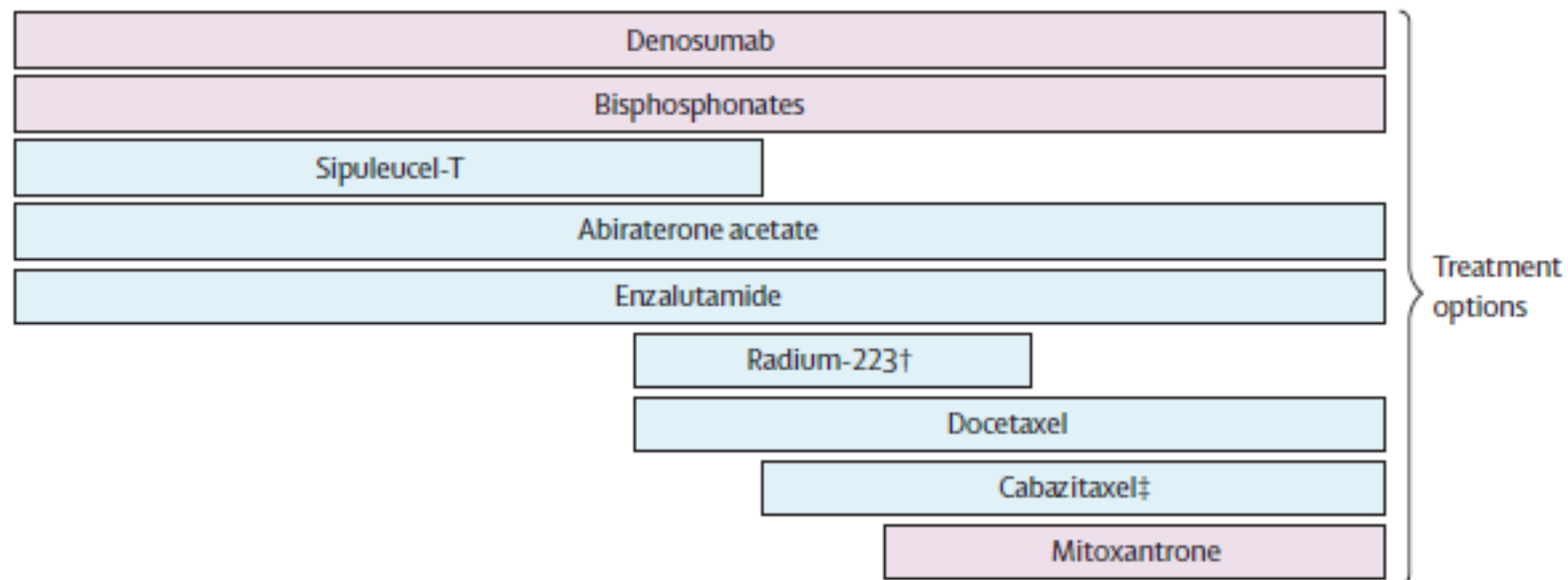
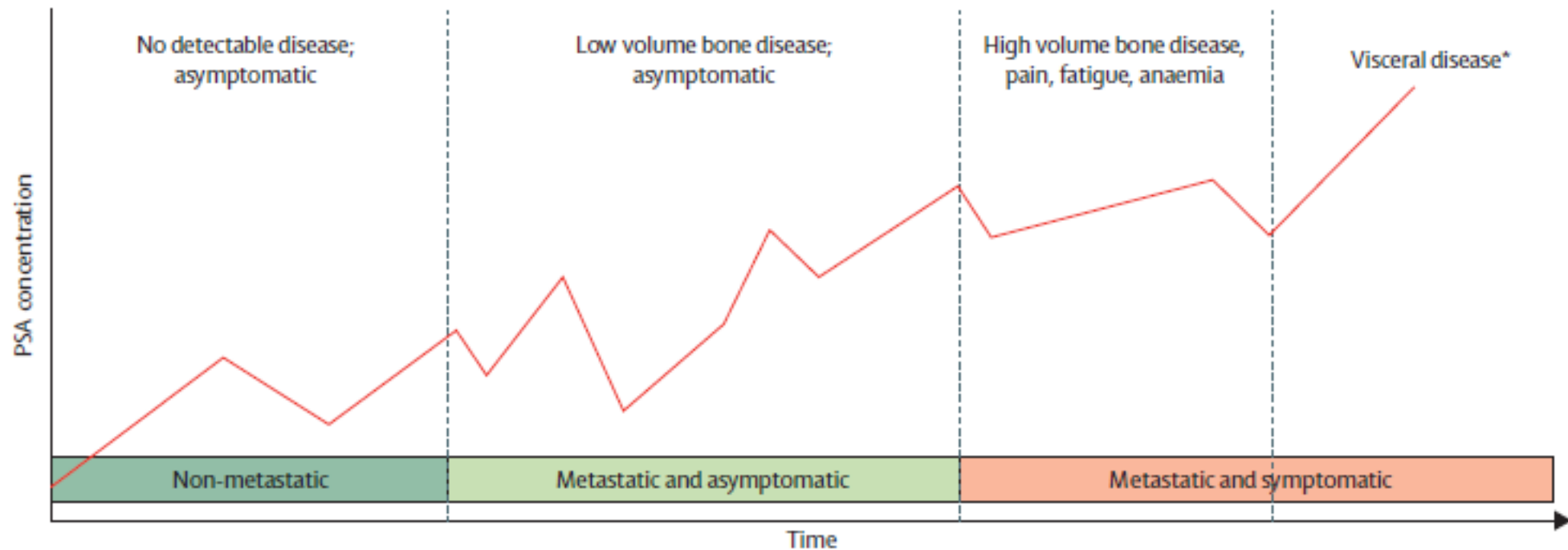
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Radium-223	614	496	342	199	129	63	31	8	8	1	0
Placebo	307	211	117	56	36	20	9	7	4	1	0

ΠΑΡΑΤΑΣΗ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ ΓΙΑ ΤΟ 1^ο SRE ΚΑΤ'Α 5,8 ΜΗΝΕΣ

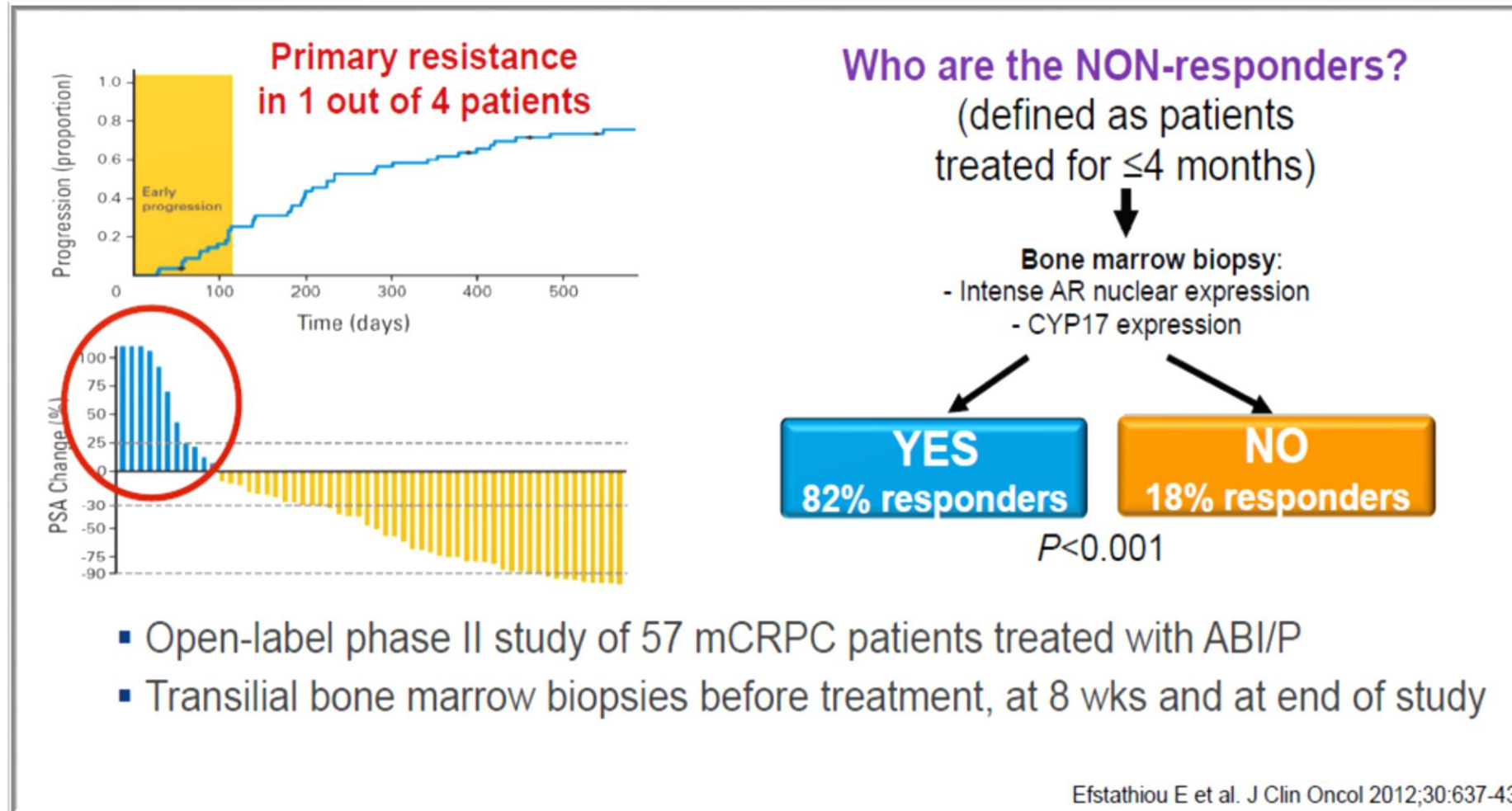
Table 3. Adverse Events That Occurred in at Least 5% of Patients in Either Study Group in the Safety Population.

Adverse Event	Radium-223 (N= 600)				Placebo (N= 301)			
	All Grades	Grade 3	Grade 4	Grade 5*	All Grades	Grade 3	Grade 4	Grade 5*
<i>number of patients (percent)</i>								
Hematologic								
Anemia	187 (31)	65 (11)	11 (2)	0	92 (31)	37 (12)	2 (1)	1 (<1)
Thrombocytopenia	69 (12)	20 (3)	18 (3)	1 (<1)	17 (6)	5 (2)	1 (<1)	0
Neutropenia	30 (5)	9 (2)	4 (1)	0	3 (1)	2 (1)	0	0
Nonhematologic								
Constipation	108 (18)	6 (1)	0	0	64 (21)	4 (1)	0	0
Diarrhea	151 (25)	9 (2)	0	0	45 (15)	5 (2)	0	0
Nausea	213 (36)	10 (2)	0	0	104 (35)	5 (2)	0	0
Vomiting	111 (18)	10 (2)	0	0	41 (14)	7 (2)	0	0
Asthenia	35 (6)	5 (1)	0	0	18 (6)	4 (1)	0	0
Fatigue	154 (26)	21 (4)	3 (1)	0	77 (26)	16 (5)	2 (1)	0
Deterioration in general physical health	27 (4)	9 (2)	2 (<1)	5 (1)	21 (7)	8 (3)	2 (1)	2 (1)
Peripheral edema	76 (13)	10 (2)	0	0	30 (10)	3 (1)	1 (<1)	0
Pyrexia	38 (6)	3 (1)	0	0	19 (6)	3 (1)	0	0
Pneumonia	18 (3)	9 (2)	0	4 (1)	16 (5)	5 (2)	2 (1)	0
Urinary tract infection	47 (8)	7 (1)	0	0	28 (9)	4 (1)	1 (<1)	1 (<1)
Weight loss	69 (12)	4 (1)	0	0	44 (15)	5 (2)	0	0
Anorexia	102 (17)	9 (2)	0	0	55 (18)	2 (1)	0	0
Decreased appetite	35 (6)	2 (<1)	0	0	13 (4)	0	0	0
Bone pain	300 (50)	120 (20)	5 (1)	0	187 (62)	74 (25)	3 (1)	0
Muscular weakness	9 (2)	2 (<1)	1 (<1)	0	17 (6)	6 (2)	0	0
Pathologic fracture	22 (4)	13 (2)	0	0	15 (5)	8 (3)	1 (<1)	0
Progression of malignant neoplasm	77 (13)	9 (2)	4 (1)	55 (9)	44 (15)	4 (1)	1 (<1)	33 (11)
Dizziness	43 (7)	2 (<1)	0	0	26 (9)	2 (1)	0	0
Spinal cord compression	25 (4)	14 (2)	6 (1)	1 (<1)	23 (8)	16 (5)	1 (<1)	0
Insomnia	27 (4)	0	0	0	21 (7)	1 (<1)	0	0
Hematuria	30 (5)	7 (1)	0	0	15 (5)	3 (1)	0	0
Urinary retention	25 (4)	9 (2)	0	0	18 (6)	6 (2)	0	0
Dyspnea	49 (8)	10 (2)	1 (<1)	1 (<1)	26 (9)	7 (2)	0	3 (1)





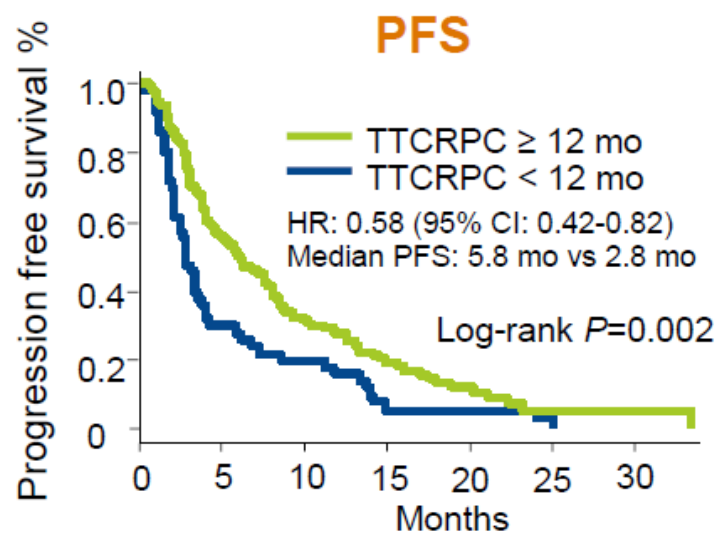
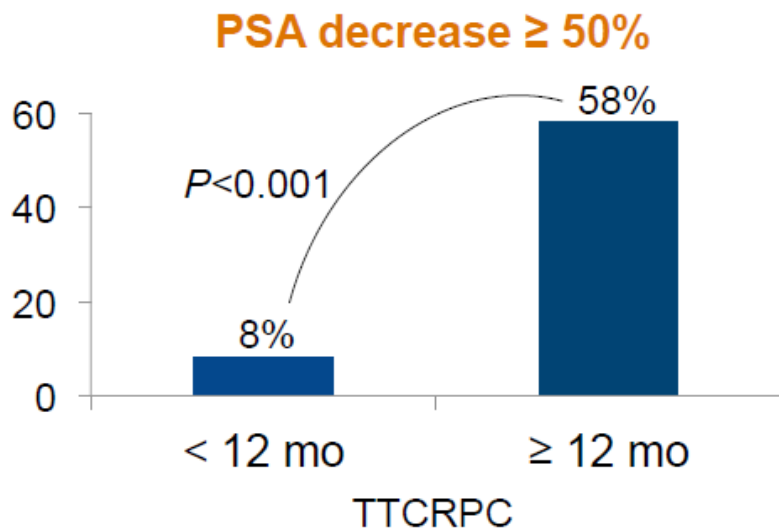
ΜΠΟΡΟΥΜΕ ΝΑ ΕΝΤΟΠΙΣΟΥΜΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΑΜΗΛΗ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΣΤΗΝ ΑΜΠΙΡΑΤΕΡΟΝΗ;



ΜΠΟΡΟΥΜΕ ΝΑ ΕΝΤΟΠΙΣΟΥΜΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΑΜΗΛΗ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΣΤΗΝ ΕΝΖΑΛΟΥΤΑΜΙΔΗ;

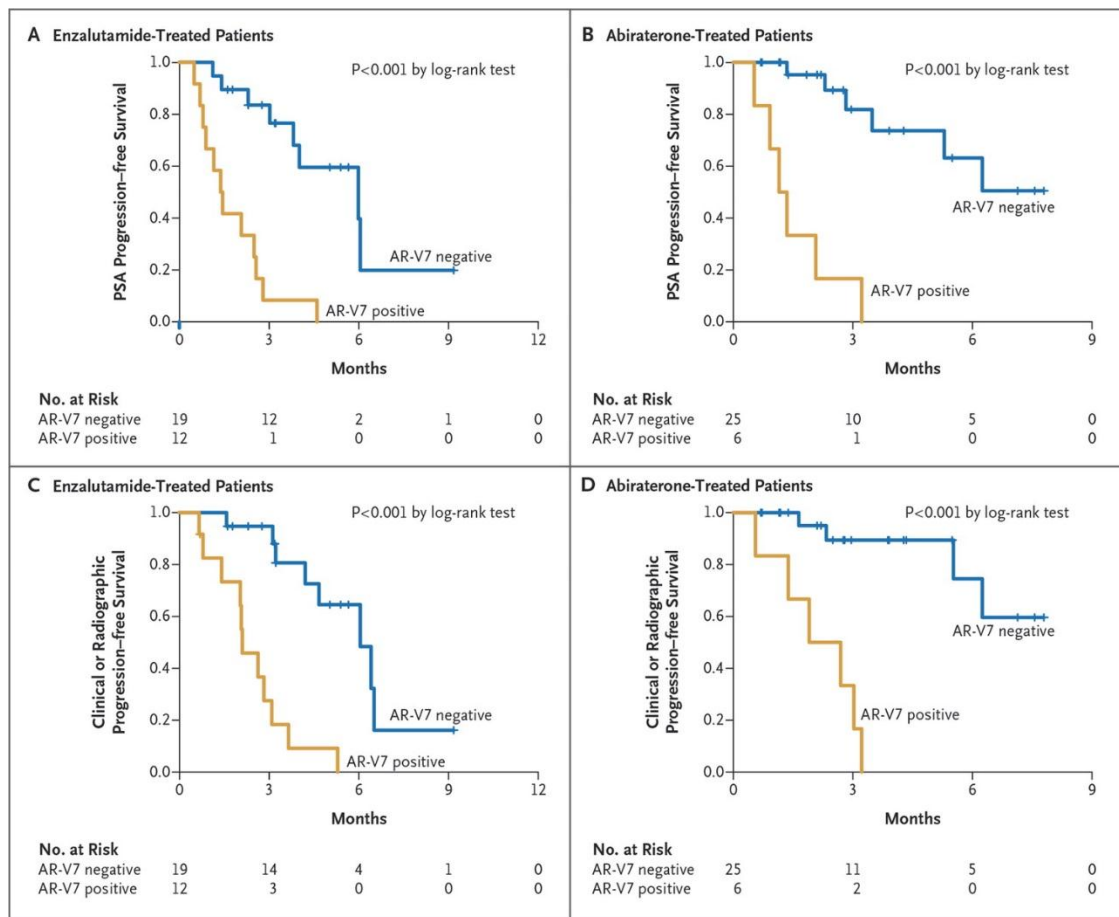
Short response to ADT may predict poor response to enzalutamide (post-docetaxel)

- Retrospective cohort of 173 patients, including 57 treated with enzalutamide in AFFIRM phase III trial



PFS: progression-free survival; TTCRPC: time to castration resistant prostate cancer

AR-V7 ΚΑΙ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΕ ΑΜΠΙΡΑΤΕΡΟΝΗ ΚΑΙ ΕΝΖΑΛΟΥΤΑΜΙΔΗ



- AR-V7 -> απώλεια ligand binding domain
 - Αμπιρατερόνη
 - Ενζαλουταμίδη
- 31 ασθενείς αμπιρατερόνη – 31 ασθενείς ενζαλουταμίδη
- AR-V7 (+) -> αντοχή σε αμπιρατερόνη - ενζαλουταμίδη

ΜΠΟΡΕΙ Ο ΟΥΡΟΛΟΓΟΣ ΝΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΤΕΙ ΤΑ ΝΕΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΜΕ ΑΣΦΑΛΕΙΑ;

Table 1
Adverse Events of Androgen Deprivation in Men With Prostate Cancer

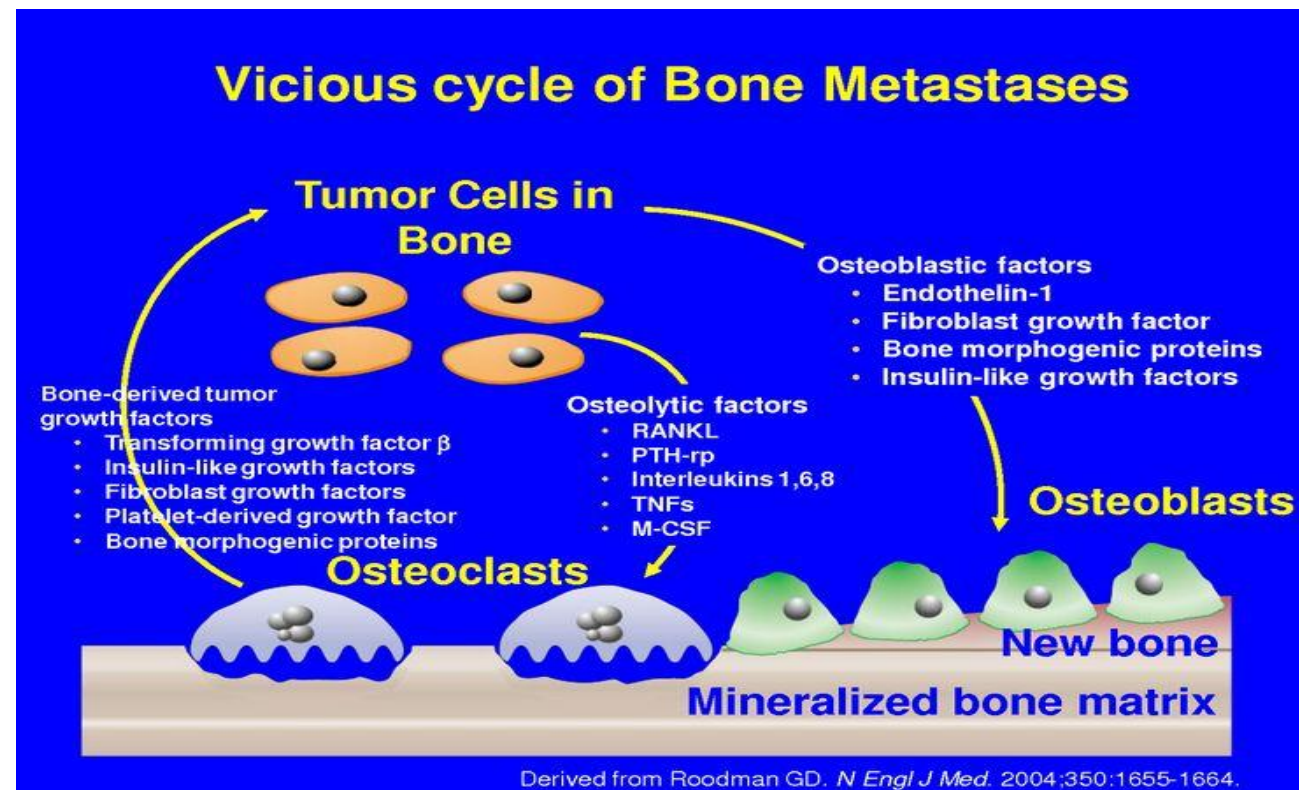
Adverse Event	Incidence
Hot flushes	55%–80%
Anemia	90% have 10% drop in hemoglobin 13% have >25% drop in hemoglobin
Impotence	50%–100%
Increase in net weight; muscle wasting and fat deposition	Common
Depression	Common
Osteoporosis	1.4%–2.6% per year
Hormone-related fracture	Common
Gynecomastia	13%–70%, depending on drug used
Fatigue	13%
Changes in lipid profile	Common
Gastrointestinal symptoms	22%
Glucose intolerance	Rare
Decline in cognitive function	>50%
General weakness	Common

ΥΨΗΛΟ ΚΟΣΤΟΣ;

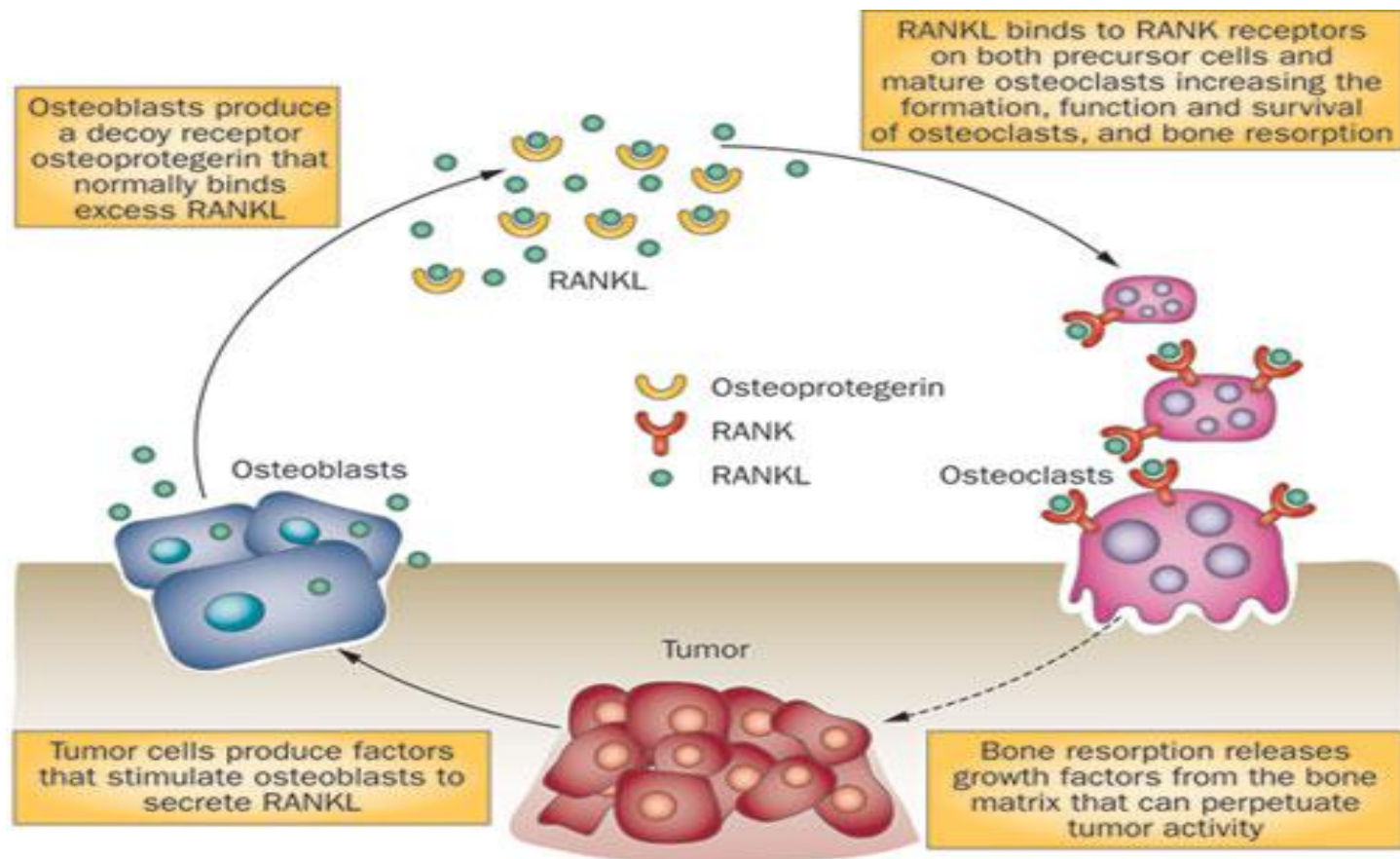
Generic drug name (trade name; manufacturer, location)	Cancer	Typical treatment schedule	Cumulative drug cost for 1 y (\$)	Comments
Ipilimumab (Yervoy; Bristol-Myers Squibb, New York, NY)	Melanoma	Once every 3 wk for 4 doses	120,000	Duration not well defined; currently, physicians have been going past the 4 doses if patients have achieved a good response
Sipuleucel-T (Provenge; Dendreon Corp, Seattle, WA)	Prostate cancer	Three doses over 1 mo	90,000 for 3 doses	
Bevacizumab (Avastin; Genentech Inc, South San Francisco, CA)	Various cancers, including lung and colon cancer	Once every 3-4 wk	90,000	Can be continued >1 y until disease progression
Paclitaxel, protein-bound (Abraxane; Celgene Corp, Summit, NJ)	Breast cancer	Three times a month	80,000	Continued until disease progression
Lenalidomide (Revlimid; Celgene Corp)	Multiple myeloma	Daily for 3 wk of each month	90,000	In frontline and maintenance, duration of therapy can exceed 3 y; in relapsed disease, duration is approximately 1 y
Bortezomib (Velcade; Millennium Pharmaceuticals, Cambridge, MA)	Multiple myeloma	Once weekly	60,000	Can be continued >1 y until disease progression
Imatinib mesylate (Gleevec; Novartis Pharmaceuticals Corp, East Hanover, NJ)	Chronic myeloid leukemia	Once daily	70,000	Lifelong until progression
Alemtuzumab (Campath; Genzyme Corp, Cambridge, MA)	Chronic leukemias	Three times a week for 3 mo	70,000	Could be used for >1 y
Ofatumumab (Arzerra; GlaxoSmithKline, Philadelphia, PA)	Lymphomas and chronic lymphoid leukemias	Twelve doses over 3-4 mo	120,000	Could be used for >1 y
Brentuximab vedotin (Adcetris; Seattle Genetics Inc, Bothell, WA)	Hodgkin lymphoma	Once every 21 d for 8 cycles	100,000	Approximately 6-8 cycles in a year
Dasatinib (Sprycel; Bristol-Myers Squibb)	Chronic myeloid leukemia	Once daily	110,000	Lifelong until progression

ΟΣΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΤΟΝ ΕΥΝΟΥΧΟΑΝΤΟΧΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

- 90% των ασθενών mCRPC εμφανίζουν οστικές μεταστάσεις.
 - ❖ νοσηρότητα
 - ❖ θνητότητα
- Κλινική εικόνα:
 - ❖ ασυμπτωματικοί
 - ❖ οστικό άλγος
 - ❖ skeletal related events (SRE)
 - Συμπίεση νωτιαίου μυελού
 - Παθολογικά κατάγματα
 - Σοβαρή υπερασβεστιαμία
 - Ανάγκη για παρέμβαση -> ακτινοβολία, χειρουργικά
- Η πλειοψηφία των οστικών μεταστάσεων είναι οστεβλαστικές
 - Σημαντικό ρόλο -> αρχική ενεργοποίηση των οστεοκλαστών



Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ RANK-L



RANK-L -> οικογένεια tumor necrosis factors -> παράγεται από τους οστεοβλάστες -> προκαλεί ενεργοποίηση των οστεοκλαστών μέσω πρόσδεσης του στο RANK -> οστική αποδόμηση

ΔΙΦΩΣΦΩΝΙΚΑ - ΖΟΛΕΔΡΟΝΙΚΟ ΟΞΥ

A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Zoledronic Acid in Patients With Hormone-Refractory Metastatic Prostate Carcinoma

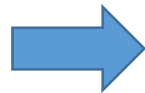
Fred Saad, Donald M. Gleason, Robin Murray, Simon Tchekmedyian, Peter Venner, Louis Lacombe, Joseph L. Chin, Jeferson J. Vinholes, J. Allen Goas, Bee Chen



- Zoledronic Acid (ZA) 8 or 4 mg vs Placebo
- 643 ασυμπτωματικούς ασθενείς που δεν είχαν λάβει ΧΜΘ
- Primary endpoint η διάγνωση τουλάχιστον ενός SRE
- SRE -> 44.2% placebo vs 33.2% ZA στους 15 μήνες παρακολούθησης
- Δοσολογία 8mg -> νεφροτοξική

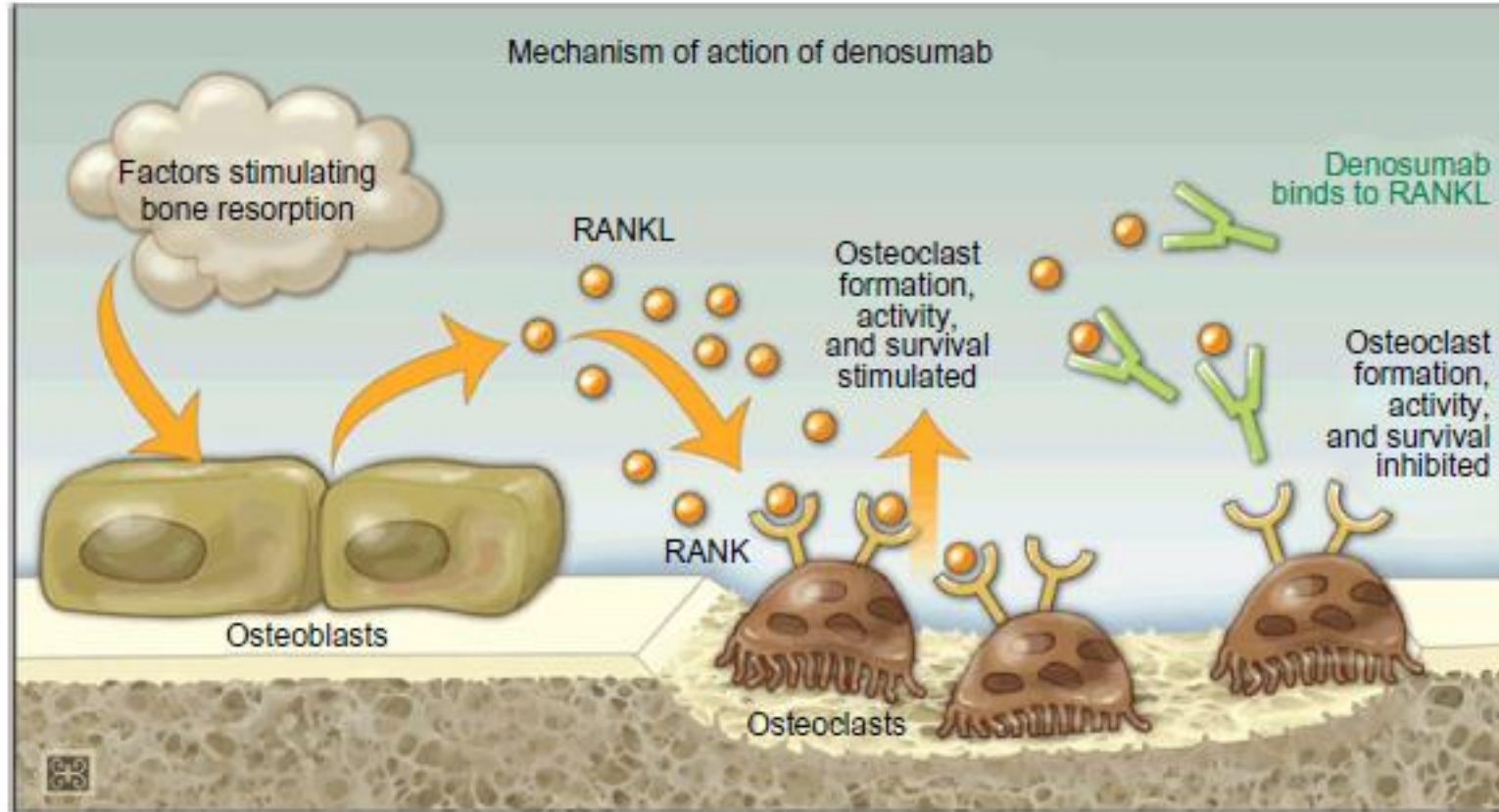
Long-Term Efficacy of Zoledronic Acid for the Prevention of Skeletal Complications in Patients With Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer

Fred Saad, Donald M. Gleason, Robin Murray, Simon Tchekmedyian, Peter Venner, Louis Lacombe, Joseph L. Chin, Jeferson J. Vinholes, J. Allen Goas, Ming Zheng



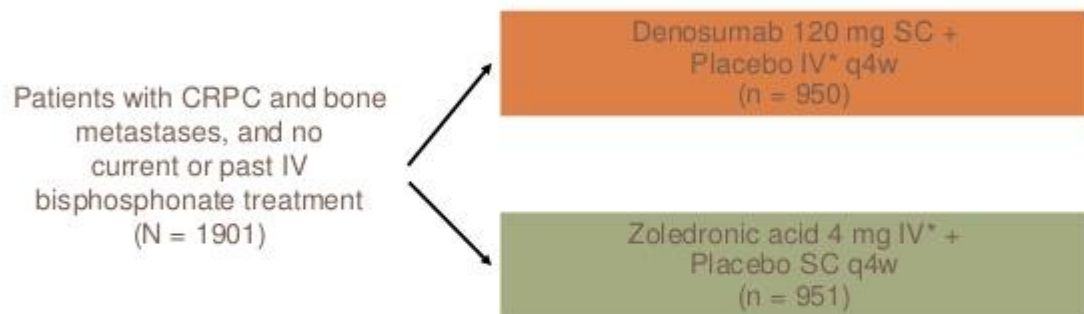
- Long term results -> 24 μήνες στην δοσολογία των 4mg
- SRE: ZA 38% vs 49% placebo
- Χρόνος για το πρώτο SRE: ZA 488 ημέρες vs 321 ημέρες placebo

DENOSUMAB



- Μονοκλωνικό αντίσωμα
- Πρόσδεση σε RANK-L -> εμποδίζει την πρόσδεση του RANK-L στο RANK -> καταστολή οστεοκλαστικής δραστηριότητας

Denosumab vs Zoledronic Acid: Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial



- Calcium and vitamin D supplemented in both treatment groups
- Primary endpoint: time to first on-study SRE (fracture, radiation or surgery to bone, spinal cord compression)

*Per protocol and zoledronic acid label, IV product dose adjusted for baseline creatinine clearance and subsequent dose intervals determined by serum creatinine. No SC dose adjustments made due to increased serum creatinine.

Fizazi K, et al. Lancet. 2011;377:813-822.

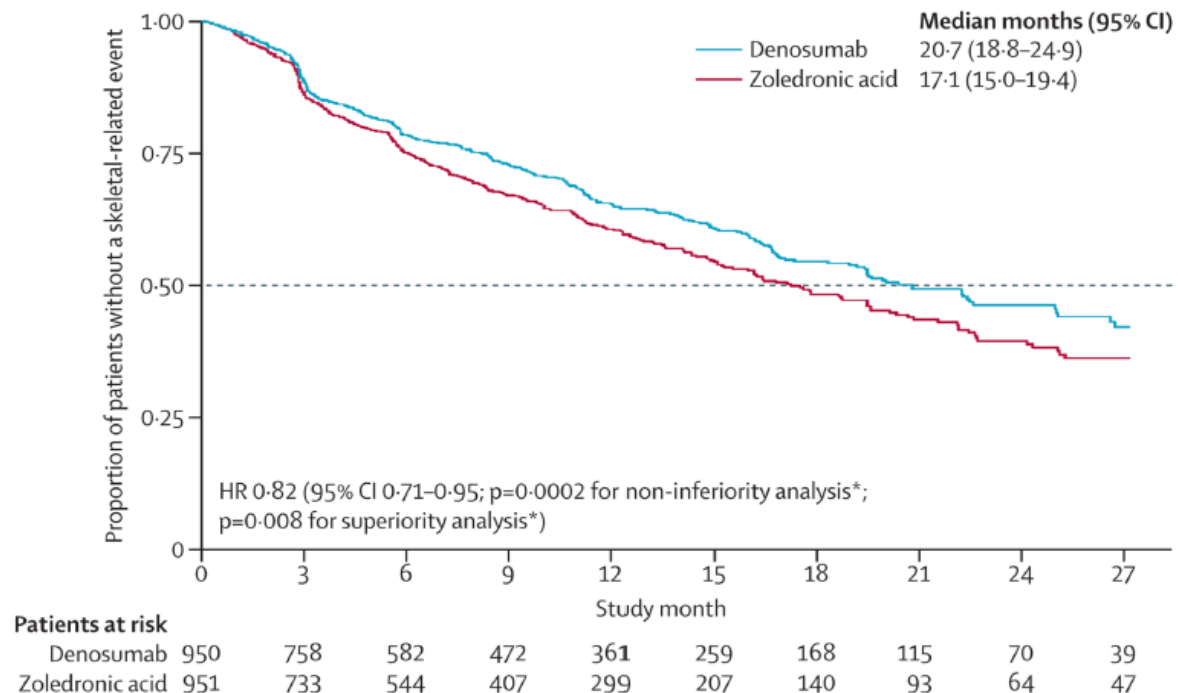
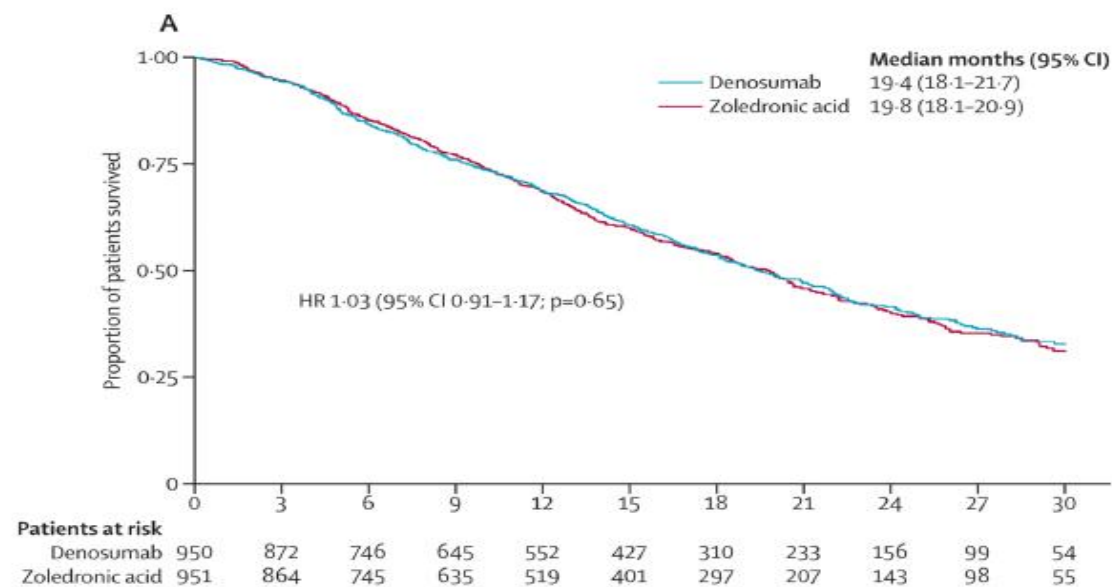


Figure 2. Kaplan-Meier estimates of time to first on-study skeletal-related event



ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΖΟΛΕΔΡΟΝΙΚΟΥ - DENOSUMAB

TABLE 2. Summary of AEs in Randomized Controlled Trials Included in the Analysis

Study	Denosumab Events/Total	ZA Events/Total	RR (95% CI)†
Any AEs			
Stopeck et al ²⁵	977/1020	985/1013	0.98 (0.97-1.00)
Henry et al ²⁴	841/878	842/878	0.99 (0.98-1.02)
Fizazi et al ²³	916/943	918/945	1.00 (0.98-1.02)
Total	2734/2841	2745/2836	0.99 (0.98-1.00)
Serious AEs			
Stopeck et al ²⁵	453/1020	471/1013	0.95 (0.87-1.05)
Henry et al ²⁴	552/878	581/878	0.95 (0.89-1.02)
Fizazi et al ²³	594/943	568/918	1.04 (0.98-1.13)
Total	1599/2841	1620/2809	0.99 (0.94-1.03)
Infectious AEs			
Stopeck et al ²⁵	473/1020	494/1013	0.95 (0.87-1.04)
Henry et al ²⁴	358/878	349/878	1.03 (0.91-1.15)
Fizazi et al ²³	402/943	375/945	1.07 (0.96-1.20)
Total	1233/2841	1218/2809	1.01 (0.95-1.07)
AEs associated with renal impairment			
Stopeck et al ²⁵	50/1020	86/1013	0.58 (0.41-0.81)
Henry et al ²⁴	73/878	96/878	0.76 (0.57-1.02)
Fizazi et al ²³	139/943	153/918	0.91 (0.74-1.12)
Total	262/2841	335/2809	0.76 (0.59-0.98)*
ONJ			
Stopeck et al ²⁵	20/1020	14/1013	1.42 (0.72-2.79)
Henry et al ²⁴	10/878	11/878	0.91 (0.39-2.13)
Fizazi et al ²³	22/943	12/918	1.78 (0.89-3.58)
Total	52/2841	37/2809	1.39 (0.91-2.11)

*P<0.05.

†Calculated from random-effect model.

AE indicates adverse event; CI, confidence interval; ONJ, osteonecrosis of the jaw; RR, risks ratios; ZA, zoledronic acid.

	Zoledronic acid (n=945)	Denosumab (n=943)	p value*
Overall safety summary			
Any adverse event	918 (97%)	916 (97%)	1.00
Adverse events occurring with ≥20% frequency in either treatment group			
Anaemia	341 (36%)	337 (36%)	0.89
Back pain	287 (30%)	304 (32%)	0.40
Decreased appetite	274 (29%)	267 (28%)	0.76
Nausea	245 (26%)	272 (29%)	0.16
Fatigue	222 (23%)	257 (27%)	0.06
Constipation	251 (27%)	236 (25%)	0.46
Bone pain	245 (26%)	235 (25%)	0.63
Asthenia	239 (25%)	239 (25%)	1.00
Arthralgia	202 (21%)	194 (21%)	0.69
Pain in extremity	196 (21%)	197 (21%)	0.95
Peripheral oedema	174 (18%)	192 (20%)	0.30
Adverse events leading to treatment discontinuation	138 (15%)	164 (17%)	0.10
CTCAE grade 3 or 4 adverse events	628 (66%)	678 (72%)	0.01
Serious adverse events	568 (60%)	594 (63%)	0.20
Fatal adverse events	276 (29%)	283 (30%)	0.72

- Συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες: αναιμία, οσφυαλγία, ναυτία, κόπωση
- ZA -> νεφροτοξικότητα
- Τάση για υψηλότερα ποσοτά οστεονέκρωσης γνάθου στο denosumab

Fizazi et al, Lancet 2011
Sun et al, Am J Clin Oncol 2013

ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΑΤΥΠΩΝ – ΑΝΑΠΛΑΣΤΙΚΩΝ ΜΟΡΦΩΝ

Clinical Characteristics :

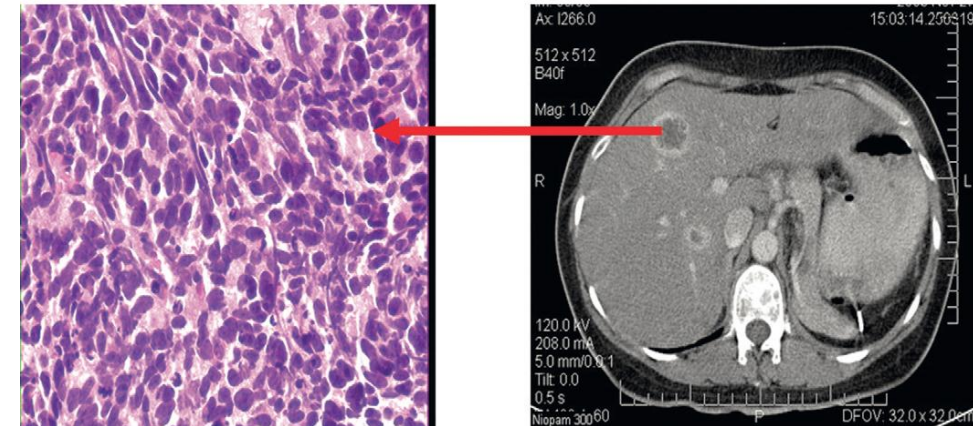
- Rapidly growing soft tissue metastasis (visceral and pelvic masses)
- Relatively low or undetectable serum PSA
- Lytic bone metastasis
- Frequent brain metastasis
- Elevated plasma chromogranin levels
- Hypercalcemia

Ιστολογική ταξινόμηση:

- Αδενοκαρκίνωμα με νευροενδοκρινική διαφοροποίηση
- Αδενοκαρκίνωμα με νευροενδοκρινικά κύτταρα paneth cell-like
- Καλά διαφοροποιημένος (αμιγής) νευροενδοκρινής όγκος
- Μικροκυτταρικό νευροενδοκρινικό καρκίνωμα
- Νευροενδοκρινικό καρκίνωμα από μεγάλα κύτταρα

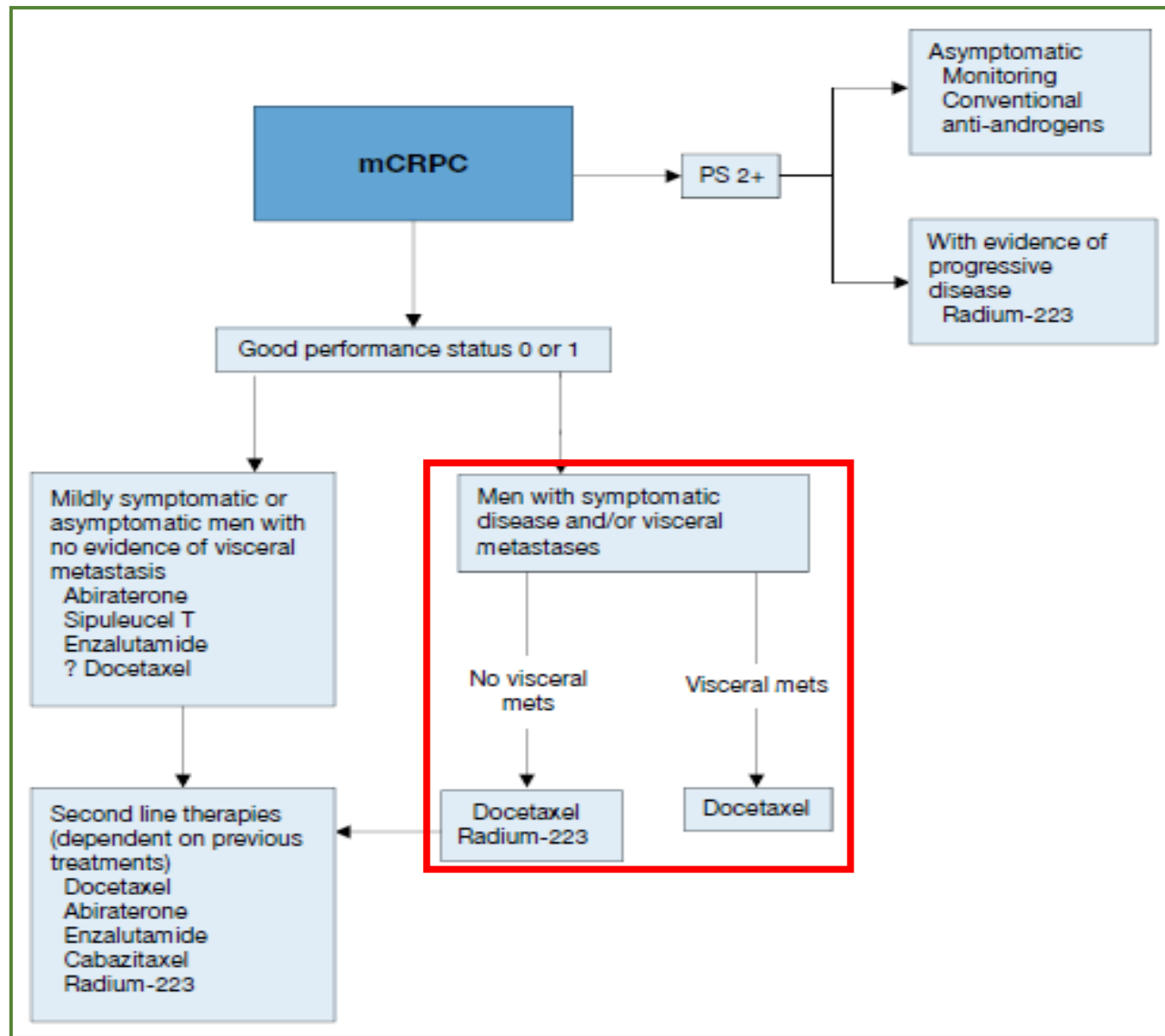
Intermediate Atypical Carcinoma (IAC):

- Νέα οντότητα ορμονοάντοχου καρκίνου προστάτη
- Αντοχή σε Abiraterone και Enzalutamide.

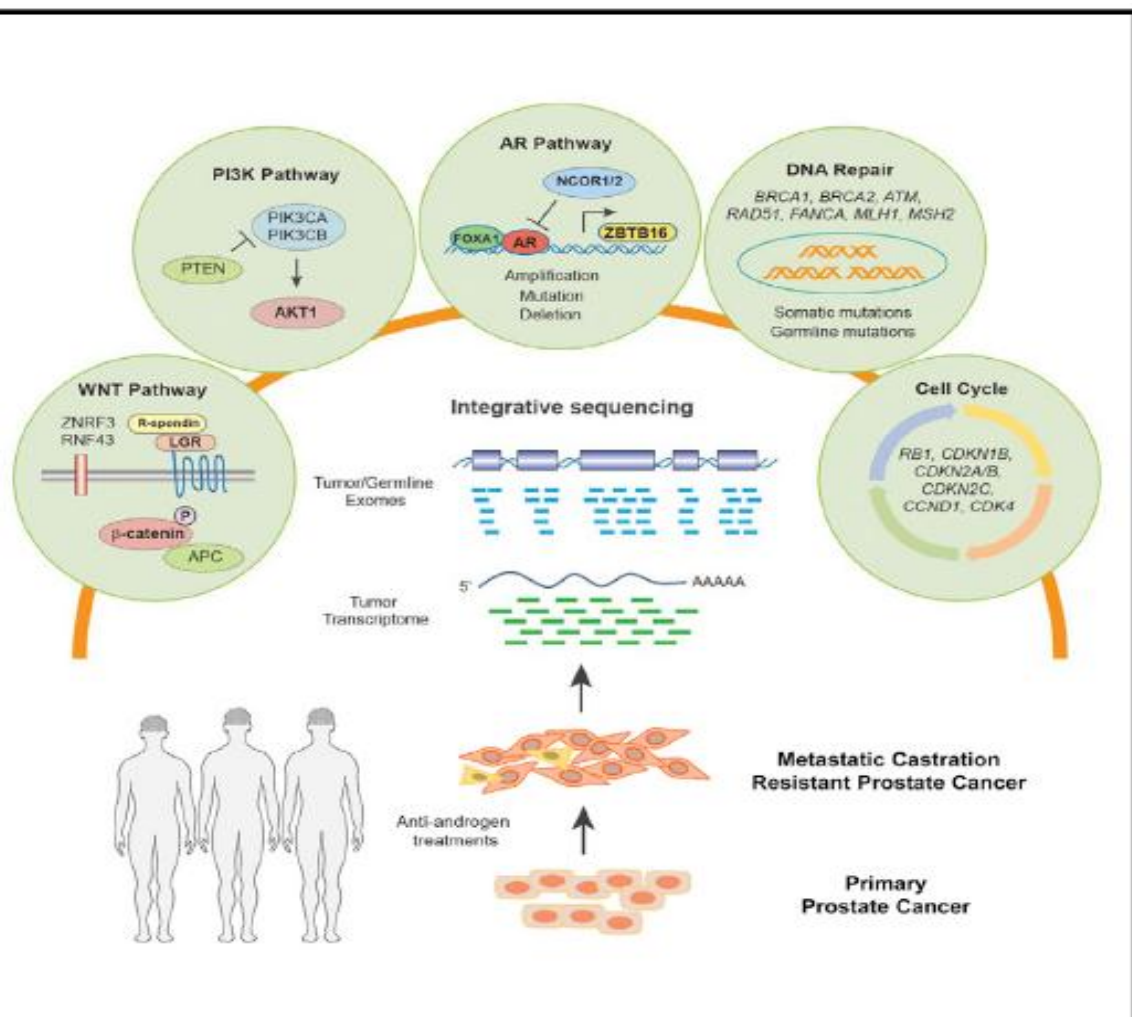


EAU GUIDELINES

Recommendations	LE	GR
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
Recommendations	LE	GR
Counsel, manage and treat patients with metastatic castration-resistant PCa (mCRPC) in a multidisciplinary team.	3	A
Offer patients with mCRPC who are candidates for cytotoxic therapy docetaxel with 75 mg/m ² every three weeks.	1a	A
In patients with mCRPC and progression following docetaxel chemotherapy offer further life-prolonging treatment options, which include cabazitaxel, abiraterone, enzalutamide and radium-223.	1a	A
Base second-line treatment decisions of mCRPC on pre-treatment performance status, comorbidities and extent of disease.		B
Recommendations	LE	GR
Offer bone protective agents to patients with metastatic castration-resistant PCa (mCRPC) and skeletal metastases to prevent osseous complications.	1a	B
Offer calcium and vitamin D supplementation when prescribing either denosumab or bisphosphonates.	1b	A
Treat painful bone metastases early on with palliative measures such as external beam radiotherapy, and adequate use of analgesics.	1a	B
In patients with spinal cord compression start immediate high-dose corticosteroids and assess for spinal surgery followed by irradiation. Offer radiation therapy alone if surgery is not appropriate.	1b	A



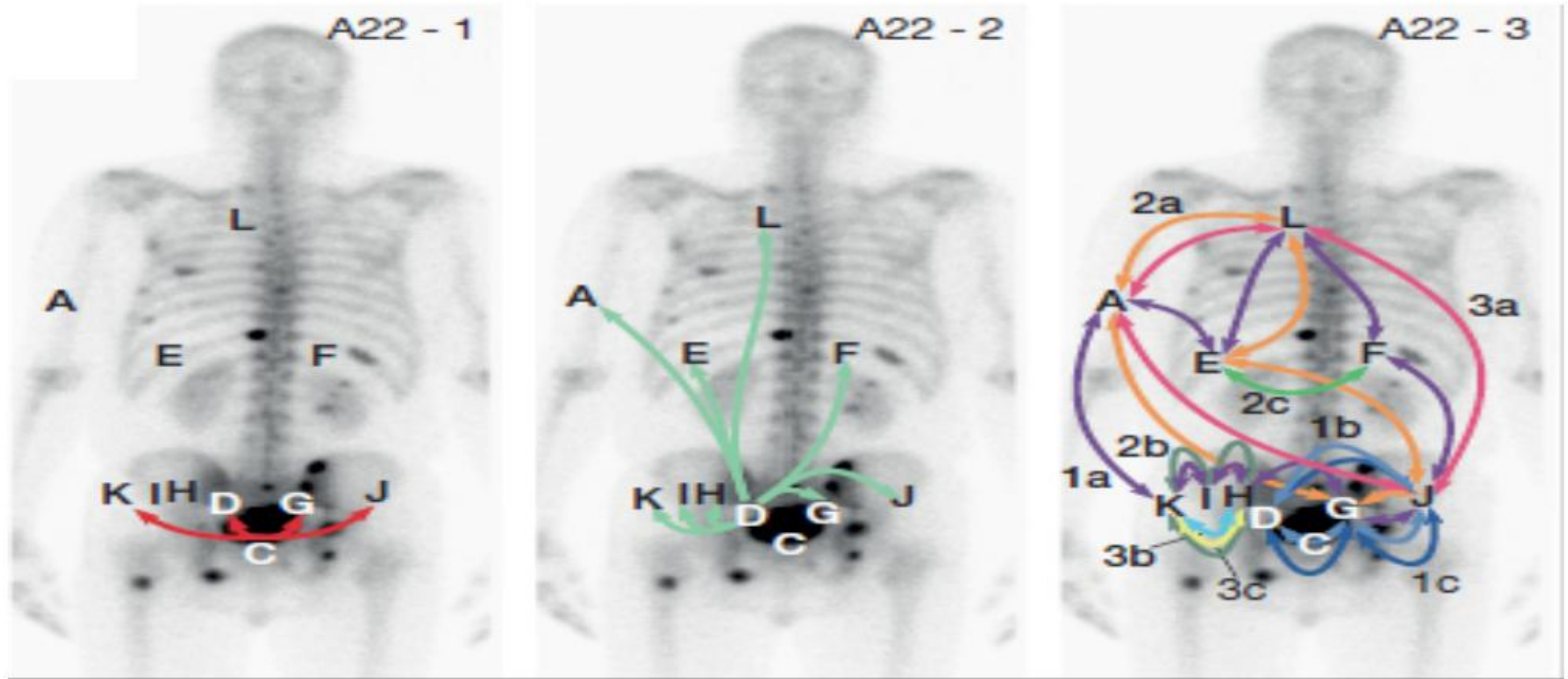
Integrative Clinical Genomics of Advanced Prostate Cancer



Highlights

- A multi-institutional integrative clinical sequencing of mCRPC
- Approximately 90% of mCRPC harbor clinically actionable molecular alterations
- mCRPC harbors genomic alterations in *PIK3CA/B*, *RSPO*, *RAF*, *APC*, β -catenin, and *ZBTB16*
- 23% of mCRPC harbor DNA repair pathway aberrations, and 8% harbor germline findings

Met-to-met transmission and polyclonal seeding also commonly observed



ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΕ ΕΞΕΛΙΞΗ

Table 2| Summary of active, recruiting phase III trials for castration resistant prostate cancer (as of May 2016, www.clinicaltrials.gov)

Trial name	Therapeutic agent	Mechanism of action	Study population	Primary outcome	Trial registration date
SPARTAN	ARN-509	Inhibits AR	nmCRPC	Metastasis-free survival	September 2013
PROSPER	Enzalutamide	Inhibits AR and AR translocation	nmCRPC	Metastasis-free survival	December 2013
PRESIDE	Enzalutamide + docetaxel	Inhibits AR and AR translocation (enzalutamide); microtubule inhibitor (docetaxel)	Continuing enzalutamide in chemotherapy-naive mCRPC patients treated with docetaxel + prednisolone who have progressed on enzalutamide alone	Progression-free survival	November 2014
NA	DCVAC + docetaxel	Autologous dendritic cell vaccine activated against killed LNCaP cell line (DCVAC); microtubule inhibitor (docetaxel)	mCRPC eligible for first line chemotherapy	Overall survival	April 2014
NA	ARN-509	Inhibits AR	Chemotherapy-naive mCRPC	Radiographic progression-free survival	October 2014
ARAMIS	ODM-201	Inhibits AR	nmCRPC	Metastasis-free survival	July 2014
ERA-223	Abiraterone + radium-223	CYP-17 inhibitor (abiraterone); α emitting radionuclide (radium-223)	Asymptomatic or minimally symptomatic chemotherapy-naive, bone predominant mCRPC	Symptomatic skeletal event free survival	January 2014
PEACE-III	Enzalutamide + radium-223	Inhibits AR and AR translocation (enzalutamide); α emitting radionuclide (radium-223)	Asymptomatic or minimally symptomatic chemotherapy-naive, bone predominant mCRPC	Radiographic progression-free survival	July 2014
NA	Enzalutamide + abiraterone	Inhibits AR and AR translocation (enzalutamide); CYP-17 inhibitor (abiraterone)	mCRPC	Overall survival	September 2013

AR=androgen receptor; mCRPC=metastatic castration resistant prostate cancer; NA=not applicable; nmCRPC=non-metastatic castration resistant prostate cancer.

Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial

*Nicholas D James, Matthew R Sydes, Noel W Clarke, Malcolm D Mason, David P Dearnaley, Melissa R Spears, Alastair W S Ritchie, Christopher C Parker, J Martin Russell, Gerhardt Attard, Johann de Bono, William Cross, Rob J Jones, George Thalmann, Claire Amos, David Matheson, Robin Millman, Mymoona Alzouebi, Sharon Beesley, Alison J Birtle, Susannah Brock, Richard Cathomas, Prabir Chakraborti, Simon Chowdhury, Audrey Cook, Tony Elliott, Joanna Gale, Stephanie Gibbs, John D Graham, John Hetherington, Robert Hughes, Robert Laing, Fiona McKinna, Duncan B McLaren, Joe M O'Sullivan, Omi Parikh, Clive Peedell, Andrew Protheroe, Angus J Robinson, Narayanan Srihari, Rajaguru Srinivasan, John Staffurth, Santhanam Sundar, Shaun Tolan, David Tsang, John Wagstaff, Mahesh K B Parmar, for the STAMPEDE investigators**

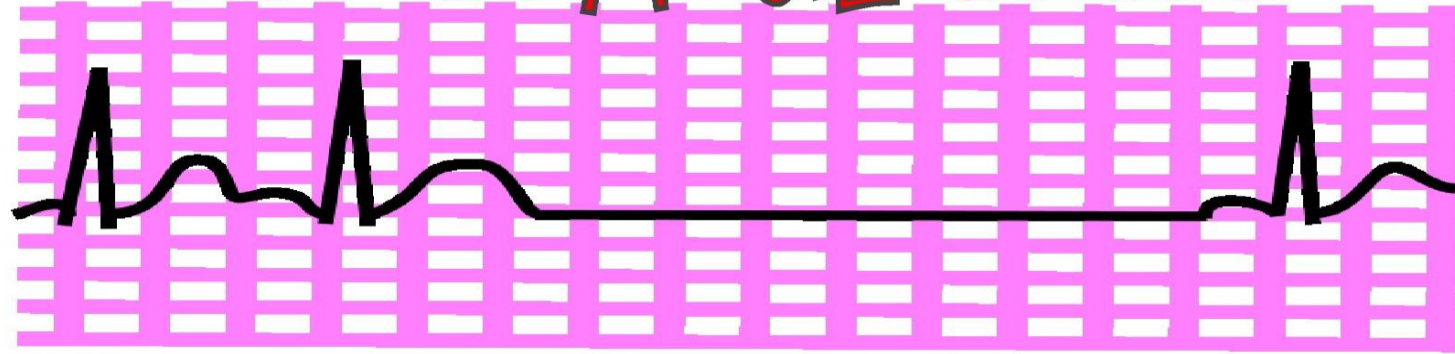
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer

Christopher J. Sweeney, M.B., B.S., Yu-Hui Chen, M.S., M.P.H., Michael Carducci, M.D., Glenn Liu, M.D., David F. Jarrard, M.D., Mario Eisenberger, M.D., Yu-Ning Wong, M.D., M.S.C.E., Noah Hahn, M.D., Manish Kohli, M.D., Matthew M. Cooney, M.D., Robert Dreicer, M.D., Nicholas J. Vogelzang, M.D., Joel Picus, M.D., Daniel Shevrin, M.D., Maha Hussain, M.B., Ch.B., Jorge A. Garcia, M.D., and Robert S. DiPaola, M.D.

For A MINUTE There



You Bored Me To Death