

14th
ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ
ΕΒΔΟΜΑΔΑ

ΕΛΛΗΝΩΝ ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΩΝ
ΟΥΡΟΛΟΓΩΝ



18-22
Φεβρουαρίου
2019

Αθήνα
Athens
Marriott

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΥΝΟΥΧΟΑΝΤΟΧΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

Νεότερα δεδομένα



Δρ. ΘΕΟΔΩΡΟΣ Γ. ΑΝΑΓΝΩΣΤΟΥ
PhD, FEBU

Χειρουργός Ουρολόγος
Διευθυντής Ε.Σ.Υ. Ουρολογικής Κλινικής

 **ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ**
ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΟ - ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟ
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

25/2/2019



Disclosures



- None

Τα Κλινικά Στάδια του Προστατικού Καρκίνου: Μια Δομή για την Κλινική μας Πρακτική, την Ανάπτυξη Φαρμάκων και την Αξιολόγηση Βιοδεικτών

Διαγνώσεις



Clinically
Localized
Disease

Rising PSA

Clinical
Metastases:
Non-Castrate

1
Rising PSA:
Castrate

2
Clinical
Metastases:
Castrate
Pre-

3
Clinical
Metastases:
Castrate
1st Line
Docetaxel
Standard

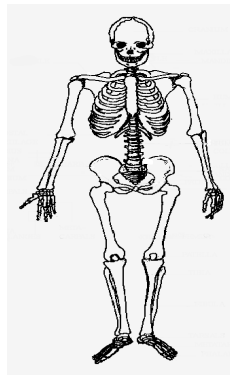
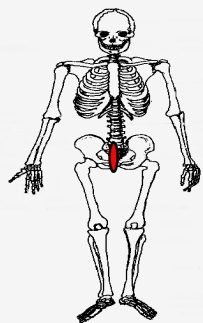
4
Clinical
Metastases:
Castrate
2nd Line
No Standard

Non-Castrate
Ανδρογονικός
αποκλεισμός
(bicalutamide)

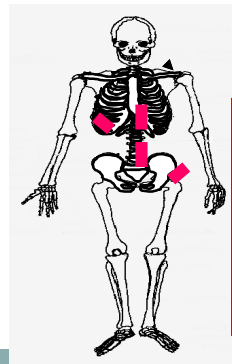
?
Minimally
symptomatic
or
Symptomatic
with poor ps

Symptomatic
with good pf
and no prior
docetaxel tx

?
Symptomatic
with good or
poor ps



Asymptomatic



Με ανιχνεύσιμες μεταστάσεις,
οι θάνατοι εξαιτίας της νόσου
ξεπερνούν εκείνους
από άλλες αιτίες

Ορισμός Ευνουχοαντοχής



- Σύμφωνα με τα European Association of Urology guidelines, ως ευνουχοαντοχή ορίζεται ως:

- η **ΒΙΟΧΗΜΙΚΗ ΠΡΟΟΔΟΣ** (3 συνεχόμενες αυξήσεις του **PSA** σε τουλάχιστον μια εβδομάδα απόσταση μεταξύ τους με αυξήσεις κάθε φορά **> 50% της τιμής nadir** και με **τιμή PSA > 2 ng/ml**)

Ή

- ... η **ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΗ ΠΡΟΟΔΟΣ** (εμφάνιση 2 ή περισσότερων μεταστάσεων στο σπινθηρογράφημα ή αύξηση σε μετάσταση μαλακών μορίων βάσει κριτηρίων RECIST 1.1) με τιμή τεστοστερόνης ορού **< 50 ng/dl ή 1.7 nmol/l**.

**EAU - ESTRO - ESUR -
SIOG Guidelines on
Prostate Cancer**



Ευνουχοάντοχος Καρκίνος Προστάτη



Castration Resistant
δε σημαίνει
Androgen Independent

Κατανοώντας τη βιολογία του CRPC



Επαγωγικοί Μηχανισμοί εξάρτησης του Πκα

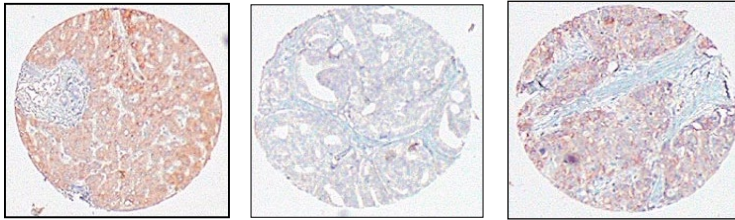
	Primary	Mets
Androgen Receptor (AR)	55%	100%
PTEN loss	25%	80%
PI3K/Akt, Ras/Raf, RB	42%	100%
TMPRSS2-ETS fusion	50%	33%

**Γενετικές παραλλαγές των γονιδίων
μεταφοράς ανδρογόνων**

Tomlins, S. A. Eur Urol 2009
Taylor, B et al, Cancer Cell 2010
Kong D. Cancer Sci 2008
Jenkins, R. B. Cancer Res 1997
Khor, L. Y. Clin Cancer Res 2007

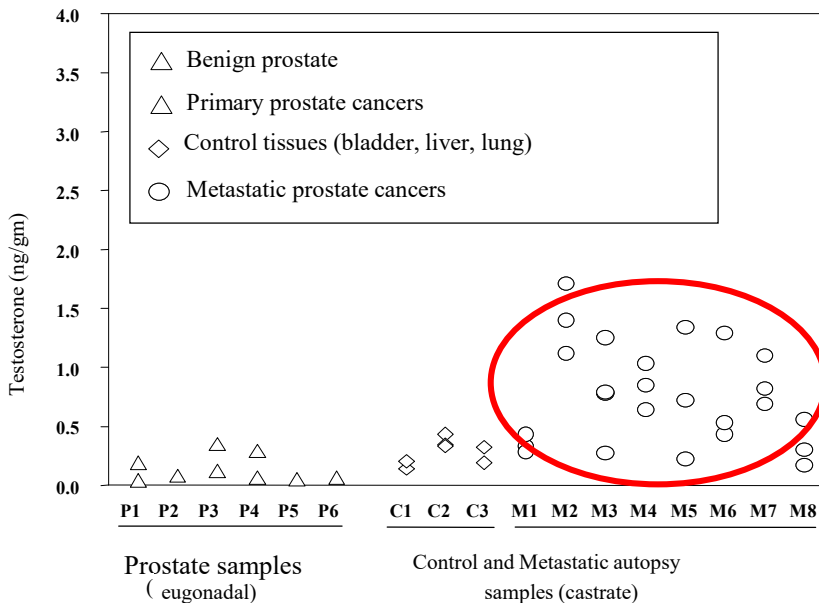
Τα επίπεδα ανδρογόνων μέσα στον όγκο αυξάνονται λόγω Υπερέκφρασης των Ενζύμων Σύνθεσης Ανδρογόνων

Squalene Monooxygenase

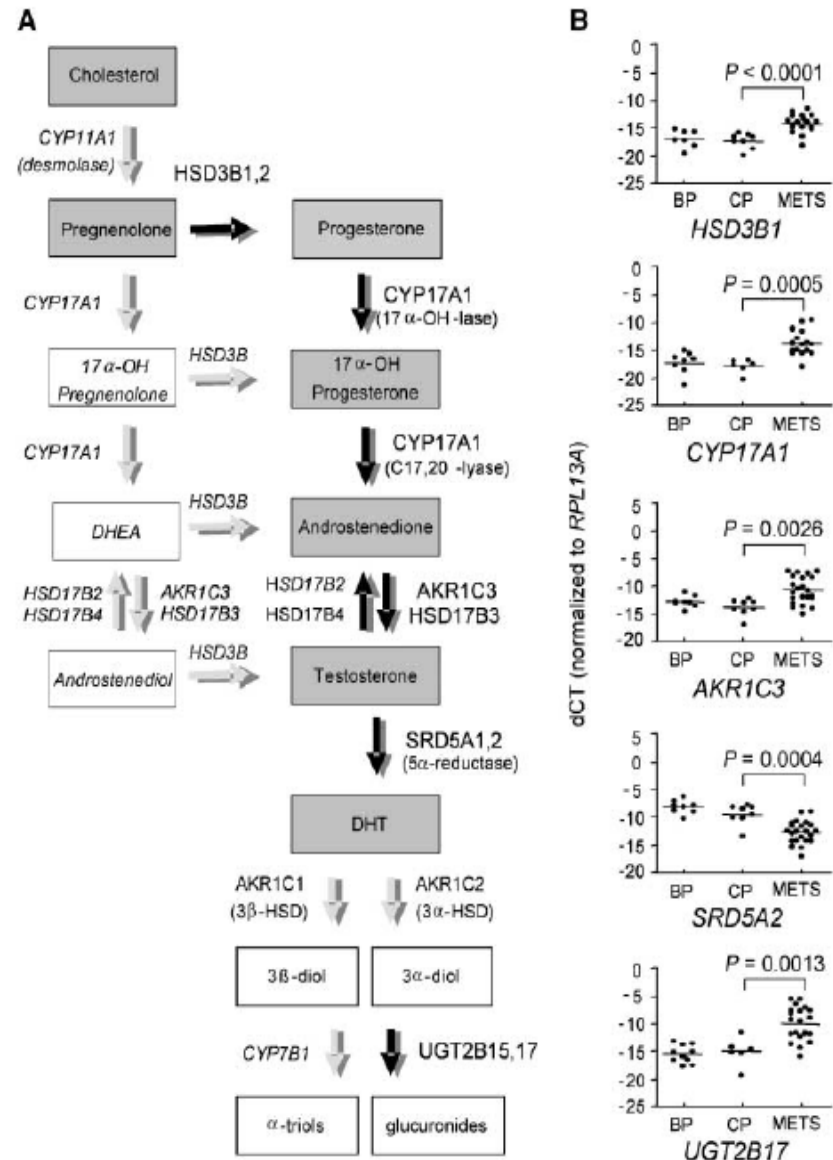


LIVER Positive control
Non-castrate metastatic
Castrate metastatic

Gerald et al, Amer J Pathol 164:217, 2004
 Testosterone



Montgomery et al. Cancer Res 68:4447, 2008



Μηχανισμοί Ευνουχοαντοχής Προστατικού Καρκίνου



- Επιμένουσα ανδρογονική σηματοδότηση (διέγερση σημάτων υποδοχέα) και βιοσύνθεση, παρά τον ευνουχισμό
- Πολυμεροποίηση μικροσωληνίσκων (taxanes)
- «Διαφυγή» ελέγχου εκ του ανοσοποιητικού
- Αλληλεπιδράσεις στο οστικό μικροπεριβάλλον

Managing Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer

Joaquin Mateo^a, Karim Fizazi^b, Silke Gillessen^c, Axel Heidenreich^d, Raquel Perez-Lopez^a, Wim J.G. Oyen^e, Neal Shore^f, Matthew Smith^g, Christopher Sweeney^h, Bertrand Tombalⁱ, Scott A. Tomlins^j, Johann S. de Bono^{e,*}

- Η πρόοδος στον Προστατικό Καρκίνο είναι μια συνεχής διαδικασία... παρά τα διακριτά κλινικά στάδια που έχουν καθιερωθεί για να υπο-κατηγοριοποιήσουν τη νόσο για θεραπευτικούς σκοπούς, με πραγματικά σημεία καμπής (βιολογικά και κλινικά) που οριοθετούν αυτές τις μεταβολές

Attard G, Parker C, Eeles RA, et al. Prostate cancer. *Lancet* 2016;387:70–82.

- Η πρόοδος κατά τον Ανδρογονικό Αποκλεισμό ορίζεται στην μετακίνηση στο ευνουχοάντοχο στάδιο, ενώ η ορατή εύρεση μετάστασης από την απεικόνιση είναι το landmark για το μεταστατικό έναντι του μη μεταστατικού σταδίου

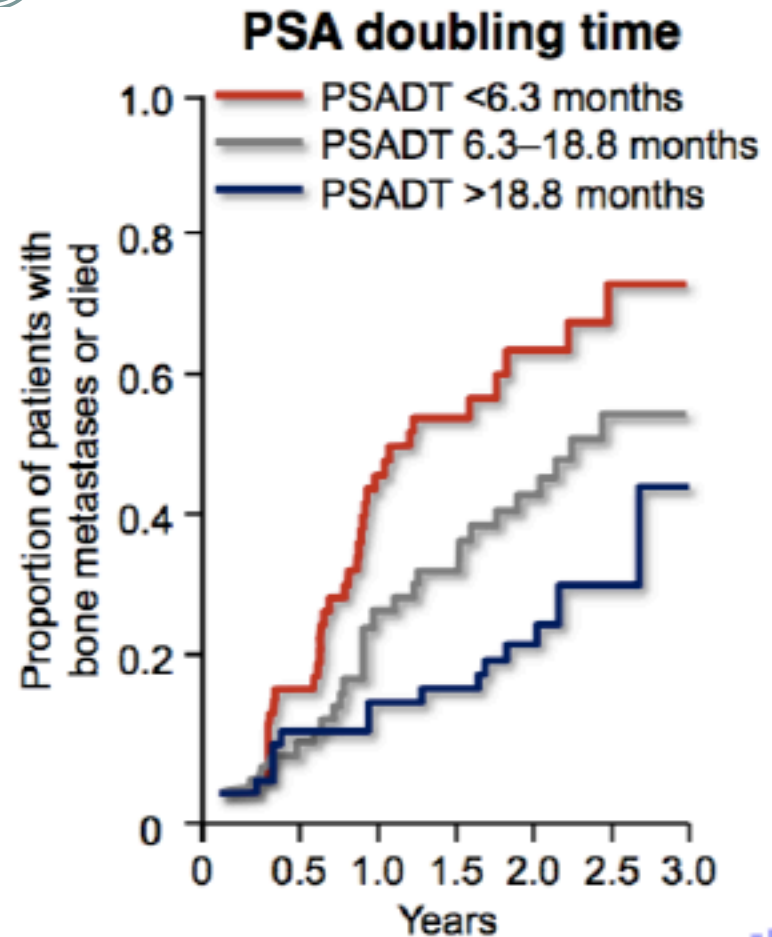
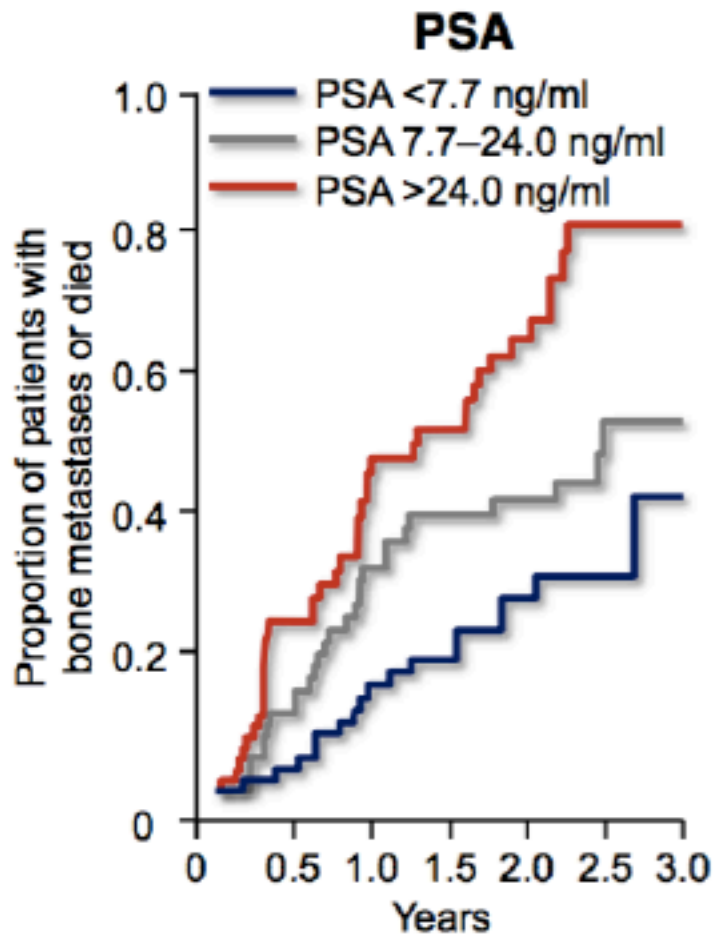


Μη μεταστατικός ενουχοάντοχος ΚαΠ



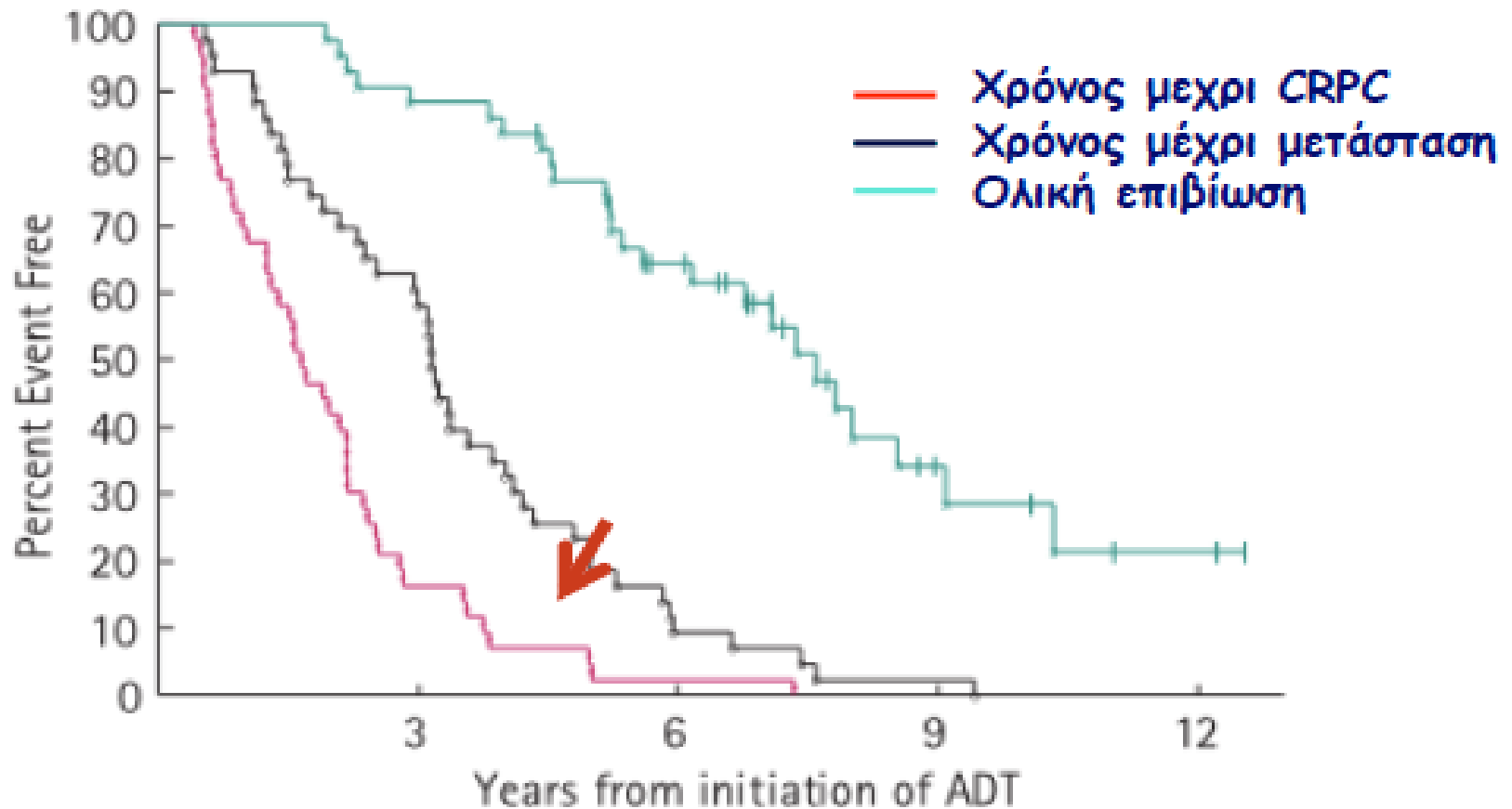
- Οι ασθενείς αυτοί, παρουσιάζουν άνοδο του PSA σε επίπεδα τεστοστερόνης ενουχισμού, χωρίς όμως ακτινολογική εντόπιση μεταστατικής νόσου
- Συχνά επίσης, ο προστάτης δεν έχει αφαιρεθεί
- Συχνά οι ασθενείς αυτοί είναι ασυμπτωματικοί ή έχουν διαφορετικό προσδόκιμο επιβίωσης και συνοσηρότητες
- Οι εξελίξεις που προέκυψαν από πρόσφατες κλινικές μελέτες αλλά και στην απεικόνιση, έχουν μετατρέψει τα μέχρι τώρα δεδομένα μας

Η εξέλιξη του Μο CRPC



Smith MR, et al. J Clin Oncol. 2005;23:2918-25.

Η εξέλιξη του Μο CRPC



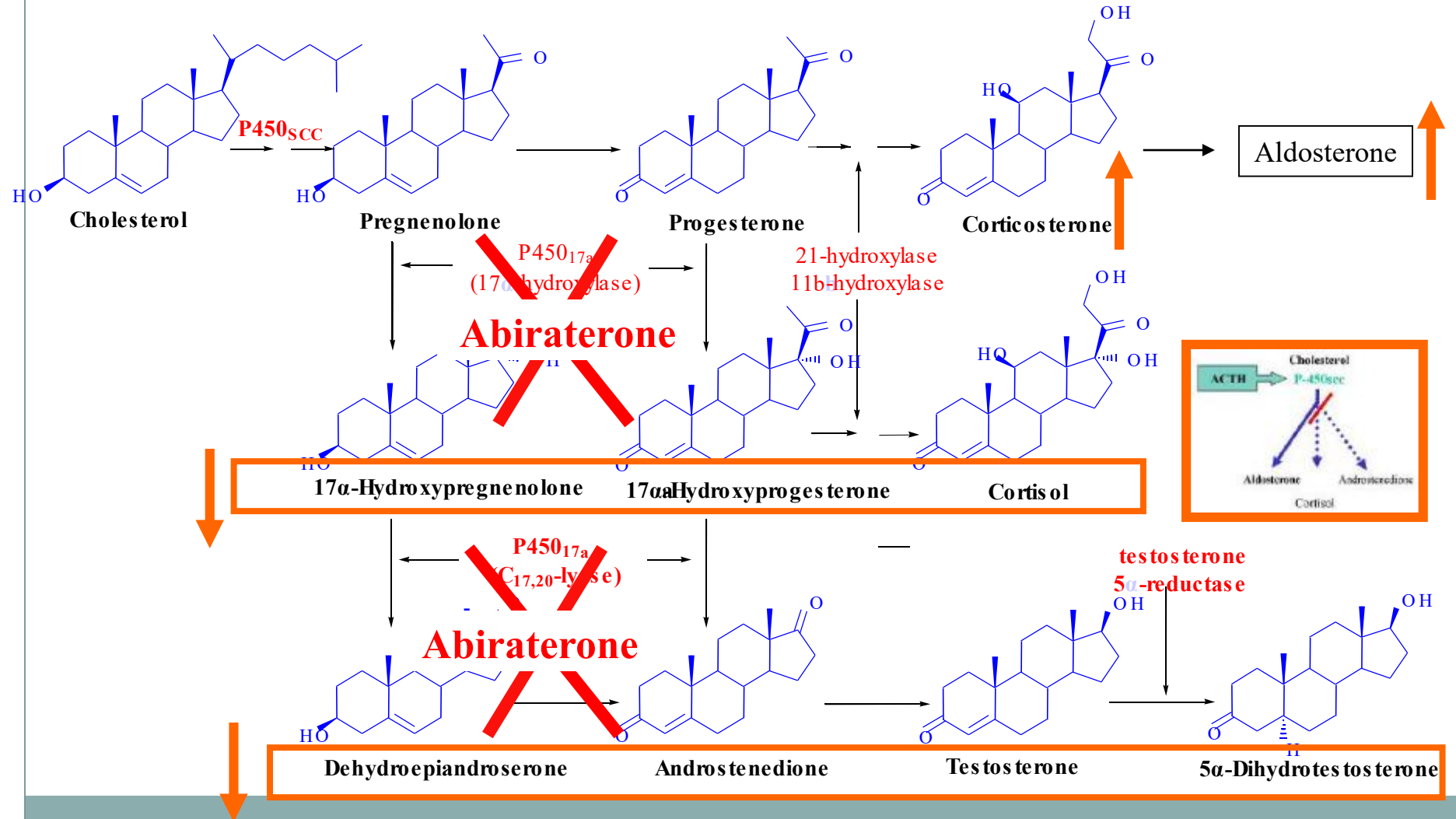
Sharifi N et al. BJU Int 96:986-989, 2005

Τι κάναμε μέχρι σήμερα και μπορούμε ακόμα να κάνουμε



- Διακοπή του αντιανδρογόνου ή εάν δεν δίνουμε πρόσθεση αντιανδρογόνου
- Αντικατάσταση της φλουταμίδης με μπικαλουταμίδα (ή το αντίθετο)
- **Μπικαλουταμίδα σε αυξημένη δόση**
- Cetoconazole plus corticosteroide (δεν υπάρχει πλέον στο εμπόριο)
- Φωσφορική Εστραμουστίνη (Estramustine Phosphate), (Estracyt)
- **Μέσος όρος ολικής επιβίωσης ασθενών**
 - 29,6 μήνες εάν ανδρογονική στέρηση >3 έτη και,
 - 18,5 μήνες <3 έτη

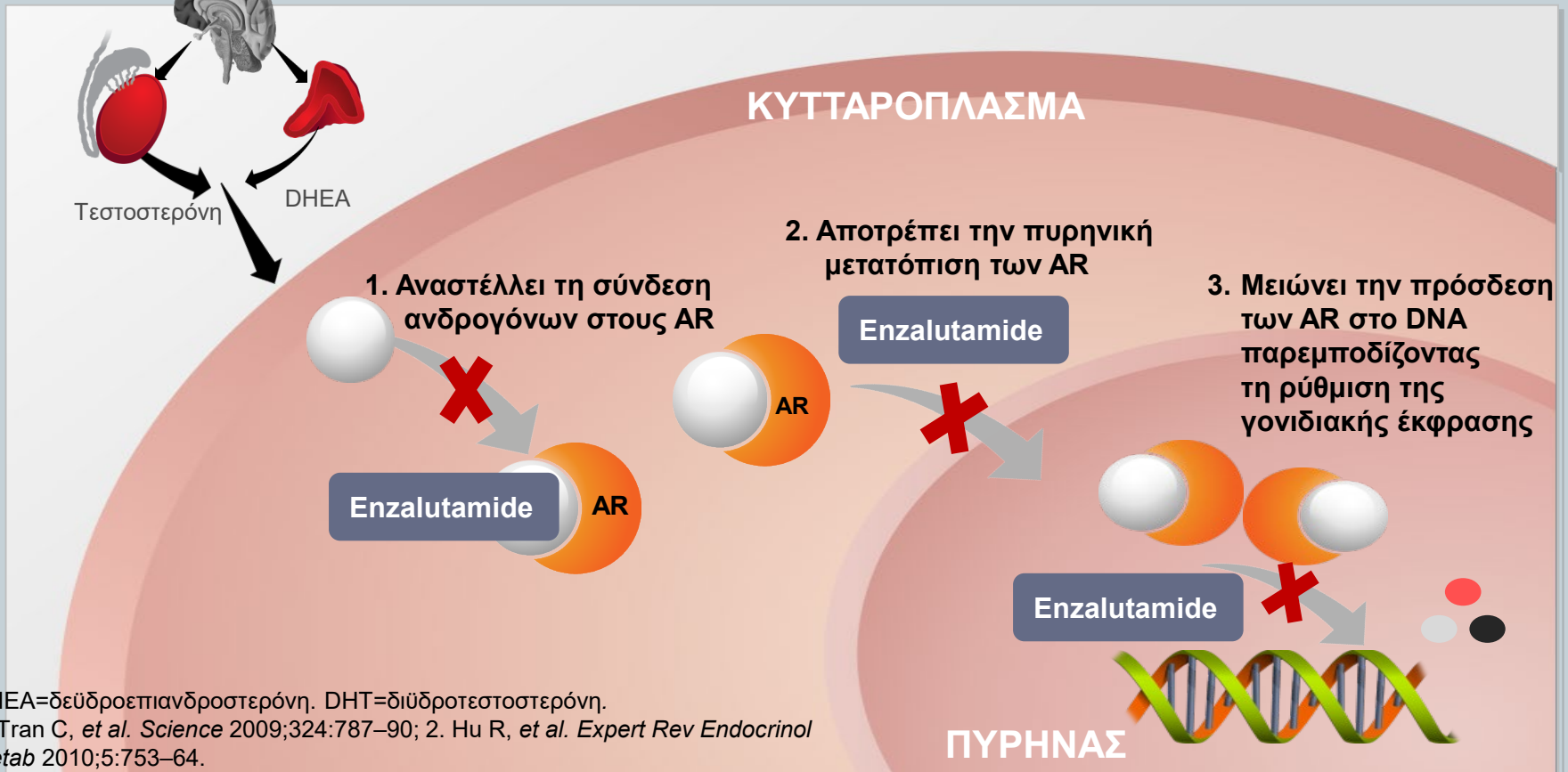
Μηχανισμός Δράσης



Μηχανισμός δράσης

Xtandi
(enzalutamide)
40 mg capsules

- Η enzalutamide στοχεύει άμεσα τους AR και ασκεί τις επιδράσεις της σε τρία βασικά στάδια του σηματοδοτικού μονοπατιού των AR.^{1,2}



DHEA=δεϋδροεπιανδροστερόνη. DHT=διϋδροτεστοστερόνη.

1. Tran C, *et al. Science* 2009;324:787–90; 2. Hu R, *et al. Expert Rev Endocrinol Metab* 2010;5:753–64.

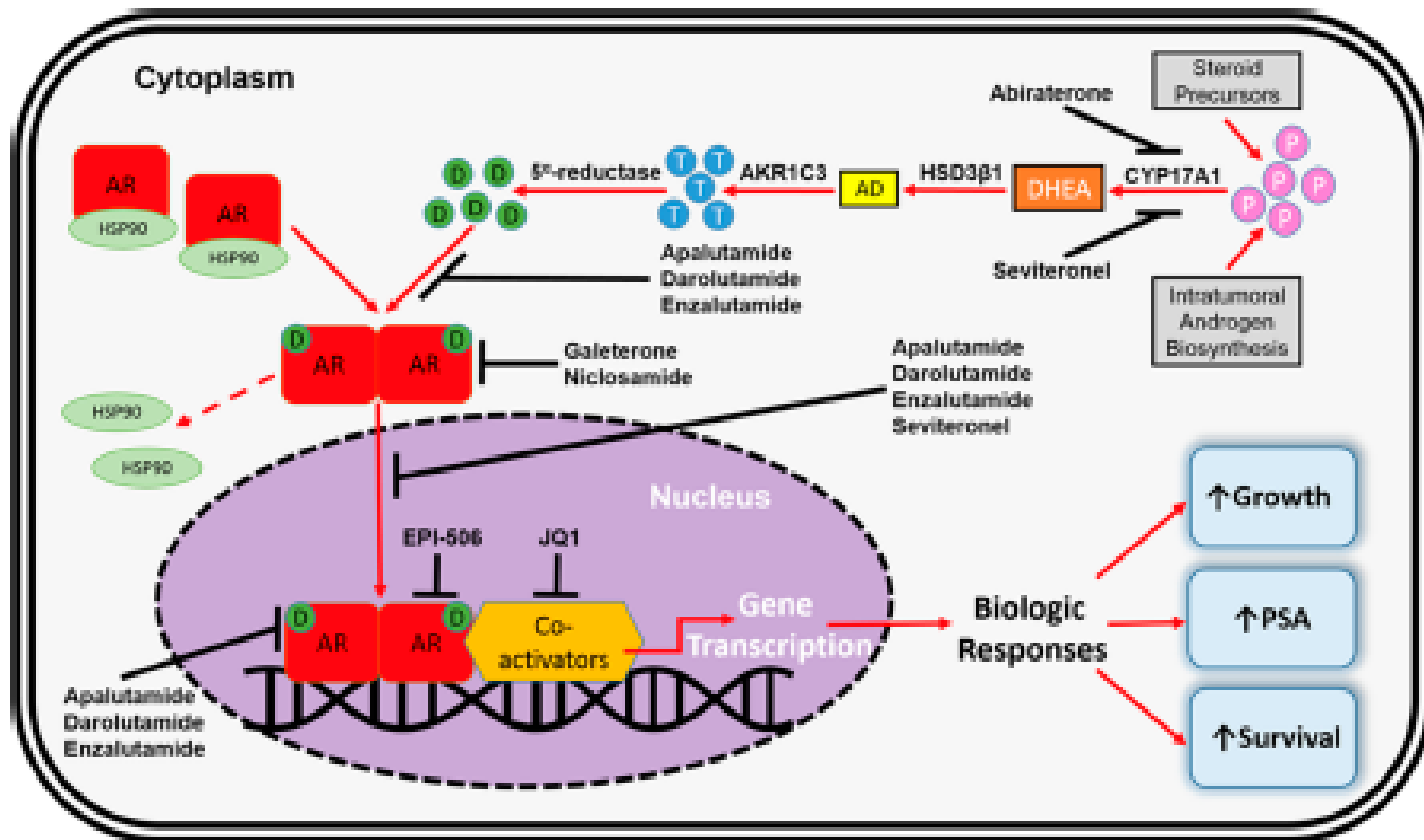
Μηχανισμός δράσης



Androgen Receptor-Dependent and -Independent Mechanisms Involved in Prostate Cancer Therapy Resistance

Cancers 2017, 9, 67; doi:10.3390/cancers9060067

Daniel J. Crona^{1,2} and Young E. Whang^{2,3,*}



Εργασίες – σταθμοί στον nmCRPC

Table 1 – Comparison of clinical trial design, endpoints, and main results of the two principal trials reported in nmCRPC: SPARTAN and PROSPER

		SPARTAN	PROSPER
Trial design	Key inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> • nmCRPC by CT/BS • Rising PSA • Testosterone ≤ 50 ng/dl • Baseline PSA 2 ng/ml • PSA-DT ≤ 10 mo 	<ul style="list-style-type: none"> • nmCRPC by CT/BS • Rising PSA • Testosterone ≤ 50 ng/dl • Baseline PSA 2 ng/ml • PSA-DT ≤ 10 mo
	Stratification factors	<ul style="list-style-type: none"> • PSA-DT >6 vs ≤ 6 mo • Prior use of bone-sparing agents • Nodal disease (N0 vs N1) at trial entry 	<ul style="list-style-type: none"> • PSA-DT >6 vs ≤ 6 mo • Prior use of bone-sparing agents
	Primary endpoint	MFS, defined as time from randomisation to the first detection of distant metastasis on imaging or death from any cause	MFS, defined as time from randomisation to radiographic progression or death within 112 d of treatment discontinuation
	Key secondary endpoints	Time to metastasis, PFS, PFS2, time to symptomatic progression, overall survival	Time to PSA progression, time to first use of a new antineoplastic agent, time to chemotherapy, overall survival
Population	Experimental arm	Apalutamide + continued ADT (n = 806) Median PSA-DT 4.4 mo	Enzalutamide + continued ADT (n = 933) Median PSA-DT 3.8 mo
	Control arm	Placebo + continued ADT (n = 401) Median PSA-DT 4.5 mo	Placebo + continued ADT (n = 468) Median PSA-DT 3.6 mo
Efficacy	Primary endpoint—MFS exper. vs placebo	40.5 vs 16.5 mo HR 0.28 (95% CI 0.23–0.35), p < 0.001	36.6 vs 14.7 mo HR 0.29 (95% CI 0.24–0.35), p < 0.001
	Time to PSA progression	Median not reached for apalutamide group vs 3.7 mo for placebo group HR 0.06 (95% CI 0.05–0.08)	37.2 vs 3.9 mo HR 0.07 (95% CI 0.05–0.08), p < 0.0001
	Progression-free survival	40.5 vs 14.7 mo HR 0.29 (95% CI 0.24–0.36)	Not reported
	Interim analysis	Median not reached for apalutamide group vs 39 mo for placebo group	Median not reached for either group after median follow-up time of 22 mo
	Overall survival	HR 0.70 (95% CI 0.47–1.04), p = 0.07	HR 0.80 (95% CI 0.58–1.09), p = 0.15

ADT - androgen deprivation therapy; BS - bone scan; CI - confidence interval; CT - computed tomography; DT - doubling time; exper. - experiment; HR - hazard ratio; MFS - metastasis-free survival; nmCRPC - nonmetastatic castration-resistant prostate cancer; PFS - progression-free survival; PSA - prostate-specific antigen.

NCCN Guideline



- **Η Apalutamide και η Enzalutamide είναι μια επιλογή όταν το PSA-DT < 10 μήνες**
- Η απλή παρακολούθηση είναι μια ακόμη επιλογή ειδικά όταν το **PSA-DT > 10 μήνες** και/ή ο ασθενής μας είναι **αδύναμος ή είναι απίθανο να ωφεληθεί** λόγω μικρού προσδόκιμου επιβίωσης
- Εναλλακτικές δεύτερης γραμμής θεραπευτικές επιλογές για εκείνους με ταχύ PSA-DT, αποτελούν ακόμα οι ορμονικοί χειρισμοί δεύτερης γραμμής όπως η προσθήκη ή η απόσυρση πρώτης γενιάς αντιανδρογόνων, η ketoconazole, τα corticosteroids, ή oestrogens, παρά το ότι απουσιάζουν δεδομένα από τυχαιοποιημένες μελέτες για να υποστηρίξουν αυτές τις επιλογές

Άλλες μελέτες ως προς το AR signaling στο nmCRPC



- **IMAAGEN** μια phase II single-arm μελέτη που εκτιμά την αντικαρκινική δράση της **abiraterone acetate** στο nmCRPC, μετά-ADT Πκα με αυξανόμενο PSA. Με 122 αξιολογήσιμους ασθενείς, η primary endpoint ανάλυση βρήκε ένα **87% PSA50% decline rate**. Επίσης η πρόδρομη ανάλυση βρήκε ένα median time to radiographic evidence of disease progression on abiraterone **41.4 mo** (95% CI 27–not reached). **Για την abiraterone δεν έχει γίνει ακόμη κάποια randomised phase 3 στον nmCRPC.**
- Η αξία της **darolutamide** (ODM-201, BAY-1841788, ένας νέος AR inhibitor) σε άνδρες με high-risk nmCRPC μελετάται αυτή τη στιγμή στην **ARAMIS** phase III trial (NCT02200614)
- Μια ακόμη μελέτη (single-arm phase II trial) εκτίμησε την **orterone** (**TAK-700**), που είναι ένας CYP17A inhibitor, στο nmCRPC. Ο πληθυσμός των ασθενών είναι high risk καθώς έχει σύντομο baseline PSA-DT (median 2.4 mo). Ο μέσος χρόνος PSA progression και πρώτης ανιχνεύσιμης μετάστασης ήταν 13.8 και 25.4 μήνες αντίστοιχα, ενώ 6/38 ασθενείς έχουν πετύχει το primary endpoint του PSA 0.2 after 3 μήνες αγωγής. Η ανάπτυξη της ορτερονέλης όμως σταμάτησε καθώς απέτυχε να δείξει όφελος OS στο mCRPC state.

Σχόλιο



- Δεν είναι σαφές, βάσει αποδείξεων κλινικών μελετών, το κλινικό όφελος που ίσως επισυμβαίνει με την ανάλυση του PSA στο nmCRPC state.
- Η **SPARTAN** έδειξε ότι μια πτώση PSA>50% συνδέεται με την καθυστέρηση της κλινικής επιδείνωσης, βάσει όμως ερωτηματολογίου ασθενών
- Το PSADT έχει ωστόσο πιο στέρεα αποδείξει τη σχέση του με το metastasis-free interval, σε μελέτες denosumab, με όριο τους 8 μήνες
- Το ίδιο όμως δε φάνηκε σε μια άλλη μελέτη της atrasentan, αν και εκεί το placebo arm φάνηκε ότι πήγε χειρότερα στο metastasis-free interval
- Η πρόσφατη έγκριση από το FDA της apalutamide και enzalutamide στο nmCRPC βασίστηκε κύρια στο Metastasis Free Survival (MFS) και αυτό αποδεικνύει μια αλλαγή στη λογική της αποτίμησης του κλινικού αποτελέσματος στον Πκα
- Πιο ορατά, η παράταση του MFS όπως φάνηκε στην **PROSPER** συνδέεται σαφώς με την βελτίωση στην Ποιότητα Ζωής (QoL) όπως αυτή μετρήθηκε στα 7/10 Scoring Systems που η μελέτη αυτή συμπεριέλαβε
- **Ζητήματα κόστους θα πρέπει εδώ να λαμβάνονται υπόψη, δηλαδή αυτή η επιπλέον δαπάνη θεραπείας στο στάδιο nmCRPC με την καθυστέρηση στο μεταστατικό συμβάν που προκαλεί, αν και κατά πόσο δικαιολογεί την μετέπειτα οικονομία σε επιπλοκές, ποιότητα ζωής. Αυτό είναι κάτι που οφείλουν να δουν άλλες μελέτες που θα σχεδιαστούν, έτσι ώστε να υπάρξουν επιχειρήματα προς τα Συστήματα Ασφαλιστικής Κάλυψης των Κρατών**



Table 1 – Current therapies in mCRPC

AR-targeted therapy		
Abiraterone	CYP17A1 inhibitor	Approved
Enzalutamide	AR antagonist	Approved
Orteronel (TAK-700)	CYP17A1 inhibitor	Under clinical evaluation

Update on Systemic Prostate Cancer Therapies: Management of Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer in the Era of Precision Oncology

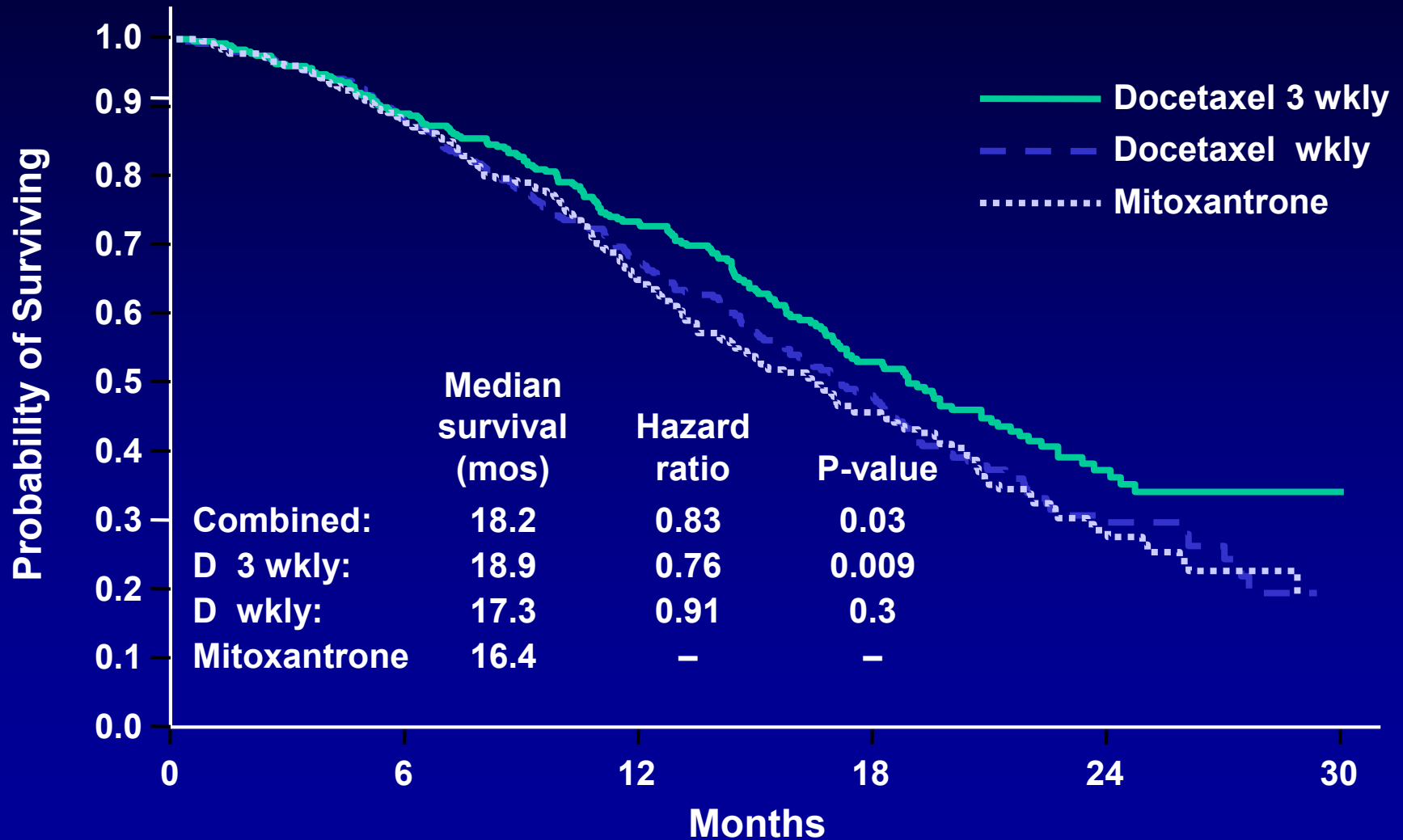
Philipp Nuhn^a, Johann S. De Bono^b, Karim Fizazi^c, Stephen J. Freedland^{d,e}, Maurizio Grilli^f, Philip W. Kantoff^g, Guru Sonpavde^h, Cora N. Sternbergⁱ, Srinivasan Yegnasubramanian^{j,k}, Emmanuel S. Antonarakis^{j,k,*}

Rucaparib	PARP inhibitor	Under clinical evaluation
Niraparib	PARP inhibitor	Under clinical evaluation
Talazoparib	PARP inhibitor	Under clinical evaluation
Other emerging therapies and novel therapeutic targets		
Selinexor	XPO-1 inhibitor	Under clinical evaluation
SM88	Agent combination	Under clinical evaluation
Cabozantinib	Tyrosine kinase inhibitor	Under clinical evaluation
Tasquinimod	Small-molecule inhibitor	Negative
¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	PSMA-targeted therapies	Under clinical evaluation

AR = androgen receptor; mCRPC = metastatic castration-resistant prostate cancer; PARP = poly(adenosine diphosphate-ribose) polymerase; PSMA = prostate-specific membrane antigen; RANKL = receptor activator of nuclear factor κB ligand.

Docetaxel – CRPC

Overall Survival—TAX 327



Πως να πράξουμε αν η Docetaxel αποτύχει;



Μόλις τέσσερα χρόνια πριν, οι επιλογές ήταν περιορισμένες



VS.



**Παρηγορική χημειοθεραπεία
β' γραμμής
Phase I study**

Παραλία

Τα νέα δεδομένα ...



- Εξελισσόμενη γνώση στον Ευνουχοάντοχο Καρκίνο Προστάτη (CRPC)
- Νέοι **καθιερωμένοι πια** θεραπευτικοί παράγοντες στον CRPC
 - ✦ Αναστολείς Βιοσύνθεσης Ανδρογόνων (ABI's) / Νεώτερα αντι-ανδρογόνα
 - CYP17 Inhibitor Abiraterone, AR Antagonist Enzalutamide (MDV-3100)
 - ✦ Κυτταροτοξικοί παράγοντες
 - Cabazitaxel (taxane)
 - ✦ Ανοσοθεραπευτικοί παράγοντες
 - Sipuleucel-T
 - ✦ Θεραπείες έναντι του οστικού μικροπεριβάλλοντος της νόσου
 - Alpharadin (alpha-emitter radium-223)
- **“Επιλέγοντας τη κατάλληλη θεραπεία, για τους κατάλληλους ασθενείς, την κατάλληλη στιγμή”**

Και η εξέλιξη ...



- Αυτή τη στιγμή μελετώνται μοντέρνα θεραπευτικά μέσα, όπως:
 - οι θεραπείες νέας γενιάς που στοχεύουν τον Ανδρογονικό Υποδοχέα (AR),
 - Οι ανοσοθεραπευτικοί παράγοντες ή ακόμα,
 - Οι παράγοντες έναντι άλλων ογκογενετικών ή γονιδιακών οδών, ειδικά οι αναστολείς της poly (adenosine diphosphate–ribose) polymerase (PARP) και του PD-1 inhibitors
- Πως θα εξατομικεύσουμε τις αποφάσεις μας;
 - Χρόνος και σειρά χορήγησης καθιερωμένων φαρμάκων
 - Πως θα εντάξουμε τους προγνωστικούς biomarkers στις αποφάσεις μας
- Τέλος μοιάζει ότι και η ενωρίς έναρξη αυτών των θεραπειών όταν η νόσος βρίσκεται στο **castration-sensitive** στάδιο, πιθανά θα αλλάξει την κλινική αντιμετώπιση της νόσου όταν εκείνη θα μεταπέσει σε **castrate resistant**.



**Σε όσους
είχαν λάβει ήδη
δοσεταξέλη**

Enzalutamide

Table 2. Baseline characteristics and findings of recent mCRPC phase 3 trials

	Pre-chemotherapy Trials			Post-Docetaxel Trials			Bone Metastatic, Nonvisceral
	IMPACT ^{a,11}	COU-AA-302 ^{a,7B}	PREVAII ⁹	TROPIC ¹²	COU-AA-3011 ^{a,4}	AFFIRM ^{3,43}	ALSYMPCA ¹³
Arm:							
Experimental (No. pts)	Sipuleucel-T (341)	Abiraterone/prednisone (546)	Enzalutamide (872)	Cabazitaxel/prednisone (378)	Abiraterone/prednisone (797)	Enzalutamide (800)	²²³ Radium + best supportive care (614)
Control	Placebo	Prednisone	Placebo	Mitoxantrone/prednisone	Prednisone	Placebo	Placebo + best supportive care
<i>Baseline characteristics</i>							
Age:							
Median age	72	71	72	68	69	69	71
% 75 or Greater	Not reported	34	36	18	28	25	28
% Performance score:							
0-1	100	100	100	93	90	91	87
2 or Greater	0	0	0	7	10	9	13
% Metastases:							
Bone	93	83	85	80	89	92	100
Visceral	0	0	11	25	32	27	0
% Prior docetaxel	16	0	0	100	100	100	57
Median baseline PSA (ng/ml)	51.7	42.0	54.1	143.9	128.8	107.7	146
<i>Results</i>							
Median mos survival (improvement over comparator arm)	OS 25.8 (4.1), time to objective progression 3.7 (0.1)	OS 35.3 (5.2), rPFS 16.5 (8.3)	Interim OS 32.4 (2.2), median rPFS not reached vs 3.9 in comparator arm (1-yr rPFS 65% for 51% improvement)	OS 18.4 (4.8), rPFS 8.3 (5.4)	OS 18.4 (4.8), rPFS 8.3 (5.4)	OS 18.4 (4.8), rPFS 8.3 (5.4)	OS 14.9 (3.6), for PFS, rPFS + time to objective progression no imaging on trial
% Most frequent AEs:							
Any grade hematological + nonhematological (25% or greater)	Chills (54), fatigue (39), back pain (34), pyrexia (29), nausea (28)	Fatigue (40), back pain (33), arthralgia (29), fluid retention (29), peripheral edema (26)	Fatigue (36), back pain (27)	Any grade hematological + nonhematological (25% or greater)	Fatigue (34), back pain (26)	Fatigue (34), back pain (26)	Bone pain (50), diarrhea (25), anemia (31), nausea (36), fatigue (26)
Grade 3 or greater (5% or greater)	Not applicable	Cardiac disorders (7), alanine aminotransferase increased (6)	Hypertension (7)	Neutropenia (5)	Fatigue (6), back pain (5)	Fatigue (6), back pain (5)	Bone pain (21), anemia (13), thrombocytopenia (7)

Σύμφωνα με την AFFIRM, η ενζα έλαβε την έγκριση, από το 2012, για χρήση μετά από docetaxel

^aTrial excluded patients with liver metastases or ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performance score 2 or greater
^bAbiraterone Acetate in Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated with Docetaxel-Based Chemotherapy.
^cSafety and Efficacy Study of MDV3100 in Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Been Previously Treated with Docetaxel-Based Chemotherapy.
^dHematological data based on laboratory assessments.

Abiraterone

Table 2. Baseline characteristics and findings of recent mCRPC phase 3 trials

	Pre-chemotherapy Trials			Post-Docetaxel Trials			Bone Metastatic, Nonvisceral
	IMPACT ^{a,11}	COU-AA-302 ^{a,7B}	PREVAII ⁹	TROPIC ¹²	COU-AA-3011 ^{a,4}	AFFIRM ^{3,43}	ALSYMPCA ¹³
Arm:							
Experimental (No. pts)	Sipuleucel-T (341)	Abiraterone/prednisone (546)	Enzalutamide (872)	Cabazitaxel/prednisone (378)	Abiraterone/prednisone (797)	Enzalutamide (800)	²²³ Radium + best supportive care (614)
Control	Placebo	Prednisone	Placebo	Mitoxantrone/prednisone	Prednisone	Placebo	Placebo + best supportive care
<i>Baseline characteristics</i>							
Age:							
Median age	72	71	72	68	69	69	71
% 75 or Greater	Not reported	34	36	18	28	25	28
% Performance score:							
0-1	100	100	100	93	90	91	87
2 or Greater	0	0	0	7	10	9	13
% Metastases:							
Bone	93	83	85	80	89	92	100
Visceral	0	0	11	25	32	27	0
% Prior docetaxel	16	0	0	100	100	100	57
Median baseline PSA (ng/ml)	51.7	42.0	54.1	143.9	128.8	107.7	146
<i>Results</i>							
Median mos survival (improvement over comparator arm)	OS 25.8 (4.1), time to objective progression 3.7 (0.1)	OS 35.3 (5.2), rPFS 16.5 (8.3)	Interim OS 32.4 (2.2), median rPFS not reached vs 3.9 in comparator arm (1-yr rPFS 65% for 51% improvement)	OS 15.1 (2.4), PFS 2.8 (1.4)	OS 15.8 (4.6), rPFS 5.6 (2.0)		
% Most frequent AEs:							
Any grade hematological + nonhematological (25% or greater)	Chills (54), fatigue (39), back pain (34), pyrexia (29), nausea (28)	Fatigue (40), back pain (33), arthralgia (29), fluid retention (29), peripheral edema (26)	Fatigue (36), back pain (27)	Anemia (97), [§] leukopenia (96), [§] neutropenia (94), [§] thrombocytopenia (47), [§] diarrhea (47), fatigue (37), nausea (34)	Fatigue (47), fluid retention/edema (33), back pain (33), nausea (33), arthralgia (30), constipation (28), bone pain (27)		
Grade 3 or greater (5% or greater)	Not applicable	Cardiac disorders (7), alanine aminotransferase increased (6)	Hypertension (7)	Neutropenia (82), [§] leukopenia (68), [§] anemia (11), [§] febrile neutropenia (8), [§] diarrhea (6), fatigue (5), asthenia (5)	Fatigue (9), anemia (8), back pain (7), bone pain (6), arthralgia (5), cardiac disorders (5)		

* Trial excluded patients with liver metastases or ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performance score 2 or greater.

[†] Abiraterone Acetate in Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated with Docetaxel-Based Chemotherapy.

[‡] Safety and Efficacy Study of MDV3100 in Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Been Previously Treated with Docetaxel-Based Chemotherapy.

[§] Hematological data based on laboratory assessments.

Σύμφωνα με την COU-AA-301, η abi έλαβε την έγκριση, το 2013, για χρήση μετά τη χορήγηση docetaxel

Ανεπιθύμητες

- Κόπωση (47)
- Κατακράτηση υγρών/Οίδημα (33)

Table 2. Baseline characteristics and findings of recent mCRPC phase 3 trials

	Pre-chemotherapy Trials			CAVAS3 ^{1,2}	METEOR ³
	IMPACT ^{*,1,1}	COU-AA-302 ^{*,7,8}	PREVAIL ⁹		
Arm:					
Experimental (No. pts)	Sipuleucel-T (341)	Abiraterone/prednisone (546)	Enzalutamide (872)	Enzalutamide + best supportive care (614)	Enzalutamide + best supportive care
Control	Placebo	Prednisone	Placebo	Metformin	Metformin
Baseline characteristics					
Age:					
Median age	72	71	72	71	71
% 75 or Greater	Not reported	34	36	28	28
% Performance score:					
0-1	100	100	100	87	87
2 or Greater	0	0	0	13	13
% Metastases:					
Bone	93	83	85	85	85
Visceral	0	0	11	11	11
% Prior docetaxel	16	0	0	0	0
Median baseline PSA (ng/ml)	51.7	42.0	54.1	54.1	54.1
Results					
Median mos survival (improvement over comparator arm)	OS 25.8 (4.1), time to objective progression 3.7 (0.1)	OS 35.3 (5.2), rPFS 16.5 (8.3)	Interim OS 32.4 (2.2), median rPFS not reached vs 3.9 in comparator arm (1-yr rPFS 65% for 51% improvement)	OS 15.1 (2.4), PFS 2.8 (1.4)	OS 15.1 (2.4), PFS 2.8 (1.4)
% Most frequent AE	Chills (54), fatigue (39), back pain (34), pyrexia (29), nausea (28)	Fatigue (40), back pain (33), arthralgia (29), fluid retention (29), peripheral edema (26)	Fatigue (36), back pain (27)	Anemia (97), leukopenia (96), neutropenia (94), thrombocytopenia (47), diarrhea (47), fatigue (37), nausea (34)	Fatigue (26)
Any grade hematologic + nonhematologic (25% or greater)					
Grade 3 or greater (5% or greater)	Not applicable	Cardiac disorders (7), alanine aminotransferase increased (6)	Hypertension (7)	Neutropenia (82), leukopenia (68), anemia (11), febrile neutropenia (8), diarrhea (6), fatigue (5), asthenia (5)	Fatigue (9), anemia (8), bone pain (7), back pain (6), arthralgia (5), cardiac disorders (5)

- Κόπωση (9)
- Αναιμία(8)
- Πόνος στην πλάτη (7)
- Άλγος στα οστά (6)
- Αρθραλγία (5)
- Καρδιακές διαταραχές (5)

(26%)

- Κόπωση (6%),
- Άλγος στην πλάτη (5%)

*Trial excluded patients with liver metastases or ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performance score 2 or greater.

¹Abiraterone Acetate in Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated with Docetaxel-Based Chemotherapy.

²Safety and Efficacy Study of MDV3100 in Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Been Previously Treated with Docetaxel-Based Chemotherapy.

³Hematological data based on laboratory assessments.



**Σε όσους
δεν
είχαν λάβει πριν
δοσεταξέλη**

Abiraterone

Table 2. Baseline characteristics and findings of recent mCRPC phase 3 trials

	Pre-chemotherapy Trials			Post-Docetaxel Trials			Bone Metastatic, Nonvisceral
	IMPACT ^{a,11}	COU-AA-302 ^{a,7B}	PREVAILE ⁹	TROPIC ¹²	COU-AA-3011 ^{a,4}	AFFIRM ^{3,43}	ALSYMPCA ¹³
Arm:							
Experimental (No. pts)	Sipuleucel-T (341)	Abiraterone/prednisone (546)	Enzalutamide (872)	Cabazitaxel/prednisone (378)	Abiraterone/prednisone (797)	Enzalutamide (800)	²²³ Radium + best supportive care (614)
Control	Placebo	Prednisone	Placebo	Mitoxantrone/prednisone	Prednisone	Placebo	Placebo + best supportive care
<i>Baseline characteristics</i>							
Age:							
Median age	72	71	72	68	69	69	71
% 75 or Greater	Not reported	34	36	18	28	25	28
% Performance score:							
0–1	100	100	100	93	90	91	87
2 or Greater	0	0	0	7	10	9	13
% Metastases:							
Bone	93	83	85	80	89	92	100
Visceral	0	0	11	25	32	27	0
% Prior docetaxel	16	0	0	100	100	100	57
Median baseline PSA (ng/ml)	51.7	42.0	54.1	143.9	128.8	107.7	146
Median mos survival (improvement over comparator arm)	OS 25.8 (4.1), time to objective progression 3.7 (0.1)	OS 35.3 (5.2), rPFS 16.5 (8.3)	Interim rPFS 65		OS 15.8 (4.6), rPFS 5.6 (2.0)	OS 18.4 (4.8), rPFS 8.3 (5.4)	OS 14.9 (3.6), for PFS, rPFS + time to objective progression no imaging on trial
% Most frequent AEs:							
Any grade hematological + nonhematological (25% or greater)	Chills (54), fatigue (39), back pain (34), pyrexia (29), nausea (28)	Fatigue (40), back pain (33), arthralgia (29), fluid retention (29), peripheral edema (26)	Fatigue (40), back pain (33), arthralgia (29), fluid retention (29), peripheral edema (26)		Fatigue (47), fluid retention/edema (33), back pain (33), nausea (33), arthralgia (30), constipation (28), bone pain (27)	Fatigue (34), back pain (26)	Bone pain (50), diarrhea (25), anemia (31), nausea (36), fatigue (26)
Grade 3 or greater (5% or greater)	Not applicable	Cardiac disorders (7), alanine aminotransferase increased (6)	Hypertension (7)		Fatigue (9), anemia (8), back pain (7), bone pain (6), arthralgia (5), cardiac disorders (5)	Fatigue (6), back pain (5)	Bone pain (21), anemia (13), thrombocytopenia (7)

Σύμφωνα με την COU-AA-302, η abiraterone έλαβε έγκριση, το 2012, για χρήση προ της χορήγησης docetaxel

^aTrial excluded patients with liver metastases or ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performance grade 2 or greater.
^bAbiraterone Acetate in Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated with Docetaxel.
^cSafety and Efficacy Study of MDV3100 in Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer.
^dHematological data based on laboratory assessments.

Enzalutamide

Table 2. Baseline characteristics and findings of recent mCRPC phase 3 trials

	Pre-chemotherapy Trials			Post-Docetaxel Trials			Bone Metastatic, Nonvisceral
	IMPACT ^{a,11}	COU-AA-302 ^{a,7B}	PREVAIL ⁹	TROPIC ¹²	COU-AA-3011 ^{a,4}	AFFIRM ^{3,43}	ALSYMPCA ¹³
Arm:							
Experimental (No. pts)	Sipuleucel-T (341)	Abiraterone/prednisone (546)	Enzalutamide (872)	Cabazitaxel/prednisone (378)	Abiraterone/prednisone (797)	Enzalutamide (800)	²²³ Radium + best supportive care (614)
Control	Placebo	Prednisone	Placebo	Mitoxantrone/prednisone	Prednisone	Placebo	Placebo + best supportive care
	<i>Baseline characteristics</i>						
Age:							
Median age	72	71	72	68	69	69	71
% 75 or Greater	Not reported	34	36	18	28	25	28
% Performance score:							
0-1	100	100	100	93	90	91	87
2 or Greater	0	0	0	7	10	9	13
% Metastases:							
Bone	93	83	85	80	89	92	100
Visceral	0	0	11	25	32	27	0
% Prior docetaxel	16	0	0	100	100	100	57
Median baseline PSA (ng/ml)	51.7	42.0	54.1	143.9	128.8	107.7	146
	<i>Results</i>						
Median mos survival (improvement over comparator arm)			Interim OS 32.4 (2.2), median rPFS not reached vs 3.9 in comparator arm (1-yr rPFS 65% for 51% improvement)	OS 15.1 (2.4), PFS 2.8 (1.4)	OS 15.8 (4.6), rPFS 5.6 (2.0)	OS 18.4 (4.8), rPFS 8.3 (5.4)	OS 14.9 (3.6), for PFS, rPFS + time to objective progression no imaging on trial
% Most frequent AEs: Any grade hematologic + nonhematologic (25% or greater)			bone pain (33), fatigue (36), back pain (27)	Anemia (97), leukopenia (96), neutropenia (94), thrombocytopenia (47), diarrhea (47), fatigue (37), nausea (34)	Fatigue (47), fluid retention/edema (33), back pain (33), nausea (33), arthralgia (30), constipation (28), bone pain (27)	Fatigue (34), back pain (26)	Bone pain (50), diarrhea (25), anemia (31), nausea (36), fatigue (26)
Grade 3 or greater (5% or greater)			Hypertension (7)	Neutropenia (82), leukopenia (68), anemia (11), febrile neutropenia (8), diarrhea (6), fatigue (5), asthenia (5)	Fatigue (9), anemia (8), back pain (7), bone pain (6), arthralgia (5), cardiac disorders (5)	Fatigue (6), back pain (5)	Bone pain (21), anemia (13), thrombocytopenia (7)

Σύμφωνα με την Prevail, η enza έλαβε έγκριση, από το 2014, για χρήση πριν τη χορήγηση docetaxel

^aTrial excluded patients
[†]Abiraterone Acetate in combination with Docetaxel-Based Chemotherapy.
[‡]Safety and Efficacy Study
[§]Hematological data based on laboratory assessments.

... (Oncology Group) performance score 2 or greater.
 ... with Docetaxel-Based Chemotherapy.
 ... Prostate Cancer Who Have Been Previously Treated with Docetaxel-Based Chemotherapy.

Διαφορές στα κριτήρια εισαγωγής στις μελέτες COU-AA-302 και PREVAIL

Αξίζει να αναφερθεί ότι...

Category	COU-AA-302 ¹	PREVAIL ²
Σπλαχνική νόσος	Excluded	Allowed
Νόσος σε πνευλικούς λεμφαδένες μόνο (N1M0)	Allowed if at least 2 cm (long axis)	Excluded Patients with lymph node disease must have pathological nodes outside of the pelvis and they must be at least 1 cm (short axis)
Αρτηριακή πίεση	Patients with blood pressure <160/95 allowed	Patients with blood pressure <170/105 allowed
Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια	Patients with CHF that is NYHA class 2, 3, 4 (mild-moderate, severe) excluded	Patients with CHF that is NYHA class 3 or 4 (moderate/severe) excluded
Κολπική μαρμαρυγή και κάθε αρρυθμία που απαιτεί θεραπεία	Excluded	Allowed (unless life-threatening)

CHF=congestive heart failure; NYHA=New York Heart Association.

1. Ryan CJ, et al. *N Engl J Med* 2013;368:138–48.

2. Beer TM, et al. *N Engl J Med* 2014;371:424–33.

Αποτελεσματικότητα (update)

COU-AA-302 abiraterone trial

1,088 patients received oral abiraterone 1,000 mg daily plus prednisone 5 mg twice daily or placebo plus prednisone

- Σε μέσο διάστημα παρακολούθησης **49.4** μηνών, η ομάδα abiraterone/prednisone vs placebo/prednisone εμφάνισε μεγαλύτερο median OS

(34.7 έναντι 30.3 μήνες, $p = 0.0027$),

*δηλαδή μια μείωση κινδύνου **20%***

PREVAIL enzalutamide trial

1,717 patients received oral enzalutamide 160 mg daily or placebo

- Τα ευρήματα σε σχέση με το OS από τη PREVAIL, σε μέσο διάστημα παρακολούθησης **26** μηνών, έδειξαν υπεροχή της enzalutamide vs placebo

(παρατάθηκε τόσο που δεν μετρήθηκε μέσο OS στην enza έναντι 31.0 μηνών στο placebo, $p < 0.001$)

*κάτι που δείχνει μια μείωση κινδύνου **27%***

AR – targeted therapy



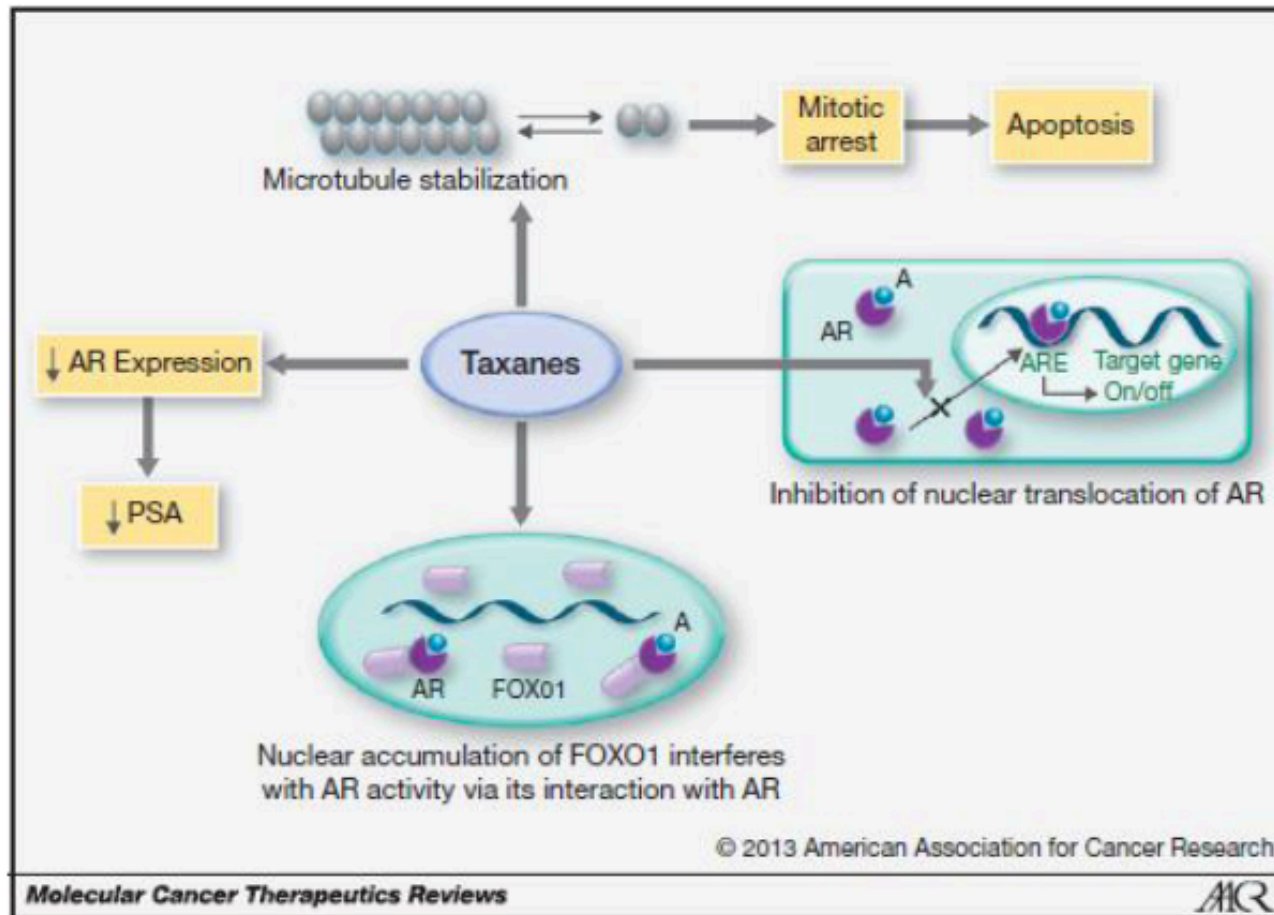
- Orteronel (TAK-700)
 - 17,20 lyase inhibitor: Αρχικά με ελπιδοφόρα αποτελέσματα όμως σε 2 πρόσφατες μελέτες phase III, τόσο σε chemo-naïve όσο και μετά ΧΜΥ, δεν απέδειξε παράταση στο OS
- Seviteronel (VT-464)
 - Επίσης 17,20 lyase inhibitor – μειωμένη επίδραση στα κορτικοστεροειδή γι' αυτό το λόγο – υπό μελέτη σε Phase II μελέτες. Από προδημοσιευμένα δεδομένα, προκύπτει μια παράλληλη δράση αφενός αναστολής του ΑΥ αλλά και αφετέρου καταστολής της ενδοογκικής παραγωγής ανδρογόνων. Εκτός τούτου, μπορεί να ξεπερνά και το εμπόδιο των μεταλλάξεων που προκύπτουν στον ΑΥ μετά από προθεραπεία με τα νεώτερα αντιανδρογόνα.
- Apalutamide (ARN-509)
 - Αναστολέας 5 φορές πιο ισχυρός στη σύνδεσή του με τον Υποδοχέα – δεν περνά στο ΚΝΣ – υπό μελέτη SPARTAN, TITAN
- Darolutamide (ODM-201)
 - AR ανταγωνιστής – υπό μελέτη σε δύο Phase III (a) non mCRPC Aramis trial και (b) mHSPC Arasens Trial

Bipolar androgen therapy



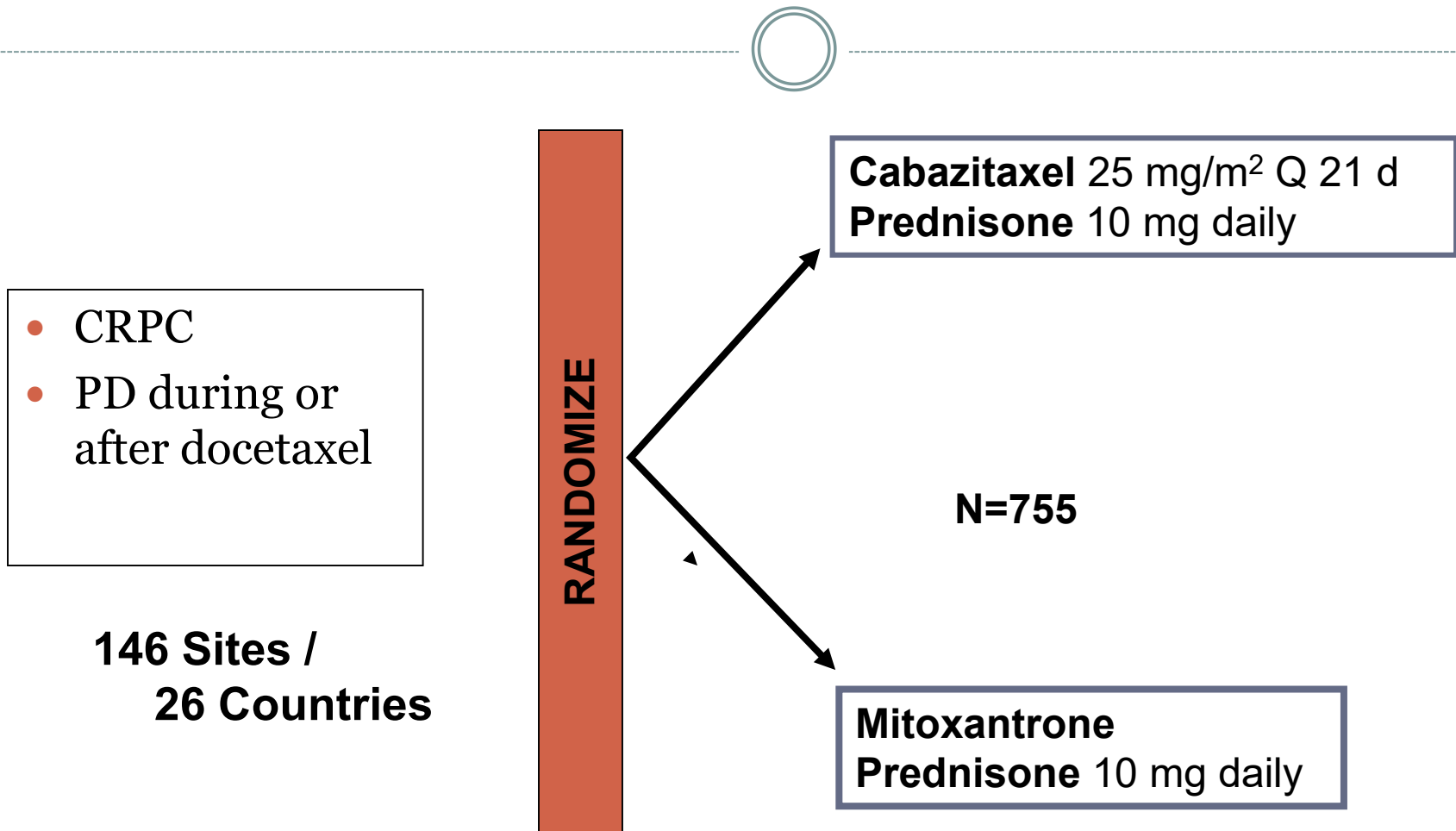
- Τα καρκινικά κύτταρα προσαρμόζονται στην ADT μέσω αυτορρύθμισης της δραστηριότητας του AY:
 - amplification,
 - deregulation,
 - mutation, and
 - post-translational modification.
- Όμως ένα περιβάλλον χαμηλής τεστοστερόνης και AR overexpression μετατρέπει CRPC καρκινικά κύτταρα σε ευάλωτα σε υπερβολικές τιμές ανδρογόνων → αναστολή αύξησης και προαγωγή κυτταρικού θανάτου αυτών (μέσω αναστολών ή βλαβών στο DNA τους)

Microtubule stabilization as a rational therapeutic target in prostate cancer: docetaxel and cabazitaxel



Docetaxel and **cabazitaxel** are chemotherapies that stabilize microtubules and improve survival in men with metastatic CRPC

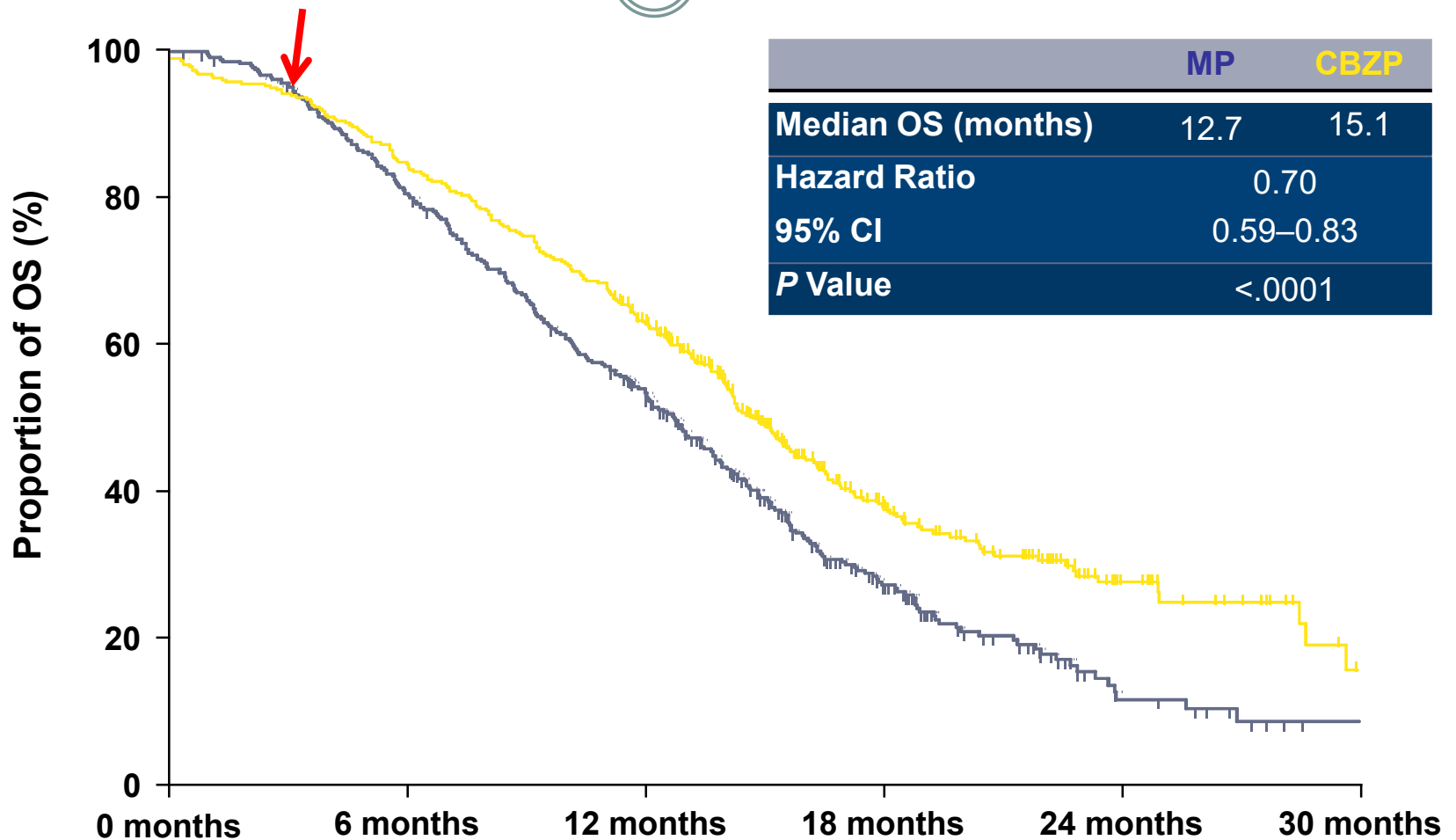
TROPIC – Cabazitaxel vs Mitoxantrone



Abbreviation: PD=progressive disease.

Source: deBono et al. *Lancet*. 2010;376:1147-1154.

TROPIC Primary Endpoint – OS (ITT Analysis)



Number
at Risk

	0 months	6 months	12 months	18 months	24 months	30 months
MP	377	300	188	67	11	1
CBZP	378	321	231	90	28	4

A.O.N.A. «Αγ. Σάββας» - Ουρολ. Abbreviation: ITT=intent-to-treat.

Source: deBono et al. *Lancet*. 2010;376:1147-1154.

Μορφές Ανοσοθεραπείας στον ΠΚα



- **Active immunotherapy**
 - ❖ tumor associated antigen is directly targeted by loading in that antigen in **Antigen Presenting Cells** or into vaccine vector at protein or DNA level
 - ❖ Antigen specific immunotherapy
 - Sipuleucel-T
 - Poxvirus-based vectors
 - DNA based vaccines
- **Passive immunotherapy**
 - ❖ Antibodies to specific receptors/antigens
 - Prostate Specific Membrane Antigen (PSMA)
- **Immune Checkpoint Inhibitors**
 - ❖ Strategies to maintain activated tumor specific T-cells by neutralizing co-inhibitory receptors
 - ❖ Anti-cytotoxic T lymphocyte protein 4 (CTLA 4)
 - Ipilumimab, tremelimumab
 - ❖ Anti- program death 1 (PD-1)
 - Nivolumab MDX-1106
 - Pembrolizumab (anti-PD1 Antibody)



Active Cellular Immunotherapy I (Sipuleucel-T)



Patient's white blood cells harvested

Prostatic acid phosphatase



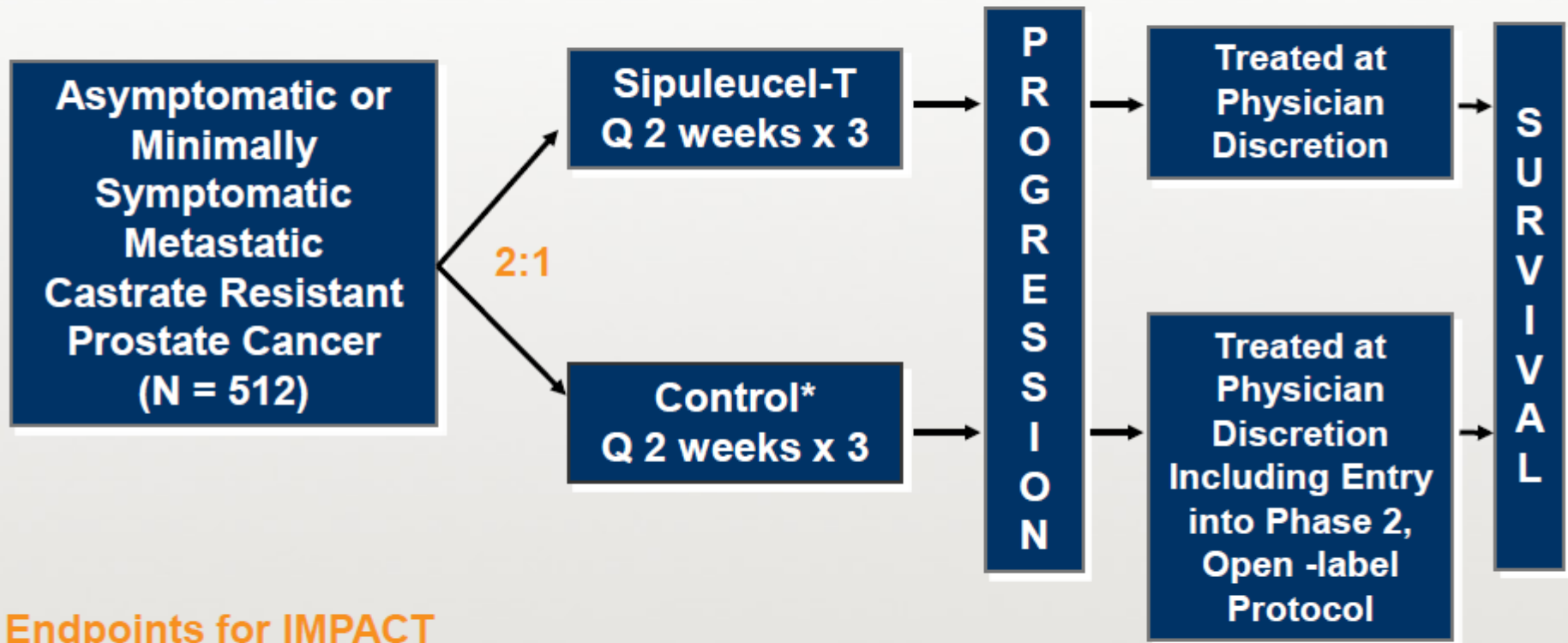
GM-CSF

Shipping

Cells infused back into patient (IV)

Phase 3 Study Design: the IMPACT Trial (D9902B)

(Immunotherapy Prostate AdenoCarcinoma Treatment)



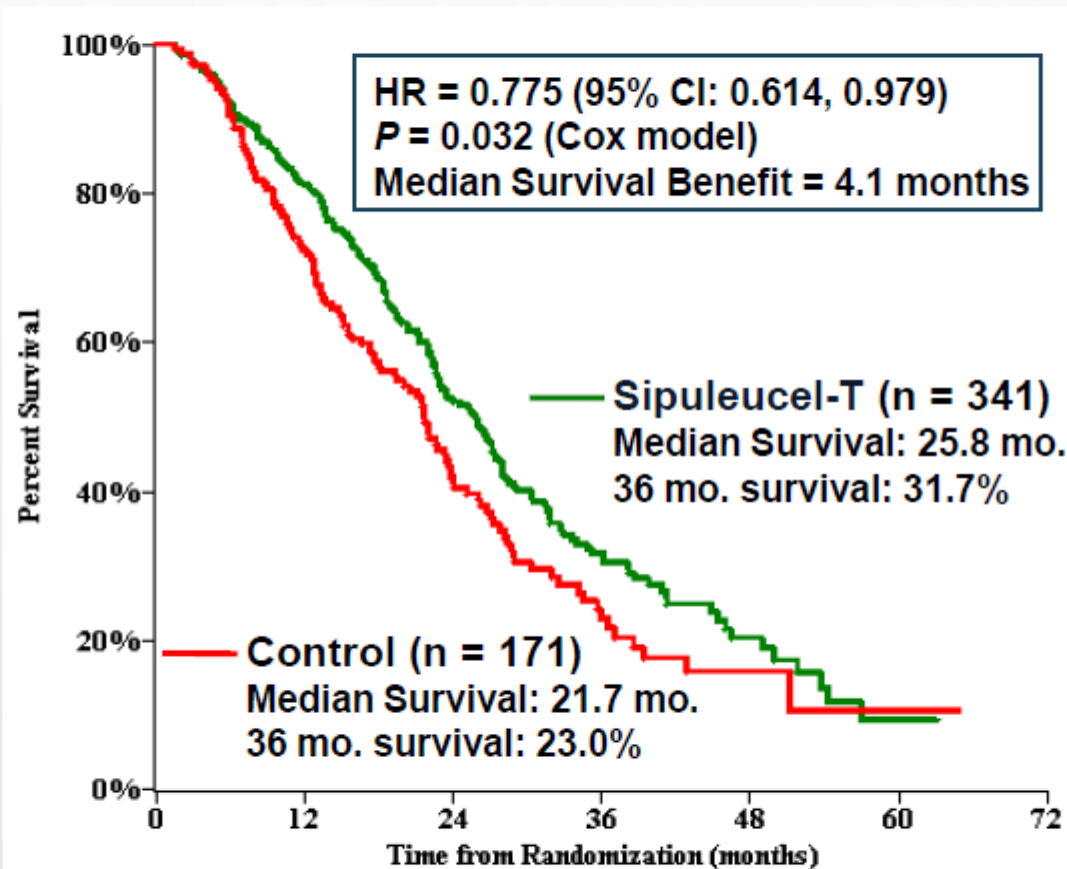
Endpoints for IMPACT

Primary endpoint: Overall Survival

Secondary endpoint: Time to Objective Disease Progression

* Control was nonactivated, autologous peripheral blood mononuclear cells

IMPACT Trial: Overall Survival Primary Analysis (331 events)



No. at Risk

Sipuleucel-T	341	274	129	49	14	1
Control	171	123	55	19	4	1

Active Cellular Immunotherapy II (PROSTVAC-VF)

- **Active immunotherapy**
 - Poxvirus-based vectors

PROSTVAC-VF.

Είναι εμβόλιο που συντίθεται από ευλογο-ιούς και συνχορηγείται με με μια τριάδα ενεργοποιητών human T-cell costimulatory molecules (B7.1, ICAM-1, and LFA-3, εν συντομία **TRICOM**)



Μορφές Ανοσοθεραπείας στον ΠΚα

■ Immune Checkpoint Inhibitors

Το σταμάτημα των ανασταλτικών μορίων, ενεργοποιεί το ανοσοποιητικό σύστημα να πολεμήσει τους όγκους και πλέον αποτελεί ένα νέο στόχο των ανοσοθεραπειών

- **Ipilimumab** → monoclonal Ab against CTLA- 4, έναν υποδοχέα πρωτεϊνών για downregulation του ανοσοποιητικού.
- Μια πρόσφατη μελέτη phase III δε απέδειξε σημαντική βελτίωση επιβίωσης έναντι του placebo (μετά από bone-directed radiotherapy in patients with mCRPC that had progressed after docetaxel chemotherapy)



Μορφές Ανοσοθεραπείας στον ΠΚα

■ Immune Checkpoint Inhibitors

Το σταμάτημα των ανασταλτικών μορίων, ενεργοποιεί το ανοσοποιητικό σύστημα να πολεμήσει τους όγκους και πλέον αποτελεί ένα νέο στόχο των ανοσοθεραπειών

- **Nivolumab** είναι μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι programmed death receptor (PD-1): σταματά το PD-L1 να συνδεθεί με το PD-1 στα ενεργοποιημένα T cells και έτσι επιτρέπει στο ανοσοποιητικό να επιτεθεί στα καρκινικά κύτταρα



Μορφές Ανοσοθεραπείας στον ΠΚα

■ Immune Checkpoint Inhibitors

Το σταμάτημα των ανασταλτικών μορίων, ενεργοποιεί το ανοσοποιητικό σύστημα να πολεμήσει τους όγκους και πλέον αποτελεί ένα νέο στόχο των ανοσοθεραπειών

- **Pembrolizumab**, anti-PD-1 antibody που απέδειξε σε μια μελέτη Phase II, (Graff et al) antitumor δράση σε συνδυασμό με **enzalutamide** σε άνδρες με mCRPC μετά την πρόοδο με enzalutamide
- Επίσης υπάρχουν και PD-L1 αναστολείς (**atezolizumab**), μάλιστα μελετώνται με **enzalutamide**



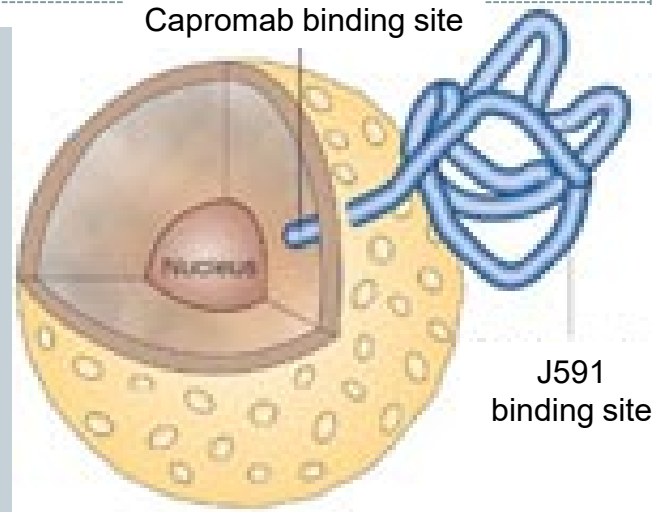
Passive Cellular Immunotherapy

(J 591)



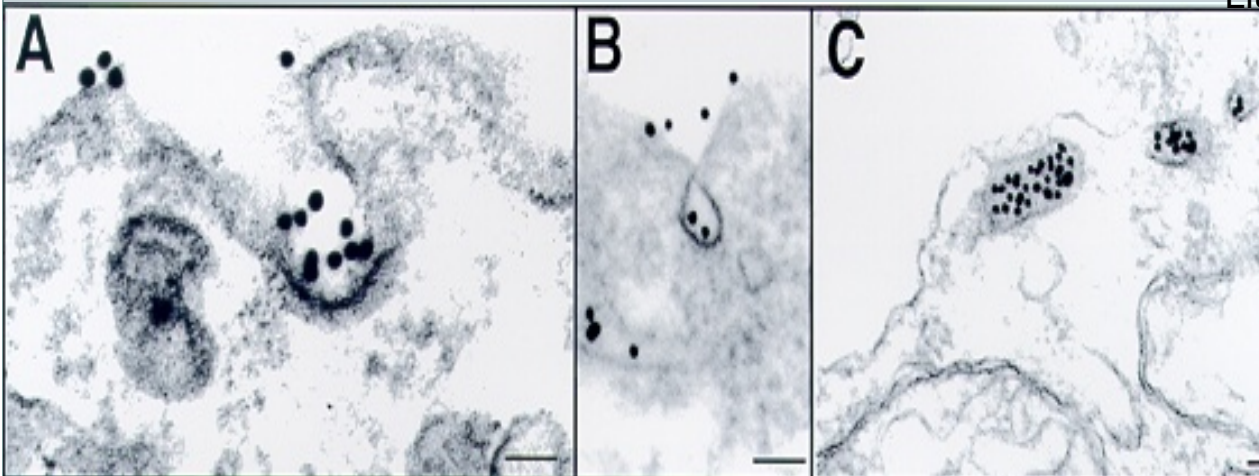
2nd generation Anti-PSMA Abs: J591

- Bind extracellular domain
- Bind viable PSMA⁺ cells
- Rapidly internalized
- May be conjugated



Liu H *et al.* Cancer Res 1997; 57: 3629

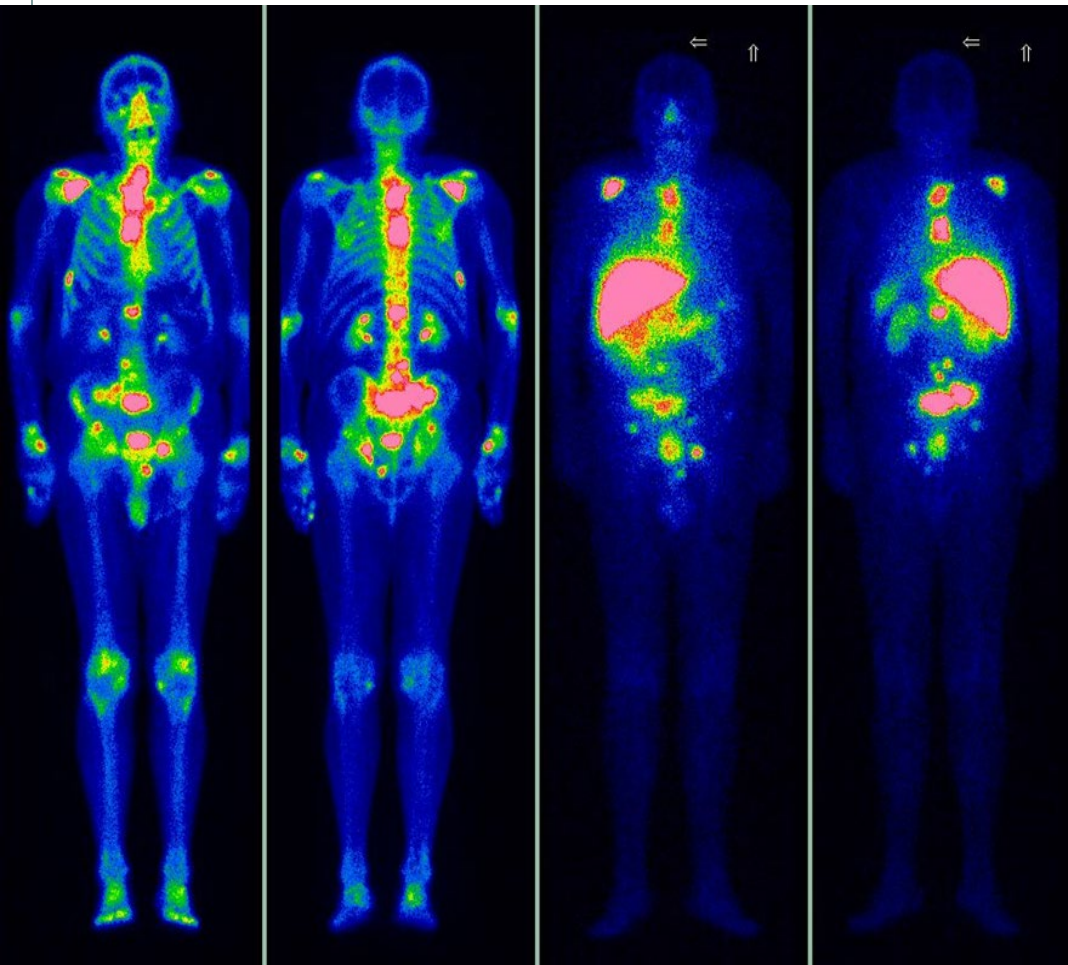
Liu H *et al.* Cancer Res 1998; 58: 4055



^{177}Lu -J591 Rx: Excellent Targeting & PSA Response

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP bone scan

^{177}Lu -J591 mAb



Ant

Post

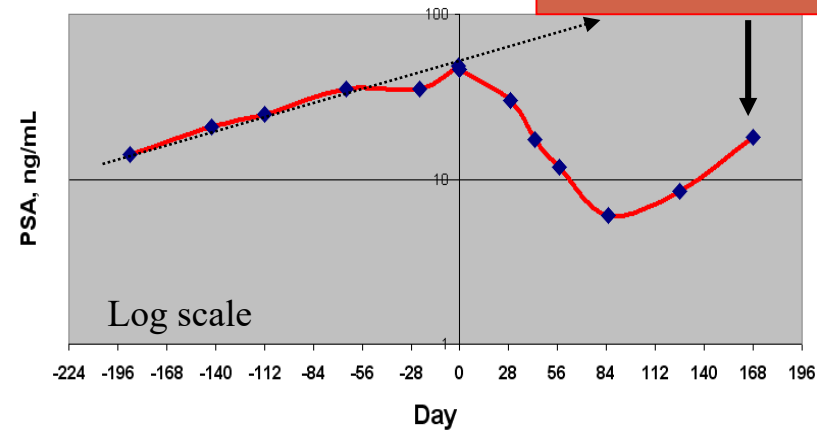
Ant

Post

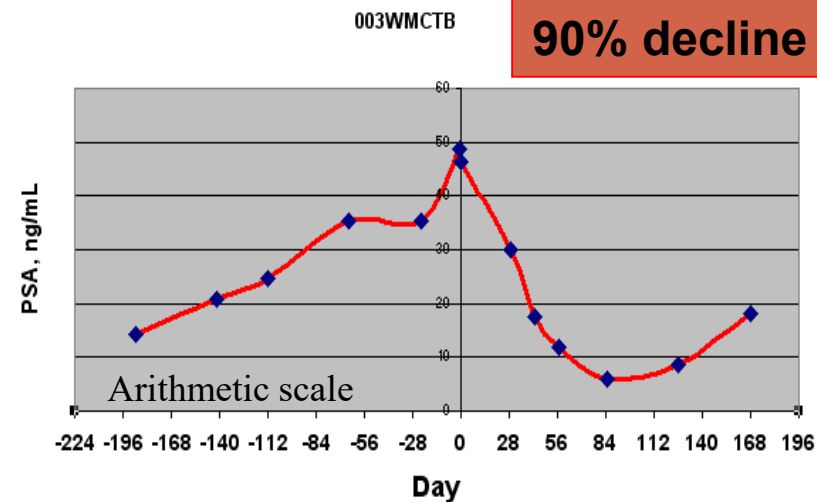
PSADT=3.9 mo

003WMCTB

6 months



90% decline



Radioisotopes Targets Bone Metastases



- Με φυσικό τρόπο, στοχεύουν στην οστική αύξηση, μέσα και γύρω από τις μεταστάσεις
- Συνήθως δρουν μιμούμενα το Ασβέστιο
- **Strontium-89**
- **Samarium-153**
- **Radium-223**

Periodic Table of the Elements

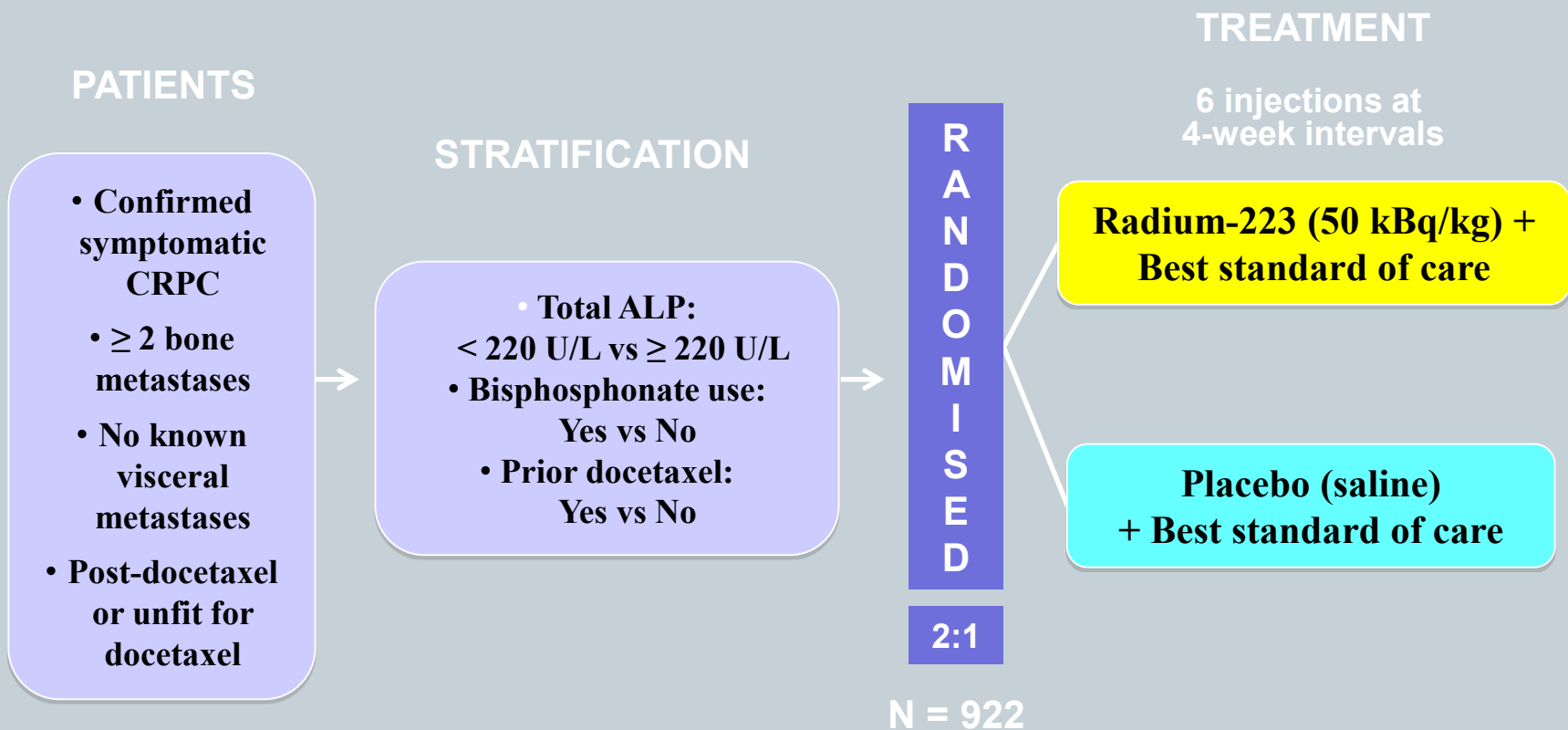
Legend:

- hydrogen (green)
- alkali metals (yellow)
- alkali earth metals (light blue)
- transition metals (orange)
- poor metals (medium blue)
- nonmetals (white)
- noble gases (red)
- rare earth metals (grey)

1																	2
H																	He
3	4											5	6	7	8	9	10
Li	Be											B	C	N	O	F	Ne
11	12											13	14	15	16	17	18
Na	Mg											Al	Si	P	S	Cl	Ar
19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr
37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe
55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	
Cs	Ba	La	Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu	
87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	
Fr	Ra	Ac	Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr	
			106	107	108	109	110										
			Lr	Uue	Uub	Uut	Uuq	Uur	Uus	Uuq	Uuh	Uuo					

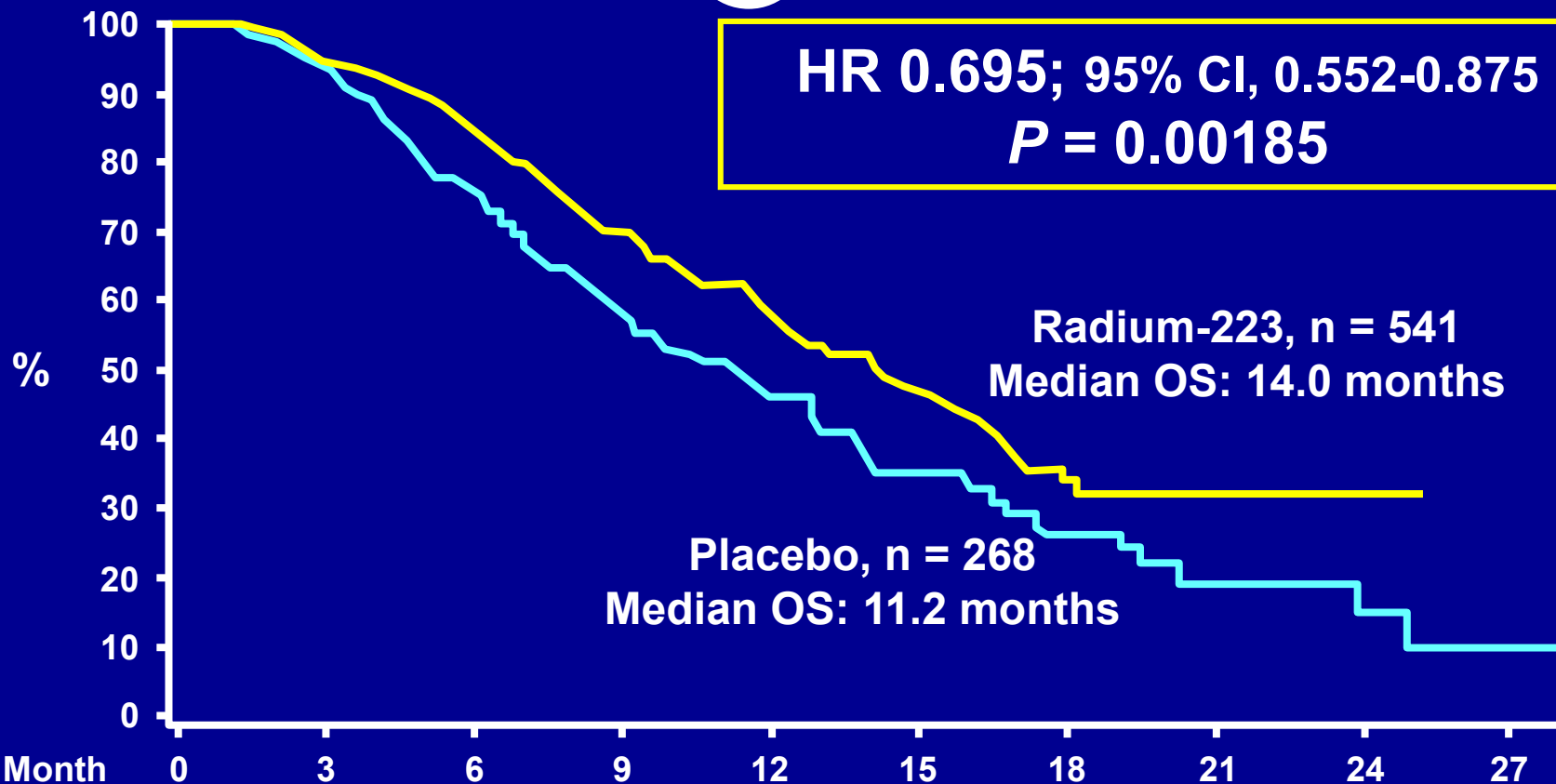
ALSYMPCA

(ALpharadin in SYMptomatic Prostate CAncer) Phase III



Planned follow-up is 3 years

ALSYMPCA Overall Survival



Radium- 223	541	450	330	213	120	72	30	15	3	0
Placebo	268	218	147	89	49	28	15	7	3	0

ALSYMPCA Adverse Events

	All Grades		Grades 3 or 4	
	Radium-223 (n = 509) n (%)	Placebo (n = 253) n (%)	Radium-223 (n = 509) n (%)	Placebo (n = 253) n (%)
Haematologic				
Anaemia	136 (27)	69 (27)	54 (11)	29 (12)
Neutropenia	20 (4)	2 (1)	9 (2)	2 (1)
Thrombocytopenia	42 (8)	14 (6)	22 (4)	4 (2)
Non-Haematologic				
Bone pain	217 (43)	147 (58)	89 (18)	59 (23)
Diarrhoea	112 (22)	34 (13)	6 (1)	3 (1)
Nausea	174 (34)	80 (32)	8 (2)	4 (2)
Vomiting	88 (17)	32 (13)	10 (2)	6 (2)
Constipation	89 (18)	46 (18)	6 (1)	2 (1)

Στοχοποιώντας το μικροπεριβάλλον του όγκου

- Bevacizumab (monoclonal VEGF)
- Sunitinib (TKI VEGF 1,2,3)
- Aflibercept (VEGF 1 and 2 domains fused to Fc portion IgG1)
 - VENICE Trial-completed
- Lenalidomide (Immunomodulatory derivative of thalidomide)
 - MAINSAIL Trial
- Tasquinimod (quinolone-3-carboxamide)
- Cabozantinib (VEGFR2/MET inhibitor)
- Dasatanib (SRC inhibitor)



1. Ποιός είναι ο κατάλληλος ασθενής και για ποια νέα θεραπεία;

2. Ποιά είναι η ιδανική αλληλουχία αυτών των νέων θεραπειών; Έχει άραγε σημασία;

3. Για πόσο καιρό δίνουμε αυτούς τους παράγοντες;

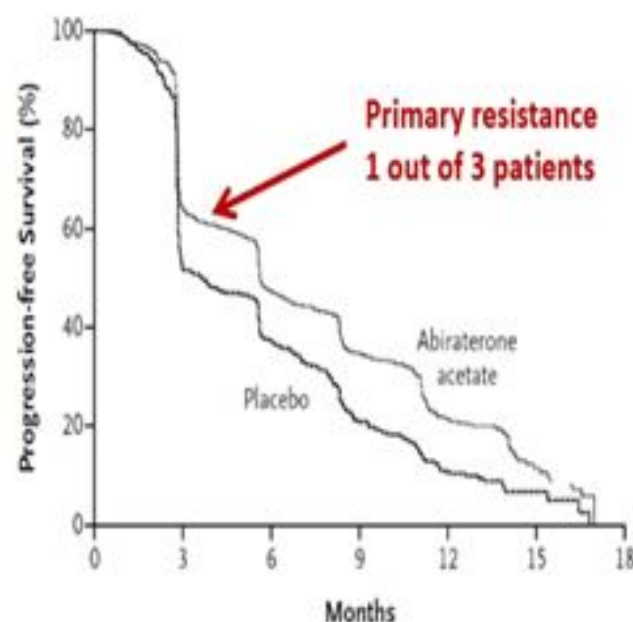




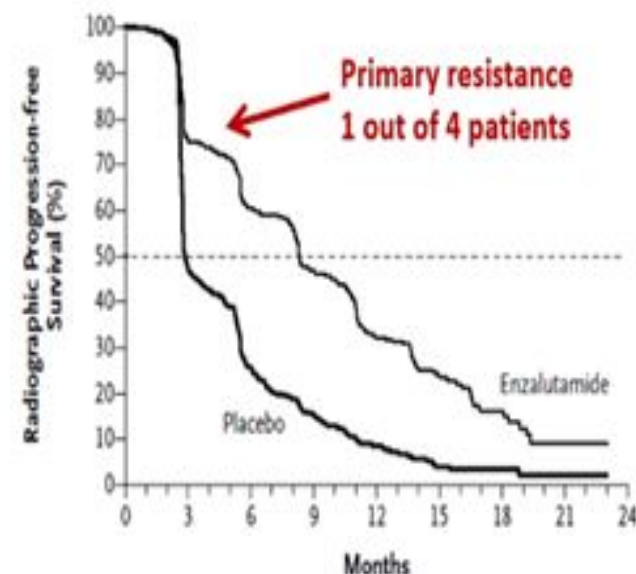
Η αντίσταση
στα νεώτερα
αντιανδρογόνα
μπορεί να είναι
πρωτογενής
ή
και επίκτητη

Sequencing: drug selection following Docetaxel

Abiraterone (COU-AA-301)¹



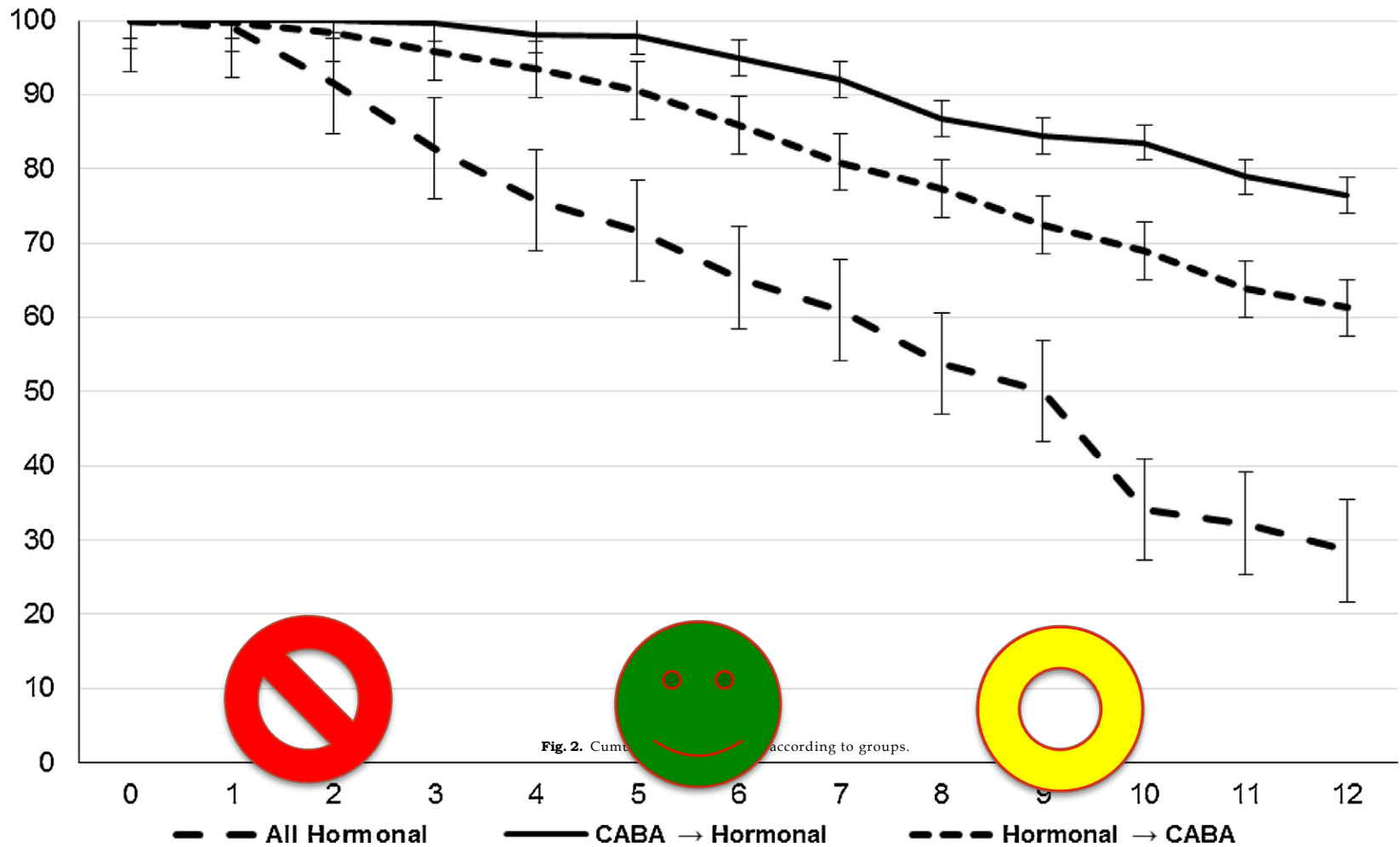
Enzalutamide (AFFIRM)²



COU-AA-301 and AFFIRM are randomized phase III trials in mCRPC patients previously treated with docetaxel.
 Primary end-point was overall survival. AR: androgen receptor

ΑΛΛΗΛΟΥΧΙΑ ΝΕΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΜΕΤΑ ΑΠΟ DOCEΤΑΧΕΛ σε ασθενείς με mCRPC

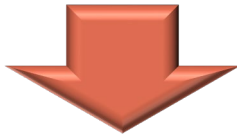
EAU 2017





Πιθανά Κριτήρια επιλογής εξατομικευμένης θεραπείας 1^{ης} γραμμής

- Κλινική εικόνα του ασθενούς
 - Κατάσταση λειτουργικότητας (λόγω νόσου & λόγω συννοσηροτήτων)
 - Συννοσηρότητες & συγχορηγήσεις φαρμάκων
 - Συμπτωματολογία
- Ανταπόκριση στην ADT (12 / 16 μήνες)
- Φορτίο νόσου
- Φύση και θέση των μεταστάσεων
- Ηλικία
- Επιθετικότητα της νόσου
 - Gleason score, PSA, χρόνος διπλασιασμού PSA, LDH
- Στοιχεία μικροκυτταρικής διαφοροποίησης (αναπλαστικού τύπου PC)
- Προτίμηση ασθενούς ?



- Βιοδείκτες (AR-V FL, 3,7,9)
- Μοριακό προφίλ ασθενούς (BRCA 1/2)



Σας ευχαριστώ για την προσοχή σας

