

Nové hormonálne preparáty v liečbe karcinómu prostaty

Ján Kliment

Urologická klinika JLFUK a UNM Martin

Kastračne rezistentný karcinóm prostaty

- Za progresiu onemocnenia je zodpovedná reaktivácia androgennej signalizácie napriek ADT v dôsledku:
 - *Produkcie androgénov mimo tkaniva testes (vrátane tkaniva tumoru)*
 - *Zmien androgénneho receptoru umožňujúcich jeho stimuláciu aj nízkou hladinou testosterónu*
- Nové poznatky o CRPC viedli k vývoju nových účinnejších hormonálnych liečiv

Liek zvyšujúce prežívanie pacientov s mKRKP	Prípravky zmierňujúce bolesť	Prípravky znižujúce výskyt kostných komplikácií
Abirateron	Stroncium	Kys. zoledrónová
Enzalutamid	Mitoxantron	Denosumab
Docetaxel		
Sipuleucel		
Cabazitaxel		
Rádium 223		

Štúdia COU-AA-302

- Výsledky – primárne ciele
- Celkové prežitie (OS)
 - Medián OS AA+P vs. P: 35,3 m vs. 30,1 m
 - Benefit OS 5,2 m
 - 21% redukcia rizika úmrtia (HR=0,79)
 - $p=0,0151$
- Prežitie bez rádiografickej progresie (rPFS)
 - Medián rPFS AA+P vs. P: 16,5 m vs. 8,3 m
 - Benefit rPFS 8,2m (zdvonásobenie času rPFS)
 - HR= 0,53
 - $p<0,0001$

Indikácie abiraterónu pred chemoterapiou

- Kastrálne rezistentný karcinóm prostaty
- Po zlyhaní androgénovej depriváciej liečby
- Asymptomatický alebo mierne symptomatický
- Nie je indikovaná chemoterapia

Indikačné obmedzenia

- ECOG výkonostný stav 0 – 1
- Bez dokázaných viscerálnych MTS
- Bez nádorovej bolesti
- PSA < 114 ng/ml
- Hb > 130 g/l
- PSADT ≥ 55 dní
- Liečba hradená do klinickej progresie

Podávanie abiraterónu

- Jednorázovo 4 tbl a 250 mg/deň
- Prehltnúť celé, zapiť vodou
- Nie s jedlom (zvyšuje sa systémová expozícia)
- Najskôr 2 hodiny po jedle
- Minimálne 1 hodinu pred jedlom
- Nízka dávka prednizónu 2x5 mg
- Štandardná androgénová deprivácia pokračuje

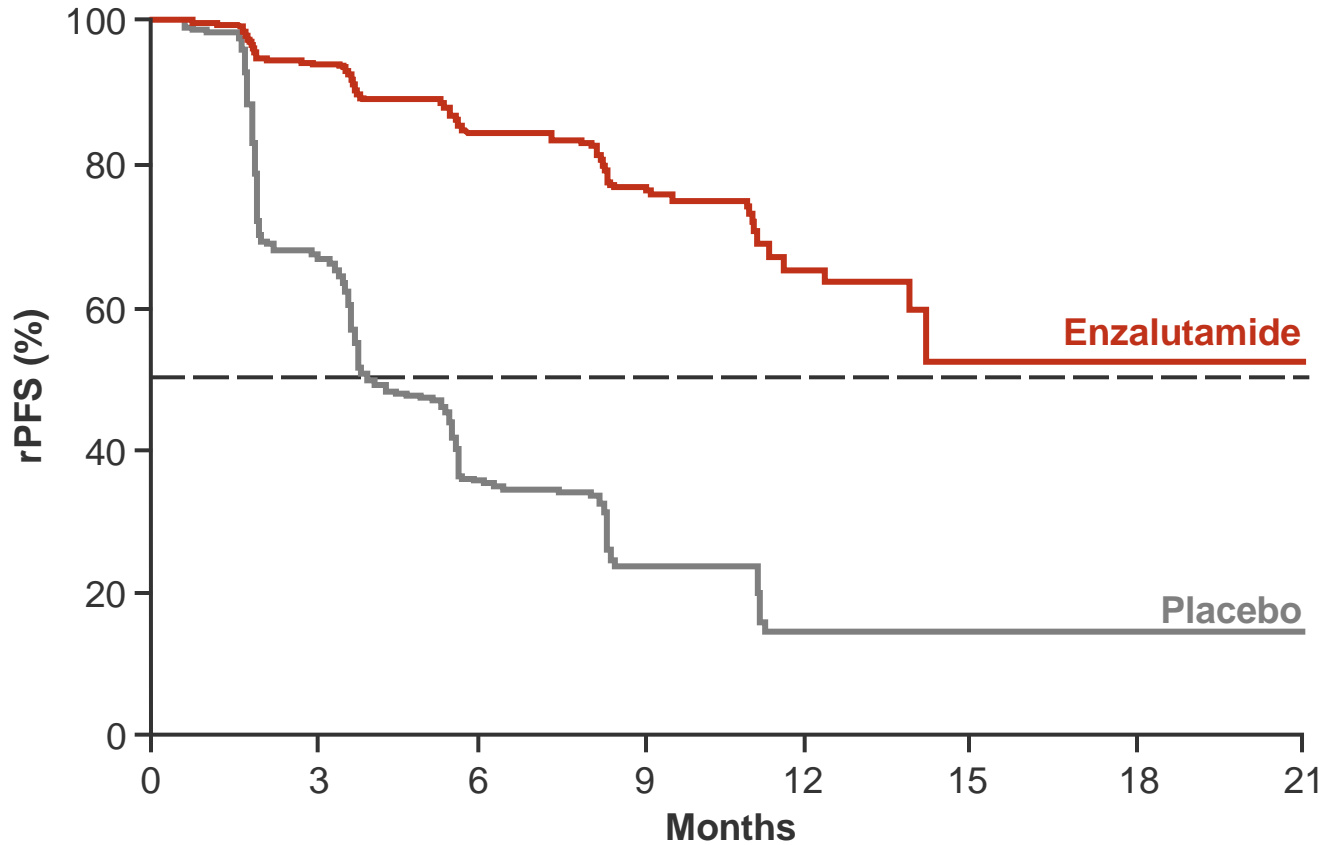
**Enzalutamid (MDV 3100) – inhibítor
androgénových receptorov**

PREVAIL bola v dobe interim analýzy zastavená vzhľadom k jednoznačnému benefitu pri liečbe enzalutamidom

- Nezávislá monitorovacia komisia (DMC) revidovala dáta po 540 úmrtiach
- DMC reportovala štatistický signifikantný benefit v OS i rPFS
 - PREVAIL bol zastavený a odslepený
 - Pacientom v placebovom rameni bola ponúknutá liečba enzalutamidom
- Prezentované dáta sú teda dáta z finálnej analýzy
- V dobe analýzy boli zaznamenané úmrtia u 28% pacientov v rameni s enzalutamidom a u 35% v rameni s placebom

PREVAIL: Enzalutamid predlzuje prežitie bez rádiografickej progresie, redukuje riziko progresie o 81%

HR=0.186 (95% CI: 0.15–0.23); p<0.0001



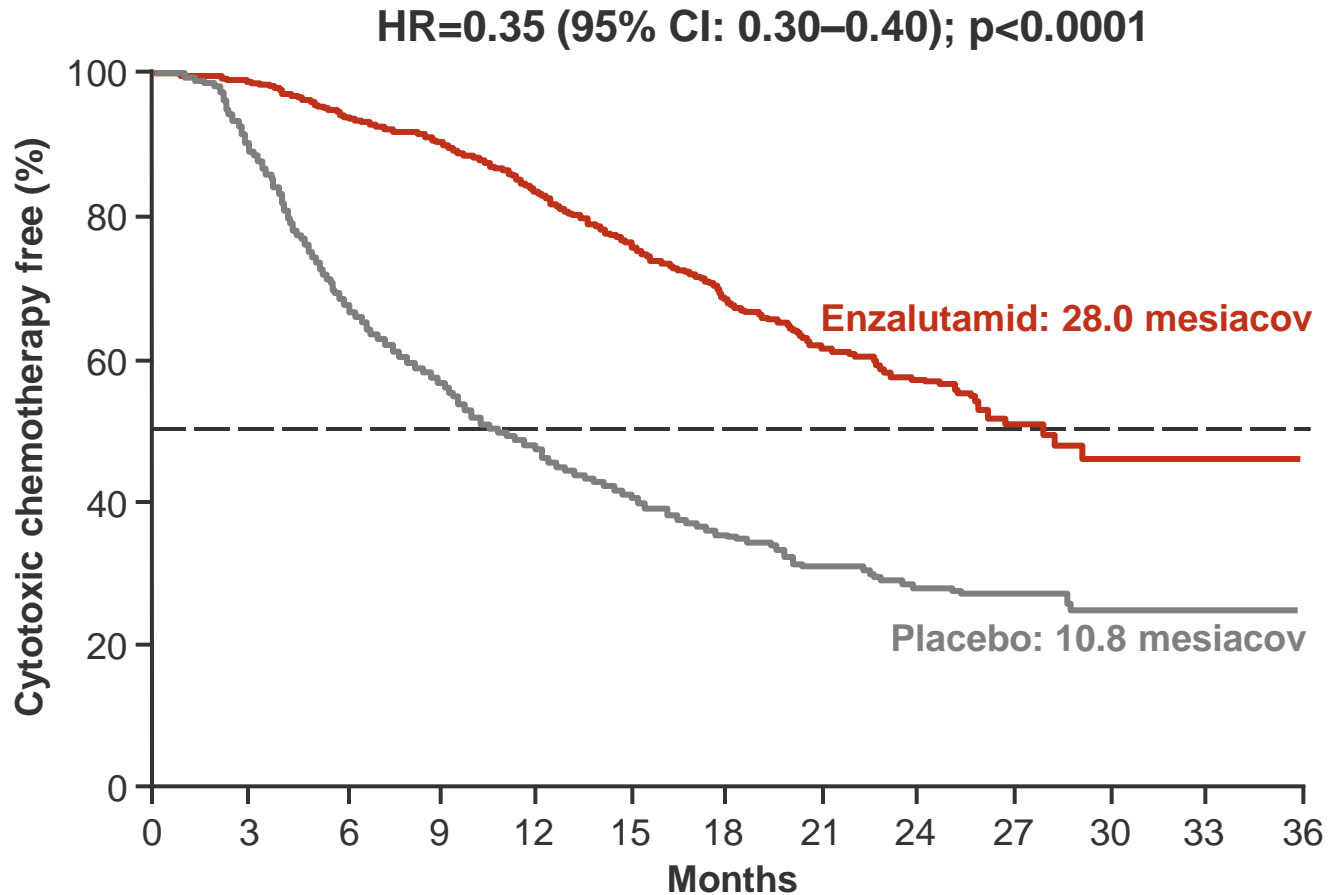
Enzalutamide, n	832	514	256	128	34	5	1	0
Placebo, n	801	305	79	20	5	0	0	0

Odhadovaný medián rPFS, months (95% CI): Enzalutamid: NYR (13.8, NYR); Placebo: 3.9 (3.7, 5.4) NYR = Not Yet Reached

CI=confidence interval; HR=hazard ratio; rPFS=radiographic progression-free survival.

Beer TM, *et al.* N Engl J Med 2014; 371:424-433.

PREVAIL: Enzalutamid odd'aluje iniciáciu chemoterapeutickej liečby o 17 mesiacov



Enzalutamide, n	872	854	799	751	665	575	388	252	158	78	21	2	0
Placebo, n	845	734	518	415	324	257	165	103	64	25	9	0	0

CI=confidence interval; HR=hazard ratio.

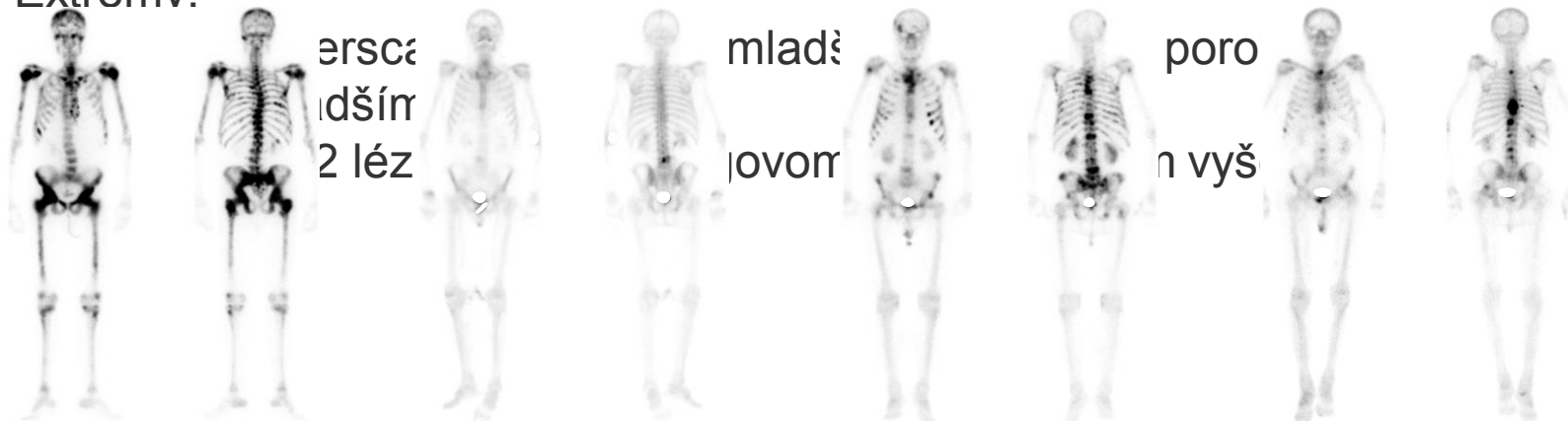
Beer TM, *et al.* N Engl J Med 2014; 371:424-433.

PREVAIL: Závery

- Liečba enzalutamidom u chemonaivných mužov s mCRPC :
 - Signifikantne znižuje riziko úmrtia
 - Signifikantne predlžuje dobu do rádiografickej progresie a vedie k významnej odpovedi na liečbu v mäkkých tkanivách
 - Signifikantne predlžuje dobu do iniciácie chemoterapeutickej liečby
 - Signifikantne oddaľuje deterioráciu kvality života
- Enzalutamid, perorálny liek podávaný 1x denne bez potreby konkomitantného podávania kortikosteroidov, je veľmi dobre tolerovaný
- Enzalutamid prináša pre pacientov s mCRPC významný klinický benefit

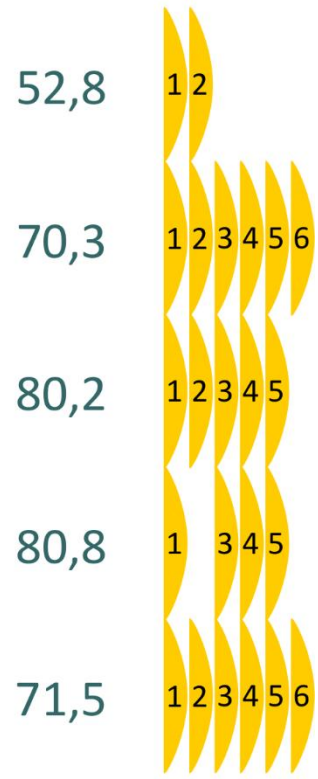
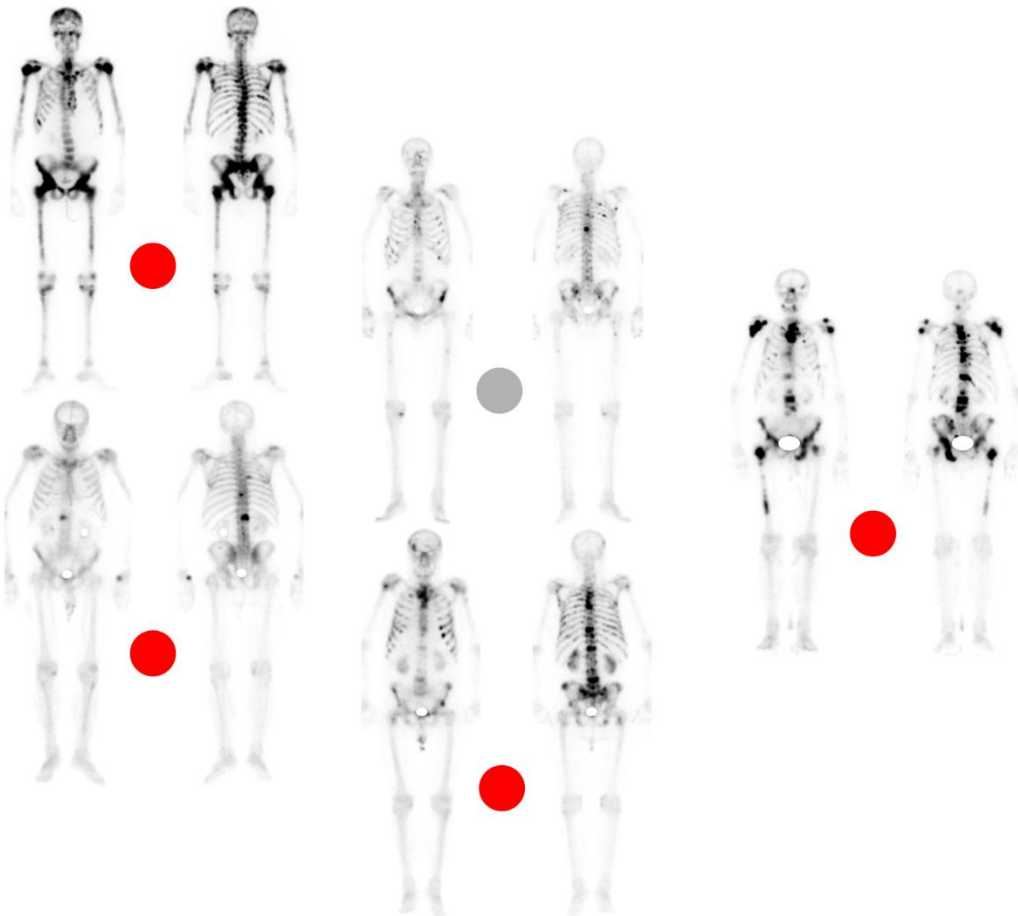
Súbor pacientov pri skúšaní Ra²²³ v UNM

- 3. fáza klinického skúšania, dvojito zaslepená (pacient, ošetrojúci personál)
- Kritéria zaradenia: kastročne rezistentní*, scintigrafia skeletu ≥ 2 lézie, očakávané prežitie > 6 mesiacov, ECOG ≤ 2, bez orgánových mts, neutrofily ≥ 1,5×10⁹, trombocyty ≥ 100×10⁹, bilirubín a kreatinín ≤ 1,5 x horný referenčný limit
- Primárny cieľ – významné **predĺženie doby prežívania** (fáza 2 pokles ALP, čas do SRE – skeletal related event)
- 15 zaradených pacientov, z toho **12** prešlo screeningom
- **Ra²²³** bolo podané **7 pacientom**, placebo 5 pacientom
- Liečba začala v priemere vo veku **72 rokov a 9 mesiacov** (52-80)
- Extrémv:

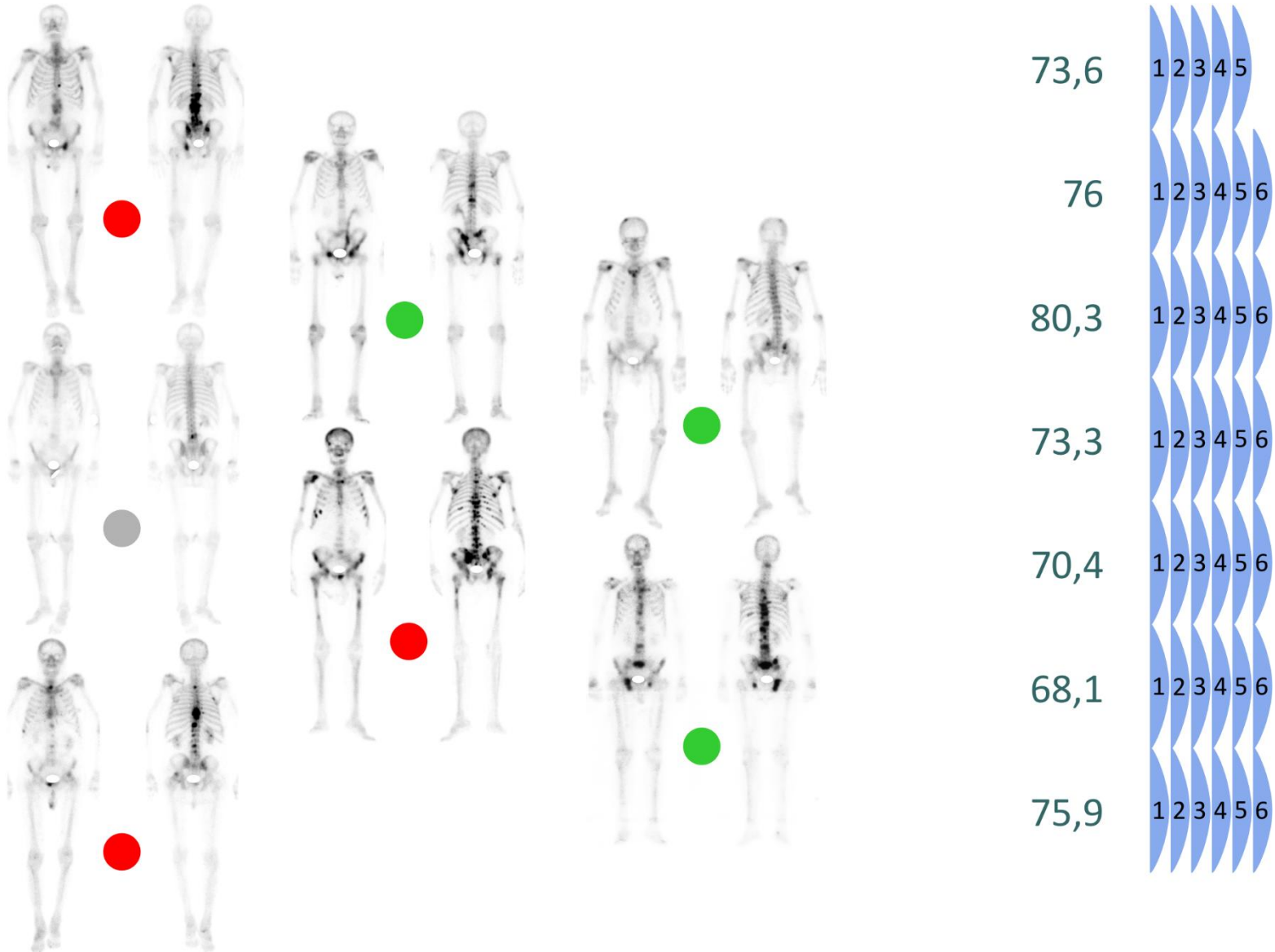


*Testosterón ≤50 ng/dL (≤1.7 nmol/L) po bilat. orchiektómii alebo na kontinuálnej ADT (LHRH agonisty alebo estradiol).

Štúdia BC1-06 7/2009 – 5/2011: pacienti s aplikovaným placebom



Štúdia BC1-06 7/2009 – 5/2011: pacienti s aplikovaným Ra^{223}

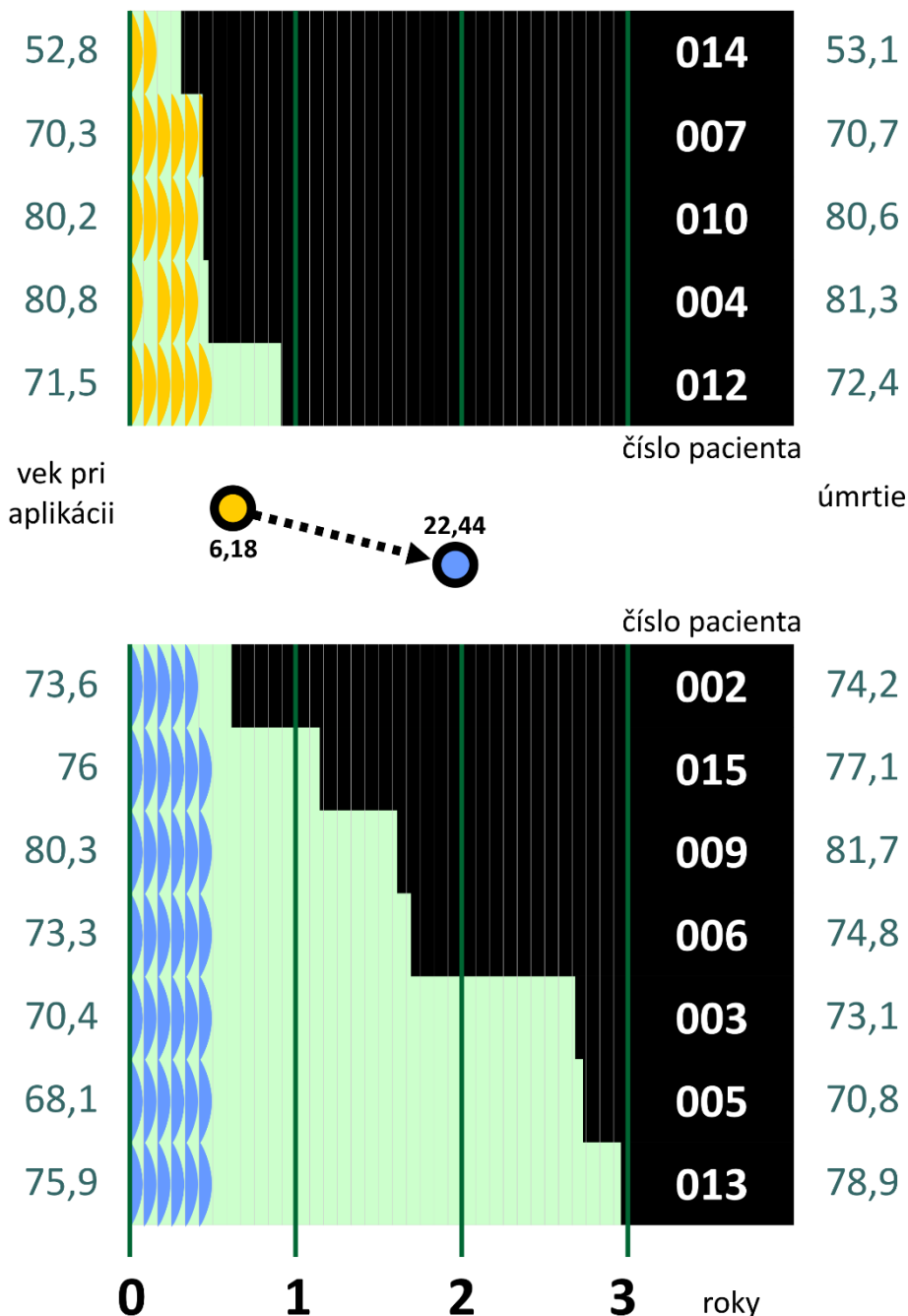


BC1-06 7/2009 – 8/2013: placebo verzus Ra²²³

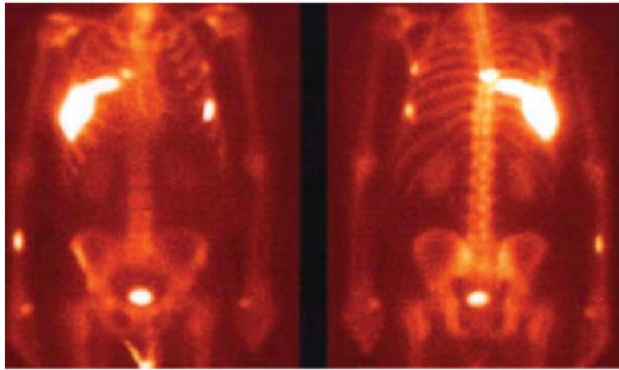
Globálny výsledok z 19 krajín a 136 centier, *809 z 921 pacientov:

**dlhšie prežívanie o 3,8 mesiaca
(1,25-krát od randomizácie)**

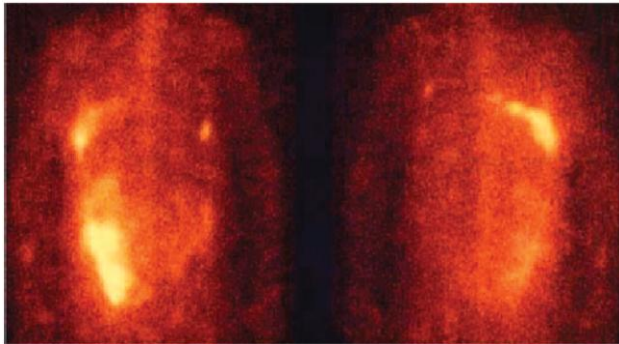
**Pacienti odliečení Ra²²³
v UNM žili dlhšie v priemere
o 16,3 mesiaca (3,6-krát viac
od 1. aplikácie ako pacienti
s aplikovaným placebom)**



Charakter kostných lézií pri/po terapii Ra²²³



Tc^{99m}MDP



Ra²²³Cl₂

Nilsson, S. et al. (2005) First clinical experience with alpha-emitting radium-223 in the treatment of skeletal metastases
Clin Cancer Res doi:10.1158/1078-0432.CCR-04-2244

