

**Μηχανισμοί δράσης των νέων φαρμάκων για
τον καρκίνο του προστάτη:
Είναι ίδια όλα τα φάρμακα για τον
ορμονοεξαρτώμενο καρκίνο του προστάτη;**

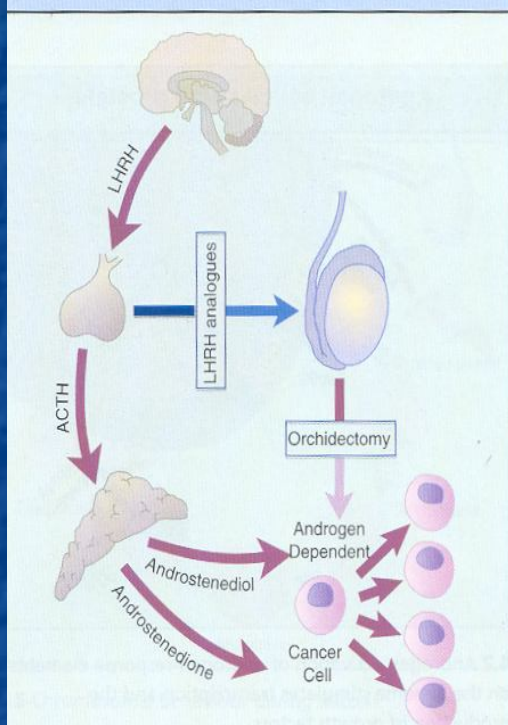
Διονύσης Μητρόπουλος
Καθηγητής Ουρολογίας
Α' Ουρολογική Κλινική
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

Σύγκριση συμφερόντων:

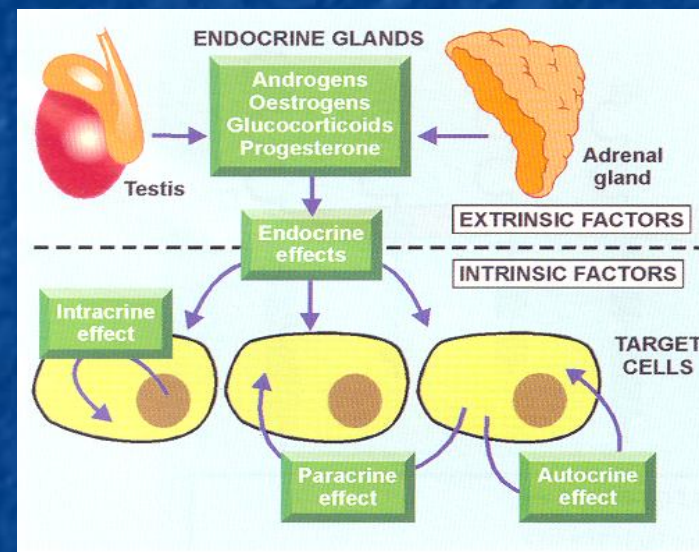
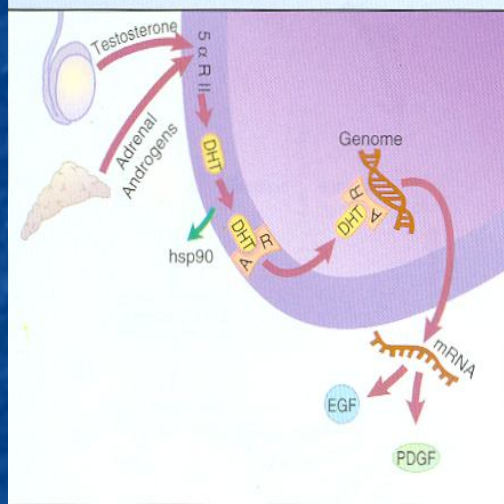
Abbott, Astellas, Amgen, Ferring, GSK,
Eli Lilly, Sanofi-Aventis, Specifar

Ανάπτυξη του καρκίνου του προστάτη

Androgen stimulation of prostate cancer cells



Androgen action in the prostate

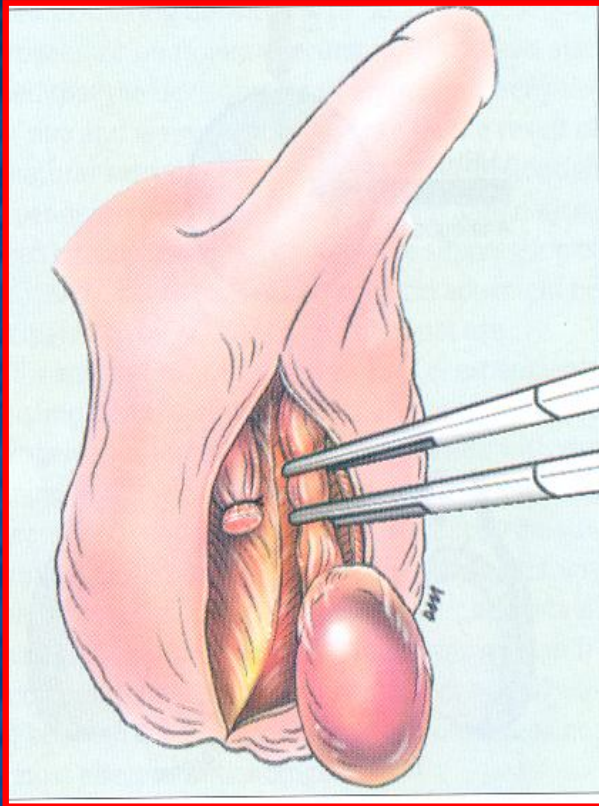


- Η τεστοστερόνη ευνοεί την καρκινογένεση επάγοντας την επαναλαμβανόμενη κυτταρική διαίρεση
- Η τεστοστερόνη δρα και έμμεσα, μέσω της διέγερσης της παραγωγής αυξητικών παραγόντων που θα δράσουν αυτοκρινικά/παρακρινικά

Θεραπευτικές επιλογές για την επίτευξη ευνουχισμού

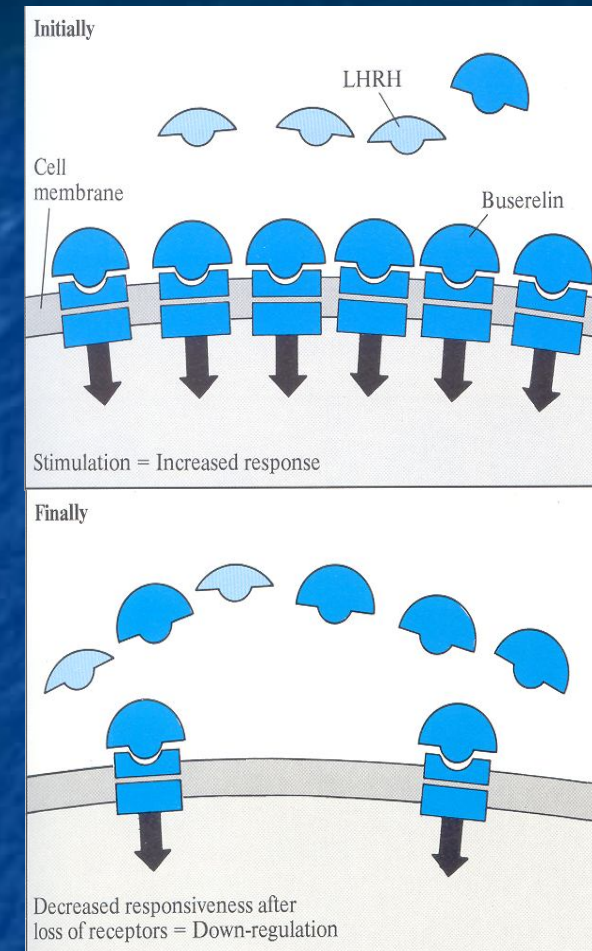
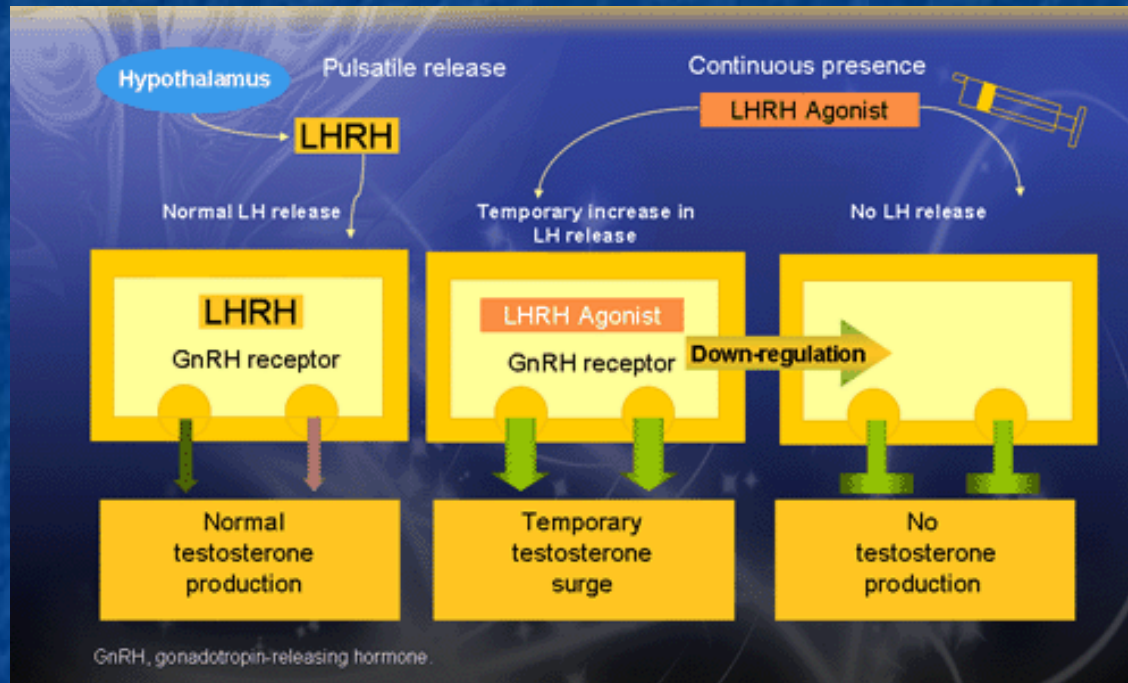
- Αμφοτερόπλευρη ορχεκτομή
- Οιστρογόνα
- Κετοконаζόλη
- Αγωνιστές LHRH
- Ανταγωνιστές LHRH
- Αντιανδρογόνα

Χειρουργικός ευνουχισμός



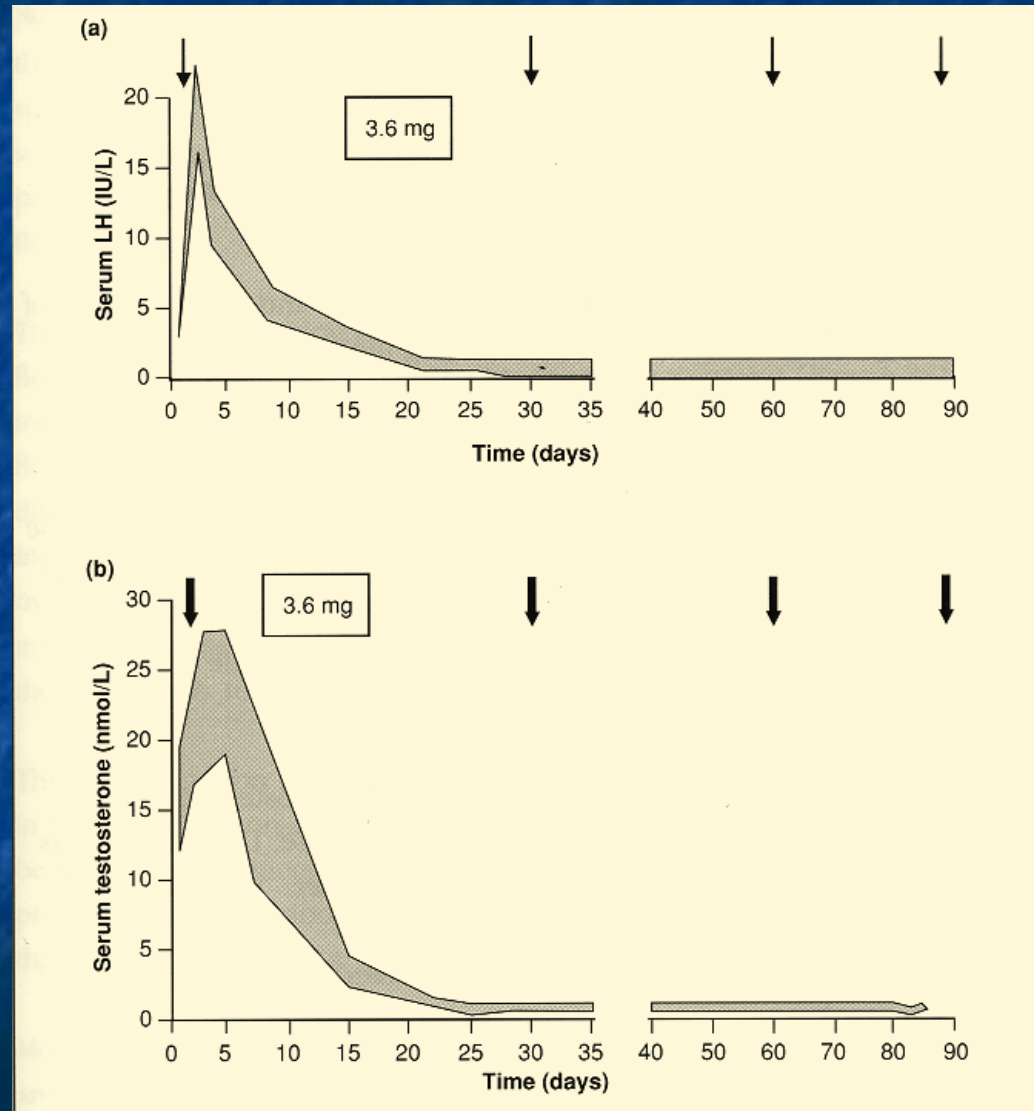
- 17-21 φορές φθηνότερος από τον φαρμακευτικό ευνουχισμό
Mariani AJ et al. Urol 2001; 165(1):104-7.
- Η υποκάψια ορχεκτομή έχει σημαντικά λιγότερες μετεγχειρητικές επιπλοκές
Roosen JU et al. Scand J Urol Nephrol. 2005;39(6):464-7.

Μηχανισμός δράσης των αναλόγων LHRH

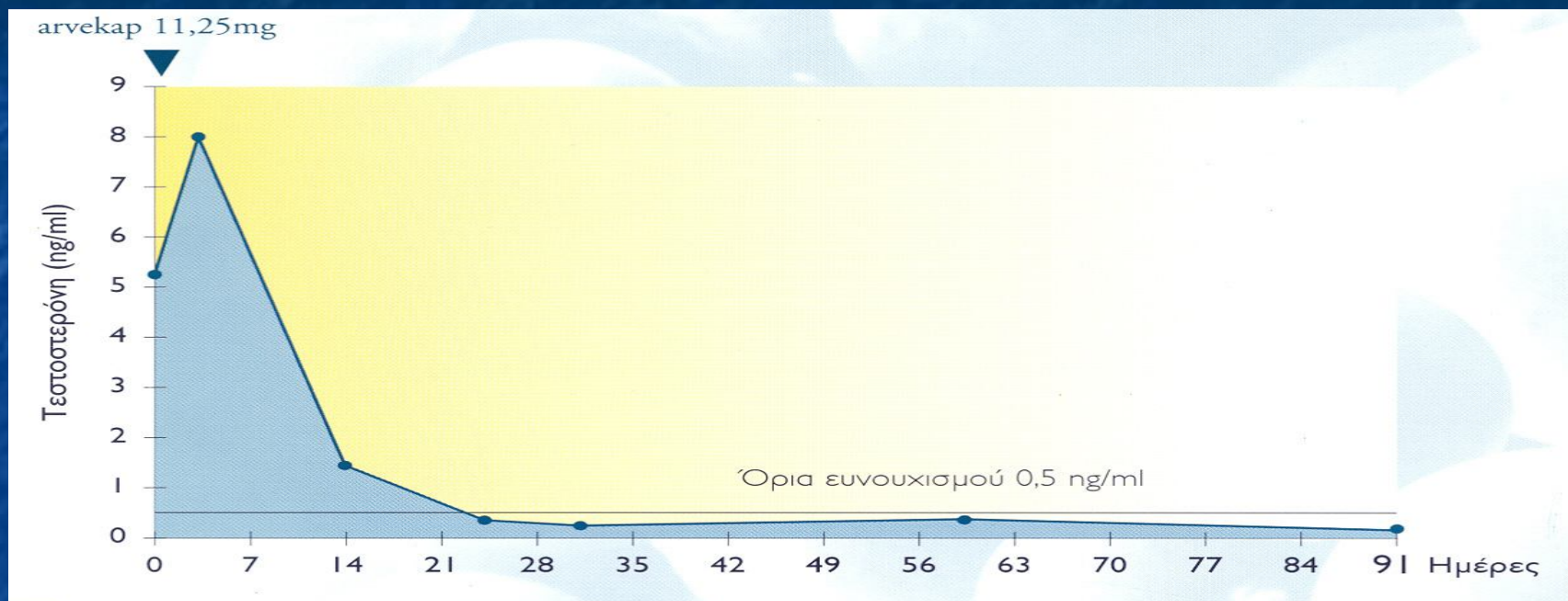


Μετά την δέσμευση της LHRH στον υποδοχέα της απελευθερώνεται LH, με αποτέλεσμα την παραγωγή τεστοστερόνης. Μετά την χορήγηση του αγωνιστή αρχικά παρατηρείται αύξηση της παραγωγής τεστοστερόνης που σταδιακά όμως μειώνεται λόγω της απευαισθητοποίησης των υποδοχέων.

Το φαινόμενο flare up μετά από χορήγηση αναλόγων LHRH



Φαρμακευτικός ευνουχισμός με ανάλογα LHRH



- Επίπεδα χειρουργικού ευνουχισμού επιτυγχάνονται εντός 2-4 εβδομάδων

Limonta P et al, Expert Opin Invest Drugs 2001; 10:709-20

Schally AV. Peptides 1999; 20:1247-62

- Στο 10% των ασθενών δεν επιτυγχάνονται επίπεδα φαρμακευτικού ευνουχισμού

Oefelein MG & Cornum R. J Urol 2000; 164:726-9

Ανάλογα LHRH

- Βουσερελίνη

Suprefact™

- Γκοσερελίνη

Zoladex™

- Λευπρορελίνη/Λευπρολίδη

Daronda™, Elityran™, Leuprol™,

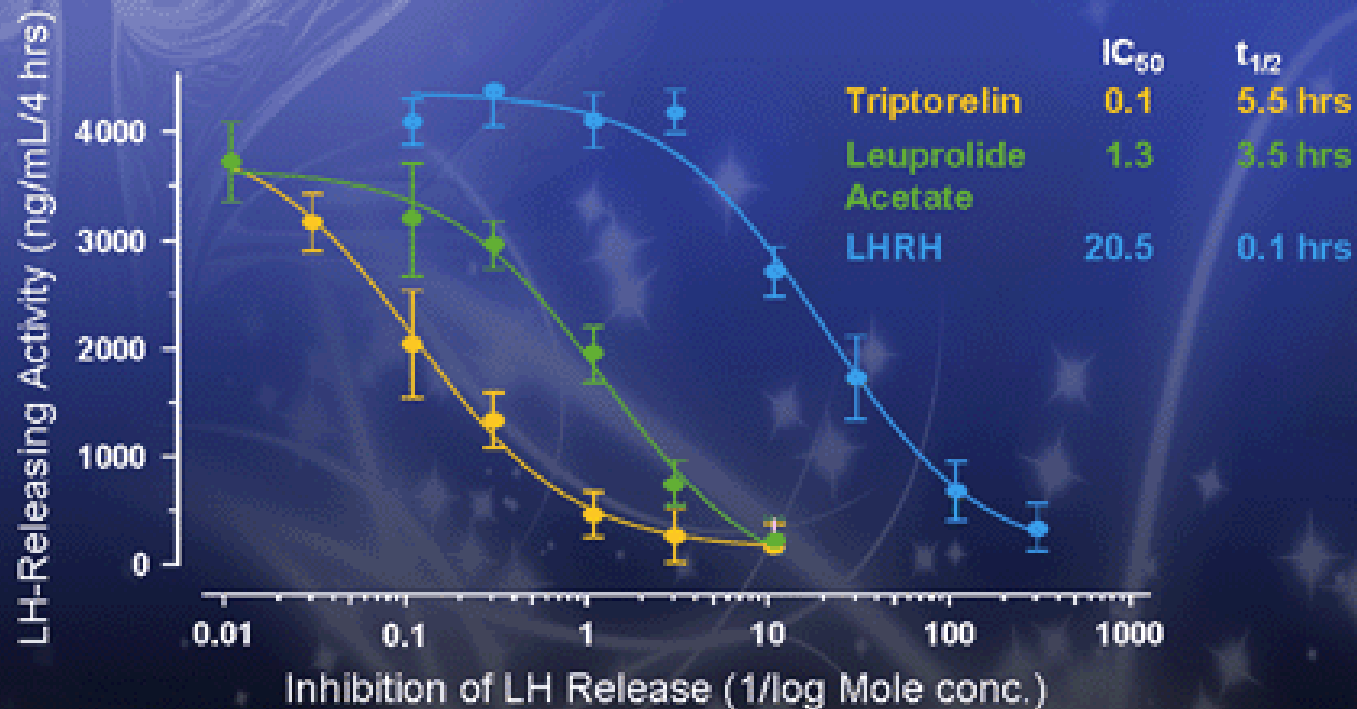
Prostaplan™, Eligard™

- Τριπτορελίνη

Arvekar™

Πόσο ίδια είναι τα διάφορα ανάλογα LHRH ;

Binding Affinity to the LHRH Receptor



Adapted from Coy DH et al. *Biochem Biophys Res Comm.* 1975;67:576-582.

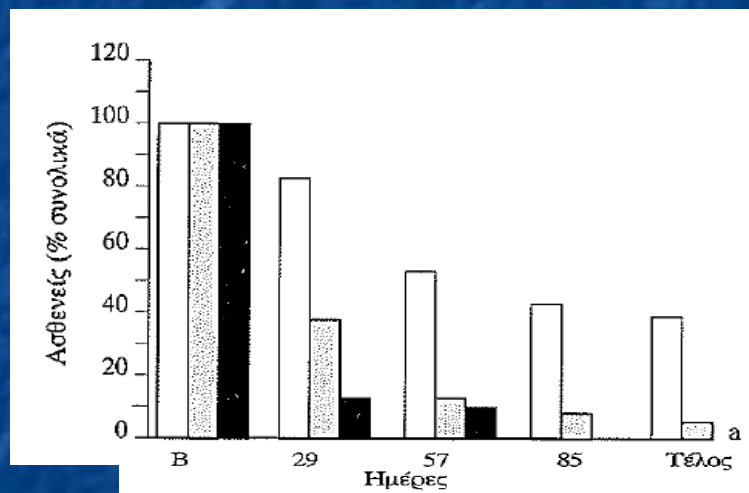
Η δεσμευτική συνάφεια της τριπτορελίνης προς τον υποδοχέα LHRH είναι μεγαλύτερη εκείνης της λευπρολίδης

Τυχαιοποιημένη συγκριτική μελέτη δύο αναλόγων LHRH

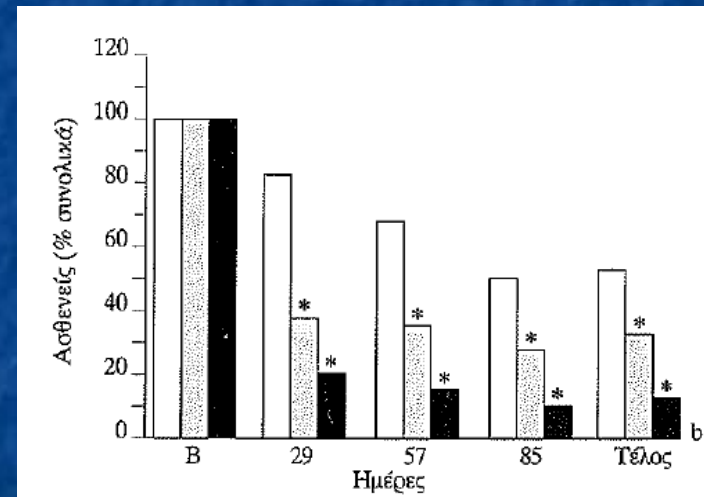
European Urology 1997; 32:397-403

Η τριπτορελίνη προκάλεσε μεγαλύτερη πτώση των επιπέδων τεστοστερόνης σε σχέση με την λευπρολίδη

Τριπτορελίνη 3.75mg

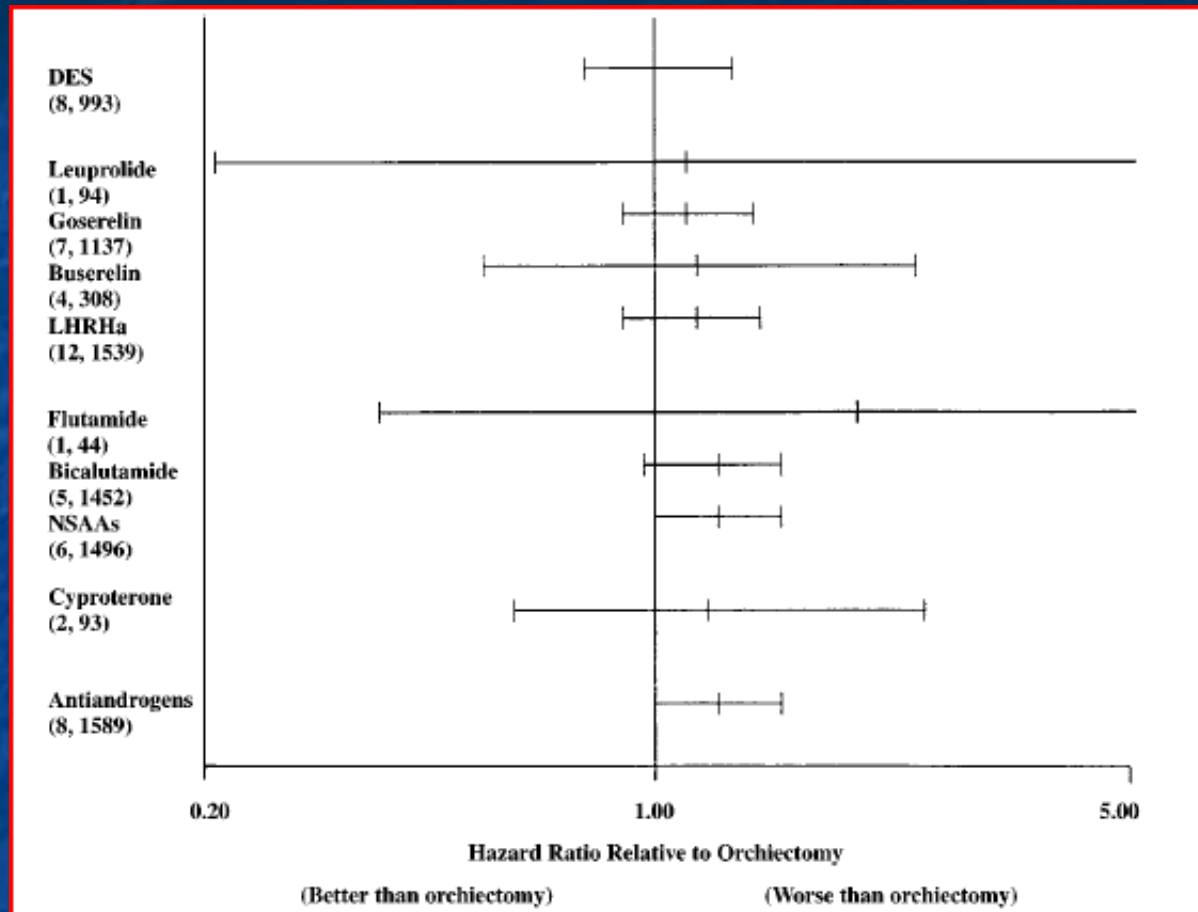


Λευπρολίδη 3.75mg



Ποσοστό των ασθενών με επίπεδα τεστοστερόνης πλάσματος άνω των 1,7 (■), 1,0 (□) και 0,35 (▨) nmol/ml κατά την διάρκεια της αγωγής με τριπτορελίνη ή λευπρολίδη

Πόσο ίδια είναι τα διάφορα ανάλογα LHRH ;

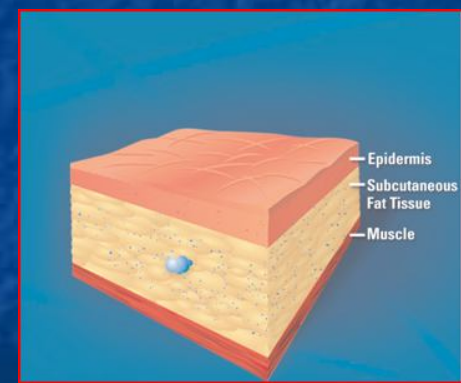
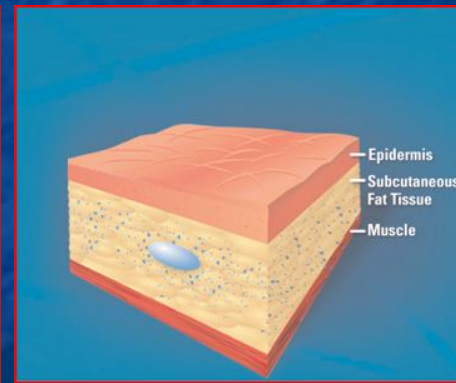
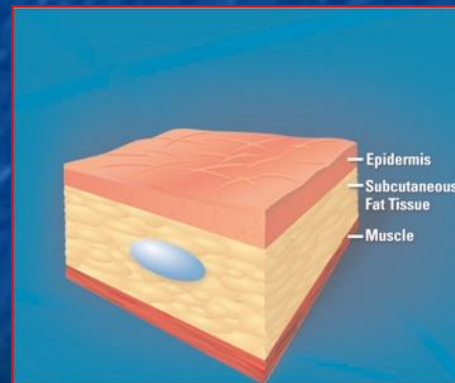
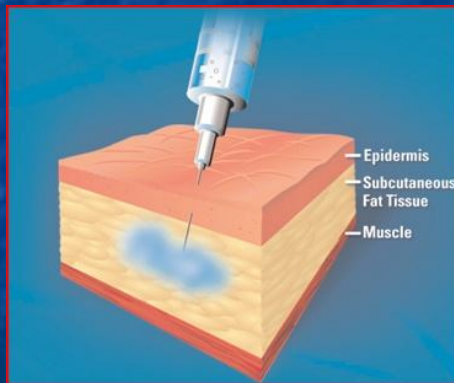


- Συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα
(level of evidence: 3, indirect comparison)

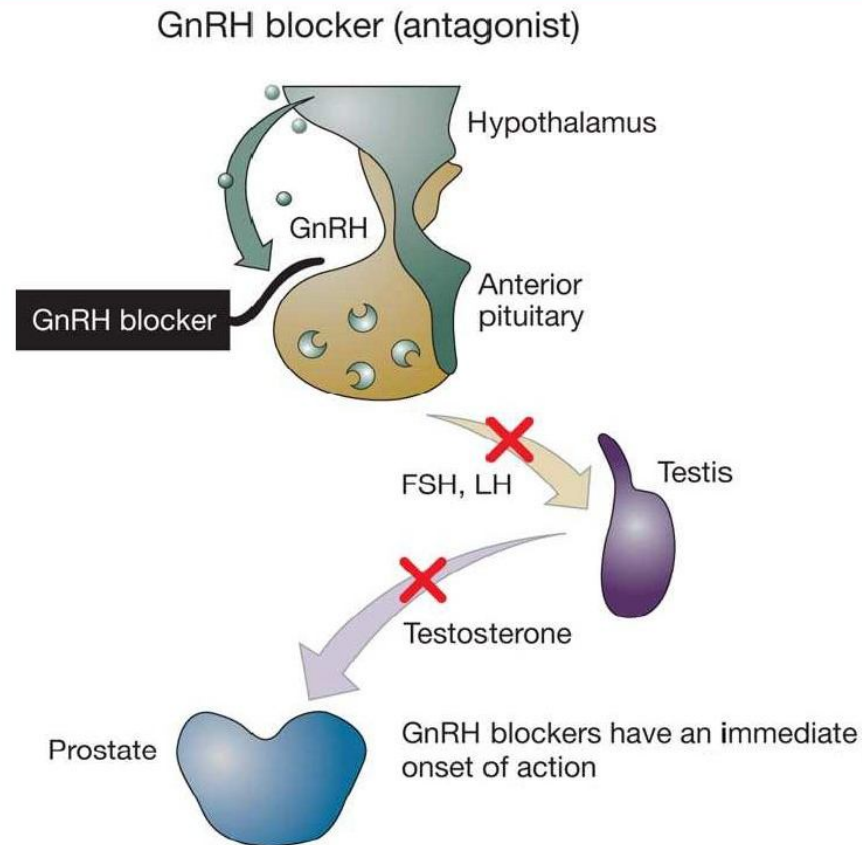
Seidenfeld J et al. Ann Intern Med 2000; 132:566-77

Νέες φαρμακοτεχνικές:

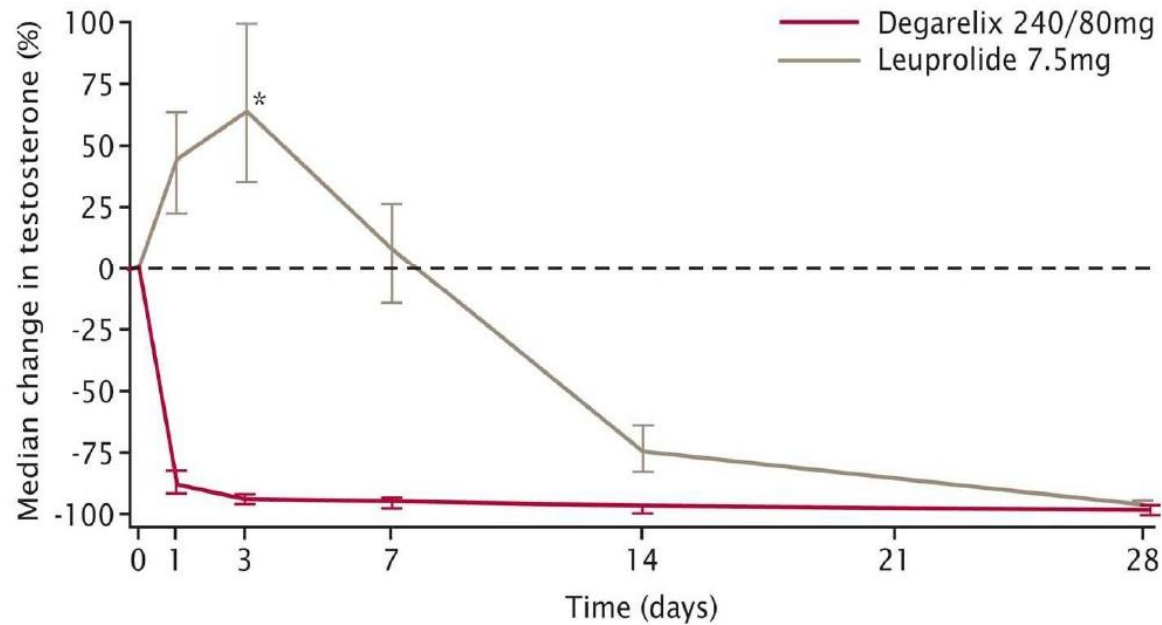
Λυοφιλοποιημένα μικροσφαιρίδια (παλαιά μορφή) και υγρά πολυμερή (νέα μορφή, Atrigel delivery system)



Direct blockade of GnRH receptors: GnRH blockers (antagonists)



GnRH antagonists (blockers): faster onset of action than agonists without testosterone surge



- Testosterone surge with GnRH agonists can delay castration by up to 3 weeks
- Avoidance of testosterone surge
- Majority castrate on day 1

*P<0.001 degarelix vs leuprolide

Data are median changes \pm standard error

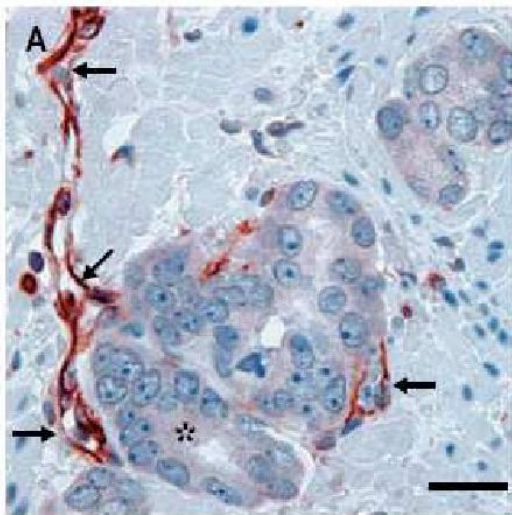
Klotz L et al. BJU Int 2008

Ενδείξεις για απευθείας ρόλο της FSH στον προστατικό καρκίνο

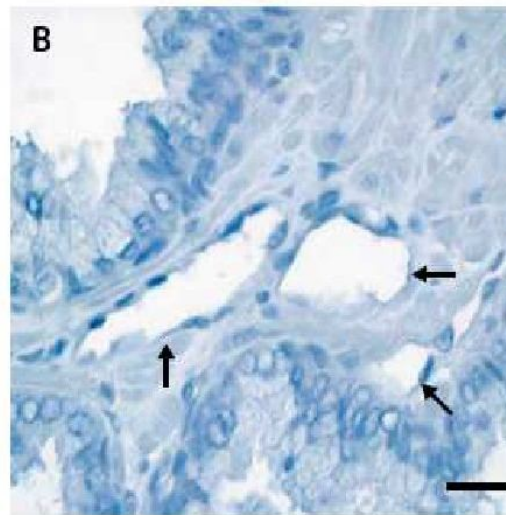
- Η FSH παράγεται και στον προστάτη και βρίσκεται αυξημένη σε καρκίνο προστάτη
- Η FSH διεγείρει την αύξηση των καρκινικών κυττάρων
- Υποδοχείς FSH εκφράζονται σε
 - α. Προστατικό καρκίνο
 - β. Επιφάνεια αγγείων μέσα στον όγκο

FSH receptors are present on the blood vessels of prostate tumours

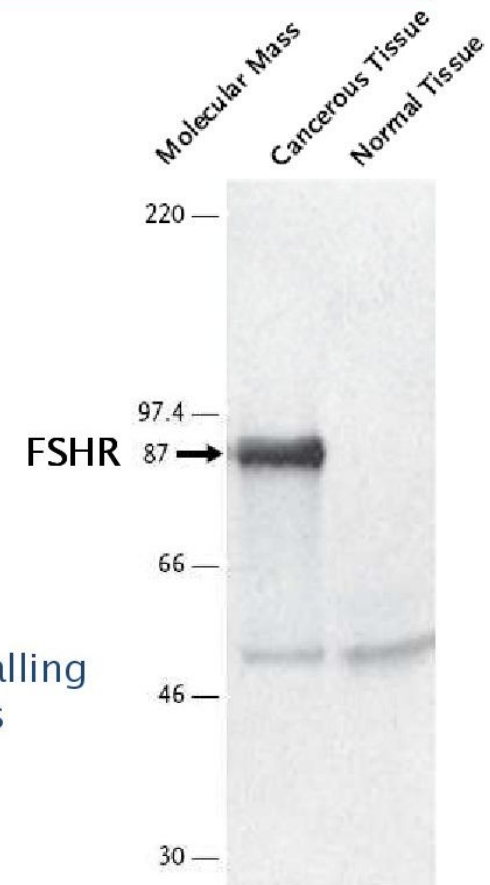
Prostate tumour tissue



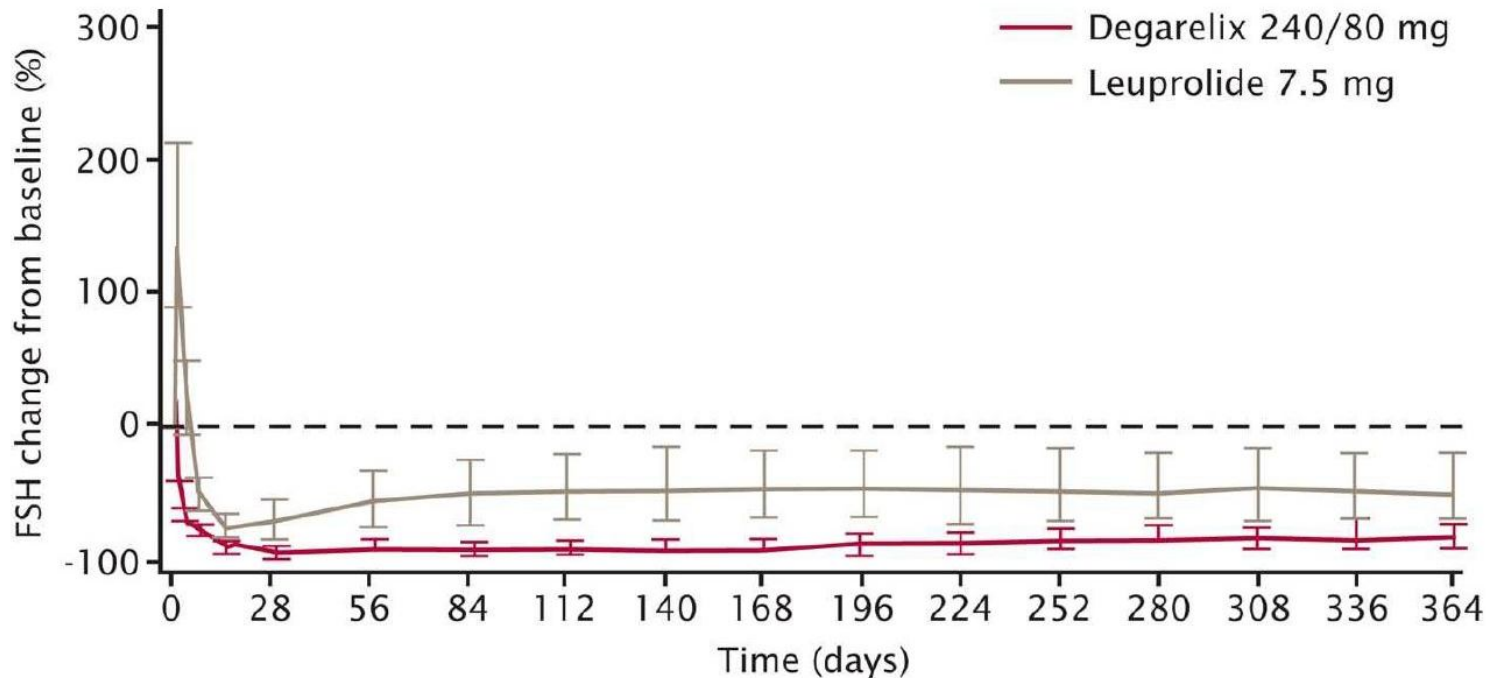
Normal prostate tissue



- Binding of FSH to FSHR may induce VEGF/VEGFR-2 signalling in tumour endothelial cells thus promoting angiogenesis
- Blocking FSHR signalling could therefore be a new anti-tumour strategy



GnRH blockers cause a more rapid and profound FSH reduction than GnRH agonists^{1,4}



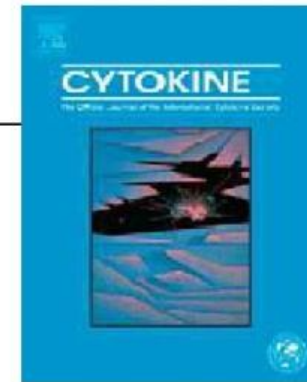
- Antiandrogens have no impact on FSH levels^{2,3}
- The superior FSH suppression with the GnRH blocker has also been reported for abarelix⁴

1. Klotz L et al. BJU Int 2008; 2. Hellman L et al, J Clin Endocrinol Metab 1977;
3. Varenhorst E et al. Scan J Urol Nephrol 1982; 4. Garnick et al. Mol Urol, 2000

Follicle-stimulating hormone promotes RANK expression on human monocytes

Joseph G. Cannon *, Barbara Kraj, Gloria Sloan

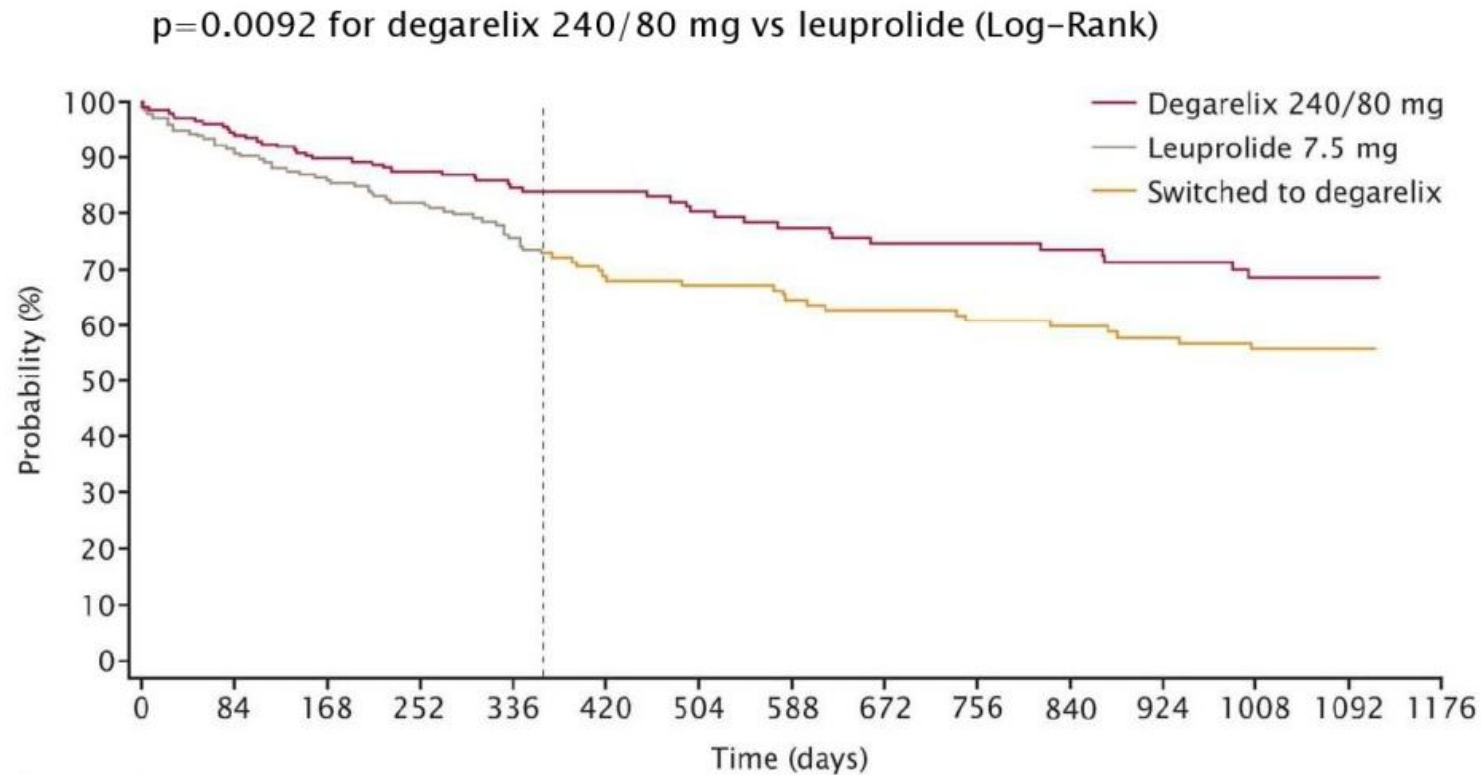
School of Allied Health Sciences, Medical College of Georgia, Augusta, GA 30912, USA



“FSH induces expression of RANK on CD14+ cells, indicating the acquisition of osteoclast precursor cell characteristics”

“These findings may contribute to a mechanistic explanation for the increased rate of bone loss”

Fewer musculoskeletal adverse events seen with degarelix vs leuprolide (CS21 /21A)



Data on file

Antiandrogens – Androgen Receptor Antagonists

Structure

Steroidal

Non-steroidal

Activity

Antiandrogenic
Progestational

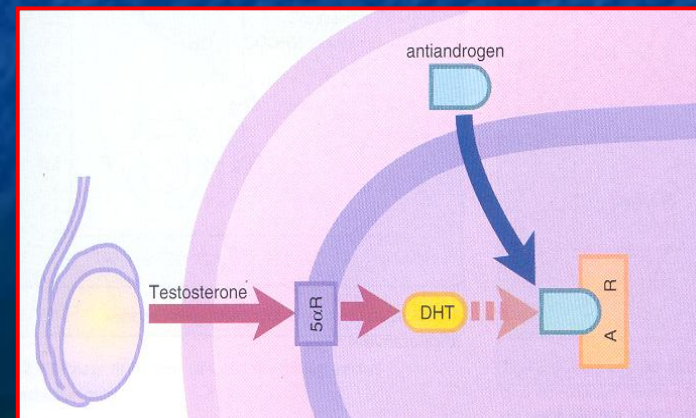
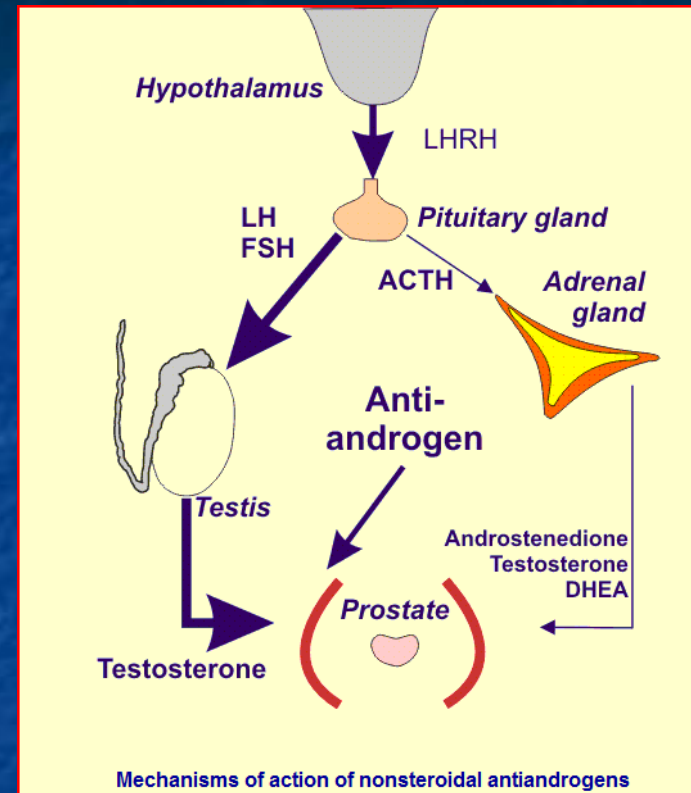
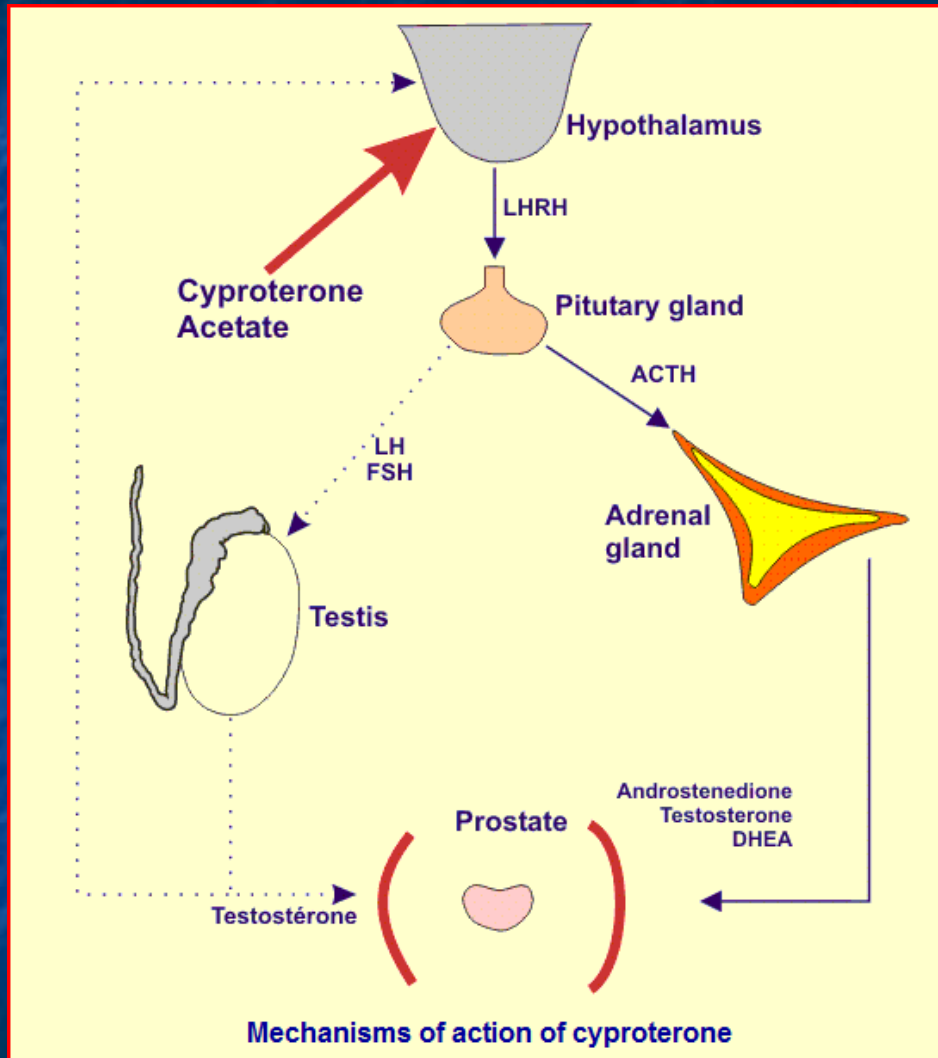
Antiandrogenic

Agents

*Cyproterone
acetate*

*Flutamide
Bicalutamide
Nilutamide*

Μηχανισμός δράσης των αντιανδρογόνων



Is There a Best Castration Therapy?

