



Είναι όλα τα φάρμακα ίδια για την αντιμετώπιση των οστικών μεταστάσεων;

Κων/νος Χατζημουρατίδης
Επίκουρος Καθηγητής Ουρολογίας
Β' Ουρολογική Κλινική ΑΠΘ



Δήλωση Συμφερόντων

- **Ερευνητικά πρωτόκολλα: Amgen, Astellas, Ferring, Janssen Cilag, GSK, Pharmaserve Lilly, Merck**
- **Ομιλίες, Συμβουλευτικές Υπηρεσίες: Amgen, Janssen Cilag, GSK, Pharmaserve Lilly, Vivus**



Οι οστικές μεταστάσεις μπορούν να έχουν καταστροφικές συνέπειες

Επίπτωση των οστικών μεταστάσεων στον καρκίνο του προστάτη:
~90%

Επίπτωση των σκελετικών συμβαμάτων στο μεταστατικό καρκίνο του προστάτη:



Ακτινοβολία
στα οστά

29%



Παθολογικό
κάταγμα

22%



Συμπίεση
νωτιαίου μυελού

7%



Χειρουργείο
στα οστά

3%

Carlin BI, Andriole GL. Cancer 2000, 88:2989-2994
Tannock IF et al. N Engl J Med 2004, 351:1502-1512
Saad F et al. J Nat Clin Inst 2002, 94:1458-1468



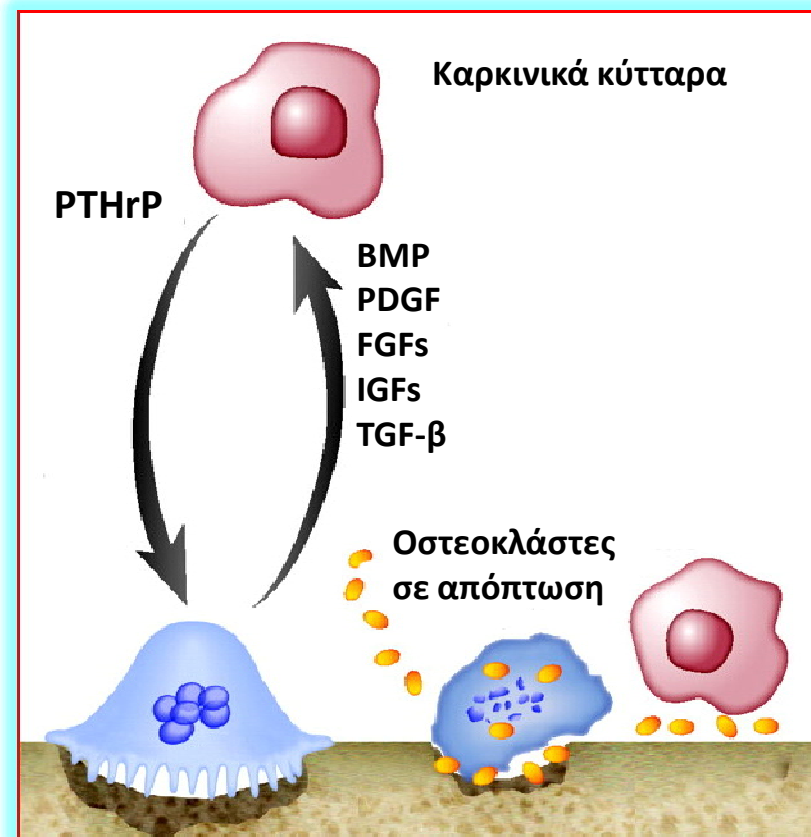
Σκελετικά συμβάματα και Συμπτωματικά σκελετικά συμβάματα

Σκελετικά συμβάματα	Συμπτωματικά σκελετικά συμβάματα
Παθολογικό κάταγμα	Συμπτωματικό παθολογικό κάταγμα
Χειρουργική επέμβαση στα οστά	Χειρουργική επέμβαση στα οστά
Ακτινοβολία στα οστά	Ακτινοβολία στα οστά
Συμπίεση νωτιαίου μυελού	Συμπίεση νωτιαίου μυελού



Ζολενδρονικό οξύ

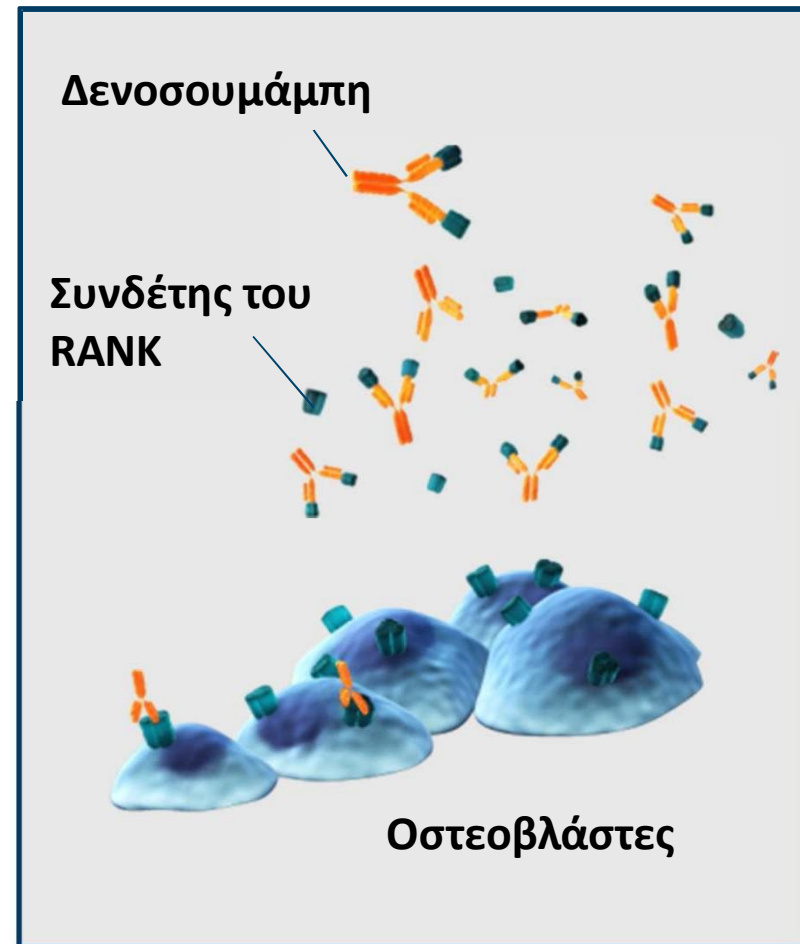
- Διφωσφονικό
- Παρεμποδίζει την προσκόλληση των καρκινικών κυττάρων στα οστά
- Αναστέλλει τη δραστηριότητα των οστεοκλαστών
- Προάγει την απόπτωση των οστεοκλαστών





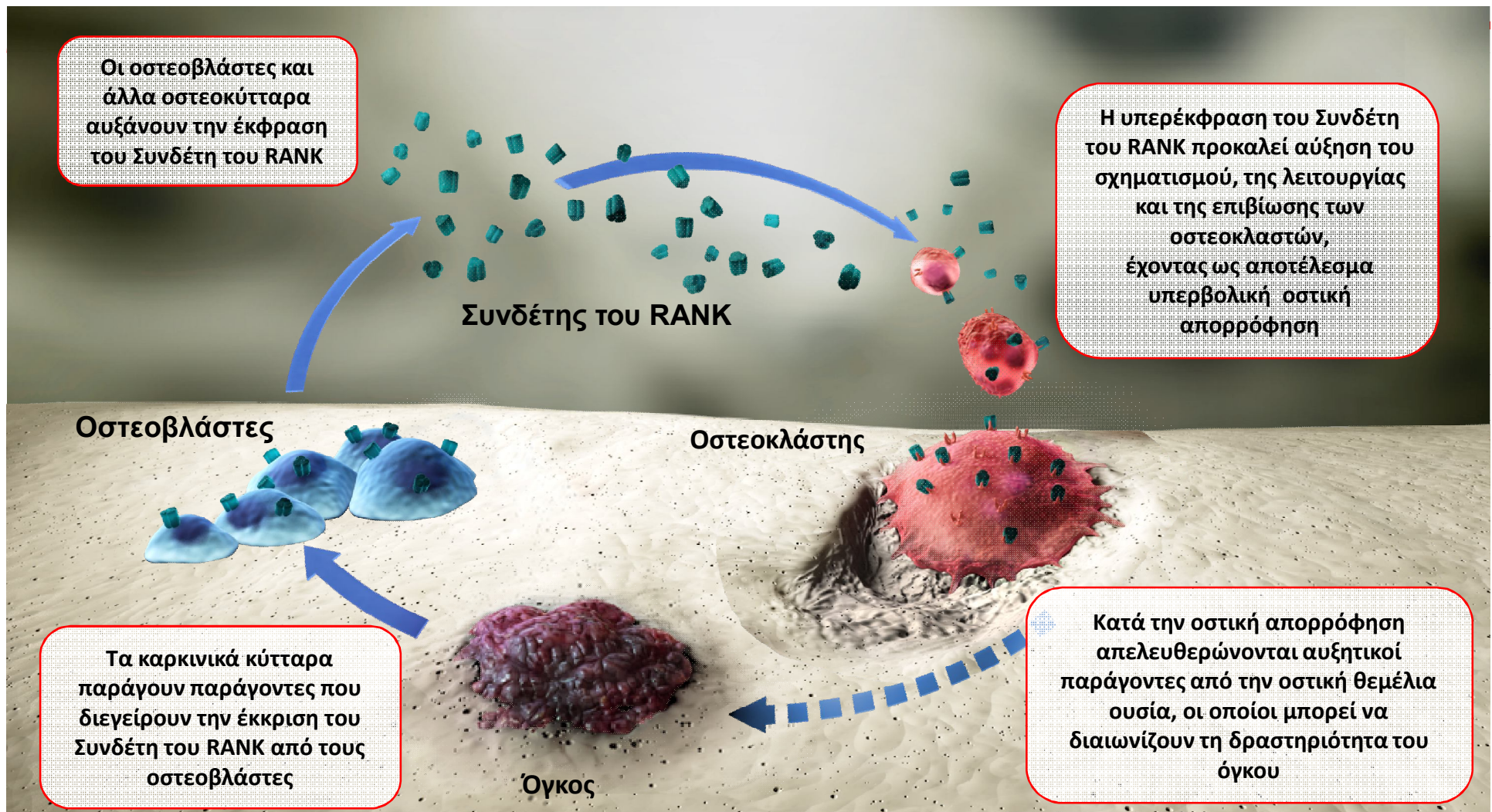
Αναστολέας του συνδέτη του RANK - Δενοσουμάμπη

- Ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα
- Προσκολλάται με ακρίβεια στο συνδέτη του RANK
- Αναστέλλει τους οστεοκλάστες:
 - Σχηματισμό
 - Λειτουργία
 - Επιβίωση





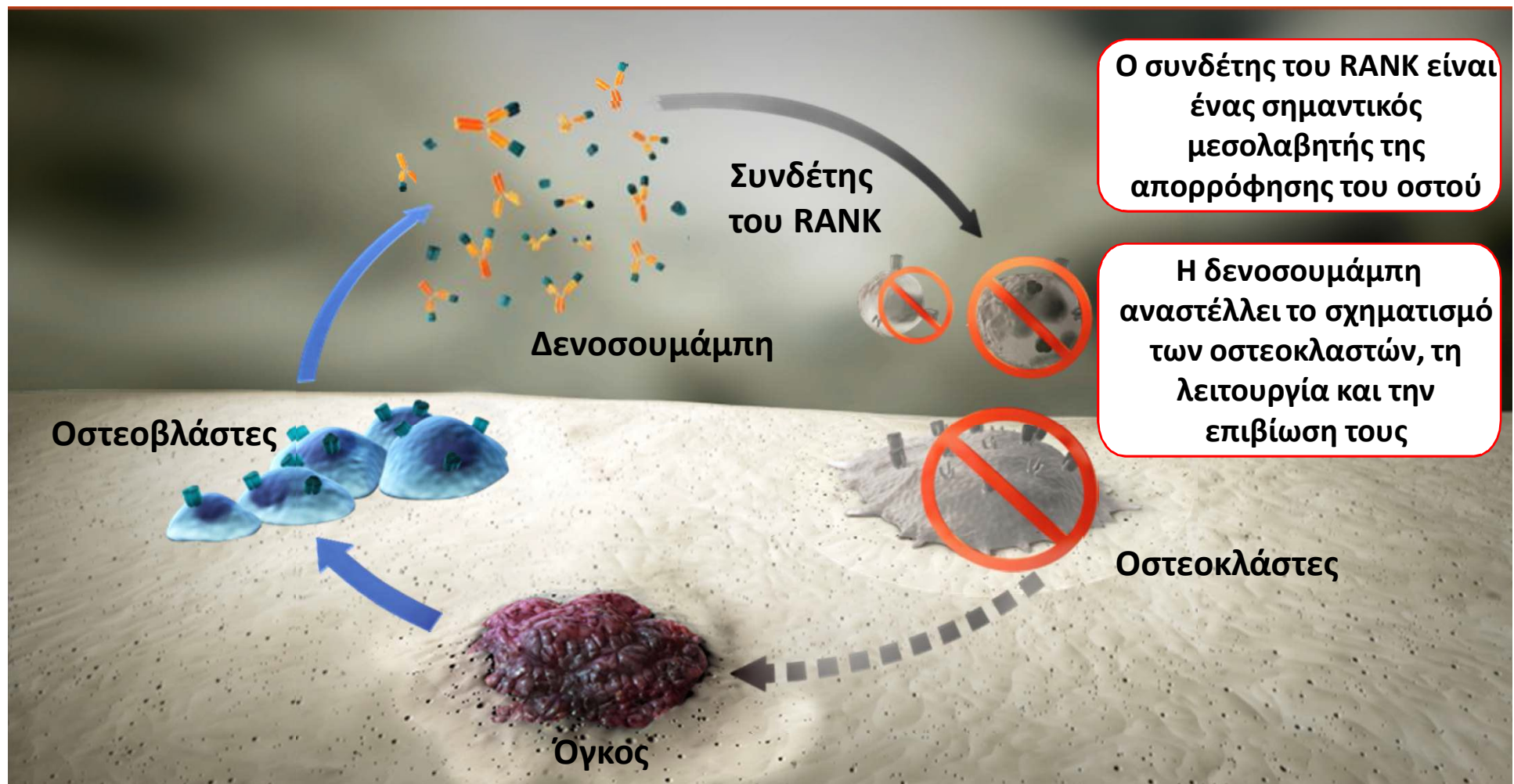
Ο φαύλος κύκλος της οστικής καταστροφής



Roodman GD. N Engl J Med 2004, 350:1655-1664; McClung MR et al. N Engl J Med 2006, 354:821-831



Η δενοσουμάμπη προσκολλάται στο συνδέτη του RANK 'σπάζοντας' τον φαύλο κύκλο της οστικής καταστροφής

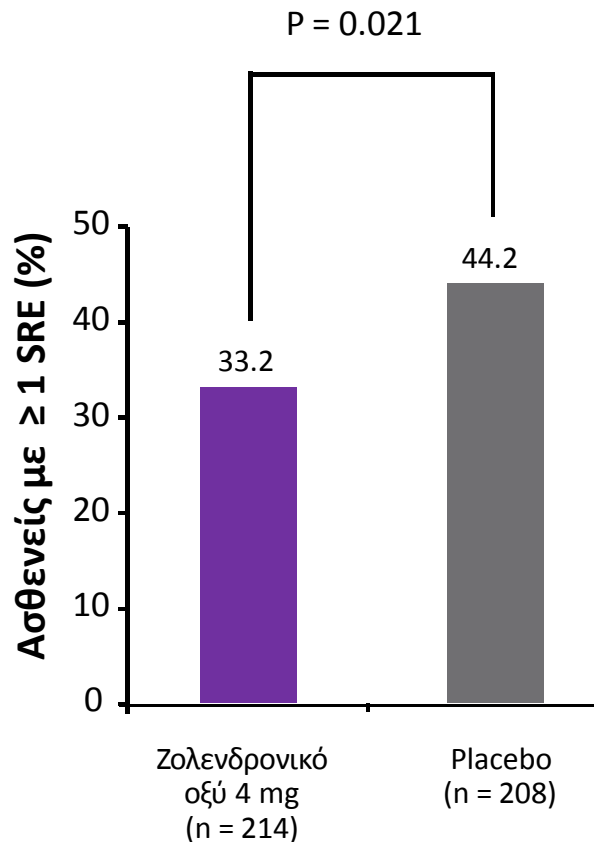


Roodman GD. N Engl J Med 2004, 350:1655-1664; McClung MR et al. N Engl J Med 2006, 354:821-831

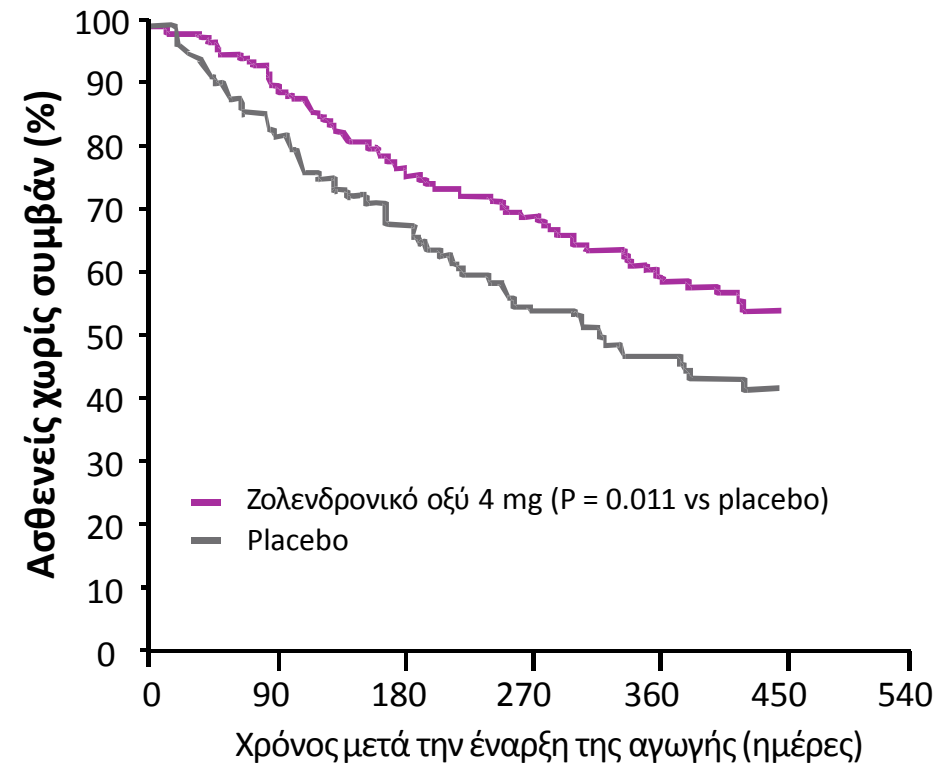


Το ζολενδρονικό οξύ μειώνει τα σκελετικά συμβάματα και καθυστερεί την εμφάνισή τους

Ποσοστό ασθενών με ≥ 1 SRE (primary endpoint)

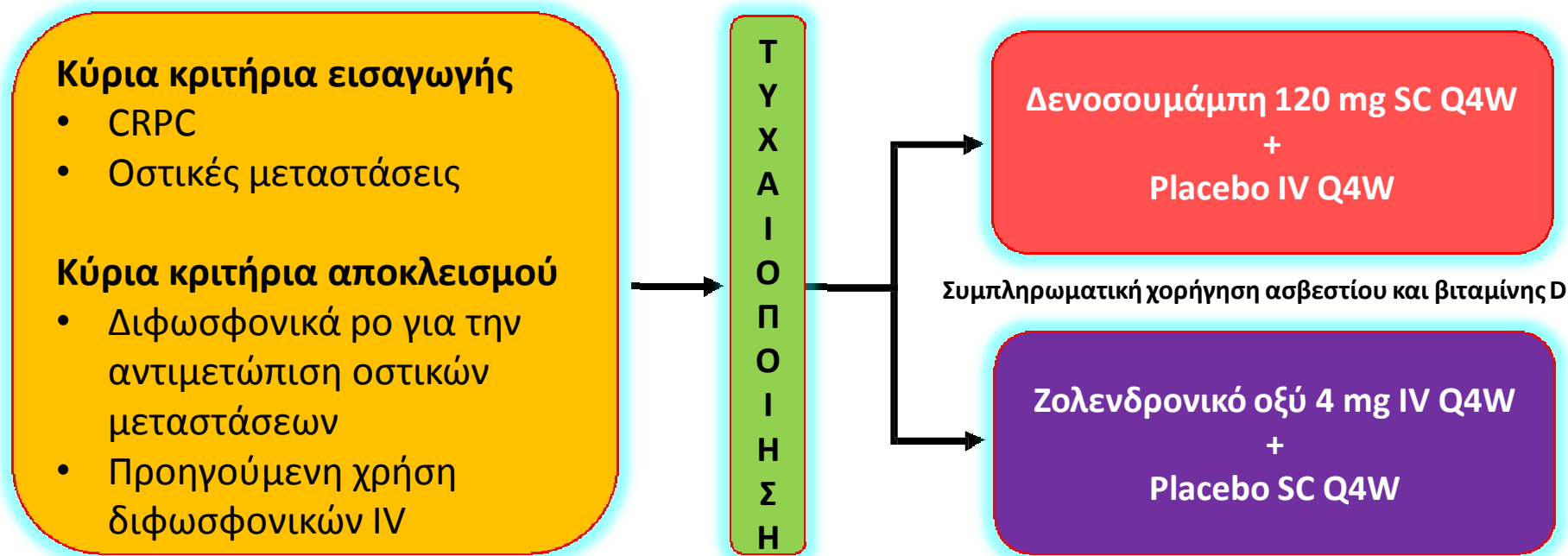


Χρόνος μέχρι το πρώτο σκελετικό συμβάν





Συγκριτική μελέτη δενοσουμάμπης έναντι ζολενδρονικού οξέος



Κύριο σημείο αξιολόγησης: χρόνος μέχρι το πρώτο σκελετικό συμβάν

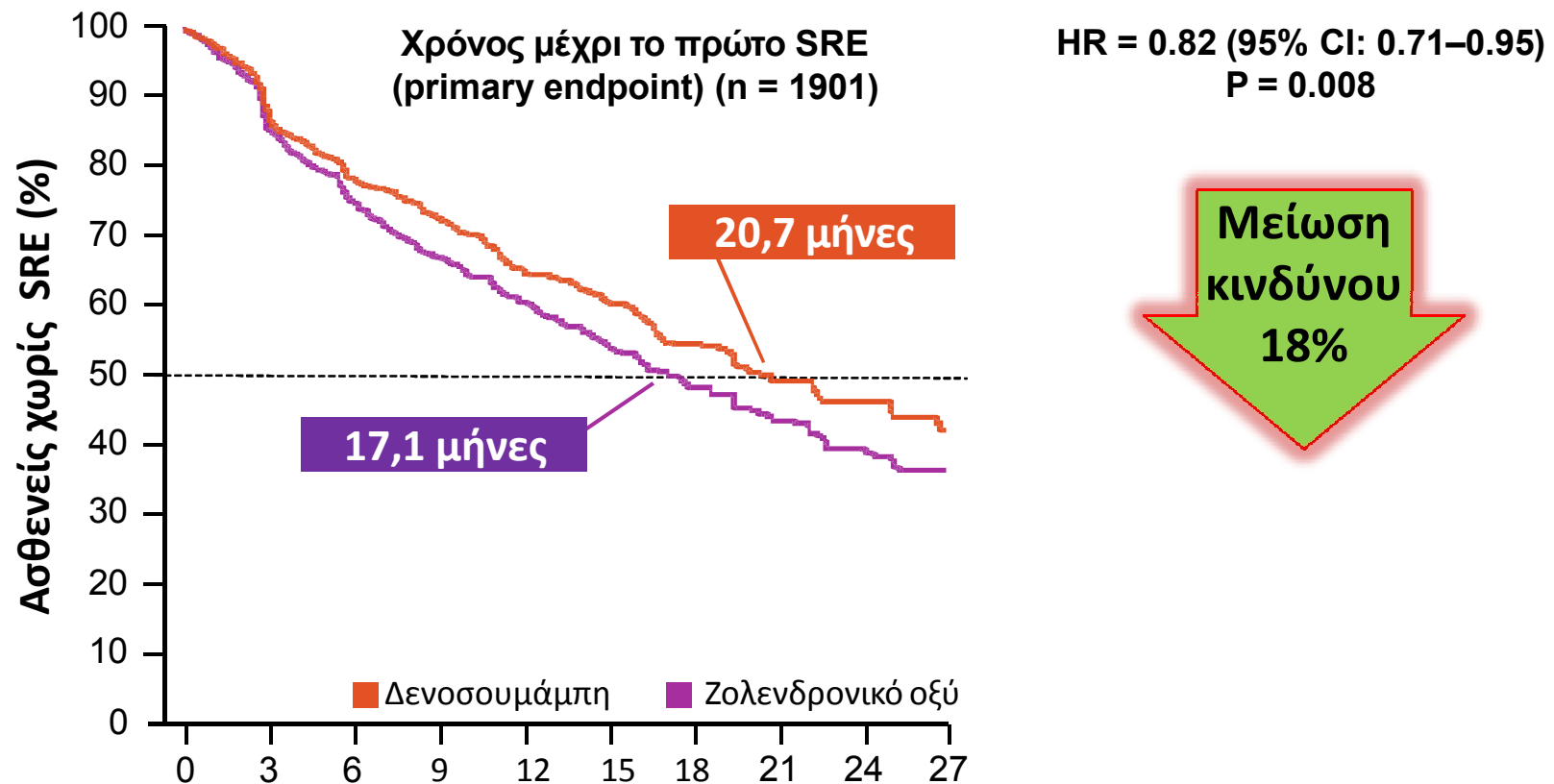


Τα χαρακτηριστικά των 2 ομάδων ήταν παρόμοια

Χαρακτηριστικά	Ζολενδρονικό οξύ (n = 951)	Δενοσουμάμπη (n = 950)
Ηλικία, έτη	71.0	71.0
ECOG performance status 0 ή 1	886 (93)	882 (93)
Παράμετροι κατηγοριοποίησης:		
Ασθενείς με PSA ≥ 10 ng/ml	806 (85)	805 (85)
Χημειοθεραπεία (≤ 6 εβδομάδες πριν την τυχαιοποίηση)	132 (14)	132 (14)
Προηγούμενο σκελετικό συμβάν	231 (24)	232 (24)
Χρόνος από την πρώτη οστική μετάσταση έως την τυχαιοποίηση, μήνες (Q1, Q3)	5,.2 (1.3, 16.1)	3.9 (1.2, 15.7)

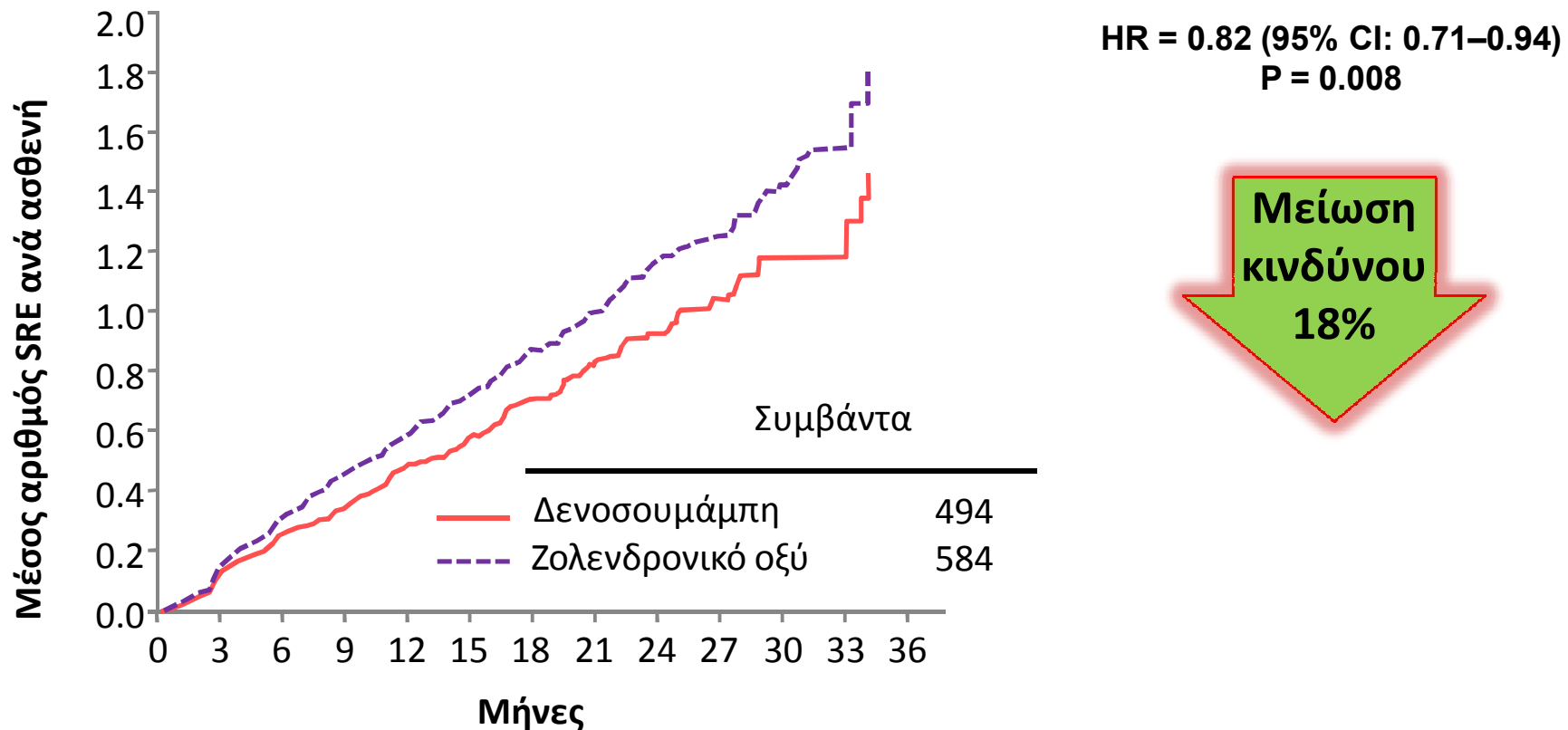


Η δενοσουάμπη παρέτεινε σημαντικά το χρόνο μέχρι το πρώτο SRE σε σχέση με το ζολενδρονικό οξύ





Η δενοσουμάπη παρέτεινε σημαντικά το χρόνο μέχρι και τα επόμενα SRE σε σχέση με το ζολενδρονικό οξύ



*Events occurring at least 21 days apart (multiple event analysis)

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



Η δενουσουμάμπη μειώνει το χρόνο τόσο μέχρι το πρώτο SRE όσο και μέχρι το πρώτο SSE σε σχέση με το ζολενδρονικό οξύ

	Δενουσουμάμπη	Ζολενδρονικό οξύ	Hazard or rate ratio (95% CI)	p
Πρώτο SSE	241 (25.4%)	289 (30.4%)	HR: 0.78 (0.66-0.93)	≤ 0.01
Πρώτο SRE	341 (35.9%)	386 (40.6%)	HR: 0.82 (0.71-0.95)	≤ 0.01
Πολλαπλά SSE	329	409	RR: 0.78 (0.65-0.92)	≤ 0.01
Πολλαπλά SRE	494	584	RR: 0.82 (0.71-0.94)	≤ 0.01

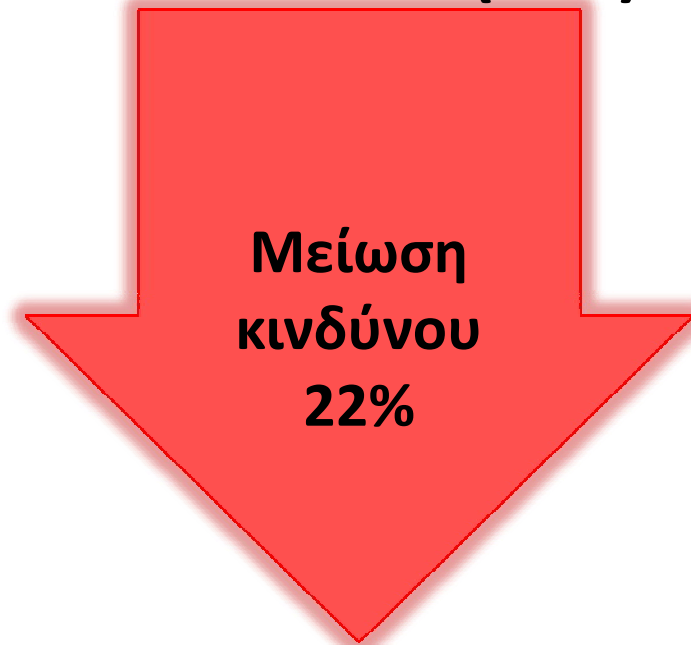


Η μείωση του κινδύνου στα SSE είναι μεγαλύτερη σε σχέση με τα SRE

**Σκελετικό επεισόδιο
(SRE)**



**Συμπτωματικό σκελετικό
Επεισόδιο (SSE)**

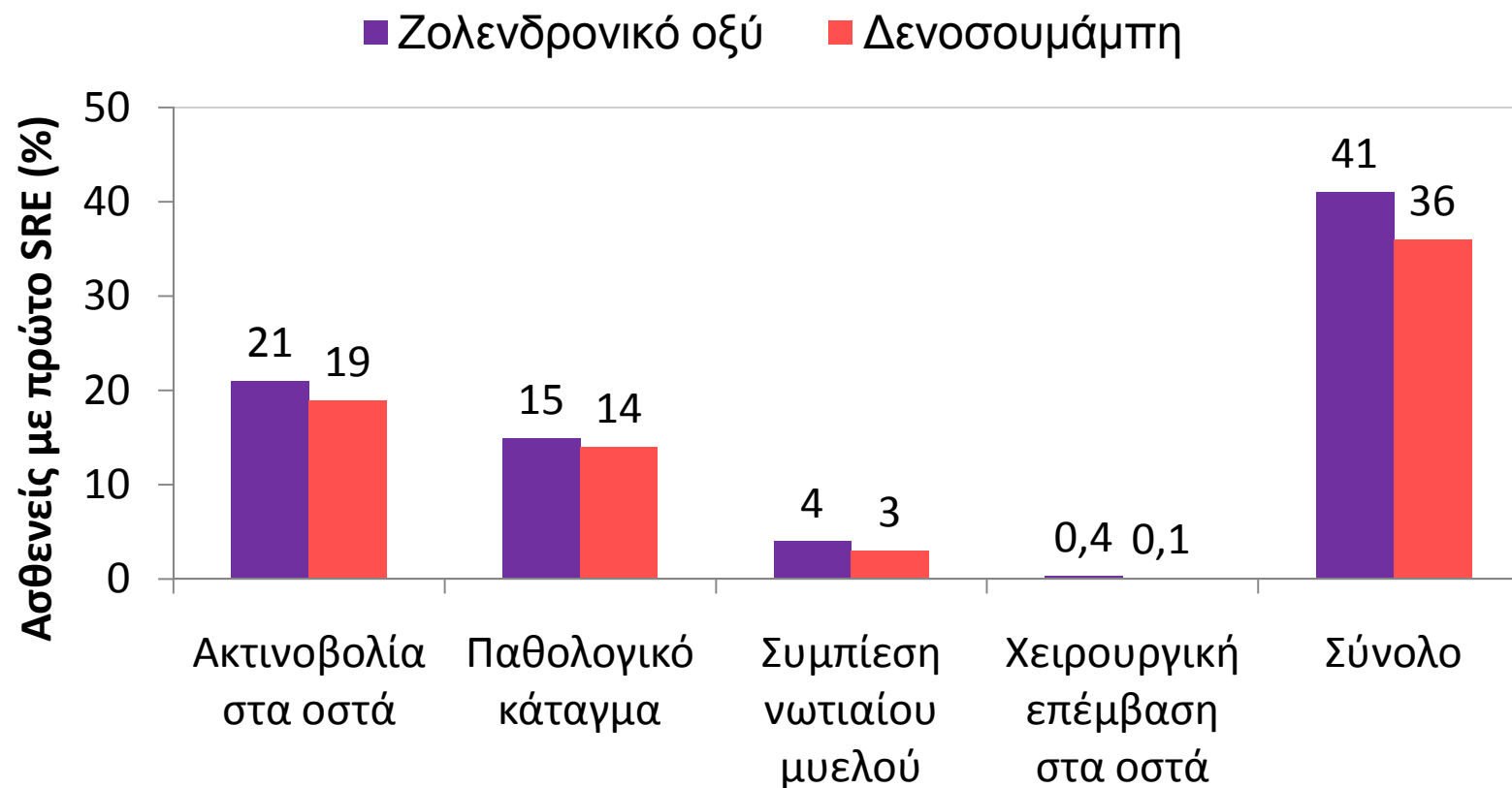


Fizazi K et al. Lancet 2011, 377:813-822

Smith MR, et al. J Clin Oncol 2014, 32: (suppl 4, abstr 35)

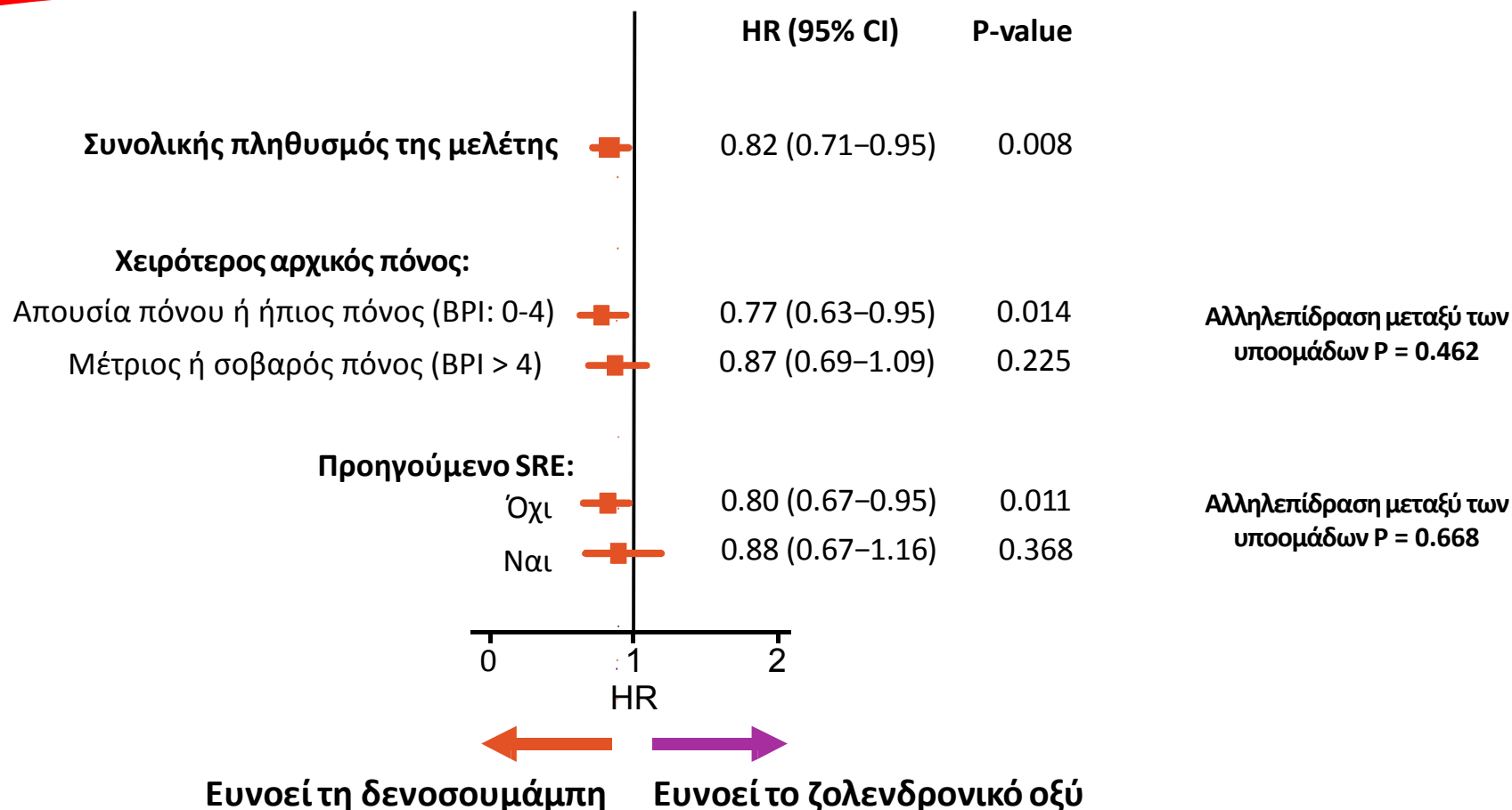


Το πρώτο SRE ανάλογα με τον τύπο



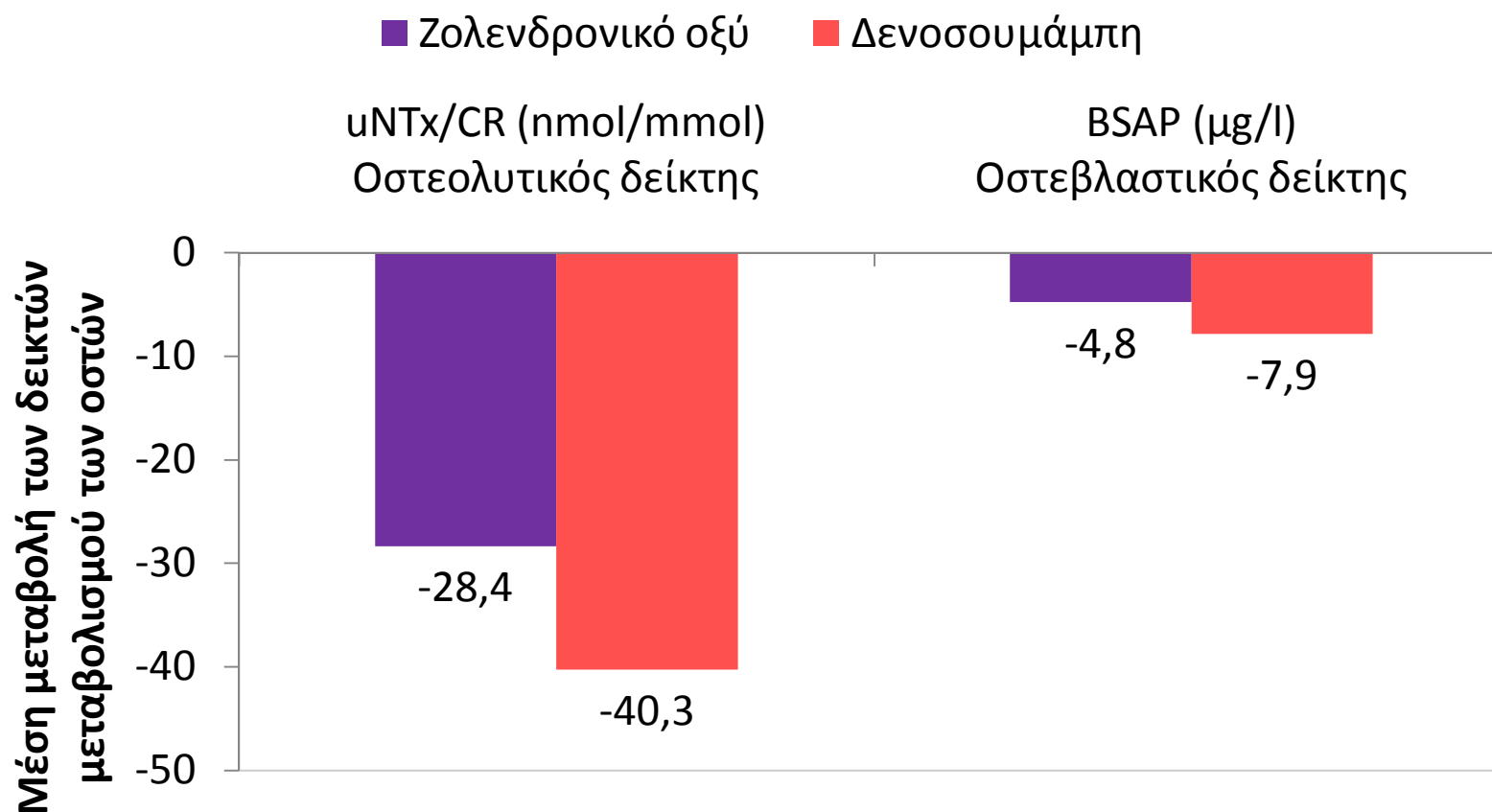


Η δενουσουμάμπη παρέτεινε σημαντικά το χρόνο μέχρι το πρώτο SRE σε σχέση με το ζολενδρονικό οξύ ανεξάρτητα από την ύπαρξη πόνου ή προηγούμενου SRE





Η δενοσουμάπη μείωσε σημαντικά τους δείκτες μεταβολισμού των οστών σε σχέση με το ζολενδρονικό οξύ



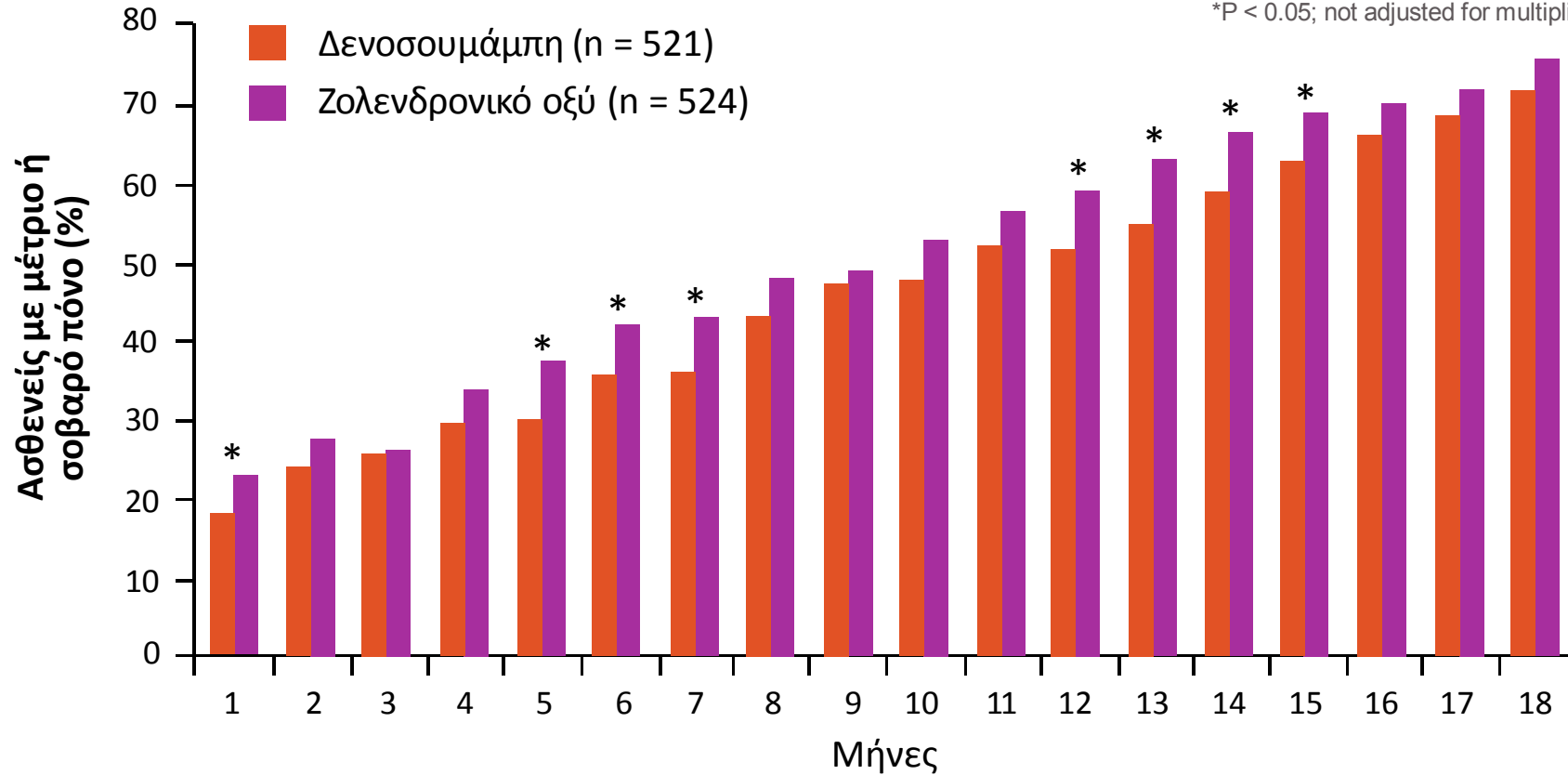


Η επίπτωση της δενοσουμάμης και του ζολενδρονικού οξέος στην εξέλιξη του πόνου

Ασθενείς με μέτριο ή σοβαρό πόνο (BPI > 4) μεταξύ ασθενών χωρίς ή με ήπιο πόνο (BPI: 0–4)

Data from the denosumab pivotal Phase III SRE prevention trial in prostate cancer.

*P < 0.05; not adjusted for multiplicity.



Brown J et al. Eur Urol Suppl 2011, 10:336 (abstract 1091)



Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανεπιθύμητη ενέργεια (%)	Ζολενδρονικό οξύ (n = 945)	Δενοσουμάμπη (n = 943)
Αναιμία	341 (36)	337 (36)
Πόνος στη ράχη	287 (30)	304 (32)
Μειωμένη όρεξη	274 (29)	267 (28)
Ναυτία	245 (26)	272 (29)
Κόπωση	222 (24)	257 (27)
Δυσκοιλιότητα	251 (27)	236 (25)
Οστικό άλγος	245 (26)	235 (25)
Αρθραλγία	202 (21)	194 (21)
Σοβαρού βαθμού ΑΕ	568 (60)	594 (63)
Διακοπή αγωγής λόγω ΑΕ	138 (15)	164 (17)



Η δενουσουμάμπη βελτίωσε σημαντικά την ποιότητα ζωής σε σχέση με το ζολενδρονικό οξύ

	Hazard ratio (95% CI)	p
Καθυστέρηση του χρόνου για ≥ 2 μονάδες αύξηση στην ενόχληση από τον πόνο (BPI-SF)		
Συνολική βαθμολογία	0.83 (0.71-0.98)	0.023
Φυσική δραστηριότητα	0.87 (0.75-1.02)	0.077
Συναισθηματική δραστηριότητα	0.83 (0.71-0.97)	0.02

	Μέση σχετική διαφορά (εύρος)
≥ 5 μονάδες μείωση στην συνολική βαθμολογία του FACT-G	6.8% (-9.4 – 14.6%)



Ποιες κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους πρέπει να λάβουμε υπόψη πριν ξεκινήσει η αγωγή;

- 1. Νεφρική λειτουργία**
- 2. Ασβέστιο ορού**
- 3. Στοματική υγιεινή**



Η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στους ασθενείς που λαμβάνουν ζολενδρονικό οξύ

Δοσολογικό σχήμα του ζολενδρονικού οξέος ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία	
Αρχική κάθαρση κρεατινίνης (ml/min)	Συνιστώμενη δόση ζολενδρονικού οξέος
> 60	4,0 mg
50 – 60	3,5 mg
40 – 49	3,3 mg
30 – 39	3,0 mg

- Η κρεατινίνη ορού πρέπει να μετράται πριν κάθε χορήγηση ζολενδρονικού οξέος.
- Στις κλινικές μελέτες, η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας ορίστηκε ως:
 - Σε ασθενείς με φυσιολογική αρχικά κρεατινίνη: αύξηση κατά 0,5 mg/dl
 - Σε ασθενείς με παθολογική αρχικά κρεατινίνη: αύξηση κατά 1 mg/dl
- Η επαναχορήγηση του ζολενδρονικού οξέος έγινε όταν τα επίπεδα της κρεατινίνης επέστρεψαν εντός του 10% της αρχικής τιμής



Δεν απαιτήθηκαν προσαρμογές δόσης της δеноσουμάμπης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Προσαρμογές δόσης λόγω νεφρικής λειτουργίας	Ζολενδρονικό οξύ (n=946)	Δеноσουμάμπη (n=942)
Λόγω αρχικής τιμής κάθαρσης κρεατινίνης (%)	213 (22)	Δεν απαιτήθηκαν
Αριθμός δόσεων που αναστάλθηκαν λόγω αύξησης της κρεατινίνης (%)	143 (15)	Δεν απαιτήθηκαν

Δεν απαιτείται παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας κατά τη χορήγηση της δеноσουμάμπης



Υπασβεστιαμία

Υπασβεστιαμία (%)	Ζολενδρονικό οξύ (n=945)	Δενοσουμάμπη (n=943)
Συνολικά	5,8	12,8
Βαθμός 3 ή 4	1,4	5,1

- Συνήθως παρατηρείται μέσα στους πρώτους 6 μήνες
- Τα περισσότερα επεισόδια ήταν ασυμπτωματικά



Πρόληψη και αντιμετώπιση υπασβεστιαμίας

Κατάσταση	Σύσταση
Προϋπάρχουσα υπασβεστιαμία	Διόρθωση πριν την έναρξη στοχευμένης στα οστά θεραπείας
Έναρξη στοχευμένης στα οστά θεραπείας	Έναρξη χορήγησης ≥ 500 mg ασβεστίου και 400 IU βιταμίνης D
Σοβαρού βαθμού νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) ή αιμοκάθαρση	Παρακολούθηση των επιπέδων ασβεστίου
Υπασβεστιαμία κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής	Συμπληρωματική χορήγηση ασβεστίου (συνήθως για βραχύ χρονικό διάστημα)



Η οστεονέκρωση των γνάθων

Ανεπιθύμητη ενέργεια (%)	Ζολενδρονικό οξύ (n=945)	Δενοσουμάμπη (n=943)
Οστεονέκρωση των γνάθων	1	2

Αντιμετώπιση (%)	Ζολενδρονικό οξύ (n=945)	Δενοσουμάμπη (n=943)
Συντηρητική (αντιβιοτικά, στοματικές πλύσεις)	67	46
Ελάχιστα επεμβατική χειρουργική (εκτομή απολύματος, χειρουργικός καθαρισμός)	25 (3 ασθενείς)	45 (10 ασθενείς)
Εκτομή οστού	8 (1 ασθενής)	9 (2 ασθενείς)



Πρόληψη και αντιμετώπιση της οστεονέκρωσης

Παράγοντες κινδύνου	<ul style="list-style-type: none">• Επεμβατικές οδοντιατρικές εργασίες• Κακή στοματική υγιεινή ή προϋπάρχουσες οδοντικές παθήσεις• προχωρημένου σταδίου κακοήθειες, λοιμώξεις ή συγχορηγούμενες θεραπείες (π.χ., χημειοθεραπεία, κορτικοστεροειδή, αναστολείς αγγειογένεσης, ακτινοθεραπεία κεφαλής-τραχήλου).
Πριν την έναρξη στοχευμένης στα οστά θεραπείας	<ul style="list-style-type: none">• Σύσταση για οδοντιατρική εξέταση και αντιμετώπιση ενεργών καταστάσεων
Κατά τη διάρκεια της θεραπείας	<ul style="list-style-type: none">• Αποφυγή επεμβατικών οδοντιατρικών ενεργειών• Διατήρηση καλής στοματικής υγιεινής
Ύποπτες περιπτώσεις	<ul style="list-style-type: none">• Παραπομπή σε οδοντίατρο ή γναθοχειρουργό• Οι εκτεταμένες οδοντιατρικές εργασίες μπορεί να επιδεινώσουν την κατάσταση



Μελέτη πρόληψης οστικών μεταστάσεων σε ασθενείς με CRPC

Κύρια κριτήρια εισαγωγής

- CRPC με:
 - PSA ≥ 8 ng/ml και/ή
 - PSA DT ≤ 10 μήνες
- Απουσία οστικών μεταστάσεων
- Χωρίς προηγούμενη χρήση διφωσφονικών IV
- N=1435

Τ
Υ
Χ
Α
Ι
Ο
Π
Ο
Ι
Η
Σ
Η

Δενοσουμάμπη
120 mg SC Q4W

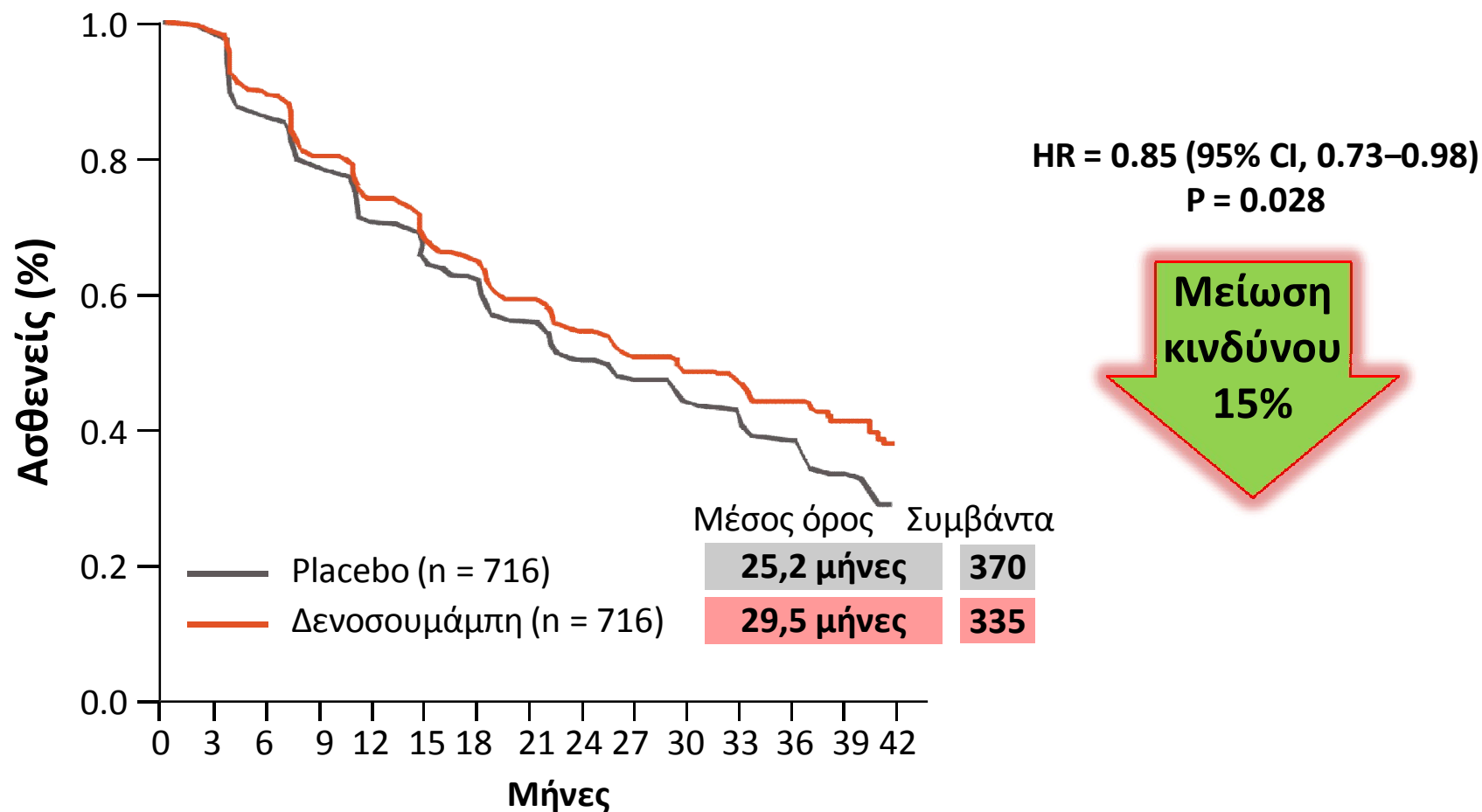
Συμπληρωματική χορήγηση ασβεστίου και βιταμίνης D

Placebo SC Q4W

- **Κύρια σημεία αξιολόγησης:** χρόνος μέχρι την πρώτη οστική μετάσταση ή θάνατο από οποιοδήποτε αίτιο
- **Δευτερεύοντα σημεία αξιολόγησης:** χρόνος μέχρι την πρώτη οστική μετάσταση (εξαιρουμένου του θανάτου), συνολική επιβίωση



Η δενοσουμάμπη παρέτεινε σημαντικά το χρόνο ελεύθερο οστικών μεταστάσεων





Συμπεράσματα

- Η στοχευμένη στα οστά θεραπεία είναι απαραίτητη
- Η δενοσουμάμπη:
 - Μείωσε ή καθυστέρησε σημαντικά την εμφάνιση του πρώτου σκελετικού συμβάματος (SRE) σε σχέση με το ζολενδρονικό οξύ
 - Μείωσε σημαντικά την επίπτωση πολλαπλών σκελετικών συμβαμάτων σε σχέση με το ζολενδρονικό οξύ
 - Ήταν αποτελεσματική τόσο στους υψηλού κινδύνου (προηγούμενο SRE) όσο και στους χαμηλού κινδύνου (χωρίς προηγούμενο SRE) ασθενείς
- Η αποτελεσματικότητα της ήταν σταθερή και στους 4 τύπους SRE
- Καθυστέρησε την εξέλιξη του πόνου και μείωσε την ανάγκη για ισχυρά οπιοειδή σε σχέση με το ζολενδρονικό οξύ



Εξελίξεις στα ραδιοφάρμακα: Το ράδιο-223

Κων/νος Χατζημουρατίδης
Επίκουρος Καθηγητής Ουρολογίας
Β' Ουρολογική Κλινική ΑΠΘ



Περιορισμοί στη χρήση των φαρμάκων που εκπέμπουν β-σωματίδια

- **Τοξικότητα**
 - Συνδυασμός με την τοξικότητα της χημειοθεραπείας
- **Αιματολογική τοξικότητα**
 - Θρομβοκυτταροπενία
 - Συνήθως είναι αναστρέψιμη
 - Μεσοδιάστημα μεταξύ θεραπειών ≥ 12 εβδομάδες
- **Χωρίς αποτέλεσμα στη φυσική ιστορία της νόσου**



Το ράδιο-223 μιμείται το ασβέστιο και στοχεύει επιλεκτικά τα οστά, ειδικότερα σε περιοχές οστικών μεταστάσεων

Περιοδικός Πίνακας Χημικών Στοιχείων

1		NSM Original										13						14	15	16	17	18					
IA												IIIA						IVA	VA	VIA	VIIA	VIIIA					
1	H 1 Υδρογόνο (1.00794)																						He 2 4.002602				
2	Li 3 Λίθιο (6.941)	Be 4 Βερίλλιο (9.012182)																						Ne 10 19.9984737			
3	Na 11 Νάτριο (22.98976928)	Mg 12 Μαγνήσιο (24.304)																						Ar 18 39.9481634			
4	K 19 Κάλιο (39.0983)	Ca 20 Καλσιό (40.078)	Sc 21 Σκάνδιου (44.955912)	Ti 22 Τίτανο (47.8827)	V 23 Βανάδιο (50.9415)	Cr 24 Χρόμιο (51.9961)	Mn 25 Μαγγάνιο (54.938044)	Fe 26 Σίδηρος (55.845)	Co 27 Κόβαλτος (58.933200)	Ni 28 Νικέλιο (58.6934)	Cu 29 Μεταλλικό (63.546)	Zn 30 Ζήνκο (65.409)	Ga 31 Γαλιό (69.723)	Ge 32 Γερμάνιο (72.64)	As 33 Αρσενικό (74.9216)	Se 34 Σελήνιο (78.96)	Br 35 Βρώμιο (79.904)	Kr 36 Κρυπτόνιο (83.798)									
5	Rb 37 Ρουβίδιο (85.4678)	Sr 38 Στρώντιο (87.62)	Y 39 Ψευδάργυρος (88.90585)	Zr 40 Ζιρκόνιο (91.224)	Nb 41 Νιόβιο (92.90638)	Mo 42 Μολυβδαίνιο (95.94)	Tc 43 Τεχνήτιο (98)	Ru 44 Ρουθέτιο (101.07)	Rh 45 Ροδιό (101.072)	Pd 46 Παλλάδιο (106.42)	Ag 47 Αργήριο (107.8682)	Cd 48 Καδμείο (112.411)	In 49 Ινδίο (114.818)	Sn 50 Σταννίο (118.710)	Sb 51 Σταννίλο (121.760)	Te 52 Τελουρίο (127.6)	I 53 Ιώδιο (126.90547)	Xe 54 Κσενόνο (131.29)									
6	Cs 55 Καίσιιο (132.90545)	Ba 56 Βαρίο (137.327)	57 to 71										Hf 72 Ήφρο (178.49)	Ta 73 Ταντάλο (180.9479)	W 74 Βολφράμιο (183.84)	Re 75 Ρενόβιο (186.207)	Os 76 Όσμιο (190.23)	Ir 77 Ιρίδιο (192.22)	Pt 78 Πλάτινιο (195.078)	Au 79 Χρυσό (196.96657)	Hg 80 Υδράργυρος (200.59)	Tl 81 Θάλλιο (204.3833)	Pb 82 Πολύβιο (207.2)	Bi 83 Βισμούτιο (208.9804)	Po 84 Πολωνίο (209)	At 85 Αστάτο (210)	Rn 86 Ραδόνιο (222)
7	Fr 87 Φρανσίιο (223)	Ra 88 Ραδίο (226)	89 to 103										Rf 104 Ρουφένιο (261)	Db 105 Νιχολόβιο (262)	Sg 106 Σιγκαμάτιο (263)	Bh 107 Βόλφουμιο (264)	Hs 108 Χάσιο (265)	Mt 109 Μεντβέβιο (266)	Ds 110 Νιχολόβιο (271)	Rg 111 Ρουφένιο (272)	Uub 112 Κουβερνικίο (285)	Uut 113 Κουρτσάκοβιο (284)	Uuq 114 Κουρτσάκοβιο (289)	Uup 115 Κουρτσάκοβιο (288)	Uuh 116 Κουρτσάκοβιο (282)	Uus 117 Κουρτσάκοβιο (289)	Uuo 118 Κουρτσάκοβιο (289)

Atomic masses in parentheses are those of the most stable or common isotope.

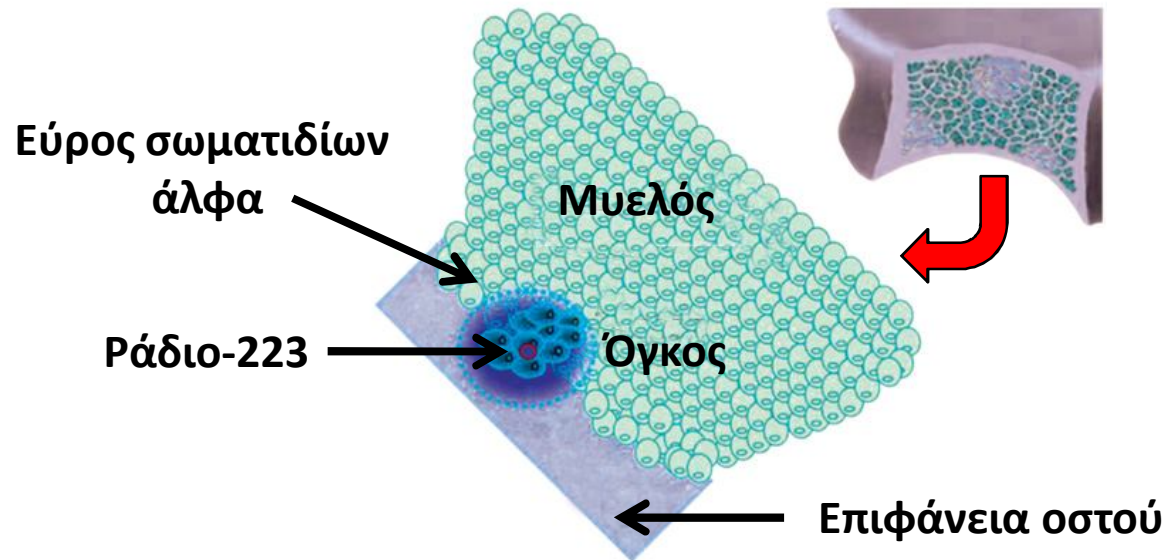
Design Copyright © 1997 Michael Datzab (michael@dayeh.com), <http://www.dayeh.com/periodic>

Note: The subgroup numbers 1-18 were adopted in 1954 by the International Union of Pure and Applied Chemistry. The names of elements 112-118 are the Latin equivalents of those numbers.

57	La Λανθάνιο (138.905)	58	Ce Σελαντινιο (140.12)	59	Pr Προμειθιο (140.90765)	60	Nd Νιόβιο (144.24)	61	Pm Προμειθιο (145)	62	Sm Σαμάρσιο (150.36)	63	Eu Ευράπιο (151.964)	64	Gd Γαδολίνιο (157.25)	65	Tb Τέρβιο (158.92535)	66	Dy Δυσπρόσιο (162.50085)	67	Ho Χόλμιο (164.93032)	68	Er Ερβιο (167.259)	69	Tm Θυμίο (168.93047)	70	Yb Υπέρβιο (173.054)	71	Lu Λουθένιο (174.967)
89	Ac Ακτινιο (227)	90	Th Θόριο (232.0377)	91	Pa Πρωακτινιο (231.03688)	92	U Ουράνιο (238.02891)	93	Np Νεπτούλιο (237)	94	Pu Πλουτώνιο (244)	95	Am Αμερίκιο (243)	96	Cm Κουρτσοβιο (247)	97	Bk Βερμίουμιο (247)	98	Cf Καλιφόρνιο (251)	99	Es Εϊσενμάνιο (252)	100	Fm Φέρμιο (257)	101	Md Μεντβέβιο (258)	102	No Νοβόβιο (259)	103	Lr Λουθένιο (260)



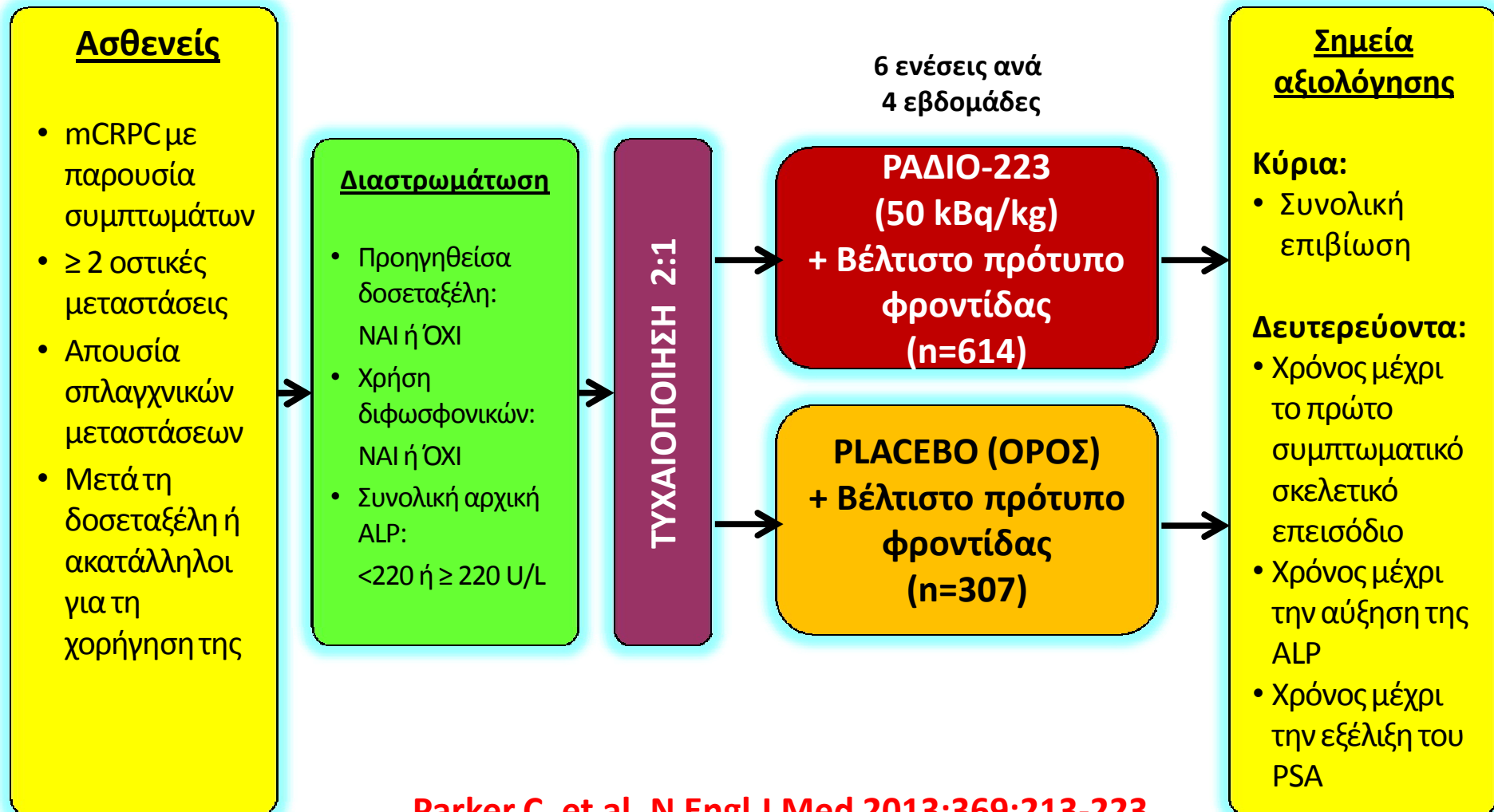
Το ράδιο-223 στοχεύει στις οστικές μεταστάσεις



- Η υψηλή γραμμική μεταφορά ενέργειας των εκπομπών άλφα (80 keV/μικρόμετρο) οδηγεί σε υψηλή συχνότητα θραύσεων δίκλωνου DNA στα παρακείμενα καρκινικά κύτταρα, με αποτέλεσμα μια ισχυρή κυτταροτοξική δράση.
- Η εμβέλεια των σωματιδίων άλφα από το ράδιο - 223 είναι μικρότερη από 100 μικρόμετρα (μικρότερη από 10 κυτταρικές διαμέτρους), το οποίο ελαχιστοποιεί τη βλάβη στον περιβάλλοντα φυσιολογικό ιστό.



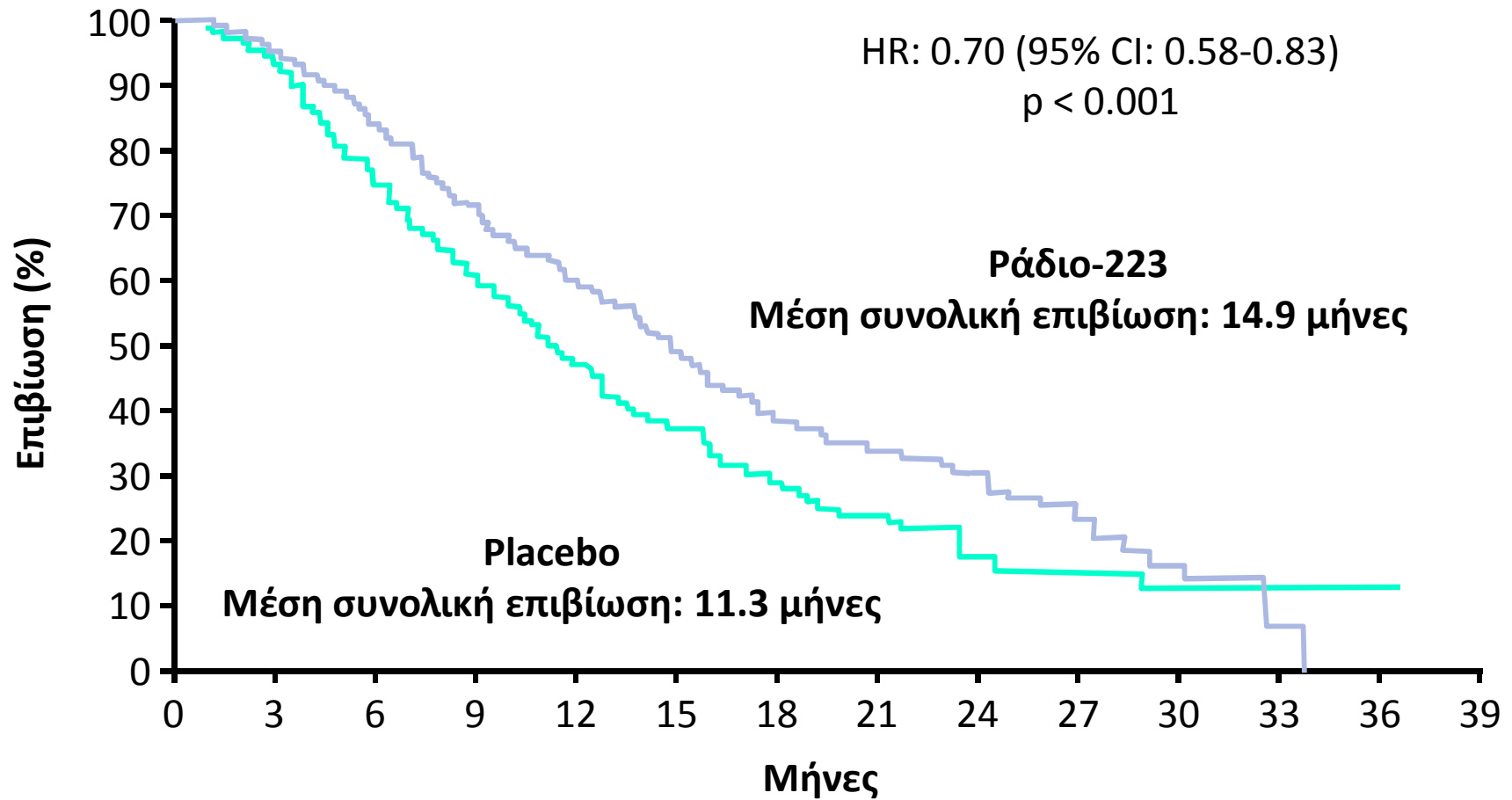
Σχεδιασμός της ALSYMPCA



Parker C, et al. N Engl J Med 2013;369:213-223

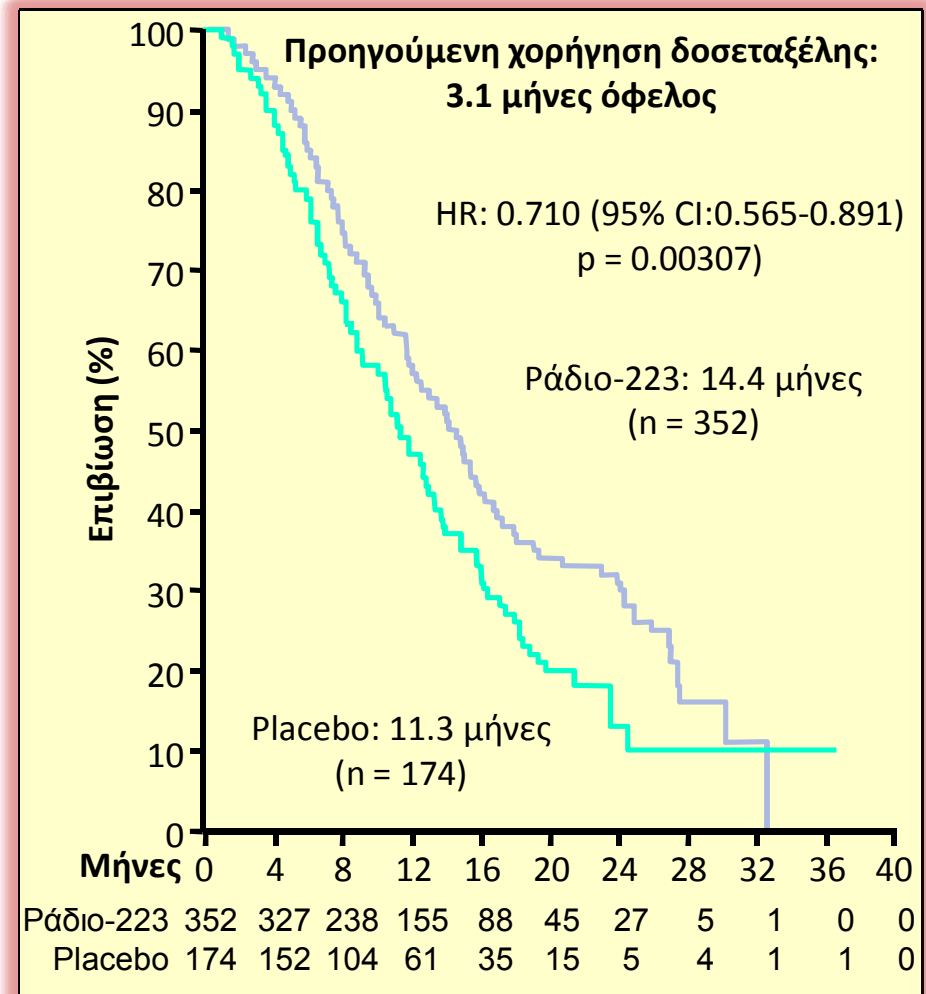
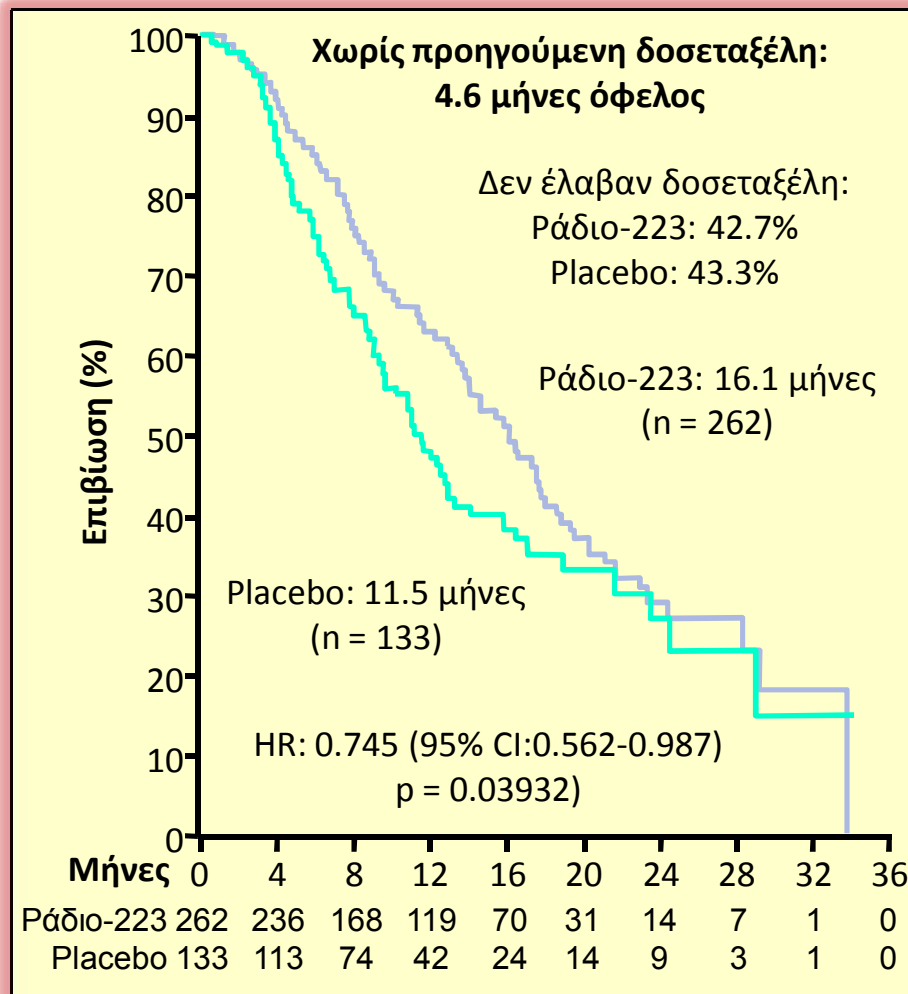


Συνολική επιβίωση



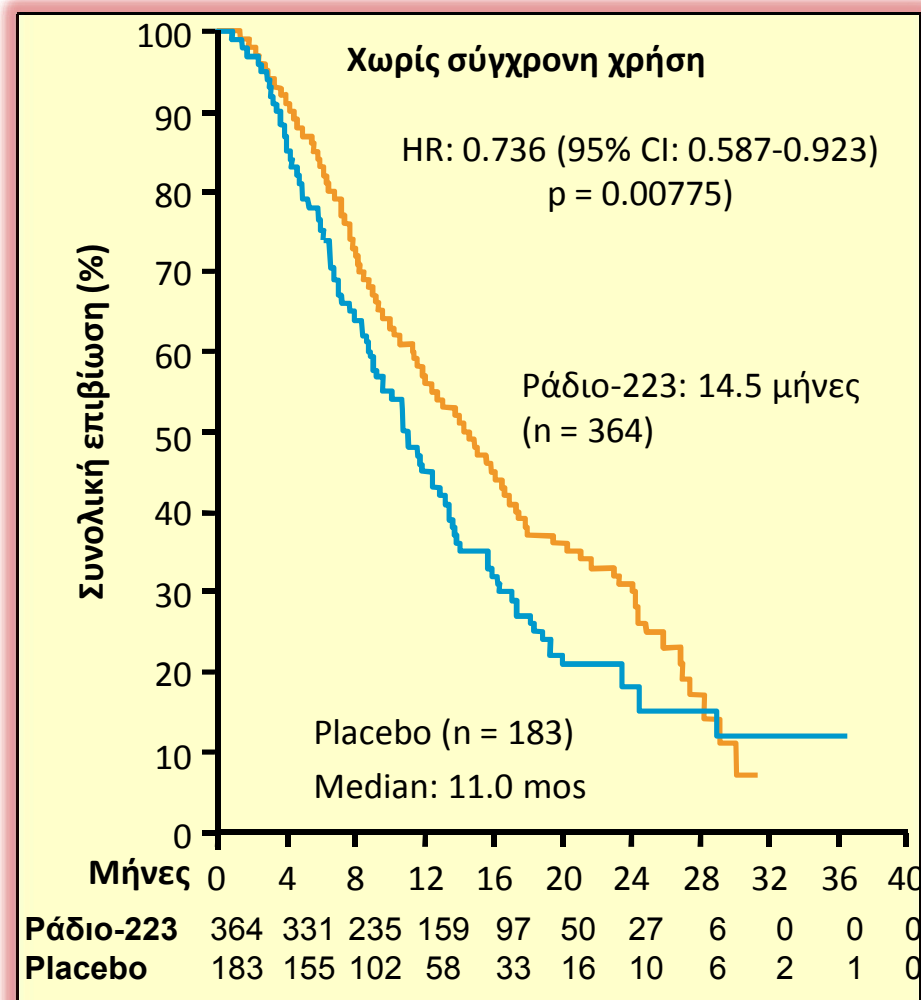
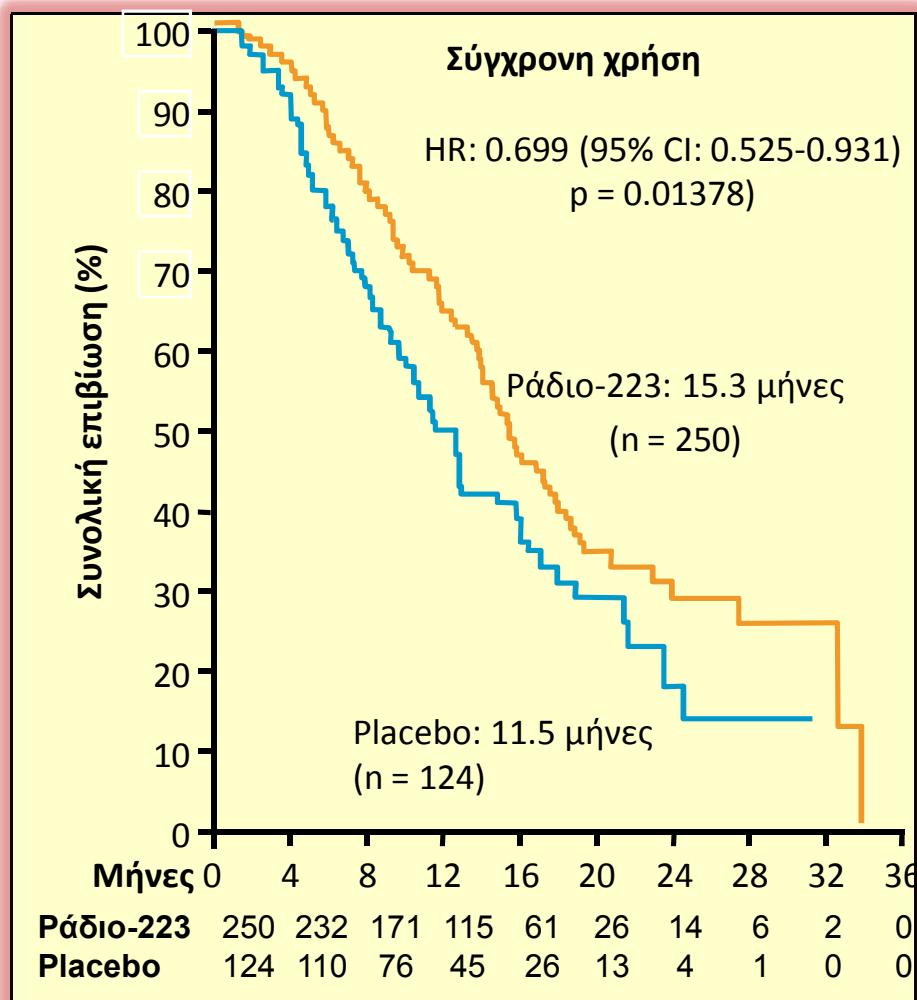


Συνολική επιβίωση ανάλογα με την προηγούμενη χορήγηση δοσεταξέλης



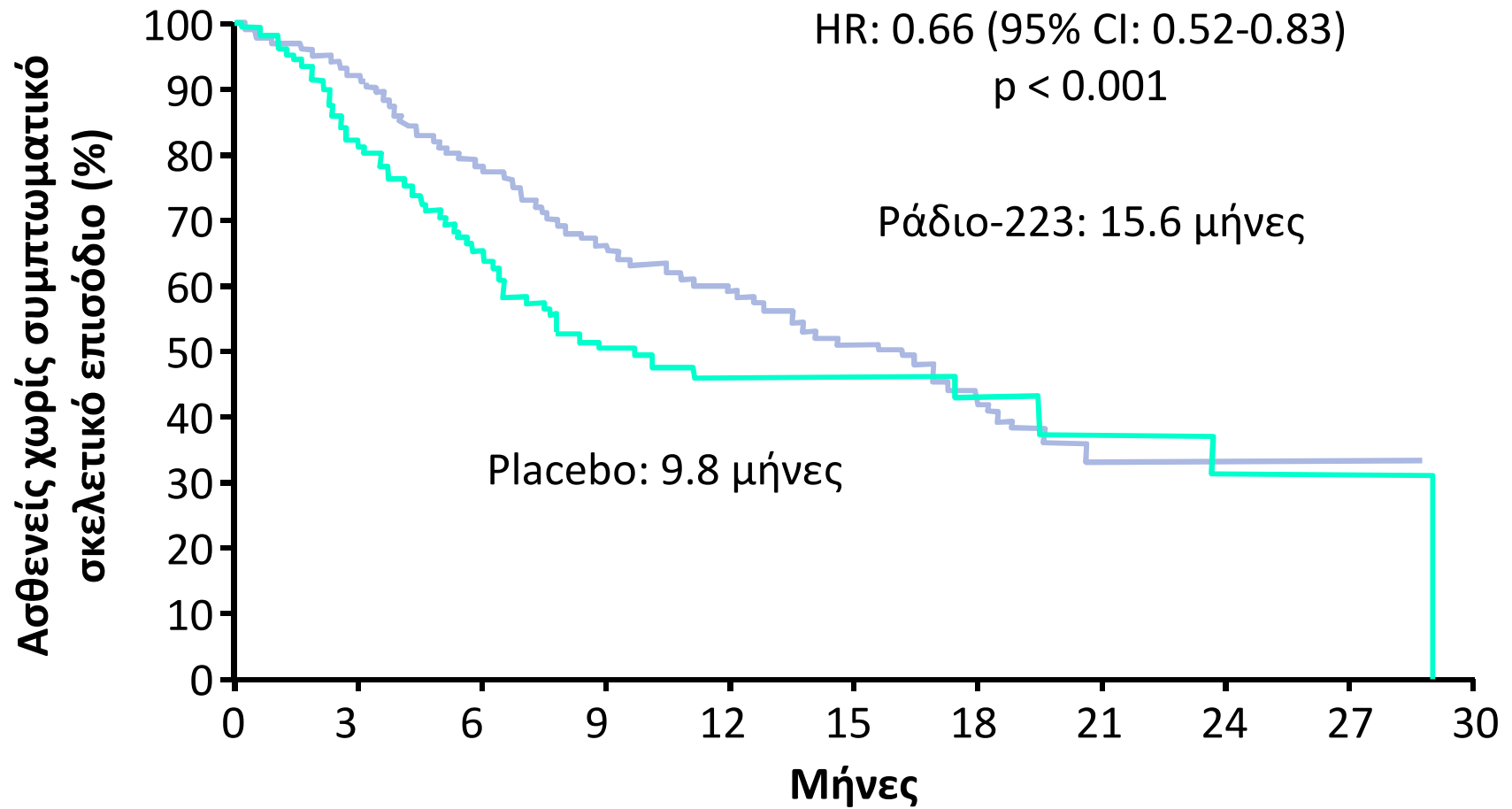


Συνολική επιβίωση ανάλογα με την σύγχρονη χρήση διφωσφονικών





Χρόνος μέχρι το πρώτο σκελετικό επεισόδιο





Χρόνος μέχρι το πρώτο σκελετικό επεισόδιο

Σκελετικό επεισόδιο	Επεισόδια, n (%)		Χρόνος μέχρι το πρώτο επεισόδιο (Ράδιο-223 vs Placebo)	
	Ράδιο-223 (n = 541)	Placebo (n = 268)	p	HR (95% CI)
Εξωτερική ακτινοθεραπεία	122 (23)	72 (27)	0.0038	0.65 (0.48-0.87)
Συμπύση νωτιαίου μυελού	17 (3)	16 (6)	0.016	0.44 (0.22-0.88)
Παθολογικό κάταγμα	20 (4)	18 (7)	0.013	0.45 (0.24-0.86)
Χειρουργική επέμβαση	9 (2)	5 (2)	0.69	0.80 (0.27-2.40)

Sartor O, et al. ASCO 2012. Abstract 4551

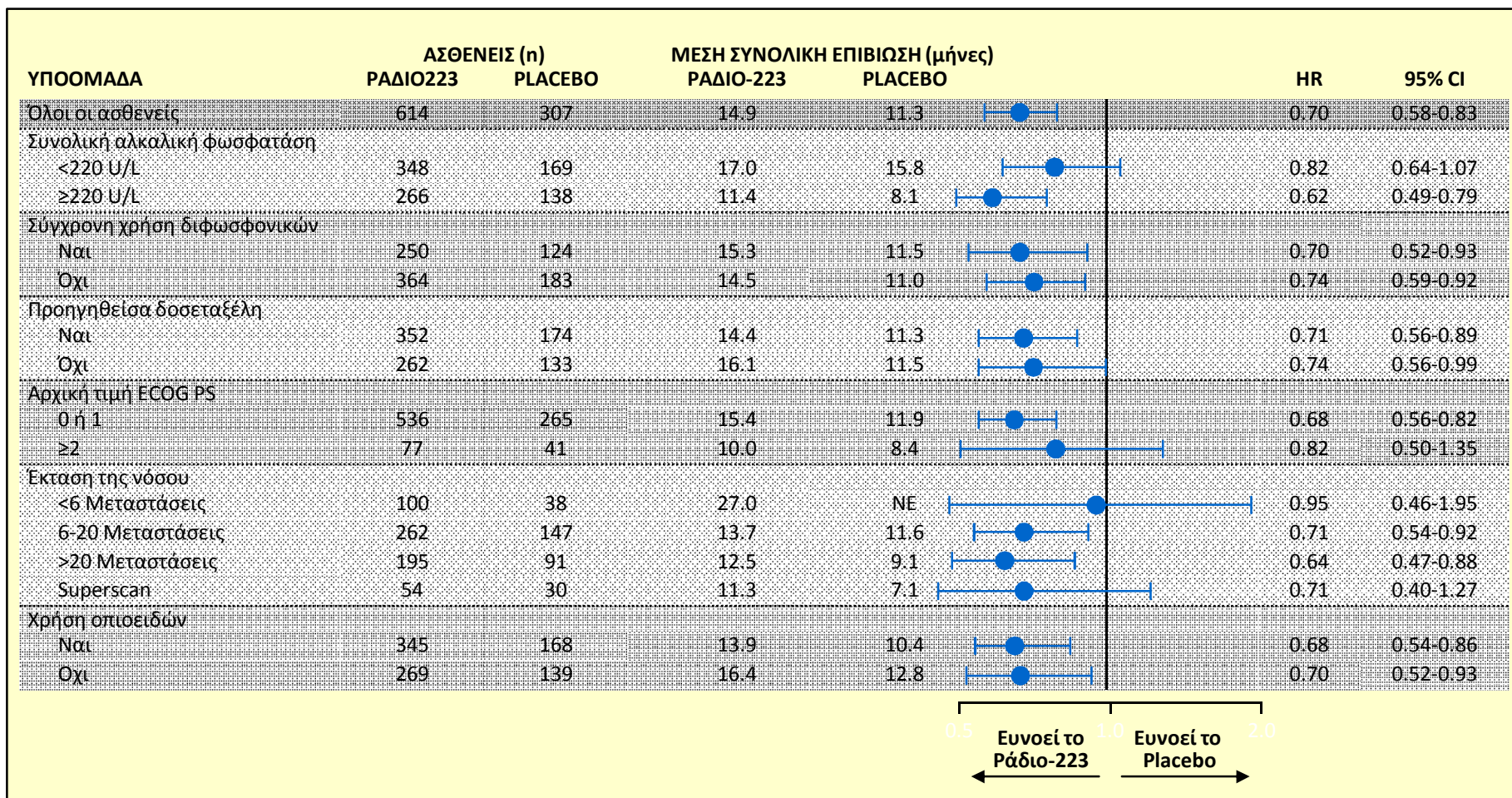


Κύρια δευτερεύοντα σημεία αξιολόγησης

	Ράδιο-223 (n=614)	Placebo (n=307)	Hazard ratio 95% CI	p
Χρόνος μέχρι το πρώτο συμπτωματικό σκελετικό επεισόδιο	15.6	9.8	0.66 (0.52-0.83)	<0.001
Χρόνος μέχρι την πρόοδο της συνολικής ALP	7.4	3.8	0.17 (0.13-0.22)	<0.001
Χρόνος μέχρι την πρόοδο του PSA	3.6	3.4	0.64 (0.54-0.77)	<0.001
Ασθενείς με $\geq 30\%$ μείωση της συνολικής ALP (%)	233/497 (47)	7/211 (3)		<0.001
Ασθενείς με επάνοδο της συνολικής ALP στα φυσιολογικά (%)	109/321 (34)	2/140 (1)		<0.001

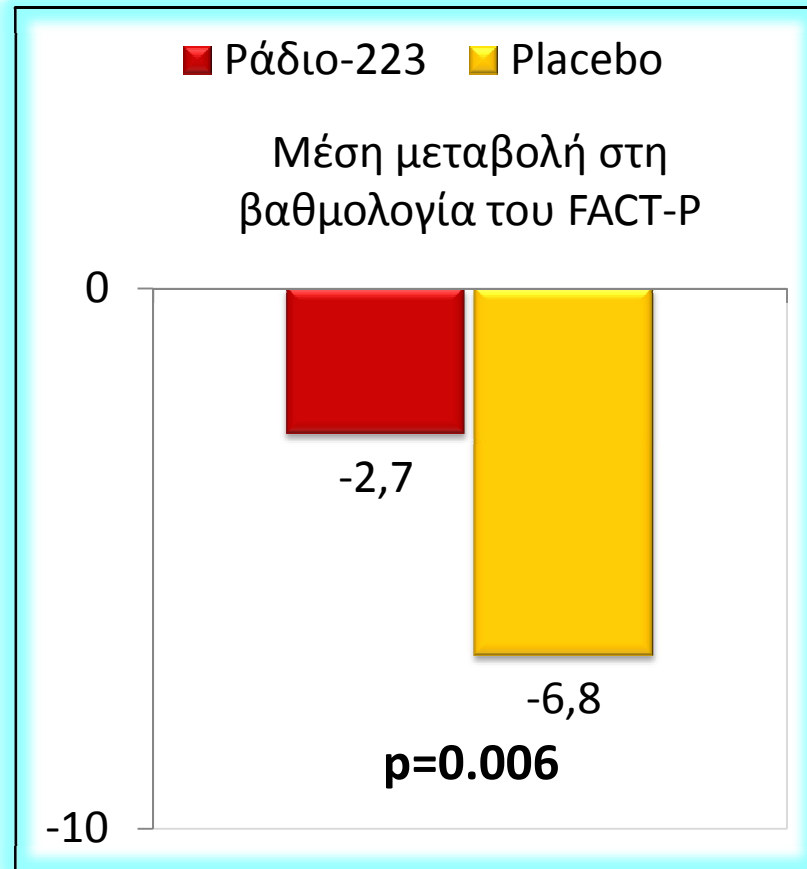
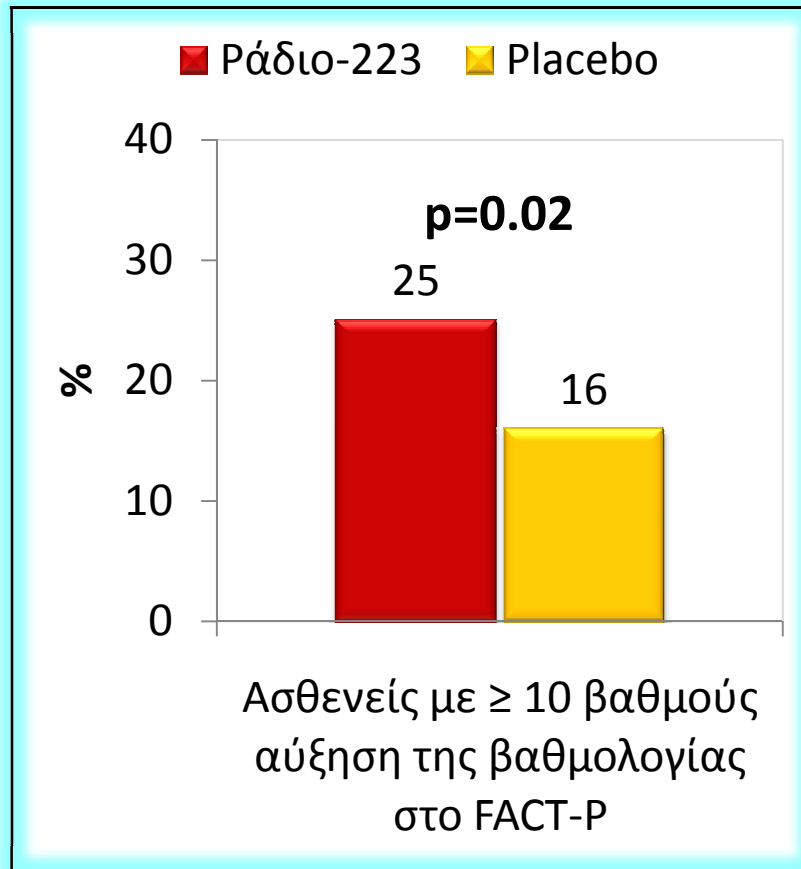


Το θεραπευτικό όφελος είναι σταθερό σε όλες τις υποομάδες ασθενών





Βελτίωση της ποιότητας ζωής





Ανεπιθύμητες ενέργειες ιδιαίτερου ενδιαφέροντος

Επιπλοκή	Όλοι οι βαθμοί		Βαθμοί 3 ή 4	
	Ράδιο-223	Placebo	Ράδιο-223	Placebo
Αιματολογικές				
Αναιμία	187 (31%)	92 (31%)	76 (13%)	39 (13%)
Θρομβοκυτταροπενία	69 (12%)	17 (6%)	38 (6%)	6 (3%)
Ουδετεροπενία	30 (5%)	3 (1%)	13 (3%)	2 (1%)
Μη αιματολογικές				
Οστικό άλγος	300 (50%)	187 (62%)	125 (21%)	77 (26%)
Δυσκοιλιότητα	108 (18%)	64 (21%)	6 (1%)	4 (1%)
Διάρροια	151 (25%)	45 (15%)	9 (2%)	5 (2%)
Ναυτία	213 (36%)	104 (35%)	10 (2%)	5 (2%)
Έμετοι	111 (18%)	41 (14%)	10 (2%)	7 (2%)



Ανεπιθύμητες ενέργειες 1,5 έτη μετά τη θεραπευτική αντιμετώπιση

Επιπλοκή	Όλοι οι βαθμοί		Βαθμοί 3 ή 4	
	Ράδιο-223	Placebo	Ράδιο-223	Placebo
Αιματολογικές				
Αναιμία	11 (2%)	5 (2%)	5 (1%)	1 (<1%)
Θρομβοκυτταροπενία	4 (1%)	0	0	0
Ουδετεροπενία	2 (<1%)	0	2 (<1%)	0
Μη αιματολογικές				
Κόπωση	0	1 (<1%)	0	0
Απώλεια βάρους	1 (<1%)	0	0	0
Μυοσκελετικό άλγος	1 (<1%)	0	0	0
Ναυτία	0	1 (<1%)	0	0
Επιδείνωση της φυσικής υγείας	1 (<1%)	0	0	0

Fizazi K, al. J Clin Oncol 2014;32(suppl 4):abstr 9



Συμπεράσματα

- Το ράδιο-223 βελτιώνει την επιβίωση και μειώνει τα σκελετικά συμβάματα σε ασθενείς με ευνοχοάντοχο καρκίνο του προστάτη
 - Αποτελεσματικότητα σε όλες τις υποομάδες ασθενών
 - Χαμηλό ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών
 - Δεν απαιτείται νοσηλεία
- Ο συνδυασμός του με τις νεώτερες ορμονικές θεραπείες αλλά και τη χημειοθεραπεία βρίσκεται υπό έρευνα