

Καρκίνος προστάτη:  
ευνουχοάντοχος καρκίνος

## Σύγκρουση συμφερόντων

Travel grants and/or advisor/lecturer:

Διον Μητρόπουλος

Astellas, Amgen, Ferring, GSK,  
Genekor, Eli Lilly, Sanofi-  
Aventis, Specifar, Pfizer,  
Pharmanel, Janssen, Rafarm,  
Takeda, Ipsen, BMS, Coloplast

Βασ. Τζώρτζης

BMS, Janssen

# Προϋποθέσεις για τον χαρακτηρισμό του σταδίου της νόσου ως «ευνουχοάντοχου»

## 6.11.2 *Definition of progressing PCa after castration*

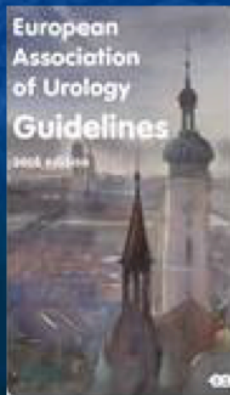
**Table 6.11.1: Definition of CRPC**

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

a) Biochemical progression: Three consecutive rises in PSA 1 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) [824].

Symptomatic progression alone must be questioned and subject to further investigation. It is not sufficient to diagnose CRPC.



**Guidelines on  
Prostate Cancer**

Είναι ίδιες όλες οι περιπτώσεις CRPC ;

# Διαφορετικές «καταστάσεις» του καρκίνου του προστάτη

## Ορμονοευαίσθητος (Castration-Sensitive)

Νεοδιαγνωσθείσα  
Τοπική νόσος

Μη μεταστατικός,  
Βιοχημική υποτροπή

Μεταστατικός,  
hormone-naive

ADT

ADT

Ευνουχοάντοχος

Μη μεταστατικός

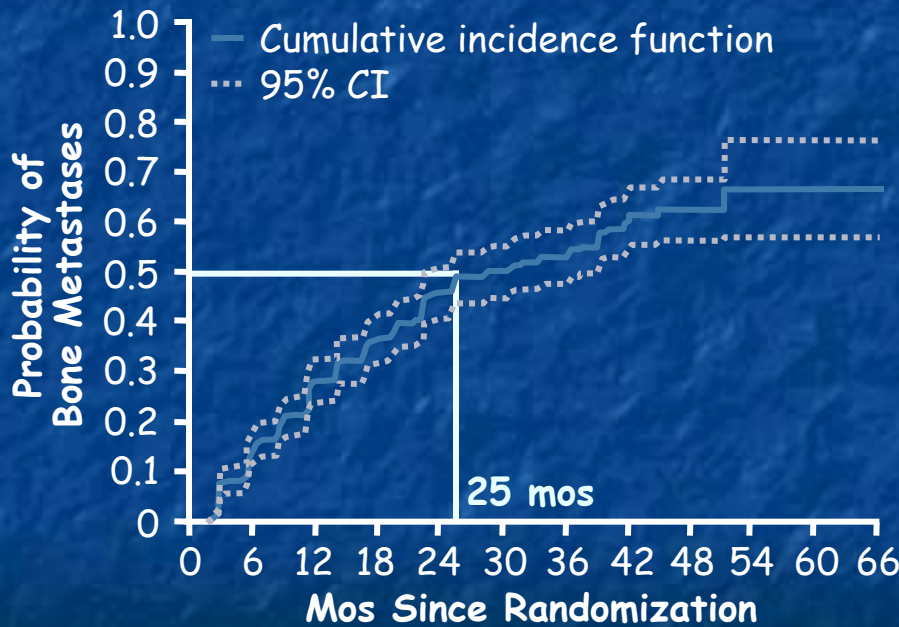
Μεταστατικός

$M_0$  CRPC

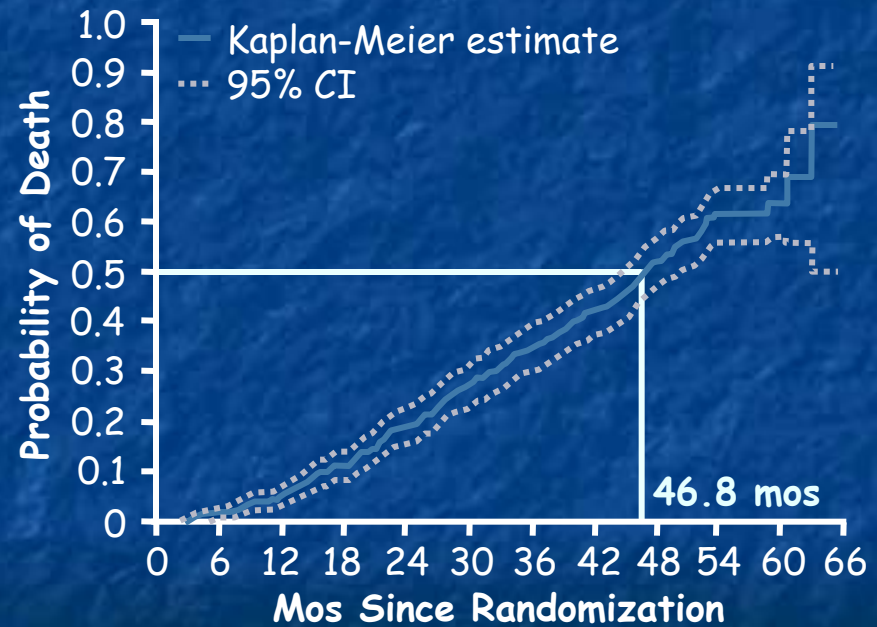
PSA: Promoting Stress and Anxiety

# Time of $M_0$ to $M_1$ and Death in Progressive, Nonmetastatic CRPC

## Time to Bone Metastasis

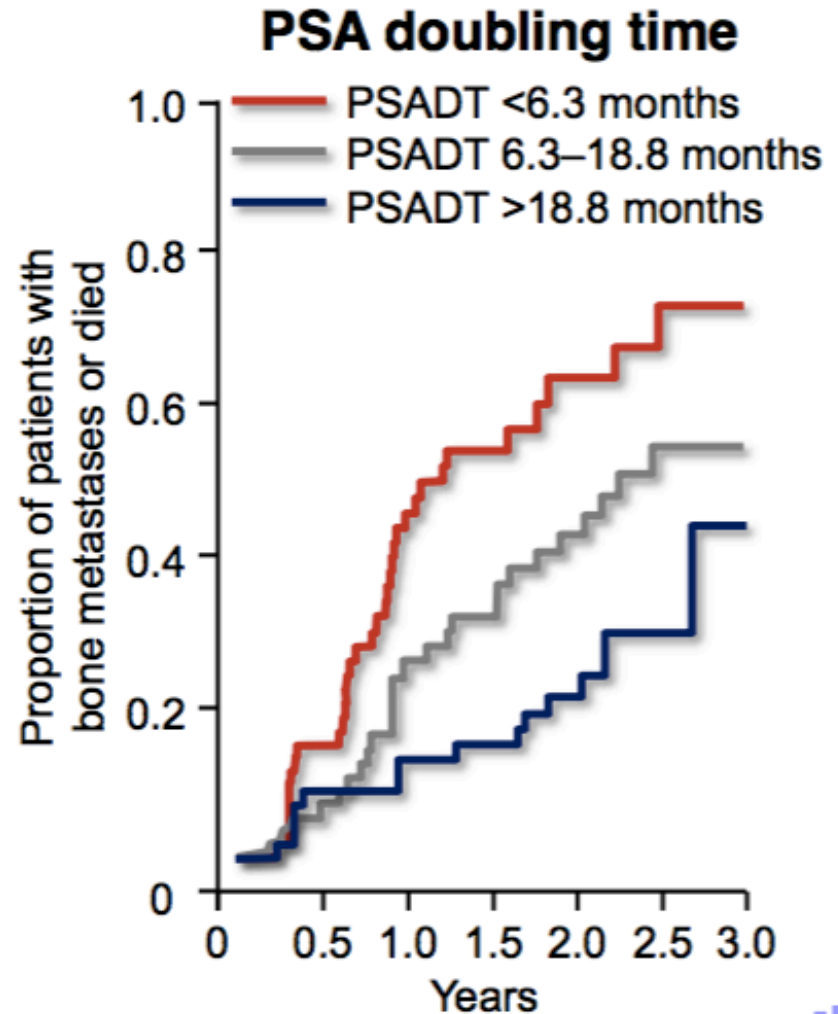
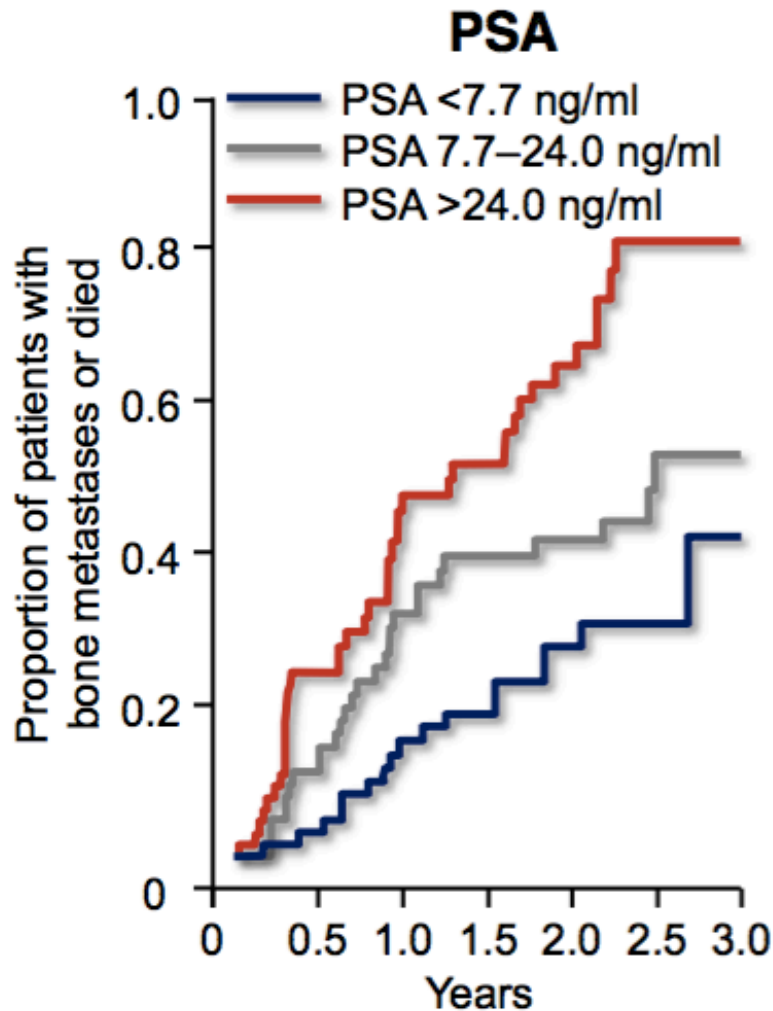


## Time to Death





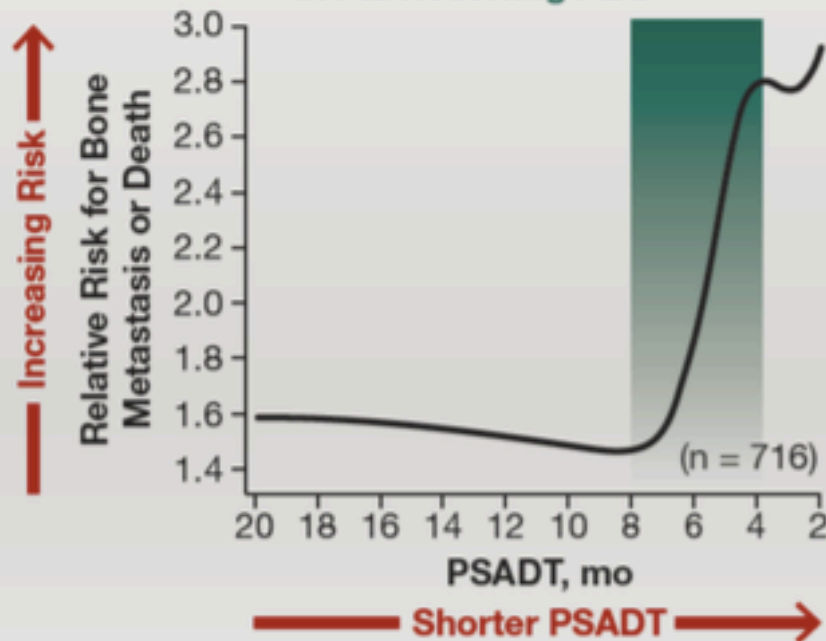
# Εξελικτική πορεία του M<sub>0</sub> CRPC



## Using 6-Month PSADT to Guide Management Decisions in M0 CRPC

- Randomised, double-blind, PBO-controlled, multicentre study of denosumab in patients (N = 1,432) with baseline PSA  $\geq 8$  ng/mL and/or PSADT  $\leq 10$  mo

### Risk for Bone Metastasis or Death by PSADT in Pts Receiving PBO<sup>1</sup>



PSADT of <6 mo may be considered a cut-off point to determine patients at greatest risk for bone metastases<sup>2</sup>

1. Smith MR et al. *J Clin Oncol*. 2013;31(30):3800-3806.
2. Smith M et al. *J Clin Oncol*. 2005;23:2918-2925.

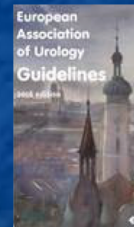
Ο ασθενής είναι 65 ετών και υπεβλήθη προ 4ετίας σε ριζική προστατεκτομή (pT2aN0, GS 4+4=8, PSA 11 ng/mL). Μετεγχειρητικό PSA 0,05 ng/mL. Ένα χρόνο μετά αυξήθηκε σε 0,6 ng/mL οπότε και υπεβλήθη σε salvage ακτινοθεραπεία και ανδρογονικό αποκλεισμό που τον συνέχισε διαλειμματικά για 3 χρόνια. Προσέρχεται στο ιατρείο σας υπό ανδρογονικό αποκλεισμό με PSA που αυξήθηκε από τιμή ναδίρ 0,1 ng/mL σε 0,8 και ακολούθως σε 1,7 μέσα σε 4 μήνες. Η τεστοστερόνη ορρού είναι 37 ng/dL. Είναι ασυμπτωματικός χωρίς κάποια συνοδό νοσηρότητα.

Σύσταση για:

1. Ολόσωμο σπινθηρογράφημα οστών
2. Μαγνητική τομογραφία κάτω κοιλίας
3. Πολυπαραμετρική μαγνητική τομογραφία
4. PET scan -DFG
5. PET scan -choline
6. 1+2

#### 6.10.4.6 Guidelines for imaging in patients with biochemical failure

<b>PSA recurrence after RP</b>	<b>LE</b>	<b>GR</b>
PSA < 1 ng/mL: no imaging is recommended.	3	A
PSA ≥ 1 ng/mL: choline PET/CT imaging is recommended.	2b	A
Perform bone scan and/or abdominopelvic CT only in patients with PSA >10 ng/mL, or with adverse PSA kinetics (PSA-DT < 6 months, PSA velocity > 0.5 ng/mL/month).	3	A
<b>PSA recurrence after RT</b>		
Perform prostate mpMRI only in patients who are considered candidates for local salvage therapy, use mpMRI to localise abnormal areas and guide biopsies.	3	B
Choline PET/CT imaging is recommended to rule out lymph nodes or distant metastases in patients fit enough for curative salvage treatment.	2b	B
Perform bone scan and/or abdominopelvic CT only in patients with PSA >10 ng/mL, or with adverse PSA kinetics (PSA-DT < 6 months, PSA velocity > 0.5 ng/mL/month).	3	A



# Guidelines on Prostate Cancer

Τα απεικονιστικά είναι αρνητικά για δευτεροπαθείς εντοπίσεις αλλά ο PSADT είναι 1,4 μήνες

Με το δεδομένο αυτό συστήνεται:

1. Παρακολούθηση με PSA και κλινική εκτίμηση ανά 3μηνο
2. Παρακολούθηση με PSA, κλινική εκτίμηση και απεικόνιση ανά 3μηνο
3. Παρακολούθηση με PSA, κλινική εκτίμηση και αλκαλική φωσφατάση ανά 3μηνο
4. Προσθήκη 150 mg bicalutamide και παρακολούθηση όπως το (2)
5. Προσθήκη Estracyt και παρακολούθηση όπως το (2)
6. Παραπομπή σε ογκολόγο για περαιτέρω θεραπεία
7. Προσθήκη abiraterone ή enzalutamide
8. Συνεργασία με ακαδημαϊκό κέντρο για ένταξη του ασθενούς σε κλινική δοκιμή

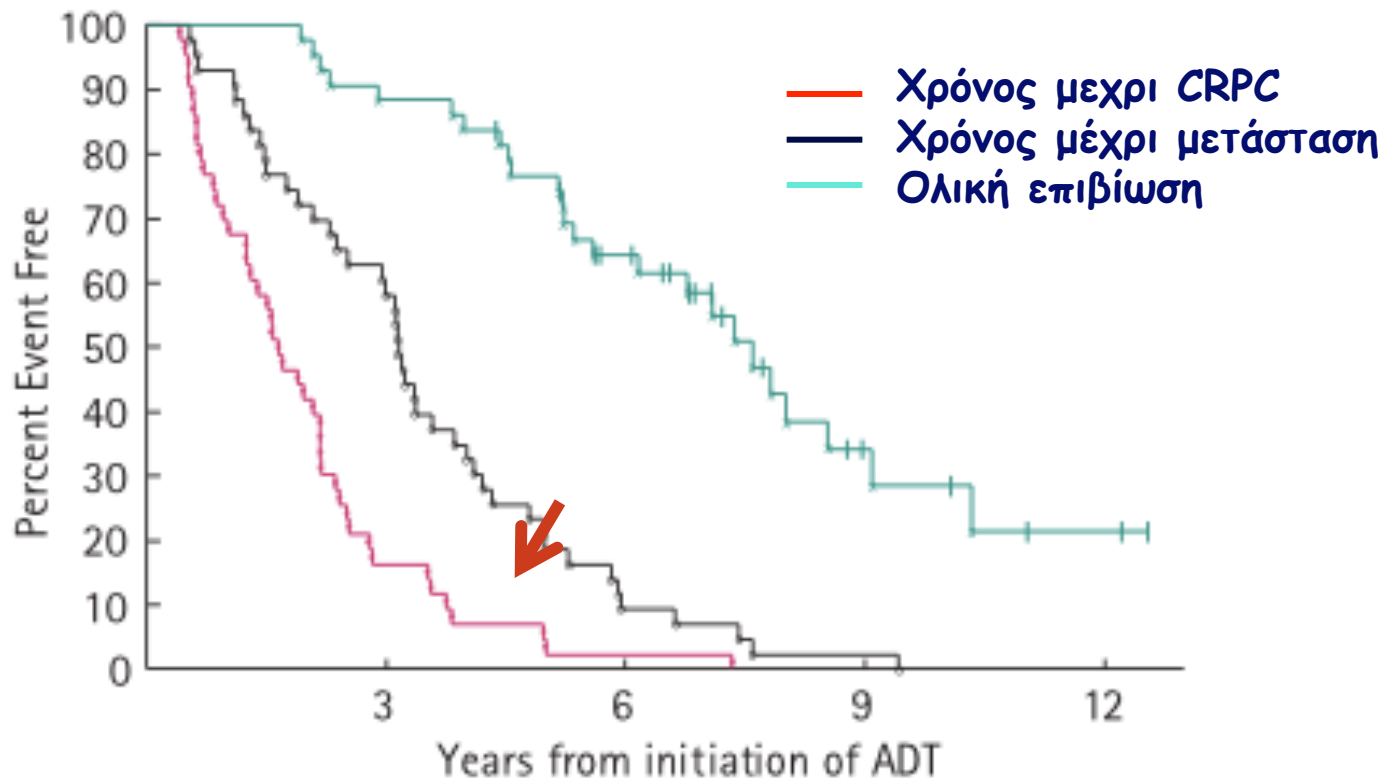
Σε συνεργασία με τον ασθενή επιλέξατε την παρακολούθηση ανά 3μηνο με PSA, αλκαλική φωσφατάση και κλινική εκτίμηση.

Σε 3 μήνες το PSA ανέρχεται σε 5,1 ng/mL (PSADT 1,7 μήνες) με φυσιολογική αλκαλική φωσφατάση και σε άλλους 3 μήνες 15 ng/mL (PSADT 1,9 μήνες) με παθολογική αλκαλική φωσφατάση. Το διάστημα αυτό είναι ασυμπτωματικός.

Με βάση τα τελευταία δεδομένα διενεργείται νέα απεικόνιση που αναδεικνύει 3 οστικές μεταστάσεις στο στέρνο, την θωρακική μοίρα της Σ.Σ. και το λαγόνιο.

➤ εμφάνιση μεταστατικής νόσου μετά από ανδρογονικό αποκλεισμό για βιοχημική υποτροπή μετά από αρχική ριζική αντιμετώπιση: διάμεσος χρόνος μέχρι την εμφάνιση μεταστάσεων 37,8 μήνες

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



# Ορμονικοί χειρισμοί στην «ευνουχοάντοχο» νόσο

(Αιτιολόγηση: η ανεύρεση αυξημένων επιπέδων ανδρογόνων ή έκφρασης του ανδρογονικού υποδοχέα και σχετικών γονιδίων στα καρκινικά κύτταρα)

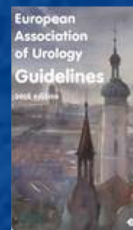
- Διακοπή του αντιανδρογόνου
- Προσθήκη αντιανδρογόνου
- Αντικατάσταση της φλουταμίδης με μπικαλουταμίδα και vice versa
- Αύξηση της δόσης της μπικαλουταμίδης



# Διακοπή του αντιανδρογόνου (Anti-androgen withdrawal phenomenon)

In men treated with maximal androgen blockade, stop anti-androgen therapy once PSA progression is documented.

*Comment: Four to six weeks after discontinuation of flutamide or bicalutamide, an eventual anti-androgen withdrawal effect will be apparent.*



## Guidelines on Prostate Cancer

Antiandrogen withdrawal should be considered in most patients with CRPC, except in symptomatic patients or in those who are showing rapid and aggressive progression (level of evidence: IIb; grade of recommendation: B).

# Προσθήκη αντιανδρογόνου

Μετά από προσθήκη αντιανδρογόνου σε πρόοδο της νόσου υπό μονοθεραπεία με ανδρογονικό αποκλεισμό υπάρχει, σε κάποιους ασθενείς, βραχύχρονη ανταπόκριση με μείωση του PSA χωρίς να υπάρχουν αποδείξεις για την κλινική αξία του φαινομένου.

*Ryan CJ, Small EJ. Urology 2003; 62(suppl 6B):87-94  
Fujii Y, et al. BJU Int 2006;97 (6): 1184-9.*

# Αντικατάσταση του αντιανδρογόνου

Η ανταπόκριση με μείωση του PSA μετά από αλλαγή της FLT σε BCL κυμαίνεται από 38,5 μέχρι 42,9%

*Sher HI, et al. J Clin Oncol 1997; 15: 2928-38.*

*Joyce R, et al. J Urol 1998; 159: 149-153*

Καμμία ανταπόκριση σε αλλαγή από BCL σε FLT

*Lam JS, et al. J Urol 2006; 175: 27-34.*

Σειρά μελετών έδειξαν ανταπόκριση σε αλλαγή από BCL σε FLT.

*Momozono H et al. Mol Clin Oncol 2016; 4:839-844*

# Αύξηση της δόσης της μπικαλουταμίδης σε 150 mg ημερησίως

- $\geq 50\%$  μείωση των επιπέδων PSA στο 22% των ασθενών

*Klotz L, et al. Prostate Cancer Prostatic Dis 2014; 17:320-324*

στο 20-24 % των ασθενών

*Kucuk O, et al. Urology 2001; 58:53-58*

σε 37/48 ασθενείς συμπεριλαμβανομένων 18 με  $\geq 50\%$  και 19  $\geq 85\%$  ανταπόκριση. Μεγαλύτερο όφελος: ασθενείς με μικρότερο Gleason score, μικρότερο PSA και οι οποίοι είχαν προηγουμένως λάβει φλουταμίδα.

*Qian SB, et al. Int Urol Nephrol. 2015; 47(3):479-84*

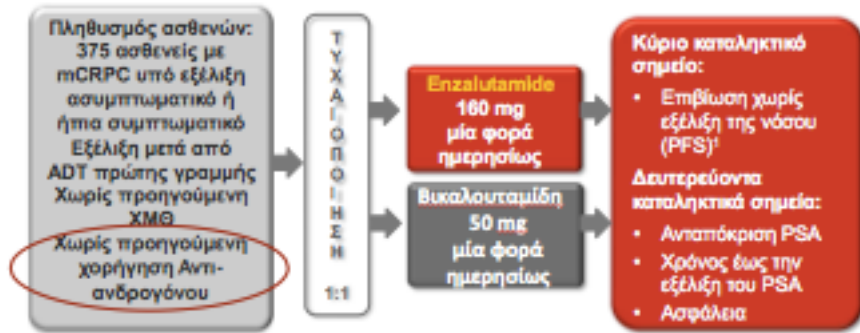
- Αύξηση του χρόνου χωρίς μεταστάσεις στο 44,7 % ασθενών με M0 CRPC (μείωση PSA  $\geq 50\%$ ).

*Lodde M, et al. Urology 2010; 76:1189-1193*

# Μπικαλουταμίδη vs. enzalutamide

## TERRAIN- Σχεδιασμός μελέτης

Φάσης 2, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της enzalutamide έναντι της βικαλουταμίδης σε ασθενείς με mCRPC που έχουν υποστεί ευνουχισμό.

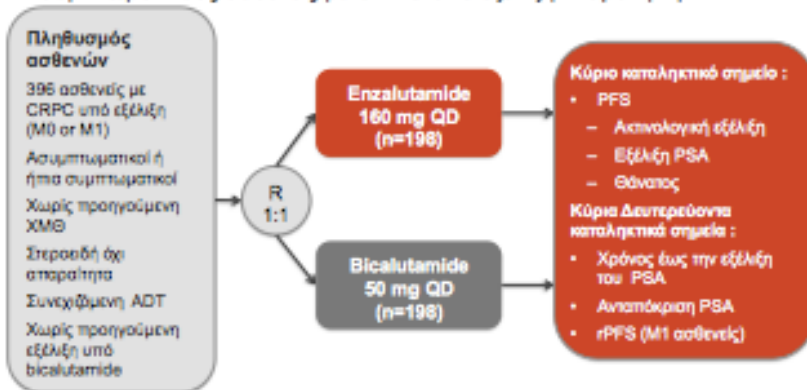


Η θεραπεία με enzalutamide + ADT, έναντι της bicalutamide + ADT, συσχετίζεται με:

- 56% μείωση του κινδύνου εξέλιξης της νόσου ( $p < 0,0001$ ), σε όλες τις προκαθορισμένες υπο-ομάδες ασθενών
- Σημαντικά αυξημένο χρόνο μέχρι την εξέλιξη του PSA ( $p < 0,0001$ )
- 49% μείωση του κινδύνου ακτινολογικής εξέλιξης της νόσου
- Αυξημένες ανταποκρίσεις στο PSA (82% έναντι 21%)
- Σημαντικά αυξημένο χρόνο μέχρι την υποβάθμιση των βαθμολογιών της αξιολόγησης ποιότητας ζωής FACT-P ( $p = 0,0067$ )
- Αυξημένες ανταποκρίσεις στην ομάδα ασθενών με μετρήσιμη νόσο

## STRIVE: Σχεδιασμός μελέτης

- Πολυκεντρική, Φάσης 2, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, μελέτη της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας σε ασυμπτωματικούς ή ήπια συμπτωματικούς ασθενείς με CRPC υπό εξέλιξη παράλληλη την ADT



Η Enzalutamide+ADT ήταν αποτελεσματικότερη της bicalutamide+ADT σε ασθενείς με M0 ή M1 CRPC, όπως αποδείχθηκε από:

- Τη μείωση κατά 76% του κινδύνου εξέλιξης της νόσου ( $p < 0,0001$ )
- Την αύξηση του χρόνου μέχρι την εξέλιξη του PSA
- Υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης PSA
- Αυξημένη rPFS

## Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται παλαιότεροι ορμονικοί χειρισμοί ως 2<sup>ης</sup> γραμμής θεραπείες;

*For a patient who is not considered a candidate for chemotherapy, 52% of the panel members felt that in the era of endocrine manipulations with proven overall survival benefit, such as abiraterone and enzalutamide, these older agents are not appropriate treatments, if abiraterone and enzalutamide are available. Nevertheless, 32% would use them in a minority of selected patients and 16% in the majority of patients.*

*(Gillessen, Ann Oncol 2015 from St. Gallen 2015 Consensus on advanced PC)*

ADVANCED PROSTATE CANCER  
CONSENSUS CONFERENCE: APCCC  
ST.GALLEN/SWITZERLAND  
12-14 MARCH 2015

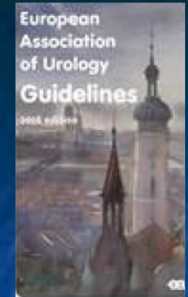


# Προσθήκη εστραμουστίνης

Η προσθήκη εστραμουστίνης σε CRPC έχει μελετηθεί/μελετάται σε συνδυασμό με ΧΜΘ, κυρίως docetaxel, mitoxantrone και epirubicin

Στο παρελθόν έχει χρησιμοποιηθεί και σαν μονοθεραπεία

# Συνέχιση της μονοθεραπείας με ανάλογο LHRH ή αντι-LHRH



## 6.11 Treatment: Castration-resistant PCa (CRPC)

### 6.11.4 *Androgen deprivation in castration-resistant PCa*

Eventually men with PCa show evidence of disease progression despite castration. In this situation continued testicular androgen suppression in CRPC is debatable [839].

Two trials have shown only a marginal survival benefit for patients remaining on LHRH analogues during second- and third-line therapies [840, 841]. However, in the absence of prospective data, the modest potential benefits of a continuing castration outweigh the minimal risk of treatment. In addition, all subsequent treatments have been studied in men with ongoing androgen suppression and therefore it should be continued indefinitely in these patients.



# Συνέχιση της μονοθεραπείας με ανάλογο LHRH ή αντι-LHRH

## Η αμφισβήτηση:

J Clin Oncol. 1988 Sep;6(9):1456-66.

**Androgen priming and chemotherapy in advanced prostate cancer: evaluation of determinants of clinical outcome.**

Manni A<sup>1</sup>, Bartholomew M, Caplan R, Boucher A, Santen R, Lipton A, Harvey H, Simmonds M, White-Hershey D, Gordon R, et al.

Am J Clin Oncol. 2011 Apr;34(2):140-4. doi: 10.1097/COC.0b013e3181d2ed7d.

**Role of androgen deprivation treatment in patients with castration-resistant prostate cancer, receiving docetaxel-based chemotherapy.**

Lee JL<sup>1</sup>, Eun Kim J, Ahn JH, Lee DH, Lee J, Kim CS, Hyuk Hong J, Hong B, Song C, Ahn H.

## Οριακό όφελος στην επιβίωση:

J Clin Oncol. 1994 Sep;12(9):1868-75.

**Effects of continued androgen-deprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase II chemotherapy trials for hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group report.**

Hussain M<sup>1</sup>, Wolf M, Marshall E, Crawford ED, Eisenberger M.

J Clin Oncol. 1993 Nov;11(11):2167-72.

**Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer.**

Taylor CD<sup>1</sup>, Elson P, Trump DL.

Όλες οι κλινικές μελέτες των νεώτερων φαρμάκων  
γιά τον mCRPC έχουν πραγματοποιηθεί υπό ADT



Μη μεταστατικός:  
Αύξηση PSA

Μεταστατικός:  
Ασυμπτωματικός

Μεταστατικός:  
Συμπτωματικός

Ανδρογονικός αποκλεισμός

Στόχοι

- Αύξηση επιβίωσης
- Παρεμπόδιση μεταστάσεων

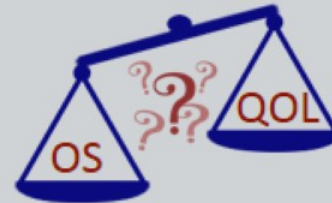
- Υποχώρηση της νόσου
- Αύξηση της επιβίωσης
- Παρεμπόδιση μεταστάσεων
- Ποιότητα ζωής

# mCRPC

## *Shared Decision-Making*

### Patient

- Values
- Expectations
- Preferences



### Therapy

- Benefits (overall survival, QOL)
- Risks
- Goals of care

### Context

- Family concerns
- Health (eg, comorbidities)
- Financial issues

**Real-world patients differ from patients in clinical trials**

## The three Ps

- **Preserve**
  - Quality of life
  - Performance status
- **Prevent**
  - Pain
  - Complications (e.g. SREs)
  - Decline in performance status
- **Prolong**
  - Life

# mCRPC Disease States and Agents Tested in Phase 3 Trials

## Metastatic Castration-Resistant

Asymptomatic/min sx

Sipuleucel-T

Abiraterone

Enzalutamide

Docetaxel

Chemo-naive,  
symptomatic

Docetaxel

Radium-223

Strontium-89

Samarium-153

Mitoxantrone

Prior docetaxel

Cabazitaxel

Radium-223

Abiraterone

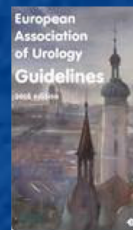
Enzalutamide

Sipuleucel-T

Extends survival time

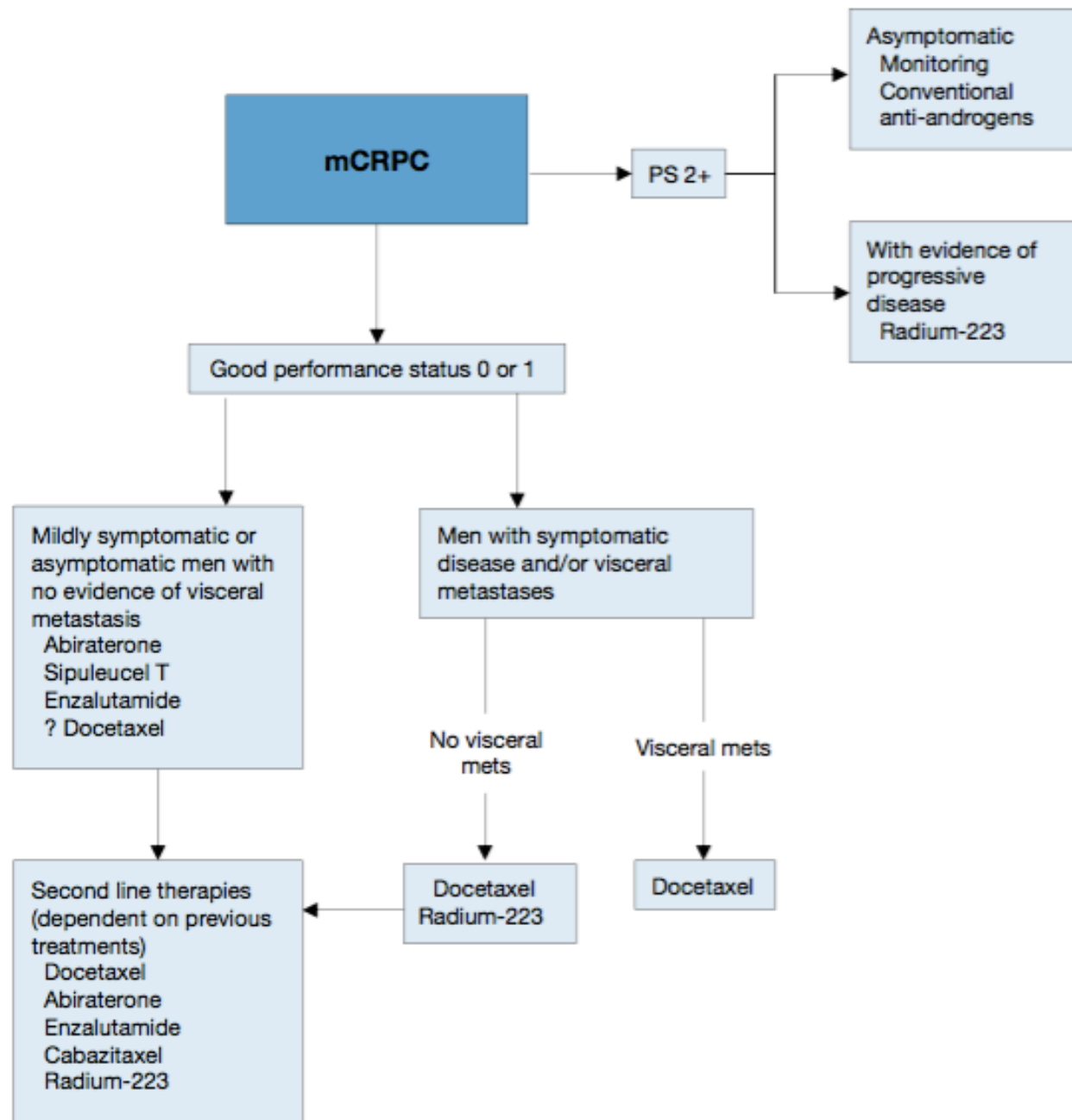
Pain palliation only

<p>Treat patients with mCRPC with life prolonging agents. Base the choice of first line treatment on the performance status, symptoms, comorbidities and extent of disease (alphabetical order: abiraterone, docetaxel, enzalutamide, radium-223, sipuleucel-T).</p>	1b	A
--	----	---



# Guidelines on Prostate Cancer

Figure 6.11.1: Flowchart of the potential therapeutic options after PSA progression following hormonal therapy in metastatic patients.



Ο ασθενής είναι ασυμπτωματικός με PSA 15 ng/mL και 3 οστικές μεταστάσεις στο στέρνο, την θωρακική μοίρα της Σ.Σ. και το λαγόνιο.

Λαμβάνει ανδρογονικό αποκλεισμό με ανάλογο LHRH ανά 3μηνο.

Ποιές είναι οι θεραπευτικές επιλογές (παράλληλα με τον συνεχιζόμενο ανδρογονικό αποκλεισμό) :

1. Docetaxel
2. Abiraterone + prednisone
3. Enzalutamide
4. Radium-223
5. Docetaxel + Radium-223



Asymptomatic or minimally-symptomatic, mCRPC without prior docetaxel chemotherapy

mCRPC

Good performance status 0 or 1

Mildly symptomatic or asymptomatic men with no evidence of visceral metastasis

Abiraterone  
Sipuleucel T  
Enzalutamide  
? Docetaxel

Index Patient 2

**STANDARD**

(A) Abiraterone + prednisone, (A) enzalutamide, (B) docetaxel, or (B) sipuleucel-T to patients with asymptomatic or minimally symptomatic mCRPC with good performance status and no prior docetaxel chemotherapy

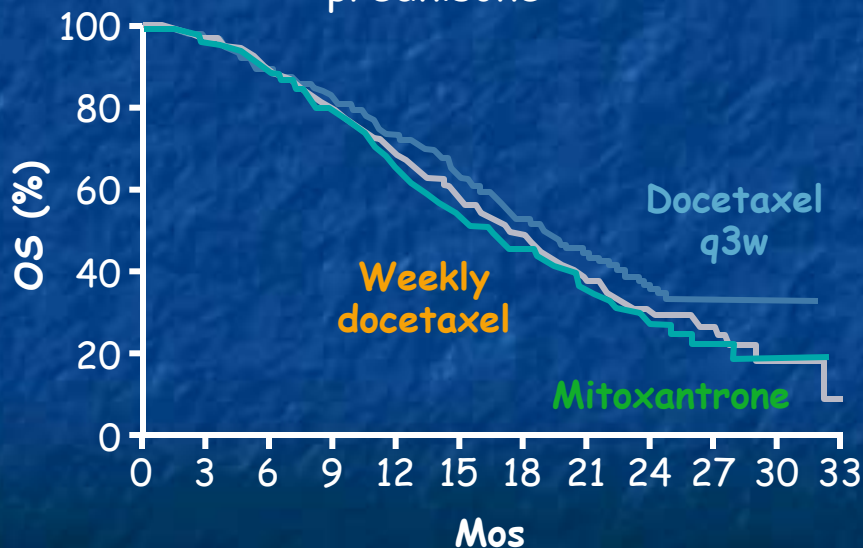
**OPTION**

First-generation anti-androgen therapy, ketoconazole + steroid or observation to patients with asymptomatic or minimally symptomatic mCRPC with good performance status and no prior docetaxel chemotherapy who do not want or cannot have one of the standard therapies

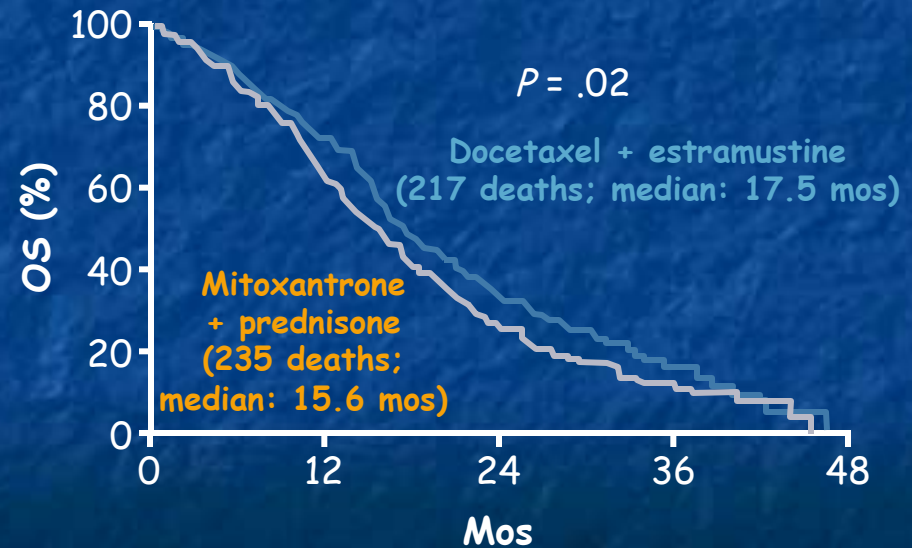
# Management of mCRPC: Chemotherapy

- The standard of care for CRPC changed from mitoxantrone/prednisone to docetaxel/prednisone based on TAX-327 and SWOG 99-16 studies<sup>[1,2]</sup>

**TAX-327:** Docetaxel improved survival and rates of response in terms of pain, PSA level, and quality of life vs mitoxantrone/prednisone<sup>[1]</sup>



**SWOG 99-16:** Docetaxel/estramustine improved median survival by 2 mos vs mitoxantrone/prednisone<sup>[2]</sup>



1. Tannock TF, et al. *N Engl J Med.* 2004;351:1502-1512.  
2. Petrylak DP, et al. *N Engl J Med.* 2004;351:1513-1520.

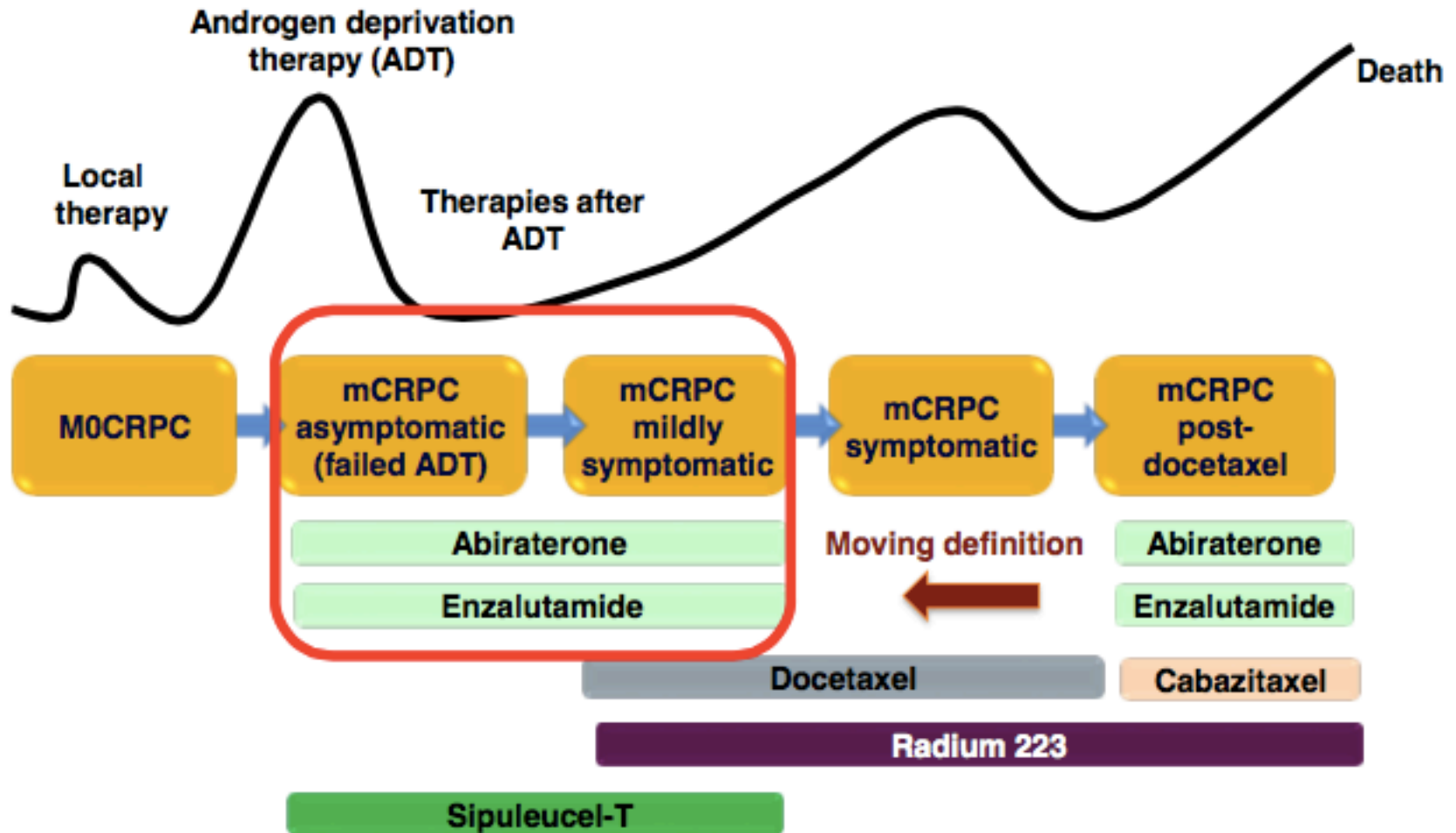
## Phase 3 Clinical Trial: Cabazitaxel

---

- FIRSTANA
  - Cabazitaxel (25 vs 20 mg/m<sup>2</sup>) + prednisone vs docetaxel + prednisone
  - N = 1,170, chemotherapy-naïve
  - Primary outcome: OS
  - Expected results: 2015

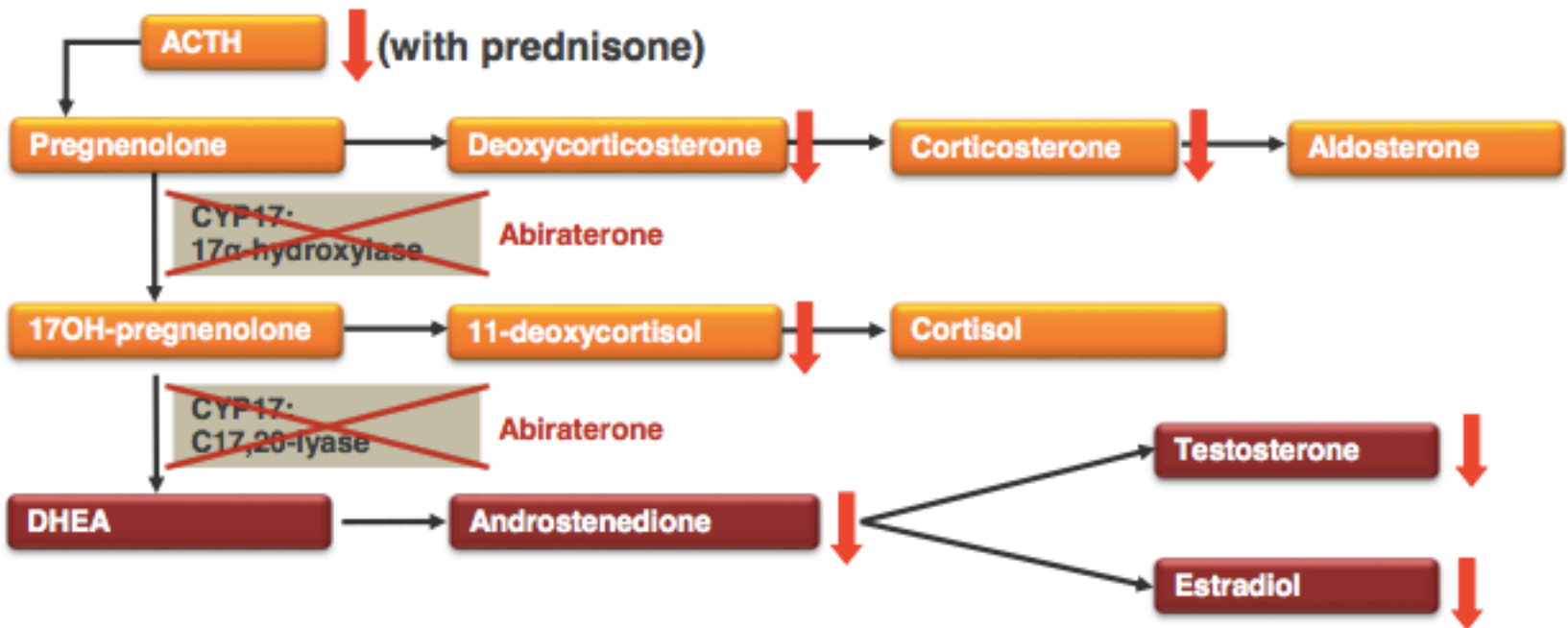
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01308567>.

# Current Treatment Paradigm is Evolving

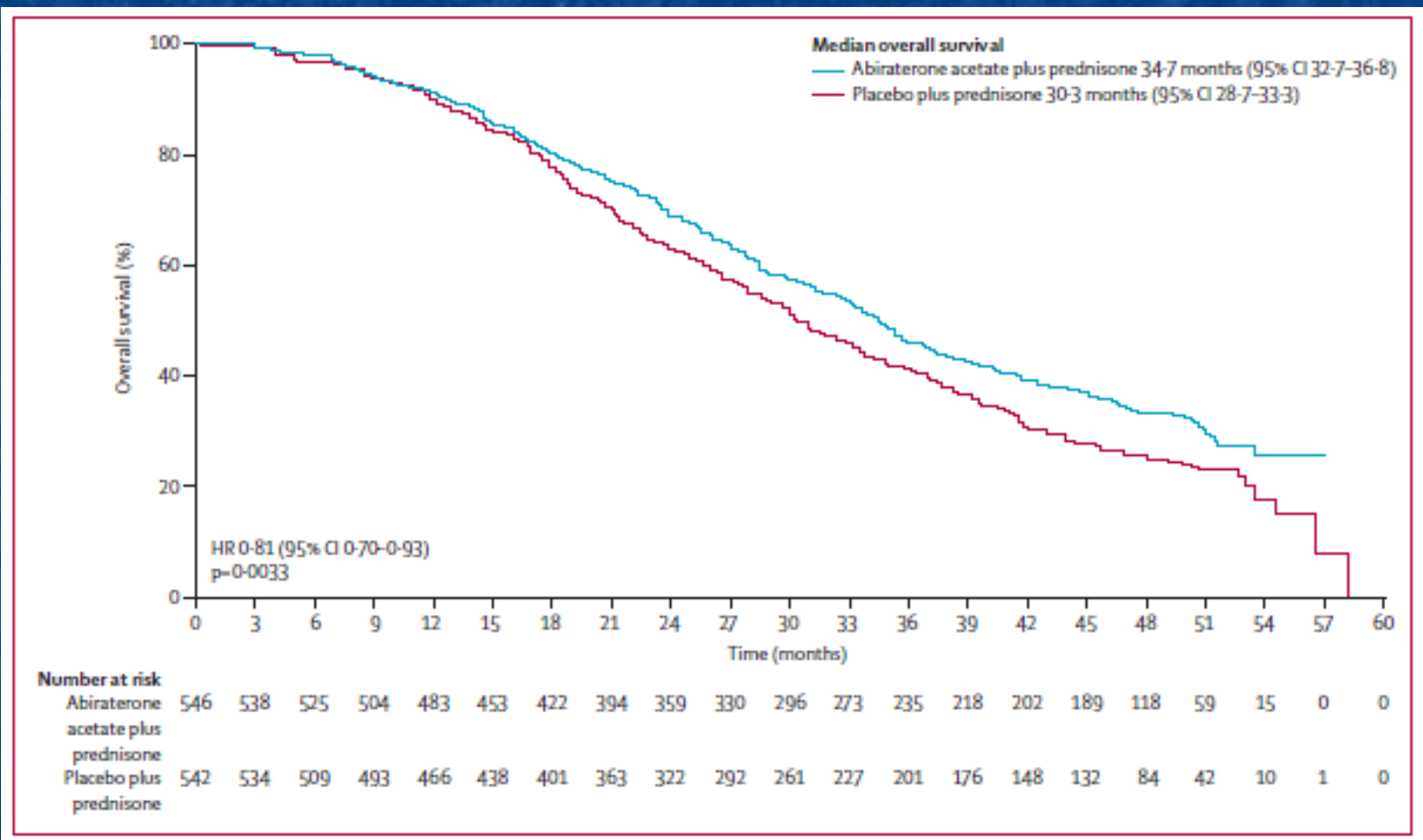


# Αμπιρατερόνη: αναστολέας σύνθεσης επινεφριδιακών ανδρογόνων

## Abiraterone inhibits CYP17: 17 $\alpha$ -hydroxylase/17,20-lyase

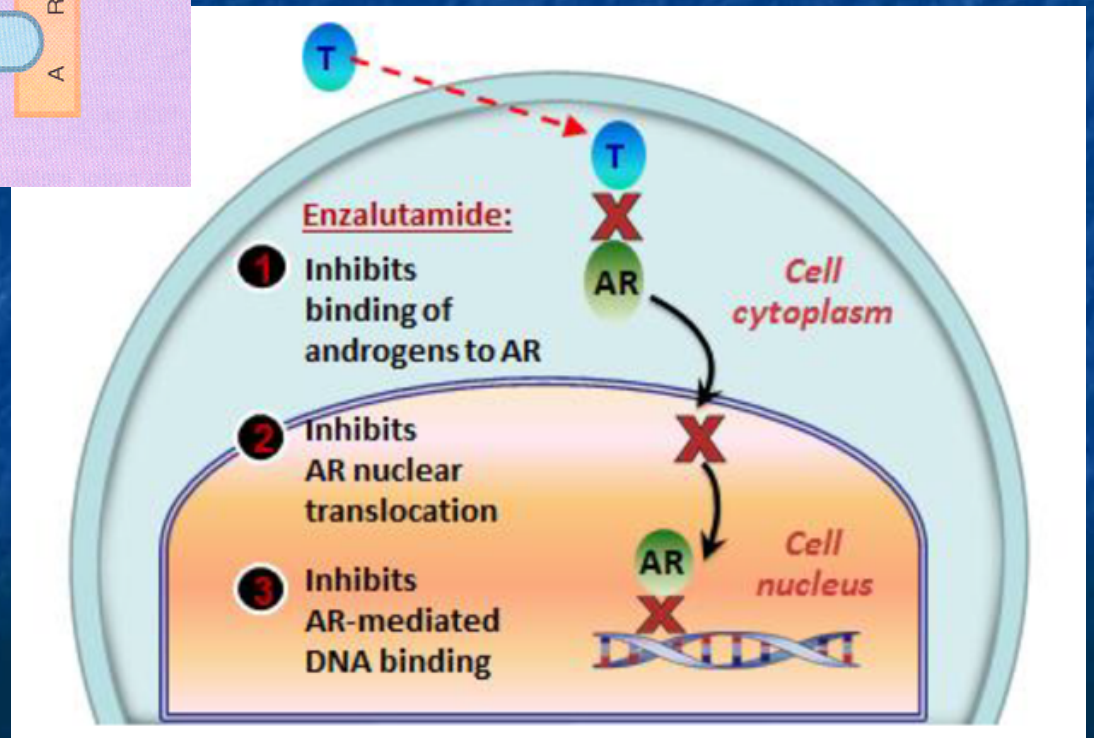
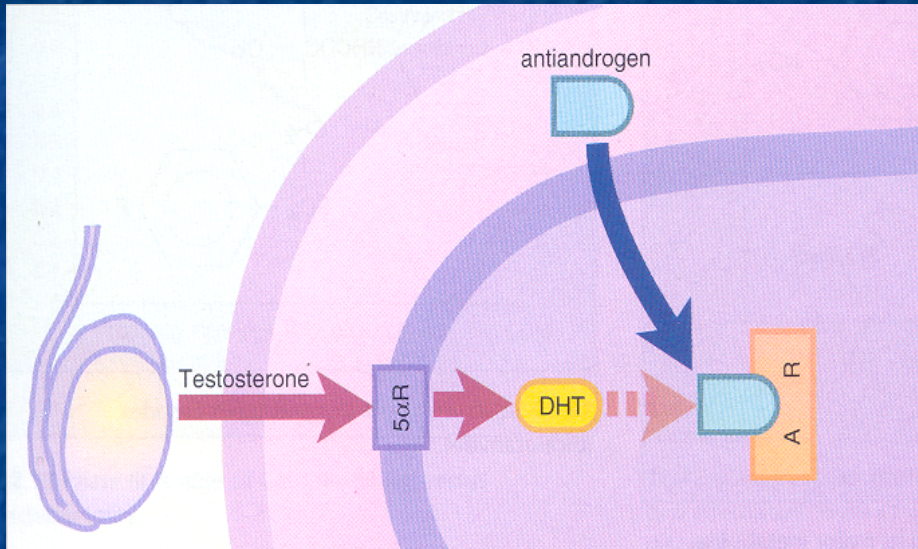


**Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study**

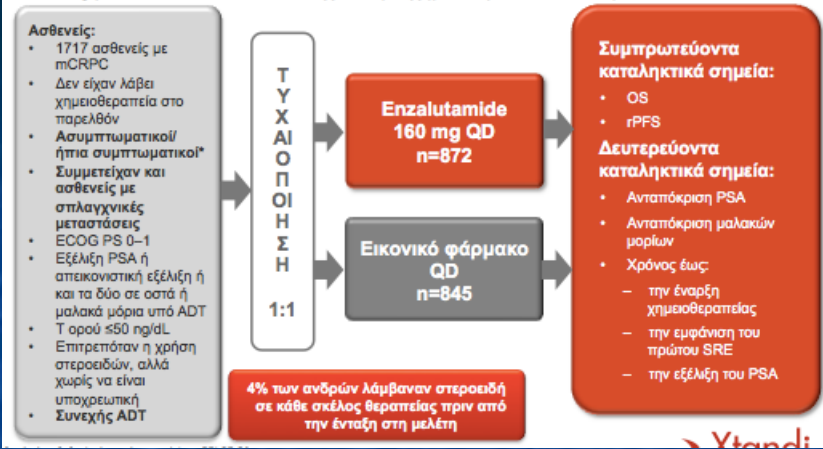


*Ryan CJ, et al. Lancet Oncol. 2015;16(2):152-60.*

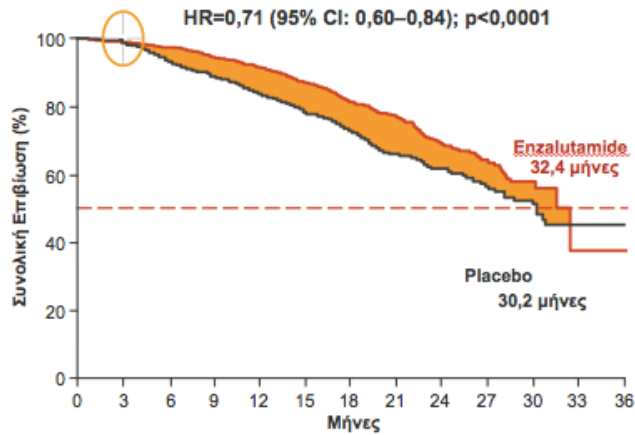
# Ενζαλουταμίδη: ακόμη ένα αντιανδρογόνο;



Η PREVAIL είναι μία Φάσης 3, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της enzalutamide σε ασθενείς με mCRPC οι οποίοι δεν είχαν λάβει χημειοθεραπεία στο παρελθόν

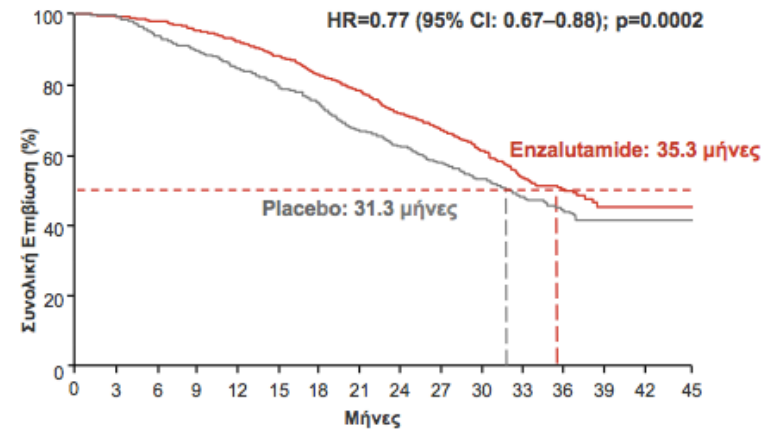


## Η Enzalutamide μείωσε τον κίνδυνο θανάτου κατά 29%



Enzalutamide, n	872	863	850	824	797	745	566	395	244	128	33	2	0
Placebo, n	845	835	781	744	701	644	484	328	213	102	27	2	0

## Τελική ανάλυση συνολικής επιβίωσης



Enzalutamide, n	872	863	850	824	798	758	710	665	597	441	289	174	86	21	2	0
Placebo, n	845	835	782	745	702	657	612	551	504	365	254	153	72	16	2	0

*Beer TM, et al. N Engl J Med 2014;371:424-33.  
Tombal B. EAU 2015. Late-breaking abstract.*



## First-Line Chemotherapy Options: Considerations in the Abiraterone/Enzalutamide Era

---

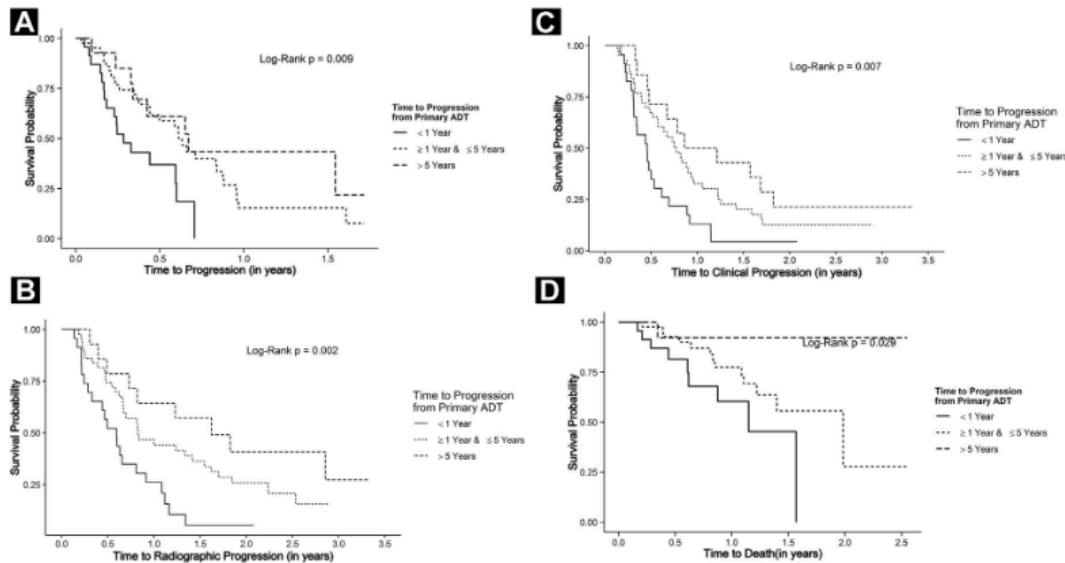
- With abiraterone and enzalutamide approved in the pre-chemotherapy setting...
  - Are there any patients who might benefit from chemotherapy first?
    - Clinical prognostic/predictive models
    - Biomarkers
    - Neuro-endocrine differentiation

# The Effect of Time to Castration Resistance on Outcomes With Abiraterone and Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer

Jonathan Hung,<sup>1</sup> Andrew R. Taylor,<sup>2</sup> George W. Divine,<sup>2</sup> Jason M. Hafron,<sup>1</sup>  
Clara Hwang<sup>3</sup>

*Clinical Genitourinary Cancer*, Vol. 14, No. 5, 381-8 © 2016

**Figure 2** Kaplan-Meier Plot of Time to Prostate-Specific Antigen Progression (A), Radiographic Progression (B), Clinical Progression (C), and Overall Survival (D) After Novel Hormonal Treatment, Stratified by Time to Castration Resistance With Primary Androgen Deprivation Therapy (ADT). (Log-Rank 2-Degrees of Freedom P Value for Any Strata Effect)



**Conclusion:**  
A rapid time to progression during primary ADT was associated with poor outcomes but was not an independent predictor of the response to enzalutamide or abiraterone.

# Emerging Biomarkers

- Quantify AR-V7 levels to identify patients less likely to respond to AR pathway inhibitors<sup>[a]</sup>

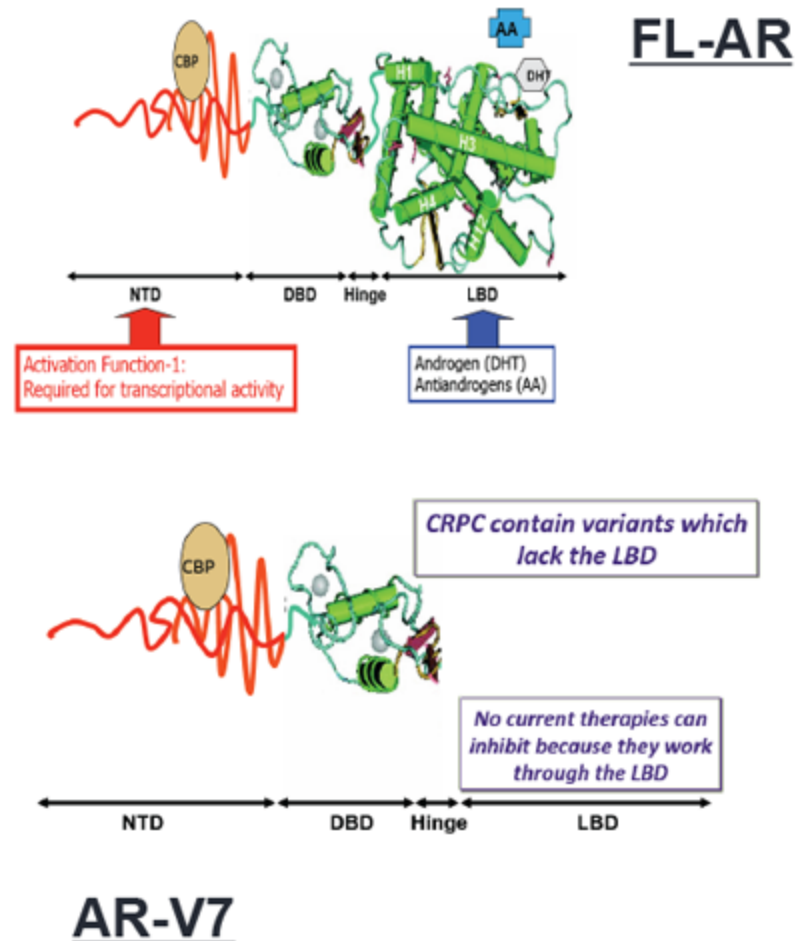
## Patients responding to treatment (%)

	AR-V7 positive	AR-V7 negative
Abiraterone (n = 31)	0	68
Enzalutamide (n = 31)	0	53

- Sequence plasma DNA for biomarkers of therapeutic resistance<sup>[b]</sup>
- Defects in DNA repair genes were associated with a response to PARP inhibitor olaparib<sup>[c]</sup>

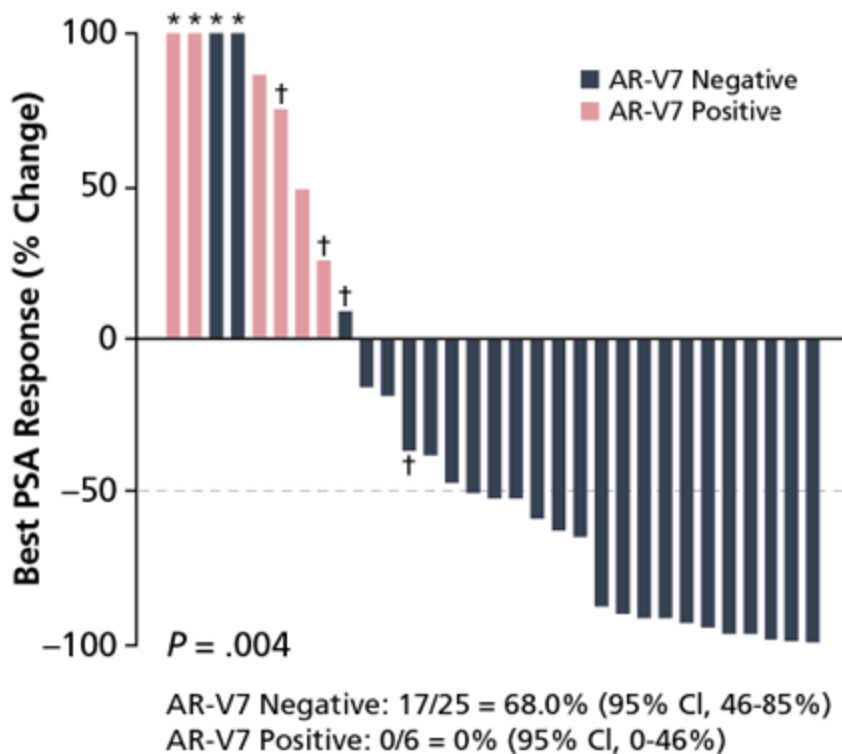
# AR-V7: An Important Possible Mechanism of Resistance

- Most abundant AR-spliced variant
- Constitutively active and cannot be blocked by LBD-targeting drugs
- Expression increased around 20-fold in CRPC
  - Still minority compared to FL-AR



FL-AR: full-length AR; LBD: ligand-binding domain.

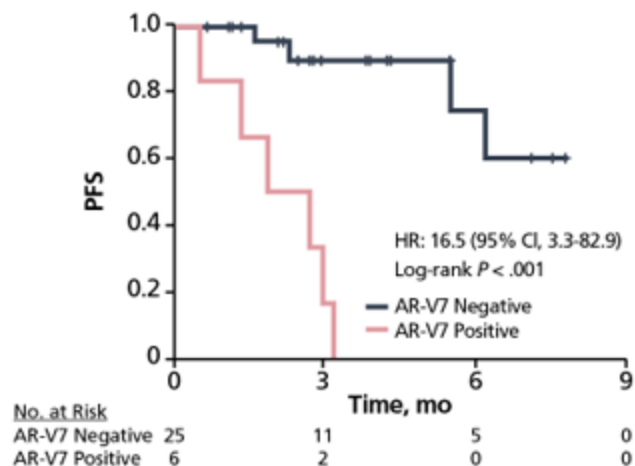
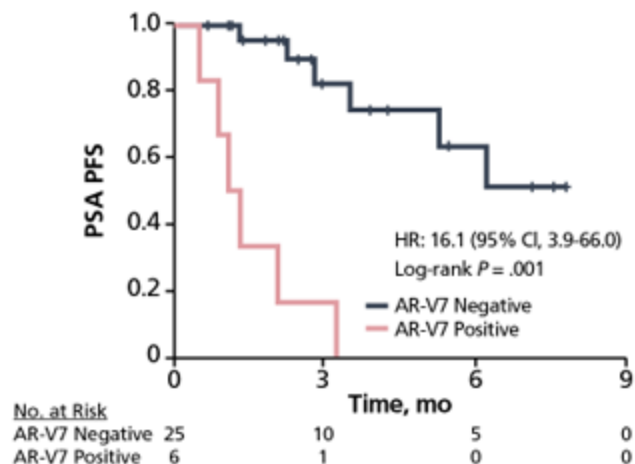
# AR-V7 Detection From CTCs and Subsequent Response to Abiraterone



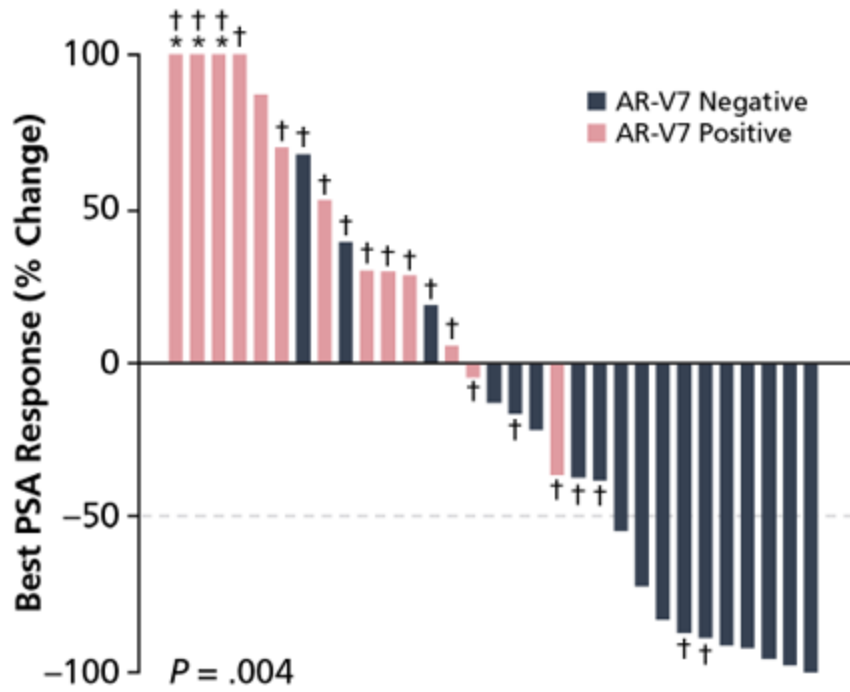
\* Increase of more than 100% in best PSA response.  
† Patients who had previously received enzalutamide.

CTC: circulating tumor cell.

Antonarakis E et al. *N Engl J Med.* 2014;371:1028-1038.

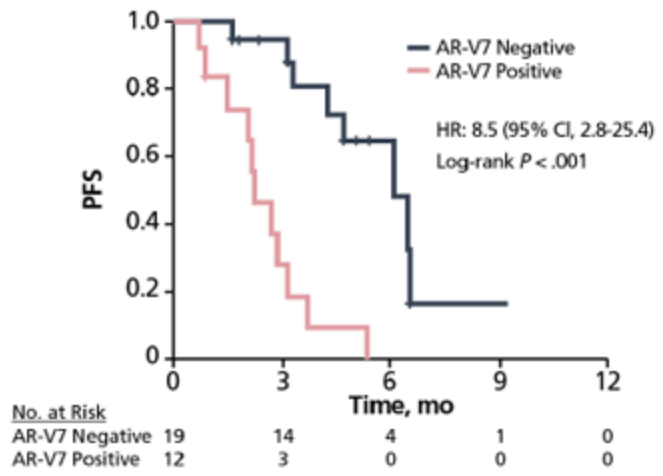
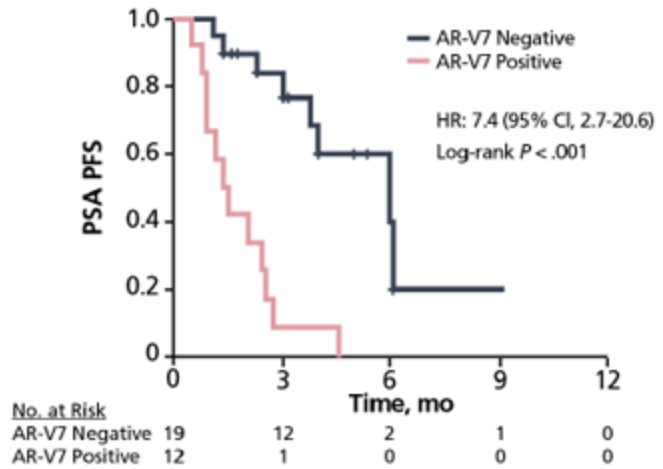


# AR-V7 Detection From CTCs and Subsequent Response to Enzalutamide



AR-V7 Negative: 10/19 = 52.6% (95%CI, 29-76%)  
 AR-V7 Positive: 0/12 = 0% (95%CI, 0-26%)

\* Increase of more than 100% in best PSA response.  
 † Patients who had previously received abiraterone.



Antonarakis E et al. *N Engl J Med.* 2014;371:1028-1038.

# Πρόγνωση resistance σε abiraterone

Sci Transl Med. 2015 Nov 4;7(312):312re10. doi: 10.1126/scitranslmed.aac9511.

## Plasma AR and abiraterone-resistant prostate cancer.

Romanel A<sup>1</sup>, Gasi Tandefelt D<sup>2</sup>, Conteduca V<sup>3</sup>, Jayaram A<sup>4</sup>, Casiraghi N<sup>1</sup>, Wetterskog D<sup>2</sup>, Salvi S<sup>5</sup>, Amadori D<sup>5</sup>, Zafeiriou Z<sup>4</sup>, Rescigno P<sup>4</sup>, Bianchini D<sup>4</sup>, Gurioli G<sup>5</sup>, Casadio V<sup>5</sup>, Carreira S<sup>2</sup>, Goodall J<sup>2</sup>, Wingate A<sup>4</sup>, Ferraldeschi R<sup>4</sup>, Tunariu N<sup>4</sup>, Flohr P<sup>2</sup>, De Giorgi U<sup>5</sup>, de Bono JS<sup>4</sup>, Demichelis F<sup>6</sup>, Attard G<sup>7</sup>.

### ⊕ Author information

#### Abstract

Androgen receptor (AR) gene aberrations are rare in prostate cancer before primary hormone treatment but emerge with castration resistance. To determine AR gene status using a minimally invasive assay that could have broad clinical utility, we developed a targeted next-generation sequencing approach amenable to plasma DNA, covering all AR coding bases and genomic regions that are highly informative in prostate cancer. We sequenced 274 plasma samples from 97 castration-resistant prostate cancer patients treated with abiraterone at two institutions. We controlled for normal DNA in patients' circulation and detected a sufficiently high tumor DNA fraction to quantify AR copy number state in 217 samples (80 patients). Detection of AR copy number gain and point mutations in plasma were inversely correlated, supported further by the enrichment of nonsynonymous versus synonymous mutations in AR copy number normal as opposed to AR gain samples. Whereas AR copy number was unchanged from before treatment to progression and no mutant AR alleles showed signal for acquired gain, we observed emergence of T878A or L702H AR amino acid changes in 13% of tumors at progression on abiraterone. Patients with AR gain or T878A or L702H before abiraterone (45%) were 4.9 and 7.8 times less likely to have a  $\geq 50$  or  $\geq 90\%$  decline in prostate-specific antigen (PSA), respectively, and had a significantly worse overall [hazard ratio (HR), 7.33; 95% confidence interval (CI), 3.51 to 15.34;  $P = 1.3 \times 10^{-9}$ ] and progression-free (HR, 3.73; 95% CI, 2.17 to 6.41;  $P = 5.6 \times 10^{-7}$ ) survival. Evaluation of plasma AR by next-generation sequencing could identify cancers with primary resistance to abiraterone.

# Choice of abiraterone vs enzalutamide<sup>a,b</sup>

## COU-302: Adverse Events

AE, n (%)	Abiraterone-Prednisone (n = 542)	Prednisone Alone (n = 540)
Any AE	537 (99)	524 (97)
Grade 3 or 4 AE	258 (48)	225 (42)
Any serious AE	178 (33)	142 (26)
AE leading to treatment discontinuation	55 (10)	49 (9)
AE leading to death <sup>a</sup>	20 (4)	12 (2)

<sup>a</sup> The most common AEs leading to death were general disorders, including disease progression, a decline in physical health, and infections including pneumonia and respiratory tract infection.

AE: adverse event; ALT: alanine aminotransferase; AST: alanine transaminase.  
Ryan CJ et al. *N Engl J Med.* 2013;368:138-148.

AE of Grade 1-4 in Either Group, n (%)	Abiraterone-Prednisone (n = 542)	Prednisone Alone (n = 540)
Fatigue	212 (39)	185 (34)
Back pain	173 (32)	173 (32)
Arthralgia	154 (28)	129 (24)
Nausea	120 (22)	118 (22)
Constipation	125 (23)	103 (19)
Hot flush	121 (22)	98 (18)
Diarrhea	117 (22)	96 (18)
Bone pain	106 (20)	103 (19)
Fluid retention	150 (28)	127 (24)
Hypokalemia	91 (17)	68 (13)
Hypertension	118 (22)	71 (13)
Cardiac disorders	102 (19)	84 (16)
ALT/AST elevation	63 (12)	27 (5)

## PREVAIL: Most Common Adverse Events<sup>a</sup> and Adverse Events of Interest

AE, %	All Grades		Grade 3+ Events	
	Enzalutamide (n = 871)	Placebo (n = 844)	Enzalutamide (n = 871)	Placebo (n = 844)
Fatigue	35.6	25.8	1.8	1.9
Back pain	27.0	22.2	2.5	3.0
Constipation	22.2	17.2	0.5	0.4
Arthralgia	20.3	16.0	1.4	1.1
Cardiac AEs	10.1	7.8	2.8	2.1
Hypertension	13.4	4.1	6.8	2.3
ALT increased	0.9	0.6	0.2	0.1
Seizure	0.0 <sup>b</sup>	0.1	0.0 <sup>b</sup>	0.0

<sup>a</sup> At least 20% on enzalutamide and  $\geq 2\%$  more than placebo.

<sup>b</sup> One seizure occurred after the data cut-off date.

Beer TM et al. *J Clin Oncol.* 2014;32(suppl 4):Abstract LBA1<sup>^</sup>.

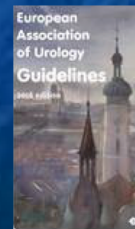
- Avoid abiraterone in patients with diabetes or heart failure (required steroid use may exacerbate diabetes and edema)
- Avoid enzalutamide in elderly, frail patients (due to concerns over fatigue secondary to enzalutamide)

a. Small EJ et al. *Clin Cancer Res.* 2015;21:3862-3869. b. Quinn DI et al. *J Clin Oncol.* 33, 2015 (suppl; abstr 5040).



### 6.11.7 **Monitoring of treatment**

Baseline examinations should include history and clinical examination as well as baseline bloods (PSA, FBC, renal function, LFTs, ALP), bone scan and CT of chest abdomen and pelvis [852]. Prostate-specific antigen alone is not reliable enough for monitoring disease activity in advanced CRPC, since visceral metastases may develop in men without rising PSA [847]. Instead PCWG2 recommends a combination of bone scintigraphy and CT scans, PSA measurements and clinical benefit in assessing men with CRPC [842]. A majority of experts at a recent consensus meeting suggested regular review and repeat blood profile every 2-3 months with bone scintigraphy and CT scans at least every 6 months even in the absence of a clinical indication [852]. This reflects that the agents with a proven OS survival benefit all have potential toxicity and considerable cost and patients with no objective benefit should have treatment modified. This panel stressed that such treatments should not be stopped for PSA progression alone. Instead at least two of three criteria (PSA progression, radiographic progression and clinical deterioration) should be fulfilled to stop treatment.



# Guidelines on Prostate Cancer

Υπάρχει ανάγκη πρόληψης οστικών  
συμβαμάτων ;

# Treatment Options by Disease State

## Metastatic Castration-Resistant

Asymptomatic/min sx

Chemo-naive,  
symptomatic

Prior docetaxel

Antiresorptive bone therapy: zoledronic acid or denosumab

Sipuleucel-T\*

Docetaxel

Cabazitaxel

Abiraterone

Radium-223\*

Radium-223\*

Enzalutamide

Strontium-89

Abiraterone

Docetaxel

Samarium-153

Enzalutamide

Second line  
hormonal therapy

Mitoxantrone

Sipuleucel-T\*

Docetaxel  
rechallenge

Other chemo

\*No visceral disease

Extends survival time

Pain palliation only

No evidence based data

# Comparison of Antiresorptive Therapies

	Zoledronic Acid <sup>1</sup>	Denosumab <sup>2</sup>
Route	Intravenous	Subcutaneous
MOA	Bisphosphonate	Monoclonal antibody to RANK ligand
Dose and schedule	4 mg q3-4w*	120 mg q4w
Renal toxicity	Yes	No
Acute phase reactions	Yes, 18%	Some, 8%
Osteonecrosis of the jaw	Yes, 1%	Yes, 2%
Hypocalcemia	Some, 6%	Yes, 13%
Calcium and vitamin D	Yes	Yes
Survival benefit	No	No
FDA approved indication	CRPC bone mets	Bone mets

*\*Dose adjust for renal insufficiency.*

*1. Zoledronic acid [package insert]. 2016. 2. Denosumab [package insert]. 2016.*

<b>Recommendation</b>	<b>LE</b>	<b>GR</b>
Offer bone protective agents to patients with skeletal metastases to prevent osseous complications. However, the benefits must be balanced against the toxicity of these agents, and jaw necrosis in particular must be avoided.	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, radionuclides, 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

Critical issues of palliation must be addressed when considering additional systemic treatment, including management of pain, constipation, anorexia, nausea, fatigue and depression, which often occur.

Στον ασθενή χορηγήθηκε abiraterone+prednisone τις οποίες ανέχθηκε ικανοποιητικά με καλή ανταπόκριση για 18 μήνες οπότε σημειώθηκε εκ νέου αύξηση του PSA.

Δεδομένου ότι δεν σημειώνεται απεικονιστική πρόοδος της νόσου και παραμένει ασυμπτωματικός, η θεραπεία συνεχίζεται για άλλους 6 μήνες οπότε το PSA ανέρχεται σε 45 ng/mL και η νέα απεικόνιση αναδεικνύει νέες οστικές μεταστάσεις ενώ αιτιάζεται πόνο στη θωρακική μοίρα της Σ.Σ. με ένταση 4 σε 10βάθμια κλίμακα. Ο πόνος αντιμετωπίζεται ικανοποιητικά με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη.

Ποιό είναι το επόμενο θεραπευτικό βήμα;

1. Cabazitaxel
2. Docetaxel + prednisone
3. Enzalutamide
4. Radium-223 + docetaxel

**mCRPC**

Good performance status 0 or 1

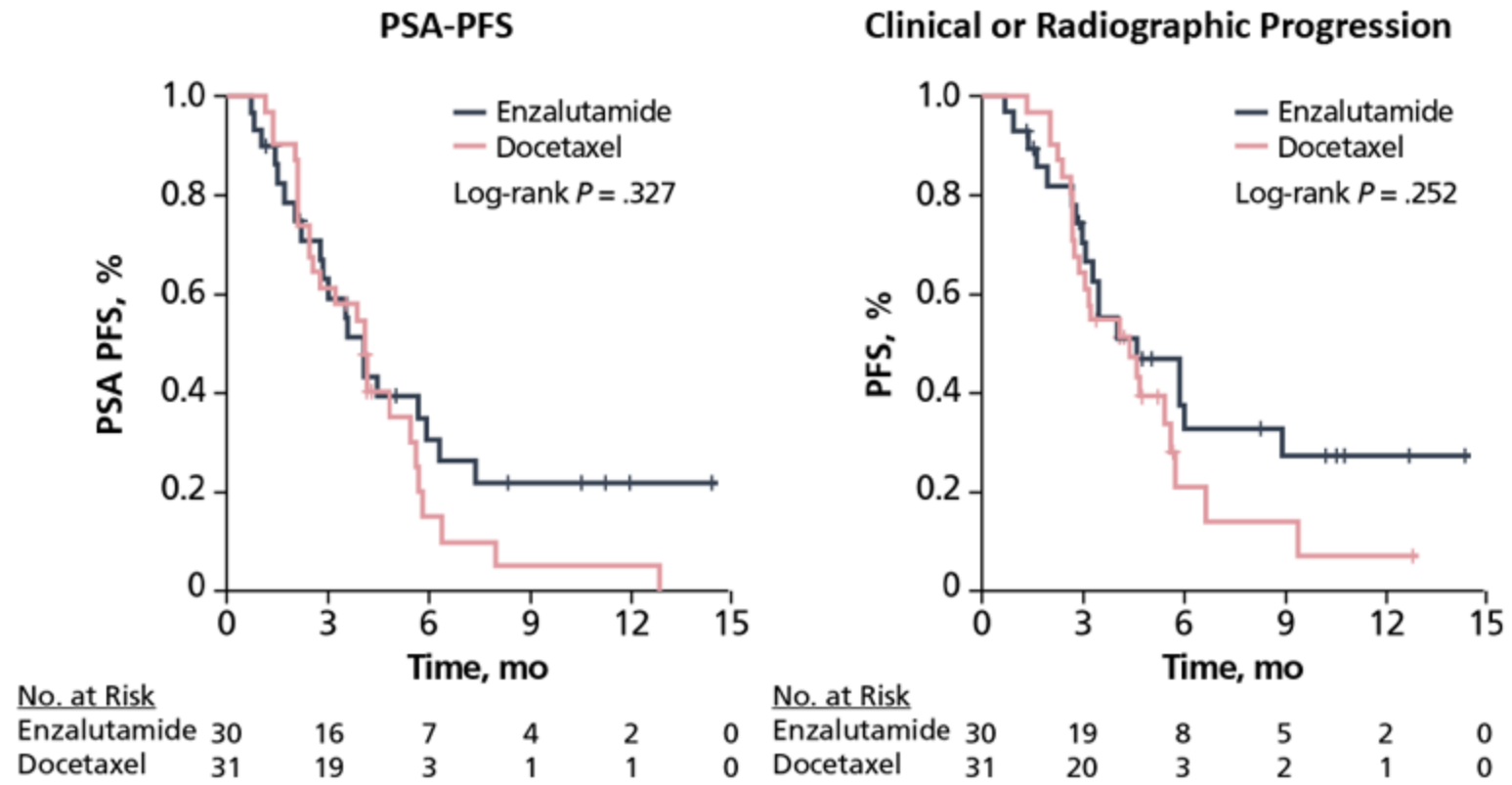
Mildly symptomatic or asymptomatic men with no evidence of visceral metastasis

Abiraterone  
Sipuleucel T  
Enzalutamide  
? Docetaxel

Second line therapies  
(dependent on previous treatments)

Docetaxel  
Abiraterone  
Enzalutamide  
Cabazitaxel  
Radium-223

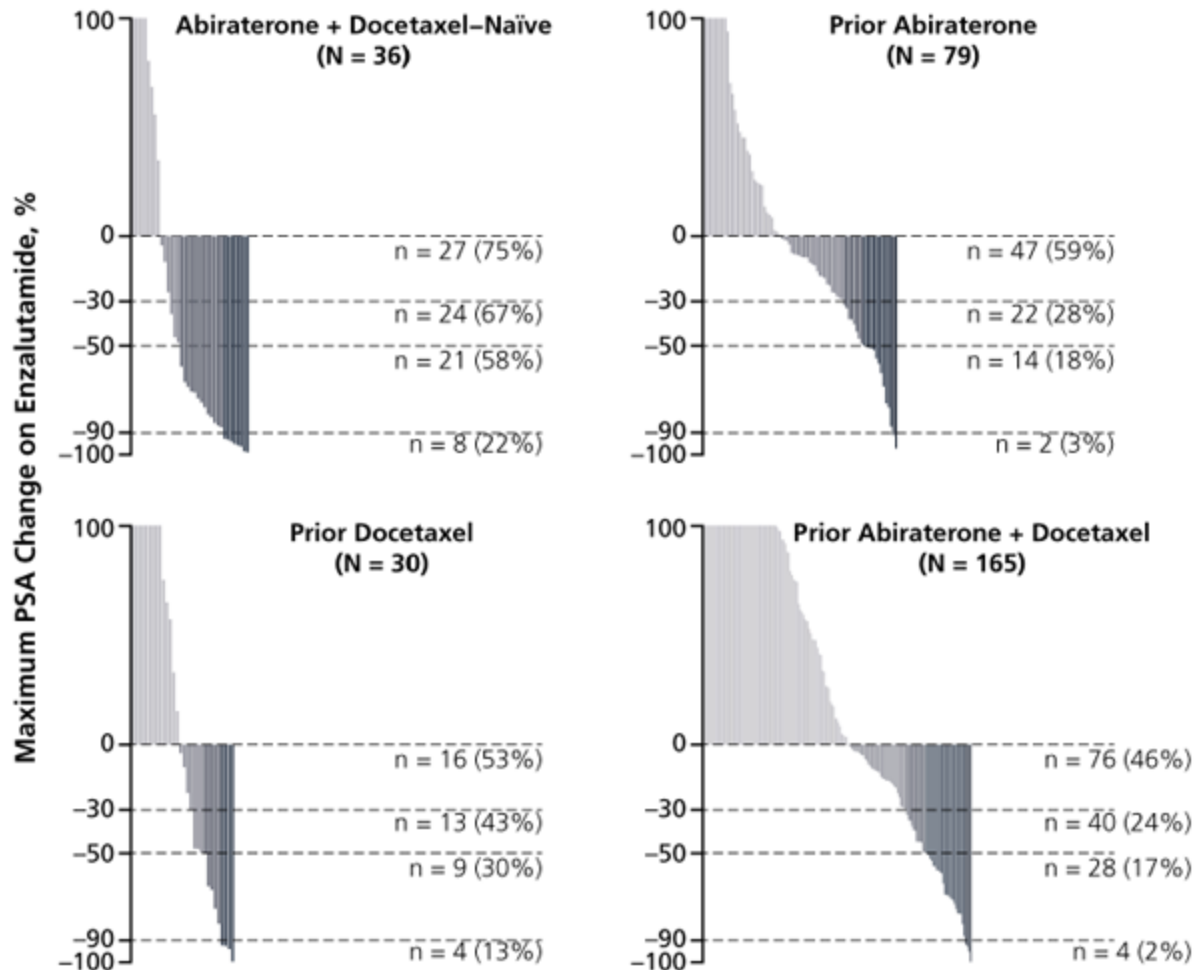
# What Should I Do After Progressing on One Hormonal Agent? Switch to the Next One? Chemotherapy?



Suzman DL et al. *Prostate*. 2014;74:1278-1285.



# PSA Decline on Enzalutamide Relative to Prior Therapy



Cheng HH et al. [published online ahead of print January 20, 2015]. *Prostate Cancer Prostatic Dis.*  
doi: 10.1038/pcan.2014.53.

## **Comparing Sequencing of Abiraterone and Enzalutamide in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Retrospective Study.**

Maughan BL<sup>1</sup>, Lubber B<sup>1</sup>, Nadal R<sup>1</sup>, Antonarakis ES<sup>1</sup>.

**RESULTS:** Eighty-one patients who satisfied our entry criteria were identified: 65 in the abiraterone-to-enzalutamide group and 16 in the enzalutamide-to-abiraterone group. There were no significant baseline differences between groups. Multivariable analysis suggested a difference between groups favoring the abiraterone-to-enzalutamide sequence with respect to combined PFS (HR 0.37, 95%CI 0.22-0.64,  $P < 0.001$ ). There was no statistical difference in OS between the groups after multivariable adjustment (HR 0.57, 95%CI 0.29-1.11,  $P = 0.098$ ), although OS was numerically superior in the abiraterone-to-enzalutamide group.

**CONCLUSIONS:** We observed differences suggesting improved outcomes favoring the abiraterone-to-enzalutamide sequence in men with mCRPC, with statistical confirmation in terms of PFS but not OS. Prospective studies are required to verify these hypothesis-generating findings. Further evaluation of biomarkers to inform optimal treatment sequencing in men with mCRPC is urgently needed.

# Subsequent Chemotherapy and Treatment Patterns After Abiraterone Acetate in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Post Hoc Analysis of COU-AA-302

Johann S. de Bono<sup>a,\*</sup>, Matthew R. Smith<sup>b</sup>, Fred Saad<sup>c</sup>, Dana E. Rathkopf<sup>d</sup>, Peter F.A. Mulders<sup>e</sup>, Eric J. Small<sup>f</sup>, Neal D. Shore<sup>g</sup>, Karim Fizazi<sup>h</sup>, Peter De Porre<sup>i</sup>, Thian Kheoh<sup>j</sup>, Jinhui Li<sup>k</sup>, Mary B. Todd<sup>l</sup>, Charles J. Ryan<sup>f</sup>, Thomas W. Flaig<sup>m</sup>

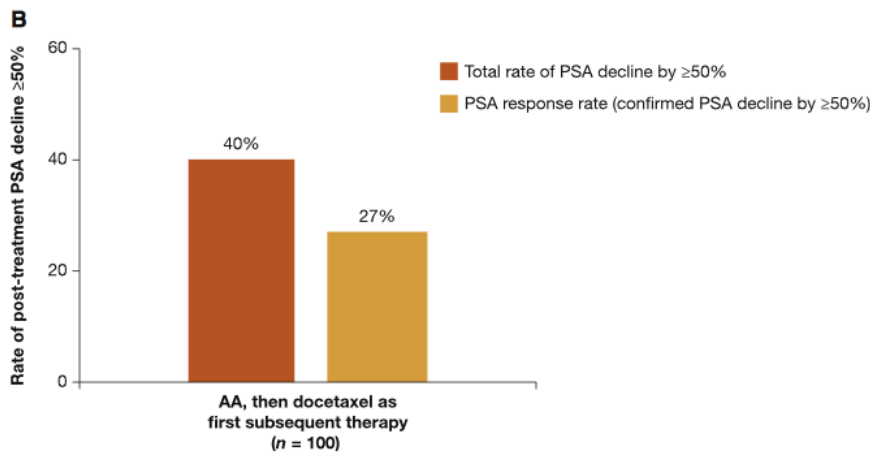
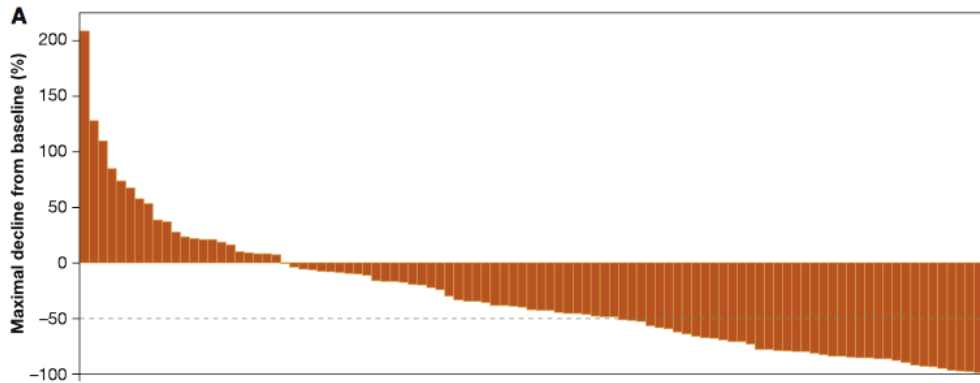


Fig. 2 - Unconfirmed PSA declines among patients treated with abiraterone acetate who received docetaxel as first subsequent therapy. (A) Maximum PSA decline from baseline. (B) Total and confirmed post-treatment PSA decline. Waterfall plot with maximum PSA change and PSA response rate for patients with available baseline PSA within 30 d of subsequent docetaxel therapy and at least one post-baseline PSA value. PSA = prostate-specific antigen; AA = abiraterone acetate plus prednisone.

Patients with mCRPC who progress with AA treatment may still derive benefit from subsequent docetaxel therapy.

# Docetaxel Activity in the Era of Life-prolonging Hormonal Therapies for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer

Edoardo Francini<sup>a,b,\*</sup>, Christopher J. Sweeney<sup>b</sup>

EUROPEAN UROLOGY 70 (2016) 410–412

**Table 1 – Patient characteristics and results**

Variable	TAX 327 [2]	SWOG 9916 [1]	Templeton et al. [3]	Mezynski et al. [5]	Azad et al. [8]	Aggarwal et al. [9]	Ueda et al. [6]
Type of study	Phase 3 trial	Phase 3 trial	Hospital registry	Hospital registry	Hospital registry	Hospital registry	Hospital registry
After abiraterone	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes
Patients, n	335	386	314	35	86	23	15
Age, yr, median	68	70	71	71	71	67	71
Gleason score, n (%)							
≤6–7	141 (42)	–	105 (43)	14 (40)	27 (31)	6 (26)	3 (20)
8–10	104 (31)	–	142 (58)	18 (51)	46 (53)	17 (74)	11 (73)
PS, %							
Poor	13 <sup>*</sup>	10 <sup>~</sup>	29 <sup>#</sup>	9 <sup>#</sup>	34 <sup>#</sup>	–	7 <sup>#</sup>
Median PSA, ng/mL	114	84	164	232	184	260	67
Sites of disease, n (%)							
Bone	301 (90)	324 (84)	273 (87)	33 (94)	81 (94)	21 (91)	12 (80)
Lymph nodes	–	93 (24)	159 (51)	10 (31)	46 (53)	–	6 (40)
Visceral	74 (22)	69 (18)	60 (19)	4 (11)	17 (20)	2 (9)	3 (8)
OS, mo							
Median	19.2	17.5	13.6	12.5	11.66	12.4	14.4
95% CI	17.5–21.3	–	12.1–15.1	10.6–19.4	9.4–13.9	8.2–19.6	6.3–22.4
PSA decline ≥50%, %							
Rate	45	50	45	26	35	48	13
95% CI	40–51	–	39–51	13–43	26–45	–	–

CI = confidence interval; OS = overall survival; PS = performance status; PSA = prostate-specific antigen.

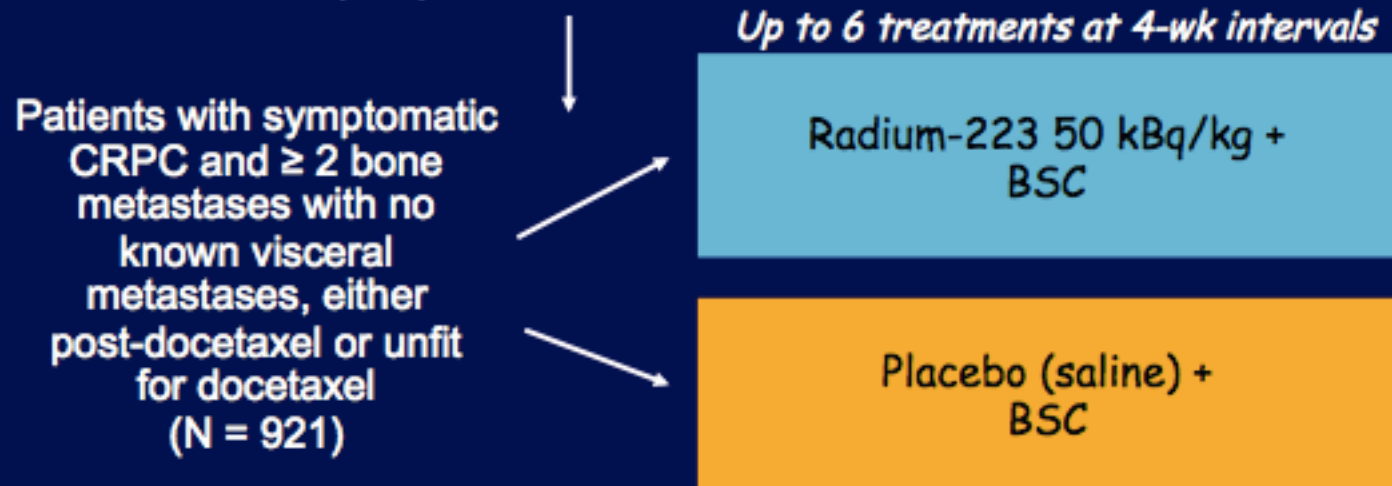
<sup>\*</sup> Karnofsky PS ≤70.

<sup>~</sup> SWOG PS ≥2.

<sup>#</sup> Eastern Cooperative Oncology Group PS ≥2.

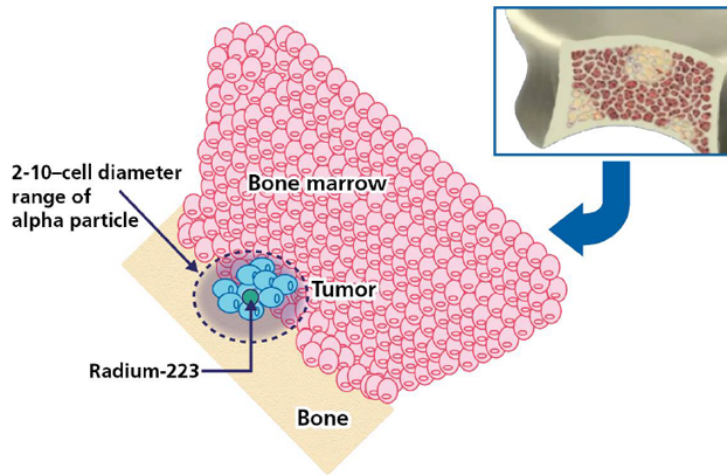
# ALSYMPCA: Phase III Trial of Radium-223 in Symptomatic Prostate Cancer

*Stratified by total ALP, previous docetaxel, and bisphosphonate use; randomized 2:1*



- Primary endpoint: OS
- Secondary endpoints: time to first SRE, time to total ALP progression, total ALP response, ALP normalization, time to PSA progression, safety, QoL

## Stromal Targeting With Radium-223

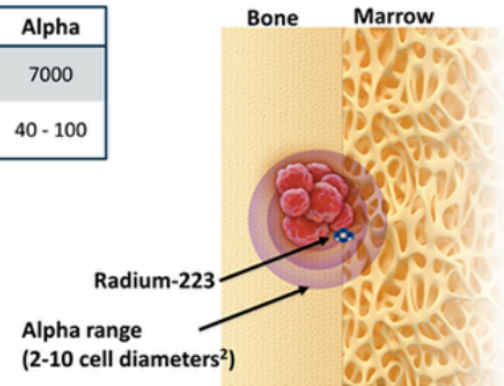


Halperin EC et al. *Principles and Practice of Radiation Oncology*. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2008.

<http://www.peerviewpress.com/o1/d59>

Peer

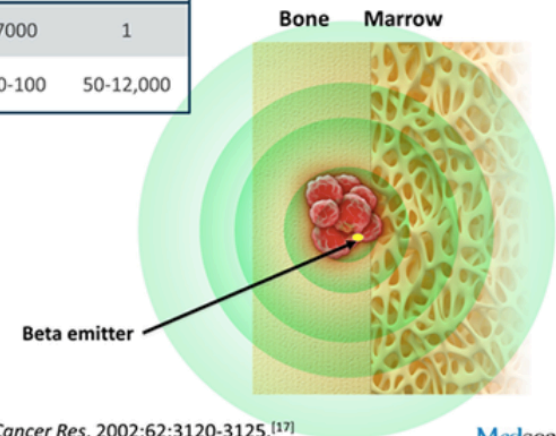
	Alpha
Relative particle mass	7000
Range in tissue ( $\mu\text{m}$ )	40 - 100



Henriksen G, et al. *Cancer Res*. 2002;62:3120-3125.<sup>[17]</sup>

Medscape  
EDUCATION

	Alpha	Beta
Relative particle mass	7000	1
Range in tissue ( $\mu\text{m}$ )	40-100	50-12,000

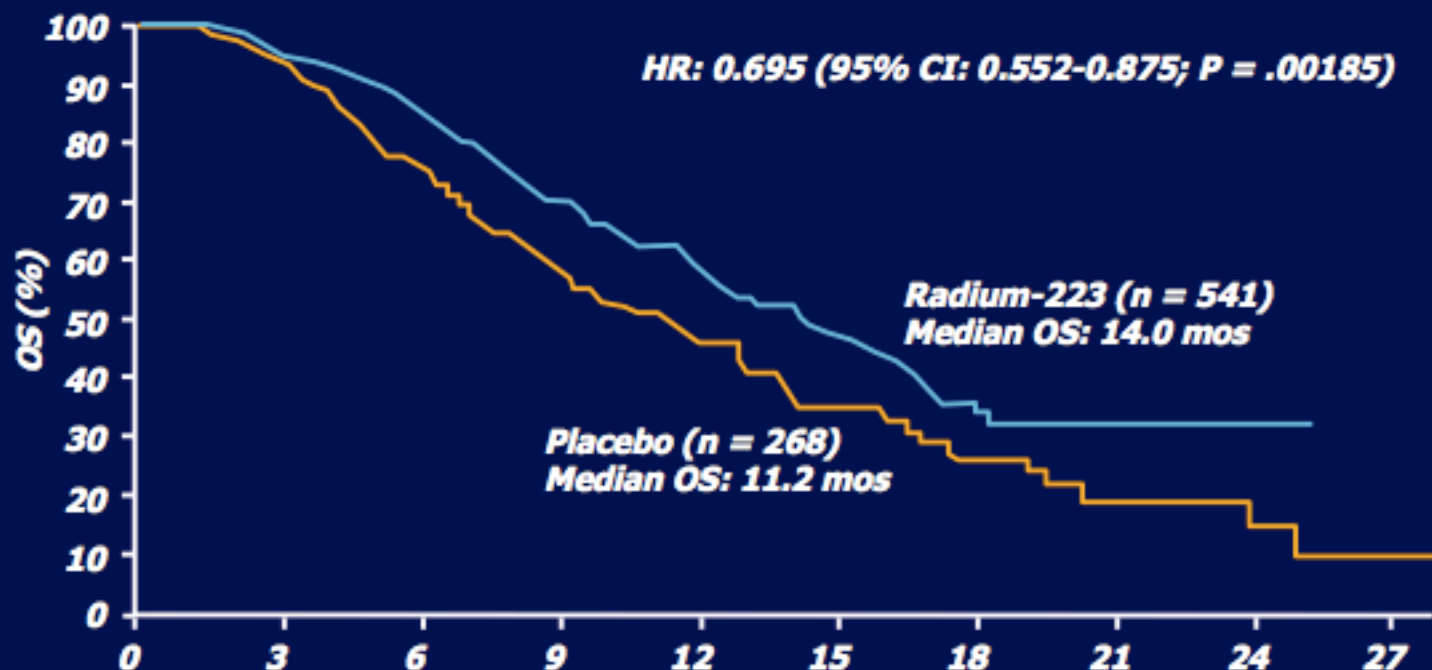


40 Henriksen G, et al. *Cancer Res*. 2002;62:3120-3125.<sup>[17]</sup>  
Speer TW. *Targeted Radionuclide Therapy*. 2011.<sup>[18]</sup>

Medscape  
EDUCATION

# ALSYMP-CA: Overall Survival

**Patients with symptomatic CRPC and  $\geq 2$  bone metastases with no known visceral metastases, either post-docetaxel or unfit for docetaxel**



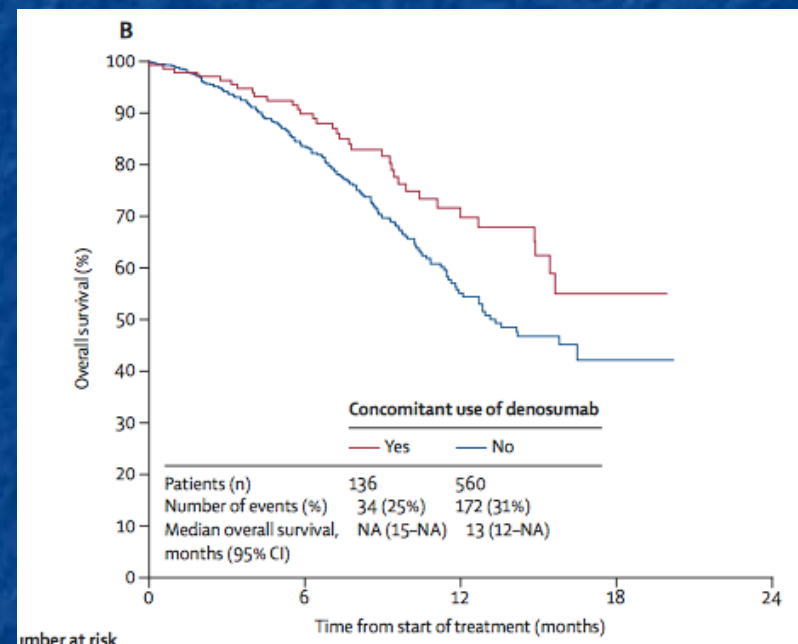
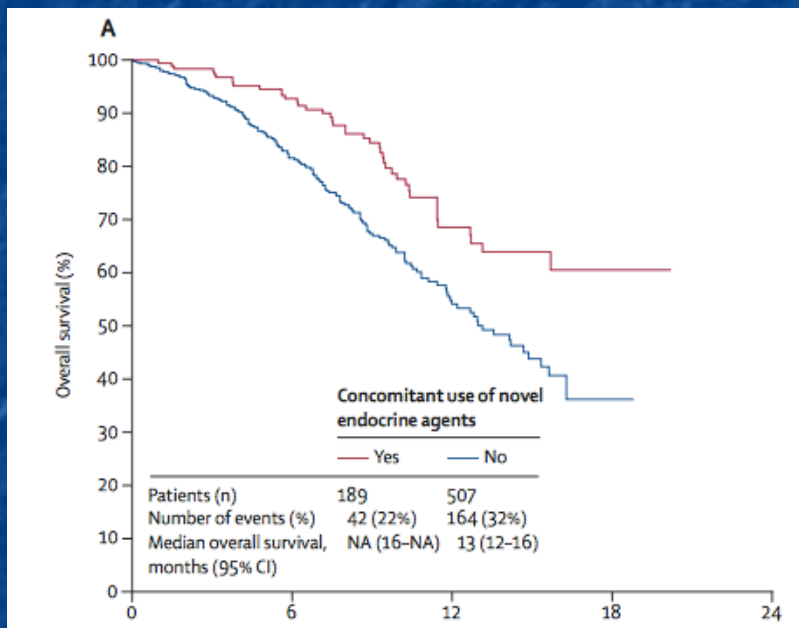
**Pts at Risk, n**

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Radium-223	541	450	330	213	120	72	30	15	3	0
Placebo	268	218	147	89	49	28	15	7	3	0

**Parker C, et al. 2012 ASCO GU Cancers Symposium. Abstract 8.**

# Radium-223 and concomitant therapies in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, early access, open-label, single-arm phase 3b trial

Fred Saad, Joan Carles, Silke Gillissen, Axel Heidenreich, Daniel Heinrich, Jeremy Gratt, J  r  my Lévy, Kurt Miller, Sten Nilsson, Oana Petrenciuc, Marcello Tucci, Manfred Wirth, Judith Federhofer, Joe M O'Sullivan, for the Radium-223 International Early Access Program Investigators\*



**Interpretation** Our findings show that radium-223 can be safely combined with abiraterone or enzalutamide, which are now both part of the standard of care for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. Furthermore, our findings extend to patients who were asymptomatic at baseline, unlike those enrolled in the pivotal ALSYMPCA study. The findings of prolonged survival in patients treated with concomitant abiraterone, enzalutamide, or denosumab require confirmation in prospective randomised trials.



# Cabazitaxel After Abiraterone/Enzalutamide

---

	N	Prior Docetaxel	Prior AA or ENZA	% Patients With PSA Decline $\geq$ 50%	Objective Response Rate, %	Median PFS, mo	Median OS, mo
Pezaro <sup>1</sup>	37	Y	Y	39	14	4.6	15.8
Sella <sup>2</sup>	23	Y	Y	30	-	-	8.2

Στον ασθενή χορηγήθηκε docetaxel. Μετά από 2 μήνες θεραπείας το PSA μειώθηκε κατά 20 % αλλά ο ασθενής παραπονείται για σημαντική νευροπάθεια και κόπωση. Η νέα απεικόνιση δεν αναδεικνύει πρόοδο της νόσου αλλά ο πόνος δεν ελέγχεται πλέον ικανοποιητικά

Ποιό είναι το επόμενο θεραπευτικό βήμα;

1. Μείωση της δόσης της docetaxel και προσθήκη Radium-223
2. Διακοπή της docetaxel και έναρξη cabazitaxel
3. Διακοπή της docetaxel και έναρξη Radium-223
4. Διακοπή της docetaxel και έναρξη ipilimumab

Στον ασθενή χορηγήθηκε Radium-223 ανά μήνα. Μετά από 3 μήνες ο πόνος έχει μειωθεί σε ένταση 1-2/10 και αντιμετωπίζεται με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη. Αιτιάται περιστασιακές ήπιες ρινορραγίες. Τα αιμοπετάλια ενώ πριν την έναρξη της θεραπείας ήταν ικανοποιητικά είναι τώρα 75.000

Ποιό είναι το επόμενο θεραπευτικό βήμα;

1. Διακοπή του Radium-223 και έναρξη cabazitaxel όταν το επιτρέψει η αιματολογική εικόνα
2. Καμμία θεραπεία παρά μόνον παρηγορητική

Μετά από 1,5 μήνα η αιματολογική εικόνα βελτιώθηκε και άρχισε θεραπεία με cabazitaxel. Μετά από 1 μήνα εμφάνισε ξαφνικά μεγάλη αιματουρία και νεφρική ανεπάρκεια.

Ο απεικονιστικός έλεγχος έδειξε αμφοτερόπλευρη απόφραξη των ουρητήρων στο ύψος των κυστεο-ουρητηρικών συμβολών που απεδόθη σε τοπική υποτροπή της νόσου ενώ στη κυστεοσκόπηση υπήρχαν ευρήματα συμβατά με μετακτινική αιμορραγική κυστίτιδα.

Στον ασθενή τοποθετήθηκαν νεφροστομίες άμφω και έγινε εμβολισμός των έσω λαγονίων για την αντιμετώπιση της συνεχιζόμενης αιμορραγίας από την κύστη χωρίς όμως να είναι δυνατή η απεξάρτηση από συνεχείς πλύσεις.

Ο ασθενής είναι κλινήρης και για την αντιμετώπιση του πόνου απαιτείται μορφίνη.