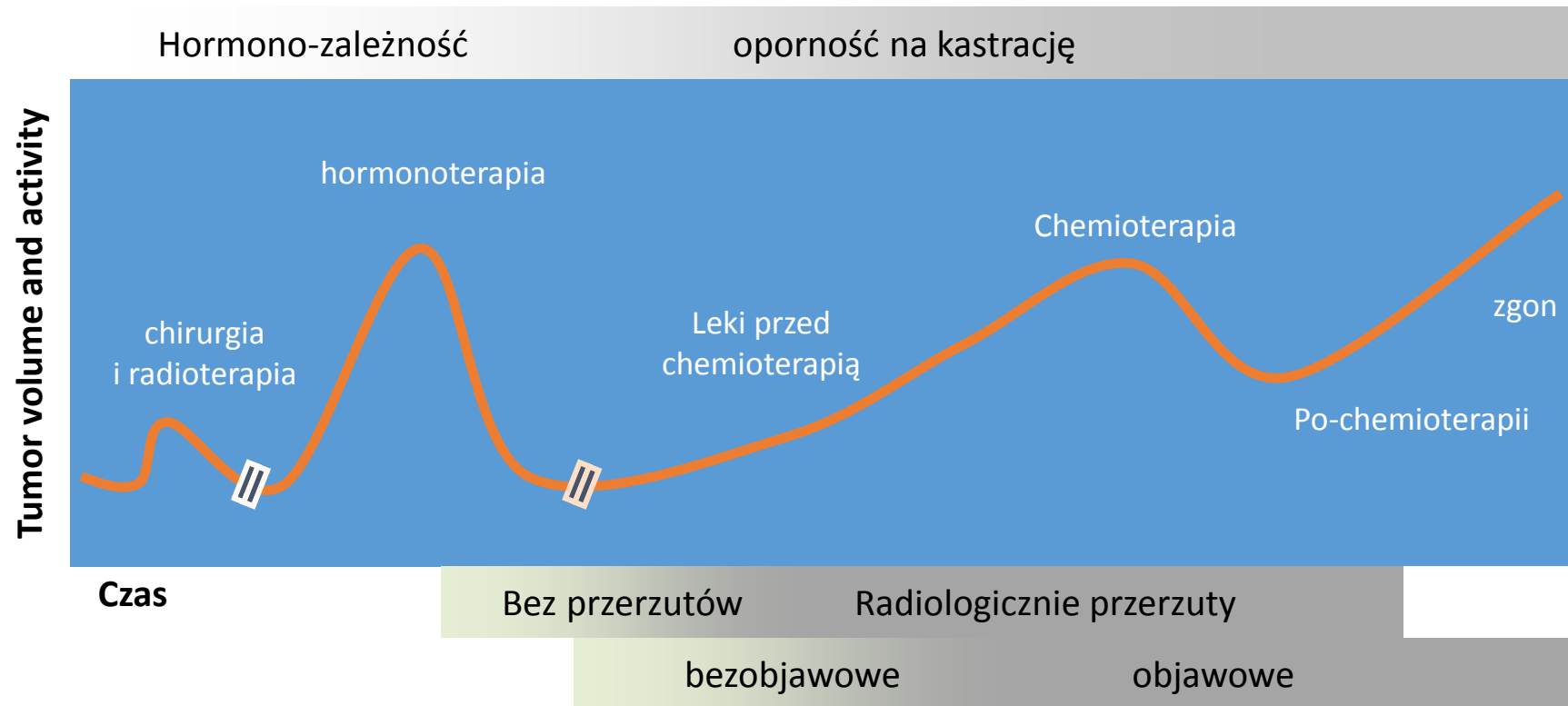


Rak gruczołu krokowego.  
Najnowsze doniesienia roku  
2014.  
ASCO, ESMO

Iwona Skoneczna

Szpital św. Elżbiety – Mokotowskie Centrum Medyczne

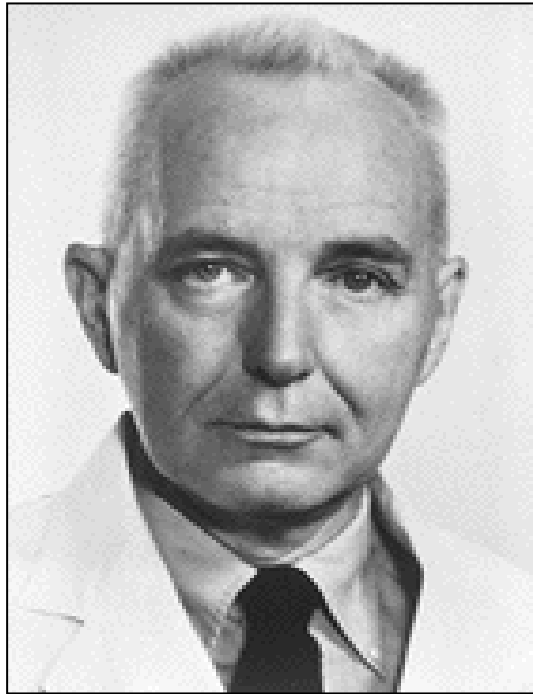
# Możliwości terapii chorych z rakiem gruczołu krokowego w 2014



1. Chen Y, et al. *Lancet Oncol* 2009;10:981–91.
2. Hofland J, et al. *Cancer Res* 2010;70:1256–64.

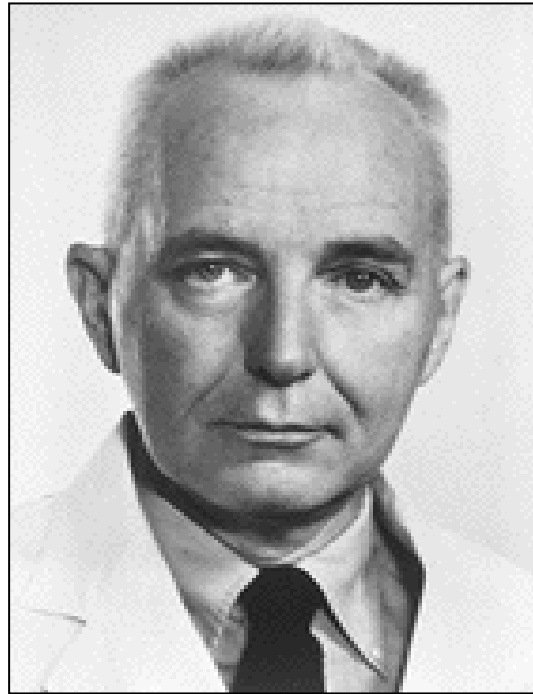
ROK 1966: NAGRODA NOBLA W MEDYCYNIE

Hormonoterapia antyandrogenowa jest podstawą leczenia chorych z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego, JEDNAK...



**Charles B. Huggins**

Hormonoterapia antyandrogenowa jest podstawą leczenia chorych z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego, JEDNAK...



**Charles B. Huggins**

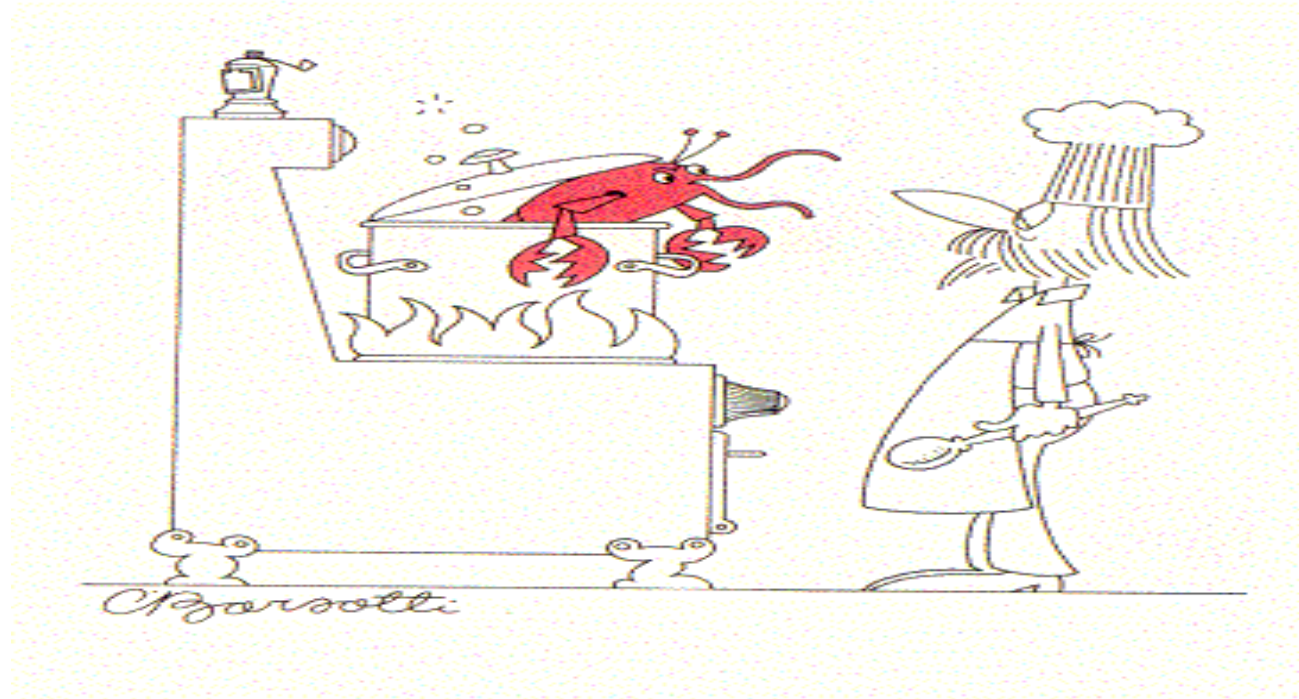
**“Mimo wielu znacznych regresji, niezaprzeczalnie obserwujemy wiele niepowodzeń terapii endokrynnej w powstrzymywaniu choroby”**

**Wykład Noblowski**

**13 grudnia 1966**

# Zaawansowany rak gruczołu krokowego, którego nie potrafimy wyleczyć...

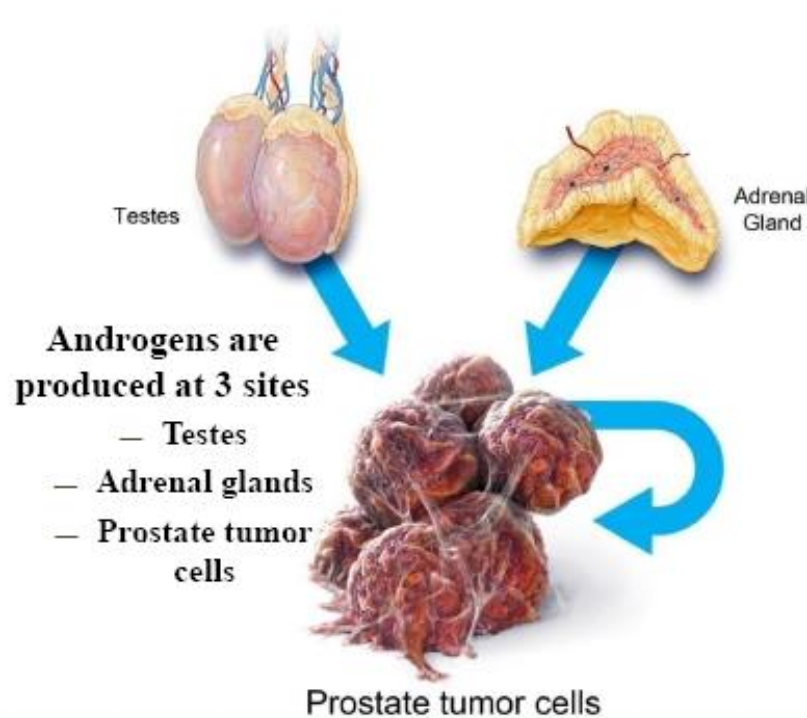
Rak w stadium choroby odpornej na klasyczną terapię  
obniżającą poziom testosteronu z wysiewem przerzutów  
(mCRPC)



# Źródła produkcji androgenów

Androgeny produkowane w 3 lokalizacjach prowadzą do wzrostu guza:

- jądra
- nadnercza
- komórki raka prostaty



podwyższony poziom androgenów wewnątrz guza mimo kastracyjnego poziomu androgenów w surowicy

- Komórki raka prostaty produkują DHT w oparciu o prekursorzy sterydowe
- Abirateron hamuje biosyntezę androgenów, które stymulują wzrost komórek guza

# Aktualne opcje przedłużające życie chorych z mCRPC

- Nowe leki hormonalne kolejnego rzutu
  - Inhibitory szlaku receptora androgenowego
    - Enzalutamid
  - Leki hamujące nadnercza i wewnątrzkomórkową biosyntezę androgenów
    - Abirateron
- Chemioterapia
  - docetaksel, cabazitaxel
- Immunoterapia
  - Sipuleucel-T
- Radiofarmaceutyki
  - rad-223

# Miejsce działania terapii



- przed chemioterapią

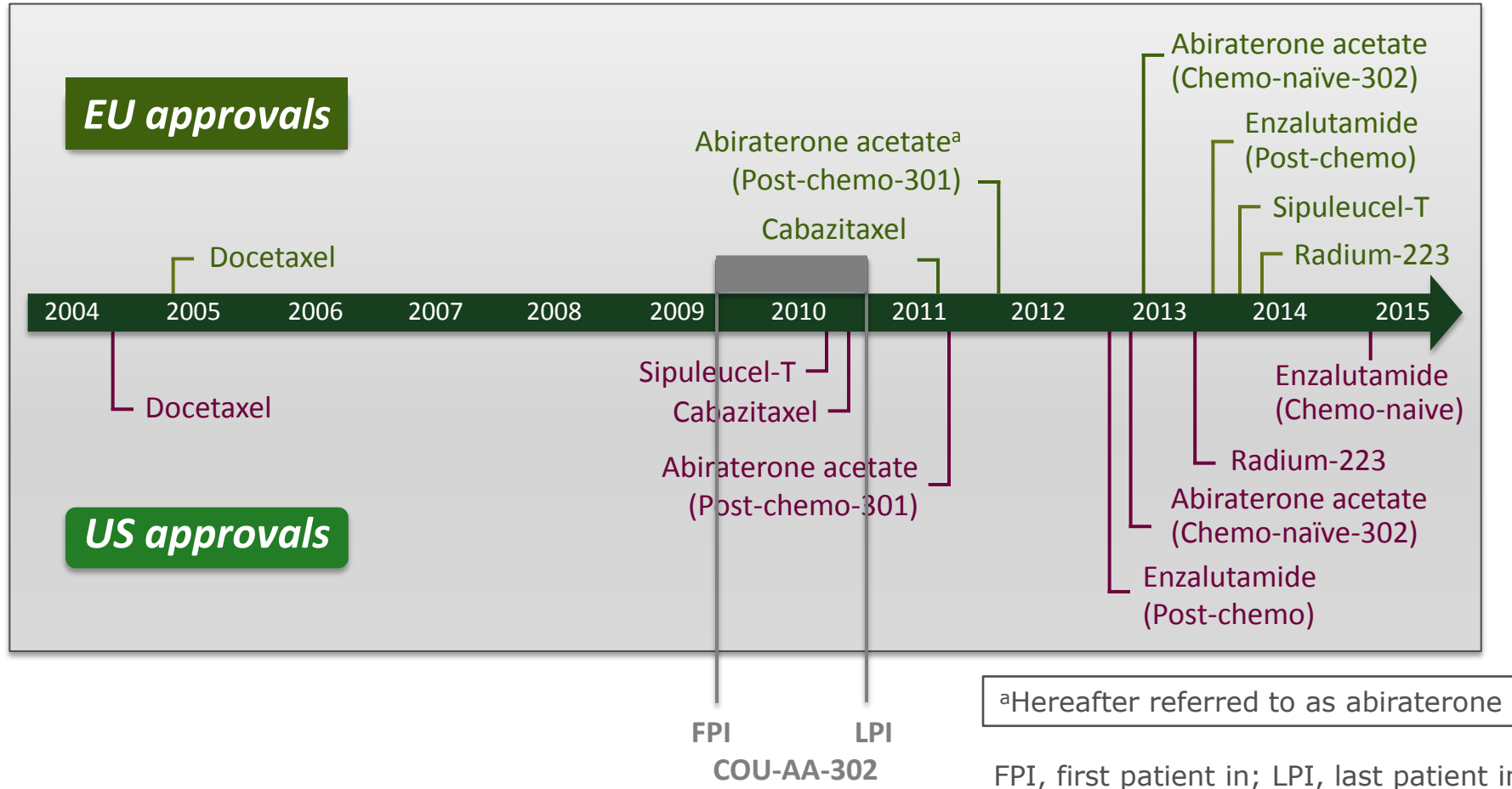


- Chemioterapia



- po chemioterapii

# Pięć nowych terapii wydłużających przeżycie chorych zarejestrowanych przez FDA i EMA



# Nowe terapie hormonalne

- Działają po chemioterapii
- Działają przed chemioterapią
  
- Chemioterapia: dożylny cytostatyk
- Hormonoterapia: doustna tabletki hormonalna

# Final Overall Survival Analysis of COU-AA-302, a Randomized Phase 3 Study of Abiraterone Acetate in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Without Prior Chemotherapy

CJ Ryan,<sup>1</sup> MR Smith,<sup>2</sup> K Fizazi,<sup>3</sup> K Miller,<sup>4</sup> PFA Mulders,<sup>5</sup> CN Sternberg,<sup>6</sup>  
F Saad,<sup>7</sup> T Griffin,<sup>8</sup> EJ Small,<sup>1</sup> P De Porre,<sup>9</sup> YC Park,<sup>10</sup> J Li,<sup>10</sup> T Kheoh,<sup>8</sup> V Naini,<sup>8</sup>  
A Molina,<sup>11</sup> and DE Rathkopf<sup>12</sup>

<sup>1</sup>Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center, University of California San Francisco, San Francisco, CA, USA;

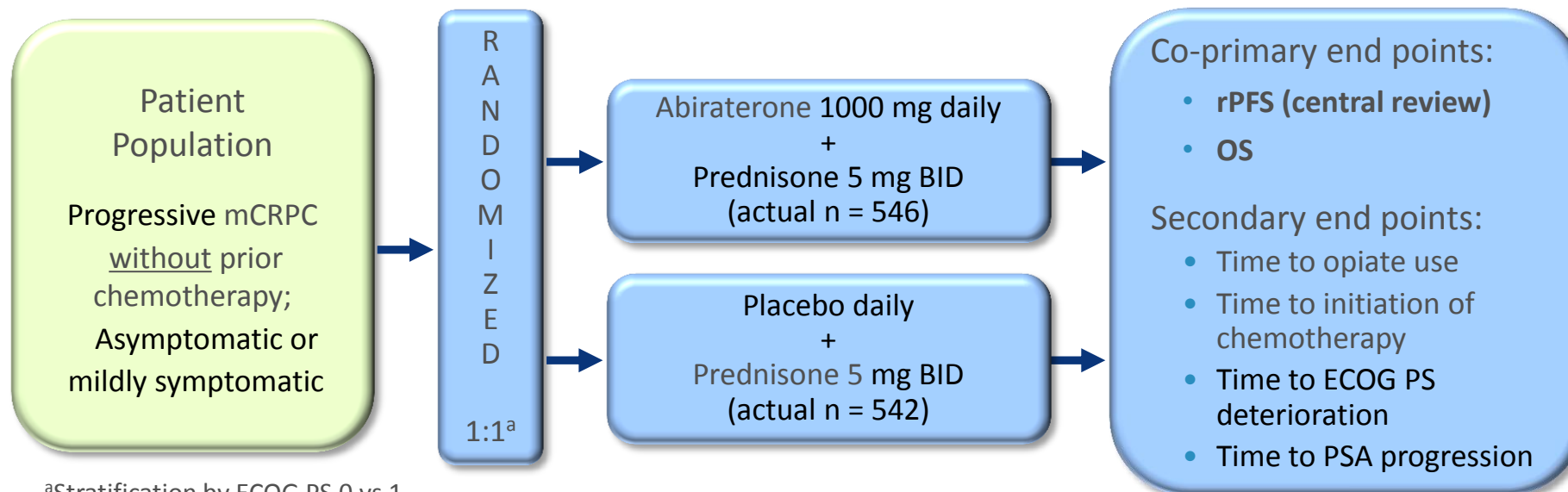
<sup>2</sup>Harvard Medical School and Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA; <sup>3</sup>Institut Gustave Roussy,  
University of Paris Sud, Villejuif, France; <sup>4</sup>Department of Urology, Charité Berlin, Berlin, Germany;

<sup>5</sup>Radboud University Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands; <sup>6</sup>San Camillo and Forlanini Hospitals, Rome, Italy;

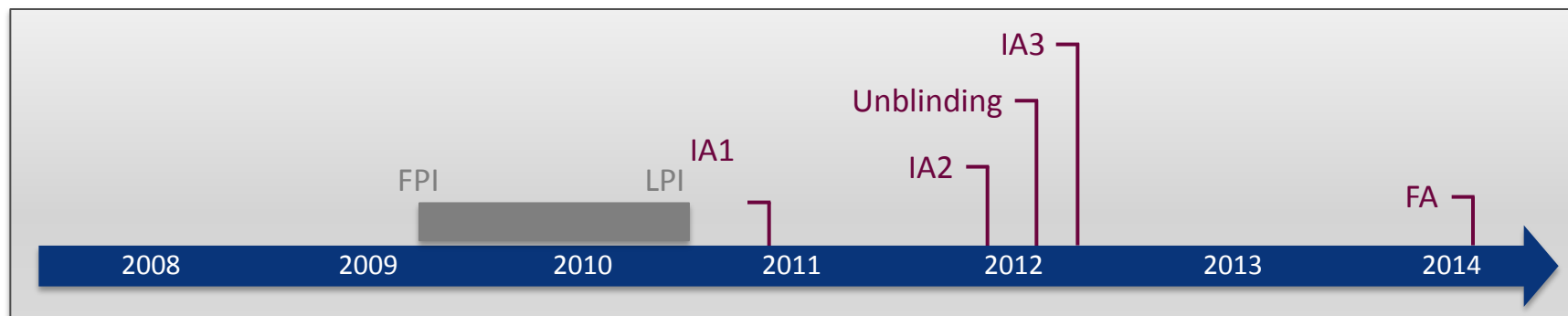
<sup>7</sup>University of Montréal, Montréal, QC, Canada; <sup>8</sup>Janssen Research & Development, Los Angeles, CA, USA; <sup>9</sup>Janssen  
Research & Development, Beerse, Belgium; <sup>10</sup>Janssen Research & Development, Raritan, NJ, USA;

<sup>11</sup>Janssen Research & Development, Menlo Park, CA, USA; <sup>12</sup>Memorial Sloan Kettering Cancer Center and  
Weill Cornell Medical College, New York, NY, USA

# COU-AA-302: Study Design

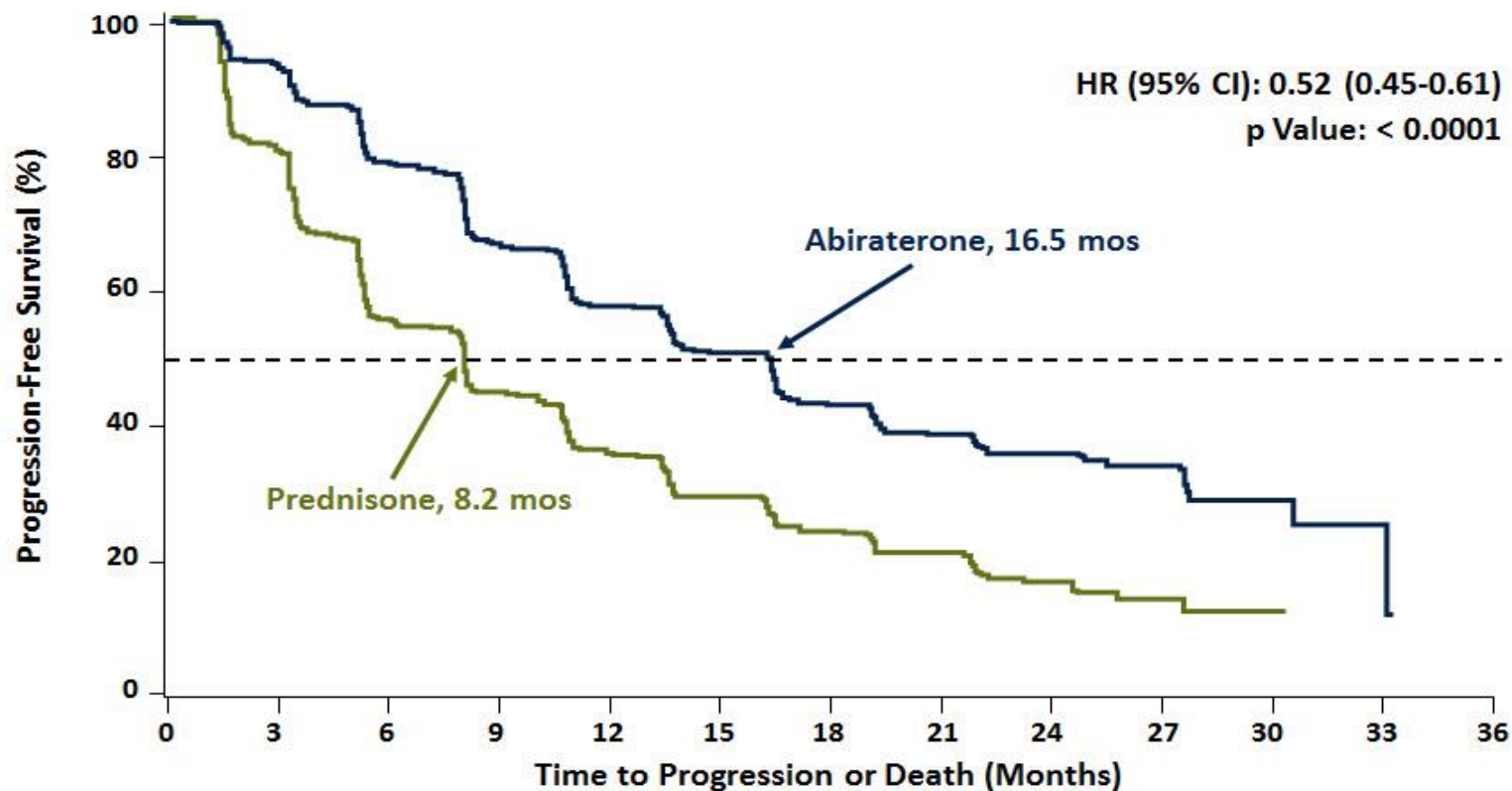


<sup>a</sup>Stratification by ECOG PS 0 vs 1.



- Final analysis: 96% of expected deaths, 741 actual deaths

# Abirateron dwukrotnie wydłużył czas do progresji nradiologicznej rPFS<sup>1</sup>

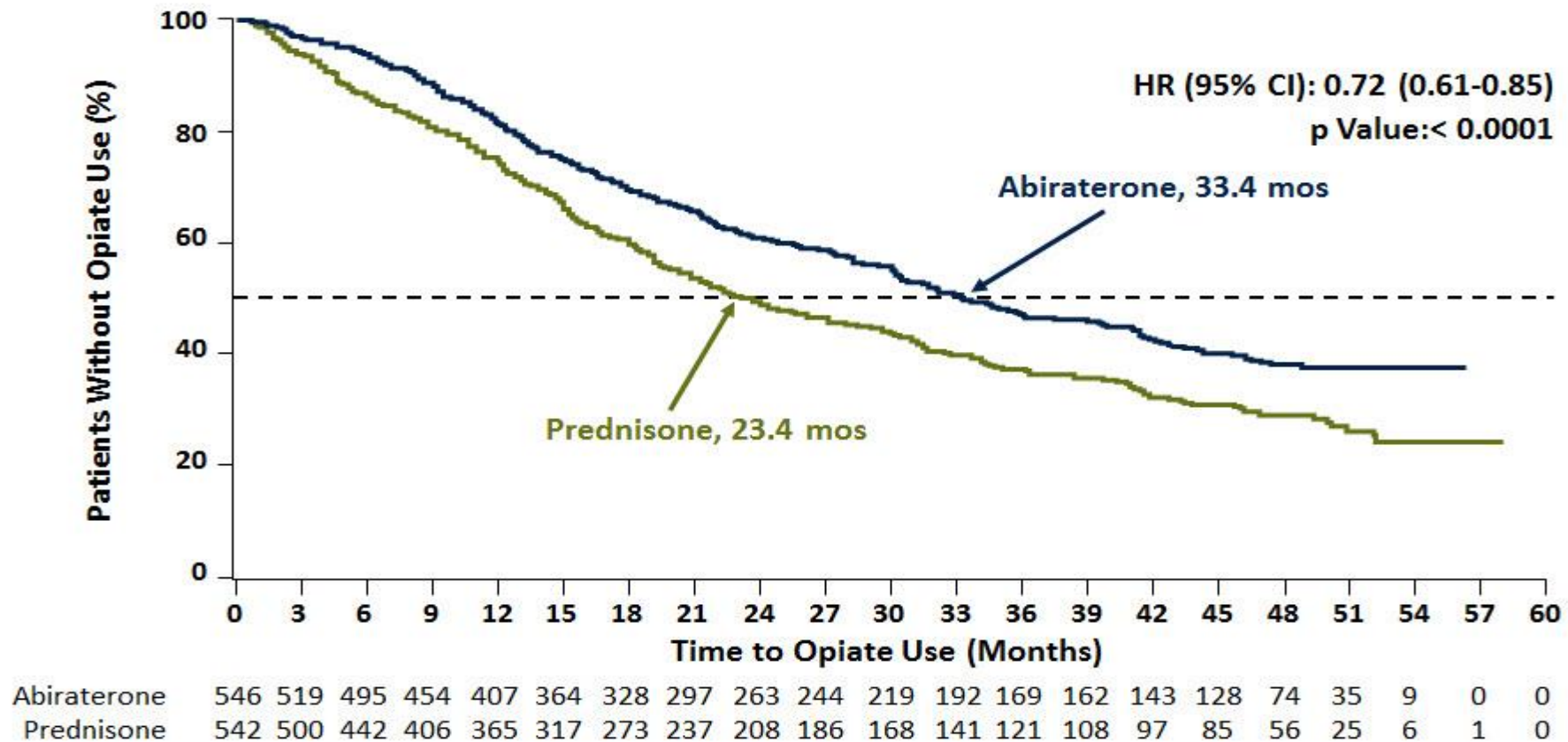


Abiraterone	546	485	389	311	240	195	157	131	117	66	20	4	0
Prednisone	542	406	244	176	133	99	78	62	45	20	7	0	0

Third interim analysis data. rPFS assessed by investigator review at prespecified IA.

1. Rathkopf DE et al. *Eur Urol* 2014; [Epub ]

# Abirateron znacząco wydłużył czas do włączenia narkotycznych leków przeciwbólowych



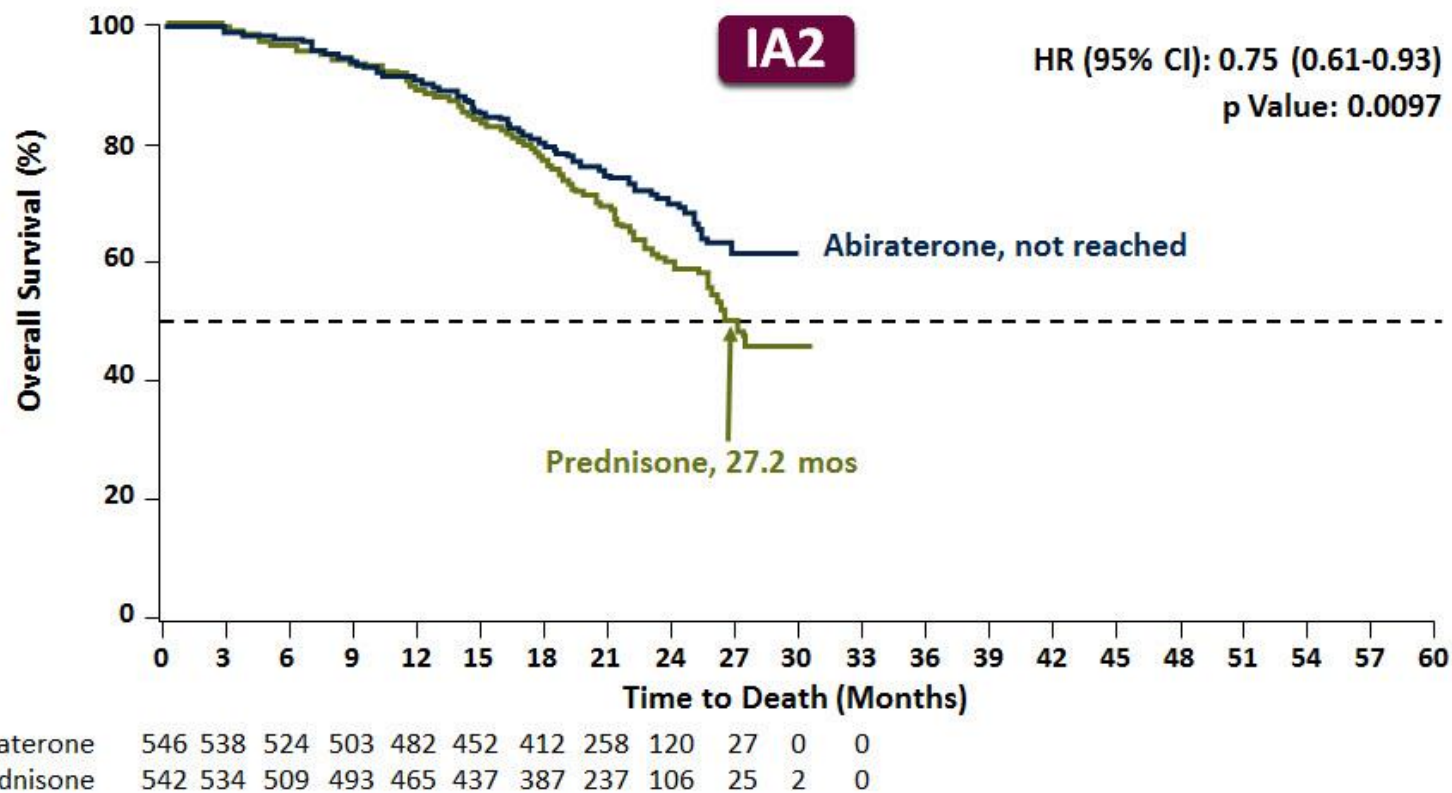
- At the time of IA3, the median time to opiate use had not been reached for abiraterone
- All secondary end points showed significant improvement with abiraterone

## Chorzy przypisani w badaniu do placebo w przypadku postępu choroby otrzymywali kolejne leczenie

	<b>Abiraterone n (%)</b>	<b>Prednisone n (%)</b>
No. with selected subsequent therapy for mCRPC	365 (67)	435 (80)
Abiraterone	69 (13)	238 (44) <sup>a</sup>
Cabazitaxel	100 (18)	105 (19)
Docetaxel	311 (57)	331 (61)
Enzalutamide	87 (16)	54 (10)
Ketoconazole	42 (8)	68 (13)
Radium-223	20 (4)	7 (1)
Sipuleucel-T	45 (8)	32 (6)

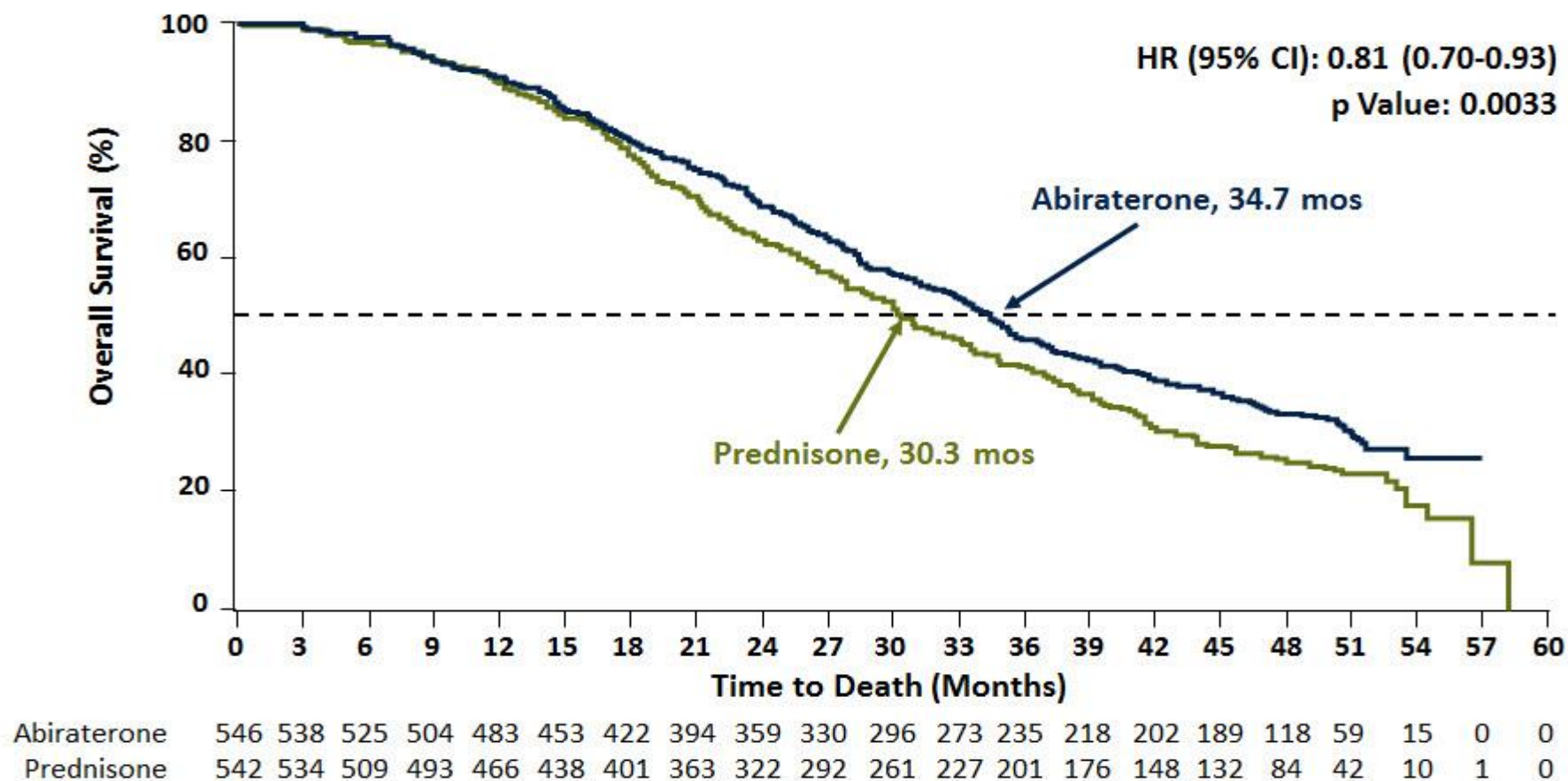
<sup>a</sup>Includes 93 patients who received abiraterone per protocol amendments.

# Statystycznie istotna korzyść w całkowitym przeżyciu była powodem „odślepienia” badania



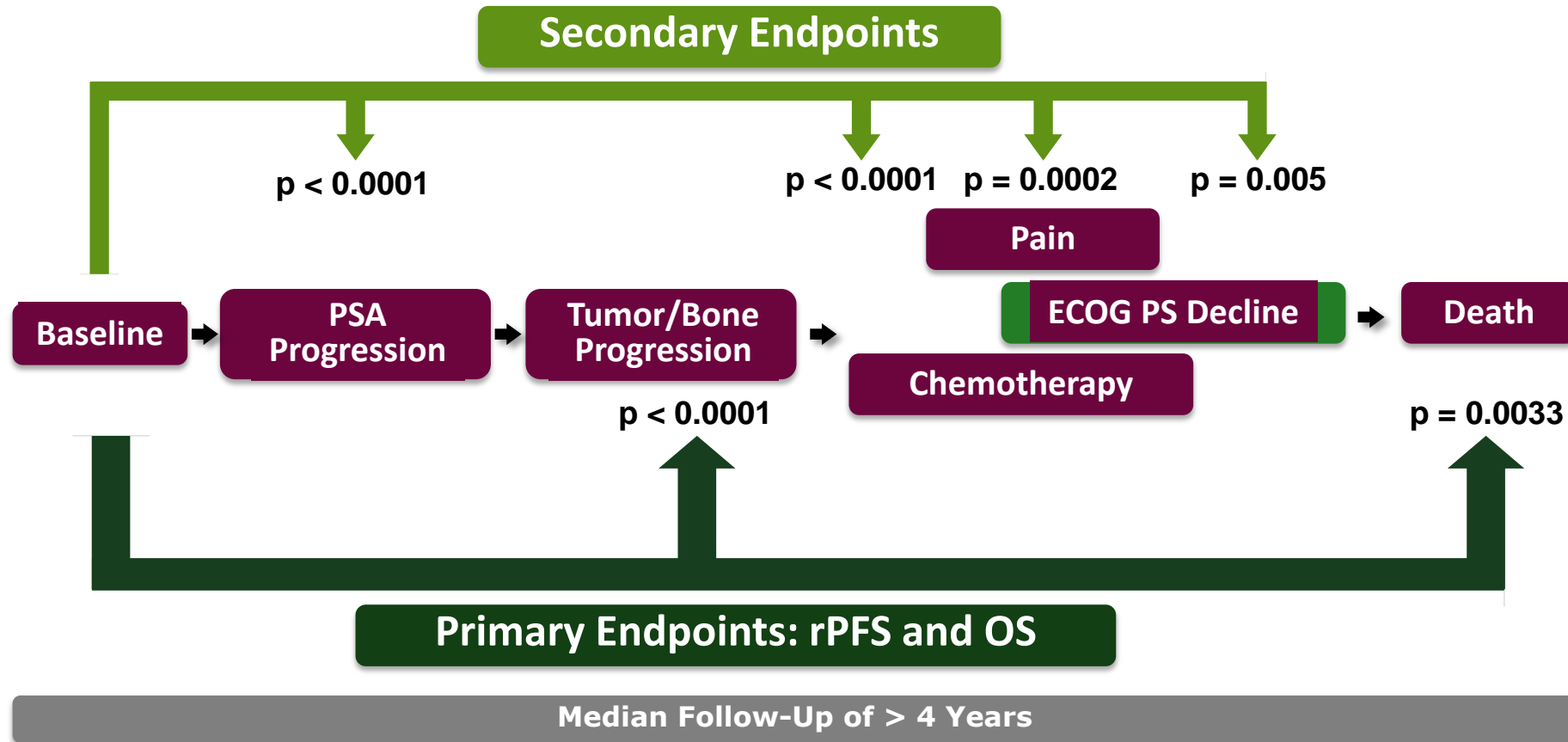
**44% chorych z ramienia placebo otrzymało abirateron**

# Końcowa analiza całkowitego przeżycia chorych



- Median follow-up of 49.2 months
- Abiraterone treatment effect more pronounced when adjusting for 44% of prednisone patients who received subsequent abiraterone (HR = 0.74)

# Leczenie abirateronem poprawia wiele aspektów:



Adapted from Halabi S, *J Clin Oncol* 2009;27: 2766-2771.

# Wnioski z badania COU-AA-302 zastosowania abirateronu u chorych przed chemioterapią

- Mediana czasu obserwacji wyniosła ponad 4 lata
- Abirateron znacząco statystycznie wydłużył całkowite przeżycie chorych
  - 44% chorych leczonych prednizonem (placebo) otrzymało abirateron
- Abirateron opóźnił potrzebę stosowania narkotycznych leków przeciwbólowych
- Tolerancja leczenia była dobra, bez nowych objawów niepożądanych
- Mimo wczesnego „odślepienia”, końcowa analiza przeżycia potwierdza celowość dalszego gromadzenia danych związanych z badaniem

# Nowe leki hormonalne

- Mamy wszystkie powody medyczne aby stosować nową terapię hormonalną abirateronem jako leczenie I rzutu
  - Udokumentowane działanie
    - Wydłużenie przeżycia całkowitego
    - Wydłużenie czasu do progresji choroby
    - Wydłużenie czasu do pogorszenia się badań radiologicznych
    - Opóźnienie wystąpienia bólu i konieczności stosowania narkotycznych leków p/bólowych
    - Opóźnienie osłabienia i pogorszenia stanu ogólnego
    - Opóźnienie konieczności zastosowania chemioterapii
  - Dobrze tolerowana doustna terapia

# ASCO 2014: chemioterapia u chorych z nowo rozpoznanym rakiem prostaty z przerzutami

- Dodanie chemioterapii 6x docetaksel do terapii hormonalnej znacznie wydłuża całkowite przeżycie

**E3805**

**CHAARTED: ChemoHormonal Therapy versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer**

Christopher Sweeney, Yu-Hui Chen, Michael Carducci, Glenn Liu, Mario Eisenberger, Yu-Ning Wong, Noah Hahn, Manish Kohli, Robert Dreicer, Nicholas Vogelzang, Joel Picus, Daniel Shevrin, Maha Hussain, Jorge Garcia, Robert DiPaola



**ECOG-ACRIN**  
cancer research group  
Reshaping the future of patient care

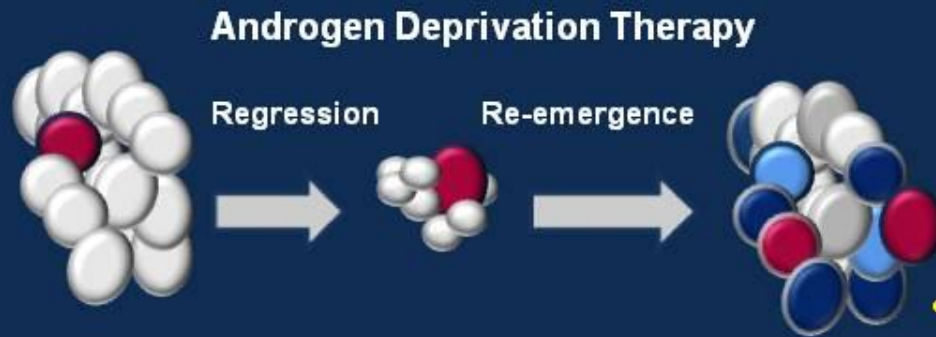
PRESENTED AT:



# Przesłanki dla zastosowania hormonoterapii i chemioterapii od początku leczenia

- Większość chorych odpowiada na leczenie hormonalne z zahamowaniem produkcji testosteronu
- Chorzy z licznymi przerzutami w momencie rozpoznania choroby (liczne przerzuty do kości, wątroby, płuc) mają krótsze przeżycia
- Chemioterapia przedłuża życie chorym, u których hormonoterapia nie jest wystarczająca

# Early Chemo+ADT: A debate in one slide – a need for randomized phase 3 trial



- **Pro**

- Attack de-novo testosterone independent clones early - allow ADT to keep PrCa in remission longer
- Some patients at the time of progression are too frail for chemo.

- **Con**

- ADT will take cells out of cycle and be less responsive to cytotoxics
- Some patients respond for a long time and never need chemotherapy

Presented by: Christopher J. Sweeney, MBBS

PRESENTED AT:



# The CHAARTED Hypothesis

- Docetaxel added at the time of starting androgen deprivation therapy for hormone naïve metastatic prostate cancer will prolong overall survival

Presented by: Christopher J. Sweeney, MBBS

PRESENTED AT:



# E3805 – CHARTED Treatment

## STRATIFICATION

### Extent of Mets

-High vs Low

### Age

≥70 vs < 70yo

### ECOG PS

-0-1 vs 2

### CAB > 30 days

-Yes vs No

### SRE Prevention

-Yes vs No

### Prior Adjuvant ADT

≤12 vs > 12 months

R  
A  
N  
D  
O  
M  
I  
Z  
E

### ARM A:

ADT + Docetaxel  
75mg/m<sup>2</sup> every 21  
days for maximum  
6 cycles

Evaluate  
every 3 weeks  
while  
receiving  
docetaxel and  
at week 24  
then every 12  
weeks

Follow for time  
to progression  
and overall  
survival

Chemotherapy  
at investigator's  
discretion at  
progression

### ARM B:

ADT (androgen  
deprivation therapy  
alone)

Evaluate  
every 12  
weeks

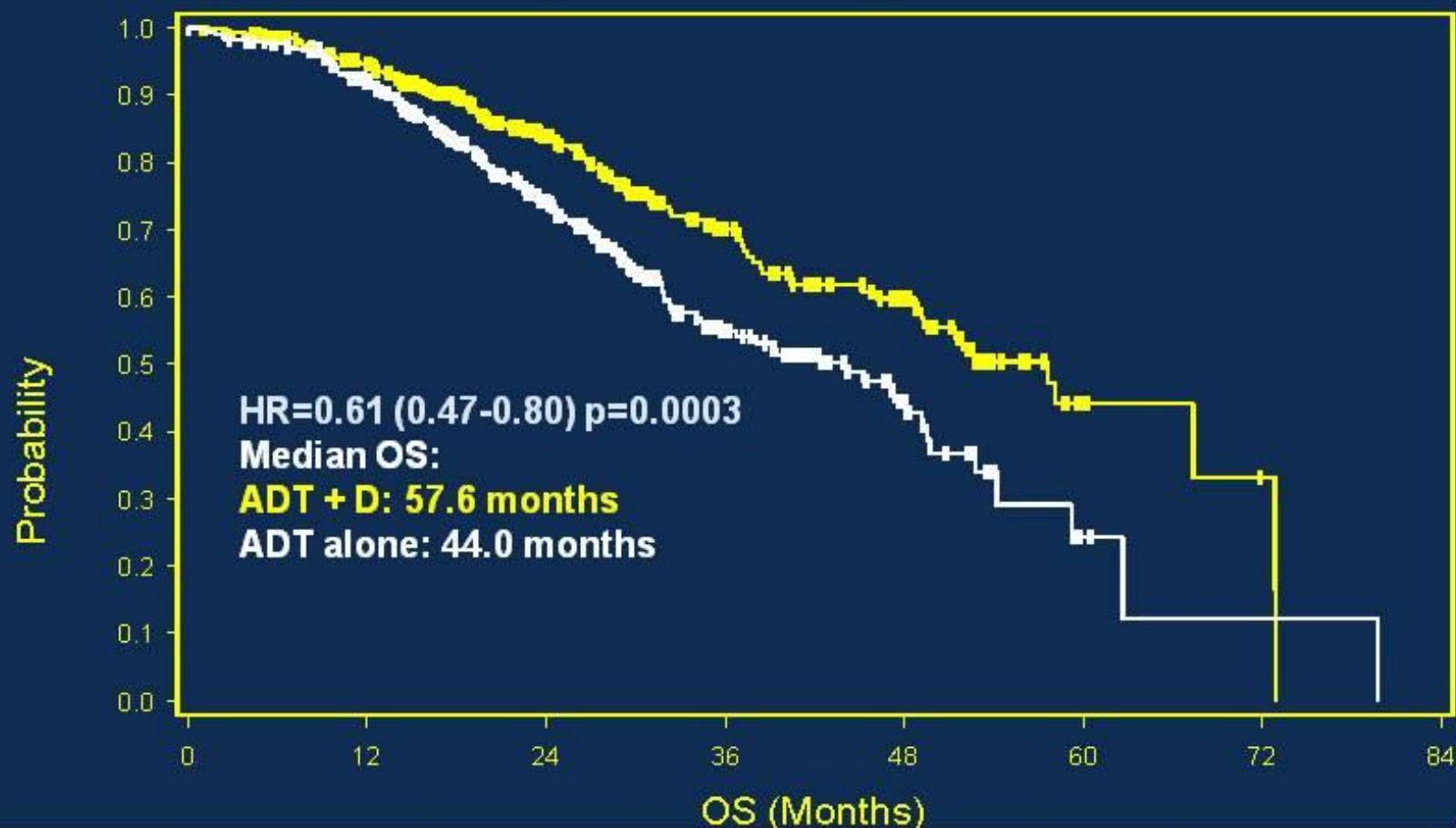
- ADT allowed up to 120 days prior to randomization.
- Intermittent ADT dosing was not allowed
- Standard dexamethasone premedication but no daily prednisone

Presented by: Christopher J. Sweeney, MBBS

PRESENTED AT:



# Primary endpoint: Overall survival



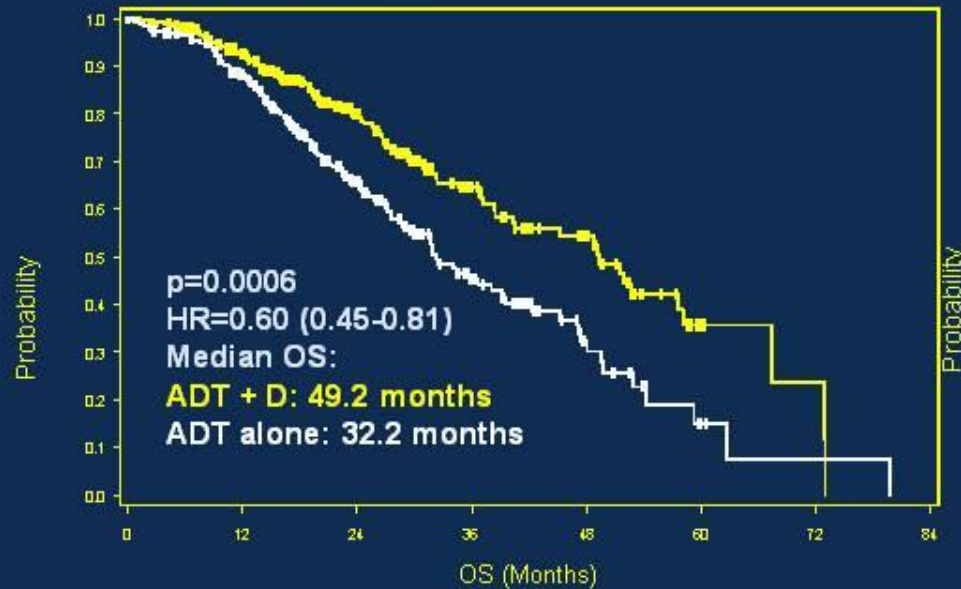
Presented by: Christopher J. Sweeney, MBBS

PRESENTED AT:



# OS by extent of metastatic disease at start of ADT

## High volume



## Low volume



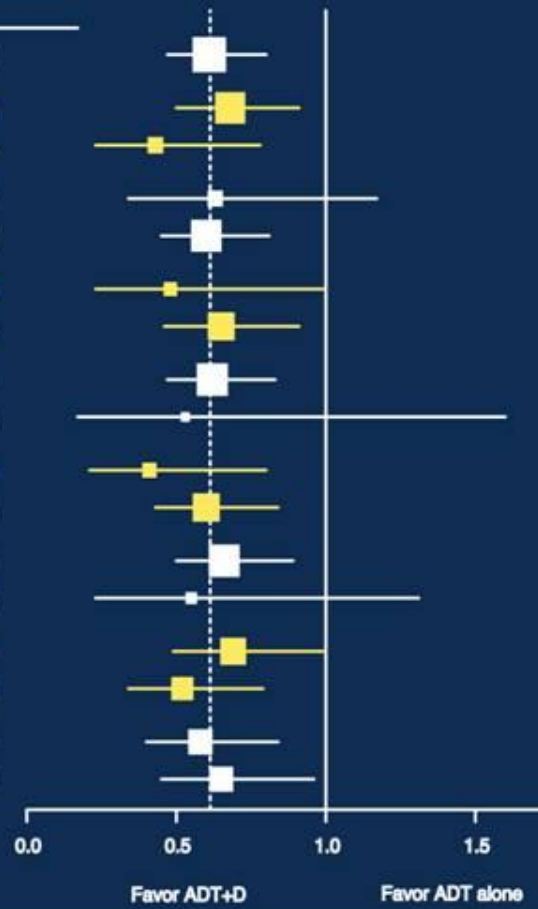
In patients with **high volume metastatic disease**, there is a **17 month improvement in median overall survival** from 32.2 months to 49.2 months  
We projected 33 months in ADT alone arm with collaboration of SWOG9346 team

Presented by: Christopher J. Sweeney, MBBS

PRESENTED AT:



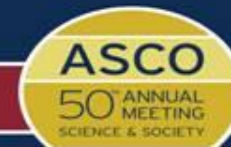
Group	N	HR	95% CI
All Patients	790	0.61	(0.47, 0.80)
Age <70	612	0.68	(0.50, 0.91)
Age ≥70	178	0.43	(0.23, 0.78)
Low Volume Disease	276	0.63	(0.34, 1.17)
High Volume Disease	514	0.60	(0.45, 0.81)
Visc Mets +/- Bone Mets (BM)	125	0.48	(0.23, 0.99)
High Volume (BM only)	387	0.65	(0.46, 0.91)
Race – White	674	0.62	(0.47, 0.83)
Race – Other	92	0.53	(0.17, 1.60)
Gleason Score <8	220	0.41	(0.21, 0.80)
Gleason Score ≥8	480	0.60	(0.43, 0.84)
Prior Local Therapy – No	575	0.66	(0.50, 0.89)
Prior Local Therapy – Yes	214	0.55	(0.23, 1.31)
CAB >30 Days – No	459	0.69	(0.49, 0.99)
CAB >30 Days – Yes	331	0.52	(0.34, 0.79)
SRE – No	443	0.58	(0.40, 0.84)
SRE – Yes	347	0.65	(0.45, 0.96)



**ADT + Docetaxel benefited all subgroups**

Presented by: Christopher J. Sweeney, MBBS

PRESENTED AT:



# Ewolucja chemioterapii od mCRPC to mHSPC: od terapii paliatywnej dla chorych w stadium oporności na klasyczną hormonoterapię do znacząco wydłużającej życie u chorych w stadium hormonozależności

- 1996 - mitoksantron – chemioterapia paliatywna w porównaniu do sterydów
- 2004 - docetaksel – standardowa chemioterapia 1<sup>g</sup> rzutu
- 2010 – Kabazitaksel – nowa standardowa chemioterapia 2<sup>g</sup> rzutu
- **2014 – docetaksel – 6x dla chorych z *de novo* “masywnymi przerzutami” w stadium wrażliwości na hormonoterapię**

# AD 2014:

- U chorych z masywnymi przerzutami w momencie rozpoznania
- Do 120 dni od włączenia terapii hormonalnej o założeniu kastracyjnym
- U chorych hormonozależnych
  
- A jednak chemioterapia...