



Ορμονοάντοχος καρκίνος προστάτη

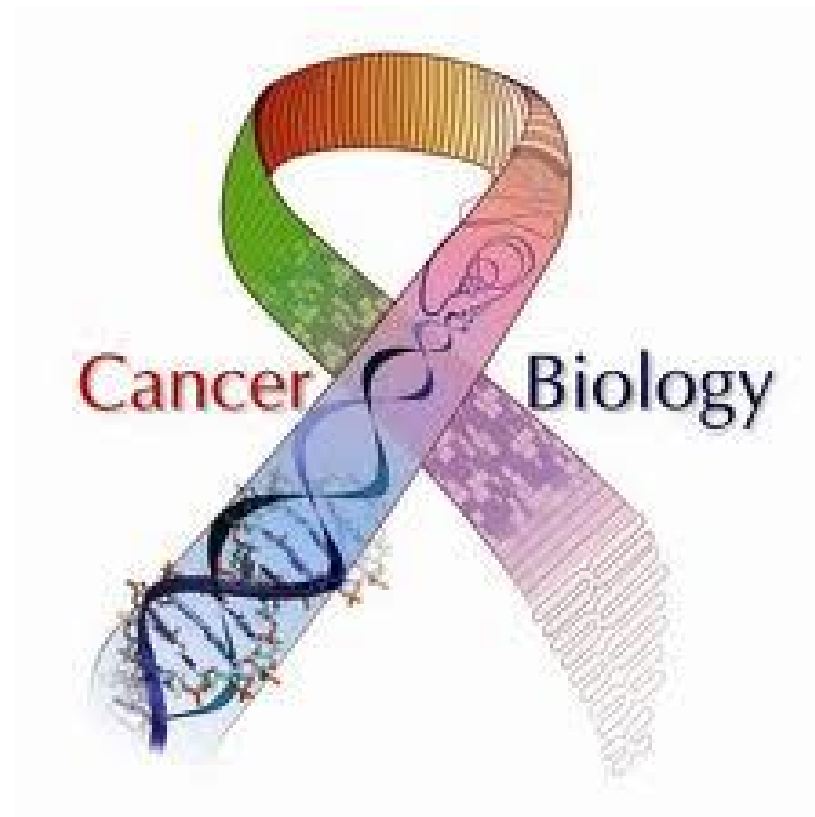




Σύγκριση συμφερόντων: καμία



Τι νέο στην κατανόηση του καρκίνου;



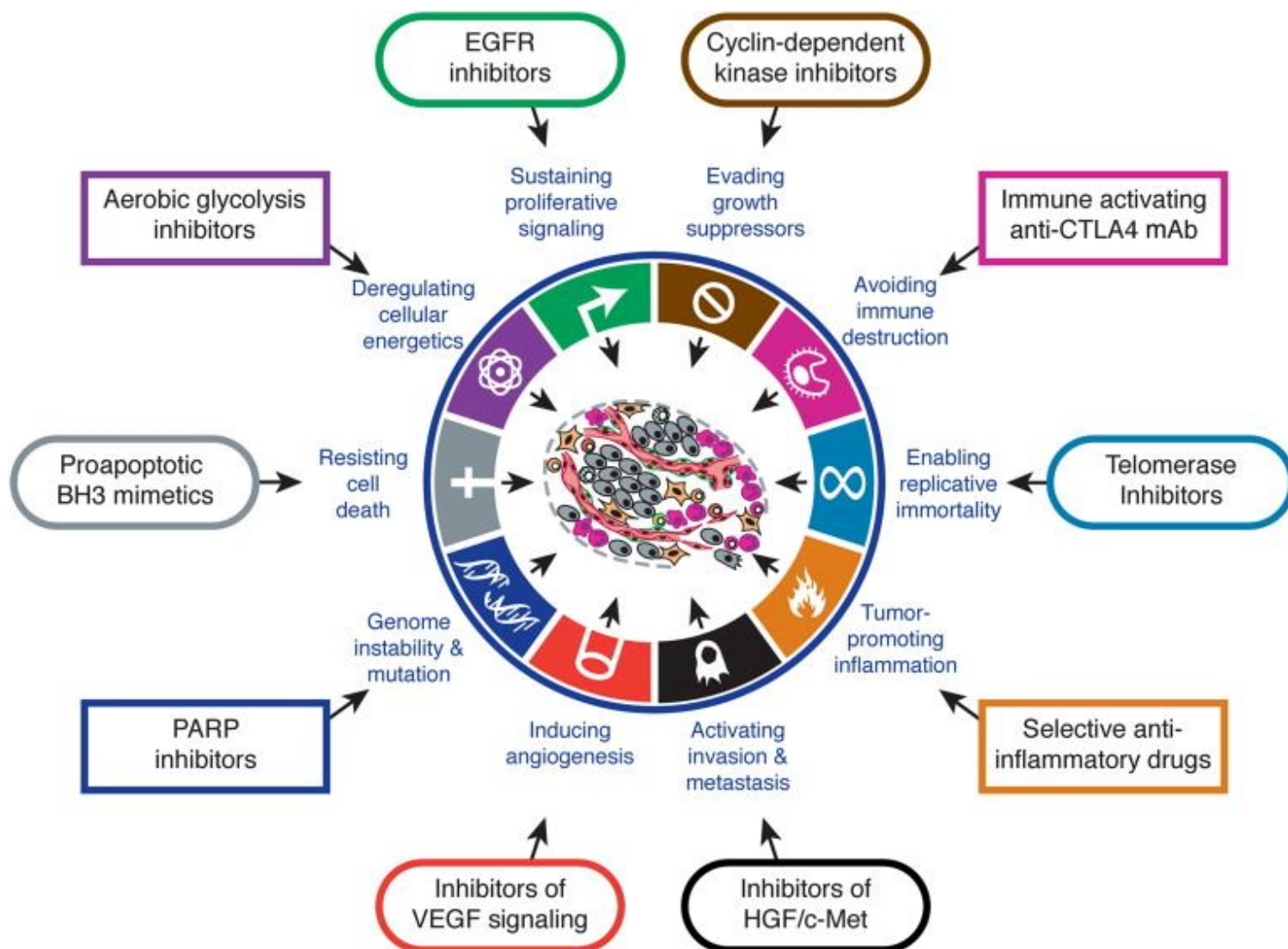
με τις δυνατότητες της σύγχρονης τεχνολογίας...

- **Ετερογένεια όγκων → κυτταρικοί πληθυσμοί στον ίδιο όγκο με διαφορετικά γενετικά χαρακτηριστικά → διαφορετική λειτουργική δυνατότητα**
 - Μόρια εξάρτησης + δυνατότητα φαρμακευτικής στόχευσης
- **“BIG DATA” → παν-γενωμικές αναλύσεις των κύριων τύπων καρκίνου και συγκρίσεις μεταξύ τους**
 - DNA, πρότυπα γονιδιακής έκφρασης, επιγενετικά πρότυπα
- **Καρκίνος → εξατομικευμένη νόσος**
 - Μοριακές / γενετικές τυποποιήσεις
- **Καρκίνος → δυναμική εξέλιξη**
 - γενετικών και φαινοτυπικών χαρακτηριστικών

Λειτουργικές αλλαγές στον καρκίνο: η νέα γενιά

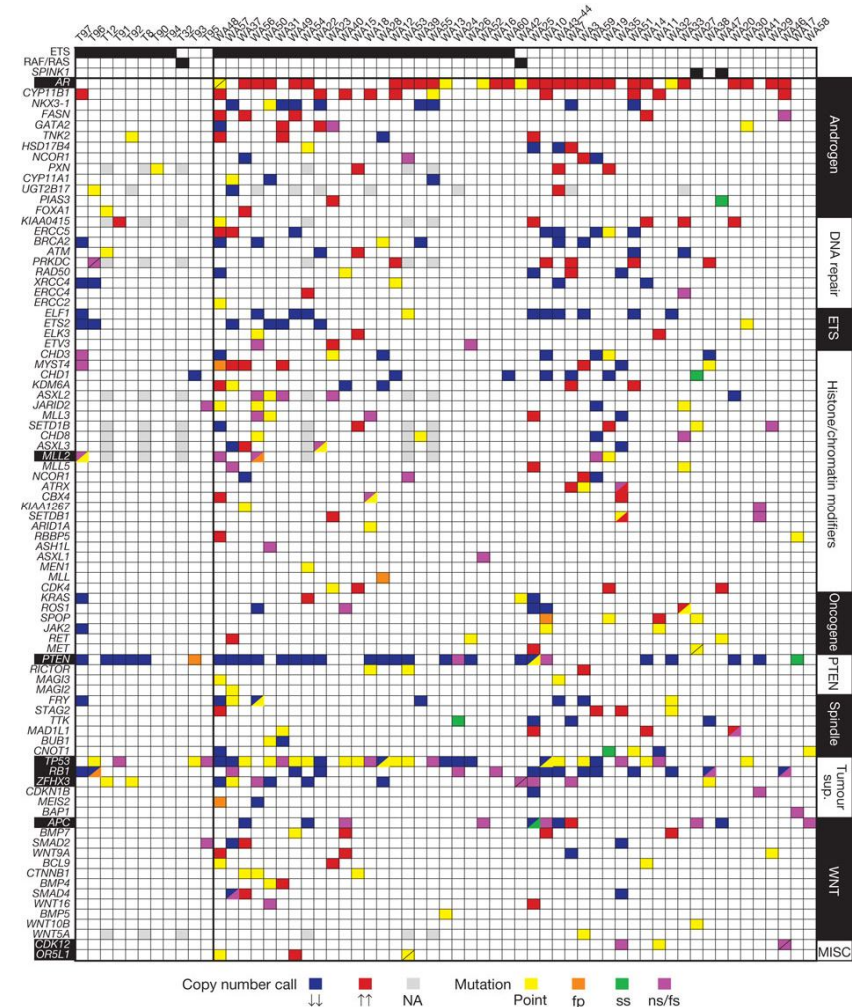


Λειτουργικές αλλαγές στον καρκίνο και φαρμακευτική στόχευση → εξατομίκευση θεραπείας



Παν-γενωμικά πρότυπα στον καρκίνο

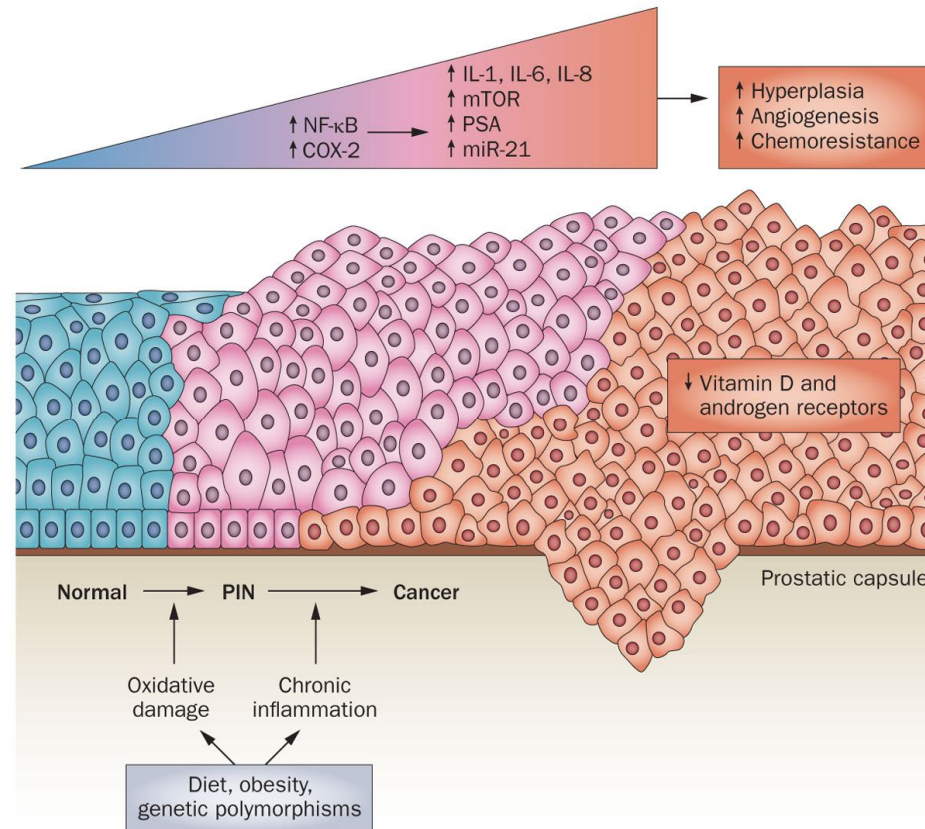
- TCGA data, εφαρμογή νέων τεχνολογιών γενετικής & επιγενετικής διερεύνησης μεγάλης κλίμακας
- Ομαδοποίηση υποτύπων καρκίνου με κοινά χαρακτηριστικά που καθορίζουν κοινή βιολογική συμπεριφορά



Τι νέο στον καρκίνο του προστάτη

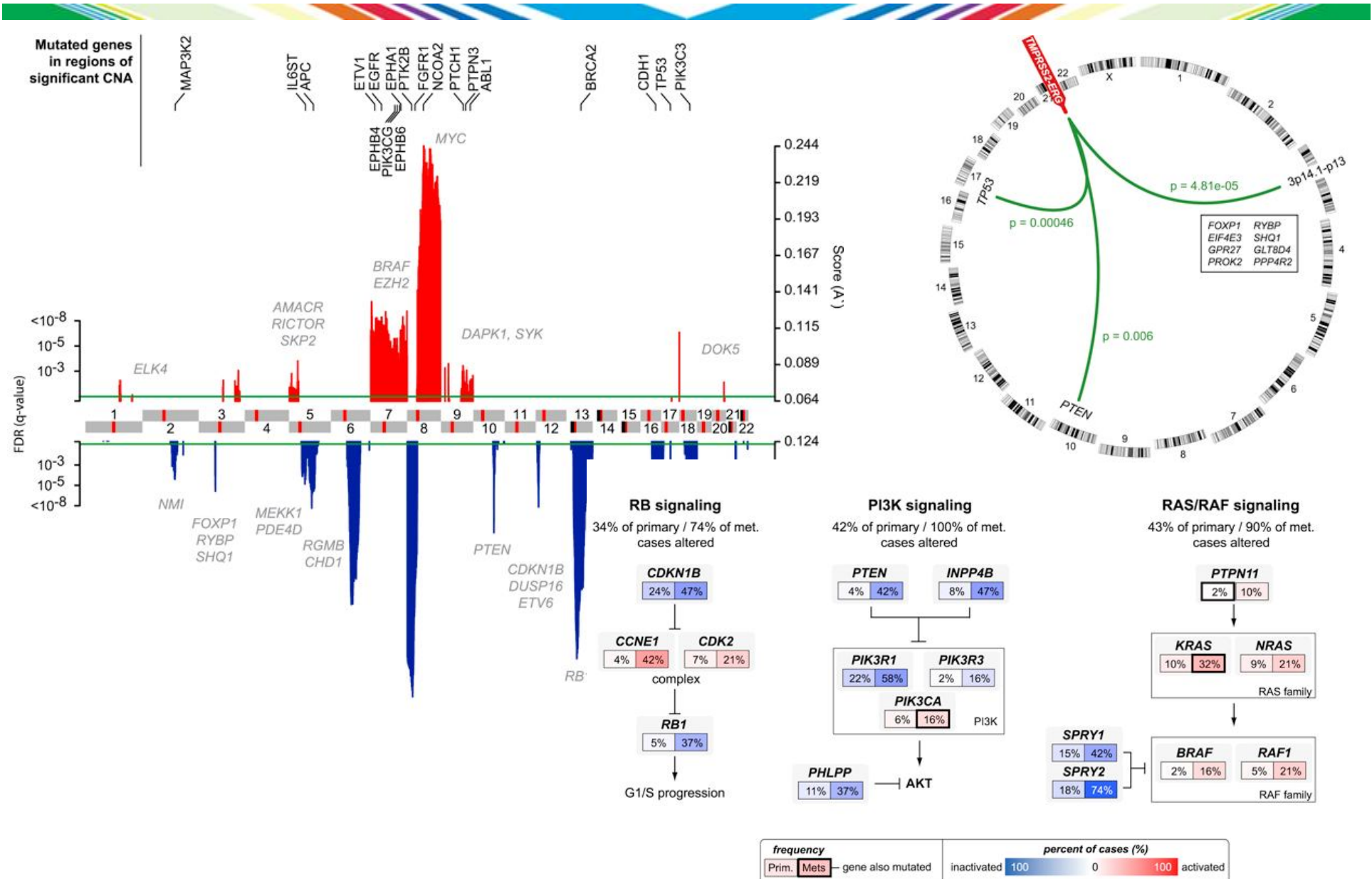


Figure 1 Prostate cancer progression

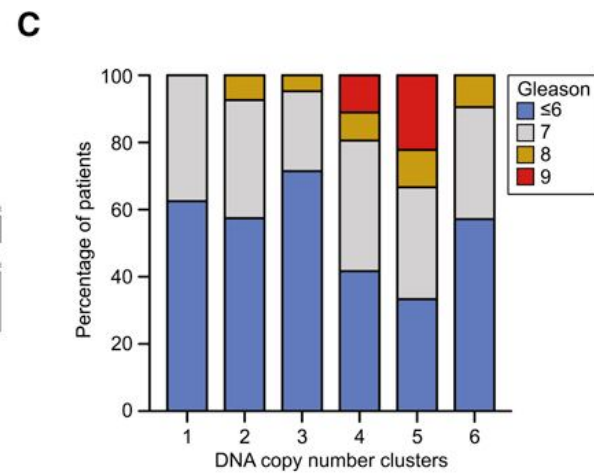
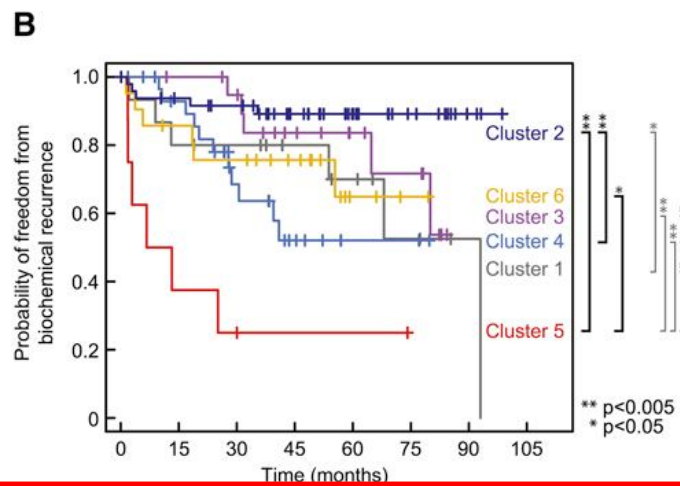
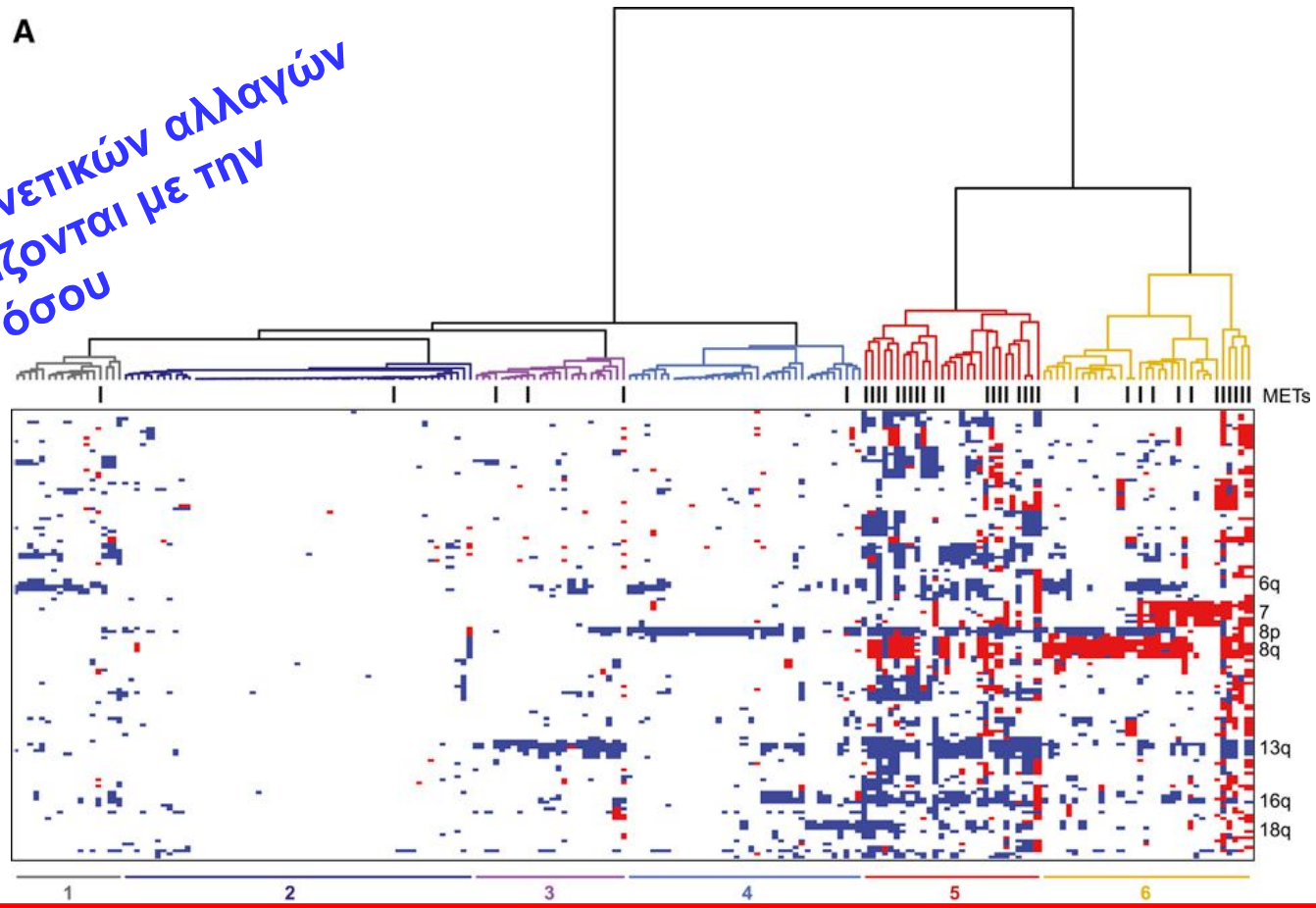


Thompson, I. M. Jr *et al.* (2013) Future directions in the prevention of prostate cancer
Nat. Rev. Clin. Oncol. doi:10.1038/nrclinonc.2013.211

Παν-γενωμικές αλλαγές στον καρκίνο του προστάτη

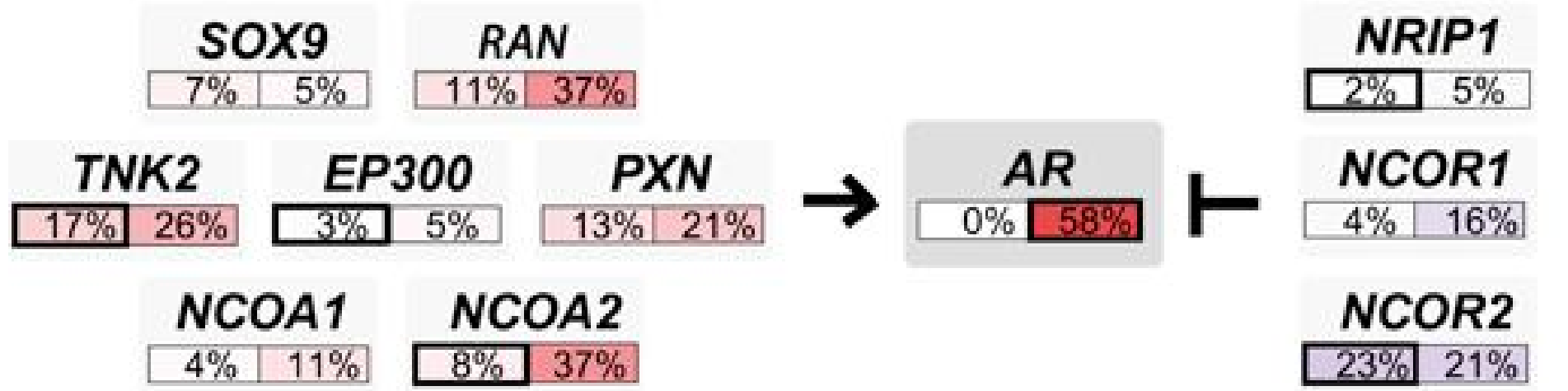


Τα πρότυπα γενετικών αλλαγών στον ΚΠ σχετίζονται με την έκβαση της νόσου



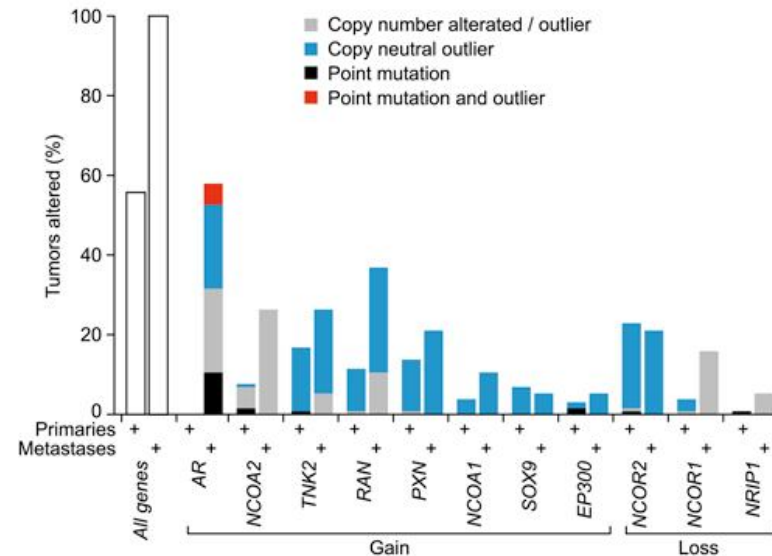
AR pathway

56% of primary / 100% of met. cases altered

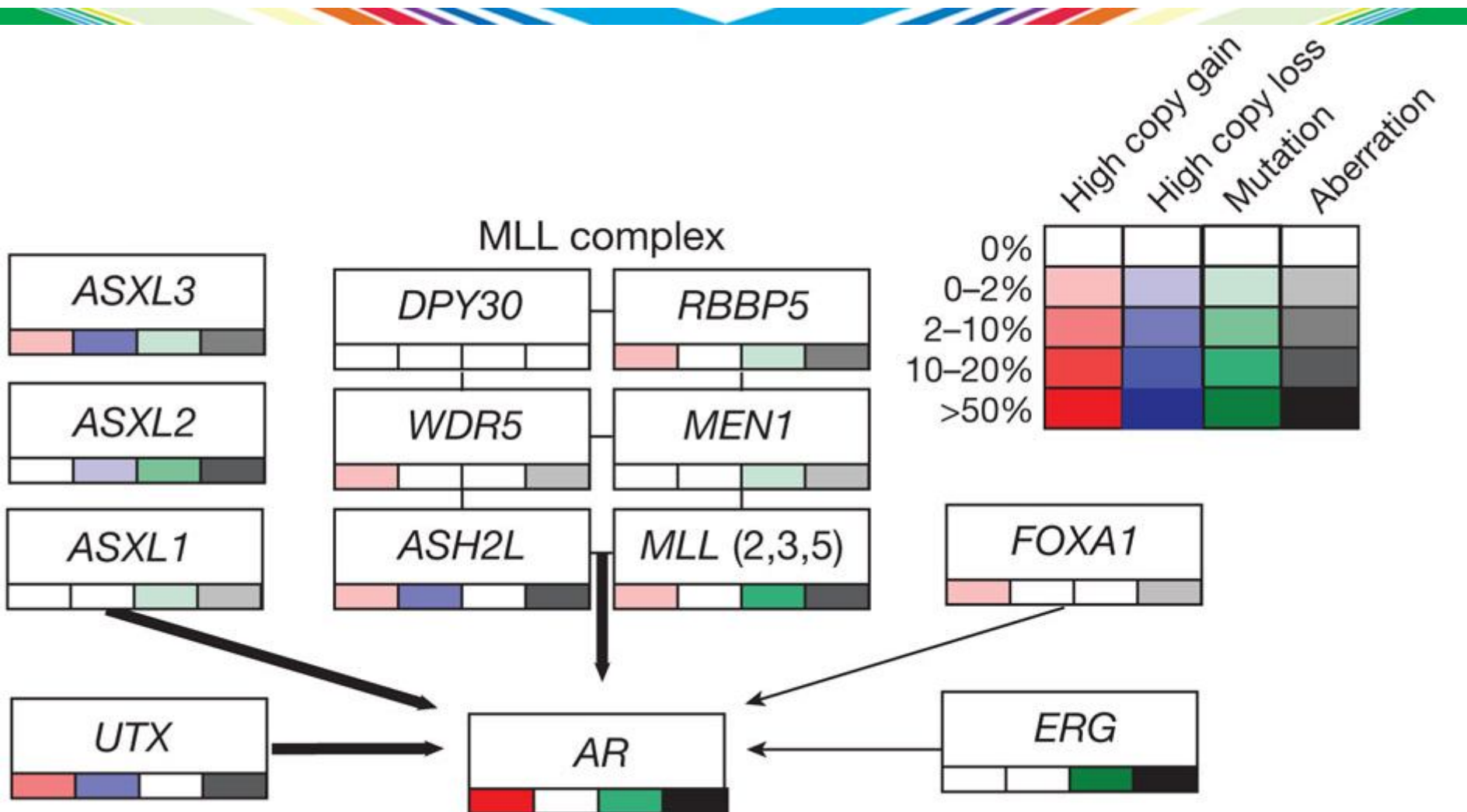


Activators

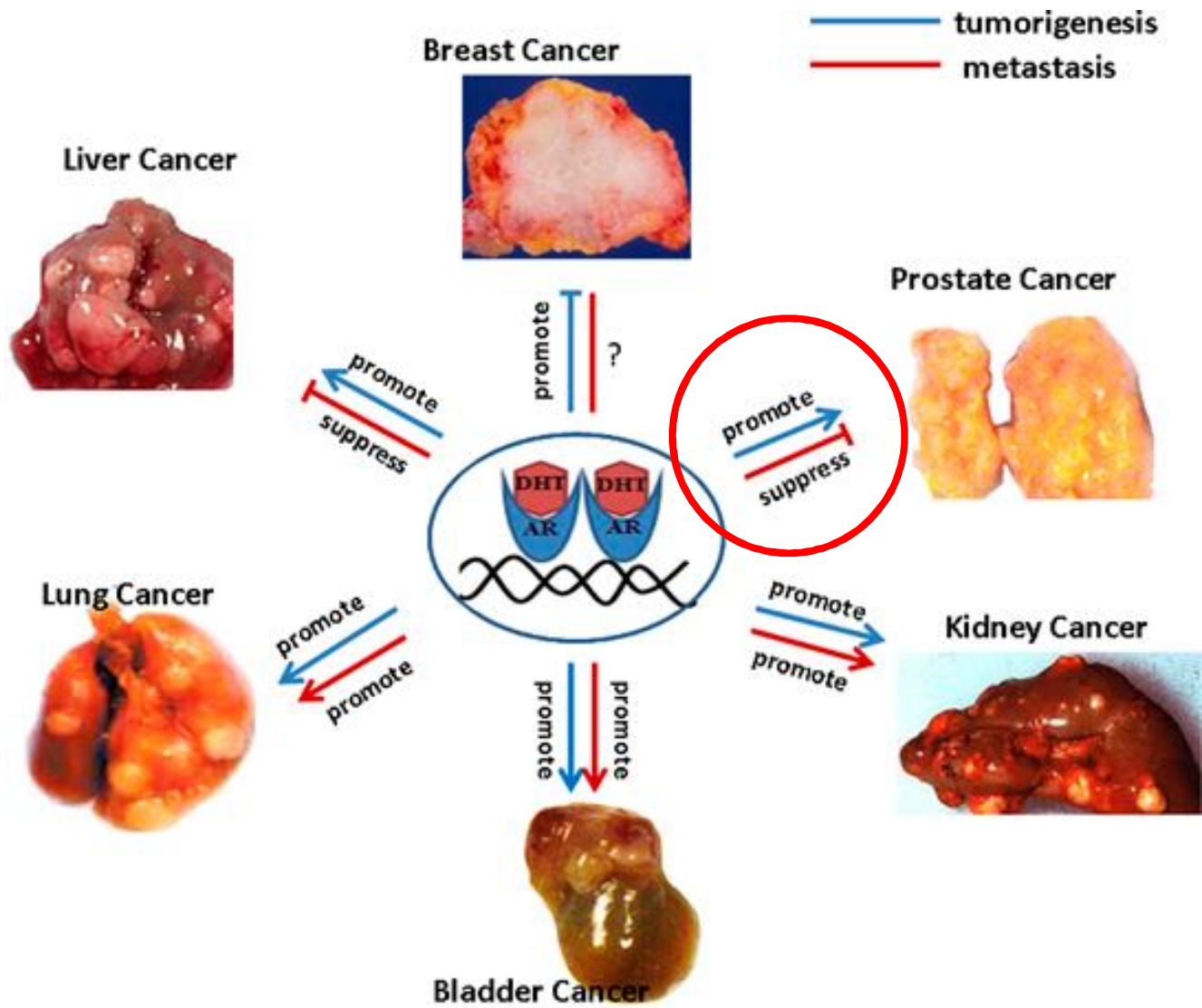
Inhibitors



Στον μεταστατικό ΚΠ η δράση των AR αλλάζει. Αυτό οφείλεται κυρίως σε γενωμικές και, επομένως, λειτουργικές αλλαγές των ρυθμιστών της κατάστασης της χρωματίνης και των ιστονών (επιγενετική κατάσταση)



Τα ανδρογόνα και οι υποδοχείς τους έχουν διαφορετική επίπτωση στη φυσική ιστορία της νόσου σε κάθε είδος καρκίνου

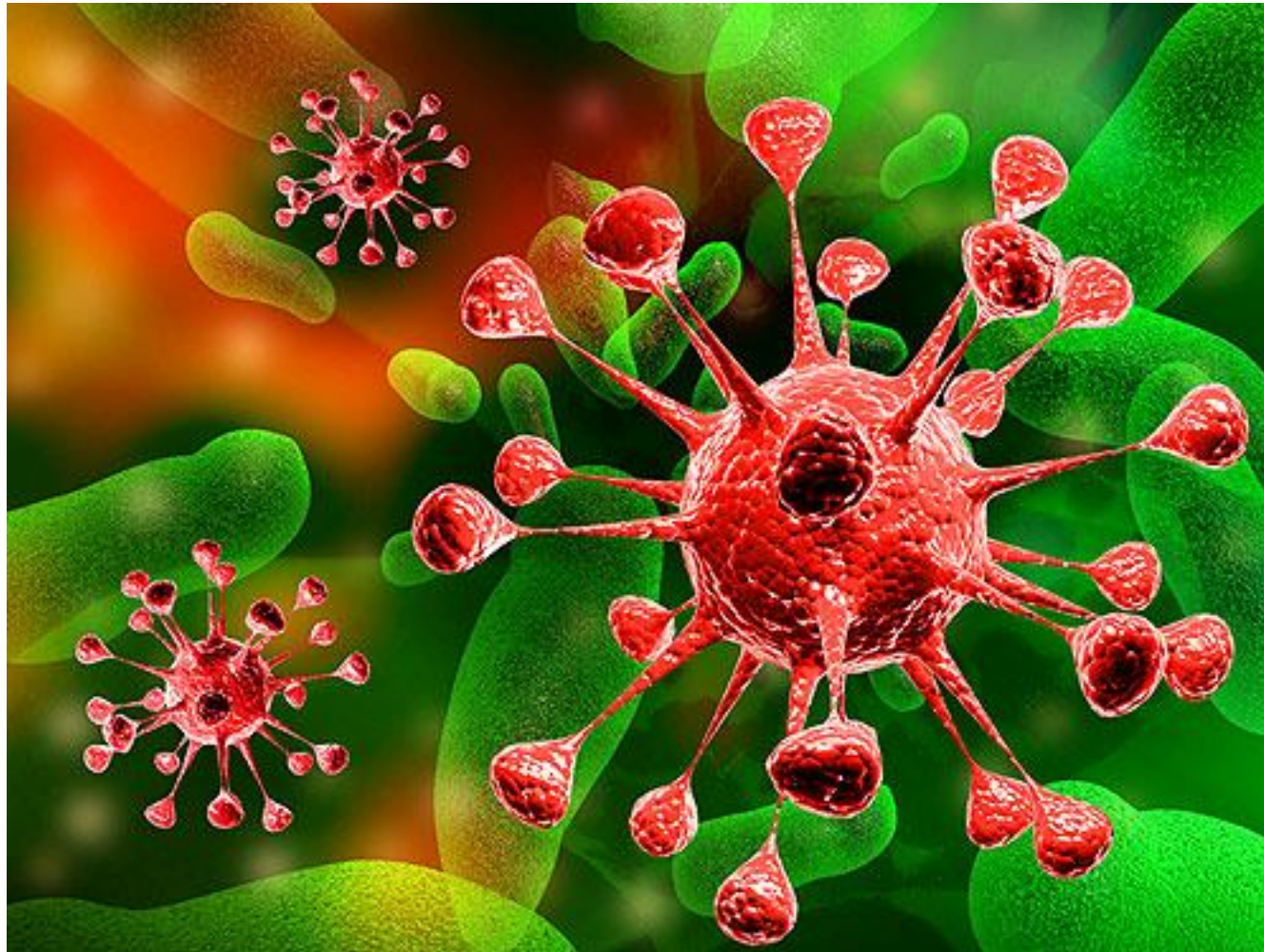


Βασικά στοιχεία για τον ΚΠ



- Κύρια οδός για την ανάπτυξη και εξέλιξη του ΚΠ → δράσεις μέσω των ανδρογονικών υποδοχέων (AR)
- Διαφορετικές σε πρώιμα στάδια και στην εξέλιξη της νόσου
- Πρώιμα στάδια → αυξητικές αλλά και διαφοροποιητικές δράσεις AR
- Ορμονοευαισθησία (→ αποκλεισμός) → ορμονοαντοχή

Τι είναι η ορμονοαντοχή;

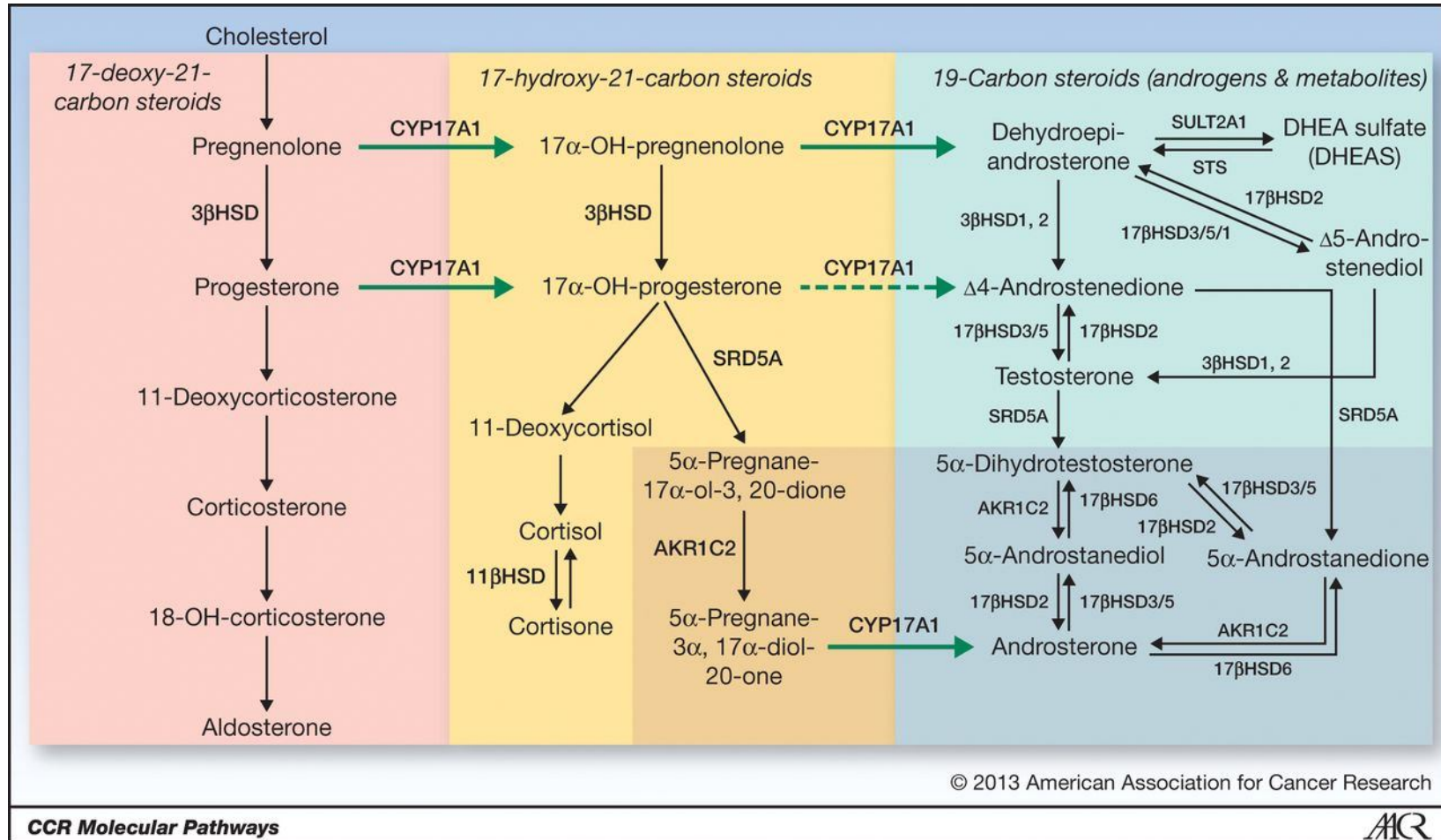


ΚΠ, ανδρογόνα (Τ) και AR



- Εξάρτηση ΚΠ από δράσεις AR στα κύτταρα του όγκου
- Εξάρτηση δράσεων AR από Τ
- Παραγωγή Τ από όρχεις, επινεφρίδια και από τον ίδιο τον όγκο → άξονας υποθάλαμου – υπόφυσης – περιφέρειας (ΥΥΠ)
- Βιοσύνθεση ανδρογόνων (στεροειδή) → ενζυμικά συστήματα → Τ
- Παραγωγή AR (πρωτεΐνη) → γονιδιακή έκφραση

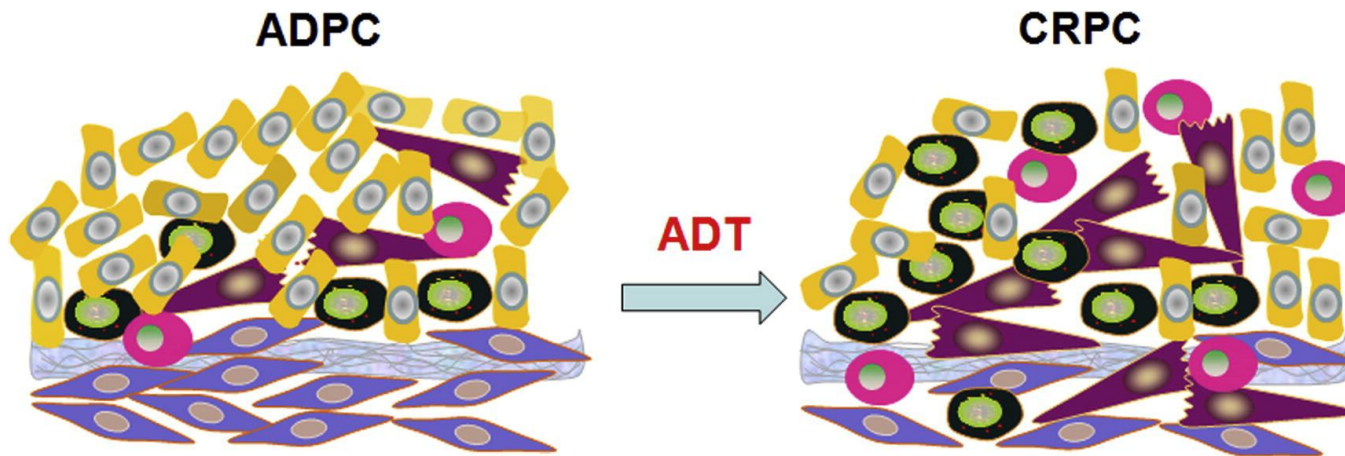
Androgen biosynthesis pathway.



Ferraldeschi R et al. Clin Cancer Res 2013;19:3353-3359

ADPC vs. CRPC

- Αρχικά, ο καρκίνος του προστάτη εξαρτάται από τα ανδρογόνα (ADPC) και είναι ευαίσθητος στον αποκλεισμό τους
- Προοδευτικά, ωστόσο, γίνεται ανθεκτικός στον αποκλεισμό των ανδρογόνων (CRPC)



Cell types	Marker	AR roles in growth	Cell amount after ADT
Stem/progenitor cells	CD133, CK5+, CK8-, AR-	Suppressor	Increase
Basal cells	CK5+, CK8-, AR-	Suppressor	Increase
Intermediate cells	CK5+, CK8+, AR-	Suppressor	Increase
Luminal cells	CK5-, CK8+, AR+	promoter	Decrease
Stromal cells (Smooth muscle cells, Fibroblast)	α-SMA, Vimentin, Calponin	promoter	Decrease

Ανάπτυξη ορμονοαντοχής

φαρμακευτική παρέμβαση στη
ρύθμιση της βιοσύνθεσης T



φαρμακευτικός ευνουχισμός



πτώση επιπέδων T



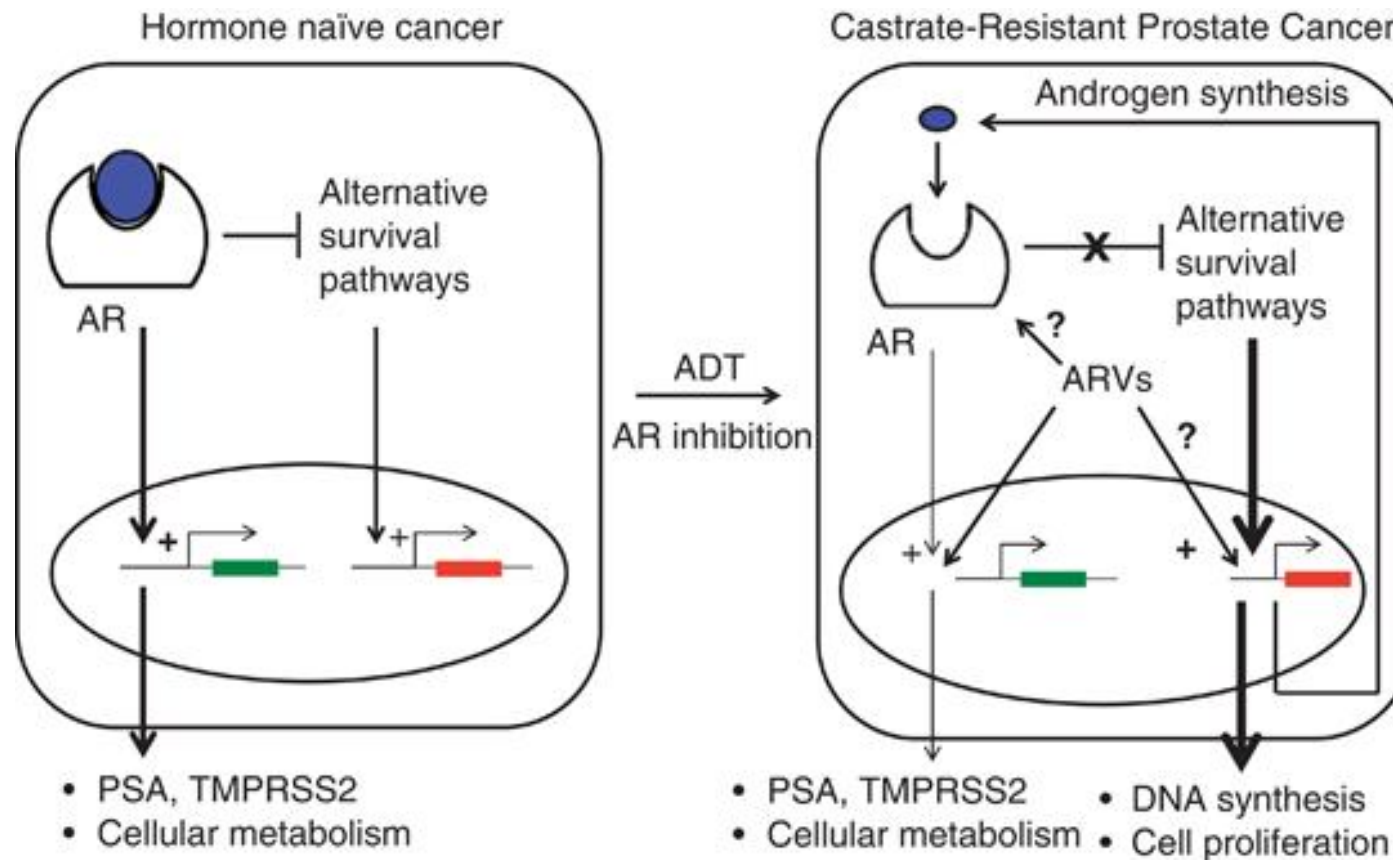
άρση δράσης T στον όγκο

ΩΣΤΟΣΟ: ο όγκος
συνεχίζει να παράγει AR
που λειτουργούν μέσω
διαφορετικών
συστημάτων μορίων,
χωρίς να εξαρτώνται
από την T



ορμονοαντοχή

Πτώση επιπέδων T → διαφοροποίηση λειτουργίας AR στον όγκο



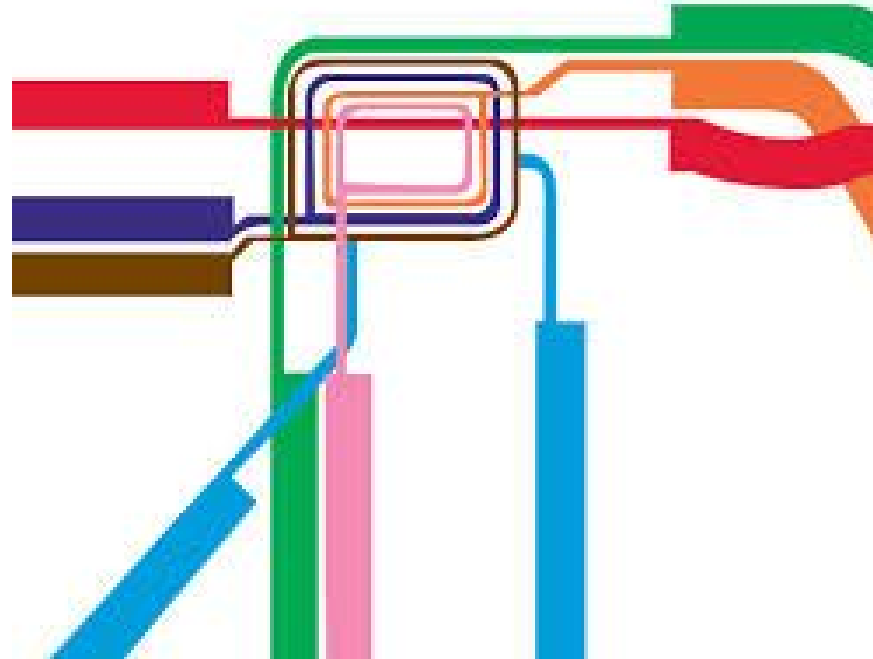
Ποιοι δρόμοι παρέμβασης υπάρχουν;



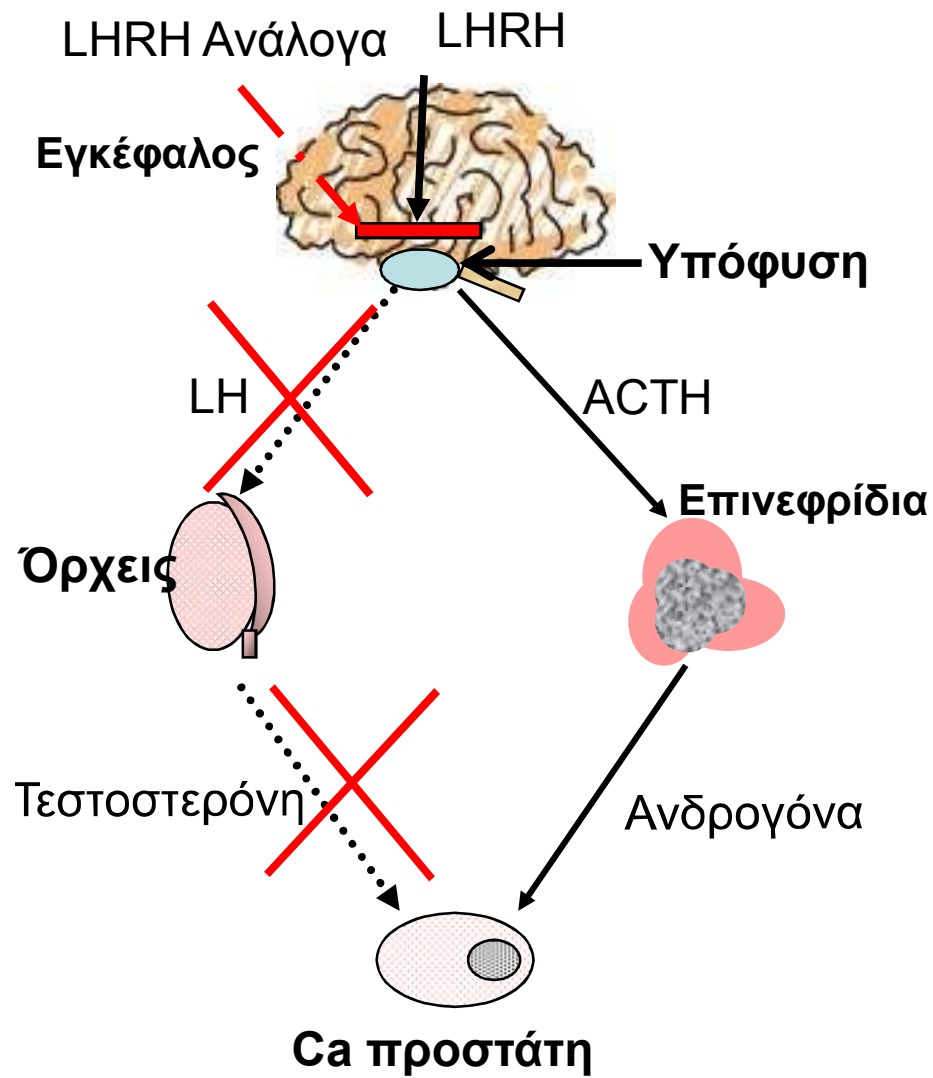
Δρόμοι αντι-ανδρογονικής παρέμβασης

- Αναστολή άξονα ΥΥΠ → φαρμακευτικός ευνουχισμός → LHRH ανάλογα
- **Αντι-ορμονική θεραπεία (αντι-ανδρογόνα)**
- Αναστολή βιοσύνθεσης T = αναστολή των ενζύμων που συμμετέχουν στη βιοσύνθεση → **αμπιρατερόνη (ABI)**
- Αναστολή δράσης AR = αναστολή δράσης πρωτεΐνης ή πρωτεϊνικού συμπλόκου AR → **ενζαλουταμίδα (ENZ)**

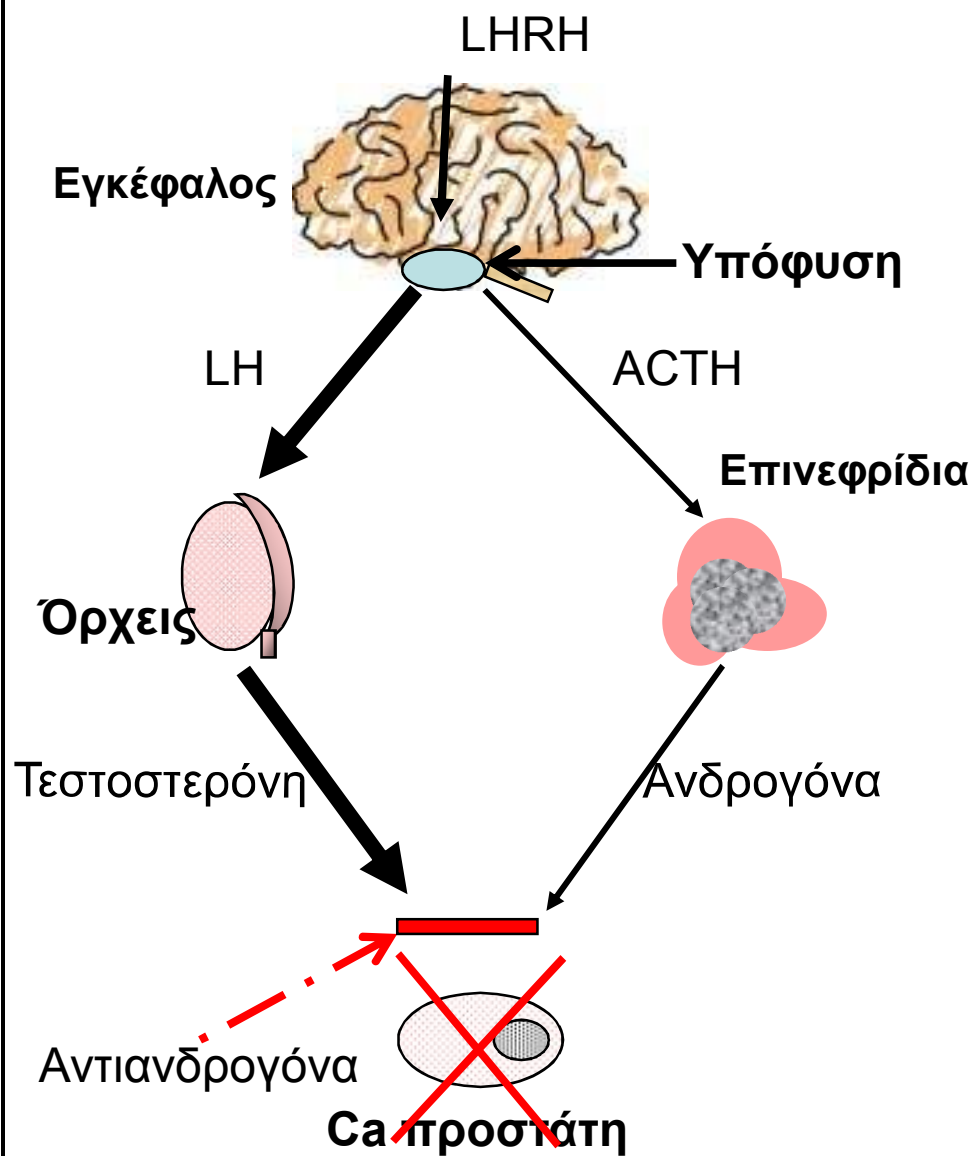
**Σε ποιους μοριακούς δρόμους δρουν τα νέα
φάρμακα;**



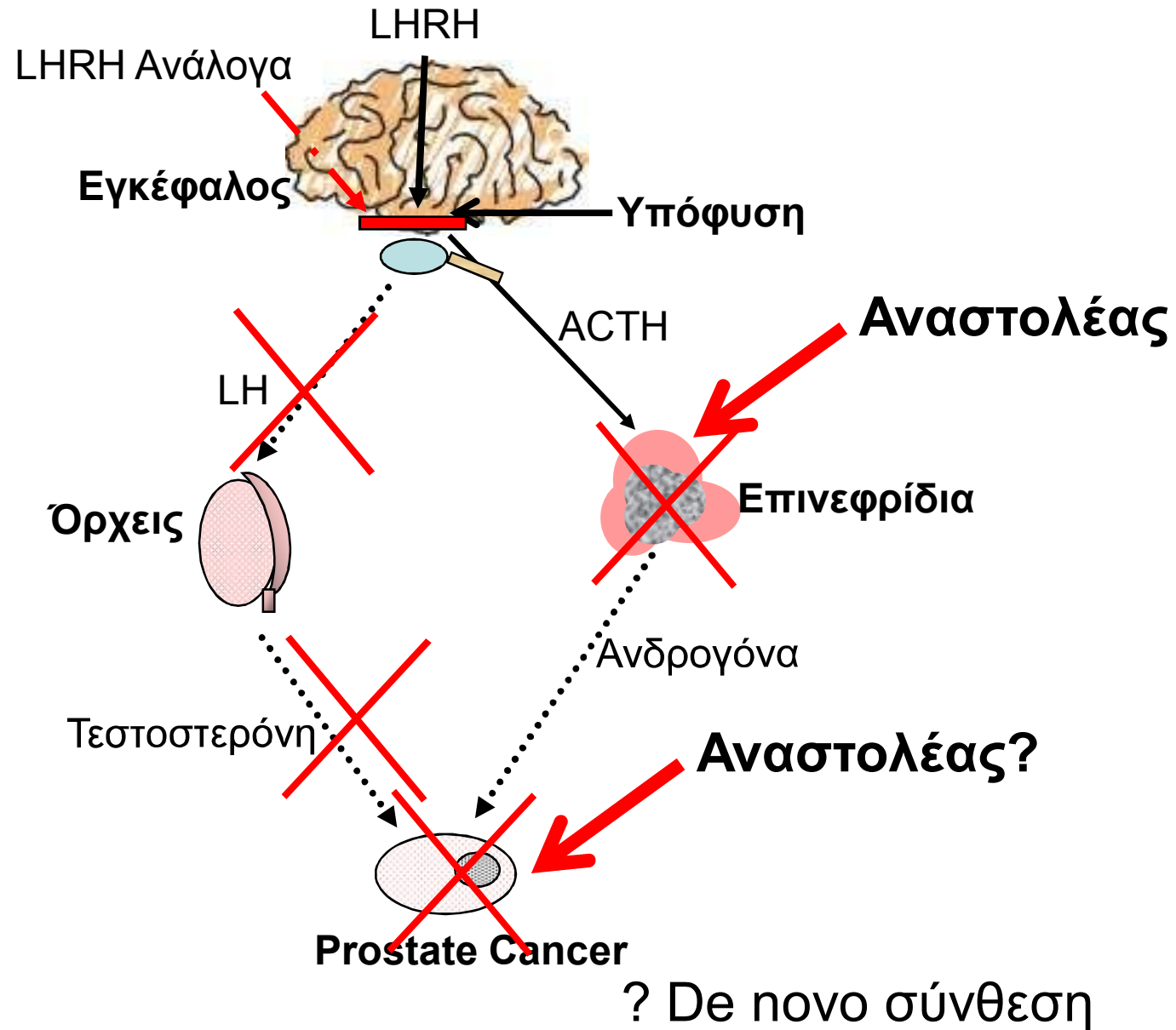
LHRH ανάλογα



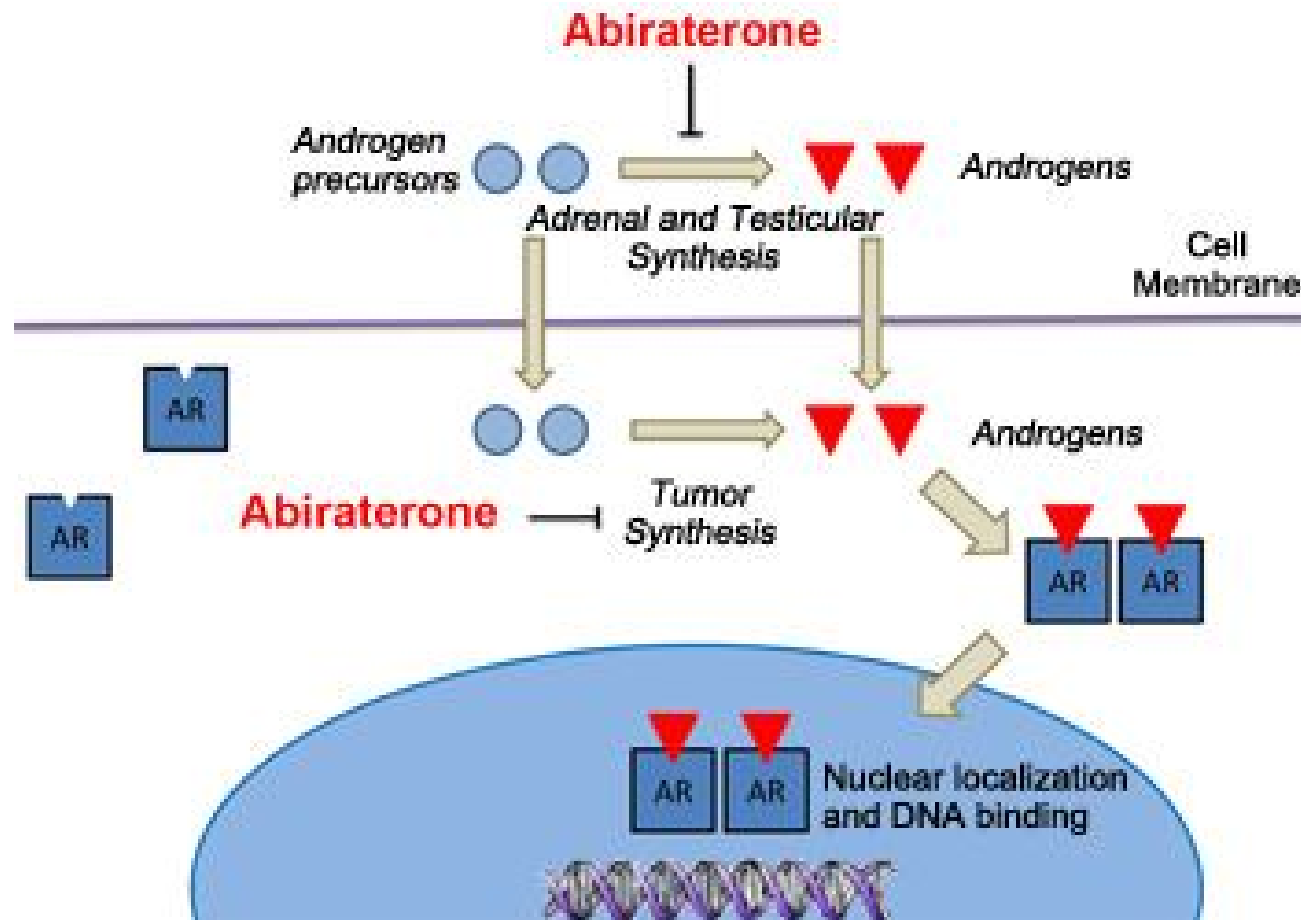
Αντιανδρογόνα



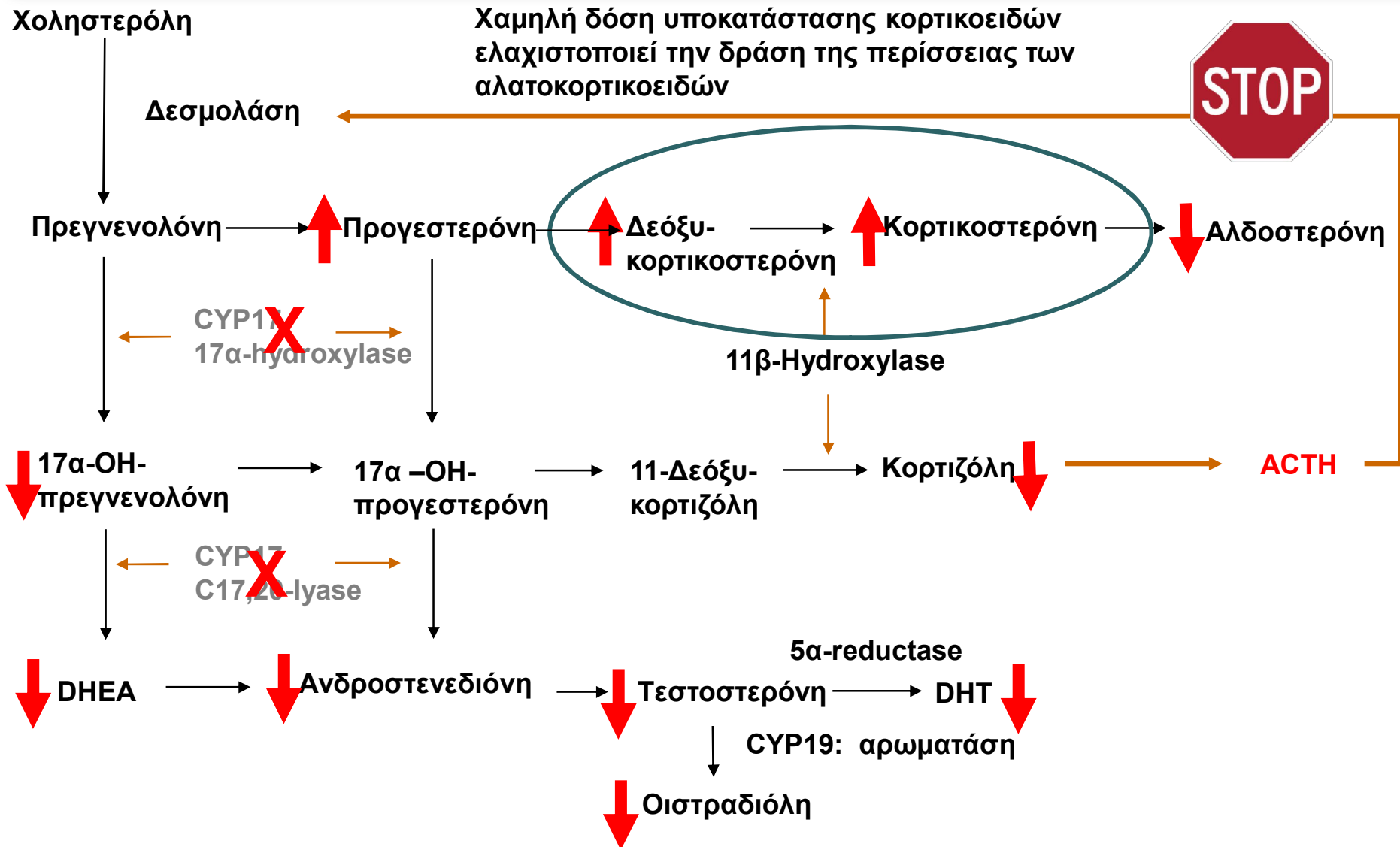
Στόχος: Αναστολή της σύνθεσης των ανδρογόνων



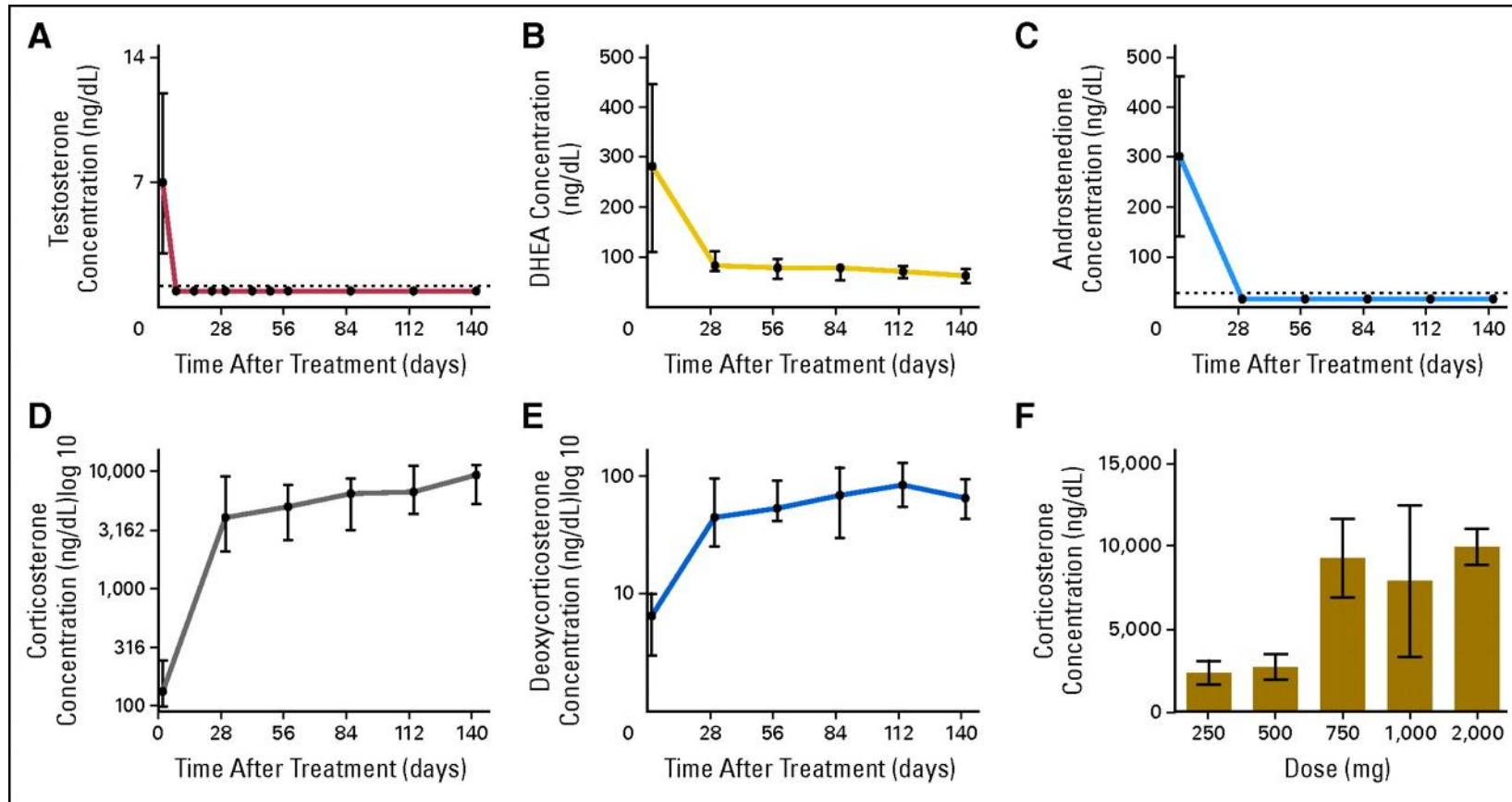
Οξική Αμπιρατερόνη- Μηχανισμός δράσης



Οξική Αμπιρατερόνη- Μηχανισμός δράσης



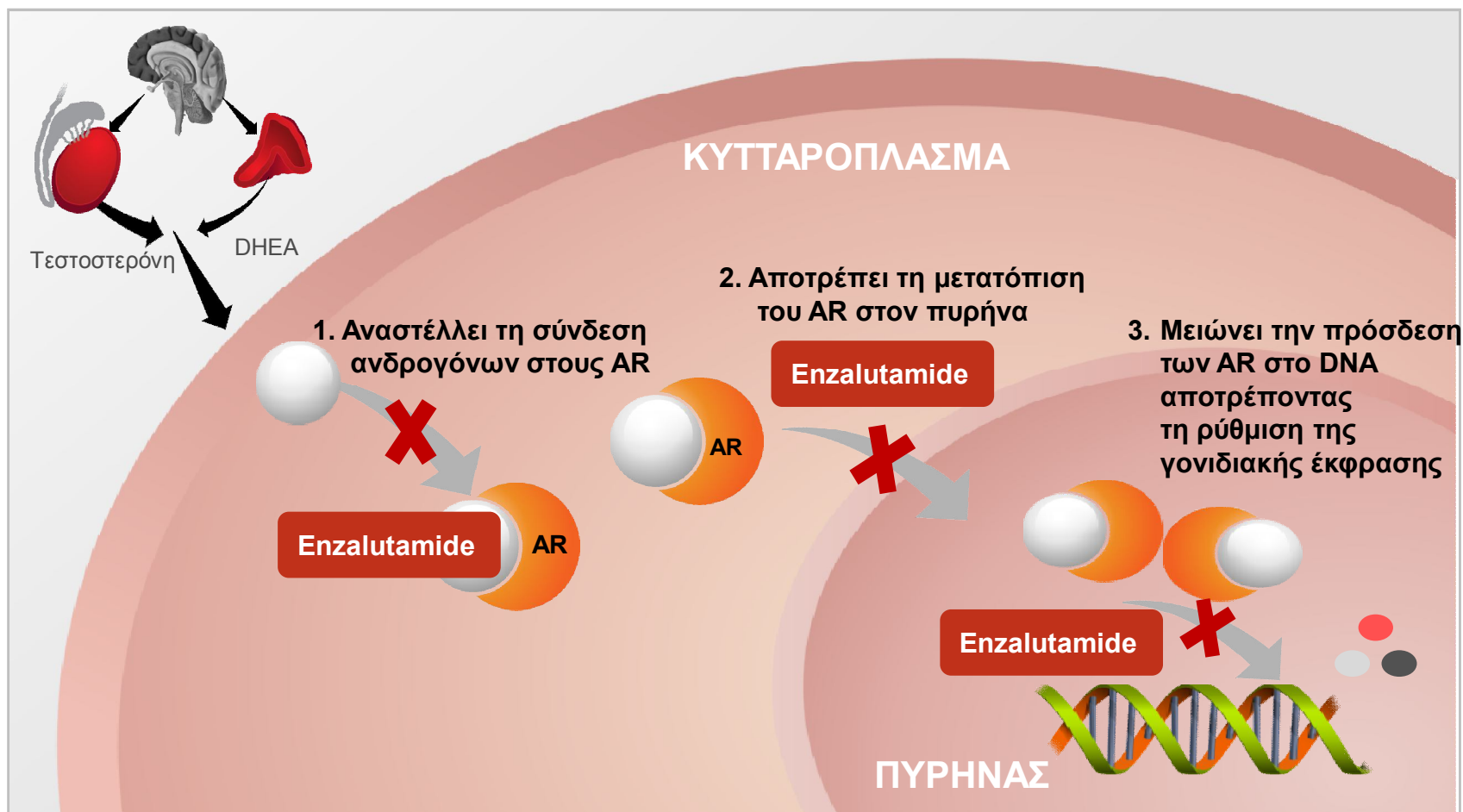
Pharmacodynamic end points, abiraterone acetate: all androgens ↓↓↓



Attard G et al. JCO 2008;26:4563-4571

Μηχανισμός δράσης ενζαλουταμίδης

- Η ENZ στοχεύει άμεσα τους AR και ασκεί τις επιδράσεις της σε τρία βασικά στάδια του σηματοδοτικού μονοπατιού των AR.^{1,2}

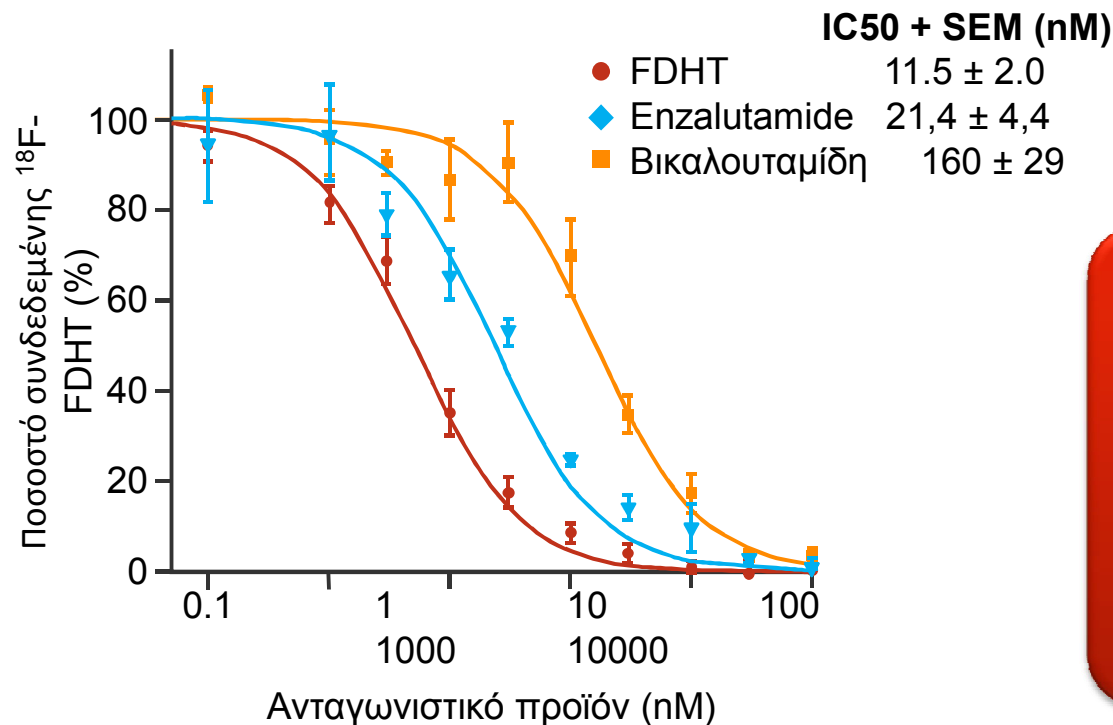


AR=υποδοχέας ανδρογόνων. DHEA=δεϋδροεπιανδροστερόνη. DHT=διϋδροτεστοστερόνη..

1. Tran C, et al. *Science* 2009;324:787–90; 2. Hu R, et al. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2010;5:753–64.

Η ENZ συνδέεται δραστικά με τους AR

- Μια προκλινική δοκιμή της δράσης ανταγωνιστικών προϊόντων αξιολόγησε τη σχετική χημική συγγένεια στους AR της ENZ, της μπικαλουταμίδης και ενός συνδέτη ελέγχου (FDHT).

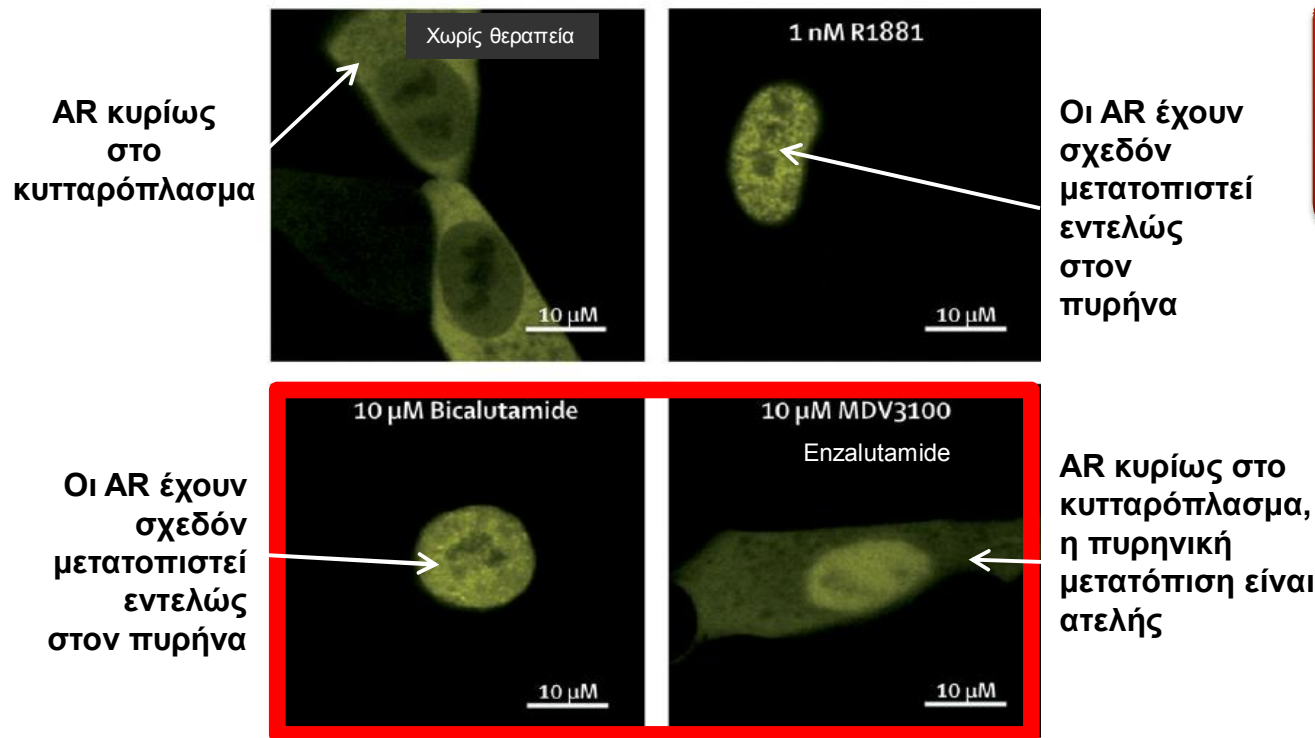


Η enzalutamide συνδέθηκε στους AR με 5–8 φορές μεγαλύτερη χημική συγγένεια σε σύγκριση με τη μπικαλουταμίδα σε προκλινικά μοντέλα CRPC.

Ως IC50 ορίστηκε η συγκέντρωση ενός αναστολέα στην οποία η σύνδεση μειώνεται κατά το ήμισυ.
AR=υποδοχέας ανδρογόνων. Bic=μπικαλουταμίδα. CRPC=ανθεκτικός στον ευνοχισμό καρκίνος του προστάτη.
FDHT=φθοριο-5α-διϋδροτεστοστερόνη. IC50=ημίσεια μέγιστη ανασταλτική συγκέντρωση.
Tran C, et al. Science 2009;324:787–90.

Η ENZ αποτρέπει την πυρηνική μετατόπιση των AR

- Συγκρίθηκε η εντόπιση των AR μεταξύ ENZ, μπικαλουταμίδης, R1881* και απουσία συνδέτη (χωρίς θεραπεία), σε ζωντανά, ανθεκτικά στον ευνουχισμό, ανθρώπινα προστατικά καρκινικά κύτταρα, με χρήση σήμανσης EYFP.



Η ENZ ανέστειλε την πυρηνική μετάθεση των AR σε προκλινικά μοντέλα CRPC.

Η μπικαλουταμίδα επέτρεψε την πυρηνική μετάθεση των AR σε προκλινικά μοντέλα CRPC.

Δρα και ως αγωνιστής των AR στον CRPC.

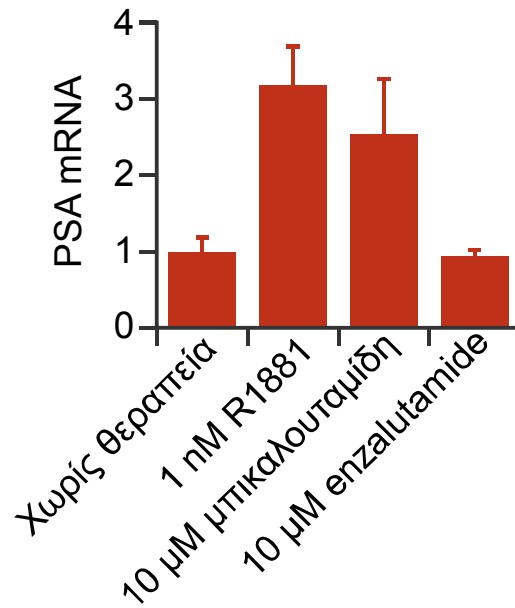
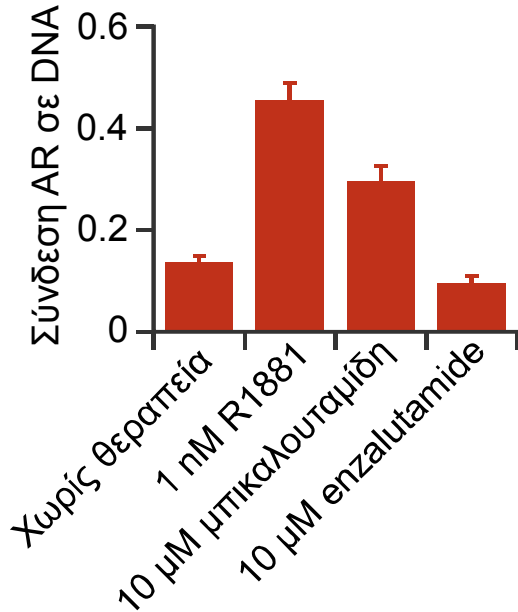
AR=υποδοχέας ανδρογόνων. CRPC=ανθεκτικός στον ευνουχισμό καρκίνος του προστάτη. EYFP=ενισχυμένη κίτρινη φθορίζουσα πρωτεΐνη.

*Το R1881 είναι ένας συνθετικό συνδεδεμένο ανδρογόνο ελέγχου.

Tran C, *et al. Science* 2009;324:787–90.

Η ENZ μειώνει την πρόσδεση των AR στο DNA

- Το PSA είναι ένα γονίδιο-στόχος για τους AR, συνεπώς η παραγωγή PSA αποτελεί ένα δείκτη της σηματοδότησης μέσω των AR.¹
- Σε κυτταρικές γραμμές που υπερεκφράζουν τους AR:
 - Η enzalutamide μείωσε την πρόσδεση των AR στο DNA και την παραγωγή PSA mRNA.²
 - Η βικαλουταμίδα και το R1881 διέγερναν την πρόσδεση των AR στο DNA και την παραγωγή PSA mRNA.¹



Η enzalutamide μείωσε την πρόσδεση και την ενεργοποίηση του DNA σε προκλινικά μοντέλα CRPC.^{1,2}

Η μπικαλουταμίδα δρα και ως αγωνιστής των AR στον CRPC.¹

Ευαισθησία - αντοχή

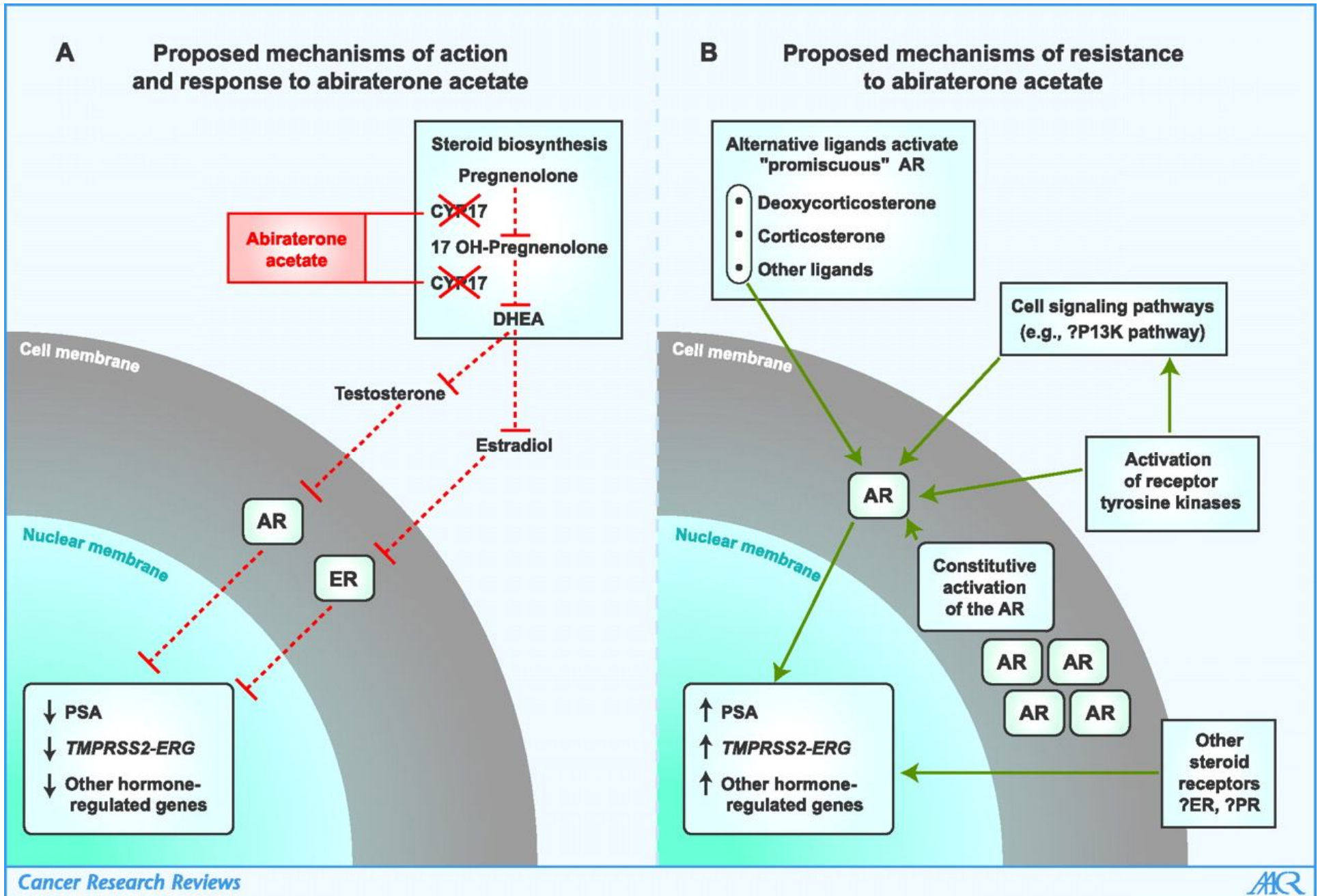


- Ο καρκίνος του προστάτη θεωρείται κατ' αρχήν ορμονοευαίσθητος (ανδρογόνο-ευαίσθητος)
- **Ανάπτυξη αντοχής στα φάρμακα**
- Αντοχή σε LHRH-ανάλογα → ευνουχοαντοχή
- Αντοχή σε αντι-ανδρογόνα → ΟΡΜΟΝΟΑΝΤΟΧΗ

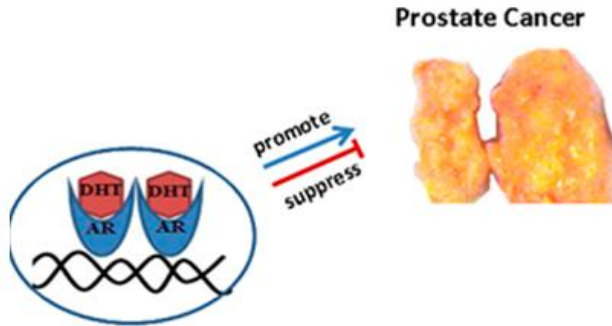
Υπάρχει περίπτωση τα αντιανδρογόνα να προσφέρουν καλύτερη λύση από τα LHRH-ανάλογα αν χορηγηθούν νωρίτερα (αντί για LHRH-α);



ή μάλλον θα οδηγήσουν στο να γίνεται νωρίτερα ο όγκος ορμονοάντοχος (απο ευνουχοάντοχος);

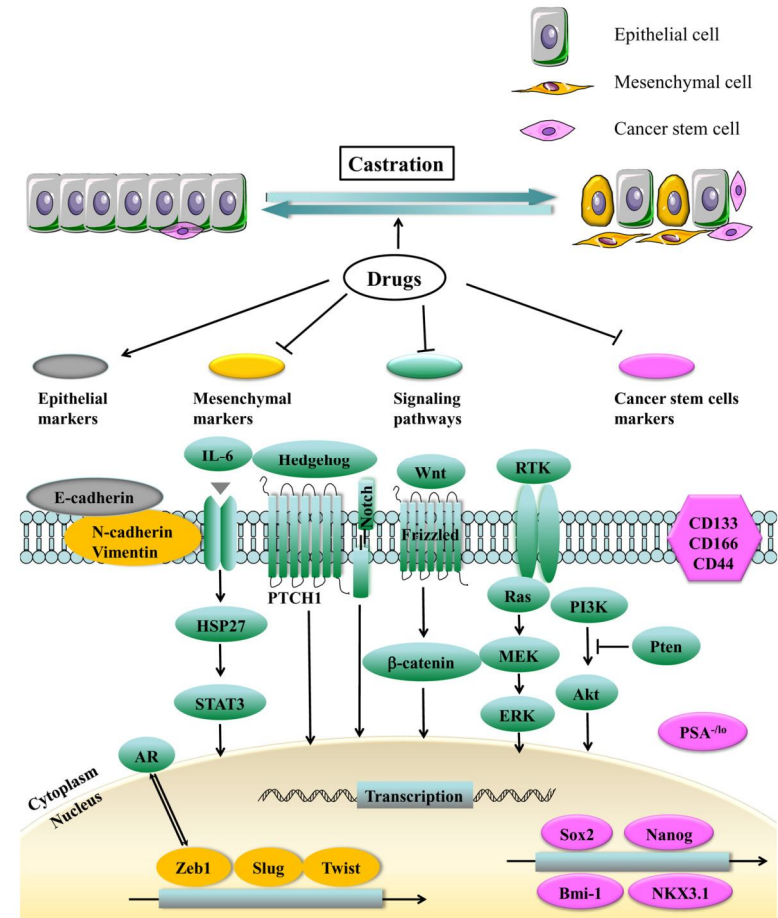


Stein MN, Goodin S, DiPaola RS: Clin Cancer Res 2012;18:1848-1854



Ανάπτυξη επιθετικών χαρακτήρων μετά από αντι-ανδρογόνα

- Στον πρώιμο καρκίνο προστάτη οι AR φαίνεται ότι έχουν κάποιες διαφοροποιητικές δράσεις, π.χ., αρνητική σχέση με μεταστατικούς χαρακτήρες
- Πλήρης αναστολή των AR επάγει την επιθετική συμπεριφορά του όγκου (EMT, CSC)

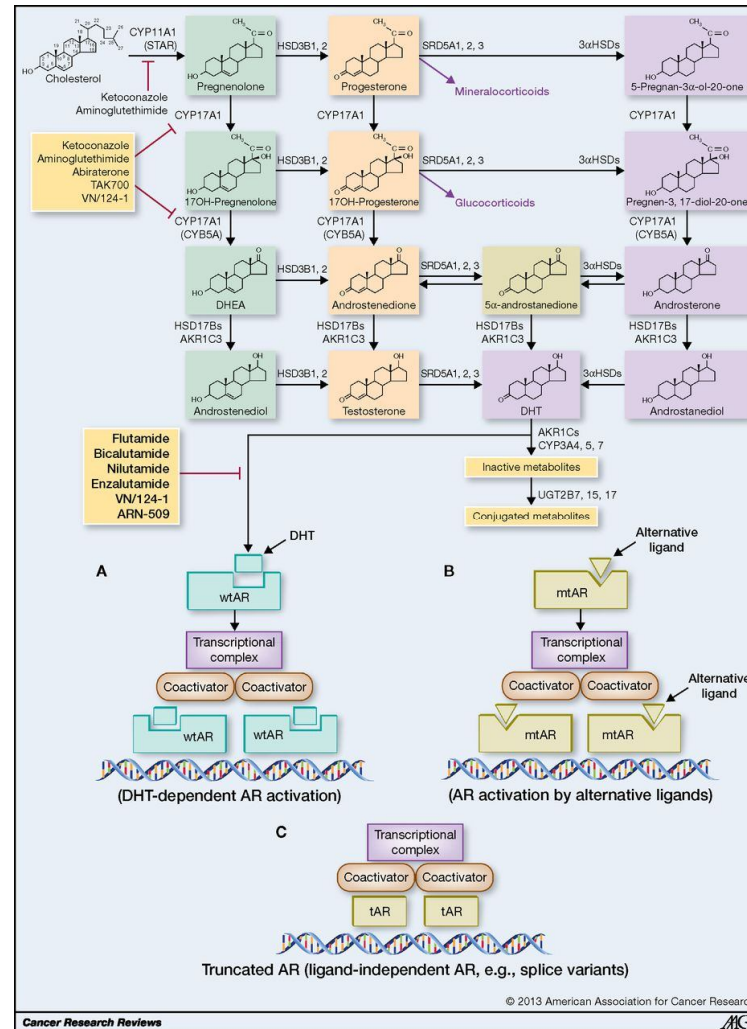


Γιατί σε κάποιους ασθενείς πιάνει το ένα φάρμακο όταν το άλλο δεν πιάνει πια (ABI – ENZ);



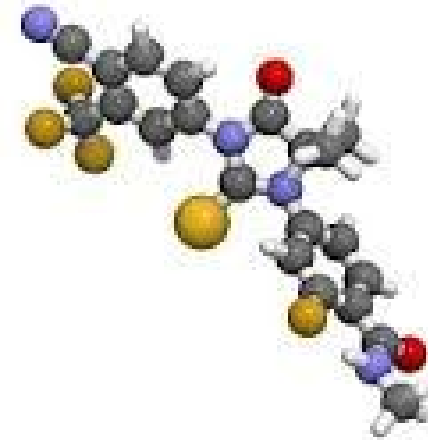
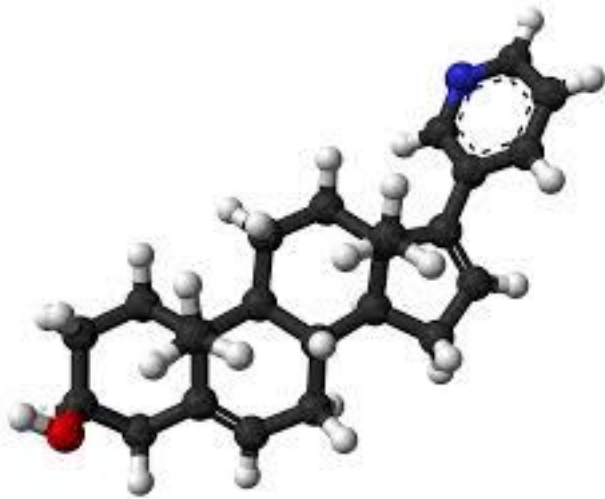
- Η ABI αποκλείει τη βιοσύνθεση T
- Η ENZ αναστέλλει τη δράση των AR
- Ανάλογα με τις αλλαγές που έχουν τα καρκινικά κύτταρα στους AR και στα υπόλοιπα μοριακά συστήματα, είναι ευαίσθητα στη μία ή στη άλλη προσέγγιση
- **ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΣΤΑ ΦΑΡΜΑΚΑ!!!**

Mechanisms of persistent AR transcriptional activity in CRPC cells and target sites of therapeutic agents: extragonadal (adrenal and/or intratumoral) steroidogenesis can serve as a source of residual intratumoral androgens (A).



Mitsiades N Cancer Res 2013;73:4599-4605

Μήπως είναι καλύτερα να τα δίνουμε μαζί;



ABI + ENZ;

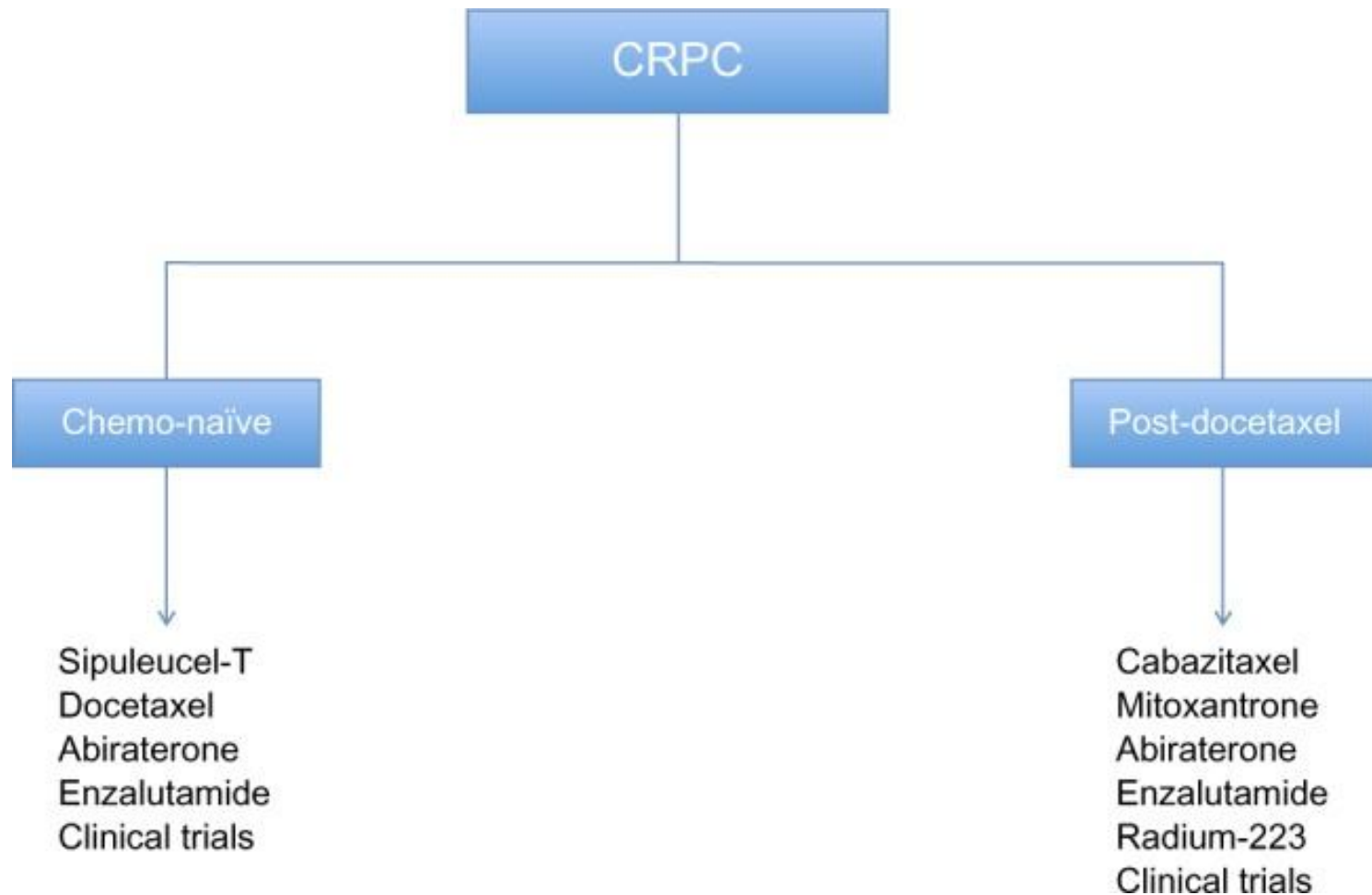
- **Θεωρητικά, ο συνδυασμός θα ήταν περισσότερο αποδοτικός από τη μεμονωμένη προσέγγιση**
 - Π.χ., η ENZ δεν έχει την ήπια AR-αγωνιστική δράση που έχουν τα πρώτης γενιάς αντιανδρογόνα
- **2014:**
- **Δεν υπάρχουν στοιχεία οφέλους από το συνδυασμό των ABI + ENZ**
- **Συνδυασμός: ταυτόχρονη χορήγηση? Συνεχής ή διακοπτόμενη χορήγηση?? TIMING παρέμβασης???**
Τροποποίηση δόσεων????

**Τι άλλο μπορούμε να περιμένουμε από
θεραπείες;**

Future
Medicine

The logo for 'Future Medicine' features the words 'Future' and 'Medicine' stacked vertically in a blue, sans-serif font. To the right of the text is a graphic element consisting of a series of dots in blue and red, arranged in a pattern that suggests a molecular structure or a network of data points.

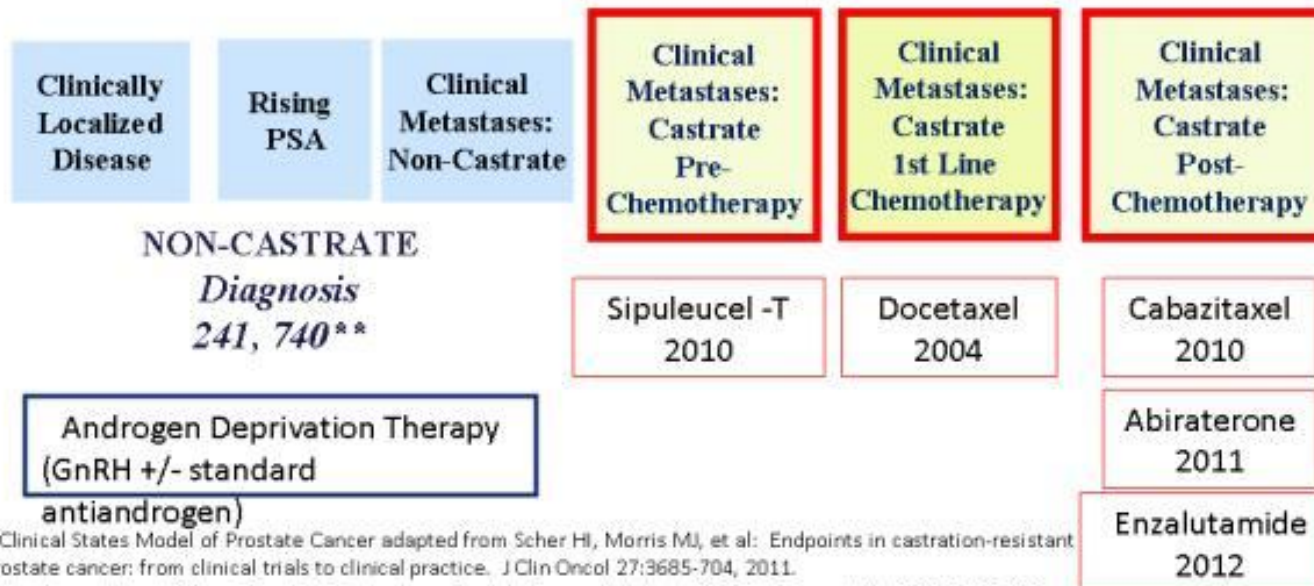
Θεραπευτικές επιλογές σε ασθενείς με ορμονοάντοχο μεταστατικό ΚΠ



Θεραπευτικές προσεγγίσεις στον ΚΠ

2012 Prostate Cancer Clinical States* FDA Approved Agents

CASTRATION -RESISTANT
Deaths From Disease
28, 170**



* Clinical States Model of Prostate Cancer adapted from Scher HI, Morris MJ, et al: Endpoints in castration-resistant prostate cancer: from clinical trials to clinical practice. J Clin Oncol 27:3685-704, 2011.

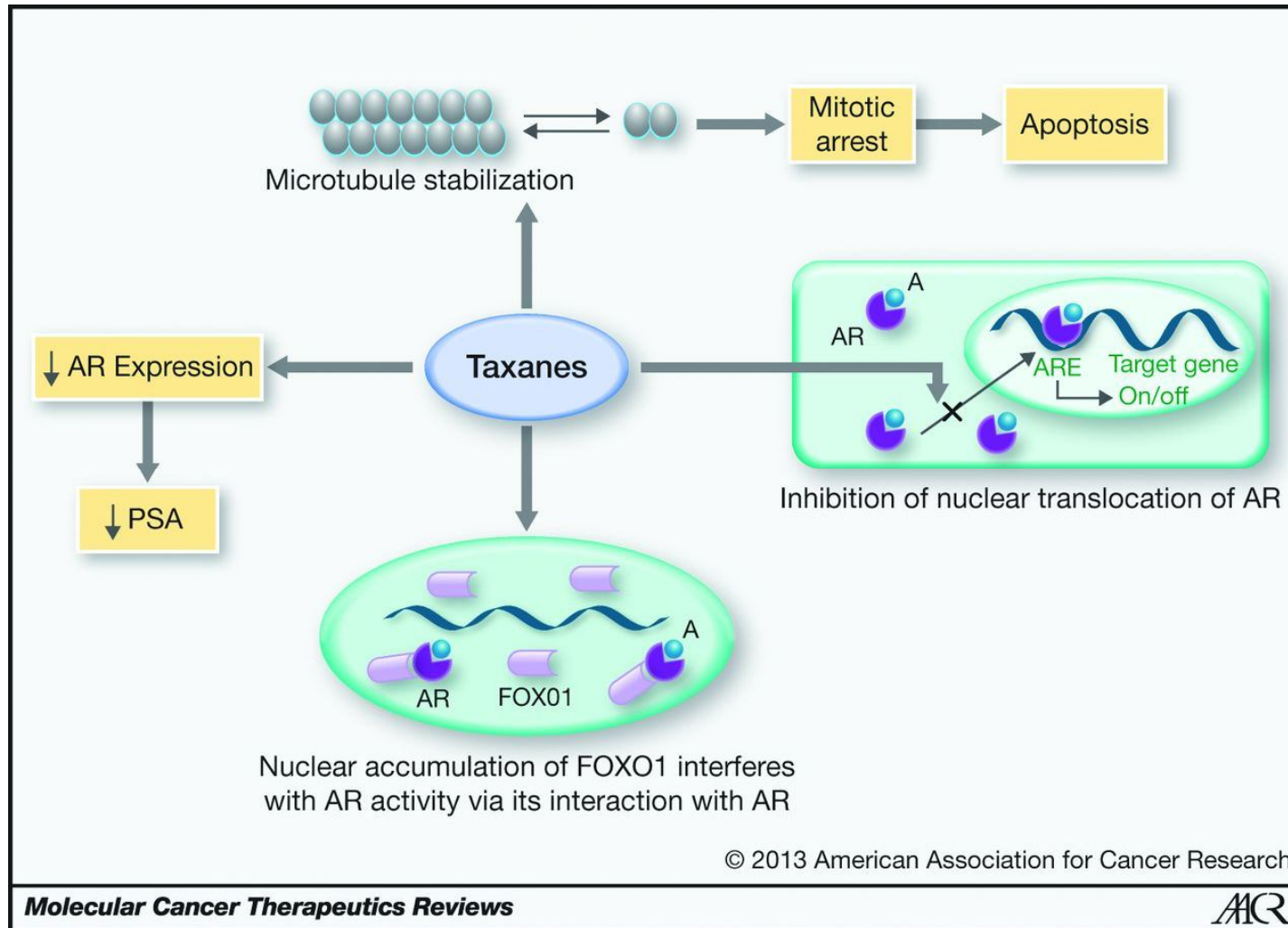
**Incidence in the US from Siegel R, Naishadham D, et al: Cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin 62:10-29, 2012.

Table 1. Therapeutic agents in clinical oncology development for castrate-resistant prostate cancer

[← Figures and tables index](#)

<i>Therapeutic agent</i>	<i>Mechanism of action</i>	<i>Clinical trial status</i>	<i>Therapeutic efficacy</i>	<i>Refs.</i>
Docetaxel	Stabilization of tubulin, induction of cell cycle arrest and inhibition of cell proliferation	FDA approved	Overall survival benefit and palliation of cancer-associated symptoms	4
Cabazitaxel	Stabilization of tubulin, induction of cell cycle arrest and inhibition of cell proliferation	FDA approved for patients after failure of docetaxel	Overall survival benefit and palliation of cancer-associated symptoms	4
Sipuleucel-T (Provenge)	Enhancement of patients' autologous antigen-presenting cells to induce cytotoxic response against prostate cancer cells	FDA approved	Increase in overall survival but not progression-free survival	5, 6, 7
Abiraterone acetate	Irreversible inhibition of CYP17 and subsequent androgen synthesis	FDA approved in the pre- and post-docetaxel settings	Increase in overall survival (almost 4 months), radiographic progression-free survival, time to PSA progression, and palliation of cancer-associated symptoms	8, 9
MDV3100 (Enzalutamide)	AR antagonist preventing nuclear translocation and binding to chromatin	FDA approved in the post-docetaxel setting Phase III clinical trial in comparison with placebo in chemotherapy-naive patients	Increase of overall survival (4.8 months), radiographic progression-free survival and time to PSA progression. Results pending	10, 11
BEZ235	Inhibition of PI3K	Phase I/II clinical trials in combination with Abiraterone acetate (NCT01717898)	Results pending	
RAD001 (Everolimus)	Inhibition of mTOR	Phase II clinical trial in combination with bicalutamide (NCT00630344)	Failure to show increase in time to progression	86
Dovitinib (TK1258)	Inhibition of FGFR	Phase II clinical trial in patients after failure of docetaxel-based chemotherapy (NCT01741116)	Results pending	
Cabozatinib (XL184)	Inhibition of c-MET	Phase II clinical trial in patients with mCRPC (NCT01428219) Phase III clinical trial in comparison with enzalutamide in patients previously treated with docetaxel	Reduction of soft tissue lesions, resolution of bone scans, increase of progression-free survival Results pending	140

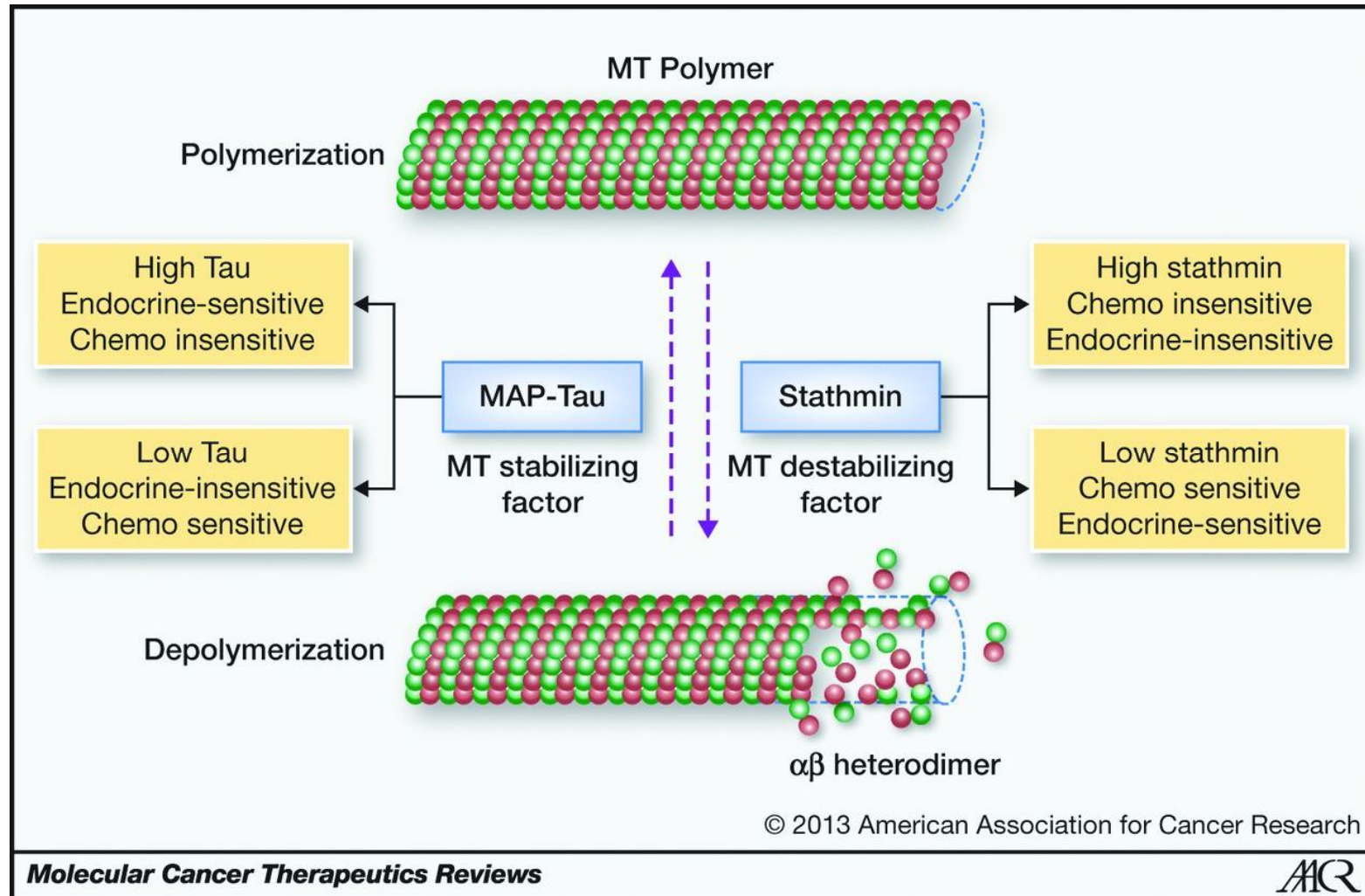
Emerging mechanistic scenarios of the effects of taxane-based chemotherapy on microtubules and androgen receptor signaling.



Mistry S J , and Oh W K Mol Cancer Ther 2013;12:555-566

Molecular Cancer Therapeutics

Schematic illustration of the role of microtubule regulatory proteins and their link to hormonal and chemotherapy.



Mistry S J , and Oh W K Mol Cancer Ther 2013;12:555-566

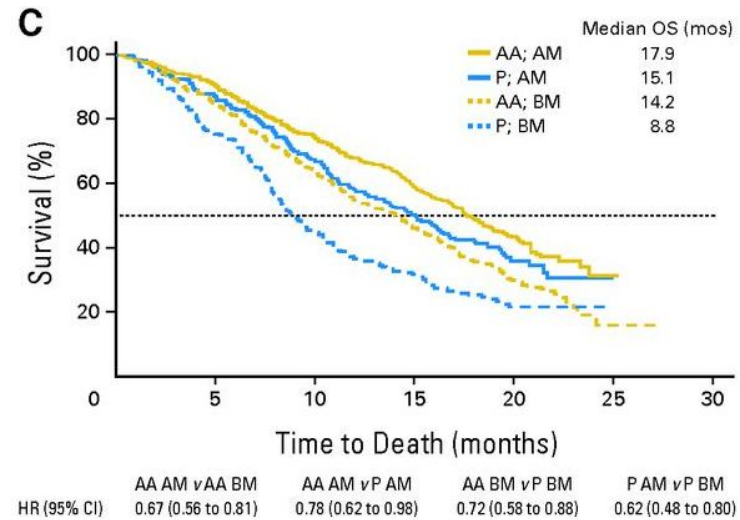
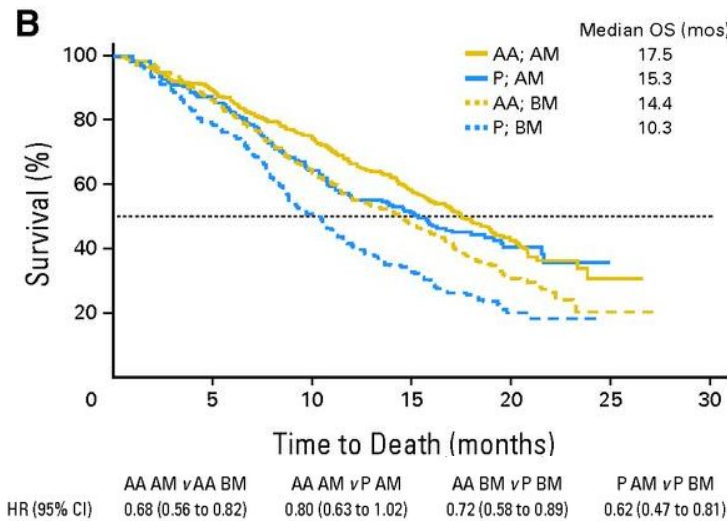
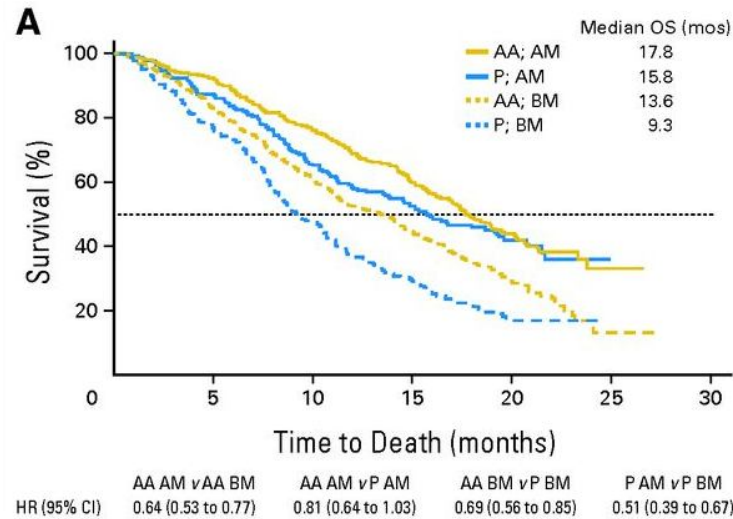
Molecular Cancer Therapeutics

©2013 by American Association for Cancer Research

**Θα έχουμε ποτέ εξέταση που θα προβλέπει την
θεραπευτική απάντηση;**



Overall survival (OS) as a function of baseline androgen status stratified above median (AM) or below median (BM) in patients treated with abiraterone acetate (AA) plus prednisone (P) or placebo plus P. (A) Testosterone, (B) androstenedione, and (C) dehydroepiandrosterone sulfate



Προγνωστικά vs. προβλεπτικά τεστ



- **Πρόγνωση: έκβαση της νόσου στο ίδιο θεραπευτικό πλαίσιο**
- **Πρόβλεψη απάντησης σε θεραπευτικό μέσο: δείκτης ειδικός για το θεραπευτικό μέσο**
 - **Εξατομίκευση θεραπείας (personalized treatment)**

Status...



- Κλινικο/απεικονιστική διάγνωση → αφαίρεση όγκου
→ βιοψία / ιστολογική εξέταση → ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΠ
- Όλοι οι ΚΠ θεωρούνται Α-εξαρτώμενοι (no testing)
- Αποτυχία φαρμακευτικού ευνουχισμού → υποτροπή νόσου → άγνωστα γενετικά / μοριακά χαρακτηριστικά
- PSA, T (και άλλα στεροειδή) → δεν είναι ειδικά για τα φάρμακα, έχουν αξία για την παρακολούθηση υποτροπής
- Υλικό ελέγχου: περιφερικό αίμα (ορός)

...και προβλέψεις για ανάπτυξη τεστ ευαισθησίας στα αντιανδρογόνα



- Θα πρέπει να ανιχνεύουν χαρακτηριστικά που σχετίζονται με τη δράση του κάθε φαρμάκου
 - π.χ., SNPs CYP17A1 για ABI?
 - περιφερικό αίμα?
 - π.χ., χαρακτηριστικά AR (γενωμικές / φαινοτυπικές αλλαγές) για ENZ
 - ιστολογικό υλικό υποτροπής? κυκλοφορούντα καρκινικά κύτταρα? ελεύθερο DNA (πλάσμα)?

Effectiveness of Primary Androgen-Deprivation Therapy for Clinically Localized Prostate Cancer

Arnold L. Potosky, Reina Haque, Andrea E. Cassidy-Bushrow, Marianne Ulcickas Yood, Miao Jiang, Hwei-Ting Tsai, George Luta, Nancy L. Keating, Matthew R. Smith, and Stephen K. Van Den Eeden

See accompanying article doi: 10.1200/JCO.2013.54.2043

Arnold L. Potosky, Hwei-Ting Tsai, George Luta, Lombardi Comprehensive Cancer Center, Georgetown University Medical Center, Washington, DC; Reina Haque, Kaiser Permanente Southern California, Pasadena; Stephen K. Van Den Eeden, Kaiser Permanente Northern California, Oakland, CA; Andrea E. Cassidy-Bushrow, Henry Ford Hospital, Detroit, MI; Marianne Ulcickas Yood, Boston University School of Public Health; Nancy L. Keating, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School; Matthew R. Smith, Massachusetts General Hospital, Boston, MA; Miao Jiang, Harvey L. Neiman Health Policy Institute, Reston, VA.

Published online ahead of print at www.jco.org on March 17, 2014.

Supported by Grants No. R01CA142934, RC1CA146238, and P30CA051008 from the National Cancer Institute.

The content is solely the responsibility of the authors and does not necessarily represent the official views of the National Cancer Institute or the National Institutes of Health.

Terms in blue are defined in the glossary found at the end of this article and

A B S T R A C T

Purpose

Primary androgen-deprivation therapy (PADT) is often used to treat clinically localized prostate cancer, but its effects on cause-specific and overall mortality have not been established. Given the widespread use of PADT and the potential risks of serious adverse effects, accurate mortality data are needed to inform treatment decisions.

Methods

We conducted a retrospective cohort study using comprehensive utilization and cancer registry data from three integrated health plans. All men were newly diagnosed with clinically localized prostate cancer. Men who were diagnosed between 1995 and 2008, were not treated with curative intent therapy, and received follow-up through December 2010 were included in the study (n = 15,170). We examined all-cause and prostate cancer-specific mortality as our main outcomes. We used Cox proportional hazards models with and without propensity score analysis.

Results

Overall, PADT was associated with neither a risk of all-cause mortality (hazard ratio [HR], 1.04; 95% CI, 0.97 to 1.11) nor prostate-cancer-specific mortality (HR, 1.03; 95% CI, 0.89 to 1.19) after adjusting for all sociodemographic and clinical characteristics. PADT was associated with decreased risk of all-cause mortality but not prostate-cancer-specific mortality. PADT was associated with decreased risk of all-cause mortality only among the subgroup of men with a high risk of cancer progression (HR, 0.88; 95% CI, 0.78 to 0.97).

Conclusion

We found no mortality benefit from PADT compared with no PADT for most men with clinically localized prostate cancer who did not receive curative intent therapy. Men with higher-risk disease may derive a small clinical benefit from PADT. Our study provides the best available contemporary evidence on the lack of survival benefit from PADT for most men with clinically localized prostate cancer.



ε υ χ α ρ λ σ τ ῶ

ε υ χ α ρ λ σ τ ῶ

ε υ χ α ρ λ σ τ ῶ

