

Καρκίνος προστάτη: η άνιση μάχη με την τεστοστερόνη

Δημήτρης Χατζηχρήστου

Σύγκρουση συμφερόντων

- Ομιλητής: Bayer, Medispec, Menarini
- Ad. Board: Lilly, Medispec, Menarini



Quiz?

Υπήρξε ποτέ Ουρολόγος που κέρδισε το Nobel Ιατρικής;



Η απάντηση

Dear Dr. Huggins. Your fundamental discoveries concerning the hormone dependence of normal and neoplastic cells in experimental animals and their immediate practical application to the treatment of human prostatic and breast cancer have already given many years of an active and useful life to patients with advanced cancer over the entire civilized world; - **patients who would have been lost to all other forms of therapy.**



The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1966

Peyton Rous, Charles B. Huggins

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1966



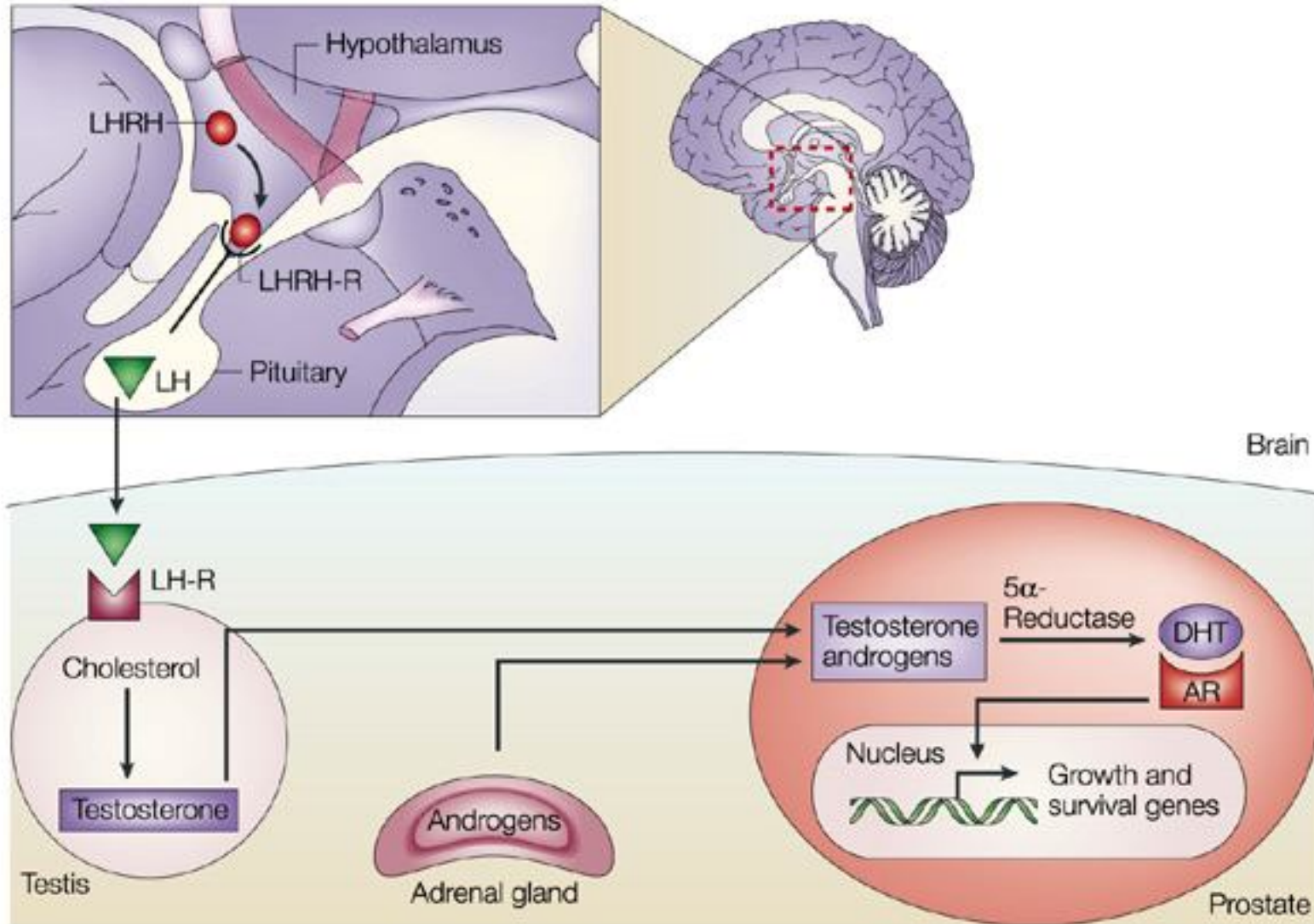
Peyton Rous
Prize share: 1/2



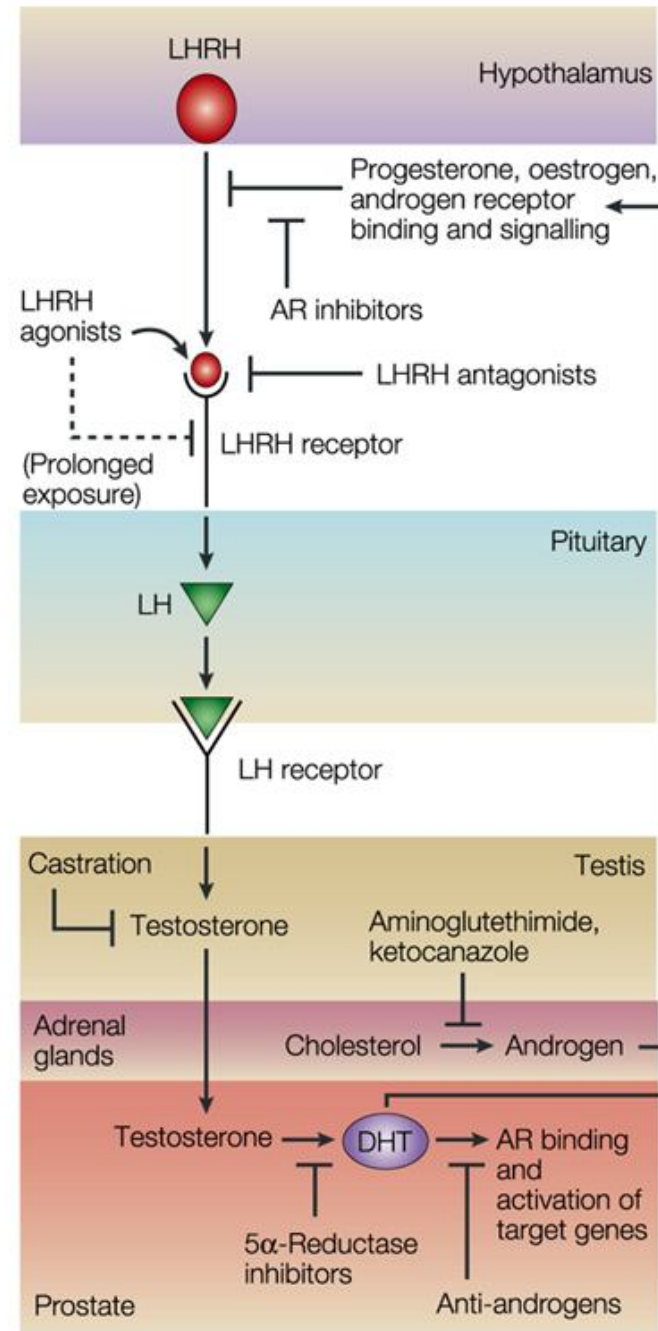
Charles Brenton Huggins
Prize share: 1/2

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1966 was divided equally between Peyton Rous "*for his discovery of tumour-inducing viruses*" and Charles Brenton Huggins "*for his discoveries concerning hormonal treatment of prostatic cancer*".

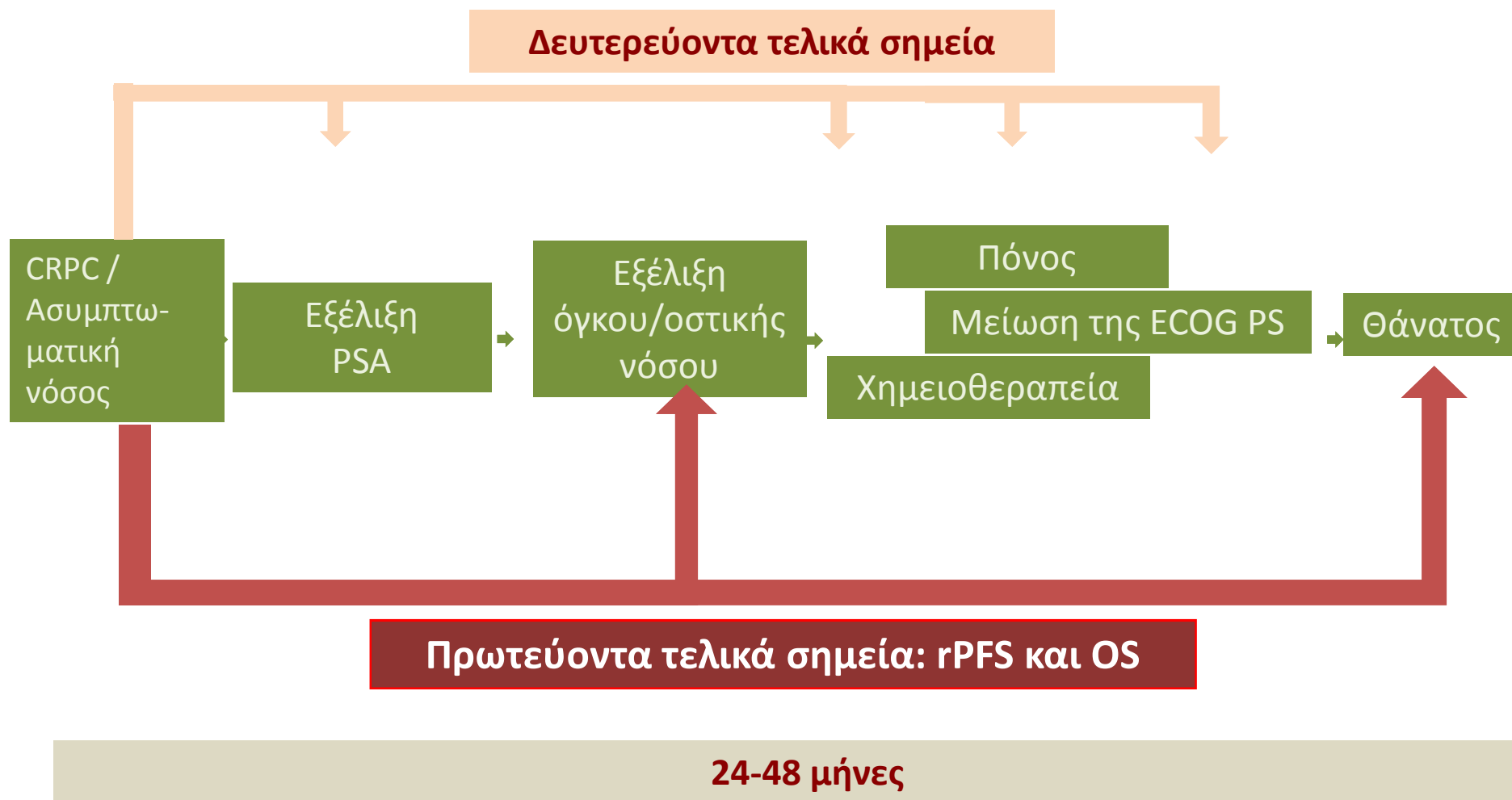
Η παραγωγή της T



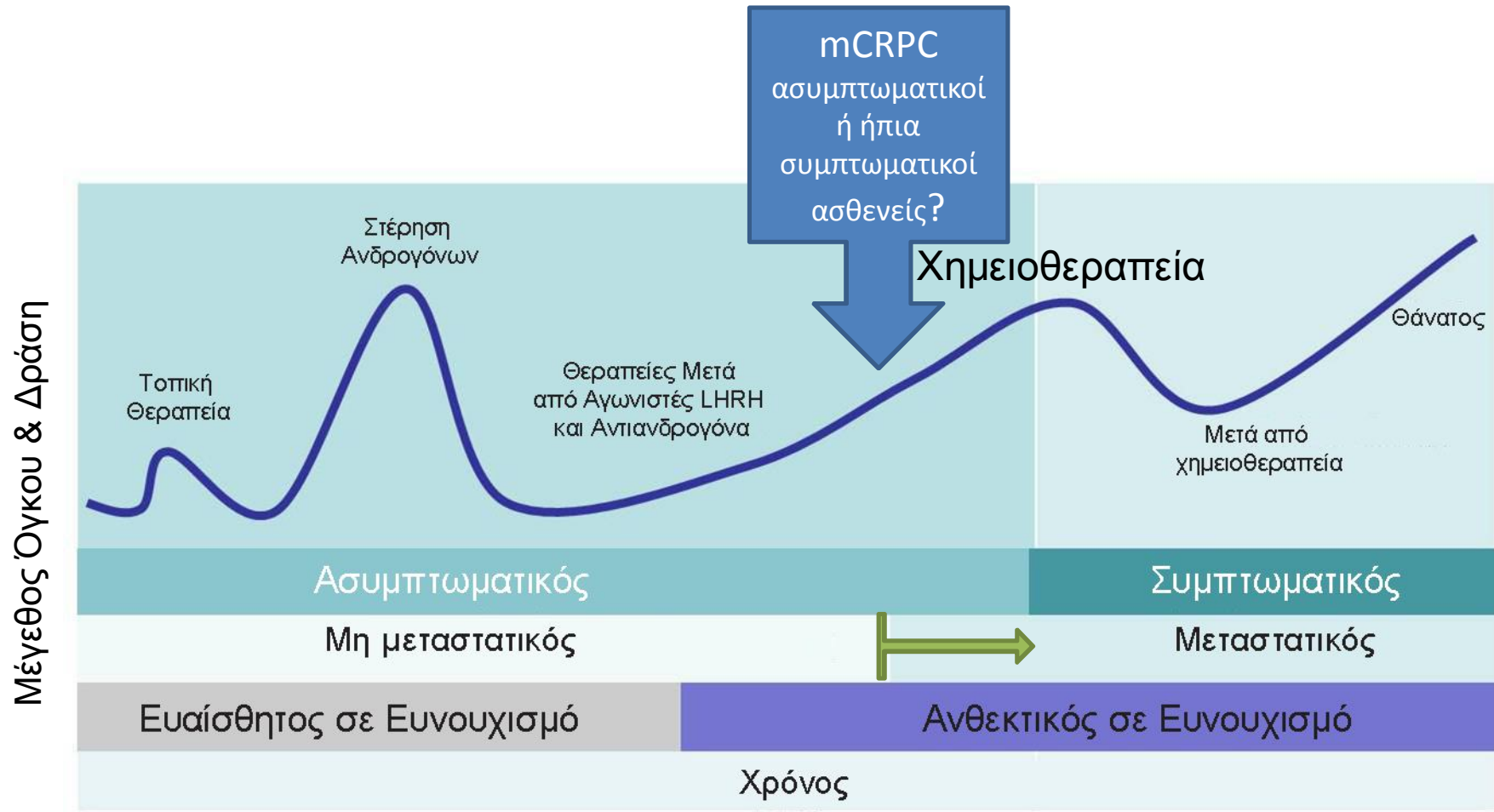
Ορμονικοί χειρισμοί



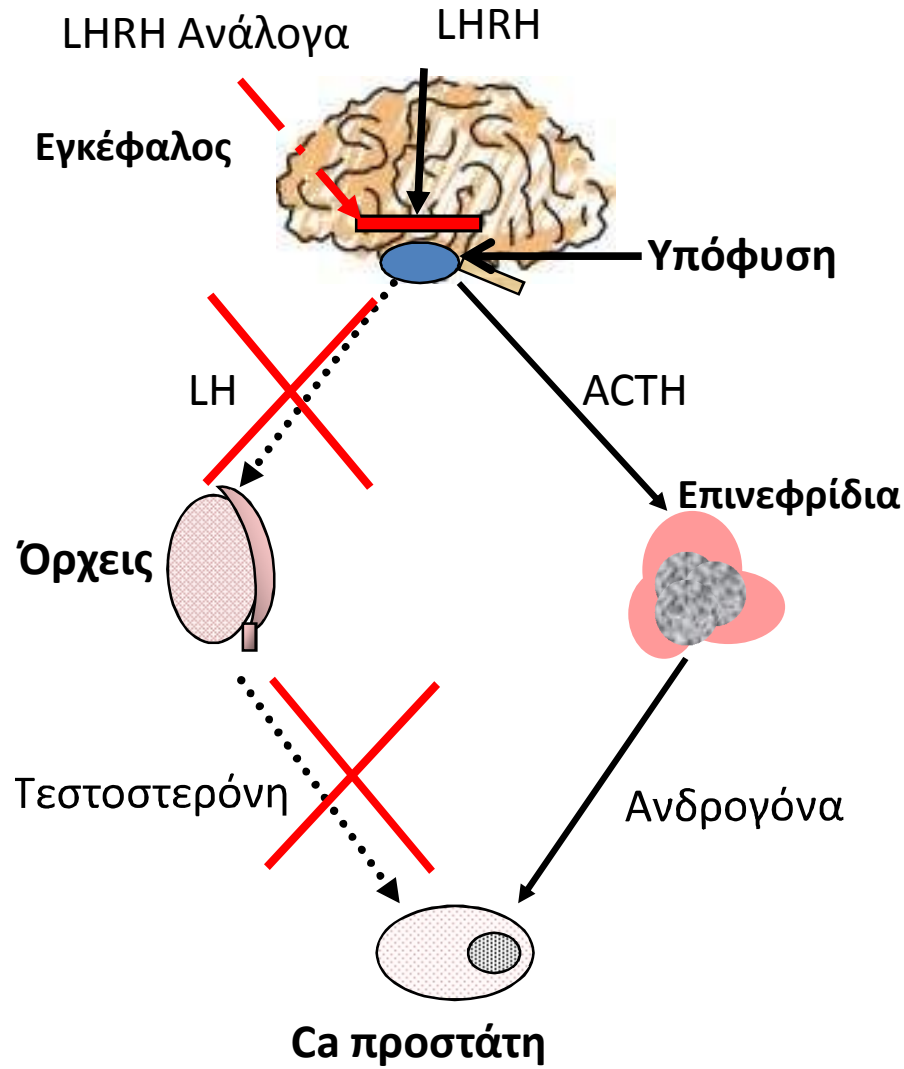
mCRPC: σημαντικά σημεία της εξέλιξης της νόσου



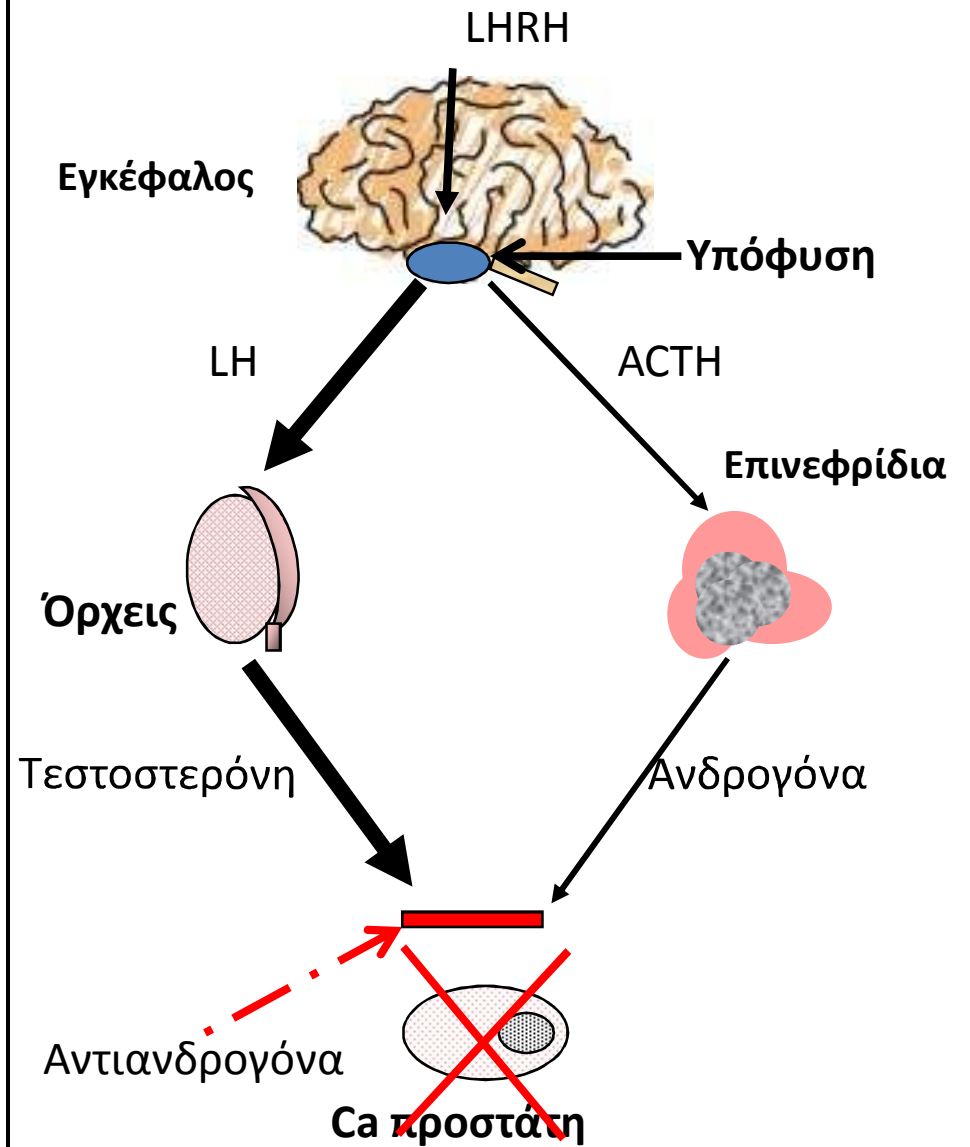
Ca Προστάτη: Πορεία της νόσου



LHRH ανάλογα



Αντιανδρογόνα



Η μάχη με την τεστοστερόνη I

- Ανδρογονικός αποκλεισμός: T<20 ng/dL
- Τα επίπεδα ανδρογόνων στους ιστούς (ΚΥΠ, Pca, CRPC) έχουν δείξει ότι ο ευνουχισμός δεν εξαλείφει τα ανδρογόνα από το μικροπεριβάλλον του προστάτη
- Μετά ορχεκτομή, τα επίπεδα της DHT μειώνονται κατά 75-80% στο 1 ng/g στους περισσότερους, αλλά όχι σε όλους τους ασθενείς.
- Η σύνθεση πρωτεϊνών από το προστατικό επιθήλιο και το στρώμα ήταν στενά συνδεδεμένα με τα επίπεδα της DHT, και παρατηρήθηκε περαιτέρω μείωση μετά συνδυασμό ορχεκτομής με ανδρογονικό αποκλεισμό ή κετοκοναζόλη.
- Σκοπός της θεραπείας έγινε η μείωση της DHT σε όσο το δυνατόν μικρότερη τιμή.

Geller J, Albert J, Loza D, et al. J Clin Endocrinol Metab 1978;46:440-4.
Geller J, Albert J, Yen SS, et al. J Clin Endocrinol Metab 1981;52:576-80.
Liu J, Geller J, Albert J, et al. J Clin Endocrinol Metab 1985;61:129-33.
Liu J, Albert J, Geller J. Prostate 1986;9:199-205.
Geller J, Albert J. Urol Res 1987;15:151-3.
Geller J, Liu J, Albert J, et al. Clin Endocrinol (Oxf) 1987;26:155-61.
Labrie F, Dupont A, Belanger A, et al. Clin Invest Med 1982;5:267-75.

Η μάχη με την τεστοστερόνη II

Η ατελής καταστολή των ανδρογόνων με την ορχεκτομή έχει αποδειχθεί ιστορικά:

- Θεραπεία ΚΥΠ με LHRH αγωνιστές για 3 μείωσε την ενδοπροστατική τεστοστερόνη T κατά 75%, σε τιμές 0.1 ng/g, και την DHT κατά 90%, σε τιμή 0.48 ng/g.
- Θεραπεία 6 μηνών με πλήρη ανδρογονικό αποκλεισμό μείωσε τα επίπεδα DHT κατά 75% (1.35 ng/g).
- Η διαβάθμιση κατά Gleason σχετίζεται με την ενδοπροστατική τιμή DHT, με μείωση 85% σε Gleason 6, αλλά μόνο 60% σε Gleason 7-10.
- Τα επίπεδα T σε ασθενείς με υποτροπή καρκίνου ήταν παρόμοια με αυτών της ΚΥΠ (μείωση DHT 80%, με τιμές 0.4 ng/g).
- Σε σχέση με τους πρωτοπαθείς όγκους που τα επίπεδα T είναι 0.25 ng/g, και DHT 2.75 ng/g), στον μεταστατικό ευνουχοάντοχο αυξάνονται 3 φορές και ανατρέπουν τον λόγο T/DHT (T 0.74 ng/g και DHT 0.25 ng/g).
- Ανδρογόνα των επινεφριδίων έχουν επίσης ανιχνευθεί στον προστατικό ιστό ευνουχισμένων ανδρών. Τα επίπεδα της DHEA, DHEAS, και AED μειώθηκαν 50% σε ευνουχισμένους άνδρες και είναι σαφώς μεγαλύτερες οι τιμές T/DHT σε υποτροπές.
- Στον προστάτη τα επίπεδα της 5-ανδροστενδιόλης – ένα ανδρογόνο που δεσμεύεται με τον ανδρογονικό υποδοχέα αλλά δεν αναστέλλεται από την φλουταμίδα ή την βικαλουταμίδα- δεν μειώνονται μετά ευνουχισμό.

Forti G, Salerno R, Moneti G, et al. J Clin Endocrinol Metab 1989;68:461-8.
Nishiyama T, Hashimoto Y, Takahashi K. Clin Cancer Res 2004;10:7121-6.
Nishiyama T, Ikarashi T, Hashimoto Y, et al. J Urol 2007;178:1282-8; discussion 1288-9.
Mohler JL, Gregory CW, Ford OH 3rd, et al. Clin Cancer Res 2004;10:440-8.
Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, et al. Cancer Res 2008;68:4447-54.
Mizokami A, Koh E, Fujita H, et al. Cancer Res 2004;64:765-71.
Miyamoto H, Yeh S, Lardy H, et al. Proc Natl Acad Sci U S A 1998;95:11083-8.

Η μάχη με την τεστοστερόνη III

Μελέτες πριν απο ριζική προστατεκτομή έδειξαν ότι η προσθήκη αναστολέων της σύνθεσης των ανδρογόνων στον ανδρογονικό αποκλεισμό μειώνει περαιτέρω τα επίπεδα των ανδρογόνων στον προστάτη:

- Η προσθήκη ντουαστερίδης και κετοκοναζόλης σε πλήρη ανδρογονικό αποκλεισμό (3 μήνες θεραπεία) μείωσε τα επίπεδα DHT απο 0.92 σε 0,03ng/g
- Η προσθήκη αμπιρατερόνης σε LHRH αγωνιστή μείωσε τα επίπεδα DHT απο 1.3 ng/g (σε ασθενείς σε θεραπεία με LHRH αγωνιστές) σε 0.18 ng/g, ενώ συγχρόνως μείωσε τα επίπεδα AED και DHEA στον προστάτη.



Τα ανδρογόνα είναι πάντα παρόντα!

Η ικανότητα της DHT ακόμη και σε επίπεδα 0.5 to 1.0 ng/g να:

- ✓ ενεργοποιούν το ανδρογονικό υποδοχέα,
 - ✓ να δραστηριοποιούν την έκφραση γονιδίων που ρυθμίζονται απο τον υποδοχέα,
 - ✓ να προάγουν την ανδρογονο-εξαρτώμενη αύξηση του όγκου
- έχουν αποδειχθεί σε πολλαπλές μελέτες *in vitro* and *in vivo* studies



Η αύξηση του PSA στον CRPC είναι μια ακόμη κλινική πιστοποίηση!

Τα ανδρογόνα και ο υποδοχέας

- Τα ανδρογόνα που παραμένουν καθοδηγούν τους περισσότερους μηχανισμούς που οδηγούν σε ευνοχοαντοχή με:
 - ✓ Υπερέκφραση του υποδοχέα AR
 - ✓ μεταλλάξεις του υποδοχέα AR που μεγιστοποιεί την δεσμευτική ειδίκευση και/η αυξάνει την ευαισθησία στα ανδρογόνα των επινεφριδίων
 - ✓ Μεταβολές στους συν-ενεργοποιητές του υποδοχέα που ρυθμίζουν την σταθερότητά του και την δεσμευτική του ικανότητα
 - ✓ Ενεργοποίηση άλλων δρόμων
- Επινεφριδεκτομή και/η υποφυσιεκτομή αυξάνουν σταθερά την επιβίωση κατά 5%
- Το 30% των υποτροπών του καρκίνου του προστάτη ανταποκρίνονται παροδικά σε εναλλακτική ορμονική θεραπεία
- Η κλινική απάντηση στον αναστολέα του ενζύμου CYP17A1 αμπιρατερόνη και στον αναστολέα του υποδοχέα ενζαλουταμίδη
- Η αντοχή στην αμπιρατερόνη συνοδεύεται με αύξηση της σύνθεσης των ανδρογόνων.

Chen CD, Welsbie DS, Tran C, et al. Nat Med 2004;10:33-9.

Greenberg E. Clin Endocrinol Metab 1980;9:369-81.

Robinson MR, Shearer RJ, Fergusson JD. Br J Urol 1974;46:555-9.

Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B, et al. Cancer 2002;95:361-76.

Schmitt B, Bennett C, Seidenfeld J, et al. Cochrane Database Syst Rev 2000;(2):CD001526.

Caubet JF, Tosteson TD, Dong EW, et al. Urology 1997;49:71-8.

Small EJ, Ryan CJ. J Urol 2006;176:S66-71.

de Bono JS. European Society for Medical Oncology. Milan, 2010.

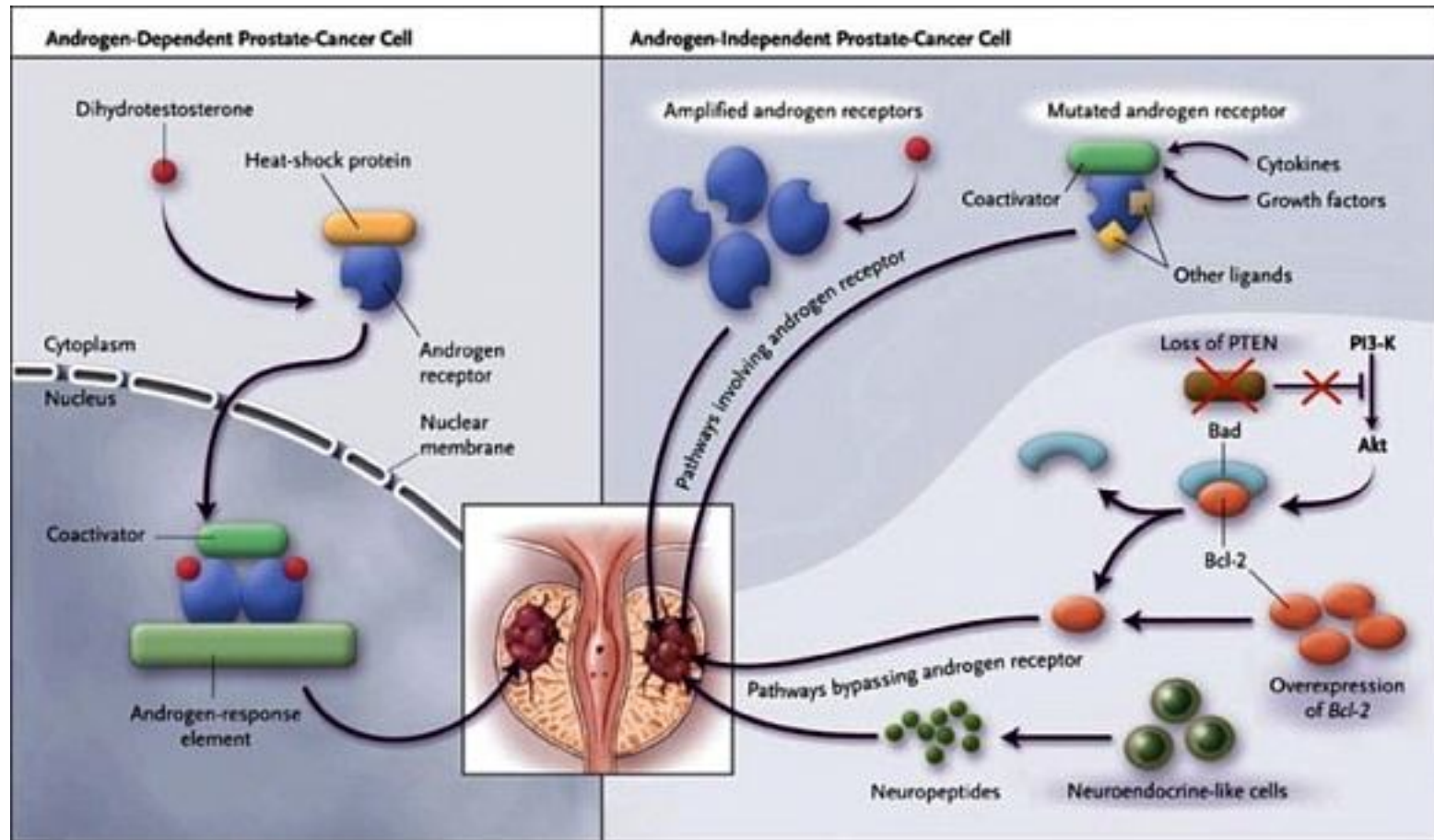
Scher HI, Beer TM, Higano CS, et al. Lancet 2010;375:1437-46.

Mostaghel EA, Marck BT, Plymate SR, et al. Clin Cancer Res 2011;17:5913-25.

Cai C, Chen S, Ng P, et al. Cancer Res 2011;71:6503-13.

Efstathiou E, Titus M, Tsavachidou D, et al. J Clin Oncol 2012;30:637-43.

Ο ρόλος του υποδοχέα AR στον ευνοχοάντοχο καρκίνος προστάτη



Ορισμός του CRPC

Table 22: Definition of CRPC

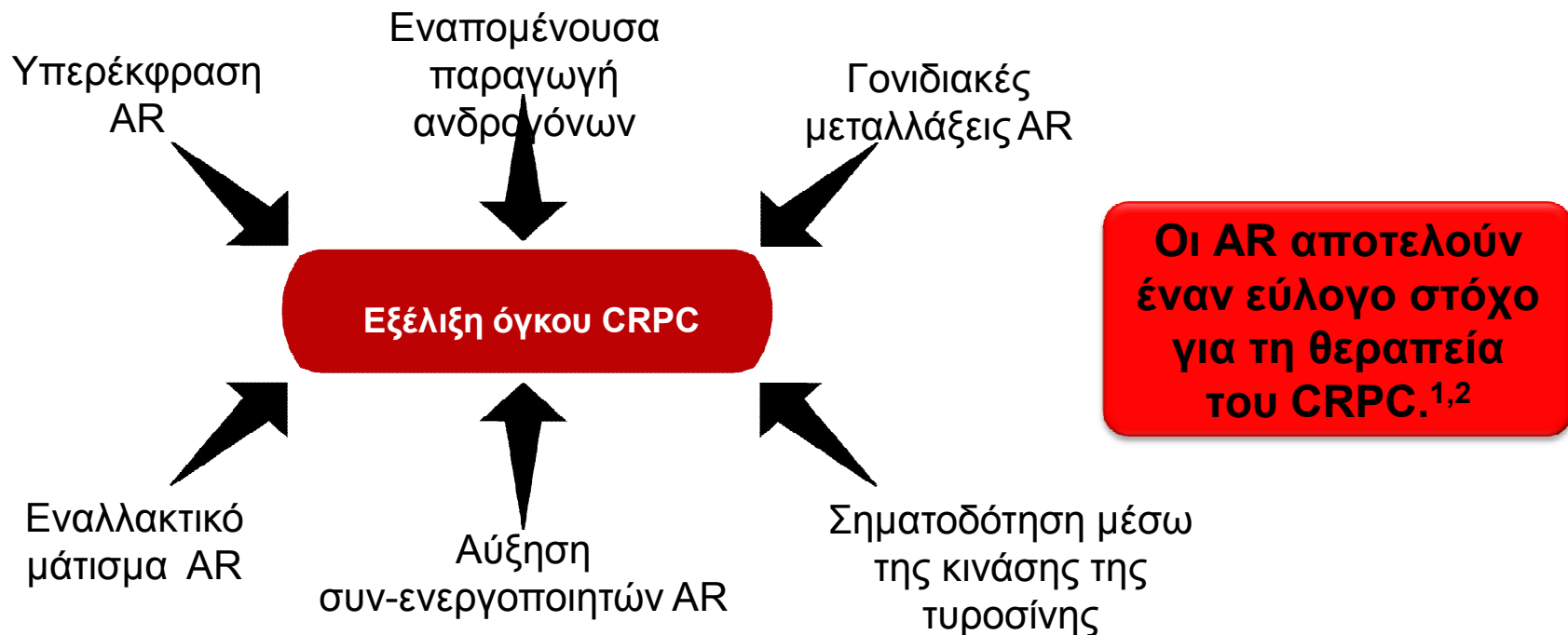
Castrate serum levels of testosterone (testosterone < 50 ng/dL or < 1.7 nmol/L)
Three consecutive rises of PSA, 1 week apart, resulting in two 50% increases over the nadir, with a PSA > 2 ng/mL
Anti-androgen withdrawal for at least 4 weeks for flutamide and for at least 6 weeks for bicalutamide*
PSA progression, despite consecutive hormonal manipulations†

* Either anti-androgen withdrawal or one secondary hormonal manipulation should have been done in order to fulfil the criteria for CRPC if patients have been treated with antiandrogens in the context of maximum androgen blockade or step up therapy following PSA progression after failure of LHRH treatment.

† Progression of osseous lesions: progression or appearance of two or more lesions on bone scan or soft tissue lesions using RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) and with nodes ≥ 2 cm in diameter.

Η σηματοδότηση μέσω των υποδοχέων των ανδρογόνων στον CRPC

- Η αποτυχία της ADT οφείλεται στη διατήρηση της σηματοδότησης μέσω των AR παρά τα επίπεδα ευνουχισμού της τεστοστερόνης.¹⁻³
- Αρκετοί μοριακοί μηχανισμοί συμβάλλουν στη διατήρηση της σηματοδότησης μέσω των AR.^{2,3}



ADT=θεραπεία στέρησης ανδρογόνων. AR=υποδοχέας ανδρογόνων. CRPC=ανθεκτικός στον ευνουχισμό καρκίνος του προστάτη.

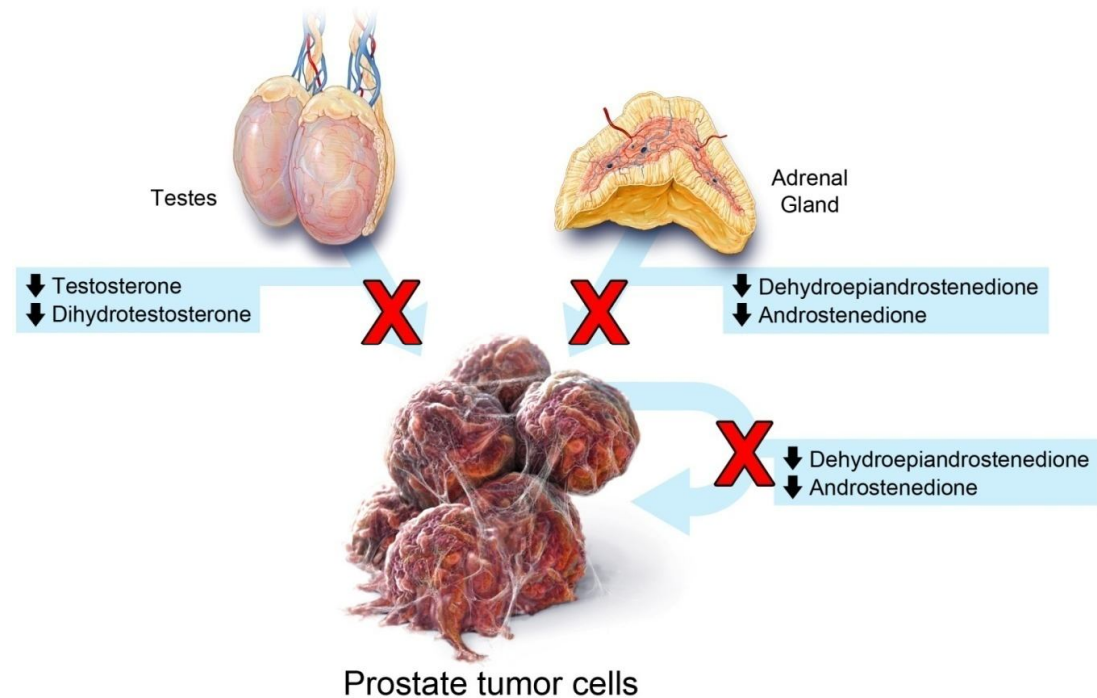
1. Chen Y *et al. Lancet Oncol* 2009;10:981–91.

2. Hu R, *et al. Expert Rev Endocrinol Metab* 2010;5:753–64.

3. Heinlein CA, Chang C. *Endocr Rev* 2004;25:276–308.

Αναστολή της βιοσύνθεσης ανδρογόνων σε όλα τα σημεία παραγωγής τους

- Τα ανδρογόνα που οδηγούν σε ανάπτυξη του όγκου παράγονται τόσο στους όρχεις, όσο στα επινεφρίδια αλλά και στο ίδιο το μικροπεριβάλλον του όγκου

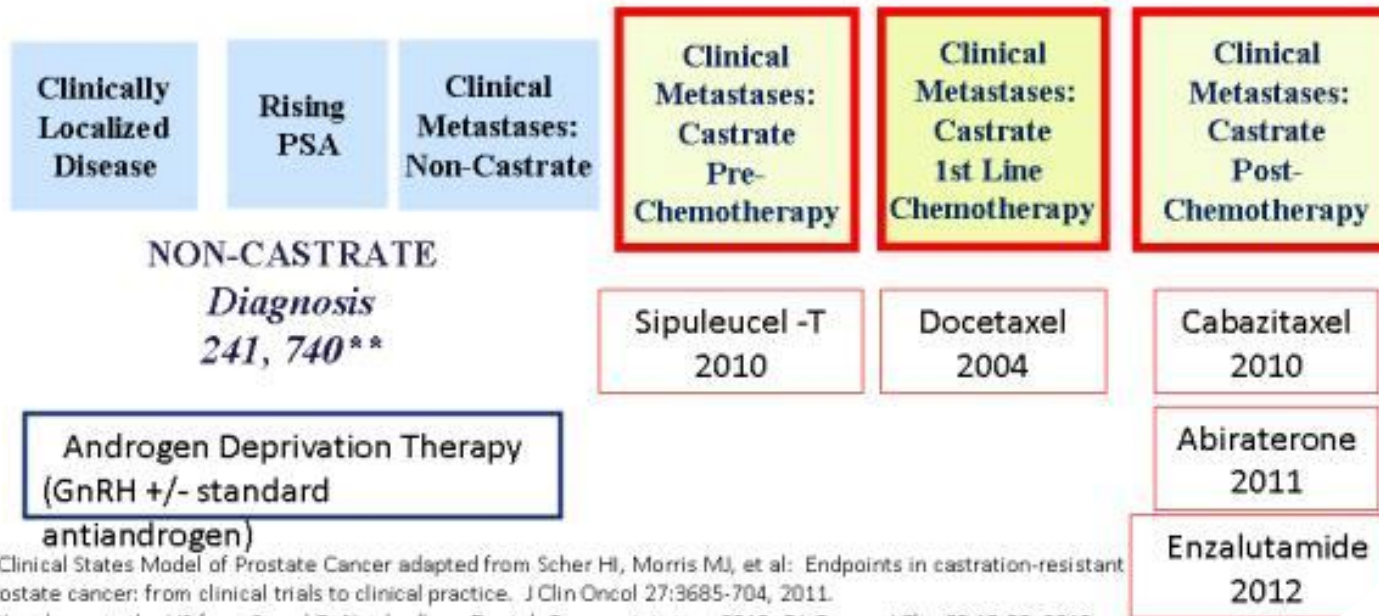


Attard G et al, *Br J Urol Int*, 2005; 96:1241-1246.
Montgomery B et al, *AACR.- GU* 2009.

Μετά 20 χρόνια σιωπής...

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.