Maksymalne działanie antyandrogenne podstawą skutecznej hormonoterapii w raku gruczołu krokowego

Jacek Fijuth

Katedra Onkologii U.M.

WWCOiT im. M. Kopernika

Regionalny Ośrodek Onkologii i Hematologii

Łódź

3R, Warszawa, 15-17.11.2018

Miejsce analogów LHRH na poszczególnych etapach leczenia chorych na RGK

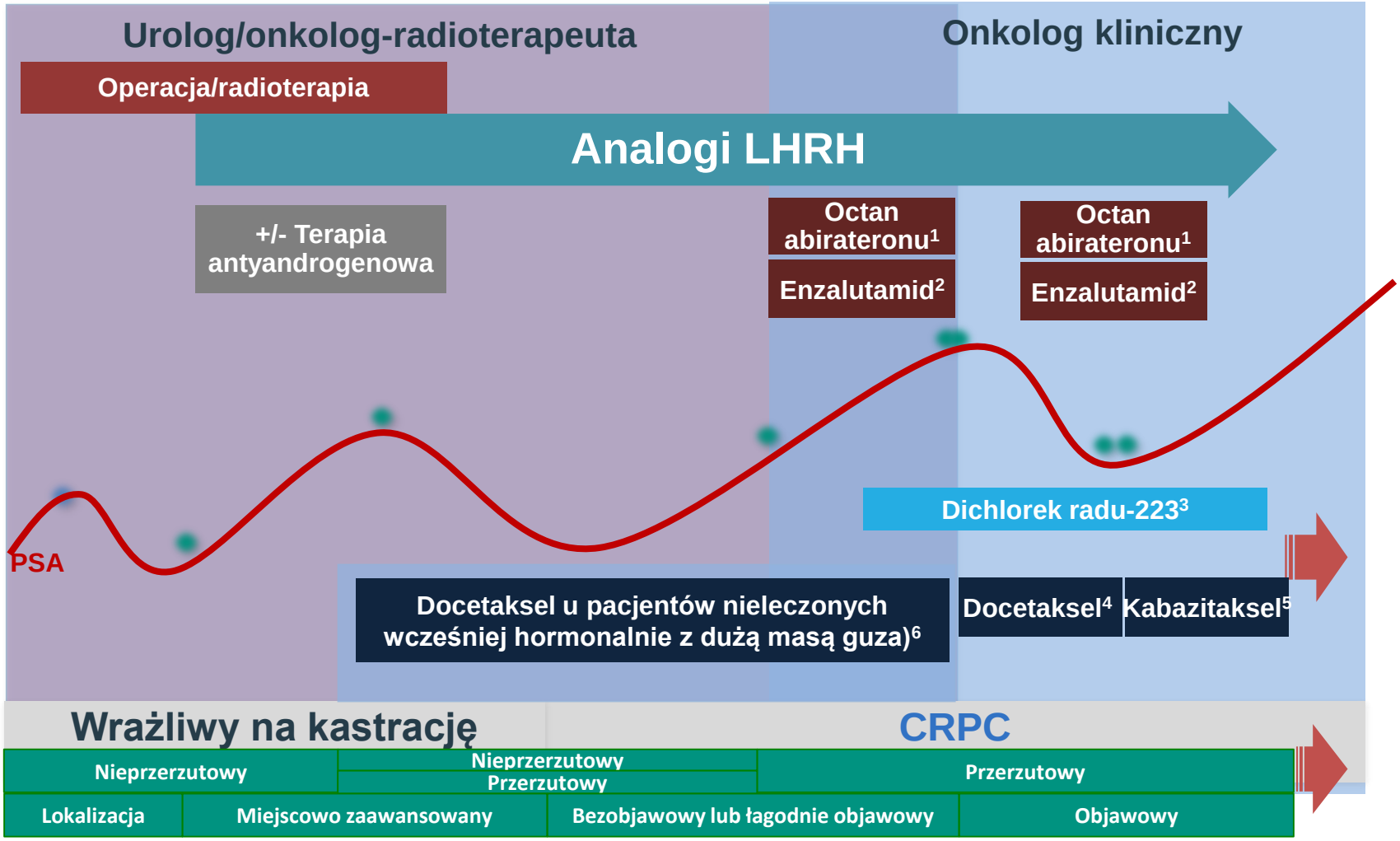
- *Leczenie neoadjuwantowe przed EBRT w guzach o bardzo dużej objętości*

- Leczenie neoadjuwantowe w IR i HR/vHR
- Leczenie uzupełniające w HR i vHR

- Leczenie definitywne (opcja) w HR i vHR o spodziewanym przeżyciu <5 lat

- Leczenie paliatywne w mCSPC
- Leczenie paliatywne (w skojarzeniu z ADT nowej generacji) w CRPC

Miejsce analogów LHRH na poszczególnych etapach leczenia chorych na RGK



1. Janssen Biotech: Zytiga SmPC; 2. Astellas Pharma: Xtandi SmPC; 3. Bayer: Xofigo SmPC; 4. Sanofi: Taxotere SmPC; 5. Sanofi: Jevtana SmPC; 6. Mottet N et al. EAU 2017. CRPC, rak prostaty oporny na kastrację, ang. *castration-resistant prostate cancer*; GnRH, gonadoliberyna, ang. *gonadotropin-releasing hormone*

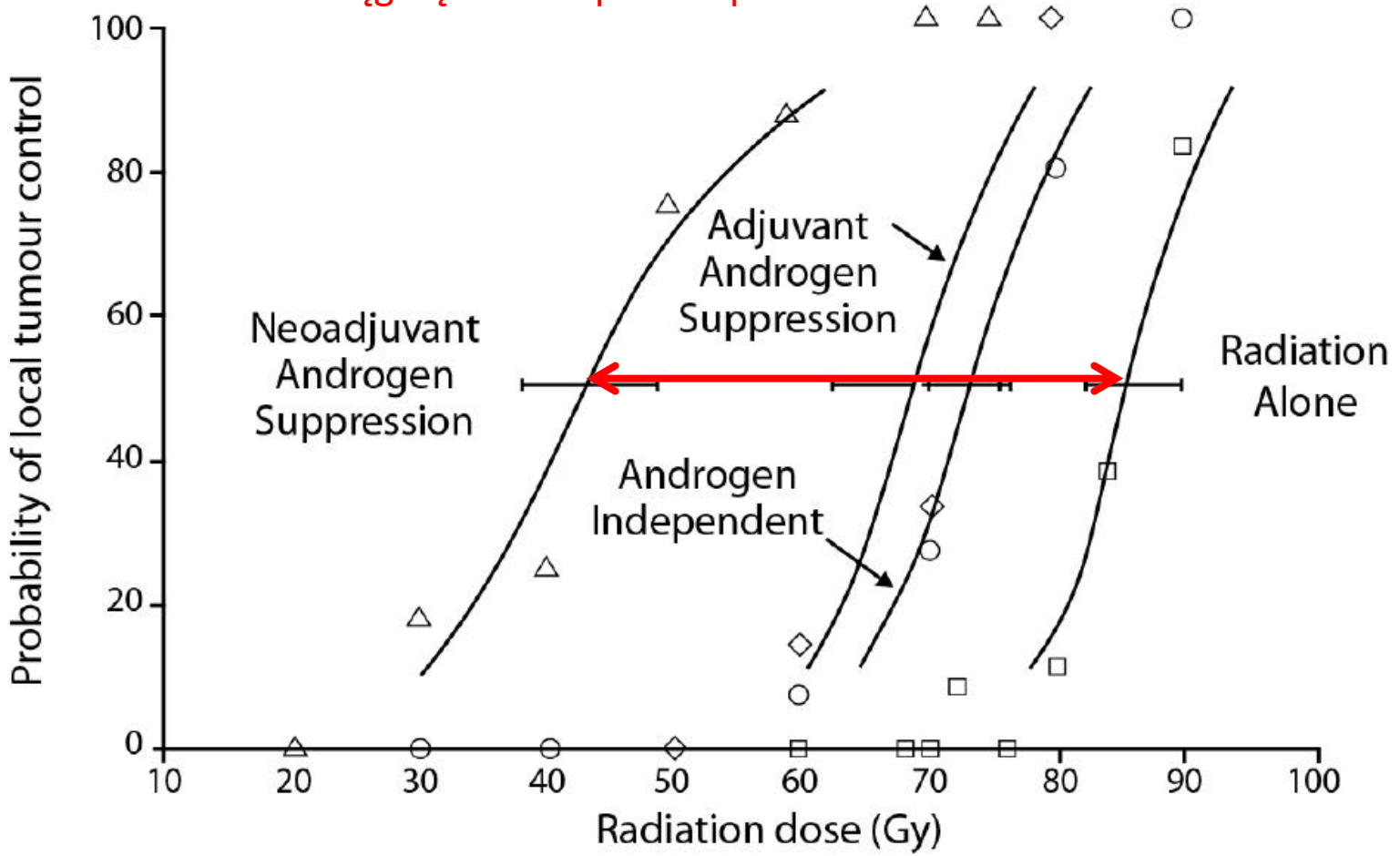
Radiotherapy and androgen deprivation therapy

- Adjuvant / Post-RT hormones:
  - DNA synthesis inhibition, cytoreduction, downsizing
  - need to eradicate fewer clonogens
  - volume reduction = decreasing hypoxic fraction
  - "additive" interaction (apoptosis)
- Neo-adjuvant / Pre-RT hormones:
  - DNA synthesis inhibition, cytoreduction, downsizing
  - need to eradicate fewer clonogens
  - volume reduction = decreasing hypoxic fraction
  - "supra-additive" interaction (apoptosis)

Fuks Z Isr J Med Sci 1995;31:76-85; Steel: Basic Clinical Radiobiology, Ed by Gordon Steel, Arnold Ed;
Zietman AL et al. IJROBP 1997;38:1067-70; Laverdière J et al. IJROBP 1997;37:247-52

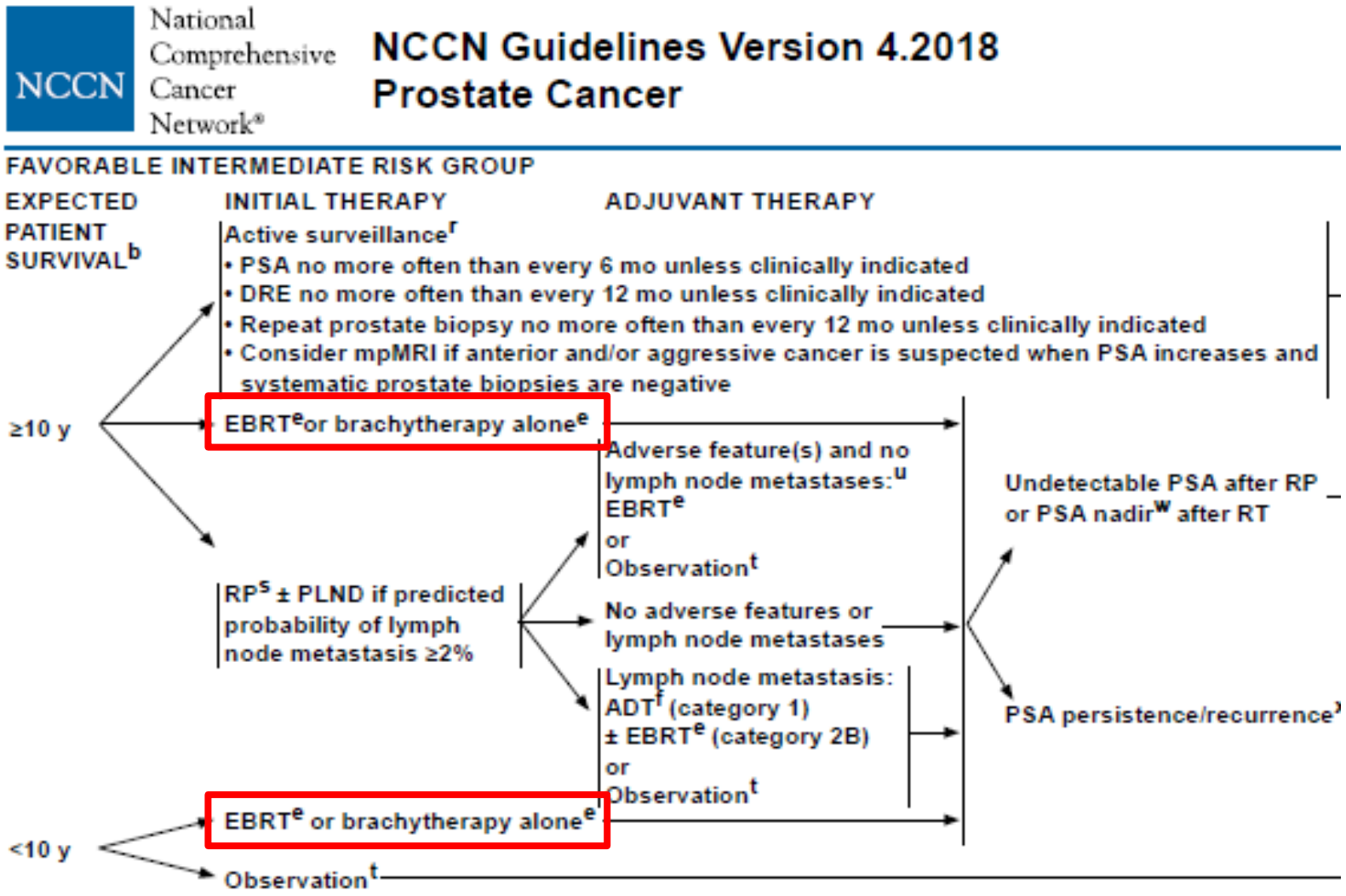
Response to radiation +/- androgen deprivation of Shionogi tumours

Zastosowanie neoadjuwantowej HT zmniejsza o 50% dawkę RT wymaganą do osiągnięcia 50% prawdopodobieństwa LC



Zietman AL, et al . Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997

FIR – bez wskazań do ADT



FIR – bez wskazań do ADT

International multi-center validation of an intermediate-risk subclassification of prostate cancer treated with radical treatment without hormone therapy

A Berlin, FY Moraes, NS Salgado, R Glicksman, A. Koven, O. Espin-Garcia, ETT Leite, JLF Silva, R Gadia, M Nesbitt, CN Catton, Z. S. Zumsteg, S Kaffenberger, SS Salami, TM Morgan, JWD Hearn, WC Jackson, R Mehra, P Chung, NE Fleshner, RT Dess, FY Feng, A. Finelli, and DE Spratt

University of Toronto, Toronto, Canada
University of Michigan, Ann Harbor, USA
Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, USA
UCSF Department of Urology, San Francisco, USA
Hospital Sirio Libanes, Sao Paulo, Brazil

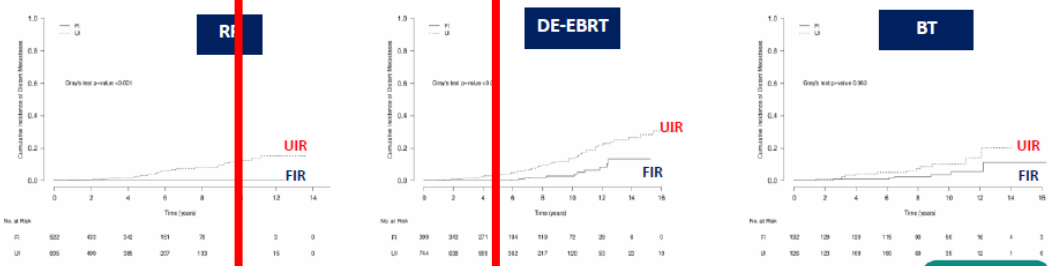
ASTRO's 60th Annual Meeting – San Antonio Texas 2018
Presenter: Fabio Ynoe de Moraes, MD
Twitter: @fymoraes

#ASTRO18
2018 ANNUAL MEETING | HENRY B. GONZALEZ CONVENTION CENTER | SAN ANTONIO

Results

10-year rates for Distant Metastases

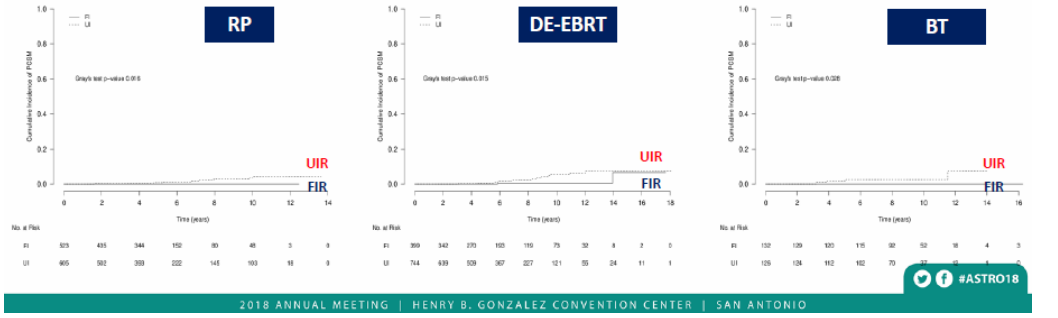
	FIR	UIR	P-value
RP	0.2 (95% CI:0.2-0.2)	11.6 (95% CI:7.7-15.5)	*<0.001*
DE-EBRT	2.8 (95% CI:0.8-4.8)	13.5 (95% CI: 9.6-17.4)	*<0.001*
BT	3.5 (95% CI 0-7.4)	10.2 (95% CI: 4.3-16.1)	*0.063*



Results

10-year rates for PCSM

	FIR	UIR	P-value
RP	0 (95% CI 0-0)	3.7 (95% CI:1.7-5.7)	*0.016*
DE-EBRT	0.5 (95% CI:0.5-0.5)	5.6 (95% CI:3.6-7.6)	*0.015*
BT	0 (95% CI:0-0)	2.5 (95% CI:0.5-4.5)	*0.028*



UIR – wskazania do ADT

International multi-center validation of an intermediate-risk subclassification of prostate cancer treated with radical treatment without hormone therapy

A Berlin, FY Moraes, NS Salgado, R Glicksman, A. Koven, O. Espin-Garcia, ETT Leite, JLF Silva, R Gadia, M Nesbitt, CN Catton, Z. S. Zumsteg, S Kaffenberger, SS Salami, TM Morgan, JWD Hearn, WC Jackson, R Mehra, P Chung, NE Fleshner, RT Dess, FY Feng, A. Finelli, and DE Spratt

University of Toronto, Toronto, Canada
University of Michigan, Ann Harbor, USA
Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, USA
UCSF Department of Urology, San Francisco, USA
Hospital Sirio Libanes, Sao Paulo, Brazil

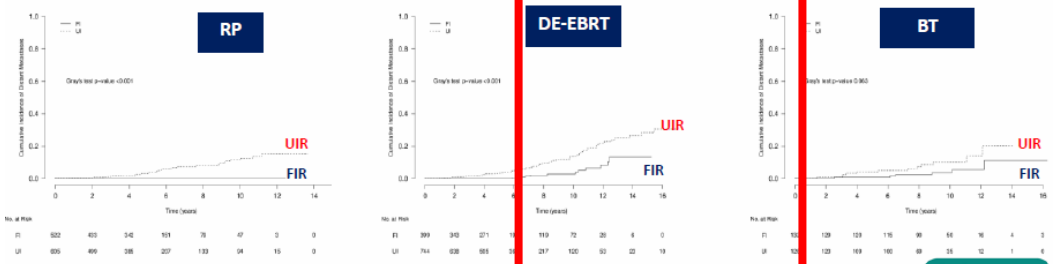
ASTRO's 60th Annual Meeting – San Antonio Texas 2018
Presenter: Fabio Ynoe de Moraes, MD
Twitter: @fymoraes

#ASTRO18
2018 ANNUAL MEETING | HENRY B. GONZALEZ CONVENTION CENTER | SAN ANTONIO

Results

10-year rates for Distant Metastases

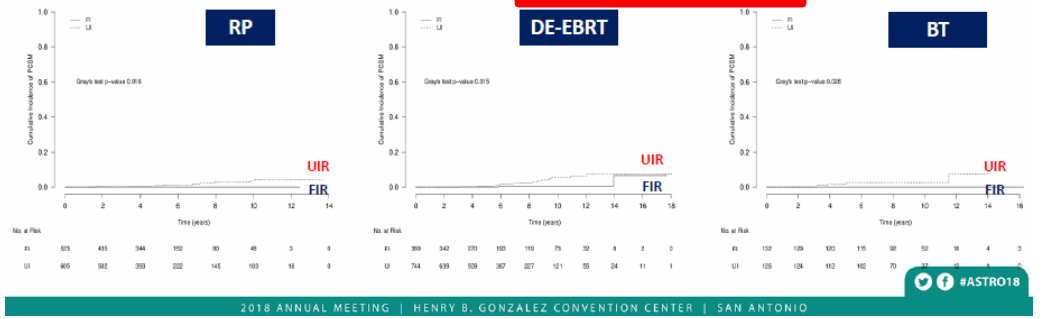
	FIR	UIR	P-value
RP	0.2 (95% CI:0.2-0.2)	11.6 (95% CI:7.7-15.5)	*<0.001*
DE-EBRT	2.8 (95% CI:0.8-4.8)	13.5 (95% CI: 9.6-17.4)	*<0.001*
BT	3.5 (95% CI 0-7.4)	10.2 (95% CI: 4.3-16.1)	*0.063*



Results

10-year rates for PCSM

	FIR	UIR	P-value
RP	0 (95% CI 0-0)	3.7 (95% CI:1.7-5.7)	*0.016*
DE-EBRT	0.5 (95% CI:0.5-0.5)	5.6 (95% CI:3.6-7.6)	*0.015*
BT	0 (95% CI:0-0)	2.5 (95% CI:0.5-4.5)	*0.028*



FIR – bez wskazań do ADT



International multi-center validation of an intermediate-risk subclassification of prostate cancer treated with radical treatment without hormone therapy

A Berlin, FY Moraes, NS Salgado, R Glicksman, A. Koven, O. Espin-Garcia, ETT Leite, JLF Silva, R Gadia, M Nesbitt, CN Catton, Z. S. Zumsteg, S Kaffenberger, SS Salami, TM Morgan, JWD Hearn, WC Jackson, R Mehra, P Chung, NE Fleshner, RT Dess, FY Feng, A. Finelli, and DE Spratt

University of Toronto, Toronto, Canada
University of Michigan, Ann Harbor, USA
Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, USA
UCSF Department of Urology, San Francisco, USA
Hospital Sirio Libanes, Sao Paulo, Brazil

ASTRO's 60th Annual Meeting – San Antonio Texas 2018
Presenter: Fabio Ynoe de Moraes, MD
Twitter: @fymoraes

Conclusion

- **IR-PCa subclassification** was **validated in ADT-naïve patients** across all **radical treatment modalities.**

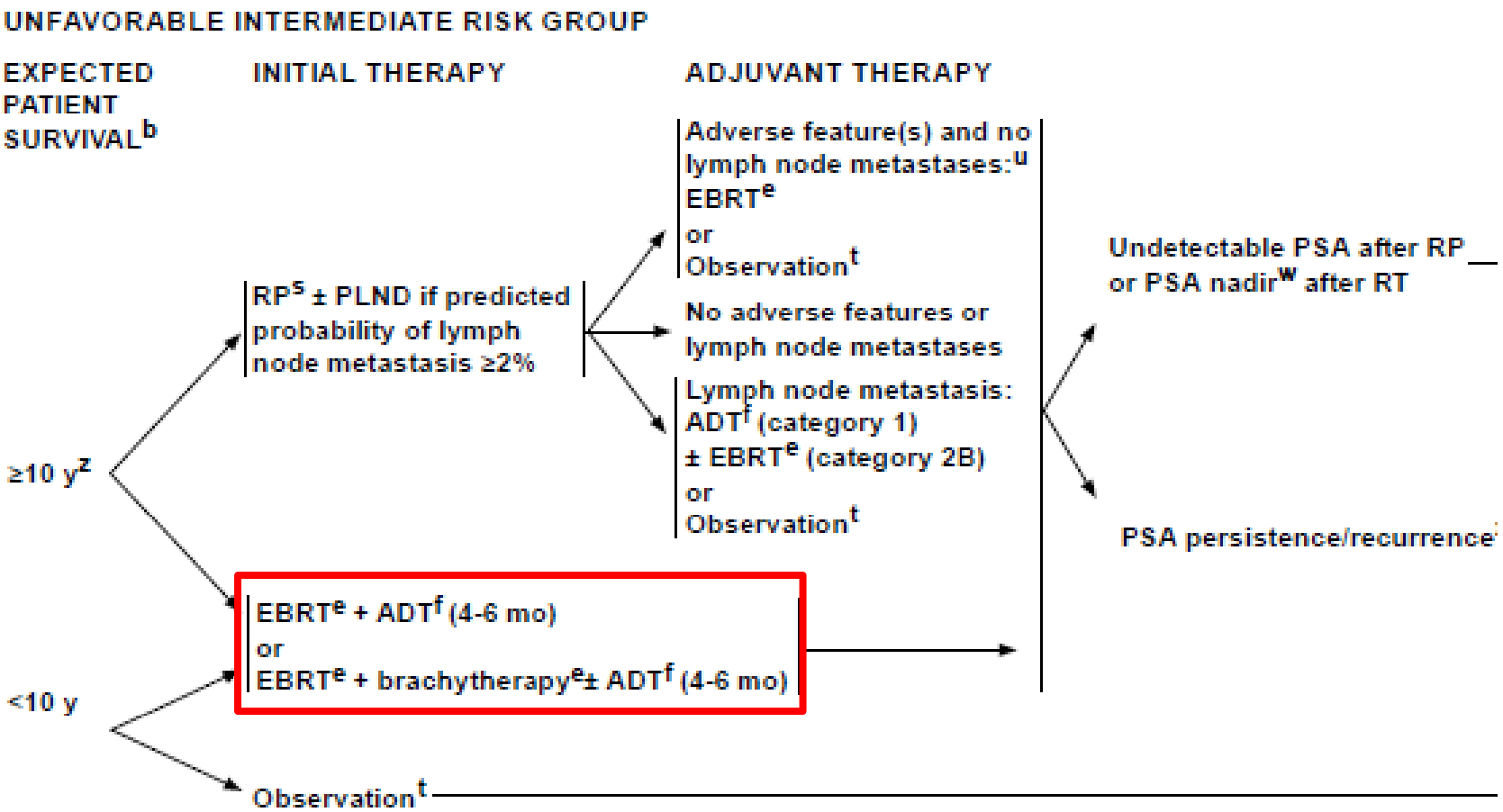
- Our work
  - Demonstrates **very low rate of DM** after **definitive monotherapy** for FIR
  - **Supports** the use of either **RP**, **BT** monotherapy, or **DE-EBRT** without the use of ADT

- We stress the need for other **biomarkers** to **further improve** risk **stratification**
  - **FIR** who may safely undergo **active surveillance**
  - **UIR** men who require **treatment intensification**

UnIR – wskazania do 4-6 mies. ADT

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 4.2018
Prostate Cancer



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 JULY 14, 2011 VOL. 365 NO. 2

Radiotherapy and Short-Term Androgen Deprivation for Localized Prostate Cancer

Christopher U. Jones, M.D., Daniel Hunt, Ph.D., David G. McGowan, M.B., Ch.B., Mahul B. Amin, M.D., Michael P. Chetner, M.D., Deborah W. Bruner, R.N., Ph.D., Mark H. Leibenhaut, M.D., Siraj M. Husain, M.D., Marvin Rotman, M.D., Luis Souhami, M.D., Howard M. Sandler, M.D., and William U. Shipley, M.D.

Table 1. Pretreatment Characteristics

Characteristic	Treatment: ADT and EBRT (n = 224) No.	%	EBRT Alone (n = 232) No.	%
Age, years				
Median	70		71	
Range	50-88		49-84	
PSA				
No.	64		67	
Median	22.6		33.8	
Range	2.2-128		1.9-264.6	
Karnofsky PS				
60	1	< 1	0	0
70	2	1	0	0
80	15	7	10	4
90	119	53	125	54
100	87	39	97	42
Institutional Gleason				
3-6	77	45	90	47
7-10	96	55	103	53
Missing	51		39	
Central Gleason				
3-6	70	33	59	27
7-10	145	67	156	73
Missing	9		17	
Group stage				
B2	64	29	71	31
C	160	71	161	69

- **Wyniki**
- 10-letnie OS w grupie RT+ADT vs RT (43% *v* 34%) i średni czas przeżycia (8.7 *v* 7.3 lat) wskazują na kliniczny zysk z dodania 4-miesięcznej ADT jakkolwiek bez istotności statystycznej (*P* .12).
- Statystycznie istotna poprawa z dodania ADT do RT w zakresie 10-lat DSM (23% *v* 36%; *P* .01), DM (35% *v* 47%; *P* .006), DFS (11% *v* 3%; *P* .0001) i BF (65% *v* 80%; *P* .0001)
- Dodanie ADT bez wpływu na ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych.

Podstawa rekomendacji NCCN dla grupy pośredniego ryzyka progresji

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 JULY 14, 2011 VOL. 365 NO. 2

Radiotherapy and Short-Term Androgen Deprivation for Localized Prostate Cancer

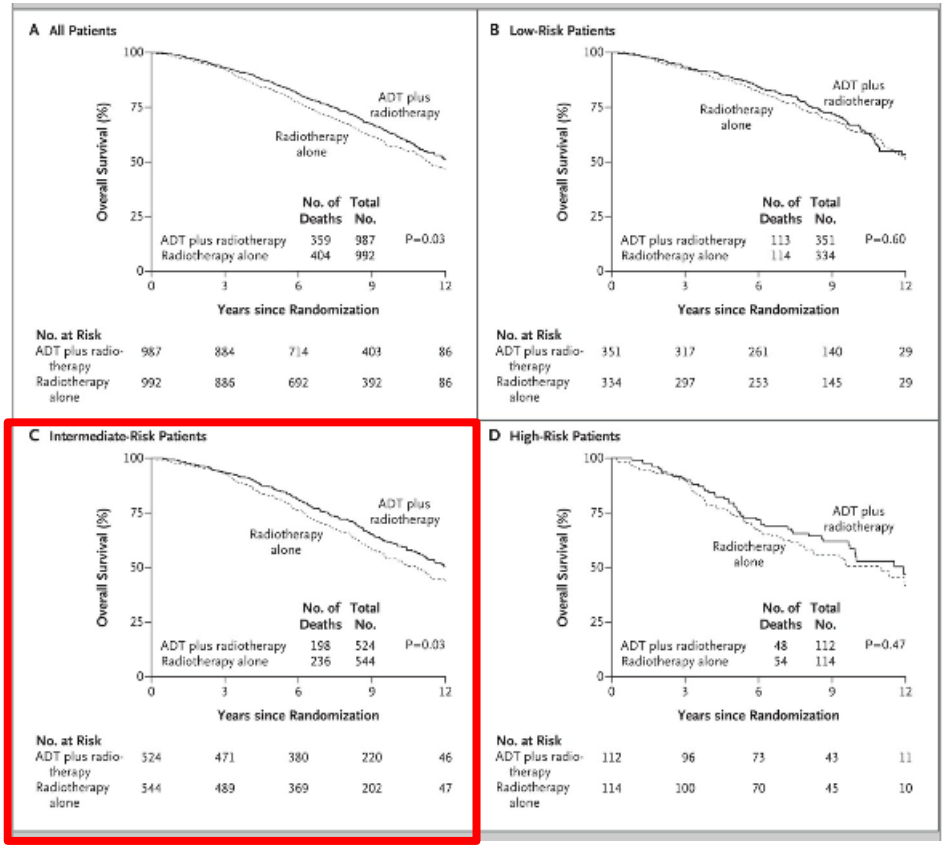
Christopher U. Jones, M.D., Daniel Hunt, Ph.D., David G. McGowan, M.B., Ch.B., Mahul B. Amin, M.D., Michael P. Chetner, M.D., Deborah W. Bruner, R.N., Ph.D., Mark H. Leibenhaut, M.D., Siraj M. Husain, M.D., Marvin Rotman, M.D., Luis Souhami, M.D., Howard M. Sandler, M.D., and William U. Shipley, M.D.

Wnioski

Chorzy T1b, T1c, T2a lub T2b i PSA ≤20 ng/ml odnoszą korzyść z krótkotrwałej ADT stosowanej przez 4 mies. (2 przed, 2 w trakcie RT

Obserwuje się istotne statystycznie zmniejszenie śmiertelności specyficznej dla raka i wydłużenie ogólnego przeżycia.

W analizie *post hoc risk* zysk dotyczy przede wszystkim chorych z grupy pośredniego ryzyka, bez wpływu w grupie niskiego ryzyka progresji.



Podstawa rekomendacji NCCN dla grupy pośredniego ryzyka progresji

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 JULY 14, 2011 VOL. 365 NO. 2

Radiotherapy and Short-Term Androgen Deprivation for Localized Prostate Cancer

Christopher U. Jones, M.D., Daniel Hunt, Ph.D., David G. McGowan, M.B., Ch.B., Mahul B. Amin, M.D., Michael P. Chetner, M.D., Deborah W. Bruner, R.N., Ph.D., Mark H. Leibenhaut, M.D., Siraj M. Husain, M.D., Marvin Rotman, M.D., Luis Souhami, M.D., Howard M. Sandler, M.D., and William U. Shipley, M.D.

- Ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych

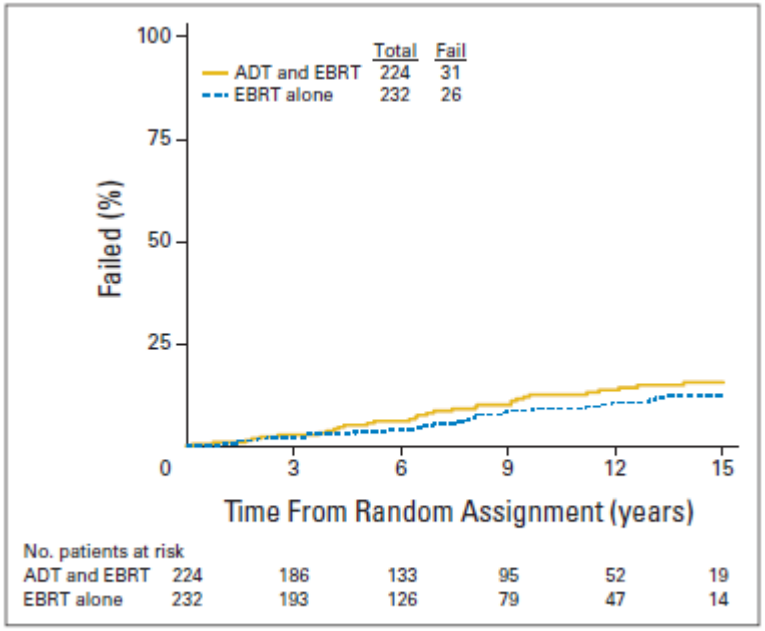


Fig 5. Time to fatal cardiac events. Failure is defined as death resulting from myocardial infarction (MI) with or without secondary codes, from coronary cause,

Table 4. Fatal Cardiac Events

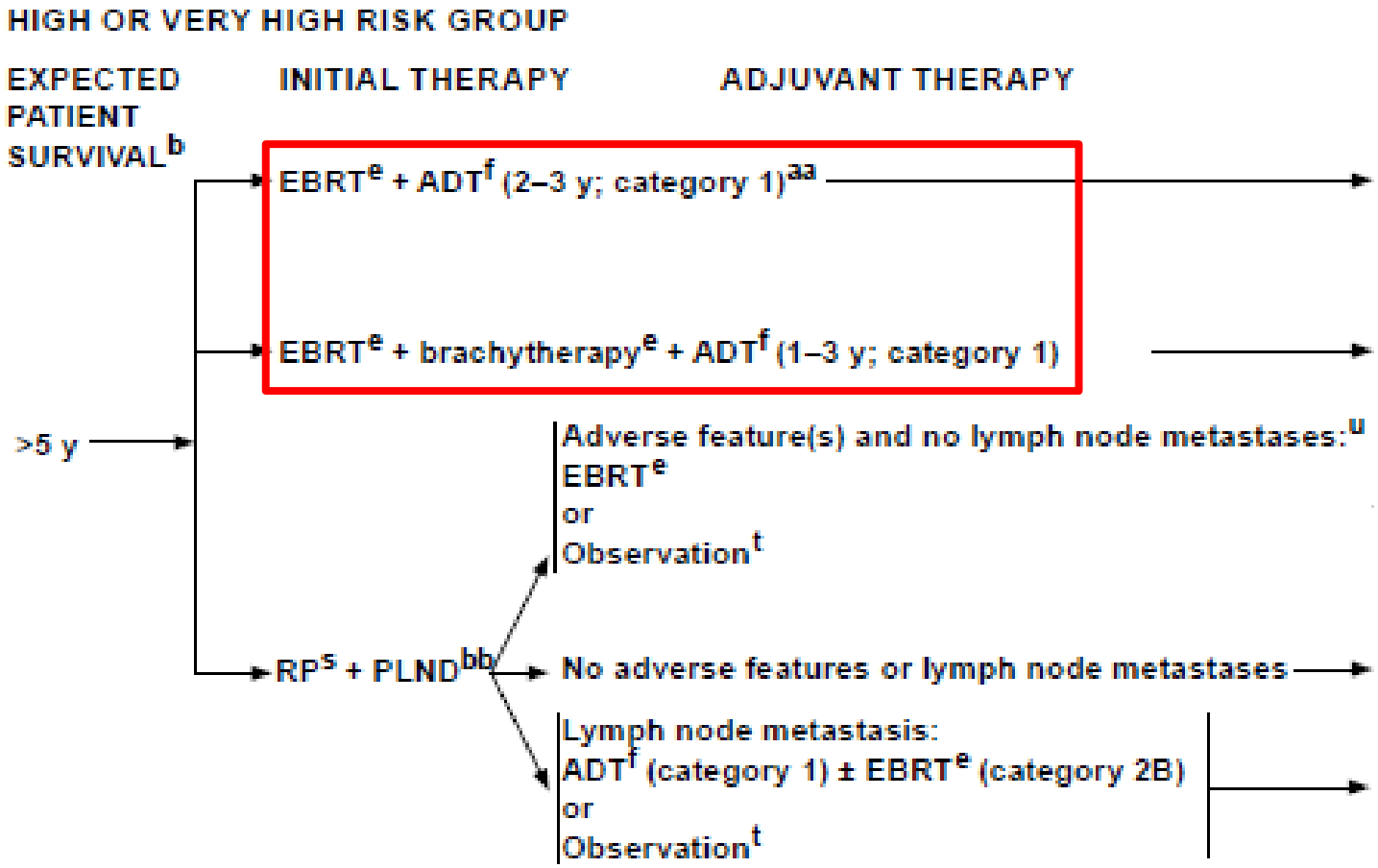
Outcome	Treatment: ADT and EBRT No.	ADT and EBRT %	EBRT Alone No.	EBRT Alone %
Total No. of patients	224		232	
Alive	60	27	48	21
Death related to cardiovascular event	31	14	26	11
Death not related to cardiovascular event	133	59	158	68

Abbreviations: ADT, androgen deprivation therapy; EBRT, external-beam radiotherapy.

HR, vHR – wskazania do 24-36 mies. ADT

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 4.2018
Prostate Cancer



Najważniejsze badania kliniczne dot. zastosowania aLHRH w miejscowo zaawansowanym RGK

Lek	Badanie kliniczne	uwagi
goserelina	• RTOG 86-10 • RTOG 85-31 • EORTC 22863 • RTOG 92-02 • SWOG S9921 • TROG 96.01 • Milecki i wsp. • Nanda i wsp. • Crook i wsp. • D'Amico i wsp. • Laverdiere i wsp. • RTOG 94-08	• krótkotrwała (Kt) adj. • długotrwała (Dt) adj. • Dt adj. 10-lat obs. • Dt adj. 10-lat obs. • leczenie adj. po RP • neoadj. 3 vs. 6 m-cy; 10 lat obs. • neoadj. + Dt adj. • Kt adj. • neoadj. 3 vs. 8 m-cy • Kt adj. • neoadj. + adj. (10 m-cy) • T1-T2
leuprorelina	• SPCG-7/SFUO-3 • Nanda i wsp. • D'Amico i wsp. • Laverdiere i wsp. • RTOG 94-08	• neoadj. • Kt adj. • Kt adj. • neoadj. + adj. (10 m-cy) • T1-T2
tryptorelina	• EORTC 22961 • ICORG 97-01	• Kt *vs.* Dt adj. • neoadj. 4 vs. 8 m-cy

ADT vs RT + ADT u chorych z HR RGK

- poprawa w zakresie BFS, DSS i OS

Table 1 | Improved outcomes with addition of radiotherapy to long-term ADT

Study	Eligibility	Outcomes	ADT alone (%)	ADT plus radiotherapy (%)	*P* value
SPCG-7/SFUO-3[35]*	cT1b–T2 and grade 2–3, or cT3 40% with PSA ≥20 ng/ml 19% with grade 3 78% with T3	10-year BFS	25.3	74.1	<0.001
		10-year DSS	76.1	88.1	<0.001
		10-year OS	60.0	70.4	0.004
NCIC CTG PR.3/ MRC UK PR07[36]‡	cT3–T4, cT2 with PSA >40, cT2 with PSA >30 and Gleason ≥8	7-year DSS	79	90	0.0001
		7-year OS	66	74	0.033

*For ADT alone *n* = 439; ADT plus radiotherapy *n* = 436. ‡For ADT alone *n* = 602; ADT plus radiotherapy *n* = 603. Abbreviations: ADT, androgen-deprivation therapy; BFS, biochemical relapse-free survival; CTG, Clinical Trials Group; DSS, disease-specific survival; MRC, Medical Research Council; NCIC, National Cancer Institute of Canada; OS, overall survival; PSA, prostate-specific antigen; SFUO, Swedish Association for Urological Oncology; SPCG, Scandinavian Prostate Cancer Group.

Widmark A, Klepp O, Solberg A et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. Lancet. 2009; 301-8.

Warde P, Mason M, Ding K et al. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. Lancet. 2011; 2104-11

RT + ADT u chorych HR zmniejsza ryzyko DM

Table 2 | Improved outcomes with addition of ADT to radiation treatment

Study	Eligibility	*n*	Duration of ADT	Outcome	*P* value
RTOG 8531[29]	cT3 or regional lymphatic involvement (present in 30%)	977	Indefinite LHRH vs no ADT	49% vs 39% 10-year OS 24% vs 39% 10-year DM	0.002 <0.0011
RTOG 8610[39]	Bulky T2–T4 70% with Gleason 7–10 70% with T3 disease Median PSA 26.3	456	4 months CAB vs no ADT	43% vs 34% 10-year OS 23% vs 36% PCSM 35% vs 37% DM	0.12 0.01 0.006
RTOG 9202[44]	cT2c–T4 55% with cT3–T4 14% with Gleason 8–10	1,554	28 months CAB vs 4 months CAB	54% vs 52% 10-year OS 89% vs 84% 10-year DSS 15% vs 23% DM	0.36 0.0042 <0.0001
EORTC 22863[28]	High-grade T1–2 or any grade T3–T4	415	3-year LHRH vs no ADT	78% vs 62% 5-year OS 94% vs 79% 5-year DSS	0.0002 0.0001
EORTC 22961[43]	cT1c–T2b with lymph node involvement, any cT2c–T4, or baseline PSA >40× upper limit of normal	970	3-year CAB vs 6 months CAB	85% vs 81% 5-year OS	0.65 (non-inferiority)

Abbreviations: ADT, androgen-deprivation therapy; CAB, combined androgen blockade; DM, distant metastasis; DSS, disease-specific survival; EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer; LHRH, luteinizing-hormone-releasing hormone; OS, overall survival; PCSM, prostate cancer-specific mortality; RTOG, Radiation Therapy Oncology Group; vs, versus.

Pilepich, M. V. et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85-31 Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 61, 1285–1290 (2005).

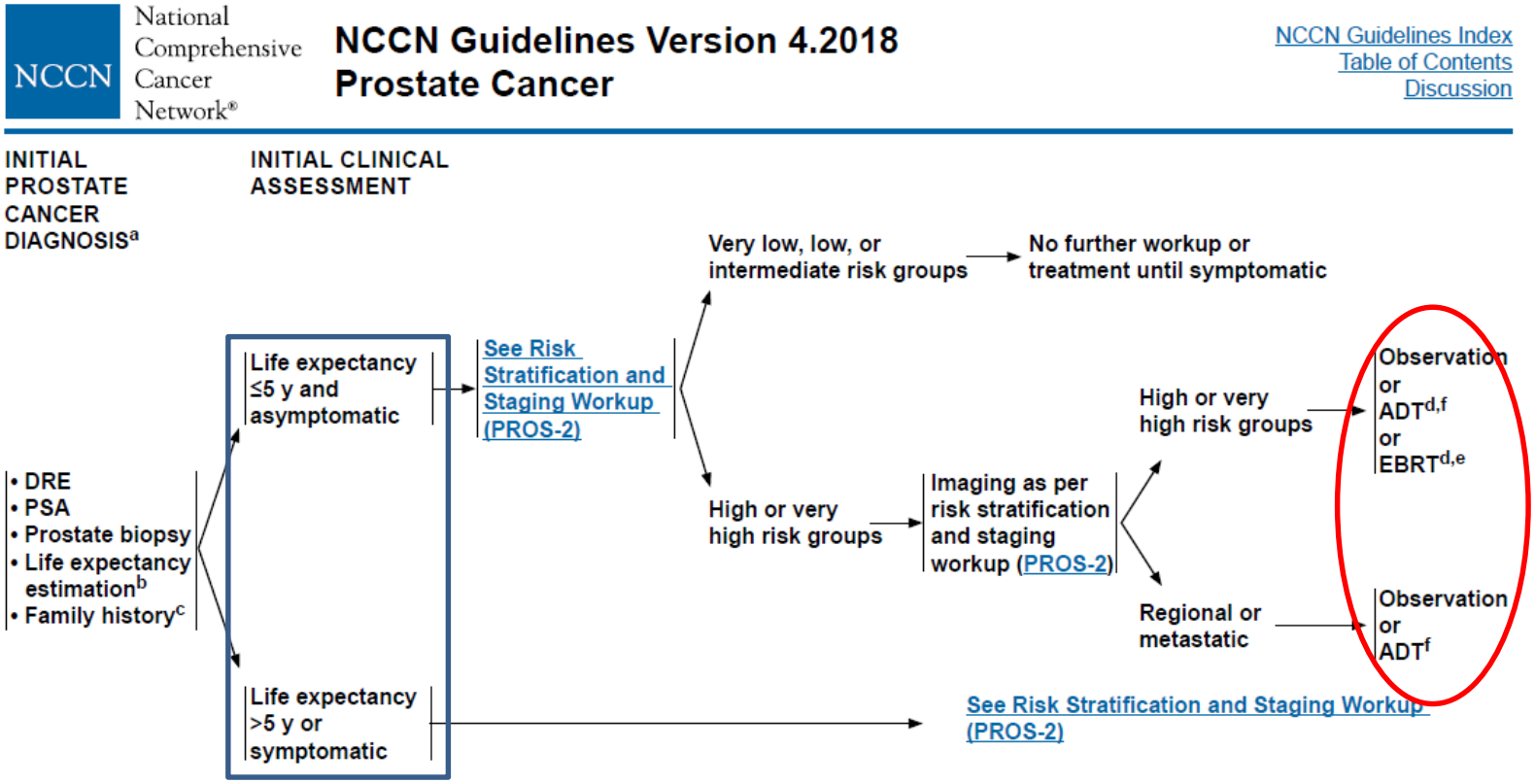
Roach, M. 3rd et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. J. Clin. Oncol. 26, 585–591 (2008).

Horwitz, E. M. et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. J. Clin. Oncol. 26, 2497–2504 (2008).

Bolla, M. et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. Lancet 360, 103–106 (2002).

Bolla, M. et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. N. Engl. J. Med. 360, 2516–2527 (2009).

Rak wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka – postępowanie u chorych ze spodziewanym przeżyciem **≤5 lat**



Spodziewane przeżycie ≤5 lat:

- obserwacja, **ADT**, EBRT – nawet w grupie chorych bezobjawowych (rekomendacja 2A), **brak rekomendacji dla RP**

N(+) – wskazania do 24-36 mies. ADT +EBRT +/- oc. abirateronu

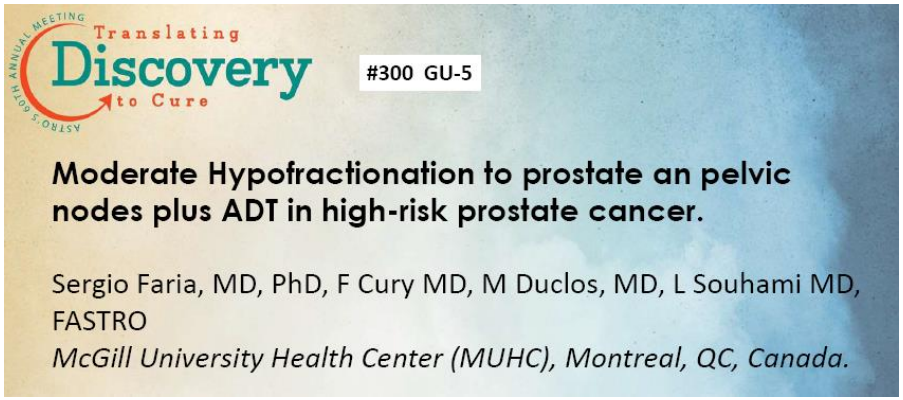
National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 4.2018
Prostate Cancer

REGIONAL RISK GROUP	EXPECTED PATIENT SURVIVAL[b]	INITIAL THERAPY
>5 y		EBRT[e] + ADT[f] (2–3 y; category 1) ± abiraterone[f] and prednisone or EBRT[e] + ADT[f] (2–3 y; category 1) ± abiraterone[f] and methylprednisolone (category 2B)
		ADT[f] ± abiraterone[f] and prednisone or ADT[f] ± abiraterone[f] and methylprednisolone (category 2B)

Aktualnie chorzy cN+ są kandydatami do skojarzonej EBRT i ADT (kat. 1)

Zmiana strategii z terapii paliatywnej na radykalną!!!!!

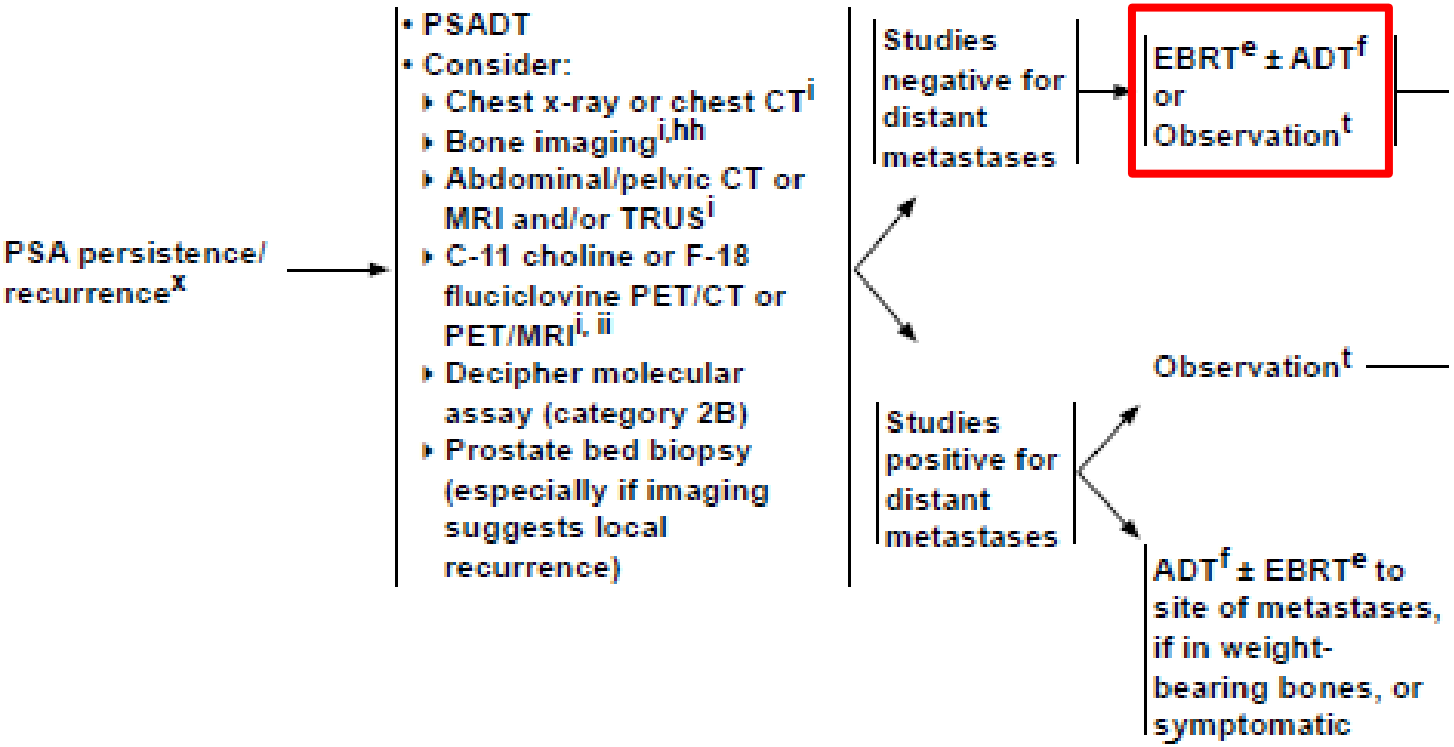


Nawroty po RP – wskazania EBRT +/- długotrwałej ADT

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 4.2018
Prostate Cancer

RADICAL PROSTATECTOMY PSA PERSISTENCE/RECURRENCE



EBRT, BT, EBRT+BT +/- ADT – standard 2018 (NCCN)

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 4.2018
Prostate Cancer

NCCN Guidelines Index
Table of Contents
Discussion

PRINCIPLES OF RADIATION THERAPY

Table 1: Regimens that have shown acceptable efficacy and toxicity. The optimal regimen for an individual patient warrants evaluation of comorbid conditions, voiding symptoms, and toxicity of therapy. Additional fractionation schemes may be used as long as sound oncologic principles and appropriate estimate of BED are considered.

Regimen for Definitive Therapy	NCCN Risk Group (✓ indicates an appropriate regimen option if radiation therapy is given)					
	Very-Low[1]	Low[1]	Favorable or good prognostic[2] intermediate	Unfavorable, or poor prognostic[2], intermediate	High and Very-High[3]	Node Positive
Beam Therapies						
72 Gy to 80 Gy at 2 Gy per fraction	✓	✓	✓	✓ with 4-6 mo ADT	✓ with 2-3 y ADT	✓ with 2-3 y ADT
75.6 Gy to 81.0 Gy at 1.8 Gy per fraction	✓	✓	✓	✓ with 4-6 mo ADT	✓ with 2-3 y ADT	✓ with 2-3 y ADT
70.2 Gy at 2.7 Gy per fraction	✓	✓	✓	✓ with 4-6 mo ADT	✓ with 2-3 y ADT	✓ with 2-3 y ADT
70 Gy at 2.5 Gy per fraction	✓	✓	✓	✓ with 4-6 mo ADT	✓ with 2-3 y ADT	✓ with 2-3 y ADT
60 Gy at 3 Gy per fraction	✓	✓	✓	✓ with 4-6 mo ADT	✓ with 2-3 y ADT	✓ with 2-3 y ADT
51.6 Gy at 4.3 Gy per fraction	✓	✓	✓			
37 Gy at 7.4 Gy per fraction	✓	✓	✓			
40 Gy at 8 Gy per fraction	✓	✓	✓			
36.25 Gy at 7.25 Gy per fraction	✓	✓	✓			
Brachytherapy Monotherapy						
Iodine 125 implant at 145 Gy	✓	✓	✓			
Palladium 103 implant at 125 Gy	✓	✓	✓			
Cesium implant at 115 Gy	✓	✓	✓			
HDR 27 Gy at 13.5 Gy in 2 implants	✓	✓	✓			
HDR 38 Gy at 9.5 Gy BID in 2 implants	✓	✓	✓			
Combined EBRT and Brachytherapy (EBRT 45–50.4 Gy at 1.8–2.0 Gy/fx, unless otherwise noted)						
Iodine 125 implant at 110-115 Gy				✓ ± 4 mo ADT	✓ with 1-3 y ADT	✓ with 1-3 y ADT
Palladium 103 implant at 90-100 Gy				✓ ± 4 mo ADT	✓ with 1-3 y ADT	✓ with 1-3 y ADT
Cesium implant at 85 Gy				✓ ± 4 mo ADT	✓ with 1-3 y ADT	✓ with 1-3 y ADT
HDR 21.5 Gy at 10.75 Gy x 2				✓ ± 4 mo ADT	✓ with 1-3 y ADT	✓ with 1-3 y ADT
EBRT 37.5 Gy at 2.5 Gy + 12-15 Gy single HDR				✓ ± 4 mo ADT	✓ with 1-3 y ADT	✓ with 1-3 y ADT

?

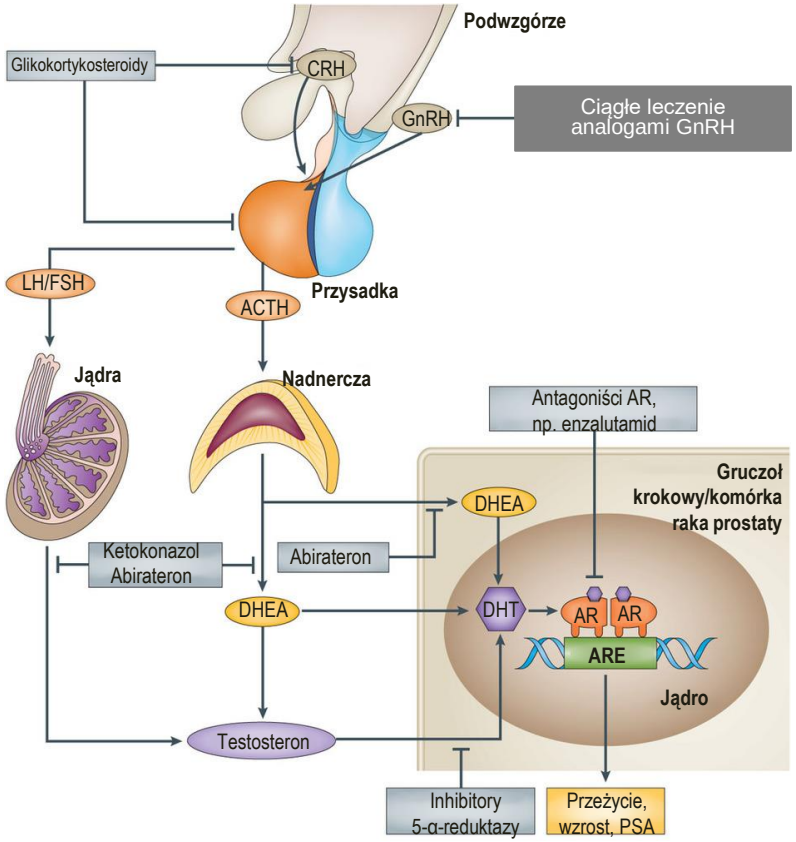
ADT (deprywacja androgenowa) - definicja

- ADT - podstawowa forma leczenia paliatywnego w fazie mCSPC

- Celem jest obniżenie stężenia testosteronu do wartości kastracyjnych (*konieczność okresowej kontroli stężenia testosteronu w trakcie ADT*).

Znaczenie „*backbone therapy*” z wykorzystaniem GnRHa

- Celem ADT z wykorzystaniem agonistów GnRH jest zakłócenie prawidłowego sygnałowania androgenowego[1,2]
- We wszystkich badaniach fazy III o zasadniczym znaczeniu, które dotyczyły mCRPC wykorzystywano ciągłą ADT za pomocą analogów GnRH[3–8]
- „Backbone therapy” z wykorzystaniem agonistów GnRH pozostaje szczególnie ważne w przypadku leczenia octanem abirateronu, enzalutamidem i zastosowaniu EBRT[9]

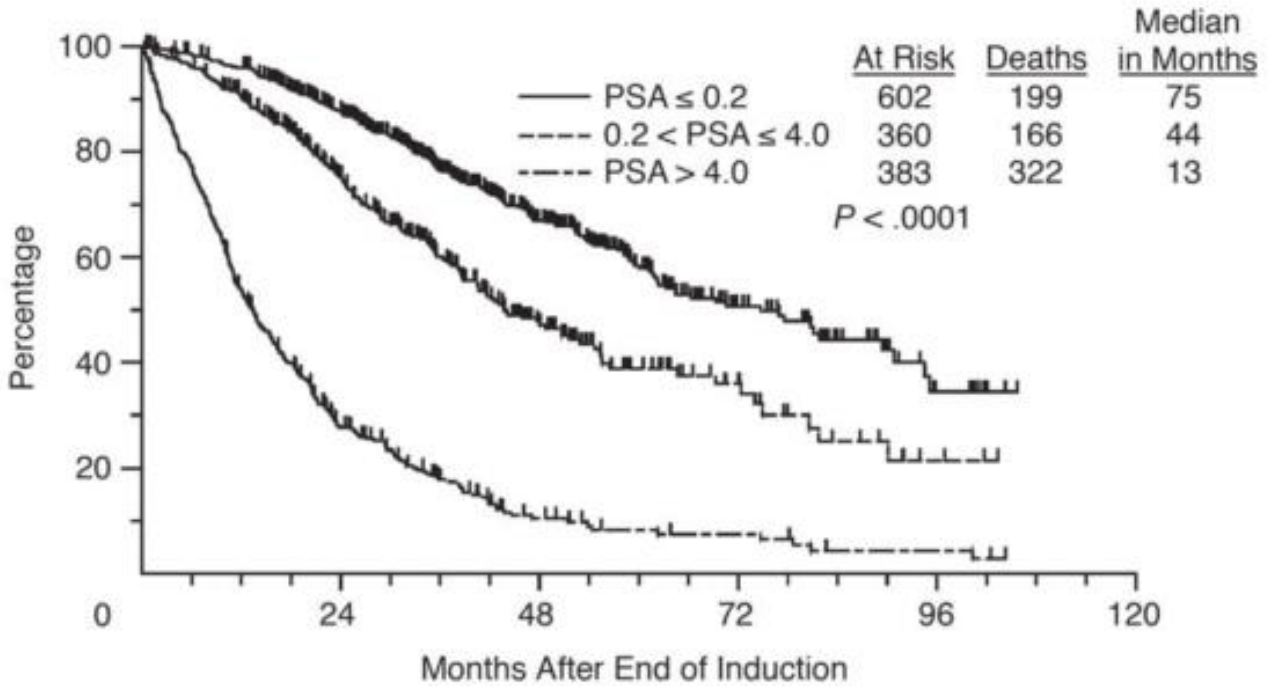


1. Kluetz PG, et al. Clin Cancer Res 2013; 2. Scher et al. JCO. 2008; 3. Tannock IF, et al. N Engl J Med. 2004; 4. De Bono JS, et al. N Engl J Med. 2011; 5. Ryan CJ i wsp. N Engl J Med 2013; 6. Beer TM, et al. N Engl J Med 2014; 7. Scher HI, et al. N Engl J Med 2012 367:1187–1197; 8. O’Donnell A. British Journal of Cancer 2004; 90: 2317–2325; 9. Mitchell CR, et al BJUI 2012; 110:1709–1713,

GnRH, gonadoliberyna,

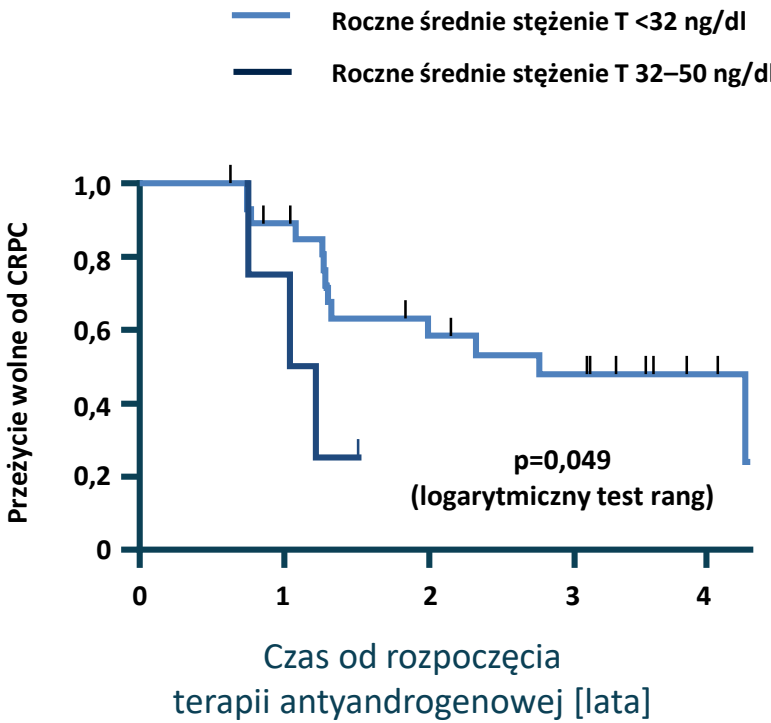
Niskie stężenie PSA w trakcie ADT = mniejsze ryzyko progresji raka stercza

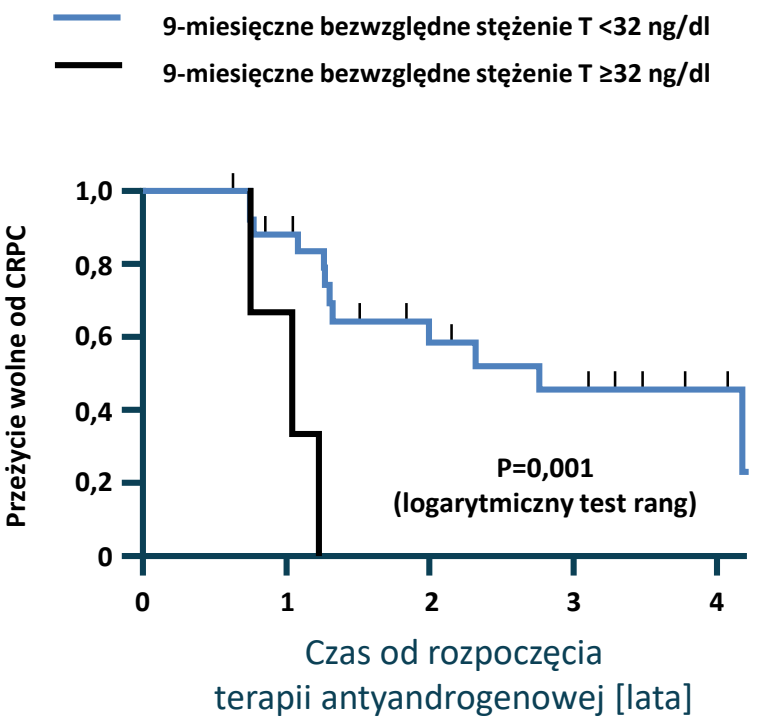
Krzywe przeżycia w zależności od stężenia PSA pod koniec badania



Hussain M i wsp. *Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162).* J Clin Oncol. 2006 Aug 20;24(24):3984-90

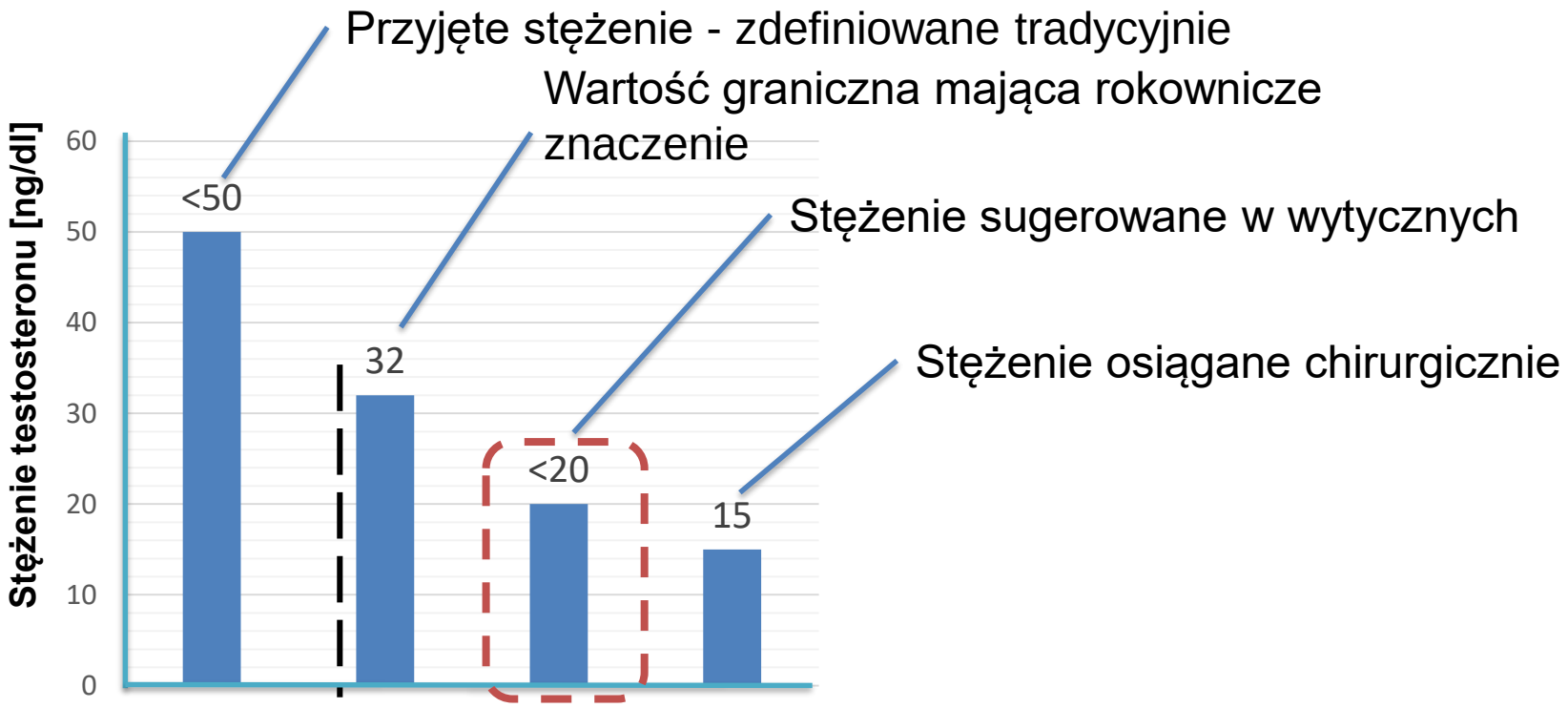
Przeżycie wolne od CRPC istotnie dłuższe, gdy stężenie testosteronu poniżej 32 ng/dl





Dason S i wsp. *Defining a new testosterone threshold for medical castration: Results from a prospective cohort series*. Can Urol Assoc J. 2013 May-Jun;7(5-6):E263-7. doi: 10.5489/cuaj.471 ADT, leczenie przeciwandrogenowe, ang. *androgen-deprivation therapy*; CRPC, rak prostaty oporny na kastrację, ang. *castration-resistant prostate cancer*

Przyjęte i aktualnie zalecane kastracyjne stężenia testosteronu



1. Mottet N et al. EAU 2015; 2. Morote J, et al. J Urol 2007; 3. Dason S et al. Can Urol Ass J 2013; 4. Mottet N et al. EAU 2016; EAU. *European association of urology (EAU) Guidelines on prostate cancer.* 2016 MT/W/0001/ pdWS/001.

Jaki jest optymalny, dolny próg stężenia testosteronu?

- Osiągnięcie poziomu testosteronu niższego niż powszechnie stosowany próg 50 ng/dl opóźnia progresję nowotworu i wydłuża specyficzny dla raka i ogólny czas przeżycia
- Badania kliniczne podstawą dla nowego, docelowego poziomu całkowitego testosteronu poniżej 20 ng/dl

Najnowsze, bardziej dokładne metody pomiaru poziomu testosteronu, umożliwiają i stymulują do dalszych badań n.t. działania obniżającego poziom testosteronu z zastosowaniem różnych form ADT

1. Mottet N et al. EAU 2015; 2. Morote J, et al. J Urol 2007; 3. Dason S et al. Can Urol Ass J 2013; 4. Mottet N et al. EAU 2016; EAU. European association of urology (EAU) Guidelines on prostate cancer. 2016 MT/W/0001/ pdWS/001.

Wnioski z publikacji Østergren PB i wsp. (2017)

Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Agonists are Superior to Subcapsular Orchiectomy in Lowering Testosterone Levels of Men with Prostate Cancer: Results from a Randomized Clinical Trial

Peter B. Østergren,*,† Caroline Kistorp, Mikkel Fode, James Henderson, Finn N. Bennedbæk, Jens Faber and Jens Sønksen‡

- Peter B. Østergren i wsp. z Herlev and Gentofte University Hospital w Danii przeprowadzili randomizowane badanie kliniczne z udziałem 58 pacjentów zakwalifikowanych do ablacji androgenowej, opublikowane w 2017 r. (*The Journal of Urology)*

- Pacjenci byli kwalifikowani losowo w stosunku 1 : 1 do:

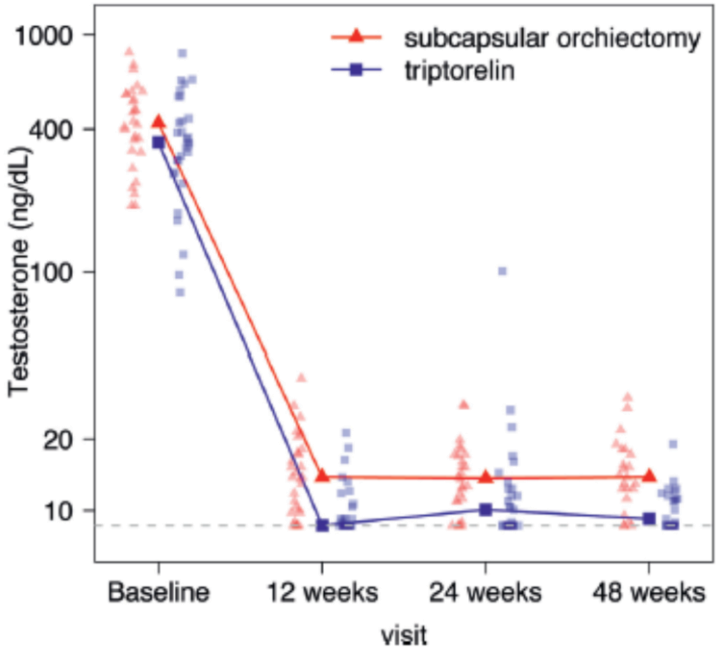
Kastracji farmakologicznej
z wykorzystaniem Tryptoreliny

Kastracji chirurgicznej
tj. obustronnej orchidektomii podtorebkowej

W obu grupach określano stężenie testosteronu w osoczu z wykorzystaniem czułej metody chromatografii i spektrometrii masowej.

Østergren P.B., Kistorp C., Fode M. et al.: *Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Agonists are Superior to Subcapsular Orchiectomy in Lowering Testosterone Levels of Men with Prostate Cancer: Results from a Randomized Clinical Trial.* J. Urol. 2017; 197(6): 1441-1447. DOI: 10.1016/j.juro.2016.12.003.

Terapia **tryptoreliną** pozwala obniżyć poziom testosteronu poniżej wartości uzyskanych po kastracji chirurgicznej

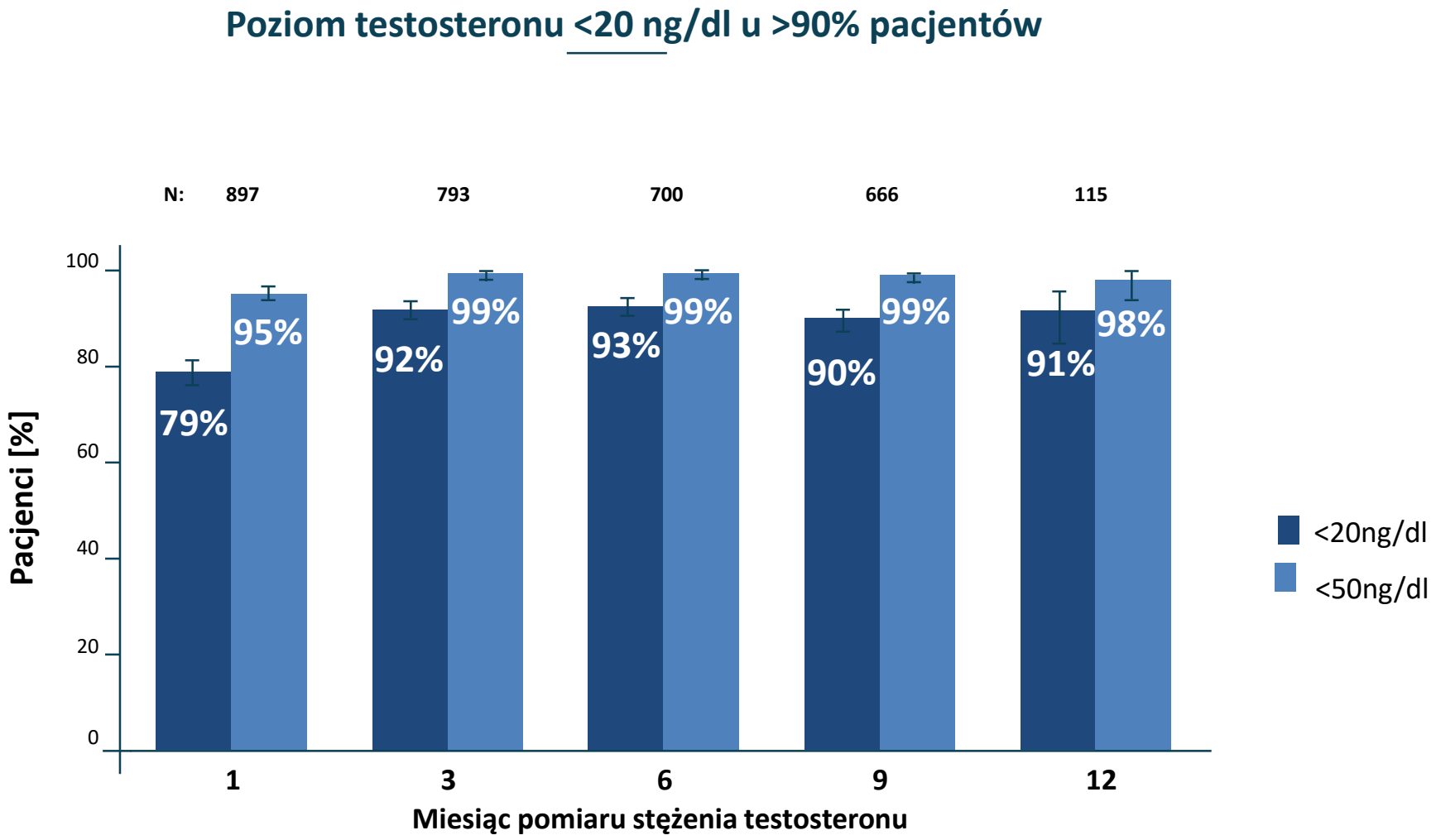


- **Tryptorelina** w porównaniu do kastracji chirurgicznej **o 29%** skuteczniej obniżyła stężenie testosteronu u chorych na raka gruczołu krokowego
- W grupie poddanej leczeniu **tryptoreliną** otrzymano stężenie testosteronu do wartości **< 10 ng/dl**

- Według autorów publikacji jest to **pierwsze randomizowane badanie kliniczne** demonstrujące różnice w efekcie terapeutycznym pomiędzy kastracją chirurgiczną a kastracją farmakologiczną dotyczącym poziomu testosteronu
- Istnieją **doniesienia o stężeniu testosteronu poniżej 20 ng/dl jako najbardziej znaczącym czynniku prognostycznym dla przeżycia całkowitego** (OS, overall survival) oraz jego związku z czasem do wystąpienia progresji choroby (PFS, progression-free survival), czyli rozwoju raka opornego na kastrację (CRPC, *castration-resistant prostate cancer*).

Østergren P.B., Kistorp C., Fode M. et al.: *Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Agonists are Superior to Subcapsular Orchiectomy in Lowering Testosterone Levels of Men with Prostate Cancer: Results from a Randomized Clinical Trial*. J. Urol. 2017; 197(6): 1441-1447. DOI: 10.1016/j.juro.2016.12.003. Kamada S., Sakamoto S., Ando K. et al.: *Nadir Testosterone after Long-Term Followup Predicts Prognosis in Patients with Prostate Cancer Treated with Combined Androgen Blockade*. J. Urol. 2015; 194(5): 1264-1270. DOI: 10.1016/j.juro.2015.03.120. Klotz L., O'Callaghan C., Ding K. et al.: *Nadir Testosterone Within First Year of Androgen-Deprivation Therapy (ADT) Predicts for Time to Castration-Resistant Progression: A Secondary Analysis of the PR-7 Trial of Intermittent Versus Continuous ADT*. J. Clin. Oncol. 2015; 33(10): 1151-1156. DOI: 10.1200/JCO.2014.58.2973.

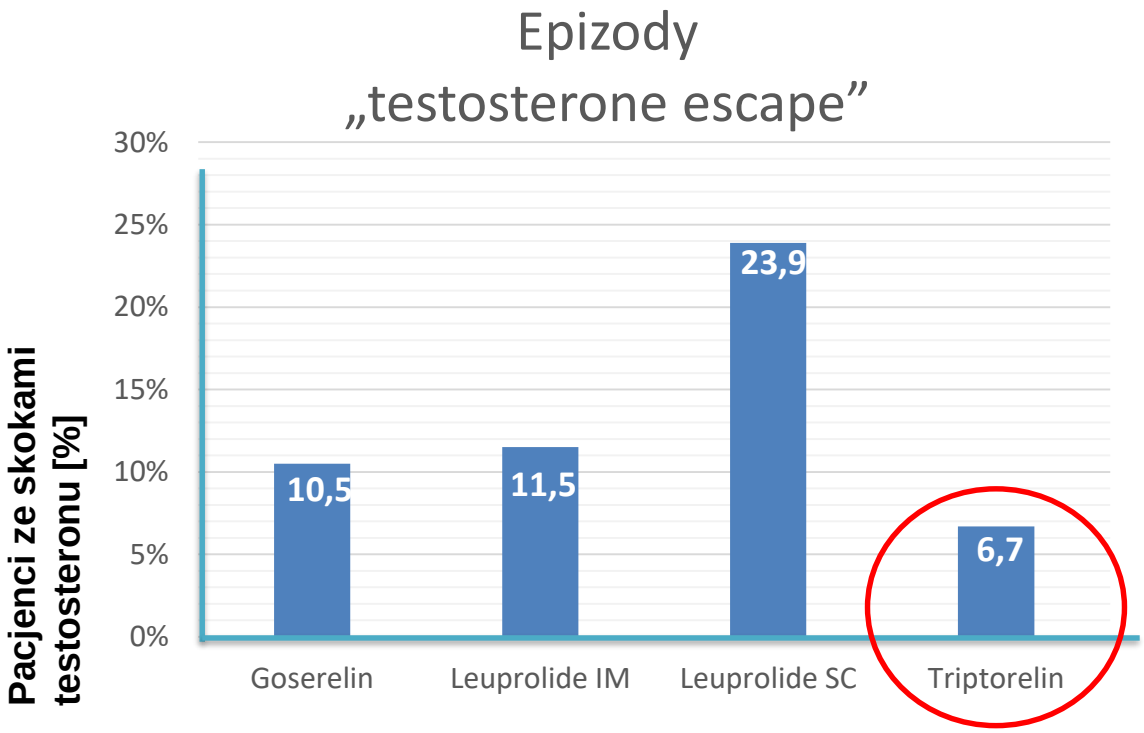
Tryptorelina pozwala osiągnąć i utrzymać niskie stężenia kastracyjne testosteronu[1]



1. Breul, et al. Efficacy of Testosterone Suppression with Sustained- Release Triptorelin in Advanced Prostate Cancer, *Adv Ther* 2017

Leczenie tryptoreliną obniża częstość występowania skoków stężenia testosteronu w porównaniu z innymi agonistami GnRH [1]

- **Retrospektywna ocena 361 pacjentów leczonych agonistami GnRH i radioterapią**
- **Tryptorelina wywoływała mniej epizodów skoków stężenia testosteronu niż goserelina i leuprorelina**



1. Wilke i wsp., *Testosterone Suppression with Luteinizing Hormone-Releasing Hormone (LHRH) Agonists in Patients Receiving Radiotherapy for Prostate Cancer*; Pharmacotherapy. 2018 Mar;38(3):327-333. doi: 10.1002/phar.2084. Epub 2018 Feb 7.

LUTS (*lower urinary tract symptoms*) – pozytywny efekt ADT

LUTS zgłasza 40% chorych leczonych hormonalnie z powodu miejscowo zaawansowanego RGK

Po zastosowaniu **tryptoreliny**:

- **zmniejszenie nasilenia LUTS po ADT o 1/3**; średnia wartość IPSS na początku leczenia - 18,2 pkt, obniżenie do 11,9 pkt po 24 tyg. leczenia i do 10,6 pkt po 48 tyg.
- **leczenie tryptoreliną złagodziło LUTS o dużym nasileniu u 80% chorych,** (25% LUTS zmniejszenie do stopnia łagodnego u pozostałych do umiarkowanego).
- **poprawa jakości życia** (obniżenie śr. ocen QoL z 4,1, do 2,5 po upływie 48 tygodni)

Gil T., Aoun F., Cabri P. et al.: A prospective, observational grouped analysis to evaluate the effect of triptorelin on lower urinary tract symptoms in patients with advanced prostate cancer. Ther. Adv. Urol. 2015; 7: 116-124.

Wnioski

- Międzynarodowe wytyczne dotyczące terapii raka gruczołu krokowego zalecają **kontynuację stosowania ADT z wykorzystaniem analogów GnRH** w przypadku **CRPC**
- W kluczowych **badaniach fazy III, które dotyczyły mCRPC** wykorzystywano **ciągłą ADT**
- Ważne jest **utrzymanie kastracyjnych stężeń testosteronu** we **wszystkich stadiach** choroby i dlatego stosowanie analogów GnRH **należy kontynuować jako terapię zasadniczą**
- Zalecana graniczna wartość kastracyjnych **stężeń testosteronu <20 ng/dl** jest osiągana przez **>90% pacjentów otrzymujących tryptorelinę**