

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

Α΄ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ

ΜΠΣ : «Νεοπλασματική Νόσος στον Άνθρωπο: Έρευνα και Κλινικοπαθολογοανατομική Προσέγγιση στα Πλαίσια της Εξατομικευμένης Ιατρικής (Διάγνωση και Στοχευμένη Θεραπεία)»

Επιλογές θεραπείας στον ορμονοάντοχο καρκίνο του προστάτη

ΕΛΕΝΗ ΓΕΩΡΓΑΚΗ

ΜΕΤΑΠΤ. ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ

ΑΘΗΝΑ, 2020

ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2020

1. 1^ο ΦΥΛΛΟ (Εσώφυλλο)

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο των σπουδών για την απόκτηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στη

ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ: ΔΙΑΓΝΩΣΗ, ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΑ

που απονέμει η Ιατρική Σχολή του Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Η ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ

ΒΑΘΜΙΔΑ

ΥΠΟΓΡΑΦΗ

Α.Χ. ΛΑΖΑΡΗΣ (Επιβλέπων)

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

.....

Π. ΚΟΡΚΟΛΟΠΟΥΛΟΥ

ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ

.....

Ν. ΚΑΒΑΝΤΖΑΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

.....

Περιεχόμενα

1	Κατάλογος Εικόνων.....	v
2	Κατάλογος Πινάκων.....	vii
3	Κατάλογος Συντομογραφιών.....	viii
4	Εισαγωγή.....	1
5	Γενικό μέρος	2
5.1.	Ορισμός και επιδημιολογία του καρκίνου του προστάτη.....	2
5.2.	Κλινικές εκδηλώσεις.....	8
5.3.	Διάγνωση.....	8
5.4.	Σταδιοποίηση καρκίνου του προστάτη.....	10
5.4.1.	Ιστολογική ταξινόμηση	10
5.4.2.	Σταδιοποίηση κατά TNM	10
5.4.3.	Βαθμός διαφοροποίησης κατά Gleason.....	12
5.4.4.	Στάδια καρκίνου του προστάτη.....	13
5.5.	Θεραπευτικές στρατηγικές για τον ορμονοεξαρτώμενο καρκίνο του προστάτη.....	16
6	Ειδικό μέρος	22
6.1.	Σκοπός.....	23
6.2.	Ορισμός ορμονοάντοχου καρκίνου του προστάτη.....	23
6.3.	Μηχανισμοί ανάπτυξης CRPC	24
6.4.	Θεραπευτική προσέγγιση CRPC.....	26
6.4.1.	Γενικό πλαίσιο.....	26
6.4.2.	Θεραπεία 1 ^{ης} γραμμής στον μεταστατικό CRPC.....	28
6.4.2.1.	Συμβατική θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού	28
6.4.2.2.	Αμπιρατερόνη.....	29
6.4.2.3.	Ενζαλουταμίδη	30
6.4.2.4.	Δοσεταξέλη	32
6.4.2.5.	Sipuleucel- T.....	34
6.4.3.	Θεραπεία 2 ^{ης} γραμμής στον μεταστατικό CRPC.....	35
6.4.3.1.	Cabazitaxel	Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.

6.4.3.2.	<i>Αμπιρατερόνη μετά από χημειοθεραπεία/ θεραπεία με ενζαλουταμίδη</i>	36
6.4.3.3.	<i>Ενζαλουταμίδη μετά από χημειοθεραπεία</i>	37
6.4.3.4.	<i>Ράδιο- 223.....</i>	38
6.4.3.5.	<i>Θεραπεία μετά από χημειοθεραπεία και ορμονική θεραπεία 1^{ης} γραμμής</i>	39
6.4.3.6.	<i>Συμπτωματική θεραπεία στον mCRCP.....</i>	41
7	<i>Περίληψη</i>	43
8	<i>Abstract</i>	44
9	<i>Βιβλιογραφία.....</i>	45

1 Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1: Κατηγορία κακοήθειας με τον υψηλότερο αριθμό νέων περιπτώσεων (Α) και την υψηλότερη θνητότητα (Β) σε άρρενες παγκοσμίως κατά το έτος 2018.	4
Εικόνα 2: Προτυποποιημένος κατά ηλικία δείκτης επίπτωσης και θνησιμότητας του καρκίνου του προστάτη στις χώρες της Ευρώπης	5
Εικόνα 3: Μεταβολή της θνησιμότητας από καρκίνο του προστάτη παγκοσμίως κατά την περίοδο 1990 – 2015.	6
Εικόνα 4: Μεταβολή της επίπτωσης του καρκίνου του προστάτη στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής το έτος 2018 σε συνάρτηση με την ηλικία (Α) και την φυλή (Β) των κατοίκων της.	7
Εικόνα 5: Τρισδιάστατη ακτινοθεραπεία σε καρκίνο του προστάτη.....	18
Εικόνα 6: Θεραπευτικοί στόχοι στην ορμονοθεραπεία στον καρκίνο του προστάτη.....	21
Εικόνα 7: Μοριακοί μηχανισμοί ανάπτυξης ορμονοάντοχου καρκίνου του προστάτη.....	24
Εικόνα 8: Μελέτη COU-AA-302 για τη σύγκριση της θεραπείας με αμπιρατερόνη/ πρεδνιζολόνη έναντι της θεραπείας με πρεδνιζολόνη για τον mCRPC	29
Εικόνα 9: Μελέτη PREVAIL για τη σύγκριση της θεραπείας με ενζαλουταμίδη έναντι του placebo για τον mCRPC.....	30
Εικόνα 10: Μελέτη TERRAIN για τη σύγκριση της θεραπείας με ενζαλουταμίδη έναντι της θεραπείας με μπικαλουταμίδη για τον mCRPC.	31
Εικόνα 11: Μελέτη TAX327. Ανάλυση επιβίωσης μετά από θεραπεία με α) μιτοξαντρόνη 12mg/ m ² of BS κάθε 3 εβδομάδες, β) δοσεταξέλη 75mg/ m ² of BS κάθε 3 εβδομάδες, ή γ) δοσεταξέλη 30mg/ m ² of BS εβδομαδιαίως.	32
Εικόνα 12: Μελέτη SOWG 9916. Ανάλυση επιβίωσης μετά από θεραπεία με δοσεταξέλη 60mg/m ² κάθε 2 εβδομάδες μαζί με εστραμουστίνη 280mg/d για 5 ημέρες ή β) μιτοξαντρόνη 12mg/m ² κάθε 3 εβδομάδες και 5mg πρεδνιζολόνη 2 φορές ημερησίως	33

Εικόνα 13: Μελέτη IMPACT. Ανάλυση επιβίωσης μετά από θεραπεία με sipuleucel-T ή placebo.	34
Εικόνα 14: Μελέτη TROPIC. Ανάλυση Α) ολικής επιβίωσης και Β) επιβίωσης χωρίς πρόοδο νόσου μετά από θεραπεία με καμπαζιταξέλη ή μιτοξαντρόνη.....	35
Εικόνα 15: Μελέτη COU-AA-301. Ανάλυση επιβίωσης νόσου μετά από θεραπεία αμπιρατερόνη ή placebo, σε ασθενείς με mCRPC με υποτροπή μετά από χημειοθεραπεία με δοσεταξέλη.....	36
Εικόνα 16: Μελέτη AFFIRM για τη σύγκριση της θεραπείας με ενζαλουταμίδη έναντι του placebo σε ασθενείς με mCRPC με υποτροπή μετά από χημειοθεραπεία με δοσεταξέλη	37
Εικόνα 17: Μελέτη ALSYMPCA για τη σύγκριση της θεραπείας με ράδιο-223 έναντι του placebo σε ασθενείς με mCRPC με υποτροπή μετά από χημειοθεραπεία με δοσεταξέλη	38
Εικόνα 18: Μελέτη CARD για τη σύγκριση της θεραπείας με καμπαζιταξέλη ή placebo σε ασθενείς με mCRPC με υποτροπή μετά από χημειοθεραπεία με δοσεταξέλη και ορμονική θεραπεία 1 ^{ης} γραμμής.....	40
Εικόνα 19: Αλγόριθμος θεραπείας στον ορμονοάντοχο καρκίνο του προστάτη.....	42

2 Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1: Φυσιολογικά επίπεδα PSA ανά ηλικιακή ομάδα σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Οργάνωσης Ουρολογίας (EAU)	9
Πίνακας 2: Ιστολογικοί τύποι καρκίνου του προστάτη	10
Πίνακας 3: Σύστημα ταξινόμησης του καρκίνου του προστάτη κατά TNM (Tumor-Node-Metastasis) της Διεθνούς Ένωσης κατά του Καρκίνου (UICC)	11
Πίνακας 4: Ταξινόμηση σύμφωνα με τον βαθμό διαφοροποίησης κατά Gleason.....	13
Πίνακας 5: Σταδιοποίηση του καρκίνου του προστάτη σύμφωνα με το Σύστημα Σταδιοποίησης της Αμερικανικής Κοινής Επιτροπής για τον Καρκίνο (American Joint Committee for Cancer).....	14

3 Κατάλογος Συντομογραφιών

ADT (androgen depletion therapy): θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού

AJCC (American Joint Committee for Cancer): Αμερικανική Κοινή Επιτροπή για τον Καρκίνο

AR (androgen receptor): ανδρογονικός υποδοχέας

CRPC (castrate resistant prostate cancer): ορμονοάντοχος καρκίνος του προστάτη

DRE (digital rectal examination): δακτυλική εξέταση

EAU (European Association of Urologie): Ευρωπαϊκή Εταιρεία Ουρολογίας

ESMO (European Society for Medical Oncology): Ευρωπαϊκή Εταιρεία Κλινικής Ογκολογίας

GM-CSF κύτταρα (granulocyte- macrophage colony stimulating factor): παράγοντα διέγερσης σχηματισμού αποικιών από μακροφάγα

GSTP1 (glutathionic sulfurtransferase 1): γλουταθειονική θειοτρανσφεράση 1

HSD3B2 (3 beta hydroxysteroid dehydrogenase type II): 3β- υδροξυστεροειδική αφυδρογονάση τύπου 2

IGF-1 (insulin-like growth factor 1): ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας 1

mCRPC (metastatic castrate resistant prostate cancer): μεταστατικός ορμονοάντοχος καρκίνος του προστάτη

MFS (metastasis free survival): επιβίωση χωρίς μετάσταση

PSA (prostate specific antigen): ειδικό προστατικό αντιγόνο

RANK-L (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand): Συνδέτης του ενεργοποιητή του υποδοχέα του πυρηνικού παράγοντα κ-β

SRD5A2 (5 alpha reductase type II): 5α- ρεδουκτάση τύπου 2

TRUS (transurethral ultrasound guided biopsy): υποβοηθούμενη με υπέρηχο διορθική βιοψία του προστάτη

UICC (Union for International Cancer Control): Διεθνής Ένωση κατά του Καρκίνου

4 Εισαγωγή

Ο καρκίνος του προστάτη αποτελεί τον συχνότερα εμφανιζόμενο καρκίνο στους άνδρες, με περισσότερα από 126000 νέα κρούσματα παγκοσμίως. Παρά τις σημαντικές εξελίξεις ως προς την κατανόηση των γενετικών παραγόντων, των παραγόντων κινδύνου και των παθοφυσιολογικών μεταβολών που οδηγούν στην ανάπτυξη του καθώς και την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών μεθόδων, η θνητότητά του παραμένει υψηλή, καθιστώντας τον καρκίνο του προστάτη μαζί με τον καρκίνο του πνεύμονα τα κύρια αίτια θανάτου από κακοήθη νοσήματα στον ανδρικό πληθυσμό.

Τα ανδρογόνα διαδραματίζουν κεντρικού ρόλο τόσο για τη φυσιολογική λειτουργία του προστάτη αδένου όσο και για την επιβίωση των καρκινικών προστατικών κυττάρων. Η διαπίστωση αυτή άλλαξε ριζικά τη θεραπευτική προσέγγιση του καρκίνου του προστάτη, ιδιαίτερα όσον αφορά την προσέγγιση του τοπικά προχωρημένου και του μεταστατικού καρκίνου του προστάτη. Ο χειρουργικός και ο φαρμακευτικός ευνουχισμός οδήγησαν σε σημαντική παράταση της επιβίωσης των ασθενών με προχωρημένο καρκίνο του προστάτη. Ωστόσο, παρά τα αρχικά εντυπωσιακά αποτελέσματα, το σύνολο σχεδόν των ασθενών θα αναπτύξουν κάποιου βαθμού αντοχή στην θεραπεία μετά από 2 έως 3 έτη, αλλαγή η οποία συνδέεται με σημαντική μείωση του προσδόκιμου επιβίωσης.

Στην εργασία αυτή αναλύονται αρχικά δεδομένα για την επιδημιολογία και την ταξινόμηση του καρκίνου του προστάτη, στοιχεία απαραίτητα για την κατανόηση των θεραπευτικών προσεγγίσεων. Στη συνέχεια επιχειρείται μια επιγραμματική αναφορά στις θεραπευτικές προσεγγίσεις στον ορμονοεξαρτώμενο καρκίνο του προστάτη. Στο ειδικό μέρος πραγματοποιείται μία ανάλυση των θεραπευτικών προσεγγίσεων ανά στάδιο νόσου, ξεκινώντας από τον ανδρογονικό αποκλεισμό, τα μοντέρνα αντι-ανδρογόνα αμπιρατερόνη και ενζαλουταμίδη και προχωρώντας στη χημειοθεραπεία πρώτης και δεύτερης γραμμής, με δοσεταξέλη και καμπαζιταξέλη αντίστοιχα, καθώς και σε θεραπευτικές μεθόδους τελευταίας γραμμής, όπως το ράδιο-223 και οι αναστολείς της πολυμεράσης της πολυ-άδενο διφωσφορικής ριβόζης (αναστολείς PARP). Σκοπός της εργασίας είναι η συγκεντρωτική καταγραφή των διεθνώς αναγνωρισμένων μεθόδων θεραπείας, όπως αυτές έχουν επιβεβαιωθεί από τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες φάσεως 2 και 3, ώστε η εργασία αυτή να μπορεί να αξιοποιηθεί ως ένας συνοπτικός οδηγός θεραπείας για τον ιατρό-ογκολόγο που έρχεται αντιμέτωπος με τον ορμονοάντοχο καρκίνο του προστάτη.

5 Γενικό μέρος

5.1. Ορισμός και επιδημιολογία του καρκίνου του προστάτη

Σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Κλινικής Ογκολογίας (ESMO) [1] ο καρκίνος του προστάτη ορίζεται ως η κακοήθης εξαλλαγή των κυττάρων των ιστών του προστατικού αδένα και πρέπει να διαφοροποιείται από την καλοήγη υπερπλασία, που είναι η αύξηση του αριθμού των κυττάρων του προστάτη χωρίς αυτά να επεκτείνονται σε άλλα σημεία του σώματος.

Ο καρκίνος του προστάτη αποτελεί τον συχνότερα εμφανιζόμενο καρκίνο στους άνδρες, με περισσότερα από 126000 νέα κρούσματα παγκοσμίως το έτος 2018 (Εικόνα 1A) και με 359000 θανάτους το έτος 2018 αποτελεί μαζί με τον καρκίνο του πνεύμονα τα κύρια αίτια θανάτου από κακοήγη νοσήματα στον ανδρικό πληθυσμό (Εικόνα 1B) [2]. Το 2012 υπολογιζόταν ότι 1 στους 10 άνδρες στην Ευρώπη θα αναπτύξουν κάποια στιγμή στη ζωή τους καρκίνο του προστάτη [1]. Τόσο η επίπτωση όσο και η θνητότητα του καρκίνου του προστάτη είναι σημαντικά υψηλότερες στις χώρες της βόρειας Ευρώπης σε σχέση με τις χώρες του ευρωπαϊκού νότου. Η Ελλάδα με επίπτωση 122.8 και θνητότητα 33.6 ανά 100000 κατοίκους το έτος 2018 είναι σε καλύτερη θέση από τον αντίστοιχο μέσο όρο για τις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης (Εικόνα 2). Χρονικά η επίπτωση του καρκίνου του προστάτη παρουσιάζει παγκοσμίως αυξητικές τάσεις. Η μεταβολή της θνητότητας στο χρόνο παρουσιάζει μία γεωγραφική εξάρτηση, καθώς φαίνεται να μειώνεται στις αναπτυγμένες χώρες ενώ αυξάνεται στις αναπτυσσόμενες χώρες (Εικόνα 3). Ωστόσο σε απόλυτους αριθμούς τόσο οι νέες περιπτώσεις όσο και οι θάνατοι από καρκίνο του προστάτη αυξάνονται με το χρόνο. Υπολογίζεται ότι το έτος 2040 οι νέες περιπτώσεις καρκίνου προστάτη θα αυξηθούν στα 2,3 εκατομμύρια και οι θάνατοι από καρκίνο προστάτη παγκοσμίως θα αυξηθούν στους 740000 [2].

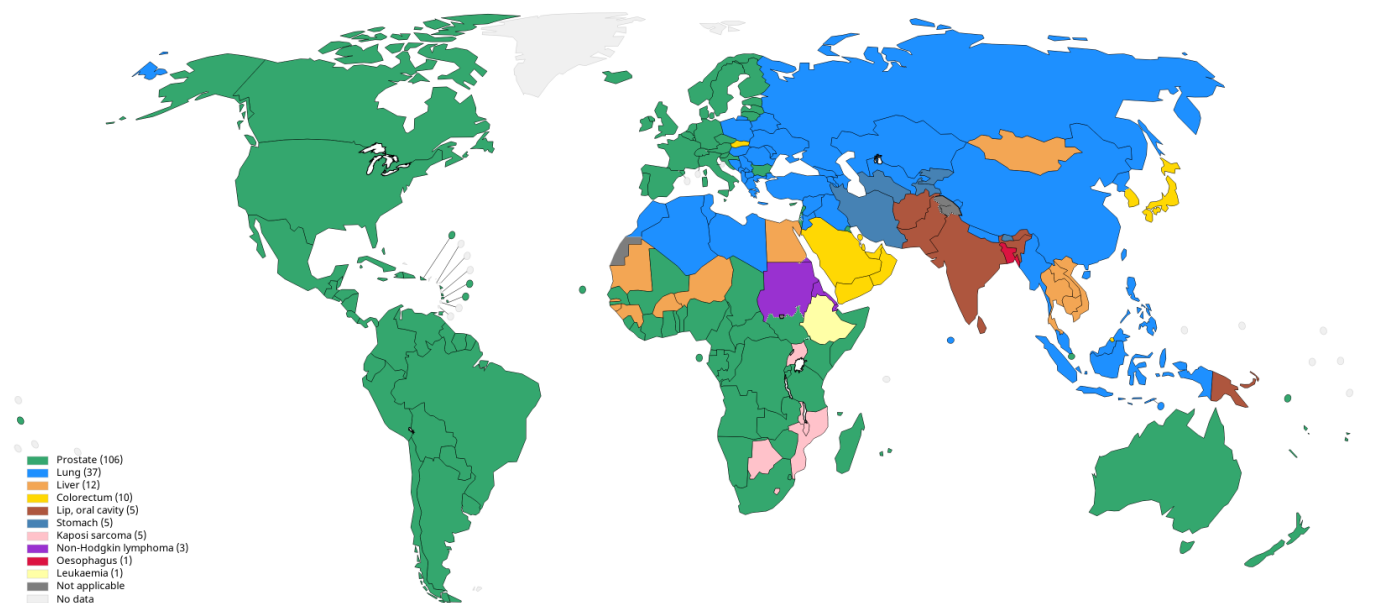
Από τους παράγοντες κινδύνου έχει διαπιστωθεί ισχυρότερη συσχέτιση με την φυλή, την ηλικία και το οικογενειακό ιστορικό. Η επίπτωση του καρκίνου του προστάτη αυξάνεται απότομα μετά τα 55 έτη και προσεγγίζει τη μέγιστη τιμή της στα 74 με 77 έτη (Εικόνα 4A) [3]. Επιπλέον άνδρες της μαύρης φυλής έχουν πάνω από 60% μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του προστάτη και περίπου διπλάσια θνητότητα από καρκίνο του προστάτη σε σχέση με Αμερικανούς της λευκής φυλής (Εικόνα 4B) [3]. Η ύπαρξη θετικού οικογενειακού ιστορικού καρκίνου προστάτη αποτελεί τον τρίτο αναγνωρισμένο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου προστάτη αποτέλεσε σημείο εντατικής έρευνας. Αν και έχουν ο καρκίνος του προστάτη έχει κατά καιρούς συνδεθεί με διάφορα γονίδια, όπως τα γονίδια HPC (hereditary prostate cancer) 1, HPC20 και HPCX, ωστόσο η συσχέτιση τους δεν έχει καταστεί δυνατό να επιβεβαιωθεί σε ευρεία βάση [3].

Άλλοι πιθανολογούμενοι παράγοντες κινδύνου αποτελούν η κατανάλωση κορεσμένων λιπαρών, κόκκινου κρέατος και γαλακτοκομικών και το κάπνισμα. Η κατανάλωση σελινίου, λυκοπενίου και βιταμίνης E καθώς και η σωματική άσκηση έχουν προταθεί ως προστατευτικός παράγοντας ενάντια στον καρκίνο του προστάτη. Τέλος τα αυξημένα επίπεδα τεστοστερόνης στο αίμα, ενδοπροστατικών ανδρογόνων και του ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα 1 (IGF-1) έχουν συνδεθεί θετικά με την ανάπτυξη καρκίνου του προστάτη [3].

Ακόμα διάφορα πρωτο-ογκογονίδια, γονίδια δηλαδή των οποίων η ενεργοποίηση επάγει την μη ελεγχόμενη ανάπτυξη των κυττάρων, έχουν ενοχοποιηθεί για την ανάπτυξη καρκίνου του προστάτη. Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται τα γονίδια SRD5A2, το οποίο κωδικοποιεί την 5α- ρεδουκτάση τύπου 2, ένζυμο το οποίο είναι απαραίτητο για τη μετατροπή της τεστοστερόνης σε διϋδροστερόνη στα προστατικά κύτταρα, και το HSD3B2, το οποίο κωδικοποιεί την 3β- υδροξυστεροειδική αφυδρογονάση τύπου 2, ένα ένζυμο απαραίτητο για τη σύνθεση της τεστοστερόνης και το μεταβολισμό της διϋδροτεστοστερόνης στον προστάτη [4,5]. Επιπλέον, μελέτες έχουν αποδώσει και έναν σημαντικό προστατευτικό ρόλο στο ένζυμο γλουταθειονική θειοτρανσφεράση 1 (GSTP1), το οποίο αποτελεί ένα ενδοκυττάριο αντιοξειδωτικό που προστατεύει το φυσιολογικό προστατικό κύτταρο από τα διάφορα μεταλλαξιογόνα. Τα φυσιολογικά προστατικά κύτταρα που χάνουν την προστατευτική λειτουργία του GSTP1, υφίστανται χρόνια ή επαναλαμβανόμενη γονιδιακή βλάβη, ενώ τα νεοπλασματικά κύτταρα του προστάτη, που περιέχουν ανενεργά αλληλόμορφα του GSTP1, παραμένουν ευαίσθητα και ευάλωτα σε βλαβερά για το γονιδίωμα ερεθίσματα, τα οποία προάγουν την εξέλιξη και επέκταση του καρκίνου [6].

A.

Top cancer per country, estimated number of new cases in 2018, males, all ages



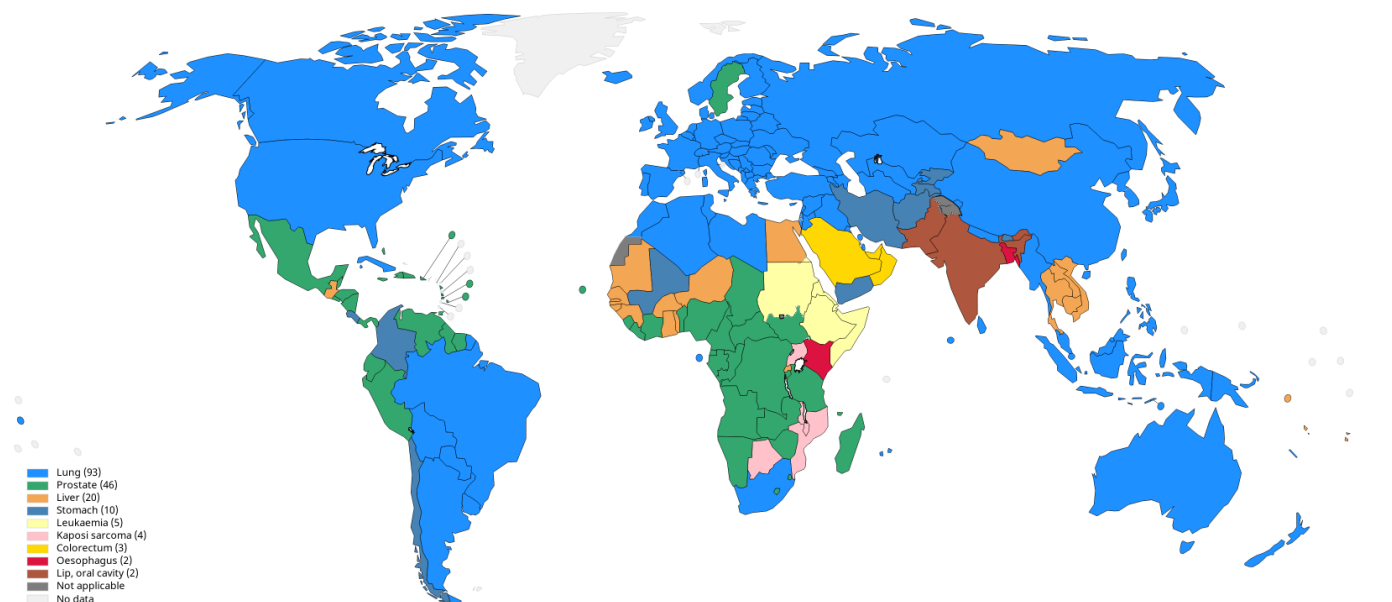
All rights reserved. The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization / International Agency for Research on Cancer concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate borderlines for which there may not yet be full agreement.

Data source: GLOBOCAN 2018
Graph production: IARC
(<http://gco.iarc.fr/today>)
World Health Organization



B.

Top cancer per country, estimated number of deaths in 2018, males, all ages

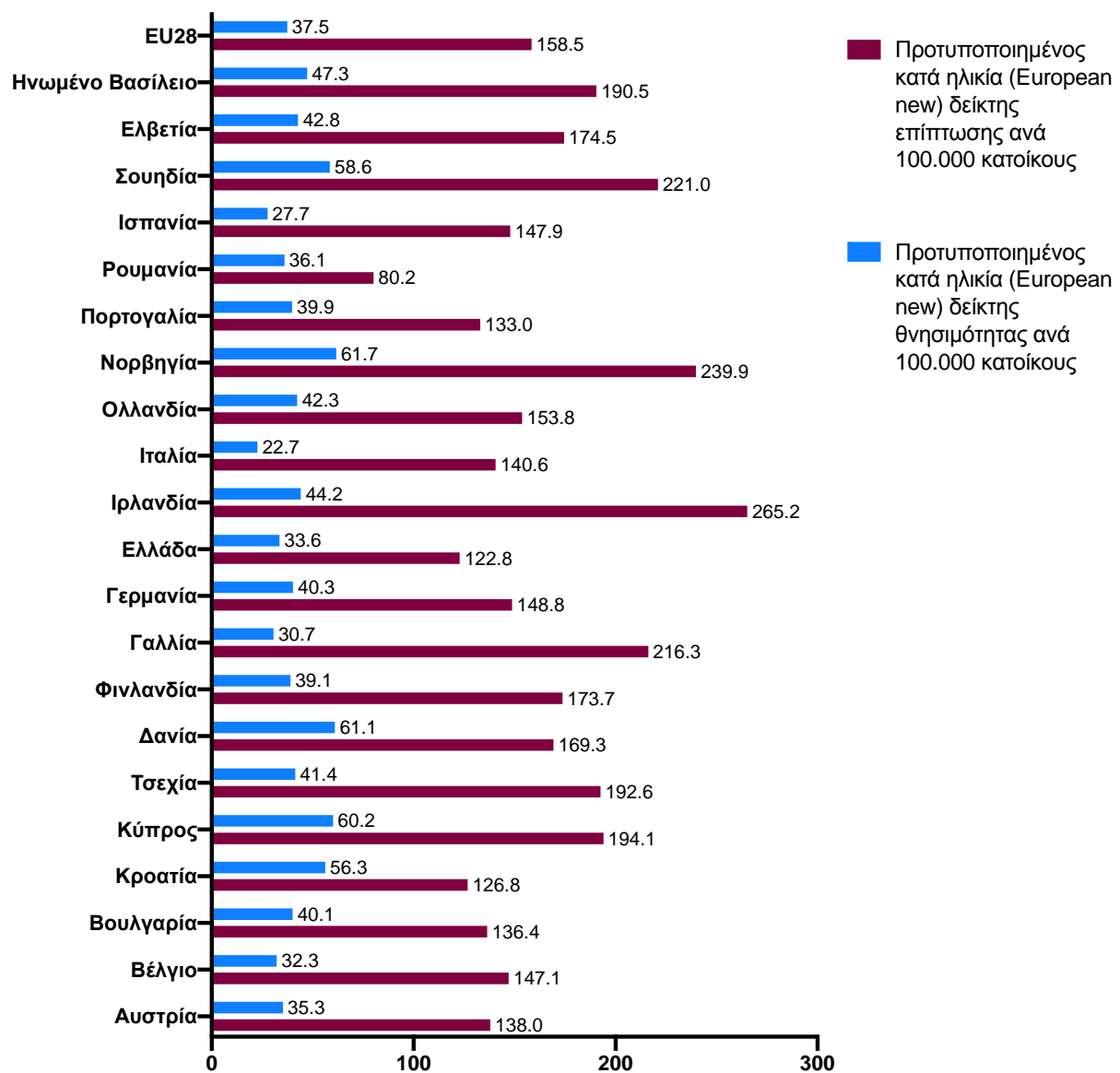


All rights reserved. The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization / International Agency for Research on Cancer concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate borderlines for which there may not yet be full agreement.

Data source: GLOBOCAN 2018
Graph production: IARC
(<http://gco.iarc.fr/today>)
World Health Organization

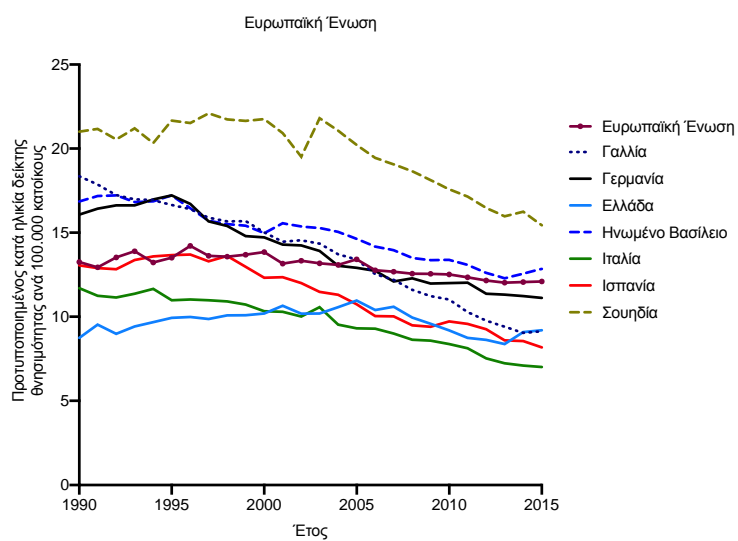


Εικόνα 1: Κατηγορία κακοήθειας με τον υψηλότερο αριθμό νέων περιπτώσεων (A) και την υψηλότερη θνητότητα (B) σε άρρενες παγκοσμίως κατά το έτος 2018. Με πράσινο απεικονίζεται ο καρκίνος του προστάτη. (Πηγή: <https://gco.iarc.fr/today>).

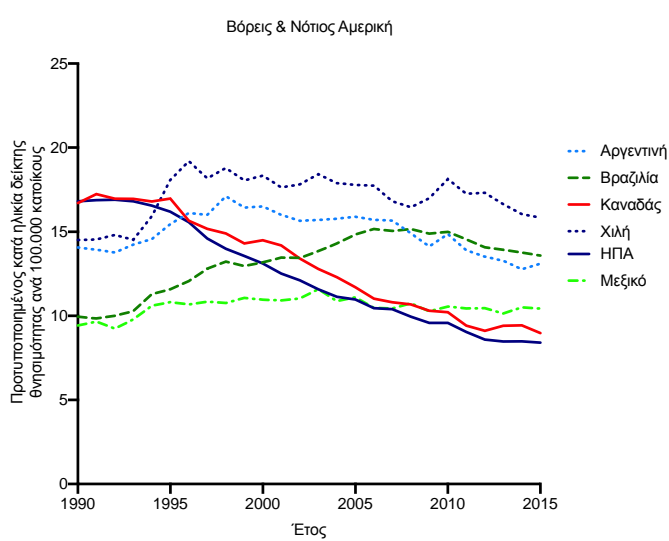


Εικόνα 2: Προτυποποιημένος κατά ηλικία δείκτης επίπτωσης και θνησιμότητας του καρκίνου του προστάτη στις χώρες της Ευρώπης (Πηγή: [https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?\\$000](https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?$000))

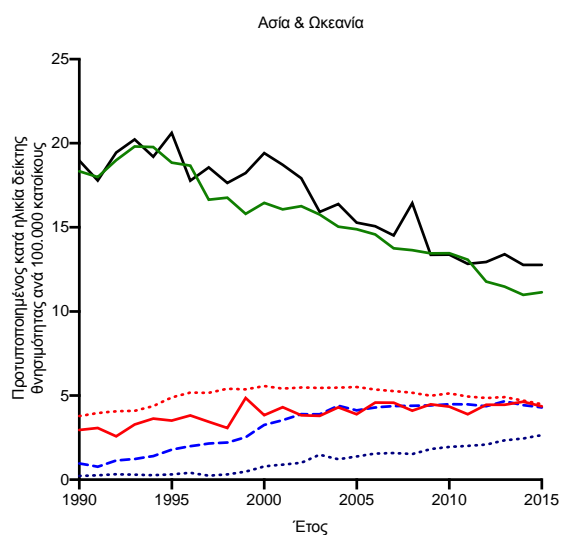
A.



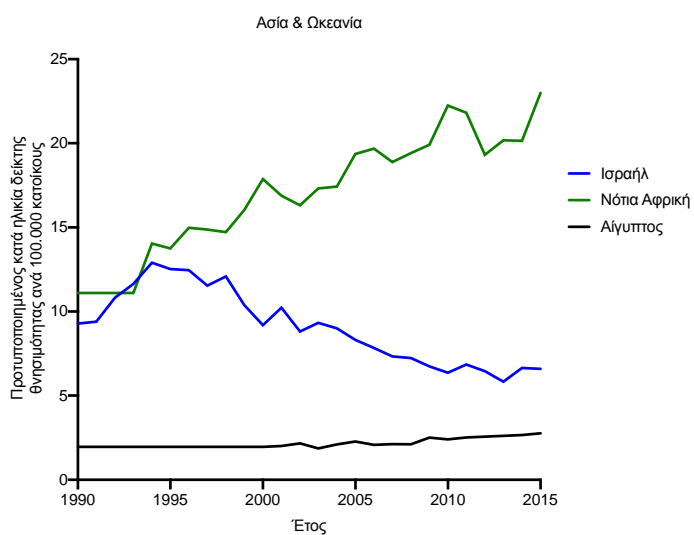
B.



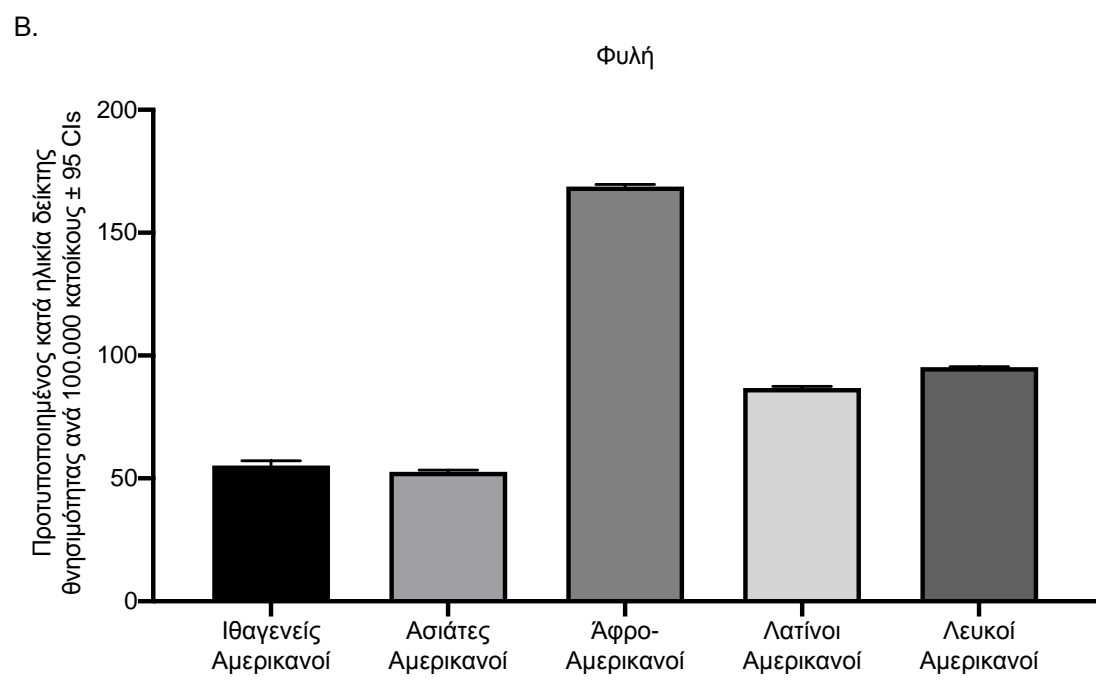
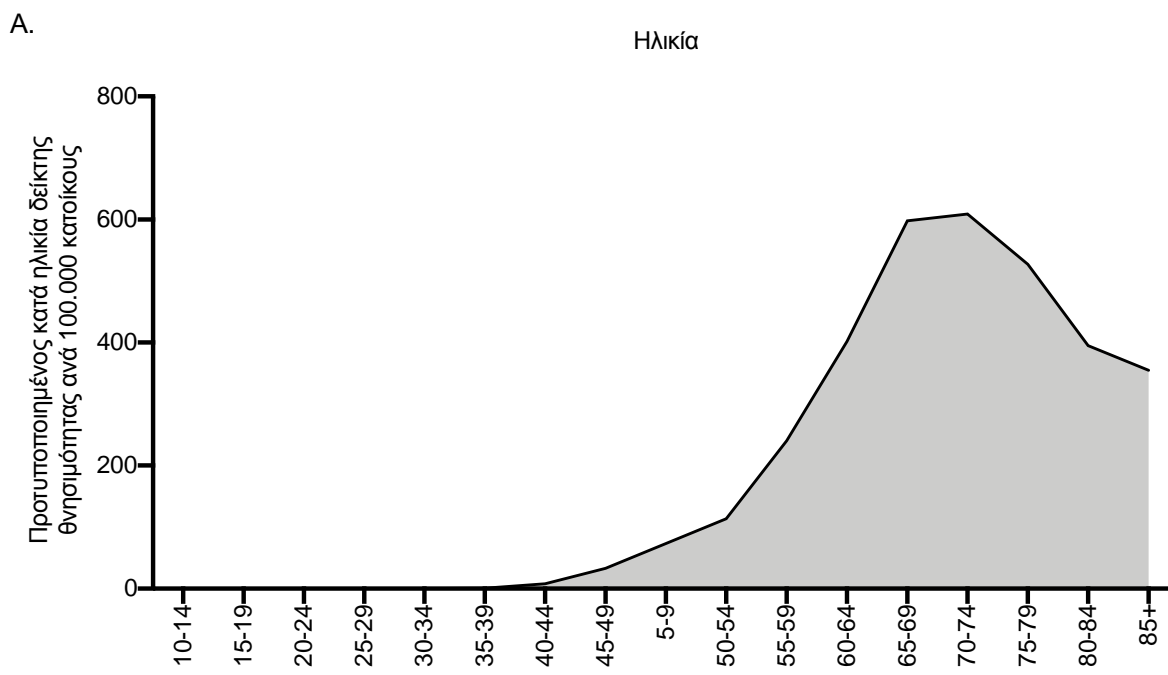
Γ.



Δ.



Εικόνα 3: Μεταβολή της θνησιμότητας από καρκίνο του προστάτη παγκοσμίως κατά την περίοδο 1990 – 2015 (Πηγή: <https://wwwdep.iarc.fr/WHODb/WHODb.html>).



Εικόνα 4: Μεταβολή της επίπτωσης του καρκίνου του προστάτη στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής το έτος 2018 σε συνάρτηση με την ηλικία (A) και την φυλή (B) των κατοίκων της. (Πηγή: <https://gis.cdc.gov/Cancer/USCS/DataViz.html>).

5.2. Κλινικές εκδηλώσεις

Ο καρκίνος του προστάτη, κατά κανόνα, εξελίσσεται βραδέως και μπορεί να είναι ασυμπτωματικός. Η διάγνωσή του συχνά γίνεται σε τυχαίο ουρολογικό έλεγχο, ενώ συχνά η εμφάνιση συμπτωμάτων συνδέεται με πολύ προχωρημένη νόσο. Ως εκ τούτου, πολλές περιπτώσεις παραμένουν αδιάγνωστες μέχρι την εξάπλωση της νόσου.

Σχετιζόμενα πρώιμα συμπτώματα μπορεί να είναι [8,9]

- α) δυσουρία (πόνος ή τσούξιμο κατά τη διάρκεια της ούρησης, δυσκολία στην έναρξη της ούρησης)
- β) ελαττωμένη ή αυξημένη συχνότητα ούρησης
- γ) νυκτουρία
- δ) επείγουσα αίσθηση επιτακτικής ούρησης

Λιγότερο συχνά και όψιμα συμπτώματα είναι

- 1) αιματουρία/ πτυορία/ αίμα στο σπέρμα
- 2) απώλεια του ελέγχου της ουροδόχου κύστης.
- 3) επίσχεση ούρων
- 4) επώδυνη εκσπερμάτωση
- 5) ασαφής πόνος στην οσφυ, στα ισχία ή στο άνω μέρος των μηρών και επίμονος πόνος στα οστά λόγω οστικών μεταστάσεων
- 6) παθολογικά κατάγματα
- 7) απώλεια όρεξης και βάρους
- 8) λεμφοίδημα κάτω άκρων από λεμφαδενικές μεταστάσεις
- 9) ουρολοιμώξεις

5.3. Διάγνωση

Η διάγνωση του καρκίνου του προστάτη βασίζεται α) στη δακτυλική εξέταση, β) στα επίπεδα του ειδικού προστατικού αντιγόνου και γ) την ιστοπαθολογική εξέταση. Σε δεύτερο στάδιο υποβοηθάται με τη χρήση του διορθικού υπέρηχου και τη χρήση της μαγνητικής τομογραφίας [8]

Α) Η δακτυλική εξέταση (digital rectal examination, DRE) χρησιμοποιείται για τον έλεγχο του μεγέθους, της συνοχής και των ορίων του προστάτη. Η δακτυλική εξέταση χαρακτηρίζεται από θετική προγνωστική αξία ανάμεσα σε 5% και 30% ενώ μία παθολογική δακτυλική εξέταση

επαρκεί για τη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη στο 18% των περιπτώσεων και συνδέεται με υψηλότερο σκορ Gleason [10].

Β) Το ειδικό προστατικό αντιγόνο (prostate specific antigen, PSA) είναι ο βασικότερος βιοδείκτης για τη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη. Επίσης, τα επίπεδα του PSA χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του προστάτη σε ασυμπτωματικούς ασθενείς, την πρόβλεψη της θνητότητας του καρκίνου του προστάτη και την παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας [11,12]. Παλαιότερα επίπεδα PSA άνω των 4 ng/ml θεωρούνταν ως δείκτης αυξημένου κινδύνου καρκίνου του προστάτη και λογίζονταν ως ένδειξη για βιοψία προστάτη. Πλέον, τα φυσιολογικά όρια του PSA έχουν εξατομικευθεί με βάση την ηλικία του ατόμου (Πίνακας 1). Σε περίπτωση που τα μετρούμενα επίπεδα υπερβαίνουν τα φυσιολογικά όρια συστήνεται η διενέργεια προστατικής βιοψίας. Το PSA θεωρείται ο πιο ευαίσθητος δείκτης για τη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη σε νεαρούς άνδρες.

Φυσιολογικά επίπεδα PSA ανά ηλικιακή ομάδα	
Ηλικία	Επίπεδα PSA
40- 49	0 – 2.5 ng/ ml
50- 59	0 – 3.5 ng/ ml
60- 69	0 – 4.5 ng/ ml
70- 79	0 – 6.5 ng/ ml

Πίνακας 1: Φυσιολογικά επίπεδα PSA ανά ηλικιακή ομάδα σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Οργάνωσης Ουρολογίας (EAU) [11,12]

Γ) Η βιοψία- ιστοπαθολογική εξέταση αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για την επιβεβαίωση του καρκίνου του προστάτη. Η συχνότερα χρησιμοποιούμενη μέθοδος είναι η υποβοηθούμενη με υπέρηχο διορθική βιοψία του προστάτη (transurethral ultrasound guided biopsy, TRUS). Κατά τη διαδικασία αυτή συστήνεται η λήψη τουλάχιστον 10 δειγμάτων από τον προστάτη αδένα, με σκοπό την αύξηση της ευαισθησίας της εξέτασης [8].

Η ανάγκη για screening στον γενικό πληθυσμό αποτέλεσε για χρόνια πεδίο αντιπαράθεσης. Στις νεότερες οδηγίες της Αμερικανικής Ουρολογικής Εταιρείας δεν συστήνεται ο γενικευμένος έλεγχος για άνδρες ηλικίας μικρότερης των 55 ετών, εκτός από την περίπτωση ύπαρξης παραγόντων κινδύνου σχετιζόμενων με καρκίνο του προστάτη. Άνδρες με συμπτώματα ή παράγοντες κινδύνου πρέπει να ελέγχονται μέσω μέτρησης του PSA και δακτυλικής εξέτασης [13]

5.4. Σταδιοποίηση καρκίνου του προστάτη

Η σταδιοποίηση του καρκίνου του προστάτη βασίζεται σε 4 βασικές παραμέτρους, α) τον ιστολογικό τύπο, β) την σταδιοποίηση του όγκου του κατά TNM, γ) τον βαθμό διαφοροποίησης κατά Gleason και δ) τα επίπεδα του PSA.

5.4.1. Ιστολογική ταξινόμηση

Με βάση την ιστοπαθολογικής εξέταση ο καρκίνος του προστάτη ταξινομείται σε δύο βασικές κατηγορίες, α) το κυψελιδικό αδενοκαρκίνωμα (acinar adenocarcinoma), το οποίο αποτελεί το 90% των περιπτώσεων καρκίνου του προστάτη και β) το μη κυψελιδικό καρκίνωμα (non-acinar carcinoma) (10% των περιπτώσεων). Κάθε βασική κατηγορία περιλαμβάνει διαφορετικούς υποτύπους καρκινωμάτων, οι οποίοι χαρακτηρίζονται από κοινά ιστολογικά χαρακτηριστικά και παρόμοια θεραπευτική προσέγγιση (Πίνακας 2) [14].

Κυψελιδικό αδενοκαρκίνωμα	Μη κυψελιδικό καρκίνωμα
Ατροφικό	Σαρκωματώδες
Ψευδουπερπλαστικό	Πορώδες
Αφρώδες	Πλακώδες
Κολλοειδές	Ουροθηλιακό
Δίκηνη σφραγιστήρος δακτυλίου	Μικροκυτταρικό
Ογκοκυτταρικό	Βασικοκυτταρικό
Λεμφοεπιθηλιωειδές	Διαυγοκυτταρικό

Πίνακας 2: Ιστολογικοί τύποι καρκίνου του προστάτη [14].

5.4.2. Σταδιοποίηση κατά TNM

Το σύστημα σταδιοποίησης TNM εξετάζει το μέγεθος του όγκου και τη διήθηση γειτονικών ιστών (Tumor), τη διήθηση επιχώριων λεμφαδένων (Lymph Nodes) και την ύπαρξη απομακρυσμένων μεταστάσεων (Metastasis). Για την σταδιοποίηση του καρκίνου του προστάτη χρησιμοποιείται η 7^η έκδοση του TNM της Διεθνούς Ένωσης κατά του Καρκίνου (UICC) (Πίνακας 3) [15].

T Πρωτοπαθούς όγκου	
Tx	Ο πρωτοπαθής όγκος δεν είναι δυνατόν να εκτιμηθεί
T0	Χωρίς ενδείξεις πρωτοπαθούς όγκου
T1	Κλινικά μη εμφανής όγκος, μη ψηλαφητός ή ορατός με απεικονιστικές μεθόδους
T1a	Τυχαίο ιστολογικό εύρημα σε λιγότερο από το 5% του ιστού εκτομής
T1b	Τυχαίο ιστολογικό εύρημα σε περισσότερο από το 5% του ιστού εκτομής
T1c	Όγκος που ανευρέθηκε με βιοψία προστάτη (π.χ. αυξημένο PSA)
T2	Όγκος εντοπισμένος στον προστάτη ¹
T2a	Ο όγκος καταλαμβάνει το μισό ή λιγότερο του ενός λοβού
T2b	Ο όγκος καταλαμβάνει περισσότερο από το μισό του ενός λοβού, όχι όμως τους δύο λοβούς
T2c	Ο όγκος καταλαμβάνει και τους δύο λοβούς
T3	Όγκος που επεκτείνεται πέραν της προστατικής κάψας ²
T3a	Εξωκαμική επέκταση (ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη)
T3b	Ο όγκος επεκτείνεται στη σπερματοδόχο κύστη
T4	Ο όγκος είναι καθηλωμένος ή διηθεί γειτονικές δομές εκτός των σπερματοδόχων κύστεων: έξω σφιγκτήρα, ορθό, ανελκτήρα του πρωκτού και/ή πυελικά τοιχώματα.
N Επιχώριοι λεμφαδένες³	
Nx	Μη εκτιμήσιμοι λεμφαδένες
N0	Απουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων
N1	Μετάσταση σε επιχώριους λεμφαδένες
M Απομακρυσμένες μεταστάσεις⁴	
M0	Χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις
M1	Απομακρυσμένες μεταστάσεις
M1a	Σε μη-επιχώριο λεμφαδένα(ες)
M1b	Οστικές
M1c	Άλλη εντόπιση
1 Όγκος που ανευρίσκεται και στους δύο λοβούς στη βιοψία, αλλά είναι απηλάφητος ή δεν απεικονίζεται ταξινομείται ως T1c.	
2 Επέκταση στην κορυφή του προστάτη ή εντός (αλλά όχι πέραν) της προστατικής κάψας δεν ταξινομείται ως T3, αλλά T2.	
3 Επιχώριοι είναι οι λεμφαδένες κάτω από τον διχασμό της κοινής λαγονίου αρτηρίας. Η εντόπιση δεν μεταβάλλει την ταξινόμηση.	
4 Όταν εντοπίζονται περισσότερες από μια μεταστατικές εστίες, χρησιμοποιείται αυτή με το μεγαλύτερο στάδιο.	

Πίνακας 3: Σύστημα ταξινόμησης του καρκίνου του προστάτη κατά TNM (Tumor-Node-Metastasis) της Διεθνούς Ένωσης κατά του Καρκίνου (UICC)

Σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ουρολογικής Εταιρείας (EAU) το στάδιο T εκτιμάται με βάση την δακτυλική εξέταση και τον απεικονιστικό έλεγχο (διορθικός υπέρηχος, μαγνητική τομογραφία). Η προσδιορισμός του σταδίου N πραγματοποιείται μέσω ανοικτής ή λαπαροσκοπικής λεμφαδενεκτομής. Η ευαισθησία της αξονικής ή της μαγνητικής τομογραφίας για τον προσδιορισμό του σταδίου N θεωρείται περιορισμένη, μπορεί να αυξηθεί όμως μέσω του συνδυασμού της με αναρρόφηση δια λεπτής βελόνης (fine needle aspiration, FNA). Λόγω του επεμβατικού χαρακτήρα της διαδικασίας για την εκτίμηση του σταδίου N, η διαδικασία αυτή οφείλεται να πραγματοποιείται μόνο όταν η διήθηση λεμφαδένων είναι καθοριστική για την επιλογή θεραπείας, όπως σε ασθενείς που προορίζονται για θεραπεία ίασης. Η εκτίμηση του σταδίου M γίνεται μέσω σπινθηρογραφήματος οστών, το οποίο υπερέχει σε ευαισθησία έναντι όλων των άλλων διαθέσιμων απεικονιστικών ή εργαστηριακών μεθόδων (ακτινογραφία, μέτρηση αλκαλικής φωσφατάσης ορού) [11].




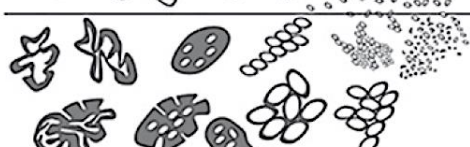

5.4.3. Βαθμός διαφοροποίησης κατά Gleason

Το σύστημα Gleason χρησιμοποιεί μια κλίμακα από το 1 έως το 5, με βάση το κατά πόσο τα καρκινικά κύτταρα μοιάζουν με τα φυσιολογικά προστατικά κύτταρα (Πίνακας 4) [15,16].

- Στο βαθμό διαφοροποίησης 1 (υψηλής διαφοροποίησης) τα καρκινικά κύτταρα μοιάζουν πολύ με τα φυσιολογικά.
- Στο βαθμό διαφοροποίησης 5 (χαμηλής διαφοροποίησης) τα καρκινικά κύτταρα έχουν αναπτυχθεί χωρίς οργάνωση και ο ιστός δεν μοιάζει πια με τον προστατικό ιστό.
- Στους βαθμούς διαφοροποίησης 2, 3 και 4 (ενδιάμεσης διαφοροποίησης) τα καρκινικά κύτταρα είναι μεταξύ των δύο άκρων.

Καθώς ο καρκίνος του προστάτη εμφανίζει περιοχές με διαφορετικό βαθμό διαφοροποίησης, ο βαθμός διαφοροποίησης προσδιορίζεται στους δύο λοβούς που απαρτίζουν το μεγαλύτερο μέρος του καρκίνου. Αυτοί οι δύο βαθμοί προστίθενται για να αποτελέσουν το σκορ κατά Gleason score, το οποίο έχει εύρος από το 2 (1+1) έως το 10 (5+5).

- Ένα σκορ κατά Gleason ≤ 6 υποδηλώνει ένα καλά διαφοροποιημένο ή χαμηλού βαθμού κακοήθειας καρκίνωμα. Η πρόγνωση σε αυτές τις περιπτώσεις θεωρείται καλύτερη.
- Ένα Gleason score 7 υποδηλώνει ένα μέτρια διαφοροποιημένο ή μεσαίου βαθμού κακοήθειας καρκίνωμα. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων αυτών, η πρόγνωση είναι ενδιάμεση.
- Ένα Gleason score 8-10 υποδηλώνει ένα φτωχά διαφοροποιημένο ή υψηλού βαθμού κακοήθειας καρκίνωμα με δυσμενή πρόγνωση.

Απεικόνιση σταδίου κατά Gleason	Βαθμός κατά Gleason	Σκορ κατά Gleason
	1	≤6 (συνήθως 3+3)
	2	7 (3+4)
	3	7 (4+3)
	4	8 (4+4, 3+5, 5+3)
	5	9, 10 (4+5, 5+4, 5+5)

Πίνακας 4: Ταξινόμηση σύμφωνα με τον βαθμό διαφοροποίησης κατά Gleason

5.4.4. Στάδια καρκίνου του προστάτη

Αξιοποιώντας τις παραπάνω παραμέτρους προσδιορίζεται το στάδιο (Πίνακας 5) και εκτιμάται ο βαθμός επικινδυνότητας του καρκίνου του προστάτη, στοιχεία καθοριστικά για την επιλογή της θεραπευτικής προσέγγισης του καρκίνου του προστάτη. Για την εκτίμηση της βιολογικής επιθετικότητας του όγκου έχει διαστρωμάτωση σε 4 βαθμούς επικινδυνότητας με τα εξής χαρακτηριστικά [9]:

- α) πολύ χαμηλού κινδύνου, όγκος T1c, Gleason σκορ <7 και επίπεδα PSA <10 ng/ml
- β) χαμηλού κινδύνου, όγκος έως T2a, Gleason σκορ <7 και επίπεδα PSA <10 ng/ml
- γ) ενδιάμεσου κινδύνου, όγκος T2b έως T2c, Gleason σκορ 7 ή/και επίπεδα PSA μεταξύ 11 και 19 ng/ml.
- δ) υψηλού κινδύνου, όγκος T3, Gleason σκορ 8 – 10, ή/και επίπεδα PSA > 20 ng/ml.
- ε) πολύ υψηλού κινδύνου, όγκος T3b έως T4, Gleason σκορ 8 – 10, ή/και επίπεδα PSA > 20 ng/ml.

Πίνακας 5: Σταδιοποίηση του καρκίνου του προστάτη σύμφωνα με το Σύστημα Σταδιοποίησης της Αμερικανικής Κοινής Επιτροπής για τον Καρκίνο (American Joint Committee for Cancer)

Στάδιο AJCC	Κατηγοριοποίηση	Περιγραφή σταδίου
I	cT1, N0, M0 Grade 1 (Gleason score \leq 6) PSA < 10	Ο όγκος δεν είναι ψηλαφητός, δεν ανιχνεύεται με διορθικό υπέρηχο. Διαπιστώθηκε ή μετά από διουρηθρική προστατεκτομή (TURP) είτε μέσω βιοψίας λόγω υψηλού PSA [cT1]. Χωρίς λεμφαδενικές [N0] ή άλλες μεταστάσεις [M0]. Grade 1, PSA < 10.
	ή cT2a, N0, M0 Grade 1 (Gleason score \leq 6) PSA < 10	Ο όγκος είναι ψηλαφητός ή ανιχνεύεται με διορθικό υπέρηχο και κατάλαμβάνει μόνο τη μία πλευρά του προστάτη [cT2a]. Χωρίς λεμφαδενικές [N0] ή άλλες μεταστάσεις [M0]. Grade 1, PSA < 10.
	ή pT2, N0, M0 Grade Group 1 (Gleason score \leq 6) PSA < 10	Μετά από χειρουργική προστατεκτομή, ο όγκος εντοπίζεται αποκλειστικά εντός του προστάτη [pT2]. Χωρίς λεμφαδενικές [N0] ή άλλες μεταστάσεις [M0]. Grade 1, PSA < 10.
IIA	cT1, N0, M0 Grade 1 (Gleason score \leq 6) PSA \geq 10 και < 20	Ο όγκος δεν είναι ψηλαφητός, δεν ανιχνεύεται με διορθικό υπέρηχο. Διαπιστώθηκε μετά από διουρηθρική προστατεκτομή (TURP) είτε μέσω βιοψίας λόγω υψηλού PSA [cT1]. Χωρίς λεμφαδενικές [N0] ή άλλες μεταστάσεις [M0]. Grade 1, PSA \geq 10 και < 20.
	ή cT2a ή pT2, N0, M0 Grade 1 (Gleason score \leq 6) PSA \geq 10 και < 20	Ο όγκος είναι ψηλαφητός ή ανιχνεύεται με διορθικό υπέρηχο και κατάλαμβάνει μόνο τη μία πλευρά του προστάτη [cT2a] ή μετά από χειρουργική προστατεκτομή, ο όγκος εντοπίζεται αποκλειστικά εντός του προστάτη [pT2]. Χωρίς λεμφαδενικές [N0] ή άλλες μεταστάσεις [M0]. Grade 1, PSA \geq 10 και < 20.
	ή cT2b ή cT2c, N0, M0 Grade 1 (Gleason score \leq 6) PSA < 20	Ο όγκος είναι ψηλαφητός ή ανιχνεύεται με διορθικό υπέρηχο. Κατάλαμβάνει περισσότερο από τη μία πλευρά [cT2b] ή εντοπίζεται και στις δύο πλευρές του προστάτη [cT2c]. Χωρίς λεμφαδενικές [N0] ή άλλες μεταστάσεις [M0]. Grade 1, PSA < 20.

IIIB	T1 ή T2, N0, M0 Grade 2 (Gleason score 3+4=7) PSA < 20	Ο όγκος δεν έχει εξαπλωθεί πέραν του προστάτη. Ενδεχομένως, είναι ψηλαφητός ή ανιχνεύεται με διορθικό υπέρηχο [T1 ή T2]. Χωρίς λεμφαδενικές [N0] ή άλλες μεταστάσεις [M0]. Grade 2, PSA < 20.
IIIC	T1 ή T2, N0, M0 Grade 3 ή 4 (Gleason score 4+3=7 ή 8) PSA < 20	Ο όγκος δεν έχει εξαπλωθεί πέραν του προστάτη. Ενδεχομένως, είναι ψηλαφητός ή ανιχνεύεται με διορθικό υπέρηχο [T1 ή T2]. Χωρίς λεμφαδενικές [N0] ή άλλες μεταστάσεις [M0]. Grade 3 ή 4, PSA < 20.
IIIA	T1 ή T2, N0, M0 Grade 1 4 (Gleason score ≤ 8) PSA ≥ 20	Ο όγκος δεν έχει εξαπλωθεί πέραν του προστάτη. Ενδεχομένως, είναι ψηλαφητός ή ανιχνεύεται με διορθικό υπέρηχο [T1 ή T2]. Χωρίς λεμφαδενικές [N0] ή άλλες μεταστάσεις [M0]. Grade 1 4, PSA ≥ 20.
IIIB	T3 ή T4, N0, M0 Grade 1 4 (Gleason score ≤ 8) Οποιοδήποτε PSA	Ο όγκος έχει εξαπλωθεί πέραν του προστάτη, ενδεχομένως στα σπερματικά αγγεία [T3], ή σε παρακείμενους ιστούς όπως ο ουρηθρικός σφιγκτήρας, το ορθό, η ουροδόχος κύστη, η πύλεος [T4]. Χωρίς λεμφαδενικές [N0] ή άλλες μεταστάσεις [M0]. Grade 1 4, οποιοδήποτε PSA.
IIIC	Tx, N0, M0 Grade 5 (Gleason score 9 ή 10) Οποιοδήποτε PSA	Οποιοδήποτε T. Χωρίς λεμφαδενικές [N0] ή άλλες μεταστάσεις [M0]. Grade 5, οποιοδήποτε PSA.
IVA	Tx, N1, M0 Οποιοδήποτε Grade Οποιοδήποτε PSA	Οποιοδήποτε T. Λεμφαδενικές [N1]. Χωρίς άλλες μεταστάσεις [M0]. Οποιοδήποτε Grade, οποιοδήποτε PSA.
IVB	Tx, Nx, M1 Οποιοδήποτε Grade Οποιοδήποτε PSA	Οποιοδήποτε T. Με ή χωρίς λεμφαδενικές μεταστάσεις [N0 ή N1]. Με απομακρυσμένες μεταστάσεις [M1]. Οποιοδήποτε Grade, οποιοδήποτε PSA.

Πηγή: <https://www.cancer.org/cancer/prostatecancer/detectiondiagnosisstaging/staging.html>

5.5. Θεραπευτικές στρατηγικές για τον ορμονοεξαρτώμενο καρκίνο του προστάτη

Ο καρκίνος του προστάτη, όπως εκτενώς έχει αναφερθεί σε προηγούμενο κεφάλαιο , είναι η συχνότερη νεοπλασματική νόσος στους άντρες με ετήσια επίπτωση 200/100.000 άντρες. Ο προληπτικός έλεγχος με τη μέτρηση του PSA έχει οδηγήσει στην πιο έγκαιρη διάγνωση της νόσου και στην αποτελεσματικότερη θεραπεία της. Η διάγνωση στηρίζεται , αρχικά , στη μέτρηση των επιπέδων του ειδικού προστατικού αντιγόνου στο αίμα (PSA) και έπειτα σε μια σειρά από εξετάσεις κλινικές κι εργαστηριακές όπως η δακτυλική εξέταση του προστάτη , η οποία πρέπει να διενεργείται από εξειδικευμένο-έμπειρο ιατρό ουρολόγο, διορθικό υπερηχογράφημα και τέλος βιοψία , η οποία θέτει και τη διάγνωση. Μόλις λοιπόν τεθεί η διάγνωση καρκίνου του προστάτη, ο κλινικός ιατρός θα πρέπει να είναι σε θέση να λάβει υπόψη μια σειρά παραμέτρων που θα τον βοηθήσουν στην απόφαση της σωστής θεραπείας για τον ασθενή του. Αδρά οι επιλογές θεραπείας , οι οποίες θα αναλυθούν εκτενώς και λεπτομερώς στις σελίδες που ακολουθούν είναι : Προσεχτική παρατήρηση “watchful waiting”, ορμονικός χειρισμός, χειρουργική εξαίρεση, ακτινοβολία, χημειοθεραπεία κι ασφαλώς συνδυασμός αυτών., πάντα στα πλαίσια της εξατομικευμένης θεραπείας και προσέγγισης. Ο σχεδιασμός της θεραπείας του καρκίνου του προστάτη αφορά μία διεπιστημονική ομάδα από επαγγελματίες υγείας. Αυτό συνήθως, απαιτεί μια συνάντηση διαφορετικών ειδικών, που ονομάζεται διεπιστημονική γνώμη ή ογκολογικό συμβούλιο. Σε αυτή τη συνάντηση, θα συζητηθεί ο σχεδιασμός της θεραπείας με βάση τις σχετικές πληροφορίες που αναφέρθηκαν [15].

5.5.1. “Watchful waiting”-ενεργός παρακολούθηση

Η παρακολούθηση με τακτικούς ελέγχους του ασθενούς θεωρείται η θεραπεία εκλογής για ασθενείς χαμηλού κινδύνου και με προσδόκιμο επιβίωσης λιγότερο από 10 έτη. Οι ασθενείς χαμηλού κινδύνου υποτροπής είναι όσοι εμφανίζουν: μέγεθος όγκου T1 έως T2a, χαμηλό Gleason score ≤ 6 , και PSA μικρότερο του 10 ng/mL. Η παρακολούθηση περιλαμβάνει έλεγχο με PSA κάθε 3-6 μήνες, δακτυλική εξέταση κάθε 6-12 μήνες, και βιοψία κάθε 12 μήνες. Τα επιχειρήματα υπέρ της παρακολούθησης προκύπτουν από μελέτες οι οποίες αποδεικνύουν ότι η οφειλόμενη στον καρκίνο του προστάτη θνητότητα στα 5 και στα 10 χρόνια είναι πολύ χαμηλή σε αυτή την κατηγορία ασθενών. Σε κάθε περίπτωση, η επιλογή των ασθενών που θα τεθούν υπό παρακολούθηση θα πρέπει να είναι προσεκτική και εξατομικευμένη, ενώ θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη το προσδόκιμο επιβίωσης, τα χαρακτηριστικά του όγκου, η κατάσταση

υγείας του ασθενούς, οι ανεπιθύμητες ενέργειες μιας πιθανής θεραπείας και οι προτιμήσεις του ασθενούς. Επίσης, σε κάθε περίπτωση ο ασθενής που τίθεται υπό παρακολούθηση θα πρέπει να ενημερώνεται ότι με το χρόνο ενδέχεται να σημειωθεί αύξηση της τιμής του PSA και ο όγκος να μεγαλώσει, οπότε και θα πρέπει να επανεκτιμηθεί το ενδεχόμενο χορήγησης θεραπείας. Να σημειωθεί στο σημείο αυτό ότι στη κατηγορία ασθενών που είναι υποψήφιοι για προσεχτική παρακολούθηση - watchful waiting υπάγονται κι ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου υποτροπής (δηλαδή ασθενείς T2b έως T2c, Gleason score 7 ή PSA 10-20 ng/mL), αν το προσδόκιμο επιβίωσης είναι μικρότερο από 10 έτη .

5.5.2. Χειρουργείο-Ακτινοθεραπεία

Σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου υποτροπής αλλά με προσδόκιμο επιβίωσης άνω των 10 ετών υπάρχουν ως θεραπευτικές επιλογές α) η ριζική προστατεκτομή, β) η διουρηθρική προστατεκτομή και γ) η ακτινοθεραπεία, είτε ως εξωτερική ακτινοθεραπεία είτε ως βραχυθεραπεία.

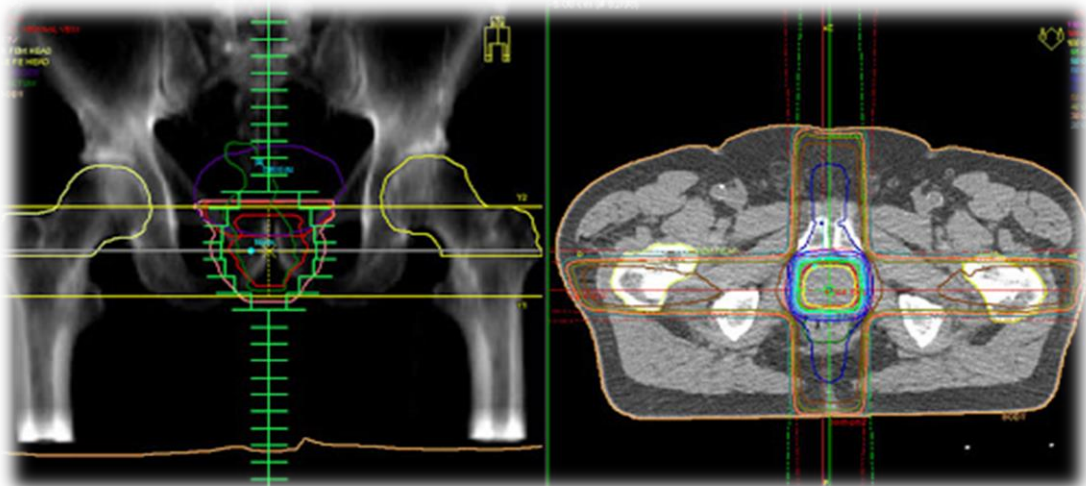
α) Ο όρος **ριζική προστατεκτομή** περιλαμβάνει τη χειρουργική αφαίρεση ολόκληρου του οργάνου, καθώς και των σπερματοδόχων κύστεων. Στις περισσότερες περιπτώσεις συνοδεύεται και από αμφοτερόπλευρη πυελική λεμφαδεκτομή . Η πράξη αυτή έχει ως επιπλοκές την ακράτεια ούρων, τη σεξουαλική ανικανότητα και τη στειρότητα, λόγω της φυσικής καταστροφής των δομών και των νεύρων που ελέγχουν την ικανότητα της στύσης. Η λαπαροσκοπική προστατεκτομή είναι μια τεχνική η οποία έχει παρόμοια αποτελέσματα με το ανοιχτό χειρουργείο, αλλά η ανάκτηση του ελέγχου της κύστης μπορεί να καθυστερήσει ελαφρά. Η τεχνική της διάσωσης των νεύρων με τη λαπαροσκοπική τεχνική, αυξάνει τη πιθανότητα ανάκτησης της σεξουαλικής δραστηριότητας. Η λαπαροσκοπική ριζική προστατεκτομή με τη βοήθεια της ρομποτικής έχει πλεονεκτήματα σε σχέση με την ανοιχτή, όσον αφορά τον πόνο, την αιμορραγία και το χρόνο ανάρρωσης [17].

β) **Διουρηθρική προστατεκτομή**: Οι διουρηθρικές επεμβάσεις στον καρκίνο του προστάτη χρησιμοποιούνται μόνον για την αντιμετώπιση υποκυστικού κωλύματος. Η διουρηθρική προστατεκτομή διενεργείται σε ασθενή με γνωστό καρκίνο του προστάτη, που δεν μπορεί ή δεν πρέπει για διάφορους λόγους να υποβληθεί σε ριζική προστατεκτομή, που όμως παρουσιάζει επίσχεση ή έντονη δυσκολία στην ούρηση.

Η ενδοσκοπική χειρουργική στον καρκίνο του προστάτη δεν έχει θεραπευτικές εφαρμογές για τη νόσο αυτήν καθ'αυτήν, αλλά χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση υποκυστικών κωλυμάτων, που οφείλονται στη νόσο ή σε επιπλοκές θεραπειών της νόσου [17].

γ) Η εξωτερική **ακτινοθεραπεία** συνήθως σχεδιάζεται και χορηγείται με βάση το πρότυπο τρισδιάστατης σύμμορφης ακτινοθεραπείας (3D Conformal Radiation Therapy). Υπάρχουν όμως και νεότερες τεχνικές που έχουν ως στόχο την ελαχιστοποίηση των ανεπιθύμητων ενεργειών και τη βελτίωση του τοπικού ελέγχου. Πρόκειται για τη μεταβαλλόμενη ως προς την ένταση της δέσμης ακτινοθεραπεία (Intensity Modulated Radiation Therapy - IMRT) και την καθοδηγούμενη από την απεικόνιση ακτινοθεραπεία (Image Guided Radiation Therapy – IGRT) [18].

Ανακεφαλαιώνοντας για το κομμάτι των παρενεργειών τόσο η ριζική προστατεκτομή όσο και η ακτινοθεραπεία έχουν ως πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες την ακράτεια ούρων και την έκπτωση της σεξουαλικής λειτουργίας.



Εικόνα 5: Τρισδιάστατη ακτινοθεραπεία σε καρκίνο του προστάτη

Σε ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου υποτροπής (δηλαδή ασθενείς T2b έως T2c, Gleason score 7 ή PSA 10-20 ng/mL), αν το προσδόκιμο επιβίωσης είναι μεγαλύτερο από 10 έτη, τότε ο ασθενής θα πρέπει να λάβει θεραπεία είτε με ακτινοθεραπεία είτε με ριζική προστατεκτομή, όπως εκτενώς αναλύθηκε παραπάνω. Αυτό που αξίζει στο σημείο αυτό να τονιστεί είναι ότι σε ό,τι αφορά τη ριζική προστατεκτομή, η υπεροχή της έναντι της παρακολούθησης έχει καταδειχθεί σε σχετικές μελέτες. Η ακτινοθεραπεία περιλαμβάνει εξωτερική ακτινοθεραπεία ή βραχυθεραπεία, ή και τα δύο. Μαζί με την ακτινοθεραπεία μπορεί να χορηγηθεί για 6 μήνες και θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού, η οποία είτε προηγείται, είτε δίδεται παράλληλα, είτε

έπεται της ακτινοθεραπείας. Η προσθήκη της θεραπείας ανδρογονικού αποκλεισμού φαίνεται ότι βελτιώνει την επιβίωση στην ομάδα ασθενών ενδιάμεσου κινδύνου υποτροπής.

Οι ασθενείς υψηλού κινδύνου υποτροπής είναι αυτοί που έχουν νόσο σταδίου T3a, Gleason score 8 ως 10 ή PSA>20 ng/mL. Οι ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου είναι αυτοί με στάδιο T3b έως T4 (τοπικά εκτεταμένο). Θεραπεία επιλογής εδώ είναι η εξωτερική ακτινοθεραπεία με τις τεχνικές που αναφέρθηκαν παραπάνω, σε συνδυασμό με μακροχρόνια θεραπεία (1-3 χρόνια) ανδρογονικού αποκλεισμού. Σε αυτή την ομάδα ασθενών η μακροχρόνια θεραπεία με ανδρογονικό αποκλεισμό υπερέχει έναντι της θεραπείας για 6 μήνες⁶. Σε επιλεγμένους ασθενείς υπάρχει ως θεραπευτική επιλογή και η ριζική προστατεκτομή με λεμφαδενικό καθαρισμό.

Σε ασθενείς υψηλού ή πολύ υψηλού κινδύνου με χαμηλό προσδόκιμο επιβίωσης υπάρχει ως θεραπευτική επιλογή και η μονοθεραπεία με ανδρογονικό αποκλεισμό.

Πρέπει να σημειωθεί ότι σε όλες τις περιπτώσεις όπου επιλέγεται η ριζική προστατεκτομή για αρχική αντιμετώπιση, η ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται ως συμπληρωματική αγωγή αν προκύπτουν δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες που είναι οι εξής: θετικά χειρουργικά όρια, διήθηση σπερματοδόχων κύστεων, εξωκαψική επέκταση του όγκου ή μετεγχειρητικά ανιχνεύσιμα επίπεδα PSA. Στο σημείο αυτό κρίνεται σκόπιμη μια μικρή εισαγωγή στα είδη φαρμάκων που απαρτίζουν την ορμονοθεραπεία, καθώς η κατανόηση αυτής συνιστά και τη βάση για την ερμηνεία και σε βάθος κατανόηση του ορμονοάντοχου καρκίνου του προστάτη, θέμα της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

5.5.3. Ορμονική θεραπεία

Τα ανδρογόνα επιδρούν στην ανάπτυξη τόσο των φυσιολογικών όσο και των νεοπλασματικών προστατικών κυττάρων. Ο καίριος ρόλος των ανδρογόνων στον καρκίνο του προστάτη εισήχθη για πρώτη φορά σε θεωρία το 1941 και το 1966 βραβείο Νόμπελ απονεμήθη στον Dr.Charles Huggins για την ανακάλυψη αυτή. Αυτό το εύρημα καθιέρωσε τον “ ορμονικό ευνουχισμό” (androgen deprivation therapy-ADT) τη βασική θεραπεία για το προχωρημένο καρκίνο προστάτη. Ο ορμονικός ευνουχισμός μπορεί να είναι φαρμακευτικός ή χειρουργικός (αμφοτερόπλευρη ορχεκτομή). Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται είναι πρώτης γραμμής αγωνιστές ή ανταγωνιστές LHRH και δεύτερης γραμμής αντιανδρογόνα, οιστρογόνα ή αναστολείς της στεροειδογένεσης (Εικόνα 5). Ο ορμονικός ευνουχισμός ADT χορηγείται παράλληλα με τις συνεδρίες ακτινοθεραπείας ή μετά τη χειρουργική εξαίρεση σε ασθενείς ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου. Επίσης σε ασθενείς με μεταστάσεις θεωρείται θεραπεία πρώτης εκλογής. Σε προχωρημένο στάδιο μπορεί να μην αποτελεί θεραπεία αλλά παρατείνει

την επιβίωση. Ανακουφίζει από τα συμπτώματα και παρέχει σημαντική ποιότητα ζωής συμπεριλαμβάνοντας τη μείωση του πόνου από τις οστικές μεταστάσεις και μείωση του κινδύνου για παθολογικό κάταγμα και σπονδυλικής στένωσης [19].

5.5.4. LHRH αγωνιστές (τριπτορελίνη, γοσερελίνη, λευπρολίδη.)

Προκαλούν downregulation δηλαδή μείωση της έκφρασης των υποδοχέων GnRH στον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης. Αρχικώς, προκαλούν αύξηση στη παραγωγή τεστοστερόνης από τα κύτταρα Leydig στον όρχι μέσω αύξησης της FSH και της LH. Μετά από μια εβδομάδα χορήγησης των αγωνιστών οι υποδοχείς GnRH μειώνονται. Έτσι μειώνεται η LH στο αίμα και συνεπώς και η παραγόμενη τεστοστερόνη.

5.5.5. Αντιανδρογόνα (ενζαλουταμίδη, μπικαλουταμίδη, φλουταμίδη, νιλουταμίδη)

Δεσμεύονται στον υποδοχέα ανδρογόνων (AR) και παρεμποδίζουν τη σύνδεση της τεστοστερόνης και της διυδροτεστοστερόνης. Τα επίπεδα ,συνεπώς της τεστοστερόνης στο αίμα είναι φυσιολογικά ή αυξημένα , διότι δε παρεμποδίζεται η παραγωγή της LH.

Συνήθως τα αντιανδρογόνα χορηγούνται μαζί με τα LHRH ανάλογα.

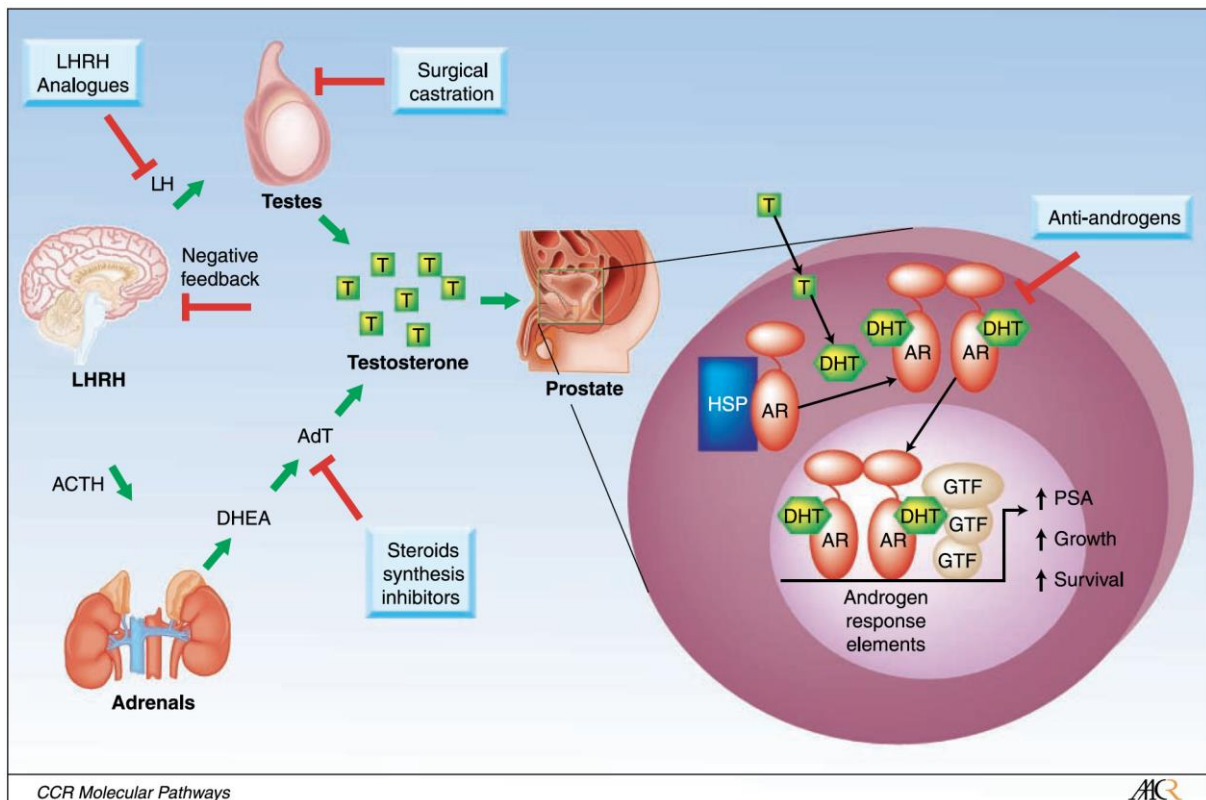
5.5.6. Αναστολείς της σύνθεσης των ανδρογόνων (αμπιρατερόνη)

Παρά τον αποκλεισμό των ανδρογονικών υποδοχέων και την αναστολή παραγωγής ανδρογόνων , γίνεται έκτοπη παραγωγή μικρής ποσότητας ανδρογόνων ικανής να συντηρήσει την ανάπτυξη των προστατικών κυττάρων. Αυτή γίνεται είτε στα επινεφρίδια κι έπειτα η ανδροστενεδιόνη που παράγεται στα επινεφρίδια μετατρέπεται σε τεστοστερόνη στους περιφερικούς ιστούς , είτε de novo στα καρκινικά προστατικά κύτταρα καθεαυτά. Έτσι καθίσταται σαφής η χρησιμότητα των αναστολέων σύνθεσης των ανδρογόνων. Ιδιότητες τέτοιας κατηγορίας φαρμάκων έχει και η κετοκοναζόλη ένα πολύ γνωστό αντιμυκητιασικό. Μπλοκάρει την ορχική και επινεφριδιακή παραγωγή ανδρογόνων μπλοκάροντας τη CYP 11A και κυρίως τη CYP17 και χρησιμοποιείται off label στον ορμονοάντοχο καρκίνο προστάτη.

5.5.7. Οιστρογόνα

Μέσω του μηχανισμού αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης στον υποθάλαμο και στην υπόφυση (negative feedback) μειώνουν τη τεστοστερόνη κι επιπλέον ανταγωνίζονται τα ανδρογόνα για τους στεροειδικούς υποδοχείς και έτσι μπορεί να έχουν κυτταροτοξικό αποτέλεσμα στα προστατικά κύτταρα. Παρόλο που μειώνουν και την οστική απορρόφηση και είναι τόσο αποτελεσματικά όσο η ορχεκτομή για το μεταστατικό καρκίνο προστάτη δε

χρησιμοποιούνται πια λόγω των δυνητικά θανάσιμων ανεπιθύμητων ενεργειών τους όπως οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου , θρομβοεμβολικά επεισόδια.



Εικόνα 6: Θεραπευτικοί στόχοι στην ορμονοθεραπεία στον καρκίνο του προστάτη [20]

6 Ειδικό μέρος

6.1. Σκοπός

Η κατανόηση του κεντρικού ρόλου των ανδρογόνων τόσο για τη φυσιολογική λειτουργία των προστατικών κυττάρων όσο και για την επιβίωση των καρκινικών προστατικών κυττάρων άλλαξε ριζικά τη θεραπεία του τοπικά προχωρημένου όσο και του μεταστατικού καρκίνου του προστάτη (PCa). Ο χειρουργικός και ο φαρμακευτικός ευνουχισμός οδήγησαν σε σημαντική παράταση της επιβίωσης των ασθενών με PCa. Ωστόσο, παρά τα αρχικά εντυπωσιακά αποτελέσματα, τόσο ως προς βελτίωση του οστικού πόνου, την ελάττωση του μεγέθους των μεταστάσεων στα μαλακά μόρια και την πτώση των επιπέδων του PSA του ορού, το σύνολο σχεδόν των ασθενών θα αναπτύξουν κάποιου βαθμού αντοχή στην θεραπεία μετά από 2 έως 3 έτη [20]. Η επιβίωση των ασθενών αυτών μέχρι πρότινος ήταν ιδιαίτερα περιορισμένη, φτάνοντας τους 12 μήνες. Ωστόσο, νέες μορφές θεραπειάς έχουν συμβάλει στην αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης. Σκοπός αυτής της εργασίας είναι η ανάλυση της θεραπευτικής προσέγγισης των ασθενών με ορμονοάντοχο καρκίνο του προστάτη (ΟΑΚΠ).

6.2. Ορισμός ορμονοάντοχου καρκίνου του προστάτη

Ο ορμονοάντοχος καρκίνος του προστάτη (castrate resistant prostate cancer, CRPC) ορίζεται από πρόοδο νόσου παρά τον χειρουργικό ή φαρμακευτικό ευνουχισμό (ADT) [21].

Τα κριτήρια για τη διάγνωση του CRPC [22] περιλαμβάνουν:

α) Επίπεδα τεστοστερόνης $< 50\text{ng/ml}$ ή $< 1.7\text{ nmol/l}$

και

β) Βιοχημική επιδείνωση: Η βιοχημική υποτροπή μετά από προστατεκτομή ορίζεται ως η μετά τον αρχικό μηδενισμό της τιμής του PSA ανεύρεση ανιχνεύσιμων επιπέδων PSA, με αύξηση της τιμής σε δυο διαδοχικές μετρήσεις. Η βιοχημική υποτροπή μετά από ριζική ακτινοθεραπεία ορίζεται ως η αύξηση του PSA κατά 2ng/mL πάνω από την τιμή nadir που είχε επιτευχθεί με την ακτινοθεραπεία.

ή

γ) Απεικονιστική επιδείνωση: εμφάνιση δύο ή περισσότερων οστικών αλλοιώσεων ή μίας αλλοίωσης στα μαλακά μόρια.

Η επιδείνωση των συμπτωμάτων δεν αποτελεί από μόνη της κριτήριο για την επιβεβαίωση του CRPC.

6.3. Μηχανισμοί ανάπτυξης CRPC

Πολυάριθμοι μηχανισμοί έχουν προταθεί για την ανάπτυξη του CRPC. Αυτοί περιλαμβάνουν (Εικόνα 6) [20]:

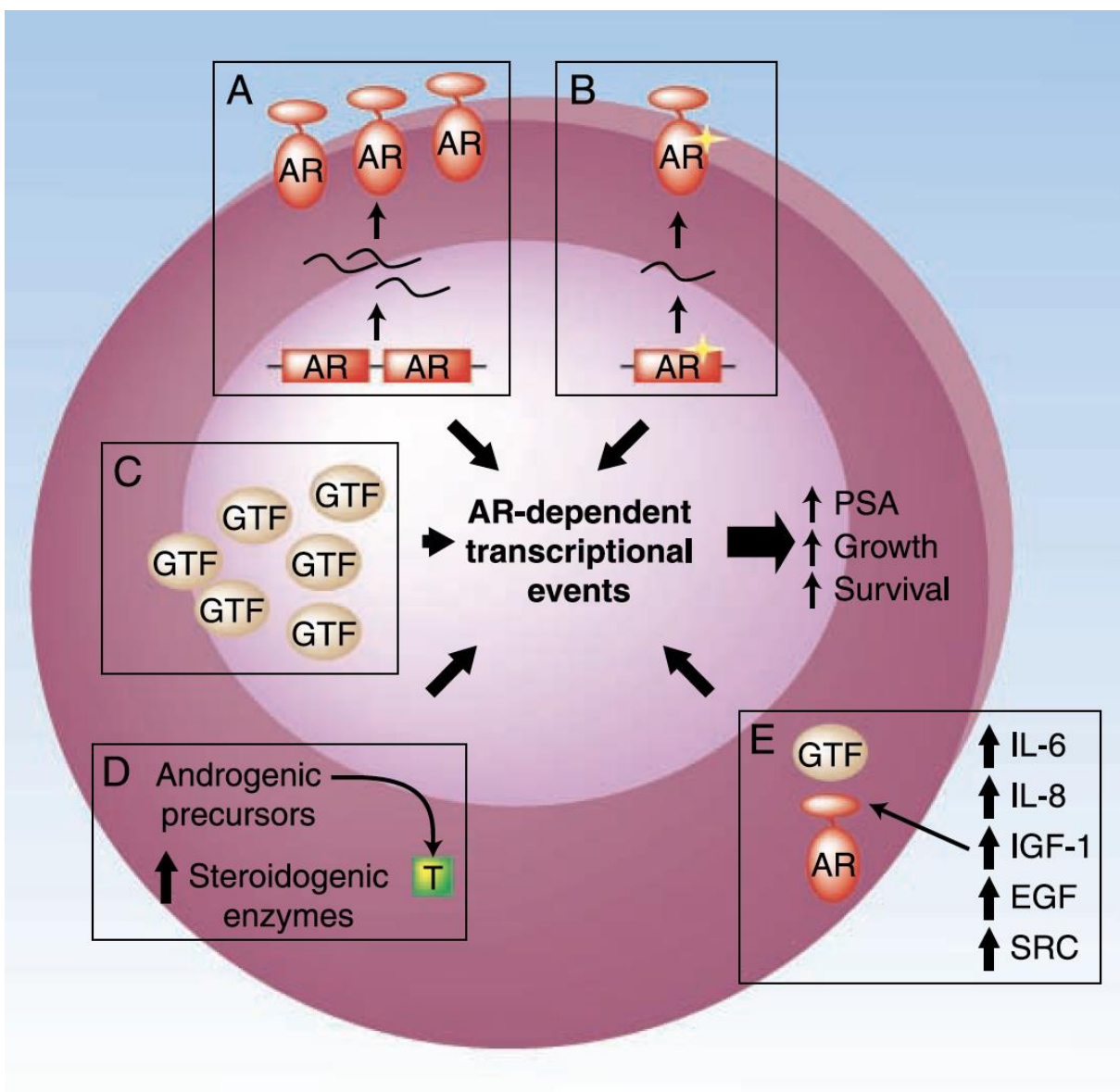
A) την αύξηση των αντιγράφων (ενίσχυση) των γονιδίων ή την αυξημένη έκφραση του mRNA και παραγωγή της πρωτεΐνης του ανδρογονικού υποδοχέα (AR)

B) επιλογή μεταλλάξεων του AR που διευρύνουν την εκλεκτική σύνδεση του υποδοχέα αυτού

C) μεταβολή της αναλογίας μεταξύ του AR και των μεταγραφικών παραγόντων

D) αυξημένη έκφραση των ενζύμων που ελέγχουν την στεροειδογένεση

E) αυξημένη έκφραση ανεξάρτητων του συνδέτη μονοπατιών ενεργοποίησης του AR



Εικόνα 7: Μοριακοί μηχανισμοί ανάπτυξης ορμονοάντοχου καρκίνου του προστάτη [20].

Η ενίσχυση του ανδρογονικού υποδοχέα αποτελεί τον κυριότερο μηχανισμό ανάπτυξης CRPC, καθώς χαρακτηρίζει περίπου το 30% των ασθενών με CRPC [23,24] και οδηγεί στην ενεργοποίηση του από χαμηλότερα επίπεδα ανδρογόνων. Η ενίσχυση της λειτουργίας του AR μπορεί να προκληθεί και μέσω της αυξημένης μεταγραφής σχετιζόμενων γονιδίων ή μέσω αύξησης της παραγωγής των πρωτεϊνών του AR [20]. Παρά τη σύνδεσή της με την ανάπτυξη CRPC, οι ασθενείς με ενίσχυση του AR έχουν 4,5 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να ανταποκριθούν στην ορμονική θεραπεία δεύτερης γραμμής, χωρίς ωστόσο να συνδέεται με μεταβολή της τελικής επιβίωσης του CRPC [24].

Επιπρόσθετα, η ενίσχυση του AR συνδέεται με αυξημένη έκφραση διαφόρων γονιδίων που ελέγχονται από τον AR, όπως το γονίδιο που ελέγχει το PSA αλλά και του ογκογονιδίου ERG. Το ογκογονίδιο αυτό παράγει την ογκοπρωτεΐνη ERG που δρα ως μεταγραφικός παράγοντας με ογκογόνο δράση. Στον καρκίνο του προστάτη παρατηρείται μία μετατόπιση με το γονίδιο TMPRS2, με αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός γονιδίου σύντηξης, του TMPRS2:ERG. Το γονίδιο αυτό συνθέτει την ογκοπρωτεΐνη TMPRS2:ERG, η οποία συνδέεται με την ανάπτυξη ορμονοάντοχης νόσου και με την εμφάνιση λεμφαδενικών μεταστάσεων [25].

Ένας δεύτερος μηχανισμός ανάπτυξης CRPC αποτελεί η επιλογή μεταλλάξεων του AR που μειώνουν την εκλεκτικότητα του υποδοχέα και επιτρέπουν την ενεργοποίησή του από ασθενή πρόδρομα μόρια των ανδρογόνων, από την προγεστερόνη, την οιστραδιόλη, την κορτιζόλη ακόμα και από τα αντι-ανδρογόνα. Οι μεταλλάξεις αυτές περιλαμβάνουν σημειακές μεταλλάξεις στη δεσμευτική περιοχή του AR, μεταλλάξεις του αμινο-τελικού άκρου ή μεταλλάξεις στην περιοχή δέσμευσης του DNA, προσδίδοντας ιδιότητες ογκοπρωτεΐνης στον AR [26,27].

Ένα τρίτο μηχανιστικό μονοπάτι για την ανάπτυξη ορμονοαντοχής στον καρκίνο του προστάτη αποτελεί η μεταβολή της αναλογίας μεταξύ του AR και συμπαραγόντων που είναι απαραίτητη για τη μεταγραφή των γονιδίων του AR. Τέτοιοι συμπαραγόντες, όπως ο TIF2, ο SRC1 και ο TIF60, ανευρίσκονται σε αυξημένες συγκεντρώσεις στον πυρήνα προστατικών κυττάρων που παρουσιάζουν αντοχή στην ορμονική θεραπεία. Με τη σειρά της η αυξημένη έκφραση του AR ενισχύει την επαγομένη από την DHT έκφραση συμπαραγόντων όπως ο MAK, ο BRCA1, ο AIB1 και CBP [28,29].

Ο τέταρτος μηχανισμός επαγωγής αντοχής αφορά στην αύξηση της σύνθεσης των ενζύμων της στεροειδογένεσης. Η μετατροπή εντός του προστάτη των επινεφριδιακών στεροειδών σε ανδρογόνα, τα οποία είναι ικανά να ενεργοποιήσουν τον AR, ανεξαρτήτως του ανδρογονικού αποκλεισμού, έχει περιγραφεί πριν από περισσότερο από 20 χρόνια και είναι βαρύνουσα σημασίας για τον καθορισμό της θεραπευτικής προσέγγισης [30,31].

Τέλος, η υπερέκφραση αυξητικών παραγόντων όπως ο ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας 1 (IGF1) και ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (epidermal growth factor, EGF) αλλά και κυτοκινών όπως η ιντερλευκίνη 6 και 8 έχουν συνδεθεί με την ανάπτυξη ανθεκτικής νόσου στη θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού, μέσω ενίσχυσης της έκφρασης του AR [20].

Έχουν περιγραφεί όμως και μηχανισμοί ανάπτυξης ορμονοανθεκτικού καρκίνου του προστάτη, οι οποίοι είναι ανεξάρτητοι της ενεργοποίησης του ανδρογονικού υποδοχέα. Ο πιο σημαντικός μηχανισμός είναι η νευροενδοκρινική διαφοροποίηση των καρκινικών προστατικών κυττάρων, τα οποία χαρακτηρίζονται από πιο αργό πολλαπλασιασμό, και επομένως υψηλότερη ανθεκτικότητα στη θεραπεία. Επίσης, η παρακρινής δράση νευροπεπτιδίων που εκκρίνονται από τα κύτταρα αυτά, όπως η βομβεσίνη και η σεροτονίνη προάγει τον μη ελεγχόμενο πολλαπλασιασμό τους. Ένα ακόμη παράδειγμα αντοχής με παράλληλη παράκαμψη του ανδρογονικού υποδοχέα περιλαμβάνει την απορρύθμιση των ογκοκατασταλτικών και αποπτωτικών γονιδίων. Κυριότερο παράδειγμα αποτελεί το ογκοκατασταλτικό γονίδιο PTEN (phosphate and tensin homolog gene) και το αντι-αποπτωτικό γονίδιο BCL-2. Στα φυσιολογικά κύτταρα το PTEN συμβάλλει στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου και δεν επιτρέπει στα κύτταρα να αυξάνονται και να διαιρούνται πολύ γρήγορα και ανεξέλεγκτα. Στο CRPC το γονίδιο αυτό συχνά μεταλλάσσεται ή διαγράφεται και συνδέεται, με αποτέλεσμα τον αυξημένο κίνδυνο μεταστάσεων. Αντίθετα, στην περίπτωση του BCL-2 παρατηρείται υπερέκφραση, η οποία αναστέλλει την φυσιολογική αποπτωτική διαδικασία στα προστατικά κύτταρα. [32,33]

6.4. Θεραπευτική προσέγγιση CRPC

6.4.1. Γενικό πλαίσιο

Το πρώτο βήμα για την επιλογή της θεραπευτικής προσέγγισης στο CRPC αποτελεί η ανίχνευση μεταστατικής νόσου, μέσω απεικονιστικού ελέγχου. Έτσι, οι ασθενείς με CRPC διακρίνονται σε εκείνους χωρίς μεταστάσεις (M0 ευνουχοάντοχος νόσος) και σε εκείνους με τουλάχιστον μία μετάσταση (M1 ευνουχοάντοχος νόσος, mCRPC) [22]. Για την εκτίμηση της παρουσίας μεταστάσεων συστήνεται η διενέργεια σπινθηρογραφήματος (bone scan) και αξονικής τομογραφίας (CT). Σε ασθενείς με CRPC η απεικόνιση διενεργείται όταν το PSA 2 ng/dl. Εφόσον η αρχική απεικόνιση είναι αρνητική, συστήνεται η επανάληψή της σε επίπεδα PSA ανώτερα των 5 ng/dl, ενώ νέα επανάληψη διενεργείται σε ασυμπτωματικούς μετά από

κάθε διπλασιασμό του PSA, με μέτρηση του PSA ανά 3 μήνες. Σε συμπτωματικούς ασθενείς η ένδειξη για διερεύνηση είναι εξατομικευμένη και ανεξάρτητη της τιμής του PSA [34].

Σε M0 ευνουχοάντοχο νόσο οι ορμονικοί χειρισμοί αποτελούν τη βασική θεραπευτική επιλογή. Ο ασθενής συνεχίζει να λαμβάνει καταρχάς τον ανδρογονικό αποκλεισμό, ώστε να επιτυγχάνονται επίπεδα ευνουχισμού σε ό,τι αφορά την τιμή της τεστοστερόνης (<50 ng/dL). Αν ο χρόνος διπλασιασμού του PSA (PSADT) είναι περισσότερο από 10 μήνες, επιλογές μπορεί να είναι η παρακολούθηση ή η προσθήκη κλασικού αντι- ανδρογόνου, όπως η μπικαλουταμίδα. Αν το PSADT είναι λιγότερο από 10 μήνες, συστήνεται σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Ουρολογική Εταιρεία η χρήση μοντέρνας ορμονοθεραπείας, με φάρμακα όπως η απαλουταμίδα, η νταρολουταμίδα ή η ενζολουταμίδα. Βασικός σκοπός είναι η παράταση του χρονικού διαστήματος έως την εμφάνιση μετάστασης (επιβίωση χωρίς μετάσταση, metastasis free survival, MFS) [22]. Τρεις τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες φάσης 3, η μελέτη PROSPER (placebo vs. enzalutamide, n=1401) [35], η μελέτη SPARTAN (placebo vs. apalutamide, n=1207) [36] και η μελέτη ARAMIS (placebo vs. darolutamide, n=1509) [37] ανέδειξαν την επίδραση της μοντέρνας ορμονοθεραπείας ενάντια στο placebo με βασικό καταληκτικό σημείο την επιβίωση χωρίς μετάσταση σε ασθενείς με PSADT < 10 μήνες. Και οι τρεις μελέτες ανέδειξαν παράταση του MFS υπό ορμονοθεραπεία, έως και 2 έτη, όχι όμως και της τελικής επιβίωσης των ασθενών.

Σε ορμονοάντοχο νόσο M1 τρεις είναι οι βασικοί στόχοι της θεραπείας

- A) ο έλεγχος των συμπτωμάτων και η βελτίωση της ποιότητας ζωής
- B) η παράταση της επιβίωσης χωρίς νόσο
- Γ) η παράταση της συνολικής επιβίωσης

Σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Ουρολογική Εταιρεία [22] κατά την επιλογή θεραπείας στον μεταστατικό CRPC πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν πολυάριθμοι παράγοντες όπως:

- Προηγηθείσες μορφές θεραπείας επί ορμονοευαίσθητης νόσου
- Προηγηθείσες μορφές θεραπείας επί ορμονοανθεκτικής νόσου
- Ποιότητα και ταχύτητα απόκρισης σε προηγηθείσα θεραπεία
- Γνωστοί μηχανισμοί ορμονοαντοχής
- Χρόνια φαρμακευτική αγωγή
- Γνωστοί γενετικές μεταβολές
- Συγκεκριμένος ιστολογικός υποτύπος CRPC
- Εγκεκριμένες θεραπείες ανά χώρα
- Τρέχουσες κλινικές μελέτες

Στην Ευρωπαϊκή Ένωση εγκεκριμένες θεραπείες για τον μεταστατικό CRPC αποτελούν η δοσεταξέλη, η καμπαζιταξέλη, η αμπιτερόνη μαζί με πρεδνιζολόνη, η ενζαλοθαμίδη και το ράδιο-223. Στον μεταστατικό CRPC υπάρχει καταρχάς η επιλογή του ανδρογονικού αποκλεισμού ως μονοθεραπεία. Για τον ανδρογονικό αποκλεισμό χρησιμοποιούνται οι αγωνιστές LHRH. Επειδή τις πρώτες εβδομάδες μετά τη χορήγηση αγωνιστών LHRH μπορεί να σημειωθεί επιδείνωση των συμπτωμάτων της νόσου λόγω παροδικής αύξησης της LH και της τεστοστερόνης, για τις 7 τουλάχιστον πρώτες ημέρες συνιστάται και η συγχορήγηση αντιανδρογόνων. Αποδεκτή είναι και η μακροχρόνια χρήση αντιανδρογόνων, παράλληλα με τη χορήγηση αγωνιστών LHRH.

Σε μη συμπτωματική νόσο, και απουσία σπλαχνικών μεταστάσεων, πρώτη επιλογή είναι νεότερη ορμονοθεραπεία με αμπιρατερόνη ή ενζαλουταμίδη. Σε high volume νόσο, που καθορίζεται από την παρουσία σπλαχνικών εντοπίσεων ή πολλαπλών οστικών εντοπίσεων, προτιμάται η χημειοθεραπεία με δοσεταξέλη διατηρώντας τον ανδρογονικό αποκλεισμό^{8,9}. Ως πιο προχωρημένη γραμμή χημειοθεραπείας, μετά από αποτυχία θεραπείας με δοσεταξέλη, χρησιμοποιείται το καμπαζιταξέλη. Επίσης, έχει πλέον λάβει ένδειξη και η θεραπεία με αμπιρατερόνη, διατηρώντας τον ανδρογονικό αποκλεισμό¹⁰. Ωστόσο δεν συστήνεται η μονοθεραπεία με abiraterone σε περίπτωση που ο χρόνος απόκρισης στην ορμονική θεραπεία ήταν μικρότερος από 12 μήνες και σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο προόδου νόσου. Στις περιπτώσεις αυτές προτείνεται τη θεραπεία με αμπιρατερόνη να ακολουθεί η θεραπεία με ενζαλουταμίδη [38–40]. Σε ασθενείς με οστικές μεταστάσεις χορηγείται ζολενδρονικό οξύ ή δενοσουμάμπη για ανακούφιση του άλγους και πρόληψη των επιπλοκών που προκύπτουν από την οστική νόσο.

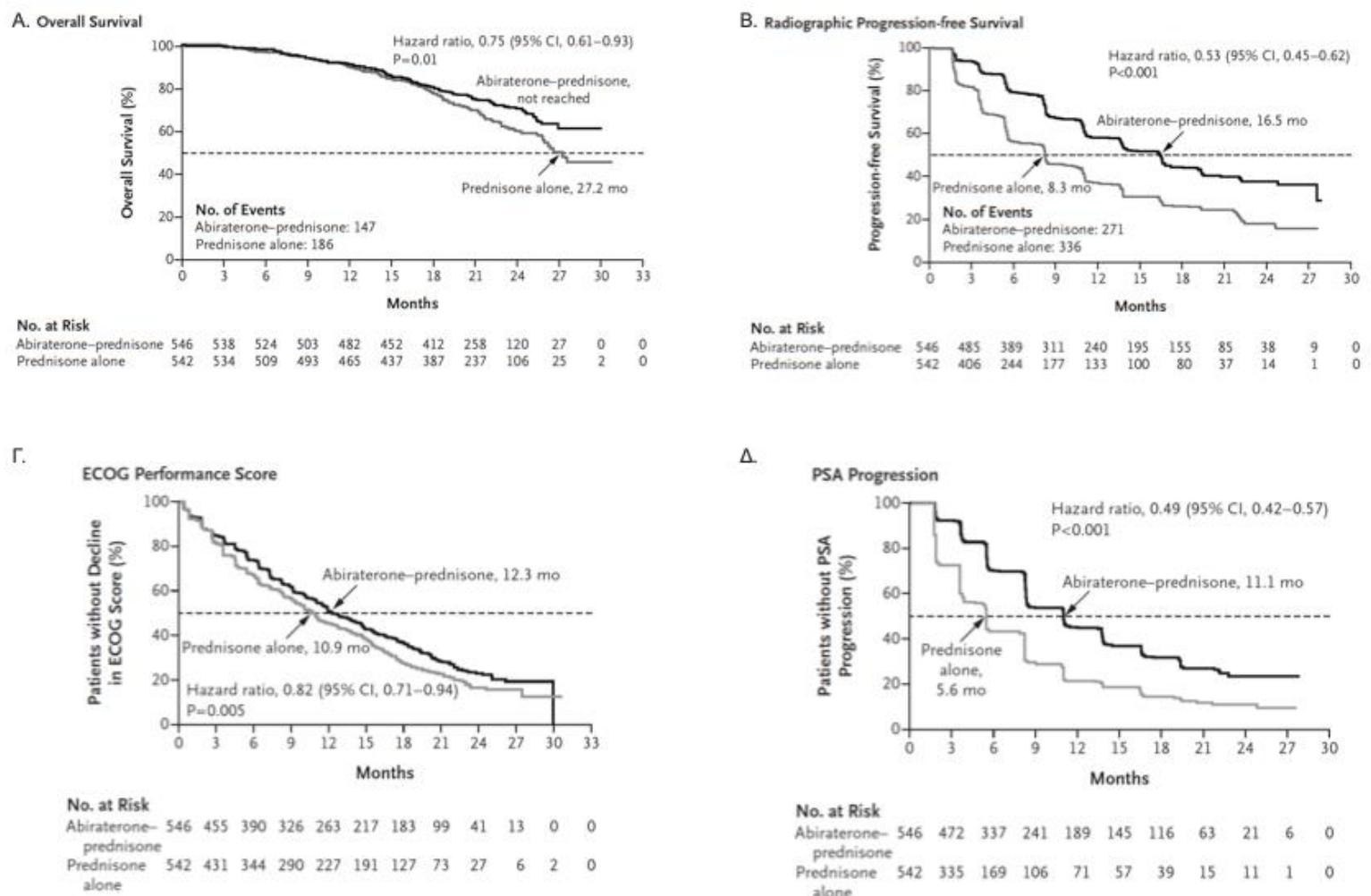
6.4.2. Θεραπεία 1^{ης} γραμμής στον μεταστατικό CRPC

6.4.2.1. Συμβατική θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού

Ελάχιστα κλινικά δεδομένα υπάρχουν τα οποία να αποδεικνύουν την αξία της συνέχισης της θεραπείας με LHRH ανάλογα στον μεταστατικό CRPC [41]. Καθώς όμως ακόμα και η μικρή βελτίωση που συνοδεύει τον ανδρογονικό αποκλεισμό υπερκεράζει τη βαρύτητα των ανεπιθύμητων ενεργειών της θεραπείας αυτής, προτείνεται η συνέχιση της θεραπείας ανδρογονικού αποκλεισμού σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες 1^{ης} γραμμής.

6.4.2.2. Αμπιρατερόνη

Η αμπιρατερόνη, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, αποτελεί έναν αναστολέα της σύνθεσης των ανδρογόνων, μπλοκάροντας τη CYP 11A και κυρίως τη CYP17. Η χρήση της αμπιρατερόνης στον mCRPC μελετήθηκε σε μία τυχαίοποιημένη πολυεθνική, πολυκεντρική, διπλά τυφλή μελέτη (Μελέτη COU-AA-302) [42]. 1088 ασθενείς με mCRPC χωρίς προηγούμενη χημειοθεραπεία τυχαίοποιήθηκαν ώστε να λάβουν ή αμπιρατερόνη (1000mg) συν πρεδνιζολόνη (5mg 2x /ημέρα) ή μονάχα πρεδνιζολόνη. Μετά από ένα μέσο χρονικό διάστημα παρακολούθησης 49.2 μηνών το η συνολική επιβίωση (εικόνα 8Α), η επιβίωση χωρίς απεικονιστική επιδείνωση (εικόνα 8Β), η λειτουργική κατάσταση (δείκτης ECOG, εικόνα 8Γ) και η μεταβολή του PSA (εικόνα 8Δ) υπερτερούν στην ομάδα θεραπείας.

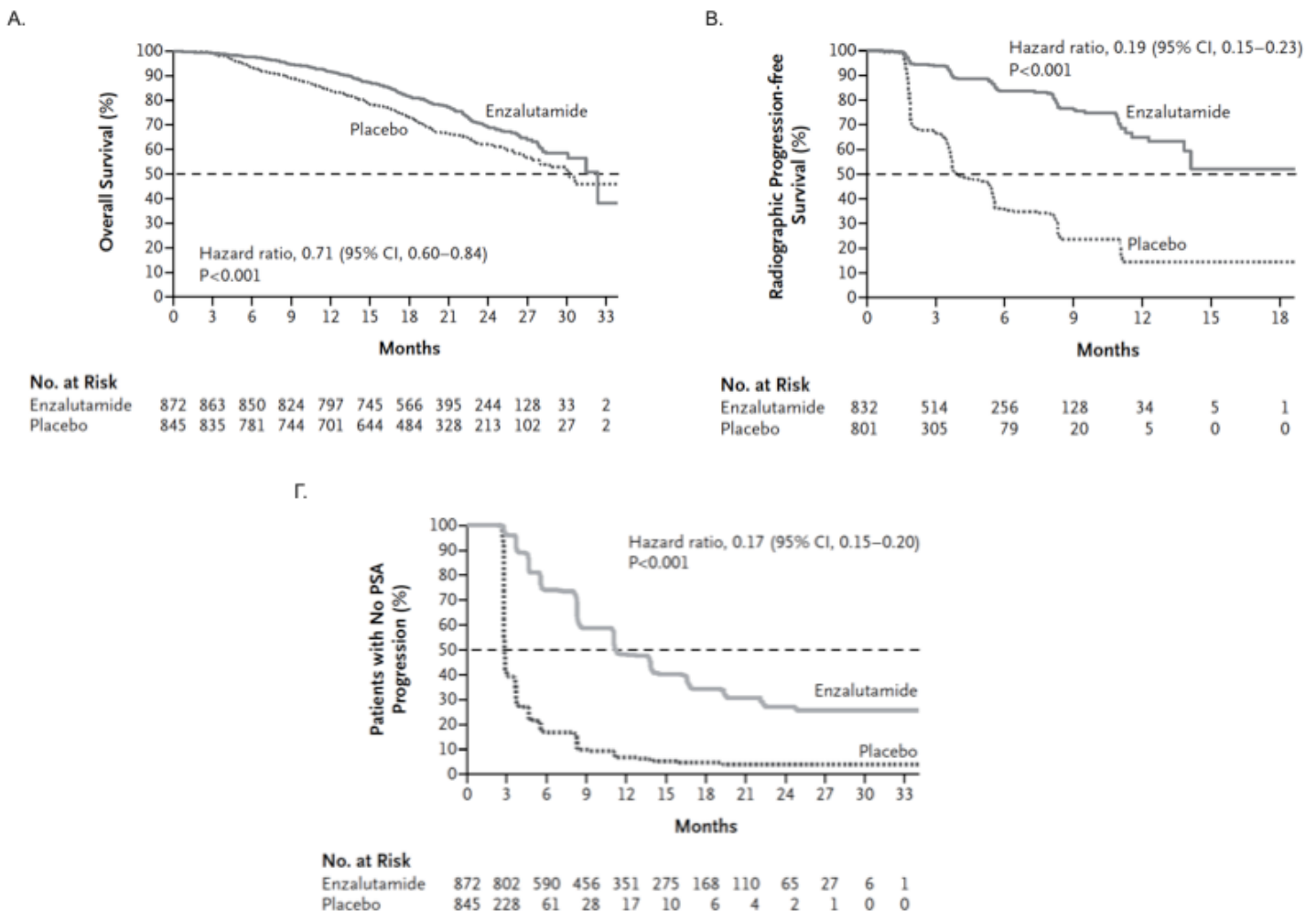


Εικόνα 8: Μελέτη COU-AA-302 για τη σύγκριση της θεραπείας με αμπιρατερόνη/πρεδνιζολόνη έναντι της θεραπείας με πρεδνιζολόνη για τον mCRPC . Συγκριτική ανάλυση ως προς Α) την τελική επιβίωση, Β) την επιβίωση χωρίς απεικονιστική επιδείνωση, Γ) τον δείκτη λειτουργικότητας ECOG, Δ) την μεταβολή του PSA [42].

6.4.2.3. Ενζαλουταμίδη

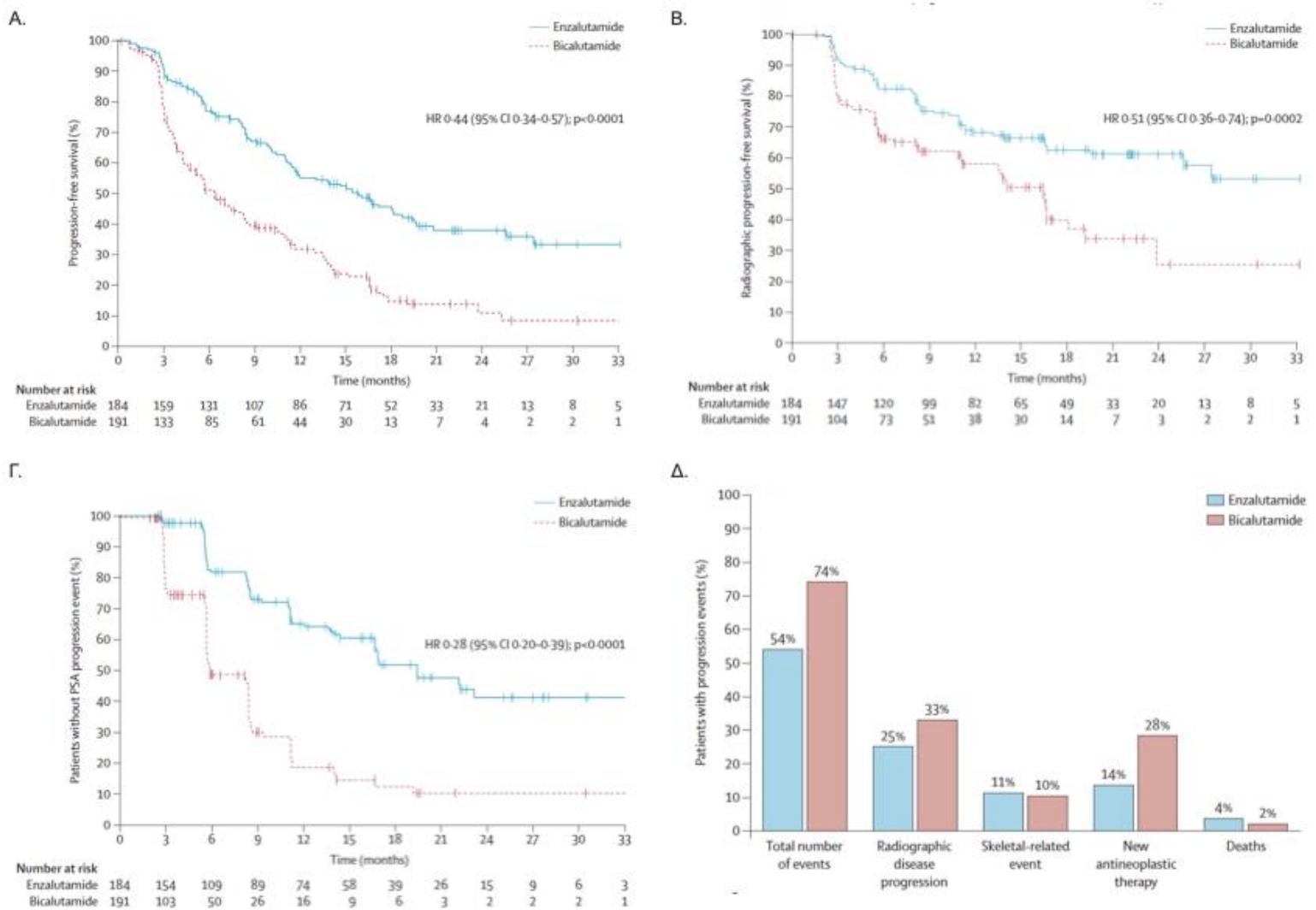
Η ενζαλουταμίδη αποτελεί ένα αντιανδρογόνο νεότερης γενιάς και δρα μέσω δεσμεύονται στον υποδοχέα ανδρογόνων (AR), παρεμποδίζοντας έτσι την σύνδεση της τεστοστερόνης και της διυδροτεστοστερόνης. Η αξία της ενζαλουταμίδης έχει μελετηθεί σε πολυάριθμες κλινικές μελέτες με κυριότερους εκπροσώπους τις μελέτες PREVAIL [43], TERRAIN [44].

Στην τυχαίοποιημένη μελέτη φάσεως 3 PREVAIL [43] συγκρίθηκε η θεραπεία με ενζαλουταμίδη (160mg ανά ημέρα) σε σχέση με placebo σε 1717 ασθενείς με mCRCP χωρίς προηγούμενη χημειοθεραπεία, ως προς την ολική επιβίωση, την επιβίωση χωρίς απεικονιστική επιδείνωση και τη μεταβολή των επιπέδων του PSA. Και ως προς τα τρία καταληκτικά σημεία καταγράφηκε υπεροχή της θεραπείας με ενζαλουταμίδη (εικόνα 9Α,Β,Γ). Κυριότερες παρενέργειες ήταν η κόπωση και η αρτηριακή υπέρταση.



Εικόνα 9: Μελέτη PREVAIL για τη σύγκριση της θεραπείας με ενζαλουταμίδη έναντι του placebo για τον mCRCP. Συγκριτική ανάλυση ως προς Α) την τελική επιβίωση, Β) την επιβίωση χωρίς απεικονιστική επιδείνωση, Γ) την μεταβολή του PSA [43].

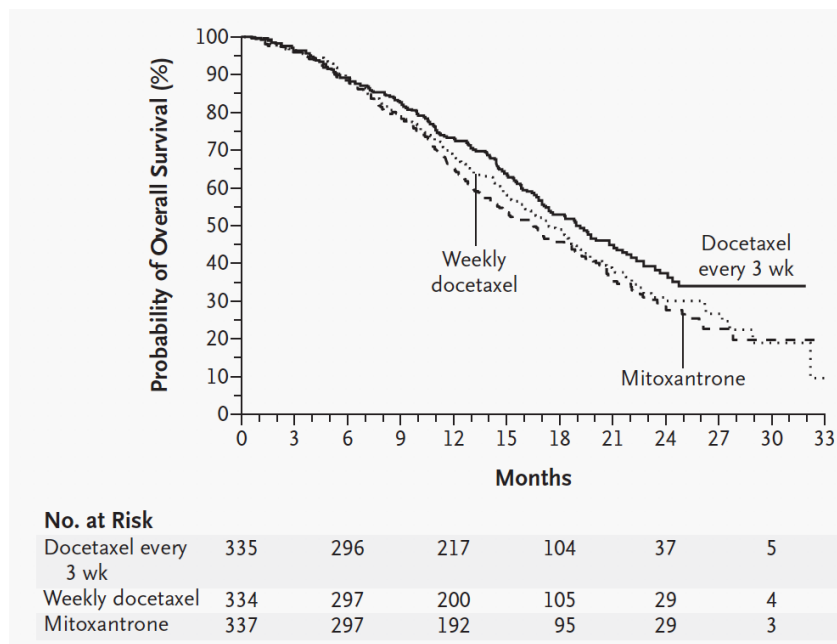
Στην τυχαιοποιημένη μελέτη φάσεως 2 TERRAIN [44] συγκρίθηκε η θεραπεία με ενζαλουταμίδα (160mg ανά ημέρα) σε σχέση με τη θεραπεία με μπικαλουταμίδα (50mg ανά ημέρα) σε 375 ασθενείς με mCRCP χωρίς ή με ήπια συμπτώματα και χωρίς να έχει προηγηθεί χημειοθεραπεία, ως προς την ολική επιβίωση, την επιβίωση χωρίς απεικονιστική επιδείνωση και τη μεταβολή των επιπέδων του PSA. Και ως προς τα τρία καταληκτικά σημεία καταγράφηκε υπεροχή της θεραπείας με ενζαλουταμίδα (εικόνα 10Α,Β,Γ). Κυριότερες παρενέργειες της θεραπείας με ενζαλουταμίδα ήταν η αρτηριακή υπέρταση, η κόπωση και η οσφυαλγία.



Εικόνα 10: Μελέτη TERRAIN για τη σύγκριση της θεραπείας με ενζαλουταμίδα έναντι της θεραπείας με μπικαλουταμίδα για τον mCRCP. Συγκριτική ανάλυση ως προς Α) την τελική επιβίωση, Β) την επιβίωση χωρίς απεικονιστική επιδείνωση, Γ) την μεταβολή του PSA. Δ) Δίνονται τα ποσοστά των δύο ομάδων σύγκρισης για κάθε ένα από τους μελετώμενους παράγοντες επιδείνωσης [44].

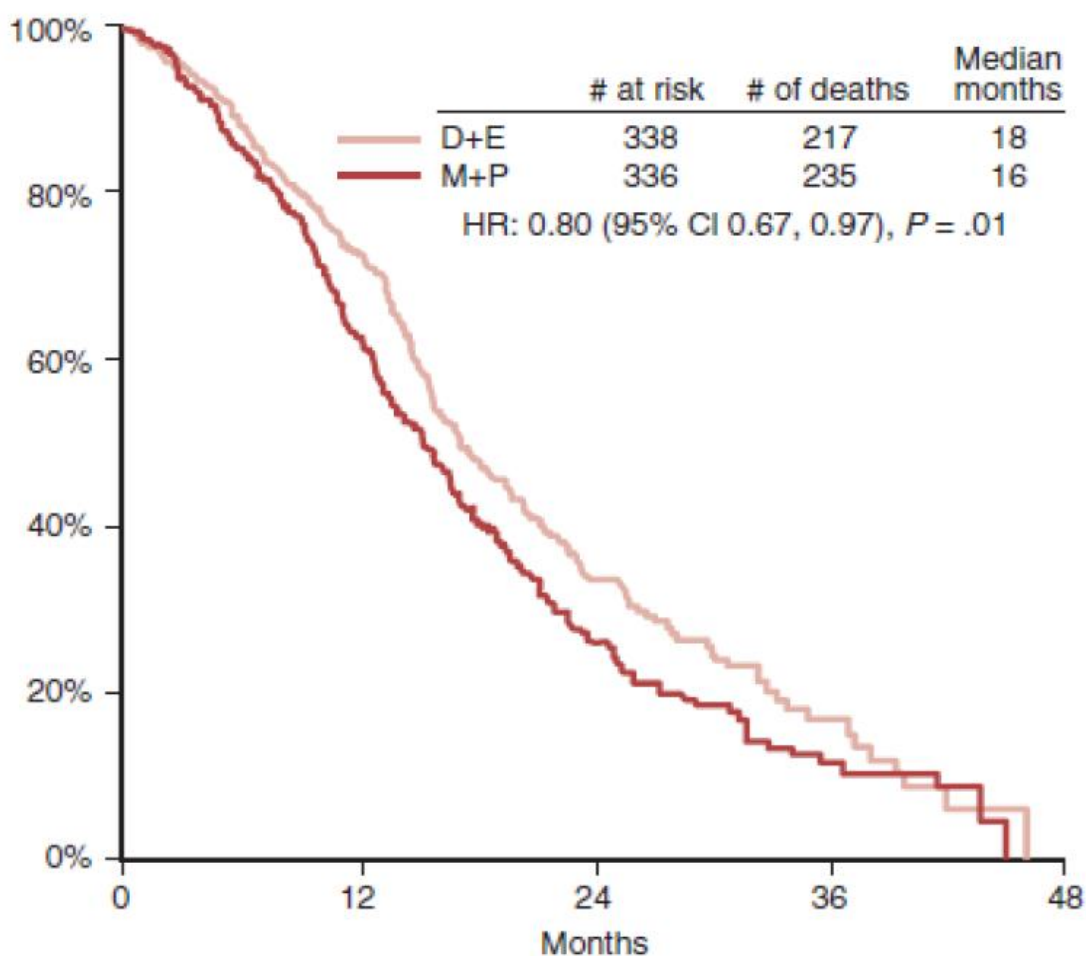
6.4.2.4. Δοσεταξέλη

Η δοσεταξέλη, στη δόσολογία των 75mg/ cm² of BS κάθε 3 εβδομάδες, αποτελεί επιλογή 1^{ης} γραμμής για χημειοθεραπεία στον mCRCP σε ασθενείς με σπλαχνικές ή πολλαπλές οστικές μεταστάσεις. Η χρήση της δοσεταξέλης μελετήθηκε στην μελέτη φάσεως 3 TAX327 [45]. Στη μελέτη αυτή 1006 ασθενείς με mCRPC τυχαιοποιήθηκαν έλαβαν 5mg πρεδνιζολόνη 2 φορές ημερησίως και τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν α) μιτοξαντρόνη 12mg/m² κάθε 3 εβδομάδες, β) δοσεταξέλη 75mg/m² κάθε 3 εβδομάδες, ή γ) δοσεταξέλη 30mg/m² εβδομαδιαίως. Η ανάλυση έγινε ως προς την ολική επιβίωση και δευτερευόντως ως προς την μείωση του πόνου και του PSA. Η θεραπεία με δοσεταξέλη 75mg/m² κάθε 3 εβδομάδες οδήγησε σε παράταση επιβίωσης (18,9 μήνες έναντι 16,5 μηνών στην ομάδα της μιτοξαντρόνης και 17,4 μηνών στην ομάδα της εβδομαδιαίας χορήγησης δοσεταξέλης (Εικόνα 11). Επίσης η θεραπεία με δοσεταξέλη ανά 3 ή 1 εβδομάδα οδήγησαν σε 50% μείωση του PSA σε μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών σε σχέση με τη θεραπεία με μιτοξαντρόνη. Αναφορικά με τη μείωση του πόνου και την βελτίωση της ποιότητας της ζωής, τα αποτελέσματα επίσης ευνοούν τη χρήση της δοσεταξέλης 75mg/m² κάθε 3 εβδομάδες. Ωστόσο πρέπει να τοιστεί ότι η θεραπεία με 75mg/m² κάθε 3 εβδομάδες συνοδεύεται από σημαντικά αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών 3^{ου} έως 4^{ου} βαθμού. Σε ασθενείς, στους οποίους το παραπάνω δόσολογικό σχήμα δεν γίνεται ανεκτό, προτιμάται η θεραπεία με δοσεταξέλη 50mg/m² κάθε 2 εβδομάδες [46] ή η θεραπεία με μιτοξαντρόνη [45].



Εικόνα 11: Μελέτη TAX327. Ανάλυση επιβίωσης μετά από θεραπεία με α) μιτοξαντρόνη 12mg/ m² of BS κάθε 3 εβδομάδες, β) δοσεταξέλη 75mg/ m² of BS κάθε 3 εβδομάδες, ή γ) δοσεταξέλη 30mg/ m² of BS εβδομαδιαίως [45].

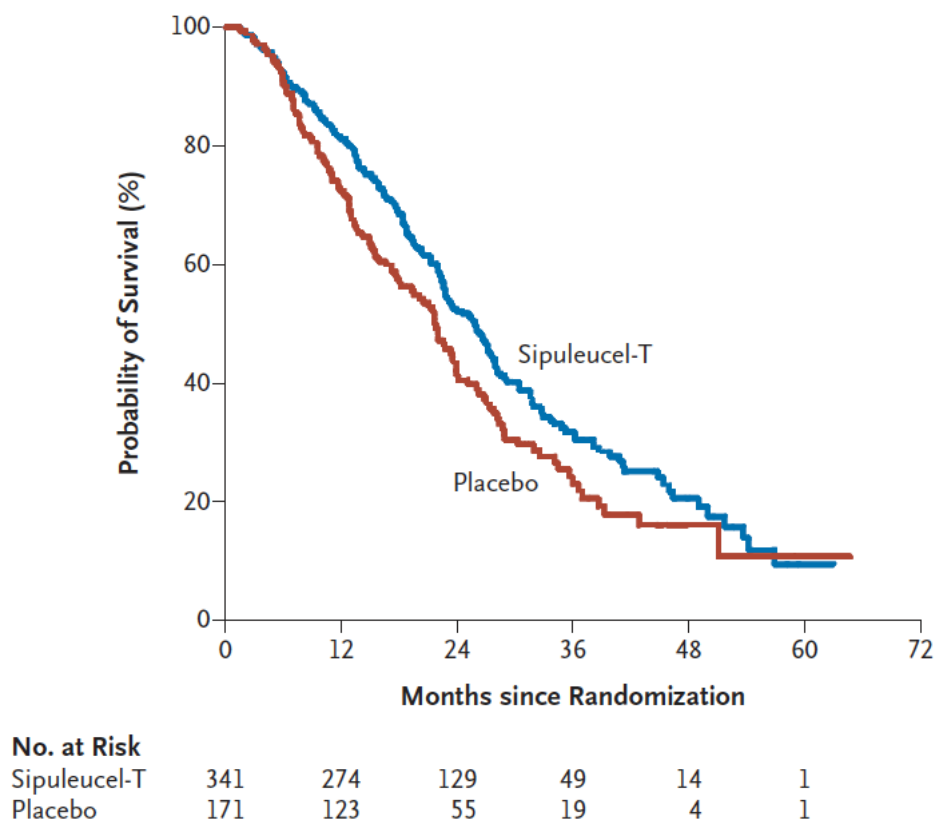
Ανάλογα αποτελέσματα απέφερε η μελέτη SOWG 9916 [47], στην οποία 674 ασθενείς με mCRCP τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν α) δοσεταξέλη 60mg/ m² of BS κάθε 2 εβδομάδες μαζί με εστραμουστίνη 280mg/d για 5 ημέρες ή β) μιτοξαντρόνη 12mg/ m² of BS κάθε 3 εβδομάδες και 5mg πρεδνιζολόνη 2 φορές ημερησίως. Η θεραπεία με δοσεταξέλη οπδήγησε σε παράταση της συνολικής επιβίωσης (17,5 μήνες έναντι 15,6 μήνες) όσο και της επιβίωσης χωρίς πρόοδο νόσου (6,3 μήνες έναντι 3,2 μήνες) (Εικόνα 12) καθώς και σε μείωση του PSA άνω του 50% σε μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών.



Εικόνα 12: Μελέτη SOWG 9916. Ανάλυση επιβίωσης μετά από θεραπεία με δοσεταξέλη 60mg/m² κάθε 2 εβδομάδες μαζί με εστραμουστίνη 280mg/d για 5 ημέρες ή β) μιτοξαντρόνη 12mg/m² κάθε 3 εβδομάδες και 5mg πρεδνιζολόνη 2 φορές ημερησίως [47].

6.4.2.5. Sipuleucel- T

Το sipuleucel-T αποτελεί μία μορφή ανοσοθεραπείας, η οποία έχει λάβει έγκριση για τον mCRCP από τον FDA (U.S. Food & Drug Administration) αλλά η χρήση του δεν έχει αδειοδοτηθεί στις χώρες της Ευρώπης. Αποτελείται από αυτόλογα μονοπύρρηνα κύτταρα περιφερικού αίματος τα οποία έχουν ενεργοποιηθεί in vitro από μια ανασυνδιασμένη πρωτεΐνη PA2024. Στη μελέτη φάσεως 3 με το προσωνύμιο IMPACT [48] συμπεριλήφθηκαν 512 ασθενείς με mCRCP χωρίς ή με ήπια συμπτώματα. Το sipuleucel-T, χορηγούμενο ανά δύο εβδομάδες, συνδέθηκε με μία παράταση της επιβίωσης (25,8 μήνες έναντι 21,7 μήνες στην ομάδα placebo) (Εικόνα 13). Δεν διαπιστώθηκε όμως σημαντική μεταβολή στα επίπεδα του PSA ή στο χρονικό διάστημα χωρίς πρόοδο νόσου. Επίσης η θεραπεία με sipuleucel-T συνδέθηκε με αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με τη μεταβολή των επιπέδων των κυτταροκινών.

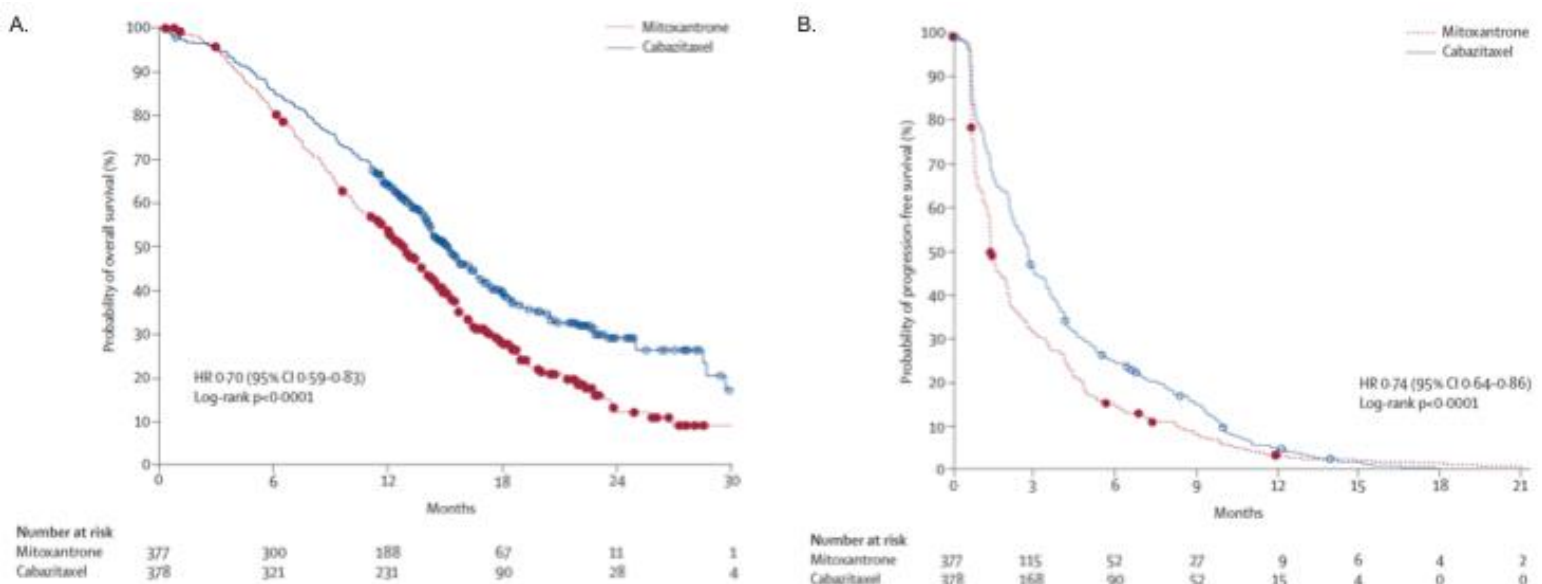


Εικόνα 13: Μελέτη IMPACT. Ανάλυση επιβίωσης μετά από θεραπεία με sipuleucel-T ή placebo [48].

6.4.3. Θεραπεία 2^{ης} γραμμής στον μεταστατικό CRPC

6.4.3.1. Καμπαζιταξέλη

Η καμπαζιταξέλη αποτελεί ένα νεότερο χημειοθεραπευτικό φάρμακο της οικογένειας των ταξανών. Η μελέτη FIRSTANA [49] έδειξε πως η καμπαζιταξέλη δεν υπερτερεί της θεραπείας με δοσεταξέλη ως προς την επιβίωση σε ασθενείς με mCRPC που δεν έχουν λάβει χημειοθεραπεία. Η τυχαιοποιημένη μελέτη φάσεως 3 TROPIC [50], ανέλυσε δεδομένα από 775 ασθενείς με mCRPC, οι οποίοι υποτροπίασαν μετά από χημειοθεραπεία με δοσεταξέλη. Οι ασθενείς έλαβαν έως 10 κύκλους καμπαζιταξέλη 25mg/m² ή μιτοξαντρόνη 12mg/m² κάθε 3 εβδομάδες μαζί με πρεδνιζολόνη 10mg/day. Οι ασθενείς της ομάδας της καμπαζιταξέλης παρουσίασαν στατιστικά σημαντικό πλεονέκτημα ως προς την ολική επιβίωση (15,1 έναντι 12,7 μήνες) (Εικόνα 14A), την επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου (2,8 έναντι 1,4μήνες) (Εικόνα 14B), τη λειτουργικότητα του ασθενούς και τη μείωση του PSA. Ωστόσο, η θεραπεία με καμπαζιταξέλη συνοδεύεται από σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για σοβαρές αιματολογικές και μη- αιματολογικές παρενέργειες. Συνεπώς η χημειοθεραπεία με καμπαζιταξέλη αποτελεί θεραπευτική επιλογή για τους ασθενείς που υποτροπιάζουν κατά τη θεραπεία με δοσεταξέλη ή



μετά από αυτήν.

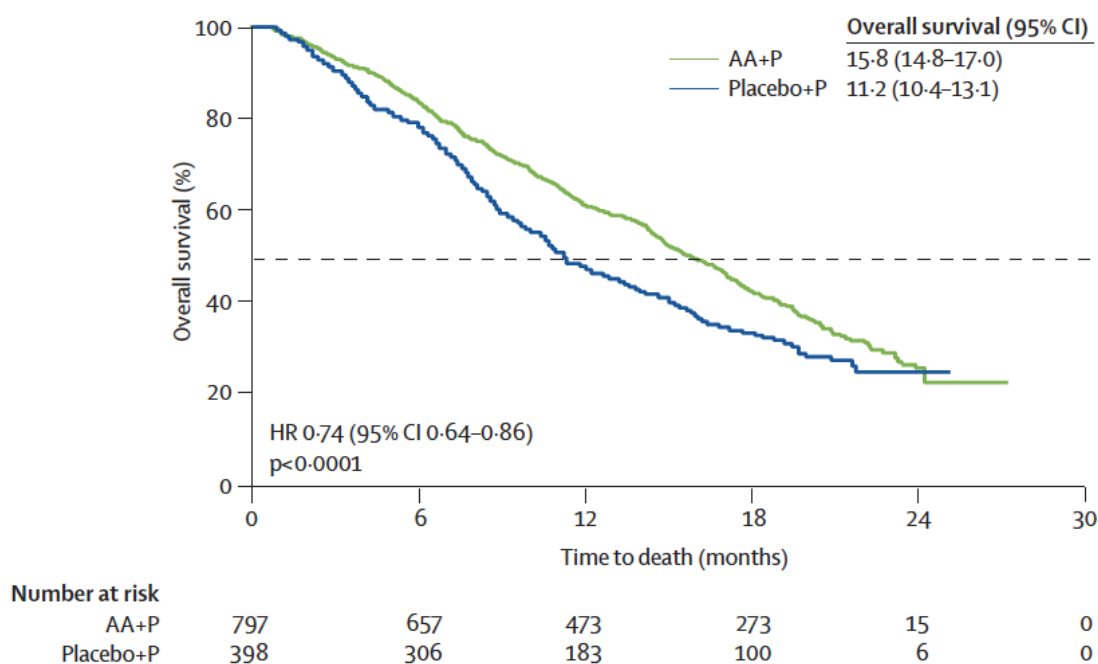
Εικόνα 14: Μελέτη TROPIC. Ανάλυση A) ολικής επιβίωσης και B) επιβίωσης χωρίς πρόοδο νόσου μετά από θεραπεία με καμπαζιταξέλη ή μιτοξαντρόνη [50].

Νεότερες μελέτες, όπως η μελέτη FIRSTANA [49] και η μελέτη PROSELICA [51] έδειξαν ότι η θεραπεία με καμπαζιταξέλη σε μειωμένη δόση (20mg/ m²) περιορίζει τις

ανεπιθύμητες ενέργειες χωρίς να υστερεί ως προς την επιβίωση. Με βάση τις μελέτες αυτές προτείνεται η αναθεώρηση της συνιστώμενης δοσολογίας της θεραπείας.

6.4.3.2. Αμπιρατερόνη μετά από χημειοθεραπεία/ θεραπεία με ενζαλουταμίδα

Στη μελέτη COU-AA-301 [52,53] εισήχθησαν 1195 ασθενείς με υποτροπιάζοντα mCRPC μετά από χημειοθεραπεία με δοσεταξέλη και τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν θεραπεία με αμπιρατερόνη ή placebo. Το κύριο καταληκτικό σημείο, η τελική επιβίωση, ήταν σημαντικά αυξημένο στην ομάδα της αμπιρατερόνης (15,8 έναντι 11,2 μήνες) (Εικόνα 15). Επιπλέον, τα αποτελέσματα αναφορικά με όλα τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία (μείωση PSA, απεικονιστικά διαφαινόμενη ανταπόκριση των μεταστάσεων, χρονικό διάστημα έως την απεικονιστική ή βιοχημική υποτροπή) ευνοούν τη θεραπεία με αμπιρατερόνη. Επιπλέον η θεραπεία με αμπιρατερόνη δεν οδήγησε σε σημαντικά περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες.

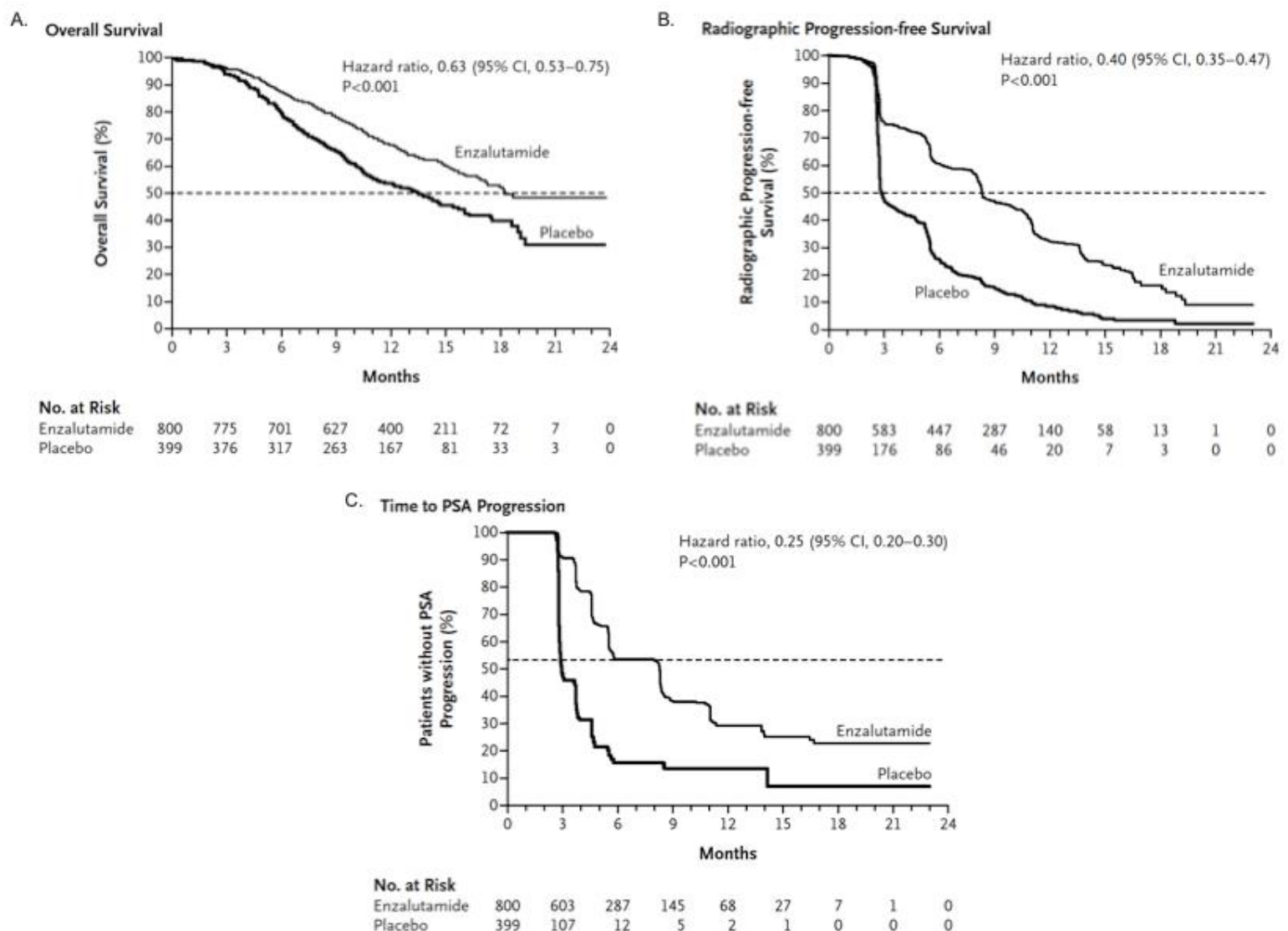


Εικόνα 15: Μελέτη COU-AA-301. Ανάλυση επιβίωσης νόσου μετά από θεραπεία αμπιρατερόνη ή placebo, σε ασθενείς με mCRPC με υποτροπή μετά από χημειοθεραπεία με δοσεταξέλη [52].

Η μελέτη PLATO [54] ανέλυσε την αξία της θεραπείας με αμπιρατερόνη σε 509 ασθενείς με mCRPC και υποτροπή μετά από θεραπεία με ενζαλουταμίδα. Δυστυχώς δεν διαπιστώθηκε κάποιο πλεονέκτημα του συνδυασμού αμπιρατερόνης με ενζαλουταμίδα ως προς τη συνολική επιβίωση, την πρόοδο νόσου ή τη μεταβολή του PSA. Επομένως, σε υποτροπή της νόσου μετά από θεραπεία με ενζαλουταμίδα δεν προτείνεται η θεραπεία με αμπιρατερόνη.

6.4.3.3. Ενζαλουταμίδα μετά από χημειοθεραπεία

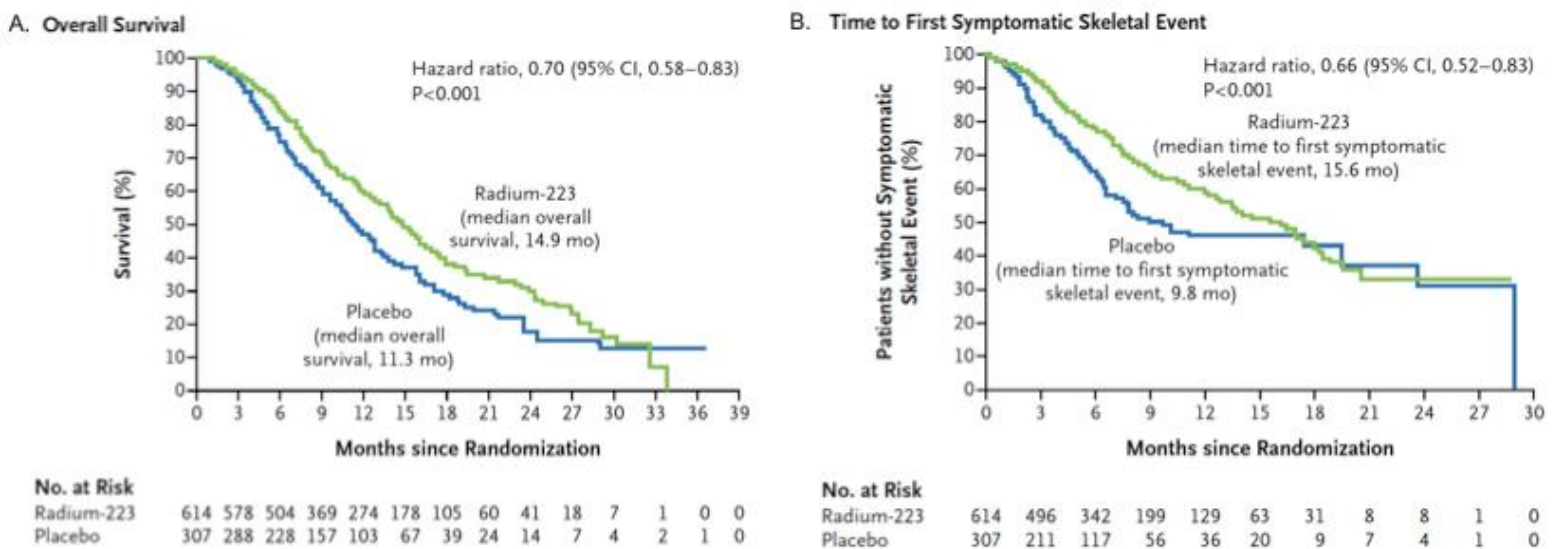
Στη μελέτη AFFIRM [55] τυχαιοποιήθηκαν 1199 ασθενείς με υποτροπιάζοντα mCRPC μετά από θεραπεία με δοσεταξέλη ώστε να λάβουν θεραπεία με ενζαλουταμίδα ή placebo. Το κύριο καταληκτικό σημείο, η τελική επιβίωση, ήταν σημαντικά αυξημένο στην ομάδα της ενζαλουταμίδης (18,4 έναντι 13,6 μήνες) (Εικόνα 16Α). Επιπλέον, τα αποτελέσματα αναφορικά με όλα τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία (μείωση PSA, απεικονιστικά διαφανόμενα ανταπόκριση των μεταστάσεων, χρονικό διάστημα έως την απεικονιστική ή βιοχημική υποτροπή) ευνοούν τη θεραπεία με ενζαλουταμίδα (Εικόνα 16Β,Γ). Η ενζαλουταμίδα ήταν αποτελεσματική και σε ασθενείς με σπλαχνικές μεταστάσεις. Επιπλέον η θεραπεία με ενζαλουταμίδα δεν οδήγησε σε σημαντικά περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες.



Εικόνα 16: Μελέτη AFFIRM για τη σύγκριση της θεραπείας με ενζαλουταμίδα έναντι του placebo σε ασθενείς με mCRPC με υποτροπή μετά από χημειοθεραπεία με δοσεταξέλη. Συγκριτική ανάλυση ως προς Α) την τελική επιβίωση, Β) την επιβίωση χωρίς απεικονιστική επιδείνωση, Γ) την μεταβολή του PSA [55].

6.4.3.4. Ράδιο- 223

Το ράδιο- 223 αποτελεί ένα ισότοπο με εκλεκτική δράση για τα οστά. Η χρησιμότητά του ως φάρμακο δεύτερης γραμμής στον καρκίνο του προστάτη εκτιμήθηκε σε 921 ασθενείς με συμπτωματικό mCRPC, οι οποίοι υποτροπίασαν μετά από θεραπεία με δοσεταξέλη (μελέτη ALSYMPCA) [56]. Η ομάδα σθενών που έλαβαν ράδιο-223 είχαν κατά 3,6 μήνες μεγαλύτερη συνολική επιβίωση (Εικόνα 17A), ενώ πλεονεκτούσαν και ως προς το χρόνο έως την εμφάνιση νέων οστικών μεταστάσεων (Εικόνα 17B), ως προς τη ύφεση του άλγους και ως προς την ποιότητα ζωής. Παράλληλα, η θεραπεία με ράδιο- 223 δεν εμφάνισε σημαντικά περισσότερες βαρείες ανεπιθύμητες ενέργειες. Ωστόσο, τελευταία δεδομένα [57], δημιούργησαν ανησυχία ως προς την ασφάλεια του ραδίου-223, ιδίως σχετικά με την εμφάνιση καταγμάτων και αυξημένης θνητότητας. Για το λόγο αυτό η χρήση του ραδίου-223 περιορίστηκε σε ασθενείς με υποτροπή μετά από χημειοθεραπεία με δοσιταξέλη και ένα κύκλο θεραπείας με αμπιρατερόνη ή ενζαλουταμίδη και με την προϋπόθεση της συγχορήγησης διφωσφονικών ή δеноσουμάμπης.



Εικόνα 17: Μελέτη ALSYMPCA για τη σύγκριση της θεραπείας με ράδιο-223 έναντι του placebo σε ασθενείς με mCRPC με υποτροπή μετά από χημειοθεραπεία με δοσεταξέλη. Συγκριτική ανάλυση ως προς A) την τελική επιβίωση, B) το χρονικό διάστημα έως την εμφάνιση νέων σκελετικών μεταστάσεων [56].

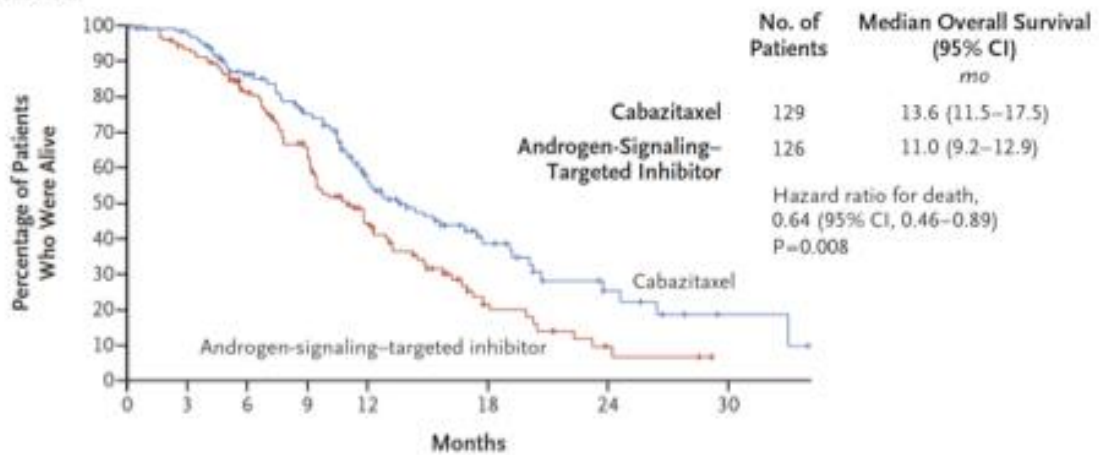
6.4.3.5. Θεραπεία μετά από χημειοθεραπεία και ορμονική θεραπεία 1^{ης} γραμμής

Για τους ασθενείς, οι οποίοι εμφανίζουν υποτροπή της νόσου σε λιγότερο από 12 μήνες μετά την έναρξη χημειοθεραπείας με δοσιταξέλη και νεότερη ορμονική θεραπεία στόχευσης του ανδρογονικού υποδοχέα, διαφαίνεται ότι η καμπαζιταξέλη αποτελεί την καλύτερη επιλογή θεραπείας. Το συμπέρασμα αυτό επιβαιβαιώνεται στη μελέτη φάσεως 3 CARD [38]. Στη μελέτη αυτή 255 ασθενείς με υποτροπή του mCRPC σε λιγότερο από 12 μήνες μετά από χημειοθεραπεία με δοσεταξέλη και ορμονική θεραπεία 1^{ης} γραμμής (αμπιρατερόνη με πρεδνιζολόνη ή ενζαλουταμίδη) τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν θεραπεία με καμπαζιταξέλη 25mg/m² κάθε 3 εβδομάδες μαζί με πρεδνιζολόνη 10mg/day και αυξητικό παράγοντα διέγερσης σχηματισμού αποικιών από μακροφάγα κύτταρα (granulocyte- macrophage colony stimulating factor, GM-CSF) ή άλλη ορμονική θεραπεία 1^{ης} γραμμής (ενζαλουταμίδη ή αμπιρατερόνη αντίστοιχα). Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η θεραπεία με καμπαζιταξέλη αύξησε τη συνολική επιβίωση (13,6 έναντι 11,0 μήνες) (Εικόνα 18A), την επιβίωση χωρίς απεικονιστική επιδείνωση (8,0 έναντι 3,7 μήνες) (Εικόνα 18B), ενώ οδήγησε σε μείωση του PSA άνω του 50% σε μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών. Παράλληλα, δεν καταγράφηκε σημαντικά μεγαλύτερος αριθμός βαρέων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Τα δεδομένα σχετικά με την επιλογή θεραπείας σε περίπτωση υποτροπή της νόσου σε χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από 12 μήνες μετά την έναρξη χημειοθεραπείας με δοσιταξέλη και νεότερη ορμονική θεραπεία στόχευσης του ανδρογονικού υποδοχέα είναι λιγότερο σαφή. Προτείνεται η θεραπεία με ράδιο-223 ή καμπαζιταξέλη, διαφαίνεται όμως ότι η αποτελεσματικότητά τους μειώνεται όσο αυξάνεται το χρονικό διάστημα από την έναρξη της θεραπείας [22].

Μια νέα θεραπευτική επιλογή στις περιπτώσεις υποτροπιάζοντος mCRPC στον οποίον έχουν ανιχνευθεί γενετικές διαταραχές της διαδικασίας επιδιόρθωσης του DNA, αποτελούν οι αναστολείς της πολυμεράσης της πολυ-άδενο διφωσφορικής ριβόζης (PARP, poly- ADP-ribose polymerase). Η χρήση των αναστολέων PARP, όπως της ολαπαρίμπης, έχει δείξει θετικά αποτελέσματα σε μελέτες φάσης 2 [58], όπου το ποσοστό απόκρισης στη θεραπεία ήταν της τάξης του 88%.

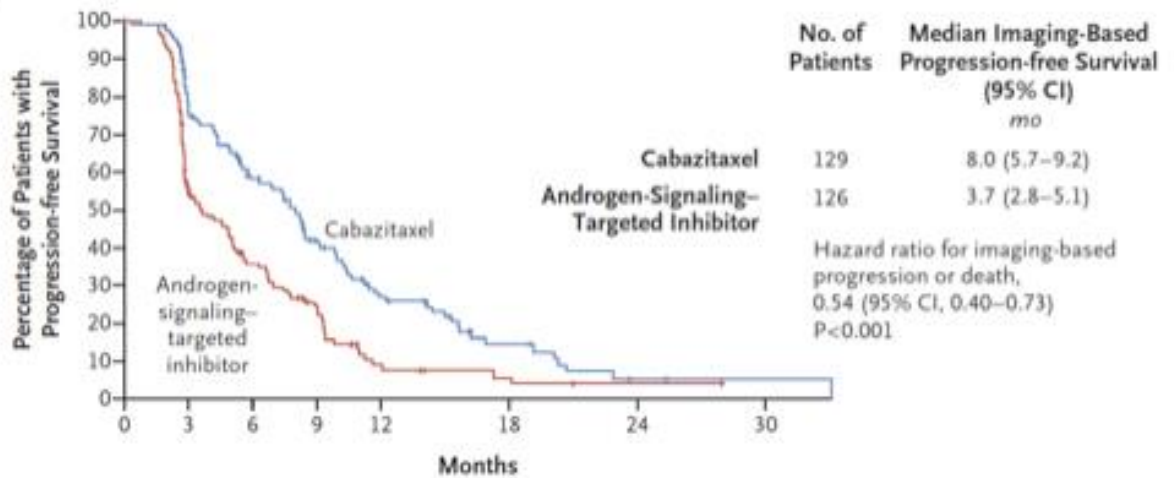
A. Overall Survival



No. at Risk		0	3	6	9	12	18	24	30
Cab		129	122	96	77	51	21	8	2
Androgen-signaling-targeted inhibitor		126	116	88	64	39	11	3	0

B. Imaging-Based Progression-free Survival

Imaging-Based Progression-free Survival



No. at Risk		0	3	6	9	12	18	24	30
Cabazitaxel		129	91	64	41	23	9	2	1
Androgen-signaling-targeted inhibitor		126	61	36	22	7	3	1	0

Εικόνα 18: Μελέτη CARD για τη σύγκριση της θεραπείας με καμπαζίταξέλη ή placebo σε ασθενείς με mCRPC με υποτροπή μετά από χημειοθεραπεία με δοσεταξέλη και ορμονική θεραπεία 1ης γραμμής. Συγκριτική ανάλυση ως προς Α) την τελική επιβίωση, Β) το χρονικό διάστημα έως την απεικονιστική επιδείνωση [38].

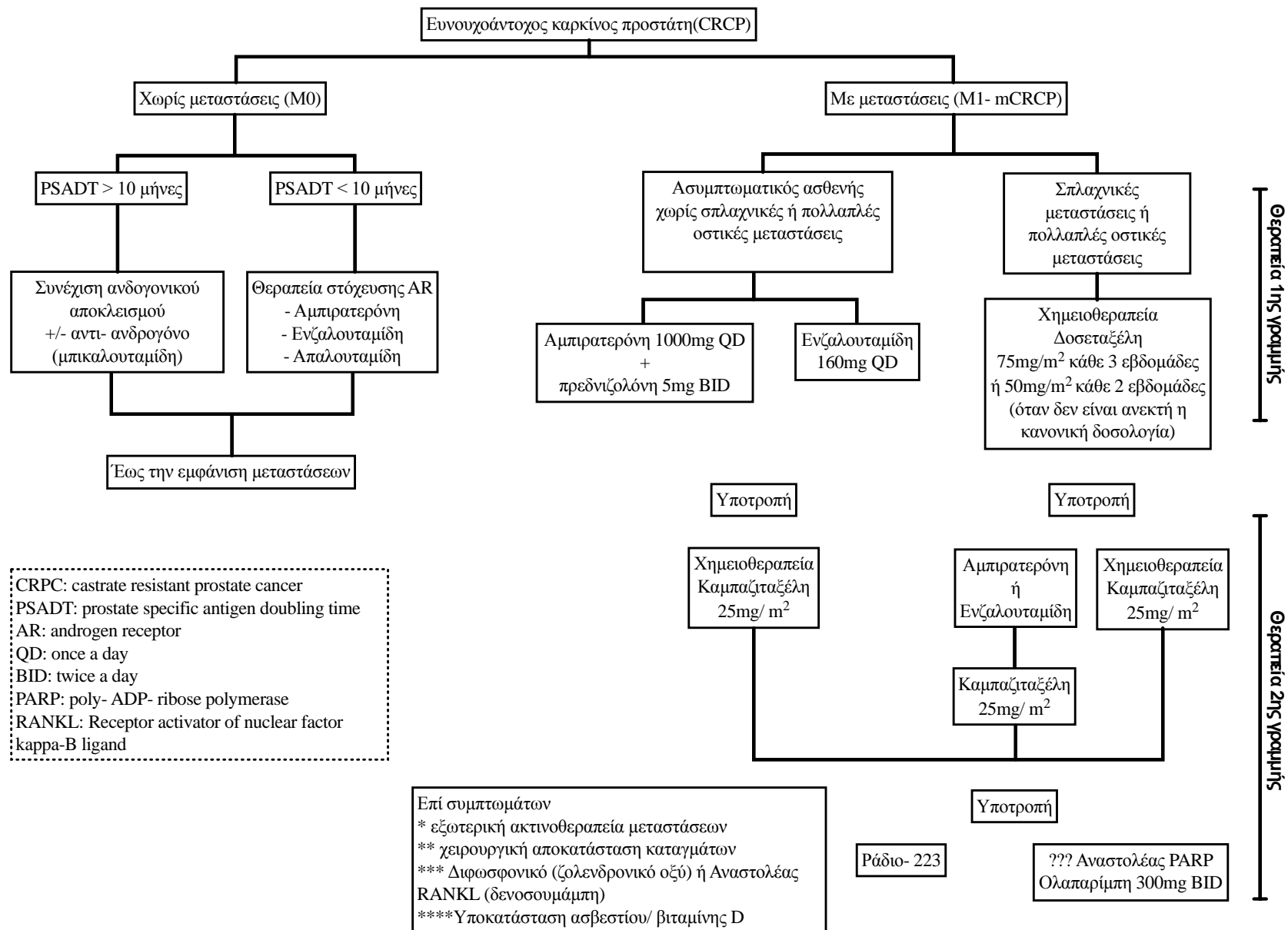
Η ολαπαρίμπη δοκιμάστηκε στη μελέτη φάσεως 3 PROfound [59] σε 245 ασθενείς με υποτροπή του mCRPC μετά από 1-2 κύκλους χημειοθεραπείας και 1-2 κύκλους θεραπείας στόχευσης του ανδρογονικού υποδοχέα. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν ολαπαρίμπη 300mg 2 φορές ημερησίως ή θεραπεία με αμπιρατερόνη ή ενζαλουταμίδη. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ένα ευνοϊκό αποτέλεσμα. Όσον αφορά το χρονικό διάστημα χωρίς απεικονιστική υποτροπή της νόσου, στην ομάδα θεραπείας με ολαπαρίμπη σε ασθενείς με γνωστές γενετικές διαταραχές της επιδιόρθωσης του DNA. Η θεραπεία με ολαπαρίμπη συνδέθηκε με αυξημένη συχνότητα κόπωσης, ναυτίας, αναιμίας και μείωση της όρεξης.

Σε μελέτη φάσεως 2 με 142 ασθενείς με υποτροπή του mCRPC μετά από χημειοθεραπεία με δοσεταξέλη και θεραπεία στόχευσης του ανδρογονικού υποδοχέα καθώς και διαταραχές της διαδικασίας επιδιόρθωσης του DNA, ο συνδυασμός ολαπαρίμπης με αμπιρατερόνη οδήγησε σε αύξηση της επιβίωσης χωρίς απεικονιστική επιδείνωση της νόσου (13,8 μήνες) έναντι της θεραπείας με αμπιρατερόνη (8,2 μήνες). Ωστόσο, ο συνδυασμός ολαπαρίμπης με αμπιρατερόνη συνοδεύτηκε από σημαντικά αυξημένη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών [60].

Τέλος, πρώιμα κλινικά δεδομένα αναδुकνεύουν μία ευεργετική επίδραση του αναστολέα της πρωτεϊνης προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου 1 σε ασθενείς με υποτροπιάζοντα mCRCP και γνωστές διαταραχές τηςκυττατικής επιδιόρθωσης [22]

6.4.3.6. Συμπτωματική θεραπεία στον mCRCP

Οι περισσότεροι ασθενείς με mCRCP εμφανίζουν επώδυνες οστικές μεταστάσεις. Στην περίπτωση αυτή προτείνεται η εξωτερική ακτινοθεραπεία ή χορήγηση ενός διφωσφονικού 3^{ης} γενιάς (ζολενδρονικό οξύ) ή ενός αναστολέα του RANK-L (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, συνδέτης του ενεργοποιητή του υποδοχέα του πυρηνικού παράγοντα κ-β), όπως η δενοσουμάμπη. Συχνότερη επιπλοκή των οστικών μεταστάσεων αποτελούν τα παθολογικά κατάγματα, κυρίως στην περιοχή της σπονδυλικής στήλης. Στην περίπτωση αυτή συστήνεται χειρουργική αποκατάσταση (οστεοσύνθεση/ κυφοπλαστική). Τέλος απαιτούνται συστηματικοί έλεγχοι και κατά περίπτωση υποκατάσταση του ασβεστίου και της βιταμίνης D [22].



Εικόνα 19: Αλγόριθμος θεραπείας στον ορμονοάντοχο καρκίνο του προστάτη

7 Περίληψη

Ο καρκίνος του προστάτη αποτελεί τον συχνότερα εμφανιζόμενο καρκίνο στους άνδρες και την δεύτερη αίτια θανάτου από κακοήθη νοσήματα στον ανδρικό πληθυσμό. Καθώς το σύνολο σχεδόν των ασθενών θα αναπτύξουν κάποιου βαθμού αντοχή στην θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού, είναι απαραίτητη η γνώση των υπάρχουσών θεραπευτικών μεθόδων για την εξατομικευμένη προσέγγιση των ασθενών με ορμονοάντοχο καρκίνο του προστάτη. (castrate-resistant prostate cancer). Στην εργασία αυτή αναλύονται θεραπείες, οι οποίες έχουν επιβεβαιωθεί σε μεγάλες κλινικές μελέτες φάσεως 2 και 3. Ως θεραπείες πρώτης γραμμής θεωρούνται ο ανδρογονικός αποκλεισμός, τα μοντέρνα αντι- ανδρογόνα αμπιρατερόνη και ενζαλουταμίδη και η χημειοθεραπεία με δοσεταξέλη, ενώ ως θεραπείες δεύτερης γραμμής παρουσιάζονται η χημειοθεραπεία με καμπαζιταξέλη, το ράδιο-223 και οι αναστολείς της πολυμεράσης της πολυ-άδενο διφωσφορικής ριβόζης (αναστολείς PARP). Σκοπός της εργασίας είναι η συγκεντρωτική παρουσίαση των αποτελεσμάτων των σχετικών κλινικών μελετών και η παρουσίαση ενός αλγόριθμου για την αντιμετώπιση ανά στάδιο του ορμονοάντοχου καρκίνου του προστάτη.

8 Abstract

Prostate cancer is the most common cancer in men and the second leading cause of death from malignant diseases in the male population. As almost all patients will develop some degree of resistance to androgen blockade therapy, knowledge of existing therapies is essential for the individualized approach of patients with hormone-resistant prostate cancer (CRPC). This study analyzes therapies that have been confirmed in large phase 2 and 3 clinical trials. First-line treatments include androgen blockade, modern anti-androgens such as abiraterone and enzalutamide and chemotherapy with docetaxel, while second-line treatments include chemotherapy with cabazitaxel, radio-223 and ribose poly-adenine diphosphate polymerase inhibitors (PARP inhibitors). The purpose of this study is to present relevant results of the relevant clinical studies and the presentation of an algorithm for the step by step treatment of hormone-resistant prostate cancer.

9 Βιβλιογραφία

1. European Society for Medical Oncology. In: www.esmo.org.
2. Culp MB, Soerjomataram I, Efstathiou JA, Bray F, Jemal A. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *Eur Urol.* 2020;77: 38–52. doi:10.1016/j.eururo.2019.08.005
3. Gann PH. Risk Factors for Prostate Cancer. *Rev Urol.* 2002;4 Suppl 5(Suppl 5):S3-S10.
4. Neslund-Dudas C, Bock CH, Monaghan K, Nock NL, Yang JJ, Rundle A, et al. *SRD5A2* and *HSD3B2* polymorphisms are associated with prostate cancer risk and aggressiveness: *SRD5A2* and *HSD3B2* in Prostate Cancer. *The Prostate.* 2007;67: 1654–1663. doi:10.1002/pros.20625
5. Makridakis N, Akalu A, Reichardt JK. Identification and characterization of somatic steroid 5 α -reductase (*SRD5A2*) mutations in human prostate cancer tissue. *Oncogene.* 2004;23(44):7399-405. doi: 10.1038/sj.onc.1207922. PMID: 15326487.
6. Martignano F, Gurioli G, Salvi S, Calistri D, Costantini M, Gunelli R, et al. *GSTP1* Methylation and Protein Expression in Prostate Cancer: Diagnostic Implications. *Dis Markers.* 2016;2016: 1–6. doi:10.1155/2016/4358292
7. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden: A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos.* 2013;8: 136. doi:10.1007/s11657-013-0136-1
8. Nguyen-Nielsen M, Borre M. Diagnostic and Therapeutic Strategies for Prostate Cancer. *Semin Nucl Med.* 2016;46: 484–490. doi:10.1053/j.semnuclmed.2016.07.002
9. Litwin MS, Tan H-J. The Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer: A Review. *JAMA.* 2017;317: 2532. doi:10.1001/jama.2017.7248
10. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schröder FH. The Role of the Digital Rectal Examination in Subsequent Screening Visits in the European Randomized Study of

- Screening for Prostate Cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol.* 2008;54: 581–588. doi:10.1016/j.eururo.2008.03.104
11. Aus G, Abbou CC, Pacik D, Wolff JM, Zattoni F. EAU Guidelines on Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2005 Oct;48(4):546-51. doi: 10.1016/j.eururo.2005.06.001. PMID: 16046052.
 12. Na R, Wu Y, Xu J, Jiang H, Ding Q. Age-Specific Prostate Specific Antigen Cutoffs for Guiding Biopsy Decision in Chinese Population. Culig Z, editor. *PLoS ONE.* 2013;8: e67585. doi:10.1371/journal.pone.0067585
 13. Dunn MW. Prostate Cancer Screening. *Semin Oncol Nurs.* 2017;33: 156–164. doi:10.1016/j.soncn.2017.02.003
 14. Humphrey PA. Histological variants of prostatic carcinoma and their significance: *Prostatic carcinoma variants.* *Histopathology.* 2012;60: 59–74. doi:10.1111/j.1365-2559.2011.04039.x
 15. ESMO-ACF-Greek-prostate-cancer-guide-patients.pdf.
 16. Sehn JK. Prostate Cancer Pathology : Recent Updates and Controversies. *Mo Med.* 2018 Mar-Apr;115(2):151-155. PMID: 30228708; PMCID: PMC6139855.
 17. Kim EH, Bullock AD. Surgical Management for Prostate Cancer. *Mo Med.* 2018;115(2):142-145.
 18. Hayden AJ, Catton C, Pickles T. Radiation therapy in prostate cancer: a risk-adapted strategy. *Curr Oncol.* 2010;17: S18–S24. doi:10.3747/co.v17i0.704
 19. Bono AV. Overview of Current Treatment Strategies in Prostate Cancer. *Eur Urol Suppl.* 2004;3: 2–7. doi:10.1016/j.eursup.2003.12.002
 20. Attar RM, Takimoto CH, Gottardis MM. Castration-Resistant Prostate Cancer: Locking Up the Molecular Escape Routes. *Clin Cancer Res.* 2009;15: 3251–3255. doi:10.1158/1078-0432.CCR-08-1171
 21. Saad F, Hotte SJ. Guidelines for the management of castrate-resistant prostate cancer. Saad F, Hotte SJ. Guidelines for the management of castrate-resistant prostate cancer. *Can Urol Assoc J.* 2010;4(6):380-384. doi:10.5489/cuaj.10167.

22. Mottet N. EAU - EANM - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines on Prostate Cancer. EAU Guid 2020.
23. Ford OH, Gregory CW, Kim D, Smitherman AB, Mohler JL. Androgen Receptor Gene Amplification and Protein Expression in Recurrent Prostate Cancer. *J Urol*. 2003;170: 1817–1821. doi:10.1097/01.ju.0000091873.09677.f4
24. Linja MJ, Savinainen KJ, Saramaki OR, Tammela TLJ, Vessella RL, Visakorpi T. Amplification and Overexpression of Androgen Receptor Gene in Hormone-Refractory Prostate Cancer.. *Cancer Res*. 2001 May 1;61(9):3550-5. PMID: 11325816.
25. Tomlins SA, Laxman B, Varambally S, Cao X, Yu J, Helgeson BE, et al. Role of the TMPRSS2-ERG Gene Fusion in Prostate Cancer. *Neoplasia*. 2008;10: 177-IN9. doi:10.1593/neo.07822
26. Taplin M-E, Rajeshkumar B, Halabi S, Werner CP, Woda BA, Picus J, et al. Androgen Receptor Mutations in Androgen-Independent Prostate Cancer: Cancer and Leukemia Group B Study 9663. *J Clin Oncol*. 2003;21: 2673–2678. doi:10.1200/JCO.2003.11.102
27. Han G, Buchanan G, Ittmann M, Harris JM, Yu X, DeMayo FJ, et al. Mutation of the androgen receptor causes oncogenic transformation of the prostate. Han G, Buchanan G, Ittmann M, et al. Mutation of the androgen receptor causes oncogenic transformation of the prostate. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(4):1151-1156. doi:10.1073/pnas.0408925102
28. Halkidou K, Gnanapragasam VJ, Mehta PB, Logan IR, Brady ME, Cook S, et al. Expression of Tip60, an androgen receptor coactivator, and its role in prostate cancer development. *Oncogene*. 2003;22: 2466–2477. doi:10.1038/sj.onc.1206342
29. Urbanucci A, Waltering KK, Suikki HE, Helenius MA, Visakorpi T. Androgen regulation of the androgen receptor coregulators. *BMC Cancer*. 2008;8: 219. doi:10.1186/1471-2407-8-219
30. Suzuki K, Nishiyama T, Hara N, Yamana K, Takahashi K, Labrie F. Importance of the intracrine metabolism of adrenal androgens in androgen-dependent prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2007; 10(3):301–6. Epub 2007/03/28.

31. Mostaghel EA, Nelson PS. Intracrine androgen metabolism in prostate cancer progression: mechanisms of castration resistance and therapeutic implications. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008;22: 243–258. doi:10.1016/j.beem.2008.01.003
32. Grossmann ME, Huang H, Tindall DJ. Androgen Receptor Signaling in Androgen-Refractory Prostate Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2001;93: 1687–1697. doi:10.1093/jnci/93.22.1687
33. Feldman BJ, Feldman D. The development of androgen-independent prostate cancer. *Nat Rev Cancer.* 2001;1: 34–45. doi:10.1038/35094009
34. Crawford ED. Long-term Tolerability and Efficacy of Degarelix: 5-Year Results From a Phase III Extension Trial With a 1-Arm Crossover From Leuprolide to Degarelix. *Urology.* 2014;83(5):1122-8. doi: 10.1016/j.urology.2014.01.013. Epub 2014 Mar 22. PMID: 24661333.
35. Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378: 2465–2474. doi:10.1056/NEJMoa1800536
36. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378: 1408–1418. doi:10.1056/NEJMoa1715546
37. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380: 1235–1246. doi:10.1056/NEJMoa1815671
38. de Wit R, de Bono J, Sternberg CN, Fizazi K, Tombal B, Wülfing C, et al. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381: 2506–2518. doi:10.1056/NEJMoa1911206
39. Loriot Y, Eymard J-C, Patrikidou A, Ileana E, Massard C, Albiges L, et al. Prior long response to androgen deprivation predicts response to next-generation androgen receptor axis targeted drugs in castration resistant prostate cancer. *Eur J Cancer.* 2015;51: 1946–1952. doi:10.1016/j.ejca.2015.06.128

40. Khalaf DJ, Annala M, Taavitsainen S, Finch DL, Oja C, Vergidis J, et al. Optimal sequencing of enzalutamide and abiraterone acetate plus prednisone in metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 2, crossover trial. *Lancet Oncol.* 2019;20: 1730–1739. doi:10.1016/S1470-2045(19)30688-6
41. Hussain M, Wolf M, Marshall E, Crawford ED, Eisenberger M. 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. *J Clin Oncol.* 1994;12: 1868–1875. doi:10.1200/JCO.1994.12.9.1868
42. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al. Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer without Previous Chemotherapy. *N Engl J Med.* 2013;368: 138–148. doi:10.1056/NEJMoa1209096
43. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014;371: 424–433. doi:10.1056/NEJMoa1405095
44. Shore ND, Chowdhury S, Villers A, Klotz L, Siemens DR, Phung D, et al. Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomised, double-blind, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2016;17: 153–163. doi:10.1016/S1470-2045(15)00518-5
45. Tannock IF, Horti J, Oudard S, James ND, Rosenthal MA. Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2004 Oct 7;351(15):1502-12. doi: 10.1056/NEJMoa040720. PMID: 15470213.
46. Kellokumpu-Lehtinen P-L, Harmenberg U, Joensuu T, McDermott R, Hervonen P, Ginman C, et al. 2-weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14: 117–124. doi:10.1016/S1470-2045(12)70537-5
47. Scher HI, Halabi S, Tannock I, Morris M, Sternberg CN, Carducci MA, et al. Design and End Points of Clinical Trials for Patients With Progressive Prostate Cancer and Castrate

- Levels of Testosterone: Recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol.* 2008;26: 1148–1159. doi:10.1200/JCO.2007.12.4487
48. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T Immunotherapy for Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2010;363: 411–422. doi:10.1056/NEJMoa1001294
49. Oudard S, Fizazi K, Sengeløv L, Daugaard G, Saad F, Hansen S, et al. Cabazitaxel Versus Docetaxel As First-Line Therapy for Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Randomized Phase III Trial—FIRSTANA. *J Clin Oncol.* 2017;35: 3189–3197. doi:10.1200/JCO.2016.72.1068
50. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels J-P, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *The Lancet.* 2010;376: 1147–1154. doi:10.1016/S0140-6736(10)61389-X
51. Eisenberger M, Hardy-Bessard A-C, Kim CS, Géczi L, Ford D, Mourey L, et al. Phase III Study Comparing a Reduced Dose of Cabazitaxel (20 mg/m²) and the Currently Approved Dose (25 mg/m²) in Postdocetaxel Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer—PROSELICA. *J Clin Oncol.* 2017;35: 3198–3206. doi:10.1200/JCO.2016.72.1076
52. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2012;13: 983–992. doi:10.1016/S1470-2045(12)70379-0
53. de Bono JS, North S, Saad F, Flaig TW, Hainsworth JD, Fléchon A, et al. Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2011; 11.
54. Attard G, Borre M, Gurney H, Loriot Y, Andresen-Daniil C, Kalleda R, et al. Abiraterone Alone or in Combination With Enzalutamide in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer With Rising Prostate-Specific Antigen During Enzalutamide Treatment. *J Clin Oncol.* 2018;36: 2639–2646. doi:10.1200/JCO.2018.77.9827

55. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin M-E, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. Cabot RC, Harris NL, Rosenberg ES, Shepard J-AO, Cort AM, Ebeling SH, et al., editors. *N Engl J Med*. 2012;367: 1187–1197. doi:10.1056/NEJMoa1207506
56. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O’Sullivan JM, Fosså SD, et al. Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2013;369: 213–223. doi:10.1056/NEJMoa1213755
57. Hoskin P, Sartor O, O’Sullivan JM, Johannessen DC, Helle SI, Logue J, et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol*. 2014;15: 1397–1406. doi:10.1016/S1470-2045(14)70474-7
58. Mateo J, Carreira S, Sandhu S, Miranda S, Mossop H, Perez-Lopez R, et al. DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373: 1697–1708. doi:10.1056/NEJMoa1506859
59. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore ND, Sandhu S, et al. PROfound: Phase III study of olaparib versus enzalutamide or abiraterone for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with homologous recombination repair (HRR) gene alterations. *Ann Oncol*. 2019;30: v881–v882. doi:10.1093/annonc/mdz394.039
60. Clarke N, Wiechno P, Alekseev B, Sala N, Jones R, Kocak I, et al. Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19: 975–986. doi:10.1016/S1470-2045(18)30365-6