

Tienen 14/09/2016

HORMONEN OF CYTOSTATICA VOOR HRPC

Dr. Lorenzo Tosco

Urologie, UZ Leuven

Nucleaire Geneeskunde & Moleculaire Beeldvorming, KU Leuven

ledereen * in rz **tienen**

* vriendelijk, inlevend en professioneel

regionaal ziekenhuis
heilig hart tienen vzw

Disclosures

Research grants: **Bayer, Ferring, Ipsen, Janssen**

Consulting or Advisory Role: **Ipsen**

Travel, Accommodation, Expenses: **Bayer**

Programma

- **Definitie van CRPC**
- **Behandelingen tegen mCRPC**
- **Symptomatische +/- viscerale**
- **Symptomatische + botmetastasen**
- **A/Olygo-symptomatische patiënten**
- **RCT's in UZ Leuven**

Definitie van CRPC

CRPC

Castration resistant prostate cancer

Vorige klassieke hormonale behandeling

+

Testosteron < 50 ng/dL of 1.7 nmol/L

+

Progressie

Progressieve CRPC

Testosterone < 50 ng/dL of 1.7 nmol/L

+

Biochemische progressie

PSA > 2ng/ml

en

3 PSA stijgingen (1 week uit elkaar)

+

2 PSA stijgingen van 50% op de nadir

Progressieve CRPC

Biochemische progressie + beeldvorming negatief

Er bestaat NOG **geen** effectieve behandeling

Op ongeveer 2 jaren hebben de patiënten (1/3) bM+

Asymptomatische patiënten

Follow up met PSA (3 maandelijks)

Eventueel botscan/CT scan als PSA stijgt (PSADT)

Symptomatische patiënten

botscan + CT scan

PET/CT

mCRPC

Radiologische progressie

Botmetastasen ≥ 2

en/of

Adenopathieën/Viscerale metastasen

(RECIST criteria)

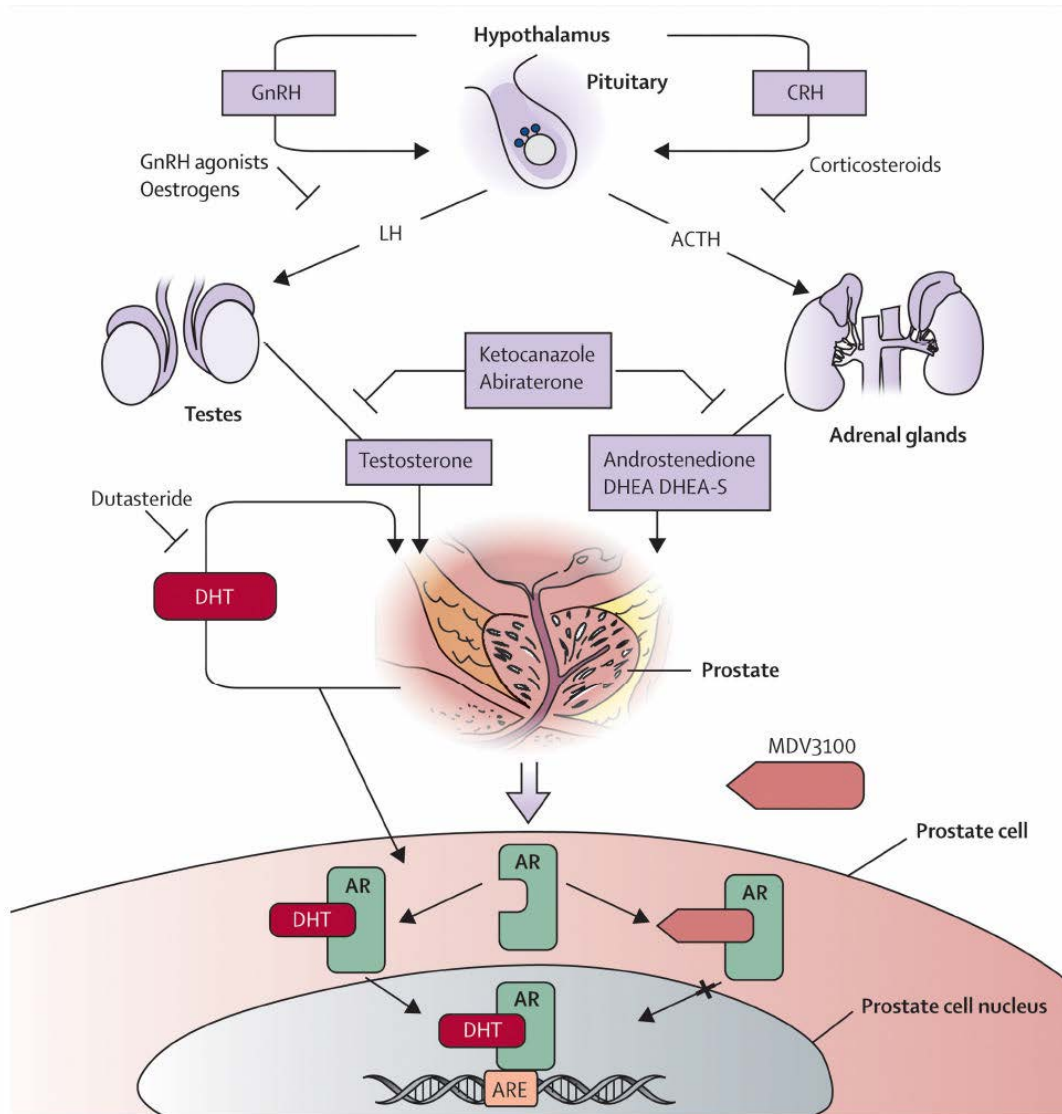
mCRPC

OUDE BEHANDELINGEN

- Vervangen de hormonale medicatie
- Complete androgen blokada (CAB)
- Withdrawal effect
- Chemotherapie

Vanaf 2013 → NIEUWE MOLECULES

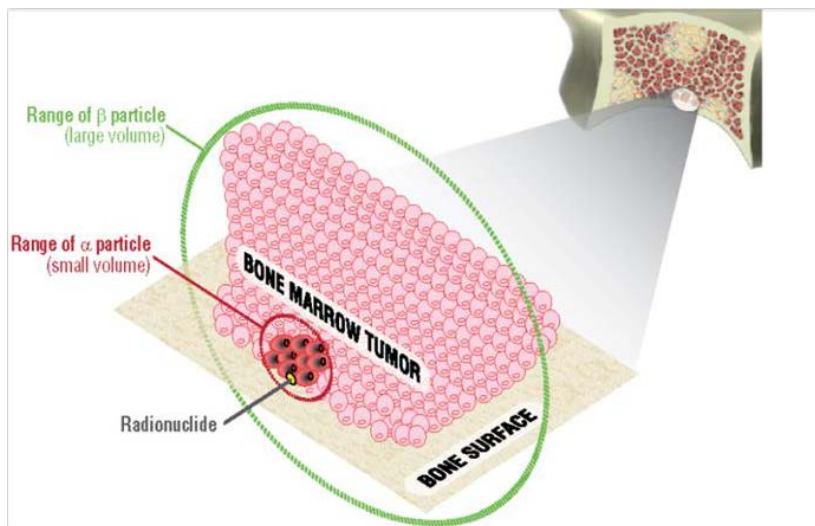
mCRPC



Chen Y, Clegg NJ, Scher HI. Lancet Oncol. 2009 Oct;10(10):981-91

Bot mCRPC → Ra223

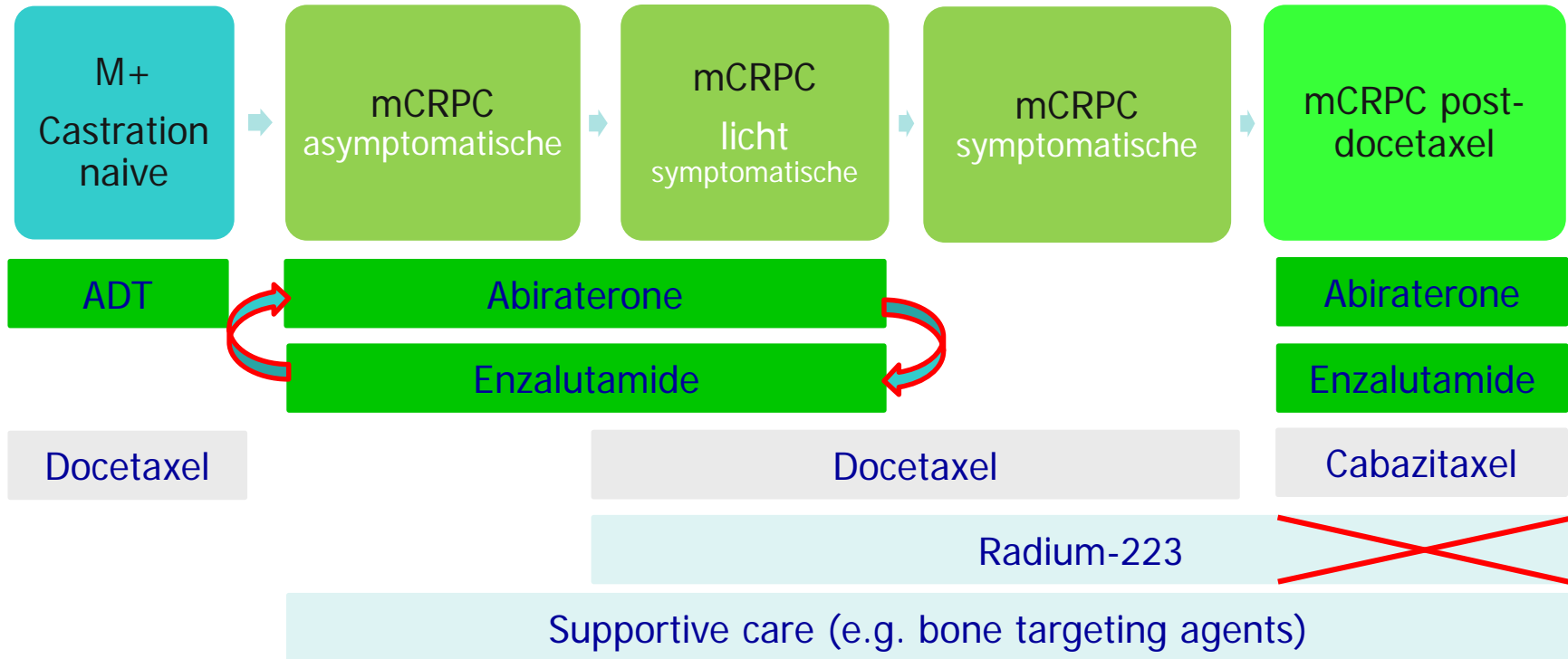
4	9.0122	2	2770 1377	1.83	Be Beryllium
12	24.312	2	1107 478	1.74	Mg Magnesium
20	40.08	2	1440 858	1.32	Ca Calcium
38	87.62	2	1380 748	2.4	Sr Strontium
56	137.34	2	1640 714	2.3	Ba Barium
88	(226)	2	710 44	1.4	Ra Radium



	Dosis (*) (mSv/u per MBq)
op 1 cm	500
op 10 cm	5
op 1 m	0,05

Alfastraling (α) doorkruist slechts maximaal 0,08 mm in het lichaam

Behandelingen tegen advanced PCa en mCRPC 2016



ADT: androgen deprivation therapy

mCRPC: metastatic castration-resistant prostate cancer

MULTIFACTORIËLE

Symptomen



PSA, ALP

Radiologische
progressie

MULTIDISCIPLINAIRE BESLUIT

mCRPC

Symptomatische patiënten

en/of

Viscerale metastasen

DOCETAXEL

mCRPC

Symptomatische patiënten

+

Botmetastasen

Ra223

of

DOCETAXEL

Ra223 INDICATIE

- CRPC
- Ziekteprogressie: botletsels, PSA, botpijn
- **Botmetastasen ≥ 2**
- Botpijn + analgesie (opioiden of niet, EBRT)
- Neurologische symptomen
- Geen of adenopathieën < 3 cm (korte diameter)
- Geen viscerale metastasen (bv niet ouder dan 8 weken)
- Geen docetaxel of indicatie voor docetaxel

RA223 BEHANDELING

- **Maandelijks infusie (NG)**
- **6 cycli**
- **Geen hospitalisatie nodig**
- **Bijwerkingen:**
 - Thrombocytopenia (12% vs 6%)
 - Neutropenia (5% vs 1%)
 - Diarrhea (25% vs 15%)
 - Vomiting (18% vs 14%)

PRE-CHEMO

Study	Agents	N	Indication	HR	ΔOS (mo)
COU-AA-302	ABI/P vs P	1,088	mCRPC (pre-DOC), mild/no symptoms No visceral mets	0.81	+4.4
PREVAIL	ENZ vs pbo	1,717	mCRPC (pre-DOC), mild/no symptoms	0.77	+4.0

POST-CHEMO

Study	Agents	N	Indication	HR	ΔOS (mo)
COU-AA-301	ABI/P vs P	1,195	mCRPC (post-DOC)	0.74	+4.6
AFFIRM	ENZ vs pbo (or P)	1,199	mCRPC (post-DOC)	0.63	+4.8

Enzalutamide-Abiraterone

PRE-DOCETAXEL INDICATIE

- mCRPC
- Ziekteprogressie: PSA, nieuwe botletsels, weke delenletsels
- Pijn in de laatste 24 uur' → Short Form BPI-SF: SCORE 0-3
- Komt niet in aanmerking voor verdere aanpassing van de hormonale therapie
- Geen indicatie voor docetaxel

Enzalutamide

POST-DOCETAXEL INDICATIE

- mCRPC
- Ziekteprogressie: PSA, nieuwe botletsels, weke delenletsels
- Heeft minstens 3 cycli docetaxel ontvangen
- Komt niet in aanmerking voor een tweede docetaxel

Abiraterone

POST-DOCETAXEL INDICATIE

- mCRPC
- Ziekteprogressie: PSA, nieuwe botletsels, weke delenletsels
- Heeft minstens 3 cycli docetaxel ontvangen
- Komt niet in aanmerking voor een tweede docetaxel
- Geen Abiraterone in eerste lijn

mCRPC

ABIRATERONE (ZYTIGA) ?

OF

ENZALUTAMIDE (XTANDI) ?

Bijwerkingen en co-morbiditeit/en

+

Farmacologische interacties

ABIRATERONE (ZYTIGA)

CONTRAINDICATIE

LEVERDISFUNCTIE (Class C Child-Pugh)

ENZALUTAMIDE (XTANDI)

AANDACHT

INSULTEN

Klinische situaties met risico voor insulten

(Stroke, TIA, Bewustzijnsverlies, intracraniële arterioveneuze malformaties, intracraniële tumoren)

mCRPC

Bijwerkingen ABIRATERONE (ZYTIGA)

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

- **Hypokaliëmie**
- **Hypertensie**
- **Oedeem perifeer**
- **Diarree**
- **Urineweginfectie**

mCRPC

Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)

- Leverdysfunctie (ALT, AST, Bil tot)
- Hartfalen, angina pectoris, aritmie, atriale fibrillatie, tachycardie
- Sepsis
- Rash (huid)
- Hematurie
- Breuken

ABIRATERONE (ZYTIGA)

250mg

4 capsules/dag (1000mg/dag) **(nuchter)**

+

Prednison 5mg 1co 2keer/dag

+

ADT **(altijd)**

ABIRATERONE

FOLLOW UP

Eerste 3 maanden (elke 2 weken) → maandelijks

- klinische evaluatie (BD, oedeem, hart)
- ALT, AST, Bil tot
- Ionogram (K) + Nierfunctie

Elke 3 maanden: (Ann Oncol. 2015 Aug;26(8):1589-604)

- CT (MR) + botscan
- PSA, ALP, LDH

ENZALUTAMIDE (Xtandi)

Bijwerkingen

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

- **Asthenie/vermoeidheid**
- **Hoofdpijn**
- **Hypertensie**
- **Opvlieger**

ENZALUTAMIDE (XTANDI)

Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)

- Angst
- Geheugenstoornis, amnesie, aandachtsstoornis, restless legs syndroom
- Gynaecomastie
- Droge huid, pruritus
- Fracturen
- Vallen

ENZALUTAMIDE (XTANDI)

40mg

4 capsules/dag (160mg/dag)

+

ADT (altijd)

ENZALUTAMIDE

FOLLOW UP

Mandelijks:

- klinische evaluatie
- ALT, AST, Bil tot
- Ionogram + Nierfunctie

Elke 2-4 maanden: (Ann Oncol. 2015 Aug;26(8):1589-604)

- CT (MR) + botscan
- PSA, ALP, LDH

Farmacologische interacties

ABIRATERONE (ZYTIGA)

Substraat van CYP3A4 : **PAS OP** met Inhibitoren/Inductoren

Inhibitor CYP2D6, CYP2C8: **PAS OP** met substraten

ENZALUTAMIDE (XTANDI)

Substraat van CYP3A4, CYP2C8: **PAS OP** met Inhibitoren/Inductoren

Inductor CYP3A4, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, UGTs: **PAS OP** met substraten

<http://www.bcfi.be/nl/chapters/1?frag=9990243#cyp>

TRIALS IN UZ LEUVEN

Active NOT recruiting

CRPC

SPARTAN (ARN-509)

PROSPER (Enzalutamide)

mCRPC (PRE-chemo)

PLATO (Enzalutamide)

EUDRaCT 2012-004331-23 (Abiraterone)

EUDRaCT2014-001718-25 (Abiraterone +/- ARN-509)

TRIALS IN UZ LEUVEN

Nieuwe TRIALS

mCRPC (PRE-chemo)

ARMOR3-SV (Galeterone vs Enzalutamide)

mCRPC (POST Abiraterone of Enzalutamide):

NCT02607228 (GS-5829 +/- Enzalutamide)