



AGGIORNAMENTO DELLE TERAPIE (SISTEMICHE E RADIANTI) NEL CARCINOMA DELLA PROSTATA METASTATICO: RACCOMANDAZIONI DELLA RETE ONCOLOGICA DEL PIEMONTE E DELLA VALLE D'AOSTA (Dicembre 2019)

A cura del Gruppo di Studio sui Tumori Urologici

Formatori Maurizio Moroni, Cinzia Ortega, Maria Grazia Ruo Redda

Comitato Estensore

Alessandra Mosca (Coordinatore), Tiziana Angusti, Elena Fea, Elisabetta Garibaldi, Massimiliano Icardi, Stefania Miraglia, Alessandra Mosca, Fernando Munoz, Cinzia Ortega, Marcello Tucci, Francesca Vignani.

Componenti del Gruppo di Studio che hanno approvato il documento

Airaldi Claudia, Allis Simona, Antonini Daniela, Baima Carlo Giuliano, Bardari Franco, Battaglia Antonino, Beldì Debora, Billia Michele, Bollito Enrico, Buttigliero Consuelo, Cante Domenico, Caputo Armando, Castelli Emanuele, Ceci Francesco, Centrella Danilo, Chiapello Germano, Coppola Pietro, Dal Canton Orietta, De Luca Stefano, Destefanis Paolo, Di Stasio Andrea, Dongiovanni Diego, Durante Oreste, Fabozzi Teresa, Fea Elena, Fraire Flavio, Garibaldi Elisabetta, Gatti Alice, Girelli Giuseppe, Guarneri Alessia, Guercio Stefano, Guglielmini Pamela Francesca, Icardi Massimiliano, Lillaz Beatrice, Maffei Nicola, Manachino Domenico, Mele Fabrizio, Miraglia Stefania, Mosca Alessandra, Munoz Hernandez Fernando, Oderda Marco, Palesandro Erica, Pasquale Massimo, Pirro Valeria, Ruggiero Luca, Russo Filippo, Sirotoová Zuzana, Solitro Federica, Sommatino Francesco, Tucci Marcello, Vanella Paola, Varvello Francesco, Vignani Francesca, Vormola Roberto, Zitella Andrea.



INDICE

1. Carcinoma prostatico metastatico ormono-sensibile (mHSPC): ormonoterapia
2. Carcinoma prostatico metastatico ormono-sensibile (mHSPC): chemioterapia
3. Carcinoma prostatico resistente alla castrazione non metastatico (M0 CRPC): ormonoterapia
4. Carcinoma prostatico resistente alla castrazione metastatico (mCRPC): ormonoterapia
5. Carcinoma prostatico resistente alla castrazione metastatico (mCRPC): chemioterapia
6. Metastasi ossee da carcinoma prostatico: Zoledronato, Denosumab, Radium-223 e salute dell'osso
7. Radioterapia nel carcinoma prostatico metastatico

1. CARCINOMA PROSTATICO METASTATICO ORMONO-SENSIBILE (mHSPC): ORMONOTERAPIA

Dr Massimiliano Icardi, Dr.ssa Stefania Miraglia, Dr.ssa Alessandra Mosca, Dr.ssa Cinzia Ortega

In virtù dell'elevata ormono-dipendenza del carcinoma della prostata, la terapia di deprivazione androgenica (ADT) rappresenta il trattamento di scelta nei pazienti con malattia metastatica. L'orchietomia bilaterale rappresenta il metodo più rapido ed economico per conseguire l'obiettivo; in alternativa, i livelli di testosteronemia possono essere diminuiti a livelli compatibili con la castrazione (<50 ng/dl) tramite l'inibizione farmacologica della sintesi di testosterone, con l'utilizzo di analoghi agonisti o antagonisti dell'LHRH.

La castrazione farmacologica con LHRH-agonisti può indurre nella fase iniziale un peggioramento dei sintomi clinici a causa di un iniziale, transitorio incremento dei livelli di testosterone, che può stimolare la crescita tumorale (flare-up).

Tale fenomeno può essere evitato mediante un trattamento iniziale con l'antiandrogeno periferico Bicalutamide 50 mg/die, mantenuto per 2-4 settimane, e poi sospeso.

Il trattamento continuativo con antiandrogeno periferico (**Bicalutamide** 50 mg/die) in associazione a LHRH-agonista (BAM = blocco androgenico massimale, o BAT = blocco androgenico totale) può essere considerato in virtù del modesto vantaggio sulla sopravvivenza globale; tuttavia, in base ai risultati non univoci e non recenti degli studi clinici di riferimento, dei più attuali dati estrapolabili dagli studi registrativi dei nuovi farmaci ormonali, nonché della biologia dinamica del carcinoma prostatico e della relativa possibile pressione farmacologica, è sempre opportuno considerare benefici e rischi (effetti collaterali a breve, medio e lungo termine) del BAM/BAT rispetto alla ADT con solo LHRH-agonista o antagonista.

Gli antagonisti dell'LHRH, invece, inibendo direttamente l'LHRH a livello ipofisario attraverso un meccanismo di tipo competitivo, consentono di evitare il fenomeno del flare-up, e possono essere somministrati senza l'associazione di Bicalutamide.

Abiraterone, Enzalutamide, Apalutamide e Darolutamide (ODM-201) appartengono ai farmaci ormonali di nuova generazione.

L'efficacia di Abiraterone Acetato (AA) + Prednisone in associazione all'ADT, rispetto alla sola ADT, è stata valutata in due studi:

-LATITUDE: studio di fase III randomizzato multicentrico, in cui sono stati arruolati pazienti affetti da neoplasia prostatica metastatica alla diagnosi e non sottoposta a precedente trattamento locale o sistemico.

Tutti i pazienti inclusi nello studio (1199: 597 assegnati al braccio AA 1000 mg/die+prednisone 5mg/die+ADT; 602 trattati con solo LHRH analogo+placebo) presentavano una malattia ad alto rischio, definita dalla presenza di almeno due tra i seguenti criteri: Gleason score uguale o superiore a 8, almeno 3 lesioni ossee, presenza di metastasi viscerali misurabili.

I due endpoints primari dello studio erano sopravvivenza globale (OS) e sopravvivenza libera da progressione radiologica (rPFS).

Il tempo mediano di sopravvivenza libera da progressione è stato 33 mesi nei pazienti trattati con AA e 14.8 mesi nei pz trattati con placebo. Ad un follow-up mediano di 34 mesi è stato osservato un tasso di mortalità per ogni causa pari al 28% nel trattamento con AA rispetto al 39% nel braccio con placebo.

-STAMPEDE: studio randomizzato, con più bracci di trattamento e multi-steps, che ha valutato nel tempo l'utilizzo di diversi trattamenti confrontati con la terapia standard (ADT) in pazienti hormone-naive con malattia localmente avanzata o metastatica. Sono stati arruolati 1917 pazienti di cui 957 trattati con sola ADT e 960 con AA100 mg/die+prednisone 5 mg/die+ADT; i criteri di inclusione erano neoplasia metastatica prostatica di nuova diagnosi, oppure metastasi linfonodali o la presenza di malattia localmente avanzata oppure una malattia precedentemente trattata con chirurgia o radioterapia e ricaduta con caratteristiche di alto rischio.

L'obiettivo principale dello studio era la OS. Lo studio ha mostrato un vantaggio significativo in termini di sopravvivenza globale nel gruppo di trattamento con AA+P con una percentuale di sopravvivenza 3 anni dell'83% rispetto al 76% nel braccio con placebo+ADT. Osservando il sottogruppo dei pazienti con malattia metastatica il vantaggio è ancora più significativo (HR 0.61). Nel sottogruppo dei pazienti non metastatici non è per ora stato dimostrato un vantaggio in termini di OS.

Attualmente (Dicembre 2019), AIFA non ha ancora autorizzato l'utilizzo di AA+P nella pratica clinica quotidiana per i pazienti con carcinoma prostatico metastatico ormono-sensibile.

Condizione	Farmaci	Biibliografia
mHSPC di nuova diagnosi due tra i seguenti criteri: <ul style="list-style-type: none"> • Gleason score uguale o superiore a 8 • almeno 3 lesioni ossee • presenza di metastasi viscerali misurabili 	Abiraterone acetato 1000 mg/die + prednisone 5 mg/die+ADT	LATITUDE Fizazi NEJM 2017
mHSPC di nuova diagnosi	Abiraterone acetato 1000 mg/die + prednisone 5 mg/die+ADT	STAMPEDE James NEJM 2017

A Luglio 2019 sono stati pubblicati i due studi di fase III con Enzalutamide (studio ENZAMET) e con Apalutamide (studio TITAN) in pazienti con carcinoma prostatico metastatico ormonosensibile, dimostrando l'efficacia di entrambi i farmaci nei confronti della sola ADT in questo setting di pazienti.

Al momento (Dicembre 2019), AIFA non ha ancora autorizzato l'utilizzo di questi due farmaci nei pazienti con neoplasia prostatica metastatica ormono-sensibile.

In questa tipologia di pazienti, ulteriori due studi di fase III sono ancora in corso (ma con arruolamento terminato), rispettivamente con Enzalutamide (studio ARCHES) e con Darolutamide (ODM-201; studio ARASENS). Nello studio ARCHES, Enzalutamide ha confermato il beneficio sulla r-PFS (end point primario), ma non sono ancora stati pubblicati i risultati sulla OS.

BIBLIOGRAFIA

1. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet, 2000. 355: 1491.
2. Schmitt, B., *et al.* Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2000: Cd001526.

3. Akaza, H., *et al.* Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. *Cancer*, 2009. 115: 3437.
4. Akaza H. Combined androgen blockade for prostate cancer: Review of efficacy, safety and cost-effectiveness. *Cancer Sci*, 2011. 102: 51-56.
5. Klotz L *et al.*, Disease control outcomes from analysis of pooled individual patient data from five comparative randomised clinical trial of degarelix versus luteinising hormone –releasing hormone agonist *Eur Urol* 2014. 66:1101-8.
6. Fizazi, K., *et al.* Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2017. 377: 352.
7. James, N.D., *et al.* Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N. Engl J Med*, 2017. 377: 338.
8. Chi KN *et al.* Apalutamide for metastatic castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med*, 2019. 381: 13-24.
9. Davis ID *et al.* Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*, 2019. 381: 121-131.
10. Armstrong AJ *et al.* ARCHES: a randomized, phase III study of Androgen Deprivation Therapy with Enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2019. 37: 2974-2986.
11. ODM-201 in addition to standard ADT and Docetaxel in Metastatic Castration Sensitive Prostate Cancer (ARASENS). *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT02799602. www.clinicaltrials.gov.
12. Mottet N *et al.*, EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2018.
13. EAU Guidelines 2019, Prostate Cancer, www.uroweb.com.
14. Linee Guida AIOM 2019, Carcinoma della prostata, www.aiom.it.

2. CARCINOMA PROSTATICO METASTATICO ORMONO-SENSIBILE (mHSPC): CHEMIOTERAPIA

Dr Marcello Tucci, Dr.ssa Francesca Vignani

Nei pazienti affetti da tumore prostatico, metastatici all'esordio di malattia, ormono-sensibile, "fit" per un trattamento chemioterapico, l'impiego di **Docetaxel** up-front in associazione all'impiego di ADT andrebbe sempre preso in considerazione.

Tale impiego è supportato dai risultati di tre studi randomizzati: GETUG 15, CHAARTED e STAMPEDE. Questi tre studi hanno confrontato l'impiego di Docetaxel 75 mg/mq per 6 cicli in associazione all'ADT verso la sola ADT in pazienti affetti da tumore prostatico ormono-sensibile. L'impiego del Deltacortene in associazione al docetaxel non era mandatorio nei 3 studi.

Lo studio GETUG 15 ha arruolato pazienti con malattia metastatica. Lo studio non ha raggiunto l'end point primario: l'OS mediana è risultata pari a 58.9 mesi nel braccio sperimentale che prevedeva chemioterapia + ormonoterapia vs 54.2 mesi nel braccio di ormonoterapia standard ($p=0.95$). Una successiva analisi con aggiornamento dei dati di sopravvivenza ha dimostrato un trend a favore dell'impiego della chemioterapia up-front nella popolazione "high volume" senza comunque raggiungere la significatività statistica: OS mediana 60,9 mesi nel braccio sperimentale vs 46.5 mesi nel braccio standard di terapia ($p=0.14$).

Lo studio CHAARTED ha arruolato pazienti con malattia metastatica, stratificati in base al carico di malattia in pazienti "high volume" e "low volume". Lo studio ha raggiunto l'end point primario: l'OS mediana è risultata pari a 57.6 mesi nel braccio sperimentale di chemioterapia + ormonoterapia vs 44 mesi nel braccio di ormonoterapia standard ($p < 0.001$). L'analisi del dato di sopravvivenza nella popolazione high volume dello studio ha dimostrato un vantaggio maggiore dell'impiego della chemioterapia up-front in questa popolazione: OS mediana 49.2 mesi nel braccio sperimentale vs 32.2 mesi nel braccio standard di terapia ($p < 0.001$).

Lo studio STAMPEDE ha arruolato pazienti con malattia metastatica o N1 o che avessero due dei tre seguenti criteri: T3/4, PSA ≥ 40 ng/mL o Gleason 8-10. Limitatamente all'analisi dei risultati ottenuti nella popolazione metastatica, l'OS mediana è risultata pari a 60 mesi nel braccio sperimentale di chemioterapia + ormonoterapia vs 45 mesi nel braccio di ormonoterapia standard ($p < 0.005$).

In tutti e tre gli studi la tossicità riportata è stata prevalentemente ematologica con neutropenia G3-G4 nel 12-15% della popolazione e neutropenia febbrile G3-G4 nel 6-12 % della popolazione.

Sulla base dei dati riportati si può oggi affermare che la popolazione che maggiormente beneficia dell'impiego di Docetaxel up-front è la popolazione con una malattia "high volume" alla diagnosi, ovvero quella popolazione che alla diagnosi presenta metastasi viscerali oppure presenta almeno 4 localizzazioni metastatiche ossee di cui una localizzata al di fuori di colonna vertebrale o bacino.

L'impiego di Docetaxel up-front in altri sottogruppi di pazienti ad oggi va valutato attentamente considerando i potenziali benefici ed effetti tossici attesi dall'impiego della chemioterapia in questo setting di pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Gravis, G., et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2013. 14: 149.
2. Gravis G., et al. Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. *Eur Urol*, 2016. 70 :256.
3. Sweeney, C.J., et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2015. 373: 737.
4. James, N.D., et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet*, 2016. 387: 1163.

3. CARCINOMA PROSTATICO RESISTENTE ALLA CASTRAZIONE NON METASTATICO (M0 CRPC): ORMONOTERAPIA

Dr Massimiliano Icardi, Dr.ssa Stefania Miraglia, Dr.ssa Cinzia Ortega

Si definisce “resistente alla castrazione” la neoplasia prostatica (CRPC) che progredisce in corso di terapia androgeno-deprivativa (ADT) e in cui si verificano le seguenti condizioni:

- Testosterone circolante ≤ 50 ng/dL;
- Progressione biochimica: tre incrementi consecutivi del PSA ad una settimana di distanza, con almeno due incrementi del 50% al di sopra del valore di nadir;
- PSA > 2 ng/mL.

E' possibile che tale condizione di CRPC possa manifestarsi in assenza di malattia radiologicamente evidenziabile (M0) con le metodiche diagnostiche standard (SOTB e TC).

In questo setting di malattia, le scelte terapeutiche prevedono:

1. la prosecuzione della sola soppressione gonadica con **ADT** fino ad evidenza radiologica di metastasi (in particolare in pazienti con PSA-DT > 10 mesi)
2. **l'aggiunta di Bicalutamide 50 mg/die** all'ADT, ottenendo una temporanea riduzione del PSA, senza consensuale franca evidenza scientifica di aumento di sopravvivenza cancro-specifica.

Tre studi clinici randomizzati di fase III recentemente pubblicati (vedi tabella) hanno valutato in questo setting di pazienti altrettanti nuovi anti-androgeni di nuova generazione (Apalutamide, Enzalutamide e Darolutamide). Di tutti e 3 gli studi, l'end point primario era la sopravvivenza libera da metastasi (MFS), e gli end point secondari erano OS, tollerabilità e QoL. I pazienti inclusi non presentavano metastasi dopo TC/SOTB ed avevano un PSA-DT < 10 mesi.

-Studio SPARTAN: 1200 pazienti affetti da M0 CRPC randomizzati a trattamento con **Apalutamide** vs Placebo. MFS 40.5 mesi a favore di Apalutamide vs placebo (16.2 mesi). Altri end point raggiunti: PFS, tempo alla progressione sintomatica, OS.

-Studio PROSPER: ha valutato efficacia di **Enzalutamide** vs placebo. L'end point primario, raggiunto in modo statisticamente significativo, era la MFS (36.6 mesi con Enzalutamide vs 14.7 mesi con placebo). End points secondari raggiunti: tempo di progressione biochimica (PSA), tempo all'utilizzo di una nuova linea di terapia; nessuna differenza in termini di OS (risultati immaturi).

-Studio ARAMIS: ha valutato efficacia e tollerabilità di **Darolutamide** vs placebo in 1509 pazienti con M0 CRPC e PSA-DT \leq 10 mesi. L'end point primario raggiunto era la MFS (40.4 vs 18.4 mesi). Gli end points secondari includevano: OS, TTP del dolore, tempo alla chemioterapia, comparsa primo evento sintomatico scheletrico, profilo di tollerabilità. I dati di OS sono immaturi. Attualmente (Dicembre 2019), Apalutamide è stato somministrato solo nel programma di uso compassionevole (chiuso); Enzalutamide ha l'indicazione in Gazzetta Ufficiale ma non è rimborsabile attraverso AIFA; Darolutamide è somministrabile solo nel programma di uso compassionevole.

Condizione	Farmaci	Bibliografia e autorizzazioni
<p>M0 CRPC</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) assenza di malattia metastatica (TC/SOTB) 2) linfonodi pelvici <2 cm al di sotto della biforcazione iliaca permessi (N1) 3) In terapia con ADT 4) In progressione biochimica con PSA-DT\leq10 mesi 	<p style="text-align: center;">APALUTAMIDE</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p style="text-align: center;">ADT</p>	<p style="text-align: center;">Smith et al, NEJM 2018</p> <p style="text-align: center;">Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer.</p> <p style="text-align: center;">Small et al, Ann Oncol 2019</p> <p style="text-align: center;">Apalutamide and overall survival in non-metastatic castration-resistant prostate cancer</p> <p style="text-align: center;">(Non autorizzato AIFA)</p>
<p>M0 CRPC</p> <ol style="list-style-type: none"> 5) Assenza di malattia metastatica (TC/SOTB) 6) PSA basale \geq2 ng/mL 7) In terapia con ADT 8) In progressione biochimica con PSA-DT\leq10 mesi 	<p style="text-align: center;">ENZALUTAMIDE</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p style="text-align: center;">ADT</p>	<p style="text-align: center;">Hussain M et al, NEJM 2018</p> <p style="text-align: center;">Enzalutamide in men with non-metastatic, castration-resistant prostate cancer</p> <p style="text-align: center;">(Gazzetta Ufficiale 28.10.2019, non rimborsabile da SSN)</p>

<p>M0 CRPC</p> <ul style="list-style-type: none"> • Assenza di malattia metastatica (TC/SOTB) • In terapia con ADT • In progressione biochimica con PSA-DT\leq10 mesi 	<p>DAROLUTAMIDE</p> <p>+</p> <p>ADT</p>	<p>Fizazi K et al, NEJM 2019</p> <p>Darolutamide in non-metastatic, castration-resistant prostate cancer</p> <p>(Non autorizzato AIFA)</p>
--	---	--

4. CARCINOMA PROSTATICO RESISTENTE ALLA CASTRAZIONE METASTATICO (mCRPC): ORMONOTERAPIA

Dr Massimiliano Icardi, Dr.ssa Stefania Miraglia, Dr.ssa Cinzia Ortega

I pazienti con malattia metastatica in progressione in corso di ADT (=resistente alla castrazione; mCRPC) sono candidabili a trattamento sia ormonale sia chemioterapico.

Sono disponibili alcuni dati a favore del mantenimento della soppressione androgenica in corso di trattamenti successivi ad ADT nel mCRPC, ma non vi sono studi prospettici di fase III.

Tuttavia, in relazione al fatto che gli studi citati di seguito fanno riferimento ad una popolazione di pazienti che ha proseguito la terapia di soppressione androgenica, si suggerisce il mantenimento della terapia con LHRH analoghi.

Ormonoterapia in mCRPC chemo-naive

Condizione	Farmaci	Bibliografia di riferimento
<p>mCRPC</p> <ul style="list-style-type: none"> - PS 0-1 - non malattia viscerale - non precedente trattamento con Docetaxel - progressione biochimica e/o strumentale 	<p>Abiraterone Acetato</p> <p>+</p> <p>Prednisone</p>	<p>COU-AA-302 Ryan CJ, et al.2013</p>

<p>mCRPC</p> <ul style="list-style-type: none"> - PS 0-1 - malattia viscerale (*) - non precedente trattamento con Docetaxel - progressione biochimica e/o strumentale <p>(*) 10% dei pazienti in studio registrativo</p>	<p>Enzalutamide</p>	<p>PREVAIL Beer TM, <i>et al.</i> 2014</p>

Non sono disponibili studi di confronto diretto per definire quale farmaco utilizzare: laddove le caratteristiche della malattia, l'assenza di sintomi e di malattia viscerale, le caratteristiche del paziente e le sue preferenze abbiano portato alla scelta della terapia ormonale, nell'algoritmo decisionale si dovrà tenere conto del profilo di tossicità dei due farmaci disponibili, anche in relazione alle comorbilità del paziente.

- Paziente diabetico, iperteso, cardiopatico: valutare utilizzo di Enzalutamide.
- Paziente con storia di crisi comiziali, cefalea, disturbi cognitivi, ansia: valutare utilizzo di Abiraterone.

Ormonoterapia in mCRPC precedentemente chemiotrattato

Condizione	Farmaci	Bibliografia di riferimento
<p>mCRPC</p> <ul style="list-style-type: none"> - PS 0-2 - malattia viscerale - precedente trattamento con Docetaxel - progressione biochimica e/o strumentale 	<p>Abiraterone Acetato</p> <p>+</p> <p>Prednisone</p>	<p>COU-AA-301</p> <p>Fizazi, K., et al. Lancet Oncol, 2012.</p> <p>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.</p>
<p>mCRPC</p>		<p>AFFIRM</p> <p>Scher, H.I., et al. N Engl J Med,</p>

<ul style="list-style-type: none"> - PS 0-2 - malattia viscerale - precedente trattamento con Docetaxel - progressione biochimica e/o strumentale 	Enzalutamide	2012. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy.
---	---------------------	--

Non sono disponibili studi prospettici di confronto diretto tra Abiraterone ed Enzalutamide per definire quale farmaco utilizzare per primo dopo fallimento della terapia con Docetaxel. Laddove le caratteristiche della malattia e della progressione, le caratteristiche del paziente e le sue aspettative, abbiano portato alla scelta della terapia ormonale, nell'algoritmo decisionale si dovrà tenere conto di:

- profilo di tossicità dei due farmaci disponibili;
- comorbilità del paziente;
- eventuale utilizzo di uno dei due farmaci in fase pre-Docetaxel.

Ormonoterapia in mCRPC – IPOTESI DI SEQUENZA -

Condizione	Farmaci
mCRPC <ul style="list-style-type: none"> - PS 0-1 - I linea: DOCETAXEL 	Abiraterone Acetato + Prednisone o Enzalutamide (1)
mCRPC <ul style="list-style-type: none"> - PS >1 - I linea: DOCETAXEL 	Abiraterone Acetato + Prednisone o

	Enzalutamide (1)
mCRPC - PS 0-1 - I linea: ABIRATERONE	Docetaxel
mCRPC - PS 0-1 - I linea: ENZALUTAMIDE	Docetaxel
mCRPC - PS 0-2 - ABIRATERONE -> DOCETAXEL	Enzalutamide
mCRPC - PS 0-2 - ENZALUTAMIDE -> DOCETAXEL	Abiraterone acetato + Prednisone
mCRPC - PS 0-2 - DOCETAXEL -> ABIRATERONE	Cabazitaxel
mCRPC - PS 0-2 - DOCETAXEL -> ENZALUTAMIDE	Cabazitaxel

(1): nella scelta della terapia ormonale, in assenza di evidenze scientifiche, valgono le considerazioni riportate in precedenza (profilo di tossicità, comorbidità). In questo setting deve essere considerata anche la terapia di II linea con Cabazitaxel (vedi capitolo 5).

In base alla possibile cross-resistenza tra Enzalutamide e Abiraterone, questi due farmaci ormonali non dovrebbero essere proposti in sequenza.

5. CARCINOMA PROSTATICO RESISTENTE ALLA CASTRAZIONE METASTATICO (mCRPC): CHEMIOTERAPIA

Dr.ssa Alessandra Mosca, Dr Marcello Tucci, Dr.ssa Francesca Vignani

La chemioterapia con **Docetaxel** è indicata nel trattamento del paziente affetto da carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione in prima linea sulla base dei risultati dello studio TAX 327 che ha dimostrato un vantaggio in termini di OS dell'impiego di Docetaxel 75 mg/mq ogni 21 giorni in associazione a prednisone 10 mg al giorno rispetto a Mitoxantrone 12 mg/mq ogni 21 giorni + Prednisone 10 mg al giorno (OS mediana: 19.2 vs 16.3 mesi, $p < 0.004$) (1,2).

Non abbiamo attualmente a disposizione dati derivanti da studi prospettici randomizzati o marcatori predittivi di risposta in grado di indirizzare la scelta del clinico in I linea.

Il trattamento con Docetaxel è da preferire al trattamento con agenti ormonali di nuova generazione nel caso in cui il paziente sia sintomatico. Gli studi che hanno testato l'attività di Abiraterone ed Enzalutamide in I linea hanno infatti arruolato esclusivamente pazienti asintomatici o lievemente sintomatici mentre l'efficacia del Docetaxel è stata dimostrata anche nei pazienti con dolore (2).

Il trattamento con Docetaxel in I linea potrebbe essere preso in considerazione in prima istanza in presenza di specifiche caratteristiche della malattia come la presenza di malattia viscerale, la rapida cinetica del PSA (PSA-DT < 55 giorni) e la breve durata di risposta alla terapia di deprivazione androgenica (< 12 mesi) (3).

La schedula trisettimanale con Docetaxel 75 mg/mq è quella che ha dimostrato un impatto significativo sulla sopravvivenza (1,5). Il Docetaxel può essere protratto fino ad un massimo di 10 cicli.

La schedula bisettimanale con Docetaxel 50 mg/mq ogni 14 giorni può essere presa in considerazione qualora il paziente non sia candidabile al trattamento trisettimanale (5).

La schedula settimanale con Docetaxel 30 mg/mq non ha dimostrato impatto significativo sulla sopravvivenza (1).

La chemioterapia con **Cabazitaxel** è indicata nel trattamento del paziente affetto da carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione in progressione di malattia dopo o durante il trattamento con Docetaxel sulla base dei risultati dello studio TROPIC.

Lo studio TROPIC ha dimostrato un vantaggio in termini di OS dell'impiego di Cabazitaxel 25 mg/mq ogni 21 giorni in associazione a Prednisone 10 mg al giorno rispetto a Mitoxantrone 12 mg/mq ogni 21 giorni + prednisone 10 mg al giorno (OS mediana: 15.1 vs 12.7 mesi, $p < 0.001$) (7). Sulla base dello studio PROSELICA il dosaggio di Cabazitaxel 20 mg/mq ogni 21 giorni può essere considerato un'alternativa valida nel paziente più fragile o fortemente pretrattato in ragione di un migliore profilo di tossicità e di una sostanziale equivalenza dell'efficacia in termini di OS (8).

In ogni caso, in corso di trattamento con Cabazitaxel deve essere presa in considerazione una profilassi primaria con G-CSF in pazienti ad alto rischio di sviluppare complicanze da neutropenia prolungata (età >65 anni, basso performance status, pregressi episodi di neutropenia febbrile, precedente terapia radiante, condizioni nutrizionali precarie o altre comorbilità gravi).

Il trattamento con Cabazitaxel può essere protratto fino ad un massimo di 10 cicli.

Relativamente alla sequenza terapeutica, in un recente studio prospettico randomizzato (studio CARD) (9) con Cabazitaxel 25 mg/mq ev ogni 21 gg + Prednisone in 255 pazienti affetti da mCRPC e sottoposti a precedente terapia sia con Docetaxel sia con Enzalutamide o Abiraterone, Cabazitaxel è risultato più efficace in III linea dopo Docetaxel ed una ormonoterapia di nuova generazione rispetto ad un farmaco ormonale (Abiraterone o Enzalutamide) non ancora utilizzato, sia in termini di r-PFS (end point primario), sia per OS, PFS, PSA response (end points secondari). Anche in considerazione della possibile cross-resistenza tra i due farmaci ormonali di nuova generazione, nei pazienti con mCRPC la sequenza terapeutica "Docetaxel -> Enzalutamide o Abiraterone -> Cabazitaxel -> Abiraterone o Enzalutamide" dovrebbe essere considerata (cfr anche capitolo 4).

I recenti progressi nella caratterizzazione del profilo molecolare del tumore prostatico hanno permesso di dimostrare che una porzione significativa dei pazienti affetti da carcinoma prostatico avanzato resistente alla castrazione sono portatori di difetti genici dei meccanismi della riparazione del DNA (10). Queste mutazioni geniche possono potenzialmente conferire sensibilità ai trattamenti a base di agenti contenenti platino ma ad oggi l'attività della chemioterapia contenente platino non è stata prospetticamente valutata in pazienti affetti da mCRPC selezionati sulla base di un profilo molecolare.

Si può affermare che **agenti chemioterapici contenenti platino** possono essere impiegati nel trattamento dei pazienti affetti da mCRPC, al di fuori di una sperimentazione clinica, solo dopo il fallimento degli agenti approvati dall'autorità regolatoria con questa indicazione.

L'impiego di altri farmaci chemioterapici che non hanno dimostrato in studi clinici efficacia in termini di incremento della sopravvivenza (Mitoxantrone, Vinorelbina, Etoposide, Ciclofosfamide) deve essere eventualmente riservato a casi molto selezionati, qualora non sia possibile l'arruolamento del paziente in uno studio clinico.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Tannock, I.F., et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*, 2004. 351: 1502.
- 2- Berthold, D.R., et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol*, 2008. 26: 242.
- 3- Maroto P, et al. Expert opinion on first-line therapy in the treatment of castration-resistant prostate cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 100:127-36.
- 4- EAU guidelines 2019.
- 5- Linee Guida AIOM 2019, Carcinoma della Prostata.
- 6- Kellokumpu-Lehtinen, P.L., 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.
- 7- De Bono, J.S., et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*, 2010. 376: 1147.
- 8- De Bono, JS., et al. Phase III non-inferiority study of cabazitaxel 20 mg/m² versus 25 mg/m² in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with docetaxel. *J Clin Oncol* 2016. 34: abstr 5008.
- 9- de Wit R et al. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*, 2019.
- 10- Mateo J, Boysen G, Barbieri CE, Bryant HE, Castro E, Nelson PS, et al. DNA repair in prostate cancer: biology and clinical implications. *Eur Urol* 2017;71(3):417e25.

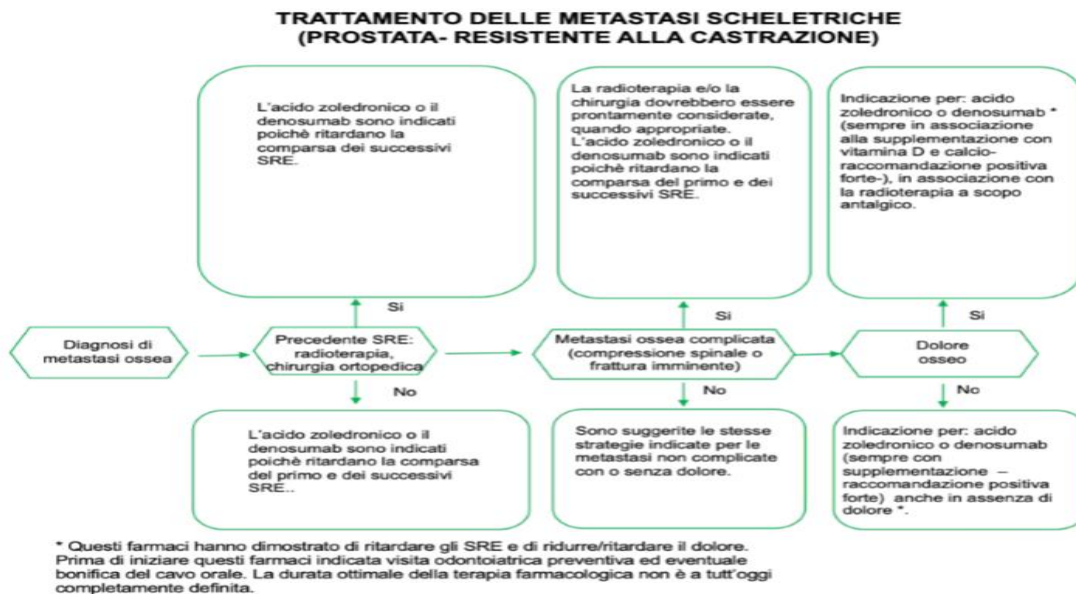
6. METASTASI OSSEE DA CARCINOMA PROSTATICO RESISTENTE ALLA CASTRAZIONE (mCRPC) e ORMONO-SENSIBILE (mHSPC): Zoledronato, Denosumab, Radium-223 e salute dell'osso.

Dr.ssa Tiziana Angusti, Dr.ssa Elena Fea, Dr Marcello Tucci, Dr.ssa Francesca Vignani

Per quanto riguarda il trattamento delle metastasi ossee nel carcinoma prostatico, il gruppo di lavoro ritiene di attenersi alla versione 2019 delle LINEE GUIDA AIOM.

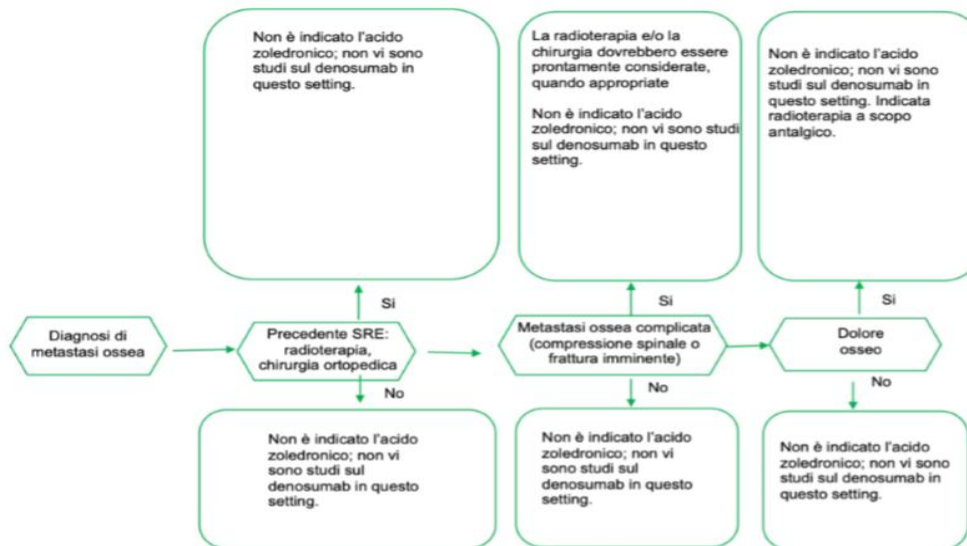
Si allegano:

- flow chart trattamento delle metastasi ossee nel carcinoma prostatico resistente alla castrazione



- flow chart trattamento delle metastasi ossee da carcinoma prostatico ormono-sensibile

TRATTAMENTO DELLE METASTASI SCHELETRICHE (PROSTATA- ORMONOSENSIBILE)



Radium-223

Il Radium 223 è il primo radiofarmaco ad azione specifica sull'osso in grado di aumentare la sopravvivenza globale dei pazienti con metastasi scheletriche da CRPC metastatico (mCRPC). Il razionale per l'utilizzo della terapia radiometabolica nei pazienti affetti da metastasi ossee sfrutta le proprietà osteotrope di specifici radiofarmaci che si concentrano selettivamente a livello delle sedi metastatiche dello scheletro; il Radium 223 è un elemento chimico alfa emittente che si comporta come un calcio mimetico e si localizza nelle regioni ad aumentato turnover osseo caratterizzate da iperattività osteoblastica.

L'emissione di particelle alfa induce una rottura del doppio filamento di DNA causando un danno difficilmente riparabile con morte cellulare per apoptosi. Inoltre, poiché la capacità di penetrazione della particella alfa nei tessuti è limitata, i danni che si verificano a livello dei tessuti sani, in particolare a livello del midollo osseo, sono minori rispetto a quanto accade con i radiofarmaci beta emittenti. Questi ultimi farmaci (Samario 153 e Stronzio 89) infatti con la loro emissione beta sono caratterizzati da una discreta mielotossicità; inoltre nonostante tali farmaci siano in grado di garantire un beneficio in termini qualità di vita (QoL) non hanno mai dimostrato impatto sulla sopravvivenza globale (OS).

Lo studio randomizzato in doppio cieco, di fase III, ALSYMPCA, ha valutato l'efficacia del Radium 223 rispetto a placebo in pazienti con metastasi ossee da mCRPC. La OS era l'endpoint primario dello studio. Gli endpoint secondari includevano:

1. tempo alla comparsa di eventi scheletrici sintomatici
2. tempo alla progressione del PSA
3. sicurezza del trattamento e impatto sulla qualità di vita.

Il trattamento radio-metabolico ha ridotto significativamente il rischio di morte rispetto al placebo (HR: 0.70; 95% IC, 0.58-0.83; $P < 0.001$) e prolungato la OS (14.9 mesi rispetto agli 11,3 mesi dei pazienti trattati con il placebo).

Anche tutti gli endpoint secondari sono stati raggiunti, incluso il prolungamento del tempo al primo evento scheletrico; in particolare i pazienti trattati con Radium 223 hanno ottenuto i seguenti benefici: tempo mediano al primo evento scheletrico pari a 15,6 vs 9,8 mesi (HR, 0.66; 95% IC, 0.52-0.83; $p < 0.001$); normalizzazione della fosfatasi alcalina (ALP) nel 33% dei pazienti trattati Radio 223 rispetto all'1% dei pazienti trattati con placebo ($p < 0.001$); riduzione del 36% del tempo alla progressione biochimica (HR, 0.64; 95% IC 0.54-0.77; $p < 0.001$).

Il Radium 223 ha presentato un buon profilo di tollerabilità: il numero di pazienti che ha presentato eventi avversi dopo la somministrazione del farmaco è risultato inferiore rispetto a quelli trattati con il placebo.

Indicazioni, posologia e somministrazione

Lo studio ERA 223, (studio di fase III, multicentrico, in doppio cieco, condotto su pazienti affetti da mCRPC assegnati random, a trattamento con Radium 223 associato ad abiraterone acetato e prednisone/prednisolone vs placebo associato a abiraterone acetato e prednisone /prednisolone) ha

mostrato un incremento della mortalità nei pazienti trattati con la combinazione di Radium 223 e abiraterone e un aumento nell'incidenza di fratture ossee.

Alla luce di questi dati, il Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA e AIFA raccomandano l'utilizzo di Radium 223 in monoterapia o in combinazione con analogo LHRH nel trattamento di pazienti adulti con tumore della prostata resistente alla castrazione metastatico (mCRPC), con metastasi ossee sintomatiche e senza metastasi viscerali note, in progressione dopo almeno due precedenti linee di terapia sistemica per mCRPC (oltre ad analogo LHRH), o inelleggibili per qualsiasi altro trattamento sistemico disponibile nel mCRPC.

Radium 223 non è raccomandato nei pazienti con un basso livello di metastasi ossee osteoblastiche e in pazienti con solo metastasi ossee asintomatiche. Inoltre non è raccomandato in combinazione con terapie oncologiche sistemiche diverse dagli analoghi del LHRH.

Il radiofarmaco viene consegnato sotto forma di soluzione pronta all'uso per infusione endovenosa lenta; deve essere somministrato mediante un accesso venoso "sicuro" per evitare lo stravasamento.

Il regime posologico è il seguente:

-Radium 223 55 kBq per kg di peso corporeo, somministrato ad intervalli di 4 settimane per 6 iniezioni complessive. L'accesso endovenoso o la cannula devono essere lavate con soluzione iniettabile isotonica di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) prima e dopo l'iniezione del radiofarmaco.

Il volume totale da somministrare a un paziente viene calcolato in base alla seguente formula:

$$\text{Volume da somministrare (mL)} = \frac{\text{Peso corporeo (kg)} \times \text{attività (55kBq/kg peso corporeo)}}{\text{Fattore DK (Correzione per il decadimento)} \times 1100\text{kBq/ml}}$$

Salute dell'osso nel carcinoma prostatico

Il gruppo di lavoro considera tale argomento un'importante sfida e opportunità per il team multidisciplinare uro-oncologico che è deputato alla gestione della patologia oncologica prostatica. Proteggere e migliorare la salute dell'osso è fondamentale quando si gestiscono tutte le fasi di malattia del paziente affetto da carcinoma prostatico, anche quelle più precoci.

E' noto che la terapia di deprivazione androgenica (ADT) accelera il riassorbimento osseo, compromettendo l'integrità del tessuto scheletrico sia in termini di perdita di massa ossea, sia

alterando in senso qualitativo le trabecole ossee; questo processo è da considerarsi molto precoce, si verifica infatti già durante i primi mesi del trattamento con ADT.

Il carcinoma prostatico metastatico in particolare è associato a un significativo incremento del rischio di eventi scheletrici (SRE, skeletal related-events) (frattura, compressione midollare, necessità di chirurgia, necessità di radioterapia) dovuti sia all'alterata regolazione del processo di rimodellamento osseo fisiologico indotto dalla presenza di metastasi ossee, sia alla perdita di massa ossea indotta dal trattamento ormonale.

E' fondamentale dunque che i pazienti affetti da carcinoma prostatico vengano valutati e gestiti al fine di preservare e migliorare lo stato di salute dello scheletro.

Negli uomini, in generale, l'osteoporosi è spesso sotto-diagnosticata in quanto rappresenta un problema di salute pubblica spesso poco conosciuto e quindi sottovalutato.

E' caratterizzata da una massa ossea anormalmente ridotta e da un micro-deterioramento del tessuto osseo. E' fortemente associata all'invecchiamento, interessando almeno dal 10% al 25% degli uomini di età pari o superiore a 60 anni. Tra i principali fattori di rischio per lo sviluppo di osteoporosi i più importanti sono: la familiarità, una storia di fratture pregresse, il fumo, la perdita di peso.

Tra i pazienti più anziani, le fratture del bacino e della colonna vertebrale non solo causano dolore ma peggiorano anche lo stato fisico, emotivo e mentale. La frattura del bacino è anche un fattore di rischio indipendente per la mortalità.

I pazienti con carcinoma prostatico non metastatico ormono-naïve presentano spesso molteplici fattori di rischio per osteopenia e osteoporosi. E' stimato infatti che circa il 45% dei pazienti ADT-naive abbia osteopenia e circa il 35 % abbia osteoporosi prima di avviare l'ADT.

ADT

E' noto che l'efficacia dell'ADT dipende dalla capacità di tale trattamento di ridurre pesantemente i livelli di testosterone sierico, inducendo una castrazione chimica; la soppressione dei livelli di testosterone sierico ha implicazioni negative sulla salute dell'osso.

La densità minerale ossea (BMD) si riduce dal 2% al 6% all'anno a livello della colonna lombare e dal 2% al 4% a livello del bacino durante i primi 1-2 anni di ADT, un tasso significativamente più rapido di perdita di massa ossea se confrontato con quello dei controlli sani o dei pazienti con carcinoma prostatico che non ricevono ADT.

Sebbene la perdita di massa ossea sia più pronunciata durante l'esposizione iniziale all'ADT, essa persiste per tutto il trattamento, con una prevalenza del 35% al basale fino ad arrivare all'81% dopo 10 o più anni di ADT.

L'ADT è associata ad un aumentato rischio di frattura negli uomini con carcinoma prostatico metastatico; tale rischio aumenta in relazione ad una maggiore esposizione cumulativa all'ADT.

La terapia di deprivazione androgenica inoltre è associata ad una perdita di massa magra e ad un incremento di quella grassa con conseguente sviluppo di sarcopenia; la sarcopenia può esacerbare la fragilità del paziente, soprattutto di quelli più anziani, e aumentare il rischio di cadute, con maggiore suscettibilità alle fratture.

E' opportuno infine sottolineare che molteplici studi hanno evidenziato che il tasso di mortalità tra i pazienti con fratture post-diagnosi di carcinoma prostatico risulta essere il doppio rispetto ai pazienti che non sono andati incontro a fratture.

GLUCOCORTICOIDI SISTEMICI

I glucocorticoidi sistemici sono un fattore di rischio per lo sviluppo di osteoporosi. Sono però attualmente farmaci essenziali per prevenire le tossicità di alcuni trattamenti utilizzati per il carcinoma della prostata che impattano sulla sopravvivenza (docetaxel, cabazitaxel e abiraterone acetato). I glucocorticoidi impattano negativamente sulla salute dell'osso agendo direttamente sulle cellule coinvolte nel processo di turnover osseo.

I glucocorticoidi non solo sopprimono la differenziazione e la proliferazione degli osteoblasti, inducono l'apoptosi degli osteoblasti e aumentano il reclutamento, la differenziazione e il legame della superficie ossea degli osteoclasti, ma sopprimono anche l'attività del fattore di crescita ossea e aumentano l'escrezione renale di calcio. Il risultato netto è l'incremento significativo del riassorbimento osseo e l'aumento del rischio di osteoporosi.

TERAPIE ORMONALI DI NUOVA GENERAZIONE

L'avvento delle terapie ormonali di nuova generazione (abiraterone acetato, enzalutamide, apalutamide, darolutamide) ha decisamente cambiato il panorama terapeutico del carcinoma prostatico non metastatico resistente alla castrazione, metastatico sensibile alla castrazione e

metastatico resistente alla castrazione. I benefici di questi trattamenti includono effetti positivi a livello osseo nel paziente affetto da metastasi scheletriche, in quanto inducendo una remissione della malattia prevengono o ritardano eventi scheletrici come fratture patologiche e compressione metastatica del midollo spinale, migliorando significativamente la qualità della vita.

Allo stesso tempo, i nuovi agenti ormonali sono associati ad aumento del rischio di frattura non patologica.

Nello studio COU-AA-301, i tassi di frattura non patologica sono stati del 5,9% con abiraterone-prednisone rispetto al 2,3% con placebo-prednisone. In una recente meta-analisi dei dati di quattro studi di fase III, l'incidenza di fratture non patologiche è stata del 10,2% con enzalutamide rispetto al 4,4% con placebo. Analogamente, nello studio di fase III SPARTAN, i tassi di frattura sono stati dell'11,7% con apalutamide e 6,5% con placebo.

Le terapie ormonali di nuova generazione sono associate a un rischio inferiore di frattura patologica rispetto alla sola ADT, ma sembrano potenzialmente aumentare il rischio di frattura non patologica. Pertanto, anche nei pazienti trattati con agenti ormonali di nuova generazione dovrebbe essere attentamente valutata la salute dell'osso al fine di prevenire le fratture non patologiche dovute alla perdita di massa ossea a livello del tessuto scheletrico sano.

Misure protettive per la salute dell'osso nel carcinoma prostatico.

Il gruppo di lavoro ritiene di fondamentale importanza la sensibilizzazione sull'argomento "salute dell'osso" nel carcinoma prostatico.

La chiave per proteggere e migliorare la salute dell'osso è costituita dalla valutazione sistematica del rischio di fratture e dall'inizio precoce di terapie capaci di proteggere il tessuto scheletrico dal deterioramento indotto dai farmaci oncologici.

Per promuovere l'aderenza e il follow-up, è fondamentale educare i pazienti, le famiglie e gli operatori sanitari all'importanza e alla gestione della salute delle ossa nel paziente affetto da carcinoma della prostata.

Di seguito proponiamo una serie di misure per proteggere e migliorare la salute dell'osso nei pazienti con carcinoma prostatico per prevenire quella che è definita CTIBL, cioè *cancer treatment-induced bone loss*.

1. Stile di vita

Cessazione del fumo, limitazione dell'introito alcolico e regolare attività fisica determinano effetti favorevoli alla salute dell'osso.

2. Integrazione di Calcio e Vitamina D

Tutti i pazienti con carcinoma prostatico che iniziano l'ADT dovrebbero iniziare contemporaneamente una terapia che preveda l'integrazione di calcio e vitamina D. Si suggerisce di dosare i livelli di vitamina D sierici al basale (25 OH-VITAMINA D) per definire il dosaggio da avviare e poi monitorarne le modifiche.

3. Determinazione della BMD con determinazione del T-score mediante densitometria ossea.

Non esiste un consenso sul valore soglia di T-score o una definita predittività della BMD sul rischio di frattura per questi pazienti.

Il gruppo concorda sulla necessità di una valutazione basale all'inizio del percorso di cure del carcinoma prostatico.

Si concorda sulla ripetizione dell'esame ogni 2 anni.

4. Terapia con farmaci antiriassorbitivi

C'è evidenza che avviare upfront la terapia con farmaci antiriassorbitivi per prevenire la CITBL sia più efficace che un avvio ritardato.

Le linee guida AIOM 2019 sul trattamento delle metastasi ossee ci sottolineano che il trattamento con bifosfonati o con denosumab in maschi con carcinoma prostatico in blocco ormonale previene la perdita di BMD.

Sulle modalità di trattamento con i differenti farmaci antiriassorbitivi, rimandiamo alle linee guida stesse.

Concludendo, il gruppo ritiene che un corretto approccio e trattamento volto a conservare e migliorare la salute dell'osso nei pazienti con carcinoma prostatico, porterà vantaggi in termini di qualità di vita e sopravvivenza ai pazienti affetti dalla patologia ma anche vantaggi in termini di salute pubblica a lungo termine.

BIBLIOGRAFIA

[Choo et al. Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Trial of Risedronate for the Prevention of Bone Mineral Density Loss in Nonmetastatic Prostate Cancer Patients Receiving Radiation Therapy Plus Androgen Deprivation Therapy. International Journal of Radiation Oncology. 2013; 85\(5\):1239-4](#)

Willson T, Nelson SD, Newbold J, Nelson RE, Lafleur J. The clinical epidemiology of male osteoporosis: a review of the recent literature. Clin Epidemiol. 2015;7:65-76.

[Lassemillante AC, Doi SA, Hooper JD, Prins JB, Wright OR. Prevalence of osteoporosis in prostate cancer survivors II: a meta-analysis of men not on androgen deprivation therapy. Endocrine. 2015;50\(2\):344-354.](#)

National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Prostate Cancer: NCCN Evidence Blocks. Version 2.2019—April 24, 2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate_blocks.pdf Accessed June 4, 2019.

American Urological Association. Castration-resistant prostate cancer. <https://www.auanet.org/guidelines/prostate-cancer-castration-resistant-guideline> Accessed June 3, 2019.

Rachner TD, Coleman R, Hadji P, Hofbauer LC. Bone health during endocrine therapy for cancer. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(11):901-910.

Hamilton EJ, Ghasem-zadeh A, Gianatti E, et al. Structural decay of bone microarchitecture in men with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(12):E456-E463.

Greenspan SL, Coates P, Sereika SM, Nelson JB, Trump DL, Resnick NM. Bone loss after initiation of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:6410–6417.

Morote J, Morin JP, Orsola A, et al. Prevalence of osteoporosis during long-term androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. Urology. 2007;69(3):500-504.

Ilias I, Zoumakis E, Ghayee H.: An overview of glucocorticoid induced osteoporosis; in De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al., (eds): Endotext [Internet]. South Dartmouth, MDText.com, Inc., 2000.

[James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al; STAMPEDE Investigators. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer \(STAMPEDE\): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. Lancet. 2016;387\(10024\):1163-1177.](#)

[Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. N Engl J Med. 2017;377\(4\):352-360.](#)

[Davis ID, Stockley MR, Martin A, et al. Randomised phase 3 trial of enzalutamide in first line androgen deprivation for metastatic prostate cancer: ENZAMET \(ANZUP 1304\) Ann Oncol. 2015;25\(Suppl 4\):804TiP. iv278.](#)

Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, et al. Phase III study of androgen deprivation therapy (ADT) with enzalutamide (ENZA) or placebo (PBO) in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC): The ARCHES trial. J Clin Oncol. 2019;37, no. 7_suppl (March 1 2019) 687-687.

Saad F, Ivanescu C, Phung D, et al. Skeletal-related events significantly impact health-related quality of life in metastatic castration-resistant prostate cancer: data from PREVAIL and AFFIRM trials. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2017;20(1):110-116.

[Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. N Engl J Med. 2018;378\(15\):1408-1418.](#)

Ryan CW, Huo D, Stallings JW, Davis RL, Beer TM, Mcwhorter LT. Lifestyle factors and duration of androgen deprivation affect bone mineral density of patients with prostate cancer during first year of therapy. Urology. 2007;70(1):122-126.

Saad F, Adachi JD, Brown JP, et al. Cancer treatment-induced bone loss in breast and prostate cancer. J Clin Oncol. 2008;26(33):5465-5476.

Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, et al. Effect of denosumab versus zoledronic acid in preventing skeletal-related events in patients with bone metastases by baseline characteristics. Eur J Cancer.

2016;53:75-83.

Smith MR, Saad F, Egerdie B, et al. Effects of denosumab on bone mineral density in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol*. 2009;182(6):2670-2675.

Smith MR, Eastham J, Gleason DM, Shasha D, Tchekmedyian S, Zinner N. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol*. 2003;169(6):2008-2012.

[Stopeck AT, Fizazi K, Body JJ, et al. Safety of long-term denosumab therapy: results from the open label extension phase of two phase 3 studies in patients with metastatic breast and prostate cancer. *Support Care Cancer*. 2016;24\(1\):447-455.](#)

Linee guida AIOM carcinoma prostatico. Edizione 2019.

Linee guida AIOM trattamento delle metastasi ossee. Edizione 2019.

Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Seke M, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, Bottomley D, James ND, Solberg A, Syndikus I, Kliment J, Wedel S, Boehmer S, Dall'Oglio M, Franzén L, Coleman R, Vogelzang NJ, O'Bryan-Tear CG, Staudacher K, Garcia-Vargas J, Shan M, Bruland ØS, Sartor O; ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013 Jul 18;369(3):213-23.

Smith M, Parker C, Saad F, Miller K, Tombal B, Ng QS, Boegemann M, Matveev V, Piulats JM, Zucca LE, Karyakin O, Kimura G, Matsubara N, Nahas WC, Nolè F, Rosenbaum E, Heidenreich A, Kakehi Y, Zhang A, Krissel H, Teufel M, Shen J, Wagner V, Higano C. Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Mar;20(3):408-419.

7. RADIOTERAPIA PALLIATIVA NEL CARCINOMA PROSTATICO METASTATICO

Dr.ssa Elisabetta Garibaldi, Dr Fernando Munoz

Il setting palliativo comprende diversi possibili scenari:

- Localizzazione ossea: rappresenta la sede più frequente di metastasi da neoplasia prostatica. Una presentazione metastatica già alla diagnosi è possibile nel 5-10% circa dei pazienti.

Si stima che fino al 65-75% dei pazienti con carcinoma prostatico possa sviluppare nel corso della malattia lesioni ossee ed essere pertanto a rischio di complicanze scheletriche.

Nella malattia scheletrica plurimetastatica si distinguono:

- le lesioni “non complicate” dolenti
- le lesioni “complicate”, (a rischio, cioè, di frattura o collasso/compressione)
- lesioni che causano dolore neuropatico da infiltrazione dei plessi nervosi
- sindromi da compressione midollare epidurale.

Metastasi ossee non complicate

La radioterapia può essere impiegata per il trattamento sintomatico delle metastasi ossee non complicate (evidenza 1+) con l’obiettivo di ridurre il dolore (cosa che si osserva fino all’80-90% dei pazienti) e ridurre il consumo di farmaci antalgici. Nel trattamento palliativo/sintomatico si ricorre a schemi di trattamento ipofrazionati. Nella scelta del frazionamento è utile tener conto del PS e della aspettativa di vita del paziente. Il trattamento in seduta unica di 8 Gy è un’opzione da considerare anche in relazione alla possibile ripetibilità del trattamento.

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	In pazienti con metastasi ossee dolenti non complicate la RT è un trattamento efficace	Positiva forte

Metastasi ossee complicate

Per le metastasi ossee complicate la radioterapia palliativa può essere impiegata, da sola (Livello di evidenza 1) o in associazione al trattamento chirurgico (stabilizzazione) (Livello di evidenza 3). In particolare nelle lesioni a rischio di frattura di cedimento vertebrale o instabilità della colonna il trattamento standard è rappresentato dalla chirurgia associata alla radioterapia o in alternativa dalla radioterapia sola, nei casi più avanzati o non suscettibili di un intervento chirurgico (Livello di evidenza 1).

Nella compressione midollare la associazione di radioterapia e corticosteroidi rappresenta lo standard; la chirurgia effettuata prima dell'irradiazione non pare migliorare i risultati a fronte di una morbilità maggiore nei pazienti operati rispetto a quelli sottoposti a sola radioterapia palliativa (Livello di evidenza 3).

Anche in questo setting di pazienti si ricorre a schemi ipofrazionati. La scelta del frazionamento più idoneo deve basarsi sul PS, aspettativa di vita, capacità motorie e di deambulazione. La dose di 8 Gy in monofrazione è un'opzione da considerare sia per l'efficacia antalgica che per la possibile ripetibilità del trattamento (Livello di evidenza 1).

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	In pazienti con metastasi ossee complicate la RT è un trattamento efficace e, in casi selezionati, può essere preceduta da intervento chirurgico	Positiva forte

- un secondo possibile scenario, presente in un 10-18% dei pazienti che necessitano di trattamento palliativo è quello della malattia pelvica sintomatica (che può manifestarsi con ematuria, ostruzione delle vie urinarie, infiltrazione del retto, tenesmo vescicale o rettale, neuropatia carcinomatosa pelvica). In tali casi la radioterapia può essere utile per il controllo della sintomatologia (dolore, sanguinamento, ostruzione delle vie urinarie).

Per quanto riguarda il frazionamento non esiste uno standard ed anche in questo setting di pazienti la scelta dipenderà dal PS e dalla aspettativa di vita.

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
C	In pazienti con malattia pelvica avanzata e sintomatica la radioterapia è un trattamento efficace nel controllo dei sintomi	positiva forte

BIBLIOGRAFIA

- Wu JN, Fish KM, Evans CP, et al. No improvement noted in overall or cause-specific survival for men presenting with metastatic prostate cancer over a 20-year period. *Cancer* 2014;120(6):818-23.
- Ok JH, Meyers FJ, Evans CP. Medical and surgical palliative care of patients with urological malignancies. *J Urol* 2005 Oct;174(4 Pt 1):1177-82.
- Wu JS, Wong R, Johnston M, et al; Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Supportive Care Group. Metanalysis of dose-fraction radiotherapy trias for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2003 Mar 1;55(3):594-605.
- Steenland E, Leer JW, van Houwelingen H. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastases Study. *Radiother Oncol* 1999;52:101-09.
- Rich SE, Chow R, Raman S, et al. Update of the systematic review of palliative radiation therapy fractionation for bone metastases. *Radiother Oncol*. 2018 Mar;126(3):547-557.
- Loblaw D, Perry J, Chambers A, Laperriere N. Systematic review of the diagnosis and management of malignant extradural spinal cord compression: the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative's Neuro-Oncology Disease Site Group. *J Clin Oncol* 2005;23:2028-37.

- Rades D, Huttenlocher S, Dunst J, et al. Matched pair analysis comparing surgery followed by radiotherapy and radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol* 2010;28:3597-3604.
- Maranzano E, Trippa F, Casale M, et al. Reirradiation of metastatic spinal cord compression: definitive results of two randomized trials. *Radiother Oncol.* 2011 Feb;98(2):234-7.
- Holt T, Hoskin P, Maranzano E, et al. Malignant epidural spinal cord compression: the role of external beam radiotherapy. *Curr Opin Support Palliat Care* 2012;6:103-8.
- Lutz S, Chow E, Hartsell W, Konski A. A review of hypofractionated palliative radiotherapy. *Cancer* 2007;109:1462-70.
- Otnes B, Harvei S, Fossa S. The burden of prostate cancer from diagnosis until death. *Br J Urol* 1995;76:587-94.
- Linee guida Carcinoma della Prostata - AIRO, 2016.