



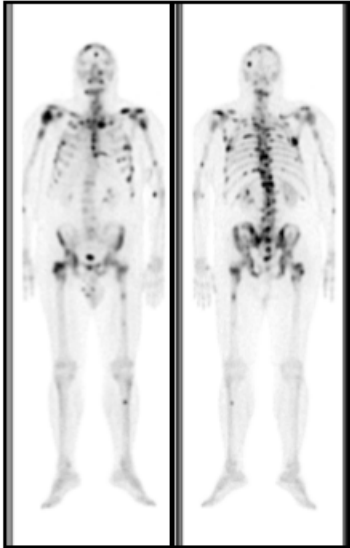
UNIVERSITY & RESEARCH
HOSPITALS

Patologie uro-oncologiche: gestione
multidisciplinare del paziente.
Focus on: prostata
Trattamento della malattia metastatica

21 settembre 2019
Dott.ssa Valentina Ghilardi
Medicina Oncologica Policlinico San Pietro



**POLICLINICO
SAN PIETRO**



Tumore della prostata metastatico



Metastasi a distanza (M)

M0 Non metastasi a distanza

M1 Metastasi a distanza

M1a Metastasi in linfonodo(i) extraregionale(i)

M1b Metastasi ossee

M1c Metastasi in altre sedi con o senza metastasi ossee

M1a: linfonodi para-aortici, iliaci comuni ed inguinali

Classificazione TNM 8° ed.

Una porzione non esigua (40%) dei pazienti cui viene diagnosticata una neoplasia prostatica è destinata a morire “con” e non “per” il proprio tumore; questa percentuale comprende anche i pazienti affetti da malattia metastatica

Tumore della prostata metastatico

Nei pazienti con malattia metastatica la **palliazione** rimane l'obiettivo più concretamente perseguibile.

La scelta dei trattamenti e la loro sequenza, l'associazione a terapie "bone-targeting", la RT palliativa e le eventuali ulteriori terapie di supporto devono tener conto di:



- ✓ Età del paziente
- ✓ Co-morbidity
- ✓ Sintomaticità/asintomaticità
- ✓ Quadro clinico complessivo
- ✓ Attese del paziente e dei suoi famigliari



Tumore della prostata metastatico



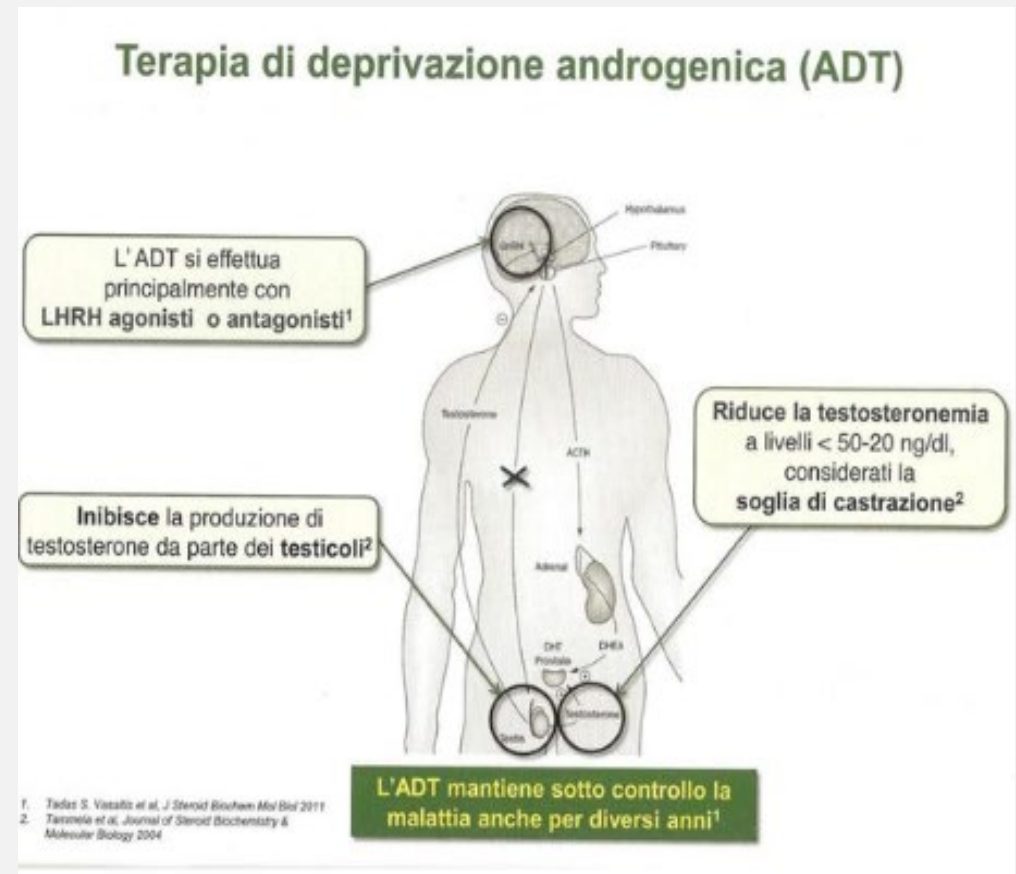
**Malattia metastatica ormono sensibile
(mHSPC)**



**Malattia metastatica resistente alla
castrazione (mCRPC)**

Trattamento del tumore della prostata metastatico “ormonosensibile” (mHSPC)

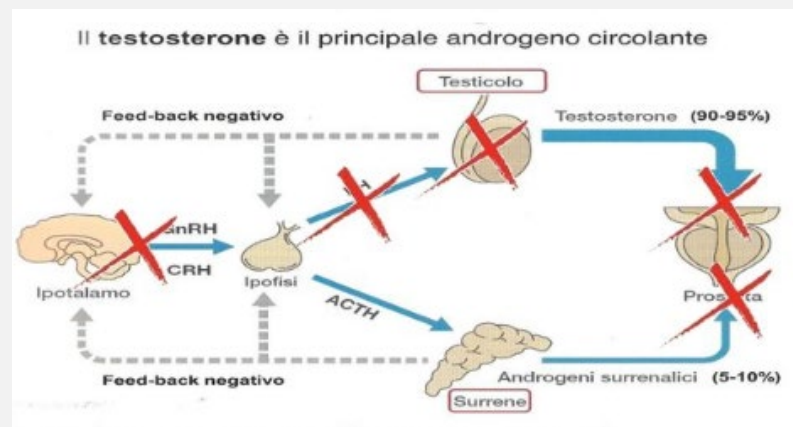
Il tumore della prostata ha un'elevata **ormono-dipendenza** → la **deprivazione androgenica** (riduzione dei livelli di testosterone) rappresenta il trattamento di scelta nei pazienti con malattia metastatica



Trattamento del tumore della prostata metastatico mHSPC

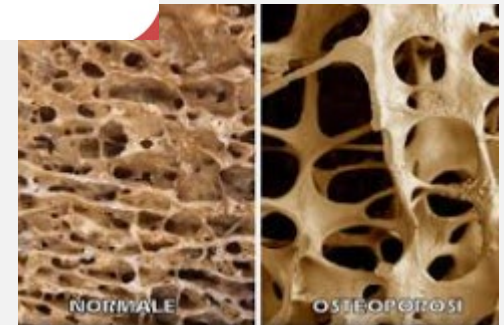
Terapie di deprivazione androgenica (ADT):

- Centralmente inibendo l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadico
Analoghi Agonisti dell'LH-RH (+/- antiandrogeno per 4 settimane)
Analoghi Antagonisti dell'LHRH
- Perifericamente
Orchiectomia bilaterale (asportazione dei siti di produzione del testosterone)
Antiandrogeni (a livello recettoriale) → non in monoterapia

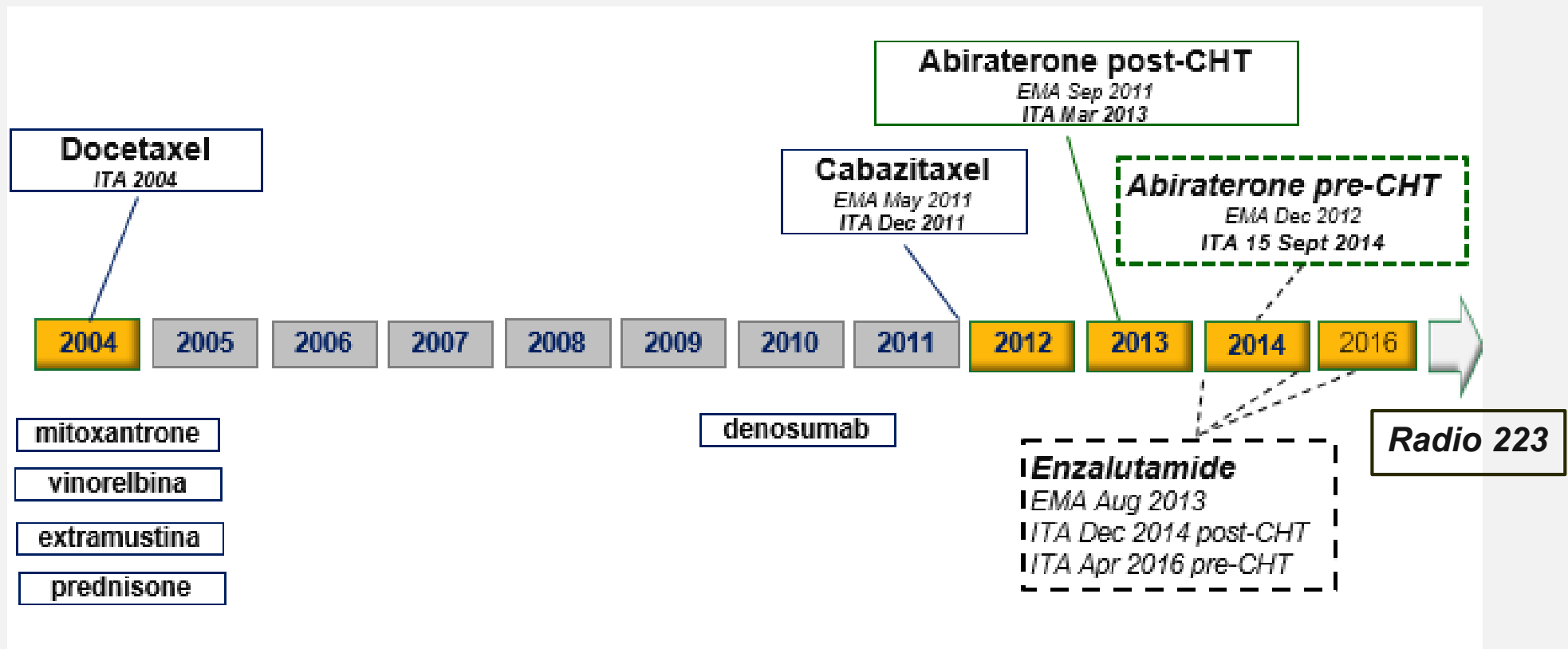


Trattamento del tumore della prostata metastatico mHSPC

Effetti collaterali: vampate, perdite della potenza e della libido, stanchezza, riduzione della massa muscolare, *osteoporosi*, anemia, *sindrome metabolica* (aumentato rischio cardio-vascolare e DM) → **valutare il rischio cardio vascolare del paziente!**



Trattamento del tumore della prostata metastatico (mHSPC)



Trattamento del tumore della prostata metastatico mHSPC (*hormone naive*)

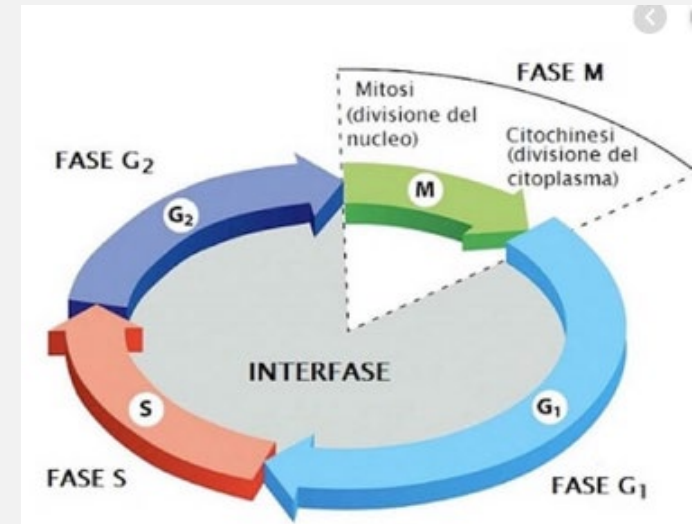
Chemioterapia con Docetaxel per 6 cicli (in associazione alla ADT) ha dimostrato un vantaggio in sopravvivenza soprattutto in pazienti *high-volume**, metastatici alla diagnosi.

* metastasi viscerali o 4 o più metastasi ossee di cui almeno una localizzata in sedi diverse dalla colonna vertebrale e bacino

Docetaxel

Meccanismo d'azione: farmaco antineoplastico che lega i microtubuli rendendoli stabili ed inibisce la loro disaggregazione → **azione antimitotica che interferisce con la divisione cellulare.**

Indicazioni terapeutiche: infusione ev 75 mg/m² ogni 3 settimane.
Associato a prednisone 5 mg per os (due volte al giorno per tutta la durata del trattamento)



Docetaxel: effetti collaterali molto comuni

- **pancitopenia, in particolare neutropenia** (con nadir a 7 gg)
- reazioni allergiche
- eruzioni cutanee ed onicodistrofia
- ritenzione di liquidi



- neurotossicità periferica
- nausea/vomito
- disgeusia
- alopecia
- astenia
- mucosite e diarrea
- artromialgie

Trattamento del tumore della prostata metastatico mHSPC (*hormone naive*)

Abiraterone acetato (in associazione ad ADT e prednisone 5 mg) ha dimostrato, rispetto alla sola ADT di determinare un vantaggio statisticamente significativo, in termini di incremento della sopravvivenza globale, in pazienti metastatici alla diagnosi



Non ancora prescrivibile in Italia!

Abiraterone

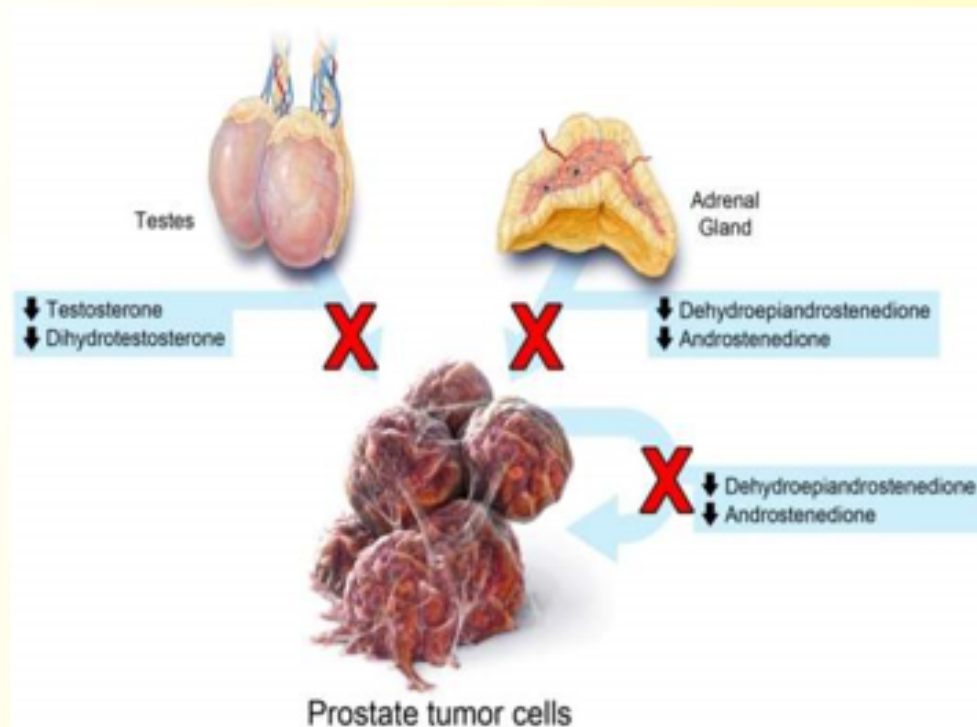
Inibitore potente e altamente selettivo della sintesi degli androgeni

- Abiraterone inibisce in modo altamente selettivo l'enzima chiave della sintesi degli androgeni

• INIBIZIONE IN TUTTI I SITI DI PRODUZIONE

- testicolo
- ghiandola surrenalica

- Blocco Testosterone Intracrina Cellula Tumorale



- Riduzione della testosteronemia ≤ 1 ng/dl

Abiraterone: assunzione ed effetti collaterali

Assunzione: per os, 1000 mg/die
in unica somministrazione a
digiuno + prednisone 5 o 10
mg/die + LHRHa



L'utilizzo concomitante di prednisone ed abiraterone
compensa il deficit di cortisolo generato dall'inibizione
del CYP17



Effetti collaterali: aumento di
AST/ALT, ipokaliemia,
ipertensione arteriosa e
ritenzione di liquidi
(particolare attenzione e
monitoraggio nei pazienti con
rischio cardiovascolare)



Trattamento del tumore della prostata metastatico “ormonosensibile”

- ✓ **Terapia di deprivazione androgenica (ADT)**
- ✓ **Docetaxel (+ ADT)**



- ✓ Età del paziente
- ✓ Co-morbidity
- ✓ Sintomaticità/asintomaticità
- ✓ Quadro clinico complessivo
- ✓ Attese del paziente e dei suoi famigliari
- ✓ **Malattia metastatica alla diagnosi**
- ✓ **Carico di malattia**

Tumore della prostata resistente alla castrazione (CRPC): definizione

- **Livelli di castrazione del testosterone < 50 ng/dl o 1.7nmol/L**

più uno dei seguenti criteri:

- **Progressione biochimica:** tre aumenti consecutivi del PSA a distanza di almeno una settimana, che risultino in due aumenti > 50% rispetto al nadir, con un PSA > 2 ng/ml

Oppure

- **Progressione radiologica:** comparsa di due o più nuove lesioni alla scintigrafia ossea o aumento di una lesione a livello dei tessuti molli valutata secondo i criteri RECIST

La sola progressione sintomatica non è sufficiente per la diagnosi di CRPC

Se TST > 0,5 ng/ml: adeguare la terapia androgeno soppressiva!

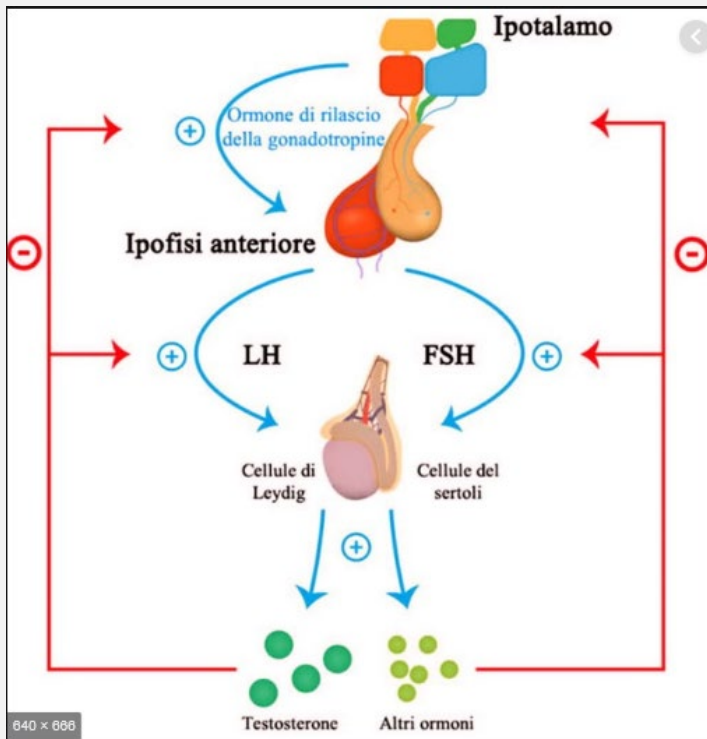
Tumore della prostata metastatico resistente alla castrazione (mCRPC): definizione

Pazienti in progressione biochimica o radiologica dopo una prima linea di terapia con deprivazione androgenica (purchè sia presente soppressione gonadica ottimale con **TST \leq 0,5 ng/ml**)



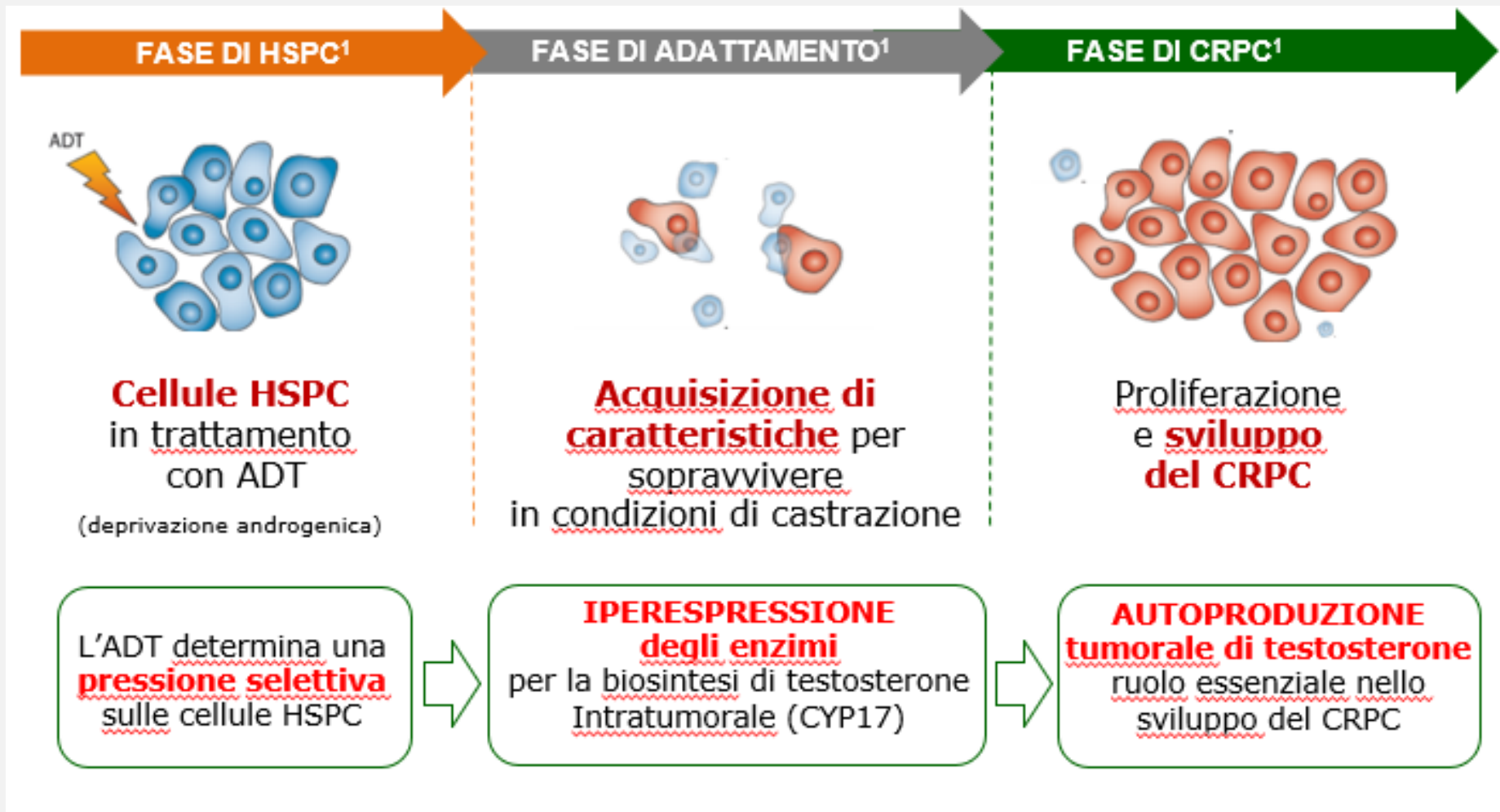
Se TST $>$ 0,5 ng/ml: adeguare la terapia androgeno soppressiva!

Trattamento del tumore della prostata metastatico resistente alla castrazione (mCRPC)



- il mantenimento di una **soppressione androgenica adeguata** (TST \leq 0.2-0.5 ng/ml) è comunque consigliato → il recettore per gli androgeni (AR) mantiene un ruolo di *driver* per la progressione neoplastica (anche durante il trattamento con i nuovi farmaci!)

Trattamento del tumore della prostata metastatico resistente alla castrazione (mCRPC)

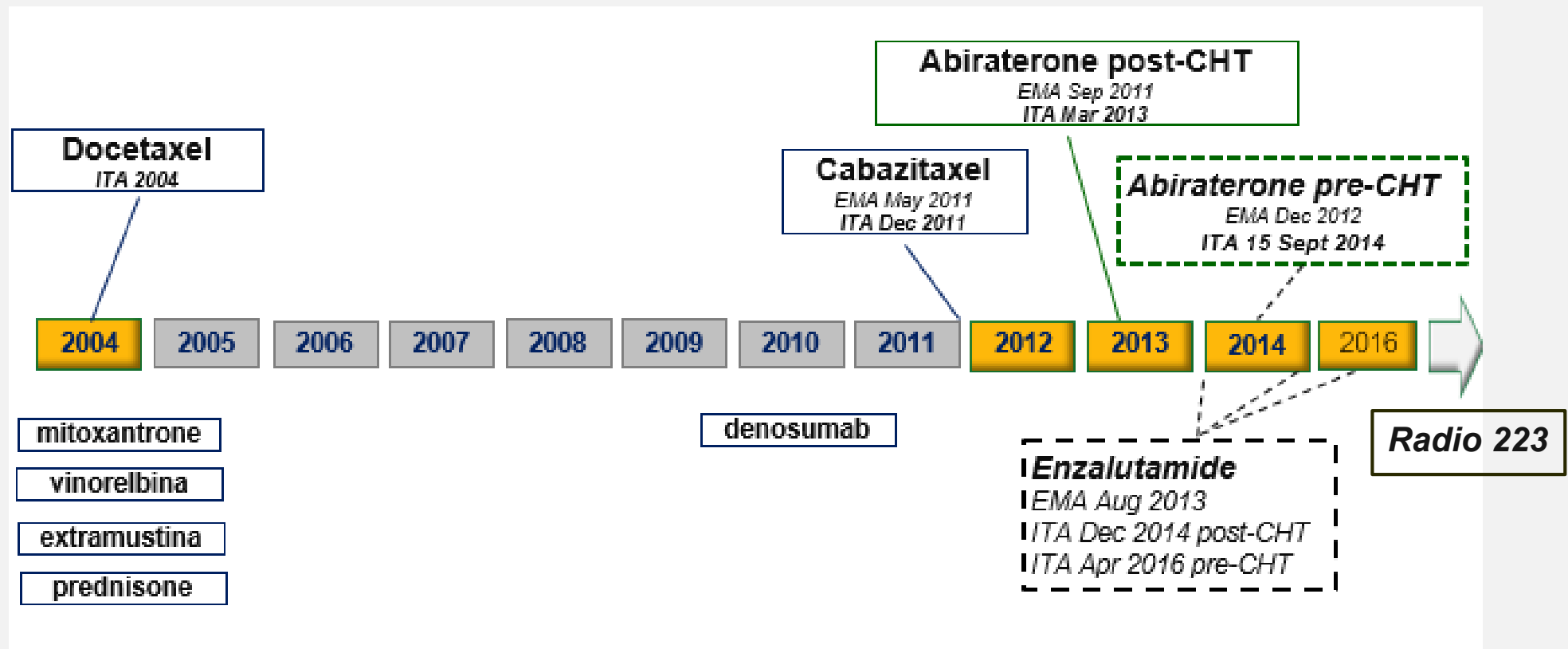


Trattamento del tumore della prostata metastatico resistente alla castrazione (mCRPC): **parametri prognostici indipendenti**

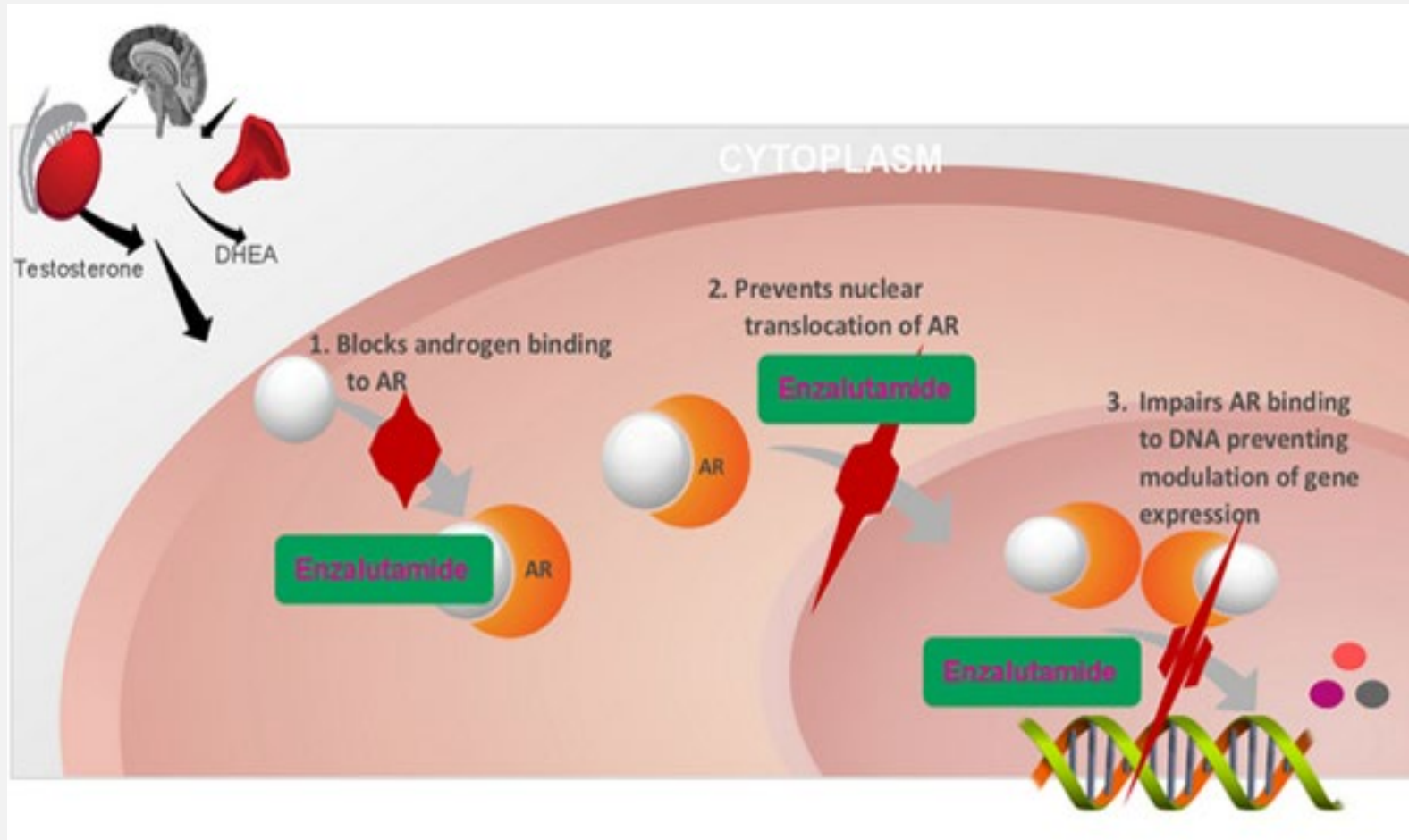
- **Performance status**
- **Valori Hb basale**
- **LDH**
- **Fosfatasi alcalina**
- **PSA (ed il tempo di raddoppio del PSA)**
- **Gleason score alla diagnosi**

Linee guida AIOM 2018

Trattamento del tumore della prostata metastatico mCRPC)



Enzalutamide: antagonista puro del recettore degli androgeni



Indicazioni: pz asintomatici o lievemente sintomatici dopo il fallimento della terapia di deprivazione androgenica (nei quali la chemioterapia non è ancora clinicamente indicata) o progressione dopo docetaxel.

Enzalutamide: assunzione ed effetti collaterali

Assunzione: per os, 160 mg/die (4 cp da 40 mg) in unica somministrazione + LHRHa (non necessità terapia con prednisone)

Effetti collaterali: *stanchezza, cefalea, vampate di calore, dolore muscoloscheletrico, diarrea.*

NB: evento avverso raro osservato → ***crisi epilettiche.***

I pazienti con fattori di rischio per epilessia (come ad esempio la presenza di metastasi cerebrali o pregressi episodi di epilessia) o in terapia con altri farmaci potenzialmente epilettogeni non dovrebbero essere trattati con enzalutamide.

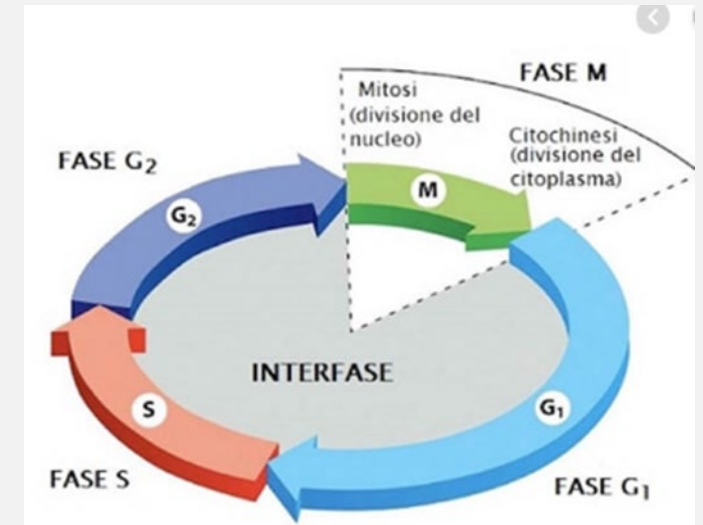
Attenzione ai pazienti cardiopatici, monitoraggio ECG (per allungamento QTc)

Cabazitaxel

Meccanismo d'azione: farmaco antineoplastico che lega la tubulina ed agisce disgregando la rete microtubulare nelle cellule → **azione antimitotica che interferisce con la divisione cellulare.**

Indicazioni terapeutiche: infusione ev 20 mg/m² ogni 3 settimane (in pazienti precedentemente trattati con docetaxel)

Associato a prednisone 5 mg per os (due volte al giorno per tutta la durata del trattamento)



Cabazitaxel: effetti collaterali molto comuni

- ✓ Pancitopenia, in particolare neutropenia (valutare profilassi primario con G-CSF in paziente ad alto rischio)
- ✓ reazioni allergiche
- ✓ febbre
- ✓ dolori articolari
- ✓ dolori addominali

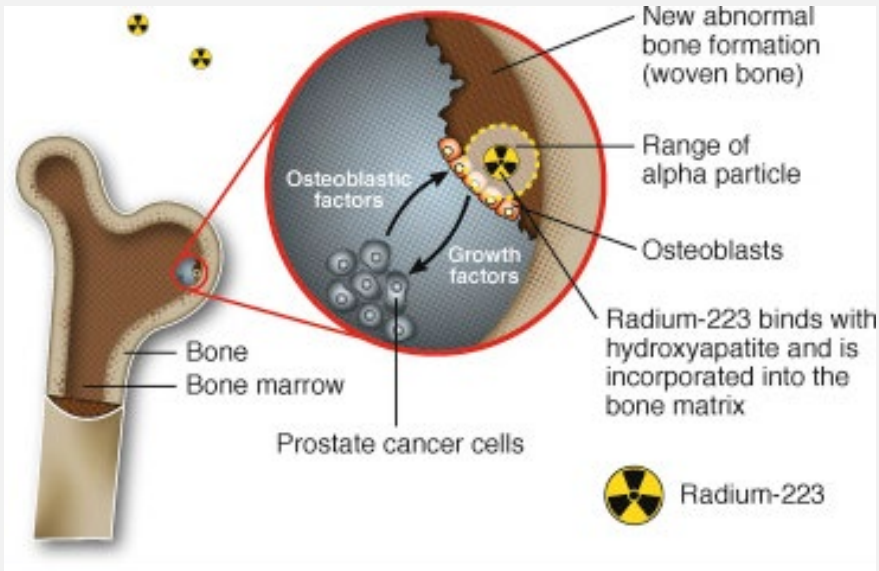


- ✓ nausea/vomito
- ✓ disgeusia
- ✓ alopecia
- ✓ astenia
- ✓ mucosite e diarrea
- ✓ tosse

Medicina nucleare: Radium 223



MEDICINA NUCLEARE



Meccanismo d'azione: radio farmaco alfa emittente che ha la capacità di legarsi in maniera selettiva ad aree di elevato turnover osseo (come le metastasi ossee), veicolando particelle ad elevata energia in grado di indurre effetti citotossici sulle cellule tumorali

Indicazioni terapeutiche: opzione terapeutica nei **pazienti con metastasi ossee sintomatiche** da mCRPC purchè non presentino metastasi viscerali o linfonodi "bulky" (>3 cm), concomitante progressione a livello prostatico

Difosfonati e denosumab

**Difosfonati: acido
zoledronico**

**Inibitori di RANKL:
denosumab**

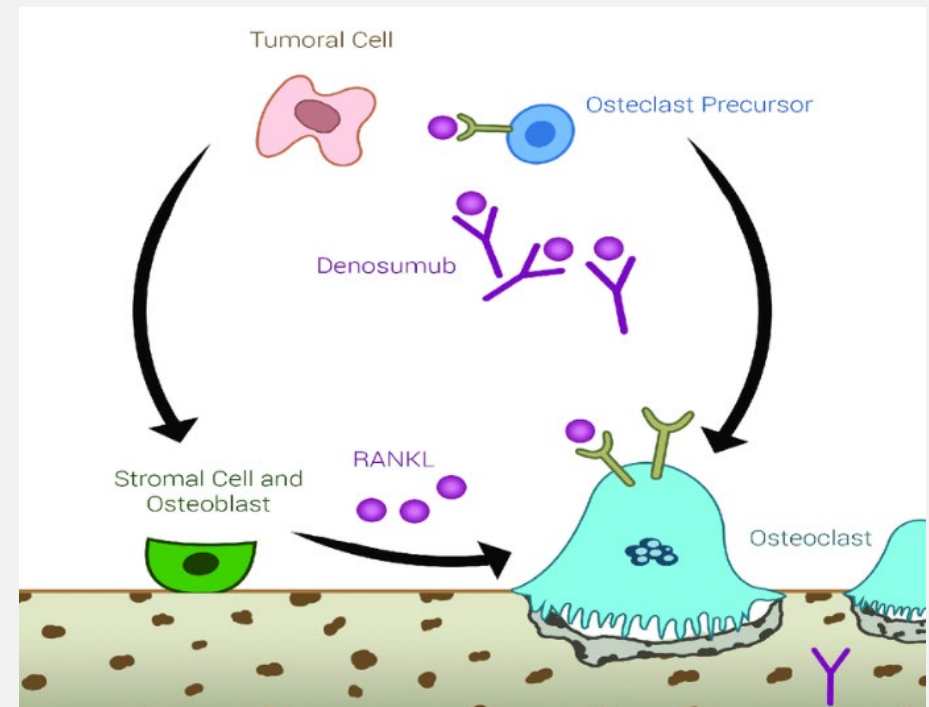
Possono ritardare la comparsa e ridurre la gravità degli *eventi scheletrici* (fratture patologiche, radioterapia all'osso, compressione del midollo spinale o interventi chirurgici all'osso), non impatto sulla sopravvivenza

Denosumab 120 mg sc ogni 4 settimane

(+ 500 mg di calcio e 400 UI di vitamina D al giorno)

Meccanismo d'azione: anticorpo monoclonale umano (IgG2) che lega il RANKL. Previene il legame RANKL/RANK e l'attivazione del suo recettore RANK, presente sulla superficie degli osteoclasti e dei loro precursori → riduce il numero e la funzione degli osteoclasti → **diminuzione del riassorbimento osseo e della distruzione ossea indotta dal cancro.**

NB: visita odontostomatologica per il rischio di osteonecrosi della mandibola/mascella;
non aggiustamenti di dose per IR.



Acido zoledronico 4 mg ev ogni 3-4 settimane

(+ 500 mg di calcio e 400 UI di vitamina D al giorno)

Meccanismo d'azione dei bisfosfonati



Meccanismo d'azione: è un analogo stabile del pirofosfato endogeno che, legando l'idrossiapatite presente nell'osso, **inibisce il processo di riassorbimento del tessuto osseo mediato dagli osteoclasti.**

NB: visita odontostomatologica per il rischio di osteonecrosi della mandibola/mascella; aggiustamenti di dose per IR.

Come scegliere? LHRHa +

Abiraterone + prednisone
Enzalutamide
Docetaxel + prednisone
Cabazitaxel + prednisone
Radio 223
+/-
Bifosfonati e Denosumab
RT palliativa



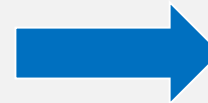
Trattamento del tumore della prostata metastatico CRPC



- ✓ Età del paziente
- ✓ Co-morbidity
- ✓ Sintomaticità/asintomaticità
- ✓ Quadro clinico complessivo
- ✓ Attese del paziente e dei suoi familiari
- ✓ Carico di malattia
- ✓ Trattamenti precedentemente effettuati

Prospettive future: trial in corso

- **Antiandrogeni di nuova generazione** (Apalutamide....)
- **Immunoterapia**
- **Trial clinico con immunoterapia + CT vs CT**





..grazie per l'attenzione