

EVIDENZE SIU 2023: GUIDA PRATICA NELLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON NEOPLASIA PROSTATICA AVANZATA ORMONO-SENSIBILE



C. Sighinolfi, M. Scarcia, R. Bartoletti, V. Ficarra, V. Mirone, G. Carrieri
(Ufficio Scientifico della Società Italiana di Urologia)

INDICE

1. EPIDEMIOLOGIA E DECORSO CLINICO DEL PAZIENTE MHSPC	1
2. QUALI SONO LE NECESSITÀ CLINICHE/TERAPEUTICHE DEL PAZIENTE MHSPC?	2
3. QUALE TRATTAMENTO SISTEMICO PER IL PAZIENTE MHSPC	3
4. SEQUENZA DEI TRATTAMENTI	4
5. TRATTAMENTO LOCO-REGIONALE DEL PAZIENTE MHSPC: QUANDO E QUALE?	5
6. RIASSUMENDO, LE LINEE GUIDA EUROPEE 2023 RACCOMANDANO PER IL PAZIENTE MHSPC:	6
7. SCHEMA RIASSUNTIVO DI EFFICACIA DELLA TERAPIA MEDICA	7
8. GESTIONE DEL PAZIENTE	8
9. RISTADIAZIONE DI MALATTIA	9
11. BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE	10

1. EPIDEMIOLOGIA E DECORSO CLINICO DEL PAZIENTE MHSPC

L'incidenza del carcinoma prostatico metastatico ormono-sensibile (mHSPC) è aumentata nell'ultimo decennio e varia dal 6% al 20-30% a seconda delle diverse aree geografiche ed alla presenza o meno di strategie per la diagnosi precoce del tumore prostatico.

Il setting mHSPC rappresenta una malattia eterogenea.

Due sono le modalità di presentazione del mHSPC: il paziente metastatico “de novo”, alla diagnosi, e quello con metastasi “metacrone”, cioè in progressione dopo un trattamento primario.

Una seconda suddivisione degli mHSPC è basata sulla quantità di metastasi (volume): il criterio di classificazione “CHAARTED” è quello più utilizzato, e prevede che vengano definiti ad “alto volume” di malattia quei pazienti con un interessamento viscerale o con un numero di metastasi ossee maggiore o uguale a 4 di cui almeno una all'esterno dello scheletro assiale; vengono definiti a “basso volume di malattia” quei pazienti mHSPC non compresi nei criteri sopraccitati. Il coinvolgimento linfonodale non è considerato nella definizione di volume di malattia.

La sopravvivenza globale (overall survival, OS) di un paziente metastatico ad alto volume è inferiore a quella di pazienti con minore numero di lesioni sostitutive (34 vs 60 mesi).

La presentazione del mHSPC (de novo vs metacrono) ed il volume di malattia metastatica sono gli elementi che ne definiscono la prognosi: complessivamente, il tumore metastatico metacrono ha caratteristiche di minore aggressività se comparato al metastatico all'esordio. In caso di tumore metacrono a basso volume, la OS mediana è di circa 8 anni, nel metacrono ad alto volume è di 4,5 anni, nel paziente metastatico all'esordio e con alto volume di metastasi la OS mediana può arrivare anche solo fino a 3 mesi.

Stratificazione del mHSPC in base alla presentazione clinica:

- Malattia Metastatica alla diagnosi ormono-naive (De-Novo; sincrona), ovvero malattie con diagnosi di metastasi all'esordio
- Malattia Metastatica ormono-sensibile in progressione dopo un trattamento sul tumore primitivo (Primary progressive; metacrona), ovvero malattie non metastatiche alla diagnosi ma che sviluppano metastasi dopo trattamento con intento curativo (prostatectomia o radioterapia)
- Stratificazione del mHSPC in base al volume di malattia metastatica (criteri CHAARTED):
- Malattia Metastatica ad alto volume: metastasi viscerali o numero di metastasi ossee maggiore o uguale a 4 di cui almeno una all'esterno dello scheletro assiale
- Malattia Metastatica a basso volume: numero di metastasi che non soddisfa i criteri di definizione dell'alto volume

2. QUALI SONO LE NECESSITÀ CLINICHE/TERAPEUTICHE DEL PAZIENTE MHSPC?

Il trattamento farmacologico del paziente mHSPC deve puntare primariamente a prolungare la OS e la sopravvivenza cancro-specifica (CSS).

Una seconda necessità è una rapida e consistente riduzione del PSA, obiettivo non trascurabile soprattutto dal punto di vista della percezione del paziente;

terzo, ma non ultimo, il trattamento farmacologico deve puntare a ritardare la comparsa di sintomi legati alle metastasi e a preservare al massimo e il più a lungo possibile la qualità di vita del paziente.

3. QUALE TRATTAMENTO SISTEMICO PER IL PAZIENTE MHSPC

Assunto che la malattia mHSPC è eterogenea, la prognosi pur variando a seconda delle caratteristiche della malattia stessa rimane infausta. Infatti la sopravvivenza mediana dei pazienti trattati con la sola deprivazione androgenica classica (ADT) era inferiore ai 5 anni dalla diagnosi di metastasi ed il tempo alla resistenza alla castrazione era inferiore ai 2 anni.

Gli studi relativi ai nuovi farmaci anti-androgeni (Androgen Receptor Target Agent, ARTA) - apalutamide ed enzalutamide (TITAN, ARCHES ed ENZAMET) - hanno dimostrato che l'aggiunta di questi agenti ormonali alla ADT comporta beneficio in termini di sopravvivenza libera da progressione radiologica di malattia (progression free survival, PFS), OS, riduzione tempestiva del PSA e ritardo della resistenza alla castrazione. La selezione del paziente sulla base delle caratteristiche della malattia (presentazione e volume metastatico) non è determinante in questo caso, in quanto la popolazione trattata all'interno degli studi registrativi era eterogenea e tutti i sottogruppi - sia a basso che ad alto volume - hanno mostrato vantaggio significativo, indipendentemente dal volume di malattia e dalla tempistica di sviluppo della metastasi.

In altri studi - volti ad indagare l'efficacia di abiraterone e di darolutamide - è emerso il tema della selezione del paziente. L'efficacia di abiraterone + prednisone + ADT è stata dimostrata nei pazienti di nuova diagnosi ad alto rischio di progressione, mentre la darolutamide valutata in combinazione con chemioterapia ed ADT, presuppone la somministrazione di tale regime terapeutico ai soli pazienti in grado di tollerare il trattamento. Inoltre il beneficio dell'aggiunta di darolutamide alla chemioterapia si osserva solo nei pazienti ad alto volume metastatico.

4. SEQUENZA DEI TRATTAMENTI

Con l'obiettivo della cronicizzazione della malattia, una attenzione particolare deve essere rivolta al sequenziamento dei trattamenti sistemici. L'effetto del sequenziamento è stato valutato per apalutamide nello studio TITAN. In particolare si è visto che i pazienti in progressione di malattia dopo apalutamide + ADT trattati in seconda linea con abiraterone o docetaxel, mantenevano un simile un vantaggio in termini di PFS secondaria rispetto ai pazienti trattati unicamente con ADT in prima linea. Seppure obiettivo secondario dello studio, questo risultato supporta l'aggiunta dei nuovi agenti antiandrogeni al trattamento con ADT già in essere, senza indurre potenziali fenomeni di resistenza fra farmaci.

Una interessante osservazione viene dai dati relativi al braccio di controllo dello studio TITAN.

Nonostante il trattamento precoce porti ad un outcome migliore in tutti gli endpoints, il trattamento con apalutamide può essere opportuno anche in una popolazione selezionata di pazienti che rimangono in controllo di malattia con la sola ADT. Infatti la correzione per il cross-over mostra che i pazienti che nel braccio di controllo erano ancora responsivi ad ADT dopo una mediana di trattamento pari a circa 22 mesi, potevano ottenere un vantaggio in sopravvivenza di 12 mesi introducendo apalutamide.

5. TRATTAMENTO LOCO-REGIONALE DEL PAZIENTE MHSPC: QUANDO E QUALE?

Il trattamento loco-regionale del tumore primitivo può essere considerato solo nel paziente con malattia oligometastatica a basso volume, secondo i criteri CHARTED sopraccitati. Per questi pazienti il trattamento locale raccomandato è la radioterapia sulla prostata e sulle sedi linfonodali iliaco-otturatorie. In base ai risultati dello studio STAMPEDE infatti, il trattamento loco-regionale migliora la OS e la failure free survival (FFS) in associazione con la ADT.

Analoghi risultati sono previsti per il trattamento chirurgico locale, ovvero la prostatectomia radicale con linfadenectomia iliaco-otturatoria. Ad oggi l'utilizzo della chirurgia viene limitato dalle Linee Guida EAU all'arruolamento all'interno di trial clinici, comunque già presenti anche sul nostro territorio nazionale. Dalla chirurgia sul tumore primitivo si attende analogo vantaggio di sopravvivenza e potenziale beneficio in termini di sopravvivenza libera da eventi locali (idronefrosi, ritenzione urinaria, necessità di cateterismo vescicale, posizionamento di stent ureterale o nefrostomia).

6. RIASSUMENDO, LE LINEE GUIDA EUROPEE 2023 RACCOMANDANO PER IL PAZIENTE MHSPC:

1) Non offrire la monoterapia con ADT ai pazienti con nuova diagnosi di malattia M1 se non hanno delle controindicazioni alla terapia combinata e se hanno un'aspettativa di vita (>1 anno) tale da poter beneficiare del trattamento e se sono disposti ad accettare un rischio aumentato di effetti collaterali (Raccomandazione forte)

2) Offrire ADT combinata con ***Abiraterone acetato + Prednisone o Apalutamide o Enzalutamide ai pazienti con malattia M1 in grado di tollerare tali regimi terapeutici (Raccomandazione forte)

3) Offrire ADT combinata con RT della prostata (usando le dosi previste dallo studio STAMPEDE) ai pazienti con malattia M1 di nuova diagnosi e che hanno un basso volume di malattia in accordo con i criteri CHAARTED (Raccomandazione Forte)

4) Offrire Docetaxel solo in combinazione con ADT più Abiraterone o Darolutamide ai pazienti con malattia M1 in grado di tollerare tali regimi terapeutici (Raccomandazione Forte).

Scenari clinici di utilizzo dei nuovi agenti ormonali (Abiraterone, Apalutamide, Darolutamide Enzalutamide) e Chemioterapia (Docetaxel)

- Malattia metastatica alla diagnosi ormono-sensibile, asintomatica/sintomatica, basso volume/alto volume. ADT + Apalutamide/Enzalutamide
- Malattia metastatica alla diagnosi ormono-sensibile, asintomatica/sintomatica, Alto Rischio secondo i criteri Latitude. ADT + Abiraterone***+prednisone
- Malattia metastatica alla diagnosi ormono-sensibile, asintomatica/sintomatica, alto volume. ADT + Abiraterone/Darolutamide + Docetaxel ****
- Malattia ormono-sensibile Metastatica in progressione dopo trattamento con intento curativo, asintomatica/sintomatica, basso volume/alto volume. ADT + Apalutamide/Enzalutamide

*** L'utilizzo di Abiraterone acetato non è rimborsato in Italia in questo setting di malattia, pertanto non è utilizzabile nella pratica clinica italiana.

**** L'utilizzo di ADT+ABI/DARO+Docetaxel non è rimborsato in Italia, pertanto non è utilizzabile nella pratica clinica italiana.

7. SCHEMA RIASSUNTIVO DI EFFICACIA DELLA TERAPIA MEDICA

ADT+DOCETAXEL più efficace di ADT in pazienti ad Alto Volume (CHAARTED) (non è considerato più uno standard of care)

ADT+ABIRATERONE-PREDNISONE più efficace di ADT in pazienti ad Alto Rischio (LATITUDE)

ADT+APALUTAMIDE O ENZALUTAMIDE più efficace di ADT in tutte le sottoclassi di pazienti (TITAN,ARCHES,ENZAMET)

ADT+DOCETAXEL + ABIRATERONE O DAROLUTAMIDE più efficace di ADT+Docetaxel soprattutto in pazienti ad Alto Volume (PEACE-1, ARASENS)

8. GESTIONE DEL PAZIENTE

I trattamenti ormonali possono essere iniziati contemporaneamente, senza necessità di utilizzo di antiandrogeno periferico di vecchia generazione.

Fase 1 – Prima di iniziare il trattamento

- Esami ematochimici: Emocromo, creatinina, ast, alt, ggt, fosfatasi alcalina, LDH, Vit D, assetto lipidico, TSH, FT3, FT4, PSA totale, Testosterone totale
- Elettrocardiogramma, in caso di paziente con cardiopatia utile valutazione cardiologica
- Densitometria ossea (utile valutazione per eventuale inizio terapia di protezione dell'osso)

Fase 2 – Durante il trattamento

- Primo controllo a 1 mese con esami ematochimici, valutazione eventuali effetti collaterali
- Controllo ogni 3 mesi con esami ematochimici, valutazione eventuali eventi avversi
- Controllo semestrale elettrocardiogramma

Valutazione del PSA: nonostante la valutazione del PSA possa essere condotta in ogni momento della terapia, è opportuno non considerare tale valore prima dei 3 mesi dall'inizio del trattamento ai fini della valutazione dell'efficacia della terapia

9. RISTADIAZIONE DI MALATTIA

9.1 – Tempi e metodiche

Pur non essendo riportata in letteratura una linea guida per la ristadiatione della malattia, nella pratica clinica è opportuno effettuare una valutazione strumentale almeno una volta ogni 12 mesi, o più frequentemente a discrezione del clinico.

Qualora venisse riscontrata una progressione biochimica o clinica la ristadiatione è comunque raccomandata. La metodica utilizzata per la ristadiatione dovrebbe essere la stessa della diagnosi, tranne che in caso di esigenze cliniche.

10. BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. EAU Guidelines, 2023 Edition
2. NCCN Guidelines Version 1.2023 Prostate Cancer
3. Mori K, Mostafaei H, Sari Motlagh R, Pradere B, Quhal F, Laukhtina E, Schuettfort VM, Kramer G, Abufaraj M, Karakiewicz PI, Kimura T, Egawa S, Shariat SF. Systemic therapies for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: network meta-analysis. *BJU Int.* 2022 Apr;129(4):423-433.
4. Verzoni E, Pappagallo G, Alongi F, Arcangeli S, Francolini G, Galanti D, Galli L, Maruzzo M, Rossetti S, Siepe G, Triggiani L, Zucali PA, D'Angelillo RM. Achieving Consensus for Management of Hormone-Sensitive, Low-Volume Metastatic Prostate Cancer in Italy. *Curr Oncol.* 2022 Jun 28;29(7):4578-4586.
5. Merseburger AS, Krabbe LM, Krause BJ, Böhmer D, Perner S, Amsberg GV. The Treatment of Metastatic, Hormone-Sensitive Prostatic Carcinoma. *Dtsch Arztebl Int.* 2022 Sep 16;119(37):622-632.
6. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, Juárez Soto Á, Merseburger AS, Özgüroğlu M, Uemura H, Ye D, Deprince K, Naini V, Li J, Cheng S, Yu MK, Zhang K, Larsen JS, McCarthy S, Chowdhury S; TITAN Investigators. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Jul 4;381(1):13-24.
7. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, Alcaraz A, Alekseev B, Iguchi T, Shore ND, Rosbrook B, Sugg J, Baron B, Chen L, Stenzl A. 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 Nov 10;37(32):2974-2986.
8. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, Coskinas X, Frydenberg M, Hague WE, Horvath LG, Joshua AM, Lawrence NJ, Marx G, McCaffrey J, McDermott R, McJannett M, North SA, Parnis F, Parulekar W, Pook DW, Reaume MN, Sandhu SK, Tan A, Tan TH, Thomson A, Tu E, Vera-Badillo F, Williams SG, Yip S, Zhang AY, Zielinski RR, Sweeney CJ; ENZAMET Trial Investigators and the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Jul 11;381(2):121-131.
9. Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Hoyle AP, Ali A, Ritchie AWS, Attard G, Chowdhury S, Cross W, Dearnaley DP, Gillessen S, Gilson C, Jones RJ, Langley RE, Malik ZI, Mason MD, Matheson D, Millman R, Russell JM, Thalmann GN, Amos CL, Alonzi R, Bahl A, Birtle A, Din O, Douis H, Eswar C, Gale J, Gannon MR, Jonnada S, Khaksar S, Lester JF, O'Sullivan JM, Parikh OA, Pedley ID, Pudney DM, Sheehan DJ, Srihari NN, Tran ATH, Parmar MKB, Sydes MR; Systemic Therapy for Advanced or Metastatic Prostate cancer: Evaluation of Drug Efficacy (STAMPEDE) Investigators. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018 Dec 1;392(10162):2353-2366.
10. Hoeh B, Garcia CC, Wenzel M, Tian Z, Tilki D, Steuber T, Karakiewicz PI, Chun FKH, Mandel P. Triplet or Doublet Therapy in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Updated Network Meta-analysis Stratified by Disease Volume. *Eur Urol Focus.* 2023 Apr 11;S2405-4569(23)00094-9.
11. Smith MR, Hussain M, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford ED, Kopyltsov E, Park CH, Alekseev B, Montesapino Á, Ye D, Parnis F, Cruz F, Tammela TLJ, Suzuki H, Utriainen T, Fu C, Uemura M, Méndez-Vidal MJ, Maughan BL, Joensuu H, Thiele S, Li R, Kuss I, Tombal B; ARASENS Trial Investigators. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2022 Mar 24;386(12):1132-1142

12. Sathianathan NJ, Oestreich MC, Brown SJ, Gupta S, Konety BR, Dahm P, Kunath F. Abiraterone acetate in combination with androgen deprivation therapy compared to androgen deprivation therapy only for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Dec 12;12(12):CD013245.
13. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, Özgüroğlu M, Ye D, Feyerabend S, Protheroe A, De Porre P, Kheoh T, Park YC, Todd MB, Chi KN; LATITUDE Investigators. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2017 Jul 27;377(4):352-360.

CON IL SUPPORTO NON CONDIZIONANTE DI

