

Progetto SIU - Buona pratica clinica

Trattamento della malattia hormone – sensitive metastatica (mHSCP)



A. Briganti, C. Fiori, R. Schiavina, A. Sciarra
(GdL Tumore di prostata e Imaging – SIU)

INDICE

1. INTRODUZIONE CLINICA **06**

- 1.1 Definizione della popolazione mHSPC
- 1.2 Take home messages

2. IMAGING **07**

- 2.1 Tomografia computerizzata (CT) e scintigrafia ossea (BS)
- 2.2 Tomografia a emissione di positroni (PET)
- 2.3 Risonanza magnetica whole body (WB-MRI)
- 2.4 Take Home messages

3. TERAPIA MEDICA **08**

- 3.1 Deprivazione androgenica (ADT)
- 3.2 Abiraterone e ARSI (enzalutamide, apalutamide)
- 3.3 Chemioterapia
- 3.4 Quale trattamento medico di prima linea in caso di mHSPC? Take home messages.

4. TERAPIE LOCO REGIONALI **15**

- 4.1 Radioterapia esterna nel paziente oligometastatico
- 4.2 Prostatectomia citoreduttiva nel paziente oligometastatico
- 4.3 Trattamento delle metastasi

5. ALGORITMI DIAGNOSTICO - TERAPEUTICI **19**

- 5.1 Algoritmo diagnostico nei pazienti con malattia metastatica hormone-sensitive
- 5.2 Algoritmo diagnostico nei pazienti con malattia metastatica de novo
- 5.3 Algoritmo per il trattamento dei pazienti con della malattia metastatica hormone-sensitive

1. INTRODUZIONE

Il setting del carcinoma prostatico in fase metastatica ormono- sensibile (mHSPC) ha subito in questi ultimi anni le maggiori variazioni in termini di indicazioni per la sua gestione e con maggiore impatto nella nostra pratica clinica, come riportato dalle linee guida nazionali ed internazionali (1,2). In particolare diversi studi clinici hanno individuato trattamenti sostitutivi alla tradizionale terapia di deprivazione androgenica (ADT) con LHRH agonisti o GnRH antagonisti, integrando gli stessi con schemi chemioterapici o con farmaci ad azione ormonale di nuova generazione.

In un primo momento infatti, la terapia sistemica del mHSPC era basata su una sola linea terapeutica, e manipolazioni ormonali successive con antiandrogeni od altri composti erano sconsigliate, definendo già al fallimento della prima linea lo sviluppo di un tumore resistente alla castrazione (CRPC). Successivamente, grazie a studi clinici come il CHARTEED e STAMPEDE (Docetaxel), LATITUDE e STAMPEDE (Abitaterone e prednisone), ENZAMET ed ARCHES (Enzalutamide), TITAN (Apalutamide), strategie terapeutiche codificate per il trattamento del CRPC hanno subito una anticipazione con raccomandazione all'utilizzo già nella fase mHSPC (3-8).

Se da un lato l'abbondanza di alternative terapeutiche permette di aumentare significativamente la sopravvivenza globale e cancro specifica di questi pazienti mHS, dall'altro pone la domanda clinicamente rilevante su quale sia il miglior candidato a quale trattamento, in mancanza di studi clinici di confronto diretto. Al di là dei suggerimenti di metanalisi comparative, l'analisi in "real life" che progressivamente avremo modo di sperimentare con le differenti opzioni terapeutiche, potrà permettere un'indicazione più precisa per ogni paziente.

Questi aspetti sottolineano ulteriormente la necessità di una gestione multidisciplinare di tutta la patologia del carcinoma prostatico, in cui il ruolo dell'urologo deve essere attivo insieme ai medici di altra specializzazione, in particolar modo in questa fase di mHSPC.

1.1 - Definizione della popolazione mHSPC

La popolazione dei pazienti con mHSPC presenta nella realtà una significativa eterogeneità.

In prima analisi, è utile individuare due categorie di mHSPC con una storia naturale della malattia completamente differente: 1. pazienti di nuova diagnosi o de novo; 2. pazienti con patologia progressiva (Figura 1).

Pazienti di nuova diagnosi: rappresentano quei pazienti in cui la prima diagnosi di carcinoma prostatico avviene già in una fase metastatica non solo ormono-sensibile (HS) ma anche ormono-naive (HN). Questi pazienti non sono stati sottoposti a precedenti terapie primarie o sistemiche per tumore della prostata.

Pazienti progressivi: rappresentano quei pazienti in cui la prima diagnosi viene eseguita in fase non metastatica, sottoposti a terapia primaria con chirurgia o radioterapia, possibilmente trattati temporaneamente con ADT in modalità neo o adiuvante alla terapia primaria, con successiva progressione biochimica e sviluppo di metastasi a distanza (mHSPC).

Nella reale pratica clinica, queste due sub-popolazioni possono presentarsi con frequenza differente nell'esperienza di diversi specialisti coinvolti nella loro gestione. Un'analisi su due coorti nazionali del US Surveillance Epidemiology and End Results program (SEER) e del Danish Prostate Cancer Register (DaPCaR) pubblicata nel 2018, riporta una incidenza dei tumori de novo mHSPC pari a 4.4 e 9.9 casi per 100000 soggetti con PC rispettivamente. (9).

La prevalenza della forma progressiva di mHSPC varia significativamente ed è influenzata dalla gestione precedente del paziente sottoposto a trattamento primario, dal differente utilizzo di terapie di ADT in modalità neo o adiuvante alla chirurgia e radioterapia e dal trattamento eseguito alla progressione biochimica.

E' interessante analizzare la prevalenza di queste due popolazioni all'interno dei diversi studi clinici che hanno portato alle nuove indicazioni per il trattamento del mHSPC (Figura 2) (3-8).

In tutti gli studi clinici coinvolti, era presente un'importante prevalenza della popolazione di nuova diagnosi rispetto a quella in progressione. In particolare solo lo studio LATITUDE includeva unicamente pazienti de novo oltre che solo pazienti ad alto rischio mHSPC (100%). In tutti gli altri studi, i pazienti con mHSPC progressivi erano meno rappresentati rispetto ai pazienti de novo. La popolazione progressive mHSPC era particolarmente presente negli studi STAMPEDE (analisi su docetaxel ed abiraterone) e negli studi ENZAMET ed ARCHES (analisi su enzalutamide) dove variava dal 33% al 51%.

Non in tutti gli studi i risultati di confronto fra il nuovo trattamento e il gruppo trattato con sola ADT venivano stratificati in base ai sottogruppi de novo e progressivi.

Le indicazioni terapeutiche, come da linee guida, differenziano fra un paziente mHSPC de novo ed uno progressivo, principalmente considerando che gli studi clinici citati includono una popolazione prevalentemente de novo. Di conseguenza le nuove strategie terapeutiche che portano alla sostituzione della sola ADT con le combinazioni utilizzando docetaxel, abiraterone, enzalutamide od apalutamide vengono in particolare raccomandate per i pazienti con mHSPC di nuova diagnosi (1-2).

E' possibile che, al di là della diversa storia clinica del paziente, il gruppo di mHSPC di nuova diagnosi rappresenti una categoria a maggiore aggressività biologica di neoplasia prostatica in grado di determinare una fase metastatica sin dall'esordio della patologia. Dati pubblicati sui risultati dello studio CHARTEED stratificando i pazienti in base alla diagnosi di mHSPC, evidenziano un vantaggio significativo in termini di overall survival a favore dello schema di docetaxel + ADT rispetto a sola ADT nei pazienti de novo (alto volume de novo HR 0.63, 95% CI 0.49-0.81; $p < 0.01$) e non nei pazienti progressivi (alto volume progressivi HR 0.72; 95% CI 0.36-1.46; $p = 0.37$), indipendentemente dal volume di malattia (3).

Al contrario l'analisi per sottogruppi dello studio ENZAMET (no precedenti trattamenti locali HR 0.65; 95% CI 0.47-0.89; si precedenti trattamenti locali HR 0.72, 95% CI 0.47-0.89) riporta risultati di overall survival a favore della combinazione enzalutamide ADT versus ADT da sola indipendentemente dalle categorie de novo o progressivi ($p = 0.72$) (5).

1.2 – Take home messages

La popolazione di pazienti con mHSPC è eterogenea ed una stratificazione dei pazienti definisce classi con prognosi e risposta alle terapie differenti.

Al di là della classificazione in base al volume metastatico secondo i criteri CHARTEED o classe di rischio secondo i criteri LATITUDE, la distinzione dei pazienti con una diagnosi ab inizio metastatica rispetto a quelli con patologia progressiva è di rilevanza clinica e potrebbe permettere una diversa identificazione del trattamento da utilizzare.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. European urological association (EAU) guidelines on prostate cancer. 2020 <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#6>
2. Linee guida Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM) 2019. https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/10/2019_LG_AIOM_Prostata.pdf
3. Kyriakopoulos CE et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone sensitive prostate cancer: long term survival analysis of the randomized phase III CHARTEED trial. J Clin Oncol 2018; 36(11): 1080-1087
4. Fizazi K et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic castration sensitive prostate cancer. NEJM 2017;377:352-60
5. Davis ID et al. Enzalutamide with standard first line therapy in metastatic prostate cancer. NEJM 2019;381:121-31
6. Chi KN et al. Apalutamide for metastatic castration sensitive prostate cancer. NEJM 2019; 381: 13-24
7. Sydes MR et al. Adding abiraterone or docetaxel to long term hormone therapy for prostate cancer: directly randomized data from the Stampede multi-arm multi stage platform protocol Annals Oncol 2018; 29: 1235-48
8. Armstrong AJ. ARCHES: 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(32) 2974-86
9. Helgstrand JT. Trends in incidence and 5-year mortality in men with newly diagnosed metastatic prostate cancer. A population based of 2 National Cohorts. Cancer 2018; 124:2931-8

Figura 1: definizione di mHSPC

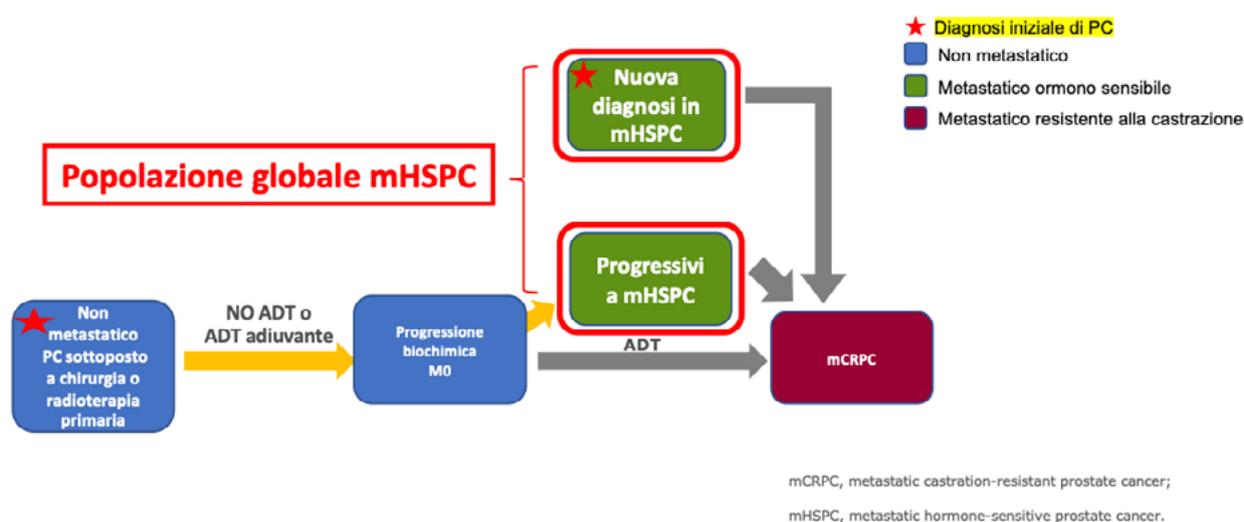


Figura 2: Distribuzione di mHSPC de novo nei diversi studi clinici

	Docetaxel			AAP+ADT		ENZA+ADT		APA+ADT
	GETUG-15	CHAARTED	STAMPEDE (Arm C)	LATITUDE	STAMPEDE (Arm G)	ARCHES	ENZAMET	TITAN
Popolazione in studio								
Totale popolazione, n	385	790	1776	1199	1917	1150	1125	1052
Pazienti con mHSPC	100%	100%	61%	100%	52%	100%	100%	100%
Pazienti con alto rischio/ alto volume mHSPC	47.5% (183)	65 % (513)	NE	HR: 100%	Per M1: HR: 52.5% HV: 55.4%	HV: 63%	HV: 52%	HV: 63%
Pazienti con mHSPC di nuova diagnosi	71%	73%	58%	100%	49%	67%	61%	81%

*mHSPC = carcinoma prostatico metastatico ormono sensibile
 AAP = Abliraterone e Prednisione
 ADT = terapia di deprivazione androgenica
 ENZA = Enzalutamide
 APA = Apalutamide
 HR = Alto rischio
 HV = Alto volume

2. IMAGING

Negli ultimi anni l'imaging del tumore prostatico è stato oggetto di forte innovazione, grazie all'importante sviluppo e impiego di imaging di secondo livello come la Tomografia a emissione di Positroni (PET) con nuovi traccianti e la Risonanza Magnetica total body (WBMRI). Tali metodiche hanno dimostrato su vari scenari clinici valori di accuratezza diagnostica superiore rispetto alle tradizionali metodiche si studio come la scintigrafia scheletrica (Bone Scan, BS) e la Tomografia assiale Computerizzata (CT). Nel contesto della stadiazione della recidiva biochimica dopo trattamento e della malattia metastatica (de novo o dopo trattamento radicale), la PET è progressivamente diventata l'esame cardine per il corretto iter diagnostico, specie nella malattia ad alto rischio di recidiva sistemica (N1, ISUP 4-5, PSA doubling time <6 mesi, PSA relapse entro 12 mesi dal trattamento). In particolare, neo pazienti con recidiva biochimica dopo trattamento con intento radicale, la PET è in grado di aumentare notevolmente il detection rate dei secondarismi rispetto alle metodiche di imaging tradizionale ed è pertanto diventato l'esame di riferimento nella pratica clinica e nelle principali linee guida. Tuttavia bisogna sottolineare che tutte le principali linee guida raccomandano un imaging di secondo livello ogni qual volta ne possa derivare da esso un cambio di strategia nell'approccio terapeutico.

Nonostante le evidenze della pratica clinica, va sottolineato che esiste una certa discrepanza tra la pratica clinica corrente e le metodiche imaging utilizzate nei principali trial che studiano le nuove terapie nei pazienti con tumore prostatico metastatico (mHSPC). Infatti la definizione di volume metastatico e della classe di rischio utilizzate per categorizzare i pazienti e definire il corretto programma terapeutico negli studi CHARTED e LATITUDE, sono basate su informazioni derivanti dall'imaging "tradizionale" (CT e BS), che porta con se una potenziale limitazione i termini di detection rate rispetto alle metodiche PET 1,2. Pertanto potrebbe essere ipotizzato che i risultati favorevoli sui pazienti a basso carico di malattia ottenuti in questi e in altri studi che hanno utilizzato BS e CT per la definizione del numero di metastasi, potrebbero essere estesi anche a pazienti con alto carico di malattia, qualora diagnosticati con imaging moderno.

Un'altra importante contraddizione odierna è legata alla stadiazione pretrattamento dei pazienti ad alto rischio (PSA preop >20 o ISUP 4-5 o cT3), dove l'imaging "convenzionale" rappresenta ancora lo standard sufficiente secondo le linee guida³, determinando quindi un notevole rischio di sottostadiazione di pazienti che potrebbero essere in realtà mHSPC de novo⁴.

2.1 – omografia computerizzata (CT) e scintigrafia ossea (BS)

La TC e la scintigrafia ossea sono metodiche largamente diffuse, facilmente accessibili e relativamente economiche; tuttavia presentano notevoli limitazioni legate ad una ridotta sensibilità e specificità, portando spesso ad una non corretta stadiazione (più spesso downstaging) se confrontate con le metodiche di imaging metabolico-funzionale, sia nel setting metastatico de novo che, soprattutto, nel setting di recidiva biochimica post trattamento radicale^{5,6}.

Per pazienti con recidiva biochimica e sospetta malattia metastatica con PSA < 7ng/mL, la probabilità di avere una BS positiva per metastasi è inferiore al 5%³. Anche la CT mostra performance diagnostiche analoghe, con circa solo il 10% di pazienti positivi per metastasi a fronte di valori di PSA medi di 27 ng/mL³.

2.2 – Tomografia a emissione di positroni (PET)

Rappresenta uno strumento chiave per una corretta valutazione del carico di malattia del paziente affetto da mHSPC. I traccianti più diffusi sono la Colina e il Prostate Specific Membrane Antigen (PSMA). Questi sono stati associati a diversi radioisotopi, prevalentemente ^{11}C per la Colina e ^{68}Ga per PSMA.

PET-Colina: è il tracciante più diffuso e studiato, sin dai primi anni del 2000. Ha una buona performance diagnostica sia in stadiazione primaria che nella ri-stadiazione dopo trattamento radicale. Consente una più adeguata stadiazione sia linfonodale che ossea rispetto all'imaging convenzionale, soprattutto nei pazienti a rischio alto o molto alto³. Circa il 15% dei pazienti con BS negativa per metastasi può avere una metastasi clinicamente evidenziabile alla PET-Cholina³, mentre pazienti con una lesione isolata alla BS possono mostrare invece una malattia multimetastatica³. In letteratura viene riportata una capacità della PET Colina di determinare un cambio nel programma terapeutico fino ad un 20% dei casi, rispetto all'imaging tradizionale, grazie ad un aumentato riscontro di metastasi occulte⁷. Nella ristadiazione, l'accuratezza diagnostica per la recidiva locale è limitata dall'escrezione urinaria del radiofarmaco mentre presenta una buona capacità di evidenziare recidive sia linfonodali sia sistemiche anche in caso di ristadiazione precoce, perdendo di performance diagnostica per valori $< 1\text{ ng/mL}$, con percentuali di positività comprese tra 5 e 24%^{3,6,8}. Nonostante questa limitazione, l'impatto clinico di questa metodica di imaging nel contesto della ricerca delle metastasi si attesta tra il 18 ed 48%³. Sarebbe quindi auspicabile utilizzare la PET-Cholina in ristadiazione precoce a valori compresi tra 1 e 2 ng/mL per avere un corretto bilanciamento tra ristadiazione precoce, capacità diagnostica della metodica e finestra terapeutica, soprattutto per la somministrazione della radioterapia pelvica di salvataggio nei pazienti M0. Nei pazienti con rischio di elevata carica metastatica invece, la PET ha la possibilità di definire con più precisione il numero di metastasi e di scegliere quindi il più corretto approccio.

PET-PSMA: questo è tracciante relativamente recente e in via di progressiva diffusione. E' maggiormente tessuto-specifico rispetto la Colina, con una migliore performance e detection rate anche a valori bassi di PSA ($< 1\text{ ng/mL}$)^{6,9}. All'interno di questo sottogruppo di pazienti, la percentuale di positività si attesta al 33%, 45% e 59% per valori di PSA compresi rispettivamente tra 0 – 0.19 ng/mL , 0.2 – 0.49 ng/mL e 0.5 – 0.99 ng/mL ³. Anche in questo particolare sottogruppo di pazienti sottoposti a ristadiazione precoce, la PET-PSMA permette di identificare pazienti già metastatici (linfonodali ed ossei) determinando un cambio di programma terapeutico in percentuali variabili dal 30 fino al 68%^{10–12}. Nella stadiazione primaria si sono evidenziati risultati simili per quanto riguarda l'impatto clinico della metodica, determinando un cambio nella strategia terapeutica in circa il 30% dei pazienti¹³ rispetto ad uno staging con metodiche convenzionali e potendo quindi indirizzare pazienti M1 all'esordio verso terapie sistemiche piuttosto che con intento di radicalità locale. Nonostante questi vantaggi, la metodica presenta ancora qualche limitazione di accuratezza diagnostica, che è rappresentata da bassi livelli di espressione di PSMA da parte delle cellule neoplastiche in circa il 10% dei tumori: una minore quantità antigenica espressa determinerà una più bassa probabilità di avere una positività all'indagine PET⁶.

Altri traccianti PET: Sono stati studiati anche altri traccianti, meno diffusi nella pratica clinica rispetto a quelli menzionati in precedenza. Per quanto riguarda questi traccianti "minori", il ^{18}F -FACBC è quello che dispone di maggiori evidenze. Questo tracciante sembra avere migliore performance diagnostica della Colina a valori $< 1\text{ ng/mL}$ (detection rate 20-40%)⁶, con performance overall migliore sia per quanto riguarda recidiva locale, linfonodale od ossea⁶. Il ^{18}F -NaF rappresenta un altro tracciante abbastanza diffuso per lo studio delle ossa. Presenta una migliore sensibilità della BS per le metastasi ossee, ma è limitata da una ridotta specificità e dall'incapacità di diagnosticare lesioni metastatiche a carico dei tessuti molli³.

2.3 – Risonanza magnetica whole body (WB-MRI)

L'introduzione della risonanza magnetica total-body rappresenta una promettente risorsa nel campo dell'imaging morfologico e funzionale. Il suo utilizzo potrà permettere una accurata definizione di eventuali lesioni linfonodali e/o ossee, sia a livello locale che sistemico, con l'utilizzo di una sola metodica⁶. La WB-MRI infatti può consentire una diagnosi più precoce delle metastasi ossee di pochi millimetri senza che necessariamente sia presente una reazione osteoblastica, grazie ad una maggiore risoluzione spaziale ed un maggior contrasto rispetto altre metodiche morfologiche⁶. Data la novità della metodica, in letteratura sono presenti ancora pochi dati di confronto fra WB-MRI e imaging funzionale⁶. I dati presentati da Wieder et al. hanno evidenziato una superiorità della PET-Colina rispetto la DWI-wbMRI per la diagnosi della recidiva locale e delle metastasi ossee, mentre si sono ottenute performance comparabili per quanto riguarda le lesioni linfonodali¹⁴. In questo lavoro, la WB-MRI ha mostrato una sensibilità variabile tra il 54 ed il 78%, ed una specificità compresa tra 81 e 88%, inferiori rispetto quanto mostrato dalla PET-Cholina (sensibilità 81 – 93%, specificità 94-99%)¹⁴. Questa metodica presenta comunque delle limitazioni, legate ai costi, ai tempi di acquisizione delle immagini e all'enorme aumento di immagini acquisite, con tutte le implicazioni legate ai tempi di interpretazione delle immagini stesse da parte del radiologo⁶.

2.4 – Take Home messages

Lo scenario dell'imaging nel carcinoma prostatico ha subito importanti cambiamenti, diventando sempre più accurato e malattia-specifico. Le nuove metodiche come la PET colina e, soprattutto, la PET-PSMA consentono di diagnosticare metastasi nel paziente mHSPC in fase sempre più precoce. Questo sta aprendo la strada ad una serie di trattamenti mirati, soprattutto nel contesto del mHSPC ¹⁵. Nella pratica clinica del paziente ad alto rischio di metastasi (PSA doubling time <6 mesi, PSA relapse >0.5 ng/ml, pregressa malattia N1) può essere presa in considerazione la stadiazione con PET PSMA o Colina, al fine di una precoce ed accurata identificazione del carico di malattia. Bisogna comunque ricordare che queste metodiche presentano ancora alcune limitazioni nella loro capacità diagnostica, nella loro diffusione e disponibilità e per quanto riguarda i costi sanitari.^{16,17} A tale riguardo, in un recente studio costo-beneficio su metodiche imaging nella ricerca delle metastasi linfatiche e ossee nel paziente ad alto rischio, è stato recentemente valutato da Cardet e collaboratori che la PET-PSMA ha un vantaggio sia di accuratezza che di costi (risparmio di circa 1000 dollari a paziente) rispetto alle metodiche convenzionali e questo potrebbe avere un importante risvolto clinico futuro¹⁸. Tuttavia, va sottolineato come metodiche così costose e raffinate vadano impiegate nella pratica clinica dei pazienti mHSPC solo nelle situazioni dove la diagnostica possa modificare significativamente la scelta terapeutica e implementare l'outcome del paziente.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Gravis G, Boher J-M, Chen Y-H, Liu G, Fizazi K, Carducci MA, et al. Burden of Metastatic Castrate Naive Prostate Cancer Patients, to Identify Men More Likely to Benefit from Early Docetaxel: Further Analyses of CHARTED and GETUG-AFU15 Studies. *Eur Urol.* 2018;73(6):847–55.
2. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2017 27;377(4):352–60.
3. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Cornford P, De Santis M, Fanti S, et al. EAU - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2020. In: *European Association of Urology Guidelines 2020* Edi-

tion [Internet]. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology Guidelines Office; 2020. Available from: <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>

4. Schiavina R, Bianchi L, Mineo Bianchi F, Borghesi M, Pultrone CV, Dababneh H, et al. Preoperative Staging With 11C-Choline PET/CT Is Adequately Accurate in Patients With Very High-Risk Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2018;16(4):305-312.e1.
5. Gillessen S, Attard G, Beer TM, Beltran H, Bjartell A, Bossi A, et al. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2019. *Eur Urol*. 2020 Jan 27;
6. De Visschere P, Standaert C, Fütterer JJ, Villeirs GM, Panebianco V, Walz J, et al. A Systematic Review on the Role of Imaging in Early Recurrent Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol*. 2019 Feb;2(1):47-76.
7. Evangelista L, Briganti A, Fanti S, Joniau S, Reske S, Schiavina R, et al. New Clinical Indications for (18) F/(11)C-choline, New Tracers for Positron Emission Tomography and a Promising Hybrid Device for Prostate Cancer Staging: A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol*. 2016;70(1):161-75.
8. Fanti S, Minozzi S, Castellucci P, Balduzzi S, Herrmann K, Krause BJ, et al. PET/CT with 11C-choline for evaluation of prostate cancer patients with biochemical recurrence: meta-analysis and critical review of available data. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016 Jan;43(1):55-69.
9. Petersen LJ, Zacho HD. PSMA PET for primary lymph node staging of intermediate and high-risk prostate cancer: an expedited systematic review. *Cancer Imaging Off Publ Int Cancer Imaging Soc*. 2020 Jan 23;20(1):10.
10. Farolfi A, Ceci F, Castellucci P, Graziani T, Siepe G, Lambertini A, et al. 68Ga-PSMA-11 PET/CT in prostate cancer patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy and PSA <0.5 ng/ml. Efficacy and impact on treatment strategy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(1):11-9.
11. Bianchi L, Schiavina R, Borghesi M, Ceci F, Angiolini A, Chessa F, et al. How does (68) Ga-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography impact the management of patients with prostate cancer recurrence after surgery? *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc*. 2019 May 13;
12. Fendler WP, Ferdinandus J, Czernin J, Eiber M, Flavell RR, Behr SC, et al. Impact of 68Ga-PSMA-11 PET on the Management of Recurrent Prostate Cancer in a Prospective Single-Arm Clinical Trial. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2020 Dec;61(12):1793-9.
13. Ferraro DA, Garcia Schüler HI, Muehlethaler UJ, Eberli D, Müller J, Müller A, et al. Impact of 68Ga-PSMA-11 PET staging on clinical decision-making in patients with intermediate or high-risk prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(3):652-64.
14. Wieder H, Beer AJ, Holzapfel K, Henninger M, Maurer T, Schwarzenboeck S, et al. 11C-choline PET/CT and whole-body MRI including diffusion-weighted imaging for patients with recurrent prostate cancer. *Oncotarget*. 2017 Sep 12;8(39):66516-27.
15. De Bruycker A, Spiessens A, Dirix P, Koutsouvelis N, Semac I, Liefhooghe N, et al. PEACE V - Salvage Treatment of OligoRecurrent nodal prostate cancer Metastases (STORM): a study protocol for a randomized controlled phase II trial. *BMC Cancer*. 2020 May 12;20(1):406.
16. Bianchi L, Borghesi M, Schiavina R, Castellucci P, Ercolino A, Bianchi FM, et al. Predictive accuracy and clinical benefit of a nomogram aimed to predict 68Ga-PSMA PET/CT positivity in patients with prostate cancer recurrence and PSA <1 ng/ml external validation on a single institution database. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020 Aug;47(9):2100-5.

17. Ceci F, Bianchi L, Borghesi M, Polverari G, Farolfi A, Briganti A, et al. Prediction nomogram for 68Ga-PSMA-11 PET/CT in different clinical settings of PSA failure after radical treatment for prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(1):136–46.
18. RF Cardet , MS Hofman , T Segard , J Yim , S Williams , R J Francis et al: Is Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography Imaging Cost-effective in Prostate Cancer: An Analysis Informed by the proPSMA Trial. *Eur Urol*. 2020;in press.

3. TERAPIA MEDICA

3.1 – Deprivazione androgenica (ADT)

La deprivazione androgenica (ADT) rappresenta il cardine del trattamento dei pazienti con neoplasia prostatica metastatica ormonosensibile (mHSPC).

Anche se l'orchietomia è l'approccio più rapido ed economico per ottenere la riduzione dei valori di testosterone al di sotto della soglia di 20 ng/dl, essa è assai raramente impiegata nella realtà Italiana [1, 2] ed è in genere sostituita dall'uso degli analoghi, e più recentemente degli antagonisti, del LH RH. È bene sottolineare che queste categorie di farmaci sono egualmente efficaci nel ridurre i valori ematici di testosterone.

Gli analoghi dell'LHRH, sono farmaci noti ed ampiamente utilizzati nella pratica clinica in Italia. Il loro impiego determina, nella fase iniziale, un incremento dei valori di testosterone che da un lato può stimolare la crescita tumorale, dall'altro può peggiorare il quadro clinico del paziente. Tale fenomeno, detto flare up [3], è in genere controllato mediante un trattamento con antiandrogeni per circa 4 settimane in genere assunto "a cavallo" della prima somministrazione di LH RH analogo. Tuttavia l'evidenza scientifica alla base di questa durata di trattamento è molto debole. Tale trattamento è in grado di antagonizzare, a livello recettoriale, il transitorio aumento del testosterone.

Gli antagonisti degli LH RH sono in grado di inibire l'LH RH a livello ipofisario, in modo competitivo, e di ridurre LH e l'FSH senza determinare fenomeni di flare up. Al momento in Italia è disponibile un solo farmaco (degarelix) che rappresenta una valida alternativa agli LH RH analoghi nei pazienti a rischio di complicanze da flare up o per i quali sia necessario ottenere una risposta terapeutica rapida [4]

La tabella 1 sintetizza i farmaci LH RH analoghi ed antagonisti disponibili in Italia.

L'ADT è associata ad alcuni effetti collaterali in grado di impattare significativamente sullo stato generale di salute e sulla qualità di vita del paziente. Oltre a quelli tradizionalmente riconosciuti ovvero "fatigue", calo della libido/deficit erettile, sarco ed osteopenia, vampate di calore [5], oggi appare centrale l'impatto negativo che la "sindrome metabolica" ADT correlata ha sul rischio cardiovascolare del paziente ormono-trattato. L'ADT comporta infatti un incremento dei livelli ematici di colesterolo, LDL e trigliceridi, una riduzione dei livelli di HDL, ipertensione arteriosa e una ridotta tolleranza glucidica; tali variazioni sono in grado di aumentare il rischio cardiovascolare e di insorgenza di diabete di tipo II (NIDDM), già dopo un solo anno di trattamento farmacologico [6, 7].

Per ridurre i rischi di effetti collaterali, alcuni autori hanno proposto l'uso della terapia di deprivazione intermittente. Non esiste uno schema universalmente impiegato, in genere si utilizza il seguente: 6 mesi di terapia continuativa e, in caso di risposta clinica, sospensione della terapia con ripresa della stessa solo dopo incremento di valori di PSA oltre un valore trigger, in genere 20 ng/ml. Diversi studi clinici hanno testato la non inferiorità della terapia intermittente rispetto alla terapia continuativa e l'eventuale riduzione degli effetti collaterali. Sebbene la qualità dell'evidenza sia bassa, sembra che la deprivazione androgenica intermittente non sia inferiore

in termini oncologici alla terapia continuativa e possa offrire alcuni vantaggi in termini di qualità di vita [8, 9, 10].

La sola terapia di deprivazione androgenica con antiandrogeni nei pazienti metastatici si è dimostrata meno efficace rispetto agli LH RH analoghi e non è pertanto consigliabile in questo setting [11].

Per decenni, l'ADT è stata considerata il gold standard del trattamento del paziente con mHSPC. Più recentemente è stato dimostrato come il blocco androgenico totale (CAB) ottenuto attraverso l'associazione di un antiandrogeno di vecchia generazione alla castrazione medica sia in grado di migliorare minimamente (<5% a 5 anni) la sopravvivenza dei pazienti a fronte di un aumento significativo degli effetti collaterali a lungo termine [12]. Oggi, la recente evidenza scientifica dimostra con forza come l'ADT da sola non sia più il gold standard ma un tassello nel complesso "mosaico" del trattamento di questi pazienti, poiché l'associazione fra ADT e farmaci di nuova generazione ad azione ormonale o chemioterapia è in grado di migliorare significativamente gli outcomes oncologici.

Tabella 1. Elenco dei farmaci LH RH analoghi disponibili in Italia (fonte AIFA, nota 51 nel trattamento del CaP)

LH RH analoghi	
Molecola	dosaggi maggiormente impiegati
Buserelina	9.45 mg (trimestrale)
Goserelina	3.6 mg (mensile); 10.8mg (trimestrale)
Leuprorelina	3.75 mg (mensile); 11.25 mg (trimestrale); 22.5 mg (semestrale)
Triptorelina	3.75mg (mensile); 11.25 mg (trimestrale)
LH RH antagonisti	
Molecola	dosaggi maggiormente impiegati
Degarelix	120 mg (dose iniziale) 80 mg (mantenimento) - mensile

3.2 – Abiraterone e Inibitori del segnale del recettore androgenico (ARSI)

La moderna terapia medica del carcinoma prostatico metastatico si avvale di nuovi farmaci sviluppati e introdotti nella pratica clinica negli ultimi 5 anni.

Abiraterone Acetato (AA)

L'AA è un inibitore del citocromo P17, enzima chiave di volta per la produzione di androgeni. L'inibizione di tale enzima aumenta il rischio di ritenzione idrica, ipertensione ed ipokaliemia, per tale motivo il farmaco va somministrato insieme ad un cortisonico (prednisone 5 mg 2 volte al giorno).

Due importanti studi (STAMPEDE e LATITUDE) e almeno un'analisi post – hoc [13, 14, 15, 16], hanno valutato il ruolo di AA in aggiunta alla ADT nei pazienti con mHSPC. Entrambi gli studi hanno evidenziato un vantaggio significativo in termini di sopravvivenza (OS) nei pazienti trattati con ADT + AA+ prednisone rispetto ai pazienti trattati con ADT + placebo. Tale vantaggio è significativo sia nei pazienti a basso sia in quelli ad alto rischio, tut-

tavia è maggiormente pronunciato nei pazienti ad alto rischio (Tabella 2 - classificazione dei pazienti ad alto e basso rischio). Lo studio LATITUDE ha inoltre dimostrato come l'uso di ADT e AA migliori le variabili di QoL (dolore fatigue) rispetto al gruppo trattato con ADT + placebo.

I principali effetti indesiderati nei pazienti trattati con AA sono stati ipertensione, ipokaliemia, aumento delle transaminasi ma con incidenza moderata rispetto al gruppo trattato con placebo.

In estrema sintesi i risultati degli studi dimostrano come l'AA impatti significativamente sulla prognosi e sulla QoL dei pazienti metastatici.

Alla luce di questi studi la NCCN -USA ha inserito il farmaco tra le opzioni per il trattamento dei pazienti con mHSPC. In Italia l'Agenzia per il Farmaco (AIFA), ha approvato l'uso dell'AA nei pazienti affetti da mHSPC ad alto rischio, tuttavia al momento il farmaco non è ancora rimborsabile.

Tabella 2. Definizione di alto volume ed alto rischio secondo CHARTEED e LATITUDE.

	Alto	Basso
CHARTEED (volume)	> 4 metastasi ossee, di cui almeno una non vertebrale o metastasi viscerali	Non alto
LATITUDE (rischio)	Due o più delle seguenti condizioni: - > 3 metastasi ossee - metastasi viscerali - grado ISUP > 4	Non alto

Apalutamide

L'apalutamide è un antiandrogeno di nuova generazione, in grado di bloccare il legame fra l'androgeno ed il suo recettore e la conseguente cascata di reazioni, inibendo in tal modo la proliferazione cellulare.

Lo studio TITAN, pubblicato nel 2019, ha valutato l'efficacia dell'apalutamide nei pazienti con mHSPC [17]. Lo studio, di fase 3, prospettico, randomizzato, doppio cieco ha evidenziato un vantaggio in termini di sopravvivenza libera da progressione radiologica e OS nei pazienti trattati con ADT + apalutamide (n=525) rispetto ai pazienti trattati con ADT + placebo (n=527), senza differenze alla stratificazione in base al volume di malattia metastatica. Anche gli outcomes secondari (tempo all'utilizzo di una chemioterapia, il tempo all'utilizzo cronico di oppioidi e il tempo a eventi scheletrici) sono risultati significativamente migliorati nel gruppo di trattamento.

Di interesse, l'ottimo profilo di tollerabilità del farmaco con percentuale di effetti collaterali del tutto sovrapponibile fra i due gruppi.

Apalutamide è inserito nelle LG NCCN ed EAU per il trattamento dei pazienti con mHSPC, al contrario in Italia è ancora in corso il processo autorizzativo d parte di AIFA.

Enzalutamide

L'enzalutamide è un antiandrogeno di nuova generazione, la cui efficacia nel setting della malattia "castration-resistant" è nota sia in fase pre che post chemioterapia.

Due studi prospettici e randomizzati hanno valutato il ruolo dell'enzalutamide nel setting del mHSPC.

ENZAMET è uno studio open label di fase 3 in cui i pazienti sono stati randomizzati in due gruppi: ADT + enzalutamide (160 mg/die) vs ADT + antiandrogeno di prima generazione (standard di cura). L'end point primario è stata la OS, gli end-point secondari sono stati la PSA progression, la progressione clinica di malattia [18].

Sono stati randomizzati (1:1)1125 pazienti: la sopravvivenza a 3 anni è stata significativamente maggiore nel gruppo nel gruppo enzalutamide rispetto al gruppo standard (HR 80% versus 72% rispettivamente, HR=.67). Anche l'analisi degli end points secondari ha rivelato un vantaggio significativo nel gruppo di pazienti trattato con enzalutamide. Interessante il profilo di sicurezza: i principali side effects sono stati: crisi comiziali <1%, sincope 4% e fatigue 6%.

Gli autori hanno concluso che l'uso di enzalutamide è associato a una più lunga progression free e overall survival rispetto allo standard di cura, a fronte di una maggior incidenza di effetti collaterali (in particolare crisi convulsive), soprattutto nei pazienti precedentemente trattati con docetaxel.

Anche lo studio ARCHES ha investigato il ruolo di enzalutamide verso placebo - oltre ADT nel setting di pazienti mHSPC [19]. In relazione al vantaggio in termini di progressione radiologica di malattia (HR 0.39) e all'eccellente profilo di sicurezza (side effects gruppo enzalutamide vs placebo 24.3% vs 25.6% rispettivamente), gli autori hanno concluso che l'enzalutamide dovrebbe essere considerato come opzione nei pazienti con mHSPC, compresi quelli con malattia "low volume" e quelli precedentemente trattati con docetaxel.

Inoltre, in uno studio pubblicato nel 2020 e focalizzato sulla QoL dei pazienti dello studio ARCHES, gli autori hanno concluso che il prolungamento della progression free survival radiologica non è associato a un peggioramento della QoL nel corso del tempo (20)

L'uso di enzalutamide nel mHSPC è stato inserito nelle principali LG internazionali, mentre in Italia il farmaco, già autorizzato in caso di mCRPC, è in fase di approvazione per la neoplasia hormone sensitive.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Huggins C, Steven RE, Hodges CV. Studies on prostate cancer. The effect of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. Arch Surg 1941; 43(2): 209-23.
2. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2000; 132(7): 566-77.
3. Bubley GJ. Is the flare phenomenon clinically significant? Urology 2001; 58(2 Suppl 1): 5-9.
4. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. BJU Int 2008; 102(11): 1531-8.
5. Moinpour CM, Savage MJ, Troxel A, et al. Quality of life in advanced prostate cancer: results of a randomized therapeutic trial. J Natl Cancer Inst 1998; 90(20): 1537-44.
6. Nguyen PL, Je Y, Schutz FA, et al. Association of androgen deprivation therapy with cardiovascular death in patients with prostate cancer: a meta-analysis of randomized trials. Jama 2011; 306(21): 2359-66.
7. Isidori AM, Giannetta E, Greco EA, et al. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf) 2005; 63(3): 280-93.

8. Hussain M, Tangen CM, Berry DL, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *The New England journal of medicine* 2013; 368(14): 1314-25.
9. Hershman DL, Unger JM, Wright JD, et al. Adverse Health Events Following Intermittent and Continuous Androgen Deprivation in Patients With Metastatic Prostate Cancer. *JAMA oncology* 2016; 2(4): 453-61.
10. Magnan S, Zarychanski R, Pilote L, et al. Intermittent vs Continuous Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2015; 1(9): 1261-9
11. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2000; 132(7): 566-77.
12. Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B, et al. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer* 2002; 95(2): 361-76.
13. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *New Engl J Med* 2017; 377(4): 352-60.
14. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019 May;20(5):686-700.
15. James ND, de Bono JS, Spears MR, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med.* 2017 Jul 27;377(4):338-351.
16. Hoyle AP, Ali A, James ND, et al. Abiraterone in "High-" and "Low-risk" Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2019 Aug 22. pii: S0302-2838(19)30620-7.
17. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Jul 4;381(1):13-24. doi: 10.1056/NEJMoa1903307. Epub 2019 May 31.
18. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Jul 11;381(2):121-131.
19. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, 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 Jul 22;JCO1900799. 20 A Stenzl, C. Dunshee, U. De Giorgi, B. Alekseev, T. Iguchi, R. Z Szmulewitz, T.W Flaig, B. Tombal, R. Morlock, C. Ivanescu, K. Ramaswamy, F. Saad, A. J Armstrong: Effect of Enzalutamide plus Androgen Deprivation Therapy on Health-related Quality of Life in Patients with Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: An Analysis of the ARCHES Randomised, Placebo-controlled, Phase 3 Study *Eur Urol* 2020 Oct;78(4):603-614.

3.3 - Chemioterapia

Tre recenti trial clinici randomizzati hanno valutato la sopravvivenza globale in pazienti mHSPC trattati con ADT in monoterapia o con ADT in combinazione con chemioterapia.

Lo studio GETUG-AFU 15 è stato il primo studio di fase III che ha esaminato l'effetto di 9 cicli di docetaxel in pazienti mHSPC [1]. In questo studio è stata osservata una maggiore morbilità del trattamento con chemioterapia senza però un beneficio in termini di sopravvivenza globale (HR 1,01, p = 0,9). Successive analisi post hoc hanno suggerito invece una riduzione della mortalità nei pazienti con malattia ad alto volume, secondo i criteri CHARTEED (HR 0,78, p = 0,14) [2].

Lo studio CHAARTED ha randomizzato 790 uomini con mHSPC ad ADT con o senza 6 cicli di docetaxel [3]. La chemioterapia è stata associata ad un miglioramento della sopravvivenza globale (57,6 mesi contro 44,0 mesi, HR 0,61, p G 0,001). In particolare, i pazienti con malattia ad alto volume, definita come la presenza di metastasi viscerali o ≥ 4 lesioni ossee con ≥ 1 al di fuori dello scheletro assiale, sembravano beneficiare del trattamento combinato in una analisi dei sottogruppi pre-pianificata (HR 0,60, 95% CI 0,45–0,81). Questi risultati sono stati successivamente confermati (HR 0,63, p G 0,001) ad un follow-up più lungo (28.9 mesi) [4].

Il trial clinico STAMPEDE (in particolare, il braccio C dello studio) ha permesso di confrontare il trattamento con ADT rispetto ad ADT e 6 cicli di docetaxel in una coorte di pazienti con carcinoma prostatico localmente avanzato o mHSPC [5]. I pazienti che hanno ricevuto docetaxel hanno mostrato un miglioramento in termini di sopravvivenza mediana rispetto al gruppo di controllo (81 vs 71 mesi, HR 0,78, p = 0,006). Anche la sopravvivenza libera da progressione di malattia è migliorata da 20 a 37 mesi nel gruppo sperimentale (HR 0,61, p G 0,001) [5]. Sebbene lo studio STAMPEDE non abbia stratificato i risultati in base al volume di metastasi, un'analisi dei sottogruppi ha evidenziato una significativa riduzione della mortalità nella malattia metastatica e non in caso di malattia localmente avanzata.

Una recente meta-analisi dei dati di questi tre studi, che ha analizzato 2261 uomini randomizzati a ricevere ADT o ADT in combinazione con chemioterapia, supporta l'uso di docetaxel in pazienti con mHSPC [6].

Infine, una interessante valutazione degli outcome riportati dai pazienti dello studio CHAARTED ha evidenziato una superiore qualità della vita a 12 mesi per coloro i quali hanno ricevuto terapia chemo-ormonale rispetto ad ADT standard. Tale differenza non ha però raggiunto una soglia ritenuta clinicamente significativa [7].

Questi 3 trial clinici randomizzati avvalorano dunque l'utilizzo di 6 cicli di docetaxel in combinazione con ADT in soggetti mHSPC affetti prevalentemente da malattia metastatica ad alto volume. Tuttavia l'utilizzo di Docetaxel insieme ad ADT in questi pazienti con malattia ormono-sensibile metastatica "de novo" è attualmente consigliato come uno degli standard of care dalle linee guida della società europea di urologia (EAU) indipendentemente dal volume di malattia [8]. La chemioterapia con taxani (Docetaxel) dovrebbe essere usata alla dose standard di 75 mg/m² con terapia steroidea come pre-medicazione. La terapia continuativa con corticosteroidi non è mandatoria.

Table.1 Trial clinici con Docetaxel in pazienti affetti da mHSPC [8]

Coorte di studio	GETUG		CHAARTED		STAMPEDE	
	ADT	ADT + Docetaxel	ADT	ADT + Docetaxel e Prednisone	ADT	ADT + Docetaxel
Numero di pazienti	193	192	1,184	592	393	397
Pazienti con malattia metastatica all'esordio.	75%	67%	58%	59%	73%	73%

<p>Criteria inclusion</p>	<p>Malattia metastatica Karnofsky score > 70%</p>	<p>Malattia metastatica ECOG status 0, 1 or 2</p>	<p>Pazienti con nuova diagnosi di malattia metastatica or con interessamento linfonodale, - malattia localmente avanzata (definita almeno da 2 dei seguenti criteri cT3 cT4, ISUP grade > 4, PSA > 40 ng/mL) – Recidiva biochimica di malattia in pazienti con PSA > 4 ng/ mL e PSA-Doubling time < 6 mo. o PSA > 20 ng/mL o recidiva clinica di malattia (linfonodi o metastasi ossee o viscerali)</p>
<p>Principale Outcome Clinico</p>	<p>Sopravvivenza Globale</p>	<p>Sopravvivenza Globale</p>	<p>Sopravvivenza Globale</p>
<p>Follow up mediano espresso in mesi</p>	<p>50</p>	<p>29</p>	<p>43</p>
<p>Significatività statistica Hazard Ratio (95% intervalli di confidenza)</p>	<p>1.01 (0.75-1.36)</p>	<p>0.61 (0.47-0.80)</p>	<p>0.78 (0.66-0.93)</p>

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Gravis G, Fizazi K, Joly F, 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(2):149–58.
2. Gravis G, Boher JM, Joly F, 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(2):256–62.
3. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(8):737–46
4. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHARTED Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(11):1080–7
5. James ND, Sydes MR, Clarke NW, 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(10024):1163–77

6. Sathianathen NJ, Philippou YA, Kuntz GM, et al. Taxane-based chemohormonal therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;10:CD012816.
7. Morgans AK, Chen YH, Sweeney CJ, et al. Quality of life during treatment with chemohormonal therapy: analysis of E3805 chemohormonal androgen ablation randomized trial in prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36(11):1088–95.
8. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020. ISBN 978-94-92671-07-3.

3.4 – Quale trattamento medico di prima linea in caso di mHSPC? Take home messages.

In una recente “network meta-analysis” gli autori hanno dimostrato che abiraterone ed ARSI offrono analogo risultato rispetto al docetaxel in termini di OS, ma sono associati ad una più lenta progressione di malattia. Inoltre apalutamide ed enzalutamide garantiscono un migliore profilo di sicurezza [1].

Tuttavia, ad oggi, non sono disponibili studi che paragonino direttamente i diversi farmaci descritti nei paragrafi precedenti; la domanda è quindi ancora senza risposta in assenza di adeguata letteratura.

Appare ragionevole, nell’ambito di norme di buona pratica clinica, basare la scelta sulle caratteristiche del paziente (età, comorbidità, preferenze), della malattia (grado istologico, volume metastatico, sede delle metastasi) sulla disponibilità dei farmaci nella realtà territoriale e sul profilo di tossicità degli stessi.

E’ inoltre importante sottolineare che la gestione dei pazienti con mHSCP è multidisciplinare e non può prescindere da una continua collaborazione con l’oncologo con cui è opportuno condividere le scelte terapeutiche e il follow-up dei pazienti.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

[1] Marchioni M, Di Nicola M, Primiceri G, Novara G, Castellan P, Paul AK, Veccia A, Autorino R, Cindolo L, Luigi Schips L: New Antiandrogen Compounds Compared to Docetaxel for Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer: Results from a Network Meta-Analysis *J Urol* 2020 Apr;203(4):751-759.

4. TRATTAMENTI LOCOREGIONALI

Diversi dati nella letteratura e dai trials clinici hanno portato ad una stratificazione della patologia metastatica del carcinoma prostatico (PC) in base al volume od al numero delle metastasi a distanza.

Al di là della diversa estensione della neoplasia, il concetto di oligometastatico introduce la possibilità che questa categoria di tumori possa avere un decorso diverso ed a prognosi migliore rispetto al paziente polimetastatico e che quindi possa rispondere positivamente ad un trattamento anche locale sul sito primario.

L'identificazione del paziente oligometastatico si inserisce nella diagnosi differenziale rispetto ad un paziente M0, distinzione di rilevanza clinica dal momento che l'approccio terapeutico può risultare differente. Le linee guida sull'imaging del PC del RADAR III (Radiographic Assessment for advanced recurrence group III) (1) o della società Europea di Urologia (2), rispetto alle precedenti edizioni, sottolineano l'indicazione ad un imaging di nuova generazione (NGI) principalmente con le differenti forme di PET-TC, per differenziare un paziente M0 da un paziente oligometastatico.

Tuttavia la definizione di questo setting oligometastatico ancora presenta incertezze e differenze fra gli studi clinici coinvolti.

La definizione di oligometastatico si basa su un numero di metastasi a distanza limitato con un numero ≤ 3 in una maggioranza di studi clinici ma in altri fino a ≤ 5 . Le sedi di metastasi a distanza coinvolte sono quelle ossee e linfonodali e non quelle puramente viscerali.

L'identificazione della forma oligometastatica può avvenire in modo sincrono alla diagnosi primaria di adenocarcinoma prostatico o in modo metacrono successivamente ad un trattamento primario sulla prostata, in fase di progressione biochimica.

La possibilità di sottoporre a trattamenti primari sulla prostata pazienti con patologia oligometastatica risale inizialmente all'analisi di dati retrospettivi provenienti da studi di coorte e grandi registri nazionali sul PC (3, 4, 5). A questi dati retrospettivi sono inizialmente susseguiti alcuni studi clinici prospettici monocentrici su numeri limitati di pazienti e non sempre con adeguati gruppi di controllo, che hanno focalizzato l'utilizzo della RP e della RT nel paziente oligometastatico sincrono. A partire dal 2019, in seguito ai risultati di importanti trials clinici randomizzati, le principali linee guida (2,6) hanno modificato la propria raccomandazione in favore dell'utilizzo di una radioterapia esterna (RT) sul sito prostatico in associazione alla ADT nel paziente a basso volume metastatico.

4.1 – Radioterapia esterna nel paziente oligometastatico

I tre trials clinici randomizzati e prospettici che hanno portato alla raccomandazione nell'utilizzo della RT esterna nei pazienti mHSPC a basso volume sono rappresentati da un'analisi sullo studio CHARTEED (7), STAMPEDE (8) e dallo studio HORRAD (9).

Lo studio STAMPEDE nel suo braccio H (8), ha nuovamente confrontato pazienti mHSPC relativamente ad un solo trattamento sistemico di ADT ed un trattamento combinato ADT + radioterapia esterna. I risultati hanno confermato che in una popolazione non selezionata di mHSPC l'associazione della RT alla ADT non migliora significativamente l'OS, al contrario considerando solo i casi a basso volume metastatico la RT è in grado di migliorare significativamente l'OS (HR 0.68; 95% CI 0.52-0.90; p=0.007).

Lo studio HORRAD (9) ha specificatamente analizzato pazienti mHSPC di nuova diagnosi stratificandoli ad un trattamento ADT versus ADT + RT sul sito prostatico primario. La stratificazione dei pazienti in base al volume metastatico è stata eseguita fra un gruppo con < 5 lesioni versus ≥ 5. Anche in questo trial, considerando una popolazione non stratificata, la RT non è in grado di determinare un significativo miglioramento della OS rispetto alla ADT da sola. Considerando solo i pazienti con < 5 siti metastatici, l'HR dell'OS a favore della combinazione RT + ADT versus ADT da sola, sale a 0.68 (95%CI 0.42-1.10) pur non raggiungendo la significatività statistica (p>0.05).

Una recente metanalisi (STOPCAP) (10) includente i due studi HORRAD e STAMPEDE (arm H vs A), conferma la raccomandazione all'utilizzo della radioterapia esterna in associazione alla terapia con ADT in pazienti selezionati a basso volume metastatico, riportando un aumento del 7% della sopravvivenza a 3 anni in casi con <5 siti metastatici e la non indicazione in una popolazione di mHSPC non selezionata.

Nel trattamento dell'oligometastatico con RT esterna, la terapia sistemica da associare è rappresentata dalla classica ADT con LHRH agonisti o GnRH antagonisti. Dati provenienti da trials in corso come il PEACE 1 (NCT01957436) potranno definire se la migliore terapia sistemica anche per il trattamento combinato con terapia locale (RT) nell'oligometastatico, sia rappresentata dall'associazione con farmaci di nuova generazione ad azione ormonale (abiraterone, enzalutamide, apalutamide) (Tabella 1).

4.2 - Prostatectomia radicale nel paziente oligometastatico

Le principali linee guida (2,6) al momento non consentono di estendere l'indicazione ad un trattamento locale nei pazienti a basso volume metastatico dalla radioterapia esterna alla prostatectomia radicale, il cui utilizzo rimane in un ambito sperimentale di trials clinici possibilmente randomizzati. Questa decisione si basa prevalentemente sul dato che almeno due importanti studi STAMPEDE Arm H (8) e HORRAD (9) che hanno portato alla raccomandazione a favore di RT + ADT, includono prevalentemente od esclusivamente pazienti sottoposti a RT come trattamento locale.

Diversi studi clinici monocentrici hanno dimostrato una incidenza di effetti collaterali intra e peri-operatori sovrapponibili a quelli riportati in una popolazione di PC ad alto rischio sottoposto a RP (11). Anche in questi studi, la selezione dei pazienti con patologia oligometastatica sincrona variava nel numero dei siti metastatici da ≤ 3 a < 5.

Sono in corso diversi trials clinici prospettici randomizzati includenti anche la prostatectomia radicale come possibile trattamento primario nei pazienti oligometastatici. Ad esempio lo studio MD Anderson Centre (NCT01751438) confronta la migliore terapia sistemica con l'associazione della stessa a RP o RT.

La tabella 1 sintetizza le opzioni terapeutiche in caso di mHSPV a basso volume metastatico.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Crawford ED et al. A clinician’s guide to next generation imaging in patients with advanced prostate cancer (RADAR III).J Urol 2019; 201(4): 682-92
2. European urological association (EAU) guidelines on prostate cancer. 2020 <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#6>
3. Gratzke C et al. Role of radical prostatectomy in metastatic prostate cancer: data from the Munich Cancer Registry. Eur Urol 2014; 66 (3):602-3
4. Loppenberg B et al. The impact of local treatment on overall survival in patients with metastatic prostate cancer diagnosis: A National Cancer Data Base Analysis. Eur Urol 2017;72: 14-19
5. Culp SH et al. Might men with metastatic prostate cancer benefit from definitive treatment of the primary tumor? A SEER based study. Eur Urol 2014; 65: 1058-66
6. Linee guida Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM) 2019. https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/10/2019_LG_AIOM_Prostata.pdf
7. Abdel-Rahman O et al. Impact of prior local treatment on the outcomes of metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a secondary analysis of a randomized controlled trial. Clin Gen Cancer 2018; 16(6): 466-72
8. Parker CC et al. Radiotherapy to the primary tumor for newly diagnosed metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomized controlled phase 3 trial.Lancet 2018;392:2353-66
9. Boeve LMS et al. Effect on survival of androgen deprivation therapy alone compared to androgen deprivation therapy combined with concurrent radiation therapy to the prostate in patients with primary bone metastatic prostate cancer in a prospective randomized clinical trial: data from the HORRAD trial. Eur Urol 2019;75:410-8
10. Burdett S et al. Prostate radiotherapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a STOPCAP systematic review and meta-analysis. Eur Urol 2019;76:115-124
11. Gandaglia G et al. Radical prostatectomy in men with oligometastatic prostate cancer: results of a single-institution series with long-term follow-up. Eur Urol 2017;72:289-92

Tabella 1: Raccomandazioni attuali nel trattamento del carcinoma prostatico di nuova diagnosi metastatico (mHSPC) a basso volume (oligometastatico)

TRATTAMENTO	LIVELLO DI RACCOMANDAZIONE
Radioterapia primaria su prostata associata a ADT	Raccomandazione forte
Prostatectomia radicale associata a ADT	Non raccomandata. In corso trial clinici
Trattamento stereotassico delle metastasi associato a radioterapia prostata e ADT	Non raccomandato. In corso trial clinici
Utilizzo di farmaci di nuova generazione ad azione ormonale (abiraterone, enzalutamide, apalutamide) come terapia sistemica da associare a radioterapia su prostata	Non raccomandato. In corso trial clinici

Estensione dell'indicazione alla radioterapia su prostata + ADT ad una popolazione non selezionata di mHSCP	Non raccomandata
---	------------------

4.3 – Trattamento delle metastasi

La malattia prostatica metastatica è stata sempre gestita prevalentemente con terapie sistemiche mentre le terapie destinate al trattamento locale della patologia, come la chirurgia o la radioterapia, sono state utilizzate principalmente per la palliazione dei sintomi. Tuttavia, l'introduzione delle nuove metodiche di imaging come la PET-Colina o PET-PSMA eseguite dopo recidiva biochimica di malattia ha determinato un aumento dei pazienti identificati come oligometastatici. Nonostante la definizione ottimale circa il numero massimo di metastasi per poter considerare un paziente oligo-metastatico sia ancora in fase di definizione, i pazienti con recidiva clinica oligo-metastatica sono attualmente considerati i candidati ideali al trattamento mirato delle metastasi (MDT) [1]. Il principale endpoint di questo approccio è quello di ritardare l'ulteriore progressione clinica e/o l'utilizzo di terapia sistemica riducendo quindi anche il tasso di effetti collaterali ad essa associati.

Radioterapia

La maggior parte delle informazioni relative al trattamento delle metastasi (MDT) in pazienti con malattia oligo-metastatica in progressione ancora sensibile agli androgeni (mHSCP) deriva da studi di radioterapia stereotassica [2]. I dati di efficacia di tale opzione terapeutica provengono principalmente da serie retrospettive con risultati spesso molto eterogenei [3-5].

Un recente studio clinico di fase II (STOMP trial), ha randomizzato 62 soggetti, in seguito a recidiva di malattia dopo trattamento chirurgico del primitivo, ad osservazione o a MDT sotto forma di radioterapia o chirurgia [6]. Il trial ha incluso esclusivamente pazienti con malattia oligo-metastatica definita come ≥ 3 lesioni identificate con imaging PET/TC. La maggior parte dei pazienti (25 su 31) randomizzati nel braccio MDT ha ricevuto trattamento radiante. La MDT ha mostrato un beneficio in termini di sopravvivenza libera da ADT (mediana 21 contro 13 mesi; HR 0,060, $p = 0,11$). Lo studio ha inoltre evidenziato che il 10% ed il 23% dei soggetti nel braccio di osservazione hanno sviluppato rispettivamente una progressione sintomatica e una progressione locale di malattia. Nella coorte di pazienti randomizzati a MDT non è stato osservato alcun evento. I risultati dello studio hanno inoltre evidenziato una riduzione significativa dei valori di PSA nel 74% degli uomini che hanno ricevuto MDT rispetto al 42% dei soggetti nel gruppo di osservazione [6].

Un ulteriore studio prospettico (POPSTAR) ha riportato risultati simili a quelli dello STOMP [7]. Due recenti studi di fase II hanno confermato la efficacia della MDT in soggetti con malattia oligometastatica. Il trial multicentrico SABR-COMET [8] ha randomizzato 99 pazienti, di cui solo 16 pazienti con neoplasia prostatica, affetti da patologia tumorale metastatica con un numero di lesioni pari o inferiore a 5. Lo studio ha mostrato un incremento della sopravvivenza mediana (HR 0.57, 95% CI 0.30–1.10; $p=0.090$) e della sopravvivenza libera da progressione di malattia (HR 0.47, 95% CI 0.30–0.76; $p=0.0012$) nel gruppo trattato con radioterapia stereotassica rispetto al gruppo di controllo.

Il trial ORIOLE [9] ha randomizzato a radioterapia o ad osservazione 54 pazienti con un numero di metastasi identificate con imaging convenzionale pari o inferiore a 3 e ha confermato un beneficio della terapia radiante con una riduzione significativa ($p = .005$) dei pazienti in progressione di malattia nel gruppo sperimentale (7/36 - 19%) rispetto al gruppo controllo (11/18 - 61%).

Come suggerito dalle linee guida della società europea di urologia (EAU) [10], ed avvalorato da dati provenienti da una recente revisione sistematica della letteratura [11], tale approccio terapeutico tuttavia deve essere considerato ancora sperimentale proprio per la mancanza di dati a lungo termine e di studi di Fase 3.

Chirurgia

La maggior parte degli studi retrospettivi che hanno trattato questo argomento, si basano essenzialmente sul ruolo della linfadenectomia di salvataggio in pazienti con recidiva linfonodale dopo prostatectomia radicale [12].

Il più grande studio retrospettivo, che ha incluso 654 uomini con recidiva linfonodale, ha mostrato che il 75% dei soggetti è rimasto libero da recidiva clinica a 1 anno dopo la linfadenectomia, con un tempo mediano alla recidiva clinica di circa 3 anni [13].

Un recente studio multicentrico ha analizzato i risultati oncologici a lungo termine di 189 pazienti affetti da recidiva linfonodale di malattia e trattati con linfadenectomia di salvataggio [14]. Circa un terzo dei pazienti (48/189) sono morti a causa della neoplasia prostatica ad un follow-up mediano di 87 mesi. L'intervento chirurgico di salvataggio ha però mostrato un beneficio in combinazione con altre terapie sistemiche. Tali dati confermano che i pazienti con recidiva linfonodale identificata da PET-TC dovrebbero essere considerati ad alto rischio di disseminazione sistemica già al tempo della chirurgia [14] e suggerisce un maggior beneficio del trattamento multimodale nei pazienti con recidiva clinica di malattia dopo trattamento del primitivo.

Take home messages

La radioterapia esterna associata al trattamento sistemico con ADT è raccomandata per il trattamento del paziente a basso volume metastatico mentre non trova indicazioni in una popolazione di mHSPC non selezionata. Il ruolo degli ARSI in questo setting è promettente ma è ancora oggetto di studio.

Al momento non è possibile estendere questa indicazione al trattamento primario per l'utilizzo della prostatectomia radicale, in attesa di risultati di trials clinici randomizzati e prospettici in corso.

Il trattamento delle metastasi mediante radioterapia deve essere considerato ancora sperimentale per la mancanza di dati a lungo termine e di studi adeguati, la chirurgia è utile nel trattamento delle metastasi linfonodali può essere considerata nell'ambito di un approccio multimodale.

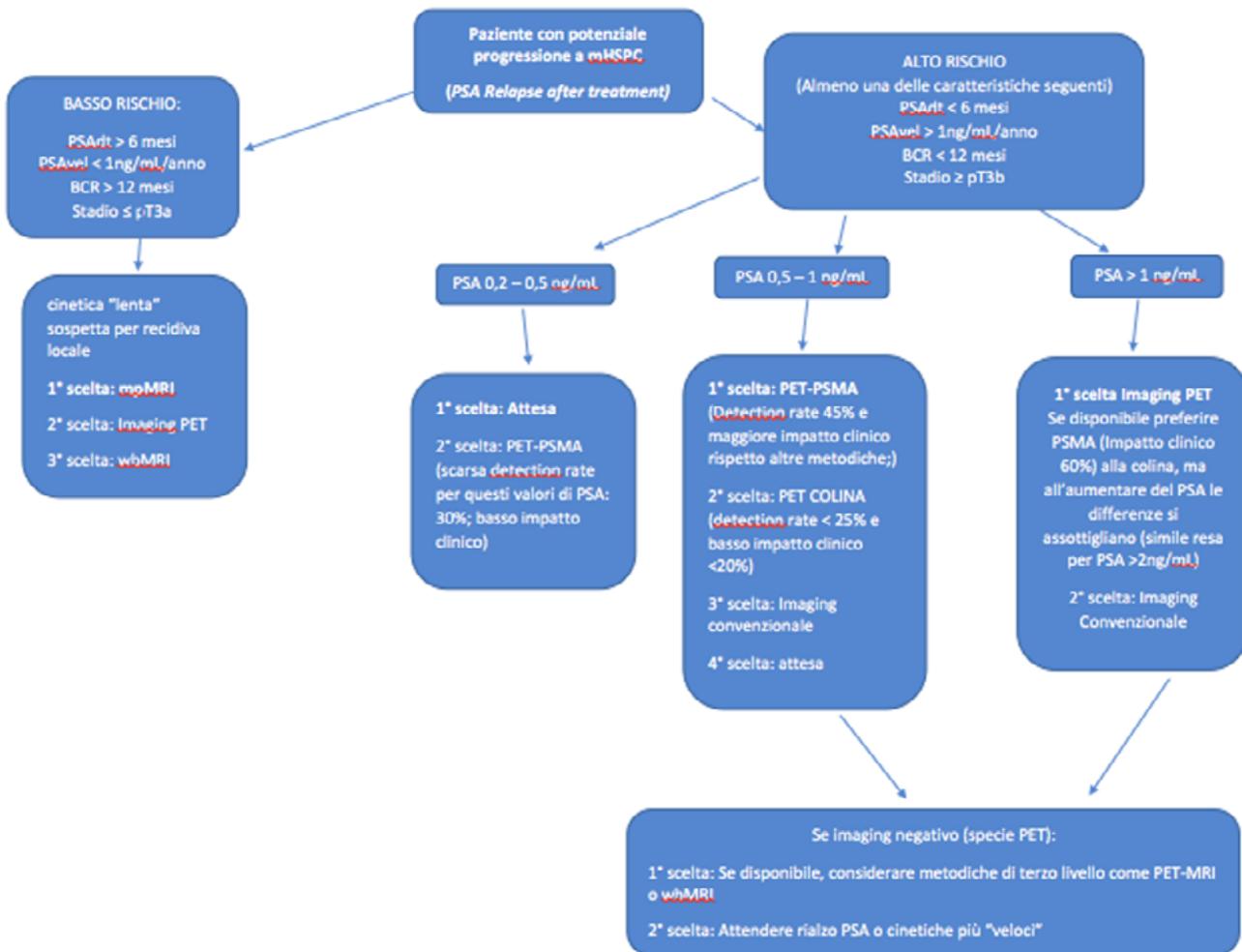
BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Tosoian JJ, Gorin MA, Ross AE, et al. Oligometastatic prostate cancer: definitions, clinical outcomes, and treatment considerations. *Nat Rev Urol.* 2017 Jan;14(1):15-25
2. Potters L, Kavanagh B, Galvin JM, et al. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) practice guideline for the performance of stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(2):326–32.
3. De Bleser E, Tran PT, Ost P. Radiotherapy as metastasisdirected therapy for oligometastatic prostate cancer. *Curr Opin Urol.* 2017;27(6):587–95.

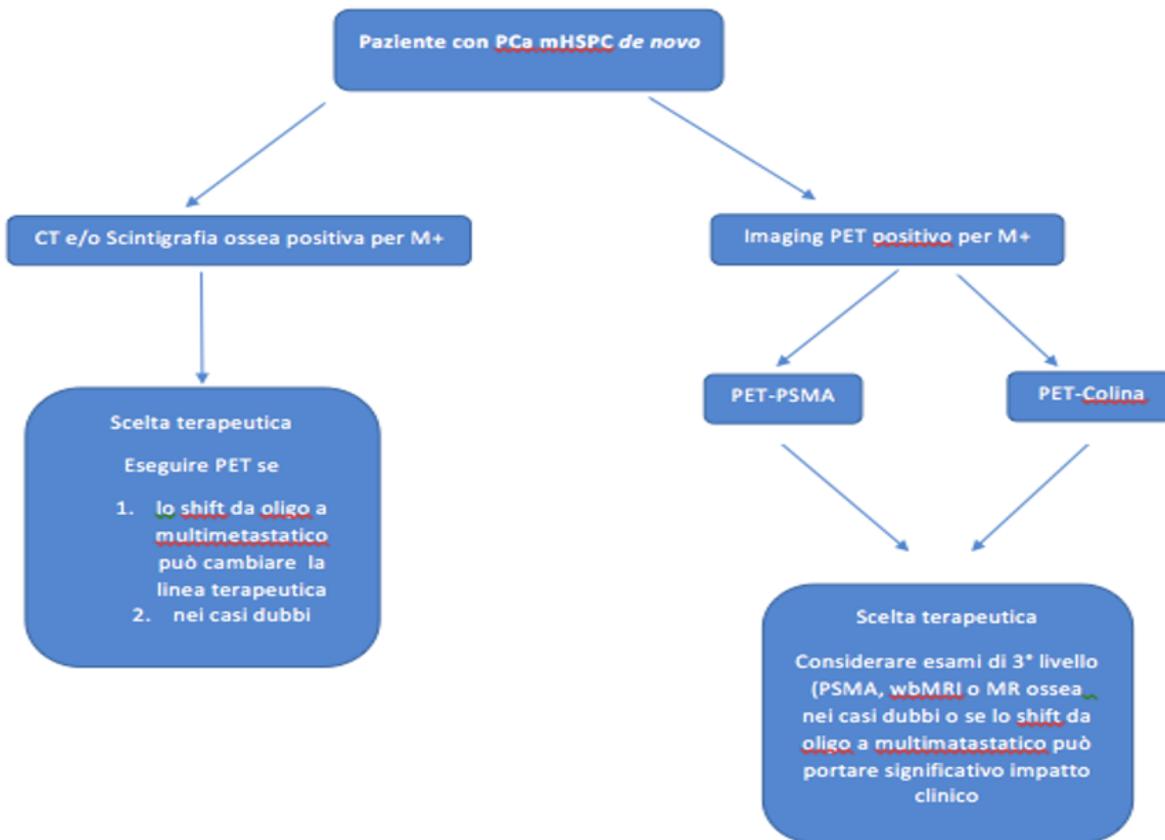
4. Jereczek-Fossa BA, Fanetti G, Fodor C, et al. Salvage stereotactic body radiotherapy for isolated lymph node recurrent prostate cancer: single institution series of 94 consecutive patients and 124 lymph nodes. *Clin Genitourin Cancer*. 2017;15(4):e623–32
5. Ost P, Jereczek-Fossa BA, Van As N, et al. Pattern of progression after stereotactic body radiotherapy for oligometastatic prostate cancer nodal recurrences. *Clin Oncol*. 2016;28(9):e115–20.
6. Ost P, Reynders D, Decaestecker K, et al. Surveillance or metastasis-directed therapy for oligometastatic prostate cancer recurrence: a prospective, randomized, multicenter phase ii trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(5):446
7. Siva S, Bressel M, Murphy DG, et al. Stereotactic abative body radiotherapy (SABR) for oligometastatic prostate cancer: a prospective clinical trial. *Eur Urol*. 2018;74(4):455–62.
8. Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *Lancet*. 2019;393(10185):2051-2058.
9. (Ryan Phillips, William Yue Shi, Matthew Deek et al. Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer: The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(5):650-659)
10. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020. ISBN 978-94-92671-07-3.
11. Burdett S, Boevé LM, Ingleby FC, et al. Prostate Radiotherapy for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A STOPCAP Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*, 2019;76(1):115-124.
12. Ploussard G, Gandaglia G, Borgmann H, et al. Salvage lymph node dissection for nodal recurrent prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol*. 2019;76(4):493-504.
13. Fossati N, Suardi N, Gandaglia G, et al. Identifying the optimal candidate for salvage lymph node dissection for nodal recurrence of prostate cancer: results from a large, multi-institutional analysis. *Eur Urol*. 2018;75(1):176–83.
14. Bravi CA, Fossati N, Gandaglia G, et al. Long-term Outcomes of Salvage Lymph Node Dissection for Nodal Recurrence of Prostate Cancer After Radical Prostatectomy: Not as Good as Previously Thought. *Eur Urol*. 2020 Nov;78(5):661-669.

5. ALGORITMI DIAGNOSTICO – TERAPEUTICI

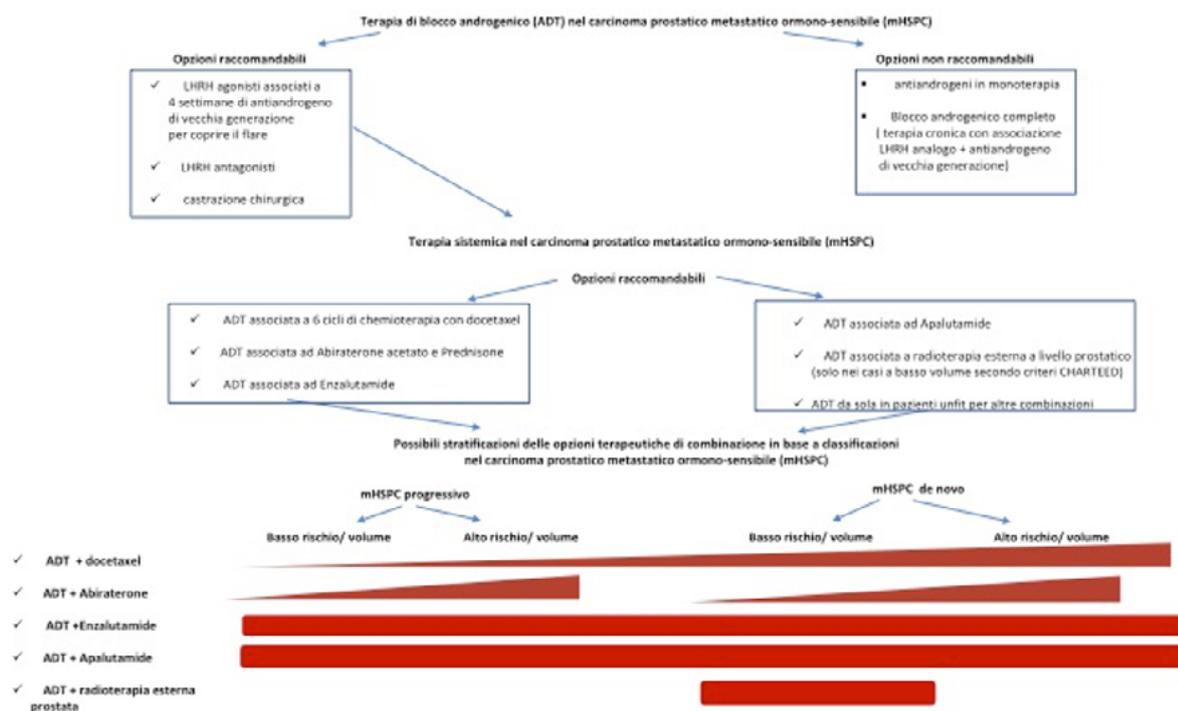
5.1 – Algoritmo diagnostico nei pazienti con malattia metastatica hormone-sensitive.



5.2 – Algoritmo diagnostico nei pazienti con malattia metastatica de novo.



5.3 – Algoritmo per il trattamento dei pazienti con della malattia metastatica hormone-sensitive



CON IL SUPPORTO NON CONDIZIONANTE DI

