

Il trattamento del cancro della prostata

Prof. Francesco COGNETTI

Oncologia Medica

*Istituto Regina Elena per lo Studio e
la Cura dei Tumori*

Roma



Incidenza e mortalità

Carcinoma prostatico (CaP):

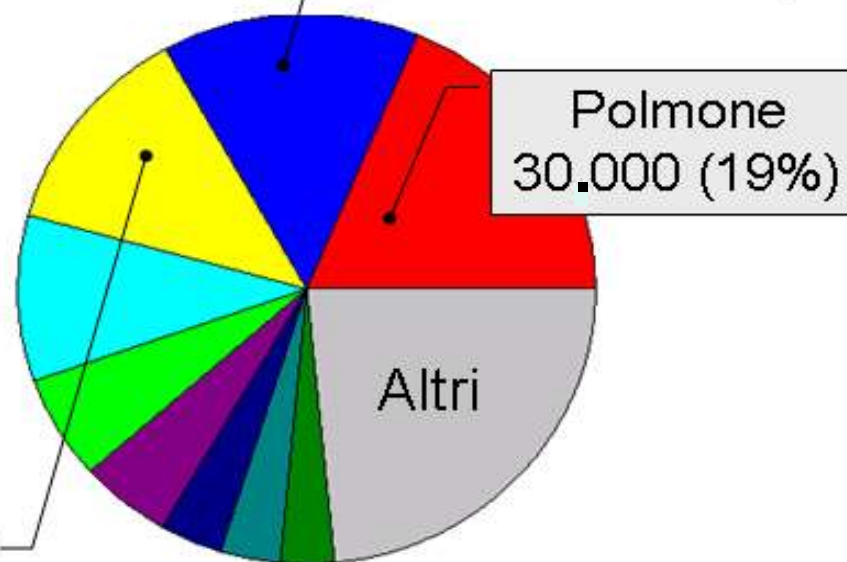
- **Incidenza:** 23000 nuovi casi/anno pari al 14.4% di tutte le neoplasie (è il secondo tumore più frequente in Italia: in particolare nel Nord-Est Italia si registrano tassi di incidenza nettamente superiori alla media europea con circa 70 casi per 100000 abitanti; le regioni centro-meridionali raggiungono invece tassi molto bassi, fino a 16 casi per 100000 abitanti)
- **Mortalità:** 7400 decessi/anno pari all'8.1% delle morti totali per neoplasia (terza causa di morte per cancro)

I tassi di incidenza e mortalità aumentano esponenzialmente con il crescere dell'**età** come per nessun altro tumore maligno, pertanto l'età rappresenta il principale riconosciuto fattore di rischio

Epidemiologia

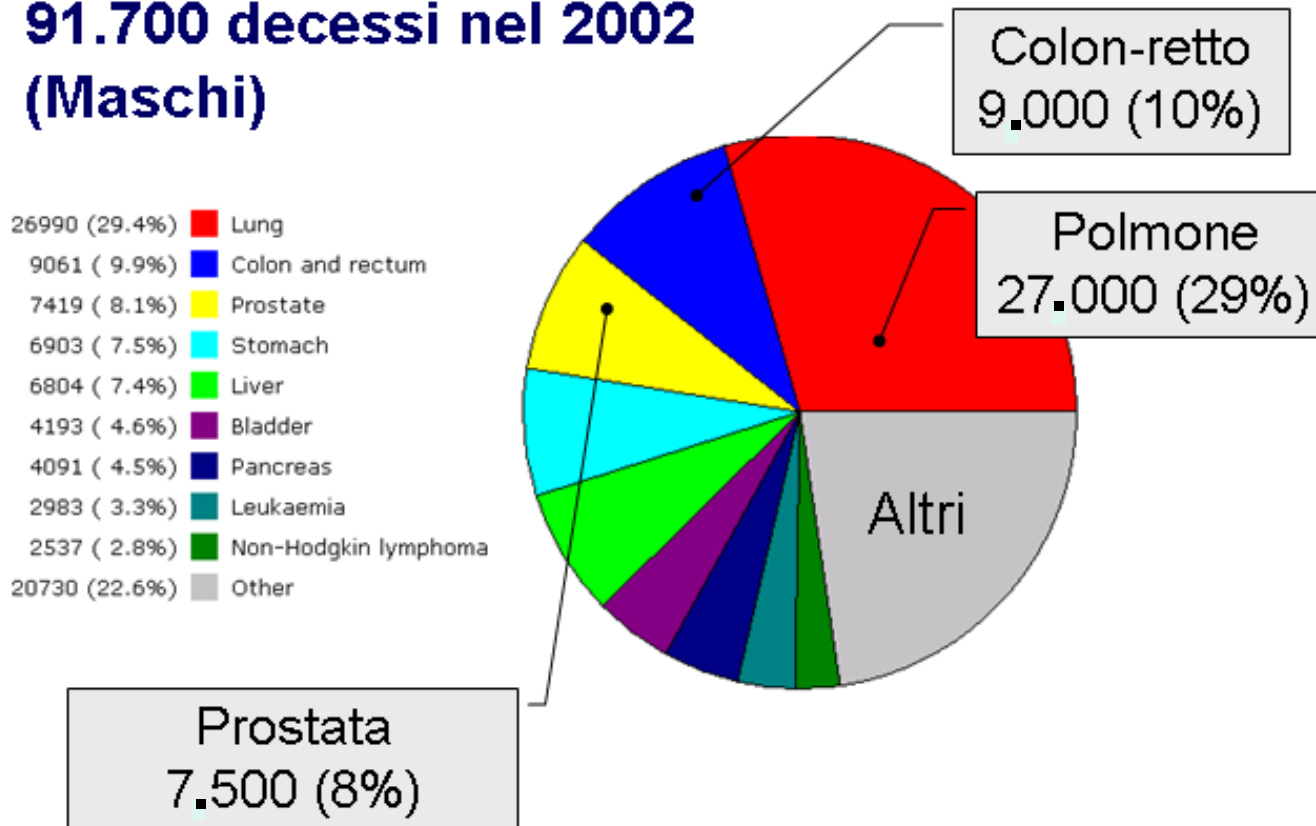
**Incidenza di tumori in Italia:
162.700 nuovi casi nel 2002
(Maschi)**

30384 (18.7%)	■ Lung
23518 (14.4%)	■ Prostate
20457 (12.6%)	■ Colon and rectum
15987 (9.8%)	■ Bladder
9850 (6.1%)	■ Stomach
8267 (5.1%)	■ Liver
5649 (3.5%)	■ Non-Hodgkin lymphoma
5568 (3.4%)	■ Kidney etc.
4905 (3.0%)	■ Larynx
38171 (23.5%)	■ Other



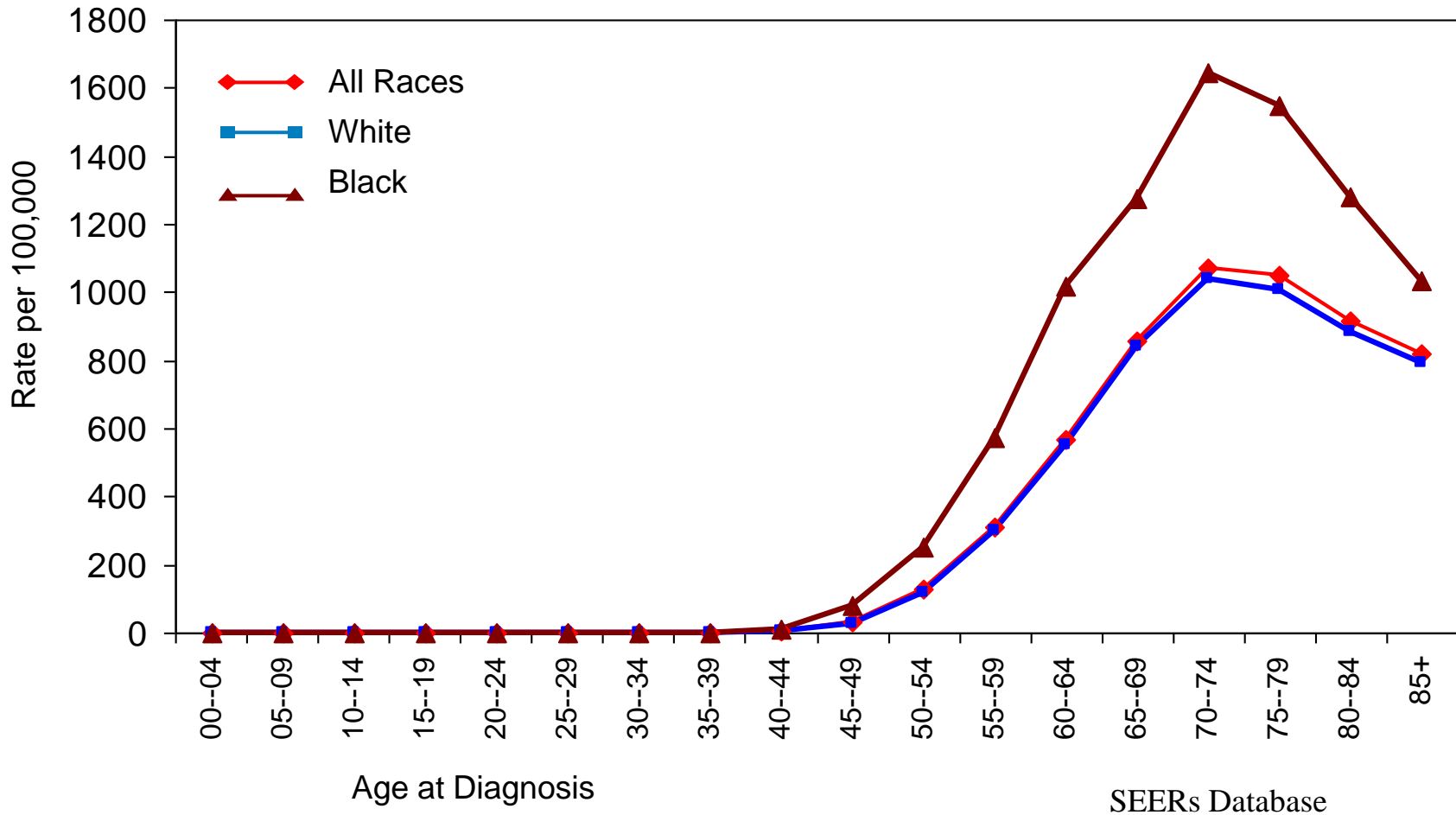
Epidemiologia

**Mortalità per tumori in Italia:
91.700 decessi nel 2002
(Maschi)**



Fattori di rischio

Incidenza correlata all'età ed alla razza



Diagnosi del carcinoma prostatico

- ✓ **Esplorazione rettale**
- ✓ **Dosaggio PSA**
- ✓ **Indagini radiologiche: ecografia trans-rettale (TR), TAC, RMN**
- ✓ **Agobiopsia prostatica (gold standard)**

Esplorazione rettale (ER)

- **ER**: da sola ha bassa accuratezza diagnostica (livello II di evidenza)→ non è in grado di anticipare la diagnosi né è sufficiente a definire l'estensione locale
- Non si può porre indicazione alla biopsia prostatica solo sulla base dell'**ER**
- La combinazione **ER** con dosaggio **PSA** aumenta sensibilmente il valore predittivo positivo di questa manovra

PSA

Screening: non vi è ancora evidenza sull'efficacia (in termini di riduzione della mortalità) dello screening mediante dosaggio del PSA in soggetti asintomatici (Andriole GL et al, *NEJM* 2009), con rischio di sotto- o sopra-diagnosi (Schroder FH et al, *NEJM* 2009)

Follow-up: marcatore da utilizzare routinariamente nei pazienti con patologia prostatica

DIAGNOSI: ha un ruolo importante nell'indicazione alla biopsia prostatica specie in presenza di dato clinico-strumentale alterato

- Cut-off 4ng/ml
- Ipertrofia prostatica 4-10 ng/ml
- ↑ sensibilità test del PSA: *PSA velocity* (misurazione velocità incremento annuale quando sono disponibili più valori)
- ↑ specificità test del PSA: *rapporto PSA libero/PSA totale* (tende ad essere più elevato nell'IPB)

Indagini radiologiche

Ecografia trans-rettale: non è consigliabile da sola per diagnosi/stadiazione, ma è indispensabile per effettuare correttamente le biopsie prostatiche



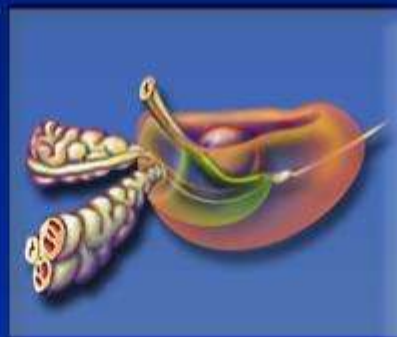
TAC/RMN: non consigliabili per la diagnosi, ma utili per la stadiazione (da completare anche con scintigrafia ossea)

Biopsia eco TR-guidata*: Gold standard per la diagnosi di CaP ; indicazioni:

- PSA totale > 10 ng/ml
- PSA totale < 4 ng/ml ma basso rapporto F/T
- reperto clinico/ecografico anomalo alterato PSA

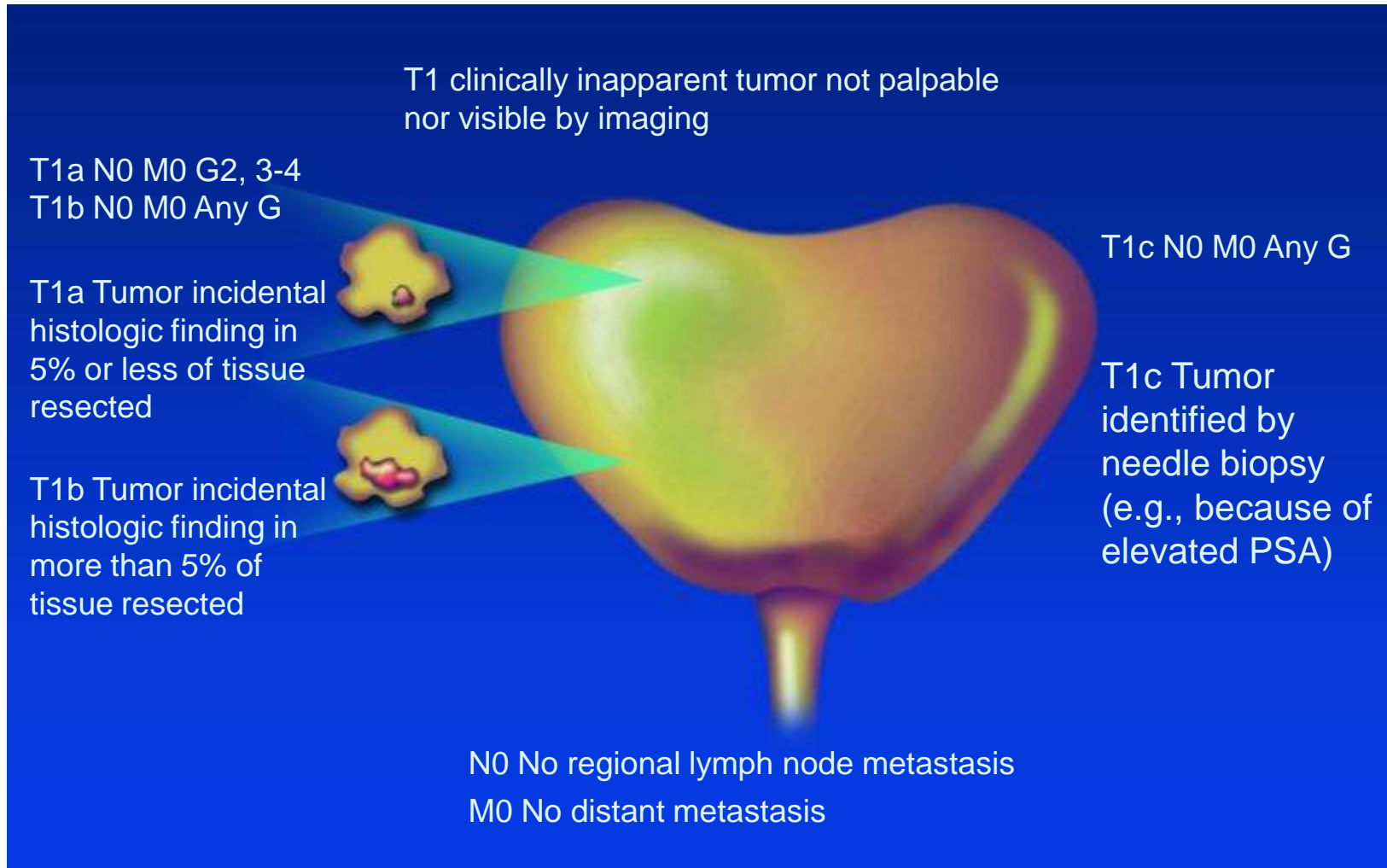
* Numero di biopsie raccomandato da 10 a 14. Nell'esame istologico con diagnosi di adenocarcinoma deve essere riportato lo score di Gleason e la quantità di tessuto neoplastico

Distribuzione tumorale

			
% of glandular tissue in prostate	10%	25%	65%
% of cancers in zone	20%	5-10%	70%
	Transition zone	Central zone	Peripheral zone

Stadiazione

Stadio I



Stadiazione

Stadio II

T2 Tumor confined within prostate*

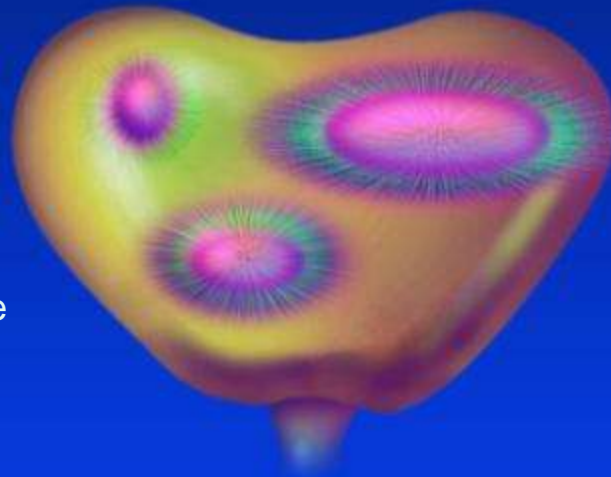
T2a N0 M0 Any G
T2b N0 M0 Any G

T2c N0 M0 Any G

T2a Tumor involves
less than one lobe

T2b Tumor involves more
than one lobes

T2c Tumor involves two lobes



N0 No regional lymph node metastasis

M0 No distant metastasis

Stadiazione

Stadio III

T3 Tumor extends through the prostate capsule*

T3a N0 M0 Any G

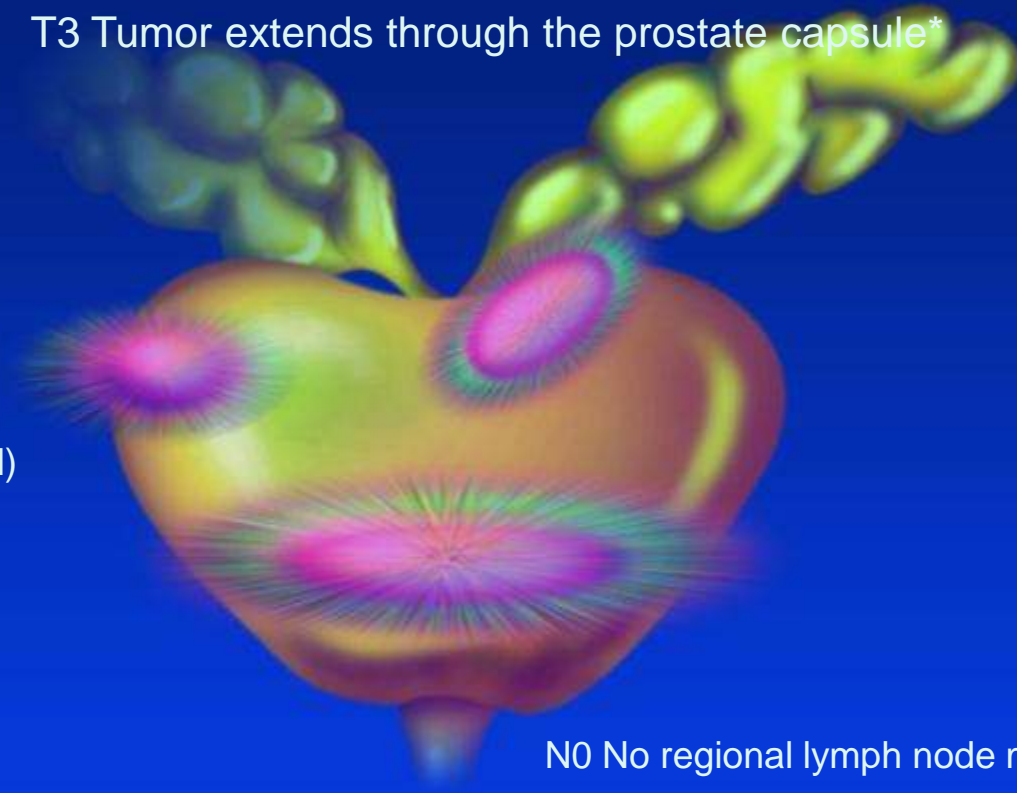
T3b N0 M0 Any G

T3a Extracapsular extension
(unilateral or bilateral)

T3b Tumor invades
seminal vesicle(s)

N0 No regional lymph node metastasis

M0 No distant metastasis

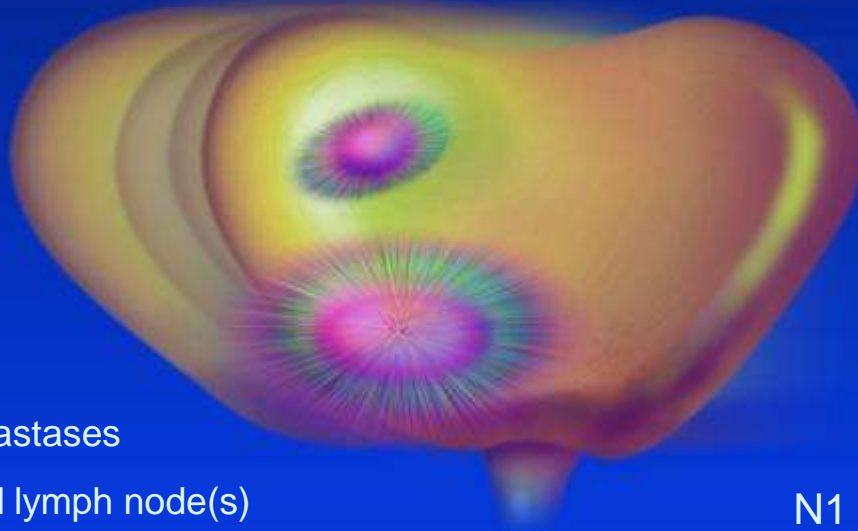


Stadiazione

Stadio IV

T4 N0 M0 Any G

T4 Tumor is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles: bladder neck, external sphincter, rectum, levator muscles, and/or pelvic wall



Any T N1 M0 Any G
Any T Any N M1 Any G

M1 Distant metastases

M1a Nonregional lymph node(s)

M1b Bone(s)

M1c Other site(s)

N1 Metastasis in regional lymph node or nodes

Trattamento

Si basa su:

- ❖ **Estensione anatomica della malattia**
 - Limitata alla prostata
 - intracapsulare
 - extracapsulare
 - Metastatica
- ❖ **Aggressività della malattia: caratteristiche istologiche (i.e. score di Gleason)**
- ❖ **Caratteristiche del pz**
 - Età, valore PSA
 - comorbidità

Nel 40% dei casi di pazienti affetti da CaP le comorbidità costituiscono un rischio di morte per il paziente superiore a quello rappresentato dal CaP

Prognosi

	BUONA	INTERMEDIA	CATTIVA
PSA	<10	10-15	>15
GLEASON	<7	7	>7
VOLUME	Basso	Medio	Elevato

Gleason 4+3: prognosi peggiore di Gleason 3+4 (dal punto di vista prognostico si comporta come una neoplasia Gleason 8)

Stark JR, JCO 2009

Obiettivi del trattamento

Malattia intracapsulare: terapie loco-regionali con intento di radicalità

- Chirurgia
- RT a fasci esterni
- Brachiterapia

N.B: Non essendoci studi prospettici controllati che abbiano direttamente confrontato fra loro le diverse opzioni, spesso la scelta riflette anche le preferenze del paziente

Malattia extracapsulare: trattamenti multimodali (spesso RT + ormonoterapia) con lo scopo di:

- migliorare il controllo locale
- ridurre la recidività locale e a distanza
- aumentare la SVV

Malattia metastatica: trattamenti palliativi (ormonoterapia, chemioterapia, RT)

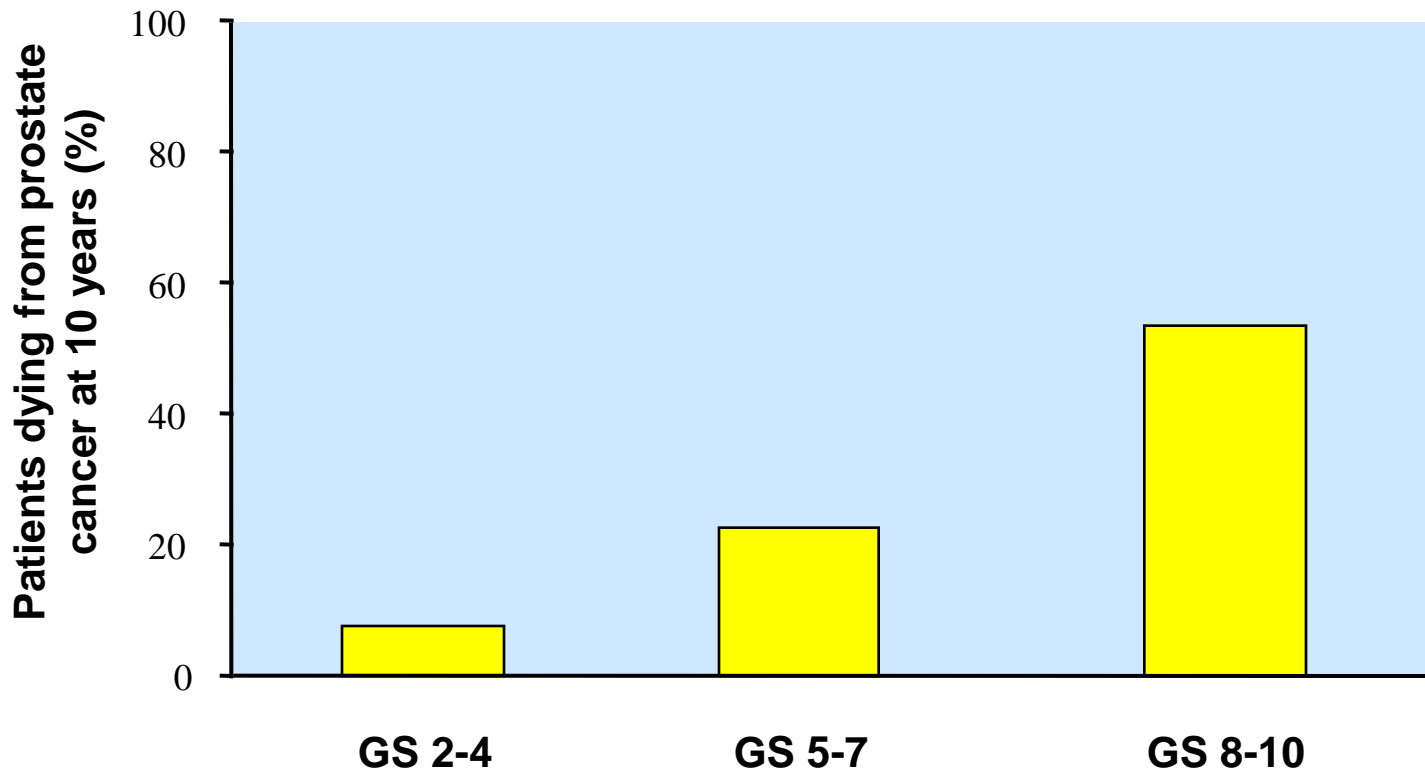
MALATTIA IN FASE INIZIALE

Watchful waiting

La vigile attesa non può essere proposta in maniera indiscriminata, ma può essere presa in considerazione per i pazienti con CaP in fase iniziale, cioè con malattia intraprostatica **T1-T2**, che presentino:

- ✓ aspettativa di vita < 10 anni
- ✓ caratteristiche di basso rischio → Gleason ≤ 6
PSA ≤ 10 mg/ml
- ✓ importanti comorbidità

Rischio di mortalità per tumore alla prostata in pazienti in watchful waiting



MALATTIA IN FASE INIZIALE

Ormonoterapia

L'ormonoterapia esclusiva è talvolta proposta a pazienti con malattia confinata alla prostata T2-T4, che presentino:

- ✓ aspettativa di vita < 10 anni
- ✓ importanti comorbidità

che non consentono di attuare un trattamento loco-regionale con intento di radicalità.

MALATTIA IN FASE INIZIALE

Chirurgia nerve-sparing

Prostatectomia radicale nerve-sparing=
asportazione in blocco di prostata e vescicole seminali
+ anastomosi vescico-ureterale

linfadenectomia (quest'ultima viene evitata nei pz cN0, che sulla base dei nomogrammi hanno un basso rischio di positività dei linfonodi pelvici).

La chirurgia è **sconsigliata** per i pz CaP a **intermedio/alto rischio**, definiti come i pazienti che presentano malattia $> 20\%$ per singolo frustolo alla biopsia o $> 1/3$ sul totale dei frustoli o estensione all'apice.

MALATTIA IN FASE INIZIALE

Chirurgia nerve-sparing

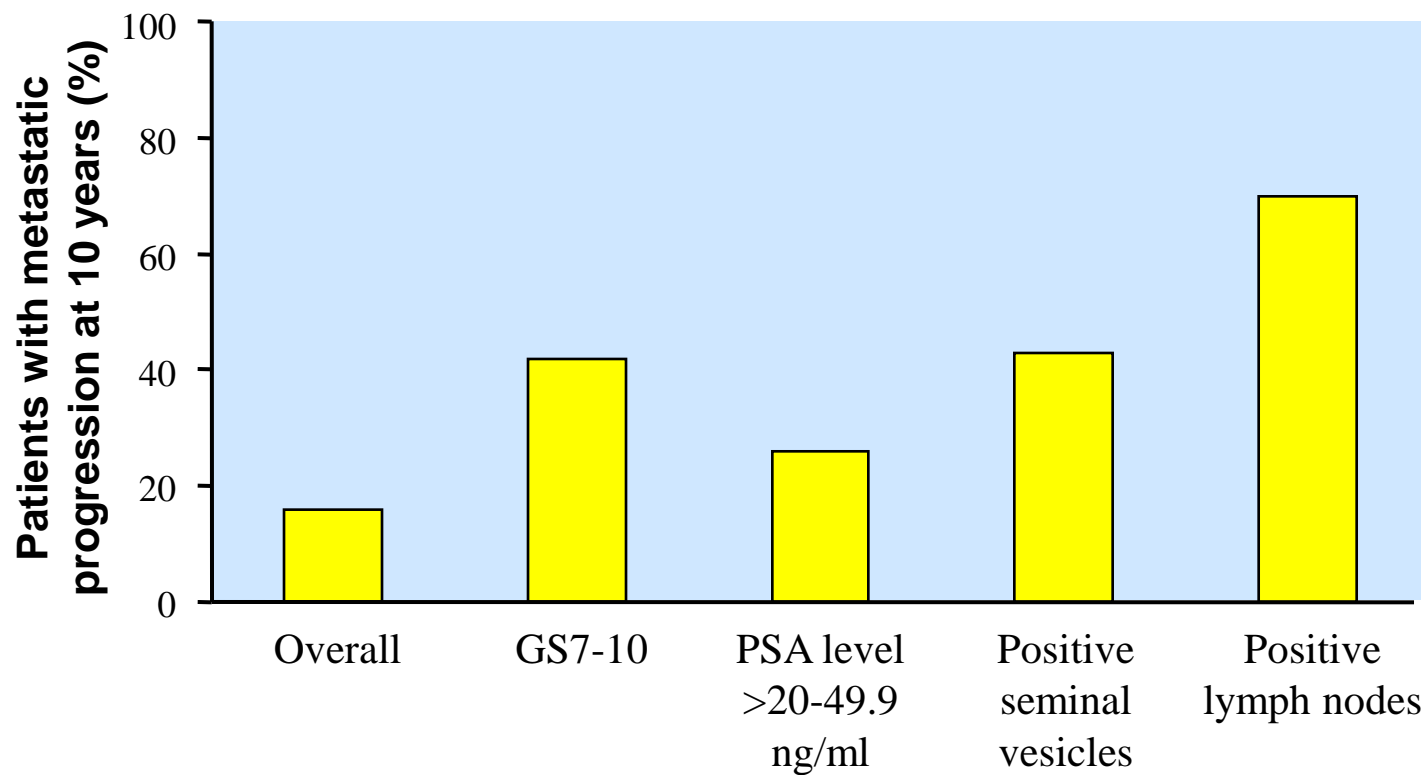
Indicazioni:

- ✓ pazienti a basso rischio (T1-T2)
- ✓ aspettativa di vita > 10 anni
- ✓ può essere considerata la preservazione dell'apice e delle vescicole seminali per la continenza precoce esclusivamente nei pz a rischio molto basso
- ✓ le tecniche in VLS sono oncologicamente sovrapponibili alla chirurgia con accesso classico

Sequele chirurgiche:

- ✓ stenosi dell'anastomosi vescico-ureterale 0.6-10%
- ✓ incontinenza urinaria 0-12.5%
- ✓ perdita della potenza 25-90% (a seconda del tipo di intervento: nerve sparing mono o bi-laterale; comorbidità, es. diabete; necessità di RT post-operatoria)

Rischio di progressione metastatica dopo prostatectomia radicale



MALATTIA IN FASE INIZIALE

RT a fasci esterni e Brachiterapia

La RT radicale è indicata per tutti i pazienti con CaP in stadio I-III, anche dunque per i pz a intermedio/alto rischio per i quali si sconsiglia la chirurgia

❖ tassi di controllo

- 85-96% → T1b-T2= dati sovrapponibili alla chirurgia radicale

- 58-65% → T3

❖ alte dosi richieste (≥ 70 Gy) ottenibili con tecniche conformazionali tridimensionali (3D RT) o con modulazione di intensità (IMRT= da preferire quando vengono irradiate anche le stazioni linfonodali pelviche: l'irradiazione profilattica è indicata quando il rischio di compromissione linfonodale risulta $> 15\%$)

MALATTIA IN FASE INIZIALE

Radioterapia

Indicazioni:

- ✓ T1-T2 → RT esterna conformazionale
brachiterapia I125 e Pd103
- ✓ T2b-T2c-T3-T4 → RT esterna conformazionale (associata a ormonoterapia se Gleason >7 e/o T3-T4)

Dosi:

- ✓ T1-T2 favorevoli → ≥ 70 Gy (brachiterapia 145 Gy per I125 e 125 Gy per Pd103)
- ✓ T2 (sfavorevoli)-T3-T4 → ≥ 74 Gy (per dosi che superano i 70 Gy si consiglia IMRT)

Sequela a lungo termine (compaiono in genere 6 mesi od oltre il termine del trattamento):

- stenosi uretrale 1.5-4%
- impotenza fino al 47%

Rischio di mortalità per tumore alla prostata in pazienti irradiati

Patients dying from prostate cancer (%)

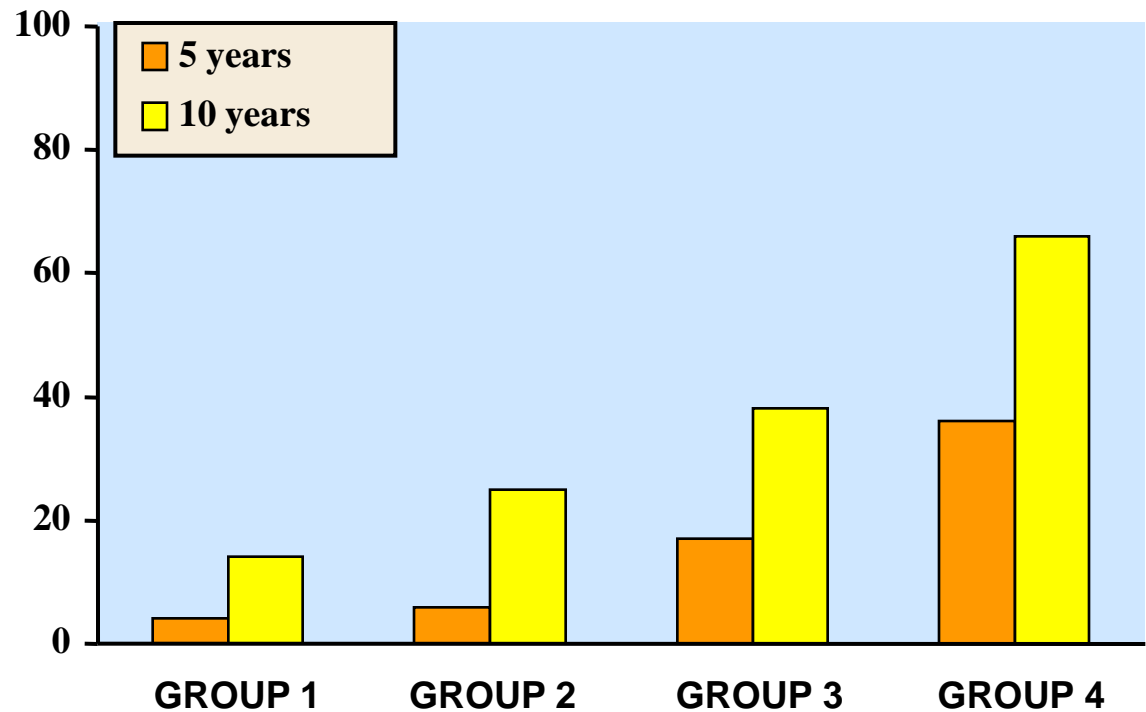
Risk group

1: T1-2, Nx, Gleason score (GS) 2-6

2: T3, Nx, GS 2-6; or N+, GS 2-6; or T1-2, Nx, GS 7

3: T3, Nx, GS 7; or N+, GS 7; or T1-2, Nx, GS 8-10

4: T3, Nx, GS 8-10; or N+ GS 8-10



Ruolo della terapia “neoadiuvante” e “adiuvante” nel CaP

Terapia ormonale neoadiuvante

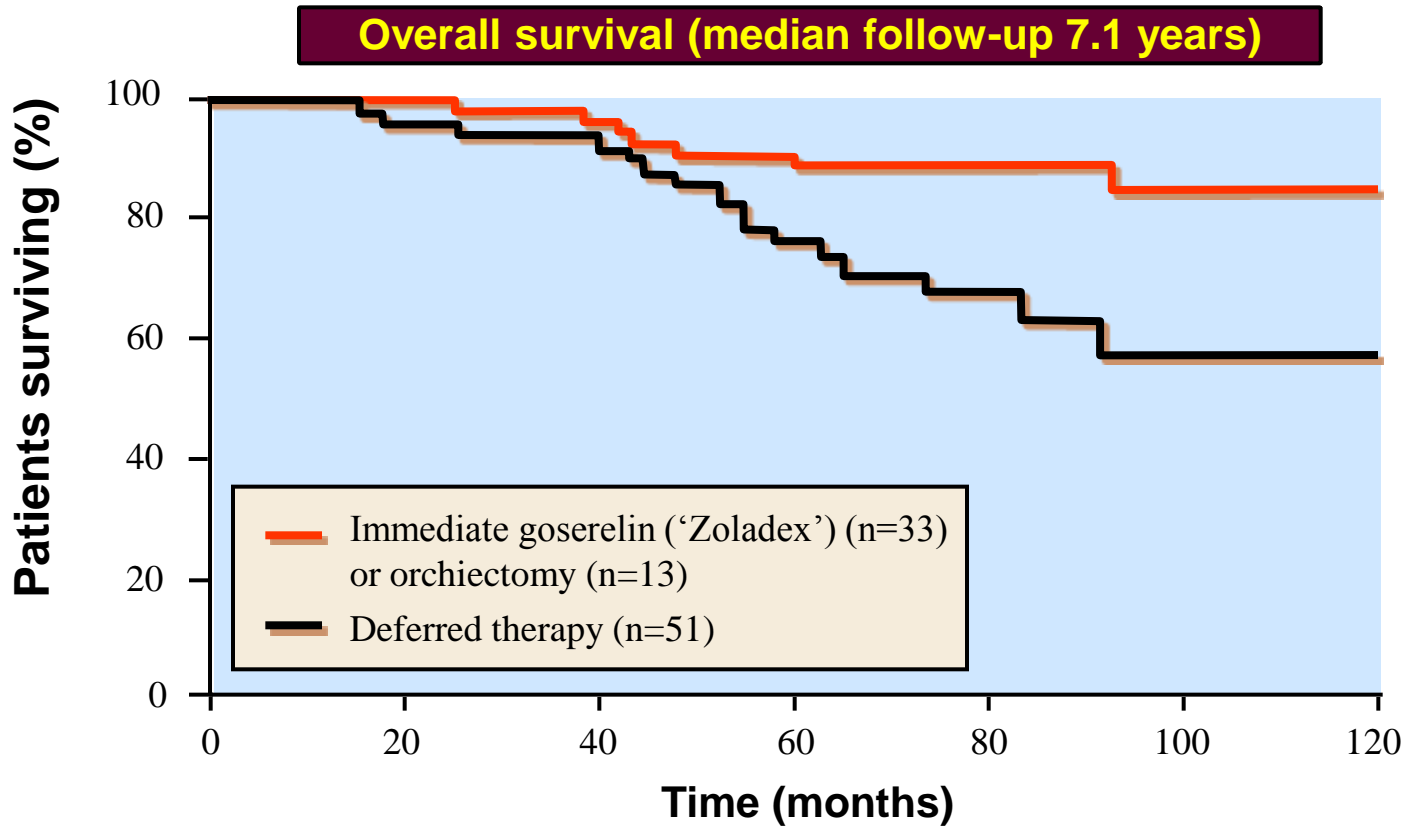
- ❖ sconsigliata prima della chirurgia radicale
- ❖ può essere indicata prima della RT definitiva in cT2-T3 grosso volume

Terapia adiuvante

❖ LHRH analoghi (>2anni):

- T3-T4
- N+ dopo chirurgia radicale
- in tutti i pz a prognosi più sfavorevole avviati a RT definitiva
- ❖ antiandrogeni puri (bicalutamide 150 mg) in neoplasie extracapsulari dopo RT definitiva nei pz che desiderano evitare gli effetti collaterali della castrazione farmacologica con analoghi LHRH
- ❖ RT adiuvante (conformazionale, almeno 66 Gy) + ormonoterapia dopo chirurgia:
 - pT3a alto rischio (Gleason >7, PSA > 10 ng/ml)
 - pT3b
 - margini positivi (R+)

Benefits of adding hormonal therapy to radical prostatectomy: ECOG 7887

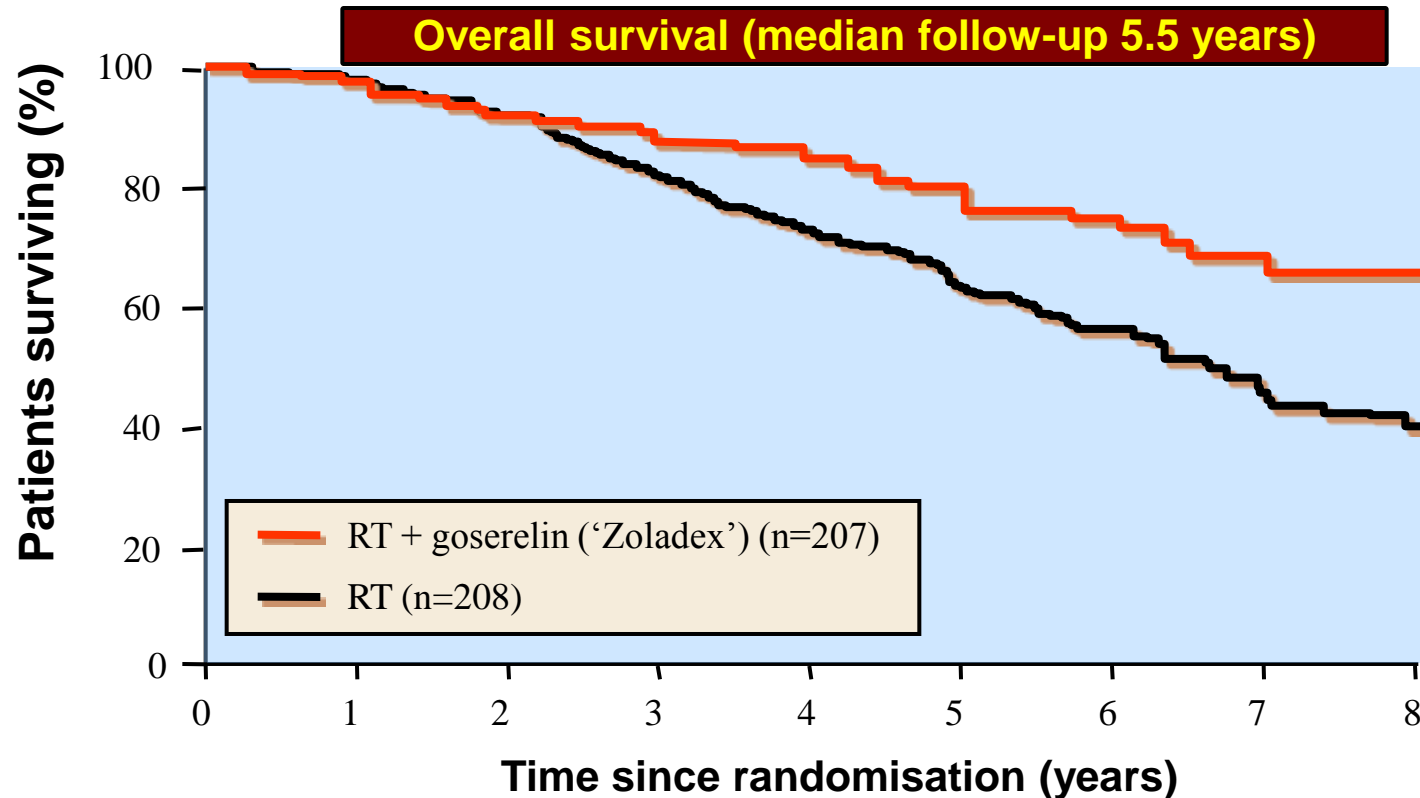


HR 3.0; 95% CI 1.2, 7.3; p=0.02

All patients were high risk

Messing et al 1999

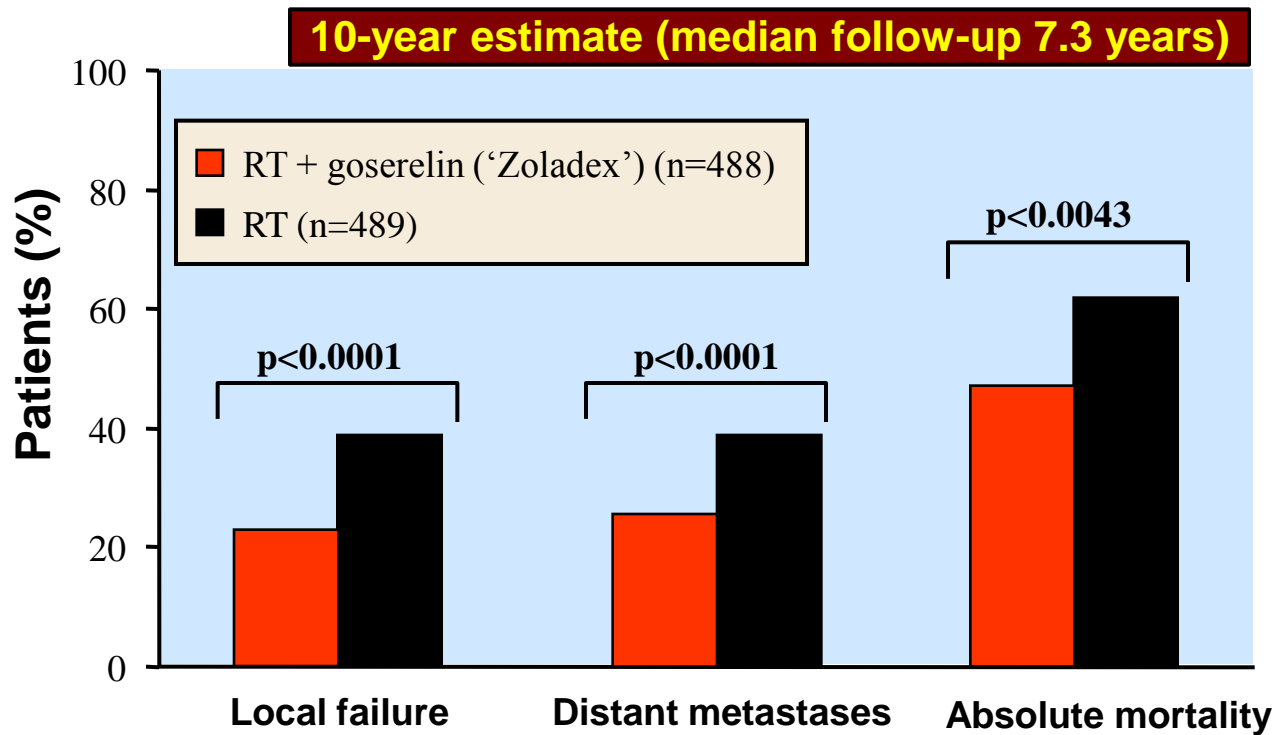
Benefits of adding hormonal therapy to radiotherapy: EORTC 22863



HR 0.51; 95% CI 0.36, 0.73; log-rank test p=0.0002

All patients were high risk at baseline (T1-2 [grade 3] / T3-4 N0-1 M0)

Benefits of adding hormonal therapy to radiotherapy: RTOG 85-31



All patients were high risk at baseline (T3 N0 /1 or T1-2 N1)

Pilepich et al 2005

RECIDIVA

❖ BIOCHIMICA

❖ LOCALE

❖ A DISTANZA (malattia metastatica)

Percentuale di rischio di ricaduta

- Ricaduta a 5 anni¹
 - 7% post-RP (in T1-T2, any N, M0)¹
 - 24% post-RT (in T1-T2, N0, M0)²
- Ricaduta a 10 anni¹
 - 31% post-RP (in T1-T2, any N, M0)¹
 - 44% post-RT (in T1-T2, N0, M0)²

1. Walsh PC et al. *Campbell's Urology*. 7th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Company; 1998: 2545.

2. Walsh PC et al. *Campbell's Urology*. 7th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Company; 1998: 2606.

RECIDIVA BIOCHIMICA

Si definisce *recidiva biochimica*:

❖ PSA < 0.4 ng/ml o in incremento dopo chirurgia radicale

(il PSA a 30 gg dalla chirurgia radicale deve essere:

- < 0.2 ng/ml se misurato con metodi standard
- indosabile se misurato con metodi ultrasensibili)

❖ PSA > 2 ng/ml sopra il nadir

(dopo RT bisogna valutare la cinetica del PSA tenendo conto che il **nadir** di riduzione si ha fra 6 e 12 mesi dalla RT e che un PSA < 1ng/ml è indice di radicalità della RT)

RECIDIVA BIOCHIMICA

❖ **I pazienti in recidiva biochimica non necessitano obbligatoriamente di un trattamento immediato:** non esistono studi prospettici randomizzati che dimostrino un miglioramento di SVV. Tuttavia, da alcuni studi retrospettivi emerge che il trattamento ormonale può prolungare il tempo di comparsa delle metastasi: può essere dunque accettabile avviare i pz con recidiva biochimica a ormonoterapia.

❖ **Eccezione:** i pazienti con recidiva/persistenza biochimica esclusiva **dopo chirurgia** che presentino neoplasie a basso rischio (ben differenziate, Gleason \leq 7), livelli iniziali di PSA \leq 10 ng/ml e dtPSA $>$ 12 mesi, dovrebbero essere avviati a RT della loggia prostatica.

RECIDIVA LOCALE

- ❖ Ricaduta **dopo chirurgia** → RT di salvataggio
- ❖ Ricaduta **dopo RT**
 - ormonoterapia
 - chirurgia o brachiterapia di salvataggio (pazienti altamente selezionati)

MALATTIA METASTATICA

- ✓ **L'ormonodipendenza rende il trattamento ormonale di deprivazione androgenica (ottenibile attraverso differenti modalità di manipolazione) il trattamento di scelta della malattia metastatica.**
- ✓ **Nel tempo, tuttavia, la malattia metastatica può svincolarsi dal controllo ormonale:**
 - 1. La continua attivazione dei recettori androgenici (RA) può determinare sviluppo di resistenza attraverso: alterata sensibilità, amplificazione e mutazioni dei RA. Le mutazioni dei RA possono portare all'attivazione dello stesso recettore (anziché all'inibizione) da parte degli anti-androgeni: questo spiega perché nel 10-30 % dei casi i pz trattati con un anti-androgeno, al momento della sospensione, hanno un calo paradossale dei livelli di PSA;**
 - 2. Le cellule tumorali incrementano la sintesi endogena di androgeni mediante l'up-regulation degli enzimi preposti alla loro produzione (effetto intracrinico)**
- ✓ **Pertanto nel trattamento del CaP avanzato bisogna distinguere tra:**
 - ❖ **Fase di ormonosensibilità**
 - ❖ **Fase di ormonorefrattarietà**

MALATTIA METASTATICA: Fase di Ormonosensibilità

ORMONOTERAPIA (I)

❖ Orchiectomia radicale (sempre meno utilizzata); riduce permanentemente i livelli di testosterone circolanti (< 50 mg/ml)

→ restano in circolo gli androgeni surrenalici

❖ Estrogeni: poco utilizzati per effetti collaterali di tipo cardiovascolare e tromboembolico

❖ **Agonisti LHRH** (buserelin, goserelin, leuprolide, triptorelina): trattamento di prima scelta; effetti collaterali: vampate, riduzione della libido, impotenza, osteoporosi...

→ restano androgeni surrenalici

→ fenomeno di **flare-up**: peggioramento iniziale dei sintomi per aumento transitorio dei livelli di testosterone: può essere evitato con impiego concomitante di antiandrogeni (**blocco androgenico totale, BAT**)

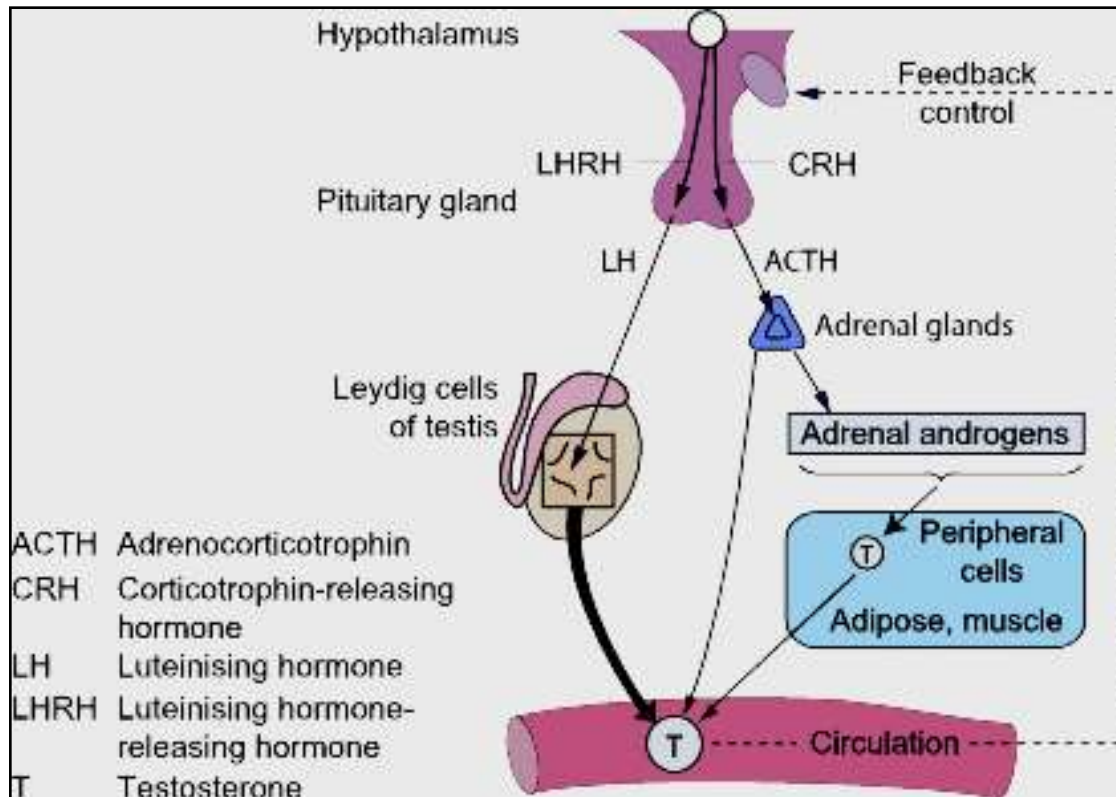
MALATTIA METASTATICA: Fase di Ormonosensibilità

ORMONOTERAPIA (II)

- ❖ **Antiandrogeni non steroidei**: inibiscono l'effetto degli androgeni circolanti di origine gonadica e surrenalica sulla prostata impedendone il legame con i recettori.
- ❖ La monoterapia consente di preservare la funzione gonadica, con migliore qualità di vita, e la densità ossea; può essere proposta a pz con malattia poco aggressiva.
- ❖ Tuttavia il **BAT** garantisce un maggior controllo clinico, specie in pz molto sintomatici. Per migliorare l'incidenza degli effetti collaterali del BAT sulla qualità di vita sono in corso studi per la valutazione dell'ipotesi di un BAT intermittente.

Endocrinologia della prostata

- ➡ La proliferazione cellulare è ormone dipendente
- Endocrinologia del carcinoma prostatico
 - Vie ormonali del sistema endocrino maschile



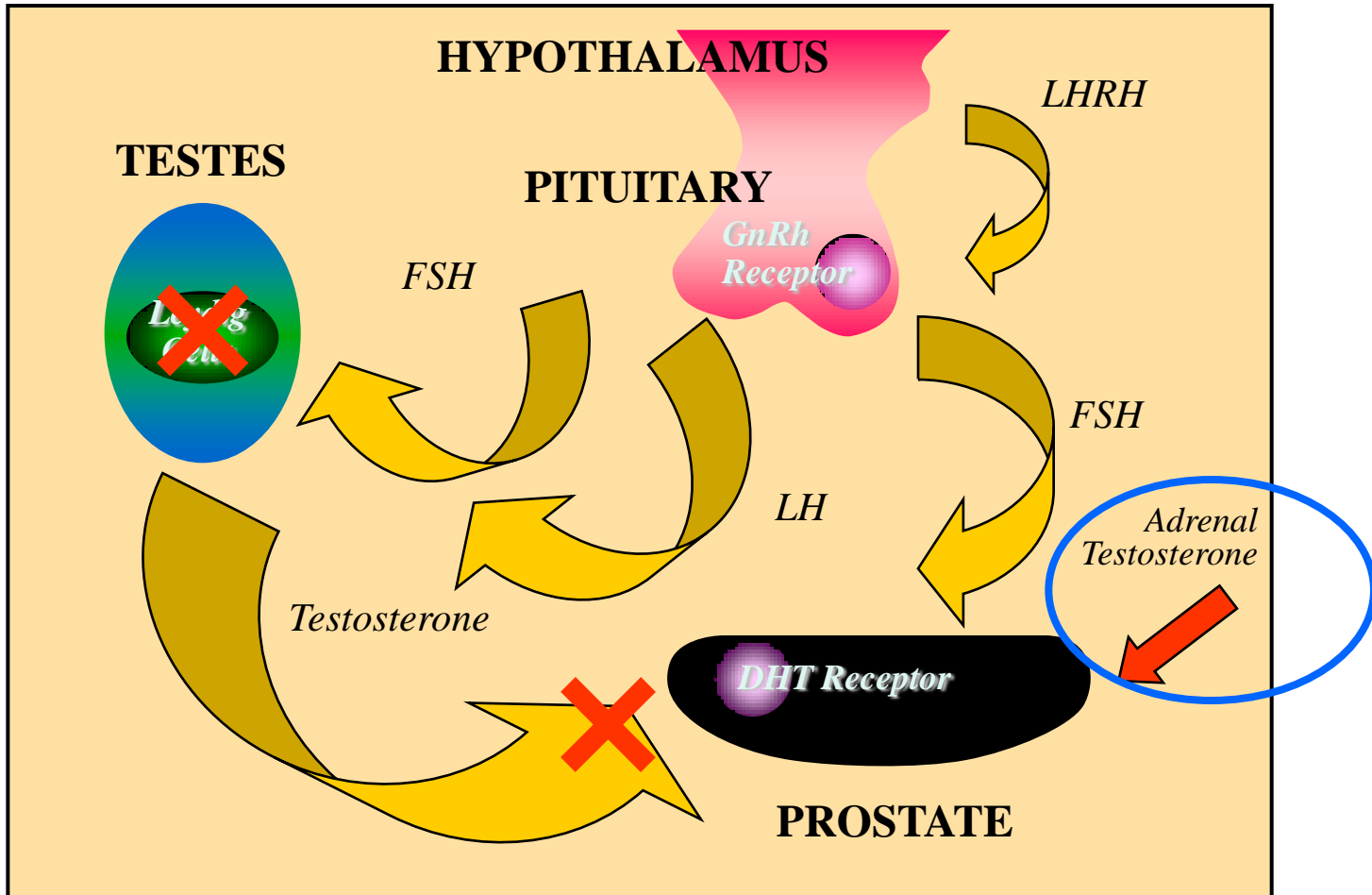
Ipotalamo ➡ LHRH

Ipofisi ➡ LH e ACTH

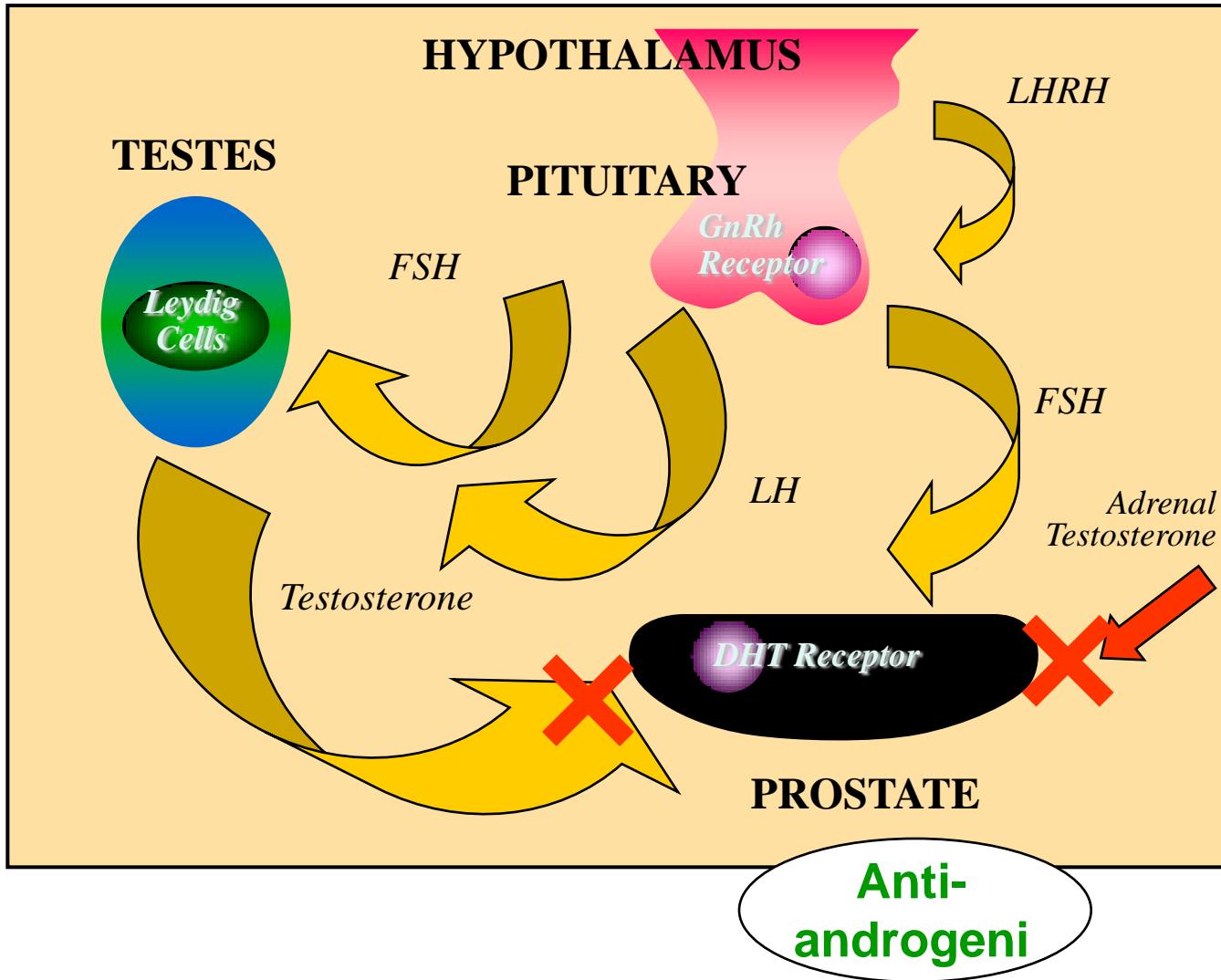
Testicoli ➡ 95% T

Surrene ➡ 5% T

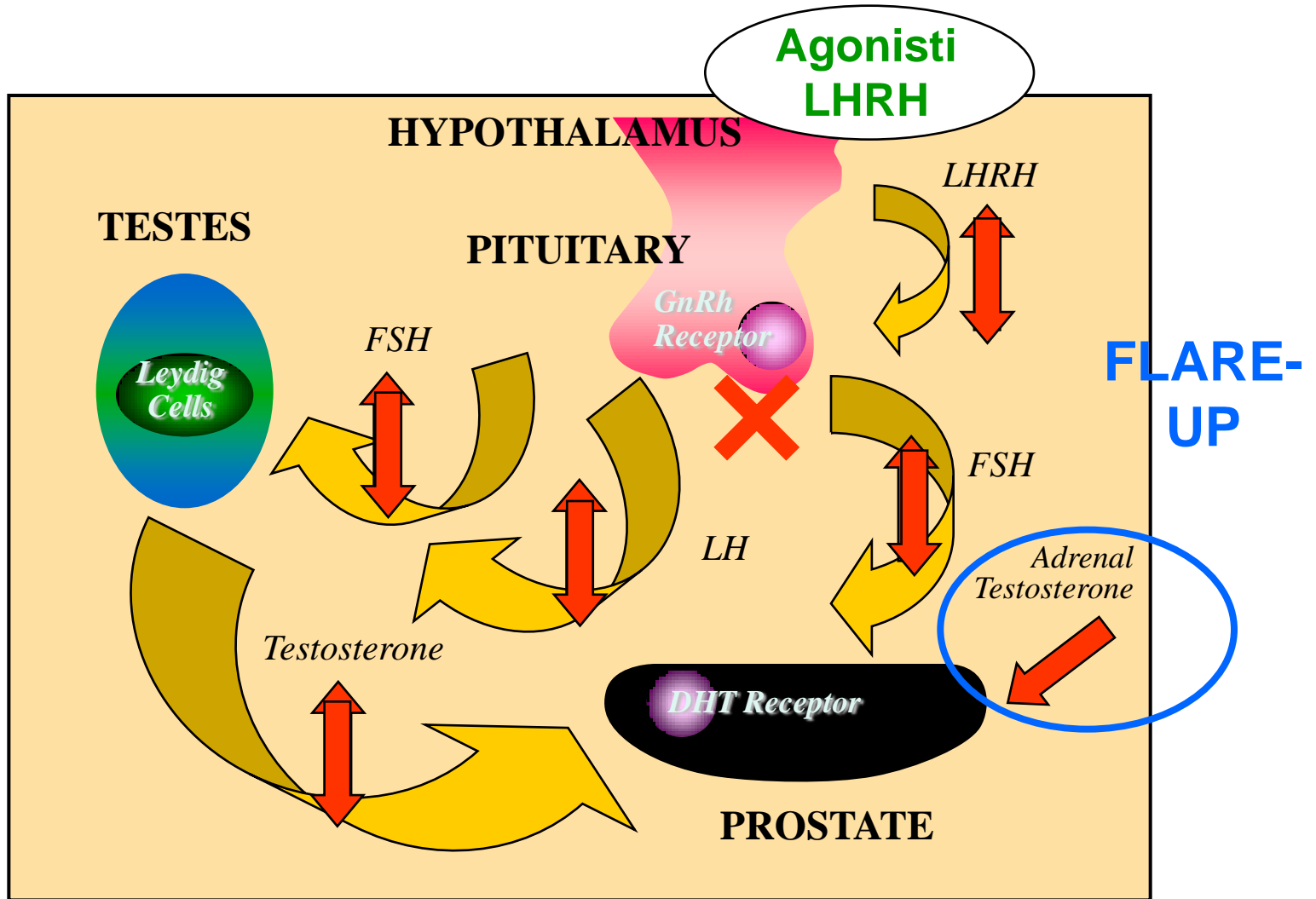
ORCHIECTOMIA



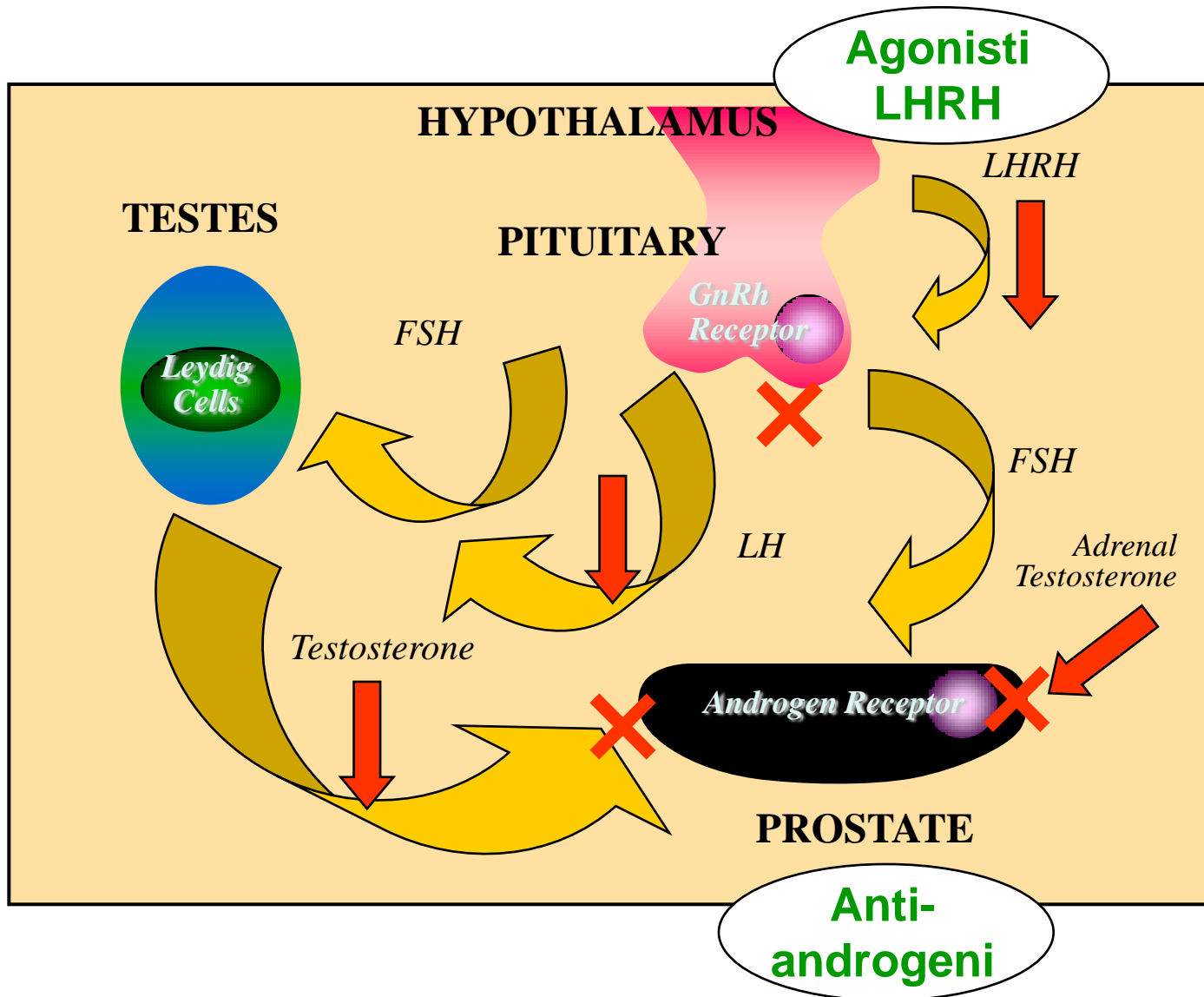
ANTI-ANDROGENI



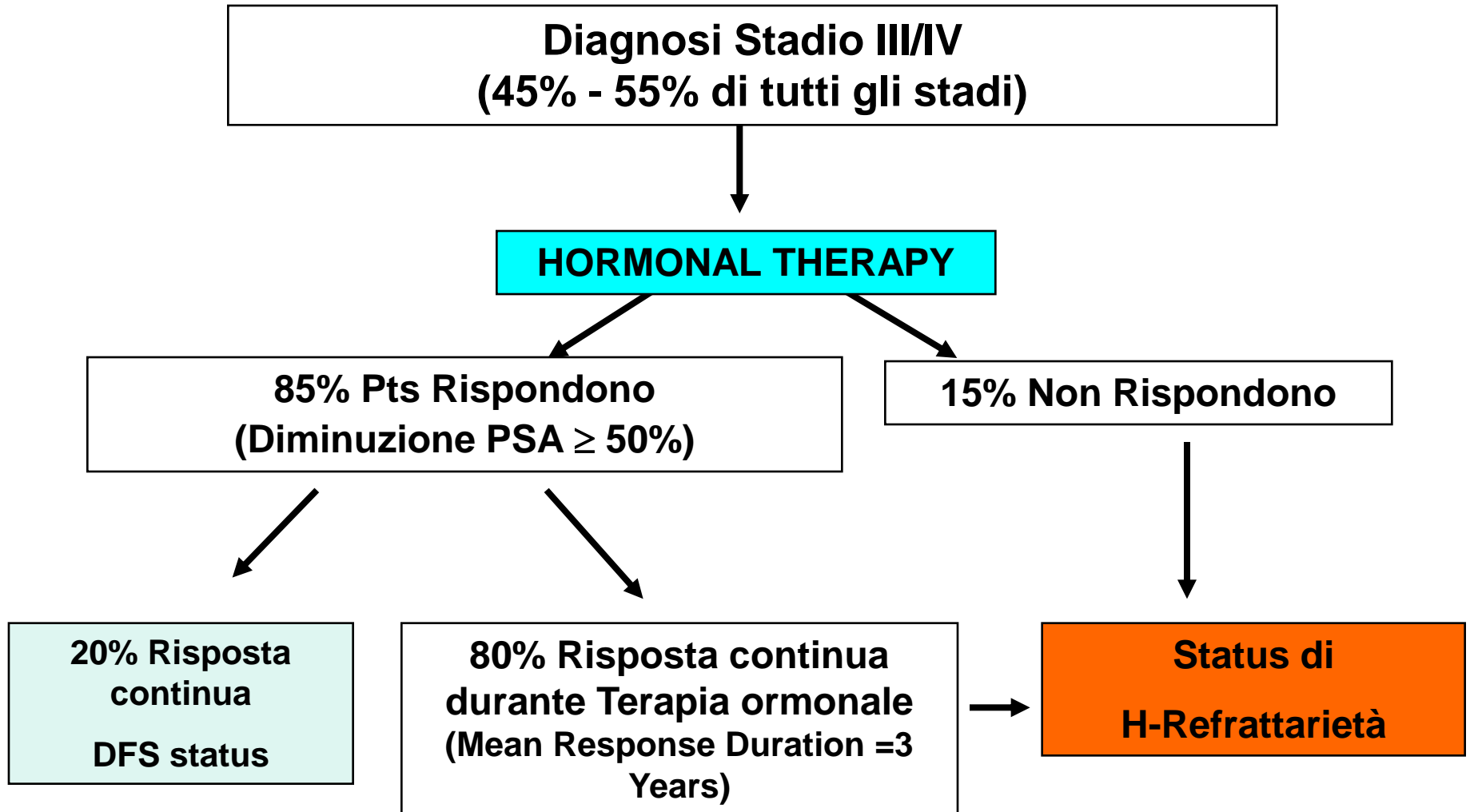
AGONISTI LHRH



AGONISTI LHRH + anti-ANDROGENI (BAT)



Risposta all'ormonoterapia



MALATTIA METASTATICA: Fase di Ormonorefrattarietà

CaP androgeno-indipendente non significa sempre ormono-indipendente.

Pertanto, i pz in progressione dopo una prima linea di ormonoterapia possono beneficiare di una seconda linea di terapia ormonale, che è sempre utile tentare vista la scarsa chemiosensibilità del CaP.

Prima Linea → Seconda Linea

- ❖ **LHRH agonisti → aggiungere antiandrogeno**
- ❖ **antiandrogeno → aggiungere LHRH agonista o passare a LHRH agonista da solo**
- ❖ **BAT → sospendere antiandrogeno (withdrawal response)**

Se progressione: corticosteroidi, Ketoconazolo= per differire l'inizio della chemioterapia

MALATTIA METASTATICA: Fase di Ormonorefrattarietà

CHEMIOTERAPIA (I)

- ❖ Si consiglia di non interrompere LHRH analoghi in corso di chemioterapia per mantenere comunque bassi i livelli di androgeni (Bublely GJ, JCO 1999)
- ❖ Docetaxel + prednisone: I linea → superiorità del Docetaxel come da studi clinici di fase III (SWOG 99-16: Petrylak DP, *NEJM* 2004; Studio TAX 327: Tannock IF, *NEJM* 2004)
- ❖ Mitoxantrone + prednisone: II linea → non cross-resistenza con docetaxel
- ❖ Estramustine fosfato: III linea (può essere considerata in I/II linea in pz con malattia limitata e unfit per trattamenti più aggressivi); in questo caso sospendere antiandrogeno (withdrawal response)

Docetaxel: schedula trisettimanale 75 mg/mq q3w

(eventuale schedula settimanale 25-35 mg/mq per PS ed età del pz)

Studi prospettici in corso per valutare:

- miglior sequenza di utilizzo del docetaxel
- schedule a intermittenza

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

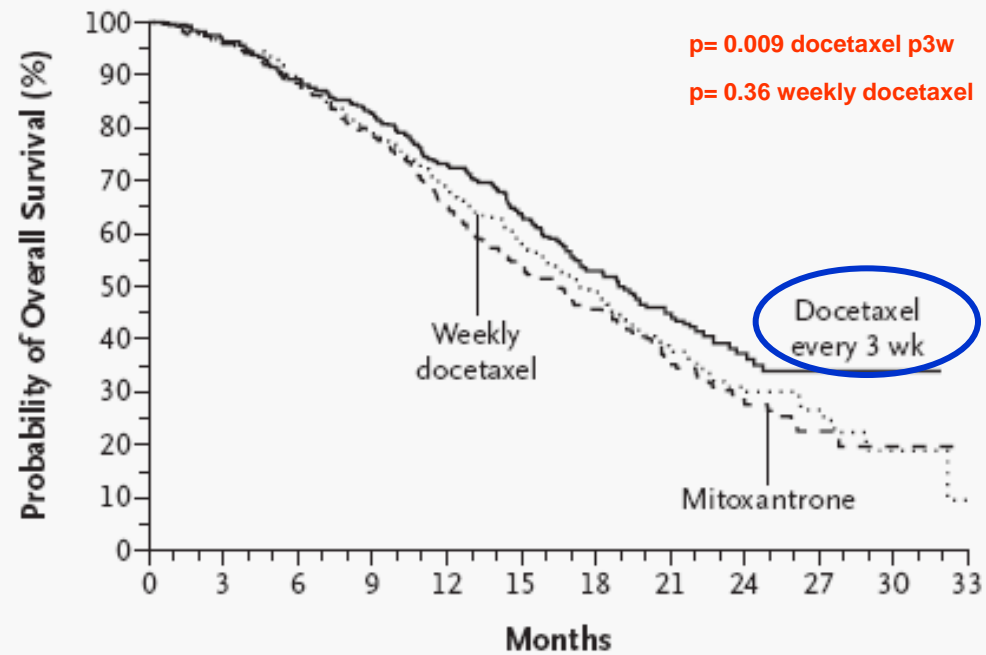
ORIGINAL ARTICLE

Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer

Ian F. Tannock, M.D., Ph.D., Ronald de Wit, M.D., William R. Berry, M.D.,
Jozsef Horti, M.D., Anna Pluzanska, M.D., Kim N. Chi, M.D.,
Stephane Oudard, M.D., Christine Théodore, M.D.,
Nicholas D. James, M.D., Ph.D., Ingela Turesson, M.D., Ph.D.,
Mark A. Rosenthal, M.D., Ph.D., and Mario A. Eisenberger, M.D.,
for the TAX 327 Investigators

Table 1. Baseline Characteristics of the Patients.*

Characteristic	Docetaxel Every 3 Wk	Weekly Docetaxel	Mitoxantrone Every 3 Wk
No. randomized	335	334	337
Ineligible (%)	12	12	12
Age			
Median (yr)	68	69	68
Range (yr)	42–92	36–92	43–86
≥75 Yr (%)	20	21	20
Gleason score (%)			
≤7	42	40	42
8–10	31	31	28
Not available	26	29	30
Prior treatment (%)			
Prostatectomy	19	24	21
Radiotherapy	52	44	51
Estramustine	19	18	20
Hormonal manipulations (%)†			
1	9	8	6
2	68	72	69
>2	23	21	25
Karnofsky performance-status score ≤70% (%)	13	12	14
Pain (%)‡	45	45	46
Serum PSA			
Median (ng/ml)	114	108	123
≥20 ng/ml (%)	87	84	89
Extent of disease (%)			
Bone metastases	90	91	92
Visceral disease	22	24	22
Measurable lesions	40	39	40
Evidence of progression at entry (%)§			
Bone scan	71	69	69
Increase in measurable lesions	28	30	28
Increase in nonmeasurable lesions	13	16	15
Increased PSA	72	66	68



No. at Risk

Docetaxel every 3 wk	335	296	217	104	37	5
Weekly docetaxel	334	297	200	105	29	4
Mitoxantrone	337	297	192	95	29	3

Table 3. Response to Treatment, as Measured by Decreases in Pain, PSA Level, and Tumor Burden and Improvements in the Quality of Life.*

Variable	Docetaxel Every 3 Wk	Weekly Docetaxel	Mitoxantrone Every 3 Wk
Pain†			
No. who could be evaluated	153	154	157
Response (%)			
Rate	35	31	22
95% CI	27–43	24–39	16–29
P value	0.01	0.08	
Duration (mo)‡			
Median	3.5	5.6	4.8
95% CI	2.4–8.1	2.8–6.8	4.4–indeterminate
≥ 50% Reduction in serum PSA			
No. who could be evaluated	291	282	300
Response (%)			
Rate	45	48	32
95% CI	40–51	42–54	26–37
P value	<0.001	<0.001	
Duration (mo)‡			
Median	7.7	8.2	7.8
95% CI	7.1–8.6	6.3–11.5	5.4–10.5
Tumor response			
No. who could be evaluated	141	134	137
Response (%)			
Rate	12	8	7
95% CI	7–19	4–14	3–12
P value	0.11	0.59	
Quality of life			
No. who could be evaluated	278	270	267
Response (%)§			
Rate	22	23	13
95% CI	17–27	18–28	9–18
P value	0.009	0.005	

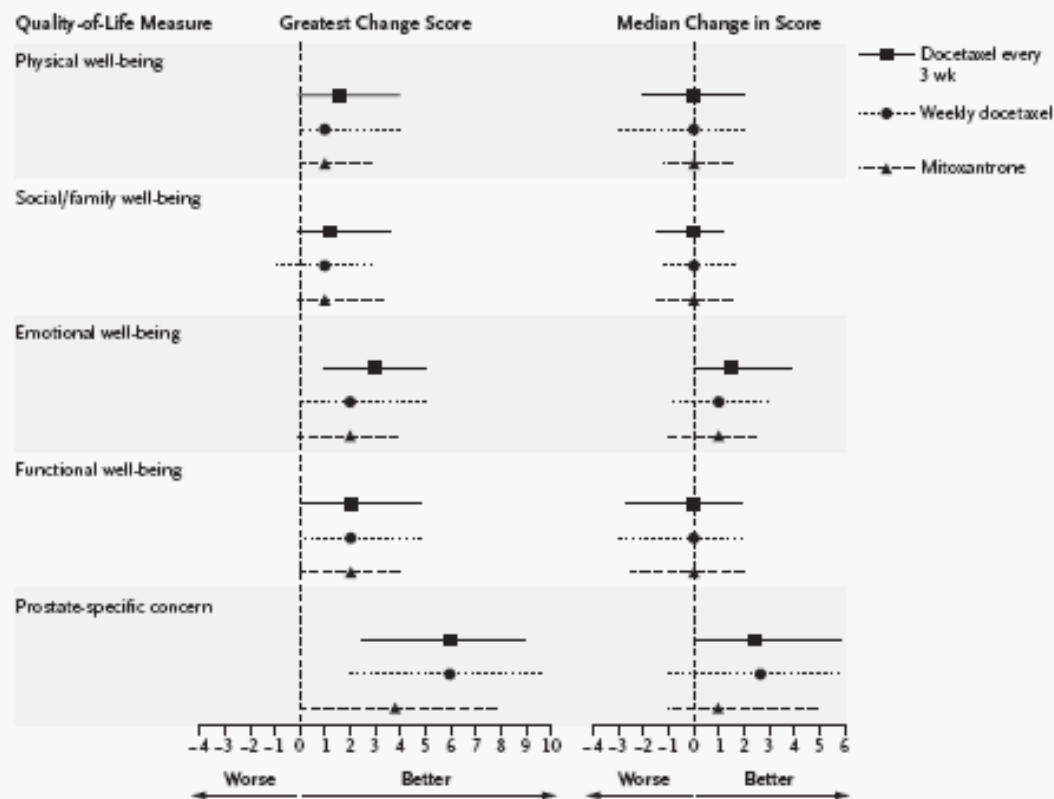


Figure 2. Greatest Change and Median Change from Baseline in Normalized Scores on the Functional Assessment of Cancer Therapy–Prostate Questionnaire for Individual Domains of the Quality of Life during Treatment.

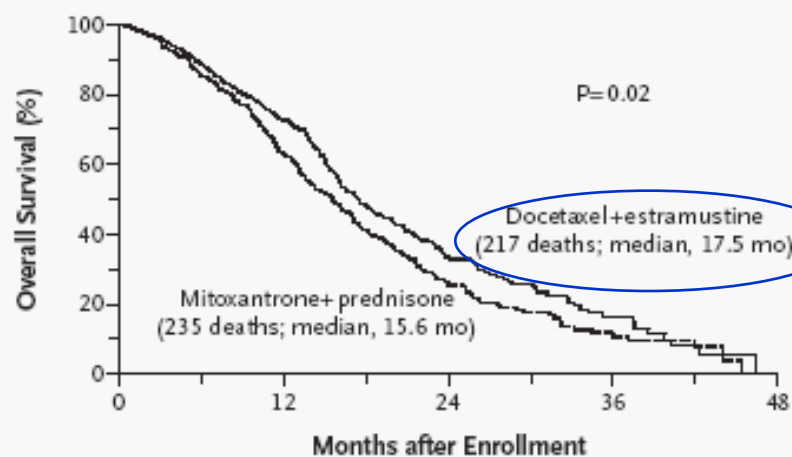
Miglioramento dei sintomi e della qualità di vita con docetaxel vs mitoxantrone

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

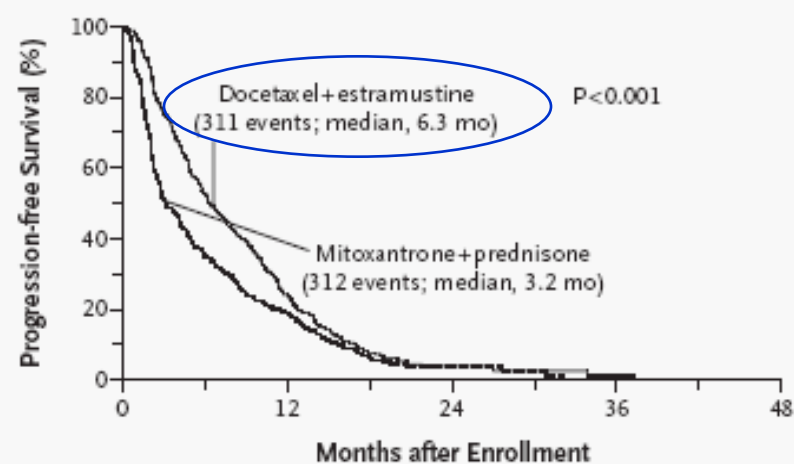
Docetaxel and Estramustine Compared with Mitoxantrone and Prednisone for Advanced Refractory Prostate Cancer

Daniel P. Petrylak, M.D., Catherine M. Tangen, Dr.P.H., Maha H.A. Hussain, M.D.,
Primo N. Lara, Jr., M.D., Jeffrey A. Jones, M.D., Mary Ellen Taplin, M.D.,
Patrick A. Burch, M.D., Donna Berry, Ph.D., R.N., Carol Moinpour, Ph.D.,
Manish Kohli, M.D., Mitchell C. Benson, M.D., Eric J. Small, M.D.,
Derek Raghavan, M.D., Ph.D., and E. David Crawford, M.D.



No. at Risk	0	12	24	36	48
Docetaxel+ estramustine	338	218	60	13	
Mitoxantrone+ prednisone	336	185	50	10	

Figure 1. Kaplan–Meier Estimates of Overall Survival among Men with Androgen-Independent Prostate Cancer Treated with Mitoxantrone and Prednisone or Docetaxel and Estramustine.



No. at Risk	0	12	24	36	48
Docetaxel+ estramustine	338	176	75	20	6
Mitoxantrone+ prednisone	336	116	56	15	6

Figure 2. Kaplan–Meier Estimates of Progression-free Survival among Men with Androgen-Independent Prostate Cancer Treated with Mitoxantrone and Prednisone or Docetaxel and Estramustine.

MALATTIA METASTATICA: Fase di Ormonorefrattarietà

CHEMIOTERAPIA (II)

❖ Studi prospettici in corso per valutare:

- miglior sequenza di utilizzo del docetaxel
- schedule a intermittenza

❖ Altri agenti citotossici in studio:

- satraplatino (classe platinoderivati)
- epitiloni (ixabepilone, paupilone: inibitori dei microtubuli)
- nuovi taxanidi (XRC-6258)

N.B. l'uso di questi farmaci è consigliato solo nell'ambito di studi clinici controllati

Docetaxel retreatment as second- and third-line chemotherapy in metastatic hormone refractory prostate cancer patients pretreated with docetaxel: An updated analysis.

This study shows that mHRPC patients who initially respond to docetaxel chemotherapy maintain their sensitivity to subsequent retreatment without a significant rise in haematological toxicity.

Based on the results of our study, patients who respond to first-line docetaxel chemotherapy and progress after a period of biochemical remission should be considered for retreatment with the same regimen in view of the excellent response rates and manageable toxicity profile.

Ansari J et al, ASCO 2009 abs 185

TRATTAMENTI PALLIATIVI

In pazienti con CaP e metastasi ossee:

1) DIFOSFONATI

- ❖ **Controllo del dolore**
- ❖ **Prevenzione di eventi scheletrici**
- ❖ **Possibili complicanze: tossicità renale, osteonecrosi mandibolare**
- ❖ **Si raccomanda:**
 - **eventuale associazione a vit D3 e implementazione con Calcio per migliorare l'efficacia dei difosfonati**
 - **controllo azotemia, creatinina (aggiustamento della dose sulla base dei valori di creatinina), calcemia**
 - **consigliare bonifica dentaria prima dell'inizio del trattamento**

2) RT a fasci esterni su lesioni osse causa di dolore o a rischio frattura

3) Terapia radiometabolica per controllare il dolore da metastasi scheletriche multiple scintigraficamente ipercaptanti (attenzione alla mielotossicità)

FARMACI MOLECOLARI: prospettive future

- ❖ L'iper-espressione di signalling pathways coinvolti nella crescita tumorale possono determinare l'attivazione indiretta dei recettori per gli androgeni: PI3K/Akt e MAPK pathways
- ❖ Le cellule di CaP possono annullare l'effetto anti-apoptotico della deplezione androgenica attraverso l'attivazione di networks mediati da recettori tirosin-chinasici che inducono l'attivazione di proteine anti-apoptotiche (survivina, bcl-2)
- ❖ Le cellule dello stroma possono secernere fattori di crescita, metalloproteinasi o molecole angiogenetiche che facilitano l'invasività della neoplasia
- ❖ Tutti questi fattori possono rappresentare bersagli terapeutici ideali: sono in corso di studio nuovi inibitori androgenici e numerosi farmaci molecolari che hanno come target i signalling pathways dei recettori tirosin-chinasici, metalloproteasi, fattori angiogenetici, proteine anti-apoptotiche, etc.

FARMACI MOLECOLARI: studi ongoing CaP alto rischio

PI3K pathway	temsirolimus	HRPC	Phase II
	everolimus	+anti-androgeno	Phase II
		+docetaxel	Phase II
	deforolimus		Phase II
Src family	dasatinib		Phase II
		+docetaxel	Phase II
	AZD-0530		Phase II
EGFR	erlotinib		Phase II
	cetuximab	+docetaxel o mitoxantrone	Phase II
EGFR e VEGFR	erlotinib e bevacizumab		Phase II
EGFR e HER2	lapatinib		Phase II
IGF-1R	CP-751,871	+docetaxel	Phase II
	A12	± docetaxel	Phase II
HSP27	OGX-427	+ docetaxel	Phase II
HSP90	17-AAG	+ docetaxel	Phase I
VEGF	bevacizumab	+medical therapy/radiotherapy	Phase II
		+docetaxel	Phase III
Angiogenesis	thalidomide	+docetaxel ± bevacizumab	Phase II
ETa receptor	atransetan	+docetaxel bone metastases	Phase III
Survivin	YMI55	+docetaxel	Phase II
Androgen receptor	MDV-3100		Phase I
	BMS-641988		Phase I
CYP17	abiraterone acetato	+docetaxel	Phase III
5αreduccasi	dutasteride		Phase II/III

FARMACI MOLECOLARI

- ❖ **Al momento non ci sono farmaci molecolari che abbiano mostrato nell'applicazione all'uomo, dopo la fase pre-clinica, un'efficacia adeguata nel controllo del CaP avanzato**
- ❖ **Questa discrepanza tra i risultati pre-clinici e clinici deve far riflettere come non sempre i modelli animali possono far adeguatamente predire l'efficacia di un agente biologico sull'uomo**
- ❖ **Probabilmente questo deriva anche dalla mancanza di una corretta conoscenza di quelli che possono essere bersagli cruciali del CaP contro i quali indirizzare gli agenti biologici disponibili (i pazienti vengono avviati a trials clinici con nuovi agenti biologici che non prevedono un'analisi di espressione genica)**

CONCLUSIONI (I)

- ❖ **Il trattamento del CaP in fase iniziale deve tendere il più possibile alla radicalità attraverso l'adeguato utilizzo delle opzioni terapeutiche loco-regionali, sulla base della classe di rischio del paziente**
- ❖ **Nella malattia avanzata l'ormonoterapia è la scelta di prima istanza e il BAT garantisce il miglior controllo di malattia sia sul piano clinico-sintomatologico sia per quanto riguarda i risultati relativi a PFS e sopravvivenza**
- ❖ **Al momento della progressione dopo una prima linea ormonale è indicata una seconda linea di hormonoterapia che in genere consiste nella sospensione o aggiunta di un anti-androgeno agli agonisti LHRH**

CONCLUSIONI (II)

- ❖ In fase conclamata di ormonorefrattarietà (progressione dopo almeno due linee di ormonoterapia) è indicato un trattamento chemioterapico con docetaxel
- ❖ Sono in corso studi clinici con nuovi agenti citotossici e nuovi inibitori degli androgeni
- ❖ I farmaci molecolari nel CaP al momento non trovano indicazione se non nell'ambito di studi clinici controllati
- ❖ E' fondamentale investire in studi di "gene expression profiling" che consentano di individuare processi oncogenici cruciali nel CaP per un uso razionale dei farmaci molecolari disponibili