

***Controversie nel  
trattamento ormonale  
delle neoplasie  
prostatiche***

**Luca Marmioli**

UOC di Radioterapia – Ospedale S. G. Calibita  
Isola Tiberina – Roma



## Carcinoma prostatico: terapia ormonale

---

***La terapia ormonale viene largamente somministrata (neoadiuvante, concomitante, adiuvante) in associazione con la radioterapia definitiva nella malattia localizzata ed localmente avanzata***

***Spesso è l'unico trattamento prescritto nel soggetto anziano con malattia iniziale, senza però che ciò abbia dimostrato un effettivo vantaggio nella sopravvivenza rispetto alla sola osservazione***



# Carcinoma prostatico: terapia ormonale

---

***Sono peraltro ben note i comuni effetti secondari della deprivazione androgenica:***

- perdita della libido
- riduzione della massa muscolare e della densità ossea
- ginecomastia
- anemia
- incremento ponderale
- alterazioni cognitive
- dislipidemie
- fatigue

**spesso reversibili dopo sospensione di trattamento di breve durata**



# Carcinoma prostatico: terapia ormonale

---

***Altre più sinistre comorbidità della deprivazione androgenica si sono affacciate recentemente:***

- diabete**
- alterazioni cardiovascolari**

**con conseguenze anche fatali sulla popolazione non solo anziana**



# Carcinoma prostatico: terapia ormonale

---

La terapia ormonale **in associazione con la radioterapia** a scopo radicale appare oggi giustificatamente e fortemente raccomandata nei pazienti ad alto rischio (T3a o Gleason 8-10 o PSA>20) in quanto in grado di migliorare la sopravvivenza globale (Bolla, Denham, Roach)

# Carcinoma prostatico: terapia ormonale

***Survival benefit associated with adjuvant androgen deprivation therapy combined with radiotherapy for high- and **low-risk patients** with nonmetastatic prostate cancer***

**“low-risk patients with disease confined to the prostate have not yet benefited from adjuvant therapy within the first 8 years after treatment”**

Survival Improvement	5-y	8-y
T1-2 low grade	1.0%	3.1%
T1-2 high grade	5.2%	8.3%

# Carcinoma prostatico: terapia ormonale

## ***Rischio Basso e Intermedio***

### ***Ormonoterapia + EBRT o RP o Brachiterapia (PI)***

-La bDFS a 5 anni non risulta influenzata dall'aggiunta della terapia ormonale

	<b><i>Low risk</i></b>	<b><i>Intermed risk</i></b>
-EBRT	90% vs 93%	81% vs 84%
-RP	89% vs 84%	75% VS 72%
-PI	90% vs 93%	88% VS 82%



# Carcinoma prostatico: terapia ormonale

## *Hormone therapy and radiotherapy for **early prostate cancer**: A utility-adjusted number needed to treat (NNT) analysis*

A model was developed to estimate the utility-adjusted survival detriment due to the side effects of hormone therapy

**“in the low-risk group the utility was compromised from complications of hormones that are considerable”**



# Carcinoma prostatico: terapia ormonale

## *Radiation with or without 6 months of androgen suppression therapy in **intermediate-** and high-risk clinically localized prostate cancer*

“Treatment with RT alone was associated with an **increased risk of death in intermediate-risk and high-risk Pca**

The survival benefit of adding ADT was restricted to men with no or mild comorbidity in both the intermediate-risk and high-risk subgroups

Survival 7-y	RT	RT+ADT
Intermediate risk	85.8%	90.9%
High risk	51.2%	88.9%

# Carcinoma prostatico: terapia ormonale

*Radiation with or without 6 months of androgen suppression therapy in **intermediate-** and high-risk clinically localized prostate cancer*

## “CONCLUSIONS:

- In men with localized PCa who have no or mild comorbidity, **adding 6 months of ADT to RT was associated with improved survival** for those with both intermediate-risk and high-risk disease,
- but in men with moderate to severe comorbidity, **no benefit was observed in either risk group”**



# Carcinoma prostatico: terapia ormonale

---



## ***Metanalisi su ormonoterapia neoadiuvante e radioterapia***

**4 studi randomizzati (rischio intermedio-alto)**

**Pilepich 2001 (T2-T4)**

**Denham 2005 (T2b-T4)**

**Crook 2004 (T2-T3)**

**Laverdière 2004 (T2b)**

# Carcinoma prostatico: terapia ormonale



## *Sopravvivenza globale e cancro specifica*

- sopravvivenza globale**: nello studio Pilepich si evidenzia un vantaggio per il sottogruppo con Gleason 2-6 rispetto al gruppo 7-10 (70% vs 52%).
- Dato confermato dall'aggiornamento sulla sopravvivenza a 10 anni (43% vs 34%)
- Sopravvivenza malattia specifica**: risultati non evidenziabili nel gruppo con terapia combinata



# Carcinoma prostatico: terapia ormonale

---



## ***Biochemical DFS***

**-Incremento della bDFS a 7 anni nello studio Laverdière (42% vs 66%) e a 8 anni nello studio Pilepich (10% vs 24%) a favore della ormono-radioterapia**

# Carcinoma prostatico: terapia ormonale



## *Clinical DFS*

- Denham individua un **incremento della DFS a 5 anni**, con un trend favorevole nei sottogruppi relativi a Gleason, stadio, PSA.
- Pilepich invece individua un beneficio a 8 anni nel sottogruppo Gleason 2-6
- Globalmente il **relative risk era di 1,46 a favore della terapia neoadiuvante**



# Carcinoma prostatico: terapia ormonale

---



## ***Durata della terapia ormonale*** ***Biochemical DFS***

- Crook: bDFS a 5 anni 61% vs 62% per terapia di 3 o 8 mesi
- Denham: incremento della bDFS dopo 6 mesi (HR 0,58)
- I dati aggregati non hanno individuato differenze



# Carcinoma prostatico: terapia ormonale

---



## ***Durata della terapia ormonale Sopravvivenza globale e cancro specifica***

- Crook: sopravvivenza attuariale a 5 anni di 85% e 88% dopo 3 o 8 mesi di terapia
- Denham: 6 mesi (e non 3 mesi) riducono la probabilità di morte





# Carcinoma prostatico: terapia ormonale

## ***Short-term Androgen-Deprivation Therapy Improves Prostate Cancer-Specific Mortality in **Intermediate-Risk** Prostate Cancer Patients Undergoing **Dose-Escalated External Beam Radiation Therapy*****



“Patients receiving ADT had improved PSA-RFS (hazard ratio 0.598; DM (HR, 0.424), and cancerSM (HR, 0.380) on univariate analysis. Gleason score 4 + 3 = 7 and  $\geq 50\%$  positive biopsy cores were other independent predictors of PCSM.

**CONCLUSIONS: Short-term ADT improves PSA-RFS, DM, and Cancer Specific Mortality in patients with intermediate-risk PC undergoing dose-escalated external beam radiation therapy”**



## Carcinoma prostatico: terapia ormonale

***High-dose radiotherapy with or without androgen deprivation therapy for *intermediate-risk* prostate cancer: cancer control and toxicity outcomes***

- impact of ADT was highest in the subsets with Percent Positive Core greater than 50% ( $p = 0.019$ ), GS 4+3 ( $p = 0.078$ ), and number of risk factors greater than 1
- ADT was not associated with additional radiotherapy-related GI or GU toxicity



# Carcinoma prostatico: terapia ormonale

---

## ***Refining Intermediate-Risk Prostate Cancer: Prostate Biopsy Pathology***

**Fattori di selezione per ADT:**

- Percent cores positive >50%**
- Gleason 7 (tertiary Gleason 5)**
- PeriNeural Invasion**
- >10% total volume of cancer**



# Carcinoma prostatico: terapia ormonale

## Conclusioni 1 ^ Parte

---

### *Implications for Hormone Therapy In **intermediate-Risk** prostate cancer*

- Gli studi di associazione di Radio-ormonoterapia sono genericamente favorevoli nell'individuare miglioramento in alcuni (se non tutti) gli end-points clinici (PSA-RFS, DM, and Cancer Specific Mortality)
- Se una selezione deve essere condotta, deve tenere presente in particolare i fattori di tipo bio/patologico (Percent positive cores, Gleason, PNI; % total volume of cancer)



# Carcinoma prostatico: terapia ormonale

---

**L'Antagonista**



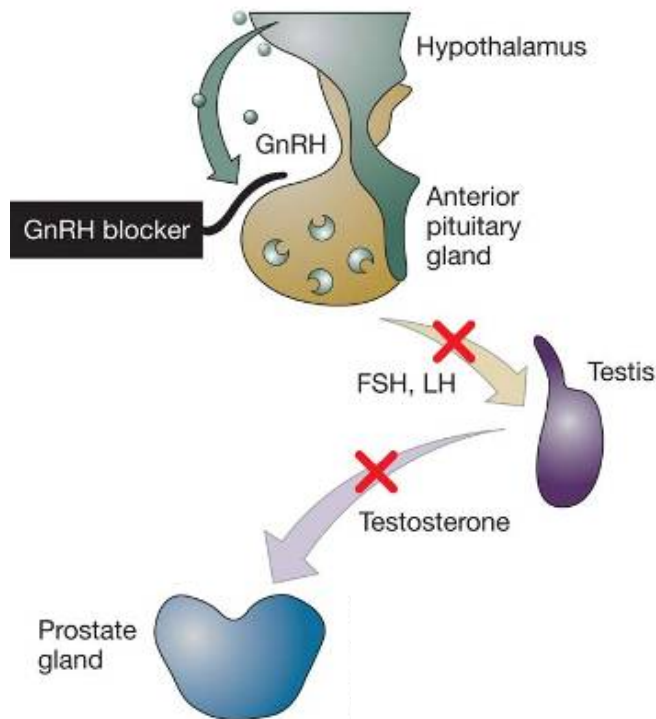
# Carcinoma prostatico: terapia ormonale

---

**Ad oggi, gli agonisti del GnRH (Triptorelina, Leuprorelina, Goserelin) costituiscono ancora la forma predominante di terapia di deprivazione androgenica (ADT)**

# Meccanismo d'azione dei GnRH antagonisti

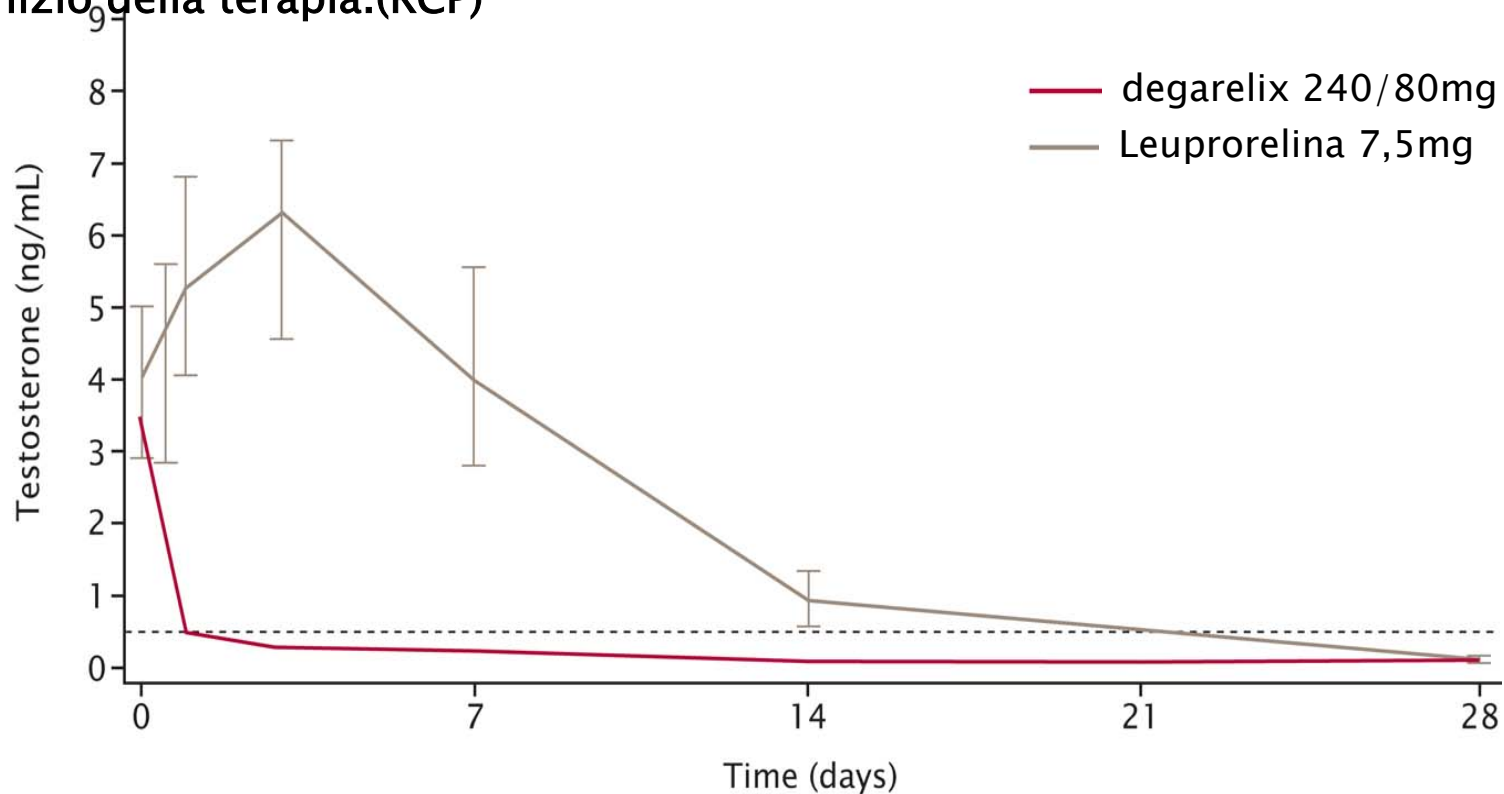
## GnRH antagonists



- Effetti acuti
  - ➔ Immediata soppressione FSH, LH e testosterone
- Effetti cronici
  - ➔ Soppressione prolungata FSH, LH e testosterone
  - ➔ No microsurge

# Azione sul Testosterone

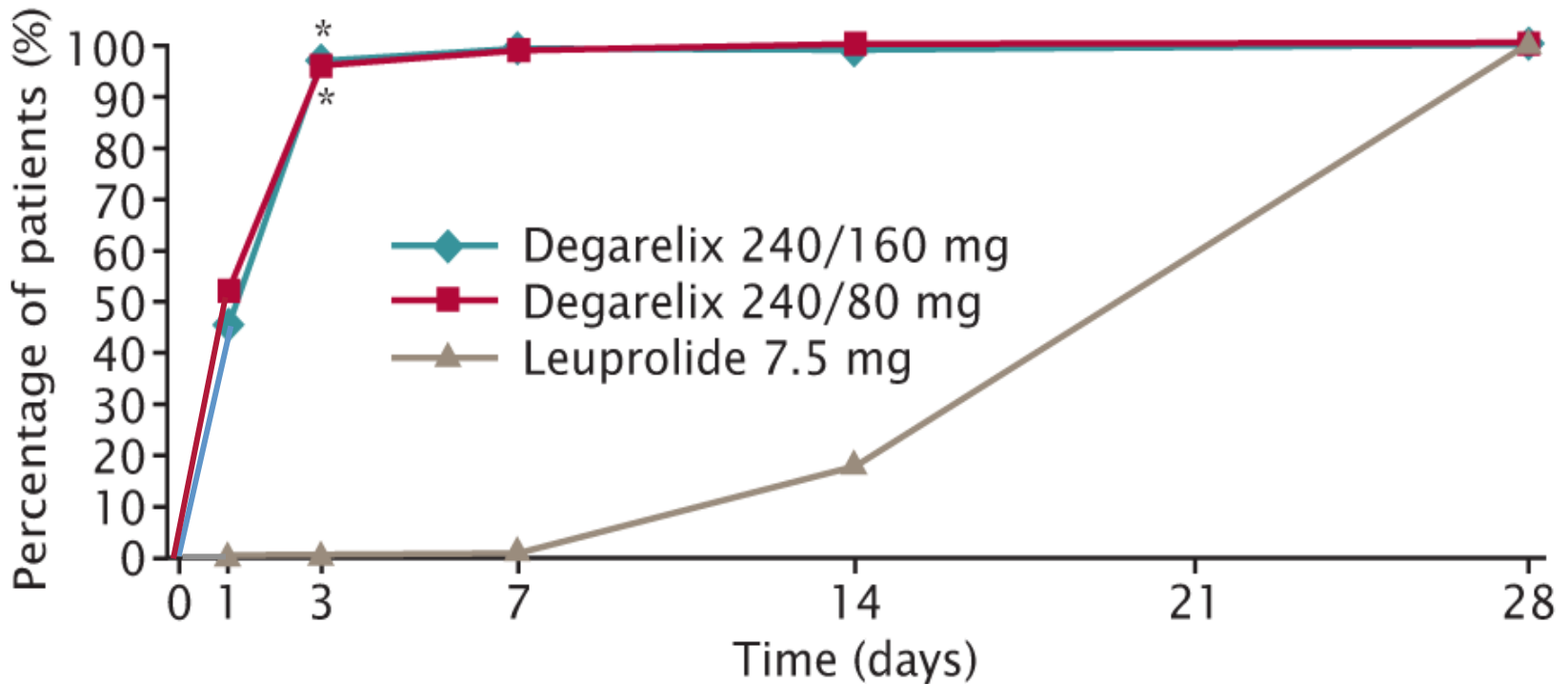
- gli antagonisti del GnRH non inducono un incremento di LH con conseguente picco di testosterone
- non è necessario associare un antiandrogeno quale protezione verso l'innalzamento all'inizio della terapia.(RCP)





# % pazienti con livelli di Testosterone $\leq 0,5$ ng/ml

La soppressione dei livelli di testosterone avviene immediatamente dopo la somministrazione della dose iniziale

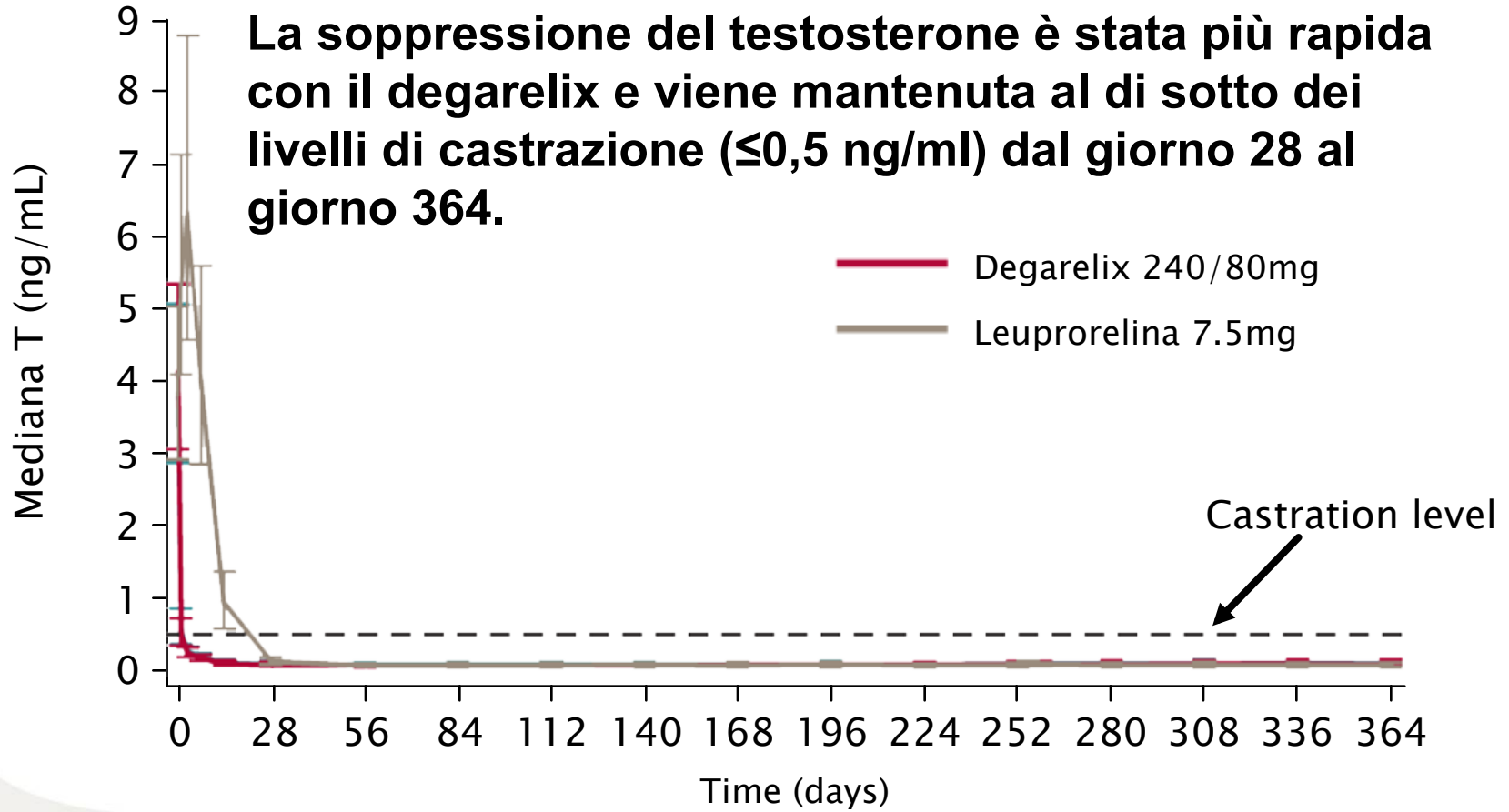


\* $p < 0,001$  vs leuprorelina

# Efficacia sui livelli di Testosterone mantenuta nel tempo

## Livello mediano ( $\pm$ quartile) di testosterone nel tempo

**La soppressione del testosterone è stata più rapida con il degarelix e viene mantenuta al di sotto dei livelli di castrazione ( $\leq 0,5$  ng/ml) dal giorno 28 al giorno 364.**



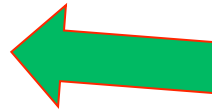
## *miniflare* di Testosterone a seguito delle iniezioni

### *Miniflare* di testosterone\*

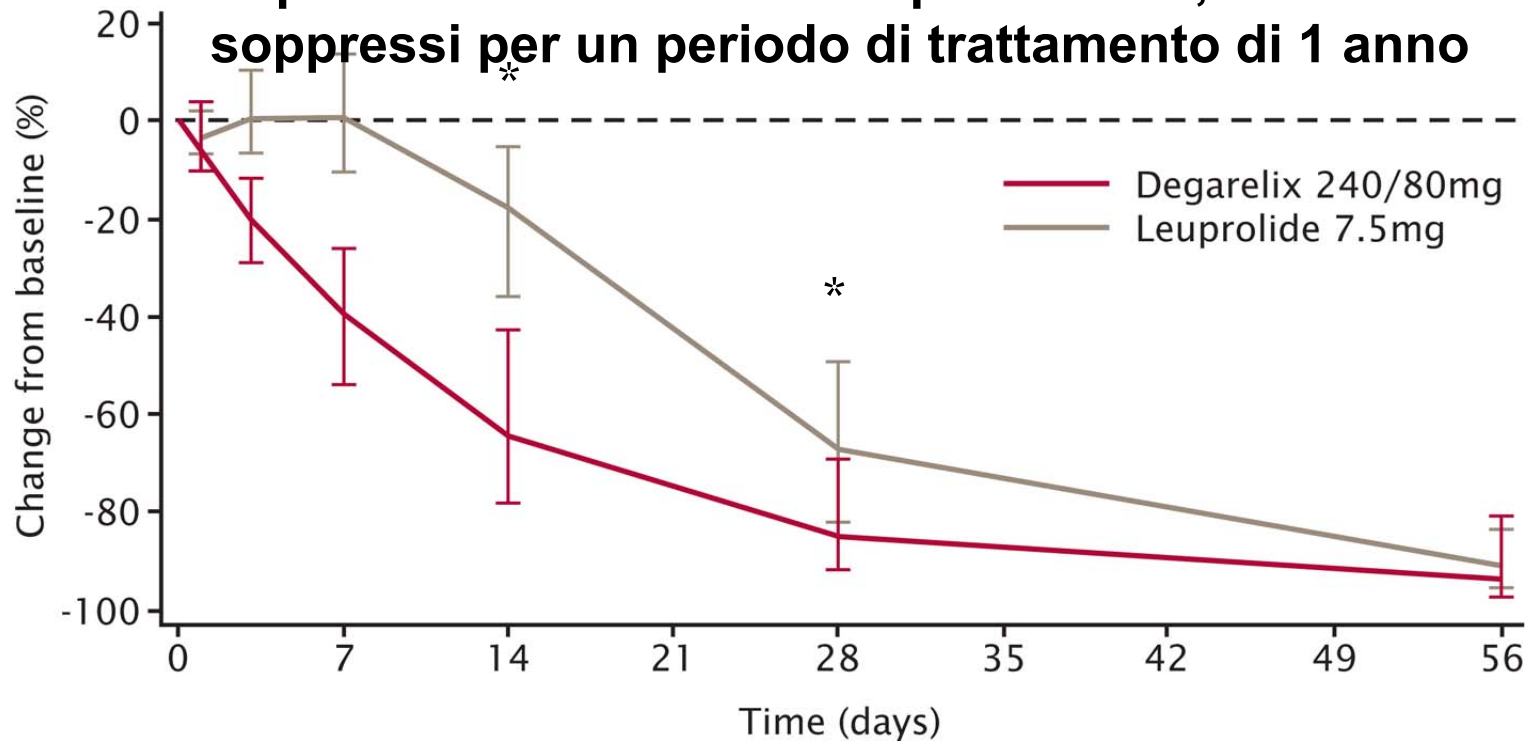
Variazione: giorni 3 e 7 dopo la 9 <sup>a</sup> somministrazione	Degarelix 240→160 mg	Degarelix 240→80 mg	leuprorelina 7,5 mg
>0,25 ng/ml	0	0	8 (5%)*

\* Aumento del testosterone >0,25 ng/ml rilevabile in 2 misurazioni qualsiasi a 3 e a 7 giorni dopo la somministrazione del farmaco

# Azione sul PSA

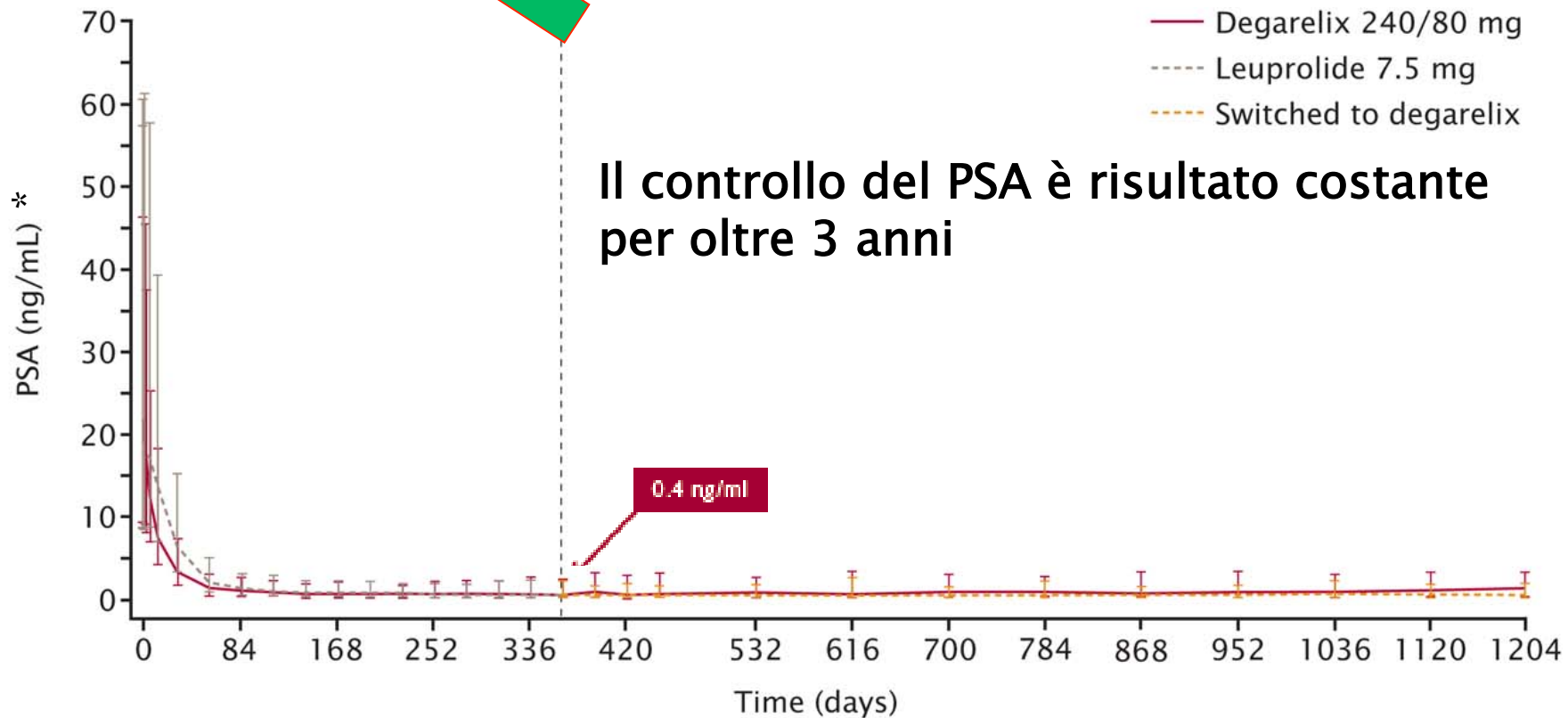


**I livelli di PSA sono risultati ridotti del 64% dopo due settimane dalla somministrazione di degarelix, dell'85% dopo un mese e del 95% dopo tre mesi, rimanendo soppressi per un periodo di trattamento di 1 anno**



\*P<0.001 verso leuprorelina

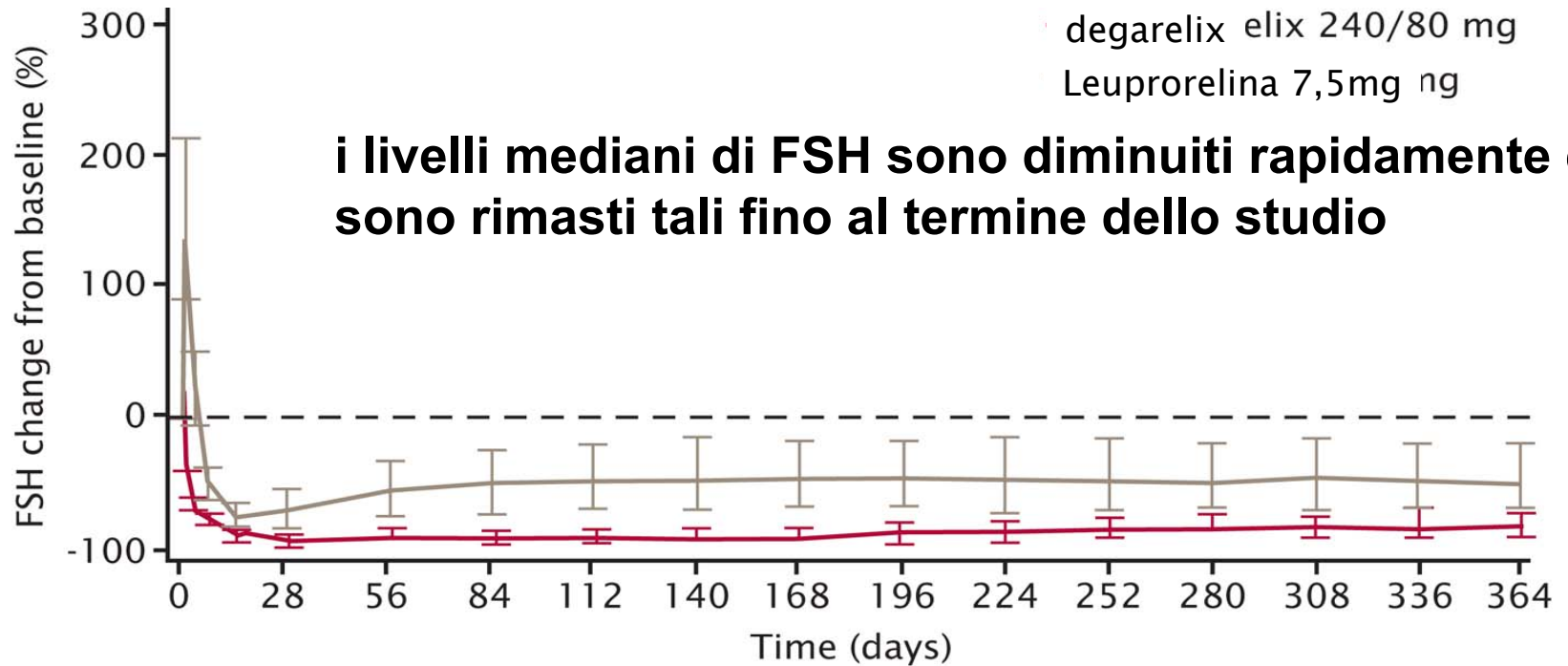
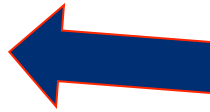
# Controllo PSA mantenuto nel tempo



Il controllo del PSA è risultato costante per oltre 3 anni

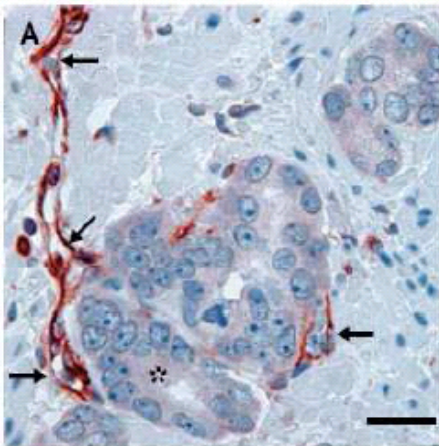
\*Mediana (quartili) valori assoluti

# Azione su FSH

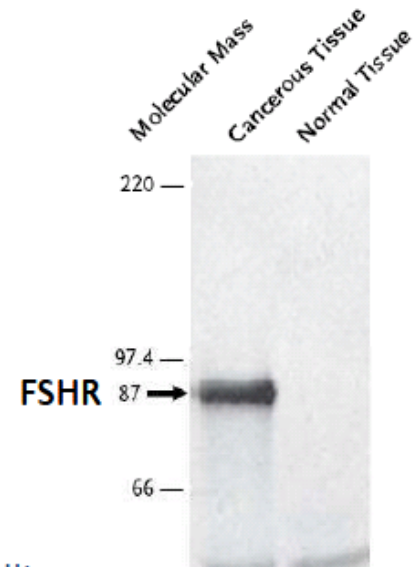
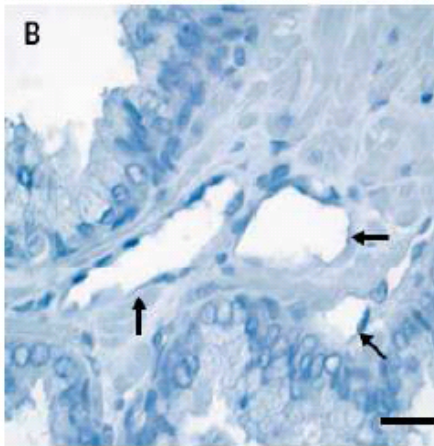


# FSH: ruolo diretto nel carcinoma prostatico

Prostate tumour tissue

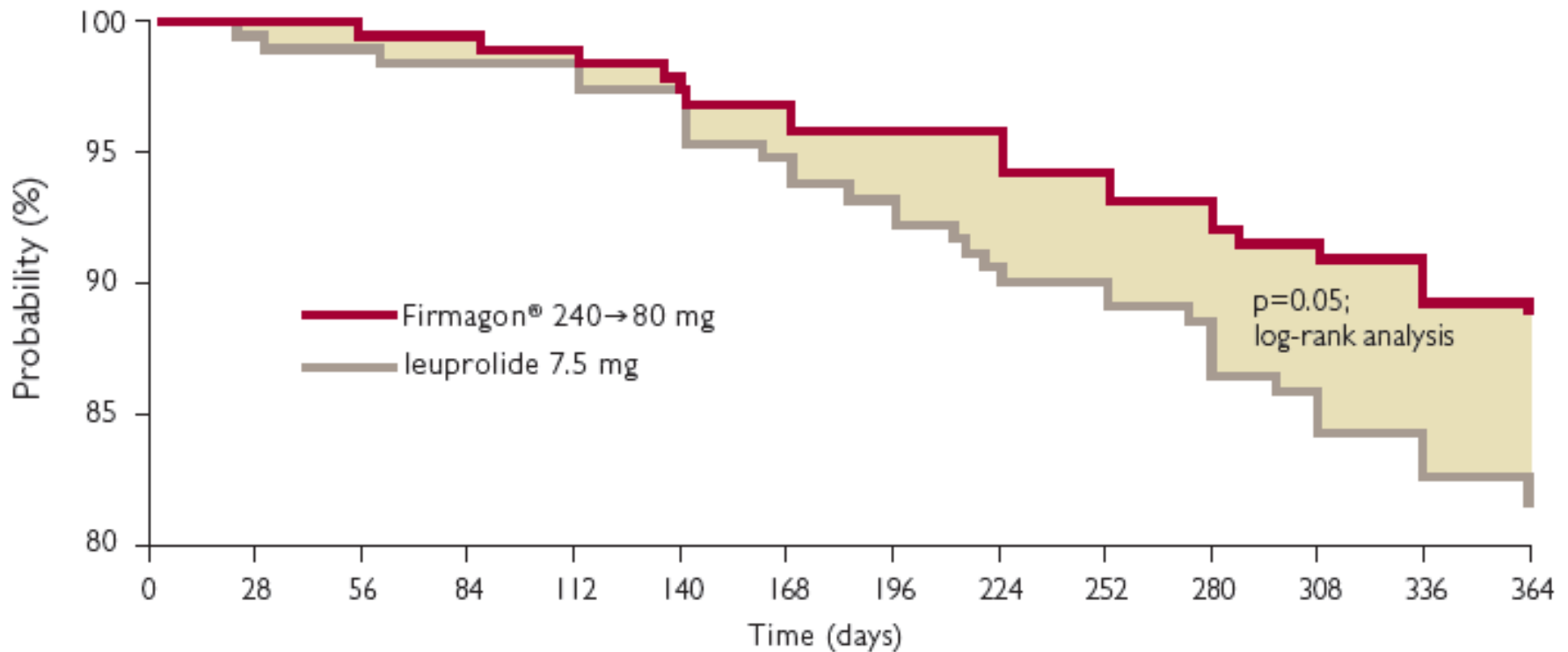
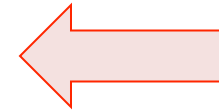


Normal prostate tissue



- legame FSH e FSHR può indurre il segnale VEGF/VEGFR in cellule endoteliali tumorali e promuove l'**angiogenesi**
- blocco segnale FSH potrebbe essere una nuova strategia antitumorale

# Sopravvivenza libera da progressione (tempo al PSA failure/morte – tutti i pazienti)



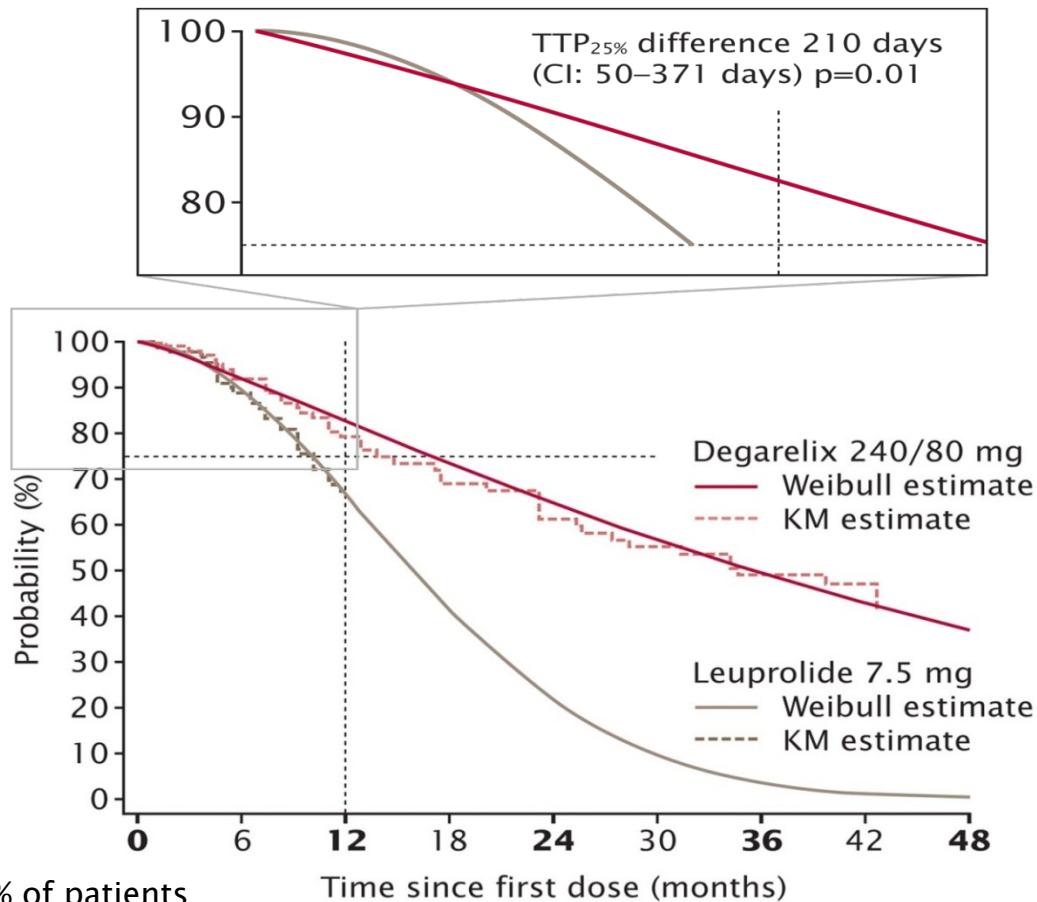


# PSA basale >20 ng/mL: Superiore tempo a PSA failure o morte con degarelix vs leuprolide



## Probability of freedom from PSA failure/death

**TTP<sub>25%</sub>** was significantly greater for degarelix 240/80 mg vs leuprolide in analyses using degarelix data beyond 1 year: 514 vs 303 days (**P=0.01**)

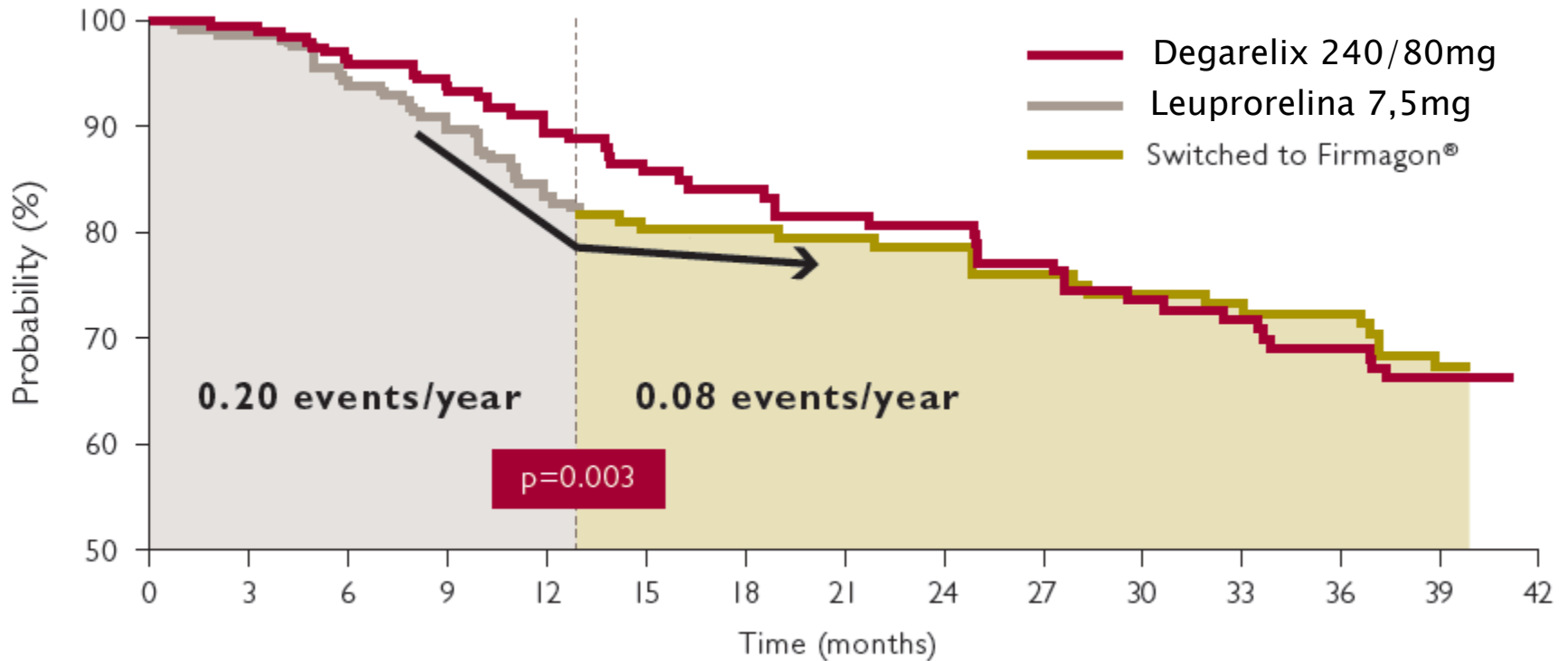


KM, Kaplan Meier;

TTP<sub>25%</sub>, time to progression in 25% of patients

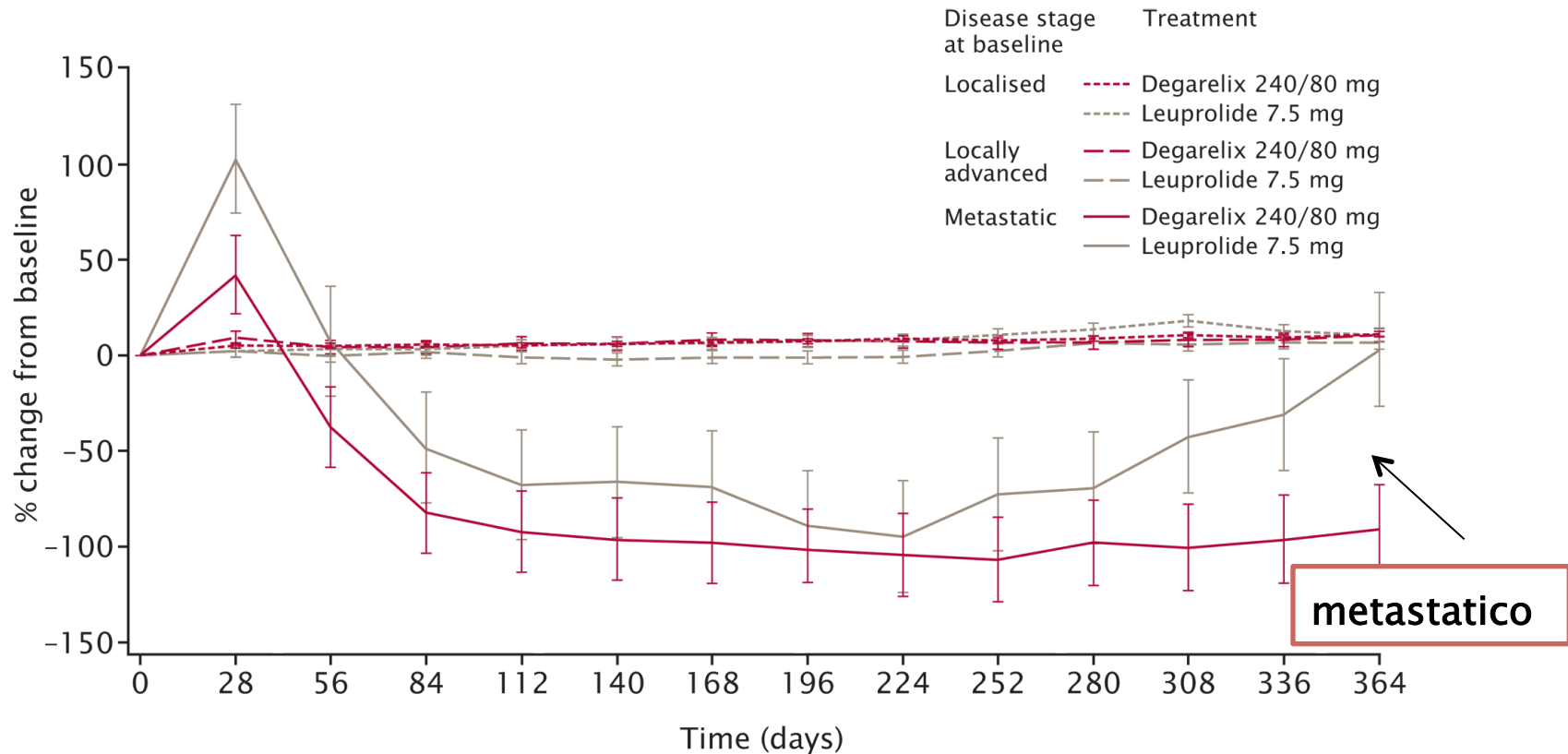
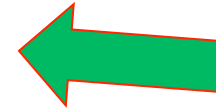
# Sopravvivenza libera da progressione

(tempo al PSA failure\*\*/morte) dopo switch a degarelix



\*\* aumento PSA  $\geq 50\%$  da nadir e  $\geq 5$  ng/mL in 2 consecutive misurazione distanziate di almeno 2 settimane

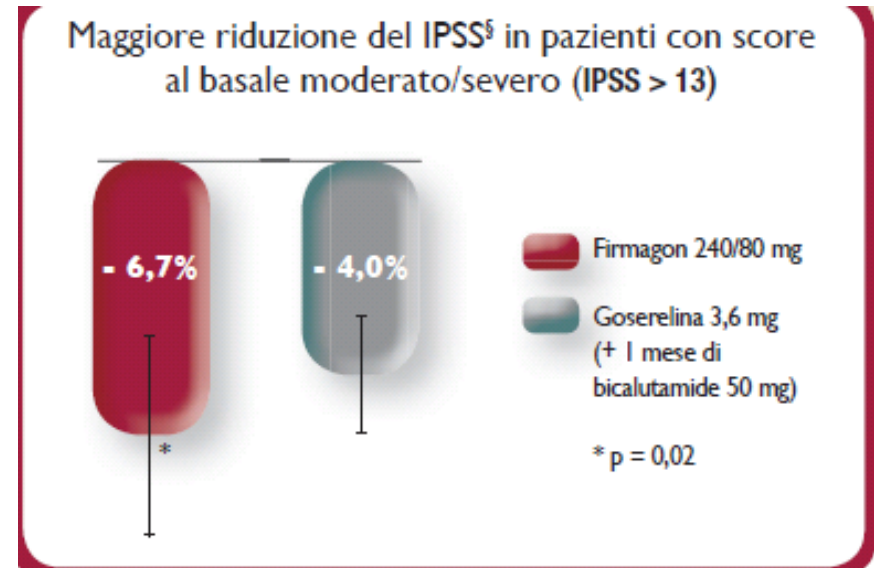
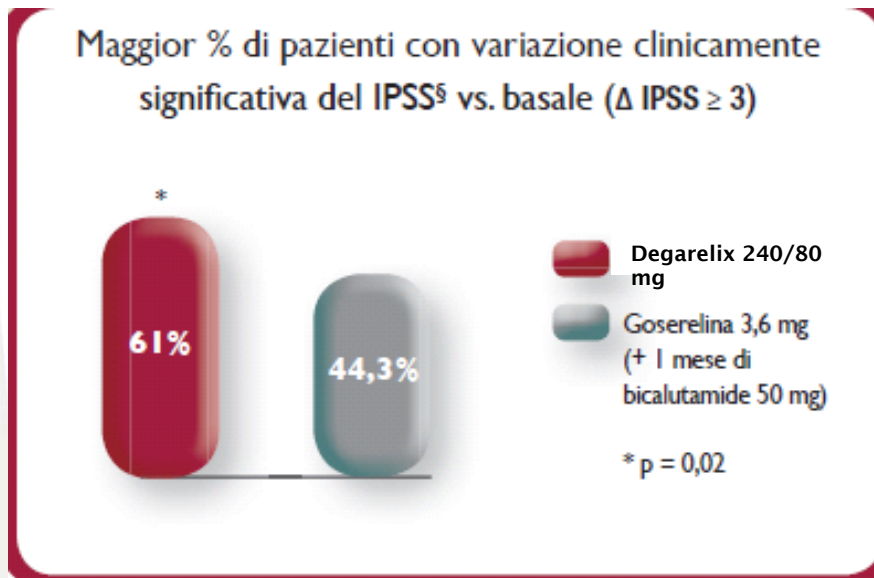
# Controllo della Fosfatasi alcalina



(Stadio metastatico:  $p = 0,0137$ )

# Controllo LUTS : Degarelix vs goserelin+bicalutamide

**VOLUME PROSTATICO: dopo 3 mesi con Firmagon si ottiene una riduzione equivalente a quella ottenuta con Goserelin +AA**

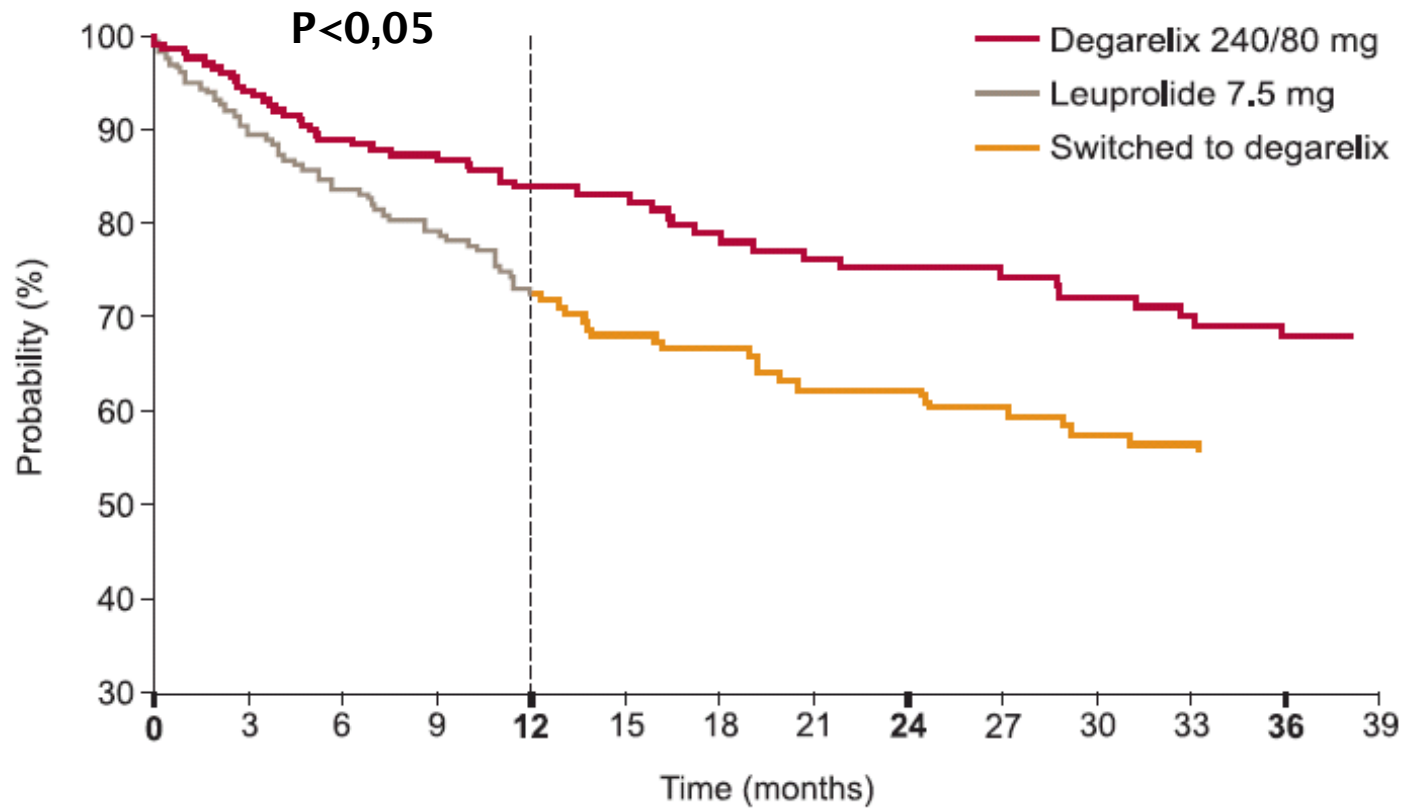
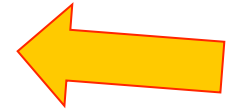


Studio RCT della durata di 3 mesi: 84 pazienti trattati con degarelix e 98 con goserelin mensile per 3 mesi + 50mg di bicalutamide per la protezione del flare

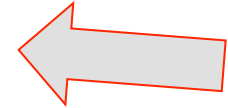
Degarelix 240/80 mg

LUTS Lower urinary tract symptoms; \$ International Prostate Symptom Score

# Probabilità eventi muscolo scheletrici



# Probabilità Eventi Cardio-vascolari



## Gonadotropin-Releasing Hormone Blockers and Cardiovascular Disease Risk: Analysis of Prospective Clinical Trials of Degarelix

Matthew R. Smith,<sup>\*,†,‡</sup> Laurence Klotz,<sup>‡</sup> Egbert van der Meulen, Enrico Colli and László B. Tankó

*From the Hematology-Oncology, Massachusetts General Hospital Cancer Center (MRS), Boston, Massachusetts, Sunnybrook Health Sciences Centre, University of Toronto (LK), Toronto, Ontario, Canada, and Ferring Pharmaceuticals A/S, Global Clinical R & D (EvdM, EC, LBT), Copenhagen, Denmark*

### Tasso di eventi CV con degarelix su 1704 uomini



Tasso di eventi cardiovascolari/100 persone per anno  
Trattamento medio di 22 mesi (HR 1.10, 95% CI 0.85–1.42, p=0.45)

# Conclusioni

## *Degarelix presenta, anche a confronto con i GnRH agonisti:*

- No rischio di clinical flare
- Ritardata insorgenza di Castration-Resistant Prostate Cancer e quindi posticipo dei trattamenti di seconda linea
- Ottimo controllo del tumore e ritardo nel tempo al decesso o progressione
- Significativo controllo metastasi scheletriche e meno dolore osseo
- Miglior controllo Lower urinary tract symptoms in pazienti sintomatici
- Nessun incremento del rischio di eventi CV
- Candidato per studi di associazione con la Radioterapia