

***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

| | <i>Low risk</i> | <i>Intermed risk</i> |
|-------|------------------------|-----------------------------|
| -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

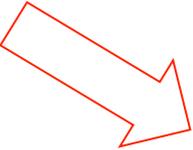
*Radiation with or without 6 months of androgen suppression therapy in **intermediate-** and high-risk clinically localized prostate cancer*

“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

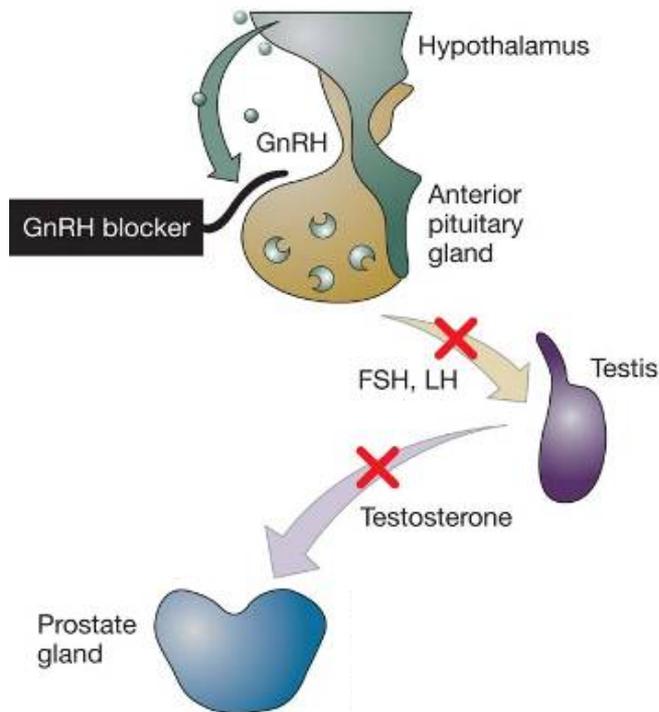


Carcinoma prostatico: terapia ormonale

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

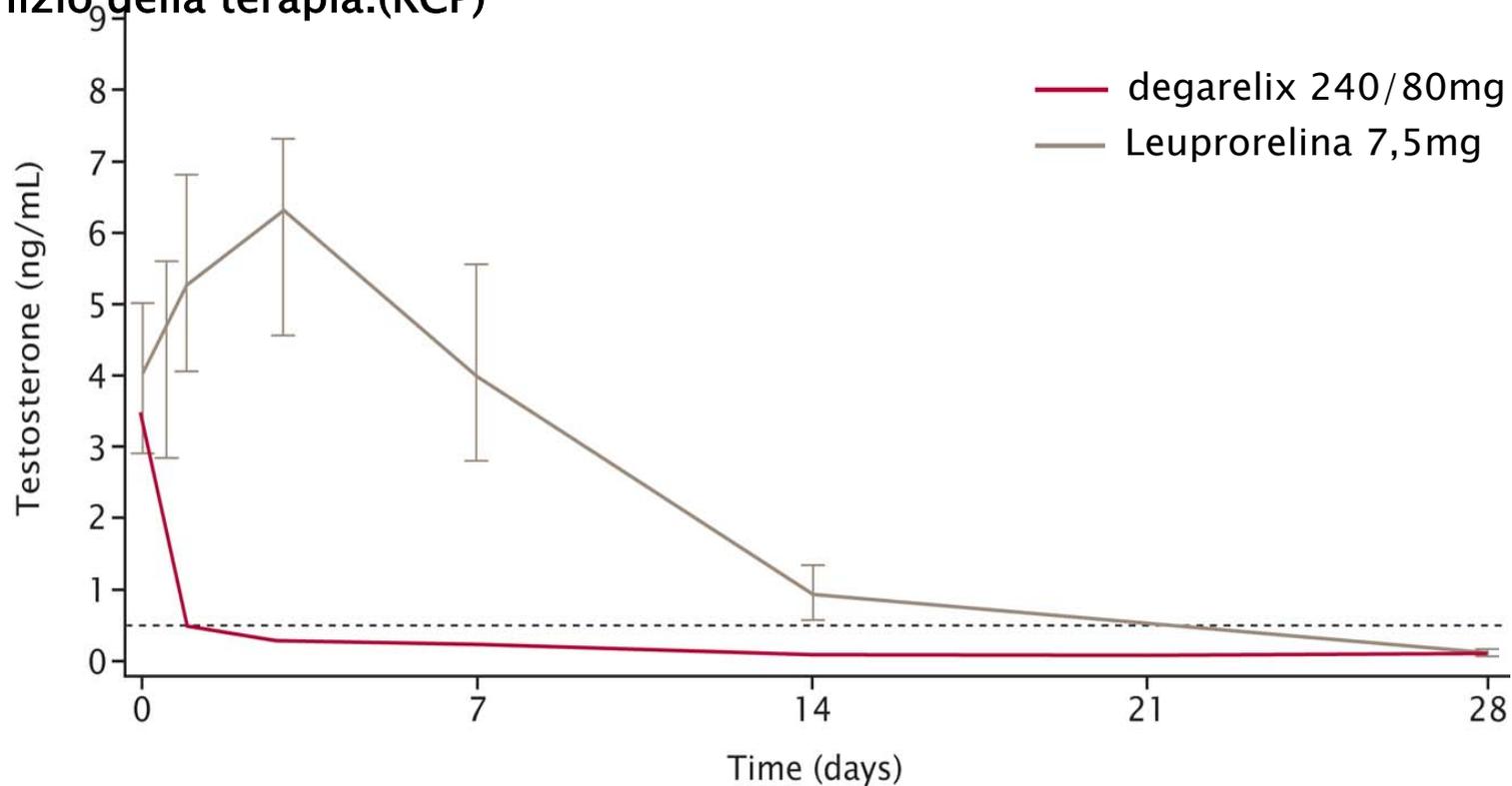
GnRH antagonists



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

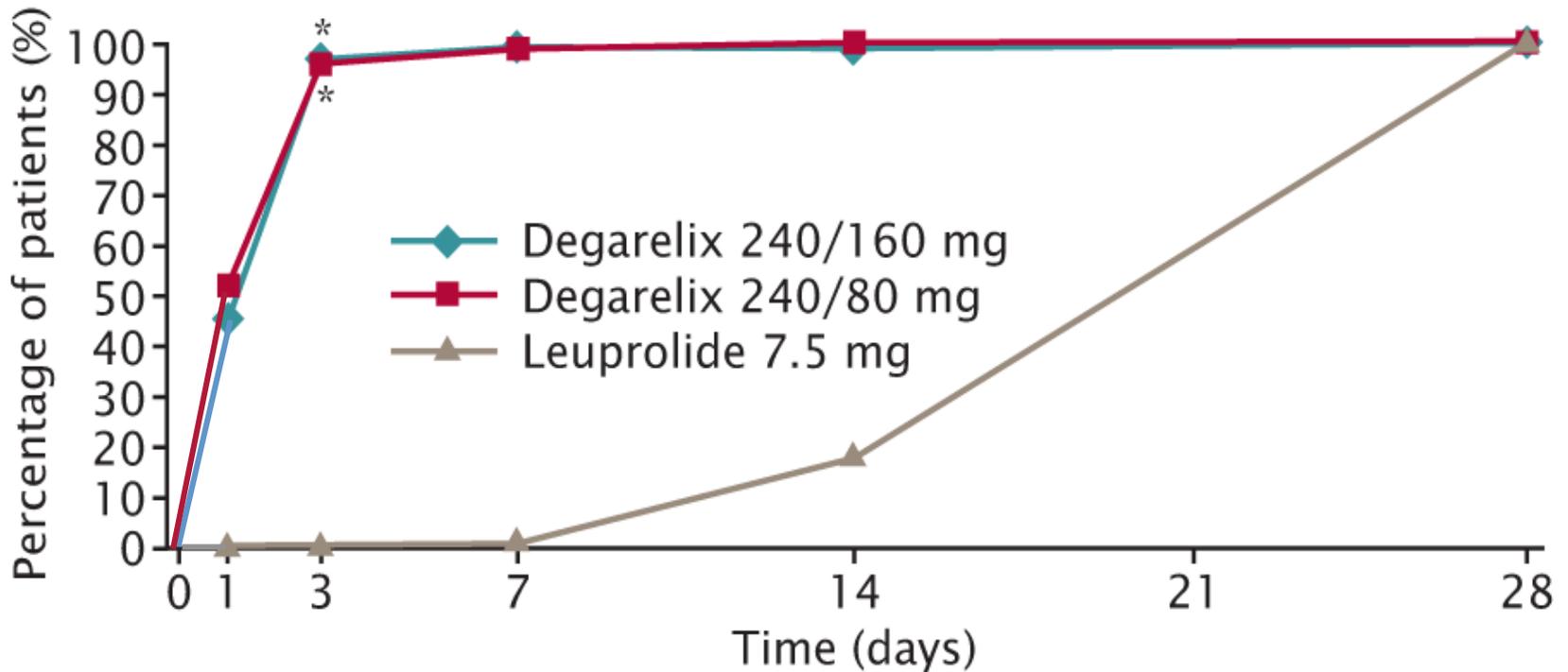
Azione sul Testosterone

- 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

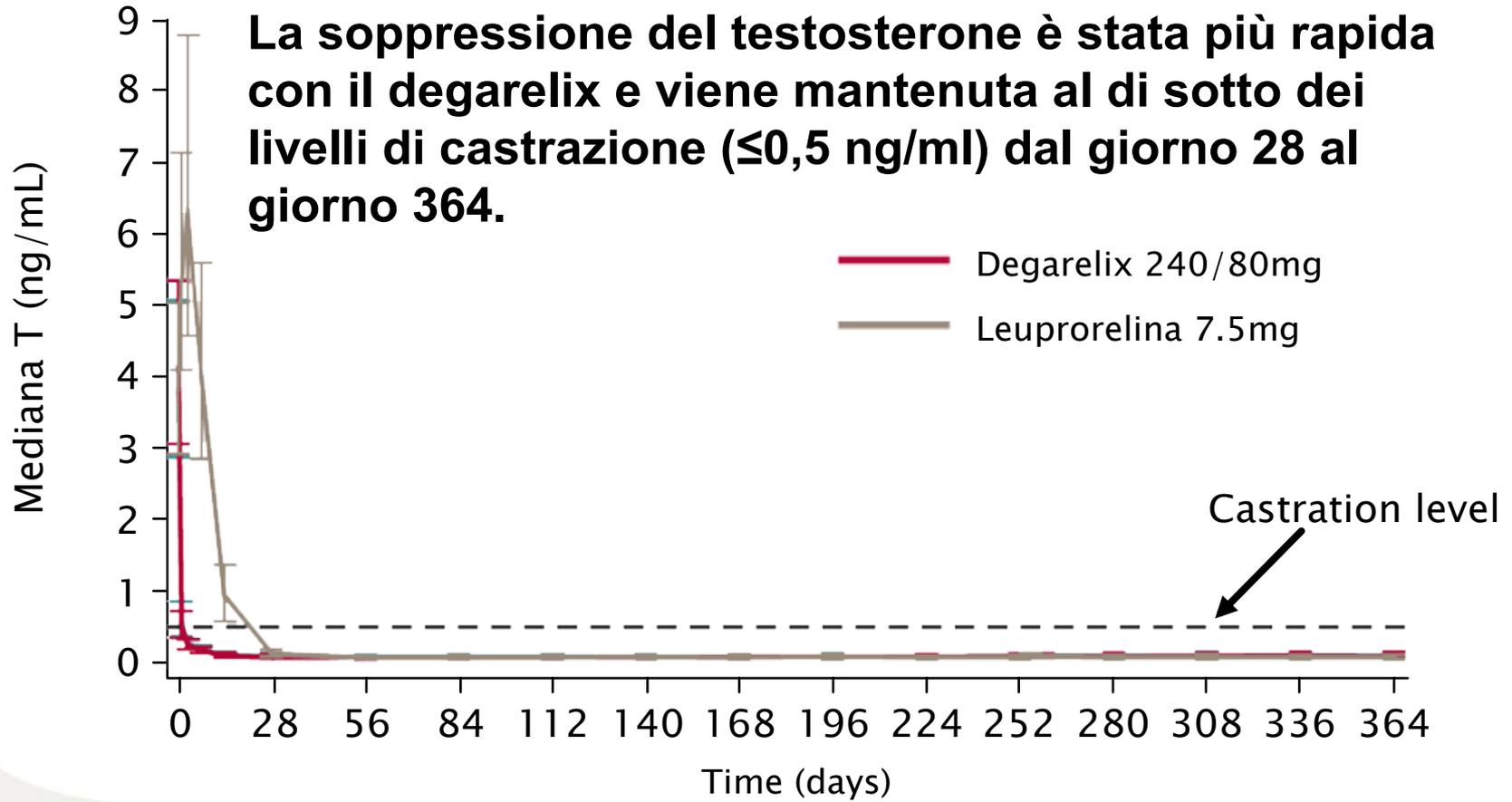


* $p < 0,001$ vs leuprorelina

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.



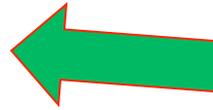
miniflare di Testosterone a seguito delle iniezioni

Miniflare di testosterone*

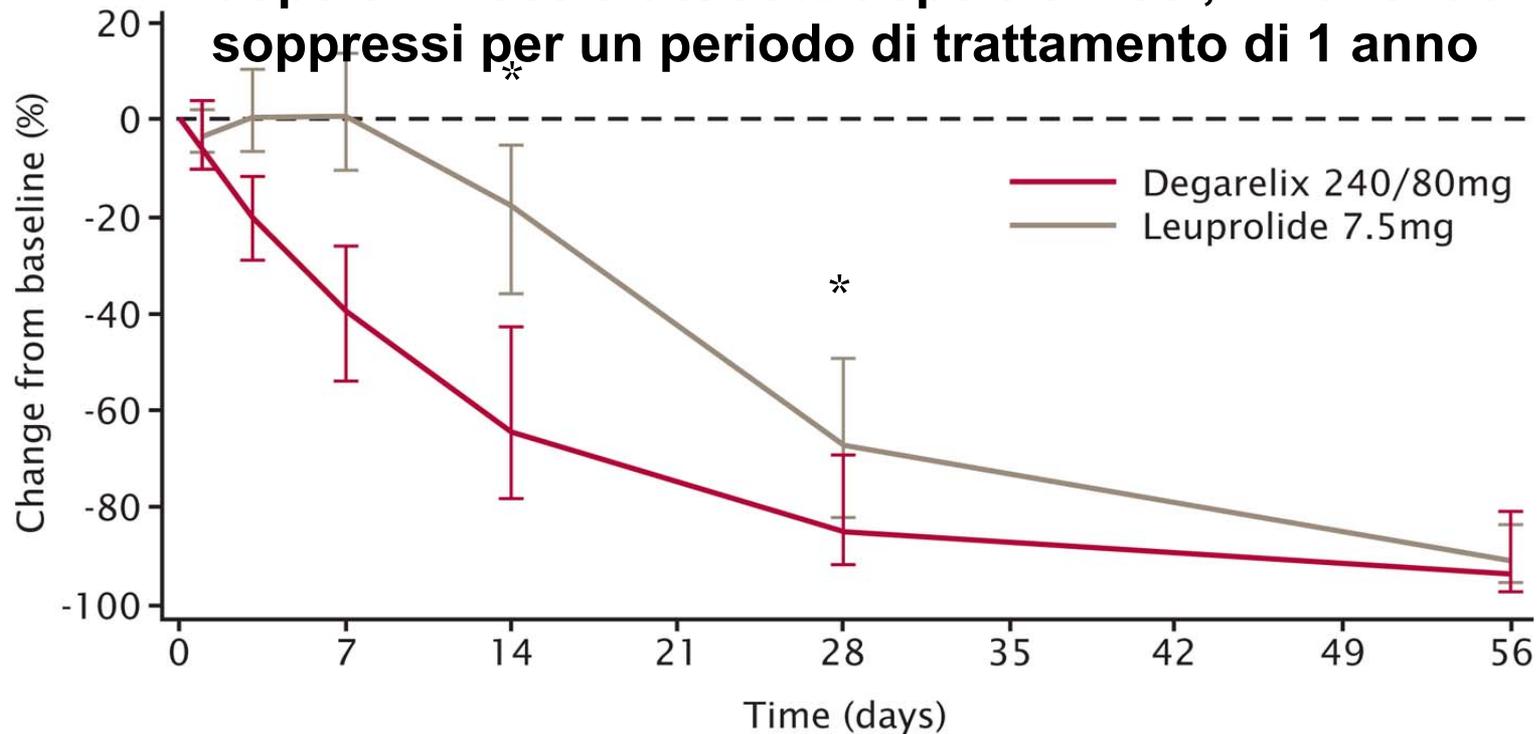
| Variazione: giorni 3 e 7 dopo la 9 ^a somministrazione | Degarelix 240→160 mg | Degarelix 240→80 mg | leuprorelina 7,5 mg |
|--|-------------------------|------------------------|------------------------|
| >0,25 ng/ml | 0 | 0 | 8 (5%)* |

* 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

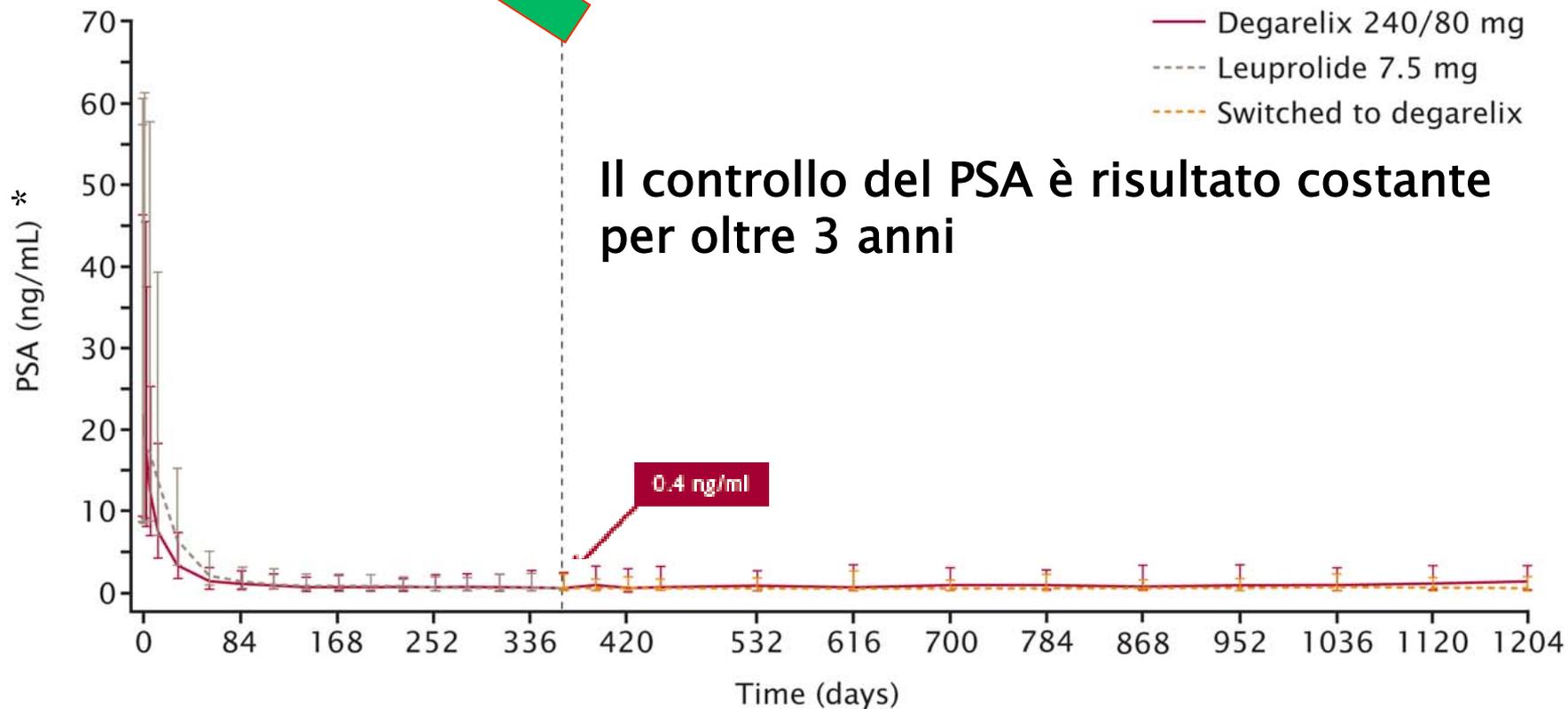


I livelli di PSA sono risultati ridotti del 64% dopo due settimane dalla somministrazione di degarelix, dell'85% dopo un mese e del 95% dopo tre mesi, rimanendo soppressi per un periodo di trattamento di 1 anno



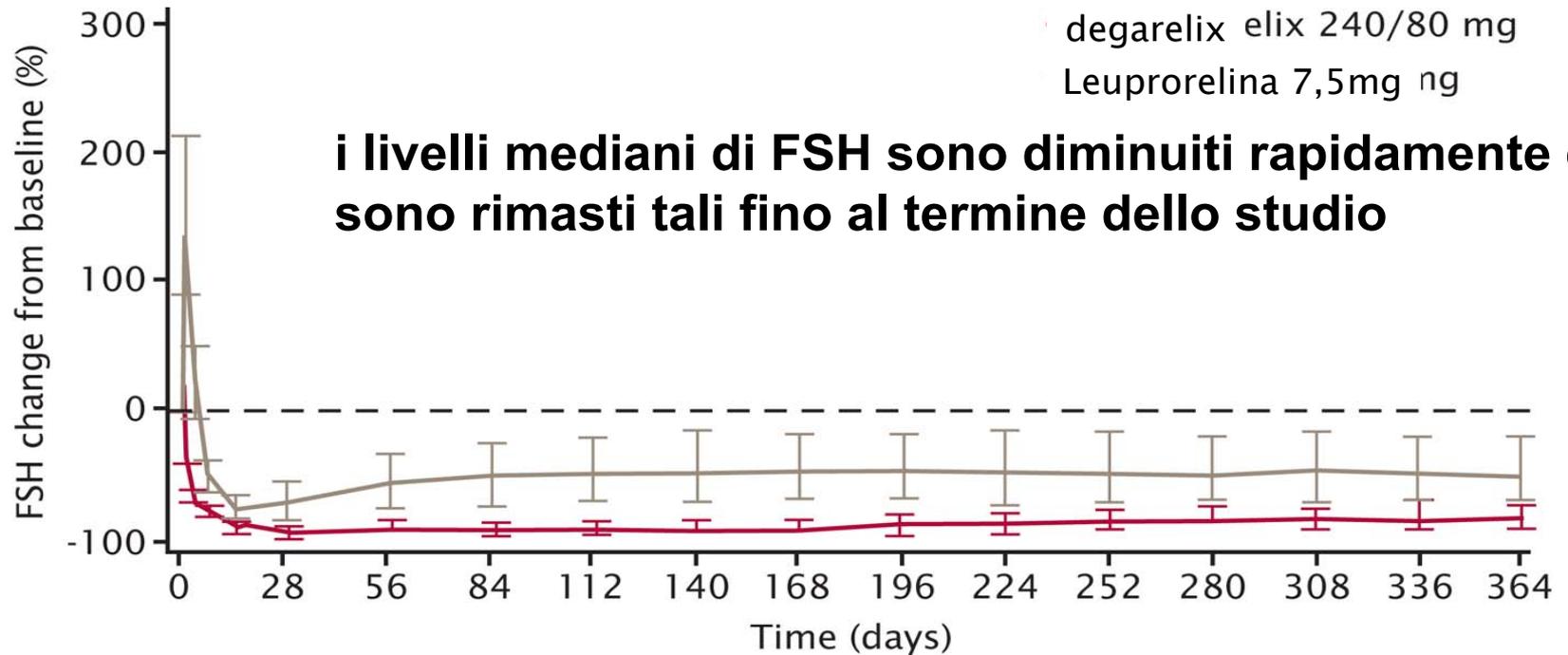
*P<0.001 verso leuprorelina

Controllo PSA mantenuto nel tempo



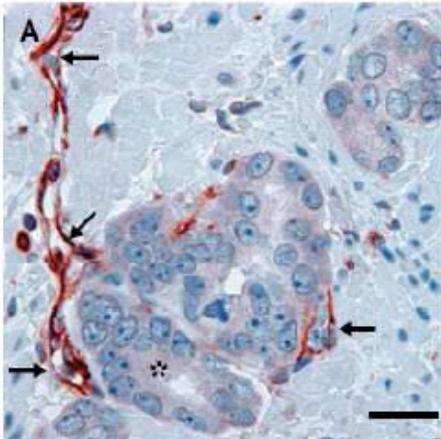
*Mediana (quartili) valori assoluti

Azione su FSH

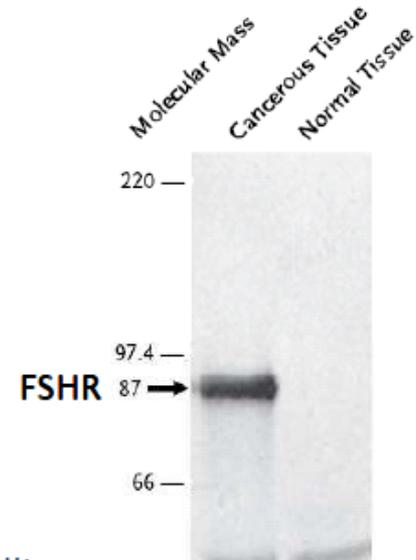
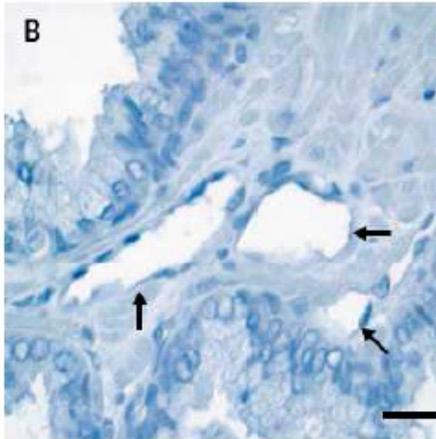


FSH: ruolo diretto nel carcinoma prostatico

Prostate tumour tissue

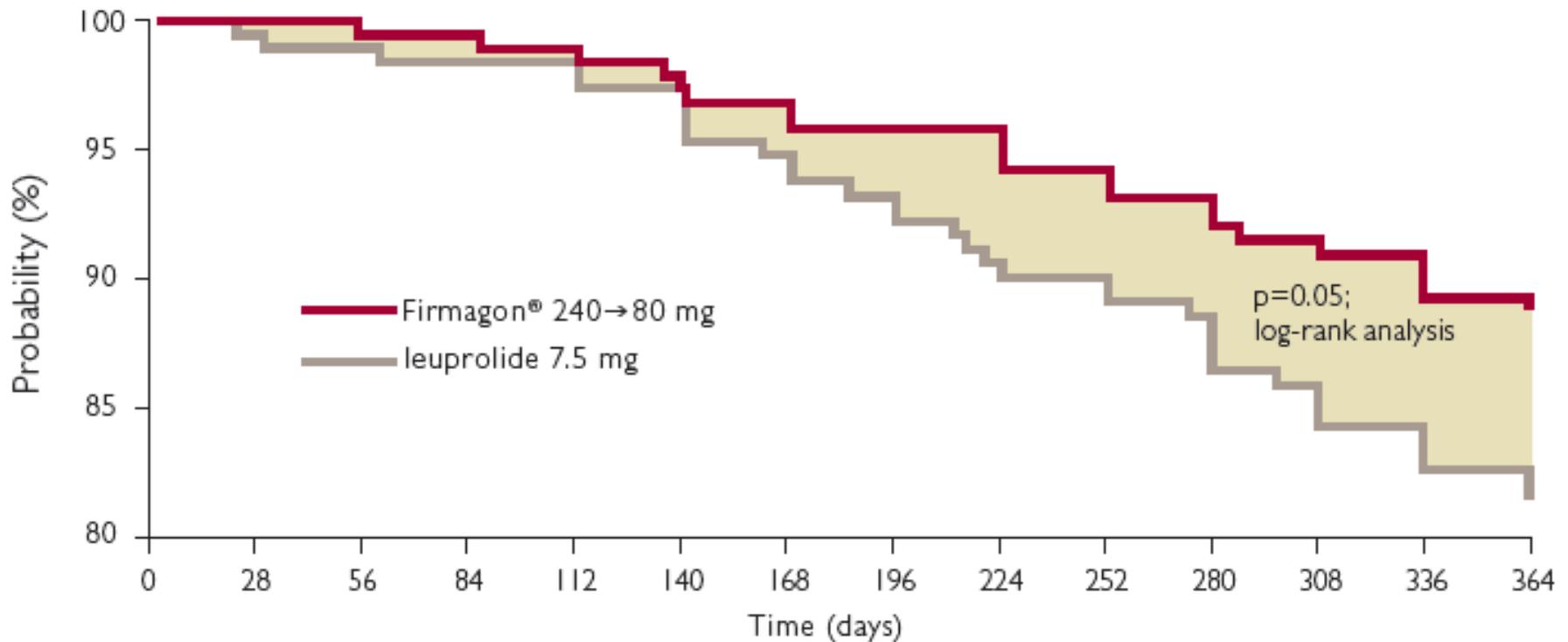
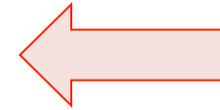


Normal prostate tissue

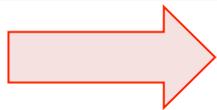


- legame FSH e FSHR può indurre il segnale VEGF/VEGFR in cellule endoteliali tumorali e promuove l'**angiogenesi**
- blocco segnale FSH potrebbe essere una nuova strategia antitumorale

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

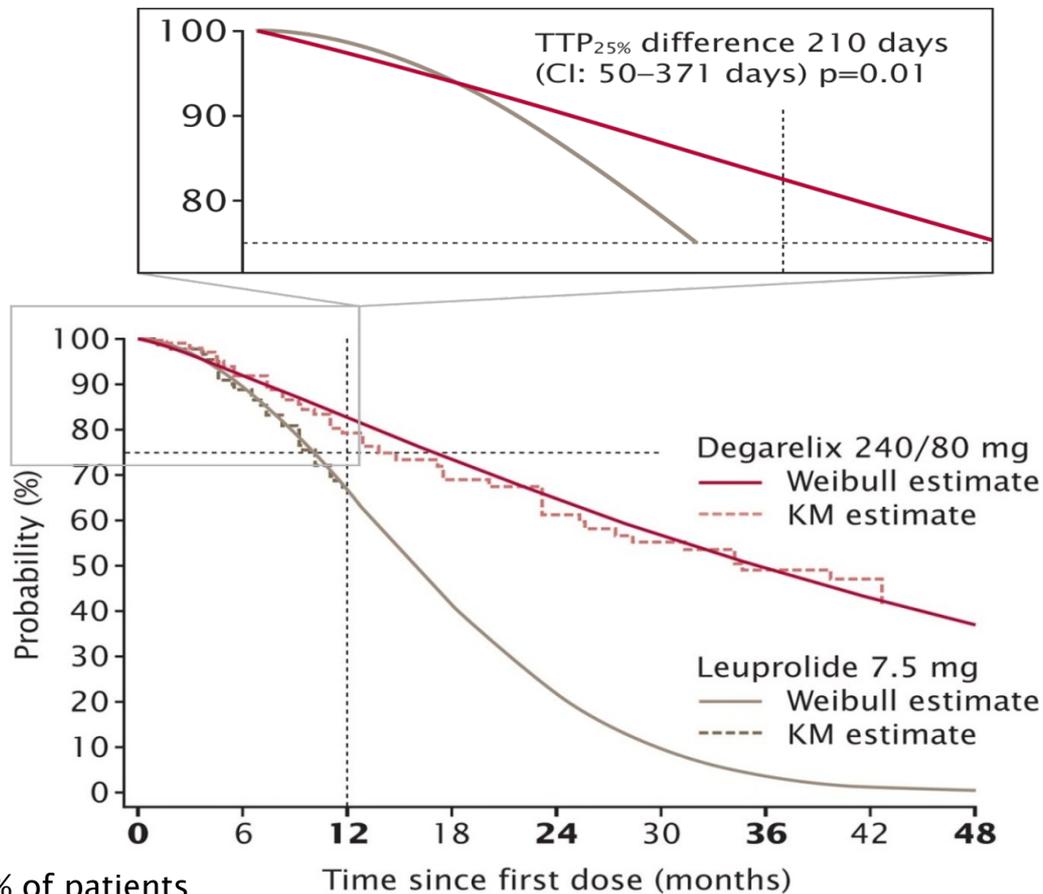


PSA basale >20 ng/mL: Superiore tempo a PSA failure o morte con degarelix vs leuprolide



Probability of freedom from PSA failure/death

TTP_{25%} 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**)

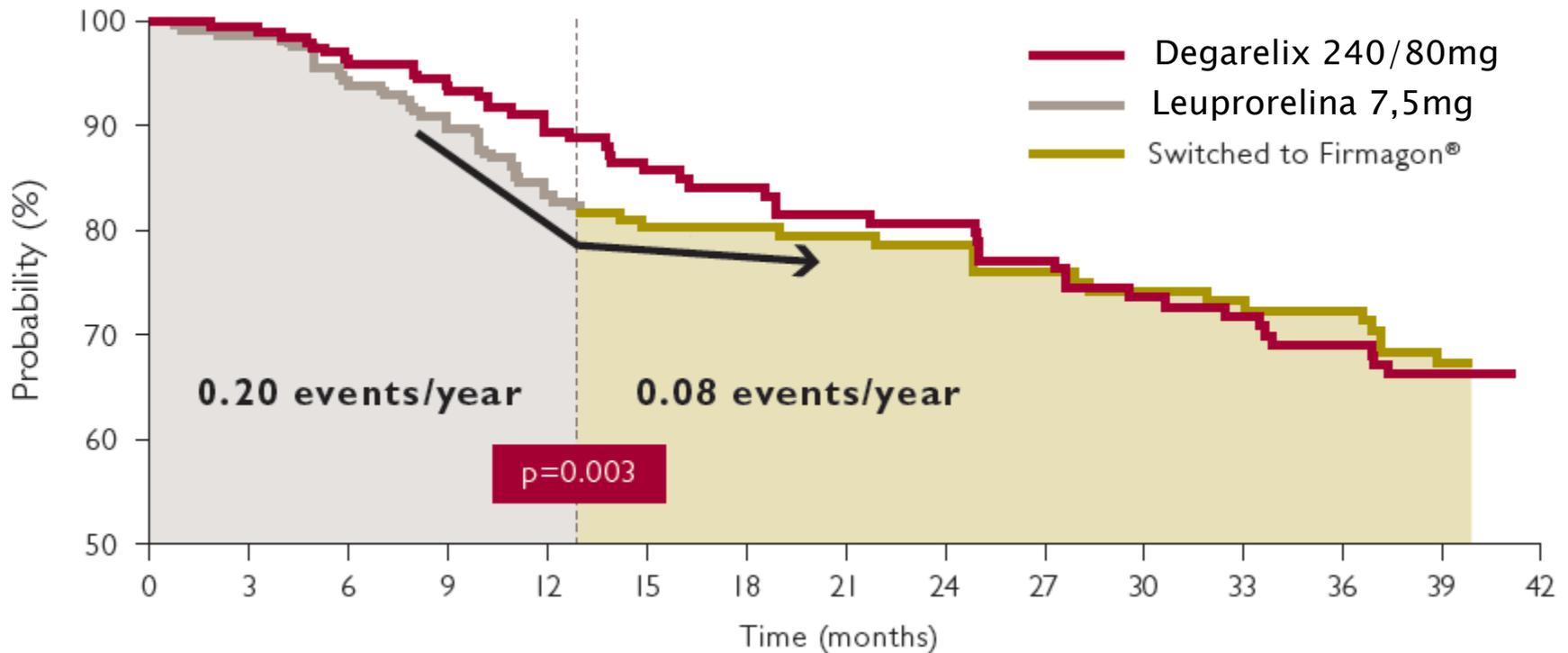


KM, Kaplan Meier;

TTP_{25%}, time to progression in 25% of patients

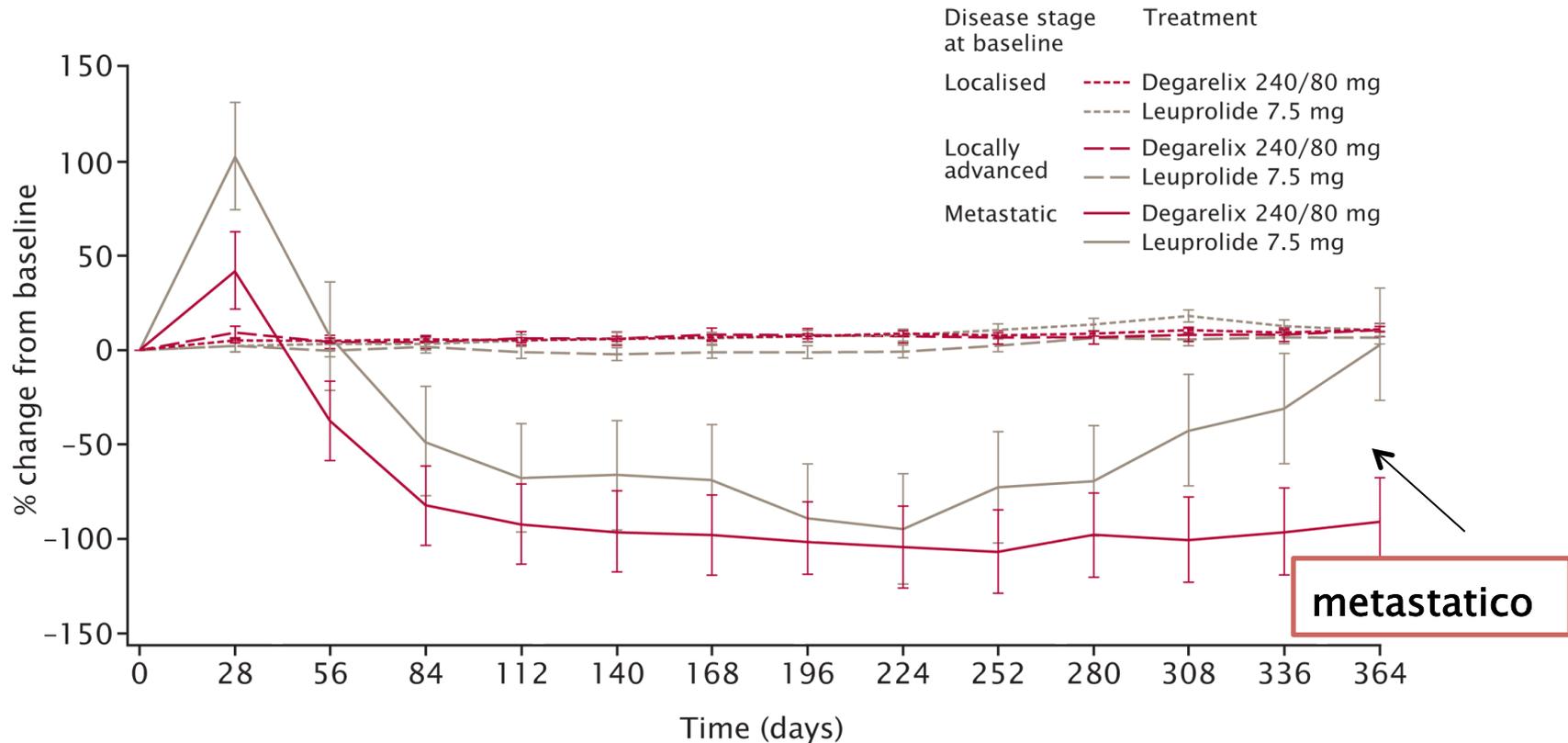
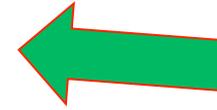
Sopravvivenza libera da progressione

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



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

Controllo della Fosfatasi alcalina

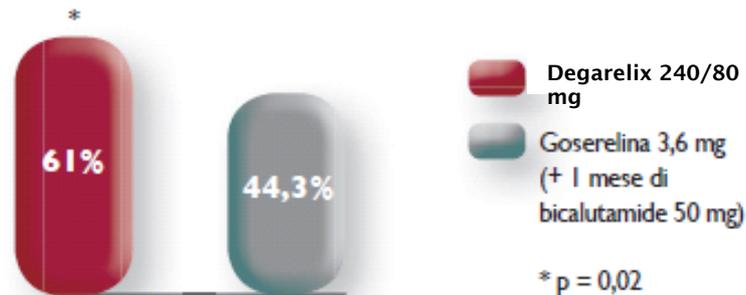


(Stadio metastatico: $p = 0,0137$)

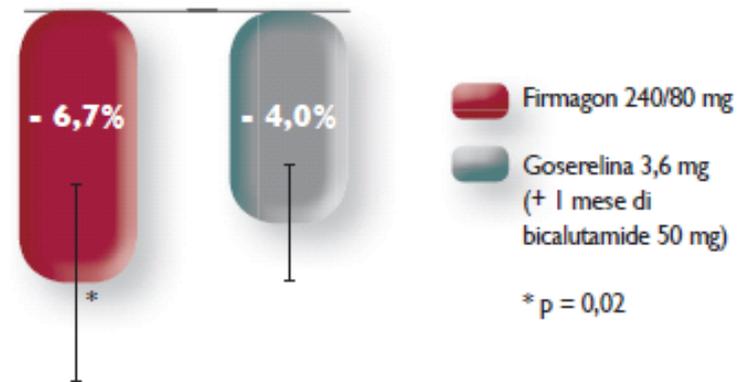
Controllo LUTS : Degarelix vs goserelin+bicalutamide

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

Maggior % di pazienti con variazione clinicamente significativa del IPSS^{\$} vs. basale (Δ IPSS ≥ 3)



Maggiore riduzione del IPSS^{\$} in pazienti con score al basale moderato/severo (IPSS > 13)

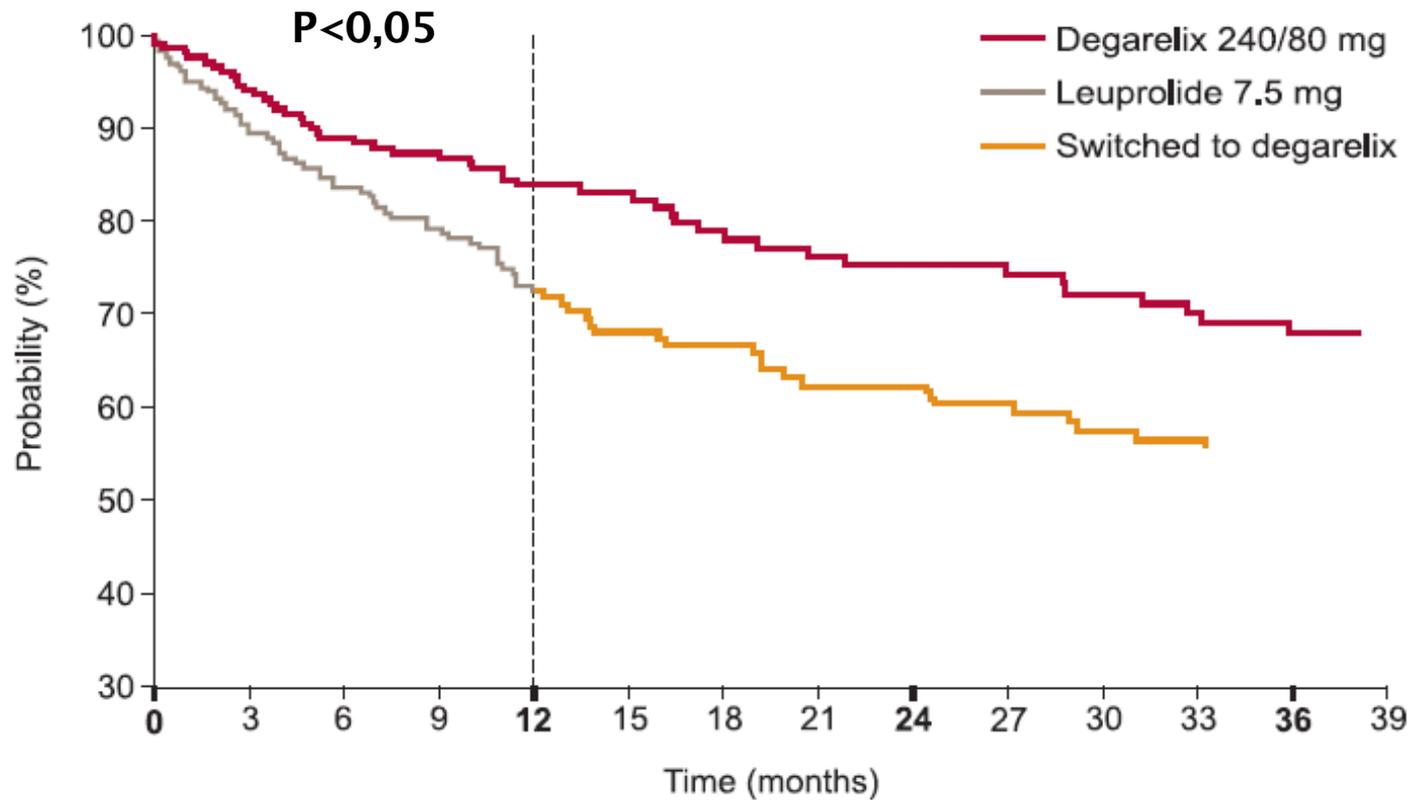
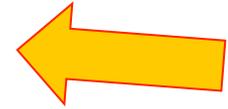


Studio RCT della durata di 3 mesi: 84 pazienti trattati con degarelix e 98 con goserelin mensile per 3 mesi + 50mg di bicalutamide per la protezione del flare

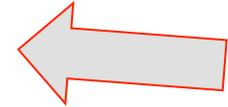
Degarelix 240/80 mg

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

Probabilità eventi muscolo scheletrici



Probabilità Eventi Cardio-vascolari

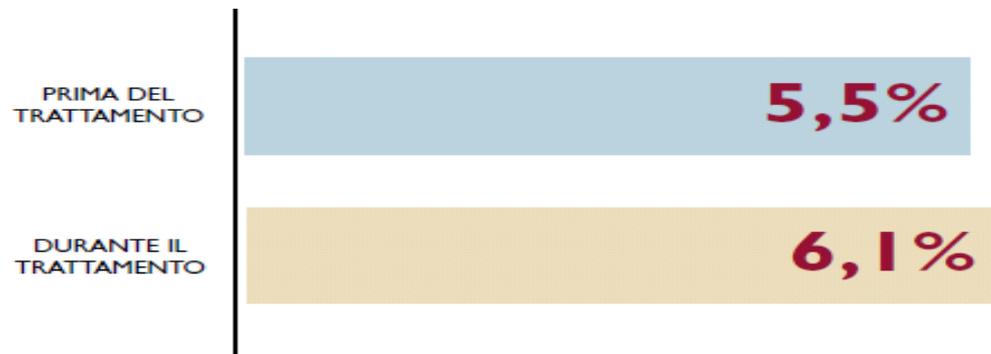


Gonadotropin-Releasing Hormone Blockers and Cardiovascular Disease Risk: Analysis of Prospective Clinical Trials of Degarelix

Matthew R. Smith,^{*,†,‡} Laurence Klotz,[‡] 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