

INTEGRAZIONE RADIOTERAPIA E  
ORMONOTERAPIA NEI TUMORI DI  
PROSTATA E MAMMELLA

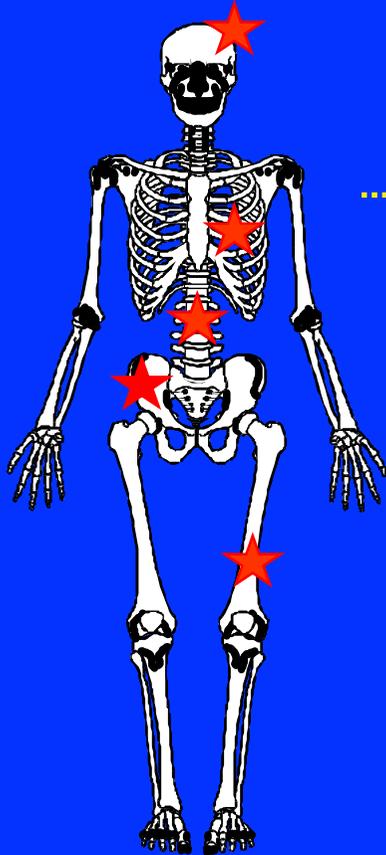
Fausto Roila

Medical Oncology, Terni, Italy

# METASTASI OSSEE

- **80%** di tutti i casi di metastasi ossee derivano da primitività mammaria, prostatica e polmonare

# METASTASI OSSEE



	<b>Mammella</b>	<b>Polmone</b>	<b>Prostata</b>
<b>Teca</b>	28%	16%	14%
<b>Coste</b>	59%	65%	50%
<b>Colonna</b>	60%	43%	60%
<b>Pelvi</b>	38%	25%	57%
<b>Ossa lunghe</b>	32%	27%	38%

# METASTASI OSSEE: COMPLICANZE

- Dolore
- fratture patologiche
- Compressione midollare
- Ipercalcemia
- Soppressione midollare
- Effetti sistemici

# CARCINOMA METASTATICO DELLA MAMMELLA

# Metastasi ossee da ca. mammella

- Fino al 70% delle donne con carcinoma della mammella metastatico presentano metastasi ossee
  - Le ossa sono un sito iniziale di metastasi
  - Fin al 20% dei casi le metastasi del ca. mammella interessano solo l'osso
  - Sono più comuni nei tumori con recettori ormonali positivi
- La crescita del carcinoma della mammella nelle ossa è tipicamente lenta.

# TRATTAMENTO

- Obiettivi:
  - Trattare il tumore (prolungare la sopravvivenza)
  - Rafforzare l' osso
  - Controllare o ridurre i sintomi (migliorare la qualità di vita)
- Include:
  - Terapia sistemica
  - Terapia locale

# Terapie Sistemiche

## - Ormonoterapia

- Tamoxifene, inibitori dell'aromatasi, soppressione ovarica con LH-RH agonisti, progestinici

## - Chemioterapia

- Molte scelte

## - Terapia biologiche

- Trastuzumab, lapatinib, bevacizumab

# Fattori predittivi della risposta

## BIOLOGICI:

- Recettori estrogenici: il 75% dei tumori della mammella sono ER+
- HER-2: 20-25% dei tumori della mammella sono HER-2+

# CRITERI DI SCELTA

## ENDOCRINOTERAPIA

---

Malattia a lenta crescita soprattutto nei tessuti molli e nello scheletro.

Lungo intervallo libero ( $> 2$ aa)

Età  $> 35$  aa

Risposta al 1<sup>^</sup> trattamento endocrino

## CHEMIOTERAPIA

---

Malattia a rapida evoluzione, localizzazioni epatiche, polmonari e cutanee e linfangite

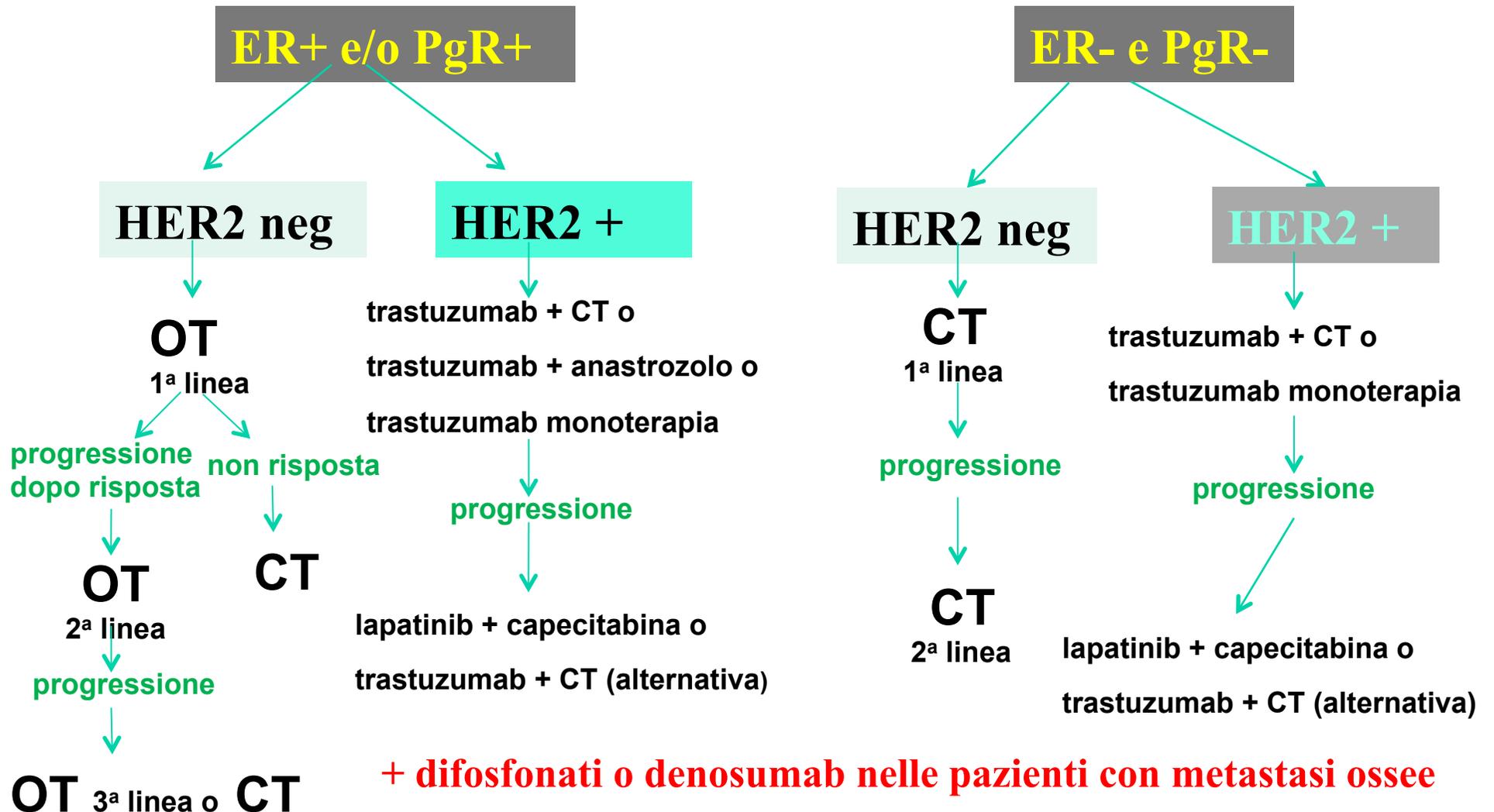
Breve i. libero ( $< 2$  aa)

Tutte le età

Risposta negativa al primo trattamento endocrino.

# MALATTIA METASTATICA

Sedi non viscerali o viscerali ma in numero limitato e malattia indolente



# MALATTIA METASTATICA

Sedi viscerali o malattia aggressiva

**ER+ e/o PgR+ o ER- e PgR-**

**HER2 neg**

**CT**

1<sup>a</sup> linea

progressione

**CT**

2<sup>a</sup> linea

**HER2 +**

trastuzumab + CT o

trastuzumab monoterapia

progressione

lapatinib + capecitabina

trastuzumab + CT (alternativa)

**+ difosfonati o denosumab nelle pazienti con metastasi ossee**

# Ca mammella metastatico: Ormonoterapia

## MODULATORI SELETTIVI DEI RECETTORI ESTROGENICI

Tamoxifene, toremifene

## INIBITORI DELL' AROMATASI (post-menopausa)

Anastrozolo, letrozolo, or exemestane

## SOTTOREGOLATORI SELETTIVI DEI RECETTORI ESTROGENICI

Fulvestrant

## PROGESTINICI

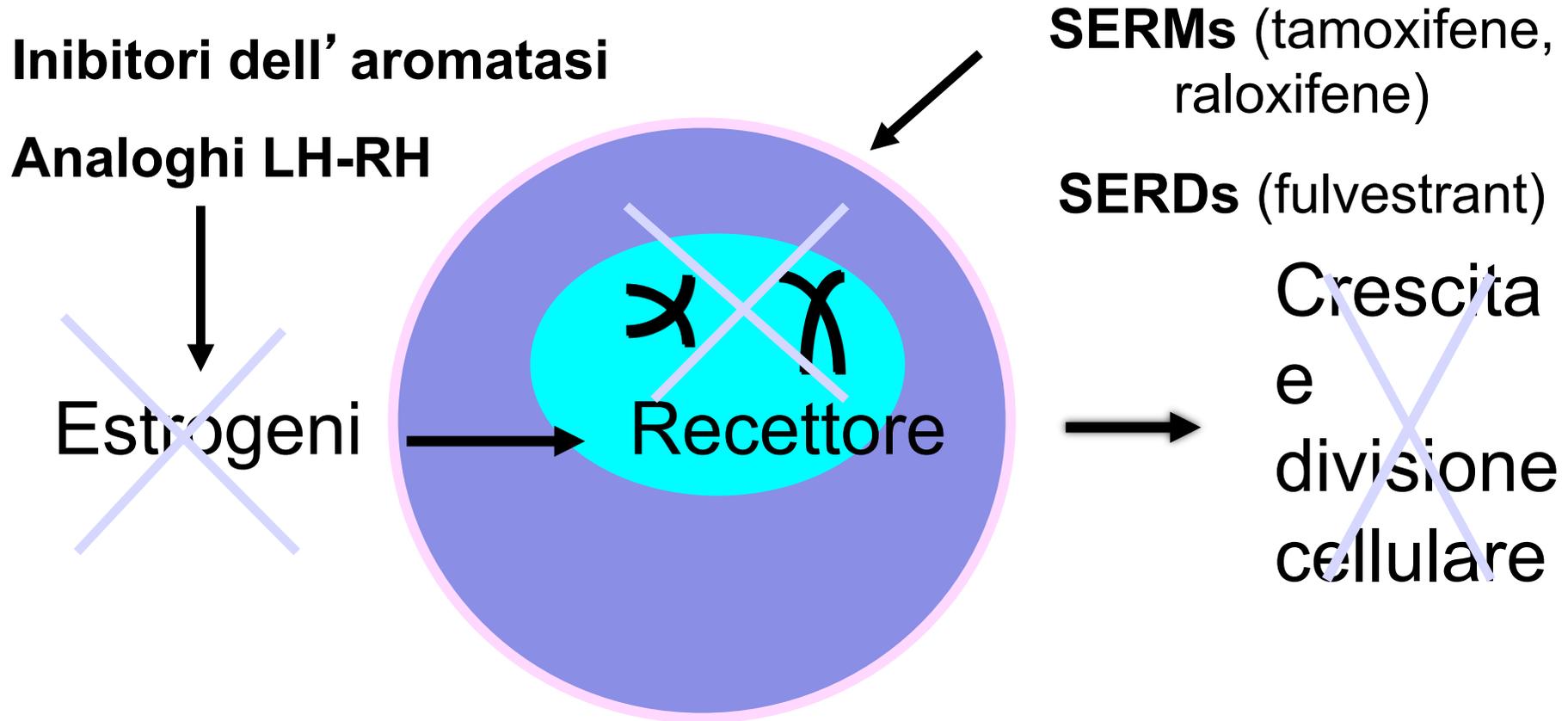
Megestrol acetate

## SOPPRESSIONE OVARICA (pre-menopausa)

LH-RH, ovariectomia

# ORMONOTERAPIA

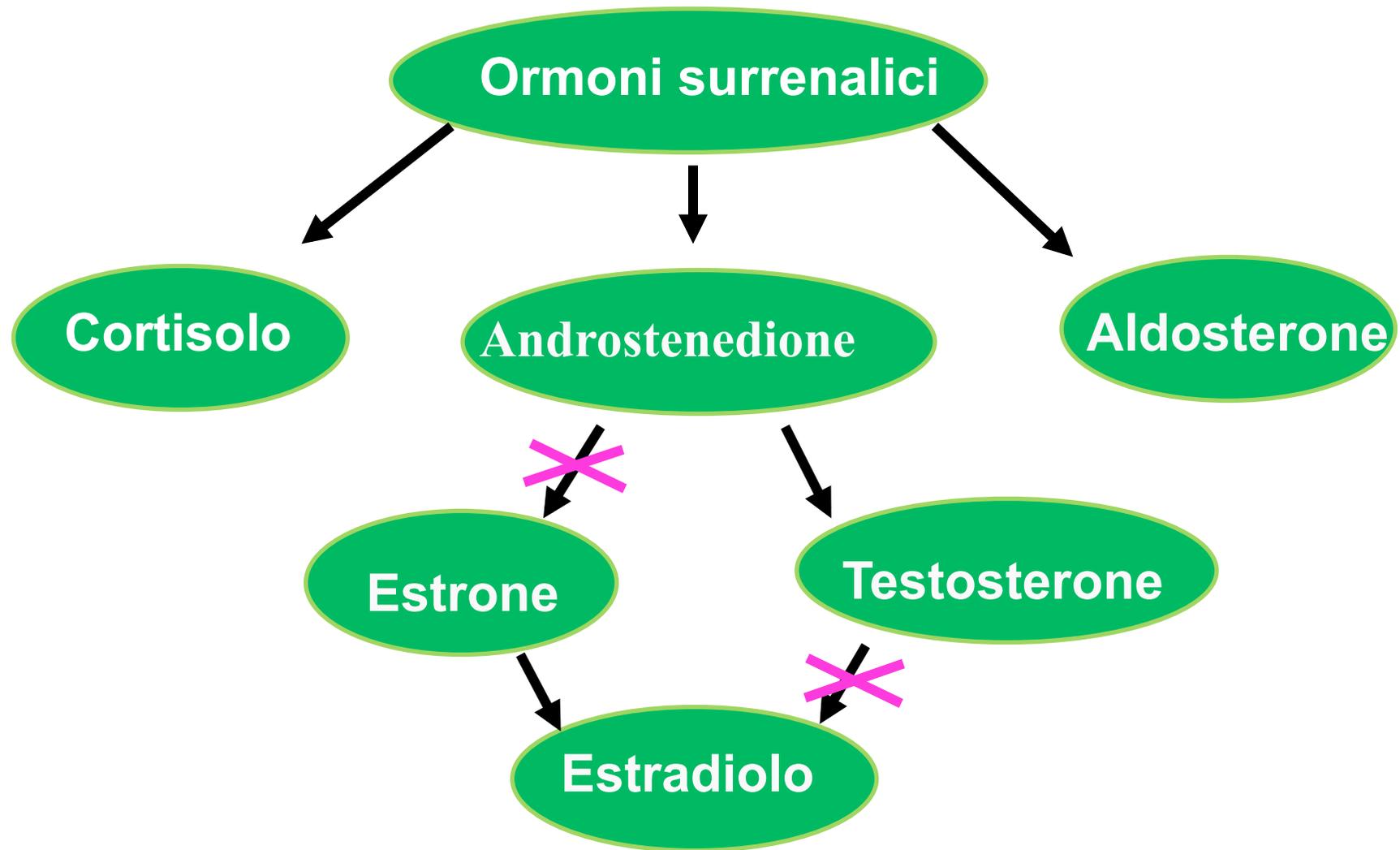
## Farmaci che bloccano la sintesi degli estrogeni o il recettore



SERMS = modulatori selettivi dei recettori estrogenici

SERDS = sotto-regolatori selettivi dei recettori estrogenici

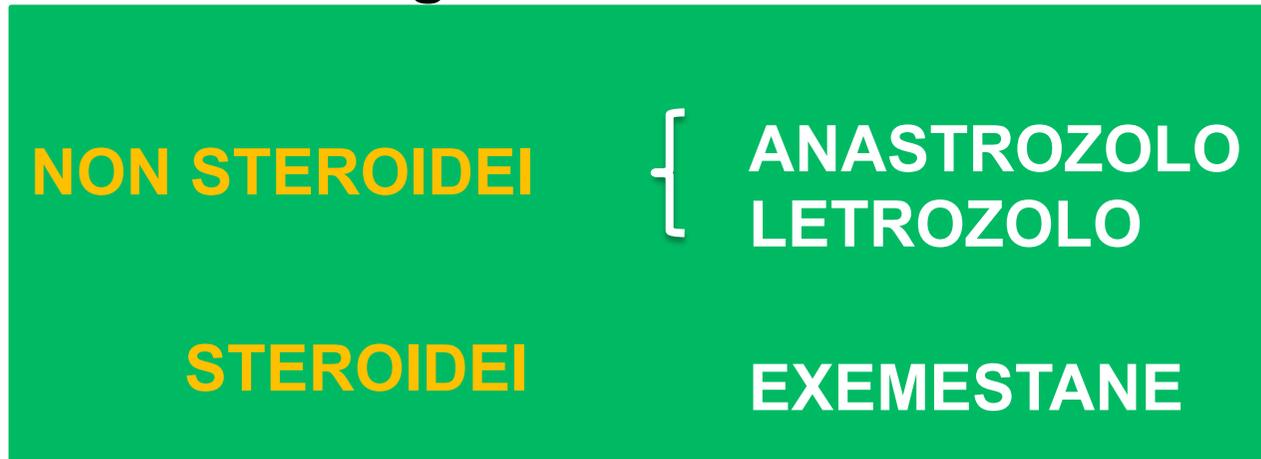
# INIBITORI DELL' AROMATASI



**Inibitori dell'aromatasi bloccano la produzione degli estrogeni nelle donne in post-menopausa**

# INIBITORI DELL' AROMATASI

3<sup>a</sup> generazione



Nel trattamento della malattia metastatica

**1<sup>a</sup> linea:** - efficacia simile o superiore a tamoxifene

**2<sup>a</sup> linea:** - efficacia superiore a megestrolo acetato ed a aminoglutetimide

# FULVESTRANT

- Si lega ai recettori per gli estrogeni presenti sulla superficie delle cellule, dove agisce bloccando gli effetti dell'ormone e inducendo una riduzione del numero dei recettori
- Antiestrogeno puro, si somministra per via i.m. mensilmente.
- DOSE OTTIMALE 250-500 mg
- Nel trattamento della malattia metastatica
  - prima linea**
    - efficacia simile a tamoxifene
  - seconda linea**
    - dopo tamoxifene*
      - efficacia simile ad anastrozolo
    - dopo un inibitore dell'aromatasi non steroideo*
      - efficacia simile a exemestane

# ORMONOTERAPIA

## Premenopausa

**Tam ± Analogo LHRH  
in adiuvante e ripresa precoce**



**Analogo LHRH + AI**

**No Tam ± Analogo LHRH  
in adiuvante o ripresa tardiva**



**Tam ± Analogo LHRH**

AI= inibitore dell'aromatasi  
Tam= tamoxifene

# ORMONOTERAPIA

## Postmenopausa

**Tam in adiuvante**



**AI**

**AI non steroideo in adiuvante  
e ripresa precoce**



**Tam o fulvestrant o AI steroideo**

AI= inibitore dell'aromatasi  
Tam= tamoxifene

CARCINOMA METASTATICO  
DELLA PROSTATA

# TRATTAMENTO

- Obiettivi:
  - Trattare il tumore (prolungare la sopravvivenza)
  - Rafforzare l' osso
  - Controllare o ridurre i sintomi (migliorare la qualità di vita)
- Include:
  - Terapia sistemica
  - Terapia locale

# Terapie Sistemiche

## - Ormonoterapia

- LH-RH agonisti, LH-RH antagonisti, antiandrogeni, sospensione dell' antiandrogeno, abiraterone, enzalutamide

## - Chemioterapia

- Docetaxel, cabazitaxel, vinorelbina, mitoxantrone

## -Terapia biologiche

- In sperimentazione

# Metastasi ossee da ca prostata: ORMONOTERAPIA

**LH-RH analoghi** (goserelin, leuprorelina, triptorelina, etc.) sono il trattamento di scelta

Simile efficacia tra di loro e dell' orchiectomia e degli estrogeni (terapie di fatto non più utilizzate)

Effetti collaterali: impotenza sessuale, vampate di calore, osteoporosi, anemia, sindrome metabolica con potenziale aumento del rischio cardiovascolare, flare up.

# Metastasi ossee da ca prostata: ORMONOTERAPIA

**FLARE UP:** aumento transitorio dei livelli plasmatici di testosterone con conseguente stimolazione della crescita tumorale

Conseguenze:

- Sindrome da compressione midollare
- Ritenzione acuta di urina
- Aumento dei dolori

# Metastasi ossee da ca prostata: ORMONOTERAPIA

## COME EVITARE IL FLARE UP:

- Associare al LH-RH un antiandrogeno (bicalutamide, flutamide) da iniziare lo stesso giorno (o una settimana prima) del LH-RH e continuare per due settimane
- Utilizzare Degarelix, un LH-RH antagonista

# DEGARELIX: lo studio

- Un solo studio di fase III di non inferiorità rispetto alla leuprolide in 610 pts con due dosi diverse di mantenimento (80 o 160 mg) dopo una dose iniziale di 240 mg sc per 1 anno
- Endpoint principale: livelli di castrazione del testosterone dal giorno 28 al giorno 364.
- Risultati: soppressione del testosterone nel 97.2% e nel 98.3% dei pts trattati con degarelix e nel 96.4% di quelli trattati con degarelix (farmaco non inferiore a leuprolide)

# DEGARELIX: lo studio

- popolazione studiata molto eterogenea (31% malattia localizzata, 29% localmente avanzata e 20% metastatica!)
- dopo 3 giorni 95% dei pts trattati con degarelix presenta livelli di castrazione versus nessuno con leuprolide
- I livelli plasmatici di PSA al 14 e 28 giorno dopo inizio terapia erano significativamente inferiori con degarelix
- I pts dopo un anno hanno continuato con degarelix: quelli trattati prima con leuprolide presentavano un rischio inferiore di progressione del PSA
- maggior tossicità locale del degarelix (40% vs 1%)

# ANTIANDROGENI

## STEROIDEI

ciproterone acetato

megestolo

medrossiprogesterone acetato

## NON STEROIDEI

nilutamide

flutamide

bicalutamide

# Metastasi ossee da ca prostata: ORMONOTERAPIA

- Antiandrogeni: da soli meno efficaci del LHRH e orchietomia
- Si può usare la bicalutamide a dosi di 150 mg/die in prima linea in pts ben informati che vogliono evitare l'impotenza sessuale
- La combinazione in prima linea con LH-RH a 5 anni determina un piccolo vantaggio (<5%) in OS rispetto LH-RH da solo ma peggiora qualità di vita.

# Metastasi ossee da ca prostata: ORMONOTERAPIA

- Alla progressione sotto terapia ormonale, pts già in trattamento con LH-RH analogo + antiandrogeno dovrebbero essere sottoposti alla sospensione dell' antiandrogeno (la bicalutamide per almeno 6 settimane)
- Cio determina una risposta sia biochimica che clinica e talora strumentale nel 25% circa dei pts
- La durata mediana di tale risposta è di 3-4 mesi sebbene possa durare alcuni anni

# Metastasi ossee da ca prostata: ORMONOTERAPIA

- Alla progressione sotto terapia ormonale, i pts già in trattamento con solo LH-RH analogo, si può associare un antiandrogeno
- Potrebbe essere utile per ritardare l'inizio di una CT. Trova indicazione in carcinomi con minima malattia metastatica ed un tempo di raddoppiamento del PSA > 1 anno
- In pts con metastasi estese e tempo di raddoppiamento del PSA < 6 mesi è necessario iniziare chemioterapia continuando il LH-RH agonista

# ORMONOTERAPIA

- In pazienti in progressione dopo sospensione o aggiunta dell' antiandrogeno si esegue CT con docetaxel.
- Pts in ulteriore progressione durante o dopo docetaxel possono essere sottoposti ad abiraterone.
- E' un inibitore del CYP17 che, sopprimendo la sintesi di testosterone a livello delle ghiandole surrenali, diminuisce significativamente i livelli di testosterone intracellulare. Infatti, nelle cellule prostatiche dei carcinomi resistenti alla castrazione i livelli intracellulari di androgeni sono aumentati rispetto a quello nelle cellule androgeno sensibili

# ABIRATERONE AND INCREASED SURVIVAL IN METASTATIC PROSTATIC CANCER

de Bono JS et al. N Engl J Med 2011; 364: 1995-2005

## ABIRATERONE: EFFICACIA

In 1195 pts randomizzati 2:1 la sopravvivenza globale mediana (endpoint primario) era significativamente superiore con abiraterone (14.8 vs 10.9 mesi).

Anche gli endpoint secondari era significativamente superiori con abiraterone: mediana sopravvivenza libera da progressione (5.6 vs 3.6 mesi), percentuale di risposte del PSA (29% vs 6%) e tempo mediano alla progressione del PSA (10.2 vs 6.6 mesi).

# ABIRATERONE: EVENTI AVVERSI

(valutati con NCI Common Toxicity Criteria)

L'incidenza di eventi avversi associati con elevati livelli di mineralcorticoidi era significativamente superiore con abiraterone: **ritenzione di liquidi ed edema** (31% vs 22%), **ipertensione** (10% vs 8%) e **ipokaliemia** (17% vs 8%).

# ABIRATERONE: EVENTI AVVERSI

(valutati con NCI Common Toxicity Criteria)

L'evento avverso più frequente è stata la **fatigue** con **analoga incidenza** tra i due bracci dello studio (44% vs 43% con abiraterone e con placebo) e **severità** (G3-G4 nel 9% e 10% dei pts rispettivamente).

Altri comuni eventi avversi (non significativamente differenti) erano **dolori dorsali** (30% vs 33%), **nausea** (30% vs 32%), **stipsi** (26% vs 31%), **dolori ossei** (25% vs 28%) e **artralgie** (27% vs 23%).

## ABIRATERONE: IMPATTO SULLA FATIGUE

- Ai pazienti era somministrato il questionario Brief Fatigue Inventory (BFI) al basale (prima dell'inizio del trattamento) e dopo ogni ciclo di terapia di 28 giorni.
- Sono stati investigati due aspetti della fatigue: **l'intensità massima** (item 3: peggior fatigue nelle precedenti 24 ore) e **la sua interferenza con aspetti della vita quotidiana** (item 4.a: attività in generale, 4.b: umore, 4.c: capacità di camminare, 4.d: lavori usuali, 4.e: relazioni, 4.f: apprezzamento della vita), misurata calcolando la media della interferenza della fatigue sui 6 aspetti.
- Sono stati considerati eleggibili i pazienti che al basale presentavano **uno score  $\geq 5$**  (su un massimo di 10) della peggior fatigue o dell'interferenza media della fatigue sulla vita quotidiana.

# RISULTATI

Pazienti	A + P	PL + P	P <
- randomizzati	797	398	
<b>BFI: Intensità</b>			
- eleggibili	384	186	ns
- migliorati, n. (%)	221 (58)	75 (40)	0.001
- tempo al miglioramento (gg)	59	194	0.012
- tempo alla progressione (gg)	232	139	0.002
<b>BFI: Interferenza</b>			
- Eleggibili	189	92	ns
- Migliorati	103 (55)	35 (38)	0.010
- tempo al miglioramento (gg)	57	113	ns
- tempo alla progressione (gg)	281	139	0.001

# ABIRATERONE: QUALITA' DELLA VITA

L' Abiraterone:

- ritarda la progressione della fatigue
- produce miglioramenti negli score della fatigue rispetto al basale
- migliora la fatigue più rapidamente del placebo

## ABIRATERONE: IMPATTO SUL DOLORE

- Ai pazienti era somministrato anche il questionario Brief Pain Inventory (BPI-SF) al basale (prima dell'inizio del trattamento) e dopo ogni ciclo di terapia di 28 giorni.
- Sono stati investigati due aspetti del dolore: palliazione / progressione dell'intensità massima e la sua interferenza con aspetti della vita quotidiana

# RISULTATI

Pazienti	A + P	PL + P	P <
- randomizzati	797	398	
<b>BPI: Intensità</b>			
- migliorati (%)	44.4	27.0	0.0002
- tempo al miglioramento (gg)	169	312	0.0010
- tempo alla progressione (gg)	225	142	0.0056
<b>BPI: Interferenza</b>			
- Migliorati	59.2	38.0	0.0004
- tempo al miglioramento (gg)	31	113	0.0009
- tempo alla progressione ( gg)	282	139	0.0019

# CONCLUSIONI

L' Abiraterone:

- ritarda la progressione del dolore
- produce miglioramenti negli score del dolore rispetto al basale
- migliora il dolore più rapidamente del placebo

ABIRATERONE IN METASTATIC PROSTATE  
CANCER WITHOUT PREVIOUS  
CHEMOTHERAPY

Ryan CJ, et al. N Engl J Med 2013; 368: 138-148

## ABIRATERONE: RISULTATI

- In 1088 pts randomizzati, non precedentemente sottoposti a docetaxel, la sopravvivenza mediana libera da progressione (endpoint primario) era significativamente superiore con abiraterone più prednisone rispetto al prednisone da solo (16.5 vs 8.3 mesi). Lo studio evidenzia inoltre un trend verso una superiore sopravvivenza globale dell'abiraterone.
- In termini di qualità di vita vi era una riduzione dell'uso di oppioidi e un minor declino del performance status con abiraterone

INCREASED SURVIVAL WITH ENZALUTAMIDE  
IN PROSTATE CANCER AFTER  
CHEMOTHERAPY

Scher HI, et al. N Engl J Med 2012; 367: 1187-97

# ENZALUTAMIDE: RISULTATI

- E' un nuovo antiandrogeno, con una più alta affinità della bicalutamide, blocca il trasferimento di recettori per gli androgeni nel nucleo cosicchè non si possa avere attività agonista
- In 1199 pts randomizzati 2:1, precedentemente sottoposti a docetaxel ed in progressione, la sopravvivenza globale mediana (endpoint primario) era significativamente superiore con enzalutamide che con placebo (18.4 vs 13.6 mesi).
- Il farmaco non è ancora in commercio in Italia