



GRUPPO DI STUDIO TUMORI UROLOGICI

ADENOCARCINOMA DELLA PROSTATA METASTATICO , CASTRAZIONE RESISTENTE

**RACCOMANDAZIONI SULLA TERAPIA SISTEMICA
alla luce della disponibilità di nuovi farmaci**

Estensori:

Dott.ssa Cinzia Ortega (coordinatrice) IRCCS - Candiolo

Dott. Bruno Castagneto

Ospedale San Giacomo - Novi Ligure

Dott.ssa Isabella Chiappino

Città della Salute e della Scienza – Molinette

Dott.ssa Stefania Miraglia

ASL TO 1

ADENOCARCINOMA DELLA PROSTATA **METASTATICO , CASTRAZIONE RESISTENTE**

RACCOMANDAZIONI SULLA TERAPIA SISTEMICA **alla luce della disponibilità di nuovi farmaci**

Viene discusso quali linee guida di riferimento utilizzare ed il gruppo di lavoro opta per le linee guida EAU e AIOM, in considerazione della soddisfacente metodologia di sviluppo e del puntuale aggiornamento.

Non possono essere tenute in considerazione, per raccomandazioni da parte di questo gruppo, linee guida come quelle del NICE che tengono conto di un'analisi farmaco economica sulla base della definizione di una soglia di spesa, che compete ad organismi differenti.

Sono state anche prese in considerazione le indicazioni del Gruppo Regionale dell'Emilia Romagna sui Farmaci Oncologici (GReFO) redatte con Metodologia GRADE (cfr nuove LG AIOM).

Le indicazioni delle linee guida vengono integrate sulla base di considerazioni di tipo clinico ed economico.

PRIMA LINEA DI TERAPIA (AL DI FUORI DI STUDI CLINICI)

Note:

Denosumab: approvato dall'EMA, ma non ancora in commercio in Italia

Alpharadin: approvato dall'EMA, ma non ancora in commercio in Italia; disponibile in programmi di accesso allargato

Da "linee guida carcinoma della prostata" AIOM 2012

E' da considerare idoneo alla chemioterapia di prima linea il paziente affetto da adenocarcinoma della prostata metastatico o localmente avanzato, con malattia in progressione, nonostante deprivazione androgenica e dimostrati livelli di testosteronemia compatibili con una condizione di castrazione (inferiore a 50 ng/dL o 17 nmol/L)-

Il PCWG2 (= raccomandazioni volte a identificare la popolazione da arruolare negli studi) chiarisce che in tale popolazione resistente alla castrazione, nella definizione di progressione di malattia occorre tenere conto di :

- valore assoluto dell'incremento del PSA (almeno ≥ 2 ng/ml, qualora non progressione chiaramente obiettabile a livello linfonodale o viscerale, con incremento dimostrato con più determinazioni, ad intervalli di almeno una settimana)
- PSA doubling time
- presenza o meno di lesioni target misurabili (lesioni linfonodali ≥ 2 cm di diametro massimo, qualsiasi nuova ulteriore lesione viscerale; in tal caso non necessario) e/o di lesioni ossee (almeno 2 nuove lesioni alla scintigrafia ossea)

Per la valutazione della malattia a livello pelvico è necessario registrare la tipologia del trattamento del tumore primario ed è consigliata l'esecuzione di TC, MRI, MRI con bobina endorettale.

Per la definizione della progressione ossea è necessaria la documentazione della comparsa di almeno 2 nuove lesioni

Relativamente ad altre sedi di malattia possono essere considerati eleggibili pazienti trattati per lesioni epidurali e senza ulteriori segni di progressione epidurale

1. Nella malattia castrazione resistente la prima linea terapeutica prevede l'impiego di docetaxel 75 mg/mq ogni 21 giorni, associato a prednisone 5 mg bid, mantenendo la deprivazione androgenica con solo LHRH-analogo.

E' attualmente l'unico regime di prima linea per cui è stato dimostrato un vantaggio di sopravvivenza.

2. La chemioterapia va protratta per **almeno 4 cicli** prima di concludere per una sua inefficacia sulla base del solo dosaggio PSA, per evitare di confondere un “PSA flare” con una progressione di malattia.
3. La chemioterapia con docetaxel trisettimanale va proseguita fino a progressione di malattia, tossicità o 10 cicli. Non è prevista, al di fuori di studi clinici, una chemioterapia intermittente.
4. Il regime con docetaxel settimanale (30 mg/mq/w), per il quale non è stato dimostrato un vantaggio di sopravvivenza rispetto a mitoxantrone + prednisone, a fronte di un miglioramento dei sintomi e una riduzione del PSA, va riservato a casi selezionati (pazienti fragili e sintomatici o a rischio di diventarlo a causa della malattia o delle comorbidità). Il passaggio ad un regime trisettimanale va considerato se la terapia è ben tollerata e le condizioni complessive lo consentono.

SECONDA LINEA DI TERAPIA

1. E' da considerare nei pazienti in progressione secondo i criteri del PCWG2:
- la progressione linfonodale o viscerale è sufficiente indipendentemente dal valore del PSA
 - è raccomandato l'uso dei criteri RECIST per la determinazione della progressione linfonodale e viscerale
 - solo i linfonodi di diametro $\geq$ di 2 cm possono essere presi in considerazione; valutare una variazione nelle dimensioni
 - per la definizione della progressione ossea è necessaria la documentazione della comparsa di almeno 2 nuove lesioni
 - il solo incremento del PSA, in assenza di progressione strumentale o sintomi dovuti alla malattia, non è sufficiente a candidare il paziente a seconda linea di terapia.

1. Il cabazitaxel utilizzato a 25 mg/mq G1 q 21, ha dimostrato un vantaggio di sopravvivenza globale in seconda linea dopo pretrattamento con docetaxel, rispetto al mitoxantrone e prednisone, ed è pertanto l'attuale prima scelta di seconda linea di terapia, sempre in associazione con il prednisone 5 mg bid.
2. Va sempre considerata la profilassi primaria delle neutropenie febbrili con impiego di G-CSF secondo le linee guida ASCO
3. Abiraterone acetato somministrato a 1000 mg/die associate a prednisone 5 mg bid, confrontato con solo prednisone ha dimostrato un aumento della sopravvivenza dei pazienti trattati dopo una prima linea con docetaxel di circa 4 mesi.

4. La scelta della seconda linea deve tenere in considerazione entrambi i farmaci.
5. Il gruppo di lavoro propone **i seguenti possibili criteri di valutazione:** cinetica del PSA e comportamento biologico della malattia, tollerabilità alla precedente linea di chemioterapia, preferenza del paziente.
 - 1) *Tannock IF et al. TAX 327 Investigators. [Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer](#). N Engl J Med. 2004 Oct 7;351(15):1502-12.*
 - 2) *De Bono JS et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2011; 364:1995-2005.*
 - 3) *De Bono JS et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet 2010; 376:1147-54.*
 - 4) [ASCO Releases New Guideline on Use of White Blood Cell Growth Factors to Prevent Febrile Neutropenia for Cancer Patients](#). Available at www.asco.org.
6. In base alla valutazione GRADE degli studi condotti con entrambi i farmaci il GReFO ha dato le seguenti indicazioni che il nostro gruppo di lavoro condivide e precisamente:

Bilancio benefici/rischi e Raccomandazioni GReFO

A fronte di una qualità delle evidenze giudicata MODERATA per entrambi i farmaci, il bilanciamento benefici/rischi è risultato differente: è più favorevole per abiraterone che per cabazitaxel per l'entità del beneficio dimostrato (aumento della OS rispettivamente di 4 e 2 mesi), ma soprattutto per il profilo di tollerabilità, in quanto il primo risulta meno gravato da effetti indesiderati.

Il Panel ha chiaramente espresso la raccomandazione di veder utilizzato abiraterone, dopo docetaxel, nella maggior parte dei pazienti con buon PS (0-1).

Cabazitaxel, invece, dovrebbe trovare impiego, sempre dopo docetaxel, in un minor numero di pazienti con PS 0-1, **sostanzialmente affetti da una malattia più aggressiva.**

Riguardo al setting di pazienti con $PS \geq 2$, è stata formulata per entrambi i farmaci una raccomandazione negativa ma con una forza differente, negativa debole per abiraterone e negativa forte per cabazitaxel.

Ciò implica che abiraterone venga utilizzato solo in casi selezionati, mentre cabazitaxel in casi rari o eccezionali; tale decisione risente del fatto che i pazienti con $PS \geq 2$ sono poco rappresentati negli studi e che il profilo di tossicità di cabazitaxel ha ricevuto un giudizio maggiormente negativo rispetto a quello di abiraterone.

1) Uso del GRADE per la formulazione di raccomandazioni evidence-based sui nuovi farmaci oncologici. L'esperienza del gruppo regionale dell'Emilia Romagna sui Farmaci Oncologici (GReFO) INFORMAZIONI SUI FARMACI 2012: 36, n. 3-4

7. In un selezionato sottogruppo di pazienti che ha avuto una buona risposta al docetaxel in prima linea è stato dimostrato che il rechallenge del docetaxel possa indurre nuovamente un decremento del PSA, se la progressione di malattia non è avvenuta durante il trattamento stesso e se non si assiste a ripresa entro un certo intervallo di tempo.

Considerando che mancano ad oggi studi prospettici che consentano di definire l'intervallo di tempo ideale in base al quale suggerire un eventuale "rechallenge", si ritiene che tale opzione possa essere ragionevole in caso di progressione dopo almeno tre mesi dal termine del precedente trattamento con docetaxel.

1) *Loriot Y, Massard C, Gross-Goupil M, Di Palma M, Escudier B, Bossi A, Chauchereau A, Fizazi K.* The interval from the last cycle of docetaxel-based chemotherapy to progression is associated with the efficacy of subsequent docetaxel in patients with prostate cancer. *Eur J Cancer.* 2010 Jul;46(10):1770-2.

2) *Caffo O, Pappagallo G, Brugnara S, Caldara A, di Pasquale MC, Ferro A, Frisinghelli M, Murgia V, Russo LM, Soini B, Valduga F, Veccia A, Galligioni E.* Multiple rechallenges for castration-resistant prostate cancer patients responding to first-line docetaxel: assessment of clinical outcomes and predictive factors. *Urology.* 2012 Mar;79(3):644-9. –

3) *Matthias M. Heck , Mark Thalgott, Margitta Retz, Petra Wolf* , Tobias Maurer, Roman Nawroth, Georgios Hatzichristodoulou, Jürgen E.Gschwend and Hubert Kübler.* Rational indication for docetaxel rechallenge in metastatic castration-resistant prostate cancer. *B J Urol Int* 2012; 464-410.

LINEE SUCCESSIVE

1. Non ci sono dati al momento a sostegno di una 3a linea di trattamento. Considerare sempre la possibilità di inserire i pazienti in studi clinici.

2. Nel paziente FIT, considerare il farmaco non somministrato in 2a linea.

3. Le terapie con farmaci chemioterapici che non hanno dimostrato in studi clinici un incremento della sopravvivenza (mitoxantrone, vinorelbina, carboplatino, etoposide, ciclofosfamide) pur non essendo raccomandate, vanno eventualmente riservate a casi molto selezionati.

4. In linee successive alla seconda considerare le raccomandazioni ASCO, secondo le quali il trattamento antineoplastico non è indicato:

- **nei pazienti con PS ≥ 3**
- **nei pazienti non responsivi ai precedenti trattamenti**
- **nei pazienti non arruolabili in trials clinici**
- **quando non vi sia evidenza a supporto dell'efficacia di un'ulteriore linea di trattamento**

Dal momento che ulteriori linee di terapia difficilmente risultano efficaci in questo setting di pazienti, considerare l'avvio di terapia di supporto e di cure palliative, che possono migliorare la qualità di vita del paziente e, in alcuni casi, prolungarne la sopravvivenza.

Trattamento delle metastasi ossee

I bisfosfonati ed altri farmaci inibenti l'attività osteoclastica (denosumab .oggi non ancora disponibile per il trattamento delle metastasi ossee) possono essere impiegati per prevenire le complicanze scheletriche, ritardare la progressione ossea di malattia e controllare il dolore osseo. Infatti essi sono efficaci nel ridurre le complicanze scheletriche L'acido zoledronico è il bisfosfonato di scelta in questa patologia. Nel paziente con malattia ormonosensibile i dati disponibili non consentono di raccomandare fortemente l'uso dei bisfosfonati. L'uso di questi farmaci in questo contesto deve essere valutato caso per caso.

I bisfosfonati possono essere efficaci nel controllo del dolore osseo e non vi sono dati convincenti riguardanti l'efficacia di denosumab versus acido zoledronico nel controllo del dolore osseo.

Le dosi e le schedule riportate di seguito sono quelle standard consigliate dagli studi clinici e dagli enti regolatori del farmaco

- **Zoledronato: 4 mg in 15 minuti di infusione ogni 3-4 settimane.**
- **Denosumab: 120 mg sottocute ogni 4 settimane (quando disponibile)**

La durata della terapia target all'osso dovrebbe essere di almeno due anni e tale trattamento dovrebbe essere avviato all'evidenza radiologica di metastasi ossee anche in pazienti asintomatici e paucisintomatici.

Si sottolinea l'importanza di una adeguata supplementazione di calcio e VitD (peraltro tale supplementazione è stata utilizzata in tutti gli studi clinici a sostegno dell'efficacia dei bisfosfonati e denosumab).

Si segnala che le raccomandazioni sull'utilizzo dei bisfosfonati della Regione Piemonte sono recentemente state inserite online sul sito della rete oncologica.