

Carcinoma della prostata avanzato: terapia della malattia ormonorefrattaria

Giovanni Vicario

U.O. di Oncologia, Castelfranco Veneto, Italia

«ADVANCED PROSTATE CANCER: HORMONE-REFRACTORY DISEASE TREATMENT»

Summary. Hormone-refractory prostate cancer is a multifactor event and patients suffering from hormone-refractory prostate cancer have a median survival rate of 12 months. Disease progression can be determined by evaluating PSA increase, symptoms decline or organ progression for which there is existing research evidence. For many years hormone-refractory prostate cancer has been treated with a palliative treatment of steroids, second-line hormone therapy or traditional chemotherapeutic cures (Adriamycin, vinca alkaloids, etoposide, cyclophosphamide). From 2004 to 2008 the second therapeutic approach was represented by Taxanes which demonstrated, in two different studies, the capability of improving survival. Subsequently, numerous molecules have been studied so far and other are being analysed, on patients with hormone-refractory cancer, in particular two, Cabazitaxel and Abiraterone acetate have demonstrated a good toxicity profile and activity, providing both an improvement in the quality of life and survival rate in patients who have showed disease progression after chemotherapeutic treatment with taxanes. Progress has been made also in monitoring bone disease both in the fields symptoms and in disease treatment with the Zoledronic acid drug and more recently with Denosumab.

Key words: hormone therapy, hormone-refractory, chemotherapy, prostate carcinoma, resistance to taxotere

Riassunto. L'ormonorefrattarietà del carcinoma prostatico è un evento multifattoriale ed i pazienti ormonorefrattari hanno una sopravvivenza mediana di 12 mesi. La progressione di malattia può essere determinata valutando l'aumento del PSA, il peggioramento dei sintomi o la progressione a livello d'organo, documentabile con indagini strumentali. Per molti anni il trattamento del carcinoma prostatico ormonorefrattario è stato di tipo palliativo con steroidi, ormonoterapia di seconda linea o chemioterapici tradizionali (adriamicina, alcaloidi della vinca, etoposide, ciclofosfamide). Dal 2004 al 2008 la seconda linea terapeutica è stata rappresentata dal Taxotere che in due diversi studi ha dimostrato la capacità di migliorare la sopravvivenza. In seguito numerose molecole sono state studiate ed altre sono ancora in fase di studio, per i pazienti con carcinoma prostatico ormonorefrattari, in particolare due, il Cabazitaxel e l'Abiraterone acetato, hanno dimostrato un buon profilo di tossicità ed una buona attività, con capacità di migliorare sia la qualità di vita che la sopravvivenza dei pazienti in progressione di malattia dopo chemio-terapia con Taxotere. Progressi sono stati fatti anche per il controllo della malattia ossea sia da un punto di vista sintomatologico che del controllo di malattia con acido Zoledronico e più recentemente con Denosumab.

Parole chiave: ormonoterapia, ormonorefrattarietà, chemioterapia, carcinoma prostatico, resistenza a Taxotere

La neoplasia prostatica è al primo posto in Italia come incidenza dei tumori negli uomini, ma la mortalità è al terzo posto dopo il carcinoma polmonare e del colon retto, grazie alla minor aggressività di tale neoplasia, che talora si manifesta come reperto occasionale non meritevole di trattamento specifico. Quando invece in base ai fattori prognostico-predittivi è necessario attivare un trattamento specifico, si può far ricorso alla chirurgia (prostatectomia), alla radioterapia adiuvante dopo chirurgia od esclusiva, quando la chirurgia non è indicata ed alla terapia ormonale. Quando nella malattia metastatica vi è progressione nonostante la terapia ormonale, si ricorre alla chemioterapia che riveste un ruolo palliativo, alla terapia con difosfonati, per un miglior controllo delle localizzazioni ossee, ed alla terapia del dolore.

Nella malattia metastatica l'ormonoresistenza si verifica in media dopo 18 mesi di trattamento ed è un evento multifattoriale: la terapia ormonale può favorire la selezione di cloni resistenti, le modificazioni del recettore dell'androgeno e/o l'alterazione dei segnali post-recettoriali, che possono rendere la cellula del carcinoma prostatico insensibile alle manipolazioni ormonali. L'espressione di oncogeni come bcl-2 o p53 mutati può antagonizzare l'apoptosi indotta dai trattamenti. La coesistenza del fenotipo neuroendocrino può determinare attraverso un meccanismo paracrino una stimolazione aspecifica della proliferazione cellulare. I pazienti con hormonoresistenza hanno una sopravvivenza mediana di 12 mesi anche se sono presenti notevoli variabili individuali in relazione all'eterogeneità biologica della malattia. Parametri prognostici indipendenti sono il Performance Status (PS), i valori basali di Emoglobina, valori di lattato deidrogenasi (LDH), Fosfatasi Alcalina, valori dell'antigene prostatico specifico (PSA) ed il Gleason score alla prima diagnosi.

Nei pazienti con neoplasie secernenti PSA la progressione oltre che a livello d'organo, con indagini strumentali, può essere valutata con i livelli di PSA, mentre nelle forme non secernenti PSA la progressione può essere documentata da: sintomatologia (comparsa di dolore osseo, calo ponderale, anemia), esami ematochimici (aumento di LDH e/o Fosfatasi Alcalina), indagini strumentali (Scintigrafia ossea, ECO transrettale, TAC, PET con acetato o colina).

Quando modificare la terapia nelle neoplasie secernenti PSA in progressione dopo terapia ormonale? Quando vi sono incrementi di PSA superiori al 50% rispetto ai valori minimi raggiunti durante trattamento ormonale, ottenuti in 2 successive valutazioni, a distanza di almeno 2 settimane l'uno dall'altro e/o quando vi è documentazione strumentale di progressione di malattia a livello d'organo. Nel monitoraggio dei trattamenti della neoplasia prostatica, diversamente da altre neoplasie non è sempre valutabile la risposta, misurando numero e dimensioni delle lesioni, perché spesso si tratta di lesioni ossee che dimensionalmente non si modificano, quando vi è risposta al trattamento. Un criterio universalmente accettato è la diminuzione del 50% dei livelli di PSA rispetto ai valori basali, oppure le variazioni della sintomatologia (riduzione del dolore osseo), variazioni del Performance Status, variazioni dimensionali, numeriche o funzionali (ridotto accumulo di radionuclidi con scintigrafia o PET) delle lesioni a livello d'organo. Dopo progressione ad una prima linea ormonale è possibile attivare una ormonoterapia di seconda linea, associando ad LH-RH analogo, altro antiandrogeno (Flutamide, Bicalutamide), se il paziente non è in blocco androgenico totale. Se è già in atto il blocco androgenico totale, è possibile ottenere risposte anche sospendendo la terapia ormonale (*antiandrogen withdrawal response*) (1), o somministrando cortisonici, progestinici, estrogeni (2). L'ormonoterapia di seconda linea può ottenere un 20% di risposte, ma di breve durata (3-6 mesi). Nel caso di insuccesso della ormonoterapia di seconda linea occorrerà fare ricorso alla chemioterapia. Fino a pochi anni fa i chemioterapici attivi nel carcinoma prostatico erano rappresentati da: Alcaloidi della vinca (vinblastina, Vinorelbina) Antracicline (adriamicina, Mitoxantrone) Etoposide, Ciclofosfamide, che avevano un ruolo solo palliativo nel controllo dei sintomi, senza influenzare la sopravvivenza, per cui la scelta dell'uno o dell'altro farmaco dipendeva dalle comorbidità e condizioni generali del paziente nonché dall'esperienza della singola Istituzione (3-7).

Nel 1996 Tannoch pubblica i risultati di uno studio randomizzato dove mitoxantrone + prednisone viene confrontato con solo prednisone ottenendo un miglioramento della qualità di vita ed una riduzione significativa del dolore, per cui pur non ottenendo vantaggi in termini di sopravvivenza, mitoxantrone +

prednisone diviene il trattamento di riferimento con cui si confronteranno le successive terapie (8).

Nel 2004 lo stesso Tannock pubblica i risultati di uno studio di fase III con Taxotere confrontato con Mitoxantrone evidenziando un vantaggio in sopravvivenza in pazienti ormonoresistenti di circa 2,5 mesi (9).

Lo studio TAX 327 aveva arruolato 1006 pazienti con carcinoma prostatico con metastasi ossee randomizzati a ricevere: Docetaxel 75 mg/m², ogni 3 settimane + prednisone 5 mg x 2/die; Docetaxel 30 mg/m², settimanale + prednisone 5 mg x 2/die. Obiettivo primario era il miglioramento della sopravvivenza, obiettivo secondario la diminuzione del dolore e miglioramento della qualità della vita. Entrambi i gruppi trattati con Taxotere evidenziavano, in tutti i sottogruppi di pazienti, un vantaggio significativo sia nel miglioramento della qualità di vita, che in termini di sopravvivenza, più marcato nella somministrazione trisettimanale, anche se il trattamento settimanale era meglio tollerato nei pazienti più anziani. Studi successivi di associazione di Taxotere con estramustina non hanno dato risultati migliori.

Lo studio SWOG 99-16 randomizzato di fase III Taxotere 60 mg/m² + Estramustina 280 mg x 3/die ogni 3 settimane verso Mitoxantrone 12 mg/m² + prednisone 10 mg/die ogni 3 settimane, non ha evidenziato differenza in termini di controllo del dolore e di qualità della vita ma una maggior tossicità per taxotere per neutropenia, nausea e vomito. Dal 2004 vi sono stati alcuni tentativi di aumentare l'efficacia del Taxotere sperimentando associazioni con antiangiogenetici od altri farmaci: Docetaxel-HD-Calcitriol, Docetaxel-Bevacizumab, Docetaxel-GVAX, Docetaxel-Oblimersen, ma senza ottenere risultati significativi. Il Taxotere per anni è rimasto il farmaco di riferimento in prima linea nel carcinoma prostatico ormonorefrattario.

Recentemente numerosi farmaci sono stati studiati ed alcuni sono già stati approvati dalle Autorità Regolatorie per l'utilizzo clinico: terapie ormonali (Abiraterone, MDV 3100), Terapie citotossiche (Cabazitaxel, Satraplatino, Epotilone), Antiangiogenetici (Bevacizumab, Aflibercept, lenalidomide), terapie mirate sull'osso: [Denosumab (anti-RANKL), Zibotenan (ZD4054: anti-endotelina-A), Dasatinib (anti-Src)], Radiofarmaci (Stronzio, Samario-153, Radio-

223) terapie dirette contro la resistenza tumorale (OGX-011, anti-clusterina), terapie immunologiche (sipuleucel-T, Prostavac, Ipilimumab).

Studi di Fase I/II con Abiraterone in pazienti chemio-naive a dosi scalari da 250 a 2000 mg per os, hanno dimostrato buon profilo di tollerabilità ed attività antitumorale a tutti i livelli di dose. Principali effetti collaterali sono correlati all'eccessiva produzione di mineralcorticoidi: ipertensione, ipocaliemia ed edemi declivi. Studi di Fase I/II multicentrici in pazienti già trattati con Taxotere hanno evidenziato riduzione del PSA in più della metà dei pazienti e più dei 2/3 dei pazienti hanno avuto un controllo di malattia (SD+RP) Abiraterone è un inibitore selettivo ed irreversibile dell'enzima CYP17 con conseguente inibizione di 17 α -idrossilasi o C17,20-liasi che bloccano la sintesi di androgeni sia a livello surrenalico che intratumorale. Studi preclinici hanno evidenziato riduzione di volume degli organi androgeno-dipendenti (prostata, vescicole seminali, testicoli) significativamente maggiore del Ketoconazolo. In pazienti con carcinoma della prostata resistenti ad LH-RH analoghi l'Abiraterone ha dimostrato notevole attività antitumorale. A Maggio 2010 sono stati pubblicati i risultati dello studio di fase III COU-AA-301, che ha evidenziato un vantaggio di circa 4 mesi di sopravvivenza rispetto al placebo nei pazienti già trattati con Taxotere (Figura 1) (10).

Cabazitaxel (CBZ) è un nuovo Taxano attivo su cellule tumorali resistenti al Taxotere. Lo studio di fase III (Tropic) condotto da Gennaio 2007 ad Ottobre 2008 su 755 pazienti (età mediana 68 aa), randomizzati a ricevere: CBZ 25 mg/m² ogni 3 settimane o Mitoxantrone 12 mg/m², entrambi ogni 3 settimane ed associati a Prednisone 10 mg/die, ha dimostrato un vantaggio statisticamente significativo di CBZ, sia in RR sulla valutazione del tumore, che sulla diminuzione del PSA, sul controllo del dolore e sulla sopravvivenza mediana (circa 3 mesi), (Figura 2) (11).

Quasi in concomitanza con la pubblicazione dello studio TAX 327 è stato attivato lo studio Impact pubblicato nel 2010, in cui veniva testato una immunoterapia (sipuleucel-T) verso placebo, ottenendo una riduzione del rischio relativo di morte del 22% (HR 0.78; intervallo di confidenza 95%, 0.61-0.98; p=0.03), ed un miglioramento della sopravvivenza di 4.1 mesi rispetto al placebo, nei pazienti ormonore-

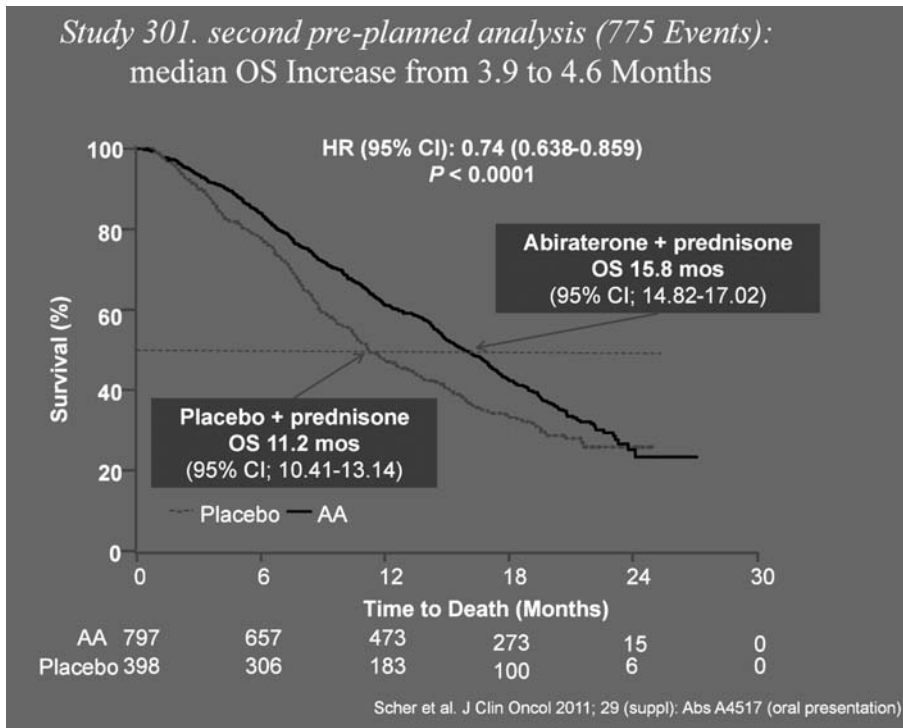


Figura 1.

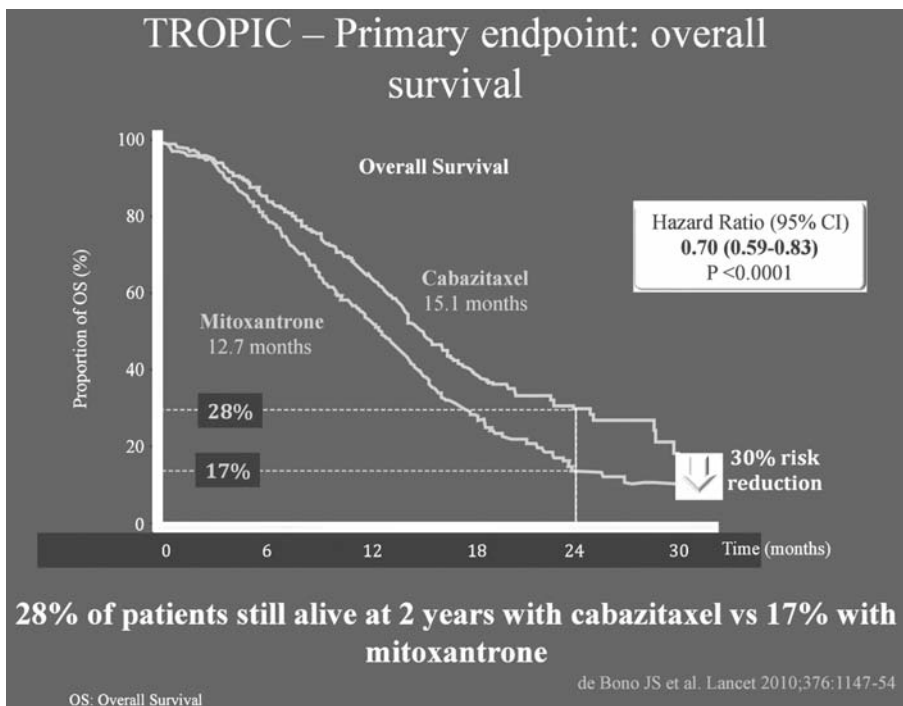


Figura 2.

frattari, ma i pazienti erano superselezionati, non c'erano pazienti con malattia viscerale ed inoltre non era confrontato con la miglior terapia (Taxotere) ma con placebo (12).

Dasatinib è un inibitore della tirosin chinasi dotato di efficacia contro l'intera famiglia delle chinasi (Src). In uno studio di fase III la somministrazione orale di Dasatinib in pazienti con CRPC metastatico

ormonorefrattario, ha ridotto l'attività osteoclastica ed ha inibito l'osteolisi, bloccando la progressione di malattia nel 43% dei pazienti e riducendo i marcatori biochimici del ricambio osseo (51% per l'N-telo-peptide urinario; 60% per la fosfatasi alcalina).

Stronzio-89, Samario-153, Radio-223, hanno dimostrato attività per il trattamento del dolore, soprattutto se le lesioni ossee sono piccole anche se multiple, ma sono risultati poco efficaci se malattia ossea molto estesa e con rischio di piastrinopenia prolungata, che compromette o ritarda l'attivazione di trattamenti chemioterapici.

Terapia palliativa con difosfonati. La maggioranza dei pazienti con tumore prostatico avanzato presenta lesioni ossee come unica sede di metastasi, il trattamento delle metastasi ossee riveste particolare importanza sia per il controllo del dolore che delle complicanze scheletriche. I bifosfonati sono analoghi del pirofosfato in grado d'inibire l'attività osteoclastica attraverso svariati meccanismi: inibizione dell'osteoclastogenesi e induzione dell'apoptosi dell'osteoclasta maturo. Le metastasi ossee da carcinoma prostatico, apparentemente osteoblastiche, sono in realtà miste, coesistendo nel contesto di una esuberante attività osteoblastica una componente litica rilevante, ne consegue che le modificazioni del microambiente osseo indotte dal carcinoma prostatico, aumentano la fragilità del tessuto osseo ed il rischio di complicanze scheletriche come fratture, compressione midollare, cedimenti vertebrali. La stimolazione osteoclastica inoltre non è solo focale, ma generalizzata ad opera di due meccanismi: iperparatiroidismo secondario, in risposta alla abnorme fissazione di calcio nel tessuto osseo indotta dall'incrementata stimolazione osteoblastica ed osteoporosi indotta dall'androgeno deprivazione, ostacolo meccanico dell'osteolisi della matrice ossea.

Uno studio di fase III con 643 pazienti ormonorefrattari randomizzati a ricevere oltre al trattamento antineoplastico, acido zoledronico o placebo ha evidenziato una riduzione del 25% della probabilità d'insorgenza di complicanze scheletriche ed un ritardo di 5 mesi della mediana del tempo di comparsa del primo evento scheletrico. (13)

Le linee guida ASCO, ESMO, AIOM, raccomandano di trattare le metastasi ossee al momento

della diagnosi radiologica, prima della comparsa dei sintomi.

Denosumab è un anticorpo monoclonale totalmente umano che lega il Rank Ligand (regolatore essenziale degli osteoclasti), bloccando l'alterato metabolismo osseo in corso di metastasi. In uno studio randomizzato di confronto con acido Zoledronico su 1904 pazienti, il Denosumab ha dimostrato essere più attivo dell'acido Zoledronico nel prevenire gli eventi scheletrici e rappresenta una nuova opzione terapeutica nel trattamento del carcinoma prostatico metastatico ormonoresistente (14)

La radioterapia esterna riveste un ruolo di terapia sintomatica per il controllo del dolore, il controllo della malattia ossea su segmenti a rischio di frattura e nel caso di compressione midollare.

Conclusioni

Il Taxotere migliora la sopravvivenza in pazienti ormonoresistenti, Cabazitaxel ed Abiraterone migliorano la sopravvivenza in pazienti resistenti a Taxotere, l'immunoterapia cellulo-mediata con Sipuleucel-T migliora la sopravvivenza in pazienti ormonoresistenti, prima della chemioterapia ma in pazienti selezionati. Nuovi farmaci sono in studio per offrire nuove opzioni terapeutiche. È auspicabile la validazione ed inclusione nei prossimi studi, di nuovi marcatori biologici e la valutazione delle CTC (cellule Tumorali Circolanti), al fine di comprendere meglio l'eterogeneità della neoplasia prostatica, stabilire la migliore sequenza terapeutica e personalizzare la terapia anche nella neoplasia prostatica, come sta già avvenendo in altre neoplasie.

Bibliografia

1. Wirth MP, Froschermaier SE. The antiandrogen withdrawal syndrome. *Urol Res* 1997; 25 (Suppl 2): S67.
2. Tannock I, Gospodarowicz M, Meakin W, *et al.* Treatment of metastatic prostatic cancer with low-dose prednisone: evaluation of pain and quality of life as pragmatic indices of response. *J Clin Oncol* 1989; 7: 590.
3. Seidman AD, Scher HI, Petrylak D, *et al.* Estramustine and vinblastine: use of prostate specific antigen as a clinical trial endpoint in hormone-refractory prostatic cancer. *J Urol* 1992; 147: 931.

4. Kelly WK, Curley T, Slovin S, *et al.* Paclitaxel, estramustine phosphate, and carboplatin in patients with advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 44.
5. Savarese DM, Halabi S, Hars V, *et al.* Phase II study of docetaxel, estramustine, and low-dose hydrocortisone in men with hormone-refractory prostate cancer: a final report of CALGB 9780. *Cancer and Leukemia Group B. J Clin Oncol* 2001; 19: 2509.
6. Hudes G, Einhorn L, Ross E, *et al.* Vinblastine versus vinblastine plus oral estramustine phosphate for patients with hormone-refractory prostate cancer: a Hoosier Group and Fox Chase Network phase III trial. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3160.
7. Fields-Jones S, Koletsky A, Wilding G, *et al.* Improvements in clinical benefit with vinorelbine in the treatment of hormone-refractory prostate cancer: a phase II trial. *Ann Oncol* 1999; 10: 1307.
8. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, *et al.* Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1756.
9. Tannock IF, de Witt R, Berry WR, *et al.* Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *NEJM* 2004; 351 (15): 1502-12.
10. De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, *et al.* A phase III, Randomized Study of Abiraterone Acetate plus Prednisone versus Placebo plus Prednisone in Docetaxel progressive patients with mCRPC *NEJM* 2011; 364: 1995-2005.
11. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, *et al.* Cabazitaxel or mitoxantrone with prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with docetaxel: Final results of a multinational phase III trial (TROPIC). *Lancet* 2010; 376: 1147-54.
12. Kantoff PW. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *NEJM* 2010; 363 (5): 479-81.
13. Saad F, *et al.* A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer* 2002; 94 (19): 1458-68.
14. Fizazi K, Carducci M, Smith M, *et al.* Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomized, doubled-blind study. *Lancet* 2011; 377 (9768): 813-22.

Received: 8.10.2012

Accepted: 23.1.2013

Address: Dr. Giovanni Vicario

U.O. di Oncologia, Castelfranco Veneto, Italia