

EAU15

Madrid,
20-24 March 2015

MINI-CORNER

Vol. 18
n. 1, 2015

Con il Patrocinio di



**Optimizing survival
in advanced prostate cancer**



INFORMED

Direttore Responsabile

Pietro Cazzola

Direttore Generale

Armando Mazzù

Managing Editor

Antonio Di Maio

Grafica e impaginazione

Stefania Cacciaglia

Foto di copertina di

Ruben Cazzola

Redazione e Amministrazione

Scripta Manent s.n.c.

Via Bassini, 41 - 20133 Milano

Tel. 0270608091 - 0270608060 - Fax 0270606917

E-mail: scriman@tin.it

Web site: www.salutepertutti.it - www.edizioniscriptamanent.it

Registrazione

Tribunale di Milano 378 del 28.05.98

Stampa

Lalitotipo, Settimo Milanese (MI)

A.N.E.S.
ASSOCIAZIONE NAZIONALE
EDITORIA PERIODICA SPECIALIZZATA



CONFINDUSTRIA



*È vietata la riproduzione totale o parziale, con qualsiasi mezzo, di articoli, illustrazioni e fotografie pubblicati su INFORMED senza autorizzazione scritta dell'Editore.
L'Editore non risponde dell'opinione espressa dagli Autori degli articoli.*

Diffusione gratuita. Ai sensi della legge 675/96 è possibile, in qualsiasi momento, opporsi all'invio della rivista comunicando per iscritto la propria decisione a:
Edizioni Scripta Manent s.n.c. - Via Bassini, 41 - 20133 Milano

Optimizing survival in advanced prostate cancer

European Association of Urology - Madrid 20-24 Marzo 2015

Testo a cura di Pietro Cazzola¹

EAU15

Madrid
20-24 March 2015

Faculty

Theo M. de Reijke
Amsterdam, Holland

Cora N. Sternberg
Dipartimento
di Oncologia Medica
Ospedale San Camillo
e Forlanini,
Roma, Italy

Stephane Oudard
Department of Oncology
Hospital Georges Pompidou
University René Descartes,
Paris, France

Christopher Sweeney
Medical Oncology
Harvard Medical School,
Boston, USA

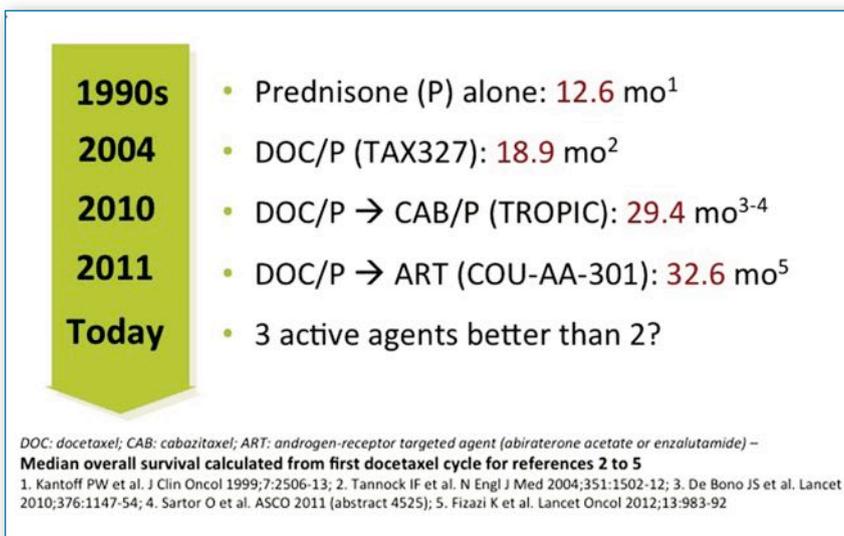
Theo M. de Reijke

Cancro della prostata avanzato: risultati e prospettive

Il trattamento del carcinoma metastatico della prostata resistente alla castrazione (mCRPC) negli ultimi 15 anni si è avvalso dell'impiego di numerosi farmaci che hanno migliorato sensibilmente la mediana della sopravvivenza globale (OS) che è passata da 12,6 mesi con il solo prednisone a 29,4 mesi con l'utilizzo dell'associazione docetaxel-prednisone seguita da cabazitaxel-prednisone (studio TROPIC) e a 32,6 mesi quando è stato aggiunto il blocco dei recettori androgenici con abiraterone (studio COU-AA-301) o con enzalutamide (studio PREVAIL) (Figura 1). Quest'ultimo dato indica che l'attività androgenica continua a svolgere un ruolo promuovente nel mCRPC.

Attualmente si discute se la somministrazione di 3 farmaci attivi, al posto di 2, possa ulteriormente migliorare la OS del mCRPC. L'analisi dei risultati congiunti degli studi retrospettivi condotti in pazienti con mCRPC ha evidenziato una differenza della OS a

Figura 1.
mCRPC: Mediana sopravvivenza globale.



¹ Scientific Writer
Specialista in Anatomia e Istologia
Patologica, Milano, Italia.

seconda della sequenza dei vari farmaci impiegati (Figura 2). Nello studio di Sweeney *et al.* (*J Clin Oncol* 2014;32 abstract LBA2) in cui è stato somministrato docetaxel più terapia di deprivazione androgenica (ADT) in pazienti con carcinoma prostatico metastatico mai trattati precedentemente con blocco androgenico si è rilevata una OS mediana di 57,6 mesi vs una OS mediana di 44 mesi con la sola ADT (Figura 3).

Per il cancro della prostata sono tuttora presenti alcune problematiche principali:

- La valutazione dell'andamento della mortalità per cancro della prostata negli USA (1930-2010) e in Europa (1970-2020) mostra che essa si è ridotta in modo marginale (da questa analisi sono esclusi i nuovi trattamenti);
- solo pochissimi uomini anziani con cancro alla prostata, ad alto rischio, localizzato, ricevono un trattamento realmente curativo (prostatectomia radicale, radioterapia, brachiterapia).
- È da ricordare che l'ADT primaria ha evidenziato parecchi limiti (progressione della malattia e mancato prolungamento della sopravvivenza) (Figura 4).
- Il cancro della prostata è una neoplasia maligna estremamente eterogenea con numerose mutazioni genetiche nel cancro primitivo ad alto rischio (Figura 5): ciò rende necessario caratterizzare ogni singolo paziente che deve ricevere di un trattamento specifico;
- Una problematica estremamente importante è il motivo della progressione del carcinoma prostatico nonostante i bassi livelli di testosterone

Figura 2. mCRPC: OS dopo chemioterapia con docetaxel seguita da differenti sequenze di farmaci.

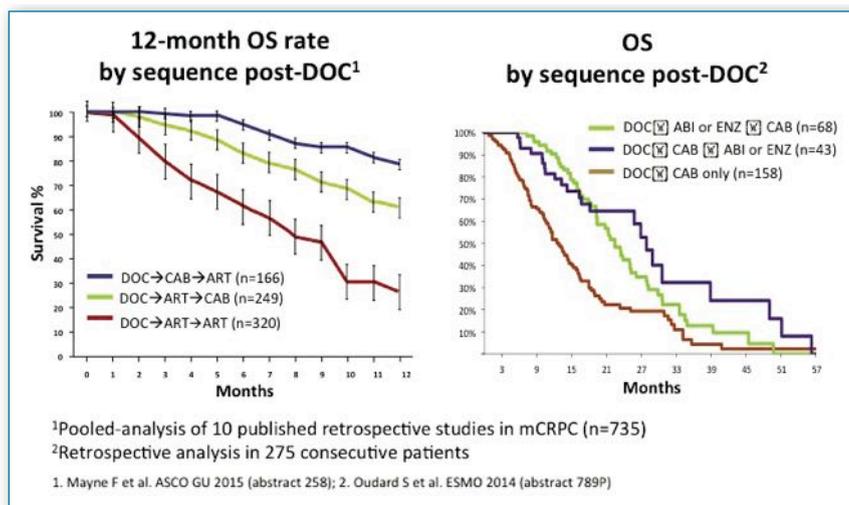


Figura 3. mCRPC: OS dopo docetaxel + ADT vs sola ADT in pazienti ormono-naive con PCa metastatico.

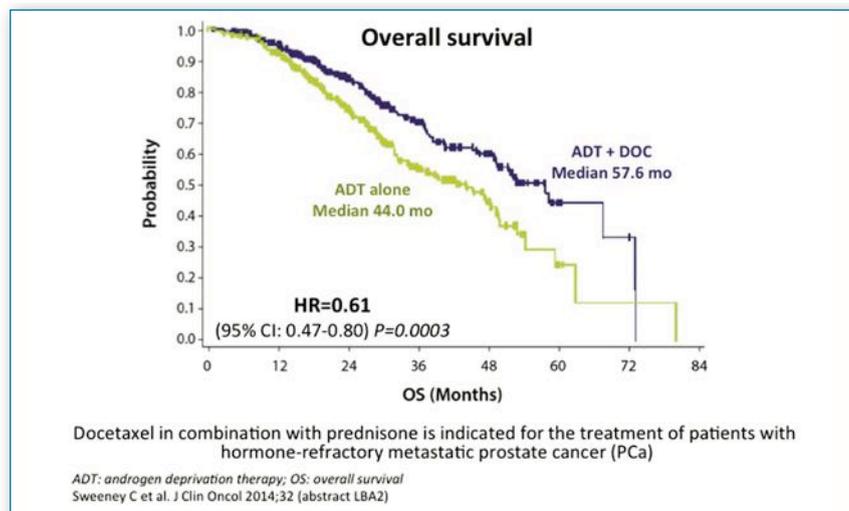


Figura 4. Cancro della prostata: la terapia di deprivazione androgenica (ADT) primaria non prolunga la sopravvivenza nel cancro della prostata localizzato.

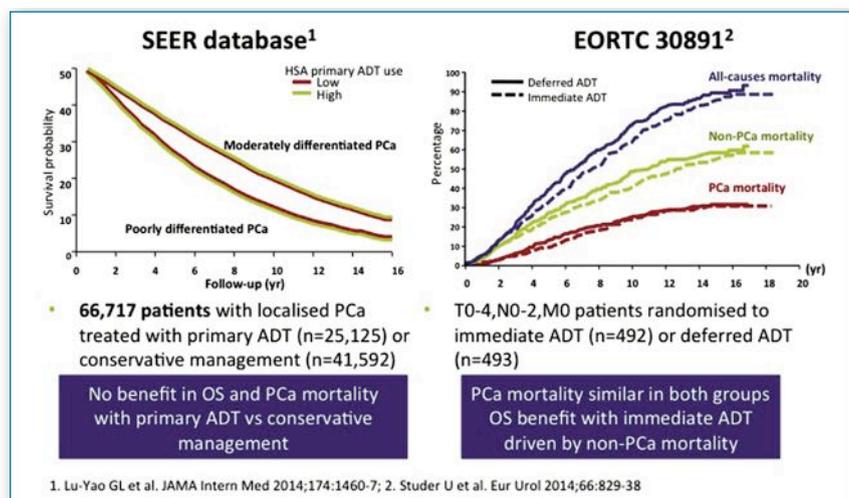
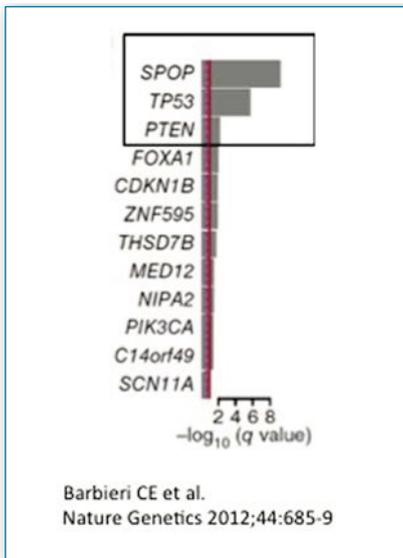


Figura 5. Mutazioni rilevate nel cancro della prostata primitivo ad alto rischio.



indotti dalla ADT. A questo proposito due sono i meccanismi ipotizzati che possono coesistere abbinati: l'adattamento e la proliferazione clonale. L'ADT determina infatti un'apoptosi massiva delle cellule luminali positive per il recettore androgenico (AR⁺) a cui può conseguire l'adattamento delle cellule residue a un basso livello di testosterone o la proliferazione clonale delle cellule AR⁻ (Figura 6).

Negli studi clinici di fase I e II è stato inoltre evidenziato che la resistenza ai farmaci diretti contro i recettori androgenici (abiraterone e enzalutamide) può essere primaria.

Si deve trattare un tumore primitivo che si trova già ad uno stadio metastatico?

Heidenreich A et al. hanno mostrato che la prostatectomia radicale citoriduttiva può essere un'opzione nel trattamento multimodale del cancro della prostata con metastasi ossee minime. Antonarakis et al. (N Engl J Med

2014; 371:1028-38) hanno evidenziato in pazienti con cancro della prostata la presenza in circolo di cellule neoplastiche con una variante del recettore androgenico denominata AR-V7 che è associata a resistenza nei confronti di enzalutamide e abiraterone. Per il trattamento ottimale del mCRPC recentemente un panel di esperti europei ha sottolineato la neces-

sità di sottoporre il paziente a indagine radiologica entro 3 mesi al fine di identificare una resistenza primaria nei confronti dei nuovi farmaci diretti contro il recettore androgenico. Ciò nasce dal fatto che quando si impiega una terapia contro l'AR, il PSA non rappresenta il biomarcatore ottimale per riconoscere la resistenza primaria alla terapia (Figura 7).

Figura 6. Progressione del cancro della prostata nonostante i bassi livelli di testosterone: 2 meccanismi coesistenti.

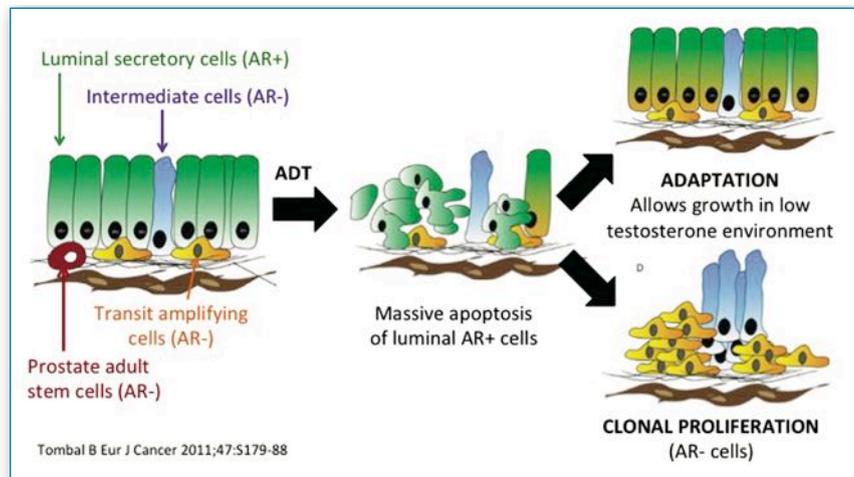
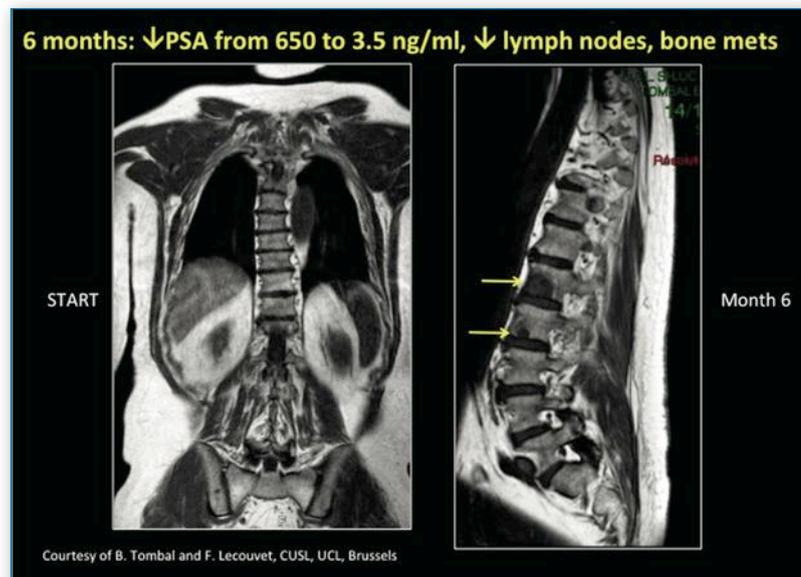


Figura 7. Paziente dello studio AFFIRM (enzalutamide vs placebo) in cui il trattamento con enzalutamide ha determinato una marcata riduzione del PSA e una regressione delle metastasi linfonodali, ma che ha contestualmente sviluppato metastasi ossee.



In conclusione, i dati emersi dai differenti studi clinici indicano una possibile via da seguire per migliorare la sopravvivenza dei pazienti con cancro della prostata, localizzato, ad alto rischio e per identificare i pazienti con resistenza primaria ai farmaci diretti contro il recettore androgenico e sottolineano la necessità di un approccio multidisciplinare nei confronti di questa neoplasia.

Cora N. Sternberg

Mettere in prospettiva l'eterogeneità del cancro della prostata

L'eterogeneità del cancro della prostata è una caratteristica che si riscontra sia nel tumore primitivo dove sono presenti diverse sottoclassi molecolari, sia nelle metastasi (forme avanzate) in cui svolgono un ruolo importante i seguenti fattori:

- Complessità genomica;
- Blocco androgenico;
- Resistenza alle terapie;
- Selezione clonale vs adattamento;
- Presenza di tumore neuroendocrino.

Nel caso del tumore primitivo localizzato è nota l'eterogeneità riferita al *Gleason score* per cui in aree differenti dello stesso tumore si riscontrano punteggi differenti (Figura 8).

La necessità di una migliore stratificazione del rischio di progressione del tumore primitivo ha portato allo sviluppo di analisi genomiche basate sulla valutazione di 17 geni (*Genomic prostate score*, GPS) che si sono dimostrate valide nell'identificare gli uomini che svilupperanno metastasi entro

Figura 8.

Eterogeneità del grado di Gleason in un cancro multifocale della prostata.

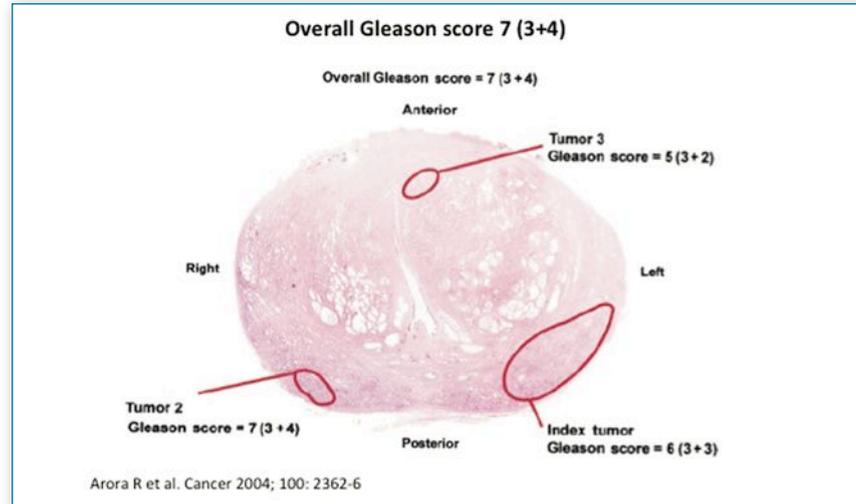


Figura 9.

Flow chart di trattamento del cancro primitivo della prostata in rapporto all'analisi genomica (valutazione di 17 geni).

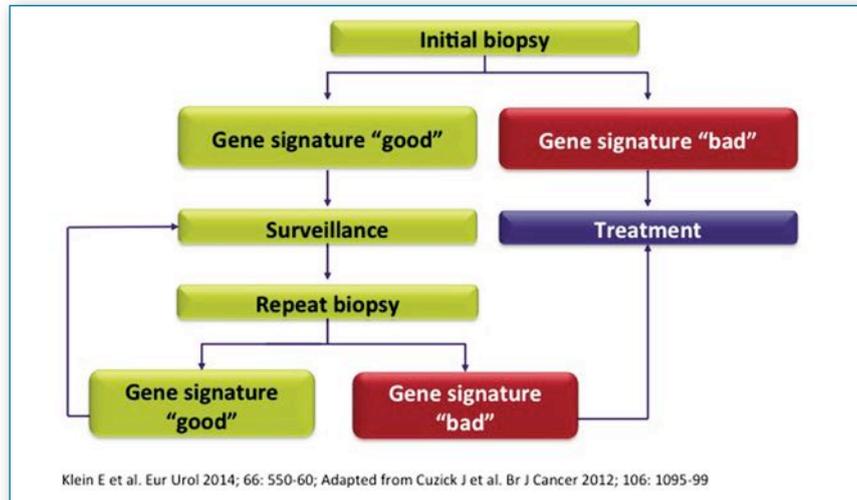
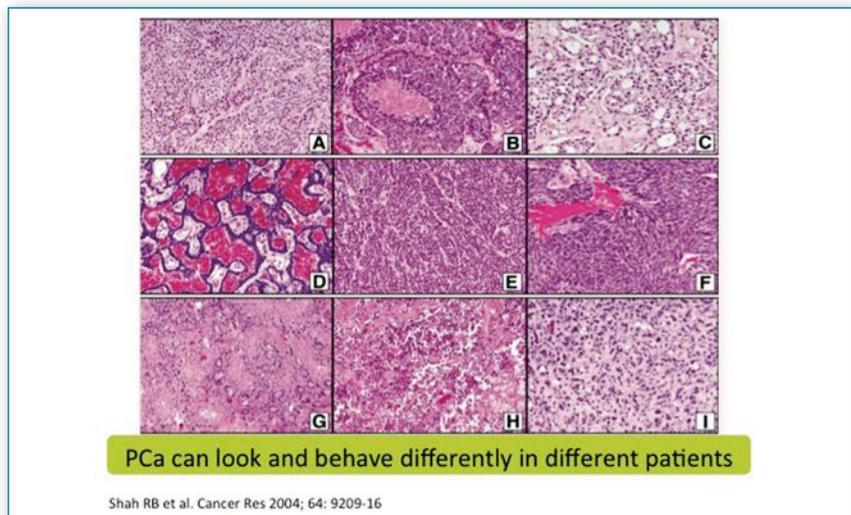


Figura 10.

Eterogeneità istopatologica del cancro della prostata resistente alla castrazione.



5 anni dalla prostatectomia (Klein E et al. *Eur Urol* 2014; 66:550-60).

Sulla base del GPS è stata proposta una flow-chart di trattamento descritta nella Figura 9. Per quanto riguarda il CRPC è necessario ribadire che si tratta di un'entità neoplastica molto eterogenea sia dal punto di vista clinico sia dal punto di vista istopatologico (Figura 10).

Le cellule luminali secretorie sono una popolazione eterogenea: alcune sono AR⁺, alcune producono PSA, alcune sono ben differenziate e rispondono alla terapia ormonale, ma ci sono anche cellule staminali cancerose adulte della prostata (PASC), cellule di transizione amplificanti (TAC) e cellule intermedie (IC) che non rispondono all'ADT (Figura 11).

Pertanto nella stessa biopsia si può osservare la coesistenza di cellule neoplastiche AR⁺ e AR⁻ (Figura 12).

È oggi noto che il cancro della prostata è causato dall'accumulo di mutazioni genetiche nelle cellule staminali e lo studio di alcuni casi clinici ha mostrato che il decesso del paziente per mCRPC (in cui è stata compiuta l'analisi genetica del tumore primitivo e delle metastasi) può essere causato dall'espansione di un clone neoplastico insorto in un'area con un basso grado (Gleason 6) ma con mutazioni in PTEN e in p53.

Grasso AS et al. (*Nature* 2012; 487:239-43) hanno evidenziato la complessità genomica del CRPC e che la carcinogenesi prostatica coinvolge l'alterazione di diversi processi con significativa mutazione di 9 geni (+ altri 3 coinvolti).

Inoltre, Beltran H et al. (*Eur*

Figura 11. Popolazioni cellulari neoplastiche del cancro della prostata.

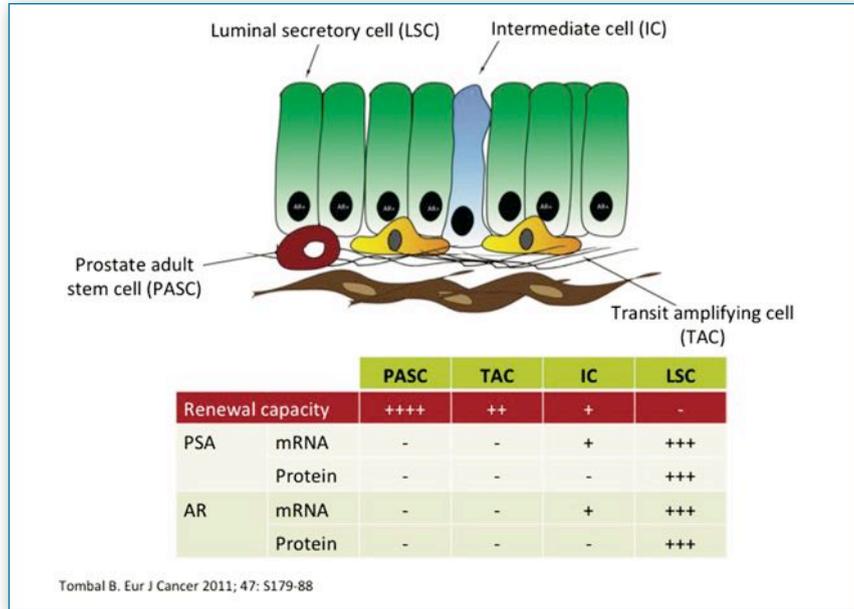
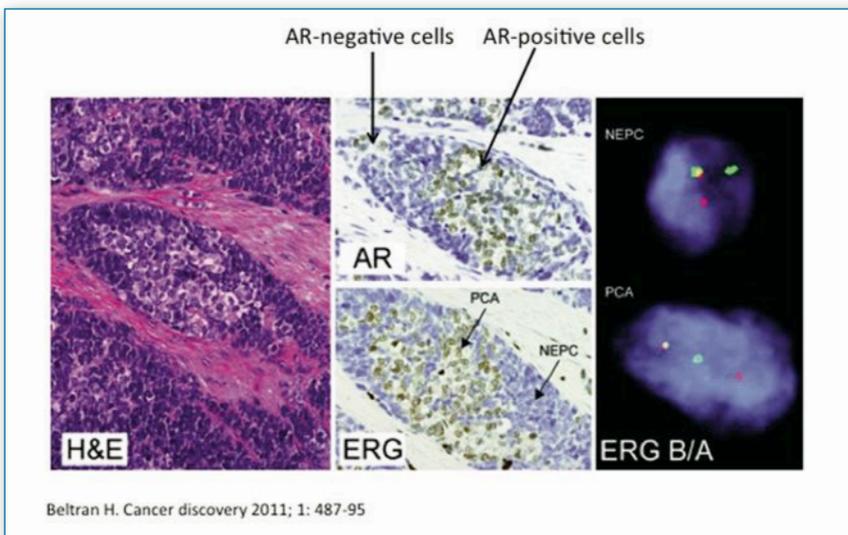


Figura 12. Cancro della prostata: coesistenza di cellule AR⁺ e AR⁻ nella stessa biopsia del medesimo paziente.



Urol 2013; 63:920-6) hanno mostrato che le mutazioni nei processi di riparazione del DNA aumentano in funzione della progressione della malattia. La traduzione di questi studi di base in sviluppo di biomarkers clinici utili per la diagnosi e la prognosi consente il progresso nella cura del cancro della prostata con farmaci specifici (Figura 13).

È pertanto necessario sottoporre

a biopsia anche le metastasi ossee, che possono mostrare una genomica differente dal tumore primitivo.

Per quanto attiene l'eterogeneità legata alla resistenza primaria alla ADT lo sviluppo di nuovi agenti ormonali (abiraterone, enzalutamide e orteronel) ha fornito indicazioni sul fatto che le cellule cancerose della prostata sfuggono all'ADT a causa della riattivazione del recettore

androgenico. Infatti in assenza di testosterone le cellule cancerose della prostata possono produrre autonomamente androgeno o mutare il gene del recettore androgenico per cui serve meno ligando o questo non serve affatto.

La presenza della variante di splicing V7 di AR è l'alterazione considerata più importante.

La variante di splicing V7 è priva del dominio di legame al ligando, cioè della regione in corrispondenza della quale il testosterone si lega all'AR (Figura 14). Antonarakis ES et al. (NEJM 2014; 371:1028-38) hanno dimostrato nei pazienti sottoposti ad ADT una correlazione tra risposta del PSA e presenza della variante di splicing V7 (Figura 15).

Nella variante V7, infatti, tramite la pressione esercitata dall'ADT si selezionano cloni neoplastici ormono-refrattari con caratteristiche molecolari differenti dal tumore primitivo androgeno-dipendente.

Le caratteristiche morfologiche di questi cloni sono quelle di un tumore neuroendocrino (a piccole cellule) dotato di elevata aggressività con elevata possibilità di sviluppare metastasi viscerali (Figura 16).

I risultati degli studi retrospettivi indicano una resistenza crociata tra enzalutamide e abiraterone anche se con intensità differente.

In conclusione, data la marcata eterogeneità del cancro della prostata è necessario studiare approfonditamente la genomica sia del tumore primitivo sia delle metastasi al fine di offrire al paziente il miglior trattamento.

Figura 13.

Miglioramento del trattamento del cancro della prostata attraverso la genomica.

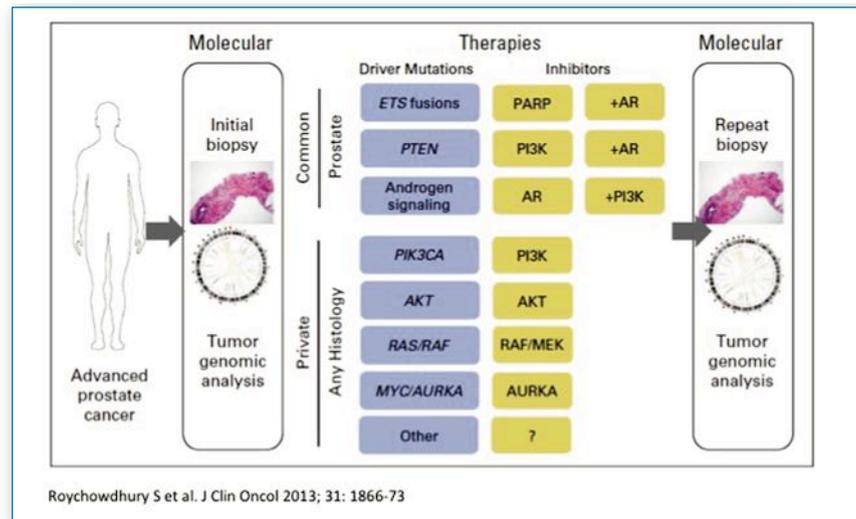


Figura 14.

La variante di splicing AR-V7 come predittore di outcome del trattamento con rabiraterone e enzalutamide nel mCRPC.

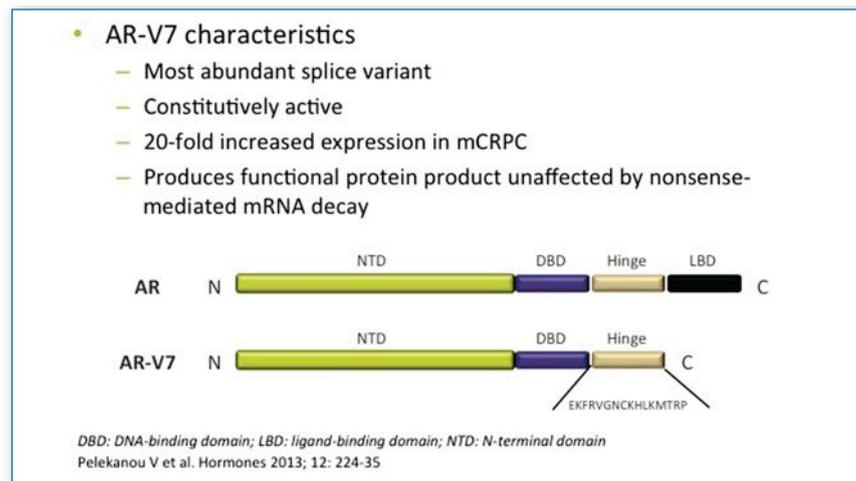


Figura 15.

Risposta biochimica (PSA) in funzione della variante di splicing AR-V7.

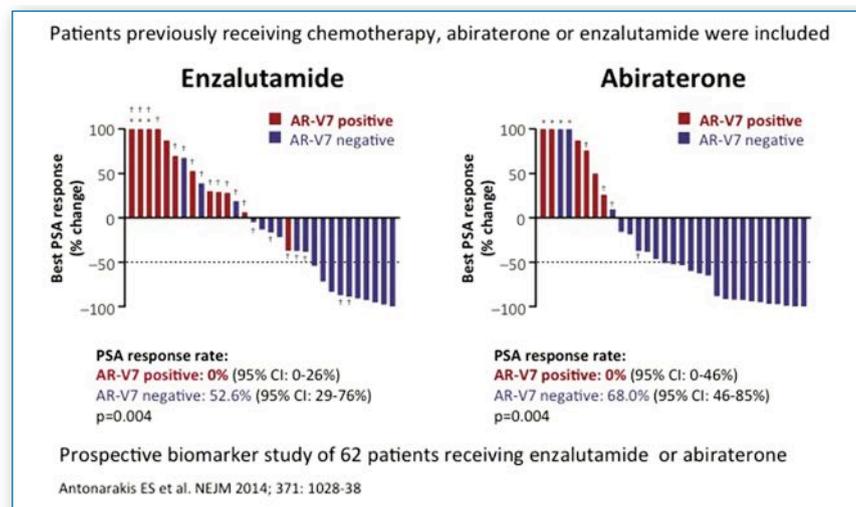
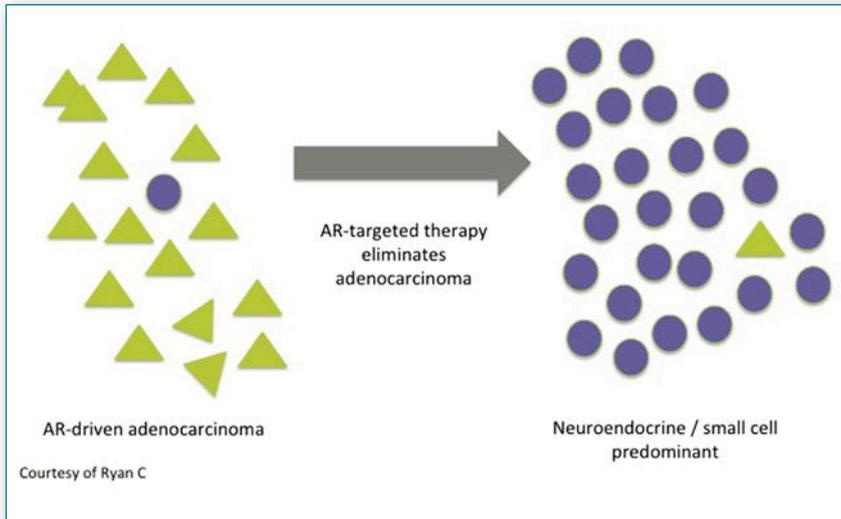


Figura 16.

Modalità di selezione clonale con aumento del fenotipo neuroendocrino per effetto della terapia diretta contro il recettore androgenico.



Stephane Oudard

mCRPC: integrare le nuove conoscenze per ottimizzare i risultati

Attualmente per il cancro avanzato della prostata sono disponibili numerose opzioni terapeutiche a seconda delle differenti situazioni (Figura 17).

Il problema è sapere quale farmaco/i e quale sequenza utilizzare in un determinato paziente. Il *rechallenge* di docetaxel a pazienti con mCRPC è stato valutato tramite piccoli studi retrospettivi, condotti in pazienti selezionati sulla base di una buona risposta iniziale (riduzione del PSA \geq 50%) e con lungo intervallo senza progressione della malattia (\geq 6 mesi) dall'ultima somministrazione di docetaxel; questi studi non hanno mostrato alcun beneficio sulla sopravvivenza, mentre si è riscontrato un aumento di astenia e neuropatia periferica.

Per quanto riguarda i nuovi trattamenti ormonali va considera-

ta l'esistenza di una resistenza primaria. Infatti nello studio COU-301-AA (abiraterone + prednisone) è stata rilevata resistenza primaria in 1 paziente ogni 3, mentre nello studio AF-FIRM (enzalutamide + prednisone) era presente resistenza primaria in 1 paziente ogni 4.

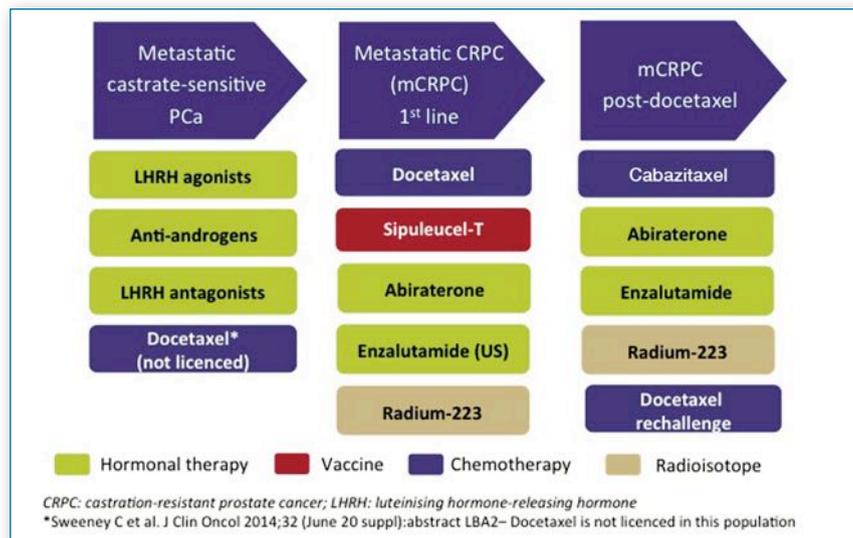
Alla domanda **quali sono i pazienti non responder ad abiraterone e a enzalutamide** hanno iniziato a fornire

spiegazioni i risultati degli studi condotti da *Efstathiou E et al.* (*J Clin Oncol* 2011; 30:637-43; *Eur Urol* 2015; 67:53-60) su pazienti con mCRPC. In entrambi gli studi furono eseguite biopsie midollari transilatiche prima del trattamento, dopo 8 settimane e alla fine del trattamento; i pazienti non responder sono stati definiti quelli trattati per \leq 4 mesi. Per abiraterone i pazienti responder (82%) hanno mostrato nelle loro biopsie midollari un'intensa espressione nucleare di AR e di CYP17, mentre nei non responder (18%) l'espressione di queste proteine è risultata molto bassa. Per enzalutamide il 50% dei pazienti con espressione dell'AR-V7 hanno evidenziato resistenza primaria. È importante sottolineare che la combinazione abiraterone/enzalutamide non permette di vincere la resistenza primaria del mCRPC che rimane presente nel 12% dei pazienti.

Un altro importante quesito è **quali sono i fattori prognostici utili per guidare la scelta del trattamento?**

Figura 17.

Trattamenti oggi disponibili per il cancro della prostata avanzato.



Analisi retrospettive hanno evidenziato che:

- **la durata della risposta alla prima ADT** è predittiva di una scarsa risposta ad abiraterone ed enzalutamide in termini di PFS (*Progression-Free Survival*) (Figura 18);
- **elevati livelli basali di androgeni** sono predittivi di maggiore sopravvivenza;
- **un elevato rapporto neutrofilo/linfociti (NLR > 5)** è indicativo di scarsa risposta ad abiraterone. Per contro, per quanto riguarda questo marker, *Van Soest R et al. (Annals of Oncology 2014; 25 (suppl 4):poster 786)* hanno evidenziato che docetaxel rimane attivo nei pazienti con elevato NLR.
- **la variante splicing AR-V7 è associata a ridotta risposta ad abiraterone e enzalutamide, mentre non influenza la risposta ai taxani** (Figura 19).

Per contro esistono anche pazienti con resistenza primaria a docetaxel che sono stati valutati in 2 studi retrospettivi:

- nel primo sono stati riconsiderati 186 pazienti con mCRPC, 33 dei quali (17,7%) erano refrattari a docetaxel (progressione della malattia entro 3 mesi dall'inizio di docetaxel somministrato ad una dose cumulativa ≥ 225 mg/m²). I trattamenti successivi sono stati cabazitaxel o abiraterone o enzalutamide. L'analisi multivariata ha mostrato un significativo maggior beneficio sulla sopravvivenza globale di cabazitaxel rispetto ai nuovi farmaci ormonali.
- nel secondo studio 44 pazienti con mCRPC sono stati trattati con docetaxel e poi con abira-

Figura 18.

La durata della risposta alla prima ADT potrebbe guidare la scelta del trattamento successivo.

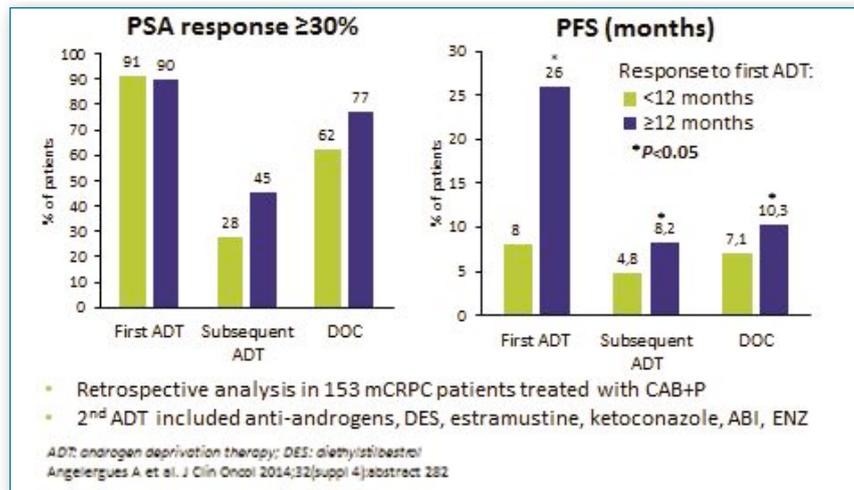


Figura 19.

La variante di splicing AR-V7 sembra essere promettente come fattore predittivo di risposta o di non risposta al trattamento.

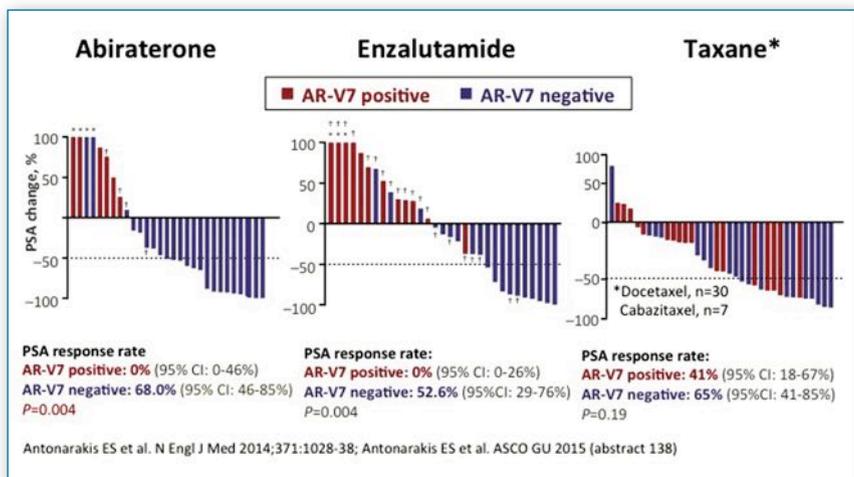


Figura 20.

Gli studi retrospettivi che sembrano indicare una possibile resistenza crociata tra enzalutamide e abiraterone e viceversa.

Author	Year published	N pts	Duration of 2 nd treatment	↓ PSA $\geq 50\%$	Median PFS
ENZ → ABI					
Loriot et al. ¹	2013	38	3 mo	8%	2.7 mo
Noonan et al. ²	2013	30	13 wks	3%	3.6 mo
ABI → ENZ					
Schrader et al. ³	2013	35	4.9 mo	29%	-
Badrising et al. ⁴	2014	61	3 mo	21%	-
Bianchini et al. ⁵	2014	39	2.9 mo	23%	-
Schmid et al. ⁶	2014	35	2.8 mo	10%	-
Brasso et al. ⁷	2014	137	3.2 mo	18%	-

[1-7] trials are retrospective studies in mCRPC pts in post-DOC setting
 1. Loriot Y et al. Ann Oncol 2013;24:1807-12; 2. Noonan KL et al. Ann Oncol 2013;24:1802-7; 3. Schrader AJ et al. Eur Urol 2014;65:30-6; 4. Badrising S et al. Cancer 2014;120:968-75; 5. Bianchini D et al. Eur J Cancer 2014;50:78-84; 6. Schmid SC et al. Adv Ther 2014;31:234-41; 7. Brasso K et al. Eur Urol 2014; doi: 10.1016/j.eururo.2014.07.028; 1-7. Zhang T et al. Expert Opin Pharmacotherap 2014;16:1-9

terone. 7 pazienti sono risultati resistenti a docetaxel e la successiva somministrazione di abiraterone non ha dato esito ad alcuna risposta clinica, biochimica (PSA) e radiologica.

Per il mCRPC esiste una resistenza crociata tra trattamenti?

Studi retrospettivi in pazienti con mCRPC post-docetaxel hanno mostrato che i pazienti che hanno ricevuto abiraterone e che sono andati incontro a progressione della malattia successivamente rispondono molto meno a enzalutamide; ciò è stato osservato anche con la sequenza inversa (Figura 20).

La somministrazione di abiraterone o enzalutamide prima di docetaxel riduce l'efficacia dei taxani?

Schweizer MT et al. (Eur Urol 2014; 66:646-52) hanno evidenziato che i pazienti con CRPC che hanno ricevuto abiraterone prima di docetaxel sono meno responsivi nei confronti del taxano (Figura 21). Questo andamento è stato confermato anche in analisi retrospettive dello studio COU-AA-302 (abiraterone→docetaxel) e dello studio PREVAIL (enzalutamide→docetaxel).

Occorre tuttavia sottolineare che uno studio di Pezaro CJ et al. (Eur Urol 2014; 66:459-65) ha mostrato che nei pazienti con mCRPC in progressione la risposta a cabazitaxel non è influenzata dal precedente blocco ormonale (Figura 22).

Esiste una sequenza ottimale di trattamenti?

L'analisi dei dati di 10 studi condotti in pazienti (735) con mCRPC in cui è stata valutata la percentuale di sopravviven-

Figura 21.

I pazienti con CRPC che hanno ricevuto abiraterone prima di docetaxel potrebbero essere meno responsivi nei confronti del taxano.

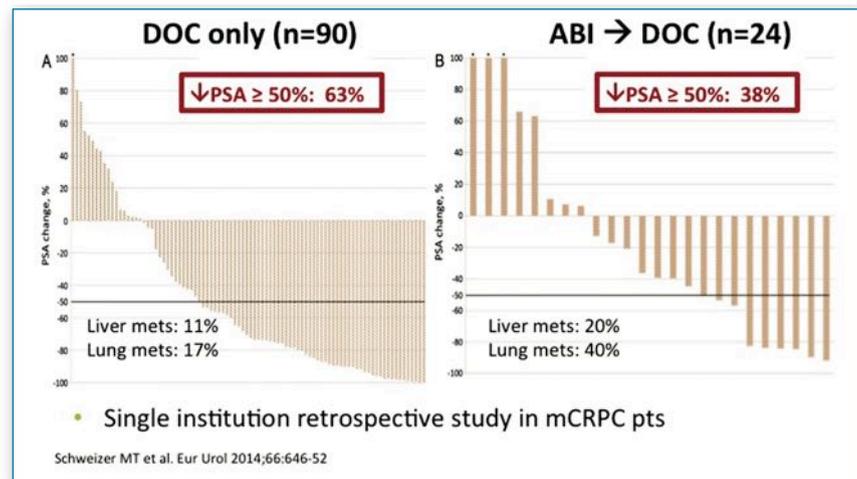


Figura 22.

Nei pazienti con mCRPC in progressione la risposta biochimica (PSA) a cabazitaxel non sembra influenzata dal precedente blocco del recettore androgenico.

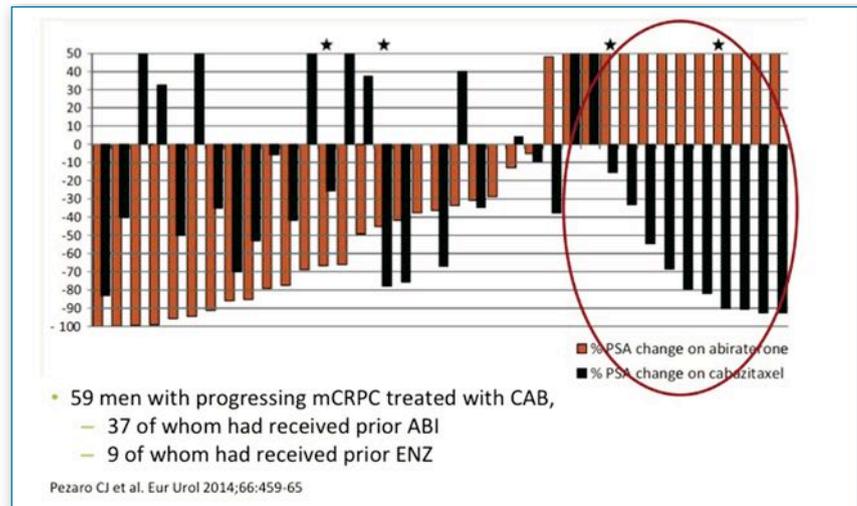


Figura 23.

Nei pazienti con mCRPC la sequenza di trattamento post-docetaxel che determina la miglior OS è: cabazitaxel seguito da abiraterone o enzalutamide (ART).

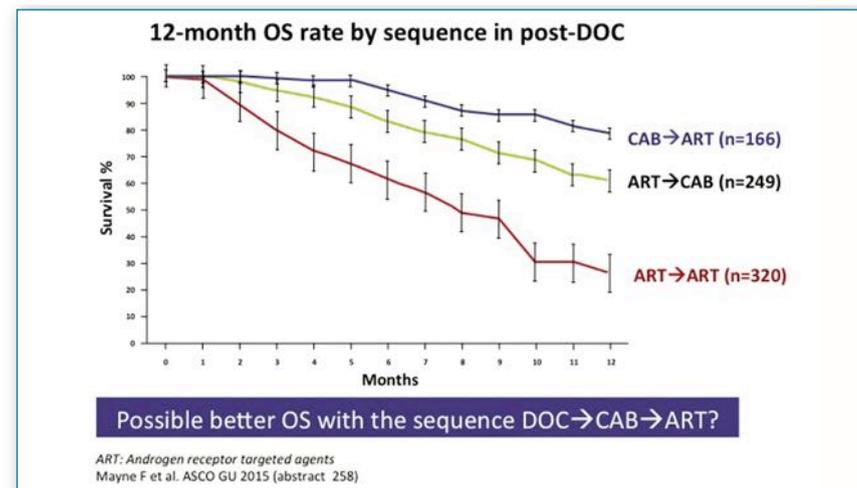


Figura 24.

Caratteristiche dei pazienti trattati con le differenti sequenze di farmaci.

	DOC → CAB n=158	DOC → CAB → ART n=43	DOC → ART → CAB n=74
Median age (yr)	69.0	66.0	68.0
Gleason 8-10(%)	52.7	45.9	48.5
Duration of response to first ADT ≤12 months (%)	36.7	18.6	21.6
ECOG PS 2 or more (%)	16.2	20.5	4.5
Pain (%)	66.5	62.8	38.7
Haemoglobin, median (g/dL)	11.8	12.6	12.9
ALP, median (U/ml)	140.5	185.0	96.0
PSA, median (ng/mL)	108.0	86.0	88.0

Patients treated with DOC→CAB→ABI or ENZ are more likely to have poor PS and pain at initiation of first life-extending therapy post-DOC

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
Ouderd S et al. ESMO 2014 (poster 789F)

Figura 25.

Razionale dello studio CHARTEED.

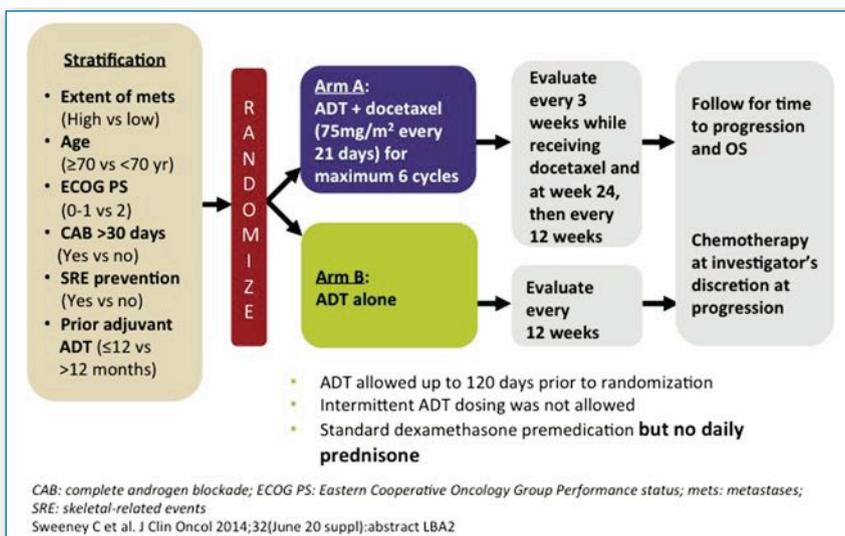
- **Most patients respond to ADT (Huggins, 1941)¹**
 - OS benefit of ADT vs no therapy not well documented
 - Improvements over time due to stage migration in PSA era²
- **High disease burden associated with shorter OS**
 - Poor outcome in case of visceral metastases or bone involvement beyond axial skeleton^{3,4}
- **Docetaxel confers OS benefit in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC)^{5,6}**

ADT: androgen deprivation therapy; OS: overall survival; PSA: prostate-specific antigen

1. Huggins C & Hodges CV Cancer Res 1941;1:293-7; 2. Tangen CM et al. J Urol 2012;188:1164-9; 3. Millikan RE et al. J Clin Oncol 2008;26:5936-42; 4. Eisenberger M et al. N Engl J Med 1998;339:1036-42; 5. Tannock IF et al. N Engl J Med 2004;351:1502-12; 6. Petrylak DP et al. N Engl J Med 2004;351:1513-20

Figura 26.

Studio CHARTEED: criteri di stratificazione e schema di trattamento.



za globale a 12 mesi ha messo in luce che la migliore sequenza è la seguente: docetaxel→cabazitaxel→abiraterone o enzalutamide (Figura 23).

Uno studio retrospettivo su una coorte consecutiva di 275 pazienti trattati con cabazitaxel, eseguito per comprendere i fattori prognostici di sopravvivenza, ha mostrato che la presenza di metastasi viscerali e la breve durata della risposta alla 1^a ADT (≤ 12 mesi) sono predittivi di cattiva prognosi, mentre quest'ultima è migliore se i pazienti sono stati trattati con 3 farmaci (invece di 2) con questa sequenza: docetaxel→cabazitaxel→abiraterone o enzalutamide, con una mediana di sopravvivenza di 55,4 mesi. È inoltre da segnalare che i pazienti post-docetaxel che venivano trattati con cabazitaxel avevano al basale un *Performance Status* peggiore di quelli che invece ricevevano ART (abiraterone o enzalutamide) (Figura 24).

Christopher Sweeney

Risultati dello studio CHARTEED: implicazioni per il futuro

Lo studio CHARTEED è stato condotto negli Stati Uniti per verificare se nei pazienti con cancro della prostata metastatico ormono-sensibile l'aggiunta precoce della chemioterapia alla ADT migliora la sopravvivenza globale.

Il rationale dello studio si è basato su un background di conoscenze indicate nella Figura 25. A ciò si deve aggiungere che l'obiettivo di somministrare la chemioterapia in questa fase della

malattia si fonda sulla possibilità di distruggere sia i cloni cellulari neoplastici AR⁺ sia quelli AR⁻.

Nella Figura 26 sono illustrati i criteri di stratificazione e lo schema di trattamento.

I criteri di inclusione sono stati:

- Cancro della prostata metastatico.
- *Performance status* ECOG 0-2 (2 solo se dovuto al cancro prostatico).
- Funzionalità degli organi (fegato, midollo osseo, rene, cuore, polmone, sistema nervoso) appropriata per la somministrazione di docetaxel.
- Non precedente assunzione di docetaxel.
- Malattia metastatica di elevato volume (metastasi viscerali e/o 4 o più metastasi ossee delle quali almeno 1 localizzata fuori dal bacino e dalla colonna vertebrale); successivamente sono stati arruolati anche pazienti con basso volume metastatico, con stratificazione per questa variabile.

L'endpoint primario dello studio è stata la sopravvivenza globale (OS); gli endpoint secondari sono stati:

- il tasso di risposta biochimica (PSA < 0,2 ng/mL a 6 e 12 mesi);
- il tempo alla progressione biochimica, radiografica o sintomatica;
- il profilo degli eventi avversi e della tollerabilità;
- la qualità di vita (FACT- P) fino a 12 mesi dalla randomizzazione.

Con questi criteri dal 28 luglio 2006 al 21 novembre 2012 sono stati arruolati 790 pazienti.

Un'analisi *ad interim* è stata realizzata con il 53% delle informazioni:

- nell'ottobre 2013 è stata valu-

Figura 27.

Studio CHARTEED: caratteristiche basali dei pazienti dei due gruppi di trattamento.

	ADT + DOC (n=397)		ADT alone (n=393)	
	n	%	n	%
Age (yr)				
Median	64		63	
Volume of mets				
Low	134	33.8%	142	36.1%
High	263	66.2%	251	63.9%
Gleason score				
4-6	21	5.9%	21	6.1%
7	96	26.9%	82	23.9%
8-10	240	67.2%	240	70.0%
PSA (ng/mL) at time of ADT start				
Median	56.0		50.5	
Range	0.4-8,540.1		0.1-8,056.0	
Prior treatment				
No localized Rx	289	72.8%	286	73.0%
Primary radiation	27	6.8%	33	8.4%
Prostatectomy	81	20.4%	73	18.6%
Adjuvant ADT				
Yes	21	5.3%	15	3.8%
Median time from start ADT to randomization				
Months (range)	1.1 (0-3.9)		1.2 (0-3.9)	
No ADT prior to randomization	46	12%	45	11%

DOC: docetaxel
Sweeney C et al. J Clin Oncol 2014;32(June 20 suppl):abstract LBA2

tata la significatività dei criteri precedentemente esposti e i dati sono stati resi pubblici;

- nel gennaio 2014 (dopo una mediana di follow-up di 29 mesi) si sono registrati 136 decessi nel gruppo della sola ADT vs 101 nel gruppo ADT + docetaxel.

Le caratteristiche in condizioni

basali dei pazienti hanno evidenziato che i due gruppi di trattamento sono stati ben bilanciati (Figura 27). La mediana della sopravvivenza globale nel gruppo trattato con la sola ADT è stata di 44 mesi, mentre nel gruppo che ha ricevuto ADT + docetaxel tale endpoint primario è risultato di 57,6 mesi (HR 0,61 IC95%: 0,47-0,80; p = 0,0003) con un incremento di quasi 14 mesi (Figura 28).

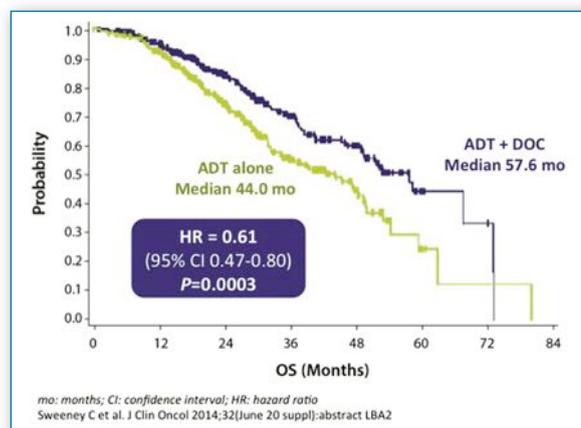
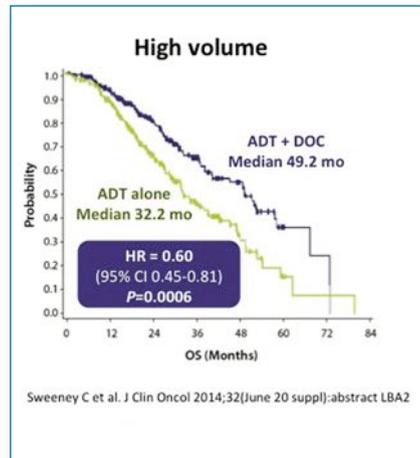


Figura 28.
Studio CHARTEED: endpoint primario (Sopravvivenza globale).

Figura 29.
Studio CHARTEED:
endpoint primario
(Sopravvivenza globale)
nella malattia metastatica
di elevato volume.



I casi di morte dovuti al cancro della prostata sono stati 112/136 nel gruppo sola ADT e 84/101 nel gruppo ADT + docetaxel.

L'analisi della sopravvivenza globale in rapporto all'estensione delle metastasi all'inizio dell'ADT ha evidenziato un prolungamento di 17 mesi della mediana nella malattia metastatica ad elevato volume (Figura 29), mentre nella malattia a basso volume l'endpoint primario non è stato raggiunto in nessuno

dei due gruppi, probabilmente perché questi pazienti vivono più a lungo.

Lo studio CHARTEED ha mostrato che l'aggiunta di docetaxel all'ADT ha fornito un beneficio in termini di sopravvivenza globale in tutti i sottogruppi di pazienti.

Anche i risultati degli endpoint secondari hanno mostrato un significativo più favorevole andamento nel gruppo trattato con ADT + docetaxel rispetto al gruppo che ha ricevuto solo ADT (Figura 30). In particolare:

- la mediana del tempo di progressione a CRPC (biochimica, dei sintomi o radiografica) è stata 14,7 mesi nel gruppo ADT e di 20,7 mesi nel gruppo ADT + docetaxel.
- la mediana del tempo di progressione clinica (dei sintomi o radiografica) è passata da 19,8 mesi nel gruppo ADT a 32,7 mesi nel gruppo ADT + docetaxel.

Dopo la progressione nel gruppo ADT (393 pazienti) 129 pazienti hanno ricevuto docetaxel, 99 antiandrogeno/ketocozonazolo, 79 abiraterone/enzalutamide; nel gruppo ADT + doce-

taxel (397 pazienti) 92 pazienti hanno ricevuto abiraterone/enzalutamide, 87 antiandrogeno/ketocozonazolo e 54 radioterapia.

Tossicità non-ematologica nel gruppo ADT + docetaxel:

- stanchezza di grado 3 nel 4% dei pazienti;
- reazione allergica di grado 3 nel 2% dei pazienti;
- tromboembolia di grado 4 nel 1% dei pazienti;
- 1 caso di morte improvvisa.

Tossicità ematologica nel gruppo ADT + docetaxel:

- neutropenia di grado 3 nel 3% dei pazienti;
- neutropenia di grado 4 nel 9% dei pazienti;
- neutropenia febbrile di grado 3 nel 4% dei pazienti;
- neutropenia febbrile di grado 4 nel 2% dei pazienti.

Le tossicità ematologica e non ematologica di grado peggiore per paziente sono state 16% di grado 3 e 12% di grado 4.

Le conclusioni tratte dai risultati dello studio CHARTEED sono state:

- nei pazienti con cancro della prostata ormono-sensibile la combinazione della ADT standard + 6 cicli di docetaxel migliora significativamente, rispetto alla sola ADT, la sopravvivenza globale;
- il beneficio nei pazienti con elevato volume di metastasi è stato chiaro e giustifica l'onere del trattamento a patto che i pazienti siano idonei per la chemioterapia;
- il follow-up dei pazienti con basso volume metastatico non è sufficientemente lungo.

Figura 30.
Studio CHARTEED: endpoint secondari.

	ADT + DOC (n=397)	ADT alone (n=393)	P	HR (95% CI)
PSA <0.2 ng/mL at 6 mo	27.5%	14.0%	<0.0001	
PSA <0.2 ng/mL at 12 mo	22.7%	11.7%	<0.0001	
Median time to CRPC (mo) biochemical, symptoms, or radiographic	20.7	14.7	<0.0001	0.56 (0.44-0.70)
Median time to clinical progression (mo) symptoms or radiographic	32.7	19.8	<0.0001	0.49 (0.37-0.65)

Sweeney C et al. J Clin Oncol 2014;32(June 20 suppl):abstract LBA2

Quale è il razionale per definire la malattia ad elevato volume?

Nello studio SWOG S8894 (Eisenberger M et al. *N Engl J Med* 1998; 339:1036-42), in cui si è indagata la sopravvivenza globale dopo orchietomia bilaterale ± flutamide, in pazienti con cancro della prostata metastatico stratificati in rapporto all'estensione della malattia (malattia estesa = interessamento dello scheletro appendicolare (± coinvolgimento dello scheletro assiale), metastasi viscerali (polmone o fegato) o con entrambi) si è osservato che la mediana della sopravvivenza globale nel gruppo orchietomia era in rapporto all'estensione metastatica: nelle forme a bassa carica ha raggiunto 51 mesi, nei pazienti con elevata carica tale valore è stato di 27,5 mesi.

Nello studio MDACC (Millikan RE et al. *J Clin Oncol* 2008; 26:5936-42) in cui si è verificata la sopravvivenza globale dopo ADT ± chemioterapia in pazienti con cancro della prostata di basso o elevato volume (almeno 3 metastasi ossee o con estensione viscerale) si è preso atto che la mediana di sopravvivenza globale con la sola ADT era di 7,8 anni nei pazienti con basso volume e di 3,1 anni in quelli con elevato volume.

Nello studio CHARTEED (Sweeney C et al. *J Clin Oncol* 2014; 32 (June 20 suppl): abstract LBA2) per definire l'elevato volume sono state fuse tutte le precedenti classificazioni e sono stati utilizzati il numero e le sedi delle metastasi per minimizzare l'errata classificazione dei pazienti, tenendo conto di questi punti:

- la malattia oligometastatica è stata definita da 3 o meno metastasi anche se una di queste era localizzata alla colonna vertebrale e alla pelvi;
- le alterazioni degenerative della colonna e della pelvi lette come cancro aumentano erroneamente il numero delle metastasi.

A proposito degli altri sforzi per una chemioterapia precoce del cancro della prostata ormonosensibile si possono confrontare i risultati dello studio

CHAARTED (Sweeney C *Clin Oncol* 2014; 32 (June 20 suppl): abstract LBA2) e quelli dello studio GETUG15 (Gravis G et al. 2015 ASCO-GU abstract 140) (Figure 31-33).

Nello studio GETUG15 sono stati arruolati 385 pazienti con cancro della prostata ormonosensibile che sono stati trattati ADT o con ADT + 9 cicli di docetaxel: la mediana di sopravvivenza globale con docetaxel ha raggiunto 60,9 mesi mentre con sola ADT è stata di 46,6.

Figura 31. Sopravvivenza globale: studio CHARTEED vs studio GETUG15.

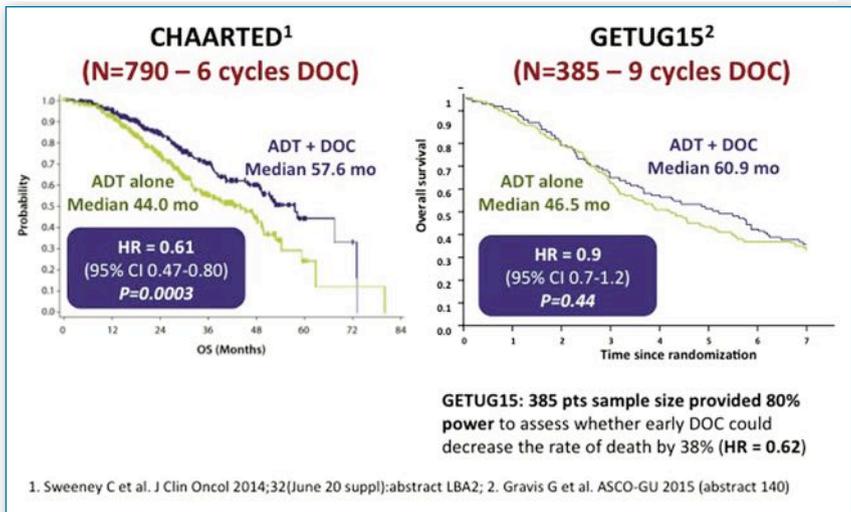
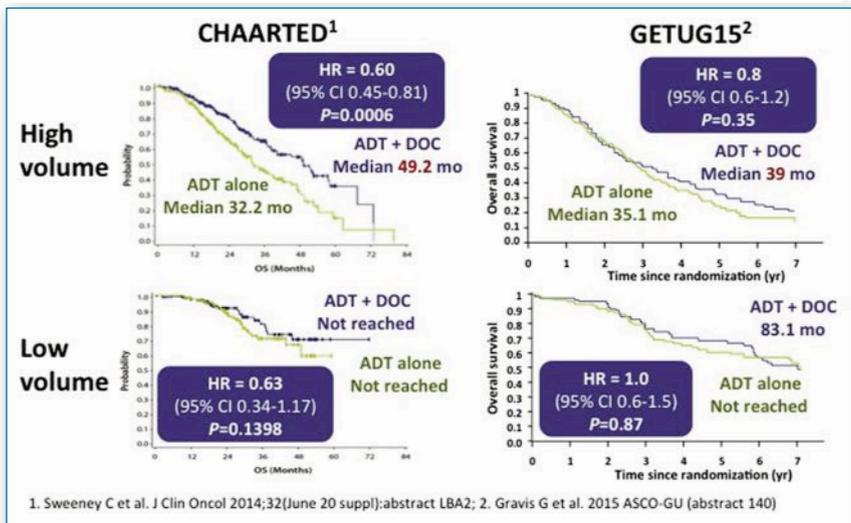


Figura 32. Sopravvivenza globale in rapporto al volume della malattia: studio CHARTEED vs studio GETUG15.



C'è discrepanza tra i risultati dello studio CHAARTED e quelli dello studio GETUG15 nella mediana di sopravvivenza globale (Figura 31) e tale discrepanza è anche presente quando si confrontano i risultati in rapporto al volume della malattia (Figura 32). Inoltre esistono differenze an-

che nei successivi schemi di trattamento (Figura 33).

In definitiva le diversità rilevate tra i due studi sopracitati e le conseguenti principali riflessioni sono:

- maggiori successive terapie di estensione vita nello studio CHAARTED (ciò può spiegare la più lunga sopravvi-

venza globale nel gruppo ADT + docetaxel con elevato volume di malattia nello studio CHAARTED);

- lo studio GETUG15 ha arruolato quasi la metà dei pazienti dello studio CHAARTED (ciò spiega la minor potenza statistica);
- lo studio GETUG15 ha evidenziato un maggior numero di decessi non correlati al cancro della prostata (ciò ha diluito i benefici del controllo del cancro);
- la sopravvivenza globale è probabilmente in rapporto al numero di terapie prolunganti la vita nei pazienti con cancro prostatico avanzato.

In futuro saranno disponibili i risultati dello studio STAMPEDE in cui il gruppo di controllo trattato con sola ADT avrà un follow-up mediano di 20 mesi, mentre i gruppi di confronto saranno trattati con ADT + docetaxel e ADT + docetaxel + acido zoledronico.

Figura 33.

Terapie successive: studio CHARTED vs studio GETUG15 (prima analisi 2011).

	CHAARTED ¹		GETUG15 ²	
	ADT + DOC N=397	ADT alone N=393	ADT + DOC N=192	ADT alone N=193
No. failed	145	174	142	156
Docetaxel	49	129	54	120
Cabazitaxel	43	29	3	2
Abiraterone/ enzalutamide	92 (some or placebo)	79 (some or placebo)	15	15
Sipuleucel-T	20	18	0	0
Total CRPC	204 in 145 pts	255 in 174 pts	72 in 142 pts	137 in 156 pts
Total non-LH	204 + 397 = 601 in 397 pts	255 in 393 pts	72 + 192 = 264 in 192 pts	137 in 193 pts

LHRH: luteinising-hormone-releasing hormone
1. Sweeney C et al. J Clin Oncol 2014;32(June 20 suppl):abstract LBA2; 2. Gravis G et al. Lancet Oncol 2013;14:149-58