

# Nuove prospettive di terapia medica nel carcinoma della prostata non metastatico resistente alla deprivazione androgenica (M0 CRCP)

**Il tumore della prostata resistente alla deprivazione androgenica non metastatico è una condizione poco frequente ma nella quale sta emergendo sempre di più l'importanza di intervenire precocemente con nuovi farmaci al fine di ritardare la comparsa di metastasi e di prolungare la sopravvivenza, garantendo una buona qualità di vita, dei pazienti.**



**Dott.ssa Rita Leporati**  
Oncologia Medica  
Fondazione IRCCS  
Istituto Nazionale dei  
Tumori, Milano

Il tumore della prostata è il più frequente nel sesso maschile, ma è anche quello per cui si è assistito al maggior calo della mortalità nel corso degli ultimi anni, come conseguenza delle strategie di prevenzione e delle nuove terapie disponibili.

Il cardine della terapia del tumore alla prostata rimane la terapia volta a bloccare l'azione degli ormoni androgeni, ottenuta mediante l'iniezione mensile, trimestrale o seme-

strale di analoghi (o di antagonisti) di ormoni endogeni che stimolano la produzione di testosterone.

Ci sono casi in cui questa terapia, dopo un iniziale beneficio, diventa non più efficace per contrastare la progressione della malattia: si parla allora di **carcinoma della prostata "resistente alla castrazione"** (CRCP) per definire una forma avanzata della patologia in cui il tumore progredisce nonostante la terapia che blocca l'azione degli androgeni, e nonostante la riduzione dei livelli di testosterone nell'organismo. Il carcinoma della prostata resistente alla castrazione è definito dalla progressione della malattia in corso di terapia anti-androgenica, in presenza di bassi valori di testosterone circolante (inferiori a 50 ng/dL) e di un rialzo del marcatore tumorale (PSA superiore a 2 ng/mL).

Si stima che fino al 7% dei pazienti con tumore alla prostata possa sviluppare una malattia resistente alla castrazione in assenza di metastasi. Si tratta di una popolazione di pazienti che ha ricevuto un trattamento locale di tipo chirurgico o radioterapico e ha avviato una terapia

ormonale per rialzo del PSA, con iniziale riduzione del marcatore. In caso di nuovo rialzo del marcatore tumorale, in assenza di metastasi identificabili agli esami radiologici standard (TAC e scintigrafia ossea), si parla di **carcinoma della prostata non metastatico "resistente alla castrazione"** (M0 CRCP).

## Perché può essere indicato anticipare l'avvio di una terapia medica?

I pazienti con malattia "resistente alla castrazione" non metastatica generalmente non presentano sintomi e conducono una vita attiva, ma si stima che un terzo dei casi svilupperà metastasi entro due anni, cosa che determinerà un peggioramento del loro stato di salute. Fino a poco tempo fa, le scelte terapeutiche disponibili in questo setting di malattia comprendevano la prosecuzione della sola terapia di blocco androgenico.

Lo sviluppo di metastasi rappresenta la principale causa di morte associata al tumore della prostata. In particolare, il diffondersi della malattia alle ossa è un evento frequente che può provocare com-



### Quali sono le prospettive terapeutiche?

Pur trattandosi di una condizione relativamente poco frequente tra i pazienti con tumore della prostata, è importante intervenire precocemente; per questo motivo negli ultimi anni diversi farmaci sono stati oggetto di studi clinici con l'obiettivo finale di prolungare il tempo di insorgenza delle metastasi e di aumentare la sopravvivenza dei pazienti.

Tra i farmaci più promettenti in questo setting ci sono gli inibitori orali del recettore per gli androgeni, già utilizzati nella malattia metastatica con buoni risultati, in quanto in grado di superare la resistenza alla terapia androgeno-deprivativa, che si instaura ad un certo punto della storia della malattia. Si tratta di farmaci che agiscono legandosi al recettore degli androgeni con un'elevata affinità ed esercitando una forte attività antagonista, inibendo così la funzione del recettore e la crescita delle cellule di carcinoma prostatico.

La loro efficacia nel prolungare il tempo all'insorgenza delle metastasi è stata confrontata con un placebo in un gruppo di pazienti con tumore della prostata "resistente alla castrazione" non metastatico che presentavano fattori di rischio per malattia aggressiva. Gli studi clinici di questi farmaci hanno dimostrato una certa efficacia: si parla di un **prolungamento dell'intervallo libero da metastasi fino a 35-40 mesi**, contro i 15-18 mesi del gruppo di pazienti che non avevano ricevuto il farmaco. Un certo effetto è stato dimostrato anche in termini di prolungamento della sopravvivenza: si parla di 70 mesi per i pazienti che avevano ricevuto il farmaco sperimentale, contro i 60 mesi di chi non lo aveva ricevuto. Ad oggi, in Italia, due farmaci sono stati approvati e rimborsati dal sistema sanitario nazionale per il trattamento del tumore della prostata

plicanze definite "eventi scheletrici correlati". Questi ultimi interferiscono con la qualità della vita, limitando l'autonomia dei pazienti, e sono responsabili di alti costi per il servizio sanitario nazionale. I costi diretti sanitari attribuibili alla comparsa di fratture da metastasi scheletriche sono rilevanti e sono legati per lo più alla necessità di ricovero ospedaliero e alle terapie di riabilitazione. Da qui l'importanza di aumentare l'impiego di farmaci efficaci nel prevenire e ridurre il rischio di metastasi, in particolare quelle ossee e dei conseguenti eventi scheletrici correlati, anche al fine di contenere i costi elevati dell'assistenza ospedaliera.

In generale, anticipare l'avvio di un trattamento curativo a questa fase di malattia "resistente alla castrazione" non metastatica, con l'obiettivo di ritardare il più possibile il momento di insorgenza delle metastasi, assume un'importanza fondamentale per garantire una

migliore qualità di vita ai pazienti, ritardare la comparsa di qualsiasi tipo di sintomo correlato alla malattia e ritardare la necessità di trattamenti chemioterapici.

Dagli studi clinici è emerso che non tutti i pazienti con tumore della prostata "resistente alla castrazione" non metastatico beneficerebbero allo stesso modo dell'avvio di una nuova linea di terapia, ma solo quelli che presentano fattori di rischio per malattia più aggressiva: un tempo di raddoppiamento del PSA inferiore a dieci mesi è stato associato ad un maggior rischio di sviluppare metastasi.

Per i pazienti che, invece, presentano una più lenta risalita del marcatore, indice di una malattia meno aggressiva, non è stato dimostrato nessun vantaggio dall'avvio di una nuova terapia e, ad oggi, è consigliata la prosecuzione della terapia androgeno-deprivativa e il monitoraggio periodico del PSA ogni tre-quattro mesi.



resistente alla castrazione non metastatico ad alto rischio, **apalutamide e darolutamide**.

### Quali pazienti potrebbero beneficiarne di più?

Gli obiettivi terapeutici nel carcinoma prostatico non metastatico ad alto rischio consistono nel ritardare la comparsa di metastasi e prolungare la sopravvivenza globale, mantenendo invariata la qualità di vita. Infatti, l'altro lato della medaglia dell'avvio precoce di una terapia in questo setting è rappresentato dall'esposizione agli effetti collaterali che potrebbero derivare da questi nuovi farmaci. Pur complessivamente ben tollerati (certamente con un profilo di tossicità molto diverso da quello di una chemioterapia), non sono infatti privi di tossicità. È quindi importante selezionare accuratamente a quali pazienti proporre un determi-

nato trattamento, il quale dovrebbe essere personalizzato valutando la complessità generale del paziente, le comorbidità e le eventuali fragilità e, in alcuni casi la sua età e speranza di vita, includendo in questa valutazione, oltre al risultato oncologico in sé, anche gli aspetti inerenti la qualità della vita e tenendo conto delle preferenze del paziente rispetto ai trattamenti proposti. È, inoltre, molto importante tenere conto della assunzione concomitante di altri farmaci per altre patologie, perché potrebbero causare interazioni con gli inibitori del recettore per gli androgeni e ridurre l'efficacia dei farmaci stessi o aumentarne gli effetti collaterali. La decisione di iniziare un trattamento in questo setting viene solitamente presa dopo la discussione collegiale del caso, unendo le competenze di più specialisti. La gestione multidisciplinare, che nel caso del

tumore della prostata prevede la collaborazione di urologo, radioterapista, oncologo medico, radiologo, oltre che di andrologo, fisiatra e palliativista, garantisce una visione d'insieme del paziente e ne permette la presa in carico in tutte le fasi della malattia. La presa in carico complessiva e multidisciplinare del paziente è importante sia al momento della diagnosi iniziale che ad ogni snodo decisionale; per questo è fondamentale, anche nella fase di diagnosi di resistenza alla castrazione, la condivisione tra i vari specialisti sia della scelta diagnostica (quali esami fare?) che della scelta terapeutica, tenendo al centro le aspettative del paziente. Questo porta a un miglioramento delle scelte stesse, nell'interesse del paziente, e a una riduzione dei costi sanitari, per una miglior garanzia di appropriatezza. ■