

# Tutte le cure per controllare la malattia

La disponibilità di nuovi farmaci in grado di migliorare il controllo del tumore della prostata anche in fase avanzata ha cambiato in modo radicale la storia della malattia, aprendo delle prospettive inimmaginabili fino a pochi anni fa. La gestione ottimale di queste terapie, anche in senso multidisciplinare, consente di coniugare la cronicizzazione della malattia e il mantenimento della qualità di vita dei pazienti.



**Dott. Orazio Caffo**

Oncologo Medico  
 Coordinatore  
 Comitato Scientifico SIUrO  
 Società Italiana di Urologia  
 Oncologica

Il carcinoma della prostata rappresenta il tumore più frequente nella popolazione maschile ma, fortunatamente, non è sempre aggressivo e per tale motivo la maggior parte dei pazienti può considerarsi guarito dopo un trattamento radicale locale, chirurgico o radioterapico. Inoltre, in questi ultimi decenni l'evoluzione delle tecniche chirurgiche e radioterapiche ha consentito di ridurre sensibilmente l'impatto di queste terapie sullo stato di benessere fisico e sulla qualità di vita dei pazienti. La maggiore conoscenza della biologia della malattia ha anche accresciuto la consapevolezza che, in alcuni casi

selezionati a bassa aggressività, è possibile monitorare la malattia nel tempo, riservando i trattamenti radicali solo al momento in cui essa diventasse più aggressiva.

## La malattia "ormono-sensibile"

Nonostante questo, una quota di pazienti sottoposti a terapia radicale presenta una ripresa della malattia che può essere trattata con una terapia che riduce la produzione degli androgeni. La terapia deve essere somministrata regolarmente per via intramuscolare una volta al mese oppure ogni tre mesi. Questa terapia produce un effetto anti-an-

drogeno, cioè un effetto di inibizione degli ormoni sessuali maschili, che rappresentano una sorta di “carburante” per il tumore della prostata. Una possibilità alternativa è quella di ridurre l’effetto degli androgeni attraverso il blocco dei recettori a cui essi si legano nel nostro organismo: in questo caso si utilizza una compressa da assumere giornalmente, con un dosaggio diverso a seconda se sia somministrata da sola o insieme alla puntura che riduce la produzione degli stessi ormoni.

In alcuni pazienti la ripresa della malattia può essere semplicemente legata ad un aumento del PSA (progressione biochimica) mentre in altri si possono manifestare dei sintomi dovuti alla localizzazione di cellule tumorali in organi diversi, più frequentemente alle ossa e ai linfonodi (metastasi). Nel primo caso, l’aumento del marcatore segnalato dagli esami del sangue non è accompagnato da altri segni di malattia (sintomi e/o alterazione degli esami radiologici): in questa situazione la reale utilità di iniziare subito una terapia anti-androgenica va valutata caso per caso e discussa con i medici (anche alla luce dei possibili effetti collaterali della terapia, di cui parleremo più avanti). Nel caso di alcuni pazienti sottoposti a chirurgia per l’asportazione del tumore primitivo potrebbe essere anche indicato un trattamento radioterapico nella sede dove si trovava la ghiandola prostatica asportata (radioterapia di salvataggio).

Se, invece, la malattia si ripresenta in organi diversi è indicato iniziare una terapia anti-androgenica: questa terapia in molti casi è in grado di controllare l’evoluzione della malattia per un periodo prolungato di tempo, anche per anni. Anche in questo caso un aumento del PSA può rappresentare un campanello d’allarme ma è importante prestare attenzione ad alcuni sintomi che possono comparire e che non vanno sottovalutati. Per esempio, la comparsa di dolori persistenti in

zone localizzate del corpo oppure l’improvvisa comparsa di stanchezza o difficoltà a svolgere delle attività (come camminare o salire le scale) che fino a poco tempo prima venivano svolte senza problemi.

Esistono però dei casi, per fortuna non numerosi, in cui il tumore della prostata presenta delle metastasi già al momento della diagnosi: anche se, spesso, questi casi vengono diagnosticati a seguito della comparsa di disturbi urinari accompagnati da un aumento del PSA, possono essere presenti dolori a livello osseo o facile affaticamento. In questa situazione, non essendoci evidenze per le quali il trattamento del tumore primitivo aumenti le possibilità di controllare la malattia, può essere iniziata subito la terapia anti-androgenica. Recenti studi, inoltre, suggeriscono che in casi selezionati in cui la malattia si presenta fin dalla diagnosi con delle localizzazioni ossee, l’iniziale somministrazione di un chemioterapico, il docetaxel, per 6 cicli in aggiunta alla terapia anti-androgenica determina un significativo miglioramento del controllo della malattia.

Come già sottolineato prima, la terapia anti-androgenica, specie se somministrata per molto tempo, può provocare una serie di effetti collaterali che possono influenzare negativamente lo stato di salute dei pazienti e che possono essere

adeguatamente contrastati con dei semplici accorgimenti. Una delle conseguenze più rilevanti, ma al tempo stesso meno conosciute, è legata alla riduzione della massa ossea: in pratica, una prolungata riduzione dei livelli di androgeni può determinare un quadro di osteopenia o, addirittura, di osteoporosi. Per contrastare questo effetto si può discutere con il medico l’opportunità di assumere regolarmente della Vitamina D e del calcio; più recentemente c’è anche la possibilità di effettuare terapia con un farmaco, il *denosumab*, che, somministrato sottocute ogni 6 mesi, blocca i meccanismi di perdita della massa ossea. In ogni caso, l’attività fisica regolare e un’alimentazione equilibrata contribuiscono in maniera significativa a contrastare gli effetti della terapia anti-androgenica che influisce negativamente anche sul metabolismo dei lipidi e sulle masse muscolari.

### La malattia resistente alla “castrazione”

La terapia anti-androgenica è in grado di controllare anche per molto tempo il tumore della prostata, anche se non più localizzato. In alcuni casi, dopo un periodo variabile di tempo, la terapia anti-androgenica non è più in grado di controllare la malattia, che progredisce sviluppando ulteriori metastasi: questa

### Dal tumore “ormonorefrattario” a quello “resistente alla castrazione”

Il termine di tumore della prostata resistente alla castrazione è la traduzione letterale di “castration-resistant prostate cancer”, termine anglosassone che fa riferimento ad una malattia che progredisce nonostante i bassi livelli di testosterone che si ottengono con la terapia farmacologica di deprivazione androgenica. Un tempo questo quadro clinico veniva definito come tumore ormonorefrattario, ma tale termine non viene più considerato scientificamente appropriato visto che anche dopo i trattamenti ormonali convenzionali la progressione della malattia viene ancora sostenuta dagli androgeni prodotti dallo stesso tumore e può essere ancora controllata con i farmaci ormonali di nuova generazione.

fase della malattia viene definita come “tumore della prostata resistente alla castrazione”. Mentre, fino a pochi anni fa, in questa situazione non vi erano di fatto delle terapie efficaci, nel corso dell’ultimo decennio sono state sperimentati diversi farmaci, tutti in grado di prolungare anche per molto tempo il controllo della malattia, utilizzando anche meccanismi di azione diversi.

Ad esempio sono disponibili due farmaci ormonali di nuova generazione, l’*abiraterone* e l’*enzalutamide*, che sono somministrati insieme alla terapia intramuscolare che inibisce la produzione degli androgeni. L’*abiraterone* viene somministrato per via orale (quattro compresse da assumere tutte insieme ogni giorno lontano dai pasti) insieme a delle piccole dosi di cortisone: esso riduce la produzione degli androgeni che le cellule tumorali sono in grado di produrre da sole. La terapia è ben tollerata e vanno controllati con regolarità gli esami del sangue e va monitorata la pressione arteriosa; bisogna anche notare se compaiono dei gonfiori alle gambe. L’*enzalutamide* viene somministrata anch’essa per via orale (quattro compresse da assumere tutte insieme ogni giorno indipendentemente dai pasti): essa blocca in maniera molto forte i recettori attraverso cui gli androgeni determinano i propri effetti. Anche questo farmaco è ben tollerato e bisogna riportare con attenzione al medico i farmaci che si assumono, per la possibilità che ci siano delle interferenze. Con entrambi questi farmaci uno dei sintomi che può presentarsi dopo una terapia più o meno prolungata è la stanchezza. Oltre alle terapie ormonali di nuova generazione, descritte prima, nel “tumore resistente alla castrazione” è possibile usare la chemioterapia. Il *docetaxel* è stato il primo farmaco che ha migliorato la sopravvivenza in questa fase della malattia e per

**La disponibilità di terapie che riescono a controllare per molto tempo la malattia possono essere sfruttate al meglio solo in ambito multidisciplinare**

molti anni è rimasta l’unica possibilità terapeutica. Oltre ad esso è possibile utilizzare anche un altro chemioterapico, il *cabazitaxel*, che, rispetto a tutte le altre terapie, va utilizzato solo in pazienti che hanno già ricevuto una precedente chemioterapia. I chemioterapici sono somministrati per via endovenosa a intervalli regolari e presentano alcuni effetti collaterali, molti dei quali possono essere facilmente prevenibili o gestibili da parte dei medici: per esempio la diarrea o l’abbassamento delle difese immunitarie possono essere trattate o prevenute in maniera molto efficace, evitando impatti negativi sulla qualità di vita. La momentanea perdita dei capelli (che è tipica del *docetaxel*), invece, non può essere evitata. In ogni caso, si tratta per lo più di effetti momentanei e la cui intensità è molto soggettiva.

Più recentemente, un nuovo farmaco si è aggiunto alle armi contro il “tumore della prostata resistente alla castrazione”: il *Radium-223*. Si tratta di un radio-farmaco: in altre parole si tratta di un elemento chimico che, avendo una struttura simile al calcio, va a fissarsi a livello delle ossa al suo posto, dove l’osso è stato interessato dalle metastasi. Esso, però, è dotato di radioattività e, pertanto, quando si fissa a

livello delle metastasi, rilascia una quota di radiazioni che colpiscono le cellule tumorali. È da sottolineare che il tipo di radiazioni rilasciato dal *Radium-223* presenta un raggio di azione estremamente ridotto (dell’ordine di alcuni millesimi di millimetro) determinando un danno principalmente a livello delle metastasi ed evitando una eccessiva irradiazione del tessuto osseo sano. In questo modo, gli effetti collaterali di questo trattamento sono molto ridotti rispetto ad altri radio-farmaci che si utilizzavano in passato e che, a causa di una irradiazione del tessuto osso sano, potevano determinare anemia, abbassamento delle difese immunitarie e delle piastrine. Il *Radium-223* viene somministrato per via endovenosa una volta al mese, fino ad un massimo di sei volte; la preparazione e la somministrazione del farmaco deve avvenire in reparti particolari (medicina nucleare o radioterapia) dove vengono prese delle precauzioni che evitano che gli operatori e i pazienti vengano esposti impropriamente a delle radiazioni (che, peraltro, come detto prima, sono estremamente “corte” e facilmente arrestabili – anche con un semplice foglio di carta). Vengono richieste anche particolari precauzioni nel contatto con altre persone nelle 24 ore successive al trattamento. Proprio in base al particolare meccanismo d’azione che determina la fissazione del *Radium-223* direttamente sulle ossa, questo farmaco, che, come i precedenti, ha dimostrato un significativo miglioramento del controllo della malattia, può essere utilizzato solo quando la malattia è localizzata solo a livello osseo (possono esserci anche linfonodi ingranditi ma non più grandi di 3 cm).

Un altro tipo di strategia prevede l’utilizzazione di un vaccino, il *Sipuleucel-T*, che si basa sulla raccolta di cellule del sistema immunitario del singolo paziente, la loro stimo-



lazione in laboratorio con particolari antigeni tumorali e la successiva re-introduzione nel paziente da cui erano state raccolte. Questo tipo di terapia, che determina solo reazioni tipiche delle vaccinazioni, si può utilizzare solo negli Stati Uniti, dove è stata approvata, ma non in Europa e in Italia. I motivi di ciò sono legati da una parte alla valutazione dei dati di efficacia del vaccino, che non vengono interpretati in maniera univocamente positiva, e, dall'altra, all'estrema complessità di preparazione dello stesso con dei costi molto elevati.

### Le terapie per le localizzazioni ossee

Oltre a tutte le terapie descritte prima, che agiscono direttamente sulle cellule tumorali, aumentando la nostra capacità di controllare la malattia, nelle fasi avanzate del tumore della prostata è possibile utilizzare dei farmaci che agiscono direttamente sullo scheletro: le ossa sono, insieme ai linfonodi, la sede più frequente di diffusione del tumore della prostata. Quando le cellule tumorali si localizzano alle ossa modificano la loro struttura rendendole più fragili: in questo modo ci può essere il rischio di fratture oppure può comparire dolore. Esistono dei farmaci che sono in grado di interferire con i meccanismi con cui le cellule tumorali alterano la struttura ossea e riducono il rischio che le lesioni ossee provochino ulteriori danni. Uno di questi farmaci, l'*acido zoledronico*, viene somministrato per via endovenosa mentre l'altro, il *denosumab* (che si usa anche per la prevenzione dell'osteoporosi indotta dalla terapia anti-androgenica), viene somministrato per via sottocutanea. In entrambi i casi, sarebbe utile la somministrazione di vitamina D e di calcio, che favoriscono l'attività dei farmaci e contribuiscono alla ricostituzione dell'osso normale. Durante il trattamento con *acido zoledronico* e con

*denosumab*, è importante segnalare la comparsa di dolore al cavo orale: infatti, questi farmaci, eccezionalmente, possono arrecare dei danni a livello della mascella e della mandibola (osteonecrosi) caratterizzati, appunto, dalla comparsa di dolore. Per ridurre questo rischio, prima dell'inizio del trattamento viene effettuata una radiografia delle arcate dentarie e una visita dal dentista per valutare la necessità di effettuare delle estrazioni dentarie.



### Considerazioni conclusive

La sempre maggiore conoscenza dei meccanismi con cui il tumore della prostata si sviluppa e si propaga e la disponibilità di tutta una serie di nuovi farmaci (e molti altri sono in fase di sperimentazione) ha cambiato in maniera significativa l'approccio a questa malattia riuscendo anche a modificare la sua storia naturale e la prognosi dei pazienti. Se negli anni passati si avevano a disposizione poche armi in grado di contrastare l'evoluzione del tumore, ora l'uso in sequenza di questi farmaci consente in molti casi di cronicizzare la malattia. L'obiettivo più importante, in questo senso, è personalizzare il trattamento scegliendo la strategia

migliore per ogni singolo paziente, valutando in maniera attenta le caratteristiche della sua malattia, le sue priorità personali (legate alla vita di relazione e lavorativa) e le eventuali altre malattie da cui è affetto. In questo modo, si cerca sempre di conciliare la fondamentale esigenza di controllare la malattia con quella di mantenere la qualità di vita: non esiste un'unica strategia adatta per tutti i pazienti e l'attenzione, da parte del medico e del paziente, a determinati sintomi o effetti collaterali contribuisce ad ottenere questo risultato. Un altro aspetto che non va sottovalutato è che, ormai, la gestione del tumore della prostata non è più in carico ad un solo specialista ma va intesa nell'ambito di una gestione multidisciplinare. Le strategie terapeutiche vanno condivise tra i vari specialisti (in primo luogo urologo, radioterapista e oncologo medico, ma anche radiologo, medico nucleare e psicologo) fin dalle fasi iniziali della malattia, ma ancor di più nella malattia avanzata. La disponibilità di terapie che riescono a controllare per molto tempo la malattia e che sono di pertinenza di specialisti diversi, rispetto a quelli che hanno in carico il paziente nelle fasi iniziali della malattia, possono essere sfruttate al meglio solo in ambito multidisciplinare. Anche le terapie di supporto si sono evolute in questi anni e contribuiscono sempre di più a migliorare la tollerabilità delle terapie, qualsiasi esse siano, e a mantenere la qualità di vita. Infine, una particolare attenzione agli stili di vita - suggeriti nel servizio speciale da pag. 25 a pag. 33 -, non può che mantenere e migliorare lo stato di benessere fisico. Anche nel tumore della prostata l'evoluzione della medicina sta consentendo una sempre maggiore personalizzazione dei trattamenti coniugando la cronicizzazione della malattia e il mantenimento della qualità di vita. ■