

Un nuovo scenario nei pazienti metastatici di prima osservazione

Il carcinoma della prostata esordisce con metastasi nel 5% dei casi. Negli ultimi anni la gestione di questa malattia è radicalmente cambiata grazie a nuovi studi che hanno mostrato come questi pazienti necessitino di strategie terapeutiche personalizzate. Questo articolo ripercorre gli avvincenti traguardi degli ultimi anni e analizza le difficoltà e le sfide che dovranno essere affrontate in quelli a venire.



Dott. Roberto Iacovelli
Oncologia Medica,
Fondazione IRCCS Policlinico
Universitario "A. Gemelli",
Roma

I pazienti con carcinoma della prostata metastatico alla prima osservazione rappresentavano, fino a pochi anni fa, una categoria piuttosto negletta e particolarmente sfortunata. Infatti, questa modalità di presentazione è oggi piuttosto rara nei paesi più sviluppati come Europa, USA e Canada dove sono interessati circa il 5% dei pazienti che ricevono una nuova diagnosi di tumore della prostata ogni anno. La situazione tende ad essere diversa nei paesi in via di sviluppo nei quali il sistema sanitario è più carente e, quindi, la diagnosi di una malattia in fase avanzata può interessare il 70% dei nuovi casi di tumore della prostata.

La diagnosi di metastasi contestuale a quella della malattia è un'evenienza insolita per una malattia come il tumore della prostata che, nella maggior parte dei casi, guarisce dopo l'intervento chirurgico o la radioterapia e, in altri casi, può impiegare anni prima di dare origine a delle metastasi. Questa bassa incidenza ha purtroppo rallentato la ricerca in questo ambito fino al 2014 quando al congresso americano di oncologia medica (ASCO) sono stati presentati i dati dello studio CHAARTED. Questo si proponeva di verificare se l'aggiunta precoce della chemioterapia con docetaxel per 6 cicli (circa 4 mesi) agli analoghi del LHRh potesse migliorare la sopravvivenza dei pazienti. I risultati dello studio furono eclatanti in quanto la nuova combinazione era in grado di aumentare in maniera significativa le possibilità di sopravvivenza dei pa-

zienti riducendo il rischio di morte di circa il 40%. Questo dato ha aperto un nuovo scenario, dimostrando come questi pazienti debbano essere considerati una categoria a sé stante, che necessita di trattamenti personalizzati rispetto ad altri pazienti con tumore della prostata e la combinazione delle migliori terapie disponibili rappresenta la strada maestra per aumentare la loro aspettativa di vita.

I dati dello studio CHAARTED sono stati confermati due anni dopo, nel 2016, da un gruppo cooperativo inglese attraverso i risultati originati da una parte dello studio STAMPEDE. Questo confrontava diverse tipologie di trattamenti tra cui la combinazione di docetaxel e LHRh con il solo LHRh riportando un vantaggio in termini di sopravvivenza in favore della combinazione divenuta così il nuovo standard di cura.

Più recentemente (2017), nello stesso gruppo di pazienti, sono stati presentati i dati dello studio LATITUDE che prevedeva il confronto tra la combinazione di abiraterone + LHRh rispetto a placebo + LHRh. Lo studio, condotto su più di 590 pazienti, ha riportato un incremento della sopravvivenza nei pazienti che ricevevano l'abiraterone. Il risultato decisamente incoraggiante dello studio LATITUDE è stato immediatamente confermato dalla quota di pazienti che hanno ricevuto lo stesso tipo di trattamento nello studio STAMPEDE con eguale vantaggio di sopravvivenza. L'abiraterone è un farmaco che viene assunto per via orale e già ampiamente utilizzato nel



trattamento del carcinoma prostatico ma in una diversa fase di malattia, ovvero nei pazienti che sono diventati resistenti alla terapia iniziale con LHRh o in quelli che hanno già ricevuto la chemioterapia con docetaxel. Nonostante questi dati, l'utilizzo di abiraterone per i pazienti con malattia metastatica all'esordio non è ancora permesso in Italia sebbene se ne preveda presto la sua autorizzazione visto il parere positivo dell'agenzia europea del farmaco (EMA) lo scorso novembre 2017.

Le sfide future

Nonostante queste importanti novità, i due studi di riferimento suggeriscono anche come non tutti i pazienti con metastasi all'esordio necessitano prontamente della chemioterapia o dell'abiraterone. La prima, infatti, sembrerebbe maggiormente efficace nei pazienti con un alto volume di malattia ovvero con più di quattro lesioni ossee di cui una deve essere esterna alla colonna vertebrale e al bacino o nei pazienti con metastasi viscerali. Nel caso dell'abiraterone, questo può essere somministrato nei pazienti definiti a più alto rischio in quanto hanno almeno due dei seguenti parametri: un valore di Gleason maggiore o uguale a 8, almeno tre lesioni ossee o un interessamento di organi interni come fegato e polmone.

Al momento attuale non sono disponibili studi di confronto diretto tra i due farmaci anche se i dati dei pazienti che avevano ricevuto docetaxel o abiraterone all'interno dello studio STAMPEDE non sembrano suggerire la superiorità della chemioterapia rispetto all'abiraterone o viceversa. Da questo ne deriva che nel prossimo futuro ci troveremo a discutere con i pazienti la scelta di un trattamento chemioterapico di breve durata ma potenzialmente più tossico rispetto a un trattamento

con abiraterone di maggiore durata (in media 2 anni e mezzo) ma teoricamente meno tossico.

La notizia estremamente incoraggiante per i nostri pazienti è che questo tipo di problemi potrebbero essere precocemente superati grazie ai nuovi studi clinici che stanno sperimentando nuove molecole in associazione alla chemioterapia o subito dopo questa. Alcune come l'*apalutamide* o la *darolutamide* sono potenti inibitori del recettore per l'androgeno (il principale segnale di sopravvivenza delle cellule tumorali del carcinoma prostatico), con peculiari caratteristiche in grado di aumentarne l'efficacia e ridurre alcuni effetti collaterali. Nella nostra esperienza abbiamo avuto modo di testare queste molecole partecipando direttamente agli studi internazionali e siamo estremamente fiduciosi che la combinazione con la chemioterapia, o il loro utilizzo al termine di questa, possano essere delle strategie vincenti in futuro.

Ruolo del team multidisciplinare

Da quanto riportato emerge come l'esperienza e la presenza di un team multidisciplinare siano gli elementi chiave per la gestione di una categoria di pazienti con tumore della prostata poco rappresentata. L'esperienza maturata in questi anni ha fatto emergere come una diagno-

si accurata secondo gli standard raccomandati dalle linee guida così come l'avvio tempestivo della terapia e la gestione delle possibili complicanze a questa correlate permette non solo di raggiungere l'obiettivo di aumentare la sopravvivenza dei pazienti ma anche quello di migliorarne la qualità di vita.

Sappiamo infatti che in alcuni casi la malattia può esordire con dolore secondario all'interessamento di un segmento osseo. In questo caso, la condivisione del caso in maniera multidisciplinare può permettere l'avvio di un trattamento specifico sulla parte dolente di competenza radioterapica senza tralasciare quella diagnostica di competenza urologica e radiologica e la preparazione all'avvio della terapia medica con docetaxel o abiraterone di competenza dell'oncologo medico.

Da un punto di vista della ricerca i nostri sforzi si stanno concentrando sulla ricerca di nuovi farmaci, sulla corretta definizione del paziente a maggior rischio anche grazie alla medicina molecolare e alla genetica. Quest'ultimo elemento potrebbe permettere di comprendere cosa realmente differenzia questi pazienti con una malattia da subito aggressiva da quelli che hanno un decorso più indolente in modo da realizzare delle vere terapie mirate.

In conclusione il tumore della prostata con esordio metastatico ad oggi non rappresenta più un'entità negletta ed oscura ma una speciale categoria di pazienti con specifiche terapie in grado di modificarne la storia naturale. Data la relativa rarità del quadro, la presenza di un team multidisciplinare con esperienza consolidata nella gestione di questa forma di carcinoma prostatico rappresenta un fattore chiave per influire sul decorso della malattia e migliorare la qualità di vita dei pazienti. ■