

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



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

Il carcinoma della prostata resistente alla castrazione è una condizione caratterizzata da aumento del PSA, con valori maggiori di 2 ng/dl, nonostante si stia regolarmente eseguendo una terapia di deprivazione androgenica, ovvero “l’iniezione mensile o trimestrale”, e la misurazione dei valori del testosterone nel sangue siano inferiori a 50 ng/dl.

che stanno producendo PSA ma che non si sono ancora rese “visibili” agli esami strumentali. Questa condizione di malattia è piuttosto eterogenea e non sempre richiede un intervento medico aggiuntivo. Dati di letteratura medica hanno dimostrato che solo i pazienti con un tempo di raddoppiamento del PSA inferiore a dieci mesi sono da considerarsi a maggiore rischio di sviluppare delle metastasi radiologicamente evidenti e sintomi clinici ad esse correlati nel breve periodo. Questi pazienti ad alto rischio sono quelli considerati negli studi clinici, i cui risultati verranno analizzati più avanti, mentre nei restanti pazienti con una velocità di crescita del PSA più lenta non è necessario avviare alcuna terapia aggiuntiva a quella androgenodeprivativa ma solo proseguire il controllo periodico del PSA (generalmente ogni tre-quattro mesi), per intercettare un eventuale cambio del comportamento biologico della malattia, eseguire gli accertamenti radiologici e l’eventuale avvio della terapia con farmaci antiandrogeni di nuova generazione.

Quali sono le possibilità terapeutiche?

Ovviamente la presenza di un gruppo di pazienti ad alto rischio di sviluppare delle metastasi da carcinoma prostatico e la disponibilità di farmaci che si sono dimostrati efficaci nel rallentare il decorso della malattia e aumentare l’attesa di vita in altri gruppi di pazienti, come quelli affetti da carcinoma prostatico resistente alla castrazione metastatico o con presenza di metastasi all’esordio, ha spinto la ricerca a testare queste molecole anche nei pazienti non metastatici.

Almeno tre grandi studi clinici hanno fornito dati estremamente incoraggianti in questo *setting*. Tutti questi studi sono stati disegnati per confrontare il nuovo farmaco rispetto al placebo mentre in entrambi i bracci di trattamento era prevista la prosecuzione della terapia androgenodeprivativa. L’obiettivo di questi studi era quello di dimostrare se il nuovo farmaco fosse in grado di ritardare lo sviluppo di metastasi e aumentare la sopravvivenza dei pazienti. I pazienti

Questa condizione può manifestarsi in due tipologie di pazienti: quelli che stanno assumendo la terapia ormonale per curare delle metastasi da tumore della prostata e coloro che, non avendo delle metastasi, magari hanno iniziato la terapia ormonale per un rialzo del PSA dopo l’intervento di prostatectomia o dopo la RT curativa sulla prostata. In quest’ultimo caso, se gli esami radiologici TC e scintigrafia non dovessero mostrare la presenza di metastasi, si può parlare di carcinoma prostatico non metastatico resistente alla castrazione. In questo caso il medico sa che ci sono delle cellule tumorali (micrometastasi)



arruolati negli studi avevano tutte le caratteristiche riportate sopra, che li definivano ad alto rischio.

Vedremo ora brevemente i farmaci studiati e i risultati principali degli studi clinici (i farmaci verranno presentati non per ordine di importanza ma in semplice ordine alfabetico).

Apalutamide

L'apalutamide è un inibitore del recettore degli androgeni ovvero di quella proteina intracellulare che legandosi al testosterone circolante attiva una serie di segnali fondamentali per le cellule tumorali del carcinoma prostatico e responsabili della loro crescita e replicazione. L'apalutamide è l'unico farmaco approvato in Italia nel 2020 per il trattamento dei pazienti con carcinoma della prostata resistente alla castrazione non metastatico ed ha dimostrato di essere anche efficace nell'aumentare la sopravvivenza dei pazienti affetti da carcinoma della prostata con esordio in fase avanzata per la presenza di metastasi. Nello studio SPARTAN, 806 pazienti con carcinoma della prostata resistente alla ca-

strazione non metastatico hanno ricevuto l'apalutamide e 401 hanno ricevuto il placebo. I risultati dello studio hanno mostrato come l'apalutamide sia in grado di ridurre del 22% il rischio di morte oltre che ridurre significativamente il rischio di sviluppare nuove metastasi del 72% con un aumento mediano del tempo necessario alla comparsa di metastasi di 24 mesi.

Darolutamide

Anche la darolutamide è un inibitore del recettore degli androgeni come l'apalutamide, funzionando nello stesso modo. Da un punto di vista farmacologico la darolutamide si caratterizza per una bassa capacità di penetrazione della barriera emato-encefalica e, quindi, per la possibilità di ridurre il rischio di effetti collaterali a livello del sistema nervoso centrale che, seppur rari, possono presentarsi in pazienti trattati con antiandrogeni di nuova generazione. La darolutamide ha dimostrato la sua attività nel carcinoma prostatico in piccoli studi; la sua approvazione è attesa nel 2021, sulla base del-

lo studio ARAMIS, il primo grande studio randomizzato per questo farmaco. Nello studio ARAMIS, 955 pazienti con carcinoma della prostata resistente alla castrazione non metastatico hanno ricevuto la darolutamide e 554 hanno ricevuto il placebo. I risultati dello studio hanno mostrato come la darolutamide sia in grado di ridurre del 31% il rischio di decesso oltre che ridurre significativamente il rischio di sviluppare nuove metastasi del 59% con un aumento mediano del tempo necessario alla comparsa di metastasi di 24 mesi.

Enzalutamide

Anche l'enzalutamide è un inibitore del recettore degli androgeni come l'apalutamide e la darolutamide, funzionando nello stesso modo. L'enzalutamide ha già dimostrato in altri studi di essere efficace nell'aumentare la sopravvivenza di pazienti affetti da tumore metastatico resistente alla castrazione, sia prima che dopo la chemioterapia, ed è attualmente usata in Italia proprio per questa indicazione oltre ad aumentare la sopravvivenza nei pa-



zienti con malattia metastatica alla diagnosi. Nello studio PROSPER, 933 pazienti con carcinoma della prostata non metastatico resistente alla castrazione hanno ricevuto l'enzalutamide e 468 hanno ricevuto il placebo. I risultati dell'ultima analisi presentati quest'anno al congresso della Società Americana di Oncologia Medica (ASCO) hanno mostrato come l'enzalutamide sia in grado di ridurre del 27% il rischio di morte. Questo dato si aggiunge al dato già noto da tempo di una riduzione del rischio di sviluppare nuove metastasi del 71% con un aumento di questo tempo di 22 mesi.

Conclusioni

Tutti questi studi confermano come nei pazienti con carcinoma della prostata non metastatico resistente alla castrazione che presentano caratteristiche di rischio debbano essere candidati ad un trattamento con uno dei nuovi antiandrogeni al fine di ritardare la comparsa delle metastasi e aumentare la sopravvivenza. Ovviamente il ritardo della comparsa delle metastasi acquista un im-

Tutti i pazienti con carcinoma della prostata non metastatico resistente alla castrazione che presentano caratteristiche di rischio devono essere candidati ad un trattamento con uno dei nuovi antiandrogeni.

portante significato clinico non solo per l'impatto emotivo sul paziente ma anche perché queste possono accompagnarsi ad altre manifestazioni come dolore, crolli vertebrali o fratture che richiederebbero in-

terventi medici più importanti riducendo significativamente la qualità di vita dei pazienti.

Purtroppo, non esistono studi di confronto tra le varie molecole ed è impossibile dire quale tra le tre possa essere la migliore. La semplice lettura dei dati e il confronto indiretto tra gli studi non sono sufficienti a supportare l'utilizzo di un farmaco rispetto all'altro anche perché gli studi clinici, pur se simili nel disegno e nei criteri di inclusione, avevano delle differenze nelle popolazioni analizzate e nella tempistica di rilevamento dei dati che rendono fallace ogni ipotesi di confronto. Al contrario, la disponibilità delle molecole, le differenze nella modalità di assunzione, nei possibili effetti collaterali e nelle interazioni con altri farmaci, potrebbero far propendere la decisione del medico verso un farmaco piuttosto che verso l'altro.

Infine, un'attenta anamnesi, una valutazione complessiva dell'organismo e un sereno rapporto con il proprio curante potranno guidare medico e paziente alla migliore scelta. ■