

*a cura del prof. Sergio Bracarda – Direttore U.O.C. di Oncologia Medica, Azienda USL Toscana Sud-Est, Istituto Toscano Tumori (ITT), Ospedale San Donato, Arezzo*



Prof. Sergio Bracarda

Arezzo, 6 settembre 2016 – In Europa il tumore della prostata è la neoplasia più diffusa nella popolazione maschile dopo i tumori cutanei. Quali sono l'incidenza e i principali fattori di rischio? Quali sono le caratteristiche di questo tumore e come si manifesta?

L'incidenza di questa neoplasia è sicuramente elevata, sia per numero reale dei casi che a causa di uno "screening opportunistico" con il PSA che porta a diagnosticare forme anche non aggressive di malattia, senza necessariamente avere un impatto sulla mortalità. Il tumore della prostata è, infatti, una patologia dalla prognosi molto variegata.

Ogni anno si registrano in Italia circa 35.000 nuovi casi e i decessi sono attorno agli 8.000 casi, numeri in crescita, almeno fino al 2003, a causa di una diagnosi precoce legata al PSA. La fascia d'età più a rischio è quella sopra i 60-65 anni, essendo questa una neoplasia caratteristica dell'età matura o avanzata. Le cause non sono del tutto note: è una patologia ormono-dipendente, e questo va considerato; fattori di rischio sono considerati, oltre all'età, la familiarità, lo stile di vita, una dieta troppo ricca di grassi, l'obesità. Non è chiarissimo il rapporto con il fumo che viene considerato una concausa. Come già detto, la principale caratteristica di questo tumore è la sua presenza elevata in soggetti anziani, come risulta da studi autoptici condotti su persone con più di 80 anni.

La patologia, inoltre, non si manifesta con segni o sintomi specifici (la difficoltà ad urinare, la fatica ad emettere il getto sono tipici segni di una prostata ingrossata che spesso coesiste con il tumore), se non in fase avanzata, quando può manifestarsi con difficoltà a urinare e presenza di sangue nelle urine. Un importante campanello d'allarme, anche se tardivo e non molto frequente, è la comparsa di dolori, fissi e/o ingravescenti, specie a livello osseo, che non siano legati ad altra causa specifica.

Quali sono a tutt'oggi gli unmet needs nel trattamento del tumore della prostata? In cosa consiste la terapia ormonale e quando viene utilizzata?

Negli ultimi anni abbiamo assistito a numerosi progressi nell'ambito delle terapie per il tumore prostatico, nonostante questi avanzamenti terapeutici permangano alcuni bisogni clinici insoddisfatti. Il primo di questi è di ordine metodologico e organizzativo, oggi si considera ottimale la valutazione del caso quando affrontato da un team multidisciplinare, il cui nucleo base sia costituito da urologo, oncologo medico e oncologo radioterapista.

Questo approccio consente di effettuare le scelte migliori e di programmare il percorso terapeutico migliore e la presa in carico del paziente per tutta la sua durata. Questo tipo di approccio, che rappresenta la migliore garanzia di qualità della scelta terapeutica e dell'intero percorso assistenziale, non è ancora presente su tutto il territorio nazionale, anche se sempre più centri se ne stanno dotando (Prostate Cancer Units).

C'è inoltre bisogno di fare più chiarezza e di capire i rischi e i benefici derivanti dall'uso del PSA ai fini di una diagnosi precoce, mentre la ricerca di base deve fare ancora molto sulla conoscenza dei fattori causali della malattia sull'individuazione di biomarcatori che possano facilitare sia la diagnosi che la scelta delle migliori cure possibili per il trattamento del tumore prostatico. Come accade per il tumore mammario, sarebbe necessario avere a disposizione tests genetici in grado di identificare il paziente più adatto a terapie più aggressive e quello da trattare in maniera più conservativa.

Riguardo alla terapia ormonale essa è uno dei pilastri del trattamento farmacologico del tumore prostatico. Rappresenta la terapia di prima scelta nei casi di malattia avanzata e a rischio di recidiva. Noi la chiamiamo terapia ormonale, ma in realtà è una terapia anti-ormonale in quanto induce una deprivazione degli ormoni. Ci sono tre tipi di approccio alla deprivazione androgenica: l'orchiectomia bilaterale (rimozione chirurgica dei testicoli, oramai quasi in disuso), gli analoghi e gli antagonisti dell'LH-RH che agiscono inibendo l'asse ipotalamo-ipofisario, e i farmaci anti-androgeni periferici.

Anche in Italia è disponibile una nuova opzione terapeutica per il trattamento del tumore della prostata nei pazienti non precedentemente trattati con chemioterapia: enzalutamide, farmaco orale, inibitore del segnale del recettore androgenico. Che importanza ha questa innovazione nel trattamento di questo tumore?

Il tumore della prostata per anni non ha avuto a disposizione farmaci efficaci, ad eccezione degli analoghi agonisti dell'LH-RH che tuttora rappresentano la terapia ormonale standard della malattia metastatica e delle recidive dopo trattamento con chirurgia e radioterapia.

Per i pazienti non più responsivi alla terapia ormonale convenzionale si disponeva fino a pochi anni fa della sola chemioterapia con docetaxel. In anni recenti lo scenario è cambiato grazie all'arrivo sul mercato di farmaci innovativi ed efficaci, come ad esempio enzalutamide. Si tratta di un farmaco capace di bloccare in maniera potente e duratura il recettore degli androgeni, che è una molecola chiave nel processo di crescita e metastatizzazione della cellula tumorale prostatica. Il recettore degli androgeni è parte in causa anche nei processi attraverso i quali il tumore diventa resistente alla terapia ormonale.

Per questo enzalutamide rappresenta un importante strumento per il miglioramento della strategia terapeutica del carcinoma prostatico metastatico cosiddetto "resistente alla castrazione" (medica o chirurgica). Oltre all'efficacia, cioè ad un miglioramento della sopravvivenza, enzalutamide è caratterizzato anche da un buon profilo di tollerabilità. In presenza di comorbidità importanti, questo

farmaco allarga quindi le possibilità di personalizzare le scelte terapeutiche.

Qual è il meccanismo d'azione di enzalutamide? Quali sono i risultati in termini di efficacia, secondo le evidenze degli studi clinici?

Enzalutamide agisce con un meccanismo molto interessante. Come accennavo sopra, il recettore degli androgeni è considerato il motore della cellula tumorale prostatica. In primis si ha un legame di questa molecola con il testosterone (ligando), il complesso testosterone-recettore migra quindi nel nucleo della cellula, si lega al DNA e ne induce attività responsabili della crescita tumorale. Enzalutamide agisce bloccando il recettore non solo perifericamente ma anche a livello del nucleo attraverso tre livelli di azione: inibisce il legame testosterone-recettore, inibisce la traslocazione del segnale dal citoplasma all'interno del nucleo, inibisce, infine, la stimolazione del DNA.

Enzalutamide ha dimostrato la sua efficacia, rispetto a placebo, in un ampio studio effettuato su pazienti non ancora sottoposti a chemioterapia con docetaxel (lo studio PREVAIL), che ha raggiunto tutti gli obiettivi previsti: migliore sopravvivenza globale, migliore sopravvivenza libera da progressione radiografica, significativa riduzione del rischio di sviluppare eventi scheletrici, buona tollerabilità, riduzione del PSA e del volume di malattia, ritardo del tempo all'effettuazione di una successiva chemioterapia o di altri eventuali trattamenti successivi.

*fonte: ufficio stampa*