

## Nuove prospettive per il tumore della prostata in stadio avanzato

**N**egli ultimi mesi sono comparse numerose segnalazioni sui più diversi mezzi di comunicazione relative a farmaci più o meno innovativi e promettenti per il carcinoma della prostata. Credo valga la pena di fare qualche riflessione per evitare confusioni, facili speranze, cacce inutilmente costose e frustranti al farmaco "miracoloso".

### OGGI

#### L'ormonoterapia

Gli ormoni androgeni sono necessari per la crescita e la moltiplicazione delle cellule prostatiche, sia quelle normali sia quelle tumorali. Eliminare, o rendere inattivi tali ormoni è quindi in prima battuta il modo più semplice per controllare la crescita e la diffusione del tumore prostatico in fase avanzata. Dopo un periodo più o meno lungo (anche anni) può però insorgere una sorta di resistenza alla terapia ormonale, testimoniata dalla crescita del PSA durante il trattamento.

#### Il docetaxel

Oggi il trattamento di scelta per il carcinoma prostatico resistente alla terapia ormonale si basa su un chemioterapico, il docetaxel, che dalla sua comparsa, nel 2005, ha dimostrato di poter offrire un rilevante beneficio in termini di sopravvivenza (31% di riduzione del rischio di morte), sia nei pazienti sintomatici sia nei pazienti asintomatici. Il farmaco è in genere ben tollerato, anche nei pazienti anziani in buone condizioni e dopo il primo ciclo di trattamento (in genere della durata di qualche mese) e in caso di risposta positiva, può essere ripetuto.

#### Esistono alternative al docetaxel per i pazienti con carcinoma prostatico ormono-resistente?

A tutt'oggi nessun farmaco ha prodotto un ulteriore aumento della sopravvivenza in aggiunta o in sostituzione al docetaxel. La ricerca si è rivolta verso differenti classi di farmaci, in particolare all'immunoterapia cellulare attiva, più comunemente nota come vaccino-terapia, approccio che utilizza cellule umane vive per stimolare il sistema immunitario del paziente. Sono in fase di

ricerca numerosi vaccini ma quello in fase di sperimentazione più avanzata è il Sipuleucel-T, che ha recentemente dimostrato un beneficio di sopravvivenza (24% di riduzione del rischio di morte rispetto ai pazienti non trattati) in soggetti asintomatici per i quali era ritenuto proponibile dilazionare il trattamento chemioterapico. Uno dei problemi di questo vaccino è che non può essere conservato giacché è prodotto partendo dal materiale biologico di ogni singolo paziente, con inevitabili difficoltà organizzative. Non possiamo però ancora considerarlo un'alternativa di prima linea al docetaxel per i pazienti con neoplasia ormono-refrattaria.

### DOMANI

#### In caso di fallimento di docetaxel

Il trattamento dei pazienti con progressione di malattia dopo uno o più cicli di docetaxel è in questo momento uno dei filoni di ricerca più attivi. Sono numerosi i fronti lungo i quali ci si sta muovendo; uno di questi si propone di superare il problema dell'ormono-resistenza con farmaci come l'Abiraterone o l'MDV3100 che dovrebbero riuscire a bloccare nuovamente il meccanismo di stimolazione della crescita delle cellule tumorali da parte degli ormoni androgeni.

Il blocco dell'angiogenesi tumorale (cioè la capacità del tumore di stimolare la produzione di nuovi vasi sanguigni per far giungere alle proprie cellule più sangue, ossigeno e nutrimento) ha già dato ottimi risultati in tumori come quello del rene o dell'intestino e sono in corso studi per verificare se tali benefici siano ottenibili anche nel carcinoma della prostata.

Un terzo filone è rappresentato dal tentativo di stimolare la risposta immunitaria, con farmaci come l'ipilimumab, un anticorpo monoclonale che si sta sperimentando in varie neoplasie, fra cui il melanoma e di cui si è letto nei mesi scorsi, in particolare su alcuni giornali americani.

Tutti questi farmaci sono ancora in fase di studio: è necessario comprendere quali siano i pazienti che possono beneficiarne e in quale fase della

loro malattia; anche la sequenza in cui somministrarli è oggetto di numerose sperimentazioni cliniche in corso sia in Europa sia negli Stati Uniti.

L'interpretazione dei positivi risultati del più promettente e "maturo" di questi farmaci, l'abiraterone (35% di riduzione del rischio di morte rispetto ai pazienti non trattati) è ancora oggi parzialmente incerta ma è verosimile che entro il 2011 si avranno a disposizione dati più maturi e concreti per poter definire il campo di utilizzo di questa molecola.

Un altro chemioterapico, il Cabazitaxel (composto della stessa famiglia del docetaxel) ha, invece, recentemente dimostrato come sia possibile ottenere un ulteriore rilevante beneficio di sopravvivenza anche nei pazienti che siano andati in progressione dopo una o più linee di docetaxel.

#### In conclusione...

La chemioterapia (con docetaxel) costituisce a oggi l'opzione di prima scelta nel trattamento dei pazienti con carcinoma prostatico resistente alla terapia ormonale.

Cabazitaxel è da considerarsi il trattamento di scelta (già registrato negli USA, con probabile disponibilità in Europa dalla metà del 2011) per il trattamento dei pazienti con progressione di malattia dopo docetaxel.

I nuovi farmaci sono molto promettenti, in particolare il vaccino Sipuleucel e l'Abiraterone, ma i loro tempi di immissione in commercio saranno più lunghi.

Un dato però è certo: fino al 2005 non esisteva una terapia in grado di prolungare la sopravvivenza in pazienti in cui il tumore della prostata diventava insensibile al controllo della terapia ormonale; da allora è stato un continuo fermento di ricerca e già oggi questi pazienti hanno a disposizione valide opzioni per controllare la loro malattia e il futuro, neppure troppo lontano, porterà nuove interessanti opportunità e speranze per incrementare sia la quantità che la qualità della loro vita.

#### Dott. G.L. Pappagallo

Ufficio di Epidemiologia e Sperimentazioni  
Cliniche Dipartimento di Scienze Mediche  
U.O.C. di Oncologia e Ematologia Oncologica  
Azienda Sanitaria ULSS 13, Milano (Ve)