

## **Tumore alla prostata metastatico: un nuovo farmaco allunga e migliora la vita dei pazienti con mutazione dei geni BRCA**

Approvata da Aifa e disponibile anche in Italia una nuova opzione in prima linea negli uomini, spesso ultra70enni, con un carcinoma difficile da curare

(Fonte: <https://www.corriere.it/> 29 gennaio 2025)



Hanno più di 70 anni, spesso più di 80, assumono già **terapie per altri disturbi legati all'età** e uno stato di salute generale che può essere molto buono oppure in gran parte compromesso. L'identikit degli uomini con un **tumore alla prostata metastatico** è vario, così come variegato è l'armamentario terapeutico oggi a disposizione per **allungare la vita** dei pazienti. «**A cinque anni dalla diagnosi è vivo il 91%** dei malati, a 10 anni quasi il 90%: sono i numeri stessi che dimostrano l'efficacia delle cure e i successi della ricerca scientifica - sottolinea **Giuseppe Procopio, direttore del Programma Prostata e dell'Oncologia Medica Genitourinaria alla Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano** -. Numeri ancora più notevoli se si considerano l'età avanzata dei pazienti e la frequente presenza di altre patologie croniche». La **qualità di vita** dei diretti interessati e dei loro familiari è però tanto importante quanto il tempo che si guadagna con un trattamento dopo l'altro. «Ci sono anziani fragili che vivono soli e sui quali l'età anagrafica ha un grande peso e altri, invece, che continuano a lavorare, viaggiare, fare attività sportive e sociali - ricorda **Orazio Caffo, direttore dell'Oncologia all'Ospedale Santa Chiara di Trento** -. Per tutti bisogna valutare, oltre al cancro, la situazione complessiva, gli effetti collaterali e scegliere la cura più indicata». E per gli uomini con carcinoma della prostata metastatico e resistente alla

castrazione e con mutazioni BRCA 1 o 2, si aggiunge una nuova opzione in prima linea: l’Agenzia Italiana del Farmaco (Aifa) ha, infatti, approvato la rimborsabilità di **olaparib, in associazione con abiraterone e prednisone o prednisolone**.

### Sintomi ed ereditarietà

Un uomo su otto in Italia farà i conti con una diagnosi di tumore alla prostata che, con oltre **40mila nuovi casi diagnosticati ogni anno in Italia**, è il tipo di cancro più frequente nel sesso maschile **dopo i 50 anni** e sono circa **7mila in più ogni anno in Italia** quelli con una neoplasia metastatica (linfonodi e ossa sono gli organi maggiormente interessati). «Il carcinoma prostatico è determinato dalla crescita incontrollata di cellule all’interno della ghiandola che normalmente è grande come una noce - spiega Caffo -. Con l’età e l’insorgenza di alcune patologie può raggiungere le dimensioni di un mandarino, a causa di infiammazioni croniche o processi degenerativi. Pur non esistendo sintomi caratteristici all’esordio, non bisogna ignorare la comparsa di vari problemi urinari (che si accompagnano anche all’**ipertrofia prostatica benigna**, molto comune nei maschi dopo i 50 anni) quali **indebolimento del getto delle urine, frequente necessità di urinare, dolore alla minzione e presenza di sangue nelle urine o nel liquido seminale**. I sintomi compaiono solo se il tumore è abbastanza voluminoso da esercitare pressione sull’uretra, ma sono difficilmente riconoscibili quando la massa neoplastica è di piccole dimensioni». In una quota minoritaria di persone, il 10% circa, la malattia si sviluppa su base ereditaria. La presenza di mutazioni nei geni di riparazione del Dna, in particolare di **BRCA1 e BRCA2**, espone infatti gli uomini a un rischio maggiore di sviluppare il carcinoma prostatico (anche quello di seno, ovaio e pancreas).

### Carcinoma resistente alla castrazione

«Circa il 10-20% degli uomini con carcinoma della prostata avanzato sviluppa la forma resistente alla castrazione entro cinque anni e oltre l’80% presenta metastasi alla diagnosi - aggiunge Procopio-. Una condizione che fino a oggi ha avuto come standard di cura la **terapia ormonale o la chemioterapia** e che purtroppo resta associata a un tasso di mortalità significativo e a una sopravvivenza limitata. Da qui la necessità di nuove opzioni terapeutiche». Come olaparib (capostipite della classe dei PARP inibitori), che ha ricevuto l’approvazione di Aifa sulla base dei risultati dello **studio PROpel**, dove ha **ridotto del 71% il rischio di morte** in associazione con una terapia ormonale di nuova generazione (abiraterone). Lo studio di fase III PROpel ha coinvolto circa 800 pazienti con malattia metastatica resistente alla castrazione, che non avevano ricevuto precedenti terapie. «In tutti i pazienti arruolati, indipendentemente dalla presenza di mutazioni genetiche, la **sopravvivenza libera da progressione** radiografica mediana era di 24,8 mesi per olaparib più abiraterone rispetto a 16,6 mesi per il solo abiraterone - spiega Caffo -. E, aspetto ancora più importante, olaparib, in combinazione con abiraterone, ha **ridotto il rischio di**

progressione di malattia del 34%. Questo dato ci fa capire quanto sia clinicamente rilevante il trattamento di combinazione rispetto alla monoterapia con abiraterone. L'aggiornamento dei dati di PROpel ha poi evidenziato anche una tendenza al **miglioramento della sopravvivenza** globale con olaparib più abiraterone rispetto ad abiraterone da solo. La sopravvivenza globale mediana ha raggiunto **42,1 mesi** rispetto a 34,7 mesi, con un vantaggio di 7,4 mesi. È la sopravvivenza globale mediana più lunga raggiunta finora nel trattamento di prima linea della malattia metastatica resistente alla castrazione, indipendentemente dal profilo mutazionale. Nei pazienti BRCA mutati, la mediana di sopravvivenza globale non è stata raggiunta con la combinazione olaparib più abiraterone rispetto a 23 mesi con abiraterone da solo».

### Nuova cura in prima linea

Nel 2022 Aifa aveva concesso la rimborsabilità di olaparib in monoterapia nei pazienti con carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione con mutazioni dei geni BRCA1 o 2, in progressione dopo una precedente terapia con un agente ormonale. «Ora il nuovo via libera di Aifa consente di utilizzare olaparib **in prima linea in tutti i pazienti con mutazione di BRCA** - continua Caffo -. I risultati dello studio PROpel indicano che il PARP inibitore in prima linea, in combinazione con una terapia ormonale di nuova generazione, è in grado di impattare efficacemente sull'evoluzione della malattia, che si traduce in **un allungamento della sopravvivenza**, in **un miglior controllo dei sintomi** e, quindi, in **una migliore qualità di vita**. Siamo di fronte a una grande risorsa terapeutica, che cambia la pratica clinica in prima linea e che l'oncologo, da oggi, ha a disposizione per migliorare il controllo della neoplasia». «I risultati ottenuti con la combinazione olaparib e abiraterone in prima linea sono migliori di quelli che si hanno somministrando prima un farmaco e poi l'altro da soli, è quindi fondamentale che tutti i pazienti con carcinoma prostatico metastatico e resistenza alla castrazione siano **sottoposti a test BRCA per stabilire quale iter terapeutico intraprendere** - conclude Procopio -. Un iter che va deciso tenendo conto di eventuali altri farmaci che la persona anziana assume, valutando gli effetti collaterali delle diverse cure e avendo ben chiaro l'obiettivo della qualità di vita, oltre al tempo che si cerca di guadagnare. Quando è in stadio avanzato, la neoplasia presenta un impatto significativo sulla quotidianità dei pazienti. **Le metastasi ossee e il dolore sono alcuni dei principali problemi correlati alla progressione della malattia**. La gestione del tumore della prostata deve essere multidisciplinare e multiprofessionale, perché solo così possono essere ottimizzati l'appropriatezza diagnostica e terapeutica, l'accesso alle cure e l'utilizzo delle risorse».