

LA TERAPIA ORMONALE DEL CARCINOMA PROSTATICO

SALVATORE CAMPO*, FRANCESCA GALANTE**, LUIGI GALVANO*, FRANCESCO GIACOVELLI*,
FRANCESCO MAGLIOZZO*, MICHELE PAVONE-MACALUSO***, LUIGI SPICOLA*, MICHELE VISCONTI**

* Medico di Medicina Generale, SIMG Palermo; ** Dipartimento del Farmaco, Azienda USL 6, Palermo;

*** Direttore, International School of Urology and Nephrology, Centro di Cultura Scientifica "Ettore Majorana", Erice (TP)

INTRODUZIONE

Il carcinoma prostatico (CaP), nei paesi occidentali, è il secondo tumore più frequente nei maschi dopo il carcinoma polmonare.

Secondo il Rapporto 2006 sui tumori in Italia realizzato dall'Associazione Italiana Registri Tumori, con il Centro per il Controllo delle Malattie dell'Istituto Superiore di Sanità e l'Istat, relativo al periodo 1998-2002, emerge che, tra i tumori diagnosticati nei maschi in Italia, il CaP è il secondo tumore per prevalenza (14,4%), preceduto da quelli della cute (15,2%) e seguito da quelli polmonari (14,2%).

Nell'era dell'antigene prostatico specifico (PSA), la malattia è caratterizzata da presentazione e storia naturale proteiformi, dalle forme che non evolveranno mai verso una fase clinica (tumori latenti), a quelle a evoluzione lenta, a evoluzione iniziale lenta e con successiva accelerazione, ad altre con caratteristiche istologiche e cliniche minacciose già all'esordio^{1,2}.

Le forme organo-confinante si avvalgono di presidi terapeutici (chirurgia radicale, radioterapia, brachiterapia) capaci di produrre, nella maggior parte dei casi, una guarigione completa e definitiva. La terapia medica è l'unica forma di terapia possibile quando il tumore è metastatico o localmente avanzato e consiste, almeno in prima istanza, nella terapia ormonale, sotto forma di deprivazione androgenica. Altre forme di terapia medica, come la chemioterapia, la somministrazione di radioisotopi, di bifosfonati, di analoghi della somatostatina o dei nuovi farmaci biologici mirati, trovano indicazione soprattutto nelle fasi di ormonoresistenza acquisita. Nella presente trattazione ci occuperemo dell'ormonoterapia, che rappresenta tuttora il cardine della terapia farmacologica.

La terapia medica, come altri momenti del disease management del CaP, comprende percorsi che vedono le competenze del Medico di Medicina Generale (MMG) unirsi a quelle dell'urologo, dell'oncologo e del radioterapista (*shared care*) per individuare e proporre al paziente le soluzioni più convenienti per il suo benessere, per cui è importante che il MMG conosca le evidenze scientifiche relative.

Il Dipartimento del Farmaco dell'ASL 6 di Palermo si è fatto promotore dell'individuazione di linee guida per

la terapia medica del CaP, coinvolgendo la Medicina Generale e lo specialista urologo.

In realtà, per ovvie considerazioni, si è trattato di costruire, più che delle linee guida, dei percorsi assistenziali possibili, utilizzando "suggerimenti per un razionale impiego della terapia ormonale del cancro della prostata" e trasferendo le evidenze scientifiche e le linee guida internazionali³ in un contesto nazionale e locale, tenendo conto delle indicazioni e delle limitazioni del nostro Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e della disponibilità dell'offerta sanitaria nel territorio.

LA TERAPIA ORMONALE DEL CARCINOMA PROSTATICO

Gli ormoni androgeni sono necessari per la fisiologia, la crescita e la moltiplicazione delle cellule prostatiche. Il testosterone ha un ruolo sia nell'induzione sia nella progressione del CaP. Alcuni tumori si presentano androgeno-indipendenti all'esordio, altri lo possono diventare dopo un tempo variabile dall'inizio di un trattamento ormonale androgeno-soppressivo. La secrezione del testosterone è regolata dall'asse ipotalamo-ipofisario. L'ormone rilasciante l'ormone luteinizzante (LH-RH) ipotalamico stimola, nell'ipofisi anteriore, il rilascio dell'LH e dell'FSH. L'LH, nelle cellule di Leydig testicolari, stimola la sintesi del testosterone. Nel maschio il 90% del testosterone viene prodotto nei testicoli, il 10% nelle ghiandole surrenaliche. A sua volta il testosterone circolante, assieme agli estrogeni in cui viene in parte convertito per aromatizzazione periferica, esercita un *feedback* negativo sull'asse ipotalamo-ipofisario.

Secondo gli attuali concetti, le indicazioni alla terapia ormonale possono essere così schematizzate:

- come forma definitiva di terapia nei tumori metastatici o localmente avanzati;
- come trattamento con intento neoadiuvante che, anche se non aumenta la sopravvivenza, può essere indicata nel periodo peri-operatorio radicale in quanto aumenta la percentuale di negatività dei margini chirurgici (*downstaging*) e riduce il volume della ghiandola prostatica da asportare (*downsizing*). Vi è raccomandazione a utilizzarla prima e durante la radioterapia, in alternativa al classico schema di terapia ormonale adiuvante, da protrarre per tre anni

dopo il completamento della radioterapia. La terapia adiuvante, dopo chirurgia o radioterapia, può avere però una durata prolungata o definitiva nei pazienti ad alto rischio (PSA elevato, margini chirurgici positivi, metastasi linfoghiandolari, *Gleason score* 8-10). Il trattamento ormonale può essere effettuato con due strategie diverse (Tab. I); l'associazione di entrambe è detta blocco androgenico totale (BAT) o massimale.

FARMACI USATI PER LA TERAPIA ORMONALE DEL CARCINOMA PROSTATICO

I **superagonisti dell'LH-RH** (triptorelina, leuprorelina, buserelin e goserelin) sono analoghi più potenti dell'LH-RH naturale. Sono somministrati, in preparazione Depot, per via iniettiva, ogni 1, 2, 3 mesi. Determinano, all'inizio e per circa 1-2 settimane, un incremento dell'LH e dell'FSH con stimolazione delle cellule di Leydig e conseguente aumento della testosteronemia (fenomeno del *flare-up*). Tale fenomeno, ininfluenza nei pazienti con malattia circoscritta alla ghiandola, può essere causa di aggravamento sintomatologico nei pazienti con metastasi in sedi critiche (sistema nervoso centrale, vertebre, teca cranica) o con precedente sintomatologia di tipo ostruttivo e pertanto per le prime due settimane, per contrastare l'iniziale ipertestosteronemia, è raccomandato associare un antiandrogeno agli LH-RH analoghi. Dopo le prime due settimane avviene una *down-regulation* degli LH-RH recettori con conseguente diminuzione dell'LH e del testosterone che raggiunge concentrazioni ematiche da castrazione in circa quattro settimane ⁴. Gli analoghi dell'LH-RH hanno anche un'azione diretta sulle cellule prostatiche nelle quali esistono specifici recettori. Studi recenti hanno sollevato qualche dubbio sull'equivalenza degli agonisti LH-RH tra di loro e nei confronti della castrazione chirurgica. In particolare, è stato riportato che gli attuali metodi di dosaggio degli androgeni (non ancora disponibili quando gli analoghi

furono introdotti in terapia) hanno permesso di evidenziare che l'orchietomia determina un più profondo abbassamento del testosterone plasmatico rispetto a quanto si ottiene con la somministrazione degli agonisti LH-RH. È stato quindi proposto un innalzamento della dose di questi ultimi per ottenere un abbassamento degli androgeni circolanti pari a quello ottenibile con la castrazione chirurgica. Non vi è però alcuna prova che ciò comporta un miglioramento della sopravvivenza o un rallentamento della progressione neoplastica. È comunque raccomandabile un monitoraggio del testosterone plasmatico, una-due volte l'anno, in corso di terapia con LH-RH analoghi.

Gli antiandrogeni si distinguono in antiandrogeni steroidei (ciproterone acetato) e non steroidei o puri (bicalutamide e flutamide). La loro attività può essere mediata da tre determinismi (Tab. II).

Gli **antiandrogeni** steroidei agiscono mediante tutti e tre i determinismi, mentre l'attività dei non steroidei è mediata solo dal primo.

Il ciproterone acetato (CPA), un derivato dell'idrossiprogesterone, agendo centralmente e perifericamente, non determina aumento dell'LH e del testosterone, come succede per gli antiandrogeni puri ⁵. Tra gli eventi avversi segnalati, alcuni sono legati all'attività farmacologica, diminuzione della libido e deficit erettivo, altri ad attività non farmacologica, cardiotoxicità ed epatotossicità. La flutamide e la bicalutamide, rispetto alla terapia con antiandrogeni steroidei e con LH-RH analoghi, salvaguardano maggiormente le funzioni sessuali. Tra gli eventi avversi si segnalano la ginecomastia, le caldane, i disturbi gastroenterici, l'innalzamento degli enzimi epatici e le disfunzioni sessuali. La bicalutamide, alla dose di 50 mg/die, ha dimostrato un beneficio sulla sopravvivenza inferiore rispetto alla castrazione; solo la posologia di 150 mg/die ha dimostrato benefici sovrapponibili, almeno nei pazienti con CaP MO ⁶. Il blocco

TABELLA I
Strategie di trattamento ormonale del carcinoma prostatico.

Sopprimendo la sintesi degli androgeni testicolari	Castrazione chirurgica Castrazione farmacologica (LH-RH analoghi)
Inibendo l'azione degli androgeni circolanti	Con sostanze che agiscono con meccanismo competitivo sui recettori cellulari (antiandrogeni)

TABELLA II
Modalità d'attività degli antiandrogeni.

1. Si legano, con meccanismo competitivo, ai recettori cellulari, impedendo l'attività del testosterone e del diidrotestosterone; in tal modo favoriscono l'apoptosi e inibiscono la crescita delle cellule prostatiche
2. Inibiscono l'attività surrenalica
3. Hanno un'attività antigonadotropa, inibendo il rilascio dell'LH e dell'FSH

TABELLA III

Alcune evidenze dei dati di letteratura sulla terapia medica del carcinoma prostatico.

- La deprivazione androgenica con gli analoghi dell'LH-RH ha la stessa efficacia della castrazione chirurgica, con minori inferenze psicologiche e fisiche
- Allo stato attuale, la terapia con LH-RH analogo da solo è da considerarsi lo standard come trattamento di prima linea; l'utilizzo degli antiandrogeni non steroidei, come monoterapia di prima linea, non può essere raccomandato routinariamente tranne che in pazienti adeguatamente informati e motivati che desiderino mantenere la loro attività sessuale
- Il BAT con antiandrogeno non steroideo offre migliori risultati rispetto a quello con ciproterone acetato
- I trattamenti, in monoterapia, con il ciproterone acetato o con la flutamide sono equivalenti ai fini della mortalità cancro-specifica e generale
- Il trattamento con antiandrogeni non steroidei (bicalutamide e flutamide) ha un'attività meno lesiva per le funzioni sessuali rispetto a quella con antiandrogeni steroidei (ciproterone acetato) e agli analoghi dell'LH-RH
- La flutamide, in monoterapia, sembra avere sulla sopravvivenza gli stessi vantaggi rispetto all'orchietomia
- Il trattamento con bicalutamide 150 mg/die, in monoterapia, ha mostrato di avere benefici sovrapponibili sulla sopravvivenza rispetto alla castrazione medica o chirurgica

androgenico totale (BAT) viene usato per associare alla riduzione della testosterone indotta dalla castrazione medica o chirurgica quella indotta dagli antiandrogeni per attività inibitoria sul surrene. Recenti lavori ⁷ hanno evidenziato che il BAT porta un vantaggio sulla sopravvivenza tanto limitato da chiedersi quanto possa essere proponibile nell'attività clinica. Il BAT trova indicazione, per due settimane, nel caso sia necessario scongiurare il fenomeno del *flare-up* in pazienti che hanno iniziato un trattamento farmacologico con LH-RH analoghi. La scelta del trattamento medico tiene conto delle evidenze scientifiche, delle condizioni obiettive della malattia e dell'ospite e della specifica volontà del paziente adeguatamente informato. La letteratura sulla terapia medica del CaP contiene lavori spesso eterogenei per impostazione, altri con insufficiente forza statistica, tanto da non consentire un facile confronto tra le diverse molecole disponibili. Le evidenze più forti dalla letteratura sono riassunte nella Tabella III.

La **deprivazione androgenica** intermittente è stata proposta come strategia per contrastare l'ormono-indipendenza che insorge, dopo un tempo variabile, con conseguente progressione della malattia. La procedura prevede di iniziare il trattamento androgeno-soppressivo e di interromperlo dopo che il PSA ha raggiunto concentrazioni inferiori a 1 ng/ml; si monitorizza il PSA e quando questo si porta su valori di 6-8 ng/ml viene ripresa la terapia. Il fine è di favorire la proliferazione di una popolazione cellulare ormono-dipendente e di differire la selezione di popolazioni cellulari androgeno-indipendenti. A questo si aggiunge che durante la pausa terapeutica, che può durare da pochi mesi a 1-2 anni, regrediscono gli eventi avversi legati al farmaco e si ha una diminuzione del costo della terapia. Per un giudizio definitivo, tale strategia necessita ancora di ulteriori studi ⁸. In attesa che gli studi clinici randomizzati tuttora in corso diano una risposta definitiva a tal proposito, non può negarsi un

crescente interesse verso l'ormonoterapia intermittente, almeno per quelle condizioni, come l'aumento isolato del PSA dopo chirurgia radicale o radioterapia, per le quali è prevedibile una terapia di deprivazione androgenica particolarmente prolungata (per 8-10 o più anni nell'esempio su citato). Se è vero che l'adozione della terapia intermittente (in attesa che i suddetti studi in corso diventino più "maturi" e i loro risultati raggiungano il desiderato livello di evidenza) espone tuttora a potenziali problemi medico-legali, è doveroso, d'altronde, far rilevare che un trattamento ormonale protratto espone a rischi che non erano stati inizialmente evidenziati quando la diagnosi di CaP veniva effettuata in fase più avanzata, in pazienti con ridotta aspettativa di vita e pertanto trattati per periodi molto più brevi. Oggi sappiamo, con crescente evidenza, che la terapia prolungata con LH-RH analoghi espone a un certo numero di complicanze (Tab. IV), tra le quali non possono essere sottovalutati i rischi cardiovascolari. Un'ormonoterapia

TABELLA IV

Possibili effetti collaterali del trattamento protratto con superagonisti dell'LH-RH.

Complicanze minori	<ul style="list-style-type: none"> • Ginecomastia • Caldane
Complicanze maggiori	<ul style="list-style-type: none"> • Aplasia acuta della serie rossa (rara), impotenza, anemia • Ipoplasia muscolare, depressione, osteoporosi (rischio di fratture), riduzione delle capacità cognitive, perdita di memoria, iperglicemia, insulino-resistenza, aumento del grasso corporeo, alterazione del ricambio lipidico, sindrome metabolica, rischio cardiovascolare, significativa riduzione della qualità della vita

intermittente dovrebbe consentire una significativa riduzione di tali effetti collaterali.

Sono stati pubblicati i risultati della terza analisi dell'Early Prostate Cancer (EPC), uno studio interessante per l'impostazione metodologica (randomizzato, doppio cieco, controllato vs. placebo) e con analisi dei dati tipo "intent to treat" ⁹.

I pazienti (n = 8113) con tumore localizzato (T1-2, N0/Nx) o localmente avanzato (T3-4, M0, N0/1/x), già sottoposti a trattamenti standard (prostatectomia radicale, radioterapia e *watchful waiting*), sono stati randomizzati per essere trattati con bicalutamide 150 mg/die o placebo.

Gli *end-points* primari dell'EPC erano la sopravvivenza libera da malattia (PFS) e quella totale (OS); l'*end-point* secondario era lo studio della tollerabilità.

Per coinvolgere paesi con possibile adozione d'atteggiamenti clinici diversi, lo studio ha previsto tre trial: il 23 (Nord America), il 24 (Europa, Sudafrica, Australia, Israele e Messico) e il 25 (Paesi scandinavi).

Dalla terza analisi, con follow-up a 7,4 anni, sono emerse le risultanze sintetizzate nella Tabella V.

Lo studio, un reale contributo per capire meglio quali pazienti possano giovare di un singolo intervento terapeutico e quali richiedano una terapia integrata multimodale, testimonia complessivamente l'utilità del trattamento con bicalutamide rispetto al placebo nel ritardare la progressione della malattia, senza influire sulla mortalità totale. Questo significa che, indipendentemente dalla mortalità, nell'analisi andrebbero valutati i parametri relativi alla progressione della malattia e soprattutto alle metastasi responsabili del peggioramento delle condizioni cliniche e della qualità di vita del paziente. D'altra parte andrebbero anche valutati gli eventi avversi (ginecomastia, dolore mammario ecc.) della terapia. Tale analisi embricata e complessa, per la

TABELLA V
Risultanze della terza analisi dello studio EPC; vantaggi del trattamento con bicalutamide, rispetto al placebo, sulla sopravvivenza libera da progressione (PFS) e sulla sopravvivenza totale (OS).

	PFS	OS
TOTALE DEI CASI	Si	No
PROSTATECTOMIA RADICALE (TOTALE)	Si	No
Malattia localizzata	No	No
Malattia localmente avanzata	Si	No
RADIOTERAPIA (TOTALE)	Si	Si
Malattia localizzata	No	No
Malattia localmente avanzata	Si	Si
WATCHFUL WAITING (TOTALE)	Si	No
Malattia localizzata	No	No
Malattia localmente avanzata	Si	Si

tipologia delle variabili, non sempre consente conclusioni univoche.

SCHEMI DI TERAPIA MEDICA DEL CARCINOMA PROSTATICO

Seguono, nelle Tabelle VI-VIII, gli schemi di trattamento medico attualmente indicati per il tumore localizzato, localmente avanzato e metastatico.

Nel caso in cui si decida per un BAT, l'antiandrogeno si sospende quando la concentrazione del PSA sierico totale raggiunge il nadir, eventualmente reintroducendolo successivamente a seconda del controllo o meno della malattia. La scelta dell'antiandrogeno per il BAT

TABELLA VI
Trattamento ormonale del carcinoma prostatico localizzato (T1 o T2; N0; M0), non trattabile con terapie locali definitive (chirurgia o radioterapia).

Gleason score < 7	<ul style="list-style-type: none"> • Vigile attesa, sino all'evidenza di progressione; negli studi controllati e randomizzati non ci sono prove sicure che il trattamento primario con soppressione androgenica precoce, in assenza di sintomi, migliori la durata o la qualità della vita nei pazienti con CaP clinicamente localizzato • Trattamento farmacologico (per le modalità vedi CaP localmente avanzato).
Gleason score ≥ 7	<ul style="list-style-type: none"> • Trattamento farmacologico (per le modalità vedi CaP localmente avanzato)

TABELLA VII
Trattamento ormonale del carcinoma prostatico localmente avanzato (T3; N0; M0), non trattabile con terapie locali definitive (chirurgia o radioterapia).

PSA < 20 e Gleason score < 7	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia androgeno-soppressiva, LH-RH superagonista.
PSA ≥ 20 oppure Gleason score ≥ 7	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia androgeno-soppressiva, con le modalità adottate per il trattamento del tumore metastatico

TABELLA VIII
Trattamento ormonale del carcinoma prostatico metastatico (N+; M+).

- Terapia androgeno-soppressiva, con LH-RH analogo oppure
- Blocco androgenico totale, con LH-RH analogo associato all'antiandrogeno.
L'antiandrogeno è indicato per due settimane prima della terapia con LH-RH analoghi per ridurre il fenomeno del flare-up; come trattamento trova le limitazioni già esposte nel testo

TABELLA IX
Posologia degli antiandrogeni nel BAT.

Bicalutamide	50 mg/die (1 comp. da 50 mg/die)
Ciproterone ac.	200mg/die(1 comp.da 100mg/bis in die)
Flutamide	750mg/die(1 comp.da 250mg/ter in die)

TABELLA X
Posologia degli antiandrogeni nella terapia medica del carcinoma prostatico con antiandrogeni.

Pazienti > 80 anni	Ciproterone acetato comp. 200 mg/die (1 comp. da 100 mg/bis in die) oppure 1 fiala depot im/settimana. L'impiego è tuttora controverso, come terapia di lunga durata, sia per i possibili effetti avversi, soprattutto di tipo cardiovascolare, sia per una possibile azione paradossa di stimolo sui recettori androgenici, comune agli altri progestativi
Pazienti che optano per una terapia meno lesiva per l'attività sessuale	<ul style="list-style-type: none"> • Bicalutamide comp. 150 mg/die (1 comp. da 150 mg/die) • Flutamide 750 mg/die (1 comp. da 250 mg/ter in die)

avviene in base alle evidenze della letteratura, alle vie d'eliminazione, al legame recettoriale, alla testosteronemia e alla funzionalità epatica del paziente; la posologia è indicata nella Tabella IX.

Nei pazienti con tumore prostatico in cui è indicata la terapia medica è possibile seguire gli schemi posologici indicati nella Tabella X.

CONCLUSIONI

Il CaP è una malattia il cui *management*, dal momento diagnostico a quello terapeutico, presenta diverse incertezze, talvolta dettate da lavori scientifici che più che dare certezze sembrano fatti apposta per stimolare dubbi.

In tale contesto, il MMG deve avere un ruolo attivo che oggi può suggerire una vigile "navigazione a vista", l'attenzione alle sole evidenze che rispondono ai requisiti del metodo scientifico attuale e una corretta informazione da portare al paziente.

Bibliografia

- ¹ Gleason DF. *Histological grading of prostate cancer: a perspective.* Hum Pathol 1992;23:273-9.
- ² Pavone-Macaluso M. *Epidemiology, prevention and screening for prostate cancer.* Eur Urol 1996;29(Suppl.2):49-53.
- ³ Aus G, Abou CC, Bolla M, Heidenreich A, van Poppel H, Schmid H-P, et al. *EAU guidelines on prostate cancer.* Eur Urol 2005;48:546-51.
- ⁴ Limonta P, Montagnani MM, Moretti RM. *LHRH analogues as anticancer agents: pituitary and extrapituitary sites of action.* Expert Opin Investig Drugs 2001;10:709-20.
- ⁵ Mahler C, Verhelst J, Denis L. *Clinical pharmacokinetics of the antiandrogens and their efficacy in prostate cancer.* Clin Pharmacokinet 1998;34:405-17.
- ⁶ See W, Wirth M, McLeod D, Iversen P, Klimberg I, Gleason D, et al. *Bicalutamide as immediate therapy either alone or as adjuvant to standard care of patients with localized or locally advanced prostate cancer: first analysis of the Early Prostate Cancer Program.* J Urol 2002;168:429-35.
- ⁷ Collette L, Studer UE, Schröder FH, Denis LJ, Sylvester RJ. *Why phase III trials of maximal androgen blockade versus castration in M1 prostate cancer rarely show statistically significant differences.* Prostate 2001;48:29-39.
- ⁸ Pether M, Goldenberg SL. *Intermittent androgen suppression.* BJU Int 2004;93:258-61.
- ⁹ McLeod DG, Iversen P, See WA, Morris T, Armstrong J, Wirth MP; the Casodex Early Prostate Cancer Trialists' Group. *Bicalutamide 150 mg plus standard care vs. standard care alone for early prostate cancer.* BJU Int 2006;97:247-54.