

Ormonoterapia nel carcinoma prostatico

Opzioni mirate in relazione a stadio e setting

Il trattamento ormonale gioca un ruolo rilevante in quasi tutti gli stadi del carcinoma prostatico. Usato prima, durante o dopo la prostatectomia radicale o la radioterapia esterna, l'ormonoterapia mostra vantaggi in termini di sopravvivenza nei pazienti con carcinoma localmente avanzato e Gleason score intermedio. Numerosi studi hanno dimostrato che la terapia adiuvante è in grado di rallentare la progressione della malattia in ogni stadio. Tuttavia, questi vantaggi devono essere pesati in rapporto agli effetti collaterali ed al costo economico. Allo stato attuale sono in corso studi di grandi dimensioni volti a verificare il ruolo dell'ormonoterapia adiuvante in pazienti con neoplasia in stadio precoce.

Hormonal treatment of prostatic carcinoma

Aimed options in relation to phase and setting

Summary

Hormonal treatments play a pivotal role in almost all stages of prostate cancer. Used prior, during or after radical prostatectomy or external beam radiotherapy, hormone-therapy shows a survival advantage in patients with locally advanced prostate cancer and intermediate Gleason score. Several studies showed that adjuvant endocrine treatment is able to delay disease progression in any stage. Nevertheless, the possible survival benefit of such treatment has to be balanced against both its side-effects and economic burden. At the date, several large studies are ongoing to evaluate the role of adjuvant treatment in patients with early neoplasia.

Morgia G. Hormonal treatment of prostatic carcinoma. Hormonal treatment of prostatic carcinoma. Aimed options in relation to phase and setting. *Trends Med* 2004; 4(4):271-283.

© 2004 Pharma Project Group srl

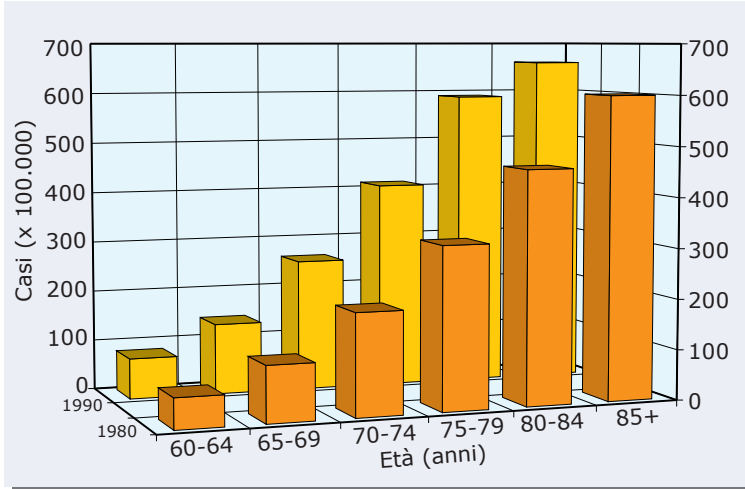
Key words:
prostate cancer
LHRH analogue(s)
androgen ablation

Le basi biologiche del trattamento endocrino del carcinoma prostatico poggiano sull'osservazione che la crescita della ghiandola prostatica sana è largamente dipendente dalla presenza di diidrotestosterone (DHT), la forma metabolicamente attiva del testosterone (T). Questa ormono-dipendenza è ulteriormente amplificata nelle cellule dell'epitelio prostatico in trasformazione neoplastica¹. Il primo uso documentato dell'ablazione androgenica mediante orchietomia bilaterale di 111 pazienti con carcinoma prostatico risale al 1895². Nel 1941 Huggins osservò sia i benefici dell'orchietomia bilaterale o, in alternativa della sommi-

nistrazione di estrogeni, sia gli effetti avversi della somministrazione di testosterone, stabilendo per la prima volta una correlazione positiva fra carcinoma della prostata ed androgeni³. Negli anni si sono succedute numerose strategie volte a ridurre i livelli circolanti di androgeni, ma la svolta decisiva si è avuta solo verso la metà degli anni '80, quando sono stati introdotti nella pratica clinica gli antiandrogeni e gli agonisti dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LH-RH). Queste molecole sono state valutate in quasi tutte le fasi della malattia, dalle forme metastatiche avanzate ai più recenti trial in terapia adiuvante e neoadiuvante. In questa

✉ **Giuseppe Morgia**
 Clinica Urologica
 Università di Sassari
 Viale San Pietro, 43
 07100 Sassari
 Tel 079 228028
 gmorgia@uniss.it

Figura 1. Incidenza del carcinoma prostatico stratificato per età: andamento nella decade 1980-1990 registrato nel Regno Unito.



rassegna sono esaminati i risultati degli studi clinici più recenti, con particolare riferimento agli aspetti più innovativi o controversi, ovvero la terapia ormonale precoce paragonata a quella ritardata, il blocco androgenico massimale (MAB) rispetto alla monoterapia e la terapia intermittente rispetto a quella continua.

Epidemiologia e fattori di rischio

Nei soggetti di sesso maschile dei Paesi industrializzati il carcinoma della prostata segue per frequenza solo quello del polmone e del colon-retto. Tuttavia, qualora vengano prese in considerazione anche le lesioni istologiche asintomatiche, il carcinoma della prostata diviene di gran lunga la neoplasia più frequente nella popolazione maschile⁴⁻⁶. La malattia è virtualmente assente prima dei 40 anni e sale rapidamente a partire dalla V decade. Rispetto ad altre neoplasie che negli ultimi anni hanno raggiunto un plateau o riduzioni sensibili dei tassi di prevalenza, il carcinoma della prostata appare in continuo au-

mento in tutti i Paesi industrializzati. Questo trend rispecchia sia un incremento oggettivo della neoplasia, correlato all'aumento dell'età media della popolazione generale, sia l'adozione di metodiche di screening precoce nelle fasce a maggior rischio (figura 1).

I dati italiani risultano ancora frammentari, non essendo disponibili statistiche ufficiali a livello nazionale. Sulla scorta degli indici epidemiologici rilevati in altri Paesi occidentali, in Italia si può stimare un'incidenza pari a circa 20.000 nuovi casi/anno, con oltre 6.000 decessi/anno ed una mortalità prossima al 12%.

Il carcinoma della prostata presenta una certa variabilità geografica e di razza. Fra i residenti in alcune zone rurali della Cina e del Giappone i tassi della malattia sono sensibilmente più bassi rispetto ai Paesi occidentali a parità di altre variabili ma, quando questi individui emigrano in occidente, la frequenza della malattia aumenta a partire dalla seconda generazione, fino a raggiungere nell'arco di pochi decenni una prevalenza simile a quella osservata nel Paese ospi-

te⁷. Ciò suggerisce che la prevalenza della malattia possa essere aumentata da una dieta ricca di grassi saturi o ridotta dall'assunzione di alimenti ricchi di fitoestrogeni (the verde, soia ecc). In tal senso deve essere ricordato che alcune molecole potenzialmente protettive e presenti nella dieta cinese, per esempio il PC-SPES, sono state testate sperimentalmente e nell'uomo sono giunte a studi clinici di fase II. Al momento non sono state tuttavia individuate correlazioni sicure con altri fattori di rischio, per esempio tabacco, alcool o attività sessuale^{8,9}. Non vi sono per contro dubbi sul ruolo della componente genetico-familiare: il carcinoma della prostata è tre volte più frequente nei parenti di primo grado di soggetti deceduti per questa neoplasia^{10,11}.

Storia clinica della malattia

La malattia presenta comportamento clinico variabile, con una progressione relativamente lenta. Una delle possibilità per valutare la prognosi del paziente con diagnosi di carcinoma prostatico proviene dagli studi nei quali pazienti con diagnosi precoce non sono stati sottoposti ad alcuna terapia ("vigile attesa"). In linea di principio si è osservato che i tassi di sopravvivenza a 10 anni dei pazienti con neoplasia localizzata (T1-T2) sono prossimi all'85-90%. Per i pazienti in stadio T3 il tas-

La componente genetica (familiarità) e quella ambientale (dieta ricca di grassi saturi) sono fattori di rischio per lo sviluppo di carcinoma prostatico.

so di sopravvivenza a 10 anni si riduce al 70-75%. Tuttavia, l'importanza del grado istologico di differenziazione cellulare sembra essere un fattore prognostico di gran lunga più efficace dello stadio. Purtroppo, la maggior parte degli studi ha valutato solo pazienti oltre i 60-65 anni di età, con estensioni del follow-up raramente >10 anni.

Gli studi con proiezioni della sopravvivenza a 15 anni, o condotti su coorti di pazienti più giovani (50-60 anni) sono ancora meno numerosi e ciò si scontra con diagnosi sempre più precoci in pazienti progressivamente più giovani, che hanno quindi una lunga aspettanza di vita. Recentemente Lu-Yao e collaboratori hanno valutato retrospettivamente una coorte di 18.238 pazienti con l'obiettivo di prevedere i tassi di sopravvivenza a 10 anni sulla base dello stadio clinico e del Gleason score (GS)¹². Da questa analisi è risultato che il fattore prognostico più importante nel determinare la sopravvivenza è dato proprio dal Gleason score. Risultati simili sono stati ottenuti da Albertsen e collaboratori su una coorte di pazienti con età

Tabella 1. Valutazione della sopravvivenza a 10 anni in pazienti con diagnosi di carcinoma prostatico localizzato (T1-T2).

Autore	Sopravvivenza a 10 anni (%)		
	Gleason score		
	Grado 1 (2-4)	Grado 2 (5-7)	Grado 3 (8-10)
Lu-Yao ¹²	93	77	45
Albertsen ¹³	91	76	54

≥65 anni seguiti per 15,5 anni (tabella 1)¹³.

Sulla base di questi dati, dell'influenza esercitata dallo stadio (T1→T4 ed N0→M1c), dall'età del paziente e dalle comorbilità eventualmente esistenti, sono state calcolate le spettanze di vita in distinti scenari clinici (figura 2).

I dati contenuti nella figura 2 si basano sulla spettanza di vita riportata nelle Canadian Life Tables; in queste tabelle, per comorbilità cardiovascolare è stata assunta la presenza di un pregresso infarto del miocardio e per comorbilità respiratoria la presenza di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), entrambe patologie in grado di ridurre sensibilmente la spettanza di vita¹⁴⁻¹⁶. Complessivamente questi dati sono in grado di

indirizzare il clinico verso le varie opzioni disponibili, dalla "vigile attesa" ai trattamenti più aggressivi: è evidente che un paziente relativamente giovane, senza malattie concomitanti con una spettanza di vita di 20 anni non può eludere un trattamento attivo. Nel prossimo paragrafo sarà esaminato il ruolo della terapia ormonale considerando i vari scenari.

La terapia ormonale oggi: quale ruolo?

Fino alla metà degli anni '70 l'orchietomia bilaterale costituiva lo standard di riferimento per ridurre le concentrazioni plasmatiche di testosterone: questo intervento riduce significativamente il dolore da metastasi ed è parzialmente scevro dagli ef-

Figura 2. Aspettativa di vita calcolata sulla base del grado istologico e delle comorbilità eventualmente presenti di pazienti con carcinoma prostatico dopo stratificazione per età.

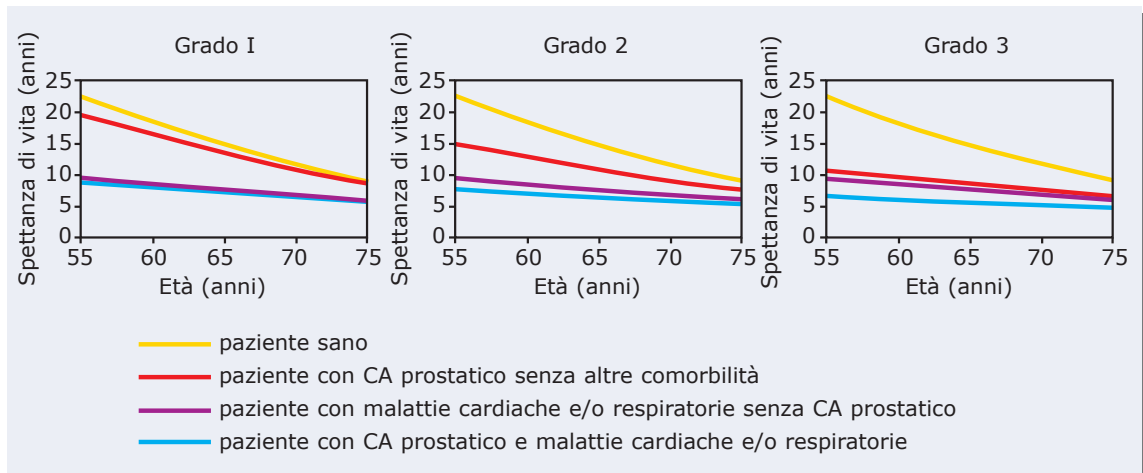


Tabella 2. Agenti ormonali impiegati nel trattamento del carcinoma prostatico.

Classe	Meccanismo d'azione	Effetti collaterali
Agonisti degli estrogeni Dietilstilbestrolo	Soppressione del rilascio di LH-RH; inibizione LH; inibizione e sintesi del testosterone	Embolia polmonare; eventi tromboembolici cardio- e cerebrovascolari
LH-RH agonisti Buserelin Goserelin Leuprolide Triptorelin	Soppressione del rilascio di LH-RH; inibizione LH; inibizione e sintesi del testosterone	Esacerbazione iniziale della sintomatologia con increzione compensatoria del testosterone
LH-RH antagonisti Abarelix*	Inibizione diretta del rilascio di LH-RH; assenza di proprietà agoniste	Reazioni allergiche con rilascio di istamina
Antiandrogeni		
Steroidi Ciproterone acetato Megestrol acetato	Competizione con il recettore DHT; attività antigonadotropica	Ritenzione idrica; aumento ponderale
Non Steroidi Bicalutamide Flutamide	Inibizione competitiva con il recettore per T e DHT	Polmonite interstiziale (evento raro e reversibile)
*non commercializzato in Italia		

fetti collaterali tipici del trattamento ormonale esogeno, anche se, come ovvio, presuppone un certo "disconfort" psicologico nella maggior parte dei pazienti. A partire dalla fine degli anni '70 prima, con l'introduzione del dietilstilbestrolo (DES), e dalla metà degli anni '80 poi con l'introduzione degli LH-RH analoghi, l'orchietomia è stata parzialmente soppiantata. Gli agenti ormonali usati nel carcinoma della prostata possono essere suddivisi in quattro gruppi (tabella 2).

Gli analoghi sintetici del fattore di rilascio dell'ormone luteinizzante (LH-RH) sono in grado di ridurre i livelli di testosterone circolante in misura analoga all'orchietomia bilaterale (85-90%). Gli effetti cellulari del testosterone residuo, proveniente

dalla conversione degli steroidi surrenalici (10-20%), possono essere ridotti attraverso l'uso di antiandrogeni in combinazione con LH-RH analoghi. La terapia combinata LH-RH analoghi più antiandrogeni è definita blocco androgenico combinato (CAB) o blocco androgenico massimale (MAB) ed è oggi uno degli argomenti di maggior interesse clinico.

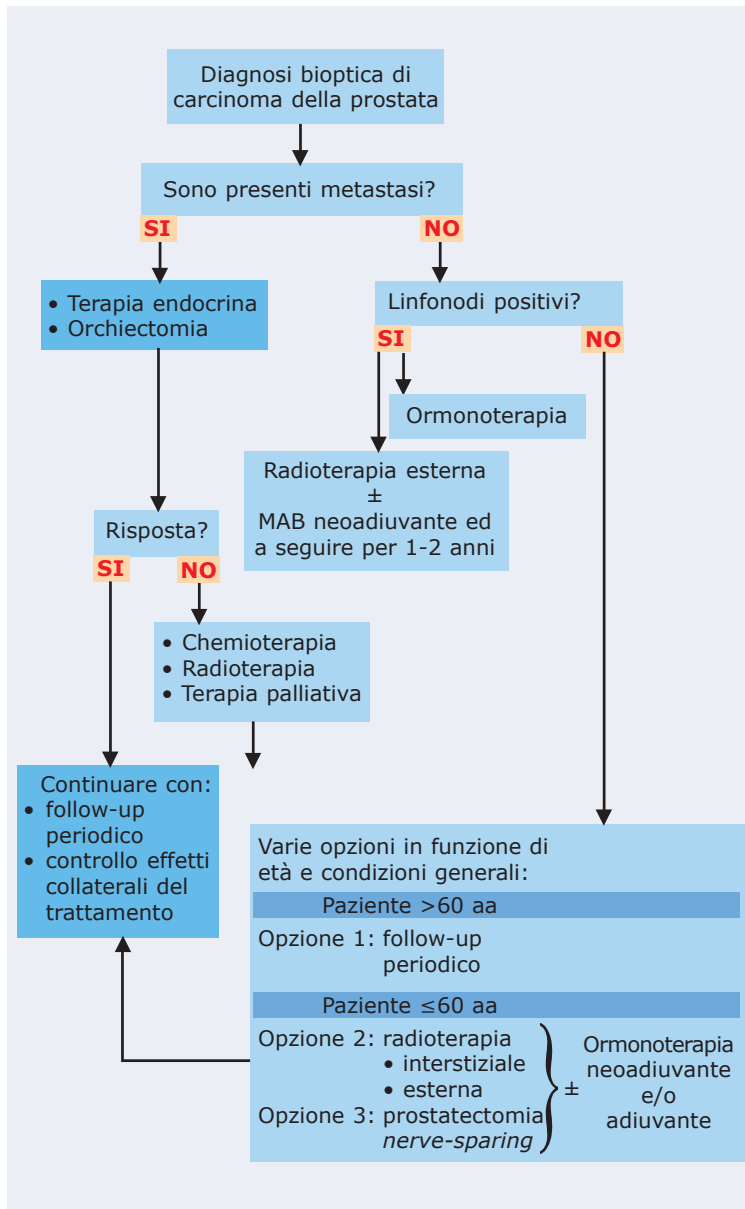
In linea di principio, l'ormonoterapia è efficace in qualunque stadio della malattia. Tuttavia tale approccio comporta inevitabili complicanze di tipo medico, con peggioramento della qualità di vita ed incremento dei costi. E' quindi ragionevole chiedersi se una terapia di questo tipo debba essere instaurata immediatamente, non appena viene posta diagnosi di malattia, o

se essa debba essere procrastinata nel tempo. In figura 3 è riportato un algoritmo per la gestione ottimale del paziente con carcinoma della prostata.

Nei pazienti con carcinoma localizzato (T1-T2) sono adottate fondamentalmente o la prostatectomia radicale o la radioterapia (esterna o interstiziale). Per molti anni è stato adottato anche il monitoraggio periodico del paziente, senza alcun intervento terapeutico. L'approccio dipende fondamentalmente dallo stadio, dall'età del paziente e dalle condizioni generali.

Per i pazienti con carcinoma localmente avanzato (T3) è ampiamente utilizzata sia la radioterapia esterna sia la brachiterapia in combinazione con la radioterapia. In questo setting è divenuto sempre più diffuso l'uso

Figura 3. Management del paziente con diagnosi di carcinoma della prostata.



della terapia ormonale neoadiuvante. Il razionale si basa sull'assunto che il "controllo" di tutte le cellule prostatiche DHT-sensibili, congiuntamente alla rimozione chirurgica o radioterapica, consenta un oggettivo downstaging della malattia. Come si vedrà successivamente numerosi studi suggeriscono che la somministrazione di agenti ormonali induce sia la riduzione del volume prostatico sia il nu-

mero di pazienti con margini positivi.

Anche la chirurgia trova oggi indicazione, soprattutto in coloro che credono nel controllo locale di malattia, cioè nella possibilità di evitare al paziente una progressione neoplastica locale con un corteo sintomatologico spesso drammatico nelle fasi terminali.

Nei pazienti infine con metastasi linfonodali o disseminate, la te-

La maggior parte dei dati provenienti da studi clinici controllati suggerisce che l'ormonoterapia è efficace sin dalle prime fasi della malattia, con un rapporto costo/efficacia crescente e proporzionale allo stadio clinico.

rapia ormonale costituisce lo standard di riferimento. In questo stadio, la somministrazione precoce della terapia ormonale ha dimostrato benefici evidenti sia sulle curve di sopravvivenza sia sull'intervallo libero dalla malattia. Un aspetto rilevante è costituito dalle modalità di somministrazione, al fine di procrastinare nel tempo l'insorgenza di cloni cellulari ormono-resistenti: particolare attenzione è qui dedicata agli studi comparativi fra terapia ormonale continua e terapia ormonale intermittente.

Ormonoterapia neoadiuvante

Pre-prostatectomia

Recentemente Soloway e collaboratori hanno valutato l'impatto a 5 anni del trattamento neoadiuvante per 3 mesi con leuprolide più flutamide in pazienti con carcinoma localizzato della prostata (stadio T2b) prima della prostatectomia¹⁷. Questo studio ha dimostrato che a fronte di una importante riduzione dei margini positivi, il tasso di recidive biochimiche, definito come PSA > 0,4 ng/mL è rimasto sostanzialmente invariato. Questi risultati hanno tuttavia indotto altri gruppi ad utilizzare periodi più lunghi di trattamento neoadiuvante (8 mesi vs 3 mesi) o l'impiego del blocco androgenico massimale. L'analisi provvisoria dei dati di Glea-

Tabella 3. Stadio patologico e margini in pazienti trattati solo con prostatectomia (P) o con ablazione androgenica neoadiuvante (AAN) per 6 mesi. (Dati da Selli C et al 2002¹⁹).

Stadio	P (%)	AAN (%)
B	40,4	64,8
C1	45,5	25,3
C2	9,1	7,7
D1	5,0	2,2
Margini		
Positivi	46,5	18,7
Negativi	53,5	81,3

ve e collaboratori dimostra che nei pazienti trattati con ormonoterapia neoadiuvante si ottiene la progressiva riduzione dei livelli di PSA anche dopo il terzo mese¹⁸. Andamento analogo è stato osservato anche per il volume prostatico e per i margini positivi (12% vs 23%).

Quest'ultimo dato è stato confermato dallo studio PROSIT¹⁹. In questo studio, pazienti in stadio B o C (T2-T3; N0; M0) sono stati randomizzati alla sola terapia chirurgica o al blocco androgenico massimale adiuante con bicalutamide (50 mg/die) più goserelin (3,5 mg sc ogni 28 gg) per 3 o 6 mesi. I risultati di questo studio hanno dimostrato una sensibile riduzione dei margini positivi e dei livelli di PSA nei pazienti trattati con ormonoterapia neoadiuvante, con riduzioni proporzionali alla durata del trattamento (tabella 3).

A fronte di questi studi esisto-

no però indicazioni di letteratura che evidenziano come una terapia neoadiuvante potrebbe complicare la chirurgia a causa di una reazione desmoplastica dei tessuti con notevole fibrosi intraoperatoria e che vi potrebbe essere una maggiore difficoltà interpretativa del campione intraoperatorio soprattutto in riferimento alla lettura del grading; infine la terapia neoadiuvante potrebbe determinare progressione per sviluppo di cloni ormonali resistenti²⁰.

Riportiamo nella tabella 4 l'impatto della terapia neoadiuvante su margini positivi (M), coinvolgimento delle vescicole seminali (VS), dei linfonodi (LFN) e sulla progressione di malattia (Prog) registrato nei maggiori studi pubblicati. Non c'è ad oggi tuttavia nessuna evidenza scientifica che possa dimostrare un impatto della terapia neoadiuvante sulla sopravvivenza.

Tabella 4. Risultati dei principali studi clinici con terapia neoadiuvante.

Autore	M+	VS	LFN+	Prog
Schulman ²¹	si	-	si	no
Labrie ²²	si	-	no	-
Soloway ¹⁷	si	no	no	no
Selli ¹⁹	si	no	si ¹	-
Goldenberg ¹⁸	si	si	no	si ²

¹solo nei cT3; ²solo nei pT3 e/o PAS >20 ng/mL

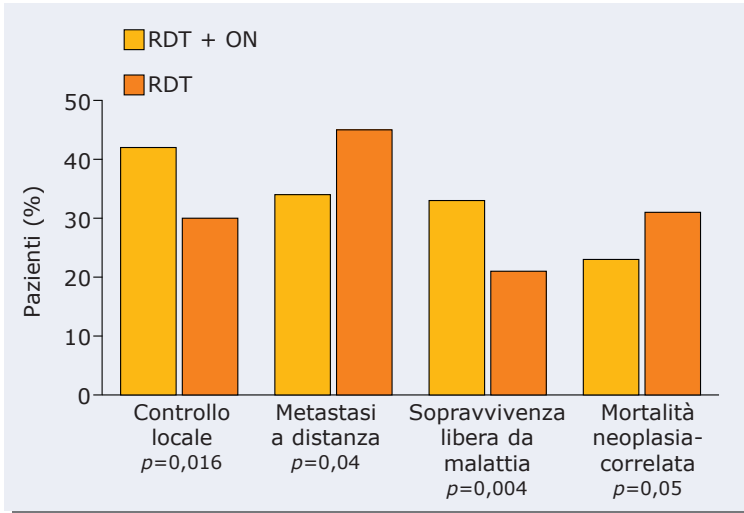
Pre-radioterapia

Uno degli studi più suggestivi sull'impiego del blocco androgenico massimale in neoadiuvante prima della radioterapia è quello recentemente pubblicato da Pilepich e collaboratori condotto su 471 pazienti in stadio T2-T4 con o senza compromissione linfonodale²³. I pazienti sono stati randomizzati o al solo trattamento con radioterapia esterna o al trattamento con radioterapia preceduto da due mesi di goserelin (3,6 mg ogni 28 gg) più flutamide (250 mg/tid). Il MAB è stato inoltre mantenuto per tutta la durata della radioterapia. Il follow-up medio è stato di oltre 6 anni ed ha raggiunto gli 8,6 anni per i sopravvissuti. I risultati di questo studio possono essere quindi considerati molto significativi (figura 4).

La subanalisi dopo stratificazione dei pazienti in rapporto al Gleason score ha evidenziato ancora una volta che i maggiori benefici si ottengono nei pazienti con malattia in fase più precoce (GS=2-6), mentre nei pazienti con grado avanzato (GS=7-10) i risultati sono apparsi non significativi per nessuno degli endpoint.

Nel protocollo RTOG 92-02, 1.500 pazienti in stadio clinico T2-T4 sono stati randomizzati al trattamento con radioterapia e differenti regimi di MAB. Questo studio è interessante perché è stato possibile comparare i risultati del trattamento neoadiuvante con goserelin e flutamide iniziato due mesi prima e proseguito per la durata della terapia radiante rispetto ad un secondo braccio nel quale, oltre al trattamento neoadiuvante prima riportato, è stato fatto seguire un periodo di 24 mesi di blocco androgenico totale. I pazienti trattati con MAB adiuante per

Figura 4. Risultati del blocco androgenico massimale con goserelin più flutamide in neoadiuvante (ON) due mesi prima e durante il trattamento radioterapico convenzionale (RDT). (Dati da Pipelich et al 2001²³).



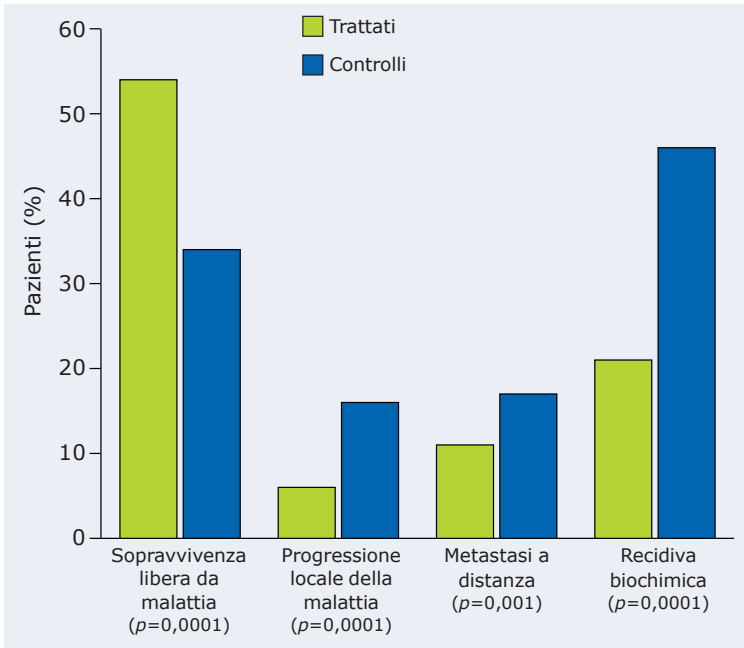
24 mesi hanno mostrato risultati migliori su tutti gli endpoint dello studio (figura 5).

Diversamente dallo studio di Pilepich, nel protocollo RTOG 92-02 la risposta è stata nettamente migliore nei pazienti ad alto grado (GS=8-10): in questa sottopopolazione infatti la

sopravvivenza a 5 anni è apparsa nettamente migliore nei pazienti trattati anche in adiuvante per 24 mesi (80%) rispetto a quelli trattati solo con neoadiuvante (69%).

Sulla scorta di questi dati vi è oggi consenso unanime circa l'utilità del blocco androgenico

Figura 5. Trattamento neoadiuvante (colonna blu) comparato a neoadiuvante mantenuto per tutta la durata della radioterapia più ulteriori 24 mesi (colonna verde). (Dati da Hanks GE et al 2000^{23a}).



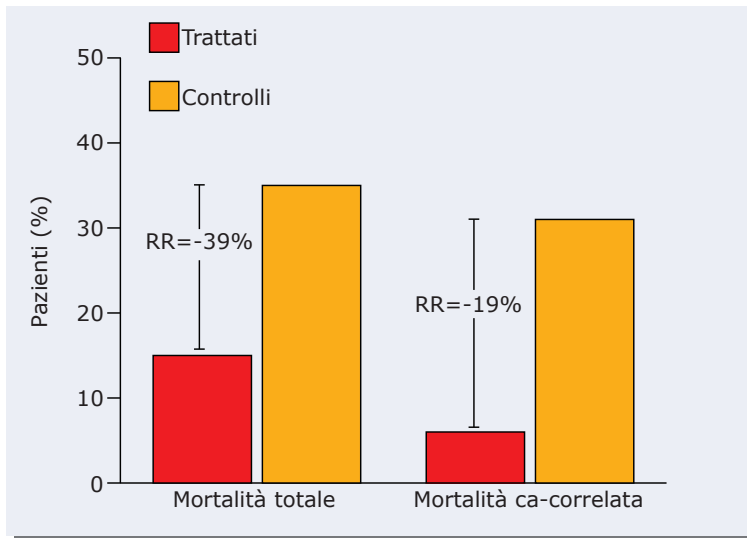
massimale sia in neoadiuvante sia dopo la radioterapia nei pazienti con neoplasia localmente avanzata e Gleason score >6. Quanto debba essere lunga la durata del trattamento adiuvante (12-36 mesi) è ancora oggetto di valutazione.

Ormonoterapia adiuvante

Dopo prostatectomia

Dati provenienti da diversi studi retrospettivi suggeriscono che l'ablazione androgenica dopo prostatectomia radicale può migliorare sia i tassi di sopravvivenza sia il controllo locale della malattia. Il momento nel quale iniziare la terapia costituisce un aspetto ancora controverso, ma vi è oggi consenso unanime che i pazienti in stadio T3 con metastasi linfonodali (N1) al momento della prostatectomia beneficiano in maniera considerevole della deprivazione androgenica. Particolarmente interessanti sono in questo contesto i dati Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). In questo studio Messing e collaboratori hanno esaminato i risultati ottenuti in 98 pazienti trattati immediatamente dopo prostatectomia radicale con goserelin o orchiectomia²⁵. Dopo 7 anni di follow-up la mortalità totale è risultata pari al 15% nei trattati rispetto al 35% osservato nel gruppo di controllo. Se si esaminano i soli decessi direttamente correlati al cancro della prostata, questi sono risultati pari al 6% nei trattati rispetto al 31% dei controlli (figura 6). I risultati sulla sopravvivenza sono divenuti statisticamente significativi a partire dal 5° anno, ma già a partire dal 2° anno è stato osservato un vantaggio significativo sulla sopravvivenza libera da progressione.

Figura 6. Mortalità totale e cancro correlata in pazienti trattati con goserelin adiuvante. (Dati da Messing EM et al 1999²⁵).



Risultati analoghi sono stati ottenuti con bicalutamide²⁶. Il **Early Prostate Cancer (EPC) Programme** costituisce uno dei trial più ampi mai disegnati nel trattamento del carcinoma della prostata. In questo studio sono stati inclusi complessivamente 8.113 pazienti con malattia localizzata o localmente avanzata e senza metastasi ossee. I pazienti sono quindi stati randomizzati al trattamento standard (vigile attesa, prostatectomia radicale o radioterapia) o al trattamento standard più bicalutamide 150 mg/die. Gli end-point primari erano: 1) sopravvivenza globale; 2) tempo alla progressione. A causa del ridotto numero di pazienti deceduti per cause direttamente correlate alla neoplasia (<2%), i dati relativi alla sopravvivenza non sono ancora maturi per una valutazione definitiva.

Con riferimento invece alla progressione obiettiva, questa è stata registrata nel 9,0% dei pazienti in trattamento adiuvante con bicalutamide e nel 13,8% dei controlli. Questi dati corrispondono ad una riduzione del rischio relativo pari al 42% a fa-

vore dei trattati con bicalutamide (figura 7)²⁷.

Probabilmente i pazienti che si avvantaggiano maggiormente della terapia adiuvante dopo chirurgia sono quelli definiti "high risk". Nonostante esistano dei nomogrammi in grado di predire la classe di rischio del paziente in relazione ad alcuni parametri ben definiti (grado, stadio, PSA, etc.), come il CPDR²⁰

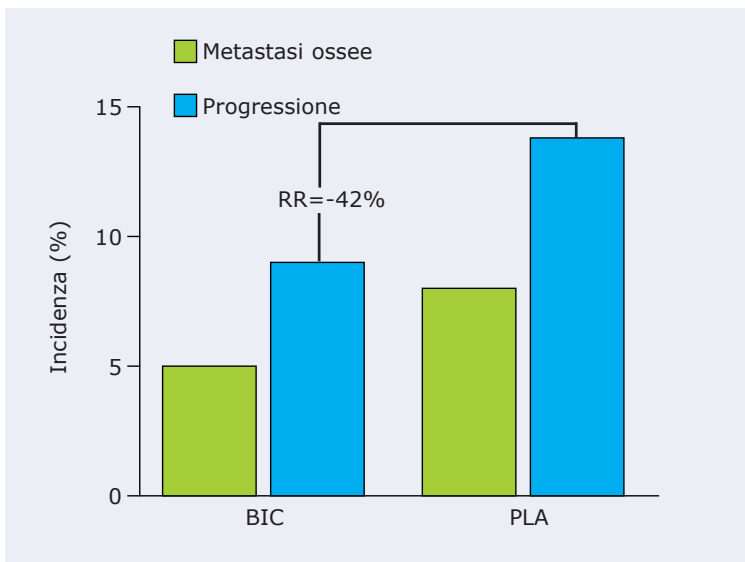
(Center for Prostate Disease Research) o il CAPSURE (CAncer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor), il limite di applicazione della terapia ormonale adiuvante rimane ancora la non standardizzata individuazione di quali pazienti a rischio vadano trattati^{28,29}.

Inoltre ad oggi non esistono evidenze scientifiche che dimostrano un impatto sulla sopravvivenza³⁰.

Dopo radioterapia

Il ruolo della deprivazione androgenica, in aggiunta alla radioterapia esterna in pazienti con malattia localizzata o localmente avanzata, è stato valutato in diversi studi clinici controllati. Già Bolla con lo studio EORTC 22863³¹ aveva dimostrato come il gruppo di pazienti trattato con radioterapia più ormonoterapia (per tre anni) presentava, a 7 anni, una sopravvivenza libera da malattia nettamente superiore rispetto al gruppo trattato con sola radioterapia (78% vs 56%), ed anche il con-

Figura 7. Incidenza di progressione obiettiva della malattia (follow-up a 5 anni) e di metastasi ossee (follow-up a 2 anni). (Dati da Wirth M et al 2002²⁷).



trollo locale rispettava il medesimo trend (95% vs 78%). L'analisi retrospettiva condotta su 1.586 pazienti con malattia localizzata (T1-T2) ha evidenziato che la soppressione androgenica instaurata due mesi prima della radioterapia e proseguita per tutta la durata della stessa e per i successivi due mesi, per complessivi 6 mesi, determina benefici significativi in termini di recidive a 5 anni. Tali benefici sono tanto maggiori quanto maggiore è il rischio di progressione: nei pazienti classificati ad alto rischio (Gleason score ≥ 8 e PSA ≥ 20 ng/mL) il rischio relativo (RR) è risultato ridotto di quasi tre volte rispetto alla controparte a basso rischio (Gleason score ≤ 6 e PSA ≤ 10 ng/mL).

Nel recente studio prospettico randomizzato di Laverdiere e collaboratori, 161 pazienti in stadio T2-T3 sono stati assegnati alla sola radioterapia o al trattamento combinato con ormonoterapia neoadiuvante (3 mesi) o al trattamento combinato neoadiuvante ed adiuvante per complessivi 10 mesi³². Il trattamento ormonale prevedeva il blocco androgenico massimale. In questo studio la sopravvivenza libera da recidiva biochimica è risultata pari rispettivamente al 42%, al 66% ed al 69%: questi risultati indicano l'utilità del trattamento neoadiuvante per 3 mesi.

La terapia adiuvante con goserelin ha dimostrato di migliorare la sopravvivenza libera da malattia e la mortalità nei pazienti con carcinoma localizzato o localmente avanzato dopo radioterapia.

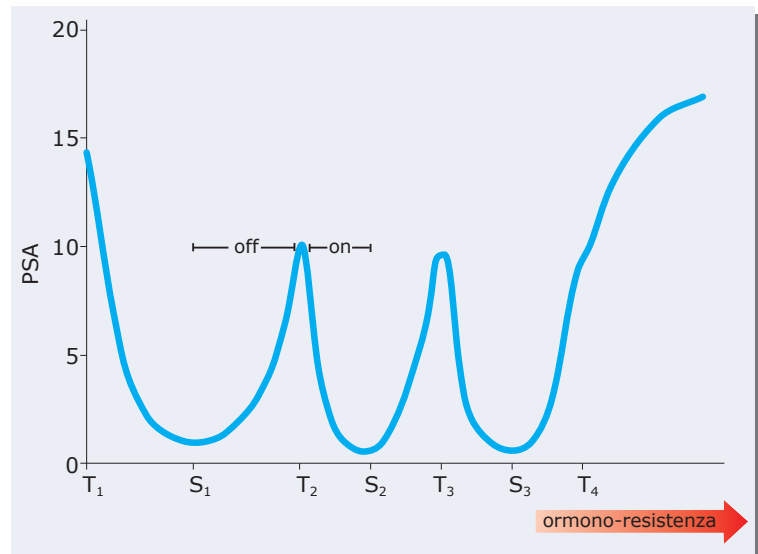
Lo studio RTOG 8610 ha randomizzato 500 pazienti in stadio cT3: una coorte è stata sottoposta a radioterapia da sola mentre la seconda coorte è stata trattata con RT + ormonoterapia (4 mesi). Sia la sopravvivenza libera da recidive, sia quella cancro-specifica, è risultata migliore nel secondo gruppo ad un follow-up di circa 8 anni (46% vs 21%; 70% vs 52%)²³. Infine, nella recente metanalisi di Akaza, sono stati esaminati i risultati di 4 studi clinici con goserelin in adiuvante dopo radioterapia: questo studio è particolarmente interessante sia per l'ampiezza del campione (3.500 pazienti) sia per la lunga durata del follow-up (~6 anni). I risultati di questa metanalisi indicano che la terapia adiuvante fornisce risultati importanti sia sulla sopravvivenza libera da malat-

tia sia sulla mortalità neoplasia-correlata. Allo stato attuale vi è quindi consenso generale circa i benefici della deprivazione androgenica adiuvante soprattutto nei pazienti con malattia localmente avanzata e Gleason score >6 ³³.

Ormonoterapia nei pazienti con malattia avanzata

Vi sono oggi pochi dubbi circa la necessità di instaurare un trattamento precoce e massimale nei pazienti con malattia in fase avanzata e con elevati livelli di PSA, indipendentemente dalla sintomatologia. Nel tentativo di ridurre gli effetti collaterali del blocco androgenico massimale protratto per lunghi periodi, sono stati tentati diversi schemi terapeutici volti a migliorare sia

Figura 8. Schema di blocco androgenico intermittente: un primo ciclo di deprivazione androgenica (T1), della durata di circa 9 mesi viene istituito. Ciò determina risposta biochimica con riduzione dei valori di PSA e di testosterone entro il target previsto. Al raggiungimento del target il trattamento ormonale viene sospeso (S1) e nell'arco dei successivi 9 mesi si ha nuova ripresa degli indici biochimici. A questo punto viene istituito un secondo trattamento (T2) che, nell'arco di altri 6-9 mesi determinerà una nuova riduzione dei valori sierici di T e PSA. Si noti il progressivo accorciamento dei tempi sia di risposta sia di ripresa biochimica, fino al raggiungimento dell'ormono-resistenza.



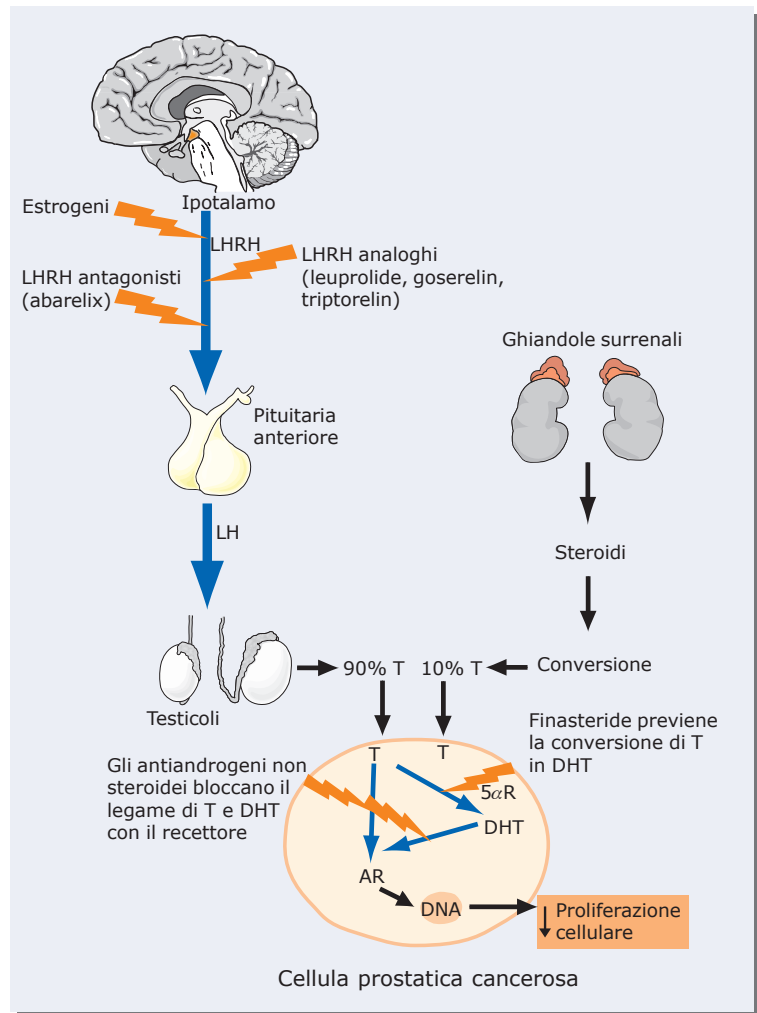
la qualità di vita, sia la compliance al trattamento. Due possibilità volte a ridurre l'incidenza di effetti collaterali ed i costi complessivi sono la somministrazione intermittente, in alternativa a quella continua e, laddove voglia essere conservata la potenza sessuale, il blocco androgenico sequenziale (SAB).

Blocco androgenico intermittente vs continuo

Nel 1986 Klotz e collaboratori per primi trattarono pazienti con carcinoma prostatico in fase avanzata con blocco androgenico intermittente (IAB)³⁴. Questi pazienti furono trattati mediamente per 10 mesi fino al raggiungimento della risposta clinica. Il trattamento fu quindi interrotto e ripreso solo in presenza di progressione clinica della malattia. Il tempo intercorso tra l'interruzione del trattamento e la ripresa della malattia (nuovo trattamento) fu mediamente di 8 mesi. Tutti i pazienti ritrattati risposero nuovamente. Con l'introduzione del dosaggio del PSA e degli LH-RH analoghi è possibile eseguire il trattamento intermittente con grande precisione, ovvero in corrispondenza della ripresa biochimica della malattia (figura 8).

In quasi tutti gli studi clinici eseguiti con trattamento intermittente, i pazienti in fase "off" (S1→T2; S2→T3; S3→T4) sperimentano una qualità di vita nettamente migliore³⁵. In questa fase circa 3/4 dei pazienti presenta aumento del tono muscolare e della libido; nel 60% spariscono le vampate, che si riducono sensibilmente in un ulteriore 33%. Nello studio di Bales e collaboratori il 62% dei pazienti nella fase "off" presentava una buona potenza sessuale³⁶. Quando comparata alla te-

Figura 9. Strategie volte a ridurre la sintesi e/o gli effetti biologici del testosterone. A livello della cellula prostatica, l'impiego di antiandrogeni non steroidei e di finasteride è in grado di bloccare gli effetti biologici di T e DHT, lasciando tuttavia invariati i livelli circolanti di androgeni. Questo meccanismo è sfruttato nel blocco androgenico sequenziale.



rapia continua in termini di sopravvivenza, la soppressione androgenica intermittente fornisce risultati pressoché sovrapponibili. I dati attualmente disponibili non sono stati ottenuti su campioni particolarmente numerosi e non provengono da studi clinici disegnati *ad hoc*. In tal senso numerosi gruppi di ricerca negli USA (SouthWest Oncology Group - SWOG), in Canada (National Cancer Institute of Canada - NCIC) ed in Europa (South European Uro-

oncological Group - SEUG) hanno allestito studi clinici di fase III con l'obiettivo di valutare gli effetti del trattamento intermittente su sopravvivenza globale, sopravvivenza libera da progressione e qualità della vita. I risultati di questi studi, attesi per la fine del 2005, saranno determinanti per valutare l'esatto impatto dell'ormonoterapia intermittente rispetto al trattamento continuo.

In alcuni Centri comincia ad essere adottata anche una forma

di terapia intermittente con triplo blocco androgenico³⁷: i pazienti sono trattati con MAB per 12 mesi; al termine del primo anno viene sospeso il blocco androgenico massimale e si inserisce nel protocollo la monoterapia con finasteride, in modo da permettere il recupero dei livelli circolanti di testosterone, impedendone tuttavia gli effetti a livello cellulare. I risultati preliminari suggeriscono che l'inserimento della finasteride nel periodo "off" permette di allungare i tempi prima di iniziare un nuovo blocco androgenico massimale. Ad oggi però la terapia intermittente può essere considerata solo all'interno di trial clinici e non ancora proponibile nella pratica quotidiana, tranne che su espressa richiesta del paziente.

Blocco androgenico sequenziale (SAB)

Il blocco androgenico sequenziale parte dal presupposto che possano essere mantenuti i livelli circolanti di testosterone, riducendo quindi gli effetti avversi dell'ablazione androgenica, senza tuttavia permettere che esso espliciti la sua funzione biologica a livello cellulare. Il SAB viene ottenuto combinando un antiandrogeno non steroideo (bicalutamide, flutamide e nilutamide) con la finasteride. Mentre la finasteride previene la conversione testosterone → diidrotestosterone al livello della cellula prostatica, gli antiandrogeni non steroidei sono in grado

di bloccare il legame con il rispettivo recettore sia di T che di DHT. Ciò significa che i livelli circolanti di testosterone rimangono pressoché invariati, ma non sono in grado di esercitare la loro funzione biologica, essendo inibito il legame con il rispettivo recettore (figura 9).

In studi clinici di fase II il blocco androgenico sequenziale ha ridotto i livelli di PSA entro i limiti desiderati pur mantenendo la capacità sessuale dei pazienti^{38,39}. Allo stato attuale tuttavia l'impatto sulla sopravvivenza di questo trattamento non è noto ed ulteriori studi clinici sono necessari. Mentre alla fine degli anni '90 il blocco androgenico sequenziale è stato impiegato in quei pazienti con neoplasia avanzata che volevano conservare la potenza sessuale, più recentemente alcuni Autori hanno utilizzato questa procedura in prima battuta, prima cioè del blocco androgenico massimale, per procrastinare nel tempo l'ormono-resistenza: Ornstein e collaboratori hanno infatti ritrattato con MAB pazienti precedentemente sottoposti a terapia sequenziale e nei quali vi era stata ripresa di malattia. L'80% dei ritrattati con MAB ha risposto, comportandosi come un pool di pazienti naive, nei quali cioè l'effetto e la durata del MAB erano quelli attesi nei pazienti mai trattati in precedenza⁴⁰. Se questi dati dovessero essere confermati, il blocco androgenico sequenziale potrebbe diventare il trattamento di prima linea nei pa-

zienti con carcinoma prostatico in fase avanzata.

Conclusioni

Gli LH-RH analoghi, soprattutto se in terapia combinata con antiandrogeni, producono una risposta clinica equivalente all'orchietomia nei pazienti con malattia in fase avanzata, nel quale l'ablazione androgenica rimane il *golden standard*. Numerosi studi hanno tuttavia confermato l'utilità del blocco androgenico anche nelle fasi più precoci della malattia, sia per ridurre il volume prostatico sia per ridurre la percentuale di margini positivi prima della prostatectomia radicale. Risultati altrettanto positivi sono stati ottenuti con ormonoterapia sia neoadiuvante che adiuvante seguita da radioterapia esterna.

Non sempre però il blocco androgenico massimale si è dimostrato superiore in termini di sopravvivenza globale e libera da progressione rispetto alla monoterapia con LH-RH analoghi. I costi del trattamento e gli effetti collaterali costituiscono uno degli aspetti cruciali dell'ormonoterapia oggi; entrambi possono essere ridotti adottando protocolli *ad hoc*, come il trattamento intermittente ed il blocco androgenico sequenziale. Allo stato attuale tuttavia i risultati sui principali endpoint di questi due approcci terapeutici devono ancora essere adeguatamente comparati ai trattamenti convenzionali.

Bibliografia

1. Nesbit RM, Baum WC. Endocrine control of prostatic carcinoma, clinical and statistical survey of 1.818 cases. JAMA 1950; 143:1317-1320.
2. White JW. The results of double castration in hypertrophy of prostate. Ann Surg 1895; 22:1-80.
3. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. Cancer Res 1941; 1:293-297.
4. Wynder EL, Mabuchi K, Whitmore WF. Epidemiology of cancer of the prostate. Cancer 1971; 28:344-360.

5. **Zaridze DG, Boyle P, Smans M.** International trends in prostatic cancer. *Int J Cancer* 1984; 33:223-230.
6. **Breslow N, Chan CW, Dhom G, et al.** Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. *Int J Cancer* 1977; 20:680-688.
7. **Lytton B.** Demography of prostatic carcinoma. In: Fritzipatrick JM, Krane RJ (eds). *The prostate*, pp 253-259. Edinburgh, Churchill Livingstone.
8. **Majeed FA, Burgess NA.** Trends in death rates and registration rates for prostate cancer in England and Wales. *Br J Urol* 1994; 73:377-381.
9. **Ross RK, Deapen D, Casagrande J, et al.** A cohort study of mortality from cancer of the prostate in Catholic priests. *Br J Cancer* 1981; 43:223-229.
10. **Carter BS, Bova GS, Beaty TH, et al.** Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol* 1993; 150:797-802.
11. **Bastacky SI, Woino KJ, Walsh PC, et al.** Pathological features of hereditary prostate cancer. *J Urol* 1995; 153:987-990.
12. **Lu-Yao GL, Yao SL.** Population-based study of long-term survival in patients with clinically localised prostate cancer. *Lancet* 1997; 349:906-910.
13. **Albertsen PC, Fryback DG, Storer BE, et al.** Long-term survival among men with conservatively treated localized prostate cancer. *JAMA* 1995; 274:626-631.
14. **Mark DB, Hlatky MA, Califf RM, et al.** Cost effectiveness of thrombolytic therapy with tissue plasminogen activator as compared with streptokinase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 332:1418-1424.
15. **Burrows B, Bloom JW, Traver GA, et al.** The course and prognosis of different forms of chronic airways obstruction in a sample from the general population. *N Engl J Med* 1987; 317:1309-1314.
16. **Statistics Canada.** Life tables: Canada and provinces. *Health Rep* 1990; 2:17.
17. **Soloway MS, Pareek K, Sharifi R, et al.** Neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy in cT2bNxMo prostate cancer: 5-year results. *Lupron Depot Neoadjuvant Prostate Cancer Study Group. J Urol* 2002; 167:112-116.
18. **Gleave ME, Goldenberg SL, Chin JL, et al.** Randomized comparative study of 3 versus 8-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: biochemical and pathological effects. *J Urol* 2001; 166:500-507.
19. **Selli C, Montironi R, Bono A, et al.** Effect of complete androgen blockade for 12 or 24 weeks on the pathological stage and resection margin status of prostate cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55:508-513.
20. **Moul JW, Wu H, Sun L, et al.** Early versus delayed hormonal therapy for prostate specific antigen only recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol* 2004; 171:1141-1147.
21. **Schulman CC, deBruyne FM, Foster G, et al.** 4 years follow up results of a European prospective randomized study on neoadjuvant hormonal therapy prior to radical prostatectomy in T2-3N0M0 prostate cancer. *European Study Group on Neoadjuvant Treatment of Prostate Cancer. Eur Urol* 2000; 38:706-713.
22. **Labrie F.** Medical castration with LHRH agonists: 25 years later with major benefits achieved on survival in prostate cancer. *J Androl* 2004; 25:305-313.
23. **Pilepich MV, Winter K, John MJ, et al.** Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50:1243-1252.
24. **Hanks GE, Lu J, Machtay M, et al.** RTOG protocol 92-02: A phase III trial of the use of long term androgen suppression following neoadjuvant hormonal cyroreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19:1284.
25. **Messing EM, Manola J, Sarosdy M, et al.** Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999; 341:1781-1788.
26. **Wirth M, Frohmuller H, Marz F, et al.** Randomized multicenter trial on adjuvant flutamide therapy in locally advanced prostate cancer after radical surgery: interim analysis of treatment effect and prognostic factors [abstract]. *Br J Urol* 1997; 80:263.
27. **With M, Iversen P, McLeod D, et al.** Immediate therapy in early prostate cancer: results from bicalutamide (Casodex) EPC programme. *Eur Urol* 2002; Suppl 1: 20-25.
28. **Greene KL, Meng MV, Elkin EP, et al.** Validation of the Kattan preoperative nomogram for prostate cancer recurrence using a community based cohort: results from cancer of the prostate strategic urological research endeavor (capsure). *J Urol* 2004; 171 (6 Pt 1):2255-2259.
29. **Cooperberg MR, Lubeck DP, Mehta SS, et al; CaPSURE.** Time trends in clinical risk stratification for prostate cancer: implications for outcomes (data from CaPSURE). *J Urol* 2003; 170 (6 Pt 2):S21-S25; discussion S26-S27. Erratum in: *J Urol* 2004; 171 (2 Pt 1):811.
30. **Bahnon RR; Hanks GE, Hubben RP, et al.** NCCN Practice Guidelines for Prostate Cancer. *Oncology* 2000; 14 (11A):111-119.
31. **Bolla M, Collette L, Blank L, et al.** Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002; 360:103-106.
32. **Laverdiere J, Nabid A, De Bédoya LD, et al.** The efficacy and sequencing of a short course of androgen suppression on freedom from biochemical failure when administered with radiation therapy for T2-T3 prostate cancer. *J Urol* 2004; 171:1137-1140.
33. **Akaza H.** Adjuvant goserelin improves clinical disease-free survival and reduces disease-related mortality in patients with locally advanced or localized prostate cancer. *BJU Int* 2004; 93:42-46.

34. **Klotz LH, Herr HW, Morse MJ, et al.** Intermittent endocrine therapy for advanced prostate cancer. *Cancer* 1986; 58:2546-2550.
35. **Bruchovsky N, Klotz LH, Sadder M, et al.** Intermittent androgen suppression for prostate cancer: Canadian Prospective Trial and related observations. *Mol Urol* 2000; 4:191-199.
36. **Bales GT, Sinner MD, Kim JH, et al.** Impact of intermittent androgen deprivation on quality of life. *J Urol* 1996; 155:1069.
37. **Leibowitz RL, Tucker SJ.** Treatment of localized prostate cancer with intermittent triple androgen blockade: preliminary results in 110 consecutive patients. *Oncologist* 2001; 6:177-182.
38. **Kirby R, Robertson C, Turkes A, et al.** Finasteride in association with either flutamide or goserelin as combination hormonal therapy in patients with stage M1 carcinoma of the prostate gland. International Prostate Health Council (IPHC) Trial Study Group. *Prostate* 1999; 40:105-114.
39. **Brufsky A, Fontaine-Rothe P, Berlane K, et al.** Finasteride and flutamide as potency-sparing androgen-ablative therapy for advanced adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 1997; 49:913-920.
40. **Ornstein DK, Smith DS, Andriole GL.** Biochemical response to testicular androgen ablation among patients with prostate cancer for whom flutamide and/or finasteride therapy failed. *Urology* 1998; 52:1094-1097.

