

# TERAPIA ORMONALE

## **Ormonoterapia: modalità terapeutiche, tossicità**

### **Ormonoterapia palliativa**

### **Ormonoterapia adiuvante e neoadiuvante**

## **Ormonoterapia: modalità terapeutiche, tossicità**

### **Deprivazione androgenica**

In virtù dell'elevata ormonodipendenza delle neoplasie prostatiche la riduzione dei livelli circolanti di testosterone (deprivazione androgenica), ottenibile mediante differenti manipolazioni ormonali, rappresenta il trattamento di scelta nei pazienti con malattia metastatica e trova spazio anche nel trattamento di quei pazienti con malattia più limitata non candidabili a trattamento locale con intento curativo. La deprivazione androgenica è stata anche proposta in associazione a chirurgia e radioterapia (terapia neoadiuvante o adiuvante).

L'orchietomia bilaterale, che riduce permanentemente i livelli circolanti di testosterone a meno di 50 ng/dl, rappresenta a tutt'oggi il metodo più rapido ed economico per conseguire tale obiettivo.

Il testosterone circolante può essere mantenuto a livelli minimi anche mediante l'impiego di diversi farmaci in grado di determinare, con differenti meccanismi d'azione, una castrazione medica: gli estrogeni (diethylstilbestrol: DES), gli analoghi agonisti dell'LH-RH (buserelin, goserelin, leuprolide e triptorelina). Gli antagonisti dell'LH-RH si sono dimostrati ugualmente efficaci a questo riguardo. La castrazione ottenibile con tali farmaci è, almeno in parte, reversibile, consente di evitare un trauma chirurgico ed è spesso psicologicamente meglio accettata al paziente; ha tuttavia lo svantaggio di avere costi superiori e, con l'impiego di alcuni preparati, di instaurarsi con maggior lentezza, di poter indurre un transitorio peggioramento della malattia nella fase iniziale del trattamento e di associarsi a una maggiore incidenza di effetti collaterali.

In numerosi studi controllati l'orchietomia, l'impiego di estrogeni e l'impiego di analoghi dell'LH-RH hanno dimostrato un'equivalenza in termini di sopravvivenza globale. Tuttavia l'impiego degli estrogeni, specie se a dosi elevate (5 mg/die di DES), è gravato da importanti effetti collaterali di tipo cardiovascolare e tromboembolico; ciò ne ha limitato l'impiego, specie dopo la comparsa di farmaci più maneggevoli quali gli LH-RH analoghi, e si può affermare che allo stato attuale l'impiego degli estrogeni come ormonoterapia di prima linea delle neoplasie prostatiche avanzate è stato praticamente abbandonato, almeno in Italia. Vi è tuttavia, in tempi recenti, un certo ritorno di interesse verso gli estrogeni che, se somministrati per via parenterale e particolarmente per via transdermica, darebbero trascurabili effetti collaterali ad un costo notevolmente inferiore.

La castrazione, comunque ottenuta, è un trattamento ben tollerato, privo di effetti rilevanti sull'apparato cardiovascolare, e tuttavia non scevro da effetti iatrogeni legati alla deprivazione androgenica (vampate di calore, perdita della potenza e della libido, riduzione della massa muscolare, osteoporosi, anemia) che possono ripercuotersi non solo sullo stato di salute generale del paziente, ma anche sulla sua qualità di vita. La castrazione medica con LH-RH

analoghi può inoltre indurre, nella fase iniziale del trattamento, un peggioramento dei sintomi a causa di un iniziale transitorio incremento dei livelli di testosterone che, stimolando la crescita tumorale, possono provocare fenomeni di compressione midollare o di ostruzione delle vie urinarie, oppure determinare un peggioramento del dolore legato alla presenza di metastasi ossee (fenomeno del "flare-up"). Tale fenomeno può essere evitato mediante l'impiego concomitante di antiandrogeni, in grado di antagonizzare l'azione degli androgeni a livello recettoriale neutralizzando in tal modo gli effetti proliferativi del testosterone sui tessuti bersaglio, fra cui il tessuto prostatico neoplastico.

Anche gli antagonisti dell'LH-RH, che inibiscono direttamente l'LH-RH senza determinare effetti agonisti, consentono di evitare il fenomeno del "flare-up": in due studi randomizzati l'antagonista Abarelix depot si è dimostrato significativamente superiore alla leuprolide o alla leuprolide in combinazione con antiandrogeni nel sopprimere il picco iniziale della testosteronemia legato al fenomeno del "flare-up" nonché nel determinare una rapida riduzione del testosterone a livelli di castrazione. Sono tuttavia necessari ulteriori studi per verificare se l'evitare il fenomeno del "flare-up" si traduca in un vantaggio in termini di sopravvivenza.

### **Monoterapia con antiandrogeni**

Gli antiandrogeni sono stati impiegati in numerosi studi anche come singola terapia in pazienti con neoplasia prostatica avanzata. L'impiego di tali farmaci consente di preservare la funzione gonadica, prevenendo gli effetti legati alla sua soppressione e di determinare una migliore qualità di vita, benché si associ allo sviluppo di ginecomastia nel 50% circa dei casi e a comparsa di mastalgia nel 10-40% dei casi.

Una recente metanalisi, che ha preso in esame i risultati di diversi studi di comparazione fra gli effetti della castrazione e quelli dell'impiego di differenti antiandrogeni, steroidei (ciproterone acetato) e non steroidei (flutamide, nilutamide, bicalutamide), sembra concludere che l'impiego di questi ultimi in monoterapia è inferiore rispetto alla castrazione.

Tuttavia, in alcuni recenti studi randomizzati la bicalutamide, alla dose di 150 mg/die, si è dimostrata in grado di produrre risultati comparabili a quelli della castrazione o dell'impiego di LH-RH analoghi, in combinazione con antiandrogeni, in termini di sopravvivenza globale e di sopravvivenza libera da malattia in pazienti con malattia localmente avanzata, ma senza metastasi a distanza, a fronte di una migliore tollerabilità. In uno studio più recente, tali risultati sono stati confermati non solo in pazienti con neoplasie localmente avanzate, ma anche con malattia metastatica, ad eccezione dei pazienti con neoplasie scarsamente differenziate. Pertanto l'impiego degli antiandrogeni in monoterapia può essere proposto per alcuni sottogruppi di pazienti, quali i pazienti con malattia limitata o poco aggressiva o i pazienti non candidabili a trattamento locoregionale definitivo per l'età o la presenza di comorbidità o, infine, i pazienti che desiderino evitare gli effetti della deprivazione androgenica.

### **Blocco androgenico totale**

Grazie al loro meccanismo d'azione, gli antiandrogeni sono in grado di antagonizzare, a livello tissutale, l'azione degli androgeni non solo di origine testicolare, ma anche di origine surrenalica, i cui livelli non vengono soppressi in corso di castrazione medica o chirurgica. Ciò ha costituito il razionale per l'impiego combinato degli antiandrogeni con la castrazione medica o chirurgica, così da ottenere un blocco androgenico totale (BAT) - o maximal androgen blockade (MAB) degli autori anglosassoni - in grado di raggiungere virtualmente effetti superiori rispetto all'impiego della sola soppressione androgenica.

Negli ultimi 15 anni numerosi studi hanno affrontato il problema della superiorità potenziale del BAT rispetto alla monoterapia, con risultati contraddittori. La recente metanalisi del Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group, che ha preso in esame i risultati di 27 studi randomizzati di confronto tra BAT e castrazione medica o chirurgica, ha dimostrato come l'impiego del BAT determini un miglioramento della sopravvivenza globale a 5 anni del 2-3% (a seconda che vengano inclusi o, rispettivamente, esclusi dall'analisi gli studi con ciproterone acetato). Tale beneficio è significativo nei pazienti sottoposti al BAT mediante antiandrogeni non steroidei. È invece inesistente nei pazienti trattati con castrazione e ciproterone acetato, per incremento della mortalità non correlata al cancro.

L'impiego del BAT può comunque essere preferibile alla monoterapia in alcune situazioni cliniche, quali il trattamento di pazienti fortemente sintomatici o per i quali si possano prevedere effetti negativi del "flare up", per l'indubbia rapidità della risposta osservabile, specie in termini soggettivi.

### **Ormonoterapia intermittente**

L'impiego di un trattamento ormonale intermittente anziché continuativo, divenuto possibile dopo l'introduzione della castrazione medica, potrebbe consentire una riduzione degli effetti collaterali legati alla deprivazione androgenica, nonché una riduzione dei costi. Inoltre, potrebbe consentire un ritardo nell'emergenza di cloni cellulari ormonoresistenti, come dimostrato dai risultati di studi sperimentali condotti in modelli murini che, tuttavia, non hanno ancora trovato conferma nella pratica clinica.

I trials finora condotti sull'ormonoterapia intermittente con DES, LH-RH analoghi o BAT hanno concordemente dimostrato un recupero della libido e un miglioramento del senso di benessere soggettivo nei periodi di sospensione del trattamento, nonché un efficace ripristino della soppressione ormonale al momento della ripresa della terapia. Al momento attuale, tuttavia, non sono ancora disponibili risultati di studi randomizzati di confronto che supportino la superiorità della soppressione androgenica intermittente rispetto a quella continua in termini di sopravvivenza e di qualità di vita.

### **Ormonoterapia palliativa**

Poiché il trattamento ormonale comporta effetti iatrogeni ed effetti sulla qualità di vita, oltre ad essere legato a costi elevati, è ragionevole chiedersi se il trattamento debba essere instaurato precocemente, al momento della diagnosi di malattia metastatica, oppure se possa essere dilazionato fino al momento della comparsa di sintomi.

Gli studi condotti dal *Veterans Administration Cooperative Urological Research Group (VACURG)* avevano in un primo tempo suggerito come il trattamento endocrino potesse essere dilazionato nel tempo, non avendo dimostrato differenze significative in termini di sopravvivenza fra pazienti con malattia metastatica trattati con DES (5 mg/die), DES + orchietomia, sola orchietomia o semplice osservazione. In particolare, per i pazienti trattati con DES si era osservata una ridotta mortalità cancro-specifica, ma una più elevata mortalità non cancro-specifica, a causa degli effetti del trattamento sull'apparato cardiovascolare (VACURG I). Uno studio successivo, in cui il trattamento con DES a tre diverse dosi (0.2, 1 e 3 mg/die) è stato confrontato con la semplice osservazione, ha tuttavia dimostrato un certo vantaggio per il trattamento immediato in termini di sopravvivenza (VACURG II).

Più recentemente il *Medical Research Council (MRC) Prostate Cancer Working Party Investigators Group*, in uno studio randomizzato condotto in pazienti con malattia localmente avanzata o in pazienti asintomatici con malattia metastatica, ha dimostrato un vantaggio per il trattamento

immediato, associato con una significativa riduzione della mortalità cancro specifica e con un significativo prolungamento della sopravvivenza. Gli Autori rilevano comunque come, in almeno il 10% dei pazienti, il trattamento non divenga necessario per l'intera durata della vita e come, di conseguenza, nel paziente anziano con malattia non metastatica il trattamento differito possa rimanere una valida opzione.

### **Ormonoterapia adiuvante e neoadiuvante**

Anche i risultati di alcuni studi randomizzati sull'impiego del trattamento ormonale adiuvante in pazienti con malattia localmente avanzata candidati a trattamento locoregionale definitivo sembrano favorire il trattamento immediato rispetto al trattamento differito fino alla comparsa di sintomi.

Lo studio condotto in seno all'EORTC ha infatti dimostrato che in pazienti con malattia localmente avanzata trattati con radioterapia definitiva, l'impiego concomitante di goserelin, protratto per 3 anni dopo il completamento della terapia radiante, è in grado di migliorare sia il controllo locale che la sopravvivenza globale. Analogamente, lo studio del *Radiation Therapy Oncology Group (RTOG, Protocol 85-31)* ha dimostrato un significativo vantaggio in termini di controllo locale e di sopravvivenza libera da progressione in pazienti con malattia localmente avanzata trattati con goserelin (indefinitamente o fino a progressione di malattia) a partire dall'ultima settimana di terapia radiante, benchè un significativo miglioramento della sopravvivenza globale fosse evidente solo in un sottogruppo di pazienti con neoplasia scarsamente differenziata (Gleason >7).

Lo studio di Granfors, condotto in pazienti sottoposti a linfadenectomia e quindi randomizzati a ricevere radioterapia definitiva o trattamento combinato con radioterapia e castrazione chirurgica, ha dimostrato un vantaggio significativo per la combinazione nei pazienti con metastasi linfonodali, sia in termini di sopravvivenza libera da malattia che in termini di sopravvivenza globale. Analoghi risultati sono emersi dallo studio randomizzato di Messing, che ha dimostrato come, dopo prostatectomia radicale con linfadenectomia pelvica, il trattamento ormonale immediato con castrazione medica (goserelin) o chirurgica sia in grado di migliorare significativamente sia la sopravvivenza libera da malattia che la sopravvivenza globale in pazienti con metastasi linfonodali.

Lo studio randomizzato condotto dall'*Early Prostate Cancer Trialist Group*, infine, ha dimostrato che l'impiego della bicalutamide in aggiunta al trattamento standard (chirurgia, radioterapia o vigile attesa) in pazienti con malattia localizzata o localmente avanzata riduce significativamente del 42% il rischio di progressione obiettiva di malattia, benchè i dati sulla sopravvivenza globale siano ancora immaturi e sia necessario un più lungo follow-up per evidenziare un vantaggio anche in questi termini.

Alla luce dei risultati di questi studi, un trattamento ormonale immediato appare ampiamente giustificato in pazienti con linfonodi positivi sottoposti a trattamento chirurgico, nonché in pazienti con malattia localmente avanzata e neoplasia scarsamente differenziata dopo trattamento radioterapico definitivo. Vi sono ancora incertezze circa la durata ottimale del trattamento adiuvante. In considerazione degli effetti iatrogeni legati all'impiego della terapia endocrina e dei risultati degli studi citati sembra ragionevole non protrarre il trattamento per oltre 2-3 anni.

Quanto all'impiego della terapia ormonale in fase neoadiuvante, gli studi randomizzati finora condotti sono stati in grado di dimostrare una riduzione dell'incidenza di margini positivi, ma non ancora un vantaggio in termini di sopravvivenza globale e di progressione biochimica (elevazione del PSA) dopo prostatectomia radicale. Allo stato attuale delle conoscenze, pertanto, non può essere fornita alcuna raccomandazione circa l'impiego di una terapia neoadiuvante prima della chirurgia radicale.

Quanto all'impiego di una terapia ormonale neoadiuvante prima della radioterapia, per contro, alcuni studi -fra cui uno, randomizzato, condotto dallo RTOG- hanno dimostrato un miglioramento della sopravvivenza libera da malattia e una riduzione del tasso di recidive, pur non avendo evidenziato un prolungamento della sopravvivenza globale. Nei pazienti con "grosso volume" prostatico candidati alla radioterapia, inoltre, il trattamento neoadiuvante si è dimostrato in grado di ridurre la tossicità della terapia radiante, grazie alla riduzione del volume prostatico da irradiare. Il trattamento ormonale neoadiuvante prima della radioterapia definitiva, pertanto, appare utile e decisamente consigliato nei pazienti con "grosso volume".

---