

“Ormonoterapia del carcinoma prostatico alle soglie del 2000: terapia immediata”

Giovanni Casetta

Clinica Urologica 1, Università di Torino

Il dibattito sul quando iniziare la terapia ormonale nel carcinoma prostatico è controverso sin dalla pubblicazione del lavoro di Huggins e Hodges. Tutti gli Urologi concordano nel trattare i pazienti sintomatici con malattia prostatica avanzata mentre non tutti trattano i pazienti asintomatici. Inizialmente, basandosi su serie di controllo storiche, la terapia ormonale immediata era raccomandata. Questo concetto è stato rivoluzionato dalla pubblicazione del lavoro di Byar e del VACURG nel 1973 (1) che consigliava il differimento della terapia sino alla progressione sintomatica della malattia. Occorre tuttavia considerare che questo protocollo non era stato concepito per rispondere alla specifica domanda di quando iniziare la terapia ormono-soppressiva ed è stato influenzato dai significativi effetti cardiovascolari dell'ormone utilizzato, il dietilstilbestrolo (DES) alla dose di 5 mg al giorno. Inoltre lo stesso Byar nel lavoro originale affermava che "... questi dati supportano il concetto di un trattamento differito nel tempo...", ma non affermava inequivocabilmente che la terapia dovesse essere ritardata. Lo stesso Byar con il VACURG in un lavoro successivo del 1984 (2) suggeriva la possibilità che una terapia ormonale immediata potesse giovare ai pazienti. Infatti, la somministrazione di 1 mg di DES al giorno ritardava la progressione di malattia ed aumentava la sopravvivenza tumore specifica. Gli effetti collaterali del DES a livello dell'apparato cardiovascolare erano ancora importanti e quindi altri gruppi di lavoro studiarono nuovi farmaci. Uno studio del gruppo Genito-Urinario dell'EORTC (3) ha confrontato l'utilizzo del DES alla dose di 1 e 3 mg versus l'orchietomia e l'orchietomia associata al ciproterone acetato, concludendo che, poiché i diversi trattamenti non aumentavano la sopravvivenza, dovevano essere considerati come palliativi e quindi differibili sino alla progressione sintomatica della malattia. Inoltre il DES dimostrò sempre un'elevata tossicità cardiovascolare soprattutto alla dose di 3 mg al giorno.

La scoperta degli LHRH analoghi e degli anti-androgeni non steroidei come la flutamide ha permesso di disporre di nuove ed efficaci armi nella terapia del carcinoma prostatico. Gli LHRH analoghi sono sia efficaci sia ben tollerati, mentre gli anti-androgeni non steroidei possiedono la stessa efficacia del DES senza gli effetti collaterali cardiovascolari ed entrambi consentono di evitare gli effetti psicologici della castrazione chirurgica.

Nel 1982 Labrie introdusse il concetto di blocco androgenico totale (BAT) (4) e negli anni successivi tre importanti protocolli indipendenti, prospettici e randomizzati hanno dimostrato un significativo beneficio del BAT in termini di progressione e sopravvivenza (5-6), (tabella 1). Al contrario altri studi non hanno confermato un incremento della sopravvivenza se non in pazienti con malattia minima (7-8). Tuttavia ai fini di quando iniziare la terapia ormonale se questi dati fossero confermati non lascerebbero dubbi sulla necessità di una terapia immediata anche nei pazienti asintomatici.

Un interessante studio del Medical Research Council (MRC) ha concluso la randomizzazione dei pazienti nel 1993. In questo studio si vuole valutare l'impatto della terapia ormonale immediata o differita in pazienti affetti da carcinoma prostatico localmente avanzato o con metastasi asintomatiche. Sono stati inseriti nello studio 469 pazienti per ogni braccio, (tabella 2).

Un'aumento della sopravvivenza statisticamente significativa è stata dimostrata nel gruppo di pazienti M0 sottoposti a terapia immediata, un numero maggiore di pazienti trattati tardivamente ha sviluppato dolore, mentre nei confronti del controllo locale della neoplasia 62 pazienti sottoposti a terapia immediata contro 136 hanno dovuto essere sottoposti ad una resezione disostruttiva. Altra conclusione importante del protocollo è stata che la comparsa di paraplegia da complicanze vertebrali, l'idroureteronefrosi e la comparsa di metastasi a distanza sono più frequenti nei pazienti sottoposti a terapia differita, (tabella 3). Questi dati sono francamente persuasivi per proporre una

terapia ormonale immediata. Per quanto riguarda la sopravvivenza occorre attendere ancora alcuni anni in quanto il breve follow-up non consente ancora di trarre conclusioni definitive.

Pochi altri studi significativi sono stati intrapresi per rispondere alla domanda. Kramolowski nel 1988 (9) ha dimostrato un vantaggio della terapia immediata nei confronti del tempo di progressione e della sopravvivenza causa specifica in un gruppo di pazienti affetti da carcinoma prostatico con metastasi linfonodali. In un gruppo più ampio di 370 pazienti con metastasi linfonodali sottoposti a prostatectomia radicale la terapia ormonale immediata si è rivelata vantaggiosa nei pazienti con neoplasia diploide (10).

Recentemente uno studio del gruppo Genito-Urinario dell'EORTC coordinato da Bollà che confrontava la radioterapia versus la radioterapia associata all'LHRH analogo nei pazienti T1-T2 G3 e T3-T4 ha concluso la fase di randomizzazione. I risultati preliminari hanno dimostrato ancora una volta la superiorità del trattamento combinato nei confronti della sopravvivenza, un miglior controllo locale, un aumento del tempo libero da malattia e da metastasi, (tabella 4). Questi dati sono in accordo alle conclusioni di un protocollo randomizzato dell'RTOG che confrontava la radioterapia versus l'associazione ormono più radioterapia. Attualmente sono in corso altri 2 studi del gruppo Genito-Urinario dell'EORTC in pazienti asintomatici T1-T4, N0-2, M0 (30891) e T1-T4, pN1-3 (30846) specificamente studiati per rispondere al quesito terapia immediata versus terapia differita. Inoltre è appena iniziato un nuovo protocollo (30943) che coinvolge pazienti con PSA elevato dopo una terapia "definitiva" per carcinoma prostatico localizzato.

I presupposti per una terapia immediata sono quindi:

- In molte neoplasie un volume neoplastico minore è meglio trattato di un volume maggiore. Perché dovrebbe essere diverso per la prostata?
- Effetti collaterali assai pericolosi come la paraplegia, le fratture patologiche, l'idroureteronefrosi potrebbero probabilmente essere prevenuti.
- La progressione locale della neoplasia è meglio controllata ed un numero minore di resezioni transuretrali si rendono necessarie nel follow-up.
- Con le nostre conoscenze attuali possiamo definire pazienti asintomatici i pazienti privi di sintomi d'origine ossea. Ma altri fattori assai importanti devono essere presi in considerazione, come l'anemia, il dimagrimento, l'edema, l'ostruzione ureterale, il peggioramento della qualità di vita. Sembra quindi logico offrire al paziente almeno la possibilità di evitare alcune di queste complicanze.
- Attualmente un end-point significativo di ogni studio oncologico è la qualità di vita. I pazienti anziani con carcinoma prostatico sono più interessati alla loro capacità di condurre una vita normale piuttosto che alla stato della loro malattia e probabilmente anche alla loro sopravvivenza: ne deriva che l'ansia del paziente legata alla malattia è aggravata dal differimento della terapia.
- L'ormono-dipendenza è persa dopo un certo periodo di tempo, ma non sappiamo se questa è persa per la terapia o per la progressione della malattia anche in assenza di trattamento: quindi ritardando la terapia potremmo perdere il momento in cui questa è maggiormente efficace.

In conclusione possiamo affermare che studi recenti suggeriscono che una terapia immediata è utile quantomeno in gruppi selezionati di pazienti. Lo sviluppo di modalità terapeutiche meglio tollerate e reversibili hanno aumentato l'interesse nella deprivazione androgenica immediata. Ulteriori studi dovranno dimostrare l'aumento della sopravvivenza nei pazienti con malattia metastatica sottoposti a terapia immediata.

Bibliografia

1. Byar DP The VACURG studies of cancer of the prostate. *Cancer* 32:1126, 1973
2. Byar DP, Corle DK Analysis of prognostic factor for prostatic cancer in the VACURG studies. In "Controlled clinical trials in urologic oncology" Denis L, Murphy GP, Prout GR, Schroder F eds, Raven Press, New York pp. 147, 1984
3. Robinson MRG, Smith PH, Tichards B, Newling DWW, de Pauw M, Sylvester R The final analysis of the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Co-operative Group phase III clinical trial (protocol 30805) comparing orchidectomy, orchidectomy+cypoterone acetate and low dose stilbestrol in the management of metastatic carcinoma of the prostate *Eur Urol* 28:273, 1995
4. Labrie F, Dupont A, Belanger A, Cusan L, Lacourciere Y, Monfette G, Laberge JG, Edmond JP, Fazekas ATA, Raynaud JP, Husson JM, New hormonal therapy in prostatic carcinoma: combined treatment with an LHRH agonist and an antiandrogen *Clin Invest Med* 5:267, 1982
5. Crawford ED, Eisemberger MA, McLeod DG A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma *N Engl J Med* 321:419, 1989
6. Denis L, Carneiro de Moura JL, Bono A, Sylvester R, Whelan P, Newling D, de Pauw M Goserelin acetate and flutamide versus bilaterl orchidectomy: a phase III EORTC trail (30853) *Urology* 42:119, 1993
7. Janknegt RA, Abbou CC, Bartoletti R, Bracken B, Debruyne FM, Venner PM Orchidectomy and nilutamide or placebo as treatment of metastatic prostatic cancer in a multi-national double-blind randomized trial *J Urol* 149:77, 1993
8. Crawford ED, De Antonia EP, Labrie F, Schroder FH, Geller J Endocrine therapy of prostate cancer: optimal form and appropriate timing *J Clin Endocrin and Metab* 80:1062, 1995
9. Kramolowski EV The value of testosterone deprivation in stage D1 carcinoma of the prostate *J Urol* 139:1242, 1988
10. Zincke H, Bergstralh EJ, Larson-Keller JJ, Farrow GM, Myers RP, Lieber MM, Barrett DM, Rife CC, Gonchoroff NJ Stage D1 prostate cancer treated by radical prostatectomy and adjvant hormonal treatment *Cancer* 70 (supp)1:311, 1992

Tabella 1

	Disegno dello studio	Numero di pazienti	Aumento del tempo di progressione (BAT)
Crawford et al. 1989	Leuprolide+flutamide vs. leuprolide+placebo	603	2.6 mesi, n=0.039
Denis et al. 1993	Goserelin+flutamide vs. orchietomia	310	12 mesi, n=0.008
Janknegt et al. 1993	Orchietomia+nilutamide vs. orchietomia+placebo	423	5.9 mesi, n=0.005

Tabella 2

	Immediata	Differita
M0	256	247
MX*	89	97
M1	124	125
	469	469

* pazienti senza evidenza di metastasi al momento della randomizzazione ma non confermata mediante scintigrafia ossea.

Tabella 3

Complicazioni maggiori	Terapia immediata (n=467)	Terapia differita (n=21)
Fratture patologiche	11	21
M0	3	6
MX	1	4
M1	7	11
Compressioni midollari	9	23
M0	3	3
MX	1	6
M1	5	14
Ostruzione ureterale	32	52
M0	21	25
MX	2	13
M1	9	14
Metastasi extra-scheletriche	34	53
M0	15	26
MX	8	8
M1	11	19

Tabella 4

Curve di Kaplan-Meyer a 5 anni

Braccio	Controllo locale	Sopravvivenza libera da metastasi	Sopravvivenza libera da malattia	Sopravvivenza
Radioterapia	75%	56%	44%	56%
Radioterapia+adiuvante con LHRH analogo	95%	89%	85%	78%
p	< 0.001	<0.001	<0.001	0.001