



REGIONE SICILIANA

AZIENDA UNITA' SANITARIA LOCALE N° 6
PALERMO

LINEE GUIDA
PER LA TERAPIA ORMONALE
DEL CARCINOMA PROSTATICO
nel paziente gestibile dal MMG



AZIENDA USL N° 6 PALERMO

Commissione Multidisciplinare per la Elaborazione Linee Guida
Aziendali

INTRODUZIONE

Il Carcinoma della prostata (CaP), sotto forma di piccoli focolai di neoplasia istologica, è molto frequente. La prevalenza della forma

istologica aumenta con l'età tanto che sarebbe presente nel 30% circa dei maschi over 50 e nel 60-70% dei maschi over-80 (1,2,3). Per contro, se si considera un'età massima di 74 anni, il rischio cumulativo di ammalarsi di CaP è del 3,9% e quello di morire è dell'1,2% (4). Le stime, per l'Italia, attribuiscono un'incidenza di 11.000 nuovi casi per anno (9% di tutti i tumori maschili) ed una mortalità di 6.000 decessi per anno (7% delle morti per tumore negli uomini) (5). Una ricerca, eseguita per il periodo 2000-2002 sul data base Health Search dei Medici della Società Italiana di Medicina Generale (S.I.M.G.), ha rilevato che in Italia la prevalenza del CaP nella popolazione maschile è di 0,61%, con un gradiente geografico Nord-Sud (0,76 del Nord, 0,69 nel Centro e 0,39 nel Sud) anche dopo che i dati sono stati standardizzati per l'età delle popolazioni (6). La notevole discrepanza tra la prevalenza della neoplasia istologica e quella della neoplasia clinicamente manifesta è insita nella biologia della malattia che ne caratterizza una storia naturale ad evoluzione, ordinariamente, lenta e nella presenza di una percentuale elevata di tumori che non evolveranno mai verso una fase clinica (tumori latenti) e quindi non minacceranno mai la vita del paziente (7,8). La lesione pre-tumorale chiamata PIN (Prostatic Intra-epitelial Neoplasia) aumenta anch'essa la sua prevalenza con l'avanzare dell'età. La prognosi della malattia risulta migliore nei pazienti tra i 65 e 75 anni, mentre è meno favorevole nei pazienti più giovani e con familiarità per CaP.

IL PSA, LO SCREENING del CaP e la DIAGNOSI PRECOCE

Nel 1986 è stata dimostrata l'utilità dell'Antigene Prostatico Specifico (PSA) nella diagnosi precoce del CaP e da allora sono iniziati gli studi per poterlo utilizzare nello screening e nella diagnosi precoce. Il PSA è un marker organo-specifico. La sua sensibilità è bassa per valori tra 4 e 10 ng (valore predittivo positivo intorno al 20%) e va progressivamente aumentando (per valori superiori ai 10 ng il valore predittivo positivo è tra 42 e 64%, sino a portarsi vicino al 100% per valori superiori a 100ng) (9). La specificità è bassa per valori tra 4 e 10 ng, aumentando anche in caso di patologia prostatica benigna (IPB ed in misura maggiore in caso di prostatite). Pertanto nel range di valori del PSA entro il quale oggi si perviene alla maggior parte di diagnosi di CaP (2-10ng) la sensibilità e la specificità del test sono basse.

La sua diffusione nell'uso clinico, avvenuta all'inizio degli anni '90, ha determinato un'anticipazione diagnostica, un'aumento dell'incidenza della malattia e uno shift di grado verso il basso in quanto, in proporzione, sono aumentate le diagnosi di malattia organoconfinata e diminuite quelle di malattia extracapsulare.

Una strategia basata sulla diagnosi precoce e sul trattamento ottimale aveva fatto ipotizzare il conseguimento nel tempo della riduzione della mortalità malattia-specifica. Da qualche anno si è messo in evidenza che la mortalità nell'ultimo ventennio è diminuita molto poco e sicuramente meno rispetto alle attese. Tale comportamento potrebbe essere spiegato dal fatto che una buona parte dei tumori diagnosticati con il PSA sarebbero "tumori latenti" il cui trattamento sarebbe ininfluente ai fini della riduzione della mortalità e, anzi, porterebbe effetti avversi con pesanti inferenze sulla qualità di vita del paziente (sovratrattamento).

Uno dei requisiti principali d'ammissibilità di uno screening epidemiologico per malattia neoplastica è la sua dimostrata efficacia nel ridurre la mortalità. Finora non ci sono evidenze che lo screening del cancro della prostata con il dosaggio del PSA sia in grado di ridurre la mortalità, mentre aumenta il numero di trattamenti terapeutici sia radicali che palliativi (10,11). Per queste motivazioni lo screening del CaP, con il PSA, dai più attualmente non è ritenuto ammissibile né etico.

Attualmente, sono in corso due studi epidemiologici controllati che hanno arruolato oltre 250.000 persone, l'ERSPC (European Randomized Study

of Screening for Prostate Cancer, in otto Paesi Europei) e il PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial , in USA) sponsorizzato dal National Cancer Institute degli Usa, con il fine di potere disporre d'indicazioni, sostenute da maggiore forza statistica, sull'utilità o meno dello screening e dei diversi tipi di trattamento; i primi risultati si avranno intorno al 2008 (12)

In Italia, in effetti, negli ultimi anni si è realizzato uno screening epidemiologico sotto l'aspetto di screening opportunistico. E' stato dimostrato che nel periodo di quattro anni vengono sottoposti al dosaggio del PSA oltre il 40% di maschi over 50, asintomatici e senza procedure in corso per diagnosi di CaP (6). E' successo che il test-PSA è diventato espressione di una procedura di prevenzione, spontanea da parte del Medico o indotta dal paziente su stimoli mediatici. Le considerazioni che non rendono ammissibile lo screening del CaP con il PSA sono le stesse che portano a sconsigliare la prescrizione, indipendentemente dai sintomi e dalla rilevanza clinica, del PSA a tutti i maschi over-50

Nel 2003 ventuno tra Società Scientifiche ed Associazioni Italiane sono pervenute ad un documento di Consensus con le seguenti raccomandazioni (8):

- 1) non esiste al momento, in base all'evidenza scientifica, indicazione all'esecuzione dello screening di soggetti asintomatici mediante PSA, sia quale provvedimento sanitario di "popolazione" (invito attivo di residenti selezionati in base all'età), che "spontaneo" (raccomandazione alla popolazione di sottoporsi al dosaggio periodico del PSA).
- 2) Il PSA resta un valido presidio, in occasione di consultazione medica, per la diagnosi differenziata del carcinoma prostatico ove esista un sospetto clinico anche minimo di tale patologia.
- 3) Il dosaggio del PSA in soggetti asintomatici potrà essere prescritto in occasione di consultazione medica, a giudizio del sanitario, in base agli elementi clinici a sua conoscenza e previa informazione del paziente sui pro e contro della determinazione del marcatore in assenza di un sospetto diagnostico o di fattori di rischio.

Le raccomandazioni della Consensus Conference sottolineano come, nel paziente asintomatico, il test andrebbe prescritto dopo aver informato il paziente sui vantaggi e svantaggi del test.

FATTORI DI RISCHIO

Non si riconoscono chiari e definiti fattori di rischio. Uno dei più considerati è l'ereditarietà; nel caso di presenza di CaP in due o più consanguinei di primo grado, il rischio aumenta da 5 a 11 volte (13,14).

Da alcuni lavori derivano raccomandazioni per stili di vita (dieta a basso contenuto di grassi animali, assunzione di grassi insaturi, frutta e vegetali) con un verosimile ruolo nella diminuzione del rischio (15).

DIAGNOSI

Il CaP iniziale difficilmente è causa di sintomi e quando sono presenti sono sovrapponibili ai LUTS (Lower urinary tract symptom) di una coesistente IPB. Pertanto il sospetto diagnostico di CaP, specie nelle fasi iniziali, è secondario alla valutazione singola o combinata dell'esplorazione rettale, del PSA e dell'ecografia prostatica trans-rettale (TRUS) (16). Il sospetto può essere confermato o meno solo dall'esito della biopsia.

STADIAZIONE

Confermata la diagnosi di CaP, la scelta delle strategie terapeutiche si basa sullo studio delle caratteristiche della malattia (disease-related risk factors), dell'ospite (patient-related risk factors) e dei fattori genetici-familiari (vedi Tabella)

A	B
DISEASE-RELATED RISK FACTORS	PATIENT-RELATED RISK FACTORS
1. Stadio Clinico : TNM	1. Et�
2. Grado istologico:Gleason score	2. Aspettativa di vita
3. PSA	3. Co-morbidit�

Tabella: Fattori di cui si deve tener conto nella valutazione clinica e nelle scelte terapeutiche.

1a. STADIO CLINICO

L'assegnazione ad uno stadio clinico (staging) viene fatta utilizzando la classificazione TNM che prevede le seguenti categorie:

T1: tumore non palpabile all'ER, n  visibile alla diagnostica per immagini (eco, TAC, RMN); viene riscontrato in occasione di biopsie randomizzate eseguite per PSA sospetto, e occasionalmente dopo TURP (Resezione prostatica trans uretrale) od adenomectomia prostatica.

T1a: < 3 microfocolai in adenoma antero 0 < 5% dei frammenti di TURP
T1b: > 0=3 microfocolai in adenoma antero 0 < 5% dei frammenti di TURP
T1c: riscontro bioptico random eseguito per PSA elevato.

T2: tumore localizzato intracapsulare.

T2a: in un solo lobo (< 1/2 lobo)
T2b: in un solo lobo (> 1/2 lobo)
T2c: in entrambi i lobi

T3: Tumore extracapsulare

T3a: interruzione capsulare monolaterale
T3b: interruzione capsulare bilaterale
T3c: invasione delle vescicole seminali

T4: Tumore infiltrante gli organi vicini

T4a collo-trigono vescicale, retto
T4b: periostio pubico, muscolo elevatore dell'ano.

N 0: non evidenza di metastasi linfonodale

N1: metastasi linfonodale regionale unica < 2 cm

N2: metastasi linfonodale regionale unica di 2-5 cm o multiple < 5 cm

N3: metastasi linfonodale regionali (singola o multiple) > 5 cm

M0: non evidenza di metastasi a distanza

M1: metastasi a distanza

M1a: linfonodi extraregionali
M1b: ossa
M1c: altri organi

2a. Grado Istopatologico

La classificazione isto-patologica, oggi più usata, è quella proposta da Gleason (17) ed è marcatamente operatore-dipendente. E' basata più che sull'analisi della morfologia cellulare, sulla tipologia della crescita architettónica nella struttura tissutale. L'assegnazione dello score di Gleason prevede la rilevazione dei due quadri isto-patologici più rappresentativi nei campioni tissutali esaminati, assegnando ad ogni tipo di quadro un punteggio da 1 (ben differenziato) a 5 (fortemente indifferenziato); in tal modo il range isto-patologico di Gleason va da 2 a 10. Si considera ben differenziato un tumore con Gleason score tra 2 e 4; mediamente differenziato tra 5 e 7 e scarsamente differenziato tra 8 e 10. Per come viene calcolato lo score di Gleason, se consideriamo ad esempio due pazienti, con punteggi 4+3 e 3+4, entrambi hanno uno score 7, ma il primo ha una prognosi peggiore rispetto al secondo.

3a. PSA

I valori di Psa totale, alla diagnosi, correlano abbastanza bene per Gleason score bassi e medi, con lo stadio clinico: nei pazienti con PSA <10 e Gleason <7, la possibilità di essere in presenza di metastasi è estremamente rara e pertanto in fase di stadiazione non si esegue la scintigrafia ossea e nel caso che si opti per la prostatectomia radicale, si può omettere la linfadenectomia otturatoria. Sono disponibili nomogrammi (tabelle di Partim) che, combinando PSA, Gleason score e Stadio clinico, forniscono la previsione in termini di probabilità della possibilità di invasione linfonodale, di malattia extracapsulare ed invasione delle vescicole seminali.

1b. Età ed Aspettativa di Vita

Esiste una correlazione inversa tra aggressività terapeutica ed età, in parte perchè i tumori prostatici nei giovani sembrano essere biologicamente più aggressivi (ipotesi non condivisa, mancano dimostrazioni certe), ed in parte perchè, considerata la storia naturale della neoplasia prostatica, la perdita di anni di vita è più probabile nei pazienti più giovani rispetto a quelli più anziani.

2b. Condizioni Generali

Le condizioni generali del paziente sono determinanti nelle decisioni sugli indirizzi terapeutici, in quanto contribuiscono alla definizione dell'aspettativa di vita.

3b. Co-morbidità

La prevalenza di alcune patologie (cardiovascolari, neurologiche, diabete mellito, BPCO, tumori, ect) aumenta dopo la quinta decade di vita. Nello studio Vacurg del 1964, su 3099 pazienti con tumore di prostata in stadio avanzato, la principale causa di morte fu rappresentata dalle malattie concomitanti od intercorrenti non inerenti al tumore prostatico (o sue conseguenze). Si è propensi ad indicare un trattamento radicale

(prostatectomia radicale e terapia radiante) in presenza di un tumore organoconfinato in un maschio di età inferiore a 70 anni o con aspettativa di vita superiore a 10 anni.

Terapia

Le opzioni terapeutiche del CaP possono essere schematizzate in:

- La Vigile attesa** (whatchfull waiting); è una strategia che si è fatta avanti negli ultimi anni e deriva dalla considerazione che alcuni CaP hanno una evoluzione talmente lenta da non poter costituire causa di morte per il paziente. I criteri d'inclusione sono stati diversi; la strategia prevede un'attesa vigile con il monitoraggio clinico, laboratoristico e strumentale e con l'astensione dell'intervento terapeutico sino a quando non saranno evidenti segni di progressione della malattia (18).
- Il Trattamento radicale;** ha l'obiettivo dell'eradicazione della malattia neoplastica (19) e prevede:
 - Prostatectomia
 - Radioterapia
- La deprivazione androgenica;** ha l'obiettivo di limitare o impedire l'attività del testosterone sulla cellula neoplastica e prevede:
 - Orchiectomia (castrazione chirurgica)
 - Terapia Ormonale (castrazione farmacologica)
- La Chemioterapia;** è una terapia di seconda linea e dai non certi benefici per cui è adottata in caso di fallimento delle altre terapie.

La valutazione dei fattori legati alla malattia e di quelli legati all'ospite orientano la terapia. Senza voler mettere dei paletti rigidi, oggi l'orientamento terapeutico segue lo schema riassunto nella tabella 2.

Tabella 2. Scelte terapeutiche in base alle condizioni dell'ospite e della malattia

	Terapia	Possibile Associazione	Terapia di II istanza
Paziente <70°. , con aspettativa di vita > 10 a. , T1 e T2	Prostatectomia Radicale o terapia radiante (con Gleason score<7 è possibile la vigile attesa)	Deprivazione androgenica	
Paziente <70 a. , con aspettativa di vita > o < 10 a. o T3 e T4	Deprivazione androgenica	Terapia radiante	Chemioterapia
Paziente >70 a. , con aspettativa di vita > 0 < 10 a. , T1 e T2	Deprivazione androgenica (con Gleason score <7 è possibile la vigile attesa)		
Paziente > 70 a. , T3 e T4	Deprivazione androgenica		Chemioterapia

Linee-Guida

L'uso clinico del PSA ha determinato un'anticipazione diagnostica, con uno shift di grado verso il basso, con conseguente apparente allungamento della

sopravvivenza che in realtà spesso è solo un aumento del tempo di consapevolezza della malattia. Questo invita a scelte ragionate per evitare d'associare alla malattia di base gli effetti collaterali della terapia, peggiorando la qualità della vita, senza dare al contempo un sicuro vantaggio terapeutico. Inoltre, in un ambito in cui il mondo scientifico non da certezze, è importante fornire al cittadino un'informazione corretta e completa per coinvolgerlo nelle scelte diagnostiche e terapeutiche che afferiscono al suo benessere.

Le linee guida qui presentate comprendono solo il trattamento ormonale del tumore prostatico, in quanto la scelta dell'argomento è stata dettata tenendo conto degli aspetti relativi a valutazioni rischio-beneficio, a valutazioni di farmaco-economia e al maggiore cointeressamento del MMG.

Terapia Ormonale

Gli ormoni androgeni sono necessari per la fisiologia, la crescita e la moltiplicazione delle cellule prostatiche. Il testosterone ha un ruolo sia nell'induzione che nella progressione del CaP (20). Alcuni tumori si presentano androgeno-indipendenti all'esordio, altri lo possono diventare dopo un tempo variabile dall'inizio di un trattamento ormonale androgenico-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 del FSH. L'LH, nelle cellule di Leydig testicolari, stimola la sintesi del testosterone che, nelle cellule prostatiche, viene convertito in una forma più attiva, il 5-alfa-deidrotestosterone (DHT), dall'enzima 5-alfa-reduttasi. 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.

Sono stati Huggins ed Hodges a dimostrare per primi i benefici della castrazione e della somministrazione degli estrogeni in caso di CaP metastatico (21).

Sin dai primi studi e risultati, la terapia ormonale è diventata la scelta preferenziale in caso di CaP avanzato. Negli ultimi anni pervengono evidenze per il trattamento di giovani uomini con malattia organo-confinata e per il trattamento delle recidive dopo terapia radicale, sia come trattamento singolo e come parte di un trattamento multimodale (22).

Il trattamento ormonale può essere effettuato in due modi differenti:

1) Sopprimendo la sintesi degli androgeni testicolari

- a) Castrazione chirurgica
- b) Castrazione farmacologica (LH-RH analoghi)

2) Inibendo l'azione degli androgeni circolanti

con sostanze che agiscono con meccanismo competitivo sui recettori cellulari (antiandrogeni).

L'associazione delle due strategie è detta blocco androgenico totale (BAT) o massimale

La castrazione chirurgica. E' considerata il *gold standard* della deprivazione androgenica; motivi di resistenza sono i risvolti psicologici e l'irreversibilità della procedura. Negli ultimi anni è andata in progressivo disuso anche per una più frequente diagnosi di forme iniziali che si sono rivelate ben controllate dalla castrazione farmacologica (23)

LH-RH superagonisti od analoghi

Tali superagonisti (triptorelina, leuprorelina, buserelin e goserelin) sono analoghi e 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 per stimolazione delle cellule di Leydig e conseguente aumento della testosteronemia (fenomeno del Flare-up). Tale fenomeno, ininfluente nei pazienti con malattia circoscritta alla ghiandola, può essere causa di aggravamento sintomatologico nei pazienti con metastasi in sedi critiche (SNC, 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 (24)

Gli Antiandrogeni

Si distinguono in antiandrogeni steroidei e non steroidei (o puri). La loro attività può essere mediata da tre meccanismi:

1. Si legano, con meccanismo competitivo, ai recettori cellulari, impedendo l'attività del testosterone e del DHT; in tal modo favoriscono l'apoptosi ed inibiscono la crescita delle cellule prostatiche (20).
2. Inibiscono l'attività surrenalica.
3. Hanno un'attività antigonadotropa, inibendo il rilascio dell'LH e dell'FSH.

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

Il Ciproterone Acetato (CPA), derivato dell'idrossiprogesterone, è stato il primo antiandrogeno steroideo ad essere utilizzato, con dosaggi da 100 a 300 mg/die (25). 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. In letteratura esiste un unico trial randomizzato (26) di confronto fra CPA, Goserelin e Diethylstilbestrolo; la correzione dei dati per le caratteristiche basali non ha evidenziato differenze significative, sulla sopravvivenza mediana, tra CPA e Goserelin.

Recentemente l'EORTC ha pubblicato i risultati di un trial randomizzato (protocollo 30892) che ha confrontato l'attività del CPA e della Flutamide in 310 pazienti con CaP metastatico; non è stata rilevata differenza nella mortalità specifica né in quella generale dopo un periodo di osservazione medio di 8,6 anni (27)

Dello studio EORTC 30892 si conoscono gli effetti collaterali: maggiore incidenza di ginecomastia (45% vs 9%), diarrea (15% vs 10%), caldane (4,5% vs 0%), nausea/anorressia (12% vs 6%) ed innalzamento degli enzimi epatici (6% vs 4,5%) nei pazienti trattati con flutamide. Per contro, solo nel gruppo di pazienti trattati con ciproterone acetato vi è stato un 4% di fenomeni tromboembolici. La monoterapia con antiandrogeni non steroidei, rispetto a quella con antiandrogeni steroidei e con LH-RH analoghi, salvaguarda maggiormente le funzioni sessuali. Al presente l'utilizzo degli antiandrogeni non steroidei, come monoterapia di I° linea, non può essere raccomandato (per il problema del progressivo innalzamento della testosteronemia che potrebbe richiedere un ulteriore incremento della quantità di farmaco nel tempo).

Gli Antiandrogeni steroidei (Ciproterone acetato), agendo centralmente e perifericamente, non determinano un aumento progressivo dell'LH e del Testosterone, come succede per gli antiandrogeni puri.

Gli Antiandrogeni non steroidei o puri (Flutamide e Bicalutamide) si somministrano per os e, 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 e l'innalzamento degli enzimi epatici.

La **Flutamide** è stata il primo antiandrogeno non steroideo utilizzato nell'attività clinica. Ha una emivita di 5-6 ore per cui deve essere somministrato alla posologia di 250 mg tre volte al giorno (28). Sono stati pubblicati diversi studi ma difficilmente confrontabili e valutabili per diversità di caratteristiche. Alcuni autori (29) hanno dimostrato un'attività sovrapponibile tra Flutamide e la castrazione. L'effetto farmacologico negativo sulla funzione erettile, rilevata dai diversi studi (30, 31), varia dal 20 all'80%. Tra gli eventi avversi si segnalano la diarrea e l'epatotossicità.

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 (32). Lo studio dell'Early Prostate Cancer Programme (33, 34) ha dimostrato che la Bicalutamide 150 mg/die trova indicazione nel CaP localmente avanzato e in casi selezionati di CaP metastatico (M1); mentre è controindicato (sopravvivenza inferiore rispetto al placebo) nei pazienti con malattia localizzata.

Blocco androgenico totale (BAT) o massimale

La castrazione medica o chirurgica riduce la testosteronemia del 95% in quanto una quota di androgeni continua ad essere prodotta dal surrene e convertita nelle cellule prostatiche in DHT. Per contrastare l'attività degli androgeni surrenalici si somministra, in aggiunta alla castrazione farmacologica o chirurgica, un antiandrogeno (BAT). Recenti reviews sistematiche e meta-analisi (35) hanno evidenziato che il BAT porta, sulla sopravvivenza, un vantaggio tanto limitato da chiedersi quanto possa essere proponibile nella pratica clinica. Il BAT trova indicazione, per due settimane, nel caso che fosse necessario scongiurare il fenomeno del flare-up in pazienti che hanno iniziato un trattamento farmacologico con LH-RH analoghi.

La letteratura presenta dati circa un minimo vantaggio del MAB rispetto al solo LH-RH:

- a) il vantaggio sulla sopravvivenza libera da progressione è evidente solo per il 1° anno di trattamento, venendo a perdersi a 2 e 5 anni di follow-up;
- b) l'incremento della sopravvivenza globale di 5 anni indotto dal MAB non raggiunge la significatività statistica (OR=1,29;95% CI:1,11-1,50) (NNT=20,8; 95% CI:50-12,9);
- c) anche la sopravvivenza tumore-specifica a 5 anni è troppo modestamente incrementata (OR=1,28;95%CI: 1,05-2,37).
- d) I pazienti con la malattia metastatica minima (senza dolore osseo e con buon performance status) sono quelli che maggiormente beneficiano del MAB ;
- e) Vi è una maggior incidenza di effetti collaterali nei pazienti trattati con MAB, costituiti principalmente da diarrea, nausea, epatotossicità, ginecomastia e che sono causa di sospensione del trattamento nel 10% dei casi e di diminuzione della qualità della vita.

Le principali critiche mosse a questa metaanalisi riguardano il follow-up (che in tema di carcinoma prostatico andrebbe valutato a 10 piuttosto che a 5 anni) e l'assenza del ciproterone acetato nei vari studi considerati. Per quanto concerne la scelta delle molecole, le evidenze più forti dalla letteratura sembrano indicare che:

- 1) il MAB con antiandrogeno non steroideo (flutamide, bicalutamide) offre migliori risultati rispetto a quello con ciproterone acetato;
- 2) allo stato attuale la terapia con LH-RH analoghi da solo è da considerarsi lo standard come trattamento di prima linea (con associazione agli antiandrogeni, per le prime due settimane, nei pazienti a rischio di complicanze da flare-up).
- 3) L'impiego di Bicalutamide come terapia adiuvante ha ridotto il rischio di progressione clinica.

Deprivazione androgenica intermittente

Il trattamento del CaP con antiandrogeni porta, dopo un tempo variabile e per motivi non del tutto chiari, ad una ormono-dipendenza con conseguente progressione della malattia. Per contrastare l'ormono-dipendenza è stata proposta la deprivazione androgenica intermittente. La procedura prevede di iniziare il trattamento androgenico-soppressivo e 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 androgeno-indipendenti. A questo fine 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 (36).

Nei pazienti asintomatici con CaP localmente o regionalmente avanzato, trattati con radioterapia, vi sono buone evidenze che l'associazione con terapia ormonale porta a maggiori vantaggi sui tempi di progressione della malattia e sulla sopravvivenza rispetto all'inizio della terapia ormonale alla comparsa dei segni di progressione della malattia (37)

Schemi di linee guida

PAZIENTI CON TUMORE LOCALIZZATO (T_2;N0;M0)

non trattabili con terapia locali definitive (chirurgia o radioterapia)

a) Gleason score < 7

- Vigile Attesa*
- Trattamento farmacologico (per le modalità vedi ca. localmente avanzato) solo in caso di progressione (aumento del PSA)

b) Gleason score = o > 7

- trattamento farmacologico (per le modalità vedi ca. localmente avanzato)

** Commento: negli studi controllati e randomizzati non ci sono prove dirette che il trattamento primario con soppressione androgenica precoce, in assenza di sintomi, migliori la durata o la qualità della vita nei pazienti con cancro della prostata clinicamente localizzato*

PAZIENTI CON TUMORE LOCALMENTE AVANZATO (T3, N0, M0)

non trattabili con terapie locali definite (chirurgia o radioterapia)

A) PSA < 20 e Gleason score < 7

- Terapia androgeno soppressiva: LH-RH superagonista

B) PSA > o = 20 oppure Gleason > o = 7

Terapia androgeno soppressiva con le modalità adottate per il trattamento del tumore metastatico.

I) Terapia androgeno soppressiva: LH-RH analogo

Oppure

II) Blocco androgenico massimale: LH-RH analogo + Antiandrogeno

Commento:

I) *I risultati delle revisioni sistematiche degli studi controllati e randomizzati sono conflittuali. La revisione più completa non ha trovato prova chiara di beneficio addizionale dal blocco androgenico totale confrontato con l'LH-RH da solo, nei pazienti con tumore metastatico.*

II) *E', ovviamente, non solo raccomandabile, ma obbligatorio, il blocco androgenico massimale preceduto da almeno 15 gg di pre trattamento con antiandrogeno periferico in quei casi in cui esistano metastasi in sedi critiche, in cui il flare-up androgenico secondario all'LH-RH analogo potrebbe causare crolli vertebrali o complicanze potenzialmente fatali.*

Modalità

In caso si decida per un blocco androgenico massimale, 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.

Molecole

FLUTAMIDE..... 750 mg/die (1 cp. da 250 mg. ter in die)

CIPROTERONE ACETATO..... 200 mg/die (1 cp. da 100 mg. bis in die)

BICALUTAMIDE..... 50 mg/die (1 cp. da 50mg./die)

Associati per scelta in base alla funzionalità epatica del paziente e alle vie di eliminazione (renali o fecali), al legame recettoriale e alla Testosteronemia.

MONOTERAPIA CON ANTIANDROGENI

Nei pazienti con tumore prostatico in cui sia l'indicazione alla terapia medica (v. schemi precedenti):

A) ETA' > 80 aa:

CIPROTERONE ACETATO cp. 200 mg/die (1 cp. da 100 mg. bis in die)
oppure 1 FL DEPOT IM/settimana

*** B) Pazienti che optano per il mantenimento della attività sessuale:**

FLUTAMIDE 750 mg/die (1 cp. da 250 mg. ter in die)

in caso di intolleranza

BICALUTAMIDE 150 mg/die (1 cp. da 150mg. die)

***Commento**

In questo caso particolare vi è la necessità di ottenere dal paziente un consenso informato in quanto, al presente, un loro utilizzo come monoterapia di 1° linea non può essere raccomandato (problema di dosaggio conseguente al progressivo innalzamento della testosteronemia che potrebbe richiedere un ulteriore incremento della quantità di farmaco).

Il Ministero della Salute, tramite una dear Doctor letter del 18/11/2004, "raccomanda di rivalutare con attenzione i soggetti con carcinoma prostatico in fase iniziale non metastatico e non sottoposto a terapie loco-regionali per considerare possibili alternative terapeutiche a Bicalutamide 150 mg. Tale raccomandazione fa seguito al recepimento, anche in Italia, delle informazioni sul profilo di sicurezza di Bicalutamide 150 mg provenienti dallo studio multicentrico EPC2 (Early Prostate Cancer) durante il quale è stata osservata una mortalità significativamente più alta tra i soggetti trattati con il farmaco (25,2% - 196 eventi fatali) rispetto ai trattati con placebo (20,5% - 174 decessi). Alla luce di queste evidenze, l'Health Canada e l'MCA (Medicines Control Agency) hanno ritirato l'autorizzazione ad impiegare bicalutamide alla dose di 150 mg/die come trattamento di prima scelta nel carcinoma prostatico non metastatico.

TERAPIA NEOADIUVANTE

Indicazioni

Nel periodo preoperatorio non vi è, in letteratura internazionale, raccomandazione al suo utilizzo, in quanto non aumenta né la sopravvivenza, né la percentuale di negatività dei margini chirurgici (Downstaging). Tuttavia questa ha un indubbio effetto in termini di riduzione di volume della ghiandola prostatica da asportare (Downsizing). In caso di prostate voluminose (volume stimato all'ecografia transrettale > 40 cc) un breve ciclo di terapia ormonale può agevolare l'intervento stesso e ridurre le perdite ematiche. Vi è invece raccomandazione ad utilizzarla prima e durante Radioterapia (esterna od interstiziale) o Brachiterapia.

Modalità

Vedi tumore metastatico e relativi commenti

Appendice 1

Carcinoma della prostata

Farmaci dispensati in regime di SSN

Nota Aifa 51: Classe A

Principi Attivi:

Analoghi LHRH:

Buserelina, Goserelina, Leuprorelina, Triptorelina.

La prescrizione dei farmaci è a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano.

Centri prescrittori:

U.O. Ospedaliere ed Universitarie con o senza posti letto di urologia, oncologia, oncologia chirurgica, e IRCCS. Strutture preaccreditate per le stesse branche e specialisti ambulatoriali interni per le stesse branche.

Antiandrogeni steroidei: Ciproterone Acetato;

non steroidei: Bicalutamide , Flutamide.

In conformità alle indicazioni ed alle linee guida aziendali, per una valutazione clinica ai fini di un uso appropriato dei farmaci si riportano i costi di terapia degli Antiandrogeni sia pro/die che pro/mese:

Tabella 3: Costi della terapia con Antiandrogeni

FARMACO	Costo/die	Costo/30 gg.
Ciproterone 200-300 mg/die	€ 3,75 - 5,63	€ 112,58 - 168,87
Ciproterone Depot 300 mg/1-2 sett	€ 1,23 - 2,5	€ 37,18 - 74,36
Flutamide 750 mg/die	€ 2,60	€ 78,00
Bicalutamide 50-150 mg/die	€ 7,43 - 21,95	€ 222,83 - 658,44

Tabella 4: Costi della terapia con gli LH-RH analoghi

FARMACO	Costo/die	Costo/30 gg.
Buserelin Depot 6,6 mg ogni 2 mesi	€ 5,98	€ 179,22
9,9 mg ogni 3 mesi	€ 5,04	€ 151,17
Goserelin Depot 3,6 mg ogni mese	€ 6,84	€ 205,33
10,8 mg ogni 3 mesi	€ 6,93	€ 207,84
Leuprorelina 11,25 mg ogni 3 mesi	€ 5,66	€ 169,95
3,75 mg ogni mese	€ 6,57	€ 197,06
Triptorelina 11,25 mg ogni 3 mesi	€ 6,13	€ 184,06
3,75 mg ogni mese	€ 6,32	€ 189,58

Bibliografia

- 1- Stamey TA, Freiha FS, McNeal JE, et al. Localized prostate cancer. Relationship of tumour volume to clinical significance for treatment of prostate cancer Cancer 1993; (Suppl 71): 993-8

- 2- Starney T.A., Mc Neal J.:L'adenocarcinoma della prostata.In: Urologia di Campbell.Ed P.C. Walsh,A.B.Retik. T.A. Starney, E.D. Vaughan Jr:1201-1209. Verduci Editore, Roma, 1993.
- 3- National Cancer Institute: SEER Cancer Statistic Review 1973-1990. Washington D.C.: National Institutes of Health. Publication n° 93 – 2789;1993.
- 4- Pavone-Macaluso M. Epidemiology, Prevention and Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol* 1996;29(suppl 2):49-53
- 5- Autori vari. Basi scientifiche per la definizione di linee guida in ambito clinico per i tumori della prostata. Consiglio Nazionale Ricerche. Editech Pharma srl. Milano. 1996.
- 6- D'Ambrosio G, Samani F, Cancian M, De Mola C. Practice of opportunistic prostate-specific antigen screening in Italy: data from the Health Search database. *Eur J Cancer Prev.* 2004 Oct;13(5):383-386.
- 7- Ciatto S. Lo screening per il carcinoma prostatico: un pericolo incombente. *Rivista SIMG.* 2003, 6
- 8- Documento finale di consenso sullo screening per il carcinoma prostatico elaborato a seguito della Consensus Conference di Firenze (17.5.2003).
- 9- American College of Physicians. Clinical Guideline: Part III. Screening for Prostate Cancer. *Ann Intern Med.* 15 March 1997. 126:480-484
- 10- National Cancer Institute: SEER Cancer Statistic Review 1973-1990. Washington D.C.: National Institutes of Health. Publication n° 93 – 2789;1993.
- 11- American College of Preventive Medicine (ACPM): Screening for prostate cancer in American men. *Am J. Prev. Med.* 1998 Jul; 15 (1): 81-84
- 12- De Koning HJ, Liem MK, Baan CA, Boer R, Schroder FH, Alexander FE. Prostate cancer mortality reduction by screening: power and time frame with complete enrolment in the European Randomized Screening for Prostate Cancer (ERSPC) trial. *Int J Cancer.* 2002;98:268-273.
- 13- Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 1990;17:337-347.
- 14- Gronberg H, Damber L, Damber JE. Familial prostate cancer in Sweden. A nationwide register cohort study. *Cancer* 1996;77:138-143.
- 15- Schulman CC, Zlotta AR, Dennis L, Schroder FH, Sakr WA. Prevention of prostate cancer. *Scand J Urol Nephrol* 2000;205(Suppl):50-61.
- 16- Gerber GS, Chodak GW. Routine screening for cancer of the prostate. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:329-335.
- 17- Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974;111:58-64.
- 18- Steinberg GD, Bales GT, Brendler CB. An analysis of watchful waiting for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 1998;159:1431-1436.
- 19- Huland H. Treatment of localized disease: treatment of clinically localized prostate cancer (T1/T2).In: Proceedings of the First International Consultation on Prostate Cancer. Murphy G, Denis L,Chatelain C, Griffiths K, Khoury S, Cockett AT (eds). Scientific Communication International Ltd.,Jersey, Channel Islands, 1997, pp. 227-257.
- 20- Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined istological grading and clinical staging. *J Urol* 1974;111:58-64.
- 21- Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941;1:293-297.
- 22- McLeod DG. Hormonal therapy: historical perspective to future directions. *Urology* 2003;61(Suppl2A):3-7.
- 23- Melton LJ 3rd, Alotman KI, Achenbach SJ, O'Fallon WM, Zincke H. Decline in bilateral orchiectomy for prostate cancer in Olmsted county, Minnesota, 1956-2000. *Mayo Clinic Proc* 2001;76:1199-1203.
- 24- Limonta P, Montagnani MM, Moretti RM. LHRH analogues as anticancer agents: pituitary and extrapituitary sites of action. *Expert Opin Investig Drugs* 2001;10;709-720.

- 25- Mahler C, Verhelst J, Denis L. Clinical pharmacokinetics of the antiandrogens and their efficacy in prostate cancer. *Clin Pharmacokinet* 1998;34:405-417.
- 26- Moffat LE. Comparison of Zoladex, diethylstilboestrol and cyproterone acetate treatment in advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1990;18(Suppl 3):26-27.
- 27- Schröder FH, Whelan P, de Reijke TM, Kurth KH, Pavone Macaluso M, Mattelaer J, van Velthoven RF, Debois M, Collette L. Metastatic prostate cancer treated by flutamide versus cyproterone acetate. Final analysis of the 'European Organization for Research and Treatment of Cancer' (EORTC) Protocol 30892. *Eur Urol* 2004;45:457-464.
- 28- Mahler C, Verhelst J, Denis L. Clinical pharmacokinetics of the antiandrogens and their efficacy in prostate cancer. *Clin Pharmacokinet* 1998;34:405-417.
- 29- Boccon-Gibod L, Fournier G, Bottet P, Marechal JM, Guiter J, Rischman P, Hubert J, Soret JY, Mangin P, Mallo C, Fraysse CE. Flutamide versus orchidectomy in the treatment of metastatic prostate carcinoma. *Eur Urol* 1997;32:391-395.
- 30- Delaere KP, Van Thillo EL. Flutamide monotherapy as primary treatment in advanced prostatic carcinoma. *Semin Oncol* 1991;18(Suppl 6):13-18.
- 31- Schröder FH, Whelan P, de Reijke TM, Kurth KH, Pavone Macaluso M, Mattelaer J, van Velthoven RF, Debois M, Collette L. Metastatic prostate cancer treated by flutamide versus cyproterone acetate. Final analysis of the 'European Organization for Research and Treatment of Cancer' (EORTC) Protocol 30892. *Eur Urol* 2004;45:457-464.
- 32- Tyrrell CJ, Denis L, Newling DW, Soloway M, Channer K, Cockshott ID. Casodex 10-200 mg daily, used as monotherapy for the patients with advanced prostate cancer. An overview of the efficacy, tolerability and pharmacokinetics from three phase II dose-ranging studies. Casodex Study Group. *Eur Urol* 1998;33:39-53.
- 33- See W, Wirth M, McLeod D, Iversen P, Klimberg I, Gleason D, Chodak G, Montie J, Tyrrell C, Wallace DMA, Delaere KPJ, Vaage S, Tammela TLJ, Lukkarinen O, Persson B, Carroll K, Kolvenbag GJCM. 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;168:429-435.
- 34- Wirth MP, See WA, McLeod DG, Iversen P, Morris T, Carroll K; Casodex Early Prostate Cancer Trialists' Group. Bicalutamide 150 mg in addition to standard care in patients with localized or locally advanced prostate cancer: results from the second analysis of the early prostate cancer programme at median followup of 5.4 years. *J Urol* 2004;172:1865-1870.
- 35- 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.
- 36- Pether M, Goldenberg SL. Intermittent androgen suppression. *BJU Int* 2004;93:258-261.
- 37- Lawton CA, Winter K, Murray K, Machtay M, Mesic JB, Hanks GE, Coughlin CT, Pilepich MV. Updated results of the phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 85-31 evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiation therapy for unfavorable prognosis carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:937-946.
- 38- Anderson J. The role of antiandrogen monotherapy in the treatment of prostate cancer. *BJU Int* 2003;91:455-461.

(**)-Walsh PC. Physiologic basis for hormonal therapy in carcinoma of the prostate. *Urol Clin North Am* 1975;2:125-140

(§§) GUIDELINES ON PROSTATE CANCER dell'European Association of Urology (EAU). G. Aus, C.C. Abbou, M. Bolla, A. Heidenreich, H. van Poppel, H-P. Schmid, J.M. Wolff, F. Zattoni. Update Marzo 2005.

