

A P P R O F O N D I M E N T O

Focus

sull'ormonoterapia del tumore della prostata

IL TRATTAMENTO ORMONALE È CONSIDERATO ORMAI UNA SCELTA STANDARD PER IL TUMORE DELLA PROSTATA AVANZATO O CON METASTASI. MA QUALI SONO LE BASI RAZIONALI CHE NE SPIEGANO L'UTILITÀ E L'EFFICACIA, IN CHE COSA CONSISTE, A CHI È INDICATA E QUALI SONO I POSSIBILI DISTURBI CHE PUÒ DARE?



> **Francesco Boccardo**
Professore Ordinario
di Oncologia Medica
Università di Genova
Direttore Oncologia
Medica B,
Istituto Nazionale per la
Ricerca sul Cancro
Presidente eletto
dell'Associazione Italiana
di Oncologia Medica

È stato ampiamente dimostrato che lo sviluppo e la crescita del carcinoma prostatico sono inizialmente promossi dal testosterone, il principale ormone sessuale maschile. Per questa ragione è considerata una neoplasia ormonodipendente, che può quindi anche essere curata con una terapia ormonale specifica.

Ma vediamo, grazie all'aiuto di un esperto, il Professor Francesco Boccardo, di comprendere quali siano state le tappe che hanno portato a questo tipo di approccio terapeutico, in che cosa consista e per quali pazienti sia indicato.

«Prima di parlare di ormonoterapia è bene fare qualche premessa. Fisiologicamente il testosterone è prodotto per gran parte dalle gonadi maschili, ossia i testicoli. La produzione degli ormoni sessuali maschili, gli androgeni, è regolata a sua volta da altri ormoni rilasciati dall'ipotalamo e dall'ipofisi, due ghiandole poste nell'encefalo.

Partendo dalle numerose evidenze che dimostravano come le cellule di tumore prostatico crescessero e si sviluppasse in funzione dei livelli ormonali degli androgeni circolanti, la ricerca oncologica si è indirizzata a trovare il modo per sopprimere la secrezione ormonale maschile o a bloccarne gli effetti, allo scopo di ostacolare la crescita della neoplasia stessa», così spiega Francesco Boccardo. È stato infatti osservato che se si annulla o si antagonizza l'a-

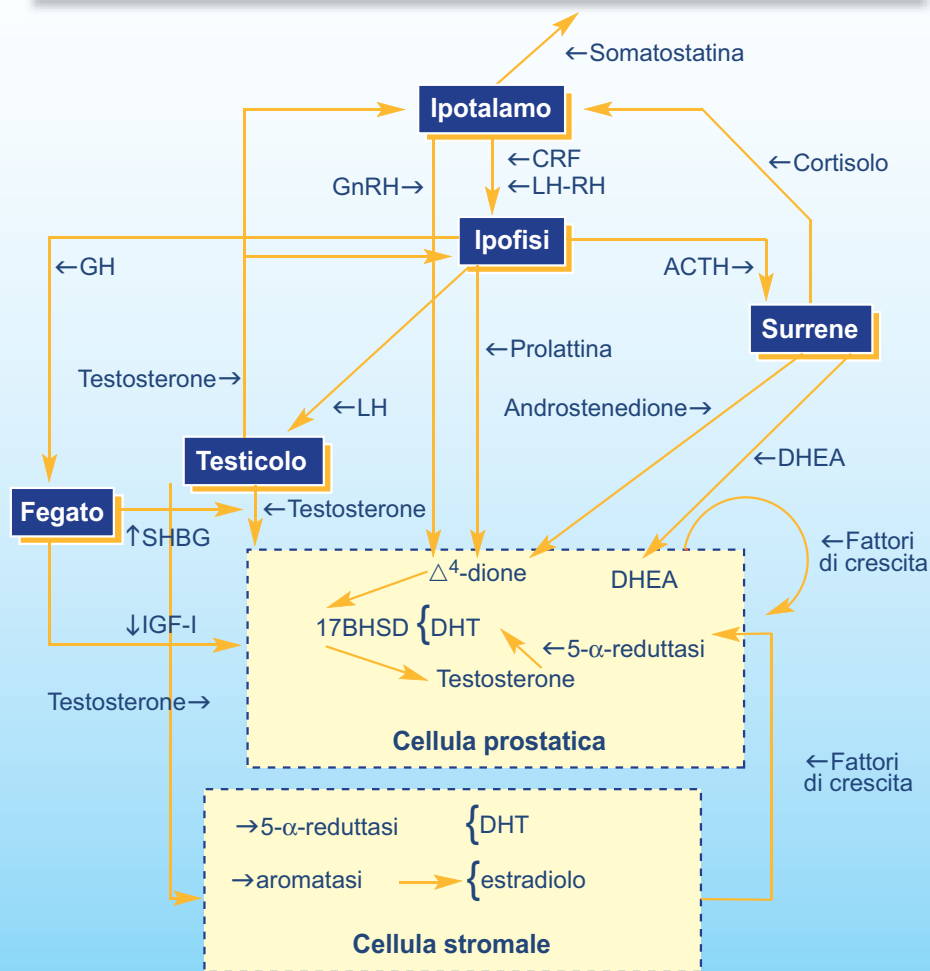
zione del testosterone, si ha come conseguenza la morte delle cellule tumorali prostatiche.

In pratica in che cosa consiste l'ormonoterapia?

Risponde Boccardo: «Si può agire fondamentalmente in due modi: o interferendo sui meccanismi che portano alla produzione dell'ormone, principalmente da parte dei testicoli, oppure contrastando l'azione degli androgeni direttamente a livello delle cellule tumorali. Un tempo il primo approccio era raggiungibile soltanto attraverso l'asportazione chirurgica dei testicoli. Da circa 20 anni è possibile evitare l'operazione interferendo farmacologicamente con l'azione dell'ormone naturale ipotalamico, il GnRH, il cui compito nell'organismo è di avviare e regolare la produzione di androgeni nei testicoli. Per questo scopo si utilizzano generalmente farmaci detti "analoghi" del GnRH che, seppur simili per struttura all'ormone naturale, funzionano bloccando la sintesi delle gonadotropine

**GLI EFFETTI COLLATERALI
DELL'ORMONOTERAPIA
NON SONO UGUALI
PER TUTTI, POSSONO
COMUNQUE ESSERE
CONTROLLATI O RISOLTI**

Ormonoterapia del carcinoma della prostata



nell'ipofisi, impedendone quindi l'azione di stimolo sul testicolo e determinando perciò - come effetto ultimo - la mancata produzione di testosterone. In alternativa agli "analoghi", si possono impiegare gli antagonisti dell'GnRH che però non sono ancora in commercio in molti paesi, compresa l'Italia».

Si tratta generalmente di terapie somministrate per iniezione intramuscolare da effettuarsi mensilmente o trimestralmente. Ancora oggi, il trattamento ormonale standard è basato proprio sull'impiego degli "analoghi" del GnRH, che risultano piuttosto efficaci anche se non completamente privi di effetti collaterali. Inizialmente, infatti, proprio per il meccanismo di azione con cui agiscono, si può avere un aumento transito-

rio del testosterone. Questo effetto secondario e non desiderato, è da evitare poiché può comportare possibili ricattizzazioni della malattia. Pertanto, solitamente, in combinazione con gli "analoghi" si impiegano farmaci antiandrogeni, ossia molecole in grado di legarsi al recettore androgenico al posto dell'ormone naturale, impedendone così l'azione sulle cellule bersaglio. Così precisa Francesco Boccardo: «Gli antiandrogeni sono somministrati per bocca, in formulazione di pillola da assumere ogni giorno per una durata che è stabilita dallo specialista. In alcuni casi, il trattamento combinato con analoghi del GnRH e antiandrogeni è proseguito nel tentativo di migliorare la risposta terapeutica sino a che si abbia

progressione di malattia, cioè fino al momento in cui si documenti l'eventuale ripresa dell'attività del tumore. Questo approccio, noto come "blocco androgenico totale", è in genere superiore come efficacia alla monoterapia basata sulla sola somministrazione degli "analoghi". Tuttavia non tutti i pazienti possono trarre vantaggio da questa terapia di combinazione e i potenziali benefici vanno pertanto considerati in rapporto al maggior rischio di comparsa di effetti collaterali».

Sottoponendosi a questi trattamenti ormonali, qual è il prezzo che si deve pagare in termini di effetti collaterali e di cambiamenti nella propria qualità di vita?

«Ogni qual volta si abolisce la secrezione dell'ormone maschile, si inducono effetti collaterali non desiderati. I principali possono essere: vampate di calore, stanchezza, riduzione delle masse muscolari, anemia, osteoporosi e possibili fratture spontanee. A questi vanno aggiunti disturbi del carattere e della sfera sessuale. In particolare, la sessualità può risentire degli effetti dell'ormonoterapia e tra le manifestazioni più frequenti si hanno la perdita della libido e l'incapacità di raggiungere o mantenere l'erezione. Questi ultimi aspetti possono avere un'influenza negativa sull'umore e sulla qualità di vita dei pazienti, soprattutto nei soggetti più giovani e in coloro che sono candidati a ricevere il trattamento per un periodo più lungo. Per limitare questi disturbi, in alcuni casi è possibile prendere in considerazione il trattamento con solo antiandrogeni, e non la combinazione con "analoghi". Si parla allora di monoterapia con antiandrogeni, opzione che permette di controllare a livello della prostata la crescita del tumore senza interferire con i livelli totali circolanti di ormone maschile».

Va precisato, comunque, che si tratta di un approccio non consigliabile a tutti i pazienti, che a sua volta presenta qualche svantaggio, come l'induzione di un aumento volumetrico delle mammelle, detto ginecomastia, che in

» alcuni casi può essere rilevante e richiedere la sospensione della terapia. Allo scopo di prevenire questo fastidioso effetto collaterale, sono attualmente allo studio approcci terapeutici come l'impiego della irradiazione mammaria o la somministrazione di farmaci ormonali antiestrogeni. In alternativa, numerosi studiosi hanno proposto la somministrazione intermittente dei farmaci analoghi del GnRH, in modo da consentire ai pazienti di potere ripristinare normali livelli di ormone maschile tra un ciclo di cura e il successivo. Questo approccio terapeutico, che mira tra l'altro a prolungare nel tempo la risposta alla terapia ormonale, ritardando la comparsa dello stato di resistenza all'azione del farmaco, deve tuttavia ancora dimostrare la sua efficacia nei diversi tipi di pazienti, fornendo risultati terapeutici per lo meno sovrapponibili a quelli ottenuti con la terapia ormonale continua.

Ma per quale paziente affetto da tumore della prostata è indicata l'ormonoterapia?

«Per molti anni la terapia ormonale è stata utilizzata a scopo palliativo, ossia nei pazienti con malattia avanzata, con sintomi e non candidabili ad altre soluzioni di cura definitiva, quindi con fini di radicalità come la chirurgia o la radioterapia.

In realtà, attualmente l'ormonoterapia trova sempre maggiori indicazioni anche nelle fasi più precoci di malattia, in associazione alla prostatectomia o alla terapia radiante. Numerosi studi controllati dimostrano che in gruppi selezionati di pazienti l'uso per alcuni anni di terapie ormonali subito dopo chirurgia o radioterapia radicale, può non solo controllare e ridurre il rischio di ripresa locale e a distanza della



malattia, ma può aumentare l'attesa e speranza di vita dei pazienti favorendo così le possibilità di guarigione. E non è tutto: sempre in gruppi selezionati di pazienti, può essere ottenuto un consistente beneficio terapeutico somministrando i trattamenti ormonali prima della radioterapia sulla prostata. Si parla allora di ormonoterapia neoadiuvante, cioè di un trattamento somministrato prima di altri interventi terapeutici allo scopo di migliorarne successivamente i risultati».

Una volta scelta e impostata l'ormonoterapia più idonea, sarà efficace nel tempo in tutti i pazienti?

«Purtroppo, oggi non è possibile prevedere con certezza per ciascun paziente, in che misura e per quanto tempo sarà possibile ottenere risultati positivi nel controllo della malattia. Le risposte ottenibili variano da soggetto a soggetto; inoltre, in alcuni casi possono svilupparsi nel tempo condizioni che ostacolano e impediscono l'azione efficace dell'ormonoterapia prescritta».

Alcuni pazienti, infatti, possono divenire resistenti al trattamento, in quanto una quota di cellule tumorali prostatiche può

assumere caratteristiche biologiche che le rendono capaci di proliferare, anche in assenza di stimolazione androgenica. Divengono perciò insensibili all'azione dei farmaci ormonali e si dice che il paziente ha sviluppato un'ormono-resistenza. Questo evento è una tappa pressoché obbligata nella storia naturale del carcinoma prostatico, anche se non avviene in tempi definiti e uguali per tutti i pazienti.

Alla luce di ciò si può non solo concludere che la terapia ormonale rappresenta ancor oggi un cardine nel trattamento delle neoplasie prostatiche, ma che nuovi farmaci e nuove modalità di impiego sono oggi in grado di offrire migliori risultati nelle fasi più avanzate della malattia.

Ha quindi concluso Francesco Boccardo: «Ulteriori progressi possono essere attesi per il prossimo futuro, grazie all'integrazione delle cure ormonali con la chemioterapia e, soprattutto, con i farmaci cosiddetti bersaglio-mirati, in grado di colpire le cellule tumorali in modo preciso e specifico, limitando effetti collaterali non desiderati. La combinazione con queste molecole potrà permettere di rendere cronico il decorso della malattia in un numero maggiore di pazienti, anche nei casi di tumore in fase avanzata. Inoltre, consentirà di prevenire o di ritardare le conseguenze dello sviluppo dell'ormono-resistenza.

Ovviamente solo gli anni a venire potranno indicarci in quali tempi e in quali pazienti potranno essere meglio conseguiti questi obiettivi».

TRADIZIONALMENTE È STATA INDICATA NELLE FORME AVANZATE DI MALATTIA MA SI STA SEMPRE PIÙ DIMOSTRANDO UNA VALIDA OPZIONE ANCHE NELLE FASI PRECOCI IN ASSOCIAZIONE A CHIRURGIA O RADIOTERAPIA