Effetti cardiovascolari delle terapie ormonali per il cancro prostatico

Data 15 gennaio 2007
Categoria urologia

L'uso degli agonisti del GnRH può essere associato ad un aumentato rischio di diabete e complicanze cardiovascolari.

Lo scopo del presente lavoro era di valutare il rischio cardiovascolare e metabolico associato alla terapia con agonisti delGnRH.
Si tratta di uno studio osservazionale di coorte su 73.196 uomini (età >= 66 anni) in cui era stata posta diagnosi di cancro prostatico locoregionale nel periodo 1992-1999. L'osservazione si è protratta fino al 2001.
Più di un terzo dei pazienti sono stati trattati con un agonista del GnRH durante il periodo di follow-up. L'uso di questa classe di farmaci era associato, dopo aggiustamento dei dati per numerosi fattori socio-economici e per diverse variabili mediche, ad un aumentato rischio di diabete (HR aggiustata 1,44; P < 0,001), coronaropatia (HR aggiustata 1,16; P < 0,001), infarto miocardico (HR aggiustata 1,11; P = 0,03) e morte cardiaca improvvisa (HR aggiustata 1,34; P < 0,001). I pazienti trattati con orchiectomia mostravano un aumentato rischio di diabete (HR aggiustata 1,34; P < 0,001) ma non di coronaropatia, infarto o morte cardiaca improvvisa.
Gli autori concludono che i benefici della terapia ormonale nel cancro prostatico locoregionale dovrebbero essere valutati anche alla luce dei rischi metabolici e cardiovascolari. Ulteriori ricerche potranno individuare i pazienti a rischio più elevato di sviluppo di tali complicanze e a sviluppare trattamenti preventivi.

Fonte:
Keating LN et al. Diabetes and Cardiovascular Disease During Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer
Journal of Clinical Oncology, Vol 24, No 27 (September 20), 2006: pp. 4448-4456.

Commento di Renato Rossi

Era noto che gli inibitori del GnRH (conosciuti anche come reline) possono portare ad un aumento del grasso corporeo e della resistenza all' insulina. Tuttavia i rischi metabolici e cardiovascolari non sono mai stati accuratamente indagati.
Le linee guida consigliano la terapia ormonale con reline nel caso di cancro prostatico avanzato e metastatizzato mentre nelle forma più localizzate dovrebbero essere preferiti altri trattamenti (prostatectomia e/o radioterapia) oppure la vigile attesa, a seconda del paziente, delle sue preferenze e della sua aspettativa di vita. In effetti non esistono al momento studi clinici che abbiano valutato l'impatto delle reline nelle forme di cancro prostatico localizzato. Nonostante questo la pratica clinica diverge dalle raccomandazioni delle linee guida e si assiste ad un uso frequente di questi farmaci.
Già in uno studio precedente era stato evidenziato che la deprivazione androgenica è una terapia palliativa efficace in molti pazienti con cancro prostatico avanzato e può migliorare gli outcomes nei soggetti ad alto rischio di progressione già trattati con radioterapia per forme localizzate, ma che i benefici nelle forme non metastatiche non sono affatto chiari mentre gli effetti collaterali sono molti (diminuzione della libido, impotenza, vampate, ostepenia, fratture ossee, cambiamenti dell'umore e cognitivi, alterazioni metaboliche).
Lo studio recensito in questa pillola mostra che le reline sono associate ad un aumentato rischio di diabete e di cardiopatia ischemica. Pur trattandosi di uno studio osservazionale e quindi soggetto a bias, vi è da dire che gli autori hanno aggiustato i dati per numerosi fattori di confondimento e comunque è improbabile che le reline siano state usate nei soggetti a rischio cardiovascolare e metabolico più elevato (anzi è possibile il contrario).
In conclusione, prima di prescrivere una relina in pazienti con cancro prostatico localizzato e a basso rischio evolutivo, sarebbe opportuno considerare che si tratta non di rado di soggetti che possono avere una aspettativa di vita lunga e che gli effetti avversi potrebbero prevalere sugli eventuali benefici. Sopratutto ne andrà attentatmente valutato l'uso in soggetti con patologie cardiovascolari o diabete.
Ricordo che al momento la prescrizione delle reline è subordinata al Piano Terapeutico da parte di strutture autorizzate dalleRegioni.

Bibliografia:
1. Sharifi N et al. Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. JAMA. 2005 Jul 13;294:238-244.

Commento di Luca Puccetti

La strategia terapeutica del carcinoma prostatico, che sempre più viene scoperto in fase preclinica, per lo screening strisciante del psa, prevede la prostaectomai se l'aspettativa di vita supera i 14 anni, mentre la vigile attesa, la radioterapia, da sola od associata alla terapia ormonale, sono strategie proposte allorquando l'aspettativa di vita è inferiore. L'utilità della terapia ormonale nel trattamento del carcinoma prostatico è materia di accesa discussione. Fino ad oggi non sono state fornite prove dell'efficacia della deprivazione ormonale, ottenuta mediante sovrastimolazione massimale con reline o con farmaci antiandrogeni non steroidei come la bicalutamide oppure con antagonisti del gonadotropin-releasing hormone, come l'Abarelix, migliori la sopravvivenza in pazienti con carcinoma prostatico

avanzato o recidivato dopo prostatectomia, mentre ci sono evidenze che tali trattamenti possano migliorare alcuni aspetti della qualità di vita dei pazienti con carcinoma prostatico avanzato. Tuttavia le reline sono gravate da una serie di effetti collaterali tra cui l'aumento di peso per aumento della massa grassa, gli hot flashes, la perdita di massa magra, con riduzione della forza e dunque potenziale aumento del rischio di cadute, l'osteoporosi. Questo lavoro richiama l'attenzione sul rischio di insorgenza di diabete e di CAD. I dati sono retrospettivi e dunque la cautela è doverosa in quanto è possibile che ci sia stato un allocation bias dovuto al fatto che le reline potrebbero essere state somministrate a pazienti in peggiori condizioni di salute generale, giudicati pertanto non adatti ad essere trattati con altre terapie. Pur con queste doverose cautele, questi dati aggiungono ulteriori perplessità nei confronti di una strategia tutt'altro che infrequente ossia la prescrizione di reline a pazienti molto anziani (ultrasettantenni) in alternativa alla radioterapia. Il complesso dei dati relativi al profilo di efficacia e degli effetti collaterali non sembra sostenere questa strategia. Qualora il paziente non abbia indicazione alla radioterapia per motivi di comorbidità o per rifiuto, probabilmente la strategia più appropriata in base alle attuali possibilità terapeutiche ed alle evidenze disponibili è quella di una vigile attesa. E' stato infatti dimostrato che, a quasi dieci anni dalla randomizzazione, una terapia ormonale intrapresa subito non garantisce ai pazienti con k prostatico primitivo non trattato una sopravvivenza significativamente diversa da quelli trattati con terapia ormonale soltanto dopo un periodo di attesa.

Referenze
Urology. 2004 Apr;63:742-5
J Urol. 2004 Dec;172:2137-44
J Urol. 2004 Sep;172:923-7