

PROSTATA: RISCHIO CV?

Sindrome metabolica, diabete e malattie cardiovascolari: quanti uomini muoiono per i trattamenti farmacologici per il cancro della prostata?

Le malattie cardiovascolari ed il diabete sono la causa principale di morte, non correlata alla neoplasia, nei pazienti che sopravvivono al cancro. Il cancro della prostata è il cancro più frequente negli uomini, con più di 200.000 nuovi casi diagnosticati ogni anno negli Stati Uniti. Nell'86% dei casi questi pazienti hanno una malattia loco-regionale ed una sopravvi-

rale, costituisce il trattamento principale del cancro prostatico metastatico e può migliorare la prognosi per i pazienti con malattia localmente avanzata, comunque l'orchietomia è sempre meno usata a vantaggio dei GnRH agonisti, che agiscono riducendo la secrezione di ormone luteinizzante che stimola la produzione di testosterone dalle cellule di Leydig.

mento dell'incidenza di sindrome metabolica che arrivava al 50% dei pazienti ed un aumento significativo di tutti i componenti della sindrome metabolica: ipertensione arteriosa, ipertrigliceridemia, riduzione del colesterolo HDL e iperglicemia (Figura 2), in particolare i pazienti trattati sviluppavano un'iperglicemia superiore a 126%, nel 44% dei casi, contro solo l'11% dei pazienti che non era sottoposto a terapia di deprivazione androgenica (Figura 3).

Tutti questi effetti collaterali possono contribuire alla morbilità e alla mortalità non in relazione alla neoplasia. Keating et al (JCO, 24, 27, 2006) hanno voluto valutare se la terapia di deprivazione androgenica era associata ad una aumentata incidenza di diabete, cardiopatia ischemica e morte improvvisa in una coorte di circa 73.000 uomini con età maggiore di 66 anni, con diagnosi di cancro della prostata localizzato e seguiti in un follow-up di 10 anni.

Il risultato dello studio è stato che l'uso di tali farmaci era associato con un aumentato rischio di diabete mellito, cardiopatia ischemica, infarto miocardico e morte improvvisa (Figura 4). Si è ipotizzato che le modifiche emodinamiche e metaboliche indotte dalla terapia di deprivazione androgenica potessero anche precipitare un infarto miocardico in uomini predisposti.

D'Amico et al hanno voluto valutare questa possibilità nel loro lavoro (JCO, 25,17,2007), vale a dire verificare se l'epoca di insorgenza di un infarto miocardico fatale era influenzato dalla somministrazione di terapia antiandrogenica con GnRH agonisti. Ebbene, questi autori hanno dimostrato che 6 mesi di terapia androgeno-soppressiva erano sufficienti per causare una più precoce incidenza d'infarto miocardico fatale in uomini di età >65 anni (Figura 5).

Precisamente prima che si verificasse il primo infarto miocardico fatale, a 21 mesi, nel gruppo di pazienti che non faceva terapia antiandrogenica, si era già verificato il 44% di tutti gli infarti miocardici fatali del gruppo che assumeva GnRH agonisti. Inoltre, è verosimile che anche 3 soli mesi di terapia causino una più precoce incidenza d'infarto fatale, poiché non vi era differenza significativa di incidenza tra 3 e 6-8 mesi di terapia. Mentre, invece, non sono stati osservati eventi in numero sufficiente in pazienti con meno di 65 anni e, per verificare gli effetti di tale terapia sull'incidenza di infarto miocardico in questa popolazione di pazienti meno anziani, sono necessari follow-up più lunghi degli studi in corso.

Rimane sicuramente da comprendere quali siano i meccani-

smi responsabili per questo effetto e quali siano i fattori di rischio. Sicuramente gioca un ruolo lo sviluppo o l'aggravamento della sindrome metabolica causata da questi farmaci. È quindi necessario che i Cardiologi conoscano tali problematiche relative al trattamento dei pazienti affetti da cancro della prostata, in numero sempre più crescente nei nostri ambulatori, per l'aumento dell'età media di vita e per la più lunga sopravvivenza di tali pazienti.

Gli Oncologi e gli Urologi che gestiscono questi pazienti dovrebbero pensarci due volte prima di prescrivere tali farmaci in condizioni cliniche (cancro loco-regionale) nelle quali la letteratura non ha ancora dimostrato un miglioramento della sopravvivenza, fino a che non si conoscano bene i rischi cardiovascolari del trattamento. Pertanto, è fortemente

raccomandato che gli uomini anziani affetti da cancro della prostata, per i quali deve essere iniziata terapia con GnRH agonisti, devono essere sottoposti ad una accurata valutazione cardiologica, che preveda anche un attento "counseling" su strategie preventive quali la perdita di peso e l'esercizio fisico. Se viene diagnosticata una cardiopatia ischemica, vanno intraprese precise strategie che riguardano un'efficace riduzione dei fattori di rischio, trattamenti farmacologici appropriati e, se necessario, anche interventi di rivascularizzazione coronarica, prima di iniziare la terapia.

Nicola Maurea

Struttura Complessa di Cardiologia

Dipartimento d'Urgenza

Istituto Nazionale Tumori

Fondazione G. Pascale - Napoli

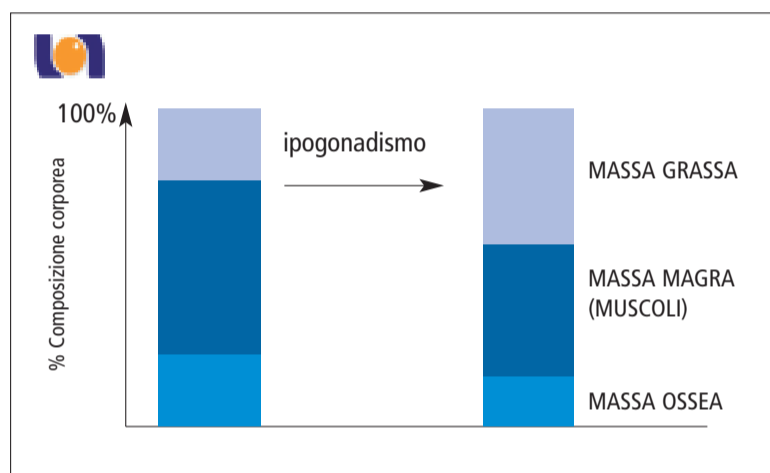


Figura 1. Modifica della composizione corporea in corso di terapia di deprivazione androgenica.

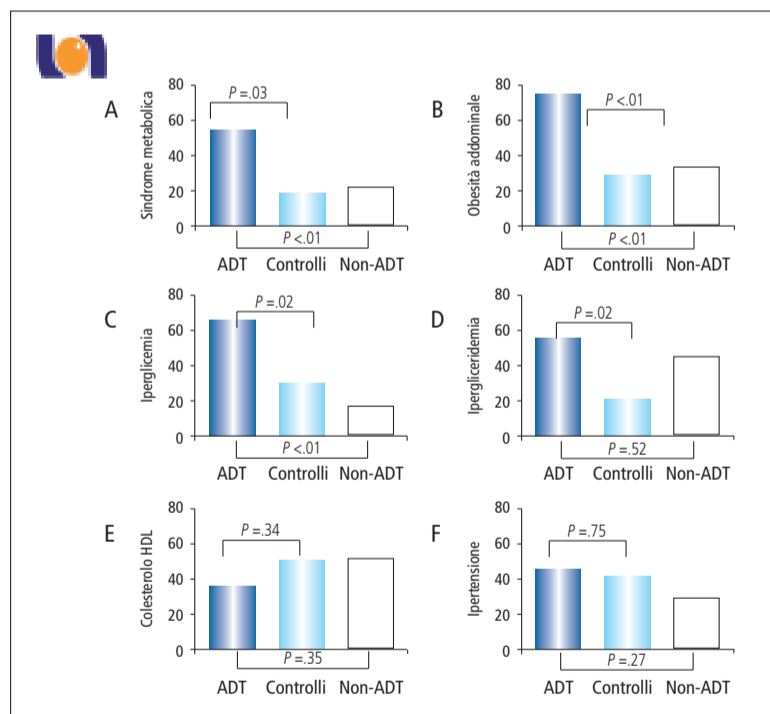


Figura 2. Aumentata incidenza di sindrome metabolica e dei suoi componenti durante terapia con GnRH agonisti.

venza a 5 anni che sfiora il 100%, ma hanno un'incidenza di mortalità, non in relazione alla neoplasia, più alto che negli altri tumori: il 50% muore per altre cause e il 27% di patologie cardiovascolari. Poiché la prognosi dell'early prostate cancer è favorevole, le decisioni sul trattamento sono particolarmente importanti, poiché gli effetti collaterali e le complicanze dei trattamenti farmacologici possono avere un impatto negativo sullo stato di salute e sulla qualità della vita, più che il cancro della prostata in sé.

La terapia di deprivazione androgenica con un agonista dell'ormone rilasciante la gonadotropina (GnRH), leuprolide e goserelin, o con la orchietomia bilate-

Mentre invece il ruolo e l'efficacia di questi farmaci sul miglioramento della sopravvivenza nel trattamento degli uomini con cancro della prostata localizzato non è stato ancora definito.

Di fatto, comunque, queste molecole sono routinariamente prescritte anche per i pazienti con malattia localizzata e quindi a prognosi favorevole e circa 1/3 dei 2 milioni di pazienti affetti negli USA utilizza un GnRH agonista. Vari autori hanno dimostrato che i GnRH agonisti aumentano la massa grassa (Figura 1), riducono la sensibilità all'insulina e provocano un aumento della stiffness arteriosa. Braga Basaria et al (JCO, 24, 24, 2006) hanno dimostrato un au-

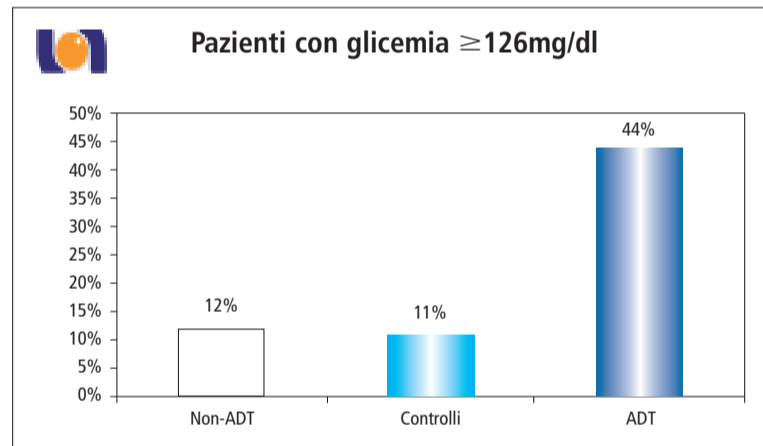


Figura 3. Percentuale di pazienti che sviluppava iperglicemia in corso di trattamento di deprivazione androgenica (ADT).

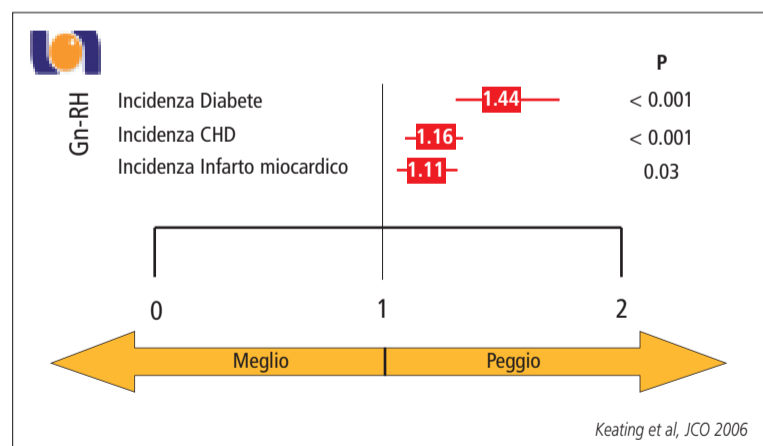


Figura 4. Aumentato rischio di diabete, cardiopatia ischemica e infarto miocardico associato all'uso di GnRH agonisti.

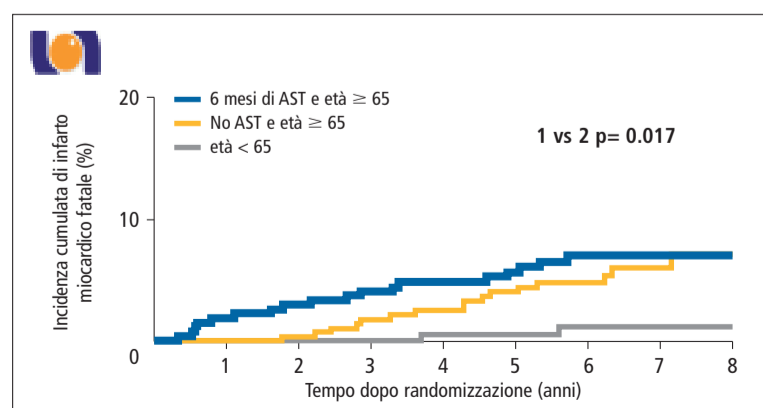


Figura 5. Incidenza significativamente aumentata di infarto miocardico fatale dopo 6 mesi di terapia con GnRH agonisti.