

Titolo: La melatonina aumenta la sopravvivenza globale dei pazienti con cancro alla prostata con prognosi infausta dopo il trattamento combinato radiazioni/terapia ormonale - Melatonin increases overall survival of prostate cancer patients with poor prognosis after combined hormone radiation treatment.

Codice: MLT007

Autore: Zharinov et al.

Data: 2020

Rivista: Oncotarget 11(41): 3723-3729

Argomento: melatonina

Accesso libero: si

DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.27757>

URL: <https://www.oncotarget.com/article/27757/text/>

BLOG: <https://www.metododibellaevidenzescientifiche.com/2021/05/14/mlt007-zharinov-et-al-2020/>

Parole chiave: melatonina, cancro alla prostata, sopravvivenza totale, prognosi sfavorevole

Tumore: prostata

Traduzione: tradotte in modo fedele e completo le sezioni "riassunto", "introduzione" e "discussione". Tradotta parzialmente anche la sezione "materiali e metodi"

Punti di interesse: Questo articolo presenta i risultati di uno studio clinico fatto su 955 pazienti con cancro alla prostata a diversi stadi e trattati sia con radioterapia che terapia ormonale. I pazienti sono stati divisi tra pazienti con prognosi favorevole, intermedia e infausta. Per tutti e tre i gruppi c'erano pazienti trattati con MLT (totale 396) e pazienti di controllo (totale 559, non trattati con MLT). La melatonina è stata prescritta in compresse, alla dose di 3 mg, da assumere ogni giorno 30 minuti prima di coricarsi. I pazienti non hanno ricevuto melatonina durante la stagione invernale (dicembre-febbraio). I pazienti sono stati seguiti per circa 20 anni. Nel gruppo dei pazienti con esito sfavorevole, il trattamento con la melatonina ha avuto un chiaro e significativo effetto positivo sui tassi di sopravvivenza. Nell'analisi statistica multivariata, la somministrazione di melatonina si è dimostrata un fattore prognostico indipendente e ha ridotto il rischio di morte dei pazienti con PCa di oltre due volte. I risultati di questo studio sono in accordo con altri studi simili su altre tipologie di tumore come seno, utero, colon, ecc

Non sono state evidenziate differenze tra pazienti trattati con MLT e gruppo di controllo per le categorie con prognosi favorevole e intermedia. Gli autori in merito a questo scrivono che: "Quando si ottiene una risposta locale completa, non ci sono fisicamente condizioni e punti di applicazione per l'attuazione dell'effetto antitumorale della melatonina." e anche: "È in questa categoria di pazienti (quelli con prognosi infausta) che osserviamo l'attuazione di un meccanismo multifforme di attività antitumorale e immunomodulante della melatonina. Numerosi disturbi dell'omeostasi, angiogenesi, comunicazione cellula-cellula e apoptosi osservati in pazienti con prognosi infausta sono bersagli per la melatonina."

Traduzione dell'articolo

Riassunto

Contesto: le attività antitumorali e immunomodulanti della melatonina sono ampiamente conosciute. Queste attività agiscono con un meccanismo multifattoriale con diverse azioni sulla cancerogenesi. Nel presente documento, sono stati valutati i risultati a lungo termine

dell'uso clinico della melatonina nel trattamento combinato di pazienti con cancro alla prostata di vari gruppi di rischio.

Materiali e metodi: lo studio retrospettivo comprendeva 955 pazienti con vari fasi del cancro alla prostata (PCA) che hanno ricevuto un trattamento con la radiazione combinato con trattamento ormonale dal 2000 al 2019. Sono stati utilizzati metodi statistici completi per analizzare il tasso di sopravvivenza complessivo dei pazienti PCA trattati con la melatonina nei vari gruppi.

Risultati: il tasso di sopravvivenza complessivo dei pazienti con PCA con prognosi favorevoli e intermedia trattati o non trattati con la melatonina non era statisticamente diverso. Nel gruppo di pazienti con prognosi sfavorevole, la sopravvivenza mediana nei pazienti che assumeva la melatonina era di 153,5 mesi rispetto a 64,0 mesi nei pazienti che non lo avevano usato ($P < 0,0001$). I tassi di sopravvivenza complessivi di 5 anni nei gruppi di ricerca e controllo sono stati rispettivamente $66,8 \pm 1,9$ e $53,7 \pm 2,6$ ($P < 0,0001$). In un'analisi multivariata, la somministrazione di melatonina si è rivelata un fattore prognostico indipendente e ha ridotto il rischio di morte dei pazienti PCA di più di due volte ($P < 0,0001$).

CONCLUSIONI: L'effetto antitumorale multifattoriale della melatonina è pienamente realizzato e chiaramente dimostrato nel trattamento di pazienti PCA con prognosi infausta con una serie di fattori sfavorevoli della progressione del tumore.

INTRODUZIONE

La melatonina è il principale ormone della ghiandola pineale. È un regolatore del ritmo circadiano di tutti gli organismi viventi e ha attività antiossidante, immunomodulante e antitumorale [1, 2]. L'effetto antitumorale della melatonina è stato dimostrato sia in vitro che in vivo in numerosi modelli sperimentali nei roditori per tumori che includono la ghiandola mammaria, il colon, l'utero, la cervice, il polmone, ecc. [3–5]. La melatonina è più ampiamente utilizzata nella pratica clinica per il trattamento dei tumori ormono-dipendenti e principalmente nel trattamento combinato del cancro al seno [6]. Secondo i dati disponibili, l'uso della melatonina ha portato ad un aumento del numero di risposte oggettive e / o della sopravvivenza globale dei pazienti, ed è stato accompagnato da una diminuzione della frequenza degli effetti collaterali dei farmaci antitumorali e della radioterapia [1, 6, 7].

Alcuni possibili punti di inibizione della crescita tumorale da parte della melatonina includevano l'attivazione di linfociti T helper di tipo 1; aumento della produzione di diverse citochine (IL-2, IFN- γ , IL-6); inibizione dell'angiogenesi; ridotta espressione dei recettori VEGF; attivazione dell'apoptosi nelle cellule tumorali; e una diminuzione dell'attività della telomerasi [1, 6, 8-10]. Il cancro alla prostata (PCa) è la seconda neoplasia più frequente e la quinta causa di mortalità per cancro negli uomini [11]. Il lavoro notturno e la luce notturna hanno indotto interruzioni circadiane, seguite da una diminuzione del livello di melatonina circolante, che è una delle possibili cause di alto rischio di PCa [12, 13]. Tuttavia, i dati sul ruolo della melatonina nella prevenzione e nel trattamento della PCa sono piuttosto scarsi.

Numerosi studi epidemiologici hanno dimostrato l'efficacia clinica della melatonina nel ridurre sia il rischio di sviluppare PCa che la sua aggressività [1, 14]. Studi in vitro / in vivo dimostrano vari meccanismi di inibizione della proliferazione tumorale delle cellule di adenocarcinoma prostatico sia aumentando l'apoptosi e la citoriduzione, sia riducendo il potenziale tumorale che l'angiogenesi [6, 7, 15, 16]. Di particolare interesse sono i lavori che dimostrano risultati positivi dell'uso della melatonina nel trattamento della PCa metastatica resistente alla castrazione, quando le possibilità della maggior parte dei farmaci disponibili sono già state esaurite. Così, nello studio di P. Lissoni et

al. [17, 18] vengono mostrati i risultati dell'uso di farmaci a base di melatonina nel trattamento palliativo di pazienti con cancro alla prostata allo stadio terminale. Dei quattro pazienti, tre uomini hanno stabilizzato la malattia, il che ha permesso loro di superare la soglia di due anni di sopravvivenza globale.

Pertanto, la valutazione dei risultati a lungo termine di un ampio uso clinico della melatonina nel trattamento combinato di pazienti con cancro alla prostata di vari gruppi di rischio è un compito urgente e rilevante.

Lo scopo dello studio era migliorare l'efficacia del trattamento dei pazienti con cancro alla prostata mediante l'uso a lungo termine di farmaci a base di melatonina dopo un ciclo di trattamento combinato con radiazioni e terapie ormonali.

DISCUSSIONE

L'analisi della sopravvivenza globale dei pazienti con PCa con prognosi sia favorevole che intermedia non ha rivelato differenze significative tra il gruppo di controllo e il gruppo che ha fatto uso a lungo termine dei farmaci a base di melatonina. Queste categorie di pazienti avevano alti tassi di efficacia del trattamento antitumorale ed erano caratterizzate da sopravvivenza globale a lungo termine (la sopravvivenza globale mediana non è stata raggiunta in nessuno dei gruppi con un periodo medio di follow-up superiore a 10 anni). Il fatto che i moderni metodi di radioterapia e terapia ormonale nei pazienti con PCa locale e altamente differenziato siano molto efficaci, sopprime completamente il processo tumorale, fornendo ottimi risultati clinici e può spiegare la mancanza di un'influenza significativa della melatonina sull'aspettativa di vita di questi pazienti. Quando si ottiene una risposta locale completa, non ci sono fisicamente condizioni e punti di applicazione per l'attuazione dell'effetto antitumorale della melatonina.

Nel gruppo di pazienti con prognosi sfavorevole, vediamo il quadro opposto. L'analisi statistica ha dimostrato un chiaro effetto positivo della somministrazione di melatonina sui tassi di sopravvivenza a lungo termine. A un follow-up mediano di 5 anni, i pazienti che hanno ricevuto melatonina avevano un tasso di sopravvivenza globale che, in media, era di 13 mesi in più rispetto al gruppo di controllo. Questa conclusione è stata dimostrata da un'analisi multifattoriale, in cui il trattamento con melatonina è servito come fattore predittivo indipendente e ha ridotto il rischio di morte nei pazienti con PCa di oltre 2 volte.

In tre studi, l'aggressività della PCa è stata valutata utilizzando il punteggio di Gleason tramite biopsia diagnostica. Questi tre studi mostrano una forte associazione con la prognosi. I rischi associati al lavoro notturno erano più alti tra i tumori aggressivi rispetto ai tumori meno aggressivi [12]. Gli uomini che non hanno mai lavorato di notte e nei turni notturni non hanno un rischio inferiore di PCa rispetto ai lavoratori notturni [12]. È possibile suggerire che i pazienti con PCa a prognosi sfavorevole abbiano un livello di melatonina inferiore.

Le moderne opzioni di trattamento disponibili nell'arsenale dell'oncologo non sempre consentono di combattere con successo una prognosi infausta di PCa, specialmente in presenza di una lesione metastatica o di un tumore di basso grado. È in questa categoria di pazienti che osserviamo l'attuazione di un meccanismo multiforme di attività antitumorale e immunomodulante della melatonina. Numerosi disturbi dell'omeostasi, angiogenesi, comunicazione cellula-cellula e apoptosi osservati in pazienti con prognosi infausta sono bersagli per la melatonina.

I risultati del nostro studio sono in accordo con i dati sul trattamento della melatonina con effetto antitumorale favorevole di pazienti con cancro avanzato di varia localizzazione, principalmente al seno, utero, colon, ecc. [1, 19-22]. Prendendo in considerazione le conclusioni ottimistiche ottenute nel nostro lavoro, sulla base di un ampio materiale clinico, è consigliabile condurre studi prospettici randomizzati con una valutazione dei tassi di sopravvivenza in pazienti con PCa di vari gruppi di prognosi.

MATERIALI E METODI

Lo studio retrospettivo ha incluso 955 pazienti con cancro alla prostata che hanno ricevuto un trattamento ormonale e radioterapico combinato presso il Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies dal 2000 al 2019. I pazienti sono stati inclusi nello studio sulla base dei seguenti criteri: c'era un set completo dei dati sulla visita ambulatoriale, sul trattamento e sui suoi risultati; ei pazienti erano sotto osservazione dinamica fino alla data di morte / data limite (01.06.2020), a seconda di quale evento si verificasse per primo.

Tutti i pazienti sono stati diagnosticati tramite biopsia prostatica transrettale, seguita da verifica morfologica e valutazione dei punteggi della scala di Gleason. La stadiazione del paziente è stata eseguita secondo la classificazione TNM raccomandata dall'AJCC nel 1997.

Tutti i pazienti sono stati divisi in due gruppi a seconda della loro assunzione di melatonina: gruppo di ricerca (n=396, ha assunto melatonina per bocca, secondo lo schema, per lungo tempo); e il gruppo di controllo (n=559, non ha assunto la melatonina). La melatonina veniva prescritta al termine del ciclo di radioterapia a distanza o subito dopo la diagnosi in caso di terapia ormonale o chemioterapia. La melatonina è stata prescritta sotto forma di compresse, alla dose di 3 mg, da assumere ogni giorno 30 minuti prima di andare a dormire. I pazienti non hanno ricevuto melatonina durante la stagione invernale (dicembre-febbraio). È noto che nella stagione invernale il livello di melatonina è al massimo e nella stagione primaverile-estiva il livello di melatonina è al minimo [13].

Al fine di determinare l'effetto predittivo dell'assunzione di melatonina sui tassi di sopravvivenza dei pazienti con cancro alla prostata, tutti i pazienti sono stati suddivisi in gruppi prognostici. Abbiamo utilizzato come base la classificazione D'Amico, che ci ha permesso di formare tre gruppi prognostici: una previsione favorevole (T1-T2a e GS \leq 6 e PSA \leq 10); una previsione intermedia (T2b e / o GS = 7 e / o PSA > 10-20); e scarsa previsione (\geq T2c o PSA > 20 o GS 8-10). I pazienti con PCa metastatico confermato radiologicamente sono stati inclusi nel gruppo di prognosi sfavorevoli.

Tutti i pazienti hanno ricevuto un trattamento radiante ormonale combinato. Il trattamento ha tenuto conto della prevalenza del processo tumorale ed è stato in accordo con i protocolli di cura adottati per il periodo della terapia antitumorale. La radioterapia a fasci esterni (EBRT) è stata eseguita sugli acceleratori lineari di elettroni con energia limite da 6 a 18 MeV. La terapia di deprivazione androgenica (ADT) è stata somministrata a pazienti con vari analoghi dell'ormone di rilascio delle gonadotropine e farmaci antiandrogeni. Alcuni pazienti sono stati sottoposti a orchietomia bilaterale come metodo di terapia ormonale.

I pazienti trattati sono stati monitorati dinamicamente a intervalli di tre mesi durante il primo anno, poi ogni sei mesi. Abbiamo analizzato il tasso di sopravvivenza globale (OS), calcolato dal momento della diagnosi alla data dell'ultima osservazione o morte del paziente per qualsiasi causa.

Per l'analisi statistica, è stato utilizzato il pacchetto software MedCalc 14.12.0 (MedCalc Software, Belgio).