

TRATTAMENTO DELLA *CANCER TREATMENT-INDUCED BONE LOSS* NEL CARCINOMA DELLA PROSTATA

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Vengono riportate in forma riassunta le evidenze, le considerazioni e le raccomandazioni utilizzate per la stesura delle linee guida SIOMMMS 2016 e AIOM 2017 (1-2) e per la revisione del 2015 della nota AIFA 79.

Il blocco androgenico nel carcinoma della prostata

Il blocco androgenico (ADT) è considerato la terapia **gold standard** per i carcinomi della prostata (CP) localmente avanzati o per le forme metastatiche ormono-sensibili, soprattutto nei pazienti asintomatici. Viene anche utilizzato come terapia adiuvante in alternativa alla radioterapia nelle forme localmente avanzate e con linfonodi negativi, o in pazienti con tumore localizzato che non affronteranno la chirurgia o la radioterapia. Con la castrazione chirurgica si ottengono livelli circolanti di testosterone (T) < 20 ng/dL, tuttavia le autorità regolatorie definiscono adeguati, in corso di blocco androgenico farmacologico, livelli di T < 50 ng/dL (3-4).

I farmaci più diffusamente utilizzati per l'ADT sono:

- gli agonisti del GnRH (goserelin, leuprolide, triptorelina);
- gli antagonisti del GnRH (degarelix).

I **livelli di castrazione farmacologica** si ottengono in **2-4 settimane**. Per ottenere un blocco androgenico completo, a questi composti si associano, soprattutto nella prima fase, gli antagonisti del recettore androgenico, come flutamide, nilutamide, o bicalutamide (5). È possibile realizzare un blocco ormonale più "profondo", a livello intra-cellulare, con nuovi farmaci come l'abiraterone e l'enzalutamide (3-5).

Il blocco androgenico accompagna il paziente con CP per gran parte della durata della malattia, quindi per molti anni (anche 10), anche se la durata ottimale della terapia è uno degli aspetti più dibattuti. **La terapia ormonale viene protratta fintanto che la malattia e il PSA rimangono stabilmente sotto controllo**. L'impossibilità di controllare il PSA definisce l'inizio della cosiddetta "fase ormono-resistente".

I principali **effetti collaterali** dell'ADT, oltre alle ovvie conseguenze sulla sfera sessuale, sono legati alla cosiddetta adiposità sarcopenica e alla fragilità scheletrica.

Il danno osseo nel blocco androgenico

L'ipogonadismo iatrogeno indotto dall'ADT determina un repentino e importante incremento del *turn-over* osseo, che raggiunge i livelli massimi già dopo 6 mesi dall'inizio del trattamento, per poi mantenersi elevato per tutta la durata della terapia. Ciò induce un'alta **velocità di perdita di BMD (4-5%/anno a livello lombare)**, che è tra le più elevate riportate in letteratura, sia tra le osteoporosi iatrogene che tra tutte le forme di malattia metabolica "fragilizzante" dello scheletro. La velocità di perdita è circa 3 volte più elevata di quella rilevata in corso di terapia adiuvante con inibitori dell'aromatasi (6). L'elevato *turn-over* osseo indotto dall'ADT porta a rapida alterazione della micro-architettura soprattutto trabecolare (con perforazione e perdita della connettività della struttura trabecolare), con **devastanti effetti sulla resistenza meccanica** del tessuto osseo.

La prevalenza di osteoporosi varia dal 9 al 53% dei soggetti in ADT, a seconda della durata della terapia ormonale, dell'età dei pazienti e del sito scheletrico valutato con la DEXA (3). Va comunque sottolineato come sia abbastanza elevata (4-38%) la percentuale di soggetti con CP già osteoporotici all'inizio dell'ADT (3). **Il rischio fratturativo è estremamente elevato**: una metanalisi che ha analizzato oltre 100.000 pazienti in ADT ha evidenziato un rischio relativo (RR) per frattura di 1.23 (IC95% 1.10—1.38) e per le sole fratture vertebrali di 1.39 (IC95% 1.20—1.60) (3).

Le fratture si verificano piuttosto precocemente rispetto all'inizio dell'ADT, in genere già entro il primo anno e aumentano esponenzialmente, **più precocemente della perdita di massa ossea** (7-9). Il rischio di frattura aumenta in media del 19.9/1000 pazienti-anno già dalla seconda dose di ADT e sono maggiormente a rischio pazienti che fanno il blocco androgenico "completo" (anti-androgeni + antagonisti di LHRH) rispetto alla monoterapia.



Francesco Bertoldo (francesco.bertoldo@univr.it)
Malattie del Metabolismo Minerale e Osteo-Oncologia, Dipartimento di Medicina,
Policlinico GB Rossi, AOUI di Verona

Chi è a rischio di **Cancer Treatment-Induced Bone Loss (CTIBL)** e quando iniziare il trattamento della CTIBL?

Il momento di inizio del trattamento per prevenire la CTIBL e le fratture ad essa correlate non è univocamente definito a livello internazionale. Si è consigliato di utilizzare una soglia densitometrica o un algoritmo come il FRAX (3). Per la BMD, il livello di T-score si avvicina molto a valori prossimi alla norma (tra -1 e -2), soprattutto se sono presenti altri fattori di rischio indipendenti (3,10,11). Le linee guida AIOM e SIOMMMS (1-2), invitano ad adottare un approccio di **prevenzione primaria, senza soglie di intervento, utilizzando come unico fattore di rischio l'inizio della terapia ormonale**, analogamente a quanto è assodato per l'osteoporosi da glucocorticoidi e come è stato recepito dalla nota 79 AIFA. Le basi per questa posizione sono le seguenti.

- Il rischio di frattura aumenta precocemente (entro il primo anno di ADT) e progressivamente, in modo indipendente dalle variazioni di BMD: nei pazienti con CP trattati con orchietomia, è stato stimato un RR di frattura di collo femorale di 2.11 (IC95% 1.94-2.29) vs i controlli, con un incremento significativo del rischio già dopo 6 mesi dalla castrazione. Il rischio rimane costante per 15 anni di osservazione (7). Un ampio studio osservazionale su più di 80.000 pazienti affetti da CP in ADT ha rilevato che il rischio di frattura era significativamente aumentato già dopo 1-5 dosi (HR 1.21, IC95% 1.29-1.39) (9). In pazienti che iniziavano ADT per CP, randomizzati a ricevere denosumab 60 mg/ogni 6 mesi o *placebo*, l'incidenza di fratture nel gruppo *placebo* era già significativa al 1° anno di *follow-up* (+ 2%) e aumentava linearmente nel tempo (+ 3% al 2° anno e + 4% al 3°) (12).
- Non esiste una precisa soglia validata di T-score: la BMD nei pazienti con CTIBL è spesso nella norma o modicamente ridotta anche in presenza di fratture vertebrali morfometriche (13-14).
- Manca una predittività definita della BMD sul rischio di frattura in questo tipo di pazienti: il calcolo con la BMD mascherava il rischio in tutti gli studi in cui si è valutato il rischio di frattura con FRAX (15).
- Il trattamento per la prevenzione della CTIBL effettuato in *up-front* è più efficace di uno iniziato successivamente: l'efficacia anti-fratturativa è stata dimostrata solo in RCT dove la terapia è stata iniziata in *up-front* (o ritardata al massimo di 6 mesi) rispetto all'inizio della terapia ormonale adiuvante (12).

Come trattare la CTIBL nel maschio in ADT?

La terapia di prevenzione della perdita di massa ossea indotta da ADT nei pazienti con CP è stata studiata in diversi RCT con alendronato, risedronato, acido zoledronico. L'effetto globale è stato di prevenzione della perdita della BMD, con un modesto incremento medio del 2% a livello vertebrale e dell'1% a livello femorale (3). Nello studio di Smith e coll con denosumab 60 mg/6 mesi, a 24 mesi vi era stato un incremento della BMD del 5% a livello della colonna e del 4% a livello del femore (vs -1% e -2%, rispettivamente, del gruppo controllo) (12) (tabella).

L'aspetto più rilevante nel *management* della CTIBL del maschio in ADT è che mancano dati sull'efficacia anti-fratturativa di tutti gli amino-bisfosfonati (orali ed ev) (tabella).

Si considera un teorico *bridging* dei dati di efficacia anti-fratturativa ottenuti nell'osteoporosi maschile e post-menopausale. Una metanalisi (16) ha evidenziato che i bisfosfonati riducono significativamente il rischio di frattura nel maschio in ADT da CP, ma il dato è trainato esclusivamente dall'effetto dello zoledronato (4 mg/mese) sulle fratture patologiche metastatiche, per cui il dato non può essere ritenuto adeguato per la CTIBL. L'**efficacia anti-fratturativa** è stata invece **dimostrata direttamente solo per denosumab** (60 mg/6 mesi). Nello studio di Smith, infatti, l'uso di denosumab in *up-front* con l'inizio dell'ADT ha portato a una riduzione del rischio fratturativo dell'85% (RR 0.15) già nel primo anno di ADT e del 69% (RR 0.31) nel secondo, con una riduzione globale del 62% (RR 0.38, IC95% 0.19-0.78, p = 0.006) rispetto al gruppo *placebo* (12).

La nuova revisione della **nota 79** (2015) prevede la **rimborsabilità in prevenzione primaria per maschi > 50 anni in ADT per i seguenti farmaci:**

1. alendronato 70 mg/settimana,
2. risedronato 35 mg/settimana,
3. acido zoledronico 5 mg/anno,
4. denosumab 60 mg/6 mesi (con piano terapeutico AIFA annuale).

Le linee guida AIOM 2017 e SIOMMMS 2016 identificano come terapia di scelta denosumab 60 mg/ogni 6 mesi (1-2).

Per quanto tempo trattare la CTIBL?

- La durata ottimale del trattamento con bisfosfonati o denosumab nella CTIBL in maschi con CP non è definita. Si può ragionevolmente **consigliare che vada proseguita almeno per il periodo di ADT**. Si raccomanda come il passaggio da un blocco androgenico “classico” (nella fase di “ormono-sensibilità”) a quello “completo” con abiraterone o enzalutamide (nella fase di “ormono-resistenza”) non debba essere utilizzato per sospendere la terapia anti-fratturativa (1-2).
- Alla fine dell’ADT **rivalutare il rischio fratturativo**: nel paziente che durante il periodo di trattamento ormonale adiuvante ha avuto un decremento della BMD e/o una frattura e/o in cui persista comunque un rischio alto, va valutata la necessità di mantenere la terapia con farmaci anti-riassorbitivi in nota 79 (1-2). In ogni caso, non va sospesa la supplementazione con vitamina D e calcio. Va effettuato il monitoraggio di BMD e fratture cliniche e morfometriche ogni 18 mesi circa, soprattutto se si è utilizzato denosumab.
- Il trattamento con bisfosfonati ha una relativa “persistenza di effetto”, sia anti-fratturativo che sulla BMD (soprattutto per alendronato e acido zoledronico); ciò non avviene per denosumab. È stato riportato per denosumab un effetto *on/off*, con potenziale ritorno al rischio fratturativo alla sospensione (17). Queste segnalazioni rafforzano la raccomandazione di **verificare attentamente l’aderenza dei pazienti alla prescrizione** di denosumab durante ADT.

Studi con bisfosfonati e denosumab nel trattamento e prevenzione della CTIBL in pazienti con CP e ADT
(modificata da 3)

Autori	Durata	Pazienti	Farmaco	Effetto + su BMD	Riduzione fratture
Smith et al	48 settimane	N = 47 CP localmente avanzato o recidivante (LN+, M0), all’inizio di leuprolide	Pamidronato ev (60 mg/12 settimane)	Rachide e femore	No
Greenspan et al	12–24 mesi	N = 112 CP M0 in ADT (GnRH agonista e/o anti-androgeno)	Alendronato po (70 mg/settimana)	Rachide e femore	No
Klotz et al	12 mesi	N = 191 CP M0 all’inizio di leuprolide	Alendronato po (70 mg/settimana)	Rachide e femore	No
Choo et al	24 mesi	N = 52 CP localmente avanzato (N0 M0)	Risedronato po (35 mg/settimana)	Rachide e femore	No
Smith et al	12 mesi	N = 106 CP (M0) all’inizio di ADT (GnRH agonista e/o anti-androgeno)	Zoledronato ev (4 mg/3 mesi)	Rachide e femore	No
Israeli et al	48 settimane	N = 215 CP localmente avanzato (M0) in ADT (GnRH agonista e/o anti-androgeno) per < 12 mesi	Zoledronato ev (4 mg/3 mesi)	Rachide e femore	No
Kapoor et al	12 mesi	N = 41 CP localmente avanzato (M0) in ADT (GnRH agonista o orchietomia) per < 12 mesi	Zoledronato ev (4 mg/3 mesi)	Rachide e femore	No
Bhoopalam et al	12 mesi	N = 93 CP (M0) in corso o all’inizio di ADT (GnRH agonista e/o anti-androgeno o orchietomia)	Zoledronato ev (4 mg/3 mesi)	Rachide e femore	No
Michaelson et al	12 mesi	N = 40 CP (M0) con GnRH analogo e T-score > -2.5	Zoledronato ev (4 mg/anno)	Rachide e femore	No

Casey et al	24 mesi	N = 200 CP (MO) all'inizio di ADT (< 30 giorni di goserelin)	Zoledronato ev (4 mg/3 mesi)	Rachide e femore	No
Denham et al	36 mesi	N = 1071 CP localmente avanzato (MO), all'inizio di leuprolide	Zoledronato ev (4 mg/3 mesi)	Rachide e femore	No
Smith et al	36 mesi	N = 1468 CP (MO) in ADT (GnRH agonista o orchietomia)	Denosumab sc (60 mg/6 mesi)	Rachide e femore	Sì (vertebrali)

Bibliografia

- Rossini M, Adami S, Bertoldo F, et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis. *Reumatismo* [2016, 68: 1-39](#).
- Santini D, Berruti A, Bertoldo F, et al. Linee guida AIOM per la terapia delle metastasi ossee e CTIBL. [2016](#).
- Cianferotti L, Bertoldo F, Kanis JA, et al. The prevention of fragility fractures in patients with non-metastatic prostate cancer: a position statement by the international osteoporosis foundation (IOF). *Oncotarget* [2017, 8: 75646-63](#).
- Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* [2014, 65: 467-79](#).
- Lorente D, Mateo J, Perez-Lopez R, et al. Sequencing of agents in castration-resistant prostate cancer. *Lancet Oncol* [2015, 16: e279-92](#).
- Brown SA, Guise TA. Cancer treatment-related bone disease. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* [2009, 19: 47-60](#).
- Dickman PW, Adolfsson J, Aström K, et al. Hip fractures in men with prostate cancer treated with orchiectomy. *J Urol* [2004, 172 \(6 Pt 1\): 2208-12](#).
- López AM, Pena MA, Hernández R, et al. Fracture risk in patients with prostate cancer on androgen deprivation therapy. *Osteoporos Int* [2005, 16: 707-11](#).
- Beebe-Dimmer JL, Cetin K, Shahinian V, et al. Timing of androgen deprivation therapy use and fracture risk among elderly men with prostate cancer in the United States. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* [2012, 21: 70-8](#).
- Coleman R, Body JJ, Aapro M, et al; on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* [2014, 25 suppl 3: 124-37](#).
- Rizzoli R, Body JJ, Brandi ML, et al. International Osteoporosis Foundation Committee of Scientific Advisors Working Group on Cancer-Induced Bone Disease. Cancer-associated bone disease. *Osteoporos Int* [2013, 24: 2929-53](#).
- Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, et al. Denosumab HALT Prostate Cancer Study Group. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* [2009, 361: 745-55](#).
- Edwards BJ, Gradishar WJ, Smith ME, et al. Elevated incidence of fractures in women with invasive breast cancer. *Osteoporos Int* [2016, 27: 499-507](#).
- Pedersini R, Monteverdi S, Mazziotti G, et al. Morphometric vertebral fractures in breast cancer patients treated with adjuvant aromatase inhibitor therapy: a cross-sectional study. *Bone* [2017, 97: 147-52](#).
- James H 3rd, Aleksic I, Bienz MN, et al. Comparison of fracture risk assessment tool score to bone mineral density for estimating fracture risk in patients with advanced prostate cancer on androgen deprivation therapy. *Urology* [2014, 84: 164-8](#).
- Serpa Neto A, Tobias-Machado M, Esteves MA, et al. Bisphosphonate therapy in patients under androgen deprivation therapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* [2012, 15: 36-44](#).
- Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, et al. Clinical features of 24 patients with rebound-associated vertebral fractures after denosumab discontinuation: systematic review and additional cases. *J Bone Miner Res* [2017, 32: 1291-6](#).