

SALUTE DELL'OSSO NEL CARCINOMA PROSTATICO

Coordinatori

Vincenzo Toscano & Renato Cozzi

Editor

Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

Premessa

Il carcinoma della prostata è uno spettro di patologia che, attraverso vari stadi, va dalla forma ormono-sensibile a quella ormono-resistente (resistente alla castrazione).

Il *gold standard* terapeutico del **carcinoma prostatico ormono-sensibile** (HSPC, *hormone sensitive prostate cancer*) è rappresentato dalla terapia di deprivazione androgenica (ADT, *Androgen Deprivation Therapy*), che consiste nella somministrazione di un analogo del GnRH, da solo o in associazione con un anti-androgeno periferico (blocco androgenico totale). L'ADT è utilizzata sia nella malattia localizzata che localmente avanzata, ad esempio in associazione alla radioterapia o nei pazienti con interessamento linfonodale, così come nella recidiva biochimica e nella malattia metastatica. Gli storici anti-androgeni periferici (ciproterone acetato e flutamida) non sono più utilizzati nella pratica clinica, mentre nelle prime 4 settimane di attivazione del GnRH analogo viene usata la bicalutamida allo scopo di prevenire il "*flare phenomenon*" (l'aumento degli androgeni dovuto al transitorio rialzo acuto delle gonadotropine). Recenti studi nel *setting* metastatico ormono-sensibile hanno inoltre dimostrato il beneficio dell'aggiunta al GnRH analogo di agenti ormonali di nuova generazione, quali abiraterone, enzalutamida o apalutamida, che tuttavia non sono attualmente rimborsati in Italia. Un'altra opzione nella malattia metastatica ormono-sensibile è la chemioterapia con docetaxel.

Si parla di **carcinoma prostatico castrazione-resistente** (CRPC, *castration resistant prostate cancer*) quando è presente progressione biochimica e/o radiologica di malattia in presenza di un valore di testosterone totale circolante < 0.5 ng/ml in corso di ADT. Nonostante lo stato di castrazione-resistenza, il blocco androgenico in essere viene proseguito, aggiungendo un ulteriore trattamento. Le opzioni includono la chemioterapia a base di taxani (docetaxel, oppure cabazitaxel in caso di pazienti già progrediti con docetaxel), agenti ormonali di nuova generazione (quali enzalutamida e abiraterone) e radio-composti (Radium-223 e il più recente 177Lu-PSMA-617). Gli inibitori di nuova generazione del recettore androgenico enzalutamida, apalutamida e darolutamida sono approvati nel CRPC non metastatico.

Occorre inoltre considerare che i nuovi agenti ormonali, inizialmente approvati per il CRPC metastatico, sono ora disponibili anche per fasi più precoci di malattia, portando ad un anticipo del trattamento e a tempi di esposizione di gran lunga maggiori, con possibili conseguenze in termini di eventi avversi.

Ripercussioni endocrine del blocco androgenico

L'ipogonadismo iatrogeno indotto dall'**analogo del GnRH** ha importanti ripercussioni osteo-metaboliche (CTIBL *Cancer Treatment Induced Bone Loss*), in quanto la soppressione della produzione testicolare di testosterone induce perdita dell'azione sia del testosterone sia soprattutto dell'estradiolo, che deriva dal testosterone dopo aromatizzazione e media la maggior parte dell'effetto trofico sull'osso del testosterone. Ciò determina sia un aumento del *turn-over* osseo con perdita di massa ossea (lenta e progressiva ma reversibile), sia un danno osseo qualitativo (di rapida insorgenza entro un anno dall'inizio della terapia anti-ormonale e non reversibile) (1), con conseguente depauperamento osseo e aumentato rischio di fratture da fragilità (2). L'ipogonadismo iatrogeno determina inoltre un'aumentata incidenza di sindrome metabolica, con aumento della massa grassa e calo della massa magra.

Gli **anti-androgeni periferici** (enzalutamida, apalutamida, darolutamida) di per sé non modificano i livelli ematici di testosterone (3), tuttavia possono concorrere all'aumento del rischio di frattura attraverso meccanismi complessi e non completamente conosciuti (4).

L'**abiraterone** è un inibitore della 17alfa-idrossilasi, che induce dunque la soppressione della sintesi surrenalica di testosterone, ma collateralmente anche una ridotta sintesi di cortisolo (iposurrenalismo primario) e un accumulo di desossicorticosterone e corticosterone (pseudo-iperaldosteronismo con ipertensione secondaria e ipokaliemia). Le ripercussioni osteo-metaboliche dell'abiraterone sono complesse, in quanto se da un lato è prescritto in associazione a prednisone 10 mg/die (prevenzione dell'iposurrenalismo) con conseguente effetto negativo sull'osso, dall'altro ha anche un'azione diretta pro-attiva a livello osseo, con attivazione degli osteoblasti e inibizione degli osteoclasti (5).



Gregorio Guabello (gregorio.guabello@gmail.com)

Ambulatorio di Patologia Osteo-Metabolica, UO Reumatologia, IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano
Ambulatorio di Endocrinologia Oncologica, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

Evidenze della letteratura

Carcinoma prostatico non metastatico, sia HSPC sia CRPC, in blocco androgenico (*setting* CTIBL): la terapia anti-riassorbitiva ha dimostrato non solo di prevenire la perdita di massa ossea ma anche di incrementare in alcuni casi la BMD, mentre il denosumab è l'unico farmaco con dimostrato effetto anti-fratturativo (tabella).

Carcinoma prostatico non metastatico (sia HSPC sia CRPC): effetto della terapia anti-riassorbitiva su BMD e fratture			
Farmaco	Schema terapeutico	Mantenimento o incremento BMD (lombare e femorale)	Riduzione fratture
Alendronato 70 mg/settimana (Greenspan, 2007)	Analogo GnRH e/o anti-androgeno	Sì	-
Alendronato 70 mg/settimana (Klotz, 2013)	Analogo GnRH	Sì	-
Zoledronato 4 mg/3 mesi (Smith, 2003)	Analogo GnRH con/senza anti- androgeno	Sì	-
Zoledronato 4 mg/3 mesi (Israeli, 2007)	Analogo GnRH con/senza anti- androgeno	Sì	-
Zoledronato 4 mg/3 mesi (Kapoor, 2011)	Analogo GnRH o orchietomia	Sì	-
Zoledronato 4 mg/3 mesi (Bhoopalani, 2009)	Analogo GnRH con/senza anti- androgeno	Sì	-
Zoledronato 4 mg/anno (Michaelson, 2007)	Analogo GnRH	Sì	-
Zoledronato 4 mg/3 mesi (Casey, 2010)	Analogo GnRH	Sì	-
Zoledronato 4 mg/3 mesi (Denham, 2014)	Analogo GnRH	Sì	-
Denosumab 60 mg/6 mesi (Smith, 2009)	Analogo GnRH o orchietomia	Sì	Sì (fratture vertebrali)

CRPC con metastasi ossee: lo zoledronato (ZOL, 4 mg ev ogni 28 giorni) dopo 15 mesi di trattamento ha dimostrato di ritardare in modo significativo rispetto a *placebo* la comparsa del primo e dei successivi SRE (*skeletal related events*: frattura patologica, radioterapia o chirurgia sull'osso, compressione midollare) con buon profilo di tollerabilità (6). Per quanto riguarda il denosumab (Dmab), uno studio randomizzato in doppio cieco (7) in questo *setting* ha dimostrato la superiorità di Dmab 120 mg sc ogni 28 giorni vs ZOL 4 mg ev ogni 28 giorni nel ritardare la comparsa del primo e dei successivi SRE.

HSPC con metastasi ossee: non ci sono studi con Dmab e due studi hanno dimostrato la non efficacia dello ZOL, in particolare:

- lo studio CALGB 90202 (8) non ha dimostrato differenze in termini di tempo alla comparsa di SRE, comparando pazienti trattati con ZOL 4 mg ev ogni 28 giorni vs *placebo*;
- lo studio STAMPEDE (metastasi ossee presenti nel 54% dei casi) (9) ha confrontato 4 trattamenti (analogo del GnRH, analogo del GnRH + docetaxel, analogo del GnRH + ZOL, analogo del GnRH + docetaxel + ZOL, con dosaggio di ZOL 4 mg ev ogni 3 settimane per 6 somministrazioni, quindi ogni 4 settimane fino a 2 anni), dimostrando che l'aggiunta di ZOL non migliorava la sopravvivenza globale.

È stato dimostrato che la BMD aumenta a 12 mesi in altri due studi con ZOL (uno con 4 mg ogni 3 mesi per 1 anno e l'altro con singola infusione di 4 mg ev) (10,11).

Valutazione clinica osteo-metabolica: che fare?

Nel **carcinoma prostatico non metastatico** in blocco androgenico (*setting* CTIBL):

- identificare i fattori di rischio per osteoporosi (età avanzata, storia personale di fratture da fragilità, basso BMI, fumo di sigaretta, alcool, ridotto introito di calcio e vitamina D, terapia steroidea cronica, familiarità per osteoporosi);
- eseguire densitometria con, se possibile, la valutazione del TBS (*Trabecolar Bone Score*);
- eseguire morfometria vertebrale;
- eseguire esami biochimici completi del metabolismo fosfo-calcico;
- determinare il rischio fratturativo a 10 anni (FRAX).

Nel **carcinoma prostatico con metastasi ossee**, oltre alla valutazione suddetta, sono fondamentali a scopo diagnostico specifici esami di *imaging* (scintigrafia ossea, TC, RM) (1).

Terapia anti-riassorbitiva

Nel paziente non metastatico in blocco androgenico, l'approccio terapeutico è identico per HSPC e CRPC e segue le raccomandazioni cliniche della letteratura per il *setting* CTIBL:

- le linee guida IOF del 2017 consigliano di iniziare la terapia anti-riassorbitiva in base alla presenza di determinati fattori di rischio (nota frattura da fragilità e/o T-score lombare o femorale < -2.5 e/o aumentato rischio fratturativo a 10 anni secondo l'algoritmo FRAX) (12);
- le linee guida AIOM 2021 raccomandano di iniziare la terapia anti-riassorbitiva sempre in tutti i pazienti, contestualmente all'inizio del blocco androgenico, in prevenzione primaria, quindi indipendentemente dalla densitometria e dalla presenza o meno di fattori di rischio (13).

I **farmaci** per i quali esistono evidenze sono l'alendronato (70 mg/settimana), lo ZOL (4 mg ev/3 mesi, discordante dal dosaggio di 5 mg ev/anno secondo la nota AIFA 79) e il Dmab (60 mg sc/6 mesi). La **durata** del trattamento coincide in genere con la durata del blocco androgenico, con uno studio densitometrico ogni 18-24 mesi.

Nel paziente con metastasi ossee in blocco androgenico, l'approccio terapeutico differisce in relazione alla sensibilità ormonale:

- per il **CRPC**, è indicato il trattamento con ZOL al dosaggio oncologico (4 mg ev ogni 28 gg) o Dmab al dosaggio oncologico (120 mg sc ogni 28 gg), da iniziare alla comparsa della prima metastasi ossea, con lo scopo di ridurre gli SRE (la terapia ha anche un effetto anti-fratturativo), per almeno 2 anni;
- per il **HSPC**, non essendoci prove di efficacia per lo ZOL a dosaggio oncologico, il paziente deve essere considerato alla stregua di un paziente CTIBL e quindi trattato con farmaci anti-riassorbitivi al dosaggio per l'osteoporosi (ci sono evidenze di letteratura per ZOL 4 mg ogni 3 mesi o in singola somministrazione con *follow-up* a 1 anno, discordante con il dosaggio di 5 mg ev/anno per l'osteoporosi, mentre non ci sono studi con i bisfosfonati orali) (1).

Bibliografia

1. Santini D, Berruti A, Di Maio M, et al. Bone health management in the continuum of prostate cancer disease: a review of the evidence with an expert panel opinion. *ESMO Open* [2020, 5: e000652](#).
2. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* [2005, 352: 154-64](#).
3. Smith MR, Goode M, Zietman AL, et al. Bicalutamide monotherapy versus leuprolide monotherapy for prostate cancer: effects on bone mineral density and body composition. *J Clin Oncol* [2004, 22: 2546-53](#).
4. Myint ZW, Momo HD, Otto DE, et al. Evaluation of fall and fracture risk among men with prostate cancer treated with androgen receptor inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* [2020, 3: e2025826](#).
5. Iuliani M, Pantano F, Buttigliero C, et al. Biological and clinical effects of abiraterone on anti-resorptive and anabolic activity in bone microenvironment. *Oncotarget* [2015, 6: 12520-8](#).
6. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al; Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* [2002, 94: 1458-68](#).
7. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in

- men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* [2011, 377: 813-22](#).
8. Smith MR, Halabi S, Ryan CJ, et al. Randomized controlled trial of early zoledronic acid in men with castration-sensitive prostate cancer and bone metastases: results of CALGB 90202 (alliance). *J Clin Oncol* [2014, 32: 1143-50](#).
 9. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* [2016, 387: 1163-77](#).
 10. Ryan CW, Huo D, Bylow K, et al. Suppression of bone density loss and bone turnover in patients with hormone-sensitive prostate cancer and receiving zoledronic acid. *BJU Int* [2007, 100: 70-5](#).
 11. Satoh T, Kimura M, Matsumoto K, et al. Single infusion of zoledronic acid to prevent androgen deprivation therapy-induced bone loss in men with hormone-naive prostate carcinoma. *Cancer* [2009, 115: 3468-74](#).
 12. Cianferotti L, Bertoldo F, Carini M, et al. The prevention of fragility fractures in patients with non-metastatic prostate cancer: a position statement by the international osteoporosis foundation. *Oncotarget* [2017, 8: 75646-63](#).
 13. AIOM. Linee guida metastasi ossee e salute dell'osso. [2021](#).