

IL TESTOSTERONE NEL CARCINOMA PROSTATICO: LE NOVITÀ PER L'ENDOCRINOLOGO

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Gestione multidisciplinare: esiste un ruolo per l'endocrinologo?

Il carcinoma prostatico (CaP) rappresenta oggi la neoplasia più frequente nella popolazione maschile in Europa come negli USA. La sua incidenza è in aumento, mentre la mortalità si mantiene costante.

La gestione di questa neoplasia è attualmente affidata a *team* multidisciplinari (**Prostate Unit**) dove il *core team* comprende urologo, oncologo, radioterapista, radiologo e patologo, mentre nella maggior parte delle *Prostate Unit* non è inclusa la figura dell'endocrinologo. Anche se le caratteristiche del CaP e le diverse modalità di trattamento, oltre alle novità nell'*imaging*, giustificano questa composizione, diversi aspetti della gestione del CaP sottolineano l'utilità di comprendere anche la figura dell'endocrinologo. Il CaP è un tumore ormono-dipendente e la terapia medica comprende farmaci che agiscono su sintesi e attività degli androgeni, oltre a determinare possibili effetti collaterali, dalla sindrome metabolica all'osteoporosi.

Abitudini alimentari e obesità

Alcuni dati hanno correlato la dieta allo sviluppo del CaP. Le popolazioni orientali, dove la dieta è ricca di derivati isoflavonoidi, presentano sicuramente incidenza di CaP minore di quanto riscontrato nell'occidente. Tuttavia, al momento non esiste alcun dato significativo che confermi un ruolo protettivo per sostanze o alimenti nei confronti dello sviluppo del CaP. Lane et al (1), su più di 1400 casi di CaP in UK, non hanno evidenziato significative associazioni fra l'incidenza della neoplasia prostatica e 37 fattori dietetici, compresi carne rossa, vegetali e frutta, vitamine A-B-C, selenio, licopeni e zinco.

Al contrario, l'**obesità** può essere considerata un fattore che, attraverso modificazioni metaboliche (es IGF) e infiammatorie, **può aumentare il rischio di sviluppo e progressione del CaP**. Kelly et al (2) hanno sottolineato un aumento significativo del rischio di CaP a elevata aggressività all'aumentare del BMI. Altri studi riportano un aumento del rischio di progressione biochimica post-radioterapia per CaP in associazione all'aumento del BMI.

Prevenzione e diagnosi precoce oggi

L'interesse verso strategie di prevenzione farmacologica per il CaP è oggi notevolmente ridotto e tutti gli studi condotti con questa finalità non hanno portato a risultati applicabili nella pratica clinica. Lo studio SELECT sul selenio e vitamina E ha evidenziato un aumento dell'incidenza di CaP in associazione con queste sostanze.

Attualmente l'attenzione è rivolta verso la diagnosi precoce del CaP che, pur con i suoi limiti, si basa ancora sulla determinazione sierica del PSA e sull'esplorazione rettale. Relativamente al **PSA**, si preferisce non valutare un valore fisso di *cut-off* (lo storico 4 ng/mL o valori più bassi come 2.5 ng/mL) ma l'andamento del PSA totale nel tempo.

L'*imaging* ha trovato la sua rivincita, sostituendo l'ecografia prostatica con la **risonanza magnetica multiparametrica** della prostata, che utilizza tecniche di fusione d'immagini con l'associazione di valutazioni spettroscopiche, dinamiche e di diffusione delle molecole d'acqua. Questa RM permette di mappare la prostata in aree a maggior rischio (espresse con la scala PIRADS) ed eseguire quindi una biopsia sempre più mirata.



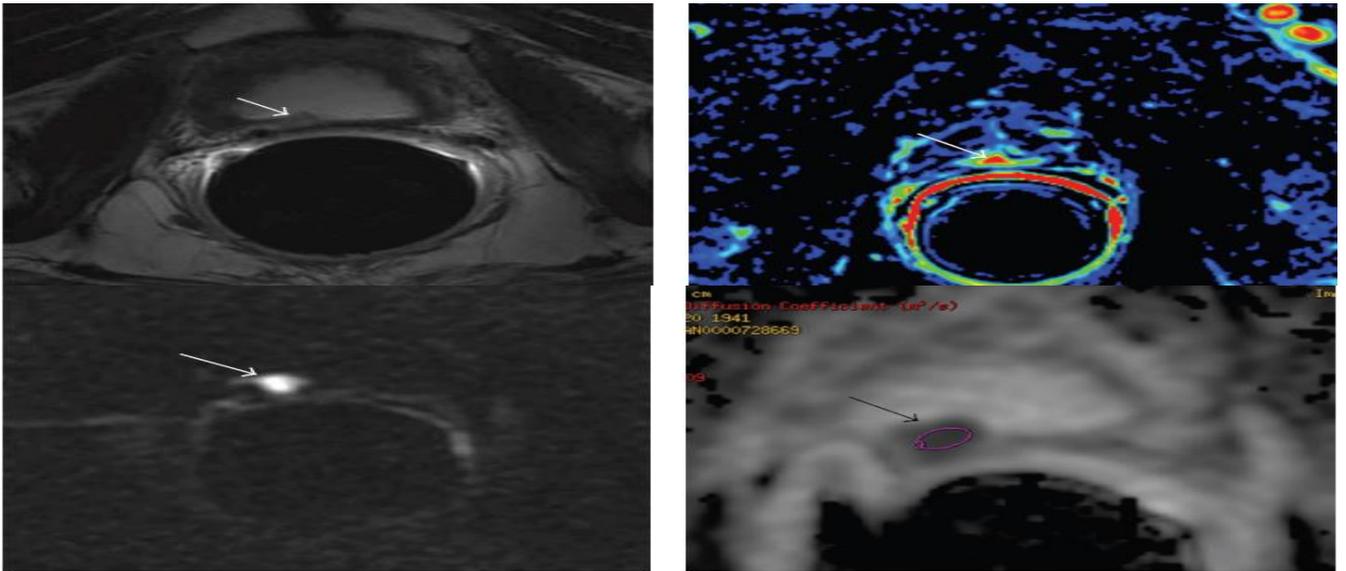


Immagine alla RM multiparametrica con tecniche di dinamica e diffusione. La freccia indica un'area PIRAD 4/5 a rischio neoplasia (Valeria Panebianco, Radiologia, Policlinico Umberto I, Roma)

Ipogonadismo nell'anziano e CaP: terapia sostitutiva con testosterone

Alcuni dati correlano lo stato di *late-onset hypogonadism* (LOH) con il CaP (3), in quanto:

- i soggetti con CaP presentano spesso livelli di testosterone (T) più bassi rispetto a quelli della popolazione generale;
- livelli bassi di T sono associati a maggior rischio di CaP a elevata aggressività (maggior punteggio Gleason);
- i soggetti con livelli bassi di T presentano maggior rischio di progressione dopo terapie primarie per CaP.

In conclusione, i **livelli di T** (dosaggio da associare a quello del PSA) **possono rappresentare un fattore prognostico** per determinare il rischio di CaP, la sua aggressività e la possibilità di risposta alle terapie.

La **terapia sostitutiva con T**, volta a normalizzarne i livelli in soggetti con LOH, ha importanti risvolti clinici, considerando le conseguenze anche metaboliche della LOH. Per lungo tempo (e in parte anche oggi) l'utilizzo della terapia sostitutiva con T è stato considerato controindicata nei soggetti a rischio o con diagnosi di CaP. Ormai, molti lavori hanno invece dimostrato come tale terapia nei soggetti con LOH **non determina un aumento dell'incidenza di CaP** e non trovi quindi una controindicazione assoluta. Altri studi hanno sostenuto l'**utilizzo** di tale terapia **anche nei soggetti con diagnosi di CaP e buona risposta a trattamenti** quali sorveglianza attiva, radioterapia e prostatectomia radicale (4).

Osteoporosi e carcinoma prostatico

L'osso è il bersaglio principale della metastatizzazione del CaP fino alle fratture patologiche.

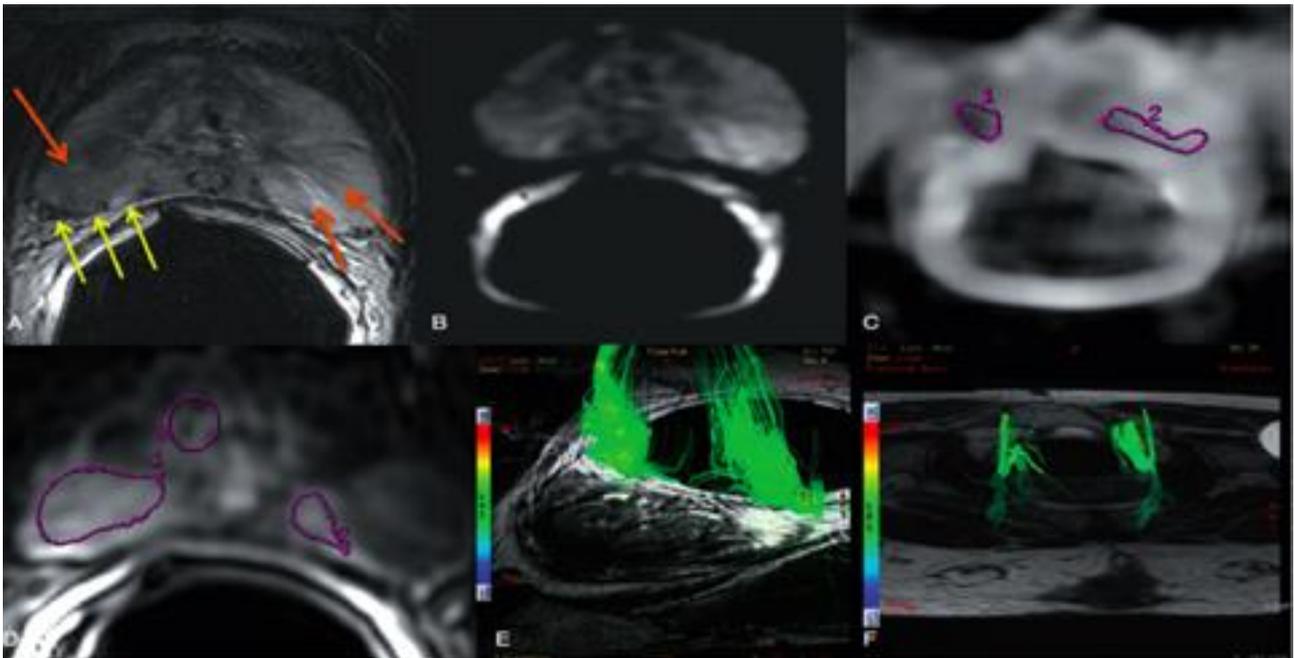
Una demineralizzazione ossea può essere indotta dalla terapia medica del CaP (principalmente castrazione farmacologica con GnRH- agonisti e antagonisti).

Una **prevenzione** di tali **effetti negativi sull'osso** (dieta corretta o terapie sostitutive con calcio e vitamina D) può ridurre il rischio di queste complicanze e anche affiancarsi all'uso cronico e prolungato della terapia medica. Nella fase di resistenza alla castrazione della neoplasia prostatica (CRPC) stanno emergendo **nuove prospettive terapeutiche** sistemiche di grande interesse. Farmaci come enzalutamide o abiraterone continuano anche in questa fase a utilizzare il bersaglio androgenico con nuovi meccanismi (recettore mutato androgenico e produzione intra-tumorale del testosterone), con significativi prolungamenti della sopravvivenza globale e libera da progressione clinica. Questi farmaci hanno dimostrato anche la capacità di ritardare la sintomatologia dolorosa ossea e le fratture patologiche.

Prostatectomia radicale e disfunzione erettile

La prostatectomia radicale (RP), che rappresenta un trattamento primario con importanti risultati di sopravvivenza nei tumori a rischio basso e intermedio, viene oggi utilizzata anche nei tumori ad alto rischio nell'ambito di terapie multimodali insieme alla radioterapia o al blocco androgenico.

Nei tumori a basso rischio con stadio localizzato, la tecnologia (laparoscopica e robotica) pone sempre più attenzione al mantenimento della funzione sessuale con la tecnica *nerve sparing* dei nervi erigendi. Nonostante questo, la RP presenta sempre una significativa percentuale di disfunzione erettile (DE) e viene associata a schemi di **riabilitazione sessuale**. Questa si avvale principalmente di **inibitori della PDE5** (sildenafil, vardenafil, tadalafil e avanafil), meno di farmaci per iniezioni intra-cavernose o altri dispositivi. In particolare, alcuni studi hanno portato a utilizzare questi farmaci nella pratica clinica non *on-demand* ma **come riabilitazione continua giornaliera**, da iniziare precocemente dopo la PR.



Esempio di studio trattografico con RM per evidenziare la sede pre-operatoria dei fasci neurovascolari collegati all'erezione e il loro mantenimento dopo chirurgia (Valeria Panebianco, Radiologia Policlinico Umberto I, Roma)

Considerazioni finali

Tutti questi aspetti sottolineano la necessità e utilità di una **collaborazione attiva fra urologo ed endocrinologo** nella gestione del paziente con CaP. Considerando la natura endocrina androgeno-dipendente di questa neoplasia e i numerosi aspetti metabolici che si associano alla sua progressione come alle diverse forme di trattamento, dovrebbe essere proposto e attuato l'inserimento dell'endocrinologo nel *team* multidisciplinare.

Bibliografia

1. Lane JA, et al. Prostate cancer risk related to foods, food groups, macronutrients and micronutrients derived from the UK Dietary Cohort Consortium food diaries. *Eur J Clin Nutr* [2017, 71: 274-83](#).
2. Kelly SP, et al. Prediagnostic Body Mass Index trajectories in relation to prostate cancer incidence and mortality in the PLCO cancer screening trial. *J Natl Cancer Inst* [2016, 109: djw225](#).
3. Kayali M, et al. The relationship between prostate cancer and presence of metabolic syndrome and late onset hypogonadism. *Urology* [2014, 84: 1448-52](#).
4. Snyder PJ, et al. Testosterone treatment in older men. *N Engl J Med* [2016, 374: 611-24](#).
5. La Vignera S. Iperplasia e carcinoma della prostata. [Endowiki](#).