

K PROSTATA: ASSOCIAZIONE TRA DEPRIVAZIONE ANDROGENICA E DEMENZA

Il cancro della prostata è tra i più frequenti tumori del maschio adulto-anziano e i protocolli terapeutici prevedono, oltre alla chirurgia, l'associazione tra radioterapia-chemioterapia e deprivazione androgenica, in riferimento all'età del paziente (< o > 70 anni), all'aspettativa di vita (< o > 10 anni) e al confinamento del tumore all'organo di partenza o alla sua diffusione extra-prostatica (T1-T2-T3-T4).

La deprivazione androgenica (*androgen deprivation therapy*, ADT) riduce la probabilità di progressione di malattia e la mortalità dei pazienti con cancro sia localizzato che avanzato o metastatico. Tuttavia, nonostante questi benefici, l'ADT può avere effetti a lungo termine sulla salute ossea, sessuale e cardio-vascolare, capaci di inficiare la qualità della vita oltre che aumentare l'impatto della malattia sulle risorse sanitarie.

Un recente lavoro pubblicato su *JAMA Network Open* (1) si è basato su uno **studio retrospettivo di coorte** in uomini di età ≥ 66 anni estrapolati dalla banca dati statunitense SEER-Medicare (*Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare*), cui era stato diagnosticato, tra il 1996 e il 2003, un cancro alla prostata localizzato o avanzato. Tra i **154.086 pazienti**, 62.330 ricevevano ADT e 91.759 non ricevevano ADT.

Negli anni successivi alla diagnosi di carcinoma prostatico (**8.3 anni di follow-up medio**), **la terapia con ADT risultava significativamente associata allo sviluppo di:**

- **Alzheimer:** 13.1% vs 9.4%, $p < 0.001$; *hazard ratio* (HR) 1.14 (IC95% 1.10-1.18);
- **demenza:** 21.6% vs 15.8%, $p < 0.001$; HR 1.20 (IC95% 1.17-1.24).

Inoltre, i pazienti che ricevevano più dosi di ADT avevano un rischio significativamente maggiore di ricevere una diagnosi di demenza o Alzheimer.

Commento

Già lavori precedenti avevano suggerito come l'ADT fosse collegata a diversi effetti negativi sulla salute mentale dei pazienti (2,3), potendo causare disfunzione neuro-cognitiva attribuibile al venir meno dell'azione androgenica sulla crescita dei neuroni e sulla rigenerazione assonale, oltre all'effetto sull'accumulo di β -amiloide. Anche l'incremento delle malattie cardio-metaboliche associate all'ADT potrebbe, di per sé, giustificare le ripercussioni a livello neurologico. Queste conseguenze risultano tanto più gravi quanto più il "blocco androgenico" è intenso, come nel caso di una castrazione chimica quasi assoluta con l'associazione dell'anti-androgeno non steroideo (di solito la bicalutamide) all'analogo dell'LH-RH.

Alcune **limitazioni** dello studio derivano dalla natura retrospettiva e osservazionale e dall'aver reclutato i pazienti esclusivamente dai registri Medicare (e quindi dalla loro provenienza da una stessa regione SEER), non potendo generalizzare questi dati ad altre popolazioni. Inoltre, la soglia per la diagnosi di malattia di Alzheimer o demenza può variare da medico a medico.

Questo studio aggiunge un altro tassello rispetto a quanto già si sapeva circa gli effetti indesiderati dell'ADT, richiamando l'attenzione del medico prescrittore sulla necessità di dedicare al paziente un opportuno **counselling, per cercare di ridurre i problemi** inevitabilmente connessi alla terapia stessa. Il paziente va istruito a mantenere uno stile di vita attivo, con adeguata attività fisica, per mantenere una buona massa muscolare e ridurre accumulo e redistribuzione di tessuto adiposo conseguente all'ADT. Bisogna inoltre promuovere la cessazione del fumo e incentivare il mantenimento delle relazioni sociali per non scivolare in stati depressivi o di commiserazione che, insieme alle ripercussioni sulla sfera sessuale, possono contribuire a una spirale di isolamento capace di aprire la porta al decadimento cognitivo.

Bibliografia

1. Jayadevappa R, Chhatre S, Malkowicz SB, et al. Association between androgen deprivation therapy use and diagnosis of dementia in men with prostate cancer. *JAMA Netw Open* [2019, 2: e196562](#).
2. Nead KT, Gaskin G, Chester C, et al. Association between androgen deprivation therapy and risk of dementia. *JAMA Oncol* [2017, 3: 49-55](#).
3. Khosrow-Khavar F, Rej S, Yin H, et al. Androgen deprivation therapy and the risk of dementia in patients with prostate cancer. *J Clin Oncol* [2017, 35: 201-7](#).

