

K PROSTATICO IN BLOCCO ANDROGENICO: METANALISI SUL RISCHIO DI FRATTURA

Premessa

Il blocco androgenico è il *gold-standard* per il trattamento del carcinoma prostatico ormono-sensibile localmente avanzato o metastatico, ma uno dei principali effetti collaterali di tale terapia rimane il depauperamento osseo legato alla deprivazione ormonale.

Quando il blocco androgenico viene realizzato con la somministrazione di un analogo del GnRH (ADT, *androgen-deprivation-therapy*), associato o meno con un anti-androgeno periferico, si determina una soppressione a genesi centrale dei livelli sierici di testosterone (e di estradiolo), con conseguente depauperamento osseo, sarcopenia e aumentato rischio di frattura (1). Se, invece, si utilizza un anti-androgeno periferico in monoterapia, non si modificano i livelli sierici di testosterone e di estradiolo, per cui è preservata l'azione ormonale diretta e indiretta (dopo aromatizzazione in estradiolo) sull'osso e non è depauperata la densità minerale ossea (2). È tuttavia noto che esiste un'associazione fra utilizzo di anti-androgeni periferici e rischio fratturativo, anche se non ne è chiaro il meccanismo fisiopatologico sottostante.

La metanalisi

Nel novembre 2020 è stata pubblicata una metanalisi (3) che ha valutato il rischio relativo di caduta e di frattura nei pazienti affetti da carcinoma prostatico in blocco androgenico. In particolare, gli autori hanno **confrontato** pazienti in trattamento con:

- uno specifico anti-androgeno periferico di nuova generazione (enzalutamide, apalutamide o darolutamide), da solo o in associazione con ADT o abiraterone;
- *placebo* (da solo o in associazione con ADT) oppure bicalutamide oppure abiraterone.

La scelta di assimilare bicalutamide oppure abiraterone al *placebo* deriva dal fatto che gli anti-androgeni di II generazione sono molto più potenti, poiché in grado di bloccare anche l'azione del testosterone sintetizzato dalle stesse cellule tumorali.

Sono stati inclusi studi di fase 2, 3 e 4, prospettici, randomizzati, controllati in doppio cieco, che riportavano cadute e fratture come eventi avversi. Sono stati esclusi studi retrospettivi, di fase 1 e di fase 2 non randomizzati. Dopo selezione, gli **studi entrati nella metanalisi** sono stati in totale **11**, per un numero complessivo di **11382 pazienti**, con età media di 72 anni (43-97), di cui 6536 nel gruppo trattato e 4846 nel gruppo controllo. Lo stadio del carcinoma prostatico comprendeva pazienti con malattia non metastatica resistente alla castrazione chimica o malattia metastatica sia ormono-sensibile che resistente alla castrazione chimica. La **durata** media del trattamento era di 15 mesi vs gli 8 mesi del gruppo di controllo. Gli studi coinvolti prevedevano la comparazione fra le seguenti terapie:

- ADT + enzalutamide vs ADT + *placebo*;
- enzalutamide vs bicalutamide;
- enzalutamide vs *placebo*;
- enzalutamide + abiraterone vs abiraterone;
- ADT + apalutamide vs ADT + *placebo*;
- ADT + darolutamide vs ADT + *placebo*.

Incidenza delle cadute: 8% nel gruppo trattato (maggiore per apalutamide rispetto a enzalutamide, a sua volta maggiore rispetto a darolutamide) vs 5% nel gruppo controllo (rischio relativo — RR — 1.8, IC95% 1.42-2.24, $P < 0.001$). Considerando solo le cadute di grado ≥ 3 , l'incidenza è stata, rispettivamente, 1% vs 0.6% (RR 1.6, IC95% 1.27-2.08, $P < 0.001$).

Incidenza delle fratture: 4% nel gruppo trattato (maggiore per apalutamide rispetto a enzalutamide, a sua volta maggiore rispetto a darolutamide) vs 2% nel gruppo controllo (RR 1.59, IC95% 1.35-1.89, $P < 0.001$). Considerando solo le fratture di grado ≥ 3 , l'incidenza è stata, rispettivamente, 1% vs 0.5% (RR 1.71, IC95% 1.12-2.63, $P = 0.01$).



Conclusioni

Gli autori concludono che **l'utilizzo di un anti-androgeno di nuova generazione** (enzalutamide, apalutamide o darolutamide) **è di per sé associato a maggior rischio di cadute/fratture**. Il meccanismo fisiopatologico sottostante non è completamente noto e le **possibili spiegazioni** sono:

- passaggio della molecola attraverso la barriera emato-encefalica (soprattutto per l'enzalutamide), con possibile comparsa di tossicità a carico del SNC;
- azione sfavorevole a carico del muscolo striato, con conseguente sarcopenia (potenziata dall'ADT);
- uso concomitante di farmaci sfavorevoli, come oppioidi e benzodiazepine;
- presenza di condizioni predisponenti, come deterioramento cognitivo, depressione e comorbidità (in particolare diabete mellito).

Pratica clinica

Le linee guida AIOM del 2019 (4) raccomandano di iniziare una terapia anti-riassorbitiva nei pazienti con carcinoma prostatico che iniziano il blocco ormonale adiuvante dopo i 50 anni. In questa tipologia di pazienti la nota AIFA 79 permette la dispensazione, a carico del SSN in prevenzione primaria, dei seguenti farmaci anti-riassorbitivi: alendronato, risedronato, zoledronato e denosumab (l'unico con dimostrata efficacia anti-fratturativa e l'unico con indicazione specifica in scheda tecnica) al dosaggio per l'osteoporosi. La nota 79 si riferisce in generale al blocco androgenico senza ulteriore specificazione: la terapia è raccomandata per i pazienti in terapia con analogo del GnRH, associato o meno ad anti-androgeno periferico, mentre per i pazienti in terapia con il solo anti-androgeno periferico, nei quali la BMD è mantenuta, è utile una valutazione globale del paziente, al fine di porre l'indicazione o meno alla terapia anti-riassorbitiva.

Bibliografia

1. 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](#).
2. 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](#).
3. 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](#).
4. AIOM. Linee guida carcinoma della prostata. [2019](#).