

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Efficacia della terapia endocrina nel cancro mammario maschile

Premessa

Il cancro mammario (BC) negli uomini è raro e rappresenta circa l'1% di tutti i casi di BC. Si sa relativamente poco su questo tipo di cancro e i dati esistenti sono in gran parte derivati da *case report* o studi retrospettivi monocentrici, se non di natura aneddótica, mentre mancano studi prospettici randomizzati su larga scala.

Le raccomandazioni per il trattamento sono state estrapolate dai dati sulle donne e poiché più del 90% dei BC nei maschi sono positivi per i recettori ormonali (HR), è indicato il trattamento endocrino adiuvante. Lo *standard* di cura è costituito dal tamoxifene (anti-estrogeno non steroideo) alla dose di 20 mg/die per almeno 5 anni.

Nelle donne vengono impiegati anche gli inibitori dell'aromatasi (AI), con aggiunta di GnRH analoghi in premenopausa, che migliorano la sopravvivenza libera da malattia (DFS) e la sopravvivenza globale (OS), mentre l'efficacia della terapia ormonale negli uomini con BC è meno evidente. Studi retrospettivi hanno mostrato un esito peggiore del trattamento adiuvante negli uomini trattati con AI in mono-terapia rispetto a quelli trattati con tamoxifene. Pertanto, le linee guida consigliano di aggiungere GnRH analoghi se si preferisce utilizzare gli AI. I dati del programma internazionale sul BC hanno osservato un miglioramento significativo della sopravvivenza, che però rimane sempre peggiore rispetto alle donne con gli stessi tipi di cancro.

Non è mai stata condotta un'indagine sistematica sull'entità degli effetti negativi, la funzione sessuale e la qualità di vita (QoL) indotta dai diversi approcci endocrini negli uomini.

Lo studio MALE

Si tratta di uno studio clinico randomizzato multi-centrico di fase 2, che ha arruolato 56 pazienti maschi con BC positivo per HR (ma solo 50 sono stati valutati alla fine). I pazienti sono stati reclutati da 24 unità mammarie in tutta la Germania tra ottobre 2012 e maggio 2017.

L'*end-point* primario era la variazione dei livelli di estradiolo (E2) dal basale a 3 mesi. Gli *end-point* secondari erano cambiamenti dei livelli di E2 dopo 6 mesi, modifiche di parametri ormonali aggiuntivi (testosterone, gonadotropine, SHBG), effetti avversi, funzione sessuale e QoL dopo 3 e 6 mesi.

I pazienti sono stati randomizzati in tre bracci per 6 mesi:

- tamoxifene da solo;
- tamoxifene più GnRH analogo;
- AI più GnRH analogo.

Variazione dei livelli mediani di E2 con le diverse terapie (P <0.001)		
	3 mesi	6 mesi
tamoxifene	+17.0 ng/L (+67%)	+12.0 ng/L (+41%)
tamoxifene più GnRH analogo	-23.0 ng/L (-85%)	-19.5 ng/L (-61%)
AI più GnRH analogo	-18.5 ng/L (-72%)	-17.0 ng/L (-64%)

Gli altri parametri ormonali sono aumentati con il solo tamoxifene e diminuiti nei bracci di trattamento con GnRH analogo. La funzione sessuale e la QoL sono peggiorate quando è stato aggiunto GnRH analogo, ma sono rimaste invariate con il solo tamoxifene.

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Commenti

Lo studio MALE è il primo studio randomizzato di fase 2 che ha studiato gli effetti di diverse terapie endocrine sui livelli di estrogeni e altri parametri ormonali e la loro influenza sulla funzione sessuale e sulla QoL in maschi con BC positivo per HR.

Anche negli uomini anziani, i testicoli continuano a produrre direttamente E2 senza aromatizzazione periferica. Poiché la mono-terapia con AI sopprime i livelli di E2 solo dal 40% al 50% circa, con un aumento del testosterone di circa il 50%, gli uomini dovrebbero essere trattati secondo le linee guida per le donne in pre-menopausa. Pertanto, si è deciso di aggiungere GnRH analogo per bloccare completamente la produzione ormonale testicolare.

L'aggiunta di GnRH analogo al tamoxifene o all'AI ha portato a una diminuzione sostenuta di E2, paragonabile ai dati delle donne in pre-menopausa nel sotto-studio SOFT-TEXT, sebbene quasi il 20% delle donne non avesse una diminuzione di E2 al di sotto della soglia di rilevabilità. Nello studio MALE, la diminuzione maggiore si è verificata dopo 3 mesi di trattamento con tamoxifene più GnRH analogo e ha raggiunto la soglia di rilevabilità. I pazienti trattati con AI più GnRH analogo hanno mostrato una diminuzione simile appena sopra tale soglia. Nelle donne in pre-menopausa l'aggiunta di GnRH analogo porta a miglior DFS e nel cancro prostatico l'uso di un GnRH analogo migliora gli esiti.

Limitazioni: a causa della progettazione dello studio, il MALE non è stato in grado di fornire risultati di efficacia.

Bibliografia

1. Reinisch M, et al. Efficacy of endocrine therapy for the treatment of breast cancer in men. Results from the MALE phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* [2021, 7: 565-72](#).