PRATICA CLINICA IN ENDOCRINOLOGIA

Effetti collaterali della deprivazione androgenica: strategie terapeutiche

Antonio Aversa[1] e Giovanni Corona[2]

[1]*Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università di Catanzaro Magna Graecia e*
[2]*Unità di Endocrinologia, Ospedale Maggiore-Bellaria, Bologna, ITALIA*

In considerazione dell'androgeno-dipendenza delle cellule prostatiche, la terapia di blocco androgenico (ADT), rappresenta la prima scelta nel paziente con tumore prostatico (TP) localmente avanzato o metastatico, migliorando la sopravvivenza e il periodo libero da malattia (1). Gli androgeni, nel maschio, sono importanti per molte altre funzioni fisiologiche dell'organismo, come la sessualità, la distribuzione del tessuto adiposo, e il metabolismo glico-lipidico e osseo. Un uso non appropriato, o addirittura un abuso dell'ADT può quindi comprometterne la reale efficacia, riducendo la qualità di vita del paziente e aumentando il rischio di malattie cardiovascolari (CV) e di fratture ossee. Pertanto, è opportuno informare adeguatamente il paziente dei possibili effetti collaterali, al fine di stabilire un'adeguata strategia preventiva e ridurne l'impatto negativo (2). Solo meno del 20% dei pazienti trattati con ADT mantiene una attività sessuale. Un terapia precoce con inibitori delle fosfodiesterasi o l'utilizzo di alprostadil possono migliorare il problema in fase iniziale. L'ipogonadismo cronico comporta, tuttavia a lungo termine una fibrosi dei corpi cavernosi con minore risposta alla terapia (2). Il rischio di osteoporosi e di fratture ossee a qualunque livello è circa doppio in pazienti con TP trattati rispetto a quelli non trattati. La terapia profilattica con calcio e vitamina D è auspicabile in tutti i pazienti, come anche una valutazione periodica degli indici biochimici del metabolismo osseo e della densità minerale ossea, e, laddove coesista osteoporosi, è utile l'aggiunta dei bisfosfonati (Tabella 1). L'ADT comporta una modificazione della distribuzione corporea caratterizzata da un incremento della massa grassa e una riduzione di quella magra, già evidente dopo tre mesi di terapia. Tale condizione determina una insulino-resistenza cronica che sfocia precocemente nello sviluppo di sindrome metabolica e diabete mellito (aumento del rischio stimato nel 75 e 36%, rispettivamente) (3). Risultati simili sono stati riportati per ciò che concerne la dislipidemia. Tali modificazioni si riflettono inevitabilmente in un aumento del rischio cardiovascolare (CV) stimato attorno al 50% circa sia per eventi CV fatali sia per quelli non fatali (4). Prudenza e un adeguato supporto terapeutico devono guidare le opportune misure preventive. E' opportuno, innanzitutto modificare stili di vita erronei suggerendo la sospensione del fumo, un consumo moderato di alcol e una dieta ricca di frutta e verdura. La terapia con statine dovrebbe avere come target livelli di LDL inferiori a 100 o 70 mg/dl in conformità al rischio CV. Inoltre, è necessaria la prescrizione e di un'eventuale terapia anti-ipertensiva o ipoglicemizzante al fine di ottenere un ottimale controllo della pressione sanguigna e del compenso glicemico. Infine, tutti i pazienti con pregressa patologia CV dovrebbero assumere una terapia antiaggregante a meno che non vi sia una controindicazione. In considerazione dello sviluppo precoce delle modificazioni metaboliche sopra riportate, il follow-up iniziale deve avvenire entro 3 e 6 mesi dopo l'inizio della terapia e successivamente almeno una volta all'anno.

In conclusione, quando opportunamente prescritta e monitorata, l'ADT rappresenta un cardine imprescindibile nella gestione del paziente con TP. Una strategia preventiva e una terapia di supporto adeguata possono ridurre l'impatto negativo dei possibili effetti collaterali.

Bibliografia

1. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, Mason M, Matveev V, Wiegel T, Zattoni F, Mottet N; European Association of Urology.EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer.Eur Urol. 2014; 65:467-79.
2. Corona G, Baldi E, Maggi M. Androgen regulation of prostate cancer: where are we now? J Endocrinol Invest. 2011; 34:232-43.
3. Bosco C, Crawley D, Adolfsson J, Rudman S, Van Hemelrijck M. Quantifying the evidence for the risk of metabolic syndrome and its components following androgen deprivation therapy for prostate cancer: a meta-analysis. PLoS One. 2015;10:e0117344.
4. Bosco C, Bosnyak Z, Malmberg A, Adolfsson J, Keating NL, Van Hemelrijck M. Quantifying observational evidence for risk of fatal and nonfatal cardiovascular disease following androgen deprivation therapy for prostate cancer: a meta-analysis. Eur Urol. 2015; 68:386-96.