



I.R.C.C.S. ISTITUTO ORTOPEDICO  
GALEAZZI

**Ipogonadismo, patologia prostatica e disfunzioni sessuali:  
endocrinologo e urologo a confronto**

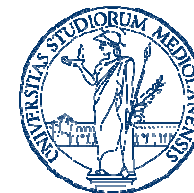
Milano, 28 settembre 2018

## **Ripercussioni sistemiche ed andrologiche della deprivazione androgenica**

Prof.ssa **Sabrina Corbetta**

Responsabile Servizio di Endocrinologia e Diabetologia  
e Laboratorio di Endocrinologia Sperimentale  
Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute  
Università degli Studi di Milano  
IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano

sabrina.corbetta@unimi.it



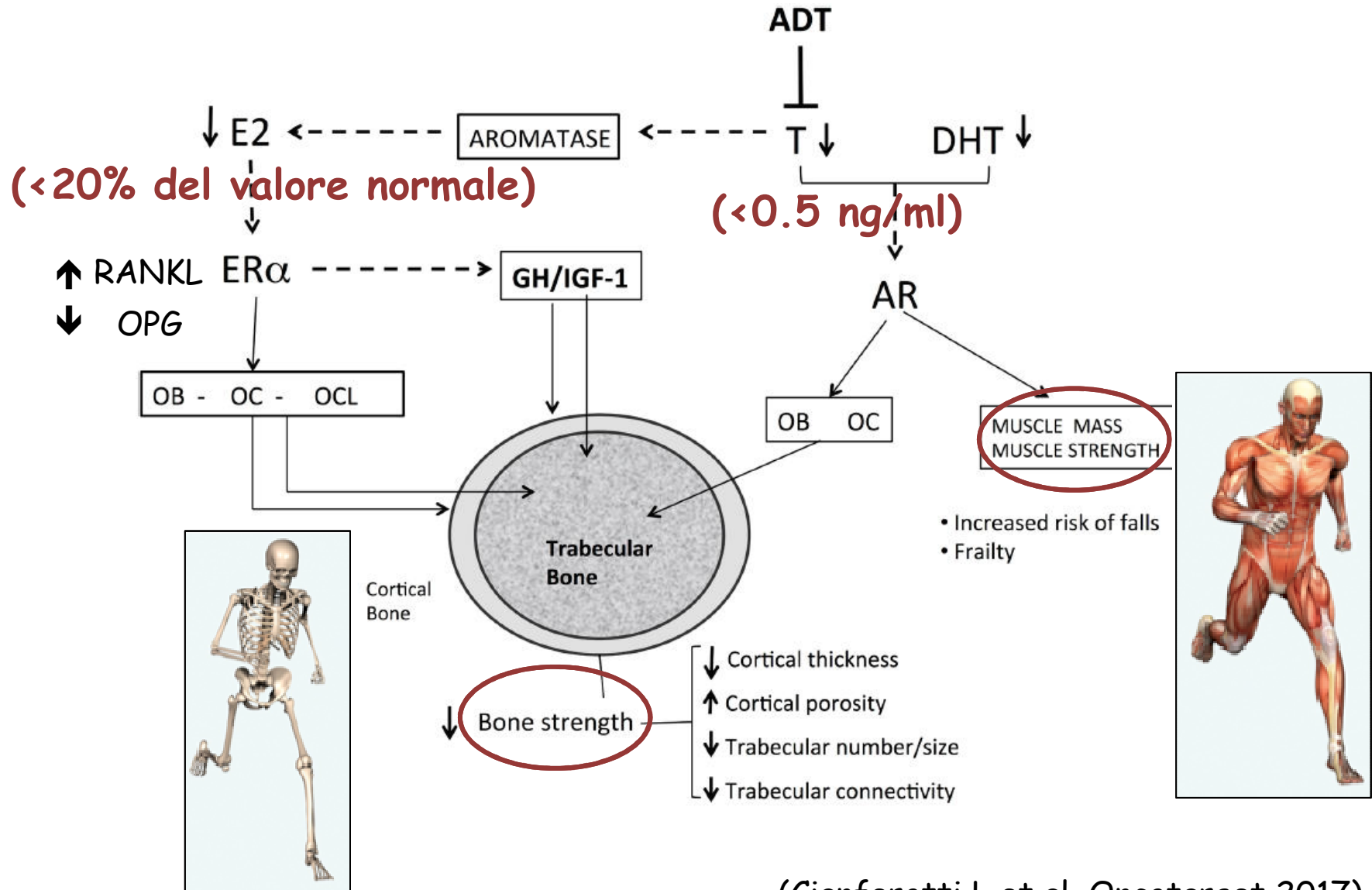
**UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI MILANO**

# ADT sindrome clinica

<b>Osso</b>	<b>Fragilità scheletrica</b>
<b>Muscolo</b>	<b>Adiposità sarcopenica</b>
<b>Sistema endocrino</b>	<b>Disfunzione sessuale Ginecomastia</b>
<b>Metabolismo glucidico</b>	<b>Sindrome metabolica</b>
<b>Midollo osseo</b>	<b>Anemia</b>



# Effetti dell'ADT sul sistema muscolo-scheletrico

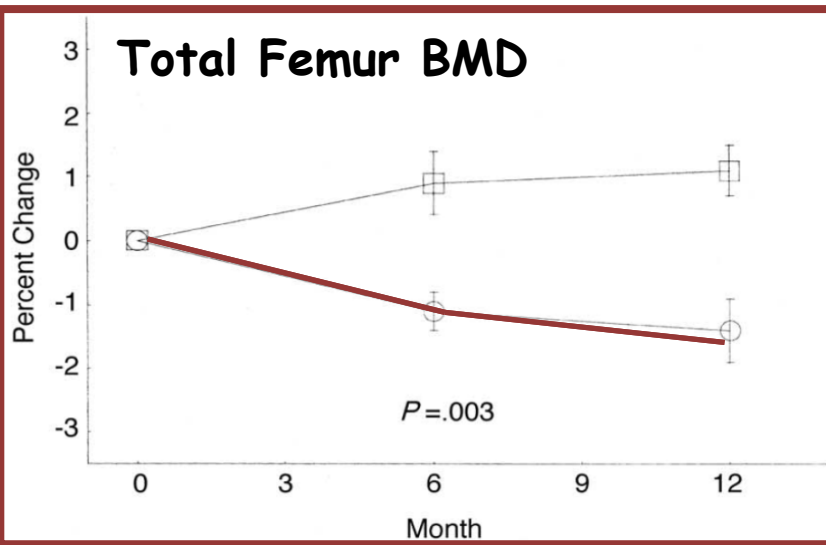
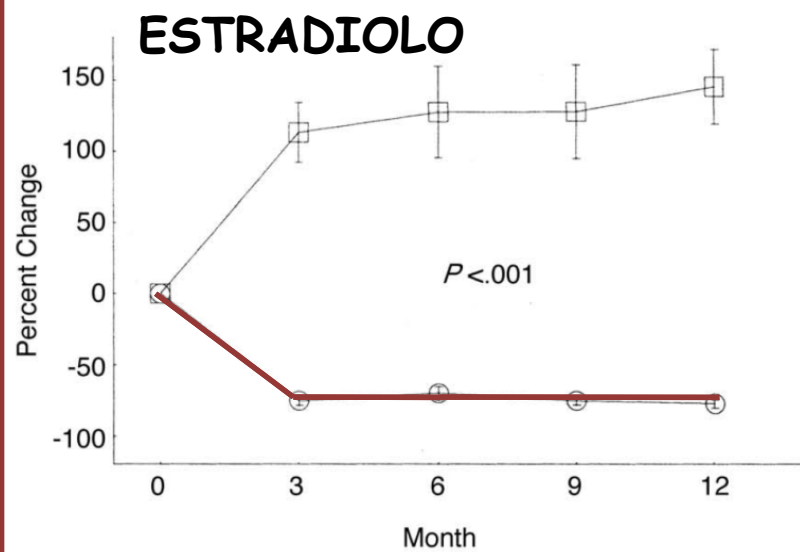
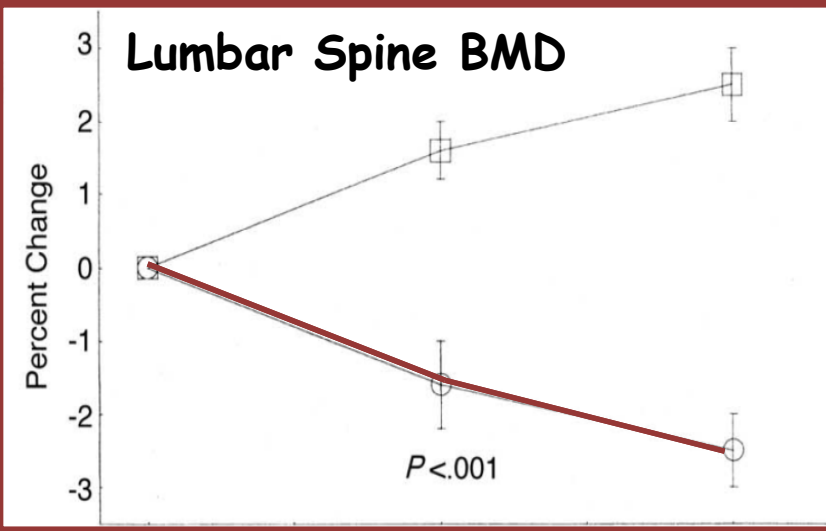
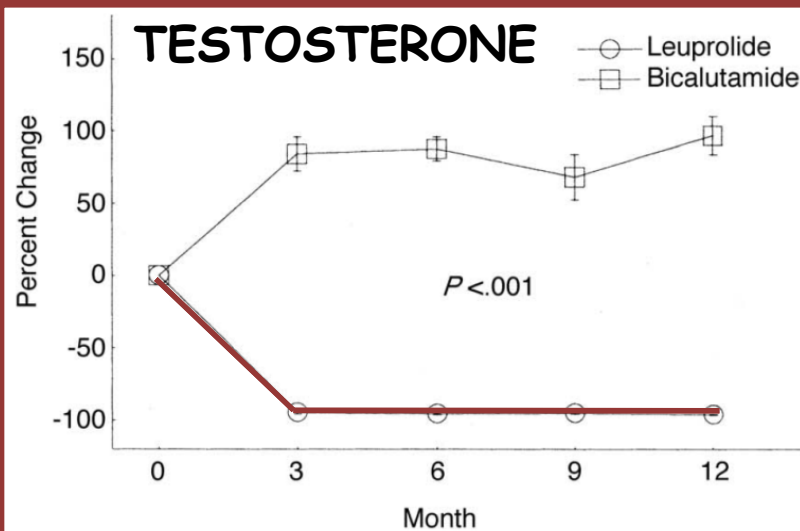


(Cianferotti L et al, Oncotarget 2017)

# Bicalutamide Monotherapy Versus Leuprolide Monotherapy for Prostate Cancer: Effects on Bone Mineral Density and Body Composition

Matthew R. Smith, Melissa Goode, Anthony L. Zietman, Francis J. McGovern, Hang Lee, and Joel S. Finkelstein

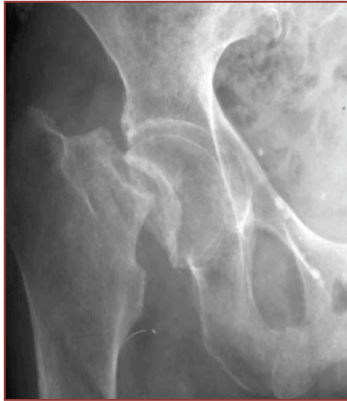
(J Clin Oncol 2004)



# ADT: effetti sulla BMD

<b>Incremento del turn-over osseo</b>	Repentino incremento del turn-over osseo (raggiunge il livello max già <u>dopo 6 mesi</u> dall'inizio della terapia per poi mantenersi elevato per tutta la durata della terapia)
<b>Velocità di perdita della BMD</b>	Alta velocità di perdita di BMD <u>4-5% all'anno a livello lombare</u> la più alta fra le varie forme di osteoporosi, 3 volte più elevata di quella in corso di terapia con inibitori dell'aromatasi per K mammella
<b>Alterazione della micro-architettura ossea</b>	Rapida alterazione della micro-architettura ossea soprattutto trabecolare con importanti effetti sulla resistenza meccanica del tessuto osseo
<b>Aspetti epidemiologici</b>	Prevalenza di OP dal <u>9 al 53%</u> dei pazienti in ADT in funzione della durata della ADT, età del paziente, sito scheletrico Soggetti già OP all'inizio della ADT: <u>4-38%</u>

(Lassemillante AC et al, Endocrine, 2014; Saad F et al, J Clin Oncol, 2008)



(Shao YH et al, BJU Int, 2013)

## ADT e Rischio fratturativo

Entità	Molto elevato
Tempo di comparsa delle fratture	Le fratture si verificano piuttosto precocemente rispetto all'inizio della ADT, in genere <u>entro il I anno</u> e aumentano esponenzialmente e più precocemente della perdita di massa ossea
Fratture in relazione al tipo di ADT	Incremento dell'incidenza di fratture di 20/1000 pazienti/anno già dalla II dose di ADT Più a rischio i pazienti in <u>blocco completo</u> rispetto alla monoterapia

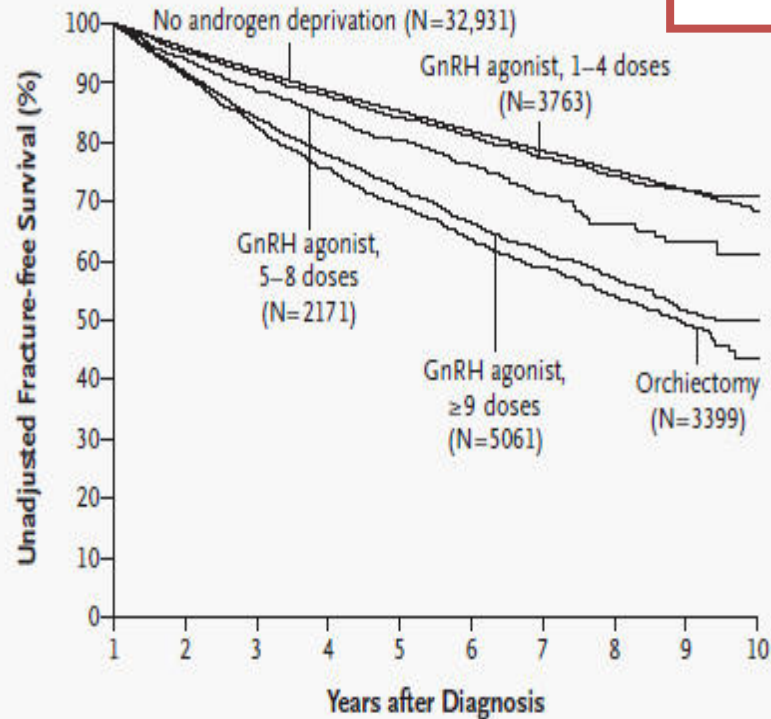
# Risk of Fracture after Androgen Deprivation for Prostate Cancer

Vahakn B. Shahinian, M.D., Yong-Fang Kuo, Ph.D., Jean L. Freeman, Ph.D.,  
and James S. Goodwin, M.D.

N ENGL J MED 352:2 WWW.NEJM.ORG JANUARY 13, 2005

Studio retrospettivo di 50,613  
maschi con CA prostata

19,4% dei pazienti in ADT  
hanno avuto una frattura  
versus il 12,6% dei pazienti  
non in ADT



**Figure 1. Unadjusted Fracture-free Survival among Patients with Prostate Cancer, According to Androgen-Deprivation Therapy.**

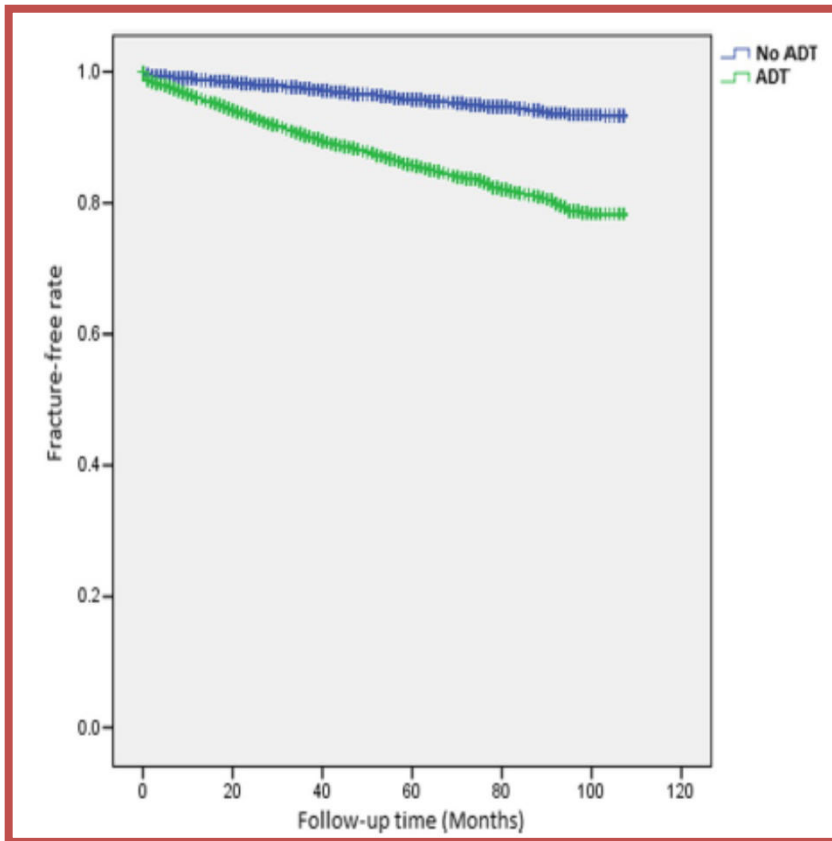
The survival curves start at 12 months after diagnosis, and androgen deprivation was initiated within 6 months after diagnosis. GnRH denotes gonadotropin-releasing hormone. The number of doses is the number administered within 12 months after diagnosis.



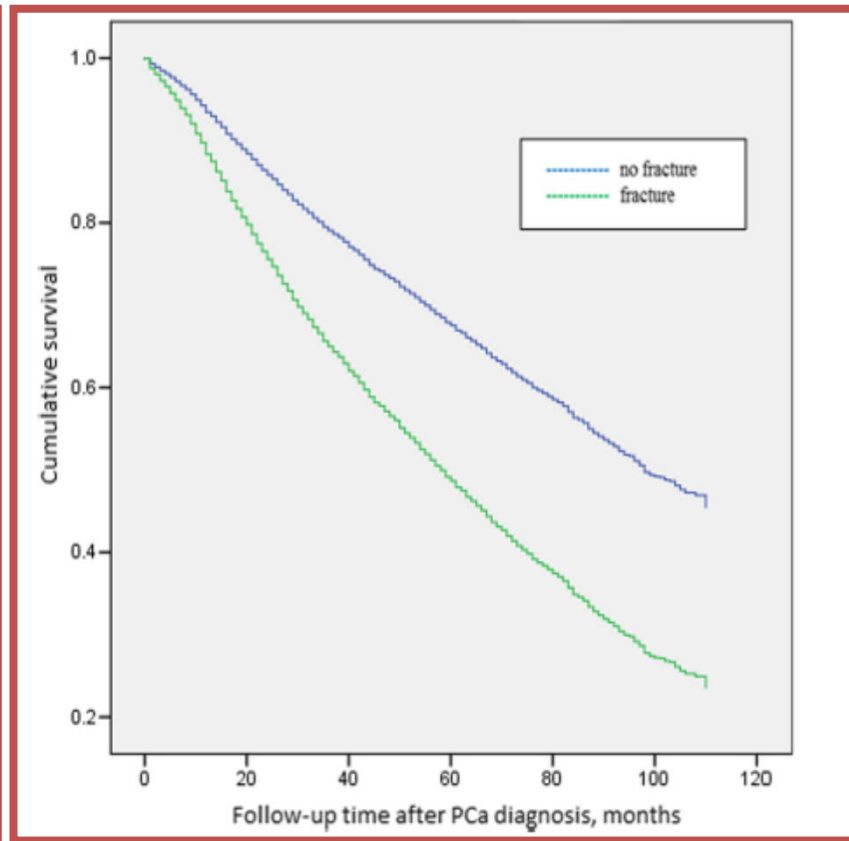


## Risk of fracture in men with prostate cancer on androgen deprivation therapy: a population-based cohort study in New Zealand

Wang et al. BMC Cancer 2015



**10.8%** dei pazienti in ADT hanno sviluppato una frattura contro il **3.2%** dei pazienti non in ADT



I pazienti in ADT con fratture hanno avuto un rischio di mortalità 1.83 volte superiore rispetto ai pazienti in ADT senza fratture

# Abiraterone: farmaco anche «bone target»

[www.impactjournals.com/oncotarget/](http://www.impactjournals.com/oncotarget/)

Oncotarget, Vol. 6, No. 14

## Biological and clinical effects of abiraterone on anti-resorptive and anabolic activity in bone microenvironment

Michele Iuliani<sup>1,\*</sup>, Francesco Pantano<sup>1,\*</sup>, Consuelo Buttigliero<sup>2</sup>, Marco Fioramonti<sup>1</sup>, Valentina Bertaglia<sup>2</sup>, Bruno Vincenzi<sup>1</sup>, Alice Zoccoli<sup>1</sup>, Giulia Ribelli<sup>1</sup>, Marcello Tucci<sup>2</sup>, Francesca Vignani<sup>2</sup>, Alfredo Berruti<sup>3</sup>, Giorgio Vittorio Scagliotti<sup>2</sup>, Giuseppe Tonini<sup>1</sup> and Daniele Santini<sup>1</sup>

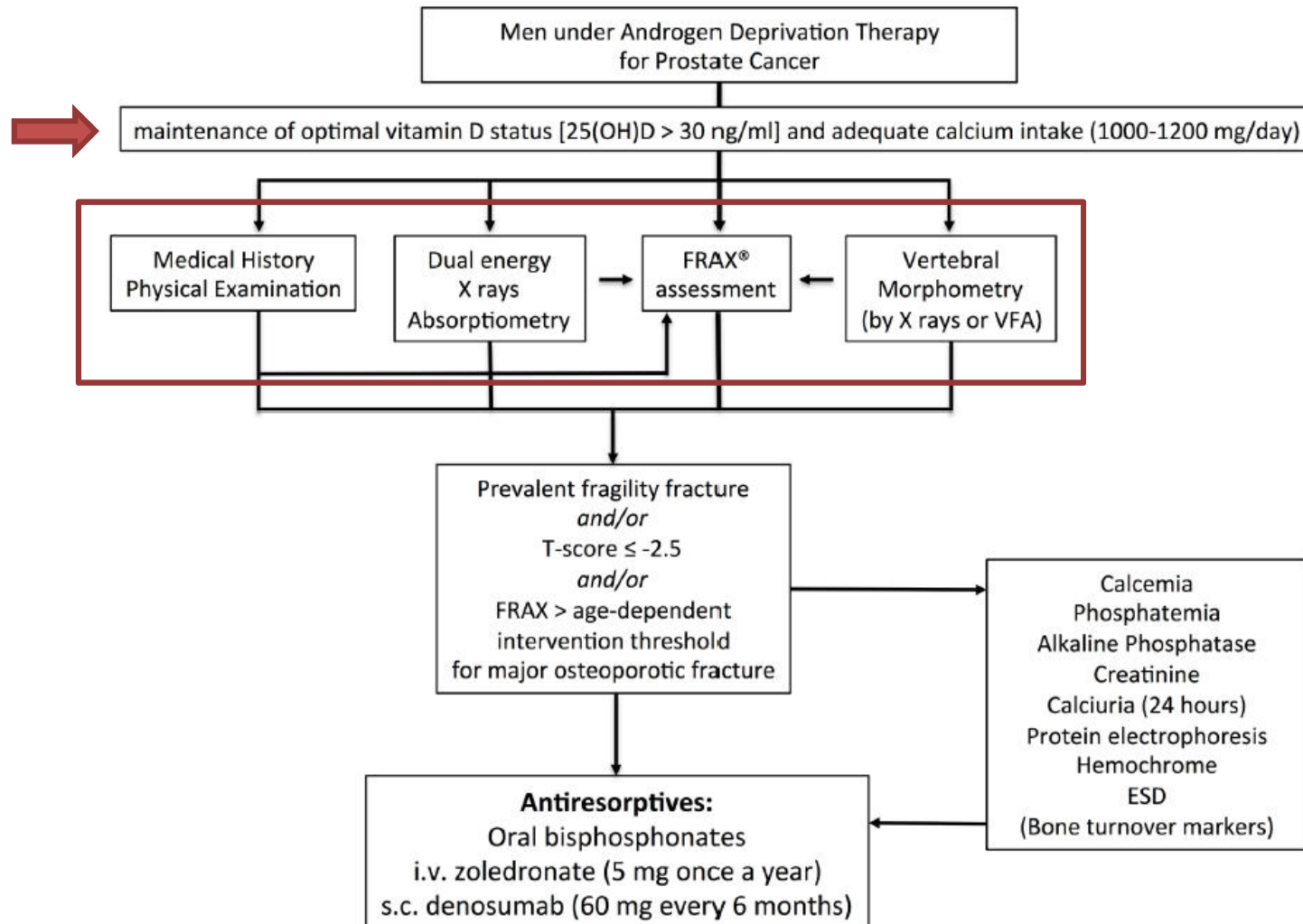
### ANABOLICO

Attivazione osteoblasti  
Azione anabolica sugli osteoblasti  
Up-regola i geni coinvolti nella mineralizzazione della matrice (ALP, osteocalcina)

### ANTI- RIASSORBITIVO

Inibizione della differenziazione degli osteoclasti  
Inibizione dell'attività degli osteoclasti  
Down-regola i geni coinvolti nella degradazione della matrice (TRAP, catepsina K, metalloproteinasi Q) e RANK-L

# IOF's algorithm for the management of non-metastatic bone disease in prostate cancer patients receiving ADT



# Bisfosfonati: evidenze nella ADT



Effetto globale di zoledronato e bisfosfonati orali:  
prevenzione della perdita di BMD  
con modesto incremento medio  
del 2% a livello lombare e dell' 1% a livello femorale

**NON CI SONO DATI SULLE FRATTURE**

*The* NEW ENGLAND  
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 20, 2009

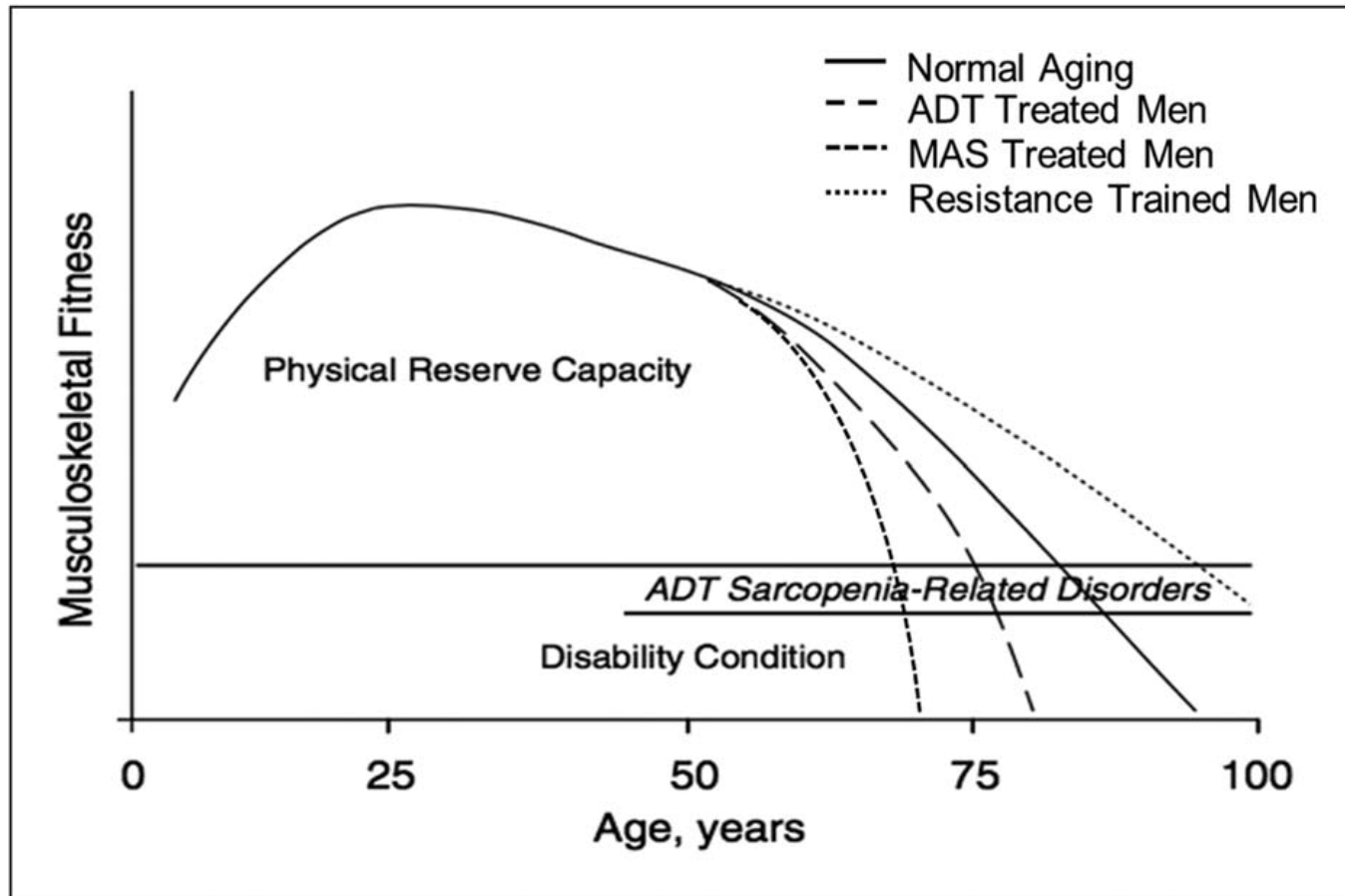
VOL. 361 NO. 8

Denosumab in Men Receiving Androgen-Deprivation  
Therapy for Prostate Cancer

Matthew R. Smith, M.D., Ph.D., Blair Egerdie, M.D., Narciso Hernández Toriz, M.D., Robert Feldman, M.D.,  
Teuvo L.J. Tammela, M.D., Fred Saad, M.D., Jiri Heracek, M.D., Ph.D., Maciej Szwedowski, M.D., Chunlei Ke, Ph.D.,  
Amy Kupic, M.A., Benjamin Z. Leder, M.D., and Carsten Goessl, M.D.,  
for the Denosumab HALT Prostate Cancer Study Group\*

**Aumento della BMD in tutti i siti a 2 anni  
(+5% a livello lombare e +4% a livello femore  
versus -1% e -2% del gruppo controllo)**

**Riduzione globale a 3 anni  
di nuove fratture vertebrali  
del 62% rispetto a placebo**



**Table 2: Emerging therapies for the treatment of musculoskeletal consequences of androgen deprivation therapy**

<b>Agents targeting bone</b>	<b>Agents targeting muscle</b>
Chloride Channel Modulators	Androgen Receptor Modulators (SARM)
Anti-cathepsin K	GH Secretagogues
Anti-Integrins	PPAR-beta Modulators
Src inhibitors	Anti-Myostatin Antibodies
Androgen Receptor Modulators (SARM)	Myostatin Soluble Receptors
GLP2	Anti-Activin II Receptors
Inhibitor of gut serotonin	Angiotensin II Blockades
Anti-sclerostin	Beta-2 Receptor Agonists
Anti-Dickkopf	Anti-IL-6
Modulators of LRPs Pathway	
Anti-activin	Anti-activin



Grazie per l'attenzione