



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



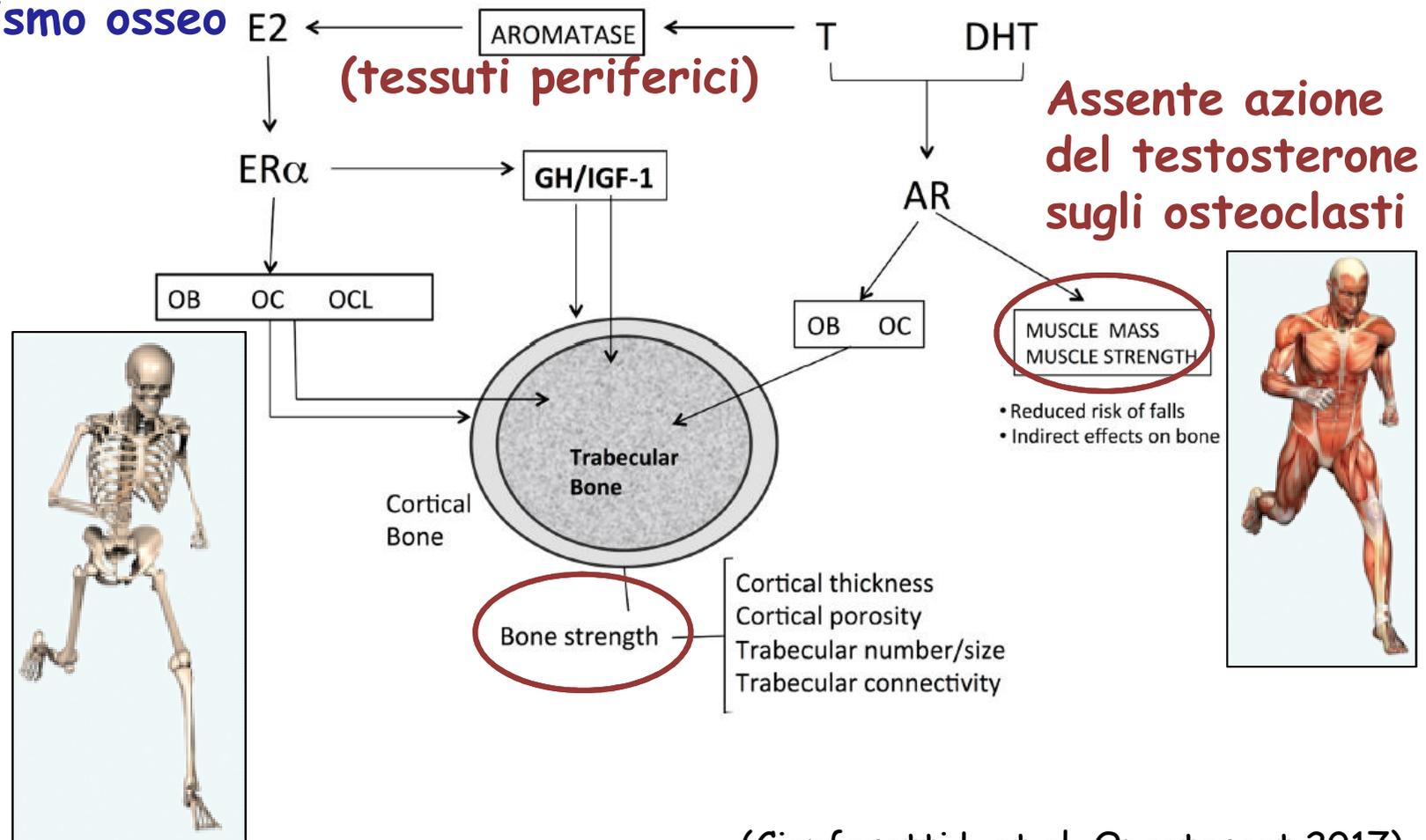
**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO**

ADT sindrome clinica

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

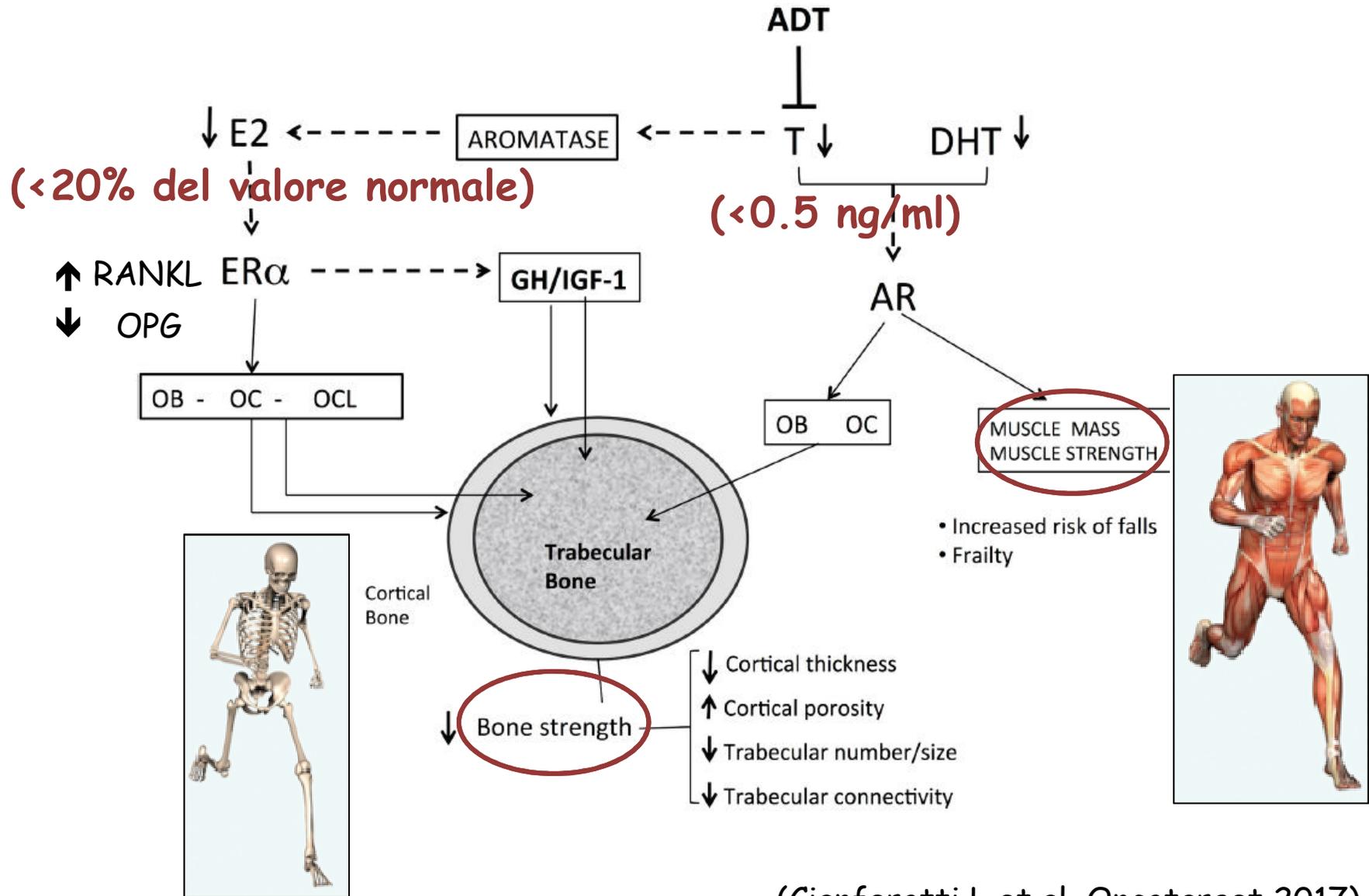
Azione del testosterone sul sistema muscolo-scheletrico

Via estrogenica è la principale effettrice del trofismo osseo



(Cianferotti L et al, Oncotarget 2017)

Effetti dell'ADT sul sistema muscolo-scheletrico

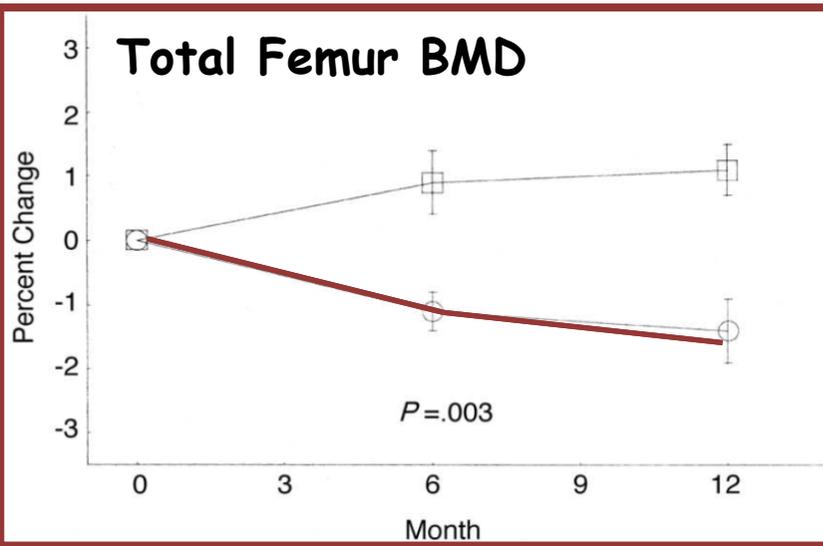
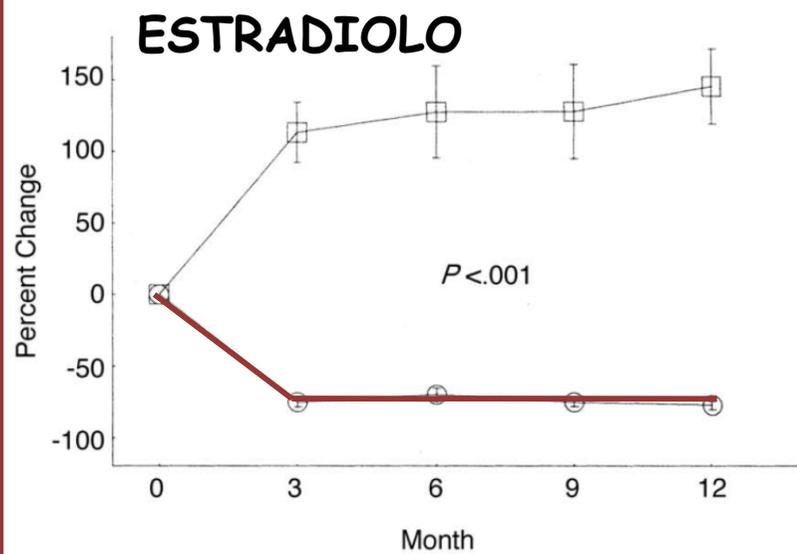
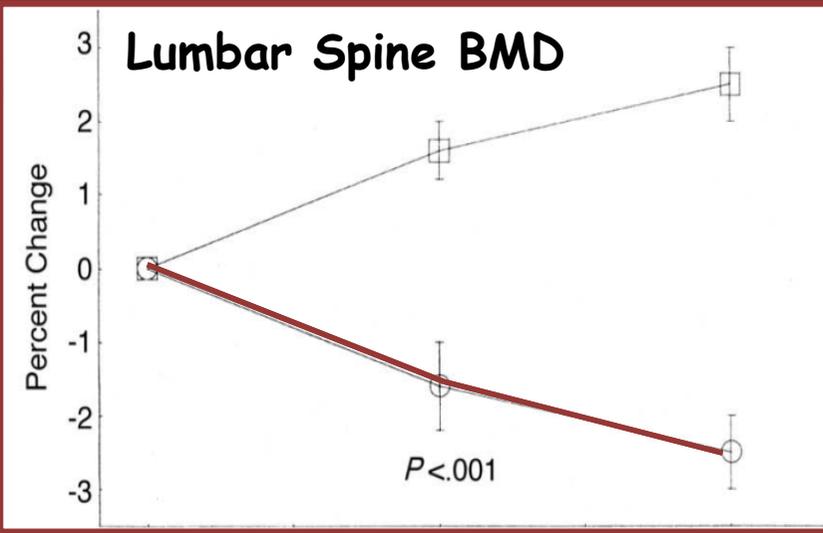
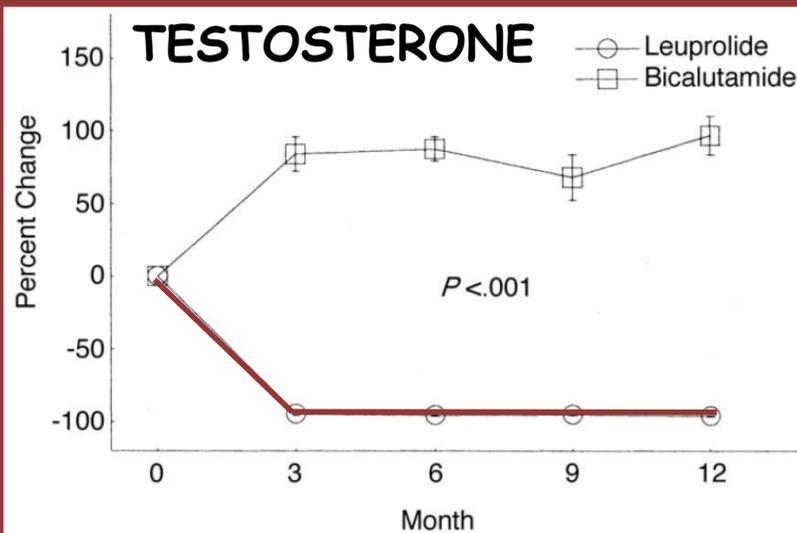


(Cianferotti L et al, Oncotarget 2017)

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

Incremento del turn-over osseo	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)
Velocità di perdita della BMD	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
Alterazione della micro-architettura ossea	Rapida alterazione della micro-architettura ossea soprattutto trabecolare con importanti effetti sulla resistenza meccanica del tessuto osseo
Aspetti epidemiologici	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

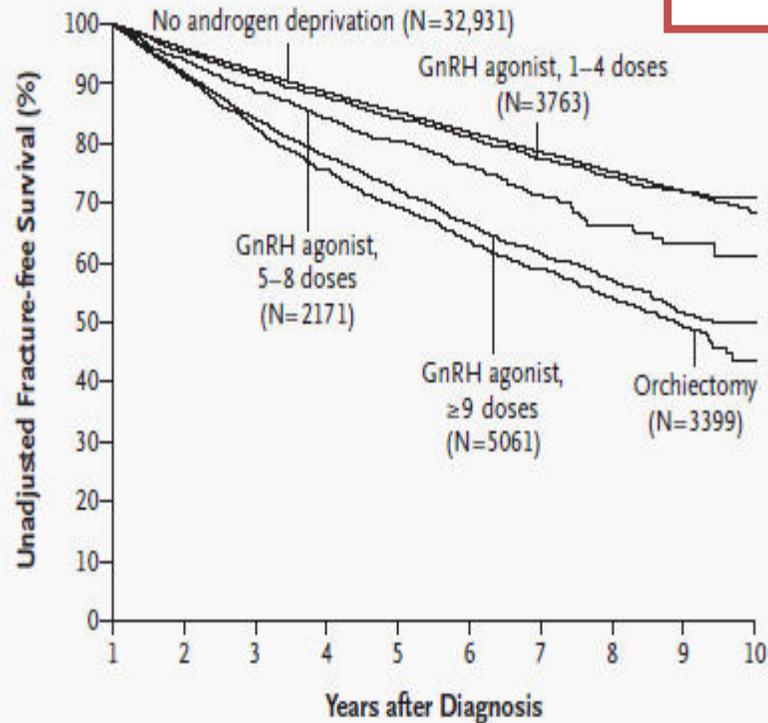


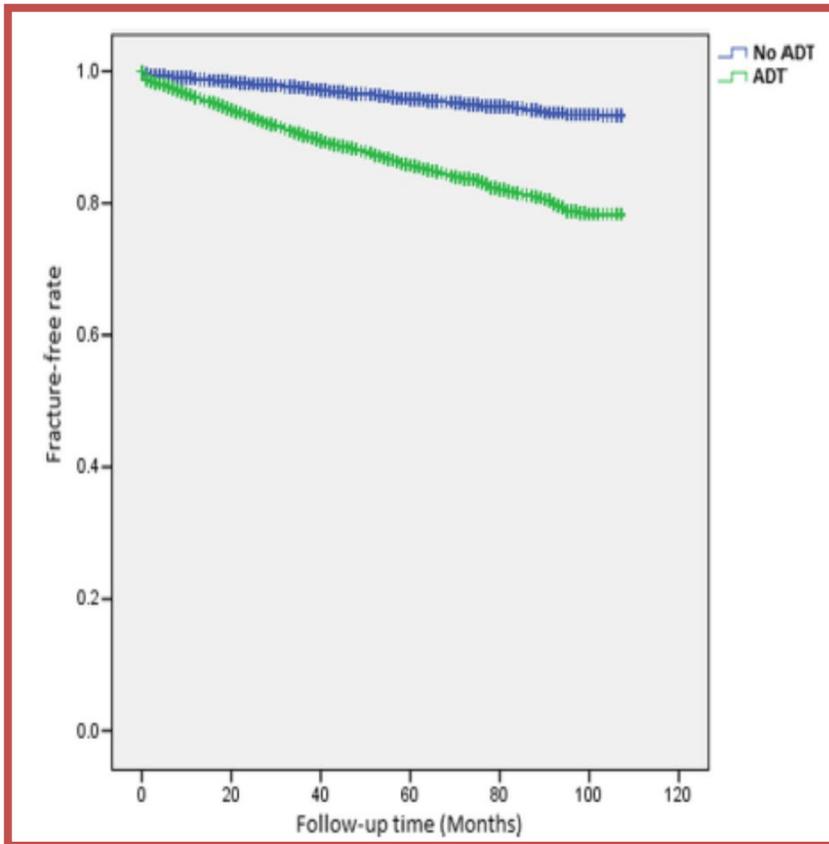
Figure 1. Unadjusted Fracture-free Survival among Patients with Prostate Cancer, According to Androgen-Deprivation Therapy.

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.

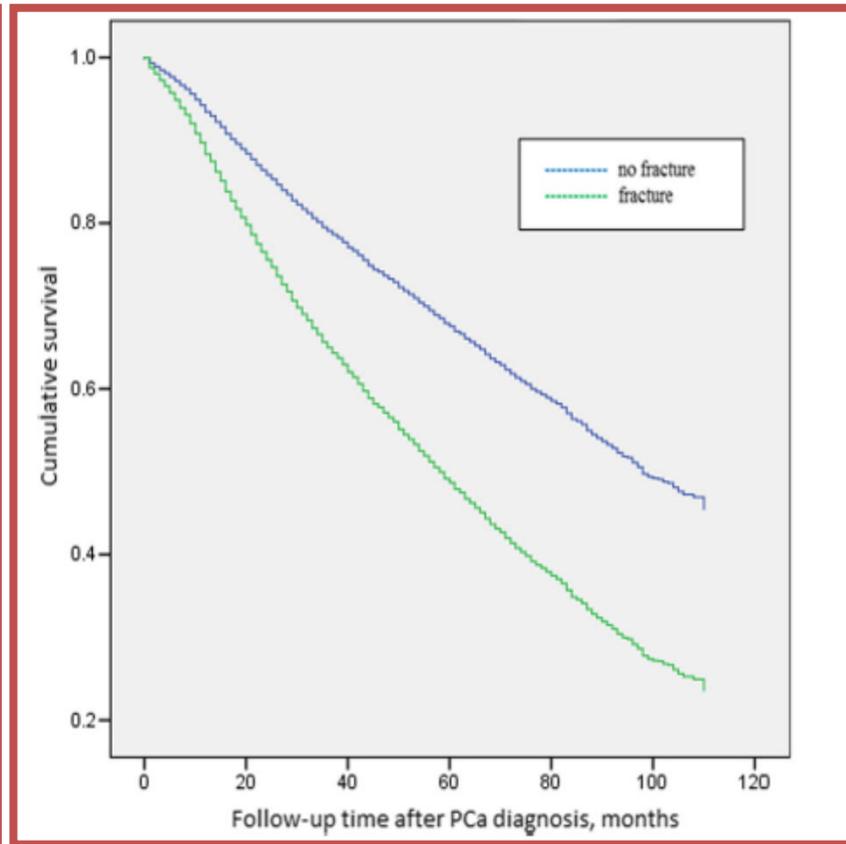


Risk of fracture in men with prostate cancer on androgen deprivation therapy: a population-based cohort study in New Zealand

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/

Oncotarget, Vol. 6, No. 14

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

Michele Iuliani^{1,*}, Francesco Pantano^{1,*}, Consuelo Buttigliero², Marco Fioramonti¹, Valentina Bertaglia², Bruno Vincenzi¹, Alice Zoccoli¹, Giulia Ribelli¹, Marcello Tucci², Francesca Vignani², Alfredo Berruti³, Giorgio Vittorio Scagliotti², Giuseppe Tonini¹ and Daniele Santini¹

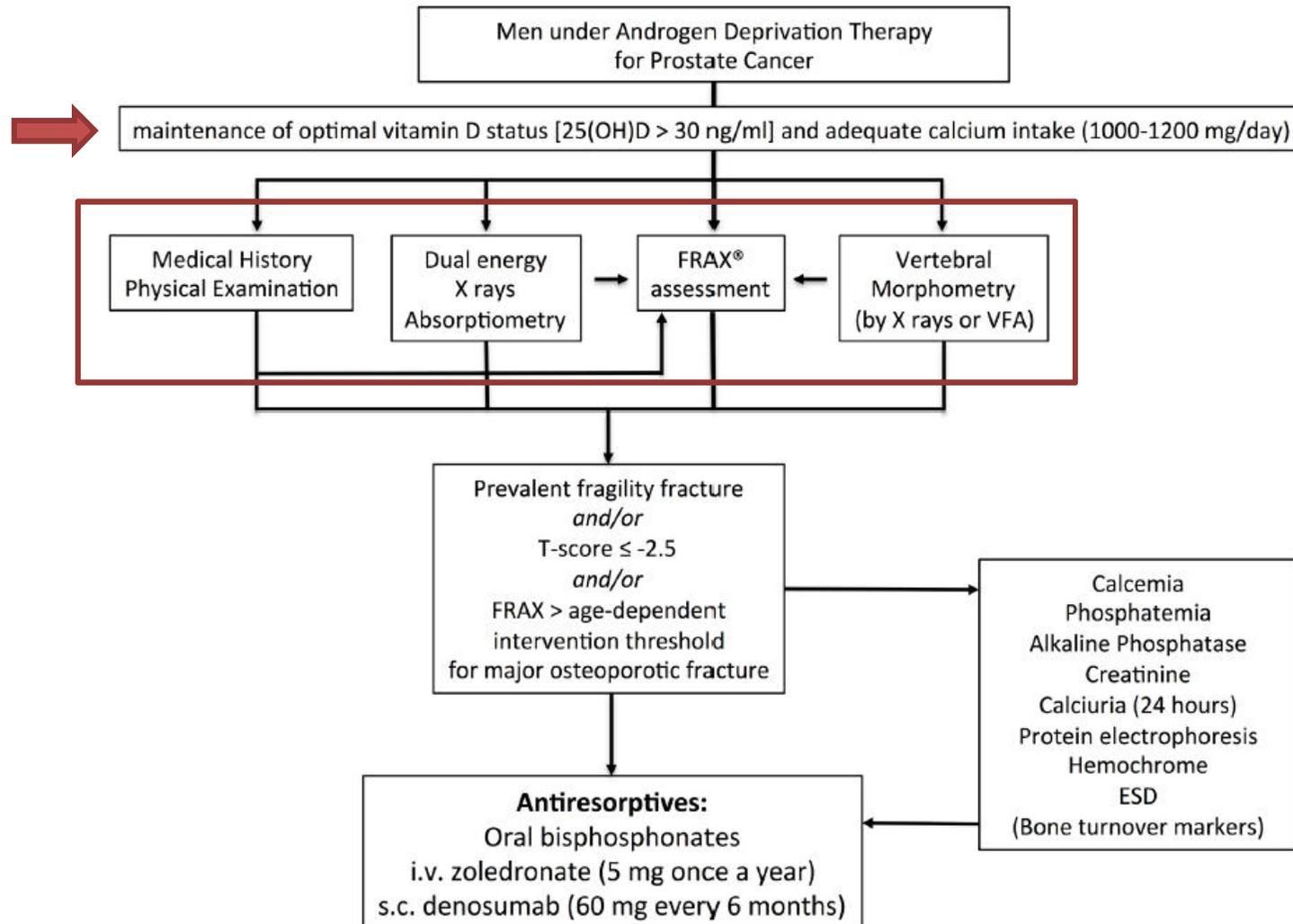
ANABOLICO

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**

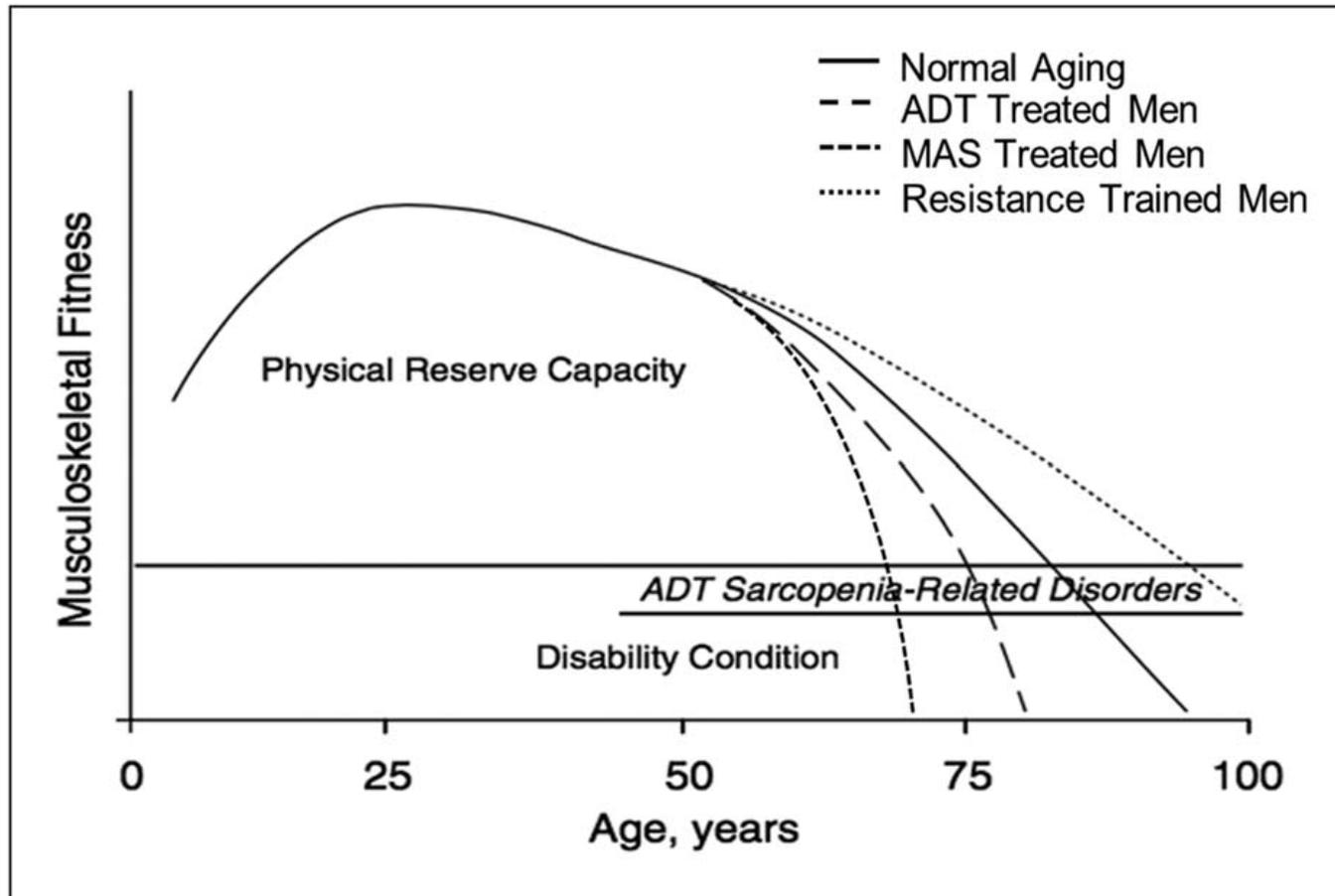


Table 2: Emerging therapies for the treatment of musculoskeletal consequences of androgen deprivation therapy

Agents targeting bone	Agents targeting muscle
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