

Appendice 1	2
La misura della QoL in ambito di patologia neoplastica prostatica.....	2
1. UCLA-PCI (University of California-Los Angeles – Prostate CancerIndex).....	2
2. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (CancerGeneric): QLQ-C-30	2
3. Short Form-12 (SF-12)	2
4. International Index of ErectileFunction (IIEF).....	2
Bibliografia	3
Appendice 2	3
11.4. I sintomi della deprivazione androgenica e loro gestione.....	3
11.4.1 Effetti cardiovascolari e sindrome metabolica (SM)	3
11.4.2 Effetti sul metabolismo osseo	4
11.4.3 Disturbi vasomotori	4
11.4.4 Effetti cognitivi	4
11.4.5 Disfunzione sessuale.....	4
11.4.6. Confronto tra differenti metodiche di trattamento in relazione alla disfunzione sessuale	5
Bibliografia	5
Tabella I – Funzione sessuale dopo diversi tipi di trattamento.....	5
La tossicità delle nuove molecole ad attività antiandrogena	6
Tossicità dei farmaci antitumorali	7
1 Docetaxel	7
2 Cabazitaxel.....	7
Tossicità della terapia con radionuclidi osteotropi	8
Tablee riassuntive delle reazioni avverse alla Terapia medica.....	9
Tabella delle reazioni avverse per DOCETAXEL TRISETTIMANALE:	9
Tabella delle reazioni avverse per CABAZITAXEL:	9
Tabella delle reazioni avverse per ENZALUTAMIDE:	9
Tabella delle reazioni avverse per ABIRATERONE:	9
Tabella delle reazioni avverse per gli Agonisti LHRH (triptorelina, leuprorelina, buserelin e goserelin):.....	10
Tabella delle reazioni avverse per gli Antagonisti LHRH (Degarelix): .	10
Tabella delle reazioni avverse per il Radium-223:	10
BIBLIOGRAFIA	10

Appendice 1

La misura della QoL in ambito di patologia neoplastica prostatica

Sono stati progettati e validati diversi questionari per valutare la qualità di vita dei pazienti trattati; per ottenere una valutazione efficace dovrebbero essere considerate almeno 3 categorie di QoL: la funzionalità organo-specifica (urinaria e sessuale); la condizione fisica e psicologica nei pazienti oncologici in generale; lo stato di salute globale.

I principali questionari validati per misurare complessivamente lo stato di salute e la qualità della vita nei soggetti con carcinoma prostatico sono:

1. UCLA-PCI (University of California-Los Angeles – Prostate Cancer Index)

Il questionario UCLA-PCI [1] è molto accurato nel valutare tutti gli aspetti collegati alla QoL sia prima che dopo ogni tipologia di trattamento. Le domande che lo compongono esplorano sia la normale funzionalità sessuale, urinaria e intestinale, sia i disturbi che insorgono negli stessi ambiti funzionali; alla maggior parte delle domande è assegnato un punteggio da 0 a 100 (0= peggiore; 100=migliore). Il questionario è stato progettato per essere utilizzato sia da urologi che da oncologi radioterapisti. Ne esiste una versione italiana [2].

2. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (CancerGeneric): QLQ-C-30

Questo questionario valuta la QoL in soggetti affetti o trattati per qualsiasi tipo di neoplasia, consta di 30 elementi aggregati in scale con voci diversificate che nel complesso riflettono la multidimensionalità dell'espressione della QoL. Il questionario incorpora 5 scale funzionali (fisica, di ruolo, cognitiva, emotiva e sociale), 3 scale sintomatiche (fatigue, dolore e nausea/vomito), ed un indice per la salute globale e la QoL. Il questionario e il manuale sono accessibili all'indirizzo:

<http://www.eortc.be/qol/files/SCManualQLQ-C30.pdf>.

http://groups.eortc.be/qol/sites/default/files/img/slider/specimen_qlq-c30_english.pdf

3. Short Form-12 (SF-12)

SF-12 è la versione ridotta del questionario SF-36 [3]; si compone di 12 domande, per ognuna delle quali esistono dalle 3 alle 5 opzioni possibili. Consente di esplorare, invece delle 8 scale originali, solo 2 indici: il PhysicalComponentSummary (PCS) ed il MentalComponentSummary (MCS). Il punto di forza di questo strumento è la sua brevità e la sua maneggevolezza sia da parte dei medici che dei pazienti. Il questionario e il manuale sono accessibili all'indirizzo:

http://opencourses.emu.edu.tr/pluginfile.php/8472/mod_resource/content/1/SF12v2%20Manual.pdf

4. International Index of Erectile Function (IIEF)

Lo IIEF è un questionario multidimensionale convalidato e autosomministrato, usato per valutare la funzionalità erettile e la risposta al trattamento. Per ogni domanda viene assegnato un punteggio da 0 a 5, vengono quindi presi in considerazione 4 ambiti della salute sessuale: desiderio sessuale, funzione erettile, la funzione dell'orgasmo e la soddisfazione per il rapporto sessuale. Recentemente è stata usata una forma ridotta della stessa (IIEF-5), basata su 5 domande invece delle originali 15. Il questionario e il manuale sono accessibili all'indirizzo:

<http://surgery.arizona.edu/sites/surgery.arizona.edu/files/pdf/SHIM%20score.pdf>

Tra le metodiche di valutazione citate, l'UCLA PCI sembra la più solida, in considerazione della sua maggiore completezza nel valutare tutti gli aspetti della qualità della vita del paziente sottoposto a terapia per carcinoma prostatico. È stato sviluppato sulla base di una precedente analisi trasversale della qualità di vita di pazienti trattati sia con prostatectomia che con radioterapia per carcinoma prostatico localizzato [4], e pertanto è stato validato per entrambe le categorie di pazienti.

Il questionario UCLA PCI è stato tradotto in varie lingue, fra cui l'italiano permettendo così una valutazione transculturale della QoL dei pazienti, e si è dimostrato di facile comprensione e maneggevole per il paziente.

Diverse esperienze internazionali ne hanno inoltre confermato la validità, dimostrando la scarsa dipendenza dalla lingua utilizzata [5]

Tuttavia la valutazione della qualità della vita nel paziente trattato per carcinoma prostatico presenta varie criticità, relative in primo luogo alla difficoltà di "compliance" nella compilazione dei questionari, soprattutto da parte di pazienti anziani. Bisogna considerare, inoltre, che i vari "endpoints" considerati (disfunzione urinaria, sessuale, alterazioni nella funzionalità intestinale etc) possono avere una rilevanza diversa a seconda dell'età e delle caratteristiche del paziente, ed a seconda della funzionalità pretrattamento.

Infatti pazienti in età più giovane, o con una vita più attiva, risentiranno maggiormente di tutte le alterazioni funzionali potenzialmente derivate dal trattamento del carcinoma prostatico, mentre pazienti più anziani potrebbero soffrire

maggiormente solo alcune delle disfunzioni riscontrate, anche in relazione alla precedente funzionalità nelle aree di interesse.

Questo rende difficile trovare uno strumento standardizzato per la valutazione della qualità della vita valido in tutta la popolazione in esame.

Bibliografia

1. Litwin MS, Hays RD, Fink A, et al. The UCLA Prostate CancerIndex: development, reliability, and validity of a health-relatedquality of lifemeasure. *Med Care*. 1998 Jul; 36(7):1002-12
2. Gacci M, Livi L, Paiar F, Detti B, Litwin MS, Bartoletti R, Giubilei G, Cai T, Mariani M, Carini M. Quality of life after radical treatment of prostate cancer: validation of the Italian version of the University of California-Los Angeles Prostate CancerIndex. *Urology*. 2005 Aug; 66(2):338-43
3. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-formhealthsurvey (SF-36). Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992 Jun; 30(6):473-83
4. Litwin MS, Hays RD, Fink A, et al. Quality-of-lifeoutcomes in men treated for localized prostate cancer. *JAMA* 273: 129–135, 1995
5. Karakiewicz P11, Kattan MW, Tanguay S, Elhilali MM, Bazinet M, Scardino PT, Aprikian AG. Cross-culturalvalidation of the UCLA prostate cancerindex. *Urology*. 2003 Feb; 61(2):302-7

Appendice 2

11.4. I sintomi della deprivazione androgenica e loro gestione

11.4.1 Effetti cardiovascolari e sindrome metabolica (SM)

Oltre agli effetti collaterali più evidenti dei trattamenti di deprivazione androgenica (astenia, vampate, compromissione della libido ed impotenza erettile, riduzione della massa muscolare ed ossea), recentemente sono state descritte in letteratura malattie cardiovascolari e complicanze metaboliche, tra cui l'obesità, alterazioni della resistenza all'insulina e diabete [8,9,10]. Secondo l' *Adult Treatment Panel III* del 2001 si definisce *sindrome metabolica* la presenza di 3 su 5 di questi elementi: glicemia a digiuno > 110 mg / dL, trigliceridi > = 150 mg / dL, livelli sierici di lipoproteine ad alta densità < 40 mg / dl, circonferenza vita > 102 centimetri, pressione arteriosa > = 130/85 mmHg [11].

La prevalenza della sindrome metabolica aumenta gradualmente dai 20 ai 50 anni, colpendo circa il 40% della popolazione negli Stati Uniti ed il 30% in Europa. Conseguentemente alla sindrome metabolica i soggetti hanno un rischio due volte maggiore di sviluppare una patologia cardiovascolare rispetto alla popolazione sana e un rischio aumentato di 5 volte di sviluppare diabete di tipo 2 [12]. La resistenza insulinica e l'obesità sono considerate le principali alterazioni caratterizzanti la fisiopatologia della sindrome metabolica, tuttavia numerosi altri fattori possono essere coinvolti nella sua patogenesi. La sindrome metabolica è associata a elevata morbilità e mortalità secondaria a malattie cardiovascolari, insulino-resistenza e disfunzione epatica. ed è un importante fattore di rischio per le malattie cardiovascolari [11].

La soppressione androgenica negli uomini con carcinoma della prostata è associata a dislipidemia, aumento del rischio di malattie cardiovascolari e insulino-resistenza. La terapia con analoghi LHRH è correlata ad una tendenza alla riduzione della massa muscolare con aumento della massa adiposa ed incremento di peso, eventi che si verificano già dopo pochi mesi di assunzione della terapia ormonale. La tossicità cardiovascolare indotta dalla terapia ormonale ha probabilmente una doppia origine:

- Un *meccanismo diretto*: possibile presenza di recettori GnRH nel cuore; si pensa infatti che GnRH agonisti potrebbero regolare la contrattilità cardiaca ed il calcio intracellulare;
- Un *meccanismo indiretto*: l'ipogonadismo induce un aumento del peso corporeo, la comparsa di insulino-resistenza e dislipidemia; gli androgeni infatti favoriscono l'aumento della massa muscolare e la riduzione della massa grassa, regolando quindi la composizione corporea. L'aumento della massa grassa durante ADT correla positivamente con l'innalzamento dei livelli d'insulina e con la produzione di citochine infiammatorie, con il conseguente aumento di insulina plasmatica e comparsa di resistenza all'insulina, aumento di colesterolo LDL e trigliceridi, tutti noti fattori di rischio cardiovascolare.

Nel 2004 Lu-Yao ha riportato che la mortalità cardiovascolare è pari alla mortalità tumore-specifica [8] (2-). Inoltre, un recente rapporto ha mostrato che uomini che ricevono ADT hanno un rischio maggiore del 25% di malattia coronarica, rispetto ai controlli [9] (2+).

Gli effetti della terapia ormonale si manifestano soprattutto dopo un lungo periodo di somministrazione (almeno 12 mesi) ed il rapporto rischio/beneficio dovrebbe essere attentamente valutato in particolare nei pazienti con malattia in

stadio non avanzato o con recidiva biochimica. ADT probabilmente potenzia preesistenti fattori di rischio cardiaco da tener presenti in pazienti che effettuano terapia ormonale a lungo termine (*alert* del 2010 della FDA e della Società americana di cardiologia, in merito alla potenziale tossicità cardiovascolare della terapia di deprivazione androgenica). Non esistono studi randomizzati e controllati specifici per guidare le raccomandazioni in merito ai rischi del trattamento. La Società americana di cardiologia ha pubblicato una nota tecnica per i medici che si occupano di pazienti in trattamento con ADT [10]. Si suggerisce la valutazione della pressione arteriosa, dell'assetto lipidico e glicidico entro 3-6 mesi dall'inizio della terapia, ma non si prevede un programma di *follow-up*. Linee guida per la gestione di ipertensione e iperlipidemia si basano sul rischio assoluto di malattia cardiovascolare, determinate con uno dei diversi calcolatori di rischio disponibili come ad esempio quello della *National Vascular Disease Prevention Alliance* (NVDPA), disponibile al sito: <http://www.cvdcheck.org.au>.

Una limitazione significativa dei calcolatori di rischio è che il contributo di ADT al rischio complessivo è sconosciuto, e quindi l'applicabilità di queste linee guida è incerta. Si raccomanda pertanto di valutare accuratamente, nei pazienti con pregresso evento cardiovascolare grave o con alto rischio di evento cardiovascolare, i reali benefici della terapia di deprivazione androgenica in termini di sopravvivenza. Anche i potenziali vantaggi dei GnRH antagonisti, in considerazione della minor incidenza di eventi cardiovascolari, riportati dalle recenti meta analisi [Biblio?] sono controversi

11.4.2 Effetti sul metabolismo osseo

Gli ormoni androgeni sono essenziali per mantenere la massa ossea negli uomini, ne consegue il rischio di osteoporosi e di osteopenia nei pazienti con tumore prostatico che assumono terapia di deprivazione androgenica, soprattutto per lunghi periodi. Questi pazienti sono a rischio aumentato di frattura dell'anca su base osteoporotica rispetto ai loro coetanei sani [13] (2+).

Un recente studio su circa 200 pazienti ha rilevato che le fratture scheletriche, su base osteoporotica, hanno un impatto negativo sulla sopravvivenza.

In pazienti selezionati ad elevato rischio di complicanze da osteopenia può pertanto essere presa in considerazione una terapia preventiva con bifosfonati.

Uno studio randomizzato, in doppio cieco, in circa 100 pazienti con tumore prostatico non metastatico, in ormonoterapia, ha dimostrato che la somministrazione di acido zoledronico determina un aumento statisticamente significativo della densità ossea, con una riduzione della incidenza di eventi scheletrici rispetto al gruppo placebo (38% vs 49%, rispettivamente; $P = 0,028$).

Oltre ai bifosfonati, un altro farmaco utilizzato per la prevenzione delle complicanze ossee della terapia di deprivazione androgenica è il *denosumab*, un anticorpo monoclonale (AMG162). Denosumab blocca RANK (*receptor activator of nuclearfactor- κ B*) sulla superficie dei precursori degli osteoclasti e quindi impedisce che il suo ligando, prodotto dagli osteoblasti (RANK-L), vi si leghi, attivandoli.

Ulteriori trattamenti dell'osteoporosi sono i modulatori selettivi dei recettori estrogenici (SERM) - raloxifene e toremifene, che determinano un aumento della densità ossea e quindi una riduzione dell'incidenza di fratture non patologiche.

11.4.3 Disturbi vasomotori

I disturbi vasomotori sono un ben noto effetto collaterale della terapia ormonale, si manifestano con improvvisa sensazione di calore al volto, al collo, alla regione toracica, talvolta diffusa a tutto il corpo con rossore al volto. Durano da pochi secondi a molti minuti e possono alterare significativamente la qualità della vita. Hanno incidenza elevata, anche fino all'80% dei pazienti e possono essere alleviati con l'uso di estrogeni e progestinici.

11.4.4 Effetti cognitivi

La letteratura in merito agli effetti cognitivi della terapia ormonale è scarsa, e in genere si riconosce una genesi multifattoriale, ma non sono stati pubblicati, a nostra conoscenza, studi prospettici che chiariscano il ruolo della deprivazione androgenica sulle funzioni cognitive. Possibili strategie di gestione di questi effetti includono l'uso di antidepressivi.

11.4.5 Disfunzione sessuale

La perdita della libido e la disfunzione erettile sono generalmente attribuiti alla diminuzione del testosterone [14]. Recenti studi su animali hanno dimostrato che i meccanismi attraverso i quali la diminuzione del testosterone altera la funzione sessuale sono complessi:

- a livello centrale con riduzione della dopamina nella zona pre-ottica mediale;
- a livello dei circuiti neuronali del midollo spinale lombare (L3-4) con compromissione del rilascio di mediatori chimici, quali il peptide rilasciante la gastrina (GRP), che intervengono nei meccanismi di erezione ed eiaculazione;

- a livello penieno gli androgeni hanno un ruolo fondamentale nel mantenere l'integrità della muscolatura liscia, dell'endotelio e nell'assicurare la ossigenazione dei corpi cavernosi, attraverso la prevenzione della fibrosi.

Le disfunzioni sessuali rappresentano uno dei più rilevanti effetti collaterali della ADT e possono influenzare molto negativamente la qualità della vita dei pazienti.

Cambiamenti della sfera sessuale ADT-correlati possono includere disfunzioni erettili, perdita della libido, iporgasmia, atrofia dei genitali. Nei pazienti già sottoposti a terapia chirurgica o radioterapica, le funzioni sessuali possono essere ulteriormente ridotte dalla ADT.

11.4.6. Confronto tra differenti metodiche di trattamento in relazione alla disfunzione sessuale

Il dato più recente in termini di confronto tra diverse metodiche di trattamento viene dallo studio ProCasp, nel quale 529 pazienti sono stati inclusi in un protocollo osservazionale per valutare l'outcome in termini di qualità della vita ed in termini di funzionalità sessuale misurata tramite IIEF (Tabella I).

I risultati dello studio hanno dimostrato come i pazienti sottoposti a RT, sebbene con età media più elevata e funzionalità erettile minore, abbiano presentato valori di IIEF stabili in tutto l'intervallo osservato (24 mesi di follow up), mentre i pazienti sottoposti a prostatectomia non nerve sparing ed a prostatectomia nerve-sparing hanno avuto una riduzione dei valori di IIEF di 20 punti o maggiore, rispettivamente, malgrado un IIEF basale più alto ed un'età media minore, terminando con valori di IIEF vicini ai basali del gruppo sottoposto a RT.

Questi dati sono corroborati dalla letteratura anteriore (Tabella I), nella quale si conferma in generale un peggiore outcome in termini di funzione sessuale dopo chirurgia

In merito alla terapia ormonale, alcuni dati suggeriscono come la monoterapia con bicalutamide tenda ad avere migliore outcome in termini di funzionalità sessuale rispetto al blocco androgenico totale (vedi tabella).

In considerazione della riduzione della funzionalità sessuale in pazienti sottoposti a trattamento locale o terapia ormonale per carcinoma prostatico, può essere utile valutare la terapia con inibitori della PDE5 in pazienti in cui questo aspetto peggiori significativamente la qualità della vita.

Bibliografia

8. Lu-Yao G, Stukel TA, Yao SL. Changing patterns in competing causes of death in men with prostate cancer: a population based study. *J Urol.* 2004; 171:2285–2290
9. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:4448–4456
10. Levine GN, D'Amico AV, Berger P, et al. Androgen deprivation therapy in prostate cancer and cardiovascular risk: a science advisory from the American Heart Association, American Cancer Society, and American Urological Association: endorsed by the American Society for Radiation Oncology. *Circulation* 2010; 121(6):833–40
11. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet.* 2005; 365:1415–1428
12. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001; 285:2486–2497.
13. Chen Z, Maricic M, Nguyen P, Ahmann FR, Bruhn R, Dalkin BL. Low bone density and high percentage of body fat among men who were treated with androgen deprivation therapy for prostate carcinoma. *Cancer.* 2002; 95:2136–2144.
14. Traish AM, Goldstein I, Kim NN. Testosterone and erectile function: from basic research to a new clinical paradigm for managing men with androgen insufficiency and erectile dysfunction. *Eur Urol* 2007; 52: 54–70

Tabella I – Funzione sessuale dopo diversi tipi di trattamento.

Studio, autore, anno, rivista	N pazienti	Trattamenti	Outcome nell'intervallo osservato
Hashine 2008	213	RP (131) vs Brachiterapia interstiziale (82)	Peggior score UCLA PCI ad 1-6 e 12 mesi nel gruppo sottoposto a prostatectomia
Dubbelmann 2009	1021	RT +/- ADT vs Nns RP vs Ns RP	Minor rateo di erezioni spontanee e minor percentuale di pazienti

			sessualmente attivi nel gruppo Nns
Miwa 2013	96	ADT vs RP vs HDR brachithery+/- EBRT vs LDR	Riduzione significativa dell'IEEF nei pazienti sottoposti a prostatectomia, senza recupero. miglior funzionalità sessuale dopo il trattamento nei gruppi RT
Van tool Gerdink 2013	240	RP vs EBRT / brachithery	Funzionalità sessuale peggiore nel gruppo RP (p<0.001), con maggiore riduzione rispetto al baseline rispetto a RT
ProCasP, Eisemann et al., 2015	529 pz	RT +/- ADT vs Nns RP vs Ns RP	RT:IEEF stabile Nns RP: IIEF riduzione 20 punti NS RP: IIEF riduzione >20 punti
Jin Kang 2013	74 pazienti	Bicalutamidemonotherapy vs CAB	Miglior funzionalità sessuale in pazienti trattati con Bicalutamide in monoterapia

La tossicità delle nuove molecole ad attività antiandrogena

Sebbene abiraterone ed enzalutamide siano nell'insieme più maneggevoli rispetto alla chemioterapia con taxani, il loro profilo di tossicità non è sovrapponibile a quello degli altri antiandrogeni e deve essere conosciuto, per una corretta gestione del paziente.

Per quanto riguarda abiraterone nello studio COU AA 301 [15], nel quale 1195 pazienti affetti da mCRPC, precedentemente trattati con docetaxel, sono stati randomizzati 2:1 a ricevere deltacortene 10 mg/die associato ad abiraterone 1000 mg die o placebo. , Nel braccio con abiraterone si è dimostrata una maggiore incidenza di eventi avversi dovuti ai livelli elevati di mineralcorticoidi conseguenti al blocco del CYP17 (ritenzione di liquidi, edema ed ipertensione), e di alterazioni cardiache (tachicardia (3%) e fibrillazione atriale (2%) e di funzionalità epatica (55% vs. 43%, P<0.001). Più in dettaglio, il 31% dei pazienti sottoposti a trattamento con abiraterone ha avuto edema o ritenzione idrica (p=0.04), contro il 22% dei pazienti del gruppo placebo; è stata notata ipokaliemia nel 17% contro l'8% dei pazienti nel gruppo placebo (P<0.001).

Un'analisi successiva della stessa coorte ha confermato che anche con un *follow up* più lungo le alterazioni di laboratorio e gli eventi avversi di grado 3 e 4 avvenivano in proporzioni simili tra i due gruppi, con una maggiore incidenza di effetti collaterali dovuti alle alterazioni dei mineralcorticoidi nel braccio sperimentale (edema e ritenzione idrica 33 vs 24%, ipokaliemia 18 vs 9%).

Per ciò che riguarda l'utilizzo di abiraterone in pazienti *non ancora sottoposti a chemioterapia* con docetaxel, i dati dello studio COU AA 302, relativi a 1088 pazienti *chemo-naive* trattati con abiraterone acetato e prednisone, hanno riportato eventi avversi nel 48% dei pazienti, eventi avversi gravi nel 33% ed eventi fatali nel 4%.

Complessivamente, sebbene un confronto diretto sia difficile a causa delle differenti coorti di pazienti analizzate, l'utilizzo di abiraterone prima o dopo docetaxel non sembra influenzare la sua sicurezza e la sua tollerabilità.

I dati di tollerabilità dell'enzalutamide in pazienti già sottoposti a chemioterapia possono essere estrapolati dallo studio registrativo, AFFIRM [16], nel quale 1199 pazienti con carcinoma della prostata castrazione resistente già sottoposti a docetaxel venivano sottoposti ad enzalutamide o placebo.

I risultati hanno mostrato come il rateo di eventi avversi fosse simile nei pazienti sottoposti a enzalutamide o a placebo, sebbene l'incidenza di *fatigue*, diarrea, vampate, dolori osteomuscolari e cefalea fosse maggiore nel gruppo sperimentale (34, 21, 20, 14, 12% contro 29, 18, 10, 10, 6%, rispettivamente).

Il rateo di eventi avversi cardiovascolari non era maggiore nel gruppo sottoposto a enzalutamide (6 vs 8% nel gruppo placebo), mentre il 6.6% dei pazienti nel gruppo sperimentale, contro il 3.3% dei pazienti nel gruppo placebo, ha avuto un rialzo dei valori pressori.

Una valutazione elettrocardiografica completa dei pazienti non ha rilevato alterazioni nella frequenza cardiaca, QT, conduzione atrio-ventricolare, depolarizzazione cardiaca o effetti cardiaci sulla ripolarizzazione. Non sono state notate differenze fra i gruppi in termini di iperglicemia, aumento di peso e iperlipidemia. L'analisi della funzionalità epatica ha rilevato che l'1% dei pazienti ha sviluppato un rialzo delle transaminasi. Lo 0.6% dei pazienti sottoposti ad enzalutamide è andato incontro a convulsioni, che non sono state riportate nel gruppo placebo, e tuttavia alcuni di questi pazienti (5/800) avevano fattori predisponenti come metastasi cerebrali o abuso di alcool.

Nello studio PREVAIL, 1717 pazienti *chemonaive* sono stati randomizzati a ricevere placebo o enzalutamide: gli effetti collaterali a frequenza maggiore nel gruppo enzalutamide, aggiustati per durata di esposizione, erano vampate (14 vs 12 eventi per 100 pazienti-anno) e ipertensione (11 vs. 7 eventi per 100 pazienti-anno), che era anche il più comune evento di grado 3 o superiore nel gruppo sperimentale (7%). Il 2% dei pazienti in terapia con Enzalutamide ha riportato fibrillazione atriale (più comune effetto collaterale cardiaco). In merito alle convulsioni, riportate nello studio registrativo, sono state osservate in un paziente per gruppo. Gli autori non hanno osservato rialzi delle transaminasi o segni di epatotossicità in pazienti sottoposti ad enzalutamide. Da notare che non è richiesta la somministrazione concomitante di prednisone con enzalutamide, con riduzione degli effetti collaterali relativi alla somministrazione dello steroide.

Tossicità dei farmaci antilabstici

1 Docetaxel

Il profilo di tossicità dello studio TAX 327 ha evidenziato neutropenia G3-4, neutropenia febbrile nel 3% e compromissione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro nel 10%. Nel 65% dei casi si è manifestata alopecia, il 42% dei pazienti riferiva nausea e vomito e onicopatia e neuropatia sensoriale nel 30% dei casi trattati. Nessun *trend* a favore di una minore tossicità della schedula settimanale rispetto alla classica 1-21 [17].

Nel *Venice trial*, i pazienti inclusi nel braccio Docetaxel in monoterapia hanno riportato complicanze legate alla neutropenia nel 7% dei casi, nausea e vomito in meno dell'1%, neuropatie periferiche nel 3%, in e meno dell'1% ha manifestato onicopatia; non è stato documentato alcun caso di alopecia.

2 Cabazitaxel

L'effetto collaterale più rilevante, sia per docetaxel cabazitaxel, è la neutropenia febbrile. L'8% dei pazienti arruolati nel trial TROPIC, nel braccio trattato con cabazitaxel, hanno sviluppato neutropenia febbrile, ma il disegno di questo studio non permetteva la profilassi primaria con il fattore stimolante la crescita dei granulociti (G-CSF) al primo ciclo; il suo utilizzo era autorizzato solo dopo un primo episodio di neutropenia associata a complicanze. In totale il G-CSF è stato somministrato nel 28% dei cicli.

Una successiva analisi retrospettiva ha mostrato che la profilassi con G-CSF riduceva l'incidenza e la gravità della neutropenia. Inoltre, il cabazitaxel ha mostrato una incidenza di neutropenia febbrile significativamente inferiore in diversi protocolli, con un *range* variabile da 1.8 a 4.2%; perciò, possiamo ipotizzare che, nella pratica clinica, l'incidenza della neutropenia febbrile indotta dal cabazitaxel potrebbe essere inferiore a quella evidenziata dallo studio di fase III TROPIC.

Attualmente, non sono disponibili modelli predittivi di neutropenia febbrile relativi al cancro della prostata, e pertanto vengono presi in considerazione i comuni fattori di rischio, quali età >65 anni, storia di precedente neutropenia, stadio avanzato o presenza di comorbidità.

La prevenzione della neutropenia febbrile nei pazienti trattati con docetaxel o cabazitaxel dovrebbe seguire le linee guida specifiche presenti in letteratura, ad esempio quella della ESMO: "*Management of febrilneutropenia:ESMOClinicalPracticeGuidelines*" (http://annonc.oxfordjournals.org/content/21/suppl_5/v252.full.pdf+html).

Per quanto riguarda la tossicità non ematologica, gli effetti collaterali gastrointestinali (nausea, vomito e diarrea) sono relativamente comuni nel trattamento con docetaxel. Per cabazitaxel ci sono raccomandazioni della casa produttrice per la riduzione di dose nei pazienti con persistente diarrea grave. In ogni caso i pazienti affetti da diarrea comparsa dopo terapia con docetaxel o cabazitaxel, dovrebbero essere trattati con consistente idratazione intravenosa, se la sintomatologia non si dovesse risolvere con antidiarroici orali e fluidi, per evitare un peggioramento delle condizioni cliniche.

Alcuni effetti avversi di grado 3 o maggiore comparsi con docetaxel sono stati riscontrati in meno dell'1% dei pazienti trattati con cabazitaxel: ad esempio, l'onicopatia, la neuropatia sensoriale e l'epifora sono state registrate rispettivamente nel 30%, 30% e 10% dei pazienti arruolati nello studio Tax 327, mentre se trattati in seconda linea con cabazitaxel solo l'1% dei pazienti mostrava neuropatia sensoriale di grado 3. Dobbiamo considerare che alcuni soggetti potrebbero aver avuto una neuropatia residua dovuta al precedente trattamento con docetaxel.

Lo studio Tax 327 ha evidenziato, inoltre, una ritenzione di fluidi nel 19% dei pazienti trattati con docetaxel rispetto all'1% dei soggetti trattati con mitoxantrone; diversamente, nello studio TROPIC, l'edema periferico è stato evidenziato nel 9% dei pazienti in entrambi i bracci del trial, suggerendo che la somministrazione di cabazitaxel potrebbe non essere associata alla ritenzione di fluidi.

Tossicità della terapia con radionuclidi osteotropi

Il Radio-223 dicloruro è stato approvato recentemente dalla FDA nel trattamento del carcinoma prostatico resistente alla castrazione (mCRPC) sulla base di un miglioramento della OS di 2,8 mesi nel confronto con placebo; il suo utilizzo è inoltre riconosciuto da alcune linee guida insieme ad altri agenti sistemici, come abiraterone, enzalutamide e docetaxel, che hanno dimostrato un beneficio di sopravvivenza. Tuttavia, questo farmaco è indicato in assenza di metastasi viscerali e in caso di mancata risposta ad almeno una linea chemioterapica [18].

È un radiofarmaco α emittente, con un tropismo osseo ed esposizione selettiva alla radiazione alfa (il cui potere di penetrazione nei tessuti è limitatissimo) delle zone caratterizzate da un elevato *turn over* osseo, come quelle sede di metastasi ossee.

Altri radiofarmaci esistenti sono β emittenti come lo stronzio-89 dicloruro ed il samario-153; quest'ultimi sono stati utilizzati per la palliazione delle metastasi osteoblastiche e della sintomatologia algica associata.

La principale differenza tra emissione di particelle α e β è dovuta alle loro rispettive proprietà fisiche intrinseche. In generale, le particelle alfa sono particelle caratterizzate da ridotta penetrazione (50-80 μm) e maggiore densità di ionizzazioni lungo il loro tragitto, ovvero maggiore LET (Linear Energy Transfer), a differenza delle particelle beta, caratterizzate da un minor LET, che producono lo stesso numero di ionizzazioni in un tragitto più lungo. La maggiore densità di ionizzazioni lungo il tragitto conferisce alle particelle alfa una citotossicità maggiore rispetto alle particelle beta.

Per quanto il ridotto potere di penetrazione delle particelle alfa ne limiti l'azione in un "range" limitato e quindi favorisca il danno selettivo delle cellule neoplastiche rispetto alle cellule dell'osso e del midollo osseo, la mielo-soppressione può essere osservata, anche se infrequente e reversibile. Nello studio registrativo ALSYMPCA sono state riportate le seguenti gravi tossicità midollari: 2% di neutropenia febbrile G3, 3% di piastrinopenia G3 e 11% di anemia G3. Non è stata riportata in nessuno studio la comparsa di sindrome mielodisplastica, leucemia, anemia aplastica con i limiti dello scarso *follow up* finora disponibile [19].

Per quello che concerne le particelle beta, il maggiore potere di penetrazione nei tessuti, che aumenta la possibilità di danneggiare le cellule dell'osso e del midollo emopoietico, rappresenta un potenziale limite. Con lo Stronzio 89 e con il Samario 153, l'incidenza di neutropenia G3 è risultata essere del 10% e del 15-20% rispettivamente per Stronzio 89 e con il Samario 153, l'anemia G3 pari al 5% e la piastrinopenia G3 pari al 10% e 20%, rispettivamente [19].

Tabelle riassuntive delle reazioni avverse alla Terapia medica.

Tabella delle reazioni avverse per DOCETAXEL TRISETTIMANALE:

	Tannock et al, 2004	Tannock et al, 2013
Neutropenia G1-2/G3-4	-/ 32%	42% / 10%
Anemia G1-2/G3-4	-/ 5%	24% / 2%
Eventi Avversi Cardiovascolari	10%	24%
Fatigue G1-2/G3-4	53% / 5%	58% / 8%
Nausea e Vomito G1-2/G3-4	42% (all grades)	32% / <1%
Neurotossicità G1-2/G3-4	30% (all grades)	54% / 9%
Alopecia	65%	45%

Tabella delle reazioni avverse per CABAZITAXEL:

	De Bono et al, 2010	Bracarda et al, 2014
Neutropenia all grades/G3-4	94% / 82 %	-/ 33.9 %
Anemia all grades/G3-4	97%/ 11 %	-/ 6.0 %
Trombocitopenia all grades /G3-4	47% / 4 %	-/-
Eventi Avversi Cardiovascolari	1%	-/-
Fatigue all grades/G3-4	37% / 15 %	-/ 6 %
Nausea e Vomito All grades/G3-4	57% / 4 %	-/-
Diarrea all grades/G3-4	47% / 6 %	-/ 2.8 %
Dolore vertebrale all grades/ G3-4	27% / 5 %	-/-

Tabella delle reazioni avverse per ENZALUTAMIDE:

	Scher et al, 2012	Beer et al, 2014	Sternberg et al, 2014
Cefalea all grades/G3-4	16 % / <1%	10 % / <1%	-/-
Crisi epilettiche all grades/G3-4	<1% / <1%	<1% / <1%	3 % / -
Eventi Avversi Cardiovascolari	6 %	10%	1 %
Fatigue all grades/G3-4	34% / 6 %	36 % / 2 %	31.6 %/ 5.2 %
Dolore Muscoloscheletrico all grades/G3-4	14% / 1 %	27 % / 3 %	25.8 % / 5 %
Diarrea all grades/G3-4	21 %/ 1%	16 % / < 1 %	19.6 %/ 1 %
Nausea e vomito all grades/ G3-4	-/-	18 / < 1 %	49% / 3%
Stipsi all grades/G3-4	-/-	22 % / < 1 %	24.3% / 0.8%
Vampate di calore	20%	18 %	21.8 %

Tabella delle reazioni avverse per ABIRATERONE:

	De Bono et al, 2011	Fizazi et al, 2012	Ryan et al, 2013
Anemia all grades/G3-4	23% / 7 %	25 % / 8%	-/ 2%
Eventi Avversi Cardiovascolari	4%	16%	19%
Ipokaliemia	-/ <4%	18% / 5%	17 % / -
Ipertensione all grades/G3-4	-	11% / 1 %	22 % / -
Edema all grades/G3-4	31% / < 3%	33% / 2%	28 % / -
Fatigue all grades /G3-4	44% / < 9%	47 % / 10 %	39% / 2 %
Astenia all grades/ G3-4	-/ 2%	15% / 3%	
Nausea e Vomito all grades /G3-4	51% / <6%	57% / 5%	22% / -
Stipsi all grades /G3-4	26% / -	20% / 2%	23% / -

Dolore vertebrale all grades/G3-4	30 % / < 7%	33% / 8 %	32 % / 3%
Artralgia all grades/G3-4	27% / 4 %	30% / 5 %	28% / 2 %
Vampate di calore all grades/G3-4	-	-	22%/-
Epatotossicità all grades/G3-4	-	-	18% / -

Tabella delle reazioni avverse per gli Agonisti LHRH (triptorelina, leuprorelina, buserelin e goserelin):

	Tunn et al, 2009	Lundström et al, 2009	Heyns et al, 2003
Fatigue	11,7 %	-	-
Vampate di Calore	34.2%	71.7%	56%
Ginecomastia	3.6 %	-	-
Disfunzione erettile	-	10%	-
Reazione sito di iniezione	11.8 %	6.7 %	7,2%
Dolore scheletrico	-	-	18%
Cefalea	-	-	15.8%
Stipsi	-	-	15%

Tabella delle reazioni avverse per gli Antagonisti LHRH (Degarelix):

	Crowford et al, 2014	Ozono et al, 2012	Carter et al, 2014
Vampate di calore	29 %	33.1 %	26 %
Aumento ponderale	10 %	18.4 %	10 %
Febbre e brivido	14 %	7.4 %	4 %
Reazione locale	33 %	46.3 %	40 %
Aumento Transaminasi	13 %	-	12 %
Fatigue	3 %	3.7 %	4 %
Disfunzione erettile	2 %	-	-
Iperidrosi	2 %	4.4 %	-
Iperensione	-	7.4 %	7 %
Stipsi	-	6.2 %	4 %
Diarrea	-	5.9 %	-

Tabella delle reazioni avverse per il Radium-223:

	Studio Alsympca	
	precedente terapia docetaxel	no precedente docetaxel
Anemia all grades/G3-4	35% / 24%	27% / 11%
Neutropenia all grades/G3-4	7% / 3%	2% / <1%
Trombocitopenia all grades/G3-4	15% / 9%	6% / 3%
Stipsi all grades/G3-4	18% / 1%	18% / 1%
Diarrea all grades/G3-4	25% / 1%	26% / 3%
Nausea all grades/G3-4	40% / 2%	30% / 1%
Fatigue all grades/G3-4	25% / 5%	24% / 4%
Dolore osseo all grades/G3-4	53% / 22%	46% / 21%

BIBLIOGRAFIA

- Lu-Yao G, Stukel TA, Yao SL. Changing patterns in competing causes of death in men with prostate cancer: a population based study. J Urol. 2004; 171:2285–2290
- Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. J Clin Oncol. 2006;24:4448–4456

10. Levine GN, D'Amico AV, Berger P, et al. Androgen deprivation therapy in prostate cancer and cardiovascular risk: a science advisory from the American Heart Association, American Cancer Society, and American Urological Association: endorsed by the American Society for Radiation Oncology. *Circulation* 2010; 121(6):833–40
11. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005; 365:1415–1428
12. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001; 285:2486–2497.
13. Chen Z, Maricic M, Nguyen P, Ahmann FR, Bruhn R, Dalkin BL. Low bone density and high percentage of body fat among men who were treated with androgen deprivation therapy for prostate carcinoma. *Cancer*. 2002; 95:2136–2144.
14. Traish AM, Goldstein I, Kim NN. Testosterone and erectile function: from basic research to a new clinical paradigm for managing men with androgen insufficiency and erectile dysfunction. *Eur Urol* 2007; 52: 54–70
15. De Bono JC, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi A, North S, Chu L. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 364; 21, 2011
16. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, de Wit R, Mulders P. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 367; 13 27, 2012 1187 vol. 367 no. 13
17. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Théodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA; TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004 Oct 7; 351(15):1502-12
18. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO; TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010 Oct 2; 376(9747):1147-54
19. Abi-Ghanem AS, McGrath M, Jacene HA. Radionuclide Therapy for Osseous Metastases in Prostate Cancer. *Semin Nucl Med* 2015. 45:66-80 C .