



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ»

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ : ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ Π. ΛΥΡΙΤΗΣ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΕΡΕΥΝΑΣ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ «Θ.ΓΑΡΟΦΑΛΙΔΗΣ»

ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ:ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ Ι. ΔΟΝΤΑ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΕΡΩΤΟΚΡΙΤΟΥ ΕΡΩΤΟΚΡΙΤΟΥ

*«ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΟΥ ΑΝΔΡΟΓΟΝΙΚΟΥ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ ΣΤΑ ΟΣΤΑ
ΣΕ ΑΝΔΡΕΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΠΡΟΣΤΑΤΗ»*

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΓΕΩΡΓΙΟΣ Π. ΛΥΡΙΤΗΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

ΑΘΗΝΑ 2014

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Ερωτοκρίτου Ερωτόκριτος

Ημερομηνία γέννησης:	22 Φεβρουαρίου 1980
Οικογενειακή κατάσταση:	Άγαμος
Διεύθυνση επικοινωνίας:	Ικαρίας 15 Άλιμος
Τηλέφωνο επικοινωνίας:	210-9855489 +306977468649
Ηλεκτρονικό ταχυδρομείο:	eerotokrb@hotmail.com
Στρατιωτικές Υποχρεώσεις:	Εκπλήρωση στρατιωτικής θητείας και Οριστική απόλυση στις 12/04/2010

ΣΠΟΥΔΕΣ

1997-2000 SZOTE Ιατρική σχολή

2000-2004 Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
Ιατρική σχολή

Ημερομηνία λήψης πτυχίου : 12-11-2004
(βαθμός πτυχίου Λίαν Καλώς)

Ημερομηνία άδειας άσκησης επαγγέλματος : 30-12-2004 Δ.Δ.Υ./Ν.Αθηνών

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

Ξένες Γλώσσες: Αγγλικά - Certificate of Proficiency in English
University of
Cambridge (December 1995)

Ημερομηνία χορήγησης άδειας επάρκειας διδασκαλίας της
Αγγλικής γλώσσας: 01-06-1999

Γερμανικά- Zentrale Mittelstufenprüfung

Goethe-Institut (12-06-1996)

ΕΡΓΑΣΙΑΚΗ ΠΡΟΥΠΗΡΕΣΙΑ

Απο 01-09-2005 μέχρι 28-02-2006 Ιατρός Κέντρου Αιμοδοσίας στο Π.Γ.Ν.Νίκαιας
«Άγιος Παντελεήμων»

Απο 24-03-2006 μέχρι 23-06-2006 Έμμισθος βοηθός στα τμήματα Παθολογικό
,Χειρουργικό και Καρδιολογικό στο Γενικό Νοσοκομείο Σύρου

Απο 26-06-2006 μέχρι 09-09-2007 Αγροτικός Ιατρός στο Π.Π.Ι. Ηρακλείας

Από 14-09-2007 μέχρι 12-10-2009 Έμμισθος ειδικευόμενος στην Παθολογία στο 1^ο
Νοσοκομείο Ι.Κ.Α Αθηνών

Από 12-01-2010 μέχρι 12-04-2010 Καθήκοντα Ιατρού Άνευ Ειδικότητας κατά την
διάρκεια της θητείας στην Εθνική Φρουρά

Από 24-11-2010 μέχρι 12-10-2013 Έμμισθος βοηθός στο παθολογικό τμήμα του
νοσοκομείου Mediterraneo

Από 10-1-2011 μέχρι 30-9-2013 Ιατρός στην εταιρία Αστήρ Παλάς Βουλιαγμένης

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΔΗΜΟΣΙΕΥΘΕΙ ΣΕ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΜΕΝΑ ΙΑΤΡΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

Δ.Ιωαννίδης, Ι.Πολίτης, Ε.Ερωτοκρίτου, Ι.Προκόβας, Α.Αργυρόπουλος, Μ.Γκιόκα,
Ε.Ευαγγελοπούλου

Αρρύθμιστος, μόνιμος, μετεγχειρητικός υποπαραθυρεοειδισμός, λόγω επί μακρόν
διαλαθούσης σαρκοειδώσεως

Περιοδικό Ιατρική Μαΐος 2007 Τόμος 91 Τεύχος 5

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΜΕ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΚΑΙ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

V.Fakitsa, M.Papakonstantino, A.Flangini, F.Drini, G.Lyrakos, K.Maltezis,
P.Stasinopoulou, L.Haliou, E.Erotokritou, K.Sofroniadou, M.Drosou

HYPERHEMOLYSIS SYNDROME

XXIX International Congress of the International Society of Blood Transfusion

Cape Town, South Africa, 2-7 September, 2006

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο καρκίνος του προστάτη είναι η πιο συχνή μορφή καρκίνου στους άνδρες σε πολλές αναπτυγμένες χώρες, ενώ αποτελεί την δεύτερη σε συχνότητα αιτία νεοπλασματικής θνησιμότητας στον ανδρικό πληθυσμό. Πολλοί από τους πάσχοντες από τοπικά προχωρημένη ή υψηλού κινδύνου μορφή μη μεταστατικού καρκίνου του προστάτη καθώς και αυτοί με υποτροπιάζουσα μορφή της νόσου λαμβάνουν θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού.

Η θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού αυξάνει τον κίνδυνο μη μεταστατικού οστικού κατάγματος, ως αποτέλεσμα του αυξημένου οστικού μεταβολισμού και της μειωμένης οστικής πυκνότητας, με χρονοεξαρτώμενο τρόπο. Το γεγονός αυτό οδηγεί σε αύξηση του μακροπρόθεσμου σχετικού καταγματικού κινδύνου της τάξης του 45% , κάτι που αποτελεί σημαντική παρενέργεια αφού το κάταγμα ισχίου στους άνδρες σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα.

Όλοι οι ασθενείς πριν την έναρξη μακροχρόνιας θεραπείας ανδρογονικού αποκλεισμού θα πρέπει να υποβάλλονται σε μέτρηση της οστικής τους πυκνότητας με την μέθοδο της απορροφησιομετρίας διπλής ενεργειακής δέσμης φωτονίων-X (DEXA). Ταυτόχρονα θα πρέπει να ενθαρρύνονται να υιοθετήσουν αλλαγές στον τρόπο ζωής τους, προχωρώντας σε διακοπή καπνίσματος, μείωση κατανάλωσης αλκοόλ και αύξηση φυσικής δραστηριότητας στα πλαίσια ενός προσαρμοσμένου προγράμματος ασκήσης, το οποίο να περιλαμβάνει ασκήσεις αντίστασης.

Η απόφαση για έναρξη θεραπευτικής αγωγής θα πρέπει να λαμβάνεται όταν ανευρίσκεται μια αρχικά χαμηλή τιμή οστικής πυκνότητας(τιμή T-score μικρότερη του -2,5 ,ή μικρότερη του-1 με παρουσία άλλων παραγόντων κινδύνου για οστεοπόρωση).Τα διφωσφονικά έχουν δείξει να αυξάνουν την οστική πυκνότητα σε ισχίο και σπονδυλική στήλη σε διάφορες μελέτες ατόμων υπο θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού για καρκίνο προστάτη.Το ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του RANKL denosumab και ο εκλεκτικός τροποποιητής του υποδοχέα των οιστρογόνων(SERM) τορεμιφαίνη,μπορεί να αποτελέσουν το μέλλον στην θεραπεία των προαναφερόμενων ασθενών αφού σε πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει μείωση καταγματικού κινδύνου.Η διάρκεια της θεραπείας και το πρόγραμμα παρακολούθησης των ασθενών αυτών παραμένει αδιευκρίνιστο και αναμένεται να καθοριστεί με την βοήθεια μελλοντικών προοπτικών μελετών.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Βιογραφικό Σημείωμα	II
Περίληψη	IV
Περιεχόμενα	VI
Εισαγωγή	1
Κεφάλαιο 1.Φυσική ιστορία και σταδιοποίηση Καρκίνου προστάτη	3
1.1.Φυσική Ιστορία του καρκίνου του προστάτη	3
1.2.Παθολογοανατομικά στοιχεία του καρκίνου του προστάτη	3
1.3.Σταδιοποίηση του προστατικού καρκίνου	3
1.4.Βαθμοποίηση (Grade) του προστατικού καρκίνου	5
Κεφάλαιο 2.Θεραπευτικές παρεμβάσεις	5
2.1.Γενικές αρχές θεραπείας αδενοκαρκινώματος προστάτη	5
2.1.1 Απλή παρακολούθηση και αναμονή	5
2.1.2 Ριζική προστατεκτομή	6
2.1.3. Ακτινοθεραπεία	7
2.1.4. Εναλλακτικές θεραπείες	7
2.1.5. Ορμονική Θεραπεία	8
Κεφάλαιο 3. Ορμονική θεραπεία αδενοκαρκινώματος προστάτη	8

3.1.Εισαγωγή	8
3.1.1.Μηχανισμοί ορμονικού ελέγχου του προστάτη	9
3.1.2.Διαφορετικοί τύποι ορμονικής Θεραπείας	10
3.2.Θεραπεία μείωσης τεστοστερόνης (ευνουχισμός)	10
3.2.1.Επίπεδο ευνουχισμού	10
3.2.2.Αμφοτερόπλευρη ορχεκτομή	11
3.3.Οιστρογόνα	11
3.3.1.Διαιθυλστυλβεστρόλη(DES)	11
3.3.2.Ανανέωση του ενδιαφέροντος για τα οιστρογόνα	12
3.3.3.Στρατηγικές εξουδετέρωσης της καρδιοτοξικότητας των οιστρογόνων	13
3.4.Αντιανδρογόνα	14
3.4.1.Στεροειδή αντιανδρογόνα	14
3.4.2.Μη στεροειδή αντιανδρογόνα	15
3.4.2.1.Νιλουταμίδα (Nilutamide)	16
3.4.2.2.Φλουταμίδα (Flutamide)	16
3.4.2.3.Βικαλουταμίδα (Bicalutamide)	16
3.5.Ανάλογα LHRH (Εκλυτική ορμόνη της Ωχρινοτρόπου ορμόνης)	17
3.5.1.Επίτευξη επιπέδων ευνουχισμού	17
3.5.2.Φαινόμενο αιχμής τεστοστερόνης flare up phenomenon)	18
3.6.Ανταγωνιστές LHRH	19
3.6.1.Abarelix	19
3.6.2.Degarelix	20
Κεφάλαιο 4.Οστική Νόσος Απότοκος	21

Θεραπείας Ανδρογονικού Αποκλεισμού	
4.1.Εισαγωγή	21
4.2.Επιπτώσεις ADT στην οστική πυκνότητα (BMD)	24
4.3.Επιπτώσεις ADT στους δείκτες οστικού μεταβολισμού	32
4.4.Θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού και κατάγματα	35
4.5.Επιπτώσεις καταγμάτων σε ασθενείς με καρκίνο προστάτη υπο θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού	42
Κεφάλαιο 5.Θεραπευτικές παρεμβάσεις σε ασθενείς με καρκίνο προστάτη υπό θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού	46
5.1.Εισαγωγή	46
5.2.Αλλαγές στον τρόπο ζωής-ασβέστιο - Βιταμίνη D.	47
5.3 Διφωσφονικά	47
5.4.Εκλεκτικοί τροποποιητές των Υποδοχέων των οιστρογόνων (SERMS)	53
5.5 Δενοσουμάμπη	57
5.6 Διακοπτόμενη θεραπεία με LHRH ανάλογα και διαφορετικές στρατηγικές ADT	59
Κεφάλαιο 6.Επίλογος	61
Βιβλιογραφία	63

1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του προστάτη είναι ένα σημαντικό πρόβλημα υγείας σε ολόκληρο τον κόσμο.Στην ευρώπη αποτελεί την περισσότερη συχνή μορφή συμπαγούς νεοπλασματος,με επίπτωση 214 περιπτώσεις ανα 1000 άνδρες,ξεπερνώντας τον ορθοκολικό καθώς και τον καρκίνο του πνεύμονα^[1],ενώ είναι αυτή την στιγμή η δεύτερη αιτία θανάτου από καρκίνο στον ανδρικό πληθυσμό^[2].Επιπρόσθετα,από το 1985 υπήρξε μια ήπια αύξηση του αριθμού των θανάτων από καρκίνο προστάτη,στις περισσότερες χώρες,ακόμα και σε αυτές που το συγκεκριμένο νεόπλασμα δεν θεωρείται συχνό^[3]

Ο καρκίνος προστάτη,επηρεάζει σε μεγαλύτερο βαθμό τους ηλικιωμένους σε σχέση με τους νεότερους άνδρες,γι αυτό αποτελεί μεγαλύτερο πρόβλημα υγείας για τις ανεπτυγμένες χώρες,οι οποίες εμφανίζουν μεγαλύτερο ποσοστό υπερηλίκων.Γι αυτόν τον λόγο ένα ποσοστό 15% των καρκίνων σε άνδρες στις ανεπτυγμένες χώρες,είναι προστατικός σε σχέση με μόλις ένα 4% για τις υποανάπτυκτες χώρες^[4]

Η παρατήρηση ήδη από την δεκαετία του 1940 ότι η ανάπτυξη του εξαρτάται από τα ανδρογόνα επηρέασε τον σχεδιασμό των θεραπευτικών σχημάτων έκτοτε.Σήμερα, η ορμονική θεραπεία στον τοπικά προχωρημένο και μεταστατικό καρκίνο του προστάτη βασίζεται κυρίως στους αγωνιστές-LHRH και τα αντιανδρογόνα. Η θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού(ADT),είτε μέσω αμφοτερόπλευρης ορχεκτομής είτε μέσω αγωνιστών της εκλυτικής των γοναδοτροπινών ορμόνης(GnRH) είναι η θεραπεία πρώτης γραμμής για τον μεταστατικό καρκίνο του προστάτη. Η εν λόγω θεραπευτική προσέγγιση βελτιώνει την ελευθέρα νόσου καθώς και την ολική επιβίωση,τοσο σαν συμπληρωματική θεραπεία σε άνδρες με τοπικά προχωρημένο καρκίνο προστάτη που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία,οσο και σε ασθενείς με θετικούς

λεμφαδένες,οι οποίοι υποβλήθησαν σε ριζική προστατεκτομή και πυελική λεμφαδενεκτομή. Τέλος η θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού χρησιμοποιείται συχνά σε ασθενείς με αυξανόμενα επίπεδα προστατικού αντιγόνου (PSA) μετά την αρχική θεραπεία (βιοχημική υποτροπή)

Η ολοένα και συχνότερη χρησιμοποίηση της θεραπείας ανδρογονικού αποκλεισμού,εφερε στην επιφάνεια τις σημαντικές σκελετικές παρενέργειες, που μπορεί να προκύψουν και περιλαμβάνουν την απώλεια οστικής μάζας και τα κατάγματα. Η αιτιολογία της οστικής απώλειας κατα την διάρκεια της θεραπείας ανδρογονικού αποκλεισμού,είναι η πτώση του επιπέδου των οιστρογόνων και της τεστοστερόνης στους θεραπευόμενους ασθενεις.

Ανάμεσα στους ασθενείς με μη μεταστατικό καρκίνο του προστάτη που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού,η μείωση της οστικής πυκνότητας αποτελεί μία συχνή και ιδιαίτερα σοβαρή επιπλοκή. Ολοί οι ασθενείς πριν την έναρξη μακροχρόνιας θεραπείας ανδρογονικού αποκλεισμου θα πρέπει να υποβάλλονται σε μέτρηση της οστικής τους πυκνότητας με την μέθοδο της απορροφησιομετρίας διπλής ενεργειακής δέσμης φωτονίων-Χ (DEXA).Η ανευρέση οστικής απώλειας στους ασθενείς αυτούς χρήζει άμεσης θεραπευτικής αντιμετώπισης ,η οποία πρέπει να περιλαμβάνει αλλαγές στον τρόπο ζωής των συγκεκριμένων ατόμων καθώς και έναρξη φαρμακευτικής αγωγής

Παρακάτω θα παραθέσουμε τις ορμονικές παρεμβάσεις που χρησιμοποιούνται στην θεραπευτική προσέγγιση του καρκίνου του προστάτη,επικεντρώνοντας την προσοχή μας στην αγωγή με LHRH-ανάλογα.Ταυτόχρονα θα αναλύσουμε τις επιπτώσεις που έχει η συγκεκριμένη αγωγή στα οστά,καθώς και την παθογένεια που προκύπτει από αυτές για τους θεραπευόμενους

ασθενείς.Τέλος θα αναφερθούμε στις παρεμβάσεις που,μπορούν να γίνουν ώστε να περιοριστούν,οι ανεπιθύμητες οστικές επιδράσεις του ανδρογονικού αποκλεισμού σε ασθενείς με καρκίνο προστάτη

1.Φυσική ιστορία και σταδιοποίηση καρκίνου προστάτη

1.1.Φυσική ιστορία του καρκίνου προστάτη

Ο καρκίνος του προστάτη σπάνια εμφανίζεται πριν από την ηλικία των 45 ετών.Η συχνότητα και η θνησιμότητα της νόσου αυξάνουν με την πάροδο της ηλικίας και το μεγαλύτερο ποσοστό παρουσιάζεται γύρω στα 70.Η θνησιμότητα μειώνεται στην ηλικία των 80 ετών.Αντίθετα η θνησιμότητα των ασθενών,που η νόσος τους διαγνώσθηκε πριν την ηλικία των 55 ετών είναι μεγάλη.Τούτο πιθανόν να οφείλεται στην επιθετικότερη μορφή των καρκίνων σε νέα άτομα,ή στη μη έγκαιρη διάγνωση.^[5]

1.2.Παθολογοανατομικά στοιχεία του καρκίνου του προστάτη

- 70% των καρκίνων προέρχονται από την περιφερική ζώνη
- 15-20% προέρχονται από την κεντρική ζώνη
- 10-15% προέρχονται από τη μεταβατική ζώνη

Οι ιστολογικοί τύποι καρκίνου του προστάτη περιλαμβάνουν το αδενοκαρκίνωμα,το καρκίνωμα από μεταβατικό επιθήλιο και το σάρκωμα.Το αδενοκαρκίνωμα αποτελεί το 90% των περιπτώσεων και μπορεί να εμφανισθεί σε διάφορες σπάνιες μορφές όπως νευροενδοκρινικό,ενδομητρωειδικό και βλεννώδες^[5]

1.3.Σταδιοποίηση του προστατικού καρκίνου

Η κλινική ταξινόμηση της νόσου γίνεται με το σύστημα TNM (πίνακας 1-1)

Πίνακας 1-1. Σταδιοποίηση του καρκίνου του προστάτη (TNM 2009)
(τροποποιημένο από Sobin et al 2009^[6])

T-ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΟΓΚΟΣ	
Tx	Δεν είναι δυνατόν να αποκλεισθεί τοπικός όγκος
TO	Δεν είναι ανιχνεύσιμος τοπικός όγκος
T1	Κλινικά μη εμφανής όγκος, αψηλάφητος ή μη ορατός στην απεικόνιση
T1a	Όγκος που βρέθηκε τυχαία σε <5% του εκταμένου ιστού
T1b	Όγκος που βρέθηκε τυχαία σε >5% του εκταμένου ιστού
T1c	Όγκος που πιστοποιήθηκε με τη βιοψία με βελόνα (PSA)
T2	Ενδοπροστατικός ψηλαφητός όγκος
T2a	Όγκος που περιορίζεται στο μισό ή λιγότερο του ενός λοβού
T2b	Όγκος που επεκτείνεται στο μισό του ενός λοβού
T2c	Όγκος που επεκτείνεται και στους δύο λοβούς
T3	Εξωκαπική επέκταση του όγκου
T3a	Ετερόπλευρη εξωκαπική επέκταση
T3b	Αμφοτερόπλευρη εξωκαπική επέκταση
T3c	Ο όγκος επεκτείνεται σε μία ή και τις δύο σπερματοδόχους κύστες
T4	Ο όγκος εφάπτεται ή έχει διηθήσει παρακείμενους ιστούς, εκτός από τις σπερματοδόχους κύστες
N-ΠΕΡΙΟΧΙΚΟΙ ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ	
Nx	Δεν είναι δυνατόν να αποκλεισθεί η προσβολή των τοπικών λεμφαδένων
NO	Δεν υπάρχουν μεταστάσεις στους περιοχικούς λεμφαδένες
N1	Ύπαρξη μεταστάσεων στους περιοχικούς λεμφαδένες
M-ΑΠΟΜΑΚΡΥΣΜΕΝΕΣ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ	
Mx	Δεν είναι δυνατόν να αποκλεισθούν απομακρυσμένες μεταστάσεις
MO	Δεν υπάρχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις
M1	Απομακρυσμένες μεταστάσεις
M1a	Λεμφαδένες πλὴν των περιοχικών
M1b	Οστά
M1c	Άλλες θέσεις

1.4.Βαθμοποίηση (Grade) του προστατικού καρκίνου

Ο βαθμός (Grade) είναι δείκτης της εξέλιξης του καρκίνου.Το ISUP 2005 σύστημα Gleason χρησιμοποιείται αυτή τη στιγμή ως σύστημα βαθμοποίησης του αδενοκαρκινώματος του προστάτη,σε βιοψίες του όγκου και σε χειρουργικά παρασκευάσματα.Τα όρια του συστήματος Gleason,είναι μεταξύ 2 και 10,με το 2 να χαρακτηρίζει τον λιγότερο επιθετικό και το 10 τον περισσότερο επιθετικό όγκο^[7]

2.Θεραπευτικές Παρεμβάσεις

2.1.Γενικές αρχές θεραπείας αδενοκαρκινώματος προστάτη

Οι διάφορες θεραπευτικές επιλογές για ασθενείς με διαγνωσμένο καρκίνο του προστάτη αναφέρονται παρακατω:

1. Απλή παρακολούθηση και αναμονή
2. Ριζική προστατεκτομή
3. Ακτινοθεραπεία
- 4.Εναλλακτικές θεραπείες
- 5.Ορμονική θεραπεία

2.1.1 Απλή παρακολούθηση και αναμονή

Η λογική πίσω από την τακτική της απλής παρακολούθησης και αναμονής,είναι η παρατήρηση ότι ο καρκίνος του προστάτη εξελίσσεται αργά,και διαγιγνώσκεται κυρίως σε μεγαλύτερης ηλικίας άνδρες,οπου συναντάμε συνήθως μεγάλη συννοσηρότητα και σχετιζόμενη με αυτή αντίστοιχα μεγάλη θνησιμότητα^[8].Η στενή παρακολούθηση μπορεί να θεωρηθεί ως επιλογή για θεραπεία ασθενων με εντοπισμένο καρκίνο προστάτη και μικρό προσδόκιμο

ζωής ,ή για γηραιότερους ασθενείς με χαμηλό κίνδυνο εξέλιξης της νόσου.Επιβάλλεται όμως τακτική μέτρηση του PSA.

2.1.2 Ριζική προστατεκτομή

Η ριζική προστατεκτομή εφαρμόζεται σε ασθενείς με καρκίνο προστάτου T1 ή T2 χαμηλής ή μέσης διαφοροποίησης και όταν το προσδόκιμο επιβίωσης είναι μεγαλύτερο από 10 χρόνια^[9].Ο σκοπός της ριζικής προστατεκτομής είτε με κοιλιακή είτε με περινεϊκή προσπέλαση,είναι η πλήρης εκτομή του προστάτη,των σπερματοδόχων κύστεων και των παρακείμενων ιστών.Πρίν από τη ριζική προστατεκτομή εκτελείται πυελική λεμφαδεκτομή.Για την θεραπεία σταδίου T3 του καρκίνου προστάτη υπάρχουν διάφορες αντιμαχόμενες απόψεις,αλλά φαίνεται σύμφωνα με την πρόσφατη δημοσίευση αναδρομικών ερευνών, ότι υπάρχει ένδειξη για χειρουργική αντιμετώπιση στον τοπικά προχωρημένο καρκίνο του προστάτη.^[10-12]Η Ευρωπαϊκή Ουρολογική Εταιρία συστήνει στις τελευταίες οδηγίες της,ότι η ριζική προστατεκτομή αποτελεί μια λογική θεραπευτική επιλογή για επιλεγμένους ασθενείς με καρκίνο προστάτη σταδίου cT3a με Gleason score 8-10,ή PSA>20.Η ορμονική υποσταδιοποίηση με την χορήγηση τρίμηνου πλήρη ανδρογονικού αποκλεισμού με ανάλογα LHRH και ένα αντιανδρογόνο,η οποία προηγείται της ριζικής προστατεκτομής, είναι μια πρακτική η οποία έχει εφαρμοστεί στο παρελθόν και συνεχίζει να έχει θέση στα πλαίσια της θεραπευτικής προσέγγισης της νόσου.Παρά το γεγονός ότι περιορίζει και συρρικνώνει τον όγκο του ορμονοευαίσθητου καρκίνου και διευκολύνει την χειρουργική προσπέλαση,σε μελέτες που έχουν δημοσιευτεί μέχρι στιγμής,δεν φαίνεται υπεροχή της ορμονικής υποσταδιοποίησης σε σχέση με την απλή ριζική προστατεκτομή ως προς την ολική επιβίωση και την ελεύθερας νόσου επιβίωση^[13].Είναι δεδομένο πάντως πως θα χρειαστούν περισσότερες μελέτες,οι οποίες βρίσκονται ήδη σε εξέλιξη, για την εξαγωγή ασφαλών

συμπερασμάτων ως προς την χρησιμότητα της στην αντιμετώπιση της νόσου

2.1.3. Ακτινοθεραπεία

Η ακτινοθεραπεία αποτελεί μια εναλλακτική ριζική αντιμετώπιση του κλινικά εντοπισμένου καρκίνου του προστάτη. Γενικά πρέπει να εφαρμόζονται τα ίδια κριτήρια με τη ριζική προστατεκτομή και για τους ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε ακτινοθεραπεία.

Η εφαρμογή της διαμόρφωσης τρισδιάστατης ραδιοθεραπείας (3D-CRT) σήμερα έχει σκοπό την αύξηση των δόσεων στους ιστούς-στόχους με παράλληλη προστασία των γειτονικών φυσιολογικών ιστών και περιορισμού της τοξικότητας.

Μερικοί συγγραφείς προτείνουν ανδρογονικό αποκλεισμό πριν από την ακτινοθεραπεία για να ελαττωθεί ο ιστός στόχος πριν από τη θεραπεία. Αυτό θα ελαττώσει τη δόση που προσλαμβάνεται από τους παρακείμενους ιστούς και έτσι θα ελαχιστοποιήσει τον κίνδυνο των επιπλοκών από την ακτινοβολία υψηλής δόσης.^[14] Σε πολλές τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης III, έχει αναδειχθεί η χρησιμότητα του ανδρογονικού αποκλεισμού σε συνδιασμό με την ακτινοθεραπεία, όμως η χρονική διάρκεια και το χρονικό σημείο έναρξης της συγκεκριμένης προσέγγισης δεν έχει ακόμα πλήρως διευκρινιστεί.^[15-17]

2.1.4. Εναλλακτικές Θεραπείες

Αν και η κλασσική αντιμετώπιση του καρκίνου του προστάτη, ιδιαίτερα στα νεότερα άτομα περιλαμβάνει τη ριζική προστατεκτομή και την ακτινοθεραπεία, πολλοί συγγραφείς έχουν προτείνει και διερευνούν

διάφορες εναλλακτικές θεραπείες που απευθύνονται κυρίως στην αντιμετώπιση της συμπτωματολογίας και έχουν εφαρμογή σε ηλικιωμένα άτομα^[18].Οι θεραπείες αυτές είναι η κρυοθεραπεία,η υπερθερμία,το Laser και οι υψηλής έντασης εστιασμένοι υπέρηχοι.Αν και οι περισσότερες προαναφερθείσες θεραπείες θεωρούνται σε αυτή την φάση πειραματικές,η κρυοθεραπεία αναγνωρίζεται πλέον ως εφαρμόσιμη εναλλακτική θεραπεία από την Αμερικανική Ουρολογική Εταιρία.

2.1.5. Ορμονική Θεραπεία

Όπως αναφέρθηκε ανωτέρω η ορμονική θεραπεία,χρησιμοποιείται ευρύτατα στην αντιμετώπιση του καρκίνου του προστάτη.Η χρησιμότητα της εντοπίζεται πρωταρχικά στην αντιμετώπιση του τοπικά προχωρημένου καρκίνου του προστάτη(T3N0M0),στα πλαίσια της ορμονικής υποσταδιοποίησης πριν από ριζική προστατεκτομή,ή σε συνδυασμό με εξωτερική ακτινοθεραπεία.Η σημασία της ορμονικής θεραπείας όμως έγκειται στο γεγονός ότι αποτελεί τον κύριο τρόπο αντιμετώπισης του μεταστατικού καρκίνου του προστάτη.Τέλος φαίνεται ότι έχει θέση και στην αντιμετώπιση της υποτροπιάζουσας νόσου είτε ως μονοθεραπεία είτε στα πλαίσια μια πολυπαραγοντικής θεραπευτικής προσέγγισης.Στο επόμενο κεφάλαιο θα αναφερθούμε εκτενώς στην λογική πίσω από την ορμονική θεραπεία στον καρκίνο του προστάτη,τις μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν στο παρελθόν στα πλαίσια της συγκεκριμένης προσέγγισης,και τα πρόσφατα δεδομένα από την διεθνή βιβλιογραφία.

3.Ορμονική θεραπεία αδενοκαρκινώματος προστάτη

3.1.Εισαγωγή

Το 1941 οι Huggins και Hodges αξιολόγησαν το αποτέλεσμα του χειρουργικού ευνουχισμού και της χορήγησης οιστρογόνων στην

εξέλιξη του μεταστατικού καρκίνου του προστάτη. Έδειξαν έτσι για πρώτη φορά την ανταπόκριση του καρκίνου του προστάτη στην θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού^[19] Έκτοτε οι στρατηγικές καταστολής των ανδρογόνων αποτελούν τον στυλοβάτη στην αντιμετώπιση του προχωρημένου καρκίνου του προστάτη. Πρόσφατα, υπάρχει μια τάση αύξησης της χρησιμοποίησης ορμονικής θεραπείας σε νεότερους άνδρες, με νόσο σε πρωιμότερο στάδιο (μη μεταστατική) ή σε υποτροπή της νόσου μετά από προστατεκτομή. Παρα το γεγονός ότι η ορμονική θεραπεία ανακουφίζει αποτελεσματικά τα συμπτώματα της προχωρημένης νόσου, δεν υπάρχουν σε αυτή την φάση τεκμηριωμένες αποδείξεις ότι παρατείνει την ζωή.

3.1.1. Μηχανισμοί ορμονικού ελέγχου του προστάτη

Τα κύτταρα του προστάτη βρίσκονται φυσιολογικά κάτω από την επίδραση των ανδρογόνων για την αύξηση, την λειτουργία και τον πολλαπλασιασμό τους. Η τεστοστερόνη παρά το γεγονός, ότι δεν είναι καρκινογόνος, είναι απαραίτητη στην λειτουργία και διαίωνιση των καρκινικών κυττάρων. Οι όρχεις είναι η πηγή των περισσοτέρων ανδρογόνων, με την βιοσύνθεση στα επινεφρίδια να παρέχει μόνο ένα 5-10% της συνολικής ανδρογονικής παραγωγής. (ανδροστενδιόνη, δευδροεπιανδροστερόνη, θειική δευδροεπιανδροστερόνη)

Η έκκριση τεστοστερόνης ρυθμίζεται μέσω του άξονα υποθαλάμου- υπόφυσης-γονάδες. Η υποθαλαμική εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών (LHRH), διεγείρει την έκκριση της ωχρινοποιητικής (LH) και της θυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης. Η LH διεγείρει τα κύτταρα Leydig των όρχεων να παράγουν τεστοστερόνη. Στο προστατικό κύτταρο, η τεστοστερόνη μετατρέπεται σε 5-α-διύδροτεστοστερόνη (DHT) από το ένζυμο 5-α-αναγωγάση. Η DHT είναι ένας ανδρογονικός διεγέρτης, δέκα φορές ισχυρότερος από την τεστοστερόνη. Εν τω

μεταξύ η κυκλοφορούσα τεστοστερόνη η οποία μετατρέπεται σε οιστρογόνα μέσω περιφερικής αρωματοποίησης,μαζί με κυκλοφορούντα ανδρογόνα, ασκούν αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση στην υποθαλαμική έκκριση LH.

Αν έχουμε αποστέρωση του ανδρογονικού ερεθισμού στα προστατικά κύτταρα,αυτά υφίστανται απόπτωση(προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο).Οποιαδήποτε θεραπεία έχει σαν τελικό αποτέλεσμα την καταστολή της ανδρογονικής δραστηριότητας καλείται θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού(ADT).

3.1.2.Διαφορετικοί τύποι ορμονικής θεραπείας

Ο ανδρογονικός αποκλεισμός μπορεί να επιτευχθεί είτε καταστέλλοντας την έκκριση ανδρογόνων από τους όρχεις μέσω χειρουργικού ή φαρμακευτικού ευνουχισμού,είτε αναστέλλοντας την δράση των κυκλοφορούντων ανδρογόνων,στο επίπεδο των υποδοχέων τους στα προστατικά κύτταρα, με την χρήση ανταγωνιστικών ουσιών, των αντιανδρογόνων.Αυτές οι δύο μέθοδοι ανδρογονικού αποκλεισμού,μπορεί να συνδιαστούν επιτυγχάνοντας αυτό που είναι γνωστό ως πλήρης ανδρογονικός αποκλεισμός(CAB)

3.2.Θεραπεία μείωσης τεστοστερόνης(ευνουχισμός)

3.2.1.Επίπεδο ευνουχισμού

Ο χειρουργικός ευνουχισμός αποτελεί ακόμα το «gold standard»της θεραπείας ανδρογονικού αποκλεισμού,σε σύγκριση με τον οποίο αξιολογούνται όλες οι υπόλοιπες θεραπευτικές προσεγγίσεις.Η αφαίρεση της ορχικής πηγής των ανδρογόνων οδηγεί σε μια σημαντική πτώση στα επίπεδα της τεστοστερόνης και δημιουργεί μια υπογοναδική κατάσταση,παρα το γεγονός ότι μια μικρή ποσότητα τεστοστερόνης(γνωστή ως επίπεδο ευνουχισμού) συνεχίζει να υφίσταται.

Το επίπεδο ευνουχισμού είναι <50ng/dl.Το συγκεκριμένο επίπεδο καθορίστηκε,πρίν από περισσότερο από 40 χρόνια,όταν υπήρχαν σημαντικοί περιορισμοί στις μεθόδους υπολογισμού της

τεστοστερόνης. Παρ'όλα αυτά, οι σημερινές μεθόδοι υπολογισμού, χρησιμοποιώντας την χημειοφωταύγεια, έχουν προσδιορίσει ότι η μέση τιμή τεστοστερόνης μετά από χειρουργικό ευνουχισμό είναι 15ng/dl. Αυτό οδήγησε σε επαναπροσδιορισμό του επιπέδου ευνουχισμού, με κάποιους συγγραφείς να θεωρούν ότι η καταλληλότερη τιμή βρίσκεται κατω από τα 20ng/dl

3.2.2. Αμφοτερόπλευρη ορχεκτομή

Η αμφοτερόπλευρη ορχεκτομή, είτε ολική είτε με την χρήση υποκάψιας τεχνικής (με διατήρηση του ινώδη χιτώνα και της επιδυιδίδας), είναι μια απλή και ουσιαστικά χωρίς επιπλοκές επέμβαση. Πραγματοποιείται εύκολα με την χρησιμοποίηση τοπικής αναισθησίας, και είναι η γρηγορότερη μέθοδος επίτευξης επιπέδων ευνουχισμού, συνήθως σε λιγότερο από δώδεκα ώρες.

Το μεγαλύτερο μειονέκτημα της ορχεκτομής, είναι ότι μπορεί να έχει αρνητικό ψυχολογικό αποτέλεσμα. Ορισμένοι άνδρες θεωρούν, ότι αποτελεί μια μη αποδεκτή επίθεση στον ανδρισμό τους. Επιπροσθέτως, είναι μη αναστρέψιμη και δεν επιτρέπει την επιλογή της διαλείπουσας θεραπείας. Η χρησιμοποίηση της αμφοτερόπλευρης ορχεκτομής έχει μειωθεί τα τελευταία χρόνια, εν μέρει λόγω της διάγνωσης της νόσου σε πρωιμότερα στάδια και εν μέρει λόγω της εισαγωγής εξίσου αποτελεσματικών φαρμακευτικών μεθόδων ευνουχισμού.

3.3. Οιστρογόνα

Τα οιστρογόνα έχουν αρκετούς μηχανισμούς δράσης

- Αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση της έκκρισης LHRH
- Απενεργοποίηση των ανδρογόνων
- Άμεση καταστολή της λειτουργίας των κυττάρων Leydig
- Άμεση κυτταροτοξικότητα στο προστατικό επιθήλιο (μόνο in vitro στοιχεία)

3.3.1.Διαιθυλστυλβεστρόλη(DES)

Η Διαιθυλστυλβεστρόλη(DES),είναι το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο οιστρογόνο στον καρκίνο του προστάτη.Πρώιμες μελέτες της συνεργατικής ουρολογικής ομάδας διοίκησης βετεράνων(VACURG) εξέτασαν την DES σε δόση 5mg/d p.os,αντίστοιχη με αυτή που χρησιμοποιήθηκε στην CAB.Παρ'όλα αυτά,αυτή η δόση σχετίστηκε με αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα λόγω του μεταβολισμού πρώτης διόδου μέσω του ήπατος και την δημιουργία θρομβογόνων μεταβολιτών.Γι'αυτό δοκιμάστηκαν χαμηλότερες από του στόματος δόσεις της ταξης του 1mg/d και 3mg/d,οι οποίες φάνηκαν να έχουν θεραπευτική αποτελεσματικότητα αντίστοιχη της αμφοτερόπλευρης ορχεκτομής.Παρά ταύτα η δόση των 3mg/d συνέχισε να σχετίζεται με αυξημένη καρδιοτοξικότητα.Παρα το γεγονός ότι η δόση του 1mg/d είχε σαν αποτέλεσμα πολύ λιγότερες δυσμενείς επιπτώσεις για το καρδιαγγειακό σύστημα σε σχέση με την δόση των 5mg/d,οι ανεπιθύμητες ενέργειες εξακολουθούσαν να είναι σημαντικά περισσότερες σε σύγκριση με τον ευνουχισμό.Λόγω αυτών των ανησυχιών,αλλα και λόγω της εισαγωγής των αγωνιστων LHRH και των αντιανδρογόνων στην θεραπευτική πράξη,η χρησιμοποίηση της DES ελαττώθηκε σημαντικά.Προσφάτως είχαμε ανανέωση του ενδιαφέροντος για την χρήση οιστρογόνων.

3.3.2.Ανανέωση του ενδιαφέροντος για τα οιστρογόνα

Υπάρχουν τρεις βασικοί λόγοι για την ανανέωση του ενδιαφέροντος για χρήση οιστρογόνων στην αντιμετώπιση του καρκίνου του προστάτη:

1. Οι LHRH αγωνιστές έχουν αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες και η μακροπρόθεσμη ευρεία χρησιμοποίησή τους είναι πολυδάπανη,ενώ τα οιστρογόνα καταστέλλουν τα επίπεδα τεστοστερόνης και δεν φαίνεται να οδηγούν σε οστική ή γνωστική απώλεια^[20](LE:3).

2. Σε κλινικές δοκιμές φάσης II, σε ασθενείς με ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο προστάτη,οιστρογονικά σκευάσματα(DES,DES sulphate) προκάλεσαν ποσοστά ανταπόκρισης ειδικού προστατικού αντιγόνου(PSA) μέχρι και 86%
3. Η ανακάλυψη ενός καινούριου οιστρογονικού υποδοχέα^{-R}(ER^{-R}),ο οποίος είναι πιθανό να συμμετέχει στην προστατική καρκινογέννεση^[21]

3.3.3.Στρατηγικές εξουδετέρωσης της καρδιοτοξικότητας των οιστρογόνων

Δύο στρατηγικές έχουν χρησιμοποιηθεί στην προσπάθεια απάλειψης της καρδιοτοξικότητας που σχετίζεται με την χρήση των οιστρογόνων:

- Η παρεντερική οδός χορήγησης για την αποφυγή του μεταβολισμού πρώτης διόδου από το ήπαρ
- Η ταυτόχρονη χρήση καρδιοπροστατευτικών φαρμάκων

Μια μεγάλη προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη(Scandinavian Prostatic Cancer Group Study 5) ,η οποία παρακολούθησε πάνω από 900 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο προστάτη,συνέκρινε ένα παρεντερικώς χορηγούμενο οιστρογόνο (polyoestradiol phosphate) με CAB (ορχεκτομή,ή έναν αγωνιστή LHRH + φλουταμίδα).Η μελέτη έδειξε ότι δεν υπήρχε διαφορά στην σχετιζόμενη με την ασθένεια ,αλλά και την ολική επιβίωση,ενώ δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα στην ομάδα που έλαβε οιστρογόνο.Παρ' όλα αυτά στην ομάδα υπό οιστρογόνο,υπήρξε μια στατιστικά σημαντική αύξηση των μη θανατηφόρων καρδιαγγειακών συμβαμάτων.^[22]

Επιπροσθέτως θρομβοεμβολικές επιπλοκές,έχουν παρατηρηθεί σε μικρές μελέτες,που αξιολόγησαν τον συνδιασμό DES 1mg/d ή 3mg/d,είτε με χαμηλή δόση νατριούχας βαρφαρίνης(1mg/d),είτε με χαμηλή δόση ασπιρίνης(75-100mg/d) στην προσπάθεια πρόληψης της καρδιαγγειακής τοξικότητας.^[23-24]

Συμπερασματικά, μπορούμε να πούμε ότι η DES είναι μια αποτελεσματική μορφή ορμονικής θεραπείας συγκρίσιμη με την αμφοτερόπλευρη ορχεκτομή (LE:1a). Παρ' όλα αυτά συνεχίζει να υπάρχει ανησυχία λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών από το καρδιαγγειακό σύστημα που σχετίζονται με την χρήση DES ακόμα και σε μικρότερες δόσεις. Περισσότερα στοιχεία θα χρειαστούν, μέχρι τα οιστρογόνα να επανεισαχθούν στην κλινική πράξη ως θεραπεία πρώτης γραμμής για την αντιμετώπιση του καρκίνου του προστάτη.

3.4. Αντιανδρογόνα

Τα αντιανδρογόνα ανταγωνίζονται την τεστοστερόνη στο επίπεδο των πυρηνικών ανδρογονικών υποδοχέων εμποδίζοντας άμεσα το βιολογικό αποτέλεσμα της τεστοστερόνης και της διυδροτεστοστερόνης στα όργανα στόχους. Κατατάσσονται σε δύο κατηγορίες με βάση τη χημική τους δομή: τα στεροειδή και τα μη στεροειδή.

3.4.1. Στεροειδή αντιανδρογόνα.

Τα στεροειδή αντιανδρογόνα είναι συνθετικά παράγωγα της υδροξυπρογεστερόνης. Εμφανίζουν διπλή αντιανδρογονική δράση: Στην περιφέρεια αποκλείουν τους ανδρογονικούς υποδοχείς ενώ λόγω της προγεστερονικής δράσης τους αναστέλλουν κεντρικά την απελευθέρωση των γοναδοτροπινών (LH και FSH) με αποτέλεσμα την μείωση των επιπέδων τόσο της τεστοστερόνης όσο και των οιστρογόνων. Οι κυριότεροι εκπρόσωποι είναι η cypoterone acetate (CPA), η megestrol acetate και η chlormadinone. Κανένα από τα τρία δεν έχει μελετηθεί επαρκώς ωστόσο η cypoterone acetate έχει χρησιμοποιηθεί ευρύτατα στο παρελθόν.

Η πιο αποτελεσματική δόση CPA ως μονοθεραπεία δεν είναι ακόμα γνωστή. Παρά το γεγονός ότι η CPA έχει σχετικά μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής (31-41 ώρες) συνήθως χορηγείται σε 2 ή 3 δόσεις των 100mg η κάθε μία. Υπάρχει μόνο μια τυχαιοποιημένη μελέτη που

διερευνησέ την αποτελεσματικότητα της CPA ως μονοθεραπεία σε αντιπαράθεση με τον φαρμακευτικό ευνουχισμό (goserelin).^[25] Στην συγκεκριμένη μελέτη η CPA εμφάνισε πτωχότερη μέση συνολική επιβίωση σε σχέση με την μονοθεραπεία με το LHRH ανάλογο.

Για τα υπόλοιπα στεροειδή αντιανδρογόνα, υπάρχουν λιγοστές πληροφορίες από την βιβλιογραφία, αλλά η συνολικά χαμηλή αποτελεσματικότητά τους, έχει αποτρέψει την χρησιμοποίησή τους είτε ως πρώτης, είτε ως δεύτερης γραμμής ορμονική θεραπεία.

3.4.2. Μη στεροειδή αντιανδρογόνα.

Τα μη στεροειδή αντιανδρογόνα έχουν δράση ανταγωνιστών των ανδρογόνων στο επίπεδο του ανδρογονικού υποδοχέα, επιτυγχάνουν την παρεμπόδιση της περαιτέρω ανάπτυξης του καρκίνου και κατά συνέπεια την ενεργοποίηση των μηχανισμών της απόπτωσης χωρίς να καταστέλλουν τα επίπεδα της τεστοστερόνης και των οιστρογόνων. Λόγω του μηχανισμού δράσης τους, τα μη στεροειδή αντιανδρογόνα, έχουν χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία στην θεραπεία καρκίνου του προστάτη, στην βάση της βελτίωσης της ποιότητας ζωής των ασθενών, μέσω της διατήρησης της libido, της φυσικής δραστηριότητας και της οστικής πυκνότητας^[26]. Ταυτόχρονα φαίνεται ότι η εν λόγω θεραπεία σχετίζεται με καλύτερη συμμόρφωση των ασθενών σε σχέση με την θεραπεία ευνουχισμού. Παρά το γεγονός ότι τα τρία διαθέσιμα σκευάσματα δεν έχουν ευθέως συγκριθεί ως μονοθεραπεία, η σοβαρότητα των φαρμακολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών και συγκεκριμένα της γυναικομαστίας, του πόνου στο στήθος και των εξάψεων (hot flashes), εμφανίζεται παρόμοια. Όμως, φαίνεται να υπάρχουν διαφορές στις μη φαρμακολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες, με την Bicalutamide να εμφανίζει ένα πιο ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας και ανεκτικότητας σε σχέση με την Nilutamide και την Flutamide^[27]. Καί οι τρεις παράγοντες εμφανίζουν ηπατοτοξικότητα και τα ηπατικά ένζυμα χρειάζονται τακτικό έλεγχο κατά την χορήγηση τους.

3.4.2.1.Νιλουταμίδα (Nilutamide)

Δεν υπάρχουν συγκριτικές μελέτες της Νιλουταμίδης ως μονοθεραπείας,σε σχέση είτε με θεραπεία ευνουχισμού είτε σε σχέση με άλλα αντιανδρογόνα.Οι μη φαρμακολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν,οπτικές διαταραχές,δυσανεξία στο αλκοόλ,ναυτία,ηπατοτοξικότητα και διάμεση πνευμονίτιδα,η οποία παρα την σπανιότητα της είναι μια δυνητικά θανατηφόρος επιπλοκή και είναι ειδική για την Νιλουταμίδα.Η Νιλουταμίδα δεν έχει παρει έγκριση για χρήση ως μονοθεραπεία.

3.4.2.2.Φλουταμίδα (Flutamide)

Η Φλουταμίδα υπήρξε το πρώτο διαθέσιμο για κλινική χρήση μη στεροειδές αντιανδρογόνο.Παρά το γεγονός ότι έχει μελετηθεί ως μονοθεραπεία για πάνω από είκοσι χρόνια,δεν υπάρχουν μελέτες εύρεσης αποτελεσματικής δόσης έναντι ενός αποδεκτού καταληκτικού σημείου(π.χ πτώση του PSA).Η Φλουταμίδα χορηγείται τρεις φορές ημερησίως με συνιστώμενη ημερήσια δόση τα 750mg.Οι μη φαρμακολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες της Φλουταμίδης είναι οι διαρροϊκές κενώσεις και η ηπατοτοξικότητα(ενίστε θανατηφόρος).

3.4.2.3.Βικαλουταμίδα (Bicalutamide)

Η εγκεκριμένη δόση Βικαλουταμίδης ως θεραπείας στα πλαίσια πλήρους ανδρογονικού αποκλεισμού είναι τα 50mg/μέρα,ενώ ως μονοθεραπείας τα 150mg.Οι μη φαρμακολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες της Βικαλουταμίδης είναι κυρίως η γυναικομαστία(70%) και ο πόνος στο στήθος(68%),οι οποίες μπορούν να προληφθούν με την χορήγηση αντι-οιστρογόνων,προφυλακτική ακτινοθεραπεία ή με χειρουργική μαστεκτομή.Παρ'όλα αυτά η Βικαλουταμίδα φαίνεται ότι προσφέρει προστασία των οστών σε σχέση με τα LHRH ανάλογα και πιθανότατα τους ανταγωνιστές LHRH^[28-29].

3.5.Ανάλογα LHRH (Εκλυτική ορμόνη της Ωχρινοτρόπου ορμόνης)

Φυσιολογικά η LH (ωχρινοποιητική), και η FSH(θυλακιοτρόπος) υποκινούνται μέσω της παλμικής απελευθέρωσης της LHRH από τον υποθάλαμο.Η έκκριση της LHRH και των δύο γοναδοτροπινών είναι σφυγμική και επέρχεται ανά 60-90 λεπτά.Η σφυγμικότητα έκκρισης των δύο γοναδοτροπινών είναι προϋπόθεση δράσης τους.Η συνεχής και παρατεταμένη ενδοφλέβια έγχυση LHRH προκαλεί κατάργηση της σφυγμικής έκκρισης των δύο γοναδοτροπινών και μεγάλη ελάττωση έκκρισής τους και τελικά της τεστοστερόνης.Το φαινόμενο αυτό καλείται «ρύθμιση προς τα κάτω» (downregulation) των κυτταρικών υποδοχέων της LHRH των γοναδοτρόπων κυττάρων του προσθίου λοβού,και χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη για την επίτευξη φαρμακευτικού ευνουχισμού. Τα μακράς δράσης ανάλογα LHRH έχουν χρησιμοποιηθεί στην αντιμετώπιση του προχωρημένου προστατικού καρκίνου για περισσότερο από 15 χρόνια,και αποτελούν αυτή την στιγμή την κύρια μορφή θεραπείας ανδρογονικού αποκλεισμού^[30].Είναι συνθετικά ανάλογα της LHRH,και γενικά χορηγούνται σε ενέσιμη μορφή,1-,2-,3-,6μηνιαίως ή ακόμα και σε ετήσια βάση.Δεν έχει βρεθεί σημαντική διαφορά αποτελεσματικότητας μεταξύ διαφορετικών αναλόγων LHRH.Όμως τα διαφορετικά σκευάσματα έχουν πρακτικές διαφορές,όπως η θερμοκρασία συντήρησης,και ο τρόπος χορήγησης(υποδορίως ή ενδομυικά),οι οποίες πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν ώστε να αποφεύγεται η κακή τους χρήση.

3.5.1.Επίτευξη επιπέδων ευνουχισμού

Η χρόνια έκθεση στους αγωνιστές LHRH οπώς ήδη αναφέρθηκε,προκαλεί «ρύθμιση προς τα κάτω» (downregulation) των κυτταρικών υποδοχέων της LHRH,καταστέλλοντας με αυτό τον τρόπο την έκκριση της LH, της FSH και τελικά την παραγωγή

τεστοστερόνης.Τα επίπεδα τεστοστερόνης,φτάνουν σε επίπεδα ευνουχισμού συνήθως μέσα σε 2-4 εβδομάδες.^[31]Παρ'όλα αυτά ένα 10% των ασθενών υπο θεραπεία με LHRH ανάλογα δεν επιτυγχάνει επίπεδα ευνουχισμού.^[32]Το ποσοστό αυτό αυξάνει στο 15%,αν λάβουμε ως επίπεδο ευνουχισμού τα 20ng/dL.

Μια πρόσφατη μετανάλυση η οποία αξιολόγησε την θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού σε προχωρημένο προστατικό καρκίνο με την χρησιμοποίηση ενός μόνο θεραπευτικού παράγοντα,ανέδειξε ότι οι αγωνιστές LHRH έχουν ανάλογη αποτελεσματικότητα σε σχέση με την ορχεκτομή η θεραπεία με DES^[33] (LE:1a),όταν το τελικό καταληκτικό σημείο ήταν η διετής επιβίωση.Αυτό το ευρήμα θετεί ενά σημαντικό ερώτημα ως προς την κλινική επίπτωση της αλλαγής του ορισμού του επιπέδου ευνουχισμού από τα 50ng/dL στα 20ng/dL.Επιπροσθέτως,παρ'ότι βασίζεται σε έμμεση σύγκριση,από την μετανάλυση φάνηκε ότι οι LHRH αγωνιστές ήταν εξίσου αποτελεσματικοί,ανεξαρτήτως σκευάσματος που χρησιμοποιήθηκε.

3.5.2.Φαινόμενο αιχμής τεστοστερόνης (flare up phenomenon)

Οι κυρίες ανησυχίες που αφορούν τους αγωνιστές LHRH σχετίζονται με τα δυνητικά επιβλαβή αποτελέσματα που μπορεί να προκύψουν από το «flare up» φαινόμενο,στην προχωρημένη νόσο.Την πρώτη εβδομάδα μετά την χορήγηση των αναλόγων LHRH υπάρχει μια διαθέσιμη ποσότητα LH ικανή να προκαλέσει αύξηση των επιπέδων τεστοστερόνης έως και δυο φορές υψηλότερα των φυσιολογικά κυκλοφορούντων.Πιστεύεται πως το φαινόμενο αυτό μπορεί να προκαλέσει έκρηξη της νόσου με επίταση του οστικού άλγους,συμπίεση του νωτιαίου μυελού,παθολογικά κατάγματα, οξεία επίσχεση ούρων και ενδεχομένως θανατηφόρα καρδιαγγειακά συμβάματα λόγω του «status» υπερπηκτικότητας.Δεν είναι γνωστή η ακριβής έκταση του φαινομένου δεδομένου ότι οι αναφορές εμφανίζουν μεγάλη διακύμανση.

Μια πρόσφατη ανασκόπηση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το κλινικό «flare» πρέπει να ξεχωρίζεται από το πολύ πιο σύνηθες βιοχημικό «flare» (αυξημένα επίπεδα PSA). Οι ασθενείς αυξημένου κινδύνου για την εμφάνιση του φαινομένου, είναι συνήθως ασθενείς με αυξημένου όγκου συμπτωματική οστική νόσο, που αποτελούν μόνο ένα 4-10% των ασθενών σταδίου M1. Η ταυτόχρονη θεραπεία με κάποιο αντιανδρογόνο μειώνει την επίπτωση του κλινικού «flare», αλλά δεν καταστέλλει απολύτως τον κίνδυνο. Η αγωγή με αντιανδρογόνα πρέπει να ξεκινάει την ίδια μερα με το ανάλογο LHRH και πρέπει να συνεχίζεται για διάστημα 2 εβδομάδων.

Τα επίπεδα τεστοστερόνης μπορεί να αυξηθούν σε επίπεδα αρκετά υψηλότερα από τα επίπεδα ευνουχισμού, μετά την δεύτερη ή και τις επόμενες ενέσεις LHRH αναλόγου σε ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών. Αυτά τα «microflares», αν και είναι σπάνιο να προκαλέσουν συμπτώματα ενδέχεται να σχετίζονται με αρνητική επίπτωση στην συνολική επιβίωση.

3.6.Ανταγωνιστές LHRH

Σε αντίθεση με τους αγωνιστές LHRH, οι ανταγωνιστές LHRH συνδέονται άμεσα και ανταγωνιστικά στους υποφυσιακούς υποδοχείς LHRH. Το αποτέλεσμα είναι μια γρήγορη πτώση των επιπέδων της FSH, της LH και της τεστοστερόνης, χωρίς την παρουσία εκκριτικής αιχμής («flare»). Αυτός ο μηχανισμός δράσης φάνταζε πιο επιθυμητός, και έκανε τους ανταγωνιστές LHRH ιδιαίτερα ελκυστικούς. Παρ'όλα αυτά πρακτικά μειονεκτήματα περιόρισαν τις κλινικές μελέτες, αφού πολλοί ανταγωνιστές LHRH σχετίστηκαν με σοβαρές και δυνητικά θανατηφόρες ανεπιθύμητες ενέργειες διαμεσολαβούμενες από την ισταμίνη.

3.6.1. Abarelix

Δύο δημοσιευμένες μελέτες φάσης III συνέκριναν το Abarelix με αγωνιστή LHRH^[34] και πλήρη ανδρογονικό αποκλεισμό (CAB)^[35] σε ασθενείς με μεταστατικό ή υποτροπιάζων προστατικό καρκίνο. Και οι

δύο μελέτες δεν ανέδειξαν διαφορά τόσο ως προς την επίτευξη και διατήρηση επιπέδων ευνουχισμού, όσο και ως προς την μείωση του PSA, και μάλιστα χωρίς βιοχημικό «flare» στο σκέλος του Abarelix. Βέβαια δεν υπάρχουν ακόμα διαθέσιμα δεδομένα για την ολική επιβίωση και την μακροχρόνια ασφάλεια του φαρμάκου.

Ο οργανισμός τροφίμων και φαρμάκων των Η.Π.Α. (FDA) έδωσε πρόσφατα άδεια στο Abarelix για χρήση στον μεταστατικό και συμπτωματικό καρκίνο προστάτη, για τον οποίο δεν υπάρχει άλλη διαθέσιμη θεραπευτική επιλογή. Παρ' όλα αυτά, βάση μιας παρατεταμένης ανάλυσης ο FDA, εξέδωσε μια προειδοποίηση για αλλεργικές αντιδράσεις που μπορεί να προκύψουν από την μακροχρόνια χρήση του Abarelix, κάτι που είχε ως αποτέλεσμα την διακοπή της περαιτέρω ανάπτυξης του φαρμάκου.

3.6.2. Degarelix

Το Degarelix είναι ένας ακόμα ανταγωνιστής LHRH ο οποίος χορηγείται υποδορίως μια φορά τον μήνα. Βασιζόμενοι σε μια μεγάλη τυχαιοποιημένη, μη κατωτερότητας μελέτη ευρέσης δόσης (n=610), η συνήθης δόση του φαρμάκου πρέπει να είναι 240mg τον πρώτο μήνα, ακολουθούμενη από 80mg τους επόμενους μήνες. Πάνω από 95% των ασθενών πέτυχαν επίπεδα ευνουχισμού την Τρίτη μέρα από την χορήγηση του φαρμάκου, κάτι που σχετίστηκε με μια γρήγορη μείωση του PSA (αρκετά νωρίς μέχρι και την 14^η μέρα). Δεν παρατηρήθηκε κάποια αλλεργική αντίδραση. Η μόνη ανεπιθύμητη ενέργεια του Degarelix ήταν μια επώδυνη ένεση, η οποία αναφέρθηκε στο 40% των ασθενών και κυρίως μετά από την πρώτη ένεση. Πρόσφατα εκδόθηκε ένα εκτεταμένο follow up της μελέτης (27,5 μήνες) στο οποίο φαίνεται ότι το Degarelix μπορεί να έχει καλύτερο αποτέλεσμα ως προς την χωρίς εξέλιξη νόσου επιβίωση σε σχέση με την μηνιαία χορήγηση Leuprorelin.^[36]

Συμπερασματικά, αυτή η νέα κατηγορία φαρμάκων φαίνεται ιδιαίτερα ελκυστική, αλλά τα πλεονεκτήματά τους σε σχέση με τα ανάλογα

LHRH δεν έχουν ακόμα αποδειχθεί. Η χρήση τους έχει τον περιορισμό ότι πρέπει να γίνεται μηνιαίως. Τέλος η καταστολή της αρχικής αιχμής «flare» με μονοθεραπεία είναι κλινικά σημαντική μόνο σε λίγους συμπτωματικούς ασθενείς με μεταστατική νόσο.

4. Οστική Νόσος Απότοκος Θεραπείας Ανδρογονικού Αποκλεισμού

4.1. Εισαγωγή

Στους ασθενείς με καρκίνο, οι φυσιολογικοί μηχανισμοί του οστικού μεταβολισμού μπορούν να διαταραχθούν σημαντικά, είτε από την ίδια την νόσο είτε από τις θεραπευτικές παρεμβάσεις. Τα οιστρογόνα (με την μορφή της οιστραδιόλης) αποτελούν αναπόσπαστο κομμάτι στην διατήρηση της οστικής πυκνότητας, τόσο στις γυναίκες όσο και στους άνδρες, με την τεστοστερόνη να ασκεί μόνο ελάχιστη άμεση επίδραση στον ανθρώπινο σκελετό.

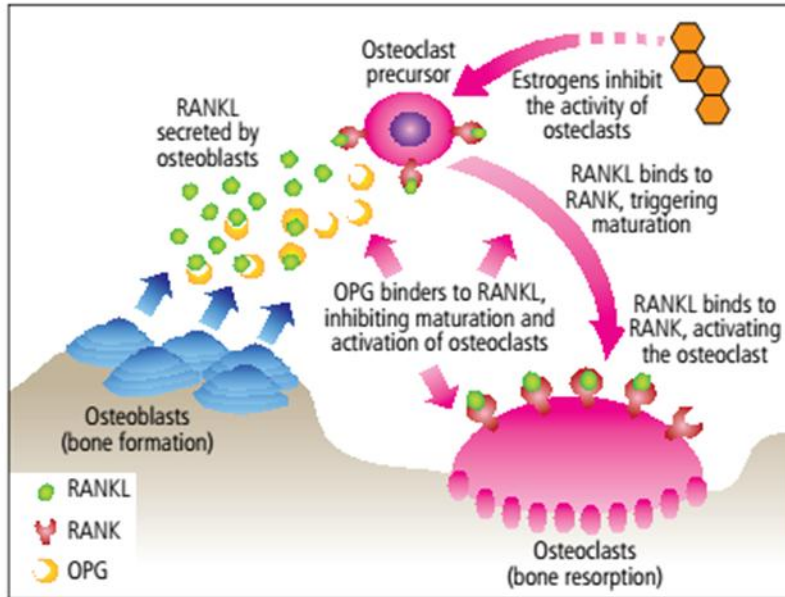
Στις γυναίκες, τα αποτελέσματα των χαμηλών επιπέδων οιστρογόνων στην μείωση της σπογγώδους οστικής μάζας είναι γνωστά, και χαρακτηρίζονται από μια ετήσια μείωση της οστικής πυκνότητας της τάξης του 1,9% στις γυναίκες, οι οποίες βρίσκονται σε φυσιολογική εμμηνόπαυση.

Στους άνδρες ο περιφερικός μεταβολισμός της τεστοστερόνης περιλαμβάνει ενζυμικά στάδια, τα οποία ενεργοποιούν ή αδρανοποιούν την ορμόνη. Η τεστοστερόνη μπορεί να μετατραπεί σε οιστραδιόλη, η οποία είναι 200 φορές ισχυρότερη στην καταστολή των γοναδοτροπινών, ανά μονάδα μάζας, από την τεστοστερόνη. Το ένζυμο αρωματάση που μετατρέπει την τεστοστερόνη σε οιστραδιόλη ευρίσκεται στο λιπώδη ιστό, στο ήπαρ, στους μυς, στους θυλάκους των τριχών, στα κύτταρα του Leydig και του Sertoli και σε ειδικές περιοχές του εγκεφάλου. Περίπου 0,4% των 7000 μg τεστοστερόνης που παράγεται ημερησίως (30 μg/d) μετατρέπεται σε οιστραδιόλη

εξωορχικώς.Τα 30μg οιστραδιόλης που παράγονται με αυτόν τον τρόπο και τα 10 μg που εκκρίνονται άμεσα από τους όρχεις συνιστούν το μεγαλύτερο ποσοστό των 40-50μg οιστραδιόλης που παράγονται ημερησίως στους άνδρες.Το υπόλοιπο προέρχεται από περιφερική αρωματοποίηση της ανδροστενδιόνης σε οιστρόνη η οποία στην συνέχεια ανάγεται σε οιστραδιόλη.^[37]

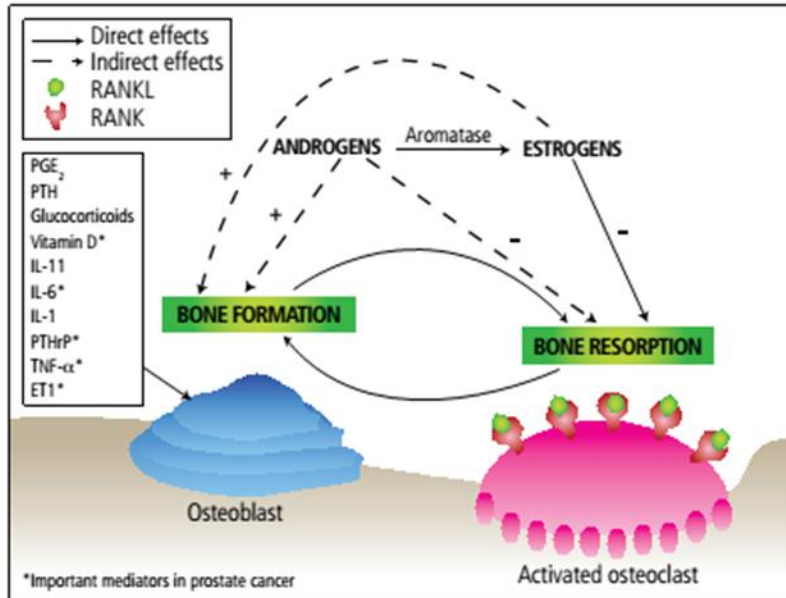
Όπως έχει αποδειχθεί τα τελευταία χρόνια,τον σημαντικότερο ρόλο στη ρύθμιση της οστικής απορρόφησης in vivo και in vitro διαδραματίζουν κυτοκίνες της ομάδας του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (tumor necrosis factor, TNF):ο παράγων RANKL (RANK ligand) και οι δύο γνωστοί υποδοχείς του,ο παράγων RANK και η οστεοπροτεγερίνη (OPG).Ο παράγων RANKL παίζει τον σημαντικότερο ρόλο στην αύξηση της οστεοκλαστικής δραστηριότητας,καθώς προάγει την οστεοκλαστογένεση με την παρουσία M-CSF μέσω εναλλακτικής οδού,ακόμα και χωρίς την παρουσία οστεοβλαστών.Διεγείρει τη διαφοροποίηση των πρόδρομων οστεοκλαστών,αυξάνει τη δραστηριότητα των ωρίμων οστεοκλαστών και αναστέλλει την απόπτωση τους.Ο RANKL έχει δυο υποδοχείς τον RANK, μέσω του οποίου ασκεί τη δράση του και την οστεοπροτεγερίνη η οποία αποτελεί διαλυτό υποδοχέα του και παρεμποδίζει τη σύνδεση του με τον RANK αναστέλλοντας την δράση του.Ο έλεγχος της αναλογίας OPG / RANKL από τις άλλες κυτοκίνες φαίνεται να αποτελεί το τελικό στάδιο ρύθμισης της οστεοκλαστογένεσης.^[38](Εικόνα 4.1.)

ΕΙΚΟΝΑ 4.1. Αλληλεπίδραση μεταξύ RANKL και OPG για την ρύθμιση της οστεοκλαστικής δραστηριότητας (τροποποιημένη από Boyle και συν.)



Η τεστοστερόνη εξασκεί την επίδραση της στα οστά άμεσα διεγείροντας τον πολλαπλασιασμό των οστεοβλαστών και ταυτόχρονα αναστέλλοντας την απόπτωση τόσο των οστεοβλαστών όσο και των οστεοκλαστών. Οπώς αναφέρθηκε όμως παραπάνω η τεστοστερόνη μέσω της περιφερικής μετατροπής της σε οιστραδιόλη, διεγείρει εμμέσως την οστική κατασκευή, αφού όπως είναι γνωστό η παρουσία φυσιολογικών επιπέδων οιστραδιόλης αναστέλει την παραγωγή RANKL και ευοδώνει την παραγωγή OPG. (Εικόνα 4.2)

ΕΙΚΟΝΑ 4.2. Ορμονικές επιδράσεις στα οστά. Τα οιστρογόνα αναστέλλουν την οστική απορρόφηση, ενώ τα ανδρογόνα ευοδώνουν την οστική παραγωγή (τροποποιημένη από Perez EA και συν.)



Ετσι είναι φανερό ότι στους άνδρες με υπογοναδισμό (είτε αυτός προκαλείται μέσω ορχεκτομής,θεραπείας ανδρογονικού αποκλεισμού,υπερπαραθυρεοειδισμού,είτε λόγω άλλων αιτιών) έχουμε πτώση τόσο των επιπέδων της τεστοστερόνης όσο και των επιπέδων των οιστρογόνων ,μετατοπίζοντας την ισορροπία της οστικής εναλλαγής προς την πλευρά της οστικής απορρόφησης.

4.2.Επιπτώσεις ADT στην οστική πυκνότητα (BMD)

Τα αποτελέσματα προοπτικών μελετών έχουν δείξει,ότι οι άνδρες με μη μεταστατικό καρκίνο προστάτη,οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού εμφανίζουν ταχύτερη οστική απώλεια,με μείωση οστικής πυκνότητας της τάξης του 0.6-4.6% ετησίως.

Σε μια προοπτική μελέτη διάρκειας 12 μηνών του Greenspan και συν., του 2005 η οποία περιέλαβε 152 ασθενείς με καρκίνο προστάτη (30 με πρόσφατη έναρξη ADT, <6μήνες;50 με χρόνια ADT,>ή=6μηνών και 72 χωρίς ADT) και 43 υγιείς άνδρες ως ομάδα ελέγχου,μελετήθηκε η οστική πυκνότητα στο ισχίο,στον καρπό , στην σπονδυλική στήλη και τέλος σε ολόκληρο το σώμα.

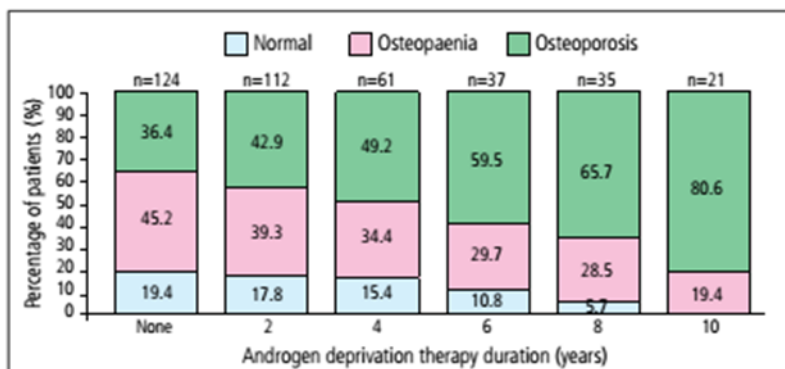
Μετά από 12 μήνες οι ασθενείς που υπεβλήθησαν σε θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού προσφάτου ενάρξεως,είχαν σημαντική ελάττωση της οστικής πυκνότητας της τάξης του 2,5 +/- 0,6% στο ολικό ισχίο, 2.4 +/- 1.0% στον τροχαντήρα, 2.6 +/- 0.5% στο ολικό αντιβράχιο, 3.3 +/- 0.5% σε όλο το σώμα, και 4.0 +/- 1.5% στην προσθιοπίσθια σπονδυλική στήλη (όλα $P < 0.05$).Ανδρες που ελάμβαναν χρονίως ADT είχαν μια ελάττωση οστικής πυκνότητας της τάξης του 2.0 +/- 0.6% στο ολικό αντιβράχιο($P < 0.05$).Η ομάδα ελέγχου και οι άνδρες με καρκίνο προστάτη που δεν ελάμβαναν θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού δεν εμφάνισαν σημαντική ελάττωση στην οστική πυκνότητα.Τα συμπεράσματα από την συγκεκριμένη μελέτη,συνοψίζονται στο ότι οι άνδρες με καρκίνο προστάτη υπο θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού είχαν πενταπλάσια με δεκαπλάσια αύξηση στην απώλεια οστικής πυκνότητας σε σχέση με την ομάδα ελέγχου αλλά και σε σχέση με τους άνδρες με καρκίνο προστάτη που δεν υπεβλήθησαν σε θεραπεία ADT.Η μέγιστη οστική απώλεια εμφανίστηκε κατά την διάρκεια του πρώτου χρόνου θεραπείας ανδρογονικού αποκλεισμού.^[39]

Σε μια μελέτη από τον Morote και συν. του 2007 εκτιμήθηκε με απορροφησιομετρία διπλής ενεργειακής δέσμης φωτονίων-X (DEXA) η οστική πυκνότητα στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης (ΟΜΣΣ) στο τρίγωνο του Ward's ,στον αυχένα του μηριαίου στον τροχαντήρα,και στο ολικό ισχίο σε 390 ασθενείς χωρίς οστικές μεταστάσεις.Απο τους 390 οι 124 ασθενείς δεν είχαν λάβει ορμονική θεραπεία κατά την μετρηση BMD,οι 112 είχαν λάβει ADT για 2 έτη,61 για 4 έτη,37 για 6 έτη,35 για 8 έτη και 21 για 10 έτη ή περισσότερο.

Η οστεοπόρωση (BMD <-2,5) εμφάνιζε το 35,4% των ασθενών που δεν έλαβαν ορμονική θεραπεία, 42,9% των ασθενών με 2 χρόνια ADT,42,9% των ασθενών υπο ADT για 4 έτη, 59,5% των ασθενών υπο ADT για 6 έτη, 65,7% των ασθενών υπο ADT για 8 έτη και 80,6% των ασθενών υπο θεραπεία για 10 ή περισσότερα χρόνια.Το

συμπέρασμα ήταν ότι παρα το γεγονός ότι ο επιπολασμός της οστεοπόρωσης σε ασθενείς με καρκίνο προστάτη που δεν είχαν λάβει ορμονική θεραπεία ήταν αρκετά υψηλός, αυξανόταν ακόμα περισσότερο στους ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού, φθάνοντας στο 80,6% σε αυτούς που ήταν υπό θεραπεία για δέκα ή περισσότερα χρόνια.^[40] Η σχέση του επιπολασμού της οστεοπενίας και της οστεοπόρωσης με την διάρκεια της θεραπείας ανδρογονικού αποκλεισμού που προέκυψε από την μελέτη παρουσιάζεται στην εικόνα 4.3

ΕΙΚΟΝΑ 4.3. Επιπολασμός οστεοπενίας και οστεοπόρωσης σε άνδρες με μη μεταστατικό καρκίνο προστάτη, σε σχέση με την διάρκεια θεραπείας ανδρογονικού αποκλεισμού (τροποποιημένο από Morote και συν.)



Σε άλλη μια έρευνα των Morote και συν. το 2006 εκτιμήθηκε με απορροφησιμετρία DEXA η οστική πυκνότητα στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης (ΟΜΣΣ) στο τρίγωνο του Ward's ,στον

αυχένα του μηριαίου στον τροχαντήρα, και στο ολικό ισχίο σε ασθενείς με μη μεταστατικό καρκίνο προστάτη. Η μελέτη συμπεριέλαβε 62 ασθενείς, οι οποίοι χωρίστηκαν σε 2 ομάδες των 31. Η μία ομάδα περιελάμβανε ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν ADT ενώ η ομάδα ελέγχου αποτελείται από ασθενείς με προστατικό καρκίνο χωρίς βιοχημική υποτροπή μετά ριζική προστατεκτομή. Η μέση ηλικία ήταν παρόμοια για τις δύο ομάδες (70 και 69 αντίστοιχα), ενώ η βασική τιμή τεστοστερόνης και το Gleason score δεν διέφεραν σημαντικά. Οι μέτρησεις έγιναν κατά την έναρξη της αγωγής και μετά ετησίως στην ομάδα που έλαβε ADT, και αντίστοιχα στην αρχή της παρακολούθησης και μετά από ένα έτος στην ομάδα ελέγχου.

Τα άτομα που έλαβαν ADT, είχαν σημαντική οστική απώλεια μετά από ένα έτος σε όλες τις περιοχές που μελετήθηκαν της τάξης του 2,29% με 5,55% ($p < 0.001$). Αντίθετα στην ομάδα ελέγχου η οστική πυκνότητα δεν άλλαξε σημαντικά (0,64% με 1,68%). Στους 20 ασθενείς υπο ADT μετά από 24 μήνες, η οστική απώλεια το δεύτερο έτος δεν ήταν το ίδιο σημαντική σε σχέση με το πρώτο. Η μεγαλύτερη μείωση οστικής πυκνότητας ανευρέθη στο τρίγωνο του Wards, με μείωση της τάξης του 5,55% στους 12 μήνες και 7,05% στους 24.

Συμπερασματικά από την ανωτέρω μελέτη φαίνεται ότι η BMD μειώνεται στους πρώτους 24 μήνες μετά την έναρξη θεραπείας ανδρογονικού αποκλεισμού, με την σημαντικότερη απώλεια να πραγματοποιείται κατά το πρώτο έτος και με κύρια εντόπιση το τρίγωνο του Wards.^[41]

Σε μελέτη των Berruti και συν., του 2002 μελετήθηκαν οι επιπτώσεις της θεραπείας ανδρογονικού αποκλεισμού σε ηλικιωμένους ασθενείς με καρκίνο προστάτη. Η μελέτη χρησιμοποίησε την μέθοδο DEXA για την εκτίμηση της οστικής πυκνότητας σε 35 ασθενείς με καρκίνο προστάτη χωρίς οστικές μεταστάσεις, οι οποίοι είχαν λάβει θεραπεία με αγωνιστές LHRH για 12 μήνες.

Κατά την έναρξη της μελέτης 46% των ασθενών ταξινομήθηκαν ως οστεοπενικοί και 14% οστεοπορωτικοί για την ΟΜΣΣ, ενώ 40% ήταν οστεοπενικοί και 4% οστεοπορωτικοί στο ισχίο. Η θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού μείωσε σημαντικά την οστική πυκνότητα είτε στο ισχίο είτε στην ΟΜΣΣ, με μια μείωση άνω του 2% στην ΟΜΣΣ σε 19 ανδρές (54.3%), και στο ισχίο σε 15 (42,9%).^[42]

Οι συγγραφείς της μελέτης αναφέρουν στα συμπεράσματα, την σημασία της ανίχνευσης με DEXA των ασθενών με οστεοπενία ή οστεοπόρωση πριν την έναρξη ADT δεδομένου ότι αφενός στην συγκεκριμένη μελέτη υπήρχε αυξημένο ποσοστό τέτοιων ασθενών, αφετέρου λόγω της σημαντικής μείωσης της οστικής πυκνότητας μετά από ένα έτος θεραπείας.

Σε μια παλαιότερη μελέτη από τον Maillefert JF και συν., δημοσιευμένη στο J Urol. τον Απρίλιο του 1999, μελετήθηκε η σχέση μεταξύ των συνθετικών αγωνιστών LHRH και της οστικής απώλειας στους άνδρες. Αξιολογήθηκε η οστική πυκνότητα σε 12 ασθενείς με καρκίνο προστάτη σταδίου C πριν και μετά 6, 12, και 18 μήνες θεραπεία με τριπτορελίνη 3,75mg ενδομυϊκώς κάθε 4 εβδομάδες.

Από τους 12 ασθενείς οι 9 αξιολογήθηκαν μετά από 6, οι 7 μετά από 12 και οι 6 μετά από 18 μήνες θεραπείας. Σε σχέση με τον μήνα 0, η οστική πυκνότητα στην ΟΜΣΣ και στον αυχένα του μηριαίου μειώθηκε στον μήνα 6 (-3 και -2,7%, $p=0,31$ και $0,17$ αντίστοιχα), στο έτος (-4,6 και -3,9%, $p=0,13$ και $0,13$), και στους 18 μήνες (-7,1 και 6,6%, $p=0,12$ και $0,027$).^[43]

Συμπερασματικά και αυτή η μικρή σε αριθμό ασθενών μελέτη καταδεικνύει, την επιταχυνόμενη οστική απώλεια που προκύπτει από την χρησιμοποίηση αγωνιστών LHRH.

Σε μελέτη των Mittan D. και συν. του 2002, μελετήθηκε η οστική απώλεια μετά την επίτευξη υπογοναδισμού σε άνδρες με καρκίνο προστάτη που έλαβαν θεραπεία με GnRH ανάλογα. Η μελέτη εξέτασε την BMD, πριν την θεραπεία με GnRH ανάλογα, σε 6 αλλά και σε 12

μήνες μετά την έναρξη της.Μετά από 12 μήνες θεραπείας,η BMD του ολικού ισχίου και του περιφερικότερου άκρου της κερκίδας μειώθηκε σημαντικά ($P < 0.001$) στους ασθενείς με καρκίνο προστάτη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.Η μέση απώλεια οστού ήταν 3,3% και 5,3% αντίστοιχα.Η παρατηρηθείσα μείωση της BMD στην σπονδυλική στήλη (2,8%) αλλά και στον αυχένα του μηριαίου (2,3%) δεν έφτασε τα επίπεδα της στατιστικής σημαντικότητας.Τα ευρήματα αυτά αποδυνκνείουν μια σημαντική οστική απώλεια σε άνδρες με καρκίνο προστάτη μετά την έναρξη θεραπείας με GnRH ανάλογα,και εισηγούνται ότι το ολικό ισχίο και η κερκίδα είναι τα προτεινόμενα σημεία ελέγχου της οστικής απώλειας σε ηλικιωμένους άνδρες.^[44]

Τέλος μια μετανάλυση από τον Serpa Neto και συν. που δημοσιεύτηκε στο BMC Urology του 2010,μελέτησε τον μεταβολισμό των οστών σε άνδρες με αδενοκαρκίνωμα προστάτη.Στην μετανάλυση αυτή έγινε αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων,Medline,Embase,Cancerlit και American Society of Clinical Oncology,όπου μετά την τελική διαλογή συμπεριλήφθηκαν 32 άρθρα (116911 συμμετέχοντες) ,τα οποία είχαν δημοσιευτεί από το 1997 μέχρι το 2009.Το αποτέλεσμα της μετανάλυσης ήταν ότι οι ασθενείς με καρκίνο προστάτη υπο θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης οστεοπόρωσης (RR,1.30; $p < 0,00001$) σε σχέση με τους ασθενείς που δεν έλαβαν τέτοια θεραπεία.Η ολική BMD ήταν χαμηλότερη σε ασθενείς υπο θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού σε σχέση με ασθενείς που δεν έλαβαν αντίστοιχη θεραπεία ($p = 0,031$).Το διάστημα λήψης θεραπείας ανδρογονικού αποκλεισμού συσχετίστηκε αρνητικά με την οστική πυκνότητα της ΟΜΣΣ και του ολικού ισχίου (Spearman's $\rho = -0,490$ και $-0,773$; $p = 0,028$ και $0,001$ αντίστοιχα),αλλά και του t score του ολικού ισχίου(Spearman's $\rho = -0,900$ $p = 0,037$)^[45]

Συνοπτικά οι σημαντικότερες μελέτες οι οποίες αναφέρθηκαν ανωτέρω παρουσιάζονται στον πίνακα 4.1.

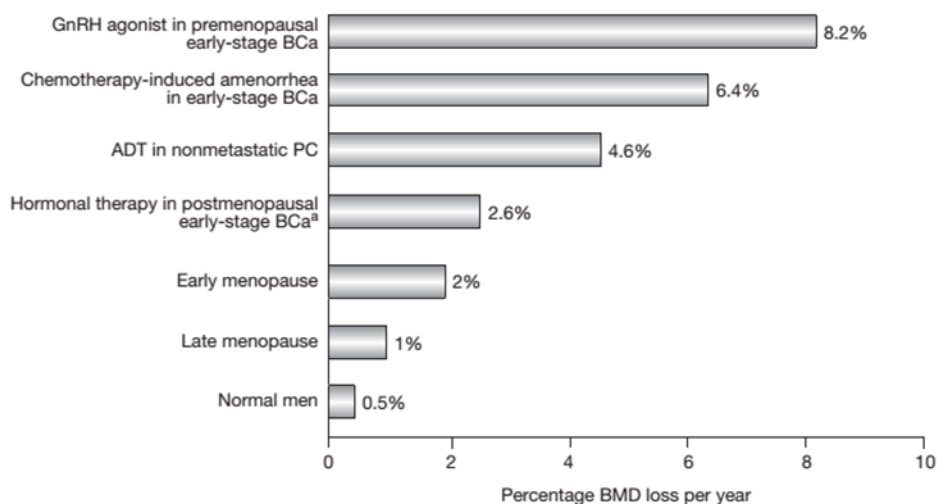
ΠΙΝΑΚΑΣ 4.1. Χαρακτηριστικά μελετών που διερεύνησαν την μεταβολή της οστικής πυκνότητας σε άνδρες με καρκίνο προστάτη υπο θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού

ΜΕΛΕΤΗ	N	ΔΙΑΡΚΕΙΑ	ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ	ΚΥΡΙΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ
Greenspan (2005)	195	12 ΜΗΝΕΣ	ADT<6ΜΗΝΕΣ vs ADT≥6ΜΗΝΕΣ vs Χωρίς ADT vs Ομάδας ελέγχου	Ελάττωση BMD στις ομάδες υπο ADT σε Ο.Ι.,ΣΣ,Ο.Α,Ο.Σ.
Morote (2007)	390	10 ΕΤΗ	ADT 2 ΕΤΗ vs ADT 4 ΕΤΗ vs ADT 6ΕΤΗ vs ADT 8ΕΤΗ vs ADT 10 ΕΤΗ vsΧωρίς ADT	Οστεοπόρωση:35,4% χωρίς ADT vs42,9% ADT 2 ΕΤΗ vs 42,9%ADT 4 ΕΤΗ vs 59,5% ADT 6ΕΤΗ vs 65,7% 8ΕΤΗ vs 80,6% 10ΕΤΗ
Morote (2006)	62	24 ΜΗΝΕΣ	ADT vs Χωρίς ADT	Μείωση BMD στην ομάδα υπο ADT σε όλες τις θέσεις-μεγαλύτερη το 1 ^ο έτος
Berruti (2002)	35	12 ΜΗΝΕΣ	LHRH ανάλογο	Μείωση BMD>2% σε ΣΣ (54,3%) και Ο.Ι.(42,9%)
Maillefert JF(1999)	12	18 ΜΗΝΕΣ	Τριπτορελίνη 6 μήνες vs Τριπτορελίνη 12 μήνες vs Τριπτορελίνη 18 μήνες	Μεγαλύτερη μείωση BMD ανάλογα με το χρόνο θεραπείας 18μ>12μ>6μ
Mittan D (2002)		12 ΜΗΝΕΣ	LHRH ανάλογο vs Ομάδα ελέγχου	Μείωση BMD στην ομάδα LHRH vs Ομάδα ελέγχου σε Π.Α.Κ. και Ο.Ι.
ADT:Θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού, ΣΣ:Σπονδυλική στήλη, Π.Α.Κ.:Περιφερικό άκρο κερκίδας ,Ο.Ι.:Ολικό ισχίο BMD:Οστική πυκνότητα ,Ο.Α :Ολικό αντιβράχιο ,Ο.Σ.:Ολικό σώμα ,LHRH: Εκλυτική ορμόνη της Ωχρινοτρόπου ορμόνης				

Από τις μελέτες που αναφέρθηκαν παραπάνω, διαπιστώνεται ότι η θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού προκαλεί μείωση της οστικής πυκνότητας σε ασθενείς με καρκίνο προστάτη. Στην εικόνα 4.4 παρουσιάζεται η σχετιζόμενη με την ορμονική θεραπεία κατά του καρκίνου οστική απώλεια σε σχέση με την φυσιολογική οστική απώλεια σε άνδρες και γυναίκες.

Η οστική απώλεια φαίνεται να είναι σημαντικότερη μετά το πρώτο έτος της θεραπείας, αλλά συνεχίζει να αυξάνεται καθ' όλη την διάρκεια της. Ο επιπολασμός της οστεοπενίας και της οστεοπόρωσης βρέθηκε αυξημένος στους ασθενείς με καρκίνο προστάτη ακόμα και πριν την έναρξη θεραπείας ανδρογονικού αποκλεισμού, κάτι που σε συνδιασμό με το γεγονός ότι η μείωση της οστικής πυκνότητας έχει σχετισθεί με αυξημένη συχνότητα μελλοντικών καταγμάτων κανεί τον έλεγχο BMD των ασθενών πριν την έναρξη αγωγής επιβεβλημένη.

ΕΙΚΟΝΑ 4.4. Σύγκριση οστικής απώλειας σχετιζόμενης με θεραπεία κατά του καρκίνου σε σχέση με την φυσιολογική οστική απώλεια σε άνδρες και γυναίκες (τροποποιημένη από Celestia S Higano)



4.3.Επιπτώσεις ADT στους δείκτες οστικού μεταβολισμού

Η αξιολόγηση της δράσης της θεραπείας ανδρογονικού αποκλεισμού στον οστικό μεταβολισμό μπορεί να εκτιμηθεί και με την επίδραση στους οστικούς βιοχημικούς δείκτες. Οι δείκτες αυτοί διακρίνονται σε δείκτες οστικής παραγωγής, όπως η οστεοκαλσίνη και η οστική αλκαλική φωσφατάση, οι οποίοι εκτιμούν τη σύνθεση οστού και δείκτες οστικής απορρόφησης όπως τα τελοπεπτιδία κολλαγόνου (CTX-NTX) που παράγονται από τους οστεοκλάστες κατά την απορρόφηση του οστού.

Σε μια μελέτη από τον Michaelson MD και συν., του 2004, μελετήθηκε η επίδραση της θεραπείας ανδρογονικού αποκλεισμού στην αυξημένη οστεοκλαστική δραστηριότητα σε άνδρες με μεταστατικό καρκίνο προστάτη. Η μελέτη σχεδιάστηκε ώστε να μελετήσει την συμβολή της θεραπείας ανδρογονικού αποκλεισμού αλλά και των οστικών μεταστάσεων στην οστεοβλαστική και οστεοκλαστική δραστηριότητα, και συμπεριέλαβε 3 ομάδες ασθενών με προχωρημένο καρκίνο προστάτη: α) ασθενείς που δεν έλαβαν ορμονική θεραπεία και δεν είχαν οστικές μεταστάσεις, β) ευνουχισμένους ασθενείς χωρίς οστικές μεταστάσεις και γ) ευνουχισμένους ασθενείς με οστικές μεταστάσεις. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν τα επίπεδα πλάσματος του οστικού κλάσματος της αλκαλικής φωσφατάσης (BSAP), και του N-τελοπεπτιδίου του κολλαγόνου τύπου I (NTX).

Τα επίπεδα πλάσματος τόσο του BSAP όσο και του NTX ήταν σημαντικά υψηλότερα στις ομάδες των ευνουχισμένων ασθενών (ομάδα β και γ) σε σχέση με τα επίπεδα των ασθενών που δεν έλαβαν ορμονική θεραπεία ($P < 0,01$ για όλες τις συγκρίσεις). Μεταξύ των ευνουχισμένων ασθενών, τα επίπεδα πλάσματος του BSAP ήταν σημαντικά υψηλότερα στους άνδρες με οστικές μεταστάσεις, σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν μετάσταση ($P = 0,01$). Αντίθετα τα επίπεδα πλάσματος του NTX ήταν παρόμοια στις ομάδες β και γ ($P = 0,33$). Το

συμπέρασμα της μελέτης ήταν ότι τα αποτελέσματα της θεραπείας ανδρογονικού αποκλεισμού στον σκελετό είναι επαρκή για να εξηγήσουν την αυξημένη οστεοκλαστική δραστηριότητα σε ευνουχισμένους άνδρες με οστικές μεταστάσεις^[46].

Σε μια παλαιότερη μελέτη από τον Basaria S και συν. , του 2002, μελετήθηκαν τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της θεραπείας ανδρογονικού αποκλεισμού σε ασθενείς με καρκίνο προστάτη. Τρεις ομάδες ανδρών συμμετείχαν στην μελέτη: 1) 20 άνδρες με καρκίνο προστάτη που είχαν υποστεί φαρμακευτικό ευνουχισμό με GnRH αγωνιστές για τουλάχιστον 12 μήνες πριν την έναρξη της μελέτης (ομάδα ADT), 2) 18 άνδρες (ταιριασμένοι ως προς την ηλικία), με μη μεταστατικό καρκίνο προστάτη, οι οποίοι είχαν υποστεί προστατεκτομή και/ή ακτινοθεραπεία αλλά δεν είχαν λάβει ακόμα θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού (ομάδα non-ADT) 3) 20 άνδρες (ταιριασμένοι ως προς την ηλικία) που ήταν υγιείς και περιπατητικοί (ομάδα ελέγχου). Το αποτέλεσμα της μελέτης ήταν ότι η οστική πυκνότητα σε όλο το σώμα ($P=0,03$) και στην ΟΜΣΣ ($P<0,0001$) ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε άνδρες που έλαβαν ADT σε σχέση με τις άλλες ομάδες και σχετιζόταν με υψηλότερα επίπεδα N-τελοπεπτιδίου ούρων ($P=0,02$)^[47]

Στην μελέτη των Greenspan SL και συν.^[39], που αναφέρθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο, μεταξύ άλλων μελετήθηκαν και οι δείκτες οστικού μεταβολισμού. Οι δείκτες οστικής παραγωγής και απορρόφησης ήταν ανεβασμένοι στους άνδρες με πρόσφατη έναρξη ADT, μετά από 6 και 12 μήνες σε σύγκριση με τους άλλους άνδρες με καρκίνο προστάτη αλλά και την ομάδα ελέγχου ($P<0,05$). Οι άνδρες που βρίσκονταν στο υψηλότερο τριτημόριο των δεικτών οστικής εναλλαγής στους 6 μήνες, είχαν την μεγαλύτερη απώλεια οστικής πυκνότητας στους 12 μήνες.

Στην μελέτη των Maillefert JF και συν.^[43], που επίσης αναφέρθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο η οστεοκαλσίνη πλάσματος αυξήθηκε κατά

την διάρκεια της θεραπείας ανδρογονικού αποκλεισμού,κατί που υποδηλώνει αυξημένη οστική εναλλαγή στους άνδρες που έλαβαν θεραπεία με GnRH ανάλογα

Τέλος αναφορά πρέπει να γίνει και στην μελέτη των Mittan D. και συν.^[39],οπου πέρα από την οστική πυκνότητα όπως αναφέρθηκε ανωτέρω,μελετήθηκαν και τα επίπεδα πλάσματος και ούρων των δεικτών οστικής εναλλαγής σε άνδρες με καρκίνο προστάτη αλλά και σε ταιριασμένους ως προς την ηλικία άνδρες της ομάδας ελέγχου.

Η συγκέντρωση στα ούρα του N-τελοπεπτιδίου του κολλαγόνου,ήταν σημαντικά αυξημένη σε σχέση με την έναρξη της θεραπείας,αλλα και σε σχέση με την ομάδα ελέγχου στους 6 και 12 μήνες(θεραπείας) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με GnRH ανάλογα ($P<0,05$).Αντίθετα δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων,όταν εκτιμήθηκε η συγκέντρωση στο πλάσμα του οστικού κλάσματος της αλκαλικής φωσφατάσης.Η αύξηση της συγκέντρωσης του N-τελοπεπτιδίου του κολλαγόνου,μετά τον φαρμακευτικό ευνουχισμό υποδεικνύει σύμφωνα με τους συγγραφείς την ύπαρξη αυξημένης οστικής απορρόφησης.

Οι βιοχημικοί δείκτες τόσο της οστεοβλαστικής όσο και της οστεοκλαστικής δραστηριότητας,είναι αυξημένοι στους άνδρες με οστεοβλαστικές μεταστάσεις από καρκίνο προστάτη.Απο τις προαναφερόμενες μελέτες,όμως καταδεικνύεται ότι η θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού αυξάνει τους δείκτες οστικής εναλλαγής,αποτελώντας έναν επιπλέον ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για τη οστική υγεία των συγκεκριμένων ασθενών.Πρόσφατες μελέτες σε ασθενείς με καρκίνο μαστού,αποκάλυψαν ότι οι αρχικές αυξήσεις στα επίπεδα των οστικών δεικτών κατά την διάρκεια της επικουρικής θεραπείας για τον ορμονοευαίσθητο καρκίνο μαστού,μπορούν να προβλέψουν κλινικά σημαντικές μειώσεις της οστικής πυκνότητας μεταγενέστερα.^[48] Παρόμοιες συσχετίσεις είναι πιθανόν να υπάρχουν σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού για καρκίνο προστάτη,γι'αυτό θα χρειαστεί

περαιτέρω αξιολόγηση με την βοήθεια μελλοντικών προοπτικά σχεδιασμένων κλινικών δοκιμών.

4.4.Θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού και κατάγματα

Κλινική έκφραση της οστεοπόρωσης και αρκετών μεταβολικών νοσημάτων των οστών είναι τα κατάγματα.Τα κύρια σημεία που συμβαίνουν οστεοπορωτικά κατάγματα είναι το ισχίο,η σπονδυλική στήλη και το κατώτερο άκρο της κερκίδος και ο καρπός.Η συσχέτιση των καταγμάτων με την θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού,μελετήθηκε σε 5 σημαντικές έρευνες οι οποίες περιέλαβαν μεγάλο αριθμό ασθενών.Οι 4 εξ'αυτών ήταν αναδρομικές μελέτες κοόρτης,ενώ η μία ήταν μελέτη ασθενών-μαρτύρων τα αποτελέσματα τους παρουσιάζονται στον πίνακα 4.2. και αναλύονται εκτενέστερα παρακάτω.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.2. Χαρακτηριστικά μελετών που διερεύνησαν τον καταγματικό κίνδυνο σε άνδρες με καρκίνο προστάτη υπο θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού (τροποποιημένος από Lockwood G.Taylor και συν.)

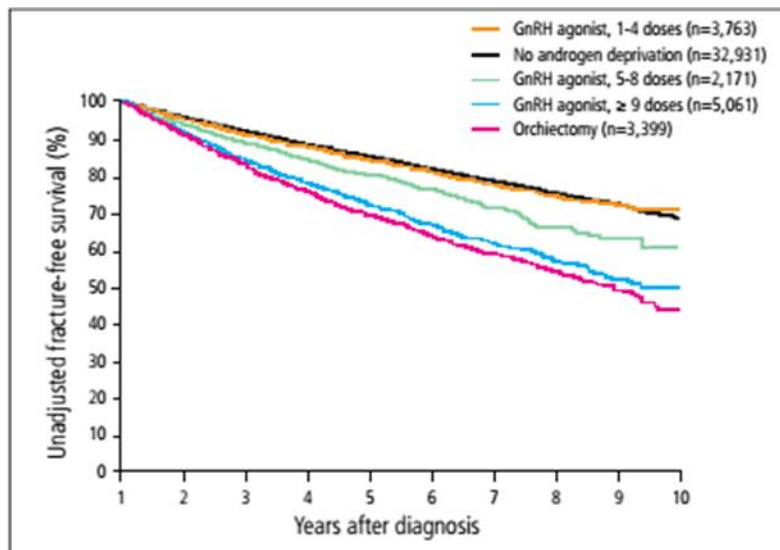
ΜΕΛΕΤΗ	ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ	ΤΥΠΟΣ ΚΑΤΑΓΜΑΤΟΣ	ΕΚΤΕΘΕΙΜΕΝΟΙ	ΜΗ ΕΚΤΕΘΕΙΜΕΝΟΙ	ΜΕΣΗ ΗΛΙΚΙΑ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ
Lopez 2005	A.M.K	ADT=48 μήνες-πο ADT=69 μήνες	Περιφερικά και σπονδυλικά οστεοπορωτικά κατάγματα	25/288	10/300	ADT:72 no ADT:70	RR, 3.6; 95% CI, 1.6-7.7
Shahinian 2005	A.M.K	5,1 έτη	Σε όλα τα σημεία του σκελετού	2130/10944	4158/32931	≥66	1-4 Δόσεις GnRH: RR, 1.07; 95% CI, 0.98-1.16; 5-8 Δόσεις GnRH: RR, 1.22; 95% CI, 1.11-1.35; 9 Δόσεις GnRH: RR, 1.45; 95% CI, 1.36-1.56
Smith2005	A.M.K	ADT=4,7 έτη-πο ADT=5,4 έτη	Σε όλα τα σημεία του σκελετού- Ξεχωριστή ανάλυσηκαταγμάτων ισχίου μηριαίου και ΣΣ	1369/3887	2512/7774	≥65	Οποιοδήποτε κάταγμα: HR, 1.14; 95% CI, 1.07-1.23; κάταγμα ισχίου μηριαίου: RR, 1.30; 95% CI, 1.10-1.53; Σπονδυλικό κάταγμα: RR, 1.45; 95% CI, 1.19-1.75
Smith 2006	A.M.K	-	Σε όλα τα σημεία του σκελετού- Ξεχωριστή ανάλυσηκαταγμάτων ισχίου και ΣΣ	572/3779	975/8341	ADT:73,4no ADT:68,9	Οποιοδήποτε κάταγμα: OR, 1.13; 95% CI, 1.02-1.26; κάταγμα ισχίου: OR, 1.39; 95% CI, 1.03-1.88;Σπονδυλικό κάταγμα: OR, 1.22; 95% CI, 0.97-1.54
Abrahamsen 2007	M.M	36 μήνες από 1ή επίσκεψη για την νόσο μέχρι το κάταγμα	Σε όλα τα σημεία του σκελετού Ξεχωριστή ανάλυσηκαταγμάτων ισχίου και ΣΣ	79/173	15637/62692	Ομάδα κατάγματος :66,8-ομάδα ελέγχου:66,8	Σύνολο καταγμάτων: OR, 1.7; 95% CI, 1.2-2.5;κάταγμα ισχίου: OR, 1.9; 95% CI, 1.2-3.0; Σπονδυλικό κάταγμα: OR, 2.1; 95% CI, 1.2-4.9
A.M.K.:Αναδρομική μελέτη κοόρτης ,M.M:Μελέτη μαρτύρων,ADT:Θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού, ,RR:Σχετικός κίνδυνος ,OR:Σχετικός λόγος, CI:Διάστημα εμπιστοσύνης							

Η πρώτη μελέτη έγινε από τον López AM και συν., το 2005 και αξιολόγησε τον καταγματικό κίνδυνο σε ασθενείς με καρκίνο προστάτη υπο θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού.Επρόκειτο για μια αναδρομική μελέτη κοόρτης,η οποία περιέλαβε 288 ασθενείς με καρκίνο,οι οποίοι έλαβαν θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού.Ολοί οι ασθενείς έλαβαν LHRH αγωνιστές,ενώ οι περισσότεροι έλαβαν ταυτόχρονα και περιφερικό αποκλειστή του ανδρογονικού υποδοχέα.Τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με μια ομάδα ελέγχου 300 ανδρών οι οποίοι δεν ελάμβαναν ADT.Τα ποσοστά εμφάνισης περιφερικών και σπονδυλικών καταγμάτων στην ομάδα των ανδρών που έλαβαν ADT ήταν 1,9 και 0,8 αντίστοιχα ανα 100 ανθρωπό-ετή.Τα ποσοστά στην ομάδα ελέγχου ήταν 0,5 και 0,2 αντίστοιχα.Σε όλους τους ασθενείς που έλαβαν μέρος στην μελέτη κατά την διάρκεια του follow up,35 ασθενείς εμφάνισαν τουλάχιστον ένα κάταγμα (25 υπο ADT,10 της ομάδας ελέγχου).Έτσι ο αριθμός των ασθενών με τουλάχιστον ένα κάταγμα ήταν σημαντικά υψηλότερος στην ομάδα υπο ADT ($P=0,001$).Το μη διορθωμένο πηλίκο κινδύνου ήταν 4.2 (CI 2.0-8.9). Μια παρόμοια τιμή (risk ratio 3.6; CI 1.6-7.7, $P = 0.001$) βρέθηκε μετά την προσαρμογή για άλλους παράγοντες,όπως την ηλικία και προηγούμενα κατάγματα.Ως εκ τούτου,η θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού σχετίστηκε με μια τετραπλάσια αύξηση της συχνότητας εμφάνισης περιφερικών αλλά και σπονδυλικών καταγμάτων^[49]

Η δεύτερη μελέτη έγινε από τον Shahinian VB και συν. και δημοσιεύτηκε το 2005.Μελετήθηκαν τα αρχεία 50613 ανδρών,οι οποίοι ήταν καταγεγραμμένοι στην συνδεδεμένη βάση δεδομένων του SEER(Surveillance, Epidemiology, and End Results program) και του Medicare,ώς διαγνωσθέντες με καρκίνο προστάτη από το 1992 μέχρι το 1997.Τα πρωτογενή καταληκτικά σημεία ήταν η εμφάνιση

οποιοδήποτε κατάγματα,και η εμφάνιση κατάγματος,το οποίο να οδήγησε σε εισαγωγή στο νοσοκομείο.Τα μοντέλα εξάρτησης του cox προσαρμόστηκαν για τα χαρακτηριστικά των ασθενών και του καρκίνου,άλλη αντικαρκινική θεραπεία που ελήφθη,και την εμφάνιση κατάγματος ή οστεοπόρωσης 12 μήνες πριν την διάγνωση της νόσου. Από τους ασθενείς,οι οποίοι επιβίωσαν για τουλάχιστον 5 χρόνια μετά την διάγνωση,19,4% από αυτούς που έλαβαν θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού εμφάνισαν κάταγμα,συγκρινόμενοι με ένα 12,6% σε αυτούς που δεν έλαβαν ($P<0,001$).Με την μέθοδο πολλαπλής εξάρτησης αναλογικού κινδύνου,προσαρμοσμένη για τα χαρακτηριστικά του ασθενή και του όγκου,ανευρέθη μια στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ του αριθμού των δόσεων GnRH αναλόγων που ελήφθησαν κατά την διάρκεια των πρώτων 12 μηνών μετά την διάγνωση και τον μεταγενέστερο κίνδυνο κατάγματος^[50].Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στην εικόνα 4.5

ΕΙΚΟΝΑ 4.5. Επιπολασμός καταγμάτων σε ασθενείς με καρκίνο προστάτη σε σχέση με τον τύπο και την δόση θεραπείας ανδρογονικού αποκλεισμού (τροποποιημένη από Shahinian και συν.)



Η 3^η μελέτη ήταν μέλετη κοόρτης, πραγματοποιήθηκε από τον Smith MR και συν., το 2005 και ερεύνησε την σχέση των GnRH αναλόγων και του καταγματικού κινδύνου σε άνδρες με μη μεταστατικό καρκίνο προστάτη.Χρησιμοποιήθηκαν στοιχεία από ένα τυχαίο πανεθνικό (Η.Π.Α.) δείγμα ανδρών (5%) με ιατρικές απαιτήσεις από το σύστημα υγείας.Η έρευνα περιέλαβε μια ομάδα ανδρών με μη μεταστατικό καρκίνο προστάτη που ξεκίνησαν θεραπεία με GnRH αγωνιστές από το 1992 μέχρι το 1994 (n=3887),και μια ομάδα ελέγχου ανδρών με μη μεταστατικό καρκίνο προστάτη ,που δεν έλαβαν ανάλογη θεραπεία κατά την ίδια περίοδο (7774),ταιριασμένη για ηλικία,φυλή,γεωγραφική τοποθεσία και συννοσηρότητες.

Η συχνότητα οποιουδήποτε κλινικού κατάγματος ήταν 7,88 ανα 100 ανθρωπο-έτη σε άνδρες που έλαβαν GnRH αγωνιστές σε σχέση με 6,51 ανα 100 ανθρωπο-έτη στην ομάδα ελέγχου (σχετικός κίνδυνος, 1.21; 95% CI, 1.14 to 1.29; P < .001).Τα ποσοστά σπονδυλικών καταγμάτων (σχετικός κίνδυνος, 1.45; 95% CI, 1.19 to 1.75; P < .001) και τα κατάγματα ισχίου/μηριαίου (σχετικός κίνδυνος, 1.30; 95% CI, 1.10 to 1.53; P = .002) ήταν επίσης σημαντικά αυξημένα σε άνδρες που έλαβαν αγωνιστές GnRH.Στις πολυπαραγοντικές αναλύσεις η θεραπεία με αγωνιστές GnRH ήταν ανεξάρτητος παράγοντας πρόβλεψης του καταγματικού κινδύνου,ενώ η μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας σχετιζόταν με αυξημένο καταγματικό κίνδυνο.^[51]

Η τέταρτη μελέτη ήταν πάλι από τον Smith MR. και συν. ,διερεύνησε την σχέση των αγωνιστών GnRH με τον καταγματικό κίνδυνο σε ασθενείς με καρκίνο προστάτη και δημοσιεύτηκε στο J Urol. τον Ιανουάριο του 2006.Χρησιμοποιώντας μια βάση δεδομένων ιατρικών απαιτήσεων από 16 μεγάλες Αμερικανικές εταιρίες,συγκεντρώθηκε μια ομάδα 3779 ανδρών με καρκίνο προστάτη που έλαβαν θεραπεία με αγωνιστή GnRH και μια ομάδα ελέγχου 8341 ανδρών με καρκίνο προστάτη,οι οποίοι δεν έλαβαν τέτοια θεραπεία.Απο την μελέτη αποκλείστηκαν άνδρες με οστικές μεταστάσεις,και συγκρίθηκαν τα

ποσοστά,οποιοιδήποτε κλινικού κατάγματος,κατάγματος ισχίου,και κατάγματος σπονδυλικής στήλης μεταξύ των δύο ομάδων.

Το ποσοστό οποιουδήποτε κλινικού κατάγματος ήταν 7,91/100 vs 6,55/100 ανθρωπο-έτη σε άνδρες που έλαβαν σε σχέση με αυτούς που δεν έλαβαν αγωνιστή GnRH (σχετικός κίνδυνος 1.21, 95% CI 1.09 to 1.34). Τα ποσοστά κατάγματος ισχίου (σχετικός κίνδυνος 1.76, 95% CI 1.33 to 2.33) και σπονδυλικού κατάγματος (σχετικός κίνδυνος 1.18, 95% CI 0.94 to 1.48) ήταν επίσης αυξημένα σε άνδρες που έλαβαν αγωνιστή GnRH. Στις πολυπαραγοντικές αναλύσεις η θεραπεία με αγωνιστές GnRH ήταν ανεξάρτητος παράγοντας πρόβλεψης του καταγματικού κινδύνου.^[52]

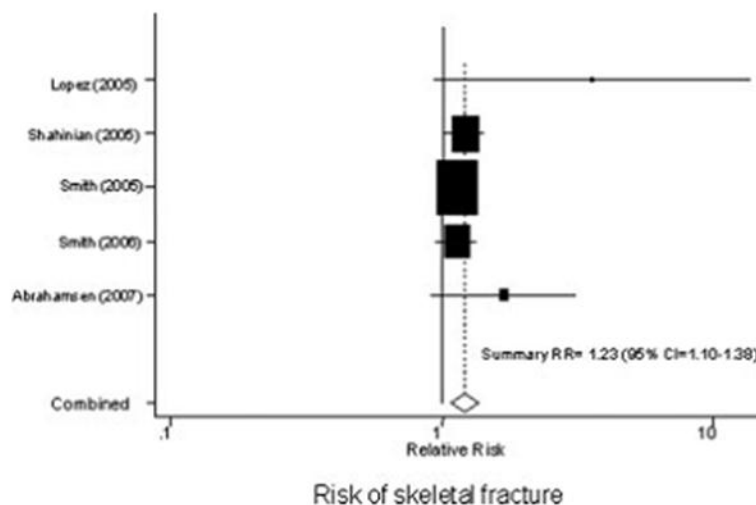
Η τελευταία μελέτη πραγματοποιήθηκε από τον Abrahamsen B. και συν.,αξιολόγησε τον καταγματικό κίνδυνο σε Δανούς με καρκίνο προστάτη σε πανεθνικό επίπεδο και δημοσιεύτηκε στο BJU Int. τον Οκτώβριο του 2007.Ο σκοπός της μελέτης ήταν να αξιολογήσει τον καταγματικό κίνδυνο που αναλογούσε στον καρκίνο του προστάτη και τις επιπτώσεις στην αύξηση αυτού του κινδύνου από την έκθεση σε αγωνιστές GnRH και αντιανδρογόνα.Η ανάλυση συμπεριέλαβε 15716 άνδρες ηλικίας >50 έτη,οι οποίοι παρουσιάστηκαν με κάταγμα σε οποιοδήποτε νοσοκομείο της Δανίας το 2000 και 47147 άνδρες που σχημάτισαν την ομάδα ελέγχου.Μιά προγενέστερη διάγνωση καρκίνου προστάτη είχε καταγραφεί στο 1,3% των ανδρών της ομάδας ελέγχου και 2,5% των ανδρών με κάταγμα.

Ο καρκίνος προστάτη σχετιζόταν με αυξημένο σχετικό λόγο (95% όρια αξιοπιστίας) για όλα τα κατάγματα της τάξης του 1,8 (1,6-2,1),για κατάγματα ισχίου της τάξης του 3,7 (3,1-4,4),αλλά χωρίς αυξημένο κίνδυνο για σπονδυλικά κατάγματα.Ο αυξημένος καταγματικός κίνδυνος έγινε εμφανής αρκετά νωρίς μετά την διάγνωση και παρέμεινε σημαντικός ακόμα και στους ασθενείς με μακροχρόνια επιβίωση.Η θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού,με σχετικό λόγο της τάξης του 1.7 (1.2-2.5; P < 0.01) και ή ορχεκτομή με σχετικό λόγο

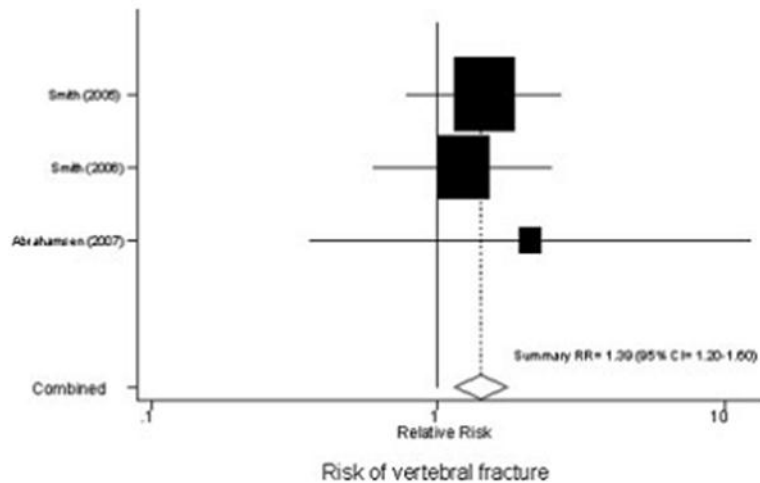
επίσης 1.7 (1.2-2.4; $P < 0.01$) συνέβαλαν στον συνολικό καταγματικό κίνδυνο. Συνολικά ένα ποσοστό της τάξης του 3.1% των καταγμάτων ισχίου σε Δανούς μεγαλύτερους των 50 ετών μπορεί να αποδοθεί στον καρκίνο του προστάτη.^[53]

Ο σχετικός κίνδυνος που προέκυψε από τις μελέτες για οποιοδήποτε σκελετικό κάταγμα, ή για σπονδυλικό κάταγμα παρουσιάζεται στις εικόνες 4.6 και 4.7 αντίστοιχα.

ΕΙΚΟΝΑ 4.6. Διάγραμμα δάσος σχετικών κινδύνων μελετών που διερεύνησαν την σχέση θεραπείας ανδρογονικού αποκλεισμού και σκελετικού κατάγματος. Το RR υποδηλώνει σχετικό κίνδυνο; 95% CI με 95% ορία εμπιστοσύνης (τροποποιημένη από Lockwood G. Taylor και συν)



ΕΙΚΟΝΑ 4.7. Διάγραμμα δάσος σχετικών κινδύνων μελετών που διερεύνησαν την σχέση θεραπείας ανδρογονικού αποκλεισμού και σπονδυλικού κατάγματος. Το RR υποδηλώνει σχετικό κίνδυνο; 95% CI με 95% ορία εμπιστοσύνης (τροποποιημένη από Lockwood G.Taylor και συν)



Συμπερασματικά ο καρκίνος προστάτη, η ορχεκτομή και η χρήση ADT σχετίζονται με σημαντικά αυξημένο καταγματικό κίνδυνο, ιδιαίτερα του ισχίου. Ο κίνδυνος κατάγματος ισχίου, δεν περιορίζεται στους γηραιότερους άνδρες, και δεν γίνεται αμελητέος παρά την αυξημένη θνησιμότητα σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο προστάτη.

Από τις ανωτέρω μελέτες, καταδεικνύεται ότι η θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού σε ασθενείς με καρκίνο προστάτη οδηγεί όχι μόνο στην πρόκληση σοβαρής οστεοπόρωσης, αλλά και στην σοβαρότερη κλινική έκφραση αυτής, που είναι ο αυξημένος καταγματικός κίνδυνος. Οι επιπτώσεις των καταγμάτων είναι ιδιαίτερα σημαντικές και θα συζητηθούν στο αμέσως επόμενο κεφάλαιο.

4.5.Επιπτώσεις καταγμάτων σε ασθενείς με καρκίνο προστάτη υπο θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού

Οπώς αναφέρθηκε παραπάνω η θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού σχετίζεται με αυξημένο καταγματικό κίνδυνο σε ασθενείς

με καρκίνο προστάτη.Το σημαντικότερο όμως είναι πως επηρεάζει το γεγονός αυτό, την παθογένεια της συγκεκριμένης ομάδας ασθενών.

Σε μια μελέτη από τον Resnick MI. και συν. το 2002 μελετήθηκε η σχέση μεταξύ σκελετικών καταγμάτων με την ολική επιβίωση σε άνδρες με καρκίνο προστάτη.Η μελέτη,συμπεριέλαβε 195 άνδρες με καρκίνο προστάτη,οι οποίοι είχαν λάβει χρόνια θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού και αξιολογήθηκαν για την ιστορία και τον τύπο καταγμάτων τους.Απο τους 195 άνδρες,οι 24 ανέφεραν σπονδυλικό κάταγμα από την διάγνωση της νόσου.Η μέση ολική επιβίωση ήταν 121 μήνες σε άνδρες χωρίς ιστορικό και 160 μήνες σε άνδρες με ιστορικό κατάγματος από την διάγνωση καρκίνου προστάτη ($p = 0.04$).Το ιστορικό σκελετικού κατάγματος παρέμενε ως αρνητικός προγνωστικός παράγοντας για την επιβίωση των ασθενών στην διαδοχική αθροιστική ανάλυση παλινδρόμησης (forward stepwise regression analysis) ($RR = 7.4$, $p = 0.007$).Τα αποτελέσματα αυτά υποδηλώνουν ότι το κάταγμα αποτελεί ένα ανεξάρτητο δυσμενή προγνωστικό παράγοντα για την επιβίωση σε ασθενείς με καρκίνο προστάτη^[54].

Σε μια εξίσου σημαντική μελέτη από τον Beebe-Dimmer JL και συν., του 2012,μελετήθηκε η εκλογή του χρόνου θεραπείας ανδρογονικού αποκλεισμού σε σχέση με τον καταγματικό κίνδυνο σε ηλικιωμένους ασθενείς με καρκίνο προστάτη στις Η.Π.Α.

Στην μελέτη λήφθησαν στοιχεία από την συνδεδεμένη βάση δεδομένων του SEER(Surveillance, Epidemiology, and End Results program) και του Medicare,και μελετήθηκε πέρα από την σχέση μεταξύ της επίπτωσης των καταγμάτων και της έκθεσης(δόση-χρονική διάρκεια) στην θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού,και η σχέση μεταξύ καταγμάτων και θνησιμότητας στους συγκεκριμένους ασθενείς. Μελετήθηκαν 80844 ασθενείς,και η θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού σχετίστηκε με αυξημένη συχνότητα καταγμάτων, τόσο στην ομάδα ασθενών με μεταστάσεις(αναλογία κινδύνου(aHR) = 1.34;

95% διάστημα αξιοπιστίας [CI] = 1.29-1.39),όσο και στην ομάδα των ασθενών χωρίς μεταστάσεις(aHR = 1.51; 95%CI = 1.36-1.67).Η συχνότητα των καταγμάτων αυξανόταν με την αυξανόμενη αθροιστική δόση GnRH αναλόγων,αλλά μειωνόταν με τον αυξανόμενο αριθμό μήνων από την τελευταία δόση σε κάθε δοσολογική κατηγορία.Τέλος το ποσοστό θνησιμότητας διπλασιάστηκε στους άνδρες που είχαν υποστεί κάταγμα μετά την διάγνωση του καρκίνου,σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν υποστεί(aHR = 2.05; 95%CI = 1.98-2.12).^[55]

Οι δύο προηγούμενες μελέτες ήταν στοχευμένες σε ασθενείς με καρκίνο προστάτη υπο θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού και γι' αυτό τα αποτελέσματα τους ήταν ιδιαίτερα σημαντικά στην κατανόηση της παθογένειας από κατάγματα στην συγκεκριμένη ομάδα ασθενών. Η αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα,η οποία προκύπτει από τα οστεοπορωτικά κατάγματα,έχει όμως αποδειχθεί και από μεγάλες μελέτες,οι οποίες μελέτησαν ευρύτερες πληθυσμιακές ομάδες.

Σε μια μελέτη παρατήρησης από τον Center JR το 1999,μελετήθηκε η θνησιμότητα μετά από όλους τους τύπους οστεοπορωτικών καταγμάτων σε ηλικιωμένους(>60) άνδρες και γυναίκες.Η μελέτη ήταν μια προοπτική μελέτη κόορτης που περιέλαβε 2413 γυναίκες και 1898 άνδρες της ημιαστικής πόλης του Dubbo,της Αυσταλίας και μελέτησε τα οστεοπορωτικά κατάγματα που συνέβησαν μεταξύ του 1989 και του 1994 και την σχέση τους με την θνησιμότητα των ασθενών

Τα αποτελέσματα από την μελέτη ήταν,οτί όλα τα μείζονα κατάματα σχετίζονταν με αυξημένη θνησιμότητα σε όλες τις ομάδες ασθενών που μελετήθηκαν,με την θνησιμότητα όμως να είναι ιδιαίτερα αυξημένη στους άνδρες.^[56]

Στις Η.Π.Α. σύμφωνα με μια μελέτη του Orsini LS και συν. 1,5 εκατομμύρια σχετιζόμενα με την οστεοπόρωση κατάγματα συμβαίνουν κάθε χρόνο.Περίπου 30% των ασθενών με κάταγμα ισχίου εισάγονται στο νοσοκομείο ένα χρόνο μετά το καταγματικό συμβάν.Τα σπονδυλικά κατάγματα έχουν σχετιστεί με δυσκολία στην

επιτέλεση καθημερινών δραστηριοτήτων, αυξημένο κίνδυνο για κάταγμα κόπωσης και περισσότερες επισκέψεις στον γιατρό για πόνο στην πλάτη.^[57]

Στις μελέτες των Smith και συν αλλά και Shahinian και συν.^[45-47], οι οποίες αναφέρθηκαν στο κεφάλαιο **4.4** φάνηκε ότι οι άνδρες με μη μεταστατικό καρκίνο προστάτη που έλαβαν θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να χρειαστούν σχετιζόμενη με το κάταγμα εισαγωγή στο νοσοκομείο σε σχέση με αυτούς που δεν έλαβαν ανάλογη θεραπεία (4,9% vs 2,2%, $P < 0,001$). Η απώλεια μυϊκής μάζας και δύναμης λόγω της θεραπείας με ADT, φαίνεται ότι συμβάλλουν στον αυξημένο καταγματικό κίνδυνο που διατρέχουν οι άντρες αυτοί.

Αναφορά πρέπει να γίνει και στην Καναδική Πολυκεντρική Μελέτη για την Οστεοπόρωση (Multicentre Osteoporosis Study [CaMos]) που δημοσιεύτηκε από τον Sawka AM και συν. το 2005. Η μελέτη ανέφερε ότι τα κατάγματα ισχίου, σπονδυλικής στήλης, αντιβραχίου, πυέλου ή πλευρών σε άνδρες και γυναίκες άνω των 50 ετών σχετίζονται με μειωμένη σωματική λειτουργικότητα (π.χ. βάδισμα, ανέβασμα κλίμακας, ψώνια) αλλά και περιορισμό της ικανότητας για επιτέλεση της εργασίας τους.^[58]

Τέλος ιδιαίτερη αναφορά πρέπει να γίνει και στο κόστος, που προκύπτει για το σύστημα υγείας από τα κατάγματα. Το κόστος για τα σχετιζόμενα με την οστεοπόρωση κατάγματα στις Η.Π.Α. το 2005 εκτιμήθηκε στο ποσο των 16,9 δις.\$ με αυτά των ανδρών να αναλογούν σε 4,1 δις\$.

Σε μια αναδρομική μελέτη που χρησιμοποίησε ιατρικές απαιτήσεις (1997-2001) για ένδο και εξωνοσοκομειακές υπηρεσίες περισσότερων από 61000 οστεοπορωτικών ανδρών και γυναικών, οι ασθενείς με οστεοπόρωση και σχετιζόμενο κάταγμα είχαν διπλάσιο συνολικό υγειονομικό κόστος σε σχέση με τους οστεοπορωτικούς ασθενείς

χωρίς κατάγμα (\$15,942 vs \$6,476) και πάνω από τριπλάσιο από τους ασθενείς χωρίς οστεοπόρωση (\$15,492 vs \$4,658).^[57]

5.Θεραπευτικές παρεμβάσεις σε ασθενείς με καρκίνο προστάτη υπο θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού

5.1.Εισαγωγή

Οπώς έγινε φανερό από τις μελέτες που αναφέρθηκαν στα προηγούμενα κεφάλαια η θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού σε ασθενείς με καρκίνο προστάτη αποτελεί ,ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση οστεοπορωτικών καταγμάτων.Εχόντας σαν δεδομένο την αυξημένη παθογένεια που προκύπτει από τα κατάγματα,απαιτούνται προληπτικές και θεραπευτικές προσπάθειες ειδικά για την συγκεκριμένη ομάδα ασθενών. Αναγνωρίζοντας τον αυξημένο κίνδυνο κατάγματος,οι κατευθυντήριες οδηγίες του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων που αφορούν στη φαρμακολογική θεραπεία της οστεοπόρωσης υπογραμμίζουν ότι στους άνδρες ανώ των 50 ετών που λαμβάνουν αντιανδρογονική θεραπεία για καρκίνο προστάτη για την έναρξη θεραπείας απαιτείται,μόνο η ύπαρξη χαμηλής οστικής μάζας (T-score μεταξύ -1 και -2,5) και κίνδυνο να υποστούν μέσα στην επόμενη δεκαετία κάποιο από τα μείζονα οστεοπορωτικά κατάγματα της τάξης 10-20% (όπως αυτός υπολογίζεται με το εργαλείο FRAX)^[59]

Παρακάτω θα αναφερθούν οι σημαντικότερες έρευνες,οι οποίες μελέτησαν την δραστικότητα των συνήθων θεραπευτικών μέσων που χρησιμοποιούνται στην θεραπεία της οστεοπόρωσης,αλλα και καινούριων φαρμακευτικών σκευασμάτων που ενδέχεται να βοηθήσουν σημαντικά και στοχευμένα τους ασθενείς με καρκίνο προστάτη υπο θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού.

5.2.Αλλαγές στον τρόπο ζωής-ασβέστιο-βιταμίνη D

Οι αλλαγές στον τρόπο ζωής για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης,περιλαμβάνουν την άσκηση,την διακοπή του καπνίσματος και την ήπια κατανάλωση αλκοόλ και καφεΐνης.Κατά τη διάρκεια της ενήλικης ζωής η δυνατότητα της άσκησης να αυξάνει την οστική μάζα είναι ελάχιστη αλλά η θετική της επίδραση στη μυική δύναμη σε όλες τις ηλικίες ωφελεί έμμεσα τα οστά,διατηρώντας την ισορροπία και τον συντονισμό και μειώνοντας τον κίνδυνο των πτώσεων.Επιπροσθέτως,οι άνδρες άνω των 50 ετών φαίνεται ότι πρέπει να έχουν μια συνολική πρόσληψη της τάξης των 1500mg ασβεστίου και 800 IU βιταμίνης D ημερησίως.Σύμφωνα όμως με τις οδηγίες του 2002 της εταιρίας οστεοπόρωσης του Καναδά,ενώ η επάρκεια σε ασβέστιο και βιταμίνη D (είτε διαιτητική είτε με την μορφή συμπληρωμάτων) είναι ουσιώδη στοιχεία στην πρόληψη και θεραπεία της οστεοπόρωσης,είναι ανεπαρκή από μόνα τους ως θεραπεία.^[60]

5.3 Διφωσφονικά

Τα διφωσφονικά είναι συνθετικά ανάλογα του πυροφωσφορικού οξέος με τη διαφορά ότι στην αλυσίδα P-O-P έχει αντικατασταθεί το άτομο του οξυγόνου με ένα άτομο άνθρακα (P-C-P).Λόγω της χημικής τους ομοιότητας με το πυροφωσφορικό οξύ τα διφωσφονικά δεσμεύονται στους κρυστάλλους του υδροξυαπατίτη και προσλαμβάνονται από τις ώριμες οστεοκλάστες μαζί με τα υπόλοιπα προϊόντα της οστεοκλαστικής αποδόμησης.Η δράση τους είναι αντιστεοκλαστική και γι'αυτό μπορούν να χρησιμοποιηθούν θεραπευτικά σε παθήσεις με αυξημένη οστεοκλαστική δράση.Ο ρόλος τους στην θεραπευτική αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης είναι καλά τεκμηριωμένος,και παρακάτω αναφέρονται οι σημαντικότερες μελέτες χρήσης διφωσφονικών στους άνδρες με καρκίνο προστάτη υπο θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού.

Μεταξύ των μελετών που χρησιμοποίησαν διφωσφονικά,πρέπει να κάνουμε ιδιαίτερη μνεία σε 3 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες με

εικονικό φάρμακο,οι δύο εκ των οποίων χρησιμοποίησαν ζολενδρονικό οξύ,ενώ η τρίτη αλενδρονάτη.Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο σε αυτές τις μελέτες ήταν η αξιολόγηση της οστικής πυκνότητας ένα χρόνο μετά την έναρξη θεραπείας ανδρογονικού αποκλεισμού.

Το 2003 ο Smith και συν. τυχαιοποίησαν 106 ασθενείς με καρκίνο προστάτη σταδίου ΜΟ,οι οποίοι ξεκινούσαν θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού,να λάβουν είτε 4mg ζολενδρονικού οξέος είτε placebo κάθε 3 μήνες για ένα έτος.Μετά την τυχαιοποίηση 55 ασθενείς έλαβαν ζολενδρονικό οξύ,ενώ 51 εικονικό φάρμακο.Σε όλους τους ασθενείς,δόθηκαν οδηγίες για λήψη συμπληρώματος ασβεστίου (500mg) και πολυβιταμίνης η οποία περιείχε βιταμίνη D (400 IU) κάθε μέρα.Η πρώτη παράμετρος που μελετήθηκε ήταν η ποσοστιαία αλλαγή της οστικής πυκνότητας στην ΟΜΣΣ (L2–L4) μετρημένη με DEXA.Επίσης μετρήθηκε η οστική πυκνότητα και σε άλλα σημεία του σκελετού.Η οστική πυκνότητα στην ΟΜΣΣ αυξήθηκε 5,6% σε ένα χρόνο στην ομάδα του ζολενδρονικού ($P<0.001$) και μειώθηκε 2,2% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.Η διαφορά του 7.8% (95% confidence interval (CI): 5.6%–10.0%) σαν μέση ποσοστιαία διαφορά σε ένα χρόνο μεταξύ των δύο ομάδων ήταν στατιστικά σημαντική ($P<0.001$).Στην ομάδα του ζολενδρονικού οξέος, η οστική πυκνότητα αυξήθηκε σημαντικά στον αυχένα του μηριαίου,τον τροχαντήρα και το ολικό ισχίο.Η μέση ποσοστιαία διαφορά διέφερε σημαντικά μεταξύ της ομάδας του ζολενδρονικού και της ομάδας του εικονικού φαρμάκου στον αυχένα του μηριαίου,στον τροχαντήρα και στο ολικό ισχίο ($P<0.001$),αλλά όχι στο μη επικρατές αντιβράχιο.Δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές ως προς τις ανεπιθύμητες ενέργειες στις δύο ομάδες.^[61]

Τέσσερα χρόνια αργότερα ο Michaelson και συν. αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα της ετήσιας χορήγησης ζολενδρονικού οξέος σε άνδρες που λάμβαναν θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού για

καρκίνο προστάτη. Όλοι οι συμμετέχοντες είχαν μη μεταστατικό και μη εξελισσόμενο καρκίνο προστάτη υπό θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού με GnRH αγωνιστή κατά την έναρξη της μελέτης. Σαραντατέσσερις ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στο να λάβουν ζολενδρονικό οξύ 4mg (n=22) ή εικονικό φάρμακο (n=22) ενδοφλεβίως μόνο την πρώτη μέρα της μελέτης. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν ασβεστό (500mg) και πολυβιταμίνη η οποία περιείχε βιταμίνη D (400 IU). Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η ποσοστιαία αλλαγή στην οστική πυκνότητα της προσθιοπίσθιας ΟΜΣΣ από την αρχή της μελέτης μέχρι την συμπλήρωση ενός έτους. Η μέση οστική πυκνότητα στην προσθιοπίσθια ΟΜΣΣ μειώθηκε $3.1\% \pm 1.0\%$ στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου με την συμπλήρωση ενός έτους. Αντίθετα η οστική πυκνότητα αυξήθηκε $4.0\% \pm 1.0\%$ στην ομάδα του ζολενδρονικού οξέος ($P < 0.001$). Η διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων στην ποσοστιαία αλλαγή της οστικής πυκνότητας από την αρχή της μελέτης μέχρι τους 12 μήνες ήταν 7.1% (95% CI: $4.2\% - 10.0\%$). Οι μέσες ποσοστιαίες αλλαγές στην οστική πυκνότητα του ολικού ισχίου και τροχαντήρα επίσης διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων. Η διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων στην ποσοστιαία αλλαγή της οστικής πυκνότητας από την αρχή της μελέτης μέχρι τους 12 μήνες ήταν 2.6% (95% CI: $0.8\% - 4.2\%$) για το ολικό ισχίο 3.1% (95% CI: $0.9\% - 5.3\%$) για τον τροχαντήρα και 4.4% (95% CI: $-0.1\% - 4.4\%$) για τον αυχένα του μηριαίου. Και σε αυτή την μελέτη δεν αναφέρθηκαν ιδιαίτερες ανεπιθύμητες ενέργειες σε καμία από τις δύο ομάδες.^[62]

Στην τρίτη τυχαιοποιημένη μελέτη του 2007 από τον Greenspan SL και συν., μελετήθηκε το αποτέλεσμα της χορηγησης από του στόματος αλενδρονάτης μια φορά εβδομαδιαίως σε ασθενείς με καρκίνο προστάτη που λάμβαναν θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού. Η μελέτη ήταν διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο και περιέλαβε 112 ασθενείς με μη μεταστατικό καρκίνο

προστάτη που λάμβαναν αγωγή με ADT.Στην ομάδα των ασθενών που έλαβε αλενδρονάτη,η οστική πυκνότητα αυξήθηκε μέσα σε ένα χρόνο 3.7% (95% CI, 2.8% to 4.6%; $P < 0.001$) στην σπονδυλική στήλη και 1,6% (CI, 0.4% to 2.8%; $P = 0.008$) στον αυχένα του μηριαίου.Αντίθετα η ομάδα που έλαβε placebo είχε απώλειες της τάξης του 1.4% (CI, -2.7% to - 0.03%; $P = 0.045$) στην σπονδυλική στήλη και 0.7% (CI, -1.5% to 0.01%; $P = 0.081$) στον αυχένα του μηριαίου.Στους 12 μήνες,η διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ήταν 5,1% (CI, 3.5 to 6.7 percentage points; $P < 0.001$) στην σπονδυλική στήλη και 2,3%(CI, 1.0 to 3.7 percentage points; $P < 0.001$) στο αυχένα του μηριαίου.Πρέπει να σημειωθεί ότι και οι δύο ομάδες ελάμβαναν ασβέστιο και βιταμίνη D,ενώ δεν υπήρχε διαφορά ως προς τις ανεπιθύμητες ενέργειες.^[63]

Το 2008 σε μελέτη που δημοσιεύτηκε στο J Clin Oncol. ο Greenspan SL και συν.,ερεύνησε την σκελετική υγεία των ανδρών με καρκίνο προστάτη υπο θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού μετά την συνέχιση, απόσυρση ή καθυστέρηση χορήγησης αλενδρονάτης.Συμπεριλήφθησαν 112 άνδρες με μη μεταστατικό καρκίνο προστάτη υπο θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού ,οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε αλενδρονάτη 70mg μία φορά εβδομαδιαίως είτε εικονικό φάρμακο σε μια διπλή τυφλή,μερικώς διασταυρούμενη μελέτη,με μια δεύτερη τυχαιοποίηση τον χρόνο 2,γι'αυτούς που έλαβαν αρχικά ενεργή θεραπεία.

Τα συμπεράσματα από την συγκεκριμένη μελέτη ήταν ότι ανάμεσα στους άνδρες με μη μεταστατικό καρκίνο προστάτη ,οι οποίοι ελάμβαναν θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού η εβδομαδιαία χορήγηση αλενδρονάτης βελτίωσε την οστική πυκνότητα και μείωσε την οστική εναλλαγή.Το δεύτερο έτος θεραπείας με αλενδρονάτη παρέχει επιπρόσθετη ωφέλεια για τα οστά,ενώ η διακοπή της εχει σαν αποτέλεσμα την οστική απώλεια και την αυξημένη οστική εναλλαγή.

Καθυστέρηση στη θεραπεία με διφωσφονικά φαίνεται επιζήμια για την υγεία των οστών.^[64]

Ο Smith MR και συν. σε μελέτη του 2001,διερεύνησε την αποτελεσματικότητα της παμιδρονάτης στην πρόληψη της οστικής απώλειας,κατά την διάρκεια θεραπείας ανδρογονικού αποκλεισμού για καρκίνο προστάτη.Η μελέτη ητάν διάρκειας 48 εβδομάδων και τυχαιοποίησε 47 άνδρες με προχωρημένο ή υποτροπιάζοντα καρκίνο προστάτη χωρίς οστικές μεταστάσεις,να λάβουν είτε μόνο λευπρολίδη,είτε λευπρολίδη μαζί με παμιδρονάτη (60 mg ενδοφλεβίως κάθε 12 εβδομάδες).Η οστική πυκνότητα της ΟΜΣΣ και του εγγύς μηριαίου οστού μετρήθηκε με την βοήθεια DEXA.Η οστική πυκνότητα του σπογγώδους οστού της ΟΜΣΣ εκτιμήθηκε με την χρήση ποσοτικής αξονικής τομογραφίας.

Σε άνδρες που έλαβαν θεραπεία μόνο με λευπρολίδη , η μέση (+ /-SE) οστική πυκνότητα μειώθηκε κατά $3,3 \pm 0,7$ τοις εκατό στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, $2,1 \pm 0,6$ τοις εκατό στον τροχαντήρα, και $1,8 \pm 0,4$ τοις εκατό στο ολικό ισχίο,ενώ η μέση σπογγώδης οστική πυκνότητα της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης μειώθηκε κατά $8,5 \pm 1,8$ τοις εκατό ($p < 0,001$ για κάθε σύγκριση με την τιμή βάσης). Σε αντίθεση, η μέση οστική πυκνότητα δεν μεταβλήθηκε σημαντικά σε οποιαδήποτε θέση του σκελετού σε άνδρες που έλαβαν λευπρολίδη μαζί με παμιδρονάτη. Υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων στις μέσες αλλαγές στην οστική πυκνότητα σε 48 εβδομάδες στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης ($P < 0,001$),στον τροχαντήρα ($P = 0,003$),στο ολικό ισχίο ($P = 0,005$) και στο σπογγώδες οστό της ΟΜΣΣ. ($P = 0,02$).^[65]

Η αποτελεσματικότητα των διφωσφονικών στην διατήρηση της οστικής πυκνότητας σε άνδρες με καρκίνο προστάτη υπο θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού,καταδεικνύεται και από δύο ιταλικές μελέτες από την ομάδα του Morabito N και την ομάδα του Magno C,οι

οποίες μελέτησαν ένα σχετικά καινούριο διφωσφονικό την νεριδρονάτη.Καί οι δύο μελέτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η νεριδρονάτη βοηθάει σημαντικά στην μείωση της οστικής απώλειας στους άνδρες με καρκίνο προστάτη υπο ADT.^[66-67]

Πέραν των μελετών που αναφέρθηκαν παραπάνω,σημαντικές ήταν και οι μελέτες από το Ryan και συν.^[68-69],που μελέτησε την επίδραση της ενδοφλέβιας χορήγησης ζολενδρονικού οξέος, αλλά και μια αντίστοιχη έρευνα από τον Israeli και συν.^[70].Ολές οι μελέτες ανέφεραν βελτίωση της οστικής πυκνότητας σε άνδρες με καρκίνο προστάτη υπο ADT.Στον πίνακα 5-1 παρουσιάζονται οι σημαντικότερες τυχαιοποιημένες μελέτες με διφωσφονικά, καθώς και με τις άλλες θεραπευτικές παρεμβάσεις που θα αναφερθούν στα επόμενα κεφάλαια σε άνδρες με καρκίνο προστάτη υπο ADT.

ΠΙΝΑΚΑΣ 5-1:Δημοσιευμένες τυχαιοποιημένες μελέτες σχετικά με την θεραπεία της οστικής απώλειας σε άνδρες με καρκίνο προστάτη υπο θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού(τροποποιημένο από Fred Saad και συν.)

ADT	ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ (ΕΤΟΣ)	N	ΣΚΕΛΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΚΥΡΙΟ ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΟ ΣΗΜΕΙΟ	ΚΥΡΙΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ*	ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ
Διφωσφονικά- Αλενδρονάτη	Greenspan και συν. (2007)	112	Αλενδρονάτη 70mg po q ανά εβδομάδα vs placebo	1 Ετός	BMD	Αλενδρονάτη >placebo(Σ.Σ.,Α.Μ)	ΜΣΣ
Διφωσφονικά- Αλενδρονάτη	Greenspan και συν. (2008)	112	Συνέχιση αλενδρονάτης 70mg po q ανά εβδομάδα vs διασταυρωση στο σκέλος placebo vs διασταύρωση σε αλενδρονάτη	2 Ετή(επανατυχα ιοποίηση μετα το 1ο έτος)	BMD	Αλενδρονάτη/Αλενδρονάτη >Αλενδρονάτη/placebo,place bo/Αλενδρονάτη(Σ.Σ.,Α.Μ. ,Ο.Ι.)	ΜΣΣ
Διφωσφονικά- Νεριδρονάτη	Morabito και συν. (2004)	48	Νεριδρονάτη 25 mg IM q 1μήνα vs καμίας παρέμβασης	1 Ετός	BMD	Νεριδρονάτη >Καμίας παρέμβασης (Σ.Σ ,Α.Μ.)	Καμία σχετική
Διφωσφονικά- Νεριδρονάτη	Magno και συν. (2005)	60	Μέγιστος ανδρογονικός αποκλεισμός(Α) ή Βικαλουταμίδη(Β) με νεριδρονάτη25 mg IM q 1μήνα(Α2 Β2) vs χωρίς αυτή (Α1 Β1)	1 Ετός	BMD	Σκέλη με Νεριδρονάτη >Σκέλη χωρίς Νεριδρονάτη	Καμία σχετική
Διφωσφονικά- Παμιδρονάτη	Diamond και συν.(2001)	21	Παμιδρονάτη 90mg IV vs placebo(διασταύρ ωση στους 6 μήνες)	1 Ετός	BMD	Παμιδρονάτη >placebo (Σ.Σ.,Α.Μ)	Καμία αναφορά
Διφωσφονικά- Παμιδρονάτη	Smith και συν.(2001)	47	Παμιδρονάτη 60mg IV q 3 μήνες vs καμία παρέμβαση	1 Ετός 9(διασταύρωσ η στους 6 μήνες)	BMD	Παμιδρονάτη >Καμία παρέμβαση(Σ.Σ.,Ο.Ι ,Τροχαντήρα)	2 αποσύρσεις(αγγειόσπασμα- διαταραχές μνήμης) στην ομάδα της παμιδρονάτης-3 αντιδράσεις οξείας φάσης στην ομάδα παμιδρονάτης

ADT	ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ (ΕΤΟΣ)	N	ΣΚΕΛΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΚΥΡΙΟ ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΟ ΣΗΜΕΙΟ	ΚΥΡΙΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ*	ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ
Διφωσφονικά- Ζολενδρονικό οξύ	Ryan και συν. (2006)	122	Ζολενδρονικό οξύ 4mg IV q 3μήνες vs placebo	1 Ετός	BMD	Ζολενδρονικό οξύ >placebo (Σ.Σ.,Α.Μ.,Ο.Ι.)	Ναυτία πιο συχνή στην ομάδα του ζολενδρονικού οξέος-κατά τα λοιπά ΜΣΣ
Διφωσφονικά- Ζολενδρονικό οξύ	Ryan και συν. (2007)	42	Ζολενδρονικό οξύ 4mg IV q 3μήνες vs placebo	1 Ετός, διπλή τυφλή	BMD	Ζολενδρονικό οξύ >placebo (Σ.Σ.,Α.Μ.)	ΜΣΣ
Διφωσφονικά- Ζολενδρονικό οξύ	Michaelson και συν. (2007)	40	Ζολενδρονικό οξύ 4mg IV(μία δόση)3μήνες vs placebo	1 Ετός	BMD	Ζολενδρονικό οξύ >placebo (Σ.Σ.,Ο.Ι.)	Μη σοβαρές ανεπιθύμητες σχετιζόμενες με την θεραπεία
Διφωσφονικά- Ζολενδρονικό οξύ	Israeli και συν. (2007)	215	Ζολενδρονικό οξύ 4mg IV q 3μήνες vs placebo	1 Ετός	BMD	Ζολενδρονικό οξύ >placebo (Σ.Σ.,Ο.Ι.)	ΜΣΣ-Τραυματικά κατάγματα για 2 άτομα στην ομάδα του ζολενδρονικού οξέος για 3 στην ομάδα placebo
SERMs- Ραλοξιφαίνη	Smith (2004)	48	Ραλοξιφαίνη 60mg ημερησίως vs καμία παρέμβαση	12 μήνες ανοικτή	BMD	Ραλοξιφαίνη > καμία παρέμβαση (Ο.Ι.)	Καλά ανεκτή
SERMs- Τορεμιφαίνη	Steiner (2004)	46	Τορεμιφαίνη vs placebo	6 μήνες	BMD	Τορεμιφαίνη > Placebo	Επιπρόσθετη μείωση των εξάψεων
Μη στεροειδή αντιανδρογόνα- Bicalutamide	Smith (2004)	52	Bicalutamide vs Λευπρολίδη	12 μήνες ανοικτή	BMD	Bicalutamide >Λευπρολίδη (Σ.Σ.)	Επιπρόσθετη μείωση της λιπώδους μάζας, της κόπωσης, της απώλειας libido και των εξάψεων
Αντι σώματα έναντι RANKL- Denosumab	Smith και συν.(2009)	1468	Denosumab 60 mg s.c.q 6 μήνες vs placebo	30 μήνες,διπλή τυφλή	BMD	Denosumab >placebo (Ο.Μ.Σ.Σ., Ο.Ι.,Α.Μ.,Π.Α.Κ.)	ΜΣΣ
BMD=Οστική πυκνότητα-Placebo=Εικονικό φάρμακο -Σ.Σ.=Σπονδυλική στήλη-Α.Μ.=Αυχένος-μηριαίου- Ο.Ι.=Ολικό ισχίο-Ο.Μ.Σ.Σ.=Οσφυική μοίρα σπονδυλικής στήλης-Π.Α.Κ.=Περιφερικό άκρο κερκίδας-ΜΣΣ=Μη στατιστικά σημαντικό *Α >Β σημαίνει ότι το Α είχε σημαντικά καλύτερο αποτέλεσμα απο το Β							

Συμπερασματικά όλες οι τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες με διφωσφονικά έδειξαν αύξηση της BMD στην ενεργή ομάδα θεραπείας, ενώ μείωση της BMD αναφέρθηκε στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Ωστόσο, καμία από αυτές τις μελέτες δεν επέδειξε οποιαδήποτε αλλαγή στην οστεοπορωτικό κίνδυνο κατάγματος. Επιπλέον, η επιλογή του φαρμάκου, η οδός χορήγησης (από το στόμα ή ενδοφλέβια) και η βέλτιστη διάρκεια της θεραπείας είναι ακόμη εκκρεμή θέματα των διφωσφονικών σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ADT.

5.4. Εκλεκτικοί τροποποιητές των υποδοχέων των οιστρογόνων (SERMS)

Οι εκλεκτικοί τροποποιητές των υποδοχέων των οιστρογόνων δεσμεύονται σε υποδοχείς οιστρογόνων και προκαλούν τρισδιάστατες μεταβολές του σχήματος τους που καταλήγουν σε διαφορετική γονιδιακή έκφραση. Στα οστά ασκούν οιστρογονική δράση μέσω οιστρογονικών α (ERα) και β υποδοχέων (ERβ) που εκφράζονται τόσο στους οστεοκλάστες όσο και στους οστεοβλάστες. Μετά την

καθιέρωση των SERMs για την αντιμετώπιση της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης, αλλά και λόγω του προαναφερθέντος υπόβαθρου των μειωμένων επιπέδων οιστραδιόλης σε άνδρες με καρκίνο προστάτη υπο θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού,μελετήθηκε η επίδραση τους στην συγκεκριμένη ομάδα ασθενών.

Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη από τον Smith MR και συν που δημοσιεύτηκε στο J Clin Endocrinol Metab. τον Αύγουστο του 2004,μελετήθηκε η επίδραση της ραλοξιφαίνης στην πρόληψη της οστικής απώλειας που προκύπτει από την θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού σε άνδρες με καρκίνο προστάτη.

Η μελέτη ήταν διάρκειας 12 μηνών και αφορούσε άνδρες με μη μεταστατικό καρκίνο προστάτη ($n = 48$) που ελάμβαναν GnRH αγωνιστή και τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ή να μην λάβουν ραλοξιφαίνη (60 mg/d). Η εκτίμηση των αποτελεσμάτων έγινε με μέτρηση της οστικής πυκνότητας της προσθιοπίσθιας οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης και του εγγύς μηριαίου οστού με την χρήση DEXA. Η μέση ($+/-se$) οστική πυκνότητα της προσθιοπίσθιας οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης αυξήθηκε κατά $1,0 + / - 0,9\%$ στους άνδρες που έλαβαν θεραπεία με ραλοξιφαίνη και μειώθηκε κατά $1,0 + / - 0,6\%$ στους άνδρες που δεν έλαβαν ραλοξιφαίνη ($P = 0.07$). Η οστική πυκνότητα στο ολικό ισχίο αυξήθηκε κατά $1,1 + / - 0,4\%$ στους άνδρες που έλαβαν θεραπεία με ραλοξιφαίνη και μειώθηκε κατά $2,6 + / - 0,7\%$ στους άνδρες που δεν έλαβαν ραλοξιφαίνη ($P < 0,001$). Παρόμοιες διαφορές μεταξύ των ομάδων παρατηρήθηκαν στον αυχένα του μηριαίου ($P = 0,06$) και στον τροχαντήρα ($P < 0,001$). Το συμπέρασμα από την μελέτη ήταν ότι σε άνδρες που λαμβάνουν έναν αγωνιστή GnRH, η ραλοξιφαίνη αυξάνει σημαντικά την οστική πυκνότητα του ισχίου και τείνει να αυξήσει την οστική πυκνότητα της σπονδυλικής στήλης^[71]

Ο Smith και συν μελέτησε το 2008,την τορεμιφαίνη ένα εκλεκτικό τροποποιητή του υποδοχέα των οιστρογόνων δεύτερης γενιάς.Επρόκειτο για μια μεγάλη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή η οποία αξιολόγησε κατά πόσο η τορεμιφαίνη θα μπορούσε να μειώσει τη συχνότητα εμφάνισης νέων σπονδυλικών καταγμάτων σε άνδρες υπο ADT. Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας της μελέτης ήταν η συχνότητα εμφάνισης καταγμάτων αστάθειας, η BMD στην σπονδυλική στήλη , το ισχίο και τον αυχένα του μηριαίου, καθώς και οι αλλαγές στους δείκτες οστικού μεταβολισμού και στα λιπίδια του ορού. Η μελέτη περιέλαβε 1284 άτομα που λάμβαναν ADT για ιστολογικά τεκμηριωμένο καρκίνο του προστάτη και οι οποίοι διέτρεχαν αυξημένο κίνδυνο κατάγματος με βάση την ηλικία (άνω των 70 ετών) ,ή την ύπαρξη οστεοπενίας στον αυχένα του μηριαίου ή της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (L1 - L4) . Εξακόσια σαράντα έξι άτομα έλαβαν 80 mg τορεμιφαίνης από το στόμα ημερησίως και 638 έλαβαν εικονικό φάρμακο.Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ,η BMD αυξήθηκε σημαντικά στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης (2,3 % , 95 % CI : 1.6-3.1) ,στο ολικό ισχίο (1,9 % , 95 % CI : 1.3-2.4) και στον αυχένα του μηριαίου (1,9 % , 95 % CI : 1.2 -2,7) στην ομάδα της τορεμιφαίνης ($P < 0,0001$ για κάθε σύγκριση) . Επιπλέον, η 2-ετής επίπτωση εμφάνισης νέων σπονδυλικών καταγμάτων ήταν 4,9 % (23 ασθενείς) στην ομάδα placebo vs. 2.5% (11 ασθενείς) στην ομάδα της τορεμιφαίνης,μια σημαντική μείωση του σχετικού κινδύνου της τάξης του 50% (95% CI: -1.5% to -75.0% $P < 0.05$).Η επίπτωση για όλα τα κατάγματα ήταν 10,1% (47 ασθενείς) στην ομάδα placebo και 6,3% στην ομάδα της τορεμιφαίνης (28 ασθενείς),μια σημαντική μείωση του σχετικού κινδύνου της τάξης του 38% (95% CI: 2.2%-60.2% $P = 0.036$).Παρά το γεγονός ότι η τορεμιφαίνη ήταν σε γενικές γραμμές καλά ανεκτή ,παρατηρήθηκε μια αυξημένη συχνότητα φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων,κυρίως σε άνδρες με γνωστούς

παράγοντες κινδύνου,όπως η μεγάλη ηλικία (80 ετών και άνω).Φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια αναφέρθηκαν σε 17 ασθενείς (2,6%) της ομάδα της τορεμιφαίνης και σε 7 ασθενείς (1,1%) της ομάδας του εικονικού φαρμάκου.

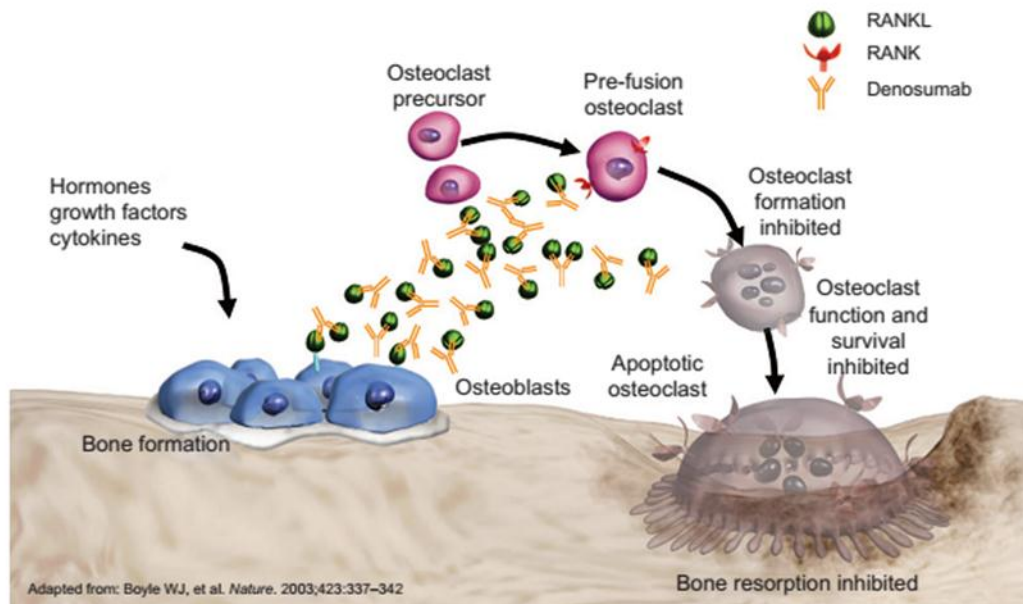
Λόγω αυτών των αποτελεσμάτων ,Ο Smith και συν.,πραγματοποίησε μια post hoc ανάλυση της μελέτης φάσης III για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της τορεμιφαίνης 80 mg σε άνδρες κάτω των 80 ετών. Αυτή η post hoc ανάλυση περιέλαβε 847 άνδρες κάτω των 80 ετών , εκ των οποίων 430 έλαβαν τορεμιφαίνη 80 mg από το στόμα ημερησίως και 417 έλαβαν εικονικό φάρμακο . Τα βασικά χαρακτηριστικά ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων θεραπείας . Η επί τοις εκατό αύξηση της BMD από την έναρξη έως το μήνα 24 ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα της τορεμιφαίνης σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε όλες τις θέσεις που μετρήθηκαν στα άτομα ηλικίας κάτω των 80 ετών. Όπως και στην προηγούμενη μελέτη, η 2ετής επίπτωση νέων σπονδυλικών καταγμάτων ήταν 1 % στην ομάδα της τορεμιφαίνης έναντι 4,8 % στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($P < 0,005$) , που αντιστοιχεί σε μείωση του σχετικού κινδύνου της τάξης του 79,5 % (95 % CI: 29,8 % -94,0 %). Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ,η τορεμιφαίνη μείωσε σημαντικά την επίπτωση των μη τραυματικών καταγμάτων ή την μεγαλύτερη από 7 % απώλεια οστικής μάζας τον 24ο μήνα .Το γεγονός αυτό ισοδυναμούσε με μια μείωση του σχετικού κινδύνου της τάξης του 56,2% (95 % CI : 34,4 % -70,8 %) . Στους άνδρες νεότερους από 80 ετών, η τορεμιφαίνη σχετίστηκε με μια ήπια , μη στατιστικώς σημαντική αύξηση στο ποσοστο των φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων (VTE) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (2.1 % έναντι 1.0 % $P = 0,26$) . Συγκεκριμένα εννέα από τους 430 άνδρες στην ομάδα της τορεμιφαίνης είχαν VTE έναντι τεσσάρων από τους 417 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου^[72]

Παρά τα αισιόδοξα αποτελέσματα που προκύπτουν για την μείωση του καταγματικού κινδύνου με την χρήση της τορεμιφαίνης,ο FDA ζήτησε μια δεύτερη κλινική δοκιμή φάσης III για να προχωρήσει στην έγκριση του φαρμάκου σε άνδρες με καρκίνο προστάτη και οστική απώλεια.Λόγω του κόστους η εταιρία δεν προχώρησε σε διενέργεια της μελέτης,αλλά λόγω των ιδιαίτερα ενθαρρυντικών αποτελεσμάτων από τις προαναφερθείσες μελέτες,είναι πολύ πιθανό η συγκεκριμένη κατηγορία φαρμάκων να παιξεί σημαντικό ρολό στην θεραπευτική μας φαρέτρα στο μέλλον.

5.5 Δενοσουμάμπη

Η δενοσουμάμπη (Denosumab) είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του RANKL και δεσμεύοντας αυτόν τον παράγοντα προκαλεί καταστολή της οστεοκλαστογένεσης και της οστεοκλαστικής δραστηριότητας.Η πιθανή δράση της δενοσουμάμπης παρουσιάζεται στην εικόνα 5-1.

Εικόνα 5-1. Πιθανός μηχανισμός δράσης δενοσουμάμπης στην θεραπεία της οστικής απώλειας σε άνδρες με καρκίνο προστάτη υπο θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού (τροποποιημένο από Boyle WJ και συν. Nature 2003;423:337-342)



Η χορήγηση του έχει εγκριθεί σε άνδρες με καρκίνο του προστάτη και οστική απώλεια, λόγω θεραπείας καταστολής των ανδρογόνων. Η έγκριση δόθηκε με βάση τα αποτελέσματα μιας πολυκεντρικής, τυχαιοποιημένης, διπλής τυφλής μελέτης, η οποία δημοσιεύτηκε στο N.Eng.J Med. από τον Smith MR. και συν. τον Αύγουστο του 2009.^[73]

Η μελέτη περιέλαβε 1468 άνδρες με ορμονοευαίσθητο, μη μεταστατικό καρκίνο του προστάτη, υπο θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε 60mg δενοσουμάμπης υποδόρια ανά εξάμηνο είτε εικονικό φάρμακο, αρχικά για 24 και στην συνέχεια για 36 μήνες. Στους 24 μήνες οι ασθενείς της ομάδας της δενοσουμάμπης εμφάνισαν αύξηση στην οστική πυκνότητα της ΟΜΣΣ κατά 5,6%, ενώ αυτοί που έλαβαν εικονικό φάρμακο παρουσίασαν

μείωση κατά 1%.Ανάλογα ήταν και τα αποτελέσματα στο ισχίο και στην κερκίδα.Επιπρόσθετα,εντυπωσιακή ήταν η μείωση του καταγματικού κινδύνου στην ομάδα της δενοσουμάμπης.Στους 36 μήνες οι ασθενείς που είχαν λάβει δενοσουμάμπη εμφάνισαν 62% μικρότερη επίπτωση νέων σπονδυλικών καταγμάτων (1.5%) σε σχέση με αυτούς της ομάδας του εικονικού φαρμάκου (3.9%) ($P<0.006$).

5.6 Διακοπτόμενη θεραπεία με LHRH ανάλογα και διαφορετικές στρατηγικές ADT

Αρκετές μελέτες έχουν αξιολογήσει τις διαφορετικές στρατηγικές διαχείρισης της θεραπείας ανδρογονικού αποκλεισμού για τη βελτίωση της διατήρησης της οστικής μάζας.Μεταξύ αυτών των στρατηγικών,μελετήθηκε η καθυστέρηση στην έναρξη της ορμονικής θεραπείας. Αυτή η στρατηγική δεν φάνηκε να αλλάζει την επιβίωση των ασθενών με μεταστατικό καρκίνο προστάτη εάν υπήρχε έναρξη ADT κατά τη στιγμή της εμφάνισης των συμπτωμάτων , ούτε να μειώνει την επιβίωση σε μια επιλεγμένη ομάδα ασθενών με βιοχημική υποτροπή μετά από ριζική προστατεκτομή.

Ο διαλείπων ανδρογονικός αποκλεισμός αποτελεί μια εναλλακτική προσέγγιση που συνίσταται σε πλήρη ανδρογονικό αποκλεισμό μέχρι της επίτευξης τιμής PSA ναδίρ, οπότε αυτός διακόπτεται και ξαναρχίζει με την άνοδο των τιμών PSA. Έχει ως στόχο την καθυστέρηση της ανάπτυξης ορμονοαντοχής, την βελτίωση της ποιότητας ζωής και τη μείωση του κόστους.Μόνο περιορισμένα στοιχεία,είναι διαθέσιμα για το όφελος της διαλείπουσας θεραπείας στην διατήρηση της οστικής πυκνότητας.Μία μελέτη της οστικής πυκνότητας σε 72 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε διαλείπουσα θεραπεία για μια περίοδο 3 ετών έδειξε ότι η μείωση της οστικής πυκνότητας ήταν εξασθενημένη κατά τη διάρκεια του διαστήματος χωρίς θεραπεία (off cycle) σε σύγκριση με τους αρχικούς 9 μήνες υπό θεραπεία. Επιπλέον,η αλλαγή της οστικής πυκνότητας στην περίοδο

χωρίς αγωγή (off-cycle) συνδεόταν ισχυρά με το επίπεδο της ανάκαμψης της τεστοστερόνης, με τις μεγαλύτερες απώλειες στην οστική πυκνότητα σε άνδρες των οποίων η τεστοστερόνη δεν είχε ανακάμψει σε επίπεδα άνω των 5nmol/L^[74].

Σε μια άλλη μελέτη είχαμε αναφορά, ενός λόγου πιθανοτήτων (odds ratio) της τάξης του 2,14 για οστεοπόρωση ($p = 0,032$) σε άνδρες υπο θεραπεία πλήρους ανδρογονικού αποκλεισμού (CAD) σε σύγκριση με άνδρες υπο διαλείπων ανδρογονικό αποκλεισμό (IAD)^[75]

Αναφορά θα πρέπει να γίνει στην θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού με την χρήση της βικαλουταμίδης ενός μη στεροειδούς αντιανδρόγόνου, το οποίο όπως αναφέρθηκε στο κεφάλαιο της ορμονικής θεραπείας, αυξάνει τα επίπεδα οιστραδιόλης όταν χορηγείται ως μονοθεραπεία.

Σε μια μελέτη διάρκειας 12 μηνών από τον Smith και συν. πραγματοποιήθηκε σύγκριση της θεραπείας με λευπρολίδη σε σχέση με την θεραπεία με βικαλουταμίδη (150 mg ημερησίως) σε 52 άνδρες με μη μεταστατικό καρκίνο προστάτη. Η θεραπεία με βικαλουταμίδη, αύξησε την οστική πυκνότητα σε διάφορα μέρη του σκελετού (π.χ., ΟΜΣΣ BMD +2.5% vs. -2.5%; $p < 0.001$), σε σύγκριση με την θεραπεία με λευπρολίδη. Βασική ανεπιθύμητη ενέργεια στην ομάδα της βικαλουταμίδης, ήταν η γυναικομαστία και η μαστική ευαισθησία.^[76]

Τέλος σε μια πιο πρόσφατη προοπτική μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 253 ασθενείς με καρκίνο προστάτη και οστεοπόρωση βρέθηκε ότι η θεραπεία με βικαλουταμίδη διατήρησε την οστική πυκνότητα των ασθενών για περίοδο 6 ετών.^[77]

Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια και των δύο στρατηγικών (διαλείπουσα ADT και μονοθεραπεία με βικαλουταμίδη) θα πρέπει να επιβεβαιωθεί σε μελλοντικές μελέτες με μεγαλύτερα μεγέθη δειγμάτων. Έτσι, η συνεχής θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού με την χρήση αναλόγων LHRH παραμένει το τρέχον

πρότυπο ορμονικής θεραπείας για τον καρκίνο του προστάτη , με τη δυνατότητα τροποποίησης του χρόνου και της έναρξης της θεραπείας σε επιλεγμένους ασθενείς .

6.Επίλογος

Η Θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού (ADT) μόνη ή σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία ή άλλα φάρμακα χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο για τη θεραπεία του εντοπισμένου προστατικού καρκίνου, του καρκίνου προστάτη υψηλού κινδύνου , ή σε βιοχημική υποτροπή του καρκίνου του προστάτη

Η απώλεια της οστικής πυκνότητας (BMD) είναι ταχεία κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους της θεραπείας ανδρογονικού αποκλεισμού, φτάνοντας τα επίπεδα του 4,6% στο ολικό ισχίο, στον αυχένα του μηριαίου οστού και στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης σε ασθενείς με καρκίνο προστάτη χωρίς οστικές μεταστάσεις. Η τεκμηριωμένη απώλεια οστού, η οποία προκύπτει από την θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού σχετίζεται με σημαντική αύξηση κατάγματικού κινδύνου, η οποία επιβεβαιώθηκε από μεγάλες αναδρομικές μελέτες που συμπεριέλαβαν σημαντικό αριθμό ασθενών. Η παθογένεια που προκύπτει από τα κατάγματα στην συγκεκριμένη ομάδα ασθενών είναι σημαντική, γι αυτό οι οδηγίες μεγάλων ιατρικών εταιριών, οι οποίες ασχολούνται με τον καρκίνο του προστάτη συνιστούν την μέτρηση της οστικής πυκνότητας με την μέθοδο της απορροφησιομετρίας διπλής ενεργειακής δέσμης φωτονίων-X (DEXA), κατά την έναρξη θεραπείας ανδρογονικού αποκλεισμού.

Ο υπολογισμός του καταγματικού κινδύνου με το εργαλείο FRAX, μπορεί να μας κατευθύνει στην έναρξη θεραπείας, δεδομένου , ότι η οστική πυκνότητα των ασθενών με καρκίνο προστάτη φαίνεται να είναι επηρεασμένη ήδη κατά την έναρξη της θεραπείας ADT.

Ολοί οι ασθενείς θα πρέπει,να παροτρύνονται στην πραγματοποίηση αλλαγών στον τρόπο ζωής τους (άσκηση,διακοπή καπνίσματος,ηπία κατανάλωση αλκοόλ και καφεΐνης),ενώ θα πρέπει να λαμβάνουν συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D.Η τακτική παρακολούθηση των ασθενών με τις μεθόδους που προαναφέρθησαν (DEXA,FRAX) είναι επιβεβλημένη,για την έγκαιρη λήψη της απόφασης για έναρξη θεραπείας

Αν και υπάρχουν ισχυρά στοιχεία της αποτελεσματικότητας στην πρόληψη της οστικής απώλειας και της μείωσης του κινδύνου κατάγματος για πολλά φάρμακα,τα οποία έχουν λάβει έγκριση για την αντιμετώπιση της ανδρικής οστεοπόρωσης,αλλά και της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης(διφωσφονικά,SERMs),δεν υπήρχαν φάρμακα με συγκεκριμένη ένδειξη για την αντιμετώπιση της οστικής απώλειας η οποία προκύπτει από την θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού σε ασθενείς με καρκίνο προστάτη. Η κατάσταση αυτή άλλαξε στις 16 Σεπτεμβρίου 2011, όταν η Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων της Αμερικής χορήγησε την έγκριση για το Denosumab ως θεραπεία για την αύξηση της οστικής μάζας σε ασθενείς οι οποίοι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο κατάγματος από τη λήψη ADT για μη μεταστατικό καρκίνο του προστάτη.Η εξέλιξη αυτή τροποποίησε την θεραπευτική αντιμετώπιση της συγκεκριμένης ομάδας ασθενών,αλλα το αυξανόμενο μέγεθος του προβλήματος,είναι βέβαιο ότι θα οδηγήσει σε μελλοντικές μελέτες,οι οποίες είναι πιθανόν να προσθέσουν και αλλα σκευάσματα στην φαρμακευτική μας φαρέτρα.

Βιβλιογραφία

1. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004. *Ann Oncol* 2005 Mar;16(3):481-8
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008 Mar-Apr;58(2):71-96
3. Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. *BJU Int* 2002 Jul;90(2):162-73
4. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000: the global picture. *Eur J Cancer* 2001 Oct;37(Suppl 8):S4-66.
5. Α. Ν. Κωστακόπουλος. Ουρολογία 2003
6. Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C (eds). TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009 Dec; pp.243-248
7. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, et al; ISUP grading committee. The 2005 International Society of Urologic Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005 Sep;29(9):1228-42.
8. Adolfsson J. Watchful waiting and active surveillance: the current position. *BJU Int* 2008 Jul;102(1):10-4.
9. Bianco FJ Jr, Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function ("trifecta"). *Urology* 2005 Nov;66(5 Suppl):83-9
10. Yamada AH, Lieskovsky G, Petrovich Z, et al. Results of radical prostatectomy and adjuvant therapy in the management of locally advanced, clinical stage T3, prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 1994 Aug;17(4):277-85

11. Gerber GS, Thisted RA, Chodak GW, et al. Results of radical prostatectomy in men with locally advanced prostate cancer: multi-institutional pooled analysis. *Eur Urol* 1997;32(4):385-90
12. van den Ouden D, Hop WC, Schröder FH. Progression in and survival of patients with locally advanced prostate cancer (T3) treated with radical prostatectomy as monotherapy. *J Urol* 1998 Oct;160(4):1392-7.
13. Shelley MD, Kumar S, Wilt T, et al. A systematic review and meta-analysis of randomised trials of neoadjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma. *Cancer Treat Rev* 2009 Feb;35(1):9-17.
14. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2011 Jul 14;365(2):107-18.
15. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer:10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *Lancet Oncol* 2011 May;12(5):451-9
16. Lawton CA, DeSilvio M, Roach M 3rd, et al. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Nov 1;69(3):646-55.
17. Hanks GE, Pajak TF, Porter A, et al. Radiation Therapy Oncology Group. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *J Clin Oncol* 2003 Nov 1;21(21):3972-8.
18. Rees J, Patel B, Macdonagh R, et al. Cryosurgery for prostate cancer. *BJU Int* 2004 Apr;93(6):710-4

19. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol* 2002 Feb;167(2P 2):948-51; discussion 952
20. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2000 Apr;132(7):566-77
21. Limonta P, Montagnani MM, Moretti RM. LHRH analogues as anticancer agents: pituitary and extrapituitary sites of action. *Expert Opin Investig Drugs* 2001 Apr;10(4):709-20
22. Bubley GJ. Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology* 2001 Aug;58(2 Suppl 1):5-9.
23. McLeod DG, Zinner N, Tomera K, et al. A phase 3, multicentre, open-label, randomized study of abarelix versus leuprolide acetate in men with prostate cancer. *Urology* 2001 Nov;58(5):756-61.
24. Trachtenberg J, Gittleman M, Steidle C, et al. A phase 3, multicentre, open label, randomized study of abarelix versus leuprolide plus daily antiandrogen in men with prostate cancer. *J Urol* 2002 Apr;167(4):1670-4
25. Moffat LE. Comparison of Zoladex, diethylstilboestrol and cyproterone acetate treatment in advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1990;18(Suppl 3):26-7.
26. Iversen P. Antiandrogen monotherapy: indications and results. *Urology* 2002;60(3 Suppl 1):64-71
27. McLeod DG. Tolerability of non-steroidal antiandrogens in the treatment of advanced prostate cancer. *Oncologist* 1997;2(1):18-27.
28. Smith MR, Goode M, Zietman AL, et al. Bicalutamide monotherapy versus leuprolide monotherapy for prostate cancer: effects on bone mineral density and body composition. *J Clin Oncol* 2004 Jul;22(13):2546-53.

29. Wadhwa VK, Weston R, Mistry R, et al. Long-term changes in bone mineral density and predicted fracture risk in patients receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer, with stratification of treatment based on presenting values. *BJU Int* 2009 Sep;104(6):800-5.
30. McLeod DG. Hormonal therapy: historical perspective to future directions. *Urology* 2003 Feb;61(2 Suppl 1):3-7.
31. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int* 2008 Dec;102(11):1531-8.
32. Crawford ED, Tombal B, Miller K, et al. A phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix: comparison of gonadotropin-releasing hormone agonist and antagonist effect on prostate cancer. *J Urol* 2011 Sep;186(3):889-97
33. Morote J, Orsola A, Planas J, et al. Redefining clinically significant castration levels in patients with prostate cancer receiving continuous androgen deprivation therapy. *J Urol* 2007 Oct;178(4 Pt 1):1290-5.
34. Scherr DS, Pitts WR Jr. The non-steroidal effects of diethylstilbestrol: the rationale for androgen deprivation therapy without estrogen deprivation in the treatment of prostate cancer. *J Urol* 2003 Nov;170(5):1703-8.
35. Hedlund PO, Johansson R, Damber JE, et al. SPCG-5 STUDY GROUP. Significance of pretreatment cardiovascular morbidity as a risk factor during treatment with parenteral oestrogen or combined androgen deprivation of 915 patients with metastasized prostate cancer: evaluation of cardiovascular events in a randomized trial. *Scand J Urol Nephrol* 2011 Nov;45(5):346-53
36. Farrugia D, Ansell W, Singh M, et al. Stilboestrol plus adrenal suppression as salvage treatment for patients failing treatment with luteinizing hormone-releasing hormone analogues and orchidectomy.

BJU Int 2000 Jun;85(9):1069-73.

37. Φαίδων Ν. Χαρσούλης. Κλινική Ενδοκρινολογία. 1998

38. Γεώργιος Π. Λυρίτης. Μεταβολικά Νοσήματα Των Οστών 4^η έκδοση 2007

39. Greenspan SL, Coates P, Sereika SM, Nelson JB, Trump DL, Resnick NM. Bone loss after initiation of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:6410-6417.

40. Morote J, Morin JP, Orsola A, et al. Prevalence of osteoporosis during long-term androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. Urology. 2007;69:500-504

41. Morote J, Orsola A, Abascal JM, Planas J, Trilla E, Raventos CX, Cecchini L, Encabo G, Reventos J. Bone mineral density changes in patients with prostate cancer during the first 2 years of androgen suppression. J Urol. 2006 May;175(5):1679-83;

42. Berruti A et al. (2002) Changes in bone mineral density, lean body mass and fat content as measured by dual energy x-ray absorptiometry in patients with prostate cancer without apparent bone metastases given androgen deprivation therapy. J Urol 167:2361–2367

43. Maillefert JF et al. (1999) Bone mineral density in men treated with synthetic gonadotropin-releasing hormone agonists for prostatic carcinoma. J Urol 161:1219–1222

44. Mittan D et al. (2002) Bone loss following hypogonadism in men with prostate cancer treated with GnRH analogs. J Clin Endocrinol Metab 87: 3656–3661

45. Ary Serpa Neto et al. A systematic review and meta-analysis of bone metabolism in prostate adenocarcinoma. BMC Urology 2010,10:9

46. Michaelson MD, Marujo RM, Smith MR Contribution of androgen deprivation therapy to elevated osteoclast activity in men with

metastatic prostate cancer Clin Cancer Res. 2004 Apr 15;10(8):2705-8.

47. Basaria S, Lieb J 2nd, Tang AM, DeWeese T, Carducci M, Eisenberger M, Dobs AS. Long-term effects of androgen deprivation therapy in prostate cancer patients Clin Endocrinol (Oxf). 2002 Jun;56(6):779-86.

48. Brufsky A, Harker G, Beck T, et al. Bone-specific alkaline phosphatase (BSAP) and serum Ntelopeptide (sNTX) as predictors of bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving letrozole as adjuvant therapy: A 5-year study (Z-FAST). Cancer Res. 2009; 69(2 Suppl) Abstract2067

49. Lopez AM, Pena MA, Hernandez R, Val F, Martin B, Riancho JA. Fracture risk in patients with prostate cancer on androgen deprivation therapy. Osteoporos Int. 2005;16:707-711.

50. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. N Engl J Med. 2005;13:154-164

51. Smith MR, Lee WC, Brandman J, Wang Q, Botteman M, Pashos CL. Gonadotropin-releasing hormone agonists and fracture risk: a claims-based cohort study of men with nonmetastatic prostate cancer. J Clin Oncol. 2005;23:7897-7903.

52. Smith MR, Boyce SP, Moyneur E, Duh MS, Raut MK, Brandman J. Risk of clinical fractures after gonadotropin releasing hormone agonist therapy for prostate cancer. J Urol. 2006;175:136-139.

53. Abrahamsen B, Nielsen MF, Eskildsen P, Andersen JT, Walter S, Brixen K. Fracture risk in Danish men with prostate cancer: a nationwide register study. BJU Int. 2007;100:749-754.

54. Resnick MI, Oefelein MG, Ricchiuti V, Conrad W, et al. Skeletal fractures negatively correlate with overall survival in men with prostate cancer Osteoporotic fracture J Urol. 2002 Sep;168(3):1005-7.
55. Beebe-Dimmer JL, Cetin K, Shahinian V, Morgenstern H, Yee C, Schwartz KL, Acquavella J. Timing of androgen deprivation therapy use and fracture risk among elderly men with prostate cancer in the United States MeSH TerPharmacoevidemiol Drug Saf. 2012 Jan;21(1):70-8. doi: 10.1002/pds.2258
56. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. Lancet. 1999 Mar 13;353(9156):878-82
57. Orsini LS, Rousculp MD, Long SR, Wang S. Health care utilization and expenditures in the United States: a study of osteoporosis-related fractures. Osteoporos Int 16:359–371
58. Sawka AM et al. (2005) Health-related quality of life measurements in elderly Canadians with osteoporosis compared to other chronic medical conditions: a population-based study from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). Osteoporos Int 16:1836–1840
59. ΕΟΦ (2012) Οδηγίες Διαγνωστικής και Θεραπευτικής Προσέγγισης της Οστεοπόρωσης
60. Brown JP, Josse RG; Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada. 2002 Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. CMAJ 2002;167(Suppl 10):S1-S34
61. Smith MR, Eastham J, Gleason DM, et al. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen

deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. J Urol 2003;169:2008-12

62. Michaelson MD, Kaufman DS, Lee H, et al. Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer. J Clin Oncol 2007;25:1038-42

63. Greenspan SL, Nelson JB, Trump DL, et al. Effect of once-weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a randomized trial. Ann Intern Med 2007;146:416-24.

64. Greenspan SL, Nelson JB, Trump DL, et al. Skeletal health after continuation, withdrawal, or delay of alendronate in men with prostate cancer undergoing androgen-deprivation therapy. J Clin Oncol 2008;26:4426-34.

65. Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL, et al. Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. N Engl J Med 2001;345:948-55

66. Morabito N, Gaudio A, Lasco A, et al. Neridronate prevents bone loss in patients receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. J Bone Miner Res 2004;19:1766-70.

67. Magno C, Anastasi G, Morabito N, et al. Preventing bone loss during androgen deprivation therapy for prostate cancer: early experience with neridronate. Eur Urol 2005;47:575-81

68. Ryan CW, Huo D, Demers LM, et al. Zoledronic acid initiated during the first year of androgen deprivation therapy increases bone mineral density in patients with prostate cancer. J Urol 2006;176:972-8

69. Ryan CW, Huo D, Bylow K, et al. Suppression of bone density loss and bone turnover in patients with hormone-sensitive prostate cancer and receiving zoledronic acid. BJU Int 2007;100:70-5

70. Israeli RS, Rosenberg SJ, Saltzstein DR, et al. The effect of zoledronic acid on bone mineral density in patients undergoing androgen deprivation therapy. *Clin Genitourin Cancer* 2007;5:271-7.
71. Smith MR, Fallon MA, Lee H, et al. Raloxifene to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3841-6.
72. Smith MR, Malkowicz SB, Chu F, et al. Toremifene improves lipid profiles in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: interim analysis of a multicenter phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26:1824-9.
73. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;361:745-55
74. Spry NA, Galvão DA, Davies R, et al. Long-term effects of intermittent androgen suppression on testosterone recovery and bone mineral density: results of a 33-month observational study. *BJU Int* 2009;104:806–12.
75. Malcolm JB, Derweesh IH, Kincade MC, et al. Osteoporosis and fractures after androgen deprivation initiation for prostate cancer. *Can J Urol* 2007;14:3551–9
76. Smith MR, Goode M, Zietman AL, et al. Bicalutamide monotherapy versus leuprolide monotherapy for prostate cancer: effects on bone mineral density and body composition. *J Clin Oncol* 2004;22:2546-53
77. Wadhwa VK, Weston R, Mistry R, et al. Long-term changes in bone mineral density and predicted fracture risk in patients receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer, with stratification of treatment based on presenting values. *BJU Int* 2009;104:800-5

