



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*

*ΗΛΙΑ ΑΣΛΑΝΙΔΗ*

*«ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΡΟΣΤΑΤΗ ΚΑΙ ΟΣΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ»*

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: Κασσή Εύα  
Επίκουρη Καθηγήτρια Εργαστήριο Βιολογικής  
Χημείας, Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

ΑΘΗΝΑ 2015

## **Βιογραφικό σημείωμα**

**Ημερομηνία γεννήσεως:** 20/02/1986

**Διεύθυνση κατοικίας:** Παναγιωτάκη 36, Γιαννισά, 58100

Διογένους 36, Χαλάνδρι 15234 Αθήνα

**Τηλέφωνα επικοινωνίας:** 6976176965, 2106894644

**e-mail:** [aslanili@hotmail.com](mailto:aslanili@hotmail.com), [aslanili86@gmail.com](mailto:aslanili86@gmail.com)

## **ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ**

### **2003-2009**

Πτυχίο Ιατρικής, Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης.

**Βαθμός Πτυχίου:** «Λίαν καλώς» (8,20).

Ιατρικό Τμήμα, Στρατιωτική Σχολή Αξιωματικών Σωμάτων, Θεσσαλονίκη.

### **2000-2003**

Ενιαίο Λύκειο Γιαννισών,

**Βαθμός Απολυτηρίου:** «Άριστα» (19,5).

## **ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ**

### **11/2014-...**

Ειδικευόμενος Α' Ορθοπαιδικής 401 ΓΣΝΑ

### **11/2013-11/2014**

Ειδικευόμενος Β' Χειρουργικής 401 ΓΣΝΑ

### **8/2010-11/2013**

- Υπολοχαγός (ΥΙ), Ιατρός Τμήματος στο Ειδικό Τμήμα Αλεξιπτωτιστών της 13<sup>ης</sup> Διοίκησης Ειδικών Επιχειρήσεων, Ν.Πέραμος Αττικής.

- Εφημερεύων Ιατρός στην Υγειονομική Υπηρεσία του Κέντρου Εκπαίδευσης Ειδικών Δυνάμεων, Ν.Πέραμος Αττικής

- Καταδυτικός Ιατρός στο Ειδικό Τμήμα Αλεξιπτωτιστών καθώς και υγειονομική κάλυψη στρατιωτικών καταδύσεων σε άλλες Μονάδες του Ελληνικού Στρατού όπως στο 3<sup>ο</sup> Ειδικό Τμήμα Εθνοφυλακής της Χίου, στο 6ο Ειδικό Τμήμα Εθνοφυλακής της Ρόδου, στο Κέντρο Εκπαίδευσης Ειδικών Δυνάμεων και στην Ζ' Μοίρα Αμφίβιων Καταδρομών

### **10/2009-8/2010**

- Ανθυπολοχαγός (ΥΙ), Σχολή Εφαρμογής Υγειονομικού 401 ΓΣΝΑ
- Βοηθός Γενικού Εφημερεύοντος, Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών, 401 ΓΣΝΑ.

### **9/2011-12/2015**

- Ιατρός αγώνων ποδοσφαίρου Ε.Π.Σ. Αθηνών και περιφερειακού πρωταθλήματος Γ' και Δ' Εθνικής καθώς και αγώνων Παγκρατίου

### **08/2012-05/2015**

- Εφημερεύων Ιατρός 'Ψυχιατρείο Κρατουμένων Κορυδαλλού'

### **2012**

Υπεύθυνος Σχολείου Εκπαίδευσης Νοσοκόμων του Ελληνικού Στρατού που διενεργείται ετησίως στο ΚΚΕΔ

### **2012-..**

Μέλος Ελληνικής Εταιρείας Οστεοπόρωσης

### **2015-..**

Μέλος AAOS – American Association of Orthopaedic Surgeons (συμμετοχή στο Annual Meeting της AAOS στην Νέα Ορλεάνη τον Μάρτιο του 2014

## **ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ**

### **Αγγλικά**

Άριστο επίπεδο, Πτυχίο Proficiency, Certificate of Proficiency in English by University of Michigan

### **Γερμανικά**

Άριστο επίπεδο, Πτυχίο Mittelstufenprufung, Zeugnis Zentrale Mittelstufenprufung, Goethe-Institut

## **ΓΝΩΣΕΙΣ Η / Υ**

Γνώση και Χρήση Η / Υ σε περιβάλλον Windows και Mac, προγράμματα: Word, Excel, Access, Power point, Internet

## **ΣΥΝΕΧΗΣ ΚΑΤΑΡΤΙΣΗ - ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ**

### **4/6/2011-5/6/2011**

Πρόγραμμα ATLS, Κέντρο ATLS Ιατρικής Σχολής Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

### **23/5/2011-10/6/2011**

34<sup>ο</sup> Σεμινάριο Καταδυτικής – Υπερβαρικής Ιατρικής & Νοσηλευτικής, Διεύθυνση Εκπαιδεύσεως και Έρευνας Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών

### **6/2010**

Σχολείο Ράδιο-Βίο-Χημικού Πολέμου, ΚΕΒΟΠ, Χαϊδάρι

### **19/4/2010**

BLS/AED Provider course, ΕΚΑΒ Αθήνα.

## **ΆΛΛΕΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ**

### **03/2013**

Σχολείο Στρατιωτικής Ελεύθερης Πτώσης

### **6/2012**

Συνεκπαίδευση με Αμερικανούς MEDIC (Νοσοκόμοι Ειδικών Δυνάμεων) της 5<sup>th</sup> Battalion, 16<sup>th</sup> Special Forces Group στο Κέντρο Ειδικών Δυνάμεων

### **5/2011-6/2011**

Συμμετοχή στο Σχολείο Αυτοδυτών της Μονάδας Υποβρυχίων Καταστροφών

### **10/2010-11/2010**

Σχολείο Βασικής Εκπαίδευσης Αλεξιπτωτιστών και εν ενεργεία Αλεξιπτωτιστής

## **Βραβεύσεις – Διακρίσεις**

### **28-29/3/2012**

Επιτυχών στις γραπτές και προφορικές εξετάσεις για την της ειδικότητας της Ορθοπαιδικής που έλαβαν μέρος στο 401 ΓΣΝΑ και έναρξη της τον 11/2013

### **2009**

Αριστείο της Στρατιωτικής Σχολής Αξιωματικών Σωμάτων λόγω αρίστευσης στα Πανεπιστημιακά μαθήματα του προηγούμενου έτους

Αριστείο της Στρατιωτικής Σχολής Αξιωματικών Σωμάτων λόγω αρίστευσης στα Στρατιωτικά προσόντα του προηγούμενου έτους

### **2008**

Αριστείο της Στρατιωτικής Σχολής Αξιωματικών Σωμάτων λόγω αρίστευσης στα Πανεπιστημιακά μαθήματα του προηγούμενου έτους

Αριστείο της Στρατιωτικής Σχολής Αξιωματικών Σωμάτων λόγω αρίστευσης στα Στρατιωτικά προσόντα του προηγούμενου έτους

*« Η ολοκλήρωση της εργασίας αυτής έγινε στο πλαίσιο της υλοποίησης του μεταπτυχιακού προγράμματος το οποίο συγχρηματοδοτήθηκε μέσω της Πράξης 'Πρόγραμμα χορήγησης υποτροφιών ΙΚΥ με διαδικασία εξατομικευμένης αξιολόγησης ακαδημαϊκού έτους 2012-2013' από πόρους του Ε.Π. 'Εκπαίδευση και Διά Βίου Μάθηση» του Ευρωπαϊκού Ταμείου (ΕΚΤ) και του ΕΣΠΑ (2007-2013)»*

## Περίληψη

Ο καρκίνος του προστάτη αποτελεί την πιο συχνή κακοήθεια στους άνδρες του Δυτικού κόσμου, την δεύτερη σε συχνότητα διάγνωσης στο κόσμο καθώς και ένα από τους πιο συνήθεις θανατηφόρους καρκίνους. Επιπλέον επιβαρύνει σημαντικά εξαιτίας του κόστους θεραπειών και νοσηλείας του το σύστημα υγείας των περισσότερων κρατών. Παρά την εφαρμογή προκαθορισμένων ελέγχων στον ανδρικό πληθυσμό των αναπτυσσόμενων κρατών (PSA-prostate specific antigen) για την έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου σε ένα μεγάλο ποσοστό αυτών η ασθένεια θα εξελιχθεί και θα οδηγήσει σε μεταστάσεις, με συχνότερες αυτές στον οστικό σκελετό. Ο καρκίνος του προστάτη έχει την τάση να μεθίσταται στους λεμφαδένες της πυελικής χώρας και σε απομακρυσμένα όργανα κυρίως στον οστίτη ιστό μέσω του αίματος.

Γενικά οι οστικές μεταστάσεις συμβαίνουν στο 65% με 75% των ασθενών με προχωρημένο καρκίνο προστάτη και συνήθως αναπτύσσονται στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, στις πλευρές και στην πυελική χώρα. Εδώ πρέπει να αναφερθεί ότι ο μέσος χρόνος μεταξύ διάγνωσης μιας οστικής μετάστασης από καρκίνο του προστάτη με κλινική σημειολογία και θανάτου του ασθενούς που μεσολαβεί είναι 3-5 χρόνια ανάλογα με το είδος της μετάστασης και το ορμονολογικό προφίλ του ασθενούς.

Η ανάπτυξη της οστικής μετάστασης αποτελείται από μία διαδικασία με πολλά στάδια η σειρά των οποίων είναι η παρακάτω: 1) ανάπτυξη όγκου, αποκόλληση οστικών κυττάρων και προσβολή της προστατικής κάψας 2) νεοαγγειογένεση 3) είσοδος στην συστηματική κυκλοφορία 4) επιβίωση στην συστηματική κυκλοφορία 5) χημειοτακτισμός και παγίδευση στο ενδοθήλιο του μυελό των οστών (docking and locking) 6) εξαγγείωση 7) εγκατάσταση της μετάστασης στο οστικό μικροπεριβάλλον μέσω της αλληλεπίδρασης των προστατικών κυττάρων με τα οστικά κύτταρα(6,7). Ακολουθεί το στάδιο της

οστικής απορρόφησης με τις οστεολυτικές εστίες και τέλος το οστεοβλαστικό στάδιο το οποίο και στο επικρατεί.

Τα μεταστατικά καρκινικά κύτταρα πρέπει να επιβιώσουν σε ένα μεγάλο αριθμό εχθρικών γι αυτά περιοχών όπως είναι το αιμοποιητικό και το λεμφαγγειακό. Περίπου το 85% των καρκινικών κυττάρων που θα εισέλθουν στην κυκλοφορία θα υποστούν ένα ταχύ ενδαγγειακό θάνατο σε λιγότερο από 5 λεπτά. Τα περισσότερα καρκινικά κύτταρα καταστρέφονται είτε μέσα στην συστηματική κυκλοφορία είτε αμέσως μετά την εξαγγείωση τους. Οι δύο κύριοι μηχανισμοί καταστροφής αυτών των κυττάρων είναι είτε μέσω του ανοσοποιητικού συστήματος είτε λόγω του μηχανικού στρες που υφίσταται κατά τη διάρκεια της αγγειακής μεταφοράς τους.

Προστατικά καρκινικά κύτταρα τα οποία κυκλοφορούν σαν μέρος μικρών θρόμβων συνδετικού ιστού μαζί με άλλα καρκινικά κύτταρα και αιμοπετάλια μπορούν τόσο να αποφύγουν το μηχανικό στρες αλλά και να παγιδευτούν καλύτερα στο μικροαγγειακό δίκτυο των οργάνων στόχος. Επιπλέον τα προστατικά καρκινικά κύτταρα αποφεύγουν το ανοσοποιητικό σύστημα μέσω μείωσης της έκφρασης των αντιγόνων του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας τύπου I (MHC – class I).

Τα προστατικά καρκινικά κύτταρα μεθίσταται με ένα συγκεκριμένο τρόπο. Προτιμούν να διεισδύουν στο δοκιδώδες οστόν του αξονικού σκελετού (όπως η οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, οι πλευρές και η πύελος) καθώς και στο κεντρικό άκρο του μηριαίου. Παρά τις διάφορες κλινικές και εργαστηριακές μελέτες η συγκεκριμένη προτίμηση δεν γνωρίζουμε ακόμα για ποιο λόγο υφίσταται. Δύο θεωρίες έχουν αναπτυχθεί σχετικά με την προτίμηση της μετάστασης του καρκίνου του προστάτη στα οστά οι οποίες δεν έχουν πλήρως αποδειχθεί. Η πρώτη βασίζεται στην ύπαρξη ενός δικτύου φλεβών γνωστών ως πλέγμα του Batson στο οποίο παροχετεύει αίμα η κατώτερη μοίρα της σπονδυλικής στήλης και η πνευλική ζώνη και το οποίο δέχεται αίμα και από τον προστάτη. Μεγάλη επικοινωνία υπάρχει και μεταξύ του δικτύου του Batson και του μυελού των σπονδύλων, όπου ανευρίσκεται και μεγάλος αριθμός καρκινικών κυττάρων στις μεταστάσεις του όγκου. Η ανεύρεση καρκινικών κυττάρων στην κυκλοφορία ασθενών με καρκίνο προστάτη αποδεικνύει και την θεωρία της αιματογενούς μετάστασης. Από την άλλη μεριά υπάρχει η θεωρία του Stephen Paget του 1889 γνωστή ως 'seed

and soil' (σπóρος και έδαφος), σύμφωνα με την οποία τα καρκινικά κύτταρα (seed-σπóρος) προτιμούν τα οστά (soil-έδαφος) λόγω του εξαιρετικά γόνιμου μικροπεριβάλλοντος που επικρατεί λόγω των διαφόρων αυξητικών παραγόντων<sup>(23)</sup>.

Ένα κομβικό σημείο κατά την αρχική εγκατάσταση των καρκινικών κυττάρων είναι η ενεργοποίηση της οστικής απορρόφησης που ευνοεί την εξάπλωση των καρκινικών κυττάρων και την απελευθέρωση παραγόντων επιβίωσης και αύξησης που επιτρέπουν την περαιτέρω ανάπτυξη του όγκου. Αυτή η οστεολυτική διεργασία ενορχηστρώνεται από τα προστατικά καρκινικά κύτταρα και εκτελείται από τους οστεοκλάστες. Μέχρι τώρα άμεση οστική απορρόφηση από καρκινικά κύτταρα απουσία οστεοκλαστών δεν έχει αναφερθεί.

Ο καρκίνος του προστάτη ως γνωστόν αποτελεί ένα ανδρογόνο-εξαρτώμενο όργανο καθώς το σύστημα ανδρογόνων με τους αντίστοιχους υποδοχείς τους διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και εξέλιξη του καρκίνου του προστάτη. Επομένως ο αποκλεισμός της δράσης των ανδρογόνων είτε χειρουργικώς είτε με χημειοθεραπεία είτε με χορήγηση αντιανδρογόνων οδηγεί σε απόπτωση των καρκινικών κυττάρων και μείωση του όγκου. Ο μεγαλύτερος αριθμός των όγκων ανταποκρίνεται στην ορμονική θεραπεία, παράλα αυτά το μεγαλύτερο ποσοστό αυτών θα εμφανίσει μέσα σε δύο με τρία χρόνια ανθεκτικότητα στον ανδρογονικό αποκλεισμό και περαιτέρω επέκταση της νόσου.

Τα νέα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τον ανθεκτικό καρκίνο χωρίζονται στις παρακάτω κατηγορίες: 1)φάρμακα που στοχεύουν στον ανδρογονικό υποδοχέα (αμπιρατερόνη, φλουταμίδη, βικαλουταμίδη), 2)παράγοντες που στοχεύουν στην οστική μετάσταση και το γύρω περιβάλλον (denosumab, ατρασεντάνη, ζιβοτεντάνη), 3) ανοσοποιητικοί τροποποιητές (sipuleucel-T, prostvac-VF) 4) αναστολείς αγγειογένεσης (bevacizumab, sorafenib) 5)αναστολείς αυξητικών παραγόντων (gefitinib, erlotinib, imatinib) και τέλος 5)οι ταξάνες (cabazitaxel).

Επιπλέον η θεραπεία καταστολής ανδρογόνων αποδεδειγμένα προκαλεί μείωση της οστικής μάζας των ασθενών. Για αποφυγή αυτής της ανεπιθύμητης ενέργειας έχει προταθεί πέρα από την λήψη βιταμίνης D και ασβεστίου, η χρήση φαρμάκων με κυριότερους εκπρόσωπους τα



διφωσφονικά και το denosumab. Τα φάρμακα αυτά φαίνεται ότι έχουν δράση και στην ικανότητα του καρκίνου να μεθίσταται στον οστίτη ιστό περιορίζοντας την δράση του.

## Περιεχόμενα

Βιογραφικό σημείωμα .....	II
Περίληψη.....	VI
Εισαγωγή - Επιδημιολογία .....	12
Παθοφυσιολογία.....	13
Α) Γενικά – θεωρία ‘seed and soil’ .....	13
Β) Συστηματική εξάπλωση των καρκινικών κυττάρων μέχρι τον οστίτη ιστό .....	13
Γ) Εγκατάσταση στα οστά: Στάδιο οστικής απορρόφησης .....	17
Δ) Εγκατάσταση στο μυελό των οστών: επικράτηση οστεοβλαστικών αλλοιώσεων .....	18
Κλινική εικόνα .....	21
Διάγνωση.....	22
1)Μέτρηση PSA: .....	22
2) Διορθική Δακτυλική εξέταση: .....	23
3) Διορθικό υπερηχογράφημα προστάτη (TRUS-transrectal ultrasonography).....	23
4) Βιοψία προστάτη .....	24
.....	26
.....	26
Οστικές Μεταστάσεις.....	27
Κλινική εικόνα οστικών μεταστάσεων .....	27
Διάγνωση Οστικών Μεταστάσεων.....	30
Ανίχνευση μικρομεταστατικού σταδίου του καρκίνου του προστάτη .....	35
Αντιμετώπιση οστικών μεταστάσεων σε επίπεδο μικροπεριβάλλοντος μέσω ρύθμισης των παραγόντων επιβίωσης .....	38
1)ASF – Antisurvival factor therapy.....	38
2) Ο ρόλος των πρωτεασών και των άλλων αυξητικών παραγόντων κατά την οστική μετάσταση <sup>1</sup> .....	41
3) Παράγοντες που συμμετέχουν στις οστικές μεταστάσεις μέσω πρόκλησης οστικής απορρόφησης.....	45

4) Παράγοντες που συμμετέχουν στις οστικές μεταστάσεις μέσω ενεργοποίησης οστεοβλαστών.....	47
5) Επικράτηση των οστεοβλαστικών αλλοιώσεων .....	48
Θεραπεία.....	50
Αρχική προσέγγιση του θεραπευτικού σχήματος σε ασθενείς ανάλογα με το βαθμό κινδύνου.....	50
Ασθενείς χαμηλού και πολύ χαμηλού κινδύνου .....	52
Ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου .....	54
Ασθενείς υψηλού κινδύνου με εντοπισμένο καρκίνο προστάτη .....	55
Ασθενείς με μετάσταση στους πνευλικούς λεμφαδένες.....	55
Ασθενείς με οστικές μεταστάσεις.....	55
Ανθεκτικότητα στην καταστολή των ανδρογόνων <sup>135</sup> .....	61
1) Φάρμακα που στοχεύουν τον ανδρογονικό υποδοχέα.....	62
2) Παράγοντες που στοχεύουν την οστική μετάσταση και το γύρω περιβάλλον ....	65
3) Ανοσοθεραπεία και ρυθμιστές ανοσοποιητικού συστήματος.....	67
4) Αναστολείς αγγειογένεσης .....	70
Επίδραση της θεραπείας καταστολής των ανδρογόνων στον οστικό μεταβολισμό.....	71
Μελέτες παρατήρησης (observational studies).....	72
Τρόποι αντιμετώπισης της οστικής απώλειας στους άνδρες υπό ADT θεραπεία.....	77
Βιταμίνη D, ασβέστιο και άσκηση:.....	77
Διφωσφονικά: .....	78
Denosumab: .....	79
Μελλοντικά φάρμακα .....	80
Συνοψίζοντας .....	85
Βιβλιογραφία .....	86

Εικόνα 1. Ταξινόμηση κατά Gleason .....	24
Εικόνα 2. Ταξινόμηση του καρκίνου του προστάτη κατά TNM της American Joint Committee on Cancer .....	25
Εικόνα 3. Ταξινόμηση των γκρουπ κατά American Joint Committee on cancer.....	26
Εικόνα 4. Ασθενής 50 ετών με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη. Στην (α) εικόνα η οποία είναι CT-reconstruction θωρακικής και οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης όπου παρατηρούνται οστεοβλαστικές εστίες σχεδόν σε όλους τους σπονδύλους με οστεολυτική εντόπιση και στον Θ11 θωρακικό σπόνδυλο (κόκκινο βέλος). Στην (β) εικόνα όπου πρόκειται για MRI παρατηρείται η ετερογένεια του μυελού των οστών και των σωματίων των σπονδύλων με μεταστατική νόσο.....	32
Εικόνα 5. Προτεινόμενο μοντέλο δράσης των χημειοκινών, των πρωτεασών και των αυξητικών παραγόντων κατά την επέκταση των προστατικών καρκινικών κυττάρων στον μυελό των οστών κατά Bonfil et al. (2007) <sup>1</sup> .....	44
Εικόνα 6 Τοποθέτηση των ασθενών σε γκρουπ ανάλογα με το στάδιο της νόσου....	51
Εικόνα 7. Μελέτες που δείχνουν τις μεταβολές στο μυοσκελετικό σύστημα ασθενών που βρίσκονται υπό ADT αγωγή (α).....	74
Εικόνα 8. Μελέτες που δείχνουν τις μεταβολές στο μυοσκελετικό σύστημα των ασθενών που βρίσκονται υπό ADT αγωγή (β).....	75
Εικόνα 9. Τυχαίοποιημένες μελέτες ασθενών υπό θεραπεία καταστολής ανδρογόνων στους οποίους αποδεικνύεται η δράση των διφωσφονικών στην απώλεια της οστικής μάζας (α).....	81
Εικόνα 10. (β) .....	82
Εικόνα 11 (γ).....	83

## Εισαγωγή - Επιδημιολογία

Ο καρκίνος του προστάτη αποτελεί την πιο συχνή κακοήθεια στους άνδρες του Δυτικού κόσμου<sup>2</sup>, την δεύτερη σε συχνότητα διάγνωσης στο κόσμο καθώς και ένας από τους πιο συνήθεις θανατηφόρους καρκίνους<sup>3,4</sup>. Επιπλέον επιβαρύνει σημαντικά εξαιτίας του κόστους θεραπειών και νοσηλείας του το σύστημα υγείας των περισσότερων κρατών<sup>5</sup>. Παρά την εφαρμογή προκαθορισμένων ελέγχων στον ανδρικό πληθυσμό των αναπτυγμένων κρατών (PSA-prostate specific antigen) για την έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου σε ένα μεγάλο ποσοστό αυτών η ασθένεια θα εξελιχθεί και θα οδηγήσει σε μεταστάσεις, με συχνότερες αυτές στον οστικό σκελετό<sup>6</sup>. Ο καρκίνος του προστάτη έχει την τάση μεθίσταται, είτε κατά συνέχεια ιστών είτε μέσω αιματογενούς διασποράς, στους λεμφαδένες της πυελικής χώρας και σε απομακρυσμένα όργανα και ιστούς και κυρίως στον οστίτη ιστό<sup>7-10</sup>. Σε μία κοορτική μελέτη στην Δανία 3% των νέων διαγνώσεων καρκίνων του προστάτη σε πληθυσμό 23.087 ασθενών είχαν ήδη οστικές μεταστάσεις, αλλά σε βάθος χρόνου 2,2 ετών ένα επιπλέον 11,5% εμφάνισε οστικές μεταστάσεις<sup>11,12</sup>. Εν τω μεταξύ πρέπει να αναφέρουμε ότι οι οστικές μεταστάσεις αποτελούν την κύρια μετάσταση σε ποσοστό 90% των μεταστατικών καρκίνων του προστάτη και αποτελούν την μοναδική μετάσταση σε ποσοστό 86% των ασθενών<sup>13</sup>, ενώ παράλληλα όλοι οι ασθενείς σε προχωρημένο στάδιο καρκίνου του προστάτη εμφανίζουν ιστολογικά οστικές αλλοιώσεις<sup>14,15</sup>. Γενικά οι οστικές μεταστάσεις συμβαίνουν στο 65% με 75% των ασθενών με προχωρημένο καρκίνο προστάτη με συνήθη σημεία εντόπισης την οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, τις πλευρές και την πυελική χώρα<sup>16-18</sup>. Εδώ πρέπει να αναφερθεί ότι ο μέσος χρόνος μεταξύ διάγνωσης μιας οστικής μετάστασης από καρκίνο του προστάτη με κλινική σημειολογία και θανάτου του ασθενούς ανέρχεται σε 3-5 χρόνια ανάλογα με το είδος της μετάστασης και το ορμονολογικό προφίλ του ασθενούς<sup>19-21</sup>.

## Παθοφυσιολογία

### A) Γενικά – θεωρία ‘seed and soil’

Ο λόγος για τον οποίο ο καρκίνος του προστάτη μεθίσταται συνήθως στα οστά πιθανώς να εξηγείται από την θεωρία ‘seed and soil’ που πρώτος διατύπωσε ο Paget το 1889 σύμφωνα με την οποία το οστικό μικροπεριβάλλον παρέχει τις απαραίτητες ουσίες για την ταχεία και επιθετική ανάπτυξη των κυττάρων του όγκου<sup>22</sup>. Οι χημειοκίνες που εκφράζονται στα οστά φαίνεται ότι λειτουργούν χημειοτακτικά και έλκουν τα κυκλοφορούντα καρκινικά κύτταρα τα οποία στη συνέχεια εκτίθενται στο ιδιαίτερα θρεπτικό οστικό μικροπεριβάλλον και αναπτύσσονται ταχέως. Στη συνέχεια η παραγωγή διαφόρων παραγόντων από τα καρκινικά κύτταρα ρυθμίζει την δραστηριότητα των οστεοβλαστών μέσω της αύξησης της έκκρισης του RANK-ligand. Αυτή η υπερπαραγωγή του Rank-ligand οδηγεί σε ένα φαύλο κύκλο ανάπτυξης του καρκίνου και οστικής καταστροφής, προκαλώντας αύξηση του αριθμού και της δραστηριότητας των οστεοκλαστών, οστική απορρόφηση και απελευθέρωση αυξητικών παραγόντων από τον οστικό ιστό που παρατείνουν την δραστηριότητα του όγκου<sup>23-25</sup>. Πρέπει να αναφέρουμε επίσης ότι έχει παρατηρηθεί αύξηση τόσο της PTHrP όσο και του RANKL στο οστικό μικροπεριβάλλον μετά την άφιξη των καρκινικών κυττάρων (β). Η οστική απορρόφηση στην συνέχεια όπως είναι φυσιολογικό ενεργοποιεί την οστική παραγωγή δημιουργώντας και τις τυπικές οστεοβλαστικές εστίες που είναι ορατές ως οστεοσκληρυντικές περιοχές στον απεικονιστικό έλεγχο των ασθενών.

### B) Συστηματική εξάπλωση των καρκινικών κυττάρων μέχρι τον οστικό ιστό

Η ανάπτυξη της οστικής μετάστασης αποτελείται από μία διαδικασία με πολλά στάδια η σειρά των οποίων είναι η παρακάτω: 1) ανάπτυξη όγκου, αποκόλληση ιστικών κυττάρων και προσβολή της προστατικής κάψας

2)νεοαγγειογένεση 3) είσοδος στην συστηματική κυκλοφορία 4) επιβίωση στην συστηματική κυκλοφορία 5) χημειοτακτισμός και παγίδευση στο ενδοθήλιο του μυελό των οστών (docking and locking) 6) εξαγγείωση 7) εγκατάσταση της μετάστασης στο οστικό μικροπεριβάλλον μέσω της αλληλεπίδρασης των προστατικών κυττάρων με τα οστικά κύτταρα.

Κατά τη διάρκεια των αρχικών σταδίων της καρκινικής μετάλλαξης (καρκίνωμα *in situ*), μικρές ομάδες δυσπλαστικών κυττάρων παραμένουν περιορισμένα εντός του κατά τα άλλα φυσιολογικού προστατικού αδένου. Με την πάροδο του χρόνου αυτά τα κακοήθη επιθηλιακά κύτταρα αναπτύσσονται και εξαπλώνονται στην προστατική κάψα καθιστώντας τον καρκίνο πλέον επιθετικό. Ο περιορισμένος όγκος σταδιακά αναπτύσσεται, εξαπλώνεται και αρχίζει να διεισδύει κατά συνέχεια ιστών στις παρακείμενες δομές όπως είναι η ουροδόχος κύστη και τα σπερματικά αγγεία. Οι θρεπτικές ουσίες εξασφαλίζονται αρχικά με απλή διάχυση, αλλά οι αυξανόμενες απαιτήσεις του επεκτεινόμενου όγκου απαιτούν ένα μεγαλύτερο αγγειακό δίκτυο το οποίο σταδιακά αναπτύσσεται και εγκαθίσταται μέσω της σύνθεσης και έκφρασης αγγειογενετικών παραγόντων<sup>8,26</sup>. Αυτό το νέο αγγειακό δίκτυο αυξάνει τις πιθανότητες τα καρκινικά κύτταρα να εισέλθουν στην συστηματική κυκλοφορία και να προκαλέσουν απομακρυσμένες μεταστάσεις. Προκειμένου να εισέλθουν στο λεμφοποιητικό σύστημα και στην συστηματική κυκλοφορία, τα κακοήθη κύτταρα πρέπει να αποσπαστούν από τα παρακείμενα κύτταρα, να αυξήσουν δραματικά την κινητικότητα τους και να προσκολληθούν στην ενδοθηλιακή βασική μεμβράνη και αποδιοργανώνοντας την λειτουργία της να εισέλθουν στα αιμοφόρα αγγεία<sup>8,27-29</sup>. Μέσω αυτής της αλληλουχίας γεγονότων κατά τη διάρκεια της μεταστατικής διαδικασίας, τα καρκινικά κύτταρα θα υποστούν σημαντικές αλλαγές στον πολλαπλασιασμό τους και στην ικανότητα επιβίωσης και διεισδυτικότητας τους, ενώ ο αριθμός θα μειωθεί σημαντικά και μόνο ένα μικρό ποσοστό είναι αυτό που θα επιβιώσει στην περιφέρεια. Εδώ πρέπει να αναφέρουμε ότι η αποκόλληση των φυσιολογικών επιθηλιακών κυττάρων από τα παρακείμενα κύτταρα προκαλεί την απόπτωση των κυττάρων (FAS-induced apoptosis), ένα φαινόμενο το οποίο είναι γνωστό ως 'ανοίκις' (anoikis – από τους Frisch and Francis). Έτσι, τα διεισδυτικά κακοήθη κύτταρα πρέπει να αναπτύξουν κάποιους

μηχανισμούς προκειμένου να αποφύγουν την απόπτωση και να συνεχίσουν την εξάπλωση τους και την αφύσικη ανάπτυξη τους<sup>30</sup>.

Τα μεταστατικά καρκινικά κύτταρα πρέπει να επιβιώσουν σε ένα μεγάλο αριθμό εχθρικών γι αυτά περιοχών όπως είναι το αιμοποιητικό και το λεμφοποιητικό σύστημα. Περίπου το 85% των καρκινικών κυττάρων που θα εισέλθουν στην κυκλοφορία θα υποστούν ένα ταχύ ενδαγγειακό θάνατο σε λιγότερο από 5 λεπτά. Τα περισσότερα καρκινικά κύτταρα καταστρέφονται είτε μέσα στην συστηματική κυκλοφορία είτε αμέσως μετά την εξαγγείωση. Η συγκεκριμένη θεωρία έχει αποδειχθεί μέσω σήμανσης με λουσιφεράση PC-3 σε ανθρώπινα προστατικά κύτταρα τα οποία χορηγήθηκαν μέσω ενδοκαρδιακής ένεσης σε ποντίκια. Κανένα από τα κύτταρα δεν ήταν δυνατόν να εντοπιστεί εντός 24 ωρών από την ένεση γεγονός που σημαίνει ότι τα κύτταρα αυτά είτε καταστράφηκαν είτε τέθηκαν μεταβολικώς ανενεργά<sup>31</sup>. Οι δύο κύριοι μηχανισμοί καταστροφής αυτών των κυττάρων είναι είτε μέσω του ανοσοποιητικού συστήματος είτε λόγω του μηχανικού στρες που υφίσταται κατά τη διάρκεια της αγγειακής μεταφοράς τους.

Προστατικά καρκινικά κύτταρα τα οποία κυκλοφορούν σαν μέρος μικρών θρόμβων συνδετικού ιστού μαζί με άλλα καρκινικά κύτταρα και αιμοπετάλια μπορούν ωστόσο να αποφύγουν το μηχανικό στρες αλλά και να παγιδευτούν καλύτερα στο μικροαγγειακό δίκτυο των οργάνων στόχος<sup>32,33</sup>. Επιπλέον τα προστατικά καρκινικά κύτταρα αποφεύγουν το ανοσοποιητικό σύστημα μέσω μείωσης της έκφρασης των αντιγόνων του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας τύπου I (MHC – class I). Η μείωση της έκφρασης των MHC-I σχετίζεται μάλιστα με την σοβαρότητα του καρκίνου και με την δραστηριότητα των NK-κυττάρων<sup>34</sup> ενώ πλήρης διακοπή της έκφρασης των MHC τύπου I έχει αναφερθεί στο 34% πρόωρων μορφών καρκίνων του προστάτη και στο 80% των καρκίνων που έχουν ήδη επεκταθεί στους λεμφαδένες<sup>35</sup>.

Τα προστατικά καρκινικά κύτταρα εγκαθίσταται στον οστίτη ιστό με ένα συγκεκριμένο τρόπο. Προτιμούν να διεισδύουν στο δοκιδώδες οστό του αξονικού σκελετού (όπως η οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, οι πλευρές και η πύελος) καθώς και στο κεντρικό άκρο του μηριαίου. Παρά τις διάφορες κλινικές και εργαστηριακές μελέτες η συγκεκριμένη προτίμηση δεν γνωρίζουμε ακόμα για ποιο λόγο υφίσταται. Δύο θεωρίες έχουν αναπτυχθεί

σχετικά με την προτίμηση της μετάστασης του καρκίνου του προστάτη στα οστά οι οποίες δεν έχουν πλήρως αποδειχθεί. Η πρώτη βασίζεται στην ύπαρξη ενός δικτύου φλεβών γνωστών ως πλέγμα του Batson στο οποίο παροχετεύει αίμα η κατώτερη μοίρα της σπονδυλικής στήλης και η πυελική ζώνη και το οποίο δέχεται αίμα και από τον προστάτη<sup>36</sup>. Μεγάλη επικοινωνία υπάρχει και μεταξύ του δικτύου του Batson και του μυελού των σπονδύλων, όπου ανευρίσκεται και μεγάλος αριθμός καρκινικών κυττάρων στις μεταστάσεις του όγκου. Η ανεύρεση καρκινικών κυττάρων στην κυκλοφορία ασθενών με καρκίνο προστάτη αποδεικνύει και την θεωρία της αιματογενούς μετάστασης<sup>37-39</sup>. Από την άλλη μεριά υπάρχει η θεωρία του Stephen-Paget του 1889 γνωστή ως 'seed and soil' (σπόρος και έδαφος) που αναφέρθηκε και παραπάνω σύμφωνα με την οποία τα καρκινικά κύτταρα (seed-σπόρος) προτιμούν τα οστά (soil-έδαφος) λόγω του εξαιρετικά γόνιμου μικροπεριβάλλοντος που επικρατεί λόγω των διαφόρων αυξητικών παραγόντων<sup>22</sup>.

Η είσοδος των καρκινικών κυττάρων στον μυελό των οστών οδηγεί στην παγίδευση τους στα κολποειδή αγγεία των οστών τα οποία είναι αγγειακές κοιλότητες με μεγάλη διάμετρο και μειωμένη ταχύτητα ροής. Επιπλέον τα καρκινικά προστατικά κύτταρα προσκολλούνται πιο αποτελεσματικά στο ενδοθήλιο των οστών από ότι σε άλλα όργανα<sup>40</sup> μέσω της αναγνώρισης συγκεκριμένων πρωτεϊνικών υποδοχέων (π.χ. σελεκτίνες, ιντεγκρίνες και καντερίνες) επιδεικνύοντας έτσι ένα συγκεκριμένο τροπισμό στο οστικό μικροπεριβάλλον καθιστώντας το φιλικό προς αυτά. Προκειμένου να φτάσουν στην επιφάνεια του οστού τα καρκινικά κύτταρα πρώτα συνδέονται με μία λεκτίνη στο ενδοθήλιο του μυελού του οστού (χαμηλής συγγένειας σύνδεση) και μετά με ιντεγκρίνη (μεγάλης συγγένειας σύνδεση) του ενδοθηλίου ('docking and locking' υπόθεση<sup>41</sup>). Ακολουθώντας αυτή τη σύνδεση με το ενδοθήλιο του μυελού των οστών, τα καρκινικά κύτταρα παράγουν πρωτεολυτικά ένζυμα προκειμένου να καταστρέψουν την βασική μεμβράνη των μικροαγγείων του μυελού των οστών και τελικά να εξαγγειωθούν στο οστικό μικροπεριβάλλον<sup>8,37</sup>.



## Γ) Εγκατάσταση στα οστά: Στάδιο οστικής απορρόφησης

Ο οσίτης ιστός αποτελείται από δύο βιολογικά ξεχωριστές περιοχές: το φλοιώδες οστόν που αποτελεί το 85% της συνολικής οστικής μάζας και το σπογγώδες οστόν που είναι και το μεταβολικό ενεργό και αποτελεί το 15% της συνολικής οστικής μάζας αντίστοιχα και βρίσκεται κυρίως στο εσωτερικό των περισσοτέρων οστών σε δοκιδώδη διαμόρφωση όπως στα σώματα των σπονδύλων και στην πύελο. Το εξωτερικό στρώμα του δοκιδώδους οστού αποτελείται από τον πολυκυτταρικό ερυθρό μυελό όπου γίνεται η παραγωγή και διαφοροποίηση των οστεοβλαστών και των οστεοκλαστών από τα προγονικά τους κύτταρα (μεσεγχυματικά και αιμοποιητικά αντίστοιχα). Οι πιο συνήθεις τοποθεσίες οστικών μεταστάσεων είναι οι μεταβολικά περισσότερο ενεργές επομένως αυτές που περιέχουν μεγαλύτερη αναλογία ερυθρού μυελού<sup>8,42</sup>. Το πλούσιο δίκτυο του μυελού παρέχει ένα πλούσιο περιβάλλον σε οξυγόνο, θρεπτικά συστατικά και αυξητικούς παράγοντες που βοηθούν στην επιβίωση και τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων. Κατά τη διάρκεια της άφιξης τους στο μυελό τα προστατικά καρκινικά κύτταρα θα έπρεπε θεωρητικά να διανεμηθούν ισομερώς στα μεταβολικά ενεργά οστά<sup>8,42</sup>. Ένα κομβικό σημείο κατά την αρχική εγκατάσταση των καρκινικών κυττάρων είναι η ενεργοποίηση της οστικής απορρόφησης που ευνοεί την εξάπλωση των καρκινικών κυττάρων και την απελευθέρωση παραγόντων επιβίωσης και αύξησης που επιτρέπουν την περαιτέρω ανάπτυξη του όγκου. Αυτή η οστεολυτική διεργασία ενορχηστρώνεται από τα προστατικά καρκινικά κύτταρα και εκτελείται από τους οστεοκλάστες<sup>43-45</sup>. Μέχρι τώρα άμεση οστική απορρόφηση από καρκινικά κύτταρα απουσία οστεοκλαστών δεν έχει αναφερθεί.

Τα καρκινικά κύτταρα προκαλούν τοπική οστική απορρόφηση έλκωντας χημειοτακτικά προγονικά κύτταρα οστεοκλαστών (προοστεοκλάστες) της μονοκυτταρικής σειράς και ρυθμίζοντας την σύντηξη και τον πολλαπλασιασμό τους σε ώριμους οστεοκλάστες. Αυτή η οστεοκλαστογένεση<sup>46</sup> ως γνωστόν ρυθμίζεται από το σύστημα RANKL/RANK/OPG. Ως γνωστόν ο RANKL εκφράζεται στην επιφάνεια των οστεοβλαστών, ενώ ο ειδικός υποδοχέας του RANK από τα προγονικά κύτταρα των οστεοκλαστών. Η σύνδεση των δύο μορίων οδηγεί σε

σχηματισμό και πολλαπλασιασμό των οστεοκλαστών<sup>46</sup>. Η σύνδεση αντιθέτως με την οστεοπροτεγερίνη (OPG) εμποδίζει την ένωση RANK-RANKL. Επιπλέον η OPG παίζει σημαντικό ρόλο στην επιβίωση των καρκινικών προστατικών κυττάρων καθώς μπορεί να συνδεθεί με ένα παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF) γνωστό ως TRAIL (TNF related apoptosis – inducing ligand) εμποδίζοντας την προκαλούμενη από αυτόν απόπτωση. Παρόλα αυτά η παραγωγή OPG μειώνει σημαντικά την επέκταση των καρκινικών κυττάρων στα οστά καθώς μειώνει την μετανάστευση των καρκινικών κυττάρων και την οστική απορρόφηση<sup>47</sup>.

Τα καρκινικά προστατικά κύτταρα έχει αποδειχθεί ότι εκφράζουν και άλλους παράγοντες που ρυθμίζουν την οστεοκλαστογένεση, όπως M-CSF (macrophage colony-stimulating factor), μέλη της ομάδας των TGF-β πρωτεϊνών, PTHrP, uPA-πλασμίνη (urokinase- type plasminogen activator), ρυθμίζουν την παραγωγή μεταλλοπρωτεϊνών (MMPs: ειδικά MMP-2 και MMP-9) καθώς και ιντερλευκίνη-1 (IL-1) και ιντερλευκίνη-6 (IL-6)<sup>48-52</sup>. Η ρυθμιζόμενη από τους οστεοκλάστες οστική απορρόφηση δίνει στα καρκινικά κύτταρα την δυνατότητα να διεισδύσουν μέσα στην οστική θεμέλια ουσία και με τις αλλαγές που θα επιφέρουν στις τοπικά εκκρινόμενες κυτοκίνες να προκαλέσουν την παραγωγή οστεοβλαστικών βλαβών. Έτσι, σε αντίθεση με άλλους καρκίνους (π.χ. πνεύμονα, μαστού) που χαρακτηρίζονται μόνο από ένα φαύλο κύκλο οστεολυτικών μεταστάσεων, ο καρκίνος του προστάτη αρχίζει με την εμφάνιση οστεολυτικών εστιών που θα μεταστραφούν τελικά σε οστεοβλαστικές<sup>49,50</sup>. Η παραπάνω θεωρία αποδεικνύει και για ποιο λόγο σε αυτούς τους ασθενείς βρίσκουμε αυξημένους τόσο τους δείκτες της οστικής παραγωγής (οστεοκαλσίνη, κλάσμα οστικής ειδικής ALP) όσο και απορρόφησης (δεοξυπυριδινολίνη και N-διασταυρούμενο τελοπεπτίδιο του κολλαγόνου τύπου-I).

#### **Δ) Εγκατάσταση στο μυελό των οστών: επικράτηση οστεοβλαστικών αλλοιώσεων**

Η θεμέλια ουσία και τα κυτταρικά συστατικά της (όπως οστεοβλάστες και προγονικές μορφές τους, οστεοκύτταρα και επενδυματικά κύτταρα) αποτελούν κύρια άμεση ή έμμεση πηγή παραγωγής αυξητικών παραγόντων

όπως είναι: ο IGF-I, ο TGF-β, οστεομορφογεννητικές πρωτεΐνες (BMPs), ο βασικός ινωδοποιητικός αυξητικός παράγοντας bFGF, η IL-6, η ενδοθηλίνη-I (ET-I), και ο PTHrP που επίσης παράγονται από τα καρκινικά κύτταρα και δρουν ως παράγοντες επιβίωσης για αυτά<sup>53-56</sup>. Αυτοί οι μιτωτικοί παράγοντες δρουν αυτοκρινικά και παρακρινικά για την επιβίωση των καρκινικών κυττάρων, αλλά επιπλέον ρυθμίζουν και την οστική ανακατασκευή μέσω της ρύθμισης των οστεοβλαστών (που είναι υπεύθυνοι για την εναπόθεση νέου οστού) και μέσω της αύξησης της παραγωγής οστεοπροτεγερίνης από τα καρκινικά κύτταρα, η οποία με τη σειρά της αναστέλλει την οστεοκλαστογένεση και την επιβίωση των οστεοκλαστών<sup>47,53-55</sup>. Η οστεοβλαστική αυτή παραγωγή και η εναπόθεση νέου άμορφου οστού (το οποίο αποτελείται από κολλαγόνα ινίδια με χαλαρή σύνδεση μεταξύ τους και με τυχαίο προσανατολισμό με αποτέλεσμα μειωμένη αντοχή του οστού) ρυθμίζεται από το Cbfa1 ή αλλιώς Runx-2 (core binding factor - συνδετικό παράγοντα του πυρήνα). Πρόκειται για ένα ειδικό οστεοβλαστικό παράγοντα που ελέγχει την έκφραση σημαντικών παραγόντων της εξωκυττάριας μεμβράνης όπως η οστεοκαλσίνη, η οστική σιαλοπρωτεΐνη (BSP), η οστεοποντίνη και το κολλαγόνο τύπου I (58). Επιπλέον των παραγόμενων οστεοβλαστικών παραγόντων, τα προσστατικά καρκινικά κύτταρα συμμετέχουν στο σχηματισμό της οστικής θεμέλιας ουσίας αποκτώντας ένα οστεοβλαστικομιμητικό φαινότυπο ('οστεομιμητισμός')<sup>42,57</sup>

Η αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα στο οστικό μικροπεριβάλλον παραγόντων επιβίωσης, κυρίως του IGF-I, ευνοεί την επιβίωση και την ανάπτυξη των προσστατικών καρκινικών κυττάρων όπως προείπαμε. Η τοπική αύξηση του IGF-I προκαλείται από την αυξημένη συγκέντρωση του uPA το οποίο παράγεται από τα προσστατικά καρκινικά κύτταρα σαν πρόδρομη ουσία με μία αλυσίδα και μετατρέπεται σε ενεργό uPA από την ανθρώπινη καλλικρεΐνη τύπου 2 (hk2) ή την πλασμίνη αλλά όχι από το PSA (ανθρώπινη καλλικρεΐνη τύπου 3)<sup>42,49,57,58</sup>. Το εκφραζόμενο uPA συνδέεται στη συνέχεια στον υποδοχέα του (uPA-R) που βρίσκεται στην επιφάνεια των οστεοβλαστών, ενεργοποιώντας την πρωτεολυτική διαδικασία είτε μέσω της άμεσης πρωτεολυτικής δράσης του uPA είτε της έμμεσης δράσης μέσω της ρυθμιζόμενης από το uPA ενεργοποίησης της πλασμίνης και των μεταλλοπρωτεϊνών (MMPs)<sup>49,58,59</sup>. Οι συνδεόμενες με τον IGF πρωτεΐνες

(IGFBPs) αποτελούν τον κύριο στόχο της ρυθμιζόμενης από το uPA πρωτεόλυσης<sup>42,58</sup>. Οι IGFBPs έχουν μεγαλύτερη συγγένεια με τους IGFs από ότι με τον τύπου-IIIGF υποδοχέα (IGF-R) και με αυτόν τον τρόπο ρυθμίζεται η εξωκυτάρια βιοδιαθεσιμότητα των IGF<sup>58</sup>. Στη συνέχεια η ρυθμιζόμενη από το uPA υδρόλυση των IGFBPs (κυρίως της IGFBP-3) απελευθερώνει ενεργό IGF-I, αυξάνοντας σε σημαντικά επίπεδα την τοπική βιοδιαθεσιμότητα του, οδηγώντας τελικά στον ρυθμιζόμενο από τους IGF υποδοχείς πολλαπλασιασμό των οστεοβλαστών και των προστατικών κυττάρων<sup>58</sup>. Επομένως από ότι φαίνεται είναι πολύ πιθανό η υδρόλυση που προκαλείται από την IGFBP-3 να βελτιώνει την επιβίωση των καρκινικών κυττάρων διευκολύνοντας την οστική μετάσταση. Επιπλέον, το uPA είναι γνωστό ότι ενεργοποιεί το λανθάνων-TGFβ1 το οποίο παράγεται από τα προστατικά κύτταρα και τους οστεοβλάστες και είναι γνωστό ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην μετάσταση του καρκίνου του προστάτη<sup>59</sup>. Συμπερασματικά, ο άξονας uPA/πλασμίνης/IGF ρυθμίζει τον πολλαπλασιασμό των προστατικών καρκινικών κυττάρων και προκαλεί την οστεοβλαστική αντίδραση<sup>59</sup>.

## Κλινική εικόνα

Η κλινική συμπεριφορά του καρκίνου του προστάτη κυμαίνεται από το μικροσκοπικό, καλής διαφοροποίησης όγκο ο οποίος δεν έχει εμφανίζεται κλινικά σε μέχρι τον επιθετικό υψηλής διαφοροποίησης καρκίνο που μεθίσταται και οδηγεί στον θάνατο του ασθενούς.

Οι περισσότεροι άνδρες στο αρχικό στάδιο του καρκίνου δεν έχουν καθόλου συμπτωματολογία σχετιζόμενη με τον καρκίνο. Συχνουρία, επιτακτική ούρηση, νυχτουρία και διακοπτόμενη ούρηση είναι τα πιο συχνά συμπτώματα αλλά συνήθως σχετίζονται με την καλοήγη υπερπλασία του προστάτη. Αιματουρία και εκσπερμάτιση με αίμα είναι πιο σπάνια συμπτώματα αλλά όταν εμφανίζονται σε μεγάλη σε ηλικία άνδρες πρέπει να τίθεται στην διαφορική διάγνωση και ο καρκίνος του προστάτη. Τα συμπτώματα αυτά όμως εμφανίζονται και στην καλοήγη υπερπλασία του προστάτη.

Η διαταραχή που αναφέρθηκε στην παθοφυσιολογία της μετάστασης στον οστικό μεταβολισμό οδηγεί σε επέκταση και περαιτέρω προσβολή του ευρύτερου ανθρώπινου σκελετού, η οποία οδηγεί σε μία σειρά κλινικών συμπτωμάτων ανάλογα με την τοποθεσία της μετάστασης (skeletal-related events – SREs). Σε αυτά περιλαμβάνονται ο έντονος οστικός πόνος που οφείλεται είτε σε μηχανικά αίτια είτε στον χημικό ερεθισμό των υποδοχέων του πόνου στο περίοστεο ή στο ενδόστεο (υποχωρεί ελαφρώς με παρηγορητική ακτινοθεραπεία), καθώς και παθολογικά κατάγματα με ή χωρίς πίεση του σπονδυλικού σωλήνα που μπορεί να οδηγήσει μέχρι την ημιπάρεση ή την πάρεση<sup>12,60</sup>. Επιπλέον η κατάληψη του μυελού των οστών από τα καρκινικά κύτταρα προκαλεί διαταραχή της αιμοποίησης με αποτέλεσμα αφενός την αναιμία και αφετέρου την λευκοπενία που οδηγεί στην αυξημένη ευαισθησία σε λοιμώξεις που μπορούν να οδηγήσουν ακόμα και σε σήψη<sup>61</sup>. Υπερκαλιαιμία έχει αναφερθεί επίσης σε κάποιες περιπτώσεις πιθανώς εξαιτίας της αυξημένης ιστικής καταστροφής. Όλα αυτά τα συμπτώματα έχουν ως αποτέλεσμα την μείωση της ποιότητας ζωής<sup>12</sup> του ασθενούς, σχετίζονται με φτωχή πρόγνωση και επιβαρύνουν οικονομικά σε μεγάλο βαθμό το σύστημα υγείας<sup>11</sup>.

## Διάγνωση

Εξαιτίας του γεγονότος ότι ο καρκίνος του προστάτη στην αρχική προσβολή του δεν προκαλεί κλινική συμπτωματολογία το 80% της διάγνωσης γίνεται συνήθως έπειτα από βιοψία στην οποία υποβάλλονται οι ασθενείς λόγω αυξημένων τιμών του ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA – prostate specific antigen) που ανευρίσκεται κατά τον τυπικό έλεγχο των ανδρών στα πλαίσια της πρόληψης. Παρόλα αυτά η δακτυλική εξέταση παραμένει σημαντική στην διάγνωση καθώς το 20% των περιπτώσεων έχει ψηλαφητό μόρφωμα το καθιστά επιτακτική ανάγκη την διενέργεια της βιοψίας.

### 1)Μέτρηση PSA:

Το ειδικό προστατικό αντιγόνο είναι μια πρωτεΐνη που παράγεται αποκλειστικά από τα προστατικά κύτταρα και επομένως έχει υψηλή ειδικότητα με τον προστάτη. Παρόλα αυτά τα επίπεδα του επηρεάζονται πέραν από τον καρκίνο του προστάτη και σε άλλες παθήσεις του όπως η προστατίτιδα και η καλοήγησ υπερπλασία του προστάτη. Η χαμηλή αυτή ειδικότητα στον καρκίνο του προστάτη έχει οδηγήσει σε αντιπαραθέσεις σχετικά με το κατά πόσο η μέτρηση του PSA πρέπει να περιλαμβάνεται στις προληπτικές εξετάσεις του ανδρικού πληθυσμού. Το γεγονός βέβαια ότι με την προληπτική μέτρηση του PSA ανιχνεύονται περισσότεροι καρκίνοι δεν τίθεται υπό αμφισβήτηση. Αυτό συμπεραίνεται και από το γεγονός ότι μετά την καθιέρωση της μέτρησης του PSA στα πλαίσια του προληπτικού ελέγχου την δεκαετία του 1980 τα περιστατικά του καρκίνου του προστάτη που διεγνώσθησαν παγκοσμίως αυξήθηκαν.

Παλαιότερα είχαν τεθεί οι τιμές αναφοράς PSA ως φυσιολογικές τιμές. Με τελευταίες μελέτες φαίνεται ότι οι τιμές του PSA σχετίζονται περισσότερο με τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του προστάτη οπότε η αυξημένη τιμή πέρα από το όριο αναφοράς δεν σημαίνει απαραίτητα και ανάπτυξη καρκίνου του προστάτη. Οι τιμές του PSA αυξάνονται γενικά με την ηλικία και με το μέγεθος του προστάτη οπότε η φυσιολογική τιμή για έναν άνδρα άνω των 50 είναι κάτω του 1ng/ml ενώ θεωρείται παθολογικό για άνδρες άνω των 60 η τιμή άνω των 3ng/ml. Είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι τυχόν αυξημένη τιμή PSA πρέπει να επαναλαμβάνεται προτού ο ασθενής οδηγηθεί σε διορθική

βιοψία καθώς σύμφωνα με μελέτες το 1/3 των ασθενών αυτών στην δεύτερη εξέταση εμφανίζουν οριακά αυξημένη ή και φυσιολογική τιμή PSA.

Καλύτερα αποτελέσματα φαίνεται να έχει και η πυκνότητα του PSA. Πρόκειται ουσιαστικά για ένα λόγο μεταξύ των τιμών του PSA και του όγκου του αδένου ο οποίος μετράται με διορθικό υπερηχογράφημα.

## **2) Διορθική Δακτυλική εξέταση:**

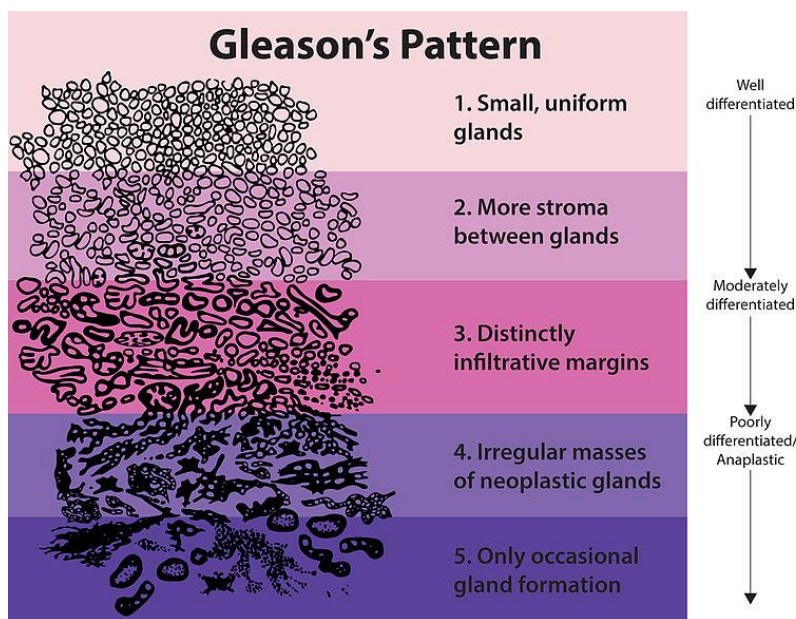
Στην διορθική δακτυλική εξέταση ασύμμετρες περιοχές ή ψηλαφητοί όγκοι αποτελούν ευρήματα που πιθανόν να σχετίζονται με καρκίνο του προστάτη. Αντιθέτως συμμετρική διόγκωση του αδένου σχετίζεται περισσότερο με καλοήγη υπερπλασία του προστάτη. Γενικά ασθενείς με θετική δακτυλική εξέταση και αυξημένες τιμές PSA ενδείκνυται να υποβληθούν σε βιοψία προστάτη. Όλοι οι άνδρες με ψηλαφητό μόνιωμα το οποίο χαρακτηρίζεται από ασυμμετρία και σκληρία και είναι άνω των 45 ετών ή έχουν άλλους κινδύνους εμφάνισης της νόσου πρέπει να υπόκεινται σε περαιτέρω εξετάσεις. Με την δακτυλική εξέταση ανιχνεύονται όγκοι που βρίσκονται στην οπίσθια και πλάγιες επιφάνειες του αδένου. Το υπόλοιπο 25-35% των καρκίνων δεν ψηλαφάτε καθώς συμβαίνει σε άλλα τμήματα του προστάτη καθώς και η T1 όγκοι που δεν είναι καν ψηλαφητοί λόγω του μεγέθους. Οι τιμές του PSA πρέπει να λαμβάνονται πριν την βιοψία καθώς η διενέργεια αυτής αυξάνει για μικρό χρονικό διάστημα τις τιμές του<sup>62</sup>.

## **3) Διορθικό υπερηχογράφημα προστάτη (TRUS-transrectal ultrasonography)**

Το διορθικό υπερηχογράφημα χρησιμοποιείται ευρέως για την αξιολόγηση του αδένου αλλά και για την διεξαγωγή της βιοψίας. Εξαιτίας όμως του μεγάλου ποσοστού των όγκων που δεν ανιχνεύονται μέσω του υπερηχογραφήματος, η βιοψία προστάτη διενεργείται ούτως ή άλλως επί ισχυρών ενδείξεων<sup>63,64</sup>. Ο καρκίνος υπερηχογραφικά απεικονίζεται συνήθως υποηχοϊκός, μερικοί όμως μπορεί να εμφανιστούν υπερηχοϊκοί ή και ισοηχοϊκοί, οδηγώντας σε ψευδή αποτελέσματα.

#### 4) Βιοψία προστάτη






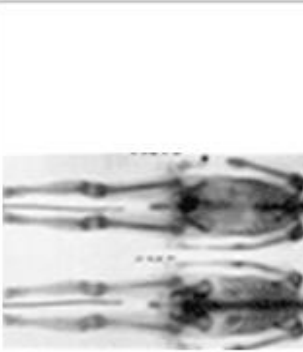
Η βιοψία προστάτη αποτελεί την σημαντικότερη εξέταση εφόσον υπάρχουν οι ενδείξεις για τη διενέργεια της. Υπάρχουν πολλοί τρόποι συνηθέστερος εκ των οποίων είναι η διορθική με ή χωρίς την βοήθεια υπερηχογραφήματος. Επίσης μπορεί να γίνει διουρηθρικά ή από το περίνεο, οι οποίες χρησιμοποιούνται όμως σε συγκεκριμένες περιπτώσεις. Η τεχνική, η διαδικασία και η ερμηνεία αυτής δεν κρίνεται απαραίτητη επί του παρόντος καθώς δεν σχετίζεται με το θέμα της διπλωματικής. Κρίνεται όμως σκόπιμο να αναφερθούν αφενός η TNM ταξινόμηση του καρκίνου του προστάτη καθώς και το Gleason score τα οποία παρατίθενται παρακάτω:



Εικόνα 1. Ταξινόμηση κατά Gleason

<i>Βαθμός Ιστολογικής Επέκτασης (G)</i>	
<i>GX</i>	<i>Gleason score cannot be assessed</i>
<i>Gleason ≤6</i>	<i>Well differentiated (slight anaplasia)</i>
<i>Gleason 7</i>	<i>Moderately differentiated (moderate anaplasia)</i>
<i>Gleason 8-10</i>	<i>Poorly differentiated or undifferentiated</i>



<p><b>T1</b></p> 	<p><b>T1</b> Clinically inapparent; tumor not palpable or visible by imaging</p> <p><b>T1a</b> Incidental finding during transurethral resection of prostate; &lt; 5% of tissue resected</p> <p><b>T1b</b> Incidental finding during transurethral resection of prostate; &gt; 5% of tissue resected</p> <p><b>T1c</b> Tumor identified by needle biopsy (e.g. because of elevated PSA)</p>	
<p><b>T2</b></p> 	<p><b>T2</b> Tumor confined within prostate (palpable or visible on TRUS)</p> <p><b>T2a</b> Involves half of a lobe or less</p> <p><b>T2b</b> Involves more than half of a lobe one lobe but not both lobes</p> <p><b>T2c</b> Tumor involves both lobes</p>	
<p><b>T3</b></p> 	<p><b>T3</b> Tumor extends through prostatic capsule, bladder neck or seminal vesicle</p> <p><b>T3a</b> Unilateral extracapsular extension</p> <p><b>T3b</b> Bilateral extracapsular extension</p> <p><b>T3c</b> Tumor invades seminal vesicle(s)</p>	
<p><b>T4</b></p> 	<p><b>T4</b> The tumor has spread or attached to tissues next to the prostate (other than the seminal vesicles)</p> <p><b>T4a</b> The tumor has spread to the neck of the bladder, the external sphincter (muscles that help control urination), or the rectum.</p> <p><b>T4b</b> The tumor has spread to the floor and/or the wall of the pelvis.</p>	
<p><b>N0-3</b></p> 	<p><b>M0-1</b></p> 	<p><b>N0</b> Cancer has not spread to any lymph nodes.</p> <p><b>N1</b> Cancer has spread to a single regional lymph node (inside the pelvis) and is not larger than 2 centimeters</p> <p><b>N2</b> Cancer has spread to one or more regional lymph nodes and is larger than 2 centimeters (¾ inch), but not larger than 5 centimeters</p> <p><b>N3:</b> Cancer has spread to a lymph node and is larger than 5 centimeters</p> <p><b>M0:</b> The cancer has not metastasized (spread) beyond the regional lymph nodes</p> <p><b>M1:</b> The cancer has metastasized to distant lymph nodes (outside of the pelvis), bones, or other distant organs such as lungs, liver, or brain</p>

AJCC Prostate Cancer Stage Groupings												
	Stage I	Stage IIa					Stage IIb			III	Stage IV	
Jewett-Whitmore stage	A1	A2, B0-2								C1-3	D1	D2
TNM stage	T1a-c N0M0	T1a-c N0M0	T1a-c N0M0	T2a N0M0	T2a N0M0	T2b N0M0	T2c N0M0	T1-2 N0M0	T1-2 N0M0	T3a-b N0M0	T4 N0M0	Any T Any N Any M1
Gleason score	≤ 6	7	≤ 6	≤ 6	7	≤ 7	Any	Any	≥ 8	Any	Any	Any
PSA level (ng/ml)	< 10	< 20	10-19.9	10-19.9	< 20	< 20	Any	≥ 20	Any	Any	Any	Any

## Οστικές Μεταστάσεις

### Κλινική εικόνα οστικών μεταστάσεων

Ως γνωστόν ο συνηθέστερος ιστός στον οποίο μεθίσταται ο καρκίνος του προστάτη είναι ο οστίτης ιστός. Τα οστά του αξονικού σκελετού αποτελούν τις κυριότερες εντοπίσεις των μεταστάσεων και όπως προείπαμε προκαλούν κυρίως πόνο, παθολογικά κατάγματα, πιεστικά φαινόμενα στην σπονδυλική στήλη και διαταραχές στον μεταβολισμό του ασβεστίου.

#### *A) Οστικό άλγος*

Το οστικό άλγος είναι το πιο συχνό σύμπτωμα των οστικών μεταστάσεων. Στην αρχή είναι υποφερτό, σταδιακά όμως, εντός εβδομάδων ή και μηνών, αυξάνεται σε πολύ σοβαρό βαθμό το οποίο είναι δύσκολο ανεχτό από τους ασθενείς. Μερικές φορές μπορεί να εμφανίζεται απότομα έπειτα από κάποιο παθολογικό κάταγμα σε κάποιον από τους προσβληθέντες σπονδύλους. Αν και τις περισσότερες φορές περιγράφεται σαν οξύ και έντονο, όταν σχετίζεται με πίεση του νωτιαίου σωλήνα λόγω μετάστασης στην σπονδυλική στήλη αποκτά χαρακτήρα καυσαλγίας πολλές φορές με συνοδό ακτινωτή επέκταση. Άλγη που εντοπίζονται σε μεγάλες αρθρώσεις όπως του γόνατος και του ώμου, σχετίζονται συνήθως με αρθρίτιδα παρά σε οστικές μεταστάσεις οι οποίες εμφανίζονται συνήθως στον αξονικό σκελετό.

Εδώ πρέπει να αναφέρουμε ότι ο μη ελεγχόμενος πόνος που προκαλείται από τις οστικές μεταστάσεις μειώνει σημαντικά την ικανότητα του ασθενούς να αντιμετωπίσει την ασθένεια, επηρεάζει την ποιότητα ζωής του και πολλές φορές οδηγεί τους ασθενείς σε επαναλαμβανόμενες ενδοноσοκομειακές νοσηλείες. Επιπλέον πολλές φορές οδηγεί τον ασθενή στην καθυστέρηση ή και στην διακοπή της αντικαρκινικής θεραπείας ριψοκινδυνεύοντας έτσι την αποτελεσματικότητά της.

#### *B) Παθολογικά κατάγματα*

Τα παθολογικά κατάγματα στον μεταστατικό καρκίνο του προστάτη είναι ασυνήθη παρόλα αυτά όταν εμφανίζονται αποτελούν σημαντική επιπλοκή της νόσου με δυσάρεστα αποτελέσματα για τον ασθενή. Αν και οι οστικές μεταστάσεις συνήθως στον καρκίνο του προστάτη είναι οστεοβλαστικές, το οστό το οποίο δημιουργείται δεν είναι φυσιολογικό και υπάρχει σημαντική διαταραχή στην δομή της οστέινης ουσίας. Επιπλέον οι ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία καταστολής των ανδρογόνων εμφανίζουν οστεοπόρωση, η οποία αποτελεί και ξεχωριστό παράγοντα κινδύνου εμφάνισης κατάγματος. Εδώ πρέπει να αναφέρουμε ότι τα παθολογικά κατάγματα πρέπει να διαφοροδιαγνωσθούν από τα οστεοπορωτικά κατάγματα.

### *Γ) Πίεση σπονδυλικού σωλήνα*

Οι μεταστάσεις στους σπονδύλους αποτελούν σύνηθες σημείο επέκτασης του καρκίνου του προστάτη. Οι συγκεκριμένες μεταστάσεις μπορεί να προκαλέσουν πιεστικά φαινόμενα στον νωτιαίο σωλήνα και νευρολογική σημειολογία. Ο πόνος είναι συνήθως το πρώτο εύρημα της πίεσης του νωτιαίου μυελού και συνήθως προηγείται των άλλων συμπτωμάτων κατά βδομάδες ή και μήνες. Επομένως άνδρες μεγάλης ηλικίας που προσέρχονται με άλγος στην περιοχή της πλάτης και της σπονδυλικής στήλης πρέπει να υποβάλλονται σε μια σωστή νευρολογική εξέταση καθώς πάντα υπάρχει ο κίνδυνος εμφάνισης ακόμα και ιππουριδικής συνδρομής. Συμπτώματα που μπορεί να εμφανιστούν αργότερα είναι διαταραχές κινητικότητας, αισθητικότητας, αταξία καθώς και διαταραχές της ούρησης. Η πρόωρη αναγνώριση της ιππουριδικής συνδρομής με έγκαιρη αντιμετώπιση της μειώνει την πιθανότητα νευρολογικών υπολειμμάτων στον ασθενή.

### *Δ) Υπερκαλιαιμία και Υπασβεστιαιμία*

Η υπερκαλιαιμία είναι σχετικά σπάνια σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο προστάτη σε σχέση με άλλες κακοήθειες όπου η οστεολυτική διαταραχή είναι μεγαλύτερη από την οστεοβλαστική. Η υπασβεστιαιμία αντίθετα είναι συχνή αλλά συνήθως ασυμπτωματική. Πολλές φορές είναι φαρμακευτικής αιτιολογίας (διφωσφονικά, denosumab).

### *E) Εργαστηριακά ευρήματα*

Το πιο σύνηθες εργαστηριακό εύρημα σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη είναι οι αυξημένες τιμές του ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA), της αλκαλικής φωσφατάσης και η αναιμία. Αυτές όμως οι εργαστηριακές εξετάσεις δεν είναι αρκετές για την διάγνωση των οστικών μεταστάσεων.

Οι τιμές του PSA<sup>65</sup> στον ορό των ασθενών με καρκίνο του προστάτη καλής ή μέτριας διαφοροποίησης είναι συνήθως >10ng/ml. Σε μερικές περιπτώσεις όμως οι τιμές του PSA είναι ελάχιστα αυξημένες ή και στο ανώτερο φυσιολογικό, πράγμα που καθιστά την μέτρηση του PSA μη αρκετή. Οι τιμές της τεστοστερόνης λαό είναι να λαμβάνονται υπόψη σε σχέση με το PSA βοηθώντας έτσι να υποψιαστούμε την πιθανότητα κακοήθειας.

Οι οστεοβλαστικές<sup>60,66-68</sup> μεταστάσεις εμφανίζονται με αυξημένες τιμές των δεικτών οστικής εναλλαγής όπως η οστική αλκαλική φωσφατάση, η υδροξυπρολίνη των ούρων και η δεοξυπρολίνη των ούρων. Η μέτρηση όμως αυτών των ουσιών είναι αρκετά δύσκολη και δεν αποτελεί εξέταση ρουτίνας. Μπορεί οι οστικοί δείκτες να μην χρησιμοποιούνται τόσο πολύ στην διάγνωση αλλά αποτελούν αναπόσπαστο κομμάτι κατά την παρακολούθηση της ανταπόκρισης του ασθενούς στο θεραπευτικό σχήμα το οποίο λαμβάνει (ειδικά η τιμή της οστικής αλκαλικής φωσφατάσης. Επιπλέον αυξημένες τιμές του οστικού αναλόγου της αλκαλικής φωσφατάσης σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα επέκτασης της νόσου στον αξονικό σκελετό. Είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι στην μέτρηση υπολογίζουμε μόνο το οστικό ανάλογο της αλκαλικής φωσφατάσης καθώς το συγκεκριμένο ένζυμο παράγεται και από άλλα όργανα όπως το ήπαρ.

Η αναιμία<sup>69</sup> είναι συχνή και εξαρτάται συνήθως από το ποσοστό της οστικής επέκτασης της νόσου. Επιπρόσθετα η αναιμία μπορεί να οφείλεται και σε άλλα αίτια όπως στην θεραπεία καταστολής των ανδρογόνων, στην κυτταροτοξική χημειοθεραπεία ή και σε διάχυτη ενδαγγειακή πήξη.

### *Συχνότητα των SRE (skeletal-related events)*

Σε προοπτική μελέτη του 2011 η οποία μελετούσε τους παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση οστικών μεταστάσεων φάνηκε ότι ο πιο σημαντικός

παράγοντας στους άνδρες με ανθεκτικό στον ανδρογονικό αποκλεισμό καρκίνο του προστάτη και μη μεταστατική νόσο ήταν η ταχεία άνοδος του PSA με μία τιμή >13ng/ml<sup>70</sup>.

Όσο πιο προχωρημένη και επιθετική είναι η νόσος τόσο μεγαλύτερη είναι η συχνότητα εμφάνισης των SREs. Σε μελέτη 1901 ασθενών οι οποίοι είχαν εμφανίσει ήδη συμπτωματολογία από το αξονικό σκελετό χορηγήθηκε σε πειραματικό στάδιο αντιοστεοκλαστική αγωγή με ζολενδρονικό οξύ ή δενοσουμάμπη<sup>71</sup>. Ο μέσος χρόνος εμφάνισης συμπτωματολογίας ήταν 17 και 21 μήνες αντίστοιχα. Σε όλη τη διάρκεια της κοορτικής αυτής μελέτης η συχνότητα του οστικού άλγους που απαιτούσε ακτινοβολία για μείωση των συμπτωμάτων, των παθολογικών καταγμάτων και των συμπτωμάτων από πίεση του σπονδυλικού σωλήνα ήταν 20%,15% και 3% αντίστοιχα. Σε αυτή την μελέτη τα παθολογικά κατάγματα συσχετίστηκαν με την εμφάνιση σκελετικών εντοπίσεων της νόσου και όχι με την κλινική συμπτωματολογία. Σε καινούριες μελέτες που μελετήθηκαν ασθενείς με κλινική συμπτωματολογία και όχι απλή σκελετική εντόπιση της νόσου το ποσοστό των παθολογικών καταγμάτων ανήλθε σε 7%. (Sartor AO. Guidelines. American Society of Clinical Oncology 2011)

## **Διάγνωση Οστικών Μεταστάσεων**

Το οστικό άλγος αποτελεί το συχνότερο τρόπο εμφάνισης της οστικής μετάστασης. Ασθενείς με καρκίνο του προστάτη οι οποίοι εμφανίζουν οστικό άλγος το οποίο δεν μπορεί να αιτιολογηθεί από άλλη πάθηση πρέπει να θεωρούνται ως ασθενείς με πιθανή οστική μετάσταση. Παθολογικά κατάγματα και συμπτωματολογία από πίεση της σπονδυλικής στήλης είναι λιγότερο συχνά και εμφανίζονται συνήθως σε ασθενείς που γνωρίζουν ότι έχουν ήδη οστική μετάσταση.

### *A) Ασυμπτωματικοί ασθενείς*

Σε ασθενείς ασυμπτωματικούς στην αρχική εκτίμηση της νόσου ή σε κάποια απότομη αύξηση του PSA σαν πρώτο εύρημα δεν συνιστάται πάντα ο τυπικός έλεγχος της μεταστατικής νόσου καθώς συνήθως το ποσοστό της



εμφανούς μεταστατικής νόσου στα αρχικά στάδια σε ασυμπτωματικούς ασθενείς είναι χαμηλό.

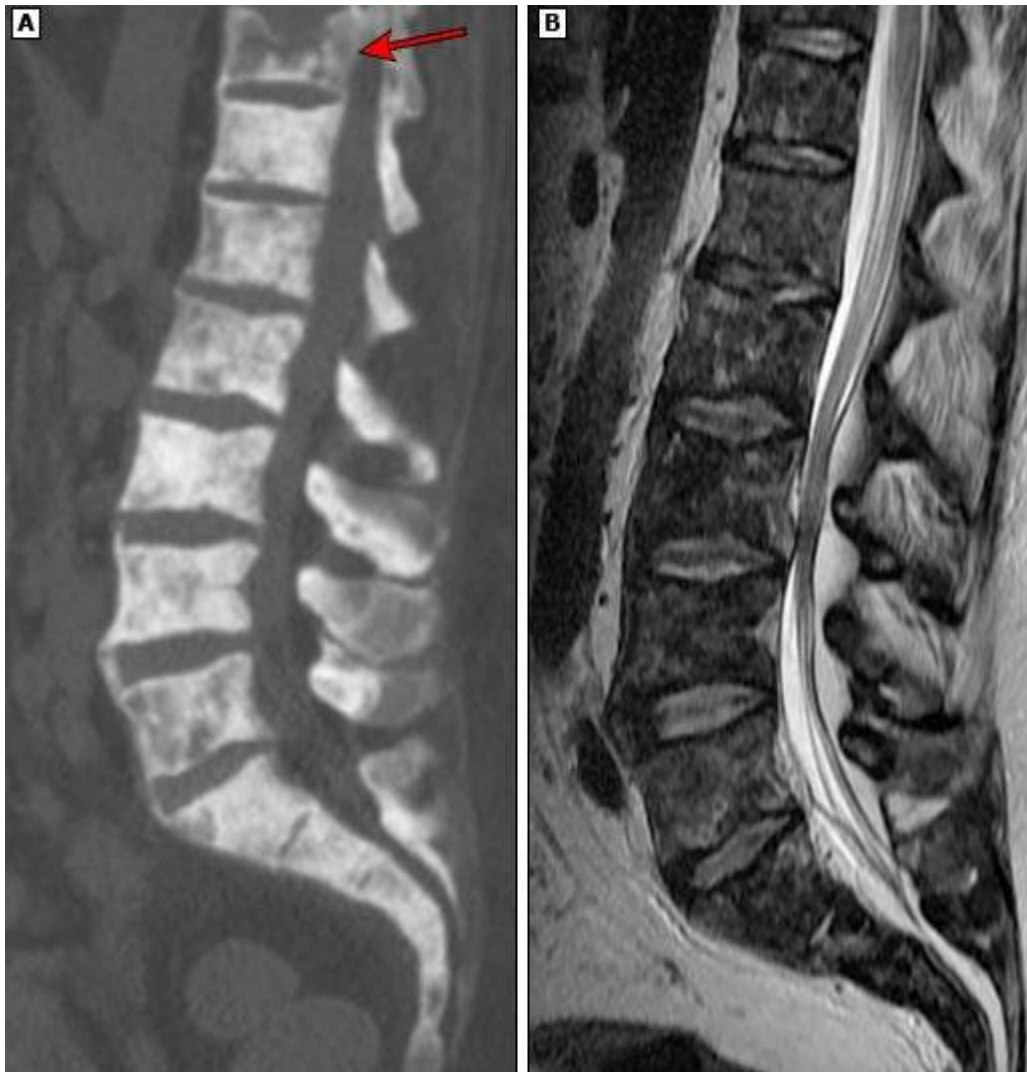
Σε πολλαπλές πειραματικές κλινικές μελέτες, περιλαμβανομένου και των ανθεκτικών στον ανδρογονικό αποκλεισμό ασθενών με καρκίνο προστάτη, η πιθανότητα μετάστασης της νόσου σχετίζεται με το ποσοστό του PSA καθώς και με τυχόν αύξηση αυτού<sup>70,72</sup>. Οι τιμές βέβαια της PSA διαφέρουν αλλά στις παραπάνω μελέτες τιμές PSA <10ng/ml δεν σχετίστηκαν σε καμία από αυτές με μεταστατική νόσο. Επίσης σε ασθενείς που μόλις έχει διαγνωσθεί καρκίνος του προστάτη η διερεύνηση για οστική επέκταση της νόσου πρέπει να γίνεται στους ασθενείς υψηλού κινδύνου βασιζόμενη στο κλινικό στάδιο, στο Gleason score και στα επίπεδα του PSA.

### *B) Συμπτωματικοί ασθενείς*

Η εξέλιξη και η επιδείνωση του οστικού άλγους αποτελεί την κύρια κλινική υποψία για την εμφάνιση οστικής μετάστασης, δεν πρέπει όμως οποιοδήποτε οστικό άλγος να ερμηνεύεται αυτόματα ως οστική μετάσταση. Έτσι στην διαφορική διάγνωση του οστικού άλγους αυτών των ασθενών τίθεται πάντα η αρθρίτιδα, η κήλη μεσοσπονδυλίου δίσκου, η οσφυαλγία μυοσυνδεσμικής αιτιολογίας αλλά και τα οστεοπορωτικά κατάγματα της σπονδυλικής στήλης ειδικά σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία καταστολής των ανδρογόνων.

Η επιλογή των απεικονιστικών εξετάσεων για την διαφορική διάγνωση εξαρτάται από την κλινική εικόνα του ασθενούς.

**Σπινθηρογράφημα οστών:** Το Τεχνήτιο-99 (99Tc) είναι το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο ιχνοστοιχείο για σπινθηρογράφημα των οστών και εντόπιση των μεταστάσεων. Είναι η πρώτη εξέταση που πραγματοποιείται σε ασθενείς ύποπτους για εμφάνιση οστικών μεταστάσεων αλλά είναι σημαντικό οι συγκεκριμένοι ασθενείς να μην έχουν συμπτώματα ή ευρήματα πιθανού παθολογικού κατάγματος ή νευρολογική σημειολογία από πίεση του σπονδυλικού σωλήνα. Αποτελεί την εξέταση με τη μεγαλύτερη ευαισθησία για την ανίχνευση οστεοβλαστικών μεταστάσεων καθώς και την καλύτερη απεικονιστική μέθοδο για εύρεση του ακριβούς αριθμού των μεταστατικών εστιών αλλά και για την καρκινική διασπορά γενικότερα.



Εικόνα 4. Ασθενής 50 ετών με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη. Στην (α) εικόνα η οποία είναι CT-reconstruction θωρακικής και οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης όπου παρατηρούνται οστεοβλαστικές εστίες σχεδόν σε όλους τους σπονδύλους με οστεολυτική εντόπιση και στον Θ11 θωρακικό σπόνδυλο (κόκκινο βέλος). Στην (β) εικόνα όπου πρόκειται για MRI παρατηρείται η ετερογένεια του μυελού των οστών και των σωμάτων των σπονδύλων με μεταστατική νόσο



Το σπινθηρογράφημα των οστών είναι πιο ευαίσθητο σε ασθενείς με οστεοβλαστικές μεταστάσεις ή σε αυτούς με μικτού τύπου μεταστάσεις (οστεοβλαστικές και οστεολυτικές). Σε μερικές περιπτώσεις ασθενείς φέρουν κυρίως οστεολυτικές μεταστάσεις και επομένως αρνητικό σπινθηρογράφημα των οστών δεν εξαιρεί την πιθανότητα εμφάνισης μετάστασης. Η μαγνητική τομογραφία και απλές ακτινογραφίες διενεργούνται όταν υπάρχει υποψία μεταστάσεων με αρνητικό σπινθηρογράφημα οστών.

**Απλές ακτινογραφίες:** Η απλές ακτινογραφίες είναι περισσότερο ειδικές αλλά έχουν χαμηλότερη ευαισθησία από το σπινθηρογράφημα των οστών. Προτιμούνται συνήθως σε περιπτώσεις παθολογικών ή συμπιεστικών καταγμάτων. Οι καλοήθειες αλλοιώσεις οι οποίες εμφανίζουν αυξημένη πρόσληψη ραδιοφαρμάκου μπορούν να διαφοροδιαγνωσθούν με τη λήψη απλών ακτινογραφιών. Ενώ επιπλέον οι απλές ακτινογραφίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την διάγνωση της φαρμακευτικής αιτιολογίας οστεοπόρωσης που προκαλείται από τα σκευάσματα καταστολής των ανδρογόνων που λαμβάνουν ασθενείς με καρκίνο του προστάτη.

**Μαγνητική Τομογραφία:** Η μαγνητική τομογραφία ενδείκνυται στους ασθενείς που εμφανίζουν νευρολογική σημειολογία από πίεση του σπονδυλικού σωλήνα. Σε προοπτικές μελέτες έχει φανεί ότι η μαγνητική τομογραφία του αξονικού σκελετού έχει μεγαλύτερη ευαισθησία από το σπινθηρογράφημα των οστών για την ανεύρεση αιφνίδιων μεταστάσεων. Τα συγκεκριμένα ευρήματα όμως δεν έχουν επιβεβαιωθεί. Το κόστος της MRI έχει περιορίσει την χρήση της στα αρχικά στάδια διάγνωσης των μεταστάσεων.

**Ποζιτρονική Τομογραφία (PET):** Η PET με χρήση 18-φλουορο-2-δεοξυγλυκόζη (ραδιενεργώς σσημασμένη γλυκόζη δηλαδή) δεν αποτελεί εξέταση εκλογής για την ανεύρεση μεταστάσεων στον καρκίνο του προστάτη, καθώς τα καρκινικά κύτταρα δεν προσλαμβάνουν μεγάλη ποσότητα γλυκόζης όπως συμβαίνει σε άλλες κακοήθειες. Παρόλα αυτά η διενέργεια PET-CT ή SPECT ειδικά με το ραδιοϊσότοπο φθόριο-18 έχει αυξημένη ευαισθησία στις οστικές μεταστάσεις και τείνει να αντικαταστήσει το τεχνήτιο-99. Το τελευταίο χρονικό διάστημα αναπτύσσονται καινούρια ισότοπα και δείκτες που πιθανώς

να είναι περισσότερα ευαίσθητα στις οστικές μεταστάσεις από καρκίνο του προστάτη.

## Ανίχνευση μικρομεταστατικού σταδίου του καρκίνου του προστάτη

Ως γνωστόν ο συνήθης τρόπος για την έγκαιρη διάγνωση καρκίνου του προστάτη είναι μέσω ανίχνευσης του ειδικού προστατικού αντιγόνου PSA στις εξετάσεις αίματος<sup>73,74</sup>. Οι ασθενείς που βρίσκονται σε αρχικό στάδιο του καρκίνου του προστάτη (περιορισμένο δηλαδή στον προστατικό αδένα) μπορούν να θεραπευτούν είτε μέσω χειρουργικής προστατεκτομής είτε με ακτινοθεραπεία ( είτε με εξωτερική ακτινοβολία είτε με βραχυθεραπεία). Αν και το μεγαλύτερο μέρος των ασθενών παρουσιάζεται με τοπική επέκταση της νόσου εντός του προστατικού αδένα, το 17%-34% αυτών εντός των επόμενων 5 χρόνων θα εμφανίσει επέκταση της νόσου<sup>75</sup>. Αυτό υποδεικνύει την παρουσία μετεγχειρητικά καρκινικών κυττάρων τόσο τοπικά λόγω της μεγάλης διεισδυτικότητας του όγκου όσο και στην κυκλοφορία και σε απομακρυσμένες περιοχές.

Στην παθολογική ογκολογία ως γνωστόν μικρομετάσταση ορίζεται η μικροσκοπική εναπόθεση κυττάρων διαμέτρου μικρότερη των 2mm σε μια δευτερεύουσα απομακρυσμένη περιοχή μακριά από τον πρωταρχικό όγκο. Αυτός ο όρος έχει επεκταθεί και αναφέρεται και στις γονιδιακές αλλαγές μετά την διάγνωση του αρχικού όγκου<sup>59</sup>. Τα μικρομεταστατικά κύτταρα δείχνουν μια προτίμηση στον λεμφοποιητικό και στον οστίτη ιστό και μπορούν και αποφεύγουν την ανίχνευση από τις κλασικές μεθόδους προεγχειρητικής διάγνωσης συμπεριλαμβανομένου του PSA, της διορθικής βιοψίας, του σπινθηρογραφήματος, των απλών ακτινογραφιών και της υπολογιστικής αξονικής. Οι διάφορες μικρομεταστάσεις στο μυελό των οστών από αυτά τα καρκινικά κύτταρα δεν μπορούν να αντιμετωπιστούν με τις κλασικές μεθόδους θεραπείας όπως είναι η χειρουργική εξαίρεση τους, η εξωτερική ακτινοβολία και η βραχυθεραπεία. Γι αυτό το λόγο πρέπει να βρεθούν αφενός κάποιοι δείκτες που θα μπορούν να κατηγοριοποιούν τους ασθενείς σε χαμηλού ή υψηλού κινδύνου για απομακρυσμένες μεταστάσεις πριν την εφαρμογή των κλασικών θεραπειών. Προφανώς η πλειοψηφία των καρκινικών κυττάρων που διασπείρονται εντός του οργανισμού δεν συμμετέχουν στην ανάπτυξη του αρχικού όγκου και στην εμφάνιση κλινικών ορατών μεταστάσεων<sup>76</sup>. Παρόλα αυτά οι διάφορες μοριακές αλλαγές των διεσπαρμένων καρκινικών

προστατικών κυττάρων στις διάφορες περιοχές του οργανισμού( μυελό των οστών, περιφερική κυκλοφορία, λεμφοποιητικό ιστό) μπορεί να επισημάνει τους ασθενείς που πρόκειται να εμφανίσουν κλινικώς εμφανή μετάσταση<sup>37,38</sup>.

Αρκετές μελέτες έχουν αποδείξει ότι μέσω της RT-PCR και με την βοήθεια του PSA και των εκκινητών PSMA είναι δυνατή η ανίχνευση προστατικών καρκινικών κυττάρων στην περιφέρεια και στις βιοψίες μυελού των οστών. Παρόλα αυτά η ανεύρεση με τη βοήθεια της RT-PCR καρκινικών προστατικών κυττάρων αποτελεί σημείο αντιλογίας καθώς πολλές μελέτες αναφέρουν ότι σημαντικό σημείο πρόγνωσης είναι η ανεύρεση m-RNA του PSA στην περιφερική κυκλοφορία<sup>39,77,78</sup> (άλλες μελέτες βέβαια αντιτίθενται σε αυτό)<sup>79</sup>. Επιπλέον πρέπει να αναφέρουμε ότι με την ενίσχυση της ευαισθησίας ανίχνευσης της συγκεκριμένης τεχνικής μειώνεται δραστικά η ειδικότητα της εξέτασης και περαιτέρω επομένως η κλινική χρησιμότητα της. Επιπρόσθετα, η μοριακή σταδιοποίηση είναι δυνατόν να μην είναι η ορθή λόγω της διασποράς στην περιφερική κυκλοφορία καρκινικών προστατικών κυττάρων εξαιτίας της διορθικής βιοψίας ή της ριζικής προστατεκτομής<sup>37,38</sup>.

Το τμήμα Φυσιολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών προκειμένου να αποφύγει λάθη στην μοριακή σταδιοποίηση και να βελτιώσει την ευαισθησία και την ειδικότητα της συγκεκριμένης εξέτασης χρησιμοποιεί ένα πρωτόκολλο. Σύμφωνα με αυτό το πρωτόκολλο θετικό θεωρείται ένα δείγμα περιφερικού αίματος ή μυελού των οστών όταν ανιχνεύονται αντίγραφα τόσο του PSA όσο και του PSMA-mRNA σε αυτό<sup>59,77,78</sup>. Επιπλέον προκειμένου η RT-PCR να αντιπροσωπεύει το αντίστοιχο στάδιο του κλινικού μικρομεταστατικού καρκίνου το δείγμα πρέπει να τηρεί κάποιες προϋποθέσεις όπως τουλάχιστον 3-5 καρκινικά κύτταρα/10<sup>6</sup> εμπύρηνα κύτταρα περιφερικού αίματος, να έχει ληφθεί τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την διορθική βιοψία και να περιέχει <0,8μg RNA στην RT-PCR για αποφυγή μέτρησης και άλλων αντιγράφων<sup>61</sup>. Επιπρόσθετα, το τμήμα φυσιολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών έχει αποδείξει ότι το συγκεκριμένο πρωτόκολλο όταν εφαρμόζεται προεγχειρητικά είναι δυνατόν να παρέχει διάφορες προγνωστικές πληροφορίες για την επιβίωση ασθενών που εμφανίζουν κλινικά εντοπισμένο καρκίνο του προστάτη και αρνητικούς βιοχημικούς δείκτες<sup>77</sup>. Συνεχιζόμενες μελέτες του τμήματος φυσιολογίας έχουν αποδείξει ότι η χρήση της RT-PCR ανίχνευσης του PSA και του PSMA μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν οδηγός για την

θεραπευτική διαχείριση των συγκεκριμένων ασθενών ανεξάρτητα από τη τελική θεραπεία ίασης που θα ακολουθηθεί (ριζική προστατεκτομή, εξωτερική ακτινοβολία, βραχυθεραπεία). Τέλος έχει φανεί ότι ο ανδρογονικός αποκλεισμός μετατρέπει την RT-PCR-PSA και PSMA-mRNA από θετική σε αρνητική στο περιφερικό αίμα όχι όμως στο μυελό των οστών. Αυτή η αλλαγή του βιοχημικού προφίλ στο περιφερικό αίμα με την χρήση αποκλειστών ανδρογόνου 12 μήνες πριν την τελική θεραπεία ίασης τροποποιεί και την πιθανότητα βιοχημικής υποτροπής της νόσου μετά την εφαρμογή της ριζικής θεραπείας σε ασθενείς με κλινικά περιορισμένο καρκίνο προστάτη<sup>39,77</sup>. Περαιτέρω μελέτες διενεργούνται για να διερευνηθούν την θεραπευτική σημασία της μοριακής σταδιοποίησης και του περιορισμού των μικρομεταστάσεων.

## Αντιμετώπιση οστικών μεταστάσεων σε επίπεδο μικροπεριβάλλοντος μέσω ρύθμισης των παραγόντων επιβίωσης

### 1) ASF – Antisurvival factor therapy

Κατά το μικρομεταστατικό στάδιο τα καρκινικά κύτταρα δημιουργούν διάφορες αλληλεπιδράσεις με τα οστικά κύτταρα (δηλαδή τα οστεοκύτταρα, τους οστεοβλάστες και τους οστεοκλάστες) και μέσω αυτών ουσιαστικά οι μικρομεταστατικές περιοχές μετατρέπονται σε κλινικά εμφανής μεταστάσεις (μακρομεταστατικό στάδιο). Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω παράγοντες οι οποίοι εκκρίνονται στο οστικό μικροπεριβάλλον βοηθούν τα καρκινικά κύτταρα να αποφύγουν την απόπτωση και βελτιώνουν την πιθανότητα επιβίωσης τους. Αυτό ουσιαστικά σημαίνει ότι δεν πρέπει να στοχεύουμε μόνο στην άμεση απόπτωση των καρκινικών κυττάρων αλλά και στους διάφορους εκκρινόμενους παράγοντες που βοηθούν στην επιβίωση των καρκινικών κυττάρων και στην αντιαποπτωτική<sup>58,59,80</sup> τους δράση. Για να γίνει αυτό πρέπει να καθορίσουμε τους κύριους παράγοντες επιβίωσης που προστατεύουν τα καρκινικά κύτταρα από τις αντικαρκινικές θεραπείες καθώς και τους δευτερόντες οι οποίοι ασκούν μια επιπλέον αντιαποπτωτική δράση και δρουν σε περίπτωση έλλειψης ή μείωσης της δραστηριότητας των κυρίων. Το Τμήμα Φυσιολογίας έχει δώσει την ονομασία στο συγκεκριμένο είδος θεραπείας ως 'θεραπεία ενάντια στους παράγοντες επιβίωσης (ASF – anti-survival factor therapy)<sup>59,81-83</sup> με ιδιαίτερη σημασία στην βιοδιαθεσιμότητα του IGF-I. Προφανώς, ο IGF-I αποτελεί ένα κομβικό σημείο για πολλούς μηχανισμούς μετάστασης καθώς και αντοχής τόσο στην ορμονοθεραπεία όσο και στην χημειοθεραπεία<sup>55,59</sup>. Ο στόχος της ASF είναι η αύξηση της ευαισθησίας και η μείωση της αντίστασης στα ήδη υπάρχοντα θεραπευτικά μέσα και όχι η άμεση απόπτωση των καρκινικών κυττάρων. Γι αυτό τον λόγο και εφαρμόζεται μαζί με προ-αποπτωτικές αντικαρκινικές θεραπείες όπως ο ανδρογονικός αποκλεισμός και η χημειοθεραπεία.

Ως γνωστόν ο ανδρογονικός αποκλεισμός που αποτελεί κομμάτι της θεραπείας μπορεί να γίνει μέσω αμφοτερόπλευρης ορχεκτομής, χορήγηση διεθυστυλβεστρόλης, LHRHαγωνιστών (με ή χωρίς χορήγηση ανδρογόνων) ή με χορήγηση LHRHανταγωνιστών<sup>81,84,85</sup>. Πρέπει να αναφέρουμε ότι το

μονοπάτι των ανδρογόνων και του ανδρογονικού υποδοχέα αποτελεί ουσιαστικά έναν από τους κύριους παράγοντες που ευνοούν την επιβίωση των καρκινικών προστατικών κυττάρων. Προκειμένου μάλιστα να αντισταθμιστεί η μείωση των ανδρογόνων, λιγότερο ισχυρά αντιαποπτωτικά μόρια, όπως η IGF-I, η IL-6 και ο PTHrP ενεργοποιούν και ενισχύουν την μεταφραστική ικανότητα του ανδρογονικού υποδοχέα<sup>59</sup>. Το ήπαρ αποτελεί την κύρια πηγή του άφθονου στην περιφερική κυκλοφορία IGF-I του οποίου η παραγωγή ελέγχεται από την αυξητική ορμόνη (GH). Επιπλέον, ο IGF-I παράγεται τοπικά στα οστά από τους οστεοβλάστες και η βιοδιαθεσιμότητα του ενισχύεται ακόμα παραπάνω από το μονοπάτι uPA/πλασμίνης. Από ότι φαίνεται πάντως η αυξανόμενη παραγωγή IGF-I στα πλαίσια της οστικής μετάστασης ρυθμίζεται από τους υποδοχείς γλυκοκορτικοειδών τόσο στα καρκινικά προστατικά κύτταρα όσο και στους οστεοβλάστες<sup>81,84,86</sup>. Εν τω μεταξύ έχει αποδειχθεί ότι η δεξαμεθαζόνη μειώνει την παραγωγή IGF από τους οστεοβλάστες και εμποδίζει την παραγωγή του uPA από τα προστατικά κύτταρα<sup>81,83</sup>.

Θεωρητικά, η δράση του IGF-I σαν παράγοντα επιβίωσης μπορεί να μπλοκαριστεί ενδοκυττάρια στα καρκινικά κύτταρα. Παρόλα αυτά τέτοιου είδους σκευάσματα δεν είναι ακόμα διαθέσιμα για κλινική χρήση. Έτσι, χρησιμοποιούνται μόνο φαρμακολογικά σκευάσματα που μπορούν να μειώσουν την έκφραση IGF-I στις σκελετικές μεταστάσεις. Η μείωση της έκφρασης του IGF-I πρέπει να αφορά και τα δύο μονοπάτια παραγωγής του (αυτό στο ήπαρ και αυτό στο οστικό μικροπεριβάλλον). Σε μία από τις μελέτες για να επιτευχθεί αυτός ο σκοπός χορηγήθηκε δεξαμεθαζόνη (η οποία έχει 30 φορές μεγαλύτερη γλυκοκορτικοειδική δράση από την κορτιζόλη και χωρίς μελανοκορτικοτρόπο δράση) μαζί με ανάλογα σωματοστατίνης μακράς δράσης (SM-As) προκειμένου να μειώσουμε την κυκλοφορία της εκκρινόμενης από το ήπαρ IGF-I (ελέγχεται από την αυξητική ορμόνη η έκκριση της)<sup>87</sup>. Το μεγάλο πλεονέκτημα με τα ανάλογα σωματοστατίνης είναι ότι έχουν μικρές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως η αύξηση της γλυκόζης αίματος, η διακύμανση της αρτηριακής πίεσης, η χολόσταση και η δυσκοιλιότητα, συμπτώματα που μπορούν να αντιμετωπιστούν κλινικά<sup>84,88</sup>. Ο κυριότερος στόχος του σχεδιασμού της ASFθεραπείας είναι να διερευνήσει αν

μπορεί να ξαναπροκαλέσει κλινική ανταπόκριση στους σε ασθενείς με χειρουργικό αποκλεισμό ανδρογόνων (στάδιο D3).

Το ASF-πρωτόκολλο λοιπόν του Τμήματος Φυσιολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών περιλάμβανε την χορήγηση per os δεξαμεθαζόνης (4mg/ημέρα και στην συνέχεια 3,2 και 1 mg ημερησίως κατά την διάρκεια του 2,3 και 4 μήνα θεραπείας αντίστοιχα και μία καθημερινή δόση συντήρησης 1 mgαργότερα) και ανάλογα σωματοστατίνης (λανρεοτίδη 120mg ή οκτρεοτίδη 30mg με ενδομυϊκή ένεση κάθε 28 ημέρες) μαζί με χειρουργικό ή φαρμακευτικό αποκλεισμό ανδρογόνων (ορχεκτομή ή χορήγηση LHRH αγωνιστών: τριπτορελίνη3,75mg ή λευπρολίδη 3,75mg ενδομυϊκώς κάθε 28 μέρες ή κάθε τρεις μήνες με το αντίστοιχο σκεύασμα. Η συγκεκριμένη μελέτη απέδειξε ότι το συγκεκριμένο πρωτόκολλο είχε κλινικά αντικειμενικό αποτέλεσμα με μικρές ανεπιθύμητες ενέργειες<sup>84,88,89</sup>.

Τα παραπάνω δεδομένα οδήγησαν σε μία φάσης-II κλινική δοκιμή με στόχο να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα του ASF πρωτοκόλλου με την κυτταροτοξική χημειοθεραπεία (εστραμουστίνη και ετοποσιδίη)<sup>88</sup>. Και οι δύο θεραπείες εμφάνισαν παρόμοια αποτελέσματα στην συνολική επιβίωση, στην κλινική και εργαστηριακή ανταπόκριση (PSA), στην ποιότητα ζωής και στο χρόνο για την περαιτέρω ανάπτυξη του καρκίνου. Όμως, το γκρουπ που ακολούθησε το κυτταροτοξικό σχήμα εμφάνισε σε ένα μεγάλο ποσοστό (80%) σημαντική αιματολογική τοξικότητα σε αντίθεση με το ASF-γκρουπ που εμφάνισε μια μικρή διαταραχή στην ανοχή της γλυκόζης<sup>88</sup>. Η ASF-θεραπεία έχει χρησιμοποιηθεί και σε συνδυασμό με ζολενδρονάτη για την θεραπεία καρκίνου σταδίου D3<sup>90</sup>. Πρέπει να αναφέρουμε ότι παρόμοια τυχαίοποιημένη μελέτη φάσης II διεξάγει αυτό το χρονικό διάστημα και η Ουρολογική Ομάδα της Νότιας Ευρώπης με την σύγκριση χορήγησης LHRH αγωνιστών και δεξαμεθαζόνης με ή χωρίς ανάλογα σωματοστατίνης.

Τέλος πρέπει να αναφέρουμε ότι η ASFθεραπεία δεν έχει στόχο μόνο ένα παράγοντα επιβίωσης όπως ο IGF-I. Και αυτό γιατί πολύ πιθανό να απενεργοποιεί και άλλους παράγοντες επιβίωσης που βοηθούν τα καρκινικά κύτταρα (όπως η IL-6,ο ET-Iκαι άλλοι).



## 2) Ο ρόλος των πρωτεασών και των άλλων αυξητικών παραγόντων κατά την οστική μετάσταση<sup>1</sup>

Αναπτύχθηκε παραπάνω μία από τις επικρατούμενες θεωρίες για την προτίμηση της μετάστασης του καρκίνου του προστάτη στα οστά γνωστή ως 'seed and soil', σύμφωνα με την οποία παράγοντες οι οποίοι σχετίζονται με την οστική απορρόφηση όπως ηPTHrP και ο RANKL αυξάνονται στο οστικό μικροπεριβάλλον με την άφιξη των καρκινικών κυττάρων και μαζί με την απελευθέρωση παραγόντων κατά τη διαδικασία της απορρόφησης δημιουργούν ένα φαύλο κύκλο απορρόφησης. Στην συνέχεια ακολουθεί η οστεοβλαστική δραστηριότητα η οποία τελικά γίνεται τόσο έντονη ώστε γίνεται ορατή ακτινολογικά.

Πολλές ομάδες επιστημόνων έχουν αναπτύξει αυτή τη θεωρία μελετώντας τους διάφορους κυτταρικούς και μοριακούς μηχανισμούς. Παρόλα αυτά, οι οστικές μεταστάσεις μελετώνται καλύτερα σε in vivo μοντέλα, πράγμα που είναι αρκετά δύσκολο, καθώς δεν μπορείς να μελετήσεις ξεχωριστά τα κύτταρα και τις πρωτεΐνες που απαρτίζουν το οστικό οστίτη ιστό. Από την άλλη μεριά βέβαια η ανάπτυξη κυτταρικών μοντέλων με ένα ή δύο είδη κυττάρων είναι ευκολότερο να αναλυθούν με το μειονέκτημα ότι στερούνται της πολυπλοκότητας του πραγματικού οστικού μικροπεριβάλλοντος. Παρά όμως τις διάφορες δυσκολίες οι διάφορες αλληλεπιδράσεις μεταξύ των καρκινικών κυττάρων και του οστικού μικροπεριβάλλοντος αρχίζουν να ξεδιαλύνουν.

Θεωρούμε λοιπόν το οστικό μικροπεριβάλλον σαν μια δυναμική ομοιοστατική ισορροπία μεταξύ διαφόρων κυττάρων (οστεοκύτταρα, οστεοβλάστες, ινοβλάστες, ενδοθηλιακά κύτταρα, οστεοκλάστες και άλλα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος) και εξωκυττάρων ουσιών (οργανικών και ανόργανων). Τα καρκινικά κύτταρα τα οποία καταφθάνουν εκεί με την κυκλοφορία διαταράσσουν αυτήν την ισορροπία με την βοήθεια διαφόρων επιφανειακών και εκκρινόμενων παραγόντων επηρεάζοντας ουσιαστικά την λειτουργία όλων των κυττάρων και ουσιών ευνοώντας την μετάσταση.

Σε μια έρευνα του 2007<sup>1</sup> μελετήθηκαν οι σχετιζόμενες με τον οστικό μεταβολισμό και τα καρκινικά προστατικά κύτταρα χημειοκίνες καθώς και οι

υποδοχείς τους. Οι χημειοκίνες ως γνωστόν είναι πεπτίδια από 8 έως 10kDa ενώ οι υποδοχείς τους είναι ομάδα G-πρωτεϊνών (GPCR) με διαμεμβρανική διάταξη. Η χημειοκίνη CXCL12, γνωστή και ως SDF-1α, και ο υποδοχέας της CXCR4, έχουν μελετηθεί για την αιμοποιητική και την ανοσοποιητική τους δράση. Πρόσφατα αποδείχθηκε ότι η έκφραση στην επιφάνεια των κυττάρων CXCR4 προσελκύει καρκινικά κύτταρα σε περιβάλλον αυξημένων συγκεντρώσεων χημειοκινών όπως οι λεμφαδένες και ο μυελός των οστών (πρόκειται για άμεση και δόσοεξαρτώμενη αντίδραση). Κατά την διαδικασία αυτή τα κυκλοφορούντα καρκινικά κύτταρα μιμούνται τα αιμοποιητικά και ανοσοποιητικά κύτταρα προκειμένου να μεταφερθούν σε περιοχές με αυξημένο ποσοστό έκφρασης CXCL-12, προσκολλούνται δυνατά στο ενδοθήλιο και μεταφέρονται διαμέσου των αγγείων στις αντίστοιχες περιοχές. Η σύνδεση της CXCL12 με τον CXCR4 υποδοχέα που εκφράζεται στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων, στο οστικό μικροπεριβάλλον, ενεργοποιεί την έκφραση και απελευθέρωση πρωτεασών<sup>91</sup>. Η MMP-9 μεταλλοπρωτεάση που παράγεται από τα καρκινικά κύτταρα διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ικανότητα διείσδυσης των κυττάρων. Πρέπει να αναφέρουμε όμως ότι η παραγωγή της MMP-9 και η υποκείμενη από αυτήν διείσδυση και μετανάστευση των καρκινικών κυττάρων προϋποθέτει την ενεργοποίηση της Akt1 κινάσης. Το συγκεκριμένο μονοπάτι λοιπόν αποδεικνύει την σύνδεση των οστικών χημειοκινών με τον χημειοτακτισμό των καρκινικών κυττάρων και πρωτεολυτική τους ικανότητα μέσω της οποίας διεισδύουν στο οστεοειδές<sup>92-94</sup>.

Η άμεση απάντηση του οστού στο καρκινικά κύτταρα αρχίζει με την προσπάθεια μείωσης της πρωτεολυτικής διαδικασίας. Γι αυτό το λόγο πολλές μελέτες προσπαθούν να διερευνήσουν την σημασία κάθε μίας πρωτεάσης χωριστά, πράγμα πολύ δύσκολο λόγω του περίπλοκου οστικού μικροπεριβάλλοντος. Η MT1-MMP(membrane type 1-matrix metallo proteinase) αποτελεί σημαντικό ρυθμιστή της αποδόμησης του κολλαγόνου τύπου I που αποτελεί και την κύρια δομική πρωτεΐνη των οστών (έλλειψη της προκαλεί συγκεκριμένο σκελετικό φαινότυπο στα ποντίκια)<sup>95</sup>. Σε ανθρώπινα δείγματα έχει βρεθεί ότι η MT1-MMP εκφράζεται από τα καρκινικά κύτταρα στον πρωταρχικό όγκο<sup>96</sup> ενώ σε όλες τις οστικές μεταστάσεις τα προστατικά κύτταρα εκφράζουν σε μεγάλο ποσό την MT1-MMP<sup>97</sup>. Γνωρίζοντας λοιπόν

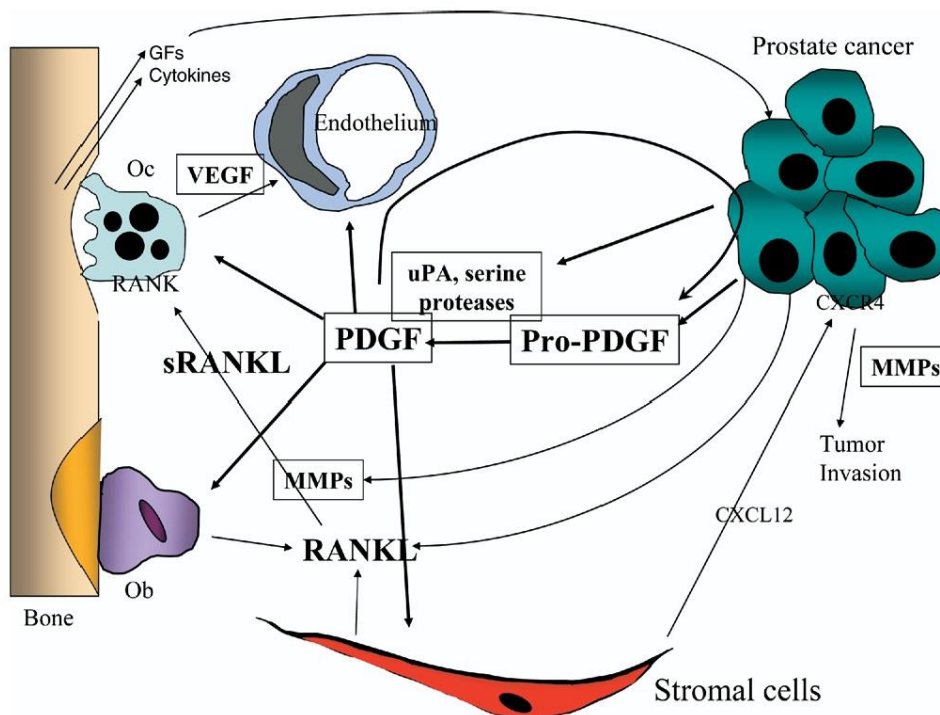
ότι η οστική μετάσταση απαιτεί αναδόμηση του οστεοειδούς του οποίου κύρια ουσία αποτελεί το κολλαγόνο, το πανεπιστήμιο του Detroit διεξήγαγε μία έρευνα στην οποία αφού τροποποίησε την έκφραση της MT1-MMP σε ανθρώπινα προστατικά κύτταρα παρακολούθησε την αντίδραση του οστού σε αυτά μετά από έγχυση τους στην κνήμη ποντικών. Παρατηρήθηκε έκτοπη έκφραση της MT1-MMP η οποία ενίσχυσε την ανάπτυξη των οστικών μεταστάσεων και την καταστροφή της θεμέλιας ουσίας ενώ η μείωση της τοπικής παραγωγής της οδήγησε σε μείωση του καρκινικού φορτίου στον οστικό σκελετό και προκάλεσε αύξηση της οστεοβλαστικής δραστηριότητας<sup>97</sup>.

Ο τρόπος με τον οποίο σχετίζεται η μείωση της MT1-MMP και η οστική παραγωγή δεν έχει ακόμα ανευρεθεί. Το κολλαγόνο τύπου Ια αποτελεί υπόστρωμα του MT1-MMP οπότε ίσως η συγκεκριμένη μεταλλοπρωτεάση λειτουργεί άμεσα στην καταστροφή της θεμέλιας ουσίας. Η MT1-MMP όμως έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να κόβει το μόριο του RANKL *in vitro*<sup>98</sup>. Υποθέτουμε λοιπόν ότι τα καρκινικά κύτταρα εκφράζουν στην επιφάνεια τους MT1-MMP η οποία λειτουργώντας αυτοκρινικά και παρακρινικά απελευθερώνει αποκόπτοντας μια διαλυτή μορφή RANKL (sRANKL). Αυτή η διαδικασία οδηγεί στην μείωση της οστεοκλαστικής δραστηριότητας συνδέοντας έτσι τον MT1-MMP με την οστεοκλαστογένεση. Ο διαλυτικός παράγοντας που ελέγχει αυτού του είδους οστεοκλαστογένεση πρέπει να είναι ο sRANKL καθώς η όλη διαδικασία μπλοκάρεται από την χορήγηση οστεοπροτεγερίνης που αποτελεί ως γνωστόν συνδέτη του RANKL<sup>97</sup>.

Τα καρκινικά κύτταρα λοιπόν είναι δυνατόν να διαταράξουν την όλη ισορροπία στο οστικό μικροπεριβάλλον με την έκκριση των διαφόρων αυξητικών παραγόντων που δρουν είτε παρακρινικά είτε αυτοκρινικά. Ο αυξητικός παράγοντας των αιμοπεταλίων (PDGF) είναι γνωστό ότι ρυθμίζει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την κυτταρική διαφοροποίηση, μετανάστευση, επιβίωση και απόπτωση των μεσεγχυματικών και άλλων κυττάρων. Ο έλεγχος επομένως του PDGF μπορεί να βοηθήσει αντίστοιχα και στον έλεγχο της οστεοβλαστικής δραστηριότητας. Τα καρκινικά κύτταρα τόσο του αρχικού όγκου όσο και τα μεταστατικά είναι γνωστό ότι εκφράζουν PDGF-Receptor-β (PDGFR-β) αλλά ο κλασικός συνδέτης του PDGF-B είναι δύσκολο να ανευρεθεί. Τελευταία επικεντρώνονται οι έρευνες στον PDGF-D που αποτελεί έναν καινούριο σχετικά παράγοντα της ομάδας των PDGFo οποίος

ρυθμίζει τον PDGFR-β. Το μόριο του PDGF-D αποτελείται από δύο περιοχές<sup>99</sup>: ο διαχωρισμός του N-αμινοτελικού άκρου με την CUB περιοχή είναι απαραίτητος για την ένωση του C-τελικού άκρου που έχει και τον αυξητικό παράγοντα με τον συνδέτη του. Πρόσφατα έχει βρεθεί επίσης ότι τα καρκινικά προστατικά κύτταρα είναι δυνατόν να αυτοενεργοποιούν τον PDGF-D μέσω της έκφρασης ουροκινασών και άλλων σερινοπρωτεασών<sup>100</sup>, ενώ με την ενεργοποίηση του μέσω ενός αυτοκρινικού τρόπου επάγεται η παραγωγή και η δραστηριοποίηση πρωτεασών από τα ίδια κύτταρα (θετική ανάδρομη ενίσχυση). Τέλος πρέπει να αναφέρουμε ότι η έκτοπη έκκριση PDGF-D ρυθμίζει και την διείσδυση των επενδυματικών κυττάρων στον υποκείμενο όγκο του οστού<sup>101</sup>, ενώ ενισχύει την ανάπτυξη του όγκου σε ενδοοστική έγχυση του σε πειραματικά μοντέλα, αποδεικνύοντας την σχέση του PDGF-D με τις διάφορες αντιδράσεις του οστίτη ιστού.

*R.D. Bonfil et al. / Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations 25 (2007) 407–411*



**Εικόνα 5. Προτεινόμενο μοντέλο δράσης των χημειοκινών, των πρωτεασών και των αυξητικών παραγόντων κατά την επέκταση των προστατικών καρκινικών κυττάρων στον μυελό των οστών κατά Bonfil et al. (2007)<sup>1</sup>**

### 3) Παράγοντες που συμμετέχουν στις οστικές μεταστάσεις μέσω πρόκλησης οστικής απορρόφησης

#### *PAR1-protease activated receptor 1*

Τα προστατικά κύτταρα εκφράζουν υψηλά επίπεδα ενός υποδοχέα πρωτεασών γνωστό ως PAR1 (υποδοχέας θρομβίνης), η ενεργοποίηση του οποίου επάγει την προσκόλληση των καρκινικών κυττάρων στις πρωτεΐνες της θεμέλιας ουσίας, την κινητικότητα και μετανάστευση τους καθώς και την έκφραση μεταλλοπρωτεϊνών (MMP)<sup>33,102-104</sup>. Τα καρκινικά προστατικά κύτταρα του πρωταρχικού όγκου παράγουν μεγάλες ποσότητες PAR1 σε σχέση με τα φυσιολογικά, ενώ τις μεγαλύτερες ποσότητες PAR1 τις παράγουν τα μεταστατικά καρκινικά κύτταρα συμπεραίνοντας ότι η PAR1 συμμετέχει στην οστική μετάσταση<sup>103</sup>. Η ενεργοποίηση του PAR1 γίνεται από εξωκυττάρια ουσίες με πρωτεολυτικές διαδικασίες και αλλάζει την έκφραση των μορίων προσκόλλησης που παράγουν τα κύτταρα. Ανάμεσα σε αυτά τα μόρια προσκόλλησης πρωταγωνιστικό ρόλο στην διαδικασία της μετάστασης διαδραματίζει η ιντεγκρίνη  $\alpha_v\beta_3$ . Η συγκεκριμένη ιντεγκρίνη είναι απαραίτητη τόσο για την προσκόλληση των προστατικών κυττάρων στο ενδοθήλιο των αγγείων όσο και στην ρυθμιζόμενη από τους οστεοκλάστες οστική απορρόφηση<sup>105,106</sup>. Επομένως με την βοήθεια της τα καρκινικά κύτταρα συνδέονται στενά στα τοιχώματα των αγγείων και στην συνέχεια εξαγγειώνονται στους γύρω ιστούς. Επιπλέον, πειράματα σε ποντίκια έχουν δείξει ότι η έκφραση της ιντεγκρίνης  $\alpha_v\beta_3$  αυξάνει την διεισδυτικότητα των καρκινικών κυττάρων και οδηγεί στην ανάπτυξη οστεολυτικών περιοχών<sup>107</sup>. Πειράματα σε ποντίκια με έλλειψη της ιντεγκρίνης  $\alpha_v\beta_3$  απέδειξαν ότι η οστική απορρόφηση που ελέγχεται από τους οστεοκλάστες απαιτεί την προσκόλληση των καρκινικών κυττάρων με την βοήθεια της παραπάνω ιντεγκρίνης. Επομένως ποντίκια με έλλειψη της εμφανίζουν διαταραχές στην οστική απορρόφηση και περαιτέρω είναι προστατευμένα από οστικές μεταστάσεις<sup>108</sup>.

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω η PAR1 επάγει την έκφραση μεταλλοπρωτεϊνών (MMPs) οι οποίες βοηθούν στην αποκόλληση των

καρκινικών κυττάρων από τον αρχικό τους όγκο, στην είσοδο και αργότερα έξοδο τους από τα αιμοφόρα αγγεία και στην τελική μετάσταση τους στον οστίτη ιστό όπου έχουν και την δυνατότητα να αποδομούν την εξωκυττάρια θεμέλια ουσία<sup>102,103</sup>.

Τα διφωσφονικά έχουν την δυνατότητα να εμποδίζουν τις οστικές μεταστάσεις σε διάφορα επίπεδα. Το ζολενδρονικό οξύ λοιπόν έχει αποδειχθεί ότι εμποδίζει την προσκόλληση με την βοήθεια της ιντεγκρίνης  $\alpha_v\beta_3$  των καρκινικών κυττάρων στο ενδοθήλιο των αγγείων<sup>109</sup>. Επιπλέον, έχουν την ικανότητα να μειώνουν με δόσοεξαρτώμενο τρόπο την δραστηριότητα και την έκφραση ενός σημαντικού αριθμού μεταλλοπρωτεϊνών MMPs που παράγονται από τα καρκινικά κύτταρα<sup>110</sup>. Ειδικότερα, το ζολενδρονικό οξύ μειώνει την έκφραση των MMP-2 και MMP-9 σε PC-3 προστατικά καρκινικά κύτταρα<sup>111</sup>.

#### *TGF- $\beta$ , IGF-I, IGF-II, PTHrP, IL-6, οστεονεκτίνη και κολλαγόνο τύπου I*

Όπως προαναφέραμε η οστική απορρόφηση που επάγεται από τα καρκινικά κύτταρα οδηγεί στην απελευθέρωση πολλών αυξητικών παραγόντων που δρουν με την σειρά τους χημειοτακτικά προς τα καρκινικά κύτταρα και επάγουν την προσκόλληση, τον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση τους<sup>23</sup>. Τέτοιοι παράγοντες όπως ο TGF- $\beta$ , οι IGF-I και II, η οστεονεκτίνη και το κολλαγόνο τύπου I δρουν έχει αποδειχθεί ότι δρουν χημειοτακτικά για τα καρκινικά κύτταρα σε in vitro μελέτες<sup>32,112</sup>. Άλλοι παράγοντες όπως ο παράγοντας τύπου I που προέρχεται από τα επενδυματικά κύτταρα (stroma cell – derived factor) ενισχύει την μετανάστευση των καρκινικών προστατικών κυττάρων διαμέσου του ενδοθηλίου του μυελού των οστών, ενώ ο TGF- $\beta$  ή η BMP-4 αυξάνει την προσκόλληση των PC-3 καρκινικών κυττάρων στο ενδοθήλιο<sup>103,113</sup>.

Η οστική απορρόφηση λοιπόν είναι απαραίτητη προκειμένου να καρκινικά κύτταρα να εγκατασταθούν στον οστίτη ιστό. Μελέτες έχουν αποδείξει ότι πολλά κύτταρα έχουν την ικανότητα να παράγουν PTH-rp και IL-6, ουσίες που ρυθμίζουν την οστεοκλαστογένεση και την οστική απορρόφηση.

#### 4) Παράγοντες που συμμετέχουν στις οστικές μεταστάσεις μέσω ενεργοποίησης οστεοβλαστών

Τα προστατικά καρκινικά κύτταρα εκφράζουν μία μεγάλη ποικιλία παραγόντων που ενεργοποιούν τους οστεοβλάστες να παράγουν νέο οστό. Έτσι ο TGF-β, οι BMPs, η ενδοθηλίνη-1, το ειδικό προστατικό αντιγόνο (PSA) και οι IGFs έχουν αυτή την ικανότητα<sup>114</sup>. Ο TGF-β και οι BMPs(ομάδα των TGF-β πρωτεϊνών, που αποτελείται από τουλάχιστον 15 πεπτίδια και παράγεται στα οστά) επάγουν την οστεοβλαστική διαφοροποίηση και την επακόλουθη εναπόθεση νέου οστού *in vivo*<sup>102,115,116</sup>. Μελέτες έχουν αποδείξει ότι τα καρκινικά προστατικά κύτταρα εκφράζουν μεγαλύτερες ποσότητες TGF-β από τα φυσιολογικά, ενώ τόσο τα φυσιολογικά όσο και τα καρκινικά προστατικά κύτταρα έχουν την ικανότητα παραγωγής διαφόρων BMPs<sup>117,118</sup>.

Ένα ακόμα παράγοντας ανάπτυξης που σχετίζεται είναι η ενδοθηλίνη-1. Το συγκεκριμένο πεπτίδιο είναι ένας ισχυρός αγγειοσυσταλτικός παράγοντας, ελέγχει τον πολλαπλασιασμό των οστεοβλαστών και εμποδίζει την οστική απορρόφηση που προκαλείται από τους οστεοκλάστες<sup>56,119</sup>. Παράγεται από το επιθήλιο του προστάτη και υποδοχείς υψηλής συγγένειας υπάρχουν στην προστατική κάψα<sup>120</sup>. Επιπλέον, παράγεται από όλα τα προστατικά καρκινικά κύτταρα και η ποσότητα της είναι σημαντικά ανεβασμένη σε όλους τους ασθενείς με οστικές μεταστάσεις από καρκίνο του προστάτη, ενώ πρέπει να αναφέρουμε ότι εκφράζεται και από καρκινικά κύτταρα του μαστού που προκαλούν οστεοβλαστικές μεταστάσεις. Ο Yin και οι συν. αναφέρουν έναν σημαντικό αριθμό μείωσης των οστικών μεταστάσεων κατόπιν θεραπείας με ανταγωνιστή ενδοθηλίνης-A και συγκεκριμένα την ατρασεντάνη<sup>121</sup>. Με την ίδια ουσία ο Nelson και οι συν. διαπίστωσαν μία δόσοεξαρτώμενη μείωση των επιπέδων του ειδικού οστικού κλάσματος της αλκαλικής φωσφατάσης (BAP), η οποία αποτελεί ως γνωστόν δείκτη οστικού σχηματισμού<sup>122</sup>.

Άλλοι παράγοντες που εκφράζονται από τον προστατικό όγκο και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του και στην ενίσχυση του οστικού σχηματισμού είναι το PSA και οι IGFs<sup>123</sup>. Το PSA ως γνωστόν

σχετίζεται με τη διάγνωση και τη σταδιοποίηση του καρκίνου του προστάτη καθώς και με την παρουσία οστικών μεταστάσεων<sup>124</sup>. Πρωτεάσες που παράγονται από τα κύτταρα του όγκου, όπως το PSA, φαίνεται ότι είναι υπεύθυνες για την αποκόλληση των IGFs από τις συνδετικές τους πρωτεΐνες και την επακόλουθη ενεργοποίηση, προκαλώντας αύξηση του πολλαπλασιασμού και ενεργοποίηση των οστεοβλαστών.

## 5) Επικράτηση των οστεοβλαστικών αλλοιώσεων

Κατά την σύνθετη αλληλεπίδραση μεταξύ των καρκινικών κυττάρων και του οστικού μικροπεριβάλλοντος από ότι φαίνεται στο τέλος επικρατούν οι οστεοβλαστικές αλλοιώσεις. Παρόλα αυτά από ότι φαίνεται στις εργαστηριακές εξετάσεις αυξάνονται τόσο οι δείκτες απορρόφησης όσο και δείκτες οστικής παραγωγής σε ασθενείς με οστεοβλαστικές μεταστάσεις<sup>125</sup>. Σε πρόσφατη έρευνα ανευρέθηκε σε 77 ασθενείς (με διάφορων τύπου καρκίνων οστικές μεταστάσεις) στις εξετάσεις των ούρων αυξημένο το N-τελοπεπτιδίο ενώ στις εξετάσεις αίματος το οστικό κλάσμα της αλκαλικής φωσφατάσης. Στα τελικά αποτελέσματα οι ασθενείς με οστεοβλαστικές μεταστάσεις είχαν μεγαλύτερες συγκεντρώσεις τόσο δεικτών οστικής παραγωγή όσο και οστικής απορρόφησης σε σχέση με τους ασθενείς με οστεολυτικές και μεικτές εστίες<sup>126</sup>. Επιπλέον η συγκέντρωση των οστικών δεικτών ήταν σε όλες τις περιπτώσεις αντίστοιχο με τον αριθμό των οστικών μεταστάσεων. Σε παρόμοια έρευνα 97 ασθενών με οστικές μεταστάσεις από καρκίνο προστάτη, μαστού ή γαστρεντερικού συστήματος, το N-τελοπεπτιδίο και το οστικό κλάσμα της αλκαλικής φωσφατάσης βρέθηκε τρεις φορές περισσότερο αυξημένο σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη από ότι με καρκίνο του μαστού.

Παρά όμως το γεγονός της επικράτησης της οστεοβλαστικής δραστηριότητας το καινούριο οστό που παράγεται δεν αντικαθιστά σε αντοχή αυτό που απορροφήθηκε καθώς η διαδικασία της οστικής αναδόμησης δεν είναι σωστή. Αυτό αποδεικνύεται με διάφορες ιστομορφομετρικές μελέτες που αποδεικνύουν ότι οι οστεοβλαστικές εστίες εμφανίζονται σαν περιοχές με σκληρυντική όψη αλλά αποτελούνται από διαβρωμένου οστού άναρχα και χωρίς σωστή αρχιτεκτονική δομημένο, που απλά λόγω της μετάστασης έχει



αυτήν την όψη<sup>121</sup>. Σε αυτό το γεγονός οφείλονται τόσο τα παθολογικά κατάγματα όσο και ο οστικός πόνος που υποχωρεί συνήθως μόνο με τη χορήγηση οπιοειδών και παρηγορητικής ακτινοβολίας<sup>127</sup>.

Τα παραπάνω στοιχεία αποδεικνύουν και τα σημαντικά πλεονεκτήματα που έχει η χορήγηση ζολενδρονικού σε ασθενείς με καρκίνου του προστάτη. Εμποδίζοντας την οστική απορρόφηση το ζολενδρονικό όχι μόνο μειώνει την οστεόλυση και την περαιτέρω ανάπτυξη του καρκίνου αλλά καταπραΰνει και από τον πόνο που προκαλείται από την οστική καταστροφή και την οστική αναδόμηση. Τελευταίες μελέτες έχουν αποδείξει ότι το ζολενδρονικό οξύ πιθανόν να εμποδίζει και τον σχηματισμό των οστικών μεταστάσεων όταν δίδεται σε ασθενείς με αρχικό στάδιο.

## Θεραπεία

### Αρχική προσέγγιση του θεραπευτικού σχήματος σε ασθενείς ανάλογα με το βαθμό κινδύνου

Οι περισσότεροι ασθενείς με καρκίνο του προστάτη διαγιγνώσκονται πλέον σε αρχικός στάδιο εξαιτίας πλέον του προληπτικού ελέγχου που γίνεται στον ανδρικό πληθυσμό με τη μέτρηση του PSA. Πολλοί από αυτούς τους καρκίνους είναι βιολογικά αδρανής και μπορεί να μην εμφανιστούν κλινικά ποτέ. Εμφανίζεται όλο και περισσότερο σε νεαρότερο πληθυσμό και σε πρώιμο σχετικά στάδιο. Παρόλα αυτά αρκετοί μικροί σε ηλικία ασθενείς διαγιγνώσκονται με προχωρημένη μορφή καρκίνου του προστάτη (κλινικό στάδιο T2 και πάνω), θετικούς περιοχικούς λεμφαδένες (N1) ή άλλους παράγοντες που αποτελούν στοιχεία τοπικής επέκτασης της νόσου (PSA>10ng/ml , Gleason score >6).

Για τους ασθενείς που πάσχουν από καρκίνο του προστάτη ο οποίος περιορίζεται στον αδένα η επιλογή του θεραπευτικού πρωτοκόλλου είναι πιο ξεκάθαρη, καθώς συστήνεται ριζική προστατεκτομή καθώς και ακτινοθεραπεία είτε με εξωτερική ακτινοβολία είτε με βραχυθεραπεία. Τη συγκεκριμένη θεραπεία μπορούν να ακολουθήσουν και ασθενείς χαμηλού κινδύνου για επέκταση της νόσου. Όταν η νόσος διέλθει του προστατικού αδένα ή επεκταθεί στα σπερματικά αγγεία ή τους περιοχικούς λεμφαδένες, η ριζική προστατεκτομή πρέπει να συνδυάζεται με τοπική ακτινοθεραπεία. Επιπλέον, σε ασθενείς με κίνδυνο επέκτασης της νόσου η ριζική προστατεκτομή μπορεί να ακολουθείται από θεραπεία καταστολής των ανδρογόνων.

Οι ασθενείς επομένως ανάλογα με το κλινικό στάδιο της νόσου, το PSA, το Gleason score και την επέκταση της νόσου βάση της βιοψίας χωρίζονται στις παρακάτω προγνωστικές κατηγορίες:

- 1) Ασθενείς πολύ χαμηλού κινδύνου με κλινικά εντοπισμένο στον προστάτη καρκίνο: Πρόκειται για ασθενείς με θετική βιοψία προστάτη, αρνητική δακτυλική εξέταση και χωρίς κλινική σημειολογία. Φέρουν Gleason score <7 στην βιοψία και PSA<10ng/ml. Επιπρόσθετα η επέκταση της νόσου πρέπει να είναι

περιορισμένη εντός του αδένος (<3 τεμάχια βιοψίας θετικά για καρκίνο με <50% σε οποιοδήποτε ιστικό τεμάχιο και PSA density <0,15ng/ml/gram)

- II) Χαμηλού κινδύνου ασθενείς: Ασθενείς με νόσο στον ένα λοβό (T2a) ή χωρίς εμφανή όγκο (T1, διαγνωσμένο μόνο σε βιοψία, χωρίς εμφανής βλάβη στον υπέρηχο ή στην ψηλάφηση), PSA <10ng/ml, Gleason score <7
- III) Ενδιάμεσου κινδύνου καρκίνο του προστάτη: Άνδρες με ενδιάμεσου κινδύνου καρκίνο του προστάτη έχουν περισσότερη εκτεταμένη μορφή του καρκίνου του προστάτη (περισσότερο από τον μισό λοβό του προστάτη, T2b, ή και στους δύο λοβούς, T2c) στην αρχική εξέταση ή στην απεικόνιση, αλλά χωρίς επέκταση εκτός της προστατικής κάψας ή στα αγγεία του ορογόνου. Στην συγκεκριμένη ομάδα περιλαμβάνονται και ασθενείς με T1 ή T2a νόσο εφόσον έχουν PSA>10ng/ml ή Gleason score>6 στην βιοψία.
- IV) Υψηλού κινδύνου: περιλαμβάνει ασθενείς με εξωκαψική εντόπιση της νόσου (T3a). Επιπλέον μερικές φορές περιλαμβάνονται και ασθενείς με λιγότερο εκτεταμένη νόσο αλλά PSA>20ng/ml και Gleason score 8 έως 10.
- V) Πολύ υψηλού κινδύνου ασθενείς: Περιλαμβάνει ασθενείς με προχωρημένη νόσο (T3b ή T4) στους οποίους έχει τεθεί η διάγνωση κλινικά αλλά χωρίς λεμφαδενική επέκταση (N0) ή απομακρυσμένη μετάσταση (M0) .
- VI) Ασθενείς με λεμφαδενική επέκταση της νόσου ή απομακρυσμένη μετάσταση κατατάσσονται απευθείας σε στάδιο IV

Risk group	Clinical stage	Gleason score	Serum PSA
<b>Standard risk groups</b>			
Low-risk	T1c-T2a	≤6	<10 ng/mL
Intermediate-risk	T2b	7	10 to 20 ng/mL
High-risk	T2c	8 to 10	>20 ng/mL
<b>Risk groupings used by Memorial Sloan-Kettering and Seattle groups [1,2]</b>			
Low-risk	≤T2a	≤6	<10 ng/mL
Intermediate-risk	One elevated risk factor: Clinical stage ≥T2a disease, Gleason score ≥7, PSA ≥10 ng/mL		
High-risk	Two elevated risk factors		

## Ασθενείς χαμηλού και πολύ χαμηλού κινδύνου

Στους ασθενείς αυτούς ακολουθείται συνήθως συνιστάται μία από τις παρακάτω μεθόδους αντιμετώπισης: ριζική προστατεκτομή, ακτινοθεραπεία με εξωτερική ακτινοβολία ή βραχυθεραπεία. Σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να προταθεί συνεχή επιτήρηση τους εφόσον το στάδιο είναι πολύ χαμηλό και οι ίδιοι είναι σε προχωρημένη ηλικία με γενικό προσδόκιμο επιβίωσης ανεξάρτητα της πάθησης <20 χρόνων. Η συνεχής επιτήρηση αυτών των ασθενών και ο τρόπος αντιμετώπισης τους όμως χρήζει περαιτέρω ανάλυσης και δεν είναι χρήσιμο να αναφερθεί επί του παρόντος από τον συγγραφέα.

**Ακτινοθεραπεία:** Στόχος της ακτινοθεραπείας είναι η σμίκρυνση του όγκου σε τέτοιο σημείο που ο αδένας να φτάσει στα όρια του φυσιολογικού. Αυτό επιτυγχάνεται είτε με εξωτερική ακτινοβολία είτε με βραχυθεραπεία. Όταν η ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται στα πολύ χαμηλά στάδια του καρκίνου του προστάτη τα αποτελέσματα της βιβλιογραφικά ισοδυναμούν με αυτά της ριζικής προστατεκτομής. Σε ορισμένες περιπτώσεις όμως η ακτινοθεραπεία αποτυγχάνει στην αντιμετώπιση της νόσου και οι ασθενείς προσφεύγουν σε άλλη αντιμετώπιση της νόσου.

Η **εξωτερική ακτινοβολία** του όγκου πραγματοποιείται με τρεις τρόπους: α) την IMRT, intensity-modulated radiation therapy, β) την IGRT, image-guided radiation therapy και την γ) PRT, proton beam radiation therapy. Ανεπιθύμητες ενέργειες της εξωτερικής ακτινοβολίας είναι: α) γαστρεντερικού συστήματος: αναφέρονται στο 20% των ασθενών που υποβάλλονται σε αυτήν ανάλογα το δοσολογικό σχήμα και την ένταση της ακτινοβολίας<sup>128</sup> περιλαμβάνει κοιλιακό άλγος, τεινεσμό, επιτακτική ούρηση και συνεχόμενες κενώσεις (πιο σπάνια παρατεταμένη θεραπεία προκαλεί διάρροια, αιματοχεσία και έλκη περιπρωκτικής χώρας, β) ουροποιητικού συστήματος: 50% των ασθενών έχουν επιτακτική ούρηση, δυσουρία. επιτακτική ούρηση εξαιτίας κυστίτιδας και ουρηθρίτιδα, τα οποία συνήθως υποχωρούν εντός εβδομάδων γ) στυτικές δυσλειτουργίες: το 60-70% των ασθενών αναφέρουν στυτικές δυσλειτουργίες μετρίου έως σοβαρού βαθμού εντός 2 ετών από την ακτινοθεραπεία.

Η **βραχυθεραπεία** αποτελεί ουσιαστικά μία μέθοδο κατά την οποία γίνεται άμεση εμφύτευση μιας ραδιοενεργούς ουσίας εντός του προστάτη

προκειμένου να μειωθεί το πεδίο δράσης της ακτινοβολίας εντός της στοχευόμενης περιοχής σε σχέση με την εξωτερική ακτινοβολία που έχει μεγαλύτερο πεδίο δράσης και επομένως περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Με αυτόν τον τρόπο μειώνεται η επίδραση της ακτινοβολίας σε παρακείμενα όργανα και δομές. Επιπλέον η βραχυθεραπεία απαιτεί μόνο πολύ μικρό αριθμό επισκέψεων σε σχέση με τα καθημερινά θεραπευτικά σχήματα που απαιτεί η εξωτερική ακτινοβολία.

Η τοποθέτηση της ραδιενεργούς ουσίας πραγματοποιείται με τη βοήθεια διορθικού υπερήχου με περινεϊκή προσπέλαση. Συνήθως χρησιμοποιείται ιώδιο-125 ή παλλάδιο-103 (συνήθως πραγματοποιείται εντός 90 λεπτών σαν εξωτερικός ασθενής). Υψηλότερες δόσεις ακτινοβολίας επιτυγχάνονται με το ιρίδιο-192 (συνήθως απαιτεί 48ωρη ενδονοσοκομειακή παραμονή). Οι ασθενείς που επιλέγονται για βραχυθεραπεία πρέπει να τηρούν συγκεκριμένες προϋποθέσεις και συνήθως είναι χαμηλού ή ενδιάμεσου κινδύνου. Σε μερικές ασθενείς με μεγάλο σε όγκο προστάτη είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί θεραπεία καταστολής των ανδρογόνων προκειμένου να μειωθεί ο όγκος του προστάτη.

Οι πιο συχνές επιπλοκές της θεραπείας είναι: α) ουροποιητικό: επιτακτική ούρηση, συχνουρία, δυσουρικά ενοχλήματα ειδικά μετά την επέμβαση, οξύ οίδημα του προστάτη με συνοδό διάταση της ουροδόχου που απαιτεί καθετηριασμό (πιο σπάνιο), β) γαστρεντερικό: διαταραχές της περιπρωκτικής χώρας με τεινισμό, αιματοχεσία, έλκη έως και προστατοκολικά συρίγγια εμφανίζει >10% γ) διαταραχές στύσης >50%.

**Ριζική προστατεκτομή:** Η ριζική προστατεκτομή αποτελεί μία αποδεδειγμένα επιτυχή μέθοδο αντιμετώπισης του περιορισμένου καρκίνου του προστάτη παρά τις συνακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχει. Υπάρχουν δύο τεχνικές: η μία είναι η κλασική ανοιχτή και η άλλη η ελάχιστα επεμβατική. Η παρουσία μετεγχειρητικά τιμών PSA δεν είναι αποδεκτή και θεωρείται μη θεραπεία της νόσου. Οι τιμές που δίδονται από τη Αμερικάνικη Ουρολογική εταιρεία είναι PSA >0.2ng/ml που επιβεβαιώνονται έπειτα από δεύτερη εξέταση με PSA>0.2ng/ml. Οι πιο συχνές επιπλοκές της επέμβασης είναι διαταραχές του ουροποιογεννητικού εξαιτίας βλαβών στα περινεϊκά νεύρα.

Άλλες τεχνικές οι οποίες ακολουθούνται και έχουν την δυνατότητα εκλεκτικής καταστροφής καρκινικών κυττάρων είναι η **κρυοθεραπεία** και οι **υψηλής συχνότητας στοχευόμενοι υπέρηχοι (HIFU-high intensity focused ultrasound)** είτε με κρυοπηξία είτε με τοπικά παραγόμενη υψηλή θερμική ενέργεια. Οι συγκεκριμένες τεχνικές μπορούν να χρησιμοποιηθούν είτε σε ολόκληρο τον προστάτη είτε τοπικά στην περιοχή του όγκου. Οι συγκεκριμένες τεχνικές έχουν λιγότερες επιπλοκές αλλά παρόλα αυτά τα μακροχρόνια αποτελέσματα ίασης των συγκεκριμένων τεχνικών δεν είναι γνωστά.

**Θεραπεία καταστολής ανδρογόνων (ADT):** Η θεραπεία καταστολής ανδρογόνων (είτε με γοναδοτροπίνες είτε με αντιανδρογόνα) δεν χρησιμοποιείται συνήθως για καρκίνο προστάτη τόσο χαμηλής σταδιοποίησης που είναι περιορισμένος εντός του αδένου. Σύμφωνα με μελέτη του SEER (surveillance, epidemiology and results)<sup>129</sup> ένδειξη για ADT έχουν μόνο οι ασθενείς προχωρημένου σταδίου καρκίνου του προστάτη. Επιπλέον σύμφωνα με κοορτική μελέτη του National Centre for Prostate Disease Research σε ασθενείς χαμηλού σταδίου καρκίνου προστάτη με εντοπισμένη νόσο που υπεβλήθησαν σε ADT πιστοποιήθηκε αυξημένη θνησιμότητα, νοσηρότητα, καθώς και αυξημένες τιμές PSA αλλά και ανάγκη για επιπλέον αγωγή.

**Μονοθεραπεία με ανδρογόνα:** Δεν έχει ένδειξη στους εντοπισμένους εντός του προστάτη όγκους. Χρησιμοποιήθηκε συνήθως αρχικά στους ασθενείς με πρόωρο καρκίνο του προστάτη σταδίου T1,T2 ή τοπικά προχωρημένο μη μεταστατικό T3 και T4 στους οποίους χορηγήθηκε βικαλουταμίδη ή πλασέμπο σε αντίθεση με άλλους τρόπους θεραπείας. Σε follow-up 10 ετών δεν υπήρχε στατιστικώς σημαντική διαφορά με τους άλλες μεθόδους θεραπείας.

### **Ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου**

Σε αυτούς τους ασθενείς ανήκουν τα στάδια T2b και T2c χωρίς όμως εξωκαψική επέκταση της νόσου. Επιπλέον εδώ ανήκουν και ασθενείς με T1

και T2a νόσο αν έχουν τιμές PSA μεταξύ 10 και 20ng/ml ή Gleason score > 7 στην βιοψία.

Οι επιλογές θεραπευτικών σχημάτων σε αυτούς τους ασθενείς είναι:

α) ακτινοθεραπεία μαζί με θεραπεία καταστολής ανδρογόνων. Η ακτινοθεραπεία μπορεί να γίνει είτε με εξωτερική ακτινοβολία ή με εξωτερική ακτινοβολία σε συνδυασμό με βραχυθεραπεία

β) ριζική προστατεκτομή μαζί με πυελικούς λεμφαδένες

γ) σε ασθενείς με προχωρημένο ιστολογικό στάδιο (εξωκαψική επέκταση, διήθηση ορογόνου) ή αυξημένες τιμές PSA μετά το χειρουργείο, απαιτείται επιπλέον και εξωτερική ακτινοβολία.

### **Ασθενείς υψηλού κινδύνου με εντοπισμένο καρκίνο προστάτη**

Σε αυτούς τους ασθενείς ανήκουν οι ασθενείς σταδίων T3a, T3b και T4 καθώς και ασθενείς με χαμηλότερο T αλλά με τιμές PSA>20ng/ml ή Gleason score 8-10.

Οι θεραπευτικές επιλογές σε αυτούς τους ασθενείς είναι:

α) ακτινοθεραπεία με θεραπεία καταστολής ανδρογόνων για 2 με 2 χρόνια.

β) ριζική προστατεκτομή με πυελικό λεμφαδενικό καθαρισμό. Σε ασθενείς προχωρημένου ιστολογικού σταδίου ή με αυξημένες μετεγχειρητικές τιμές PSA απαιτείται και εξωτερική ακτινοβολία

### **Ασθενείς με μετάσταση στους πυελικούς λεμφαδένες**

Σε αυτούς τους ασθενείς χρησιμοποιείται εξωτερική ακτινοβολία σε συνδυασμό με θεραπεία καταστολής ανδρογόνων. Εδώ μάλιστα η εξωτερική ακτινοβολία περιλαμβάνει όλη την περιοχή της πυέλου.

### **Ασθενείς με οστικές μεταστάσεις**

Ως γνωστόν οι οστεοβλαστικές μεταστάσεις αποτελούν τις πιο συνήθεις στον καρκίνο του προστάτη. Συνήθως είναι συμπτωματικές και προκαλούν πόνο και δυσκολία στην κινητικότητα του ασθενούς και γενικά λειτουργικά

ενοχλήματα. Η θεραπεία σε αυτούς τους ασθενείς είναι παρηγορητική. Στόχο έχει την μείωση του οστικού άλγους, την βελτίωση της ποιότητας ζωής και την πρόληψη περαιτέρω επιπλοκών (παθολογικά κατάγματα, οξεία ιππουριδική συνδρομή).

**A) Εξωτερική ακτινοβολία:** Αποτελεί τη μέθοδο εκλογής σε ασθενείς με ανθεκτικότητα στην θεραπεία με ανδρογονικό αποκλεισμό και σε αυτούς που έχουν εντοπισμένη νόσο σε μία ή δύο περιοχές.

**B) Ραδιοϊσότοπα που στοχεύουν τον οστίτη ιστό:** τα κυριότερα ραδιοϊσότοπα που χρησιμοποιούνται είναι το ράδιο-223 και τα χημειοθεραπευτικά που εκπέμπουν β-ακτινοβολία (σαμάριο-153, στρόντιο 89, φώσφορος-32, ρήνιο-186 και ρήνιο-188).

Το ράδιο-223 φαίνεται ότι αυξάνει την επιβίωση και μειώνει τα skeletal-related events σύμφωνα με την φάση III της μελέτης ALSYMPA. Σε αυτήν την μελέτη όλοι οι ασθενείς εμφάνισαν ανθεκτικότητα στην θεραπεία καταστολής των ανδρογόνων, είχαν πολλαπλές οστικές μεταστάσεις και είχαν ήδη λάβει αγωγή με δοκεταξόλη ή είχαν αποκλειστεί από τη λήψη της. Το 80% των ασθενών σε αυτήν την μελέτη είχε >6 οστικές μεταστάσεις ενώ το 40% είχε >20 εστίες. Το 60% είχε λάβει στο παρελθόν δοκεταξέλη. Τα αποτελέσματα έδειξαν: α) η συνολική επιβίωση αυξήθηκε στο γκρουπ με το ράδιο-223 σε σχέση με το placebo (14,9 έναντι 11,3 μήνες HR 0,70, 95% CI 0,58-0,83), β) το γκρουπ που λάμβανε ράδιο-223 είχε σημαντική μείωση στον πόνο και στην λήψη οπιοειδών αναλγητικών, γ) τα περιστατικά των skeletal-related events είχαν σημαντικά μειωθεί στο γκρουπ που λάμβανε ράδιο-223 ενώ μειώθηκε και ο χρόνος εμφάνισης τους, δ) η αγωγή είχε πολύ καλή ανοχή με μία πολύ μικρή καταστολή του μυελού σε σχέση με το placebo. Αυτή τη στιγμή το ράδιο-223 είναι διαθέσιμο μόνο μέσω ειδικού πρωτοκόλλου και σε ασθενείς που έχουν συμπτωματικές οστικές μεταστάσεις και έχουν εξαιρεθεί από την λήψη δοκεταξόλης.

Τα ραδιοϊσότοπα που εκπέμπουν βήτα ακτινοβολία ξεκίνησαν να χρησιμοποιούνται πριν το ράδιο-223. Συνηθέστερο είναι το σαμάριο-153 και το στρόντιο-89. Δύο μελέτες έχουν δείξει την μείωση του οστικού άλγους που επιφέρουν<sup>130,131</sup>. Νέα μελέτες έχουν δείξει ότι το στρόντιο-89 είναι εξίσου αποτελεσματικό στην μείωση του οστικού άλγους με την εξωτερική



ακτινοβολία ενώ επιπλέον φαίνεται να μειώνει και την εμφάνιση νέων εστιών<sup>132</sup>. Η μοναδική σημαντική επιπλοκή είναι η καταστολή του μυελού των οστών που προκαλούν ειδικά το στρόντιο σε σχέση με το σαμάριο. Αυτή η τοξικότητα έχει περιορίσει και την χρήση τους.

**Γ) Στοχευόμενη θεραπεία με υπέρηχους:** Η στοχευόμενη χορήγηση υπερήχων με τη βοήθεια του μαγνητικού συντονισμού ή αλλιώς ExAblate (magnetic resonance guided focused ultrasound) είναι μια αποδεδειγμένη μέθοδος ανακούφισης των ασθενών με οστικές μεταστάσεις στους οποίους είτε απέτυχε η χορήγηση εξωτερικής ακτινοβολίας είτε αποτελούσε αντένδειξη η χορήγηση της. Τα κύματα των υπερήχων αυξάνουν την τοπική θερμοκρασία στην απεικονιζόμενη περιοχή προκαλώντας θερμικό στρες και καταστροφή των κυττάρων. Η μέθοδος έχει αποδειχθεί από διεθνή πολυκεντρική μελέτη που έχει αποδείξει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της μεθόδου χωρίς όμως να έχει τύχει και μεγάλης απήχησης.

**Δ) Αναστολή οστεοκλαστικής δραστηριότητας:** Ως γνωστόν οι οστικές μεταστάσεις του καρκίνου του προστάτη είναι στην αρχή οστεοβλαστικές αλλά υπάρχει και μια σημαντική οστεοκλαστική δραστηριότητα όπως προαναφέρθηκε. Παθολογικά κατάγματα μπορεί να συμβούν είναι όμως συνήθως λιγότερα συχνές σε σχέση με άλλους καρκίνους στους οποίους επικρατούν οι οστεολυτικές αλλοιώσεις. Επιπλέον η θεραπεία καταστολής των ανδρογόνων αυξάνει τον κίνδυνο οστικής απορρόφησης και περαιτέρω οστικής απώλειας που αυξάνει τον κίνδυνο των οστεοπορωτικών καταγμάτων. Η χρήση λοιπόν αναστολέων οστεοκλαστικής δραστηριότητας όπως τα διφωσφονικά και το denosumab εμποδίζει την εμφάνιση οστικών μεταστάσεων ή την εμφάνιση επιπλοκών από τον οστικό σκελετό και προτείνεται σε ασθενείς με οστικές μεταστάσεις και προχωρημένου σταδίου καρκίνου του προστάτη.

**Τα διφωσφονικά** χρησιμοποιούνται στους ασθενείς με οστικές μεταστάσεις και ανθεκτικό στην καταστολή ανδρογόνων καρκίνου του προστάτη καθώς επιβραδύνουν την εξέλιξη των sre – skeletal related events (που περιλαμβάνει πέραν των παθολογικών καταγμάτων και της τυχόν πίεσης σπονδυλικού σωλήνα και την χρήση της εξωτερικής ακτινοβολίας). Επιπλέον

όπως θα αναφερθεί παρακάτω μειώνουν και την οστική απώλεια που προκαλείται από την θεραπεία καταστολής των ανδρογόνων. Το διφωσφονικό που έχει έγκριση για χορήγηση του στον ανθεκτικό στον castrate-resistant καρκίνο του προστάτη είναι το ζολενδρονικό οξύ.

Το ζολενδρονικό οξύ έχει χρησιμοποιηθεί και στον castrate-resistant και στον castrate-sensitive καρκίνο του προστάτη. Η επίδραση του ζολενδρονικού οξέως φάνηκε σε μελέτη 643 ανδρών με οστικές μεταστάσεις και castrate-resistant καρκίνο του προστάτη οι οποίοι ήταν υπό θεραπεία καταστολής των ανδρογόνων<sup>60</sup>. Στους συγκεκριμένους ασθενείς χορηγούνταν τυχαία κάθε τρεις βδομάδες μία ή δύο δόσεις ζολενδρονικού οξέως (4mg και 8mg αντίστοιχα) ή placebo. Στους ασθενείς που χορηγήθηκε δόση των 8mg μειώθηκε στα 4mg λόγω αυξημένης νεφρικής τοξικότητας. Σε βάθος 24μηνιαίας παρακολούθησης, εμφανίστηκε σημαντική μείωση της συχνότητας των skeletal related events των ασθενών που λάμβαναν ζολενδρονικό οξύ σε σχέση με αυτούς που λάμβαναν placebo (38% έναντι 49% αντίστοιχα), ενώ επιπλέον ο μέσος χρόνος εμφάνισης αυτών στους ασθενείς με ζολενδρονικό οξύ ήταν 488 ημέρες σε σχέση με 321 ημέρες που ήταν στο placebo γκρουπ. Επιπλέον ο πόνος και η χρήση αναλγητικών ήταν πολύ μεγαλύτερα στο placebo γκρουπ σε σχέση με το γκρουπ λήψης ζολενδρονικού, χωρίς όμως στατιστικώς σημαντική μείωση της εξέλιξης της νόσου ή βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών.

Εδώ πρέπει να αναφέρουμε ότι στους ασθενείς με οστικές μεταστάσεις που ξεκίνησαν την με θεραπεία καταστολή των ανδρογόνων και χορηγήθηκε ζολενδρονικό οξύ δεν εμφανίστηκαν αντίστοιχα αποτελέσματα. Στην μελέτη CALGB 90202 645 άνδρες χωρίστηκαν σε δύο γκρουπ χορήγησης ζολενδρονικού και placebo. Σε follow-up 24 μηνών δεν υπήρξε στατιστικώς σημαντική διαφορά στον χρόνο εμφάνισης skeletal related events 32,5 έναντι 29,8 μηνών, HR 0.96) με την συνολική επιβίωση να μην επηρεάζεται ομοίως (hazard ratio 0,89;95% CI 0,70-1,14).

Τα υπόλοιπα διφωσφονικά δεν είναι το ίδιο αποτελεσματικά. Μελέτες με κλοδρονάτη επέφεραν αμφιλεγόμενα αποτελέσματα<sup>133</sup>, ενώ δύο μελέτες με παμιδρονάτη δεν απέδειξαν στατιστικώς σημαντική διαφορά στην εμφάνιση skeletal related events ούτε και στην υποχώρηση του πόνου.

Στην Αμερική το ζολενδρονικό οξύ έχει εγκριθεί για χορήγηση του σε ασθενείς με castrate-resistant καρκίνο του προστάτη και οστικές μεταστάσεις, ενώ στην Ευρωπαϊκή Ένωση έχει εγκριθεί σε όλους τους ασθενείς με καρκίνο του προστάτη και οστικές μεταστάσεις.

**Πρόληψη οστικών μεταστάσεων στους ασθενείς με χρήση διφωσφονικών:** Ενώ προκλινικές μελέτες έχουν αποδείξει την αντικαρκινική δράση των διφωσφονικών στον καρκίνο του προστάτη, η χρήση τους σε άνδρες με castrate-resistant καρκίνο του προστάτη που δεν έχουν εμφανίσει ακόμα οστική μετάσταση δεν έχει δείξει στατιστικώς σημαντική μείωση των οστικών μεταστάσεων. Η μεγαλύτερη μελέτη που έχει διενεργηθεί είναι σε 508 άνδρες με μη μεταστατικό ευαίσθητο στην καταστολή ανδρογόνων καρκίνο του προστάτη οι οποίοι χωρίστηκαν σε δύο γκρουπ χορήγησης κλοδρονάτης και placebo<sup>134</sup>. Η μελέτη δεν απέδειξε μείωση της εμφάνισης οστικών μεταστάσεων στους ασθενείς με κλοδρονάτη (80 περιστατικά έναντι 68 στο placebo γκρουπ).

Ένα άλλο φάρμακο που χρησιμοποιείται στην πρόληψη των οστικών μεταστάσεων είναι το denosumab. Το denosumab επιπλέον χρησιμοποιείται και για την πρόληψη των skeletal-related events αλλά και την οστική απώλεια στην θεραπεία καταστολής ανδρογόνων που θα περιγραφεί αργότερα. Όσον αφορά τις οστικές μεταστάσεις φαίνεται ότι το denosumab καθυστερεί την εμφάνιση της πρώτης οστικής μετάστασης χωρίς όμως να επηρεάζει την συνολική επιβίωση των ασθενών ούτε και την τελική εξέλιξη της νόσου.

Σε μελέτη φάσης III, 1432 άνδρες με μη-μεταστατικό castration-resistant καρκίνο του προστάτη χωρίστηκαν σε δύο γκρουπ χορήγησης denosumab ή placebo. Όλοι οι άνδρες υπεβλήθησαν σε αμφοτερόπλευρη ορχεκτομή ή έλαβαν ορμονική αγωγή καταστολής για τουλάχιστον 6 μήνες. Οι ασθενείς θεωρήθηκαν ως ανθεκτικοί στην καταστολή όταν εμφάνισαν τρεις διαδοχικά αυξημένες τιμές PSA, ενώ θεωρήθηκαν υψηλού κινδύνου για πιθανότητα εμφάνισης οστικής μετάστασης εφόσον είχαν τιμές PSA>8,0 mg/l ή διπλασίασαν τις τιμές του PSA σε διάρκεια <10μηνών. Σε αυτήν την μελέτη το denosumab αύξησε το χρόνο ελεύθερο μετάστασης σε σχέση με το placebo group (29,5 μήνες σε σχέση με 25,2 μήνες, HR 0,85, 95% CI 0,73-0,98). Επιπλέον παρατηρήθηκε μια καθυστέρηση στην εμφάνιση της πρώτης οστικής μετάστασης κατά 4 μήνες. Παρόλα αυτά δεν παρατηρήθηκε

σημαντική διαφορά στην συνολική επιβίωση των ασθενών (44 μήνες έναντι 45, HR 1,01). Μια μετανάλυση στην συγκεκριμένη μελέτη έδειξε ότι ο ταχύς διπλασιασμός της τιμής του PSA σχετίζεται με γρηγορότερη εμφάνιση οστικής μετάστασης. Επιπλέον το denosumab φάνηκε να μειώνει και την επέκταση των υποκείμενων οστικών αλλοιώσεων. Ασθενείς με διπλασιασμό του PSA σε χρόνο <6 μηνών είχαν μέσο χρόνο εμφάνισης 25,9 μήνες στο γκρουπ που λάμβαναν denosumab σε αντίθεση με το placebo γκρουπ που είχε μέσο χρόνο εμφάνισης 18,7 μήνες (HR 0,77, 95% CI 0,64-0,93). Εδώ πρέπει να αναφέρουμε ότι ένα ποσοστό 5% των ασθενών που λάμβανε denosumab εμφάνισε οστεονέκρωση κάτω γνάθου. Επιπλέον στο συγκεκριμένο γκρουπ εμφανίστηκε σε μεγαλύτερο ποσοστό υποκαλιαιμία (1,7% έναντι 0,3% στο placebo γκρουπ).

## Ανθεκτικότητα στην καταστολή των ανδρογόνων<sup>135</sup>

Ο καρκίνος του προστάτη ως γνωστόν αποτελεί έναν ανδρογόνο-εξαρτώμενο όγκο καθώς το σύστημα ανδρογόνων με τους αντίστοιχους υποδοχείς τους διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και εξέλιξη του καρκίνου του προστάτη. Επομένως ο αποκλεισμός της δράσης των ανδρογόνων είτε χειρουργικώς είτε με χημειοθεραπεία είτε με χορήγηση αντιανδρογόνων οδηγεί σε απόπτωση των καρκινικών κυττάρων και μείωση του όγκου<sup>136,137</sup>. Ο μεγαλύτερος αριθμός των όγκων ανταποκρίνεται στην ορμονική θεραπεία, παρόλα αυτά το μεγαλύτερο ποσοστό αυτών θα εμφανίσει μέσα σε δύο με τρία χρόνια ανθεκτικότητα στον ανδρογονικό αποκλεισμό και περαιτέρω επέκταση της νόσου<sup>138</sup>.

Τις τελευταίες δύο δεκαετίες οι περισσότερες έρευνες έχουν επικεντρωθεί στην ανάλυση του μηχανισμού απόκτησης ανθεκτικότητας στην θεραπεία του καρκίνου του προστάτη και στην ανάπτυξη νέων παραγόντων για την αντιμετώπιση της. Το πιο σημαντικό εύρημα είναι ότι στον ανθεκτικό μετά από αποκλεισμό των ανδρογόνων καρκίνο του προστάτη ο ανδρογονικός υποδοχέας παραμένει ο κύριος ρυθμιστής της επιβίωσης, ανάπτυξης και επιβίωσης του καρκινικού όγκου και επομένως ο κύριος ρυθμιστικός στόχος. Κατά τη διάρκεια του ανδρογονικού αποκλεισμού λόγω της προστατεκτομής ο ανδρογονικός υποδοχέας αποκτά κάποιες δυνατότητες αντιμετώπισης της ένδειας ανδρογόνων όπως μεταλλάξεις στην δομή του, έκφραση ενεργών μορφών του, υπερέκφραση του, εναλλακτική ενεργοποίηση του μέσω διασταυρούμενων αντιδράσεων, αλλαγή της ισορροπίας των μορίων ενεργοποίησης και απενεργοποίησης του, χρήση ως εναλλακτικών πηγών προμήθειας των ανδρογόνων τα επινεφρίδια ή και τον ίδιο τον καρκινικό όγκο μέσω *de novo* σύνθεσης τους σε αυτόν ή μέσω απενεργοποίησης των ενζύμων μεταβολισμού τους<sup>139-141</sup>.

## 1) Φάρμακα που στοχεύουν τον ανδρογονικό υποδοχέα

Ένας τρόπος αντιμετώπισης λοιπόν του ανδρογονικού αποκλεισμού είναι η παραγωγή ανδρογόνων από τα κύτταρα του όγκου είτε με *de novo* σύνθεση είτε χρησιμοποιώντας πρόδρομες ουσίες που παράγονται από τα επινεφρίδια<sup>142</sup>.

Το τοξικό άλας της αμπιρατερόνης (abiraterone acetate-Zytiga) είναι ένας εκλεκτικός *per os* αναστολέας του κυτοχρώματος P450 (CYP) 17, ένα ένζυμο απαραίτητο για την παραγωγή ανδρογόνων, οιστρογόνων και γλυκοκορτικοειδών. Ο συγκεκριμένος αναστολέας λοιπόν οδηγεί σε περαιτέρω μείωση των ανδρογόνων τόσο στην κυκλοφορία όσο και στον όγκο<sup>143</sup>. Το CYP 17 είναι καταλύτης δύο σημαντικών αντιδράσεων κατά την βιοσύνθεση των στεροειδών ορμονών: την 17-άλφα-υδροξυλίωση που οδηγεί στην παραγωγή των πρόδρομων ουσιών της 17-OH-πρεγνενολόνης και της 17-OH-προγεστερόνης, την C17,20-αντίδραση λυάσης που οδηγεί στην συνέχεια στην παραγωγή των πρόδρομων ορμονών του φίλου DHEA και ανδροστενδιόνης. Μετά την λήψη της μετατρέπεται στην ενεργή μορφή της που είναι η αμπιρατερόνη και στην κυκλοφορία ενώνεται σε πολύ υψηλό ποσοστό με τις πρωτεΐνες (>99%). Μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ από την οξυδάση του κυτοχρώματος P450 CYP3A4 και την υδροξυ-στερεο-ειδική-σουλφοτρανφεράση SULT2A1, με κυριότερους ανενεργούς μεταβολίτες της την abiraterone sulfate και την N-oxidabiraterone sulfate<sup>144</sup>.

Σε προκλινικές μελέτες η αμπιρατερόνη έχει αποδειχθεί ότι εμποδίζει την ελεγχόμενη από την ACTH ενεργοποίηση των επινεφριδιακών κυττάρων οδηγώντας σε περαιτέρω μείωση της κυκλοφορούμενης τεστοστερόνης<sup>145</sup>. Έτσι η συνεχόμενη παρεμπόδιση του CYP17 οδηγεί σε δευτερογενή ορμονικό αποκλεισμό. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει μία ανταπόκριση της τάξεως του 45-75% στην χορήγηση της σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει χημειοθεραπεία ή έχουν πάρει δοκεταξόλη. Επιπλέον πολυκεντρική μελέτη έχει αποδείξει ότι η χορήγηση της μαζί με πρεδνιζόνη αντί κορτιζόλης, της οποίας η σύνθεση επίσης μπλοκάρεται με τη χορήγηση της αμπιρατερόνης, οδηγεί σε συνολική επιβίωση (OS-overall survival) 14,8 μηνών σε αντίθεση με τους 10,9 μήνες που προσφέρει η χορήγηση μόνο πρεδνιζόνης. Η αμπιρατερόνη αυξάνει και το στάδιο ελεύθερης επιβίωσης (PFS-progression free survival) σε 5,6 μήνες

έναντι 3,6 μηνών της πρεδνιζόνης και εμφανίζει εργαστηριακή ανταπόκριση στις τιμές του PSA σε 29,1% έναντι 5,5% αντίστοιχα<sup>146</sup>. Το φάρμακο γενικά είναι καλά αποδεκτό και εμφανίζει μικρό αριθμό ήπιων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Το 2011 η οξική αμπιρατερόνη (Zytiga) εγκρίθηκε σε συνδυασμό με την πρεδνιζόνη ως θεραπεία σε ασθενείς με ανθεκτικό στον ανδρογονικό αποκλεισμό καρκίνο του προστάτη που είχαν πριν λάβει θεραπεία χημειοθεραπεία με δοκεταξόλη. Σε υποκείμενη μελέτη σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει χημειοθεραπεία (COU-AA-302) το ποσοστό ελεύθερης επιβίωσης αυτών που λάμβαναν αμπιρατερόνη-πρεδνιζόνη ήταν 16,5 μήνες έναντι 8,3 μηνών αυτών που λάμβαναν πρεδνιζόνη. Επιπλέον με το συγκεκριμένο σχήμα βελτιώθηκε και καθυστέρησε η εμφάνιση του πόνου που σχετίζεται τόσο με τον καρκίνο όσο και με την χημειοθεραπεία<sup>147</sup>. Βασισόμενη σε αυτή τη μελέτη η αμπιρατερόνη εγκρίθηκε το 2013 για την χορήγηση της σε ασθενείς με που δεν έχουν ακόμα υποβληθεί σε χημειοθεραπεία.

Εκτός από τον χειρουργικό τρόπο, την χορήγηση LHRH αγωνιστών και ανταγωνιστών, μείωση παραγωγής τεστοστερόνης μπορεί να επιτευχθεί με την χορήγηση μη-στεροειδών αντιανδρογόνων, όπως η φλουταμίδα (Eulexin) και η βικαλουταμίδα (Casodex). Οι συγκεκριμένες ουσίες εμποδίζουν την ενεργοποίηση του ανδρογονικού υποδοχέα και χρησιμοποιούνται για την θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του προστάτη μόνες τους ή σε συνδυασμό με αντί-LHRH θεραπεία, προκειμένου να πετύχουν πλήρη ανδρογονικό αποκλεισμό και να αποφύγουν το αρχικό flare-υφαινόμενο των LHRH-αγωνιστών. Τα συγκεκριμένα αντιανδρογόνα έχουν το μειονέκτημα ότι έχουν μικρή συγγένεια με τον ανδρογονικό υποδοχέα και μπορεί να απολέσουν την δυνατότητα αναστολής του και μάλιστα σε μερικές περιπτώσεις να μετατρέπονται σε αγωνιστές του<sup>148</sup>. Η συγκεκριμένη μεταλλαγή της δράσης τους πιθανόν να οφείλεται σε αλληλεπίδραση του υποδοχέα με μεταγραφικούς παράγοντες όπως ο FoxA1. Η σύνδεση του FoxA1 αναδιοργανώνει την χρωματίνη και την καθιστά ευκολότερα προσιτή στον ανδρογονικό υποδοχέα<sup>149</sup>. Ο συγκεκριμένος μεταγραφικός παράγοντας έχει αποδειχθεί ότι αλλάζει την λειτουργία της βικαλουταμίδης από ανταγωνιστή ανδρογονικού υποδοχέα σε αγωνιστή<sup>150</sup>. Στο παρόν χρονικό διάστημα αναπτύσσονται και άλλοι ανταγωνιστές ανδρογονικού υποδοχέα με

μεγαλύτερη συγγένεια, μικρότερη αγωνιστική και μεγαλύτερη ανταγωνιστική αποτελεσματικότητα.

Το πρώτο φαρμακευτικό σκεύασμα της καινούριας κατηγορίας αντιανδρογόνων που χρησιμοποιήθηκε σε κλινική πράξη είναι η ενζαλουταμίδα (Xtandi, MDV3100), ένας εκλεκτικός ανταγωνιστής του ανδρογονικού υποδοχέα που αναστέλλει την μετάδοση του σήματος του υποδοχέα μέσω παρεμπόδισης μεταφοράς του συμπλέγματος συνδέτη-υποδοχέα στον πυρήνα του κυττάρου. Με αυτήν την μετάλλαξη του συμπλέγματος εμποδίζεται η μεταγραφή και περαιτέρω η μετάφραση των στοχευόμενων γονιδίων. Πρώιμες κλινικές μελέτες απέδειξαν σημαντική αντικαρκινική δράση και μείωση του PSA σε ασθενείς με χειρουργικό ανδρογονικό αποκλεισμό που λάμβαναν MDV3100 με ή χωρίς προηγούμενη χημειοθεραπεία<sup>151</sup>. Δύο μεγάλες κλινικές μελέτες φάσης III, η AFFIRM και η PREVAIL (η τελευταία ακόμα διενεργείται) έγιναν πρόσφατα για να διερευνήσουν την αποτελεσματικότητα του MDV3100 σε δύο γκρουπ ασθενών, ένα που λάμβανε δοκεταξέλη και ένα που δεν λάμβανε καθόλου χημειοθεραπεία. Τα αποτελέσματα της AFFIRM τα οποία δημοσιεύθηκαν πρόσφατα απέδειξαν ότι το MDV3100 όταν χορηγείται μετά από θεραπεία με δοκεταξέλη παρατείνει την συνολική επιβίωση, μειώνει την εξέλιξη της νόσου και βελτιώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών που έχουν υποβληθεί σε χειρουργικό αποκλεισμό των ανδρογόνων<sup>152</sup>. Η μέση συνολική επιβίωση ανέρχεται σε 18,4 μήνες με την χορήγηση του MDV3100 σε σχέση με του 13,6 μήνες του γκρουπ που έλαβε πλασέμπο, και η ελεύθερη επιβίωση αυξήθηκε από 2,9 μήνες σε 8,3 μήνες. Το συγκεκριμένο εύρημα οδήγησε σε έγκριση του MDV3100 από τον FDA σε ασθενείς μετά τη χορήγηση χημειοθεραπείας.

Η ορτερονέλη (TAK-700) γνωστή και ως VN/124-1 είναι ένας εκλεκτικός, μη στεροειδής, per os λαμβανόμενος αναστολέας σύνθεσης ανδρογόνων του οποίου η δράση είναι αναστρέψιμη. Εμποδίζει μόνο τη μία από τις δύο καταλυτικές αντιδράσεις του CYP17, της 17-20 αντίδραση λυάσης. Εξαιτίας της μικρής αναστολής της 17-υδροξυλάσης, έχει αμελητέα επίδραση στην σύνθεση γλυκοκορτικοειδών με αποτέλεσμα η χορήγηση του να μην απαιτεί υποκατάστατη χορήγηση κορτιζόλης<sup>153</sup>. Πρόσφατη έρευνα που μελέτησε την εξειδίκευση του TAK-700 και την δυνατότητα αναστολής της 17-20 αντίδρασης λυάσης, μέσω της δράσης του στο CYP17, στην παραγωγή



ανδρογόνων τόσο από τους όρχεις όσο και από τα επινεφρίδια απέδειξε σημαντική μείωση της δραστηριότητας της συγκεκριμένης αντίδρασης σε επινεφρίδια μαϊμούδων και ανθρώπων καθώς και των κυκλοφορούντων επιπέδων τεστοστερόνης στις μαϊμούδες<sup>154</sup>. Μετά από τις επιτυχείς μελέτες φάσης I και II, διεξάγονται αυτή τη χρονική στιγμή δύο μελέτες φάσης III που θα αξιολογήσουν την δράση της TAK-700 σε συνδυασμό με την πρεδνιζόνη<sup>155</sup>.

Πρέπει να αναφέρουμε ότι πέρα των κλινικών μελετών της συγκεκριμένης κατηγορίας φαρμάκων διεξάγεται ταυτόχρονα μεγάλος αριθμός προκλινικών ερευνών προκειμένου να διερευνηθούν περαιτέρω οι διάφοροι μοριακοί μηχανισμοί αντίστασης. Πάντως κοινός τόπος των περισσότερων ερευνών στην συγκεκριμένη κατηγορία φαρμάκων αποτελεί το γεγονός ότι η πρόωρη και επίκτητη αντίδραση στα συγκεκριμένα σκευάσματα αναπτύσσεται με παράλληλη αύξηση των επιπέδων του PSA γεγονός που σχετίζεται άμεσα με τον με τον υποδοχέα ανδρογόνων. Το συγκεκριμένο συμπέρασμα προκύπτει από ποικιλία πειραμάτων που σχετίζονται με τη μετάλλαξη, την ενεργοποίηση ή την απενεργοποίηση με τη βοήθεια ενδογενών και εξωγενών παραγόντων του ανδρογονικού υποδοχέα, πρέπει όμως να αποσαφηνιστούν περαιτέρω<sup>156</sup>. Επιπρόσθετα αποτελέσματα μπορούν να προκύψουν και από την συγχορήγηση φαρμάκων όπως της αμπιρατερόνης και της ενζαλουταμίδης ή με νέους αναστολείς διαφόρων υποτύπων του ανδρογονικού υποδοχέα<sup>157</sup>.

## **2) Παράγοντες που στοχεύουν την οστική μετάσταση και το γύρω περιβάλλον**

Οι οστικές μεταστάσεις ως γνωστόν αποτελούν τον κυριότερο τύπο οστικών μεταστάσεων για αυτό το λόγο και το οστικό μικροπεριβάλλον αποτελεί σημαντικό μέρος στην θεραπεία. Αναφέρθηκε παραπάνω η σημασία των διάφορων αυξητικών παραγόντων όπως η ενδοθηλίνη-1 (ET1), η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) και TGF-β και η προεξάρχουσα θέση του συστήματος RANK-RANKL-OPG στην όλη αναδόμηση του οστού και πως αλληλεπιδρούν με τα καρκινικά κύτταρα<sup>158</sup>.

Το denosumab (Xgeva) είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα που εμποδίζει την οστεοκλαστική δραστηριότητα μέσω σύνδεσης του με τον RANK-L, ρυθμίζοντας ενδοκυττάρια μονοπάτια σηματοδότησης σχετικά με τον σχηματισμό οστεοκλαστών, την λειτουργία και την επιβίωση τους. Στην εκτενή πολυκλινική μελέτη HALT φάσης III έγινε σύγκριση του denosumab με το ζολενδρονικό οξύ που αποτελούν κλασικές θεραπείες ενάντιας της ανάπτυξης και εξέλιξης των οστικών μεταστάσεων από καρκίνο του προστάτη σε ασθενείς με χειρουργικό αποκλεισμό ανδρογόνων. Ο μέσος χρόνος εμφάνισης οστικής μετάστασης στους ασθενείς που λάμβαναν denosumab ήταν 20,7 μήνες έναντι 17,1 μηνών σε αυτούς που λάμβαναν ζολενδρονικό οξύ (γ44). Το 2010 το Denosumab εγκρίθηκε για χορήγηση σε ασθενείς με σχετικούς αμιγής όγκους που είχαν προσβάλλει τον σκελετό και δημιουργούσαν αντίστοιχα προβλήματα όπως ο καρκίνος του προστάτη.

Άλλο σκεύασμα αποτελεί το χλωριούχο ράδιο-223 (Alpharadin) το οποίο χορηγείται ενέσιμα. Η πρώτη κλινική μελέτη έδειξε μείωση των δεικτών οστικής μετάστασης και μείωση του PSA καθώς και βελτίωση της συνολικής επιβίωσης. Προς το παρόν διεξάγεται και μία φάσης III διπλή-τυφλή μελέτη, τυχαίοποιημένη και πολυεθνική (ALSYMPCA) η οποία συγκρίνει την θεραπεία με χορήγηση Alpharadin με ένα γκρουπ πλάσέμπο σε ασθενείς με χειρουργικό αποκλεισμό ανδρογόνων και οστικές μεταστάσεις. Πρόσφατη ανάλυση έδειξε σημαντική αύξηση του συνολικού ποσοστού επιβίωσης με υψηλό ποσοστό ασφάλειας (14 μήνες στο γκρουπ χορήγησης Alpharadin σε αντίθεση με 11,2 μήνες στο πλάσέμπο γκρουπ).

Η ενδοθηλίνη αποτελεί επίσης ένα αγγειακό 21-αμινοπεπτιδίο που ελέγχει την απελευθέρωση παραγόντων που συμμετέχουν στην οστική ομοίωση. Συγκεκριμένα, η ET-1 απελευθερώνεται από τα προστατικά καρκινικά κύτταρα και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και εξέλιξη του καρκίνου του προστάτη μέσω επαγωγής του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της αγγειογένεσης και τελικά του σχηματισμού της οστικής μετάστασης<sup>159</sup>. Οι δράσεις τις ελέγχονται από δύο υποδοχείς, τον ET-A και τον ET-B. Προκλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα επίπεδα των υποδοχέων της ET σχετίζονται με στάδιο και τον βαθμό του καρκινικού όγκου και των αντίστοιχων μεταστάσεων. Επιπλέον, ο ET-A εκφράζεται σε υψηλά επίπεδα στην επιφάνεια των οστεοβλαστών και των οστεοκλαστών με

αποτέλεσμα ουσιαστικά η ET να ρυθμίζει τον σχηματισμό νέου οστού και των οστεοβλαστικών μεταστάσεων γενικότερα, καθιστώντας έτσι τους υποδοχείς ET πιθανούς αντικαρκινικούς στόχους.

Η ατρασεντάνη είναι ένας εκλεκτικός ανταγωνιστής του ET-A υποδοχέα και συγκεκριμένα 1800 φορές μεγαλύτερης συγγένειας από τον ET-B. Σε μία φάσης II μελέτη, παρέτεινε τον χρόνο εμφάνισης της νόσου και της αύξησης του PSA σημαντικά σε σχέση με το πλασέμπο. Παρόλα αυτά σε μία φάσης III μελέτη με 809 ασθενείς απέτυχε να μειώσει την εξέλιξη της νόσου, βελτίωσε την ποιότητα ζωής των ασθενών, μείωσε τον πόνο, την αλκαλική φωσφατάση και τα επίπεδα του PSA. Πρόσφατα διακόπηκε από την επιτροπή ελέγχου Δεδομένων και Ασφάλειας και η μελέτη SWOGS0421, φάσεως III, που διερευνούσε την συγχορήγηση ατρασεντάνης με δοκεταξόλη και πρεδνιζόνη, καθώς δεν επέφερε στατιστικώς σημαντική διαφορά στην συνολική και ελεύθερη επιβίωση των ασθενών ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) 2013).

Η ζιβοτεντάνη (ZD4054) αποτελεί έναν άλλο υψηλής εκλεκτικότητας ET-A ανταγωνιστή. Παρότι δεν απέδειξε βελτίωση στην εξέλιξη της νόσου σε σχέση με το πλασέμπο, η συνολική επιβίωση παρατάθηκε σημαντικά με ασφάλεια χορήγησης του σκευάσματος<sup>160</sup>. Σε φάση III μελέτη, η ζιβοτεντάνη δεν έδειξε στατιστικώς σημαντικό πλεονέκτημα σε ασθενείς με χειρουργικό αποκλεισμό ανδρογόνων ή με βιοχημική εξέλιξη της νόσου<sup>161,162</sup>. Υπό έρευνα βρίσκεται ακόμα και η αποτελεσματικότητα συγχορήγησης δοκεταξόλης με ή χωρίς την προσθήκη ζιβοτεντάνης, αν και μία πρόωρη έρευνα δείχνει μια κάποια αποτελεσματικότητα του συγκεκριμένου συνδυασμού.

### **3) Ανοσοθεραπεία και ρυθμιστές ανοσοποιητικού συστήματος**

Η τακτική αντιμετώπισης διάφορων τύπου καρκίνου μέσω ευαισθητοποίησης του οργανισμού στα διάφορα καρκινικά αντιγόνα εφαρμόζεται ευρέως. Ο στόχος της ανοσοθεραπείας είναι η διατήρηση και η παράταση της δράσης των αντιγονοπαρουσιαστικών και κυτταροτοξικών κυττάρων που είναι υπεύθυνα για την καταστολή του όγκου<sup>163</sup>. Τελευταίες μελέτες έχουν δείξει ότι ο καρκίνος του προστάτη διεγείρει περισσότερο το ανοσοποιητικό σύστημα από ότι πιστευόταν παλαιότερα.

Η Sipuleucel-T (Provenge) είναι ένα αυτόλογο εμβόλιο που αποτελείται από περιφερικά μονοπύρρηνα κύτταρα ασθενών ρυθμισμένα ex vivo να δημιουργούν αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα. Η ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη που χρησιμοποιείται αποτελείται από το αντιγόνο-στόχο που είναι η φωσφατάση του προστατικού οξέος (PAP-prostatic acid phosphatase) μαζί με τον GM-CSF. Η έγχυση λοιπόν των συγκεκριμένων κυττάρων οδηγεί σε μία ανοσολογική αντίδραση ενάντιας κυττάρων που εκφράζουν στην επιφάνεια τους PAP. Το κλασικό δοσολογικό σχήμα της Sipuleucel-T αποτελείται από την έγχυση τριών ενέσεων πρόσφατα παρασκευασμένων. Όσον αφορά τις διάφορες μελέτες, παρότι μια φάσης III απέδειξε ότι ο μέσος χρόνος εξέλιξης της νόσου σε ασθενείς που λάμβαναν Sipuleucel δεν μεταβάλλεται, η συνολική επιβίωση των ασθενών αυξήθηκε (25,8 μήνες έναντι 21,7 μηνών στο γκρουπ του πλασέμπο)<sup>164</sup>. Το 2010 εγκρίθηκε από τον FDA η χορήγηση του Sipuleucel-T για την θεραπεία του ασυμπτωματικού και του ελάχιστου συμπτωματικού ανθεκτικού στον χειρουργικό αποκλεισμό ανδρογόνων καρκίνου του προστάτη (CRPC), όμως εξαιτίας της περιορισμένης διάθεσης του ειδικά εκτός ΗΠΑ και το υψηλό κόστος θεραπείας του δεν έχει καθιερωθεί η ευρεία χρήση του.

Το Prostavac-VF είναι ένα ανασυνδυασμένο εμβόλιο το οποίο αποτελείται από ένα μόριο PSA και τρεις ανοσοποιητικούς συνδιεγέρτες (ενδοκυττάριο μόριο προσκόλλησης-1, B7-1 και το σχετιζόμενο με την λευκοκυτταρική λειτουργία αντιγόνο-3). Σε τυχαίοποιημένη μελέτη φάσης II που περιελάμβανε 125 ασθενείς με ελάχιστα συμπτωματικό CRPC με ίδιο αρχικό στάδιο εισόδου στην έρευνα αποδείχθηκε αύξηση της μέσης επιβίωσης ασθενών που λάμβαναν Prostavac-VF αρκετά περισσότερο σε σχέση με το control γκρουπ (21,5 μήνες έναντι 16,6 μηνών). Προς το παρόν διεξάγεται και μία φάσης III μελέτη.

Ένα ακόμα φάρμακο της συγκεκριμένης ανοσοτροποποιητικής κατηγορίας είναι το μονοκλωνικό αντίσωμα Ipilimumab (MDX-101, Yervoy) το οποίο αποτελεί έναν αποκλειστή του προερχόμενου από τα κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα αντιγόνου-4 (CTLA-4), το οποίο εγκρίθηκε το 2011 για την θεραπεία του τελευταίου σταδίου του μελανώματος<sup>165</sup>. Το αντίσωμα του CTLA-4 είναι ένα συνδιεγερτικό μόριο που συνδέεται με το CD80 (B7) στην επιφάνεια των T-λεμφοκυττάρων και λειτουργεί σαν αρνητικός ρυθμιστής των

T-λεμφοκυττάρων. Η ένωση λοιπόν του CTLA-4 με το Ipilimumabενισχύει την δράση των κυτταροτοξικών T-λεμφοκυττάρων έναντι του καρκινικού όγκου<sup>166</sup>. Στην παρούσα φάση διενεργείται μία φάσης III μελέτη σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει χημειοθεραπεία με καρκίνο του προστάτη και μία ακόμη σε ασθενείς που είχαν λάβει σχήμα με δοκεταξέλη. Επιπλέον, πρέπει να αναφέρουμε ότι το Ipilimumab έχει χορηγηθεί σε συνδυασμό με άλλους ανοσοποιητικούς παράγοντες για θεραπεία πολλών καρκίνων ανάμεσα στους οποίους είναι και ο ανθεκτικός στον αποκλεισμό ανδρογόνων καρκίνο του προστάτη με ενθαρρυντικά αποτελέσματα.

Η θαλιδομίδη και το δεύτερης γενιάς ανάλογο της η λεναλιδομίδη είναι επίσης ανοσοτροποποιητικοί και αντιαγγειογενετικοί παράγοντες που δρουν στα καρκινικά κύτταρα και στο οστικό μικροπεριβάλλον. Η αντιαγγειογενετική τους δράση οφείλεται στην αναστολή της έκφρασης των VEGF, bFGF, IL-8 ή TNFα και του FGF(ινοβλαστικός αυξητικός παράγων) από τον όγκο και τα καρκινικά επενδυματικά κύτταρα, ενώ η ανοσοτροποποιητική της δράση έγκειται στην επίδραση τους στα T-λεμφοκύτταρα, στα NK-κύτταρα (κύτταρα φονείς) και στα Tα-ρυθμιστικά κύτταρα.

Μία μελέτη φάσης II έδειξε ότι η χορήγηση θαλιδομίδης σε συνδυασμό με δοκεταξέλη μειώνει τα επίπεδα του PSA και βελτιώνει την συνολική και ελεύθερη επιβίωση, ενώ η προσθήκη στο παραπάνω σχήμα και Bevacizumab (αντιαγγειογενετικό μονοκλωνικό αντίσωμα) μειώνει το PSAστο 80% των ασθενών. Το αρνητικό της θαλιδομίδης είναι οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως η εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, η δυσκοιλιότητα και οι διαφόρων ειδών νευροπάθειες.

Για τη μείωση των παρενεργειών της θαλιδομίδης δημιουργήθηκε ένα δεύτερης γενιάς ανάλογο της η λεναλιδομίδη με μικρότερη νευροτοξική δράση. Σε μελέτη φάσης I/II η μονοθεραπεία με λεναλιδομίδη οδηγεί σε σταθεροποίηση της νόσου στο 63% των ασθενών και μείωση στα επίπεδα του PSAστο 38% CRPC ασθενών. Ο συνδυασμός δε με δοκεταξέλη μειώνει το PSA κατά 50% στον μισό αριθμό ασθενών που χορηγήθηκε. Υπό διερεύνηση βρίσκονται και άλλοι συνδυασμοί με GM-CSF καθώς και με κυκλοφωσφαμίδη. Ο συνδυασμός δε λεναλιδομίδης με bevacizumab, δοκεταξέλη και πρεδνιζόνη σχετίζεται με μεγάλη θεραπευτική ανταπόκριση

τόσο από τον όγκο (86,7%) όσο και από τα επίπεδα του PSA (85,2%) σε ασθενείς με CRPC χωρίς ιδιαίτερα μεγάλη τοξικότητα.

#### 4) Αναστολείς αγγειογένεσης

Η ανάπτυξη του όγκου σε μέγεθος μεγαλύτερο των 3mm εξαρτάται από την ανάπτυξη νέων αγγείων. Προεξάρχων ρόλο στην αγγειογένεση κατέχει ο VEGF-A (αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγων A) και ο VEGF υποδοχέας του (VEGFR). Τα καρκινικά κύτταρα ενισχύουν τοπικά την παραγωγή VEGF επάγοντας με αυτόν τον τρόπο την δημιουργία νέων αγγείων, ενώ επιπλέον τα αυξημένα επίπεδα VEGFR σχετίζονται με την εξέλιξη του καρκίνου και με χαμηλό ποσοστό επιβίωσης. Έτσι η παρεμπόδιση της δράσης του VEGF είτε άμεσα είτε μέσω του υποδοχέα του είτε επηρεάζοντας το όλο μονοπάτι της αγγειογένεσης επιφέρει θετικά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση του καρκίνου του προστάτη.

Το bevacizumab (Avastin) είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα και αναστολέας του VEGFR που δρά εξουδετερώνοντας τον VEGF-A. Έχει εγκριθεί η χορήγηση του σε αρκετές μορφές καρκίνου μεταξύ των οποίων του γαστρεντερικού συστήματος και του καρκίνου του μαστού. Όμως, παρά το γεγονός ότι το bevacizumab επέφερε ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε μελέτες φάσης II δεν είχε την αντίστοιχη επιτυχία σε μελέτες φάσης III<sup>167</sup>. Ο συνδυασμός με δοκεταξέλη και πρεδνιζόνη δεν φάνηκε να επιφέρει στατιστικώς σημαντικό αποτέλεσμα στην συνολική επιβίωση σε σύγκριση με τη θεραπεία αμιγώς μεδοκεταξέλη και πρεδνιζόνη αλλά αντιθέτως η χορήγηση bevacizumab προκάλεσε μεγαλύτερη τοξικότητα ενώ αύξησε και την θνητότητα των ασθενών

## Επίδραση της θεραπείας καταστολής των ανδρογόνων στον οστικό μεταβολισμό

Ως γνωστόν ο ενήλικος σκελετός υφίσταται ένα συνεχόμενο κύκλο ανακατασκευής αποτελούμενο από την φάση της οστικής απορρόφησης ακολουθούμενη από την φάση την οστικής παραγωγής. Αυτός ο κύκλος οστικής αναδόμησης πραγματοποιείται από δύο κύριες κατηγορίες κυττάρων τους οστεοκλάστες, που αποτελούν τα κύτταρα της οστικής απορρόφησης, και τους οστεοβλάστες που αποτελούν τα κύτταρα της οστικής παραγωγής. Στην οστική αναδόμηση η κύρια στεροειδής ορμόνη που ελέγχει την οστική απορρόφηση είναι τα οιστρογόνα. Η έλλειψη οιστρογόνων προκαλεί αύξηση της οστικής απορρόφησης μέσω ενεργοποίησης των οστεοκλαστών, μειώνοντας την απόπτωση τους και αυξάνοντας την απόπτωση των οστεοβλαστών. Η ανεπάρκεια τεστοστερόνης επίσης αυξάνει την οστική απορρόφηση πιθανώς μέσω μείωσης της αρωματοποίησης της σε οιστρογόνα εντός των ιστών. Καταστάσεις επομένως μείωση των επιπέδων της τεστοστερόνης και των οιστρογόνων όπως κατά την εμμηνόπαυση και κατά την λήψη αναστολέων αρωματάσης στις γυναίκες, και ορχεκτομής και LHRH αγωνιστών στους άνδρες, οδηγεί σε εξεσημασμένη οστική απορρόφηση με σχηματισμό αντίστοιχα οστικών κοιλοτήτων που δεν μπορούν να επιδιορθωθούν από τους οστεοβλάστες, έχοντας ως αποτέλεσμα την μεγάλη απώλεια οστού.

Η οστεοπόρωση και η οστεοπενία στους άντρες στο μεγαλύτερο ποσοστό του πληθυσμού δεν διαγιγνώσκεται γι αυτό το λόγο το ποσοστό θνητότητας σε άντρες με κατάγματα χαμηλής βίας ανέρχεται έως και 37.5% (Ebeling 2008). Η χαμηλή οστική πυκνότητα σε ασθενείς με καρκίνο προστάτη φαίνεται ότι προϋπάρχει σε ένα μεγάλο ποσοστό πριν την έναρξη της θεραπείας καταστολής των ανδρογόνων (ADT). Σε δείγμα 236 ανδρών (μέσης ηλικίας 70 ετών) που πρωτοξεκίνησαν ADTθεραπεία, το 11% είχε ήδη οστεοπόρωση και το 40% οστεοπενία ενώ το 61% όλων αυτών δεν γνώριζε το συγκεκριμένο πρόβλημα. (Cheungetal. 2013). Η ανεπάρκεια επομένως των ορμονών του φύλου που προκαλείται από την ADTεπιδεινώνει ακόμη περισσότερο την ήδη χαμηλή οστική πυκνότητα.

## Μελέτες παρατήρησης (observational studies)

*Αλλαγές στην BMD:* Πολλές μελέτες παρατήρησης σε άνδρες που λαμβάνουν ADT-θεραπεία παρουσίασαν μείωση στην οστική πυκνότητα σε διάφορες περιοχές του σκελετού σε σύγκριση με τους πάσχοντες από καρκίνο του προστάτη που δεν λαμβάνουν ADT-θεραπεία (πίνακας μελετών Basariaetal 2002, Berrutietal 2002, Prestonetal 2002, Greenspanetal 2005, Galvaometal 2008.) Η ετήσια απώλεια οστικής μάζας σε προοπτικές μελέτες κυμαίνεται μεταξύ 2-8% στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και 1,8%-6,5% στον αυχένα του μηριαίου, που είναι 8 με 10 φορές περισσότερο από το 0,5%-1,0% που είναι στον γενικό πληθυσμό των ανδρών της αντίστοιχης ηλικίας (Grossmannetal 2011). Αν και η οστική απώλεια είναι σταδιακά προοδευτική με την μεγάλης διάρκειας ADT-θεραπεία, η μεγαλύτερη απώλεια στην BMD λαμβάνει χώρα στον πρώτο χρόνο έναρξης της θεραπείας, από τους πρώτους μήνες ακόμα, αντικατοπτρίζοντας την αιφνίδια πτώση των ορμονών του φύλου (Hamiltonetal 2010). Απόδειξη των ανωτέρω αποτελεί η αύξηση των δεικτών οστικής εναλλαγής η οποία συμβαίνει σε 3-6 εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας (Falahati-Ninietal 2000). Η μέγιστη απώλεια της BMD συμβαίνει στο περιφερικό άκρο της κερκίδας στους άνδρες που λαμβάνουν ADT-θεραπεία, το οποίο αποτελεί και το σημαντικότερο σημείο που αντιπροσωπεύει τον παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση κατάγματος στον γενικό ανδρικό πληθυσμό (Meltonetal 1998, Prestonetal 2002, Greenspanetal 2005). Δείκτες πρόωρης απώλειας της οστικής μάζας κατά την διάρκεια της ADT-θεραπείας δυστυχώς δεν υπάρχουν. Παρόλα αυτά μελέτη των Greenspanetal (2005) έδειξε ότι οι υψηλές τιμές των δεικτών οστικής εναλλαγής φαίνεται ότι αποτελούν έναν αντιπροσωπευτικό στοιχείο της οστικής απώλειας και μπορούν να αποτελέσουν σημαντικό εργαλείο στην παρακολούθηση κάθε ασθενούς χωριστά που λαμβάνει ADT-θεραπεία.

*Αλλαγές στην μικροαρχιτεκτονική του οστού:* Η BMD η οποία μετράται μέσω της DEXA και ουσιαστικά αποτελεί μία μέτρηση δύο διαστάσεων, αντικατοπτρίζει ουσιαστικά μόνο το 60% του παράγοντα κινδύνου εμφάνισης



κατάγματος (Greenspanetal 2012).Επομένως χρειάζονται καινούριες μελέτες ανάλυσης καθώς και στρατηγικές αντιμετώπισης του καταγματικού κινδύνου σε άνδρες που πάσχουν από οστεοπόρωση και υποβάλλονται σε ADT σε θεραπεία.

Η υψηλής ανάλυση pQCT έχει την ικανότητα να υπολογίσει την μικροαρχιτεκτονική τόσο του φλοιώδους όσο και του σπογγώδους οστού , είναι μη επεμβατική μέθοδος, υπολογίζει ογκομετρικά την BMDσε τρεις διαστάσεις και μπορεί να παρέχει επιπρόσθετες πληροφορίες σχετική με την δομή και την ευθραυστότητα των οστών σε ασθενείς που λαμβάνουν ADT-θεραπεία. Σε μελέτη 26 ανδρών που μόλις ξεκίνησαν ADT-θεραπεία η ολική ογκομετρική πυκνότητα μειώθηκε στο 5,2% στο περιφερικό άκρο της κερκίδας και στο 4,2% στο περιφερικό άκρο της κνήμης (και στα δύο  $P<0,001$ ) μετά από παρακολούθηση 12 μηνών (Hamiltonetal 2010). Επιπλέον παρατηρήθηκε μείωση στο φλοιώδες οστό (-11,3% στην κερκίδα και -6,0% στην κνήμη, με  $P<0,001$ ), η οποία είχε υποεκτιμηθεί με την μέτρηση της DEXA(-2,6% αντί για -3,9%). Το παραπάνω συμπέρασμα έρχεται σε αντίθεση με τα έως τώρα δεδομένα που έδειχναν ότι έλλειψη ορμονών του φύλου επηρεάζουν περισσότερο το σπογγώδες οστό. Η υψηλής ανάλυση μαγνητική τομογραφία (HR-MRI) είναι μία ακόμη μέθοδος που μπορεί να ανιχνεύσει με μεγάλη ακρίβεια κατάγματα σπονδυλικής στήλης και οστεοπόρωση συγκρινόμενη με την DEXAσε ασθενείς που υπόκεινται σε ADTθεραπεία (Greenspan 2012). Σε κοορτική μελέτη ανδρών που λαμβάνουν θεραπεία για περισσότερο από 6 μήνες, κατάγματα σπονδυλικής στήλης ανιχνεύθηκαν στο 37%, παρόλα αυτά μόνο το 7% αυτών διαγνώστηκε μέσω DEXA ως οστεοπορωτικοί ασθενείς. Καθώς λοιπόν η απώλεια της BMDυποεκτιμάται μέσω των μετρήσεων της DEXA, η HR-pQCTκαι η HR\_MRIπαρέχουν νέες δυνατότητες στον υπολογισμό της τρισδιάστατης μικροαρχιτεκτονικής και τον δομικών αλλαγών κατά την απώλεια οστικής μάζας στους ασθενείς που λαμβάνουν ADT.

References	Design	No. of subjects	Duration of follow-up	Group characteristics	Bone outcomes	Muscle outcomes
Basaria <i>et al.</i> (2002)	Cross-sectional	58	-	Group 1: 20 men receiving LHRH agonists for > 12 months for recurrent or metastatic disease Group 2: 18 men with prostate cancer and not on ADT Group 3: 20 age-matched controls	↓LS BMD in Group 1, 0.87 ± 0.12 vs Group 2, 1.04 ± 0.16 vs Group 3, 1.13 ± 0.24 g/cm <sup>2</sup> , P < 0.0001, TH BMD, P = 0.49 ↓Total body BMD in Group 1, 1.00 ± 0.09 vs Group 2, 1.07 ± 0.10 vs Group 3, 1.07 ± 0.09 g/cm <sup>2</sup> , P = 0.03	FM ↑ in Group 1, 32.2 ± 5.4% vs Group 2, 26.2 ± 6.0% vs Group 3, 22.4 ± 4.1%, P < 0.0001
Clay <i>et al.</i> (2007)	Cross-sectional	100	-	Group 1: 25 men with prostate cancer as controls and not on ADT Group 2: 13 men on short-term ADT (mean 3.7 months) Group 3: 42 men on long-term ADT (mean 30.7 months) Group 4: 20 healthy controls – older men, not age matched	-	FM greatest in Group 3, P < 0.01 (Group 1, 25.93 ± 6.1% vs Group 2, 26.2 ± 4.3% vs Group 3, 30.5 ± 5.2% vs Group 4, 25.6 ± 2.8%) LBM lowest in Group 3, P < 0.01 (Group 1, 71.1 ± 5.8% vs Group 2, 71.1 ± 4.3% vs Group 3, 66.7 ± 4.9% vs Group 4, 71.2 ± 2.8%) 22.6 ± 6.3 vs Group 2, 20.4 ± 6.5 kg, P = 0.068 LBM not significant Group 1, 56.0 ± 6.9 vs Group 2, 58.3 ± 6.5 kg, P = 0.071
Galvao <i>et al.</i> (2009a)	Cross-sectional	118	-	Group 1: 48 men on LHRH agonists of variable duration with non-metastatic disease Group 2: 70 age-matched healthy controls	THBMD Group 1, 0.951 ± 0.124 vs Group 2, 0.999 ± 0.113 g/cm <sup>2</sup> , P = 0.034 Total body BMD Group 1, 1.095 ± 0.110 vs Group 2, 1.147 ± 0.108 g/cm <sup>2</sup> , P = 0.013	FM not significant Group 1, 56.0 ± 6.9 vs Group 2, 58.3 ± 6.5 kg, P = 0.071 LBM not significant Group 1, 21.604 ± 5.923 g, P < 0.001 LBM ↓ 1.9% (50.287 ± 6656 → 49.327 ± 6345 g), P < 0.003 Wt ↑ 1.8 ± 0.5% (P < 0.001) FM ↑ 11.0 ± 1.7% (P < 0.001) LBM ↓ 3.8 ± 0.6% (P < 0.001) FM ↑ 13.8 ± 2.3% (P < 0.001) LBM ↓ 2.4 ± 0.4% (P < 0.01) LBM ↓ 1.0% (95% CI, 0.4–1.5%) at 12 months; P < 0.001, ↓2.1% (95% CI, 1.5–2.7%) at 24 months; P < 0.001, ↓2.4% (95% CI, 1.6–3.2%) at 36 months; P < 0.001
Smith <i>et al.</i> (2002)	Longitudinal	32	48 weeks	Commencing ADT (LHRH agonists) for locally advanced, lymph node positive or recurrent disease	-	Wt ↑ 2.4 ± 0.8% (P < 0.005) FM ↑ 9.4 ± 1.7% (P < 0.001) LBM ↓ 2.7 ± 0.5% (P < 0.001)
Berruti <i>et al.</i> (2002)	Longitudinal	35	12 months	Commencing LHRH agonists for non-metastatic disease	↓LS BMD 1.00 ± 0.194 → 0.977 ± 0.182 g/cm <sup>2</sup> , P < 0.002 ↓TH BMD 0.929 ± 0.136 → 0.923 ± 0.138 g/cm <sup>2</sup> , P < 0.03	FM ↑ 19.3% (18.115 ± 6209 → 21.604 ± 5923 g), P < 0.001 LBM ↓ 1.9% (50.287 ± 6656 → 49.327 ± 6345 g), P < 0.003 Wt ↑ 1.8 ± 0.5% (P < 0.001) FM ↑ 11.0 ± 1.7% (P < 0.001) LBM ↓ 3.8 ± 0.6% (P < 0.001) FM ↑ 13.8 ± 2.3% (P < 0.001) LBM ↓ 2.4 ± 0.4% (P < 0.01) LBM ↓ 1.0% (95% CI, 0.4–1.5%) at 12 months; P < 0.001, ↓2.1% (95% CI, 1.5–2.7%) at 24 months; P < 0.001, ↓2.4% (95% CI, 1.6–3.2%) at 36 months; P < 0.001
Smith (2004)	Longitudinal	79	12 months	Commencing ADT (LHRH agonists or bilateral orchiectomy) for non-metastatic disease	-	Wt ↑ 1.8 ± 0.5% (P < 0.001) FM ↑ 11.0 ± 1.7% (P < 0.001) LBM ↓ 3.8 ± 0.6% (P < 0.001) FM ↑ 13.8 ± 2.3% (P < 0.001) LBM ↓ 2.4 ± 0.4% (P < 0.01) LBM ↓ 1.0% (95% CI, 0.4–1.5%) at 12 months; P < 0.001, ↓2.1% (95% CI, 1.5–2.7%) at 24 months; P < 0.001, ↓2.4% (95% CI, 1.6–3.2%) at 36 months; P < 0.001
Galvao <i>et al.</i> (2008)	Longitudinal	72	36 weeks	Commencing ADT (LHRH agonists) for non-metastatic disease	↓LS BMD 3.3 ± 0.4% ↓TH BMD 1.9 ± 0.3%	-
Smith <i>et al.</i> (2012)	Longitudinal	252	36 months	Receiving ADT for a median of 20.4 months	-	-

References	Design	No. of subjects	Duration of follow-up	Group characteristics	Bone outcomes	Muscle outcomes
Preston <i>et al.</i> (2002)	Longitudinal case-control	78	24 months	Group 1: 39 men undergoing ADT for > 6 months (LHRH agonists or bilateral orchidectomy) Group 2: 29 age-matched controls not on ADT	At 24 months: ↓ forearm BMD Group 1, $-9.4 \pm 1.0\%$ vs Group 2, $-4.4 \pm 0.3\%$ ( $P < 0.0005$ ) ↓ FN BMD Group 1, $-1.9 \pm 0.7\%$ vs Group 2, $+0.6 \pm 0.5\%$ ( $P = 0.0016$ ) ↓ TH BMD Group 1, $-1.5 \pm 1.0\%$ vs Group 2, $+0.8 \pm 0.5\%$ ( $P = 0.0018$ ) ↓ LS BMD Group 1, $-0.2 \pm 0.8\%$ vs Group 2, $+1.1 \pm 0.6\%$ ( $P = 0.25$ )	
Boxer <i>et al.</i> (2005)	Longitudinal case-control	55	26 weeks	Group 1: 30 men commencing LHRH agonists for localized non-metastatic disease Group 2: 25 age-matched controls		FM ↑ in Group 1 at baseline vs 26 weeks, $9.5 \pm 0.13\%$ , $P < 0.001$ ; ↓ in Group 2 at baseline vs 6 months, $-3.8 \pm 0.08\%$ , $P = 0.02$ LBM ↓ in Group 1 at baseline vs 26 weeks, $2.1 \pm 0.03\%$ , $P < 0.001$ , no change in control group FM ↑ Group 1, $10.4 \pm 1.7\%$ ( $P < 0.05$ ). LBM ↓ Group 1, $-3.5 \pm 0.5\%$ ( $P < 0.05$ ) Groups 2, 3, and 4: NS
Greenspan <i>et al.</i> (2005)	Longitudinal case-control	195	12 months	Group 1: 30 subjects undergoing acute ADT for < 6 months Group 2: 50 subjects undergoing chronic ADT for ≥ 6 months Group 3: 72 prostate cancer controls not on ADT Group 4: 43 age-matched healthy controls	Group 1 at 12 months: ↓ TH BMD $-2.5 \pm 0.6\%$ ( $P < 0.05$ ) ↓ LS BMD $-4.0 \pm 1.5\%$ ( $P < 0.05$ ) ↓ Radius BMD $-2.6 \pm 0.5\%$ ( $P < 0.05$ ) Group 2: ↓ radius BMD $-2.0 \pm 0.6\%$ ( $P < 0.05$ ) Groups 3 and 4: NS	
Levy <i>et al.</i> (2008)	Longitudinal case-control	48	24 months	Group 1: 23 men on long-term ADT (mean 24.57 months) for non-metastatic disease Group 2: 12 men on short-term ADT (mean 3.83 months) Group 3: 13 men as controls (healthy controls or with prostate cancer not on ADT) not age matched		FM across groups: NS FM in Group 1 from baseline to 24 months: NS LBM across groups: NS LBM in Group 1 from baseline to 24 months ↓ $-980.84 \pm 1688.72$ g, $P < 0.05$
Ziaraan <i>et al.</i> (2013)	Longitudinal case-control	183	24 months	Group 1: 95 men commencing ADT for non-metastatic PC Group 2: 88 age- and BMI-matched controls	LS BMD Group 1, $0.886 \pm 0.090$ vs Group 2, $0.985 \pm 0.106$ g/cm <sup>2</sup> , $P = 0.001$ TH BMD Group 1, $0.916 \pm 0.172$ vs Group 2, $0.943 \pm 0.163$ g/cm <sup>2</sup> , $P = 0.022$ FN BMD Group 1, $0.668 \pm 0.090$ vs Group 2, $0.751 \pm 0.084$ g/cm <sup>2</sup> , $P = 0.037$	Group 1 BMI $28.93 \pm 2.11$ kg/m <sup>2</sup> vs Group 2 BMI $27.91 \pm 2.14$ kg/m <sup>2</sup> , $P = 0.03$

Data expressed as mean ± s.d. Wt, body weight; FM, whole-body fat mass; FFM, fat free mass; LBM, lean body mass; LS, lumbar spine; TH, total hip; FN, femoral neck; BMD, bone mineral density; NS, not significant.



Καθίσταται λοιπόν επιτακτική η ανάγκη διενέργειας νέων και εκτενέστερων μελετών για να καθορίσουν κατά πόσο δύναται οι καινούριες αυτές τεχνικές να αποτελέσουν βάση για την διάγνωση, την πρόγνωση και την αποκατάσταση των συγκεκριμένων ασθενών.

*Καταγματικός κίνδυνος:* Σε ανάλυση 50.163 ασθενών με καρκίνο του προστάτη στην μελέτη SEER – Medicare στις ΗΠΑ, το 19,4% αυτών που λάμβαναν ADTθεραπεία υπέστησαν κάταγμα σε σύγκριση με το 12,6% των ανδρών που δεν λάμβαναν ( $P < 0,001$ , Shahinianetal 2005). Σε μεγαλύτερη ανάλυση 80.844 ασθενών από τη ίδια βάση δεδομένων, οι ασθενείς που λάμβαναν ADT εμφάνισαν αύξηση του καταγματικού κινδύνου μεγέθους 34%, ενώ όσοι τελικά υπέστησαν κάταγμα είχαν διπλάσιο δείκτη θνησιμότητας (HR: 2,05, Beebe-Dimmeretal 2012). Η συχνότητα των καταγμάτων από ότι φαίνεται αυξάνεται με την αύξηση της δόσης της ADT ενώ μειώνεται όσο απομακρυνόμαστε χρονικά από την τελευταία δόση. Σε παρόμοια με την προηγούμενη μελέτη στον Καναδά σε πληθυσμό 19079 ανδρών παρατηρήθηκε μία αύξηση της τάξεως του 65% στον καταγματικό κίνδυνο στους ασθενείς που λαμβάνουν ADTθεραπεία σε σύγκριση με αυτούς που δεν λάμβαναν (Alibhaletal 2010b). Η ηλικία, η προηγούμενη οστεοπόρωση, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και η άνοια αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου. Αυτές λοιπόν οι μεγάλες μελέτες έχουν δείξει ότι η ADTθεραπεία αυξάνει τον καταγματικό κίνδυνο >30%, με αντιπροσωπευτικό αριθμό περίπου 1 κάταγμα ανά 30ασθενείς που θεραπεύτηκαν (Grossmann&Zajac 2011, Grossmannetal 2013). Τέλος, δεδομένου ότι τα σχετιζόμενα με την ADTθεραπεία κατάγματα έχουν υψηλότερη θνησιμότητα από τον γενικό πληθυσμό καθίσταται η απαραίτητη η σχεδίαση νέας στρατηγικής για εύρεση νέων δεικτών διάγνωσης και πρόγνωσης για την πρόληψη τέτοιων προβλημάτων στους ασθενείς που λαμβάνουν ADTθεραπεία (Van Hemelrijcketal 2013).

## Τρόποι αντιμετώπισης της οστικής απώλειας στους άνδρες υπό ADT θεραπεία

**Βιταμίνη D, ασβέστιο και άσκηση:** Δυστυχώς στοιχεία για την επίδραση της άσκησης και της χορήγησης βιταμίνης D και ασβεστίου στους άνδρες που λαμβάνουν ADT θεραπεία στην BMD και κατά πόσο αυτά μειώνουν τον καταγματικό κίνδυνο δεν υπάρχουν. Πρόσφατες τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (randomized controlled trial) διερεύνησαν την επίδραση της αερόβιας άσκησης και των ασκήσεων με βάρη υπό αντίσταση στους άνδρες υπό ADT χωρίς να δείξουν όμως κάποια βελτίωση στην BMD, έπειτα τουλάχιστον από 3 και 12 μήνες διάρκειας προγράμματα εκγύμνασης (Cormie et al 2014, Winters – Stone et al 2014). Σίγουρα καθίσταται αναγκαία η διενέργεια περαιτέρω μελετών και αυτό γιατί στον γενικό πληθυσμό αντίστοιχα προγράμματα εκγύμνασης αυξάνουν την BMD στους υγιείς ηλικιωμένους άνδρες (Ebeling 2008) και επιπλέον υπάρχουν στοιχεία ότι αυξάνουν την BMD τόσο στην σπονδυλική στήλη όσο και στο ισχίο σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που πάσχουν από οστεοπόρωση (Bonaiuti et al 2002).

Από έρευνα των Smith et al 2007 έχει συσχετιστεί η αυξημένη λήψη ασβεστίου με τη διατροφή με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του προστάτη, παρόλα αυτά δεν υπάρχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι αποτελεί αιτία του (<1500mg/ημέρα έχει φανεί ότι δεν έχουν καμία επίδραση στην εξέλιξη του καρκίνου του προστάτη, Greenspan 2008). Μία μεταανάλυση 63897 συμμετεχόντων σε τυχαίοποιημένες μελέτες έδειξε ότι η λήψη ασβεστίου 1200mg/ημέρα ή ασβεστίου μαζί με βιταμίνη D >800IU/ημέρα συνδέεται με 12% μείωση των καταγμάτων στους άνδρες και στις γυναίκες >50 ετών (Tanget al 2007). Επιπλέον πρέπει να αναφέρουμε ότι όλες οι μελέτες με διφωσφονικά που εμποδίζουν αποδεδειγμένα την οστική απώλεια περιλαμβάνουν ταυτόχρονα και συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D και ασβεστίου. Συμπερασματικά συστήνεται από τους περισσότερους μελετητές, άνδρες οι οποίοι λαμβάνουν ADT-θεραπεία και κινδυνεύουν από απώλεια οστικής μάζας: α) ο περιορισμός του καπνίσματος και της λήψεως αλκοόλ β) η διατήρηση της λήψης ασβεστίου στα 1200mg/ημέρα γ) η λήψη βιταμίνης D

και δ) η εφαρμογή ενός καθημερινού προγράμματος εκγύμνασης που να περιλαμβάνει αερόβιες ασκήσεις και ασκήσεις με βάρη υπό αντίσταση (Ebeling 2008, Greenspan 2008, Grossmannetal 2011)

**Διφωσφονικά:** Πολλαπλές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες με placebo μελέτες με χρήση ζολενδρονικού οξέος, ριζεδρονάτης, αλεδρονάτης και νεριδρονάτης έχουν αποδείξει την αποτελεσματικότητα των διφωσφονικών στην πρόληψη της οστικής απώλειας. Επιπλέον έχει αποδειχθεί και η αύξηση της BMD σε άνδρες υπό ADT-θεραπεία σε σχέση με το placebo γκρουπ, ενώ επιπρόσθετα φαίνεται ότι καταστέλλονται και οι δείκτες οστικής εναλλαγής. Τόσο τα per os όσο και τα i.v. διφωσφονικά είχαν καλή ανοχή από τους ασθενείς που τα έλαβαν.

Σε μεταανάλυση τυχαιοποιημένων μελετών φάνηκε ότι η χορήγηση διπτανθρακικών έχει σημαντική επίδραση στην πρόληψη των καταγμάτων (risk ratio RR, 0.8: P=0.005) και της οστεοπόρωσης (RR, 0.39:P<0.00001) (Serpa Netoetal. 2012). Το ζολενδρονικό οξύ, που αποτελεί το πιο ισχυρό από τα διφωσφονικά, φαίνεται ότι έχει το χαμηλότερο ποσοστό εμφάνισης καταγμάτων που χρήζουν αντιμετώπισης, της τάξης του 14,9, σε αντίθεση με την παμιδρονάτη 38,4, την αλενδρονάτη 41,6 και την κλοδρονάτη 52,6, ενώ επιπλέον έχει και το χαμηλότερο ποσοστό εμφάνισης οστεοπόρωσης που χρήζει αντιμετώπισης, 2,68 (εδώ πρέπει να αναφερθούμε ότι πρόκειται για ποσοστά περιστατικών που χρήζουν αντιμετώπισης NNT=number needed to treat). Οι περισσότερες μελέτες χρησιμοποίησαν ζολενδρονικό οξύ σε δοσολογία 4mg 3 φορές την μηνιαίως. Παρόλα αυτά για την θεραπεία της οστεοπόρωσης η συνιστώμενη δόση είναι εφάπαξ 5mg ετησίως, ενώ έχει αποδειχθεί ότι και μία μόνο δόση των 4mg είναι αποτελεσματική στην αύξηση της BMDστην σπονδυλική στήλη, στο ισχίο και στον αυχένα του μηριαίου σε σχέση με το placebo group μετά από 12 μήνες follow-up (Michaelson et al. 2007). Σαφής τρόπος και συχνότητα δοσολογίας δεν υπάρχει καθώς από ότι συμπεραίνεται η αποτελεσματικότητα στην BMD είναι ίδια σε βάθος 30 μηνών είτε χορηγηθούν μηνιαίως, κάθε 3 ή κάθε 6 μήνες. (Rodrigues et al 2010). Αυτό υποδεικνύει ότι ίσως και λιγότερο συχνή δόση είναι επαρκής. Επιπρόσθετα το ζολενδρονικό οξύ έχει παρατεταμένη δράση μέχρι και 36 μήνες με μία μόνο δόση των 4mg, η οποία επιφέρει ουσιαστική μείωση στους

δείκτες οστικής εναλλαγής και συνεχόμενη αύξηση της BMD ακόμα και περαιτέρω των 36 μηνών σε γκρουπ ασθενών που επέζησαν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (Brownetal. 2007). Δεν είναι βέβαιο γνωστό κατά πόσο τα αποτελέσματα θα παρέμειναν το ίδιο σε ασθενείς με συνεχόμενη θεραπεία καταστολής των ανδρογόνων. Η τελική επιλογή αντιοστεοκλαστικής αγωγής πρέπει να εξατομικεύεται σε κάθε ασθενή και να συνυπολογίζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες όπως η οστεονέκρωση της κάτω γνάθου και οι γαστρεντερικές διαταραχές.

Οι αντιοστεκλαστικοί παράγοντες έχουν ως γνωστό καθαρή αντικαταγματική δράση, παρόλα αυτά και ενώ το ζολενδρονικό οξύ αποτελεί το πιο ισχυρό διφωσφονικό, η μείωση των ADT-σχετιζόμενων καταγμάτων είναι μόλις 23%. (Serpa Neto et al. 2012). Αυτό ίσως οφείλεται στο γεγονός ότι οι αντιοστεοαπορροφητικοί παράγοντες είναι λιγότερο αποτελεσματικοί στην προστασία, από την οστική απώλεια λόγω της ADTθεραπείας, του φλοιώδους οστού σε σχέση με το σπογγώδες. Αυτό συνεπάγεται από το γεγονός ότι σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες το ζολενδρονικό οξύ είναι λιγότερο αποτελεσματικό στην αύξηση της φλοιώδους BMDσε σχέση με τη σπογγώδους, επομένως χρειάζονται περισσότερες μελέτες για την εξεύρεση νέων στρατηγικών μεθόδων για την μείωση του καταγματικού κινδύνου σε άνδρες υπό ADTαγωγή (Yangetal 2013).

**Denosumab:** Η δανοσουμάμπη, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του υποδοχέα ενεργοποίησης του NF-κBσυνδέτη, είναι το μόνο φάρμακο που έχει αποτέλεσμα στην πρόληψη νέων σπονδυλικών καταγμάτων σε άνδρες χωρίς μετάσταση και υπό ADTθεραπεία (Smithetal 2009). Στην μελέτη HALT για τον καρκίνο προστάτη φάνηκε ότι η χορήγηση denosumab60mgσε σχέση με το placebo group αύξησε την BMD στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης κατά 5,6%, ενώ αντίστοιχα στο placebo group παρατηρήθηκε μείωση κατά 1.0% ( $p<0.001$ ). Η αύξηση μάλιστα παρατηρήθηκε από τον 1μήνα και διατηρήθηκε μέχρι και τον 36. Το γκρουπ υπό denosumab επιπλέον εμφάνισε και μείωση στον αριθμό νέων καταγμάτων στην σπονδυλική στήλη μέσα στους 36 μήνες θεραπείας (1,5vs 3.9%του placebo group,  $P=0.006$ ).

Επιπλέον μελέτες σε υποομάδες έχει δείξει ότι η χορήγηση denosumabaυξάνει σημαντικά και για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα την

BMD σε όλο τον σκελετό (οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, ισχίο, περιφέρεια κερκίδας) αλλά και σε όλες τις υποομάδες, συμπεριλαμβανομένου των μεγάλων σε ηλικία ασθενών που είναι υπό διαρκή ADT-αγωγή, αυτών με πολύ χαμηλά T-scores, με επιβαρυσμένους δείκτες οστικής εναλλαγής αλλά και σε υποομάδες με σπονδυλικά κατάγματα (Smithetal 2011).

Αυτές οι μελέτες έχουν οδηγήσει και στην έγκριση από τον FDA της Αμερικής της χρήσης denosumab για αύξηση της οστικής μάζας σε άνδρες μη μεταστατικού καρκίνου του προστάτη, που λαμβάνουν ADT-θεραπεία και είναι υψηλού κινδύνου για εμφάνιση κατάγματος.

### Μελλοντικά φάρμακα

Νέοι αναβολικοί παράγοντες βρίσκονται υπό ανάπτυξη, καθώς ο μοναδικός αναβολικός παράγοντας επί του παρόντος είναι η τεριπαρατίδη (ανασυνδουασμένη παραθορμόνη), της οποίας όμως η χορήγηση σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη και συνοδές οστικές μεταστάσεις αντενδείκνυται. Οι μελλοντικοί αναβολικοί παράγοντες στοχεύουν κυρίως το Wnt-μονοπάτι σηματοδότησης μέσω αναστολής των Wnt-ανταγωνιστών της σκληροστίνης και του DKK1 (dickkopf – relatedprotein 1). Η ρομοσοζουμάμπη (romosozumab, αντίσωμα αντι-σκληροστίνης), έχει ήδη δείξει σε μελέτη φάσης 2 ότι έχει μεγαλύτερη αναβολική δράση σε σχέση με την τεριπαρατίδη και την αλενδρονάτη σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (McClungetal 2014). Η σκληροστίνη στον ορό στον ορό ασθενών με καρκίνο του προστάτη και ειδικά αυτών που λαμβάνουν ADT-θεραπεία αυξήθηκε σημαντικά σε σχέση με το control group (Garcia-Fontana et al. 2014). Διάφορα λοιπόν αντι-Dkk1 αντισώματα διεγείρουν την οστική παραγωγή σε ζώα εργαστηρίου και διάφορες κλινικές μελέτες διεξάγονται ήδη σε



References	Groups	Calcium and vitamin D supplementation	No. of subjects	Duration of follow-up	Group characteristics	Outcomes
Smith et al. (2001)	Group 1: Pamidronate 60 mg i.v. 3 monthly Group 2: Placebo	Yes	47	48 weeks	Non-metastatic PC	At 48 weeks, between-group differences – Group 1 vs Group 2: LS BMD 3.8% (95% CI 1.8–5.7%) TH BMD 2.0% (95% CI 0.7–3.4%) Bone turnover markers Group 1: bsALP and osteocalcin ↓ initially then returned to baseline by 48 weeks. NTx ↓ initially then ↑ after 12 weeks Group 2: bsALP, osteocalcin, and NTx ↑ over 48 weeks
Diamond et al. (2001)	Group 1: Pamidronate 90 mg i.v. single dose Group 2: Placebo	No	21	6 months	Metastatic PC on ADT for > 6 months	Group 1: ↑LS QCT, +7.8±1.5%, P=0.0005 ↑FN BMD 2±0.9%, P=0.02 Group 2: ↓LS QCT, –5.7±1.6%, P=0.0001 ↓FN BMD –2.3±0.7%, P=0.0007 At 12 months, between-group differences – Group 1 vs Group 2: LS BMD 7.8% (95% CI 5.6–10.0%, P<0.001) TH BMD 3.9% (95% CI 2.5–5.3%, P<0.001) FN BMD 3.3% (95% CI 1.4–5.2%, P>0.001)
Smith et al. (2003)	Group 1: Zoledronic acid 4 mg i.v. 3 monthly Group 2: Placebo	Yes	106	12 months	Non-metastatic PC newly commencing ADT	Group 1, LS BMD and TH BMD: no significant change Group 2, LS BMD –4.9±2.5%, P=0.002 TH BMD –1.9±1.5%, P=0.04 DPD and bsALP not significantly different in Group 1 but ↑ in Group 2 (P<0.05)
Morabito et al. (2004)	Group 1: Neridronate 25 mg i.m. monthly Group 2: Placebo	Yes	48	12 months	Non-metastatic PC with osteoporosis	Group 1, ↑LS BMD 3.7% (95% CI 2.8–4.6%), P<0.001 ↑FN BMD 1.6% (95% CI 0.4–2.8%), P=0.008 Group 2, ↓LS BMD 1.4% (95% CI –2.7 to –0.03%) P=0.045 ↓FN BMD –0.7% (95% CI –1.5 to 0.01%), P=0.08 Between-group differences: LS BMD 5.1% (CI 3.5–6.7%, P<0.001) FN BMD 2.3% (CI 1.0–3.7%, P<0.001)
Greenspan et al. (2007)	Group 1: Alendronate 70 mg weekly Group 2: Placebo	Yes	112	12 months	Non-metastatic PC on ADT for < 6 months	Between-group differences: LS BMD 4.2% FN BMD 7.1%
Ryan et al. (2007)	Group 1: Zoledronic acid 4 mg i.v. 3 monthly Group 2: Placebo	Calcium only	42	12 months	Non-metastatic and metastatic PC on ADT for < 12 months	Decreased bone turnover markers in Group 1 Between-group differences: LS BMD 6.7%, P<0.0001 TH BMD 3.7%, P<0.0001
Israeli et al. (2007)	Group 1: Zoledronic acid 4 mg i.v. 3 monthly Group 2: Placebo	Yes	215	12 months	Non-metastatic PC on ADT for < 12 months	Decrease in NTx and bsALP in Group 1

References	Groups	Calcium and vitamin D supplementation	No. of subjects	Duration of follow-up	Group characteristics	Outcomes
Michaelson et al. (2007)	Group 1: Zoledronic acid 4 mg i.v. single dose Group 2: Placebo	Yes	40	12 months	Non-metastatic PC with T-score > -2.5 (mean duration 12 months)	Between-group differences – Group 1 vs Group 2: LS BMD † 7.1% (95% CI 4.2–10.0%, $P < 0.001$ ) TH BMD † 2.6% (95% CI 0.9–4.3%, $P = 0.004$ ) Bone turnover markers: serum NTx and bALP † in Group 1, $P = 0.01$ At 24 months between-group differences – Group 1 vs Group 2: LS BMD 3.79% ± 1.22, $P = 0.002$ FN BMD 2.59 ± 1.17%, $P = 0.028$ Group 1 vs Group 3: LS BMD 4.66 ± 1.07%, $P < 0.001$ FN BMD 3.75 ± 1.04%, $P < 0.001$ Group 2 vs Group 3: LS BMD 0.87 ± 1.01%, $P = 0.392$ FN BMD 1.16 ± 1.00%, $P = 0.247$ Delayed alendronate had less gains in BMD at all sites $P < 0.05$ Men who had ADT for < 36 months had greater gains in BMD with alendronate than those who had ADT for > 36 months
Greenspan et al. (2008)	Group 1: Alendronate 70 mg weekly for 24 months Group 2: Alendronate for 12 months then placebo for 12 months Group 3: Placebo for 12 months then alendronate for 12 months	Yes	112	24 months	Non-metastatic PC	Between-group differences: LS BMD 11.7% (95% CI 9.6–13.4%, $P = 0.0004$ ) TH BMD 5.7% (95% CI 4.6–6.9%, $P = 0.0008$ ) FN BMD 6.9% (95% CI 4.6–9.2%, $P = 0.0393$ ) Group 1, † urine NTx (9.5 ± 10.8%, $P < 0.0001$ ) Group 2, † urine NTx (70.3 ± 15.7%, $P < 0.0001$ ) At 12 months, between-group differences Group 1 vs Group 2: Stratum 1: LS BMD 8.25% (95% CI 2.96–13.54%, $P = 0.0029$ ) TH BMD 1.87% (95% CI 0.22–3.51%, $P = 0.005$ ) Stratum 2: LS BMD 3.83% (1.58–6.07), $P = 0.0013$ TH BMD, $P = NS$ At 12 months, between-group differences (Group 1 vs Group 2): LS BMD 4.8%, $P < 0.01$ TH BMD 2.9%, $P < 0.01$ FN BMD 3.5%, $P < 0.01$ At 24 months, between-group differences (Group 1 vs Group 2): LS BMD 5.3%, $P < 0.05$ TH BMD 3.2%, $P < 0.05$ FN BMD 3.4%, $P < 0.05$ In Group 3 ( $n = 11$ ), decrease in BMD at all sites but less than that of Group 2
Satoh et al. (2009)	Group 1: Zoledronic acid 4 mg i.v. single dose Group 2: Placebo	No	40	12 months	Newly commencing ADT	
Bhoopalam et al. (2009)	Group 1: Zoledronic acid 4 mg i.v. 3 monthly Group 2: Placebo	Yes	93	23 months	Veterans with non-metastatic PC Stratum 1: on ADT for < 1 year ( $n = 50$ ) Stratum 2: on ADT for > 1 year ( $n = 43$ )	
Casey et al. (2010)	Group 1: Zoledronic acid 4 mg i.v. 3 monthly Group 2: Placebo Group 3: Placebo for 12 months then zoledronic acid 4 mg i.v. 3 monthly for 12 months	Yes	187	24 months	Non-metastatic PC newly commencing ADT (< 30 days)	



References	Groups	Calcium and vitamin D supplementation	No. of subjects	Duration of follow-up	Group characteristics	Outcomes
Kapoor et al. (2011)	Group 1: Zoledronic acid 4 mg i.v. 3 monthly Group 2: Placebo	Yes	41	12 months	Non-metastatic PC with osteoporosis or osteopenia	At 12 months, between-group differences – Group 1 vs Group 2: LS BMD 7.11%, $P=0.003$ TH BMD 1.56%, $P=0.278$ FN BMD 5.53%, $P=0.009$ NTx, osteocalcin, and bsALP all lower in Group 1 At 12 months between-group differences – Group 1 vs Group 2: LS BMD/young adult mean ratio +4.7%, $P<0.0001$ At 24 months between-group differences: LS BMD/young adult mean ratio 10.13%, $P<0.0001$ Bone turnover markers: urine DPD and serum bsALP ↓ significantly after 12 and 24 months in Group 1 vs Group 2: LS BMD +3.6%, $P<0.0001$ TH BMD not significant At 12 months between-group differences: LS BMD +5.65%, $P=0.2485$ At 24 months between-group differences: LS BMD +12.7%, $P=0.0583$
Izumi et al. (2009, 2011)	Group 1: Risedronate 2.5 mg oral daily – had a lower baseline BMD, not randomized Group 2: Placebo	No	60	24 months	Non-metastatic PC (median duration 15.5 months)	No difference in incident vertebral fractures between groups: Zoledronic acid prevented BMD loss in Groups 2 and 4 compared with 1 and 3 ( $P<0.01$ )
Klotz et al. (2013)	Group 1: Alendronate 70 mg weekly Group 2: Placebo	Yes	191	12 months	Non-metastatic PC commencing ADT	
Choo et al. (2013)	Group 1: Risedronate 35 mg weekly Group 2: Placebo	Yes	104	24 months	Non-metastatic PC with osteoporosis	
Denham et al. (2013)	Group 1: 6 months ADT Group 2: 6 months ADT and zoledronic acid Group 3: 18 months ADT Group 4: 18 months ADT and zoledronic acid	Yes	1071	36 months	Non-metastatic PC commencing ADT	

PC, prostate cancer; LS, lumbar spine; TH, total hip; FN, femoral neck; BMD, bone mineral density; bsALP, bone-specific alkaline phosphatase; DPD, deoxypyridinoline; NTx, N-terminal telopeptide.

ανθρώπους για την θεραπεία της οστεοπόρωσης (Ke et al. 2012). Παρόλα αυτά επιπλέον κλινικές μελέτες πρέπει να διεξαχθούν σε ασθενείς με καρκίνο

του προσάτη προκειμένου να επιβεβαιωθεί ότι δεν έχουν περαιτέρω επίδραση στην εξέλιξη της νόσου και στην δημιουργία οστικών μεταστάσεων.

Ως γνωστόν η ανεπάρκεια των στεροειδών ορμονών του φύλου ως αποτέλεσμα της ADTθεραπείας οδηγεί την τεστοστερόνη και την  $E_2$  σε επίπεδα πραγματικού ευνουχισμού. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η  $E_2$  που προέρχεται από την αρωματοποίηση της τεστοστερόνης είναι κυρίως υπεύθυνη για την οστική απορρόφηση και η κύρια αιτία του ανδρικού υπογοναδισμού. Αποτελέσματα μελετών παρατήρησης υποδεικνύουν ότι η κυκλοφορούμενη στον ορό  $E_2$  σχετίζεται άμεσα με τα χαμηλά ποσοστά της BMD και τον αυξημένο καταγματικό κίνδυνο στους άνδρες σε σχέση με την κυκλοφορούμενη τεστοστερόνη (Falahati-Ninietal. 2000, Mellstrom et al.2008).Παρόλα αυτά οι επιδράσεις της  $E_2$ στον ανδρικό σκελετό και ειδικά στο φλοιώδες οστόν, που διαδραματίζει τον καθοριστικό ρόλο στην ισχύ των οστών δεν είναι προς το παρόν γνωστός. Ένας καινούριος πρωτοποριακός εκλεκτικός αγωνιστής των  $\alpha$  υποδοχέων των οιστρογόνων, ο οποίος προς το παρόν βρίσκεται σε φάση 2, φαίνεται ότι διαθέτει όχι μόνο ογκοκατασταλτική ιδιότητα αλλά επιπλέον μειώνει και τους δείκτες οστικής εναλλαγής, αν και από ότι φαίνεται προκαλεί και μια ανησυχητική αύξηση των περιστατικών φλεβικής θρόμβωσης (Yu et al 2014). Περαιτέρω μελέτες χρειάζονται προκειμένου να διευκρινιστεί εάν ο έλεγχος της  $E_2$  σε άνδρες που λαμβάνουν ADT-αγωγή επιφέρει σημαντικές επιδράσεις στον οστικό σκελετό ή αντιθέτως προκαλεί ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω του υπογοναδισμού, καθώς και κατά πόσο ασφαλή στη χορήγηση τους είναι.

Τέλος πρέπει να αναφέρουμε ότι πιθανόν στο μέλλον συνδυασμός θεραπευτικών σχημάτων με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης πιθανώς να έχουν καλύτερο αποτέλεσμα στην βελτίωση της οστικής υγείας και στην μείωση του καταγματικού κινδύνου σε ασθενείς που λαμβάνουν ADTαγωγή.

## Συνοψίζοντας

Πολλές πρωτοποριακές θεραπείες είναι στο όριο της αναστροφής των ανεπιθύμητων επιδράσεων της ADT-θεραπείας στα οστά αλλά και στους μύες. Λαμβάνοντας υπόψη την τοξικότητα στο ενδοκρινικό σύστημα της ADT-θεραπείας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες της σε ασθενείς με βελτίωση του προσδόκιμου επιβίωσης τους πρέπει να μπορούν να αποφευχθούν ή έστω να υποστραφούν. Εκτίμηση της οστικής κατάστασης αλλά και της μυϊκής λειτουργίας πρέπει να γίνεται κατά την έναρξη και κατά την διάρκεια της ADT-θεραπείας. Μελλοντικές καλά σχεδιασμένες, προοπτικές, ελεγχόμενες μελέτες απαιτούνται προκειμένου να αξιολογηθεί η δράση της ADT-αγωγής, που προς το παρόν δεν υπάρχουν. Επιπλέον μεγαλύτερης έκτασης αναδρομικές μελέτες θα φανερώσουν την πραγματική αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών σχημάτων καθώς και την ασφάλεια χορήγησης τους σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη.

*« Η ολοκλήρωση της εργασίας αυτής έγινε στο πλαίσιο της υλοποίησης του μεταπτυχιακού προγράμματος το οποίο συγχρηματοδοτήθηκε μέσω της Πράξης 'Πρόγραμμα χορήγησης υποτροφιών ΙΚΥ με διαδικασία εξατομικευμένης αξιολόγησης ακαδημαϊκού έτους 2012-2013' από πόρους του Ε.Π. 'Εκπαίδευση και Διά Βίου Μάθηση» του Ευρωπαϊκού Ταμείου (ΕΚΤ) και του ΕΣΠΑ (2007-2013)»*

## Βιβλιογραφία

1. Bonfil RD, Chinni S, Fridman R, Kim HR, Cher ML. Proteases, growth factors, chemokines, and the microenvironment in prostate cancer bone metastasis. *Urologic oncology* 2007;25:407-11.
2. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, et al. [EAU guidelines on prostate cancer. Part I: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease]. *Actas urologicas espanolas* 2011;35:501-14.
3. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians* 2011;61:69-90.
4. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *European urology* 2012;61:1079-92.
5. Roehrborn CG, Black LK. The economic burden of prostate cancer. *BJU international* 2011;108:806-13.
6. Scosyrev E, Wu G, Mohile S, Messing EM. Prostate-specific antigen screening for prostate cancer and the risk of overt metastatic disease at presentation: analysis of trends over time. *Cancer* 2012;118:5768-76.
7. Koutsilieris M. Osteoblastic metastasis in advanced prostate cancer. *Anticancer research* 1993;13:443-9.
8. Koutsilieris M. Skeletal metastases in advanced prostate cancer: cell biology and therapy. *Critical reviews in oncology/hematology* 1995;18:51-64.
9. Koutsilieris M, Sourla A, Pelletier G, Doillon CJ. Three-dimensional type I collagen gel system for the study of osteoblastic metastases produced by metastatic prostate cancer. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 1994;9:1823-32.
10. Sourla A, Doillon C, Koutsilieris M. Three-dimensional type I collagen gel system containing MG-63 osteoblasts-like cells as a model for studying local bone reaction caused by metastatic cancer cells. *Anticancer research* 1996;16:2773-80.
11. Norgaard M, Jensen AO, Jacobsen JB, Cetin K, Fryzek JP, Sorensen HT. Skeletal related events, bone metastasis and survival of prostate cancer: a population based cohort study in Denmark (1999 to 2007). *The Journal of urology* 2010;184:162-7.
12. Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2006;12:6243s-9s.

13. Hess KR, Varadhachary GR, Taylor SH, et al. Metastatic patterns in adenocarcinoma. *Cancer* 2006;106:1624-33.
14. Bubendorf L, Schopfer A, Wagner U, et al. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Human pathology* 2000;31:578-83.
15. Roudier MP, True LD, Higano CS, et al. Phenotypic heterogeneity of end-stage prostate carcinoma metastatic to bone. *Human pathology* 2003;34:646-53.
16. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer treatment reviews* 2001;27:165-76.
17. Mundy GR. Mechanisms of bone metastasis. *Cancer* 1997;80:1546-56.
18. McMurtry CT, McMurtry JM. Metastatic prostate cancer: complications and treatment. *Journal of the American Geriatrics Society* 2003;51:1136-42.
19. Koutsilieris M, Tolis G. Gonadotropin-releasing hormone agonistic analogues in the treatment of advanced prostatic carcinoma. *The Prostate* 1983;4:569-77.
20. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *Jama* 1999;281:1591-7.
21. Tolis G, Faure N, Koutsilieris M, et al. Suppression of testicular steroidogenesis by the GnRH agonistic analogue Buserelin (HOE-766) in patients with prostatic cancer: studies in relation to dose and route of administration. *Journal of steroid biochemistry* 1983;19:995-8.
22. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889. *Cancer metastasis reviews* 1989;8:98-101.
23. Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nature reviews Cancer* 2002;2:584-93.
24. Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *Discovery medicine* 2004;4:144-8.
25. Ibrahim T, Flamini E, Mercatali L, Sacanna E, Serra P, Amadori D. Pathogenesis of osteoblastic bone metastases from prostate cancer. *Cancer* 2010;116:1406-18.
26. Charlesworth PJ, Harris AL. Mechanisms of disease: angiogenesis in urologic malignancies. *Nature clinical practice Urology* 2006;3:157-69.
27. Dimitriadou V, Mecheri S, Koutsilieris M, Fraser W, Al-Daccak R, Mourad W. Expression of functional major histocompatibility complex class II molecules on HMC-1 human mast cells. *Journal of leukocyte biology* 1998;64:791-9.
28. Dimitriadou V, Koutsilieris M. Mast cell-tumor cell interactions: for or against tumour growth and metastasis? *Anticancer research* 1997;17:1541-9.

29. Janvier R, Sourla A, Koutsilieris M, Doillon CJ. Stromal fibroblasts are required for PC-3 human prostate cancer cells to produce capillary-like formation of endothelial cells in a three-dimensional co-culture system. *Anticancer research* 1997;17:1551-7.
30. Rennebeck G, Martelli M, Kyprianou N. Anoikis and survival connections in the tumor microenvironment: is there a role in prostate cancer metastasis? *Cancer research* 2005;65:11230-5.
31. Rosol TJ, Tannehill-Gregg SH, LeRoy BE, Mandl S, Contag CH. Animal models of bone metastasis. *Cancer* 2003;97:748-57.
32. Chay CH, Cooper CR, Gendernalik JD, et al. A functional thrombin receptor (PAR1) is expressed on bone-derived prostate cancer cell lines. *Urology* 2002;60:760-5.
33. Walz DA, Fenton JW. The role of thrombin in tumor cell metastasis. *Invasion & metastasis* 1994;14:303-8.
34. Wu JD, Higgins LM, Steinle A, Cosman D, Haugk K, Plymate SR. Prevalent expression of the immunostimulatory MHC class I chain-related molecule is counteracted by shedding in prostate cancer. *The Journal of clinical investigation* 2004;114:560-8.
35. Blades RA, Keating PJ, McWilliam LJ, George NJ, Stern PL. Loss of HLA class I expression in prostate cancer: implications for immunotherapy. *Urology* 1995;46:681-6; discussion 6-7.
36. Batson OV. The vertebral system of veins as a means for cancer dissemination. *Progress in clinical cancer* 1967;3:1-18.
37. Ghossein RA, Scher HI, Gerald WL, et al. Detection of circulating tumor cells in patients with localized and metastatic prostatic carcinoma: clinical implications. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1995;13:1195-200.
38. Karamanolakis D, Bogdanos J, Sourla A, et al. Molecular evidence-based use of bone resorption-targeted therapy in prostate cancer patients at high risk for bone involvement. *Molecular medicine* 2002;8:667-75.
39. Mitsiades CS, Lembessis P, Sourla A, Milathianakis C, Tsintavis A, Koutsilieris M. Molecular staging by RT-pCR analysis for PSA and PSMA in peripheral blood and bone marrow samples is an independent predictor of time to biochemical failure following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *Clinical & experimental metastasis* 2004;21:495-505.
40. Lehr JE, Pienta KJ. Preferential adhesion of prostate cancer cells to a human bone marrow endothelial cell line. *Journal of the National Cancer Institute* 1998;90:118-23.



41. Honn KV, Tang DG. Adhesion molecules and tumor cell interaction with endothelium and subendothelial matrix. *Cancer metastasis reviews* 1992;11:353-75.
42. Bogdanos J, Karamanolakis D, Tenta R, et al. Endocrine/paracrine/autocrine survival factor activity of bone microenvironment participates in the development of androgen ablation and chemotherapy refractoriness of prostate cancer metastasis in skeleton. *Endocrine-related cancer* 2003;10:279-89.
43. Koutsilieris M, Bogdanos J, Milathianakis C, et al. Combination therapy using LHRH and somatostatin analogues plus dexamethasone in androgen ablation refractory prostate cancer patients with bone involvement: a bench to bedside approach. *Expert opinion on investigational drugs* 2006;15:795-804.
44. Koutsilieris M, Mitsiades C, Sourla A. Insulin-like growth factor I and urokinase-type plasminogen activator bioregulation system as a survival mechanism of prostate cancer cells in osteoblastic metastases: development of anti-survival factor therapy for hormone-refractory prostate cancer. *Molecular medicine* 2000;6:251-67.
45. Koutsilieris M, Tzanela M, Dimopoulos T. Novel concept of antisurvival factor (ASF) therapy produces an objective clinical response in four patients with hormone-refractory prostate cancer: case report. *The Prostate* 1999;38:313-6.
46. Hsu H, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1999;96:3540-5.
47. Mori K, Le Goff B, Charrier C, Battaglia S, Heymann D, Redini F. DU145 human prostate cancer cells express functional receptor activator of NFkappaB: new insights in the prostate cancer bone metastasis process. *Bone* 2007;40:981-90.
48. Fizazi K, Yang J, Peleg S, et al. Prostate cancer cells-osteoblast interaction shifts expression of growth/survival-related genes in prostate cancer and reduces expression of osteoprotegerin in osteoblasts. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2003;9:2587-97.
49. Koutsilieris M, Frenette G, Lazure C, Lehoux JG, Govindan MV, Polychronakos C. Urokinase-type plasminogen activator: a paracrine factor regulating the bioavailability of IGFs in PA-III cell-induced osteoblastic metastases. *Anticancer research* 1993;13:481-6.
50. Koutsilieris M, Rabbani SA, Bennett HP, Goltzman D. Characteristics of prostate-derived growth factors for cells of the osteoblast phenotype. *The Journal of clinical investigation* 1987;80:941-6.

51. Polychronakos C, Jantly U, Lehoux JG, Koutsilieris M. Mitogenic effects of insulin and insulin-like growth factors on PA-III rat prostate adenocarcinoma cells: characterization of the receptors involved. *The Prostate* 1991;19:313-21.
52. Zhang J, Dai J, Qi Y, et al. Osteoprotegerin inhibits prostate cancer-induced osteoclastogenesis and prevents prostate tumor growth in the bone. *The Journal of clinical investigation* 2001;107:1235-44.
53. Koutsilieris M, Rabbani SA, Goltzman D. Selective osteoblast mitogens can be extracted from prostatic tissue. *The Prostate* 1986;9:109-15.
54. Koutsilieris M, Rabbani SA, Goltzman D. Effects of human prostatic mitogens on rat bone cells and fibroblasts. *The Journal of endocrinology* 1987;115:447-54.
55. Koutsilieris M, Mitsiades CS, Bogdanos J, et al. Combination of somatostatin analog, dexamethasone, and standard androgen ablation therapy in stage D3 prostate cancer patients with bone metastases. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2004;10:4398-405.
56. Nelson JB, Hedican SP, George DJ, et al. Identification of endothelin-1 in the pathophysiology of metastatic adenocarcinoma of the prostate. *Nature medicine* 1995;1:944-9.
57. Tenta R, Sourla A, Lembessis P, Luu-The V, Koutsilieris M. Bone microenvironment-related growth factors, zoledronic acid and dexamethasone differentially modulate PTHrP expression in PC-3 prostate cancer cells. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme* 2005;37:593-601.
58. Koutsilieris M, Polychronakos C. Proteinolytic activity against IGF-binding proteins involved in the paracrine interactions between prostate adenocarcinoma cells and osteoblasts. *Anticancer research* 1992;12:905-10.
59. Mitsiades CS, Koutsilieris M. Molecular biology and cellular physiology of refractoriness to androgen ablation therapy in advanced prostate cancer. *Expert opinion on investigational drugs* 2001;10:1099-115.
60. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute* 2002;94:1458-68.
61. Msaouel P, Pissimissis N, Halapas A, Koutsilieris M. Mechanisms of bone metastasis in prostate cancer: clinical implications. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism* 2008;22:341-55.

62. Crawford ED, Schutz MJ, Clejan S, et al. The effect of digital rectal examination on prostate-specific antigen levels. *Jama* 1992;267:2227-8.
63. Catalona WJ, Richie JP, deKernion JB, et al. Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *The Journal of urology* 1994;152:2031-6.
64. Stamey TA. Making the most out of six systematic sextant biopsies. *Urology* 1995;45:2-12.
65. Gleave ME, Coupland D, Drachenberg D, et al. Ability of serum prostate-specific antigen levels to predict normal bone scans in patients with newly diagnosed prostate cancer. *Urology* 1996;47:708-12.
66. Smith MR, Cook RJ, Coleman R, et al. Predictors of skeletal complications in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *Urology* 2007;70:315-9.
67. Hopkins SC, Nissenkorn I, Palmieri GM, Ikard M, Moinuddin M, Soloway MS. Serial spot hydroxyproline/creatinine ratios in metastatic prostatic cancer. *The Journal of urology* 1983;129:319-23.
68. Noguchi M, Yahara J, Noda S. Serum levels of bone turnover markers parallel the results of bone scintigraphy in monitoring bone activity of prostate cancer. *Urology* 2003;61:993-8.
69. Bogdanos J, Karamanolakis D, Milathianakis C, Repousis P, Tsintavis A, Koutsilieris M. Combined androgen blockade-induced anemia in prostate cancer patients without bone involvement. *Anticancer research* 2003;23:1757-62.
70. Smith MR, Cook R, Lee KA, Nelson JB. Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer. *Cancer* 2011;117:2077-85.
71. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011;377:813-22.
72. Smith MR, Kabbinavar F, Saad F, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005;23:2918-25.
73. Labrie F, Dupont A, Cusan L, et al. Downstaging of localized prostate cancer by neoadjuvant therapy with flutamide and luproin: the first controlled and randomized trial. *Clinical and investigative medicine Medecine clinique et experimentale* 1993;16:499-509.

74. Labrie F, Dupont A, Suburu R, et al. Optimized strategy for detection of early stage, curable prostate cancer: role of prescreening with prostate-specific antigen. *Clinical and investigative medicine Medecine clinique et experimentale* 1993;16:425-39.
75. Koutsilieris M, Laroche B, Thabet M, Fradet Y. The assessment of disease aggressivity in stage D2 prostate cancer patients (review). *Anticancer research* 1990;10:333-6.
76. Athanassiadou P, Grapsa D. Recent advances in the detection of bone marrow micrometastases: A promising area for research or just another false hope? A review of the literature. *Cancer metastasis reviews* 2006;25:507-19.
77. Lembessis P, Msaouel P, Halapas A, et al. Combined androgen blockade therapy can convert RT-PCR detection of prostate-specific antigen (PSA) and prostate-specific membrane antigen (PSMA) transcripts from positive to negative in the peripheral blood of patients with clinically localized prostate cancer and increase biochemical failure-free survival after curative therapy. *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC* 2007;45:1488-94.
78. Mitropapas G, Nezos A, Halapas A, et al. Molecular detection of tyrosinase transcripts in peripheral blood from patients with malignant melanoma: correlation of PCR sensitivity threshold with clinical and pathologic disease characteristics. *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC* 2006;44:1403-9.
79. de Cremoux P, Ravery V, Podgorniak MP, et al. Value of the preoperative detection of prostate-specific-antigen-positive circulating cells by nested RT-PCR in patients submitted to radical prostatectomy. *European urology* 1997;32:69-74.
80. Bogdanos J, Karamanolakis D, Milathianakis K, et al. Epoetin beta (NeoRecormon) corrects anaemia in patients with hormone-refractory prostate cancer and bone metastases. *Anticancer research* 2004;24:1957-61.
81. Koutsilieris M, Reyes-Moreno C, Sourla A, Dimitriadou V, Choki I. Growth factors mediate glucocorticoid receptor function and dexamethasone-induced regression of osteoblastic lesions in hormone refractory prostate cancer. *Anticancer research* 1997;17:1461-5.
82. Kruit A, Reyes-Moreno C, Newling DW, Geldof A, Koutsilieris M. Response of PC-3 prostate cancer cells to combination therapy using irradiation with glucocorticoids or doxorubicin. *Anticancer research* 1999;19:3153-6.
83. Reyes-Moreno C, Koutsilieris M. Glucocorticoid receptor function possibly modulates cell-cell interactions in osteoblastic metastases on rat skeleton. *Clinical & experimental metastasis* 1997;15:205-17.

84. Koutsilieris M, Dimopoulos T, Milathianakis C, et al. Combination of somatostatin analogues and dexamethasone (anti-survival-factor concept) with luteinizing hormone-releasing hormone in androgen ablation-refractory prostate cancer with bone metastasis. *BJU international* 2007;100 Suppl 2:60-2.
85. Msaouel P, Diamanti E, Tzanela M, Koutsilieris M. Luteinising hormone-releasing hormone antagonists in prostate cancer therapy. *Expert opinion on emerging drugs* 2007;12:285-99.
86. Reyes-Moreno C, Frenette G, Boulanger J, Lavergne E, Govindan MV, Koutsilieris M. Mediation of glucocorticoid receptor function by transforming growth factor beta 1 expression in human PC-3 prostate cancer cells. *The Prostate* 1995;26:260-9.
87. Davies PH, Stewart SE, Lancranjan L, Sheppard MC, Stewart PM. Long-term therapy with long-acting octreotide (Sandostatin-LAR) for the management of acromegaly. *Clinical endocrinology* 1998;48:311-6.
88. Dimopoulos MA, Kiamouris C, Gika D, et al. Combination of LHRH analog with somatostatin analog and dexamethasone versus chemotherapy in hormone-refractory prostate cancer: a randomized phase II study. *Urology* 2004;63:120-5.
89. Koutsilieris M, Mitsiades C, Dimopoulos T, Ioannidis A, Ntounis A, Lambou T. A combination therapy of dexamethasone and somatostatin analog reintroduces objective clinical responses to LHRH analog in androgen ablation-refractory prostate cancer patients. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2001;86:5729-36.
90. Mitsiades CS, Bogdanos J, Karamanolakis D, Milathianakis C, Dimopoulos T, Koutsilieris M. Randomized controlled clinical trial of a combination of somatostatin analog and dexamethasone plus zoledronate vs. zoledronate in patients with androgen ablation-refractory prostate cancer. *Anticancer research* 2006;26:3693-700.
91. Chinni SR, Sivalogan S, Dong Z, et al. CXCL12/CXCR4 signaling activates Akt-1 and MMP-9 expression in prostate cancer cells: the role of bone microenvironment-associated CXCL12. *The Prostate* 2006;66:32-48.
92. Bonfil RD, Sabbota A, Nabha S, et al. Inhibition of human prostate cancer growth, osteolysis and angiogenesis in a bone metastasis model by a novel mechanism-based selective gelatinase inhibitor. *International journal of cancer Journal international du cancer* 2006;118:2721-6.
93. Dong Z, Bonfil RD, Chinni S, et al. Matrix metalloproteinase activity and osteoclasts in experimental prostate cancer bone metastasis tissue. *The American journal of pathology* 2005;166:1173-86.

94. Nemeth JA, Yousif R, Herzog M, et al. Matrix metalloproteinase activity, bone matrix turnover, and tumor cell proliferation in prostate cancer bone metastasis. *Journal of the National Cancer Institute* 2002;94:17-25.
95. Holmbeck K, Bianco P, Pidoux I, et al. The metalloproteinase MT1-MMP is required for normal development and maintenance of osteocyte processes in bone. *Journal of cell science* 2005;118:147-56.
96. Upadhyay J, Shekarriz B, Nemeth JA, et al. Membrane type 1-matrix metalloproteinase (MT1-MMP) and MMP-2 immunolocalization in human prostate: change in cellular localization associated with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 1999;5:4105-10.
97. Bonfil RD, Dong Z, Trindade Filho JC, et al. Prostate cancer-associated membrane type 1-matrix metalloproteinase: a pivotal role in bone response and intraosseous tumor growth. *The American journal of pathology* 2007;170:2100-11.
98. Schlondorff J, Lum L, Blobel CP. Biochemical and pharmacological criteria define two shedding activities for TRANCE/OPGL that are distinct from the tumor necrosis factor alpha convertase. *The Journal of biological chemistry* 2001;276:14665-74.
99. Bergsten E, Uutela M, Li X, et al. PDGF-D is a specific, protease-activated ligand for the PDGF beta-receptor. *Nature cell biology* 2001;3:512-6.
100. Ustach CV, Kim HR. Platelet-derived growth factor D is activated by urokinase plasminogen activator in prostate carcinoma cells. *Molecular and cellular biology* 2005;25:6279-88.
101. Ustach CV, Taube ME, Hurst NJ, Jr., et al. A potential oncogenic activity of platelet-derived growth factor d in prostate cancer progression. *Cancer research* 2004;64:1722-9.
102. Guise TA, Mundy GR. Cancer and bone. *Endocrine reviews* 1998;19:18-54.
103. Cooper CR, Chay CH, Gendernalik JD, et al. Stromal factors involved in prostate carcinoma metastasis to bone. *Cancer* 2003;97:739-47.
104. Lafleur MA, Hollenberg MD, Atkinson SJ, Knauper V, Murphy G, Edwards DR. Activation of pro-(matrix metalloproteinase-2) (pro-MMP-2) by thrombin is membrane-type-MMP-dependent in human umbilical vein endothelial cells and generates a distinct 63 kDa active species. *The Biochemical journal* 2001;357:107-15.
105. Romanov VI, Goligorsky MS. RGD-recognizing integrins mediate interactions of human prostate carcinoma cells with endothelial cells in vitro. *The Prostate* 1999;39:108-18.
106. Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. *Science* 2000;289:1504-8.

107. Pecheur I, Peyruchaud O, Serre CM, et al. Integrin alpha(v)beta3 expression confers on tumor cells a greater propensity to metastasize to bone. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 2002;16:1266-8.
108. Bakewell SJ, Nestor P, Prasad S, et al. Platelet and osteoclast beta3 integrins are critical for bone metastasis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2003;100:14205-10.
109. Bezzi M, Hasmim M, Bieler G, Dormond O, Ruegg C. Zoledronate sensitizes endothelial cells to tumor necrosis factor-induced programmed cell death: evidence for the suppression of sustained activation of focal adhesion kinase and protein kinase B/Akt. *The Journal of biological chemistry* 2003;278:43603-14.
110. Heikkila P, Teronen O, Moilanen M, et al. Bisphosphonates inhibit stromelysin-1 (MMP-3), matrix metalloelastase (MMP-12), collagenase-3 (MMP-13) and enamelysin (MMP-20), but not urokinase-type plasminogen activator, and diminish invasion and migration of human malignant and endothelial cell lines. *Anti-cancer drugs* 2002;13:245-54.
111. Corey E, Brown LG, Quinn JE, et al. Zoledronic acid exhibits inhibitory effects on osteoblastic and osteolytic metastases of prostate cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2003;9:295-306.
112. Cooper CR, Pienta KJ. Cell adhesion and chemotaxis in prostate cancer metastasis to bone: a minireview. *Prostate cancer and prostatic diseases* 2000;3:6-12.
113. Taichman RS, Cooper C, Keller ET, Pienta KJ, Taichman NS, McCauley LK. Use of the stromal cell-derived factor-1/CXCR4 pathway in prostate cancer metastasis to bone. *Cancer research* 2002;62:1832-7.
114. Saad F, Schulman CC. Role of bisphosphonates in prostate cancer. *European urology* 2004;45:26-34.
115. Noda M, Camilliere JJ. In vivo stimulation of bone formation by transforming growth factor-beta. *Endocrinology* 1989;124:2991-4.
116. Sampath TK, Maliakal JC, Hauschka PV, et al. Recombinant human osteogenic protein-1 (hOP-1) induces new bone formation in vivo with a specific activity comparable with natural bovine osteogenic protein and stimulates osteoblast proliferation and differentiation in vitro. *The Journal of biological chemistry* 1992;267:20352-62.
117. Steiner MS, Zhou ZZ, Tonb DC, Barrack ER. Expression of transforming growth factor-beta 1 in prostate cancer. *Endocrinology* 1994;135:2240-7.

118. Harris SE, Harris MA, Mahy P, Wozney J, Feng JQ, Mundy GR. Expression of bone morphogenetic protein messenger RNAs by normal rat and human prostate and prostate cancer cells. *The Prostate* 1994;24:204-11.
119. Alam AS, Gallagher A, Shankar V, et al. Endothelin inhibits osteoclastic bone resorption by a direct effect on cell motility: implications for the vascular control of bone resorption. *Endocrinology* 1992;130:3617-24.
120. Langenstroer P, Tang R, Shapiro E, Divish B, Opgenorth T, Lepor H. Endothelin-1 in the human prostate: tissue levels, source of production and isometric tension studies. *The Journal of urology* 1993;150:495-9.
121. Clarke NW, McClure J, George NJ. Morphometric evidence for bone resorption and replacement in prostate cancer. *British journal of urology* 1991;68:74-80.
122. Nelson JB, Nabulsi AA, Vogelzang NJ, et al. Suppression of prostate cancer induced bone remodeling by the endothelin receptor A antagonist atrasentan. *The Journal of urology* 2003;169:1143-9.
123. Mayahara H, Ito T, Nagai H, et al. In vivo stimulation of endosteal bone formation by basic fibroblast growth factor in rats. *Growth factors* 1993;9:73-80.
124. Bilhartz DL, Tindall DJ, Oesterling JE. Prostate-specific antigen and prostatic acid phosphatase: biomolecular and physiologic characteristics. *Urology* 1991;38:95-102.
125. Garnero P, Buchs N, Zekri J, Rizzoli R, Coleman RE, Delmas PD. Markers of bone turnover for the management of patients with bone metastases from prostate cancer. *British journal of cancer* 2000;82:858-64.
126. Demers LM, Costa L, Lipton A. Biochemical markers and skeletal metastases. *Cancer* 2000;88:2919-26.
127. Berruti A, Dogliotti L, Tucci M, Tarabuzzi R, Fontana D, Angeli A. Metabolic bone disease induced by prostate cancer: rationale for the use of bisphosphonates. *The Journal of urology* 2001;166:2023-31.
128. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *The New England journal of medicine* 2008;358:1250-61.
129. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, et al. Survival following primary androgen deprivation therapy among men with localized prostate cancer. *Jama* 2008;300:173-81.
130. Serafini AN, Houston SJ, Resche I, et al. Palliation of pain associated with metastatic bone cancer using samarium-153 lexidronam: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1998;16:1574-81.



131. Sartor O, Reid RH, Hoskin PJ, et al. Samarium-153-Lexidronam complex for treatment of painful bone metastases in hormone-refractory prostate cancer. *Urology* 2004;63:940-5.
132. Oosterhof GO, Roberts JT, de Reijke TM, et al. Strontium(89) chloride versus palliative local field radiotherapy in patients with hormonal escaped prostate cancer: a phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Genitourinary Group. *European urology* 2003;44:519-26.
133. Heidenreich A, Hofmann R, Engelmann UH. The use of bisphosphonate for the palliative treatment of painful bone metastasis due to hormone refractory prostate cancer. *The Journal of urology* 2001;165:136-40.
134. Mason MD, Sydes MR, Glaholm J, et al. Oral sodium clodronate for nonmetastatic prostate cancer--results of a randomized double-blind placebo-controlled trial: Medical Research Council PR04 (ISRCTN61384873). *Journal of the National Cancer Institute* 2007;99:765-76.
135. Heidegger I, Massoner P, Eder IE, et al. Novel therapeutic approaches for the treatment of castration-resistant prostate cancer. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 2013;138:248-56.
136. Wang D, Tindall DJ. Androgen action during prostate carcinogenesis. *Methods in molecular biology* 2011;776:25-44.
137. Culig Z, Klocker H, Bartsch G, Hobisch A. Androgen receptors in prostate cancer. *Endocrine-related cancer* 2002;9:155-70.
138. Ferraldeschi R, Pezaro C, Karavasilis V, de Bono J. Abiraterone and novel antiandrogens: overcoming castration resistance in prostate cancer. *Annual review of medicine* 2013;64:1-13.
139. Mitsiades N, Sung CC, Schultz N, et al. Distinct patterns of dysregulated expression of enzymes involved in androgen synthesis and metabolism in metastatic prostate cancer tumors. *Cancer research* 2012;72:6142-52.
140. Nadiminty N, Gao AC. Mechanisms of persistent activation of the androgen receptor in CRPC: recent advances and future perspectives. *World journal of urology* 2012;30:287-95.
141. Haile S, Sadar MD. Androgen receptor and its splice variants in prostate cancer. *Cellular and molecular life sciences : CMLS* 2011;68:3971-81.
142. Waltering KK, Urbanucci A, Visakorpi T. Androgen receptor (AR) aberrations in castration-resistant prostate cancer. *Molecular and cellular endocrinology* 2012;360:38-43.

143. Reid AH, Attard G, Barrie E, de Bono JS. CYP17 inhibition as a hormonal strategy for prostate cancer. *Nature clinical practice Urology* 2008;5:610-20.
144. Acharya M, Gonzalez M, Mannens G, et al. A phase I, open-label, single-dose, mass balance study of <sup>14</sup>C-labeled abiraterone acetate in healthy male subjects. *Xenobiotica; the fate of foreign compounds in biological systems* 2013;43:379-89.
145. Turitto G, Di Bisceglie M, Moraca L, et al. [Abiraterone acetate: a novel therapeutic option in hormone-refractory prostate cancer]. *Recenti progressi in medicina* 2012;103:74-8.
146. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *The New England journal of medicine* 2011;364:1995-2005.
147. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *The New England journal of medicine* 2013;368:138-48.
148. Lau YK, Chadha MK, Litwin A, Trump DL. A dramatic, objective antiandrogen withdrawal response: case report and review of the literature. *Journal of hematology & oncology* 2008;1:21.
149. Sahu B, Laakso M, Ovaska K, et al. Dual role of FoxA1 in androgen receptor binding to chromatin, androgen signalling and prostate cancer. *The EMBO journal* 2011;30:3962-76.
150. Belikov S, Oberg C, Jaaskelainen T, Rahkama V, Palvimo JJ, Wrangé O. FoxA1 corrupts the antiandrogenic effect of bicalutamide but only weakly attenuates the effect of MDV3100 (Enzalutamide). *Molecular and cellular endocrinology* 2013;365:95-107.
151. Mukherji D, Pezaro CJ, De-Bono JS. MDV3100 for the treatment of prostate cancer. *Expert opinion on investigational drugs* 2012;21:227-33.
152. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *The New England journal of medicine* 2012;367:1187-97.
153. Ryan CJ, Tindall DJ. Androgen receptor rediscovered: the new biology and targeting the androgen receptor therapeutically. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2011;29:3651-8.
154. Yamaoka M, Hara T, Hitaka T, et al. Orteronel (TAK-700), a novel non-steroidal 17,20-lyase inhibitor: effects on steroid synthesis in human and monkey adrenal cells and serum steroid levels in cynomolgus monkeys. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 2012;129:115-28.
155. Courtney KD, Taplin ME. The evolving paradigm of second-line hormonal therapy options for castration-resistant prostate cancer. *Current opinion in oncology* 2012;24:272-7.

156. Li Y, Chan SC, Brand LJ, Hwang TH, Silverstein KA, Dehm SM. Androgen receptor splice variants mediate enzalutamide resistance in castration-resistant prostate cancer cell lines. *Cancer research* 2013;73:483-9.
157. Yang YC, Meimetis LG, Tien AH, et al. Spongian diterpenoids inhibit androgen receptor activity. *Molecular cancer therapeutics* 2013;12:621-31.
158. Sturge J, Caley MP, Waxman J. Bone metastasis in prostate cancer: emerging therapeutic strategies. *Nature reviews Clinical oncology* 2011;8:357-68.
159. Nabhan C, Parsons B, Touloukian EZ, Stadler WM. Novel approaches and future directions in castration-resistant prostate cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2011;22:1948-57.
160. James ND, Caty A, Payne H, et al. Final safety and efficacy analysis of the specific endothelin A receptor antagonist zibotentan (ZD4054) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and bone metastases who were pain-free or mildly symptomatic for pain: a double-blind, placebo-controlled, randomized Phase II trial. *BJU international* 2010;106:966-73.
161. Nelson JB, Fizazi K, Miller K, et al. Phase 3, randomized, placebo-controlled study of zibotentan (ZD4054) in patients with castration-resistant prostate cancer metastatic to bone. *Cancer* 2012;118:5709-18.
162. Miller K, Moul JW, Gleave M, et al. Phase III, randomized, placebo-controlled study of once-daily oral zibotentan (ZD4054) in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Prostate cancer and prostatic diseases* 2013;16:187-92.
163. Zhou G, Levitsky H. Towards curative cancer immunotherapy: overcoming posttherapy tumor escape. *Clinical & developmental immunology* 2012;2012:124187.
164. Kantoff PW, Schuetz TJ, Blumenstein BA, et al. Overall survival analysis of a phase II randomized controlled trial of a Poxviral-based PSA-targeted immunotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010;28:1099-105.
165. Specenier P. Ipilimumab in melanoma. *Expert review of anticancer therapy* 2012;12:1511-21.
166. Madan RA, Mohebtash M, Arlen PM, et al. Ipilimumab and a poxviral vaccine targeting prostate-specific antigen in metastatic castration-resistant prostate cancer: a phase 1 dose-escalation trial. *The Lancet Oncology* 2012;13:501-8.
167. Kelly WK, Halabi S, Carducci M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial comparing docetaxel and prednisone with or without bevacizumab in men with

metastatic castration-resistant prostate cancer: CALGB 90401. *Journal of clinical oncology* : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2012;30:1534-40.