



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΒΡΑΒΕΙΟ ΑΚΑΔΗΜΙΑΣ ΑΘΗΝΩΝ 1998

ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΗ

ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ

Τόμος 8^{ος} | Τεύχος 2 | Απρίλιος-Ιούνιος 2006

ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

(Μέρος Α')

+ Πρωτεΐνες RHO και καρκίνος

+ Οστικές Επιπλοκές της
Θεραπείας για Προστατικό Καρκίνο



ΠΑΡΕΡΧΟΜΕΝΟ
ΤΕΛΟΣ
Της Γραφείας
ΚΕΜΠ ΑΘ.
Ασπ. Αδων. 2187

ΚΩΔ. 3912

Οστικές Επιπλοκές της Θεραπείας για Προστατικό Καρκίνο.

Πέτρος Σουτυουλίδης¹, Ειρήνη Ασουχίδου², Αθανάσιος Μπαντής³

1. F.E.B.U. Ουρολόγος, Επιμελητής Β' Π.Γ.Ν.Αλεξ/λης

2. Ανασθησιολόγος

3. Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών, Ουρολόγος, Επιμελητής Β' Π.Γ.Ν.Αλεξ/λης

Η εφαρμογή του ανδρογονικού αποκλεισμού ως θεραπευτική επιλογή για τους ασθενείς με μεταστατικό ή τοπικά προχωρημένο καρκίνο του προστάτη αποτελεί μια συνηθισμένη πλέον πρακτική στην καθημερινή ουρολογική πράξη. Αυτό οφείλεται στην αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα του ανδρογονικού αποκλεισμού τόσο στην βελτίωση των συμπτωμάτων, όσο και στην επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου. Ωστόσο οι παρενέργειες του ανδρογονικού αποκλεισμού στον οστικό μεταβολισμό και ο βαθμός συμμετοχής του στην εμφάνιση οστεοπόρωσης και παθολογικών καταγμάτων δεν είχαν, μέχρι πρόσφατα, αποτελέσει αντικείμενο συστηματικής έρευνας.

Η συχνότητα εμφάνισης οστεοπορωτικών αλλοιώσεων και καταγμάτων σε ασθενείς υπό ανδρογονικό αποκλεισμό για καρκίνο του προστάτη δεν έχει με ακρίβεια καταγραφεί, παρά το γεγονός ότι τόσο ο χειρουργικός, όσο και ο φαρμακευτικός ευνουχισμός έχουν αποδεδειγμένα συσχετισθεί με απώλεια οστικής μάζας.

Η απώλεια οστικής μάζας αποτελεί ένα φυσιολογικό φαινόμενο στον γηράσκοντα άνδρα. Ωστόσο η εφαρμογή του ανδρογονικού αποκλεισμού έχει σαν αποτέλεσμα την επιτάχυνση αυτού του φαινομένου.

Σε μια σειρά ασθενών ηλικίας άνω των 50 ετών οι οποίοι εξετάστηκαν για άλλη ουρολογική πάθηση, εκτός από καρκίνο του προστάτη, και δεν είχαν υποβληθεί σε ανδρογονικό αποκλεισμό, βρέθηκε ότι η οστική πυκνότητα τους εμφάνιζε απόκλιση από τις φυσιολογικές τιμές, ενώ σε ποσοστά 12.8% και 10.5% διαπιστώθηκαν οστεοπόρωση στον αυχένα του μηριαίου οστού και στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης αντίστοιχα.¹¹

Σε αντίθεση, ασθενείς υπό ανδρογονικό αποκλεισμό εμφάνισαν σημαντική μείωση της οστικής πυκνότητας σε όλες σχεδόν τις θέσεις που εξετάστηκαν. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής οι ασθενείς υπό ανδρογονικό αποκλεισμό είχαν αφενός σημαντική μείωση της οστικής πυκνότητας σε όλες τις θέσεις του σκελετού που εξετάστηκαν, όσο και αυξημένη συχνότητα διάγνωσης κλινικά σημαντικής οστεοπόρωσης. Σε σχέση με τους άνδρες της ίδιας ηλικίας, η συχνότητα διάγνωσης οστεοπόρωσης διαπιστώθηκε ότι ήταν διπλάσια έως τριπλάσια.¹¹

Αναπόφευκτη συνέπεια της απώλειας οστικής πυκνότητας στον γηράσκοντα άνδρα είναι η αύξηση της συχνότητας οστεοπορωτικών καταγμάτων. Στον γενικό πληθυσμό ανδρών ηλικίας 65-74 ετών ο κίνδυνος κατάγματος στο ισχίο έχει υπολογιστεί στο 0.2% περίπου, αυξανόμενος στο 0.6% περίπου για τις ηλικίες 75-84 ετών.¹² Σε αντίθεση, σε ασθενείς υπό ανδρογονικό αποκλεισμό για καρκίνο του προστάτη ο κίνδυνος κατάγματος είναι έως και 50 φορές μεγαλύτερος, αγγίζοντας το 5%, μετά από 5-8 χρόνια θεραπείας.^{11,13}

Απώλεια οστού και οστεοπορωτικά κατάγματα

Στον γενικό πληθυσμό ο ρυθμός απώλειας οστικής μάζας είναι κατά τι βραδύτερος στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες. Με την είσοδο των γυναικών στην εμμηνόπαυση παρατηρείται μία επιτάχυνση του ρυθμού απώλειας οστικής μάζας προδιαθέτοντας τις γυναίκες σε οστεοπορωτικά κατάγματα περίπου μία δεκαετία νωρίτερα από ότι τους άνδρες. Αυτό δεν σημαίνει βέβαια πως οι άνδρες εμφανίζουν μικρότερη ευαισθησία στις επιπτώσεις που επιφέρει η απώλεια οστική μάζας. Ο υγιής γηράσκων άνδρας θα απωλέσει περίπου το 10% της οστικής του μάζας ανά δεκαετία, περίπου ένας στους εκατό άνδρες άνω των 65 θα υποστεί κάταγμα ισχίου, ενώ αν πρόκειται για άνδρες άνω των 75, το 30% αυτών θα πεθάνουν μέσα στον επόμενο χρόνο από το κάταγμα.¹¹

Στις μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες ο κίνδυνος εμφάνισης οστεοπόρωσης και καταγμάτων εκφράζεται μέσω του T-score. Το T-score αντιστοιχεί στον αριθμό των σταθερών αποκλίσεων (SD) της οστικής πυκνότητας της ασθενούς συγκρινόμενης με την οστική πυκνότητα του μέσου όρου των νέων υγιών ενηλίκων γυναικών. Επομένως ένα T-score έως -1 σταθερή απόκλιση θεωρείται φυσιολογικό, ένα T-score από -1 έως -2.5 θεωρείται οστεοπενία, ενώ μεγαλύτερο από -2.5 ερμηνεύεται ως οστεοπόρωση.¹¹

Παρά το γεγονός ότι οι μετρήσεις αυτές δεν μπορούν να εφαρμοστούν κατά ακριβή αναλογία και στους άνδρες με καρκίνο του προστάτη, έχει υπολογιστεί ότι κάθε μονάδα μείωσης της σταθερής απόκλισης στην μέτρηση της



οστικής πυκνότητας επιφέρει μία αύξηση στον κίνδυνο εμφάνισης παθολογικού κατάγματος κατά 2.5%.^[6] Το γεγονός αυτό υπογραμμίζει με έμφαση την αναγκαιότητα της έγκαιρης διάγνωσης ασθενών με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης οστεοπόρωσης μέσω της μέτρησης της οστικής τους πυκνότητας.

Ο μηχανισμός εμφάνισης οστεοπόρωσης στους άνδρες υπό ανδρογονικό αποκλεισμό δεν διαφέρει σημαντικά από τον αντίστοιχο μηχανισμό στις μετεμηνιόπαυσιακές γυναίκες. Στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση, η έλλειψη των οιστρογόνων και της ρυθμιστικής τους δράσης στον οστικό μεταβολισμό αυξάνουν τον κίνδυνο για οστεοπόρωση και παθολογικά κατάγματα. Κατά αντιστοιχία στους άνδρες υπό ανδρογονικό αποκλεισμό η στέρση των ανδρογόνων οδηγεί στον ίδιο παρονομαστή, την εμφάνιση οστεοπόρωσης. Στους άνδρες αυτούς ωστόσο εκτός από την έλλειψη της απευθείας αναβολικής δράσης των ανδρογόνων στον οστικό μεταβολισμό, λειτουργεί και ένας δεύτερος μηχανισμός. Ως γνωστό υπό φυσιολογικές συνθήκες η τεστοστερόνη μεταβολίζεται σε οιστρογόνα στον οστίτη ιστό, με αποτέλεσμα την μείωση της οστεοκλαστικής δραστηριότητας και την προστατευτική δράση στο οστό. Επομένως στους ασθενείς υπό ανδρογονικό αποκλεισμό η καταστολή των ανδρογόνων αίρει την προστατευτική επίδραση και των οιστρογόνων στα οστά και αυξάνει περαιτέρω τον κίνδυνο οστεοπόρωσης.^[7]

Μία από τις πρώτες μελέτες που σχεδιάστηκαν με σκοπό να μετρήσουν τον βαθμό και τον ρυθμό απώλειας οστικής πυκνότητας σε ασθενείς υπό ανδρογονικό αποκλεισμό ήταν αυτή των Daniel et al. Οι συγγραφείς παρακολούθησαν για διάφορα χρονικά διαστήματα, μέχρι 8 χρόνια, 26 άνδρες ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με φαρμακαλογικό ή χειρουργικό ευνουχισμό για τοπικά προχωρημένο καρκίνο του προστάτη. Διαπιστώθηκε ότι κατά τα πρώτα ένα με δύο χρόνια παρακολούθησης οι ασθενείς εμφάνισαν απώλεια της οστικής πυκνότητας στον αυχένα του μηριαίου, της τάξης του 4% το χρόνο κατά μέσο όρο. Μετά τον τέταρτο χρόνο παρακολούθησης ο ρυθμός απώλειας οστικής πυκνότητας περιορίστηκε στο 2% το χρόνο.^[8]

Αντίστοιχες μελέτες από άλλους συγγραφείς κατέδειξαν σημαντική αύξηση της συχνότητας παθολογικών καταγμάτων με ποσοστά πολύ υψηλότερα του αναμενόμενου. Χαρακτηριστική είναι η μελέτη του Melton et al που υπολογίζει την συχνότητα των παθολογικών καταγμάτων στους ασθενείς υπό ανδρογονικό αποκλεισμό να αγγίζει αθροιστικά το 40% μετά από 15 χρόνια θεραπείας.^[9]

Παράγοντες που προδιαθέτουν σε απώλεια οστικής μάζας και σε κατάγματα σε ασθενείς υπό ανδρογονικό αποκλεισμό

Στα πλαίσια της έρευνας National Health and Examination Survey (NHANES III) οι Kiratli et al, μελετώντας συγκριτι-

κά τις τιμές οστικής πυκνότητας 36 ασθενών υπό ανδρογονικό αποκλεισμό με τις αντίστοιχες τιμές μίας ομάδας ελέγχου υγιεινών ανδρών της ίδιας ηλικίας, σε βάθος 10 ετών, αναγνώρισαν τρεις προδιαθεσικούς παραγόντων για την εμφάνιση οστεοπόρωσης: α) την μεγάλη χρονική διάρκεια της θεραπείας, β) τον χειρουργικό ευνουχισμό και γ) την εφαρμογή συνεχόμενου ανδρογονικού αποκλεισμού.^[10]

Στην μελέτη αυτή, οι τιμές οστικής πυκνότητας στο μηριαίο οστό και στην σπονδυλική στήλη εμφάνισαν σταθερή και συνεχή μείωση μετά από τον τέταρτο και μέχρι το δέκατο χρόνο παρακολούθησης, έμμεση ένδειξη της επίδρασης της διάρκειας του ανδρογονικού αποκλεισμού στην οστική πυκνότητα.^[10] Η διάρκεια του ανδρογονικού αποκλεισμού έχει αναγνωρισθεί εξάλλου και ως προδιαθεσικός παράγοντας για την εμφάνιση οστεοπορωτικών καταγμάτων όπως προκύπτει από σχετικές μελέτες.^[4,11]

Παρομοίως οι Krupski et al σε μία μετα-ανάλυση 4494 ασθενών υπό ανδρογονικό αποκλεισμό διάρκειας 7 ετών διαπίστωσαν ότι η χρονική διάρκεια της θεραπείας αποτελεί ισχυρό προγνωστικό παράγοντα για την εμφάνιση οστεοπενίας, κλινικής οστεοπόρωσης και οστεοπορωτικού κατάγματος.^[12] Ωστόσο και σε αντίθεση με ό τι θα περίμενε κανείς, ενδιαφέρον προκαλεί η διαπίστωση ύπαρξης μίας ασθενούς μόνο συσχέτισης μεταξύ των επιπέδων τεστοστερόνης του ορού και της οστικής πυκνότητας μετρούμενης στο μηριαίο οστό και στη σπονδυλική στήλη^[10]. Επιπλέον, στη μελέτη των Diamond et al δεν ανευρέθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων τεστοστερόνης και της συχνότητας οστεοπορωτικών καταγμάτων στη σπονδυλική στήλη.^[13]

Στην ίδια μελέτη του Kiratli et al γίνεται ακόμη σύγκριση μεταξύ ασθενών υπό συνεχόμενο και υπό διαλείποντα ανδρογονικό αποκλεισμό. Η σύγκριση ανέδειξε σημαντικά χαμηλότερες τιμές οστικής πυκνότητας στην ομάδα των ασθενών υπό συνεχόμενο ανδρογονικό αποκλεισμό, 6 χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας.^[10]

Ενδεχομένως όμως το πιο ενδιαφέρον εύρημα που επαναλαμβάνεται σε διάφορες μελέτες όπως αυτή του Kiratli et al, είναι το ότι οι ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε ορχεκτομή εμφάνισαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές οστικής πυκνότητας μετά τον τέταρτο χρόνο από την επέμβαση, χωρίς και πάλι να παρατηρείται καμία συσχέτιση με τα επίπεδα τεστοστερόνης.^[14]

Το θέμα προσέγγισαν στην κλινική μελέτη τους οι Bergstrom et al. Συγκεκριμένα, παρακολούθησαν 12 ασθενείς με καρκίνο του προστάτη που υπεβλήθησαν σε ορχεκτομή, 10 ασθενείς σε συνεχόμενο ανδρογονικό αποκλεισμό και χρησιμοποίησαν σαν ομάδα ελέγχου άλλους 10 ασθενείς χωρίς καρκίνο του προστάτη. Παρά το μικρό μέγεθος του δείγματος και τους περιορισμούς που τίθενται για ευρεία αναπαραγωγή των συμπερασμάτων της μελέτης, διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς που έτυχαν ορχεκτομής

για καρκίνο του προστάτη είχαν σημαντική μείωση της οστικής πυκνότητας στον αυχένα του μηριαίου στους 12 μήνες μετά την επέμβαση.^[11]

Σε αντίθεση, οι ασθενείς υπό ανδρογονικό αποκλεισμό είχαν μία οριακή μόνο μείωση της οστικής τους πυκνότητας η οποία δεν επιδεινώθηκε σε βάθος χρόνου σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Ωστόσο θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι ασθενείς της πρώτης ομάδας είχαν αρχικά χαμηλότερη οστική πυκνότητα πριν την ορχεκτομή και ήταν μεγαλύτερης ηλικίας σε σχέση με τους ασθενείς των άλλων δύο ομάδων. Το γεγονός αυτό θα προδιέθετε φυσιολογικά σε μικρότερη μείωση της οστικής πυκνότητας με τον ευνουχισμό, αντίθετα όπως είδαμε οι ασθενείς αυτοί παρουσίασαν την μεγαλύτερη πτώση στην οστική πυκνότητα μεταξύ των τριών ομάδων.^[11] Οι λόγοι για τους οποίους παρατηρείται η διαφορά αυτή μεταξύ φαρμακευτικού και χειρουργικού ευνουχισμού παραμένουν ασαφείς. Είναι γνωστό ότι τη ρύθμιση του οστικού μεταβολισμού επηρεάζουν και άλλοι παράγοντες εκτός της τεστοστερόνης, όπως η αυξητική ορμόνη, και ο insulin-like growth factor 1. Ενδεχομένως στην δράση των παραγόντων αυτών να οφείλεται η διαφορετική ανταπόκριση του οστικού μεταβολισμού που παρατηρείται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργικό ευνουχισμό.^[14]

Ο ρόλος των «προστατευτικών» παραγόντων ενάντια στην απώλεια οστού σε ασθενείς υπό ανδρογονικό αποκλεισμό παραμένει ωστόσο ασαφής. Σε ορισμένες μελέτες έχει διαπιστωθεί μικρότερη απώλεια οστικής πυκνότητας και χαμηλότερος κίνδυνος κατόγκματος σε Αφρο-Αμερικανούς ασθενείς^[4,12] χωρίς ωστόσο το εύρημα αυτό να έχει αιτιολογηθεί με επάρκεια.^[1]

Παρομοίως έχει αποδοθεί «προστατευτική» δράση στην παχυσαρκία καθώς και στην ύπαρξη αυξημένου δείκτη σωματικής μάζας, πιθανότατα μέσω του μηχανισμού δράσης των οιστρογόνων στον λιπώδη ιστό,^[15] όμως και πάλι, τέτοια συσχέτιση δεν έχει αναδειχθεί με σαφήνεια σε όλες τις μελέτες.^[1]

Φτάνουμε και στο θέμα του τύπου του ανδρογονικού αποκλεισμού με τις λιγότερες δυνατές επιδράσεις στον οστικό μεταβολισμό. Είναι γνωστή η άμεση συσχέτιση του βαθμού απώλειας οστικής πυκνότητας με τον βαθμό καταστολή της τεστοστερόνης. Σε αντίθεση με τους ευρέως χρησιμοποιούμενους LHRH αγωνιστές που καταστέλλουν την παραγωγή της τεστοστερόνης, τα μη-στεροειδή αντιανδρογόνα αναστέλλουν τη δράση των ανδρογόνων στον προστατικό ιστό^[16], με αποτέλεσμα ενδεχομένως την ελαχιστοποίηση της οστικής απώλειας.

Αποδείξεις προσφέρει η μελέτη των Smith et al στην οποία αναδεικνύονται σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις τεστοστερόνης και οιστροδιόλης σε ασθενείς υπό αγωγή με το αντιανδρογόνο βικαλουταμίδη σε σύγκριση με τους ασθενείς υπό LHRH ανάλογα. Αντιστρόφως ανάλογα, οι

δείκτες οστικού καταβολισμού ήταν σημαντικά χαμηλότεροι στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με βικαλουταμίδη σε σύγκριση με τους LHRH αγωνιστές.^[11]

Σε μία άλλη μελέτη 52 ασθενείς με καρκίνο του προστάτη τυχοιοποιήθηκαν σε αγωγή με βικαλουταμίδη ή με το LHRH ανάλογο λευπρολίδη. Στο follow up έλεγχο των ασθενών των δύο ομάδων 12 μήνες μετά την έναρξη της αγωγής, διαπιστώθηκε σημαντική μείωση της οστικής πυκνότητας στην Ο.Μ.Σ.Σ στους ασθενείς υπό LHRH ενώ αντίθετα σημαντική αύξηση στους ασθενείς υπό βικαλουταμίδη.^[14] Μένει να αποδοχθεί η διατήρηση των αποτελεσμάτων αυτών σε μεγαλύτερο χρονικό διάστημα παρακολούθησης, καθώς και το εάν θα μεταφραστούν σε μείωση του κινδύνου για οστεοπορωτικό κατόγκμα.

Εν κατακλείδι υπάρχουν ακόμη αρκετά αναπάντητα ερωτήματα σχετικά με τους θετικούς και αρνητικούς παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση και κατόγκμα στους ασθενείς υπό ανδρογονικό αποκλεισμό για καρκίνο του προστάτη. Περαιτέρω έρευνα στον τομέα αυτό θα αναδείξει και τους κατάλληλους υποψηφίους για θεραπευτική παρέμβαση ασθενείς.

Αντιμετώπιση οστεοπόρωσης και οστεοπορωτικών κατόγκματων

Οι βασικές αρχές τόσο για την πρόληψη, όσο και για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης σε ασθενείς υπό ανδρογονικό αποκλεισμό αφορούν στην μεταβολή των διαιτητικών συνθηκών και στην αυξημένη σωματική άσκηση. Συγκεκριμένα η αύξηση της πρόσληψης ασβεστίου και βιταμίνης D με τις τροφές καθώς και η συστηματική εφαρμογή ασκήσεων άρσης βάρους αποτελούν σημείο-κλειδί στην μυϊκή ενδυνάμωση και την πρόληψη εμφάνισης των οστεοπορωτικών εκδηλώσεων.

Γεγονός είναι ότι οι στρατηγικές αυτές λίγα μόνο οφέλη μπορούν να αποδώσουν στην μετριασμό της απώλειας οστικής πυκνότητας που παρατηρείται στους ασθενείς υπό ανδρογονικό αποκλεισμό.

Αναπόφευκτα σημαντική θέση στον θεραπευτικό χειρισμό των ασθενών αυτών καταλαμβάνουν παράγοντες ρυθμιστικοί του οστικού μεταβολισμού, όπως τα διφωσφωρικά.^[17]

Τα διφωσφωρικά έχουν απευθείας δράση στον οστικό ιστό επιδρώντας στην παραγωγή και δραστηριότητα των οστεοκλαστών και αναστέλλοντας την απορρόφηση του οστού.^[18] Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει το θετικό αποτέλεσμα διφωσφωρικών όπως η επιδρονόνη και η παμιδρονόνη, στην αντιμετώπιση της οστικής συμμετοχής σε ασθενείς υπό ανδρογονικό αποκλεισμό για προστατικό καρκίνο.^[19,20]

Στα χνόρια αυτών των μελετών κινήθηκαν και οι Diamond et al οι οποίοι θέλησαν να μελετήσουν την επίδραση της

«Ο ρόλος των «προστατευτικών» παραγόντων ενάντια στην απώλεια οστού σε ασθενείς υπό ανδρογονικό αποκλεισμό παραμένει ωστόσο ασαφής»

παμιδρονάτης, ενός διφωσφονικού πρώτης γενιάς, στην οστική πυκνότητα καθώς και την διάρκεια της δράσης της σε βόθος χρόνου. Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν 21 ασθενείς με καρκίνο του προστάτη υπό ανδρογονικό αποκλεισμό, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε δίμηνη χορήγηση ενδοφλέβιου παμιδρονάτης ή placebo με εναλλαγή του σχήματος μετά από 6 μήνες. Όπως θα περίμενε κανείς η μελέτη ανέδειξε έντονη οστική απώλεια κατά το πρώτο έμμηνο για το σκέλος placebo-παμιδρονάτη, με σημαντική μείωση της οστικής πυκνότητας στον αυχένα του μηριαίου και στην Ο.Μ.Σ.Σ και αντίθετα σημαντική αύξηση της οστικής πυκνότητας στο σκέλος της μελέτης παμιδρονάτη-placebo. Ωστόσο τα δεδομένα της μελέτης κατά το δεύτερο έμμηνο δεν διατηρήθηκαν στα ίδια επίπεδα, υποδηλώνοντας ότι η επίδραση της παμιδρονάτης δεν είχε διάρκεια μεγαλύτερη του αρχικού εξαμήνου.¹⁰⁰

Η αποτελεσματικότητα των διφωσφονικών επιβεβαιώνεται και από πιο πρόσφατες μελέτες όπως εκείνη των Smith et al το 2003 στην οποία μελετάται η επίδραση του ζελεδρονικού οξέος, ενός νεότερου διφωσφονικού, στην πρόληψη της οστικής νόσου σε ασθενείς υπό ανδρογονικό αποκλεισμό. Στην μελέτη αυτή 106 ασθενείς τέθηκαν σε χορήγηση ζελεδρονικού οξέος ή placebo ανά 3μηνο και για διάρκεια ενός χρόνου. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης οι ασθενείς υπό αγωγή με ζελεδρονικό οξύ εμφάνισαν σημαντική αύξηση στην οστική τους πυκνότητα όπως αυτή μετρήθηκε σε διάφορες θέσεις του σκελετού όπως η Ο.Μ.Σ.Σ, ο αυχένος του μηριαίου και ο τραχηλός. Αντίθετα οι ασθενείς της ομάδας placebo παρουσίασαν μείωση της οστικής τους πυκνότητας στις ίδιες θέσεις εξέτασης.¹⁰¹

Αναμφίβολα, όπως αποδείχθηκε, η σχέση μεταξύ οστικής πυκνότητας και κινδύνου παθολογικού κατάγματος ακολουθεί μία αντιστρόφως ανάλογη πορεία. Ωστόσο ο ρόλος των διφωσφονικών στην πρόληψη των καταγμάτων δεν έχει αποτελέσει αντικείμενο μελέτης έως σήμερα, ενώ κανένα από τα κυκλοφορούντα διφωσφονικά δεν έχει πάρει επίσημη έγκριση για χορήγηση σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη υπό ανδρογονικό αποκλεισμό.

Θέση στην αντιμετώπιση της οστικής νόσου σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη έχει και η ραλοξифαίνη, πρόκειται για έναν εκλεκτικό τροποποιητή των υποδοχέων των οιστρογόνων με δράση παρόμοια με εκείνη των οιστρογόνων στο οστό. Η ραλοξифαίνη έχει έγκριση χορήγησης για την αντιμετώπιση της μετεμμηναποαιστικής οστεοπόρωσης στις γυναίκες.¹⁰²

Σε μια ανοιχτή μελέτη 48 άνδρες υπό ανδρογονικό αποκλεισμό για καρκίνο του προστάτη τυχαιοποιήθηκαν σε ραλοξифαίνη ή καμία θεραπεία για 12 μήνες. Η μετρούμενη μέση οστική πυκνότητα στην Ο.Μ.Σ.Σ τον τραχηλός και τον αυχένα του μηριαίου βρέθηκε αυξημένη στους ασθενείς υπό ραλοξифαίνη, και σημαντικά ελαττωμένη σε εκείνους που δεν υποβλήθηκαν σε άλλη θεραπεία.¹⁰³ Ωστόσο περαιτέρω έρευνα είναι απαραίτητη για να διαπιστωθεί εάν

η βελτίωση στην οστική πυκνότητα που επιτυγχάνεται με την ραλοξифαίνη θα μεταφραστεί σε μείωση του κινδύνου για κατάγματα, καθώς και εάν η ραλοξифαίνη θα αποδειχθεί μακροπρόθεσμα αποτελεσματικότερη των διφωσφονικών στην πρόληψη και αντιμετώπιση των οστικών επιπλοκών που προκαλεί η θεραπεία του καρκίνου του προστάτη.

Συμπεράσματα

Οι μεγάλες πρόοδοι στην διάγνωση και αντιμετώπιση του καρκίνου του προστάτη που έχουν συντελεστεί τα τελευταία χρόνια έχουν οδηγήσει στην βελτίωση τόσο της ποιότητας ζωής όσο και του προσδόκιμου επιβίωσης των ασθενών με προστατικό καρκίνο. Η αντιμετώπιση της οστικής νόσου στον καρκίνο του προστάτη αποκτά ιδιαίτερη σημασία με δεδομένο το συνήθως μεγάλο χρονικό διάστημα της θεραπείας με ανδρογονικό αποκλεισμό που απαιτείται για τους ασθενείς αυτούς. Η συνεχιζόμενη έρευνα θα μας καθοδηγήσει στην πρωιμότερη αναγνώριση εκείνων των ασθενών με αυξημένα κίνδυνο για οστικές επιπλοκές και στην εγκαίρως και αποτελεσματικότερη αντιμετώπισή τους. Απώτερος στόχος θα πρέπει να είναι η εφαρμογή θεραπειών με την μέγιστη δυνατή αποτελεσματικότητα και ταυτόχρονα την ελάχιστη δυνατή τοξικότητα.

Βιβλιογραφία

1. Pritchard DM, Tannir A, Harding P, Howard RS, Duncan ME, McLeod DG. Androgen deprivation in men with prostate cancer is associated with an increased rate of bone loss. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2002;5:334-337.
2. Jacobson SJ, Goldberg J, Miles TP, Budy JA, Stern W, Rosen AK. The fracture incidence among the old and very old: a population-based study of 743,425 cases. *Am J Public Health.* 1994;84:377-379.
3. Townsend RR, Sanders MW, Rowley RD, Graham AG Jr. Bone fractures associated with lutealizing hormone-releasing hormone agonists used in the treatment of prostate carcinoma. *Cancer.* 1997;79:545-550.
4. Gevlin MC, Richiavi V, Conrad W, et al. Skeletal fracture associated with androgen suppression induced osteoporosis: the clinical incidence and risk factors for patients with prostate cancer. *J Urol.* 2001;165:1724-1728.
5. Riggs BL. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet.* 2002;359:1025-1034.
6. Cummings SR, Beegle D, Black DM. Clinical use of bone densitometry: scientific review. *JAMA.* 2002;288:1889-1897.
7. Chang SS. Evaluating the effects of luteinizing hormone-releasing hormone agonist therapy in bone health: implications for the management of prostate cancer. *Urology.* 2003;62(9 Suppl):17-23-32.
8. Dawson HK, Quin SH, Ferguson GW, Jones G, Wood J, Shetty AT. Progressive osteoporosis during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol.* 2000;163:181-184.
9. Melton LJ 3rd, Rothman KJ, Kelsey S, Achewood SA, Olson AL, Zinke M. Fracture risk following bilateral orchiectomy. *J Urol.* 2002;168:1747-1750.
10. Kishi EL, Sloviter S, Peckys J, Lynn BK. Progressive decrease in bone density over 18 years of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *Urology.* 2001;57:127-132.
11. Diamond TH, Bucci J, Kessler JN, Aston P, Lynch WS, Bryant C. Osteoporosis and spinal fractures in men with prostate cancer: risk factors and effects of androgen deprivation therapy. *J Urol.* 2004;172:529-532.
12. Krustal JI, Smith MR, Chan LW, et al. Natural history of bone mineralization in men with prostate carcinoma initiating androgen deprivation therapy. *Cancer.* 2004;101:541-549.
13. Brønstrom J, Gostelohan P, Gohary K, Arar S. Changes in bone mineral density after lutealizing hormone-releasing hormone analogue- and goserelin-controlled men with prostate cancer: a prospective, controlled, parallel-group study. *Scand J Urol Nephrol.* 2004;38:149-152.
14. See WA. Adjuvant hormone therapy after radiation or surgery for localized or locally advanced prostate cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2002;4:351-362.
15. Smith MR, Eastham J, Gleason DM, Shetty D, Tchekmedjian S, Jones H. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol.* 2002;168:2009-2012.
16. Smith MR, Goody M, Taitman AL, McGovern FJ, Lee H, Finlayson JS. Efficacy of zoledronic acid versus pamidronate for prostate cancer: effects on bone mineral density and body composition. *J Clin Oncol.* 2004;22:2942-2953.
17. Saad F, Schellhammer S. Role of desferrioxamine in prostate cancer. *Eur Urol.* 2004;45:70-74.
18. Diamond J, Campbell J, Bryant C, Lynch W. The effect of continuous androgen blockade on bone turnover and bone mineral densities in men treated for prostate carcinoma: longitudinal evaluation and response to intermittent cyclic estrone therapy. *Cancer.* 1992;71:1561-1566.
19. Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL, et al. Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2001;345:948-955.
20. Diamond TH, Willett J, Smith A, et al. The antihyperostotic efficacy of intravenous pamidronate in men with prostate carcinoma receiving continuous androgen blockade: a double-blind, randomized, placebo-controlled crossover study. *Cancer.* 2001;92:1444-1453.
21. Smith MR, Falton BA, Lee H, Finlayson JS. Zoledronic acid to prevent zoledronic acid-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3841-3846.