

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΠΡΟΕΔΡΟΣ

ΓΙΑΝΝΟΠΟΥΛΟΣ Α.: Καθηγητής Ουρολογίας Παν/μίου Αθηνών

ΜΕΛΗ

ΑΝΕΖΙΝΗΣ Π.: Διευθύντρια Ουρολογικής Κλινικής Νοσοκ. Χανίων
ΑΝΤΩΝΙΟΥ Ν.: Διευθύντρια Ουρολογικού Τμήματος Νοσοκ.
«Αμαλία Φλέμινγκ»
ΓΙΑΝΝΑΚΟΠΟΥΛΟΣ Ξ.: Επίκ. Καθηγητής Ουρολογίας Παν/μίου Ιωαννίνων
ΣΑΧΑΡΗΣ Γ.: Χειρουργός Ουρολόγος, Λάρισα
ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΗΣ Κ.: Αναπληρωτής Καθηγητής Ουρολογίας Παν/μίου
Αθηνών
ΛΙΑΚΑΤΑΣ Ι.: Αν. Διευθυντής Α' Ουρολογικής Κλινικής ΓΠΝΑ
«Γ. Γεννηματάς»
ΜΕΛΕΚΟΣ Μ.: Καθηγητής Ουρολογίας Παν/μίου Θεσσαλίας
ΠΑΝΟΥΣΑΚΗΣ Γ.: Αναπληρωτής Διευθυντής Ουρολογίας Νοσ.
«Αγ. Σάββας»
ΠΑΠΑΝΔΡΕΟΥ Χ.: Χειρουργός Ουρολόγος, Επιμελητής Β'
Νοσοκ. Άρτας
ΠΑΠΑΤΣΩΡΗΣ Γ.: Διευθυντής Ουρολογικής Κλινικής Νοσοκ. Πατρών
ΠΙΚΡΑΜΕΝΟΣ Δ.: Χειρουργός Ουρολόγος, Αθήνα
ΡΩΜΠΗΣ Β.: Αν. Διευθυντής Ουρολογικής Κλινικής Ιπποκράτειου
Νοσοκ. Θεσ/νίκης
ΣΕΡΑΦΕΤΙΝΙΔΗΣ Σ.: Χειρουργός Ουρολόγος
ΣΚΡΕΠΕΤΗΣ Κ.: Χειρουργός Ουρολόγος, Επιμελητής Β'
Νοσ. Καλαμάτας
ΣΤΡΑΒΟΔΗΜΟΣ Κ.: Λέκτορας Ουρολογίας Παν/μίου Αθηνών
ΤΟΥΛΟΥΠΙΔΗΣ ΣΤ.: Αναπλ. Καθηγητής Ουρολογίας Παν/μίου Θράκης
ΦΛΩΡΑΤΟΣ Δ.: Χειρουργός Ουρολόγος
ΛΑΜΠΟΥ Χ.: Διευθυντής Ουρολογικής Κλινικής «Θριάσιο»
Νοσοκ. Ελευσίνας
ΧΡΥΣΟΓΟΝΙΔΗΣ Ι.: Διευθυντής Ουρολογικής Κλινικής,
Νοσοκ. «Αγ. Δημήτριος Θεσ/νίκης»

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΥΛΗΣ: Ν. ΑΝΤΩΝΙΟΥ

Η Συντακτική Επιτροπή επισημαίνει ότι οι στήλες της εφημερίδας είναι ανοικτές για κάθε συνεργασία συναδέλφου που θα αφορά σε θεραπευτικό θέμα, ανασκόπηση, βιβλιογραφική ενημέρωση γύρω από επίκαιρα ή κλασικά ουρολογικά θέματα

ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΡΟΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ ΤΟΥ INFO UROLOGY

Το "INFO UROLOGY" έχει βασικό στόχο την ενημέρωση των ουρολόγων και των συναφών ιατρικών ειδικοτήτων. Η ύλη δημοσιεύεται με συντομία, σαφήνεια και ακρίβεια και καλύπτει τομείς και θεματολογία από όλο το φάσμα της ουρολογίας.

Το INFO UROLOGY δέχεται για δημοσίευση:

- Ανασκοπήσεις ουρολογικών ή ιατρικών θεμάτων, στις οποίες τονίζονται ιδιαίτερα οι σύγχρονες απόψεις.
- Κλινικοεργαστηριακά ή επιδημιολογικά θέματα.
- Θέματα συνεχιζόμενης εκπαίδευσης στην ουρολογία.
- Επίκαιρα ουρολογικά θέματα ή θέματα σχετιζόμενα με την ειδικότητα της ουρολογίας.
- Κλινικοπαθολογικές συζητήσεις.
- Αναφορά σε συνέδρια, επιστημονικές εκδηλώσεις που έγιναν, με παρουσίαση των αποτελεσμάτων των εργασιών τους και με ιδιαίτερη έμφαση στις σύγχρονες θεραπευτικές προσεγγίσεις.
- Σημαντικές ειδήσεις από τη δραστηριότητα επιστημονικών ιατρικών εταιρειών.
- Ειδικά άρθρα.
- Ανασκόπηση του διεθνούς Ιατρικού Τύπου.
- Ουρολογία και Πληροφορική.
- Επιστολές προς τη σύνταξη.
- Ουρολογία και Ιστορία.
- Βιβλιοπαραστάσεις, βιβλιοκρισίες.
- Νέα ιατροφαρμακευτικά προϊόντα.
- Ερωτήσεις αυτοελέγχου ουρολογικών γνώσεων.
- Παρουσίαση σύγχρονης τεχνολογίας στην ουρολογία.
- Ενημέρωση για τεχνικά θέματα που αφορούν στον τεχνικό εξοπλισμό του ουρολογικού ιατρείου ή των ενδοσκοπικών μονάδων.
- Πρακτικά ουρολογικά θέματα.
- Γενικά ιατρικά θέματα με ιδιαίτερο ενδιαφέρον για την ουρολογία.
- Προαναγγελίες επιστημονικών εκδηλώσεων.

Επίσης το INFO UROLOGY δέχεται για δημοσίευση χειρόγραφα που είναι σύντομες μεταφράσεις στα ελληνικά εργασιών που έχουν δημοσιευτεί σε ξενόγλωσσα περιοδικά, με την προϋπόθεση να υπάρχει αναφορά στην πηγή και άδεια από το συγγραφέα.

Οδηγίες για τη σύνταξη χειρόγραφων και διακετών Η/Υ προς αποστολή για το INFO UROLOGY

- Δύο αντίγραφα του χειρόγραφου, δακτυλογραφημένα ή εκτυπωμένα σε εκτυπωτή με διπλό διάστημα, σε λευκό χαρτί διαστάσεων Α4 (21 x 28 cm).
- Χρησιμοποιήστε ξεχωριστό φύλλο για από τα εξής τμήματα (που πρέπει να αποτελούν το χειρόγραφο) καθένα:
α) Σελίδα τίτλου (περιλαμβάνει τον τίτλο, στοιχεία των συγγραφέων (ονοματεπώνυμο, ιδιότητα, διεύθυνση, τηλέφωνο, fax, e-mail (αν υπάρχει)), β) Κείμενο, γ) Βιβλιογραφία, εάν είναι απαραίτητη. δ) Πίνακες - Σχέδια (σε ξεχωριστό φύλλο το καθένα). ε) Υπότιτλοι των εικόνων.
- Εικόνες - σχέδια, φωτογραφίες, slides. Τοποθετήστε αυτοκόλλητη επηγραφή στο πίσω μέρος τους με τα εξής στοιχεία: Όνομα συγγραφέα, αριθμός της εικόνας, βέλος που να δείχνει το πάνω μέρος της.
- Οι εργασίες που υποβάλλονται για δημοσίευση πρέπει να αποστέλλονται σε ηλεκτρονική μορφή:

α) είτε σε CD με το κείμενο σε αρχείο Word και τις φωτογραφίες σε μορφή jpg σε υψηλή ανάλυση (300 dpi) ή τυπωμένες σε φωτογραφικό χαρτί (glossy)

β) είτε στην ηλεκτρονική διεύθυνση kafkas@otenet.gr με την ένδειξη «Για την εφημερίδα "INFO UROLOGY"»

Ο συγγραφέας είναι υπεύθυνος για το περιεχόμενο της εργασίας του, καθώς και για την εγκυρότητα και τα δικαιώματα των χρησιμοποιούμενων πηγών. Η Συντακτική Επιτροπή διατηρεί το δικαίωμα να επιφέρει κάθε αλλαγή που κρίνει αναγκαία για την καλύτερη παρουσίαση της ύλης, χωρίς να αλλοιώνεται η έννοια του κειμένου.

Παρακαλώ, αποστείλτε τα χειρόγραφα, διακέτες και το λοιπό έντυπο υλικό προς δημοσίευση, στη διεύθυνση:

ΠΡΟΣ: INFO UROLOGY

Υπόψη κ. Χαλιώτη ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΚΑΥΚΑΣ, Δ/ση: Μεσογείων 215, 115 25 Αθήνα

Τηλ.: 210 67.77.590, Fax: 210 67.56.352, E-mail: kafkas@otenet.gr

Χειρόγραφα δημοσιευμένα ή μη, καθώς και σχήματα, πίνακες, φωτογραφίες, διαφάνειες ή διακέτες δεν επιστρέφονται.

Ο ρόλος των διφωσφονικών στην οστική νόσο ασθενών με αδενοκαρκίνωμα προστάτη

ΓΡΗΓΟΡΗΣ ΚΑΡΠΕΝΗΣΙΩΤΗΣ¹, ΚΩΝ/ΝΟΣ Γ. ΣΤΡΑΒΟΔΗΜΟΣ²

¹Ειδικευόμενος Ουρολογίας Νοσοκομείο Ελπίς, ²Λέκτορας Ουρολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Λαϊκό Νοσοκομείο

Η οστική νόσος στον καρκίνο του προστάτη (οστεοβλαστικές μεταστάσεις ή γενικευμένη οστική απώλεια, λόγω ορμονοθεραπείας) αποτελεί συχνή αιτία νοσηρότητας και επηρεάζει καθοριστικά την ποιότητα ζωής του αρρώστου. Τα διφωσφονικά άλατα αποτελούν μια νέα θεραπευτική προσέγγιση της νόσου, έχουν ισχυρή συγγένεια ως προς την μεσοκυττάρια ουσία των οστών και δρουν σαν αναστολείς της οστικής απορρόφησης, δράση η οποία βασίζεται στην ικανότητά τους να αναστέλλουν τη λειτουργία των οστεοκλαστών ή να επιταχύνουν την απόπτωσή τους. Τα νέας γενιάς διφωσφονικά (ζολεδρονικό οξύ) συγκεντρώνονται ταχύτατα στην οστική μάζα, παραμένουν για αρκετό καιρό και φαίνεται να εμφανίζουν αποτελεσματικότητα στη βελτίωση του πόνου και των άλλων σχετικών σκελετικών συμβαμάτων, στην καθυστέρηση εμφάνισης αυτών, καθώς και στην πρόληψη οστεοπόρωσης κατά τη διάρκεια ορμονοθεραπείας.

Εισαγωγή

Ο καρκίνος του προστάτη είναι η πιο συχνή κακοήθης νόσος στον άνδρα, και η δεύτερη αιτία θανάτου από καρκίνο. Υπολογίζονται γύρω στα 185.000 νέα περιστατικά κάθε χρόνο στην Ευρώπη. Τα οστά αποτελούν συχνή εστία μεταστάσεων και η οστική νόσος είναι αποτέλεσμα τοπικής μείωσης οστικής ακεραιότητας (οστεοβλαστικές μεταστάσεις) ή γενικευμένης οστικής απώλειας (οστεοπόρωση, χαμηλή Bone Mineral Density). Εκτός από τις οστικές μεταστάσεις, οστική απώλεια μπορεί να συμβεί λόγω ανδρογονικού αποκλεισμού (ορχεκτομή, ορμονοθεραπεία) στον ορμονοεξαρτώμενο καρκίνο.

Η οστική νόσος αποτελεί συχνή αιτία νοσηρότητας στους ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο και επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα ζωής. Τα διφωσφονικά άλατα αποτελούν μια νέα θεραπευτική προσέγγιση της νόσου, που προστίθεται στις ήδη υπάρχουσες (ορμονοθεραπεία, χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία -εξωτερική, ραδιοφάρμακα- χειρουργικές επεμβάσεις), έχουν ισχυρή συγγένεια ως προς την μεσοκυττάρια ουσία των οστών και

δρουν σαν αναστολείς της οστεοκλαστικής οστικής απορρόφησης, δράση η οποία βασίζεται κυρίως στην ικανότητά τους να αναστέλλουν τη λειτουργία των οστεοκλαστών. Επίσης, μπορούν να μειώσουν την κυτταρική υπερπλασία και να επάγουν την απόπτωση (προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος), γεγονός που υποδηλώνει ότι εκτός από αντι-απορροφητικές ιδιότητες, τα φάρμακα αυτά ενδέχεται να παρουσιάζουν αντινεοπλασματική δράση. Όλα τα διφωσφονικά εμφανίζουν θεραπευτική αποτελεσματικότητα σε σκελετικές επιπλοκές όπως υπερασβεστιαϊμία, σοβαρά οστικά άλγη, παθολογικά κατάγματα, πίεση νωτιαίου μυελού, νευρολογικά συμπτώματα, καθώς και στην οστεοπόρωση.

Μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα προστάτη και οστικές μεταστάσεις

Το 85-90% των πρωτοδιαγνωσμένων καρκίνων προστάτη αφορούν εντοπισμένο καρκίνωμα που αντιμετωπίζεται με ριζική προστατεκτομή, ακτινοθεραπεία ή προσεκτική παρακολούθηση. Κατά μέσο όρο μετά από

7 έτη οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν βιοχημική υποτροπή και μεταπίπτουν στο ορμονοεξαρτώμενο αδενοκαρκίνωμα, το οποίο αντιμετωπίζεται με ορμονοθεραπεία (ανδρογονικός αποκλεισμός). Η φάση της ορμονοεξάρτησης, κατά την οποία η νόσος ανταποκρίνεται στην ορμονοθεραπεία, διαρκεί κατά μέσο όρο 3-5 έτη και σπάνια διαγιγνώσκονται οστικές μεταστάσεις.

Σε αυτό το σημείο πρέπει να επιστήνουμε πως παρατηρείται μείωση της οστικής πυκνότητας στους ασθενείς που υποβάλλονται σε ορμονοθεραπεία. Νέα βιοχημική υποτροπή αποτελεί ένδειξη πρόδου της νόσου και μετάβασης σε ορμονοάντοχο αδενοκαρκίνωμα, το οποίο αντιμετωπίζεται με χημειοθεραπεία (ταξάνες), γιατί η ορμονοθεραπεία είναι πλέον αναποτελεσματική. Σε αυτή τη φάση, που διαρκεί κατά μέσο όρο 8 μήνες, συνήθως αποκαλύπτονται οστικές μεταστάσεις, οι οποίες επηρεάζουν δραματικά την ποιότητα ζωής του αρρώστου. Συμπτωματική αντιμετώπιση επιχειρείται με ισχυρά αναλγητικά, ραδιοφάρμακα, ακτινοθεραπεία ή ακόμη και χειρουργικές επεμβάσεις. Τα διφωσφονικά άλατα αποτελούν μια νέα θεραπευτική προσέγγιση, που

συμπληρώνει τις προηγούμενες στην οστική νόσο, στον καρκίνο του προστάτη.

Οι επιπλοκές της μεταστατικής νόσου του καρκίνου του προστάτη χωρίζονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες, σε αυτές που σχετίζονται με αυτή καθ' εαυτή τη νόσο και σε αυτές που αποτελούν παρενέργειες της θεραπείας. Στην πρώτη κατηγορία ανήκουν:

α) Επιπλοκές που αφορούν στα οστά και καθλούνται σκελετικά συμβλήματα (SRE). Σοβαρά οστικά άλγη, υπερασβεστιαμία, παθολογικά κατάγματα, πίεση νωτιαίου μυελού και νευρολογική συμπτωματολογία, είτε από συμπίεση σπονδύλων είτε από διήθηση, καθώς και ακτινοθεραπεία ή ορθοπεδικές χειρουργικές επεμβάσεις για την αντιμετώπιση των παραπάνω επιπλοκών αποτελούν μερικά σκελετικά συμβλήματα. β) Επιπλοκές που δεν συσχετίζονται με το σκελετό, όπως επίσχεση ούρων, υδρονέφρωση, καχεξία, απώλεια βάρους, αναιμία.

Στη δεύτερη κατηγορία συμπεριλαμβάνονται επιπλοκές που συσχετίζονται με τη χορηγούμενη θεραπεία. Κατά τη διάρκεια της ορμονοεξαρτώμενης φάσης της νόσου, ο ανδρογονικός αποκλεισμός λόγω της ορμονοθεραπείας μπορεί να προκαλέσει οστεοπόρωση, hot flashes, μείωση της libido, ανικανότητα, αναιμία.

Κλινικές και εργαστηριακές ενδείξεις που συνηγορούν υπέρ οστικών μεταστάσεων αποτελούν: α) σοβαρά οστικά άλγη και παθολογικά κατάγματα, β) PSA > 10, γ) Gleason > 7, δ) φτωχής διαφοροποίησης καρκίνωμα και ε) αποτυχία αρχικής θεραπείας (εμφάνιση υποτροπής). Η διάγνωση οστικών μεταστάσεων βασίζεται στο σπινθηρογράφημα οστών με γ-camera και τεχνήτιο. Αυξημένη πρόσληψη φαρμάκου σε συγκεκριμένες εστίες του σκελετού (συνήθως σπονδυλική στήλη, ηεκάνη και πλευρές) συνιστά ύποπτες περιοχές, ενώ οι μεταστάσεις μπορεί να είναι μονήρεις ή πολλαπλές. Η απλή ακτινογραφία μπορεί να αποκαλύψει οστεοβλαστικές μεταστάσεις, ενώ η MRI μπορεί να βοηθήσει διαγνωστικά στην περίπτωση της συμπίεσης του νωτιαίου μυελού. Σε περίπτωση που οι πιο πάνω μέθοδοι αποτύχουν να θέσουν τη διάγνωση της οστικής μετάστασης, η βιοψία οστού είναι αυτή που θα αποκλείσει ή θα επιβεβαιώσει την υποψία μας.

Οστικές μεταστάσεις παρουσιάζονται σε ποσοστό 65-75% σε ασθενείς με καρκίνο προστάτη και επηρεάζουν αρνητικά την πρόγνωση της νόσου. Η πενταετής επιβίωση κυμαίνεται γύρω στο 25%, ενώ η μέση επιβίωση είναι περίπου 3 έτη σε ασθενείς με μία τουλάχιστον οστική μετάσταση. Οι μεταστάσεις μπορεί να είναι οστεοβλαστικές, οστεοηλυτικές ή μικτές. Οι οστικές αλλοιώσεις που συμβαίνουν οφείλονται σε ουσίες που παράγονται από τα κακοήγη προστατικά κύτταρα στο μικροπεριβάλλον του οστού και επηρεάζουν την δράση των οστεοβλαστών και οστεοκλαστών.

Οι οστεοβλάστες είναι κύτταρα υπεύθυνα για την παραγωγή τύπου Ι κολλαγόνου, που αποτελεί την κύρια δομική πρωτεΐνη του οστού, καθώς και αυξητικών παραγόντων, που επηρεάζουν τη δράση άλλων κυττάρων στο μικροπεριβάλλον του οστού. Οι οστεοκλάστες είναι ειδικά μακροφάγα, που όταν ωριμάζουν γίνονται πολυπύρνα και αναλαμβάνουν την αποδόμηση του οστού. Συνδέονται σταθερά στην επιφάνεια του οστού και εκκρίνουν υδρογονοκατιόντα, που διαλύουν τα ανόργανα συστατικά του οστού και παράγουν πρωτεάσες, όπως η καθεψίνη Β που αποδομεί το πρωτεϊνικό συστατικό του matrix του οστού. Κατά τη διάρκεια της ενήλικης ζωής ο οστίτης ιστός συνεχώς ανανεώνεται και μέσα σε 10 έτη ολόκληρος ο σκελετός ανακατασκευάζεται.

Η διαδικασία της ανακατασκευής του οστού

είναι σημαντική στην ερμηνεία των οστικών αλλοιώσεων από τα κακοήγη κύτταρα και στην κατανόηση της θεραπευτικής δράσης των διφωσφονικών. Αρχικά, ώριμοι οστεοκλάστες αποδομούν τα ανόργανα και οργανικά συστατικά του οστού δημιουργώντας μια κοιλότητα και στη συνέχεια μονοκύτταρα προετοιμάζουν την οστική επιφάνεια προκειμένου να αρχίσει η ανακατασκευή του οστού. Οι οστεοβλάστες δημιουργούν νέα ποσότητα οστού, ίση με αυτή που απορροφήθηκε και ακριβώς ίδιας σύστασης. Τέλος, ακολουθεί μια παρατεταμένη περίοδος «ανάπαυσης» μέχρι ένας καινούριος κύκλος ανακατασκευής του οστού να ξεκινήσει πάλι.

Στον καρκίνο του προστάτη παρατηρούνται κυρίως οστεοβλαστικές μεταστάσεις και σπανιότερα οστεοκλαστικές ή μικτές. Η οστεοβλαστική δράση, που ενεργοποιείται από τα κακοήγη κύτταρα χαρακτηρίζεται από ταχύτατη αύξηση νεοσχηματοθέντος οστού με αποδιοργανωμένη δομή, που διαφέρει από τον ακέραιο φυσιολογικό οστίτη ιστό. Η κλασική άποψη που υποστήριζε πως οι οστικές μεταστάσεις στον καρκίνο του προστάτη είναι αμιγώς οστεοβλαστικές τείνει να ανατραπεί. Βιοχημικοί δείκτες αυξημένης οστικής απορρόφησης όπως η Ν-τελοπεπτιδίνη και η υπερασβεστιαμία, καθώς και η ιστολογική εξέταση δείγματος από την περιοχή των μεταστάσεων, που επιβεβαιώνει την οστεοβλαστική δράση μαζί με τη δράση των οστεοκλαστών, αποδεικνύουν την παράλληλη δραστηριότητα των δύο κυττάρων. Κατά τη φυσιολογική ανανέωση του οστίτη ιστού, που συμβαίνει κατά τη διάρκεια της ενήλικης ζωής, υπάρχει μια ισορροπία μεταξύ της οστεοβλαστικής και οστεοκλαστικής δραστηριότητας, έτσι ώστε να επιτυγχάνεται μια ποσοτική και ποιοτική σταθερότητα του οστού. Στην περίπτωση των οστικών μεταστάσεων αυτή η ισορροπία διαταράσσεται, με αποτέλεσμα τη σύνθεση αποδιοργανωμένου νέου οστού, που είναι υπεύθυνο για τα σκελετικά συμβλήματα που παρατηρούνται.

Τα καρκινικά προστατικά κύτταρα μέσω των τριχοειδών ή των λεμφαγγείων μεταπηδούν στη συστηματική κυκλοφορία. Υπάρχει μια εκλεκτική προσέλκυση αυτών των κυττάρων από το μικροπεριβάλλον των οστών, λόγω μοριακής συγγένειας των καρκινικών κυττάρων με ενδοθηλιακά κύτταρα του οστίτη ιστού, που επιτρέπει την καθήλωσή τους δημιουργώντας μεταστατικές εστίες. Τα κακοήγη κύτταρα απελευθερώνουν ουσίες που ενεργοποιούν την οστεοβλαστική δραστηριότητα (BMP, IGFs, FGF, ET-1, Ura), καθώς και τη δράση των οστεοκλαστών (PTHrP, IL-6), στη συνέχεια «άναρχος» νέος οστίτης ιστός δημιουργείται γύρω από τα κακοήγη κύτταρα, ενώ η δράση οστεοβλαστών και οστεοκλαστών απελευθερώνει αυξητικούς παράγοντες, που ευνοούν την αύξηση και τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων.

Έτσι, δημιουργείται ένας φαύλος κύκλος, που σταδιακά οδηγεί σε αύξηση των προστατικών κυττάρων και μακροσκοπική εμφάνιση της οστικής μετάστασης. Τα καρκινικά προστατικά κύτταρα αποτελούν το σπόρο που βρίσκει εύφορο έδαφος μέσα στην οστική μάζα για να αναπτυχθεί.

Διφωσφονικά και οστική νόσος στο αδενοκαρκίνωμα προστάτη

Η οστική νόσος αποτελεί την πιο συχνή αιτία νοσηρότητας στον προχωρημένο καρκίνο του προστάτη και αφορά στην τοπική μείωση της ακεραιότητας του οστού (οστεοβλαστικές μεταστάσεις) ή τη γενικευμένη

απώλεια οστικής μάζας λόγω ανδρογονικού αποκλεισμού. Η αντιμετώπισή της, εκτός από τη συστηματική θεραπεία (ορμονοθεραπεία, χημειοθεραπεία, ισχυρά αναλγητικά), συμπεριλαμβάνει διάφορες ανακουφιστικές θεραπείες. Όταν υπάρχουν έντονα οστικά άλγη από τις μεταστάσεις, τότε οι ασθενείς μπορεί να υποβληθούν σε εξωτερική ακτινοβολία, είτε σε εντοπισμένες περιοχές είτε στο μισό του σώματος, η οποία όμως συνοδεύεται από σημαντική τοξικότητα.

Μια άλλη ανακουφιστική μέθοδος είναι η ενδοφλέβια χορήγηση ραδιενεργών ισωτόπων, όπως του στρόντιου-89, του σμαριού-153 ή του ρηνίου-186, τα οποία καθιλώνονται στις οστικές μεταστάσεις και προσφέρουν προσωρινή ανακούφιση στους ασθενείς. Τα ραδιοϊσότοπα συνοδεύονται από σημαντική τοξικότητα. Χειρουργικές επεμβάσεις μπορεί να είναι χρήσιμες στην αντιμετώπιση σκελετικών επιπλοκών (παθολογικά κατάγματα, συμπίεση νωτιαίου μυελού), καθώς και στην ανακούφιση του πόνου (αποκλεισμός νεύρων, χορδοτομή).

Σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση της οστικής νόσου και των επιπλοκών της παίζει η ομάδα των διφωσφονικών αλάτων, η οποία χωρίζεται σε τρεις κατηγορίες: α) τα πρώτης γενιάς (Etidronate, Clodronate, Tiludronate), β) τα δεύτερης γενιάς (Alendronate, Ibandronate, Pamidronate, Olpadronate, Residronate) και γ) τα τρίτης γενιάς (Ζολεδρονικό οξύ). Τα διφωσφονικά αποτελούν αναστολείς της οστικής απορρόφησης, δράση η οποία βασίζεται κυρίως στην ικανότητά τους να μπλοκάρουν τη λειτουργία των οστεοκλαστών. Δύο κύριοι μηχανισμοί δράσης έχουν περιγραφεί ανάλογα με τη χημική δομή του διφωσφονικού. Τα αζωτούχα διφωσφονικά (Etidronate, Clodronate, Tiludronate) μεταβολίζονται ενδοκυττάρια σε ουσίες τοξικές για τους οστεοκλάστες, ενώ τα μη αζωτούχα διφωσφονικά (Alendronate, Ibandronate, Pamidronate, Olpadronate, Tiludronate) αναστέλλουν τη δράση ειδικών ενζύμων και οδηγούν σε πρόωρη απόπτωση των οστεοκλαστών.

Δευτερεύοντες πιθανούς μηχανισμούς δράσης αποτελούν: α) η παρεμπόδιση προσκόλλησης των προστατικών καρκινικών κυττάρων στο οστικό υπόστρωμα και β) η αναστολή δράσης των μεταλλοπρωτεϊνών. Τα τρίτης γενιάς διφωσφονικά, εκτός από την αναστολή της οστεοκλαστικής δράσης, χαρακτηρίζονται και από: α) άμεση αντισεπηλωματική δράση, β) αντι-αγγειογενετική δράση, γ) μείωση των αυξητικών παραγόντων, που επάγουν την αύξηση των καρκινικών κυττάρων και δ) ευόδωση της απόπτωσης των καρκινικών κυττάρων.

Η θέση των διφωσφονικών στην αντιμετώπιση του μεταστατικού αδενοκαρκίνωματος του προστάτη είναι σημαντική για τρεις διαφορετικούς λόγους. Κατ' αρχήν οι οστεοβλαστικές μεταστάσεις συνοδεύονται από οστική απορρόφηση και έντονη δράση οστεοκλαστών, όπως αναφέρθηκε προηγούμενα. Δεν πρέπει επίσης να ξεχνά κανείς πως η οστική απορρόφηση ευθύνεται για την αυξημένη νοσηρότητα, που προκύπτει από τις σκελετικές επιπλοκές. Τέλος, ο ανδρογονικός αποκλεισμός στον ορμονοεξαρτώμενο καρκίνο επιδεινώνει την απώλεια της οστικής μάζας.

Ανατρέχοντας στην βιβλιογραφία διαπιστώνεται πως χρησιμοποιήθηκαν πολλά και διαφορετικά διφωσφονικά (πρώτης και δεύτερης γενιάς) στο μεταστατικό καρκίνο του προστάτη με αμφίβολα όμως αποτελέσματα. Το Etidronate και το Clodronate χορηγήθηκαν p.o. με μικρή αποτελεσματικότητα στον πόνο, έντονες γαστρεντερικές διαταραχές και χωρίς καμία επίδραση στις σκελετικές επιπλοκές. Το Pamidronate πρό-

σφερε ελάχιστη βελτίωση στον πόνο (όχι στατιστικά σημαντική) και καμία επίδραση στα σχετικά σκελετικά συμβλήματα (SRE). Το Ibandronate προκαλεί μείωση του πόνου σε μια μικρή τυχαίοποιημένη μελέτη.

Τέλος, το Ζολεδρονικό οξύ, που αντιπροσωπεύει τη νέα γενιά των διφωσφονικών, συγκεντρώνεται ταχύτατα στην οστική μάζα, παραμένει ενωμένο με αυτή για αρκετό καιρό και χαρακτηρίζεται από σημαντική αποτελεσματικότητα.

Το Ζολεδρονικό οξύ έχει ανάλογη χημική δομή με το πυροφωσφορικό οξύ, το οποίο αποτελεί συστατικό των οστών. Έτσι, όταν το Ζολεδρονικό βρεθεί στη συστηματική κυκλοφορία μετά από ενδοφλέβια χορήγηση του, συνδέεται σταθερά με τα ανόργανα συστατικά της επιφάνειας του οστού και κατά προτίμηση σε περιοχές ενεργούς απορρόφησης, όπου είναι εκτεθειμένες οι ανόργανες ουσίες της οστικής μάζας.

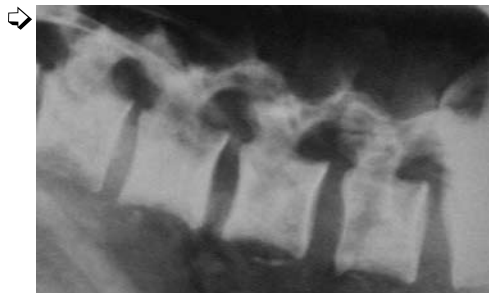
Στη συνέχεια, το φάρμακο με τη διαδικασία της πινοκύττωσης εισέρχεται στους οστεοκλάστες, στους οποίους είτε άμεσα τοξικά είτε αναστέλλει τη δράση ειδικών ενζύμων και επάγει τη διαδικασία της απόπτωσης. Με αυτόν τον τρόπο αναστέλλεται η οστική απορρόφηση και διακόπτεται ο φαύλος κύκλος της ανώμαλης οστικής ανακατασκευής στη μεταστατική εστία. Όσον αφορά στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες του φαρμάκου, μετά την ενδοφλέβια χορήγηση του η μεγαλύτερη ποσότητα του φαρμάκου συνδέεται ταχύτατα με το οστό, ένα ποσοστό γύρω στο 22% συνδέεται με πρωτεΐνες του πλάσματος και ο χρόνος ημιζωής του είναι 146 ώρες. Δεν αναστέλλει in vitro τα CYP450 ένζυμα και δε μεταβολίζεται in vivo στο ήπαρ. Το φάρμακο που δεν προσλαμβάνεται από τα οστά αποβάλλεται από τα ούρα μέσα σε 24h. Συνήθως χορηγούνται ενδοφλεβίως 4mg Ζολεδρονικού οξέος διαλυμένου σε 100ml φυσιολογικού ορού, προκειμένου να επιτευχθεί η καλύτερη αποτελεσματικότητα με την μικρότερη τοξικότητα.

Το Ζολεδρονικό οξύ αποτελεί πλέον ένα αποδεδειγμένα αποτελεσματικό φάρμακο σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο προστάτη. Σε ασθενείς με τουλάχιστον μία οστική μετάσταση φαίνεται ότι πετυχαίνει τα εξής:

1. Μειώνει το ποσοστό των ασθενών με σκελετικά συμβλήματα (παθολογικά κατάγματα, συμπίεση νωτιαίου μυελού, υπερασβεστιαμία, ανάγκη εξωτερικής ακτινοθεραπείας ή ραδιοφαρμάκων για την ανακούφιση από τα οστικά άλγη ή για την παρεμπόδιση παθολογικών καταγμάτων ή πίεσης νωτιαίου μυελού, αλληλαγή της αντινεοπλασματικής θεραπείας για την αντιμετώπιση του πόνου και ορθοπεδικές χειρουργικές επεμβάσεις για την αντιμετώπιση σκελετικών επιπλοκών).
2. Παρατείνει το χρόνο εμφάνισης του πρώτου σκελετικού συμβήματος.
3. Μειώνει την ένταση και την πρόοδο του οστικού άλγους, καθώς και την πρόοδο της οστικής νόσου.
4. Μειώνει την οστική απορρόφηση (όπως εκτιμάται από την Ν-τελοπεπτιδίνη) και την οστεοβλαστική δραστηριότητα (εκτιμάται από την αλληλική φωσφατάση).
5. Βελτιώνει την ποιότητα ζωής των αρρώστων.

Επίσης πρέπει να επισημάνουμε πως δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική επίδραση στα επίπεδα του PSA και στην επιβίωση των ασθενών.

Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ανδρογονικό αποκλεισμό με ορμονοθεραπεία, το Ζολεδρονικό οξύ μπορεί να προφυλάξει μακροπρόθεσμα από την οστεοπόρωση, που αποτελεί σημαντική παρενέργεια της συγκεκριμένης αγωγής. Τέλος, πρέπει να επισημάνουμε τον αντινεοπλασματικό και



Οστεοβλαστικές μεταστάσεις στη ΣΣ σε ασθενή με μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα προστάτη.

αντι-αγγειογενετικό ρόλο του ζολεδρονικού οξέος, που είναι ακόμη όμως υπό μελέτη.

Παρενέργειες που συσχετίζονται με το φάρμακο αποτελούν η αναιμία, η μυαλγία, η εύκολη κόπωση και ο πυρετός. Ο έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας είναι απαραίτητος, αν και έχει παρατηρηθεί ότι δεν επηρεάζεται ιδιαίτερα όταν το φάρμακο χορηγείται στη δόση των 4mg, διαλυόμενο σε 100cc φυσι-

ολογικό ορό. Η οστεονέκρωση της γνάθου είναι μια παρενέργεια αρκετά σπάνια που έχει τελευταία συσχετιστεί με τη χρήση του ζολεδρονικού και για το λόγο αυτό οι ασθενείς πρέπει να προσέχουν ιδιαίτερα τη στοματική υγιεινή και να αποφεύγονται οδοντιατρικές εργασίες κατά τη θεραπεία.

Συμπέρασμα

Τα διφωσφονικά άλατα φαίνεται ότι μπορούν να είναι ωφέλιμα στους ασθενείς με καρκίνο προστάτη και τουλάχιστον μία οστική μετάσταση. Δεν είναι απαραίτητο να περιμένουμε να συμβεί το πρώτο σκελετικό σύμβημα για να ξεκινήσουμε τη θεραπεία, αφού έχει αποδειχθεί πως όσο νωρίτερα αρχίσει τόσο μεγαλύτερο είναι το όφελος για τον ασθενή.

Αξιοσημείωτη είναι επίσης η προφύλαξη από οστεοπόρωση που προσφέρουν σε

ασθενείς υπό ορμονοθεραπεία, σε ορμονοεξαρτώμενο καρκίνο προστάτη. Τελικά, φαίνεται πως τα διφωσφονικά αποτελούν σημαντικό μέρος μιας συνδυασμένης θεραπείας στο μεταστατικό καρκίνο προστάτη, προφυλάσσοντας από σοβαρές σκελετικές επιπλοκές και προσφέροντας βελτίωση της ποιότητας ζωής.

Βιβλιογραφία

1. Saad F, Schulman CC. Role of bisphosphonates in prostate cancer. *Eur Urol* 2004; 45:26-34.
2. Bergström I, Gustafsson H, Sjöberg K, Arver S. Changes in bone mineral density differ between gonadotrophin-releasing hormone analogue and surgically castrated men with prostate cancer. *Scand J Urol Nephrol* 2004; 38:148-52.
3. Boissier S, Ferreras M, Peyruchaud O, et al. Bisphosphonates inhibit breast and prostate carcinoma cell invasion, an early event in the formation of bone metastases. *Cancer Res* 2000; 60:2949-54.
4. Reed SD, Radeva JI, Glendenning GA, et al. Cost-effectiveness of zoledronic acid for the prevention of skeletal complication in patients with prostate cancer. *J Urol* 2004;171:1537-1542.

5. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al, for the Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1458-68.
6. Santini D, Vespasiani Gentilucci U, Vincenzi B, et al. The antineoplastic role of bisphosphonates: from basic research to clinical evidence. *Ann Oncol* 2003; 14:1468-76.
7. Smith MR, Eastham J, Gleason DM, et al. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol* 2003; 169:2008-12.
8. Oefelein MG, Ricchiuti V, Conrad W, Resnick MI. Skeletal fractures negatively correlate with overall survival in men with prostate cancer. *J Urol* 2002; 168:1005-7.
9. Loblaw DA, Mendelson DS, Talcott JA, et al. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology recommendations for the initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:2927-41.
10. Liapis D, Argyropoulos A, Kalantzis A, et al. The impact of zoledronic acid to PSA, bone lesions and quality of life of patients with hormone refractory metastatic prostate cancer. Poster session 34: hormone refractory prostate cancer. Presented at the XIXth EAU Congress; March 26, 2004; Vienna, Austria.
11. Croucher P, Jagder S, Coleman R. The anti-tumor potential of zoledronic acid. *Breast* 2003; 12(suppl 2):S30-S36.
12. Wellington K, Goa KL. Zoledronic acid: a review of its use in the management of bone metastases and hypercalcaemia of malignancy. *Drugs* 2003; 63:417-37.