



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΥΓΕΙΑΣ

2009-2011

Διπλωματική Εργασία

Μαρτόγλου Σμαρώ-Μαρία

«Επιδημιολογική διερεύνηση των ασθενών με καρκίνο του προστάτη και οστικές μεταστάσεις σε ογκολογικό τμήμα νοσοκομείου»

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣ, Ορθοπαιδικός, Επίκουρος
Καθηγητής Ανατομίας Ιατρικής Σχολής ΑΠΘ

Φεβρουάριος 2012



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΥΓΕΙΑΣ

2009-2011

Διπλωματική Εργασία

Μαρτόγλου Σμαρώ-Μαρία

«Επιδημιολογική διερεύνηση των ασθενών με καρκίνο του προστάτη και οστικές μεταστάσεις σε ογκολογικό τμήμα νοσοκομείου»

Τομέας Επιστημών Υγείας

Τριμελής Επιτροπή

- Παρασκευάς Γεώργιος, Ορθοπαιδικός, Επίκουρος Καθηγητής Ανατομίας, Ιατρικής Σχολής ΑΠΘ
- Σγάντζος Μάρκος, Φυσιάτρος, Επίκουρος Καθηγητής Ανατομίας, Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- Βάσιου Αικατερίνη, Ακτινολόγος, Επίκουρη Καθηγήτρια Ανατομίας, Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Φεβρουάριος 2012

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η ανά χείρας μεταπτυχιακή εργασία εκπονήθηκε σε ογκολογικό τμήμα τριτοβάθμιου νοσοκομείου της Βορείου Ελλάδος και αφορούσε στην καταγραφή, παρουσίαση και ανάλυση των επιδημιολογικών χαρακτηριστικών των ασθενών με προχωρημένο μεταστατικό καρκίνο του προστάτη. Η μεταπτυχιακή αυτή εργασία δεν θα μπορούσε να περατωθεί χωρίς τη συμβολή ορισμένων ανθρώπων. Συγκεκριμένα χωρίς την αμέριστη συμπαράσταση, εμπνευσμένη συμβολή και άοκνη επιστημονική καθοδήγηση του επιβλέποντος καθηγητή τη μεταπτυχιακή αυτή εργασία επίκουρου καθηγητή της Ιατρικής Σχολής του ΑΠΘ κ. Γεωργίου Παρασκευά θα ήταν σχεδόν αδύνατο να προχωρήσει η επεξεργασία, η μελέτη και η ενδελεχής ανάλυση των δεδομένων της παρούσης μελέτης. Επιπλέον του οφείλω την πιο βαθιά μου ευγνωμοσύνη για τον χρόνο που διέθεσε, τις πολύτιμες συμβουλές του και τις χρήσιμες γνώσεις που μου προσέφερε καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της μελέτης.

Επίσης θα ήθελα να εκφράσω της ευχαριστίες μου στον ιατρό κ. Ορέστη Ιωαννίδη για τη στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων της μελέτης. Δεν θα ήθελα να παραλείψω να ευχαριστήσω τον κ. Πεφτουλίδη Σάββα Διευθυντή Ουρολογικού τμήματος για τη δυνατότητα που μου έδωσε να μελετήσω υλικό της κλινικής του, το οποίο και απετέλεσε αντικείμενο της μελέτης. Επίσης σημαντική ήταν η βοήθεια του συναδέλφου Νοσηλευτή κ. Αλέξανδρου-Αντώνιου Κολλάρου που συνεισέφερε στην επεξεργασία των γραφημάτων και σχημάτων των αποτελεσμάτων της μελέτης. Τέλος θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου και στα δύο μέλη της συμβουλευτικής επιτροπής κ. Μάρκο Σγάντζο και Αικατερίνη Βάσιου για τη στήριξη που μου προσέφεραν.

Αυτή η εργασία αφιερώνεται...

Στη μητέρα μου που φεύγοντας νωρίς από τη ζωή μου έμαθε να αποζητώ την αλήθεια, και στον σύντροφο μου Γιώργο για όλα αυτά που απλόχερα μου πρόσφερε κατά τη διάρκεια συγγραφής της εργασίας.

Στον επιβλέποντα καθηγητή κ. Γεώργιο Παρασκευά του οποίου η επιστημονική αλλά και ανθρώπινη υποστήριξη και συμπαράσταση στην εργασία μου, ήταν ανεκτίμητη.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	Σελ.
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ.....	9
ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΟΣΤΙΚΩΝ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΩΝ.....	17
ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΛΓΟΥΣ ΟΣΤΙΚΩΝ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΩΝ.....	19
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΟΣΤΙΚΩΝ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ.....	21
ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΩΝ ΟΣΤΙΚΩΝ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ	
Α) Παθολογικά κατάγματα	23
Β) Σύνδρομο συμπίεσης του νωτιαίου μυελού.....	25
ΟΣΤΙΚΕΣ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΜΕ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	27
.....	
ΟΣΤΙΚΕΣ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΡΑΔΙΟΪΣΟΤΟΠΑ.....	34
Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΩΝ ΣΤΙΣ ΟΣΤΙΚΕΣ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ.....	38
ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ.....	42
ΠΑΡΑΚΛΙΝΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ (ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟΣ, ΕΛΕΓΧΟΣ ΟΥΡΩΝ ΚΑΙ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ) ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ.....	46

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

(I) Καταγραφή των δεδομένων του προς εξέταση υλικού και σχεδιασμός της μελέτης.....	53
(II) Κριτήρια επιλογής των ασθενών της μελέτης.....	53
(III) Παρεντερική έγχυση διφωσφονικών.....	53
(IV) Χορήγηση αντιανδρογόνων.....	54
(V) Χορήγηση LH-RH αναλόγων.....	54
(VI) Χορήγηση χημειοθεραπευτικών.....	55
(VII) Διάρκεια χορήγησης φαρμακευτικών σκευασμάτων.....	55
(VIII) Χορήγηση συστηματικών ραδιοϊσοτόπων.....	55
(IX) Μεθοδολογία ακτινοθεραπευτικής προσέγγισης.....	56
(X) Απεικονιστική διερεύνηση των οστικών και εξω-οστικών μεταστάσεων.....	56
(XI) Στατιστική μεθοδολογία.....	58

B. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

(I) ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ ΤΟΥΣ ΚΑΙ ΤΗΝ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΟΓΚΟΥ.....	59
--	----

(II) ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΩΝ
ΤΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

α) Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των οστικών μεταστάσεων.....63

β) Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των εξω-οστικών μεταστάσεων.....67

(III) ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΩΝ
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΣΧΗΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΕΦΑΡΜΟΣΤΗΚΑΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ
ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ ΚΑΙ ΟΣΤΙΚΕΣ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ.....70

(IV) ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΩΝ-ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ
ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....74

ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....77

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....97

ABSTRACT.....104

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....108

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Μόνον το 2004 στις ΗΠΑ 230.000 νέες περιπτώσεις καρκίνου του προστάτη ανακαλύφθηκαν καθιστώντας τον, τον πιο συχνό καρκίνο στους άνδρες. Παρ'όλα αυτά μόνον 30.000 θάνατοι αναμενονταν γι'αυτόν τον χρόνο (Jemal et al,2004). Για το 2000 στην ίδια χώρα υπήρξαν περίπου 180.000 νέα περιστατικά καρκίνου του προστάτη με μόνον 32.000 περίπου αναμενόμενους θανάτους. Από αυτά τα νέα περιστατικά ένα 10-18% ήταν μεταστατικοί καρκίνοι κατά τη στιγμή της διάγνωσης (Greenlee et al,2000). Ακόμα νωρίτερα, το 1998 στις ΗΠΑ διαγνώστηκαν περίπου 335.000 καρκίνοι του προστάτη με 42.000 άτομα να αποβιώνουν τελικά (Picus et al,2003).

Σε μελέτη που διενεργήθηκε στη Σουηδία διαπιστώθηκε ότι το 47% των νέων περιπτώσεων καρκίνων του προστάτη ήταν εντοπισμένοι, το 29% εμφάνιζαν τοπική εξάπλωση, ενώ το 24% ήταν μεταστατικοί (Johansson et al,1989). Ασθενείς προχωρημένης ηλικίας με καρκίνο του προστάτη είναι πιθανότερο να αποβιώσουν από άλλα αίτια παρά από τον καρκίνο του προστάτη. Αυτό συμβαίνει σ'εκείνους τους ασθενείς με τοπική νόσο που χρειάζονται μερικές φορές μέχρι και δεκαετίες για να εμφανίσουν μεταστάσεις (Albertsen et al,1998).

Οι ασθενείς με συμπτωματικές οστικές μεταστάσεις ανταποκρίνονται στην αντιανδρογόνο θεραπεία για διάστημα περίπου 2 ετών (Jacobi et al,1990). Κατόπιν ο καρκίνος του προστάτη καθίσταται ορμονοανθεκτικός με το προσδόκιμο επιβίωσης να φτάνει τους λίγους μήνες (Beyon et al,1984). Ο καρκίνος του προστάτη αποτελεί τη συχνότερη κακοήθεια του ουροποιητικού και δεύτερη σε συχνότητα αιτία θανάτου από καρκίνο στον άνδρα (Ραδόπουλος,2004). Αναπτύσσεται μετά το 50^ο έτος της ηλικίας, με μικρή

συχνότητα μεταξύ 45-49 ετών και αύξηση και αιχμή μεταξύ 70-75 ετών (Αγγουριδάκης και συν,1998). Συνήθως προσβάλλει άνδρες μετά το 60^ο έτος της ηλικίας τους και γίνεται πιο συχνός στην ηλικία των 80 ετών. Ορισμένες μάλιστα στατιστικές στους άνδρες πάνω από 80 ετών ανεβάζουν το ποσοστό αυτών που πάσχουν από καρκίνο του προστάτη στο 25% (Χατζηχρήστος,1983). Έχει βρεθεί καρκίνος του προστάτη σε ποσοστό 14-29% σε νεκροτομές αρρένων προχωρημένης ηλικίας (Anderson et al,1970).

Έχει βρεθεί ότι ο καρκίνος του προστάτη είναι εξαιρετικά σπάνιος στους ασιάτες και συχνότερος στους αμερικανούς των ΗΠΑ με μεγαλύτερη συχνότητα στη μαύρη παρά στη λευκή φυλή. Σε ιάπωνες που εγκαταστάθηκαν στις ΗΠΑ παρατηρήθηκε αύξηση σε επίπεδα όμως που δεν φθάνουν τα επίπεδα των γηγενών (Αγγουριδάκης και συν,1988). Ο καρκίνος του προστάτη αντιπροσωπεύεται κυρίως από το αδενοκαρκίνωμα αν και υφίστανται καρκινώματα από το μεταβατικό επιθήλιο, που προέρχονται από την ουρήθρα και τους πόρους των αδένων του προστάτη. Σπανιότερα και κυρίως σε νεαρά άτομα αναπτύσσονται τα ραβδομυοσαρκώματα και στους ενήλικες τα λειομυοσαρκώματα που χορηγούν ταχέως αιματογενείς και λεμφογενείς μεταστάσεις και κατά συνέπεια έχουν βαριά πρόγνωση. Υφίστανται και άλλοι σπανιότεροι τύποι καρκίνου του προστάτη, όπως λεμφοσάρκωμα, επιδερμοειδές καρκίνωμα, αδενοκυστικό καρκίνωμα και ατρακτοκυτταρικό σάρκωμα (Ραδόπουλος,2004;Χατζηχρήστος,1983;Anderson et al,1970). Πρέπει να σημειωθεί ότι υφίσταται και το λανθάνον καρκίνωμα που διαδράμει αθόρυβα και ανακαλύπτεται τυχαία, είτε μετά από χειρουργική επέμβαση για άλλους λόγους, είτε σε νεκροτομή. Το καρκίνωμα αυτό είναι μικρό και διαφεύγει εύκολα, κυρίως όταν οι τομές είναι ολιγάριθμες. Όχι σπάνια αυτός ο τύπος του καρκίνου υφίσταται για μεγάλο χρονικό διάστημα χωρίς να εξελίσσεται σε μέγεθος και χωρίς να διηθεί μεγάλο μέρος του προστάτη ή να

κάνει μεταστάσεις. Η συχνότητα αυτού του καρκινώματος σε άνδρες άνω των 80 ετών υπολογίζεται σε 80% (Αγγουριδάκης και σύν, 1998).

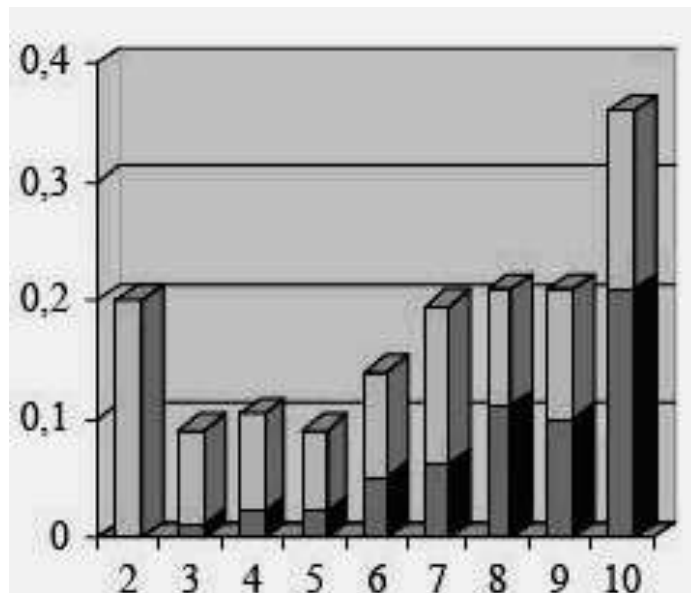
Όλοι οι καρκίνοι του προστάτη δεν είναι βιολογικά ισοδύναμοι. Έτσι, μερικοί καρκίνοι εμφανίζουν μεγαλύτερο "βιολογικό δυναμικό" για τοπική ή απομακρυσμένη εξάπλωση σε σχέση με άλλους καρκίνους. Ο βαθμός της ιστολογικής διαφοροποίησης είναι μια σημαντική παράμετρος που συνδέεται άμεσα με την πιθανή κακοήγη συμπεριφορά ενός όγκου. Ο Gleason ταξινόμησε τους καρκίνους του προστάτη από 270 άνδρες που συμμετείχαν στις κλινικές δοκιμασίες των Veterans Administration Cooperative Urological Research Group's (VACURG) των δεκαετιών των 1960 και 1970 και δημιούργησε ένα απλό βαθμονικό σύστημα για την ταξινόμηση της ιστολογικής διαφοροποίησης (Gleason, 1966). Αργότερα, ο Gleason ενσωμάτωσε στη μελέτη του 1032 περιπτώσεις που συμμετείχαν στις δοκιμασίες VACURG σε εθνικό επίπεδο παρέχοντας ένα νέο πιο εξελιγμένο βαθμολογικό σύστημα. Σ' αυτό το σύστημα πρέπει κανείς να έχει υπόψιν του ότι οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν ανάλογα με τη θεραπευτική τους προσέγγιση σε τέσσερα διαφορετικά θεραπευτικά πρωτοκόλλα (Gleason, 1974).

Η βαθμολογία κατά Gleason υπολογίζεται με βάση τη μορφολογία και την αρχιτεκτονική διαμόρφωση των αδένων του προστάτη. Αρχικά διατυπώθηκε η κλίμακα του 5, στην οποία περιγράφεται ο βαθμός στον οποίον οι κακοήθεις αδενικοί μικροσχηματισμοί μοιάζουν στους φυσιολογικούς αδένες. Σ' αυτήν την κλίμακα όσο χαμηλότερος είναι ο βαθμός τόσο εγγύτερα στη φυσιολογική ιστολογία του προστάτη βρίσκεται ο όγκος και τόσο μικρότερη πιθανότητα διασποράς εμφανίζει. Το Gleason score στην κλίμακα του 10 αποτελεί το άθροισμα των δύο επικρατέστερων ιστολογικά αρχιτεκτονικών μορφών των αδενικών σχηματισμών του παρασκευάσματος του προστάτη και εμφανίζει

τους βαθμούς 2-10. Τα νεοπλάσματα με Gleason score 2-4 χαρακτηρίζονται ως νεοπλάσματα υψηλής διαφοροποίησης, εκείνα με score 5-7 ως νεοπλάσματα μέσης διαφοροποίησης και εκείνα με score 8-10 ως νεοπλάσματα χαμηλής διαφοροποίησης. Η τελευταία κλίμακα παρουσιάζει και μεγάλο προγνωστικό ενδιαφέρον καθώς τα νεοπλάσματα υψηλής, μέσης και χαμηλής διαφοροποίησης εμφανίζουν αντίστοιχα πιθανότητα εξέλιξης του καρκίνου σε 10 έτη, 25%, 50%, και 75%(Gleason,1974).

Ο Gleason προσδιορίζοντας τους θανάτους ανά ασθενή και έτος με βάση τη κλίμακα 10 του Gleason score διαπίστωσε ότι οι ασθενείς με νεοπλάσματα χαμηλής διαφοροποίησης (Gleason:8-10) είναι πιο πιθανό να αποβιώσουν από καρκίνο του προστάτη σε σχέση με νεοπλάσματα υψηλής διαφοροποίησης (Gleason,1974) (Σχήμα 1). Και άλλοι όμως ερευνητές όπως οι Johansson et al (1997) σημείωσαν την ισχυρή επίδραση της ιστολογικής εικόνας του προστατικού καρκίνου στη φυσική εξέλιξη της νόσου. Οι ερευνητές αυτοί εντόπισαν 223 άνδρες με διαγνωσμένο καρκίνο του προστάτη που δεν έλαβαν κάποια θεραπεία και υπολόγισαν μετά από 15 έτη πόσοι ασθενείς εμφάνισαν τοπική εξάπλωση, μεταστάσεις και πόσοι απεβίωσαν. Στη μελέτη αυτή διαπιστώθηκε ότι όσοι ασθενείς είχαν νεοπλάσματα χαμηλής διαφοροποίησης (Grade:8-10) εμφάνισαν με μεγαλύτερη συχνότητα απομακρυσμένες μεταστάσεις και εμφάνισαν παράλληλα μεγαλύτερη θνησιμότητα όπως φαίνεται στον Πίνακα 1.

Και άλλοι ερευνητές όπως οι Lu-Yao et al (1997) συμπέραναν την προγνωστική αξία της κλίμακας Gleason σχετικά με τη φυσική πορεία του καρκίνου του προστάτη. Ειδικότερα, διαπίστωσαν ότι σε ασθενείς με καρκίνους υψηλής διαφοροποίησης η 10ετής επιβίωση ήταν 93%, για μέσης διαφοροποίησης νεοπλάσματα ήταν 77% και για χαμηλής διαφοροποίησης



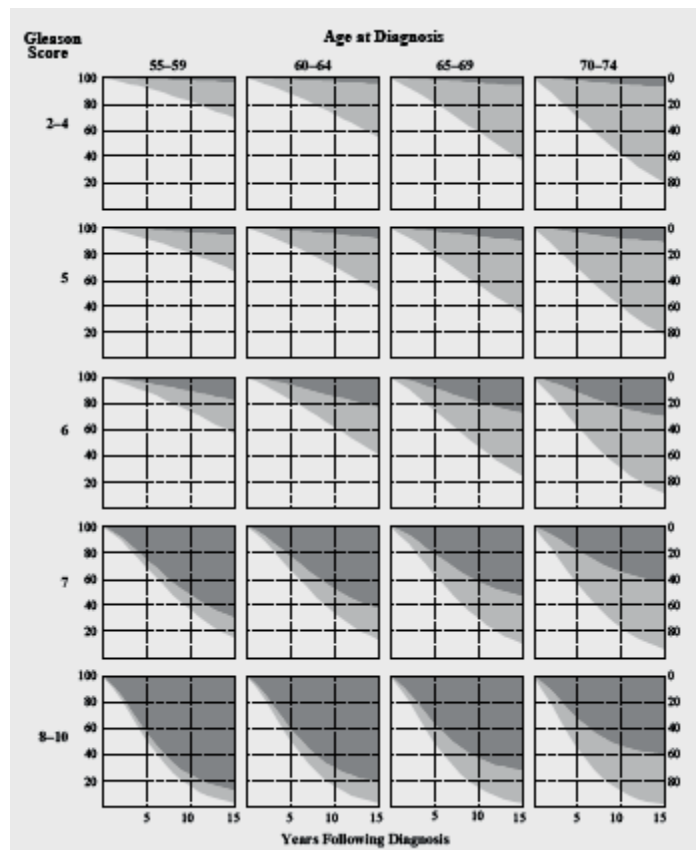
Σχήμα 1. Θάνατοι ανά ασθενή και έτος στις VACURG κλινικές δοκιμασίες ,όπως μελετήθηκαν από τους Gleason et al,(1974). (Στην κάθετη στήλη σημειώνονται οι θάνατοι ανά ασθενή και έτος, στην οριζόντια στήλη σημειώνονται οι βαθμοί της ιστολογικής ταξινόμησης κατά Gleason ,ενώ στο ανοιχτό γκρι χρώμα αντιστοιχούν οι συνολικοί θάνατοι από διάφορα αίτια και στο σκούρο γκρι χρώμα αντιστοιχούν οι θάνατοι οι οφειλόμενοι αποκλειστικά και μόνον από καρκίνο του προστάτη).

Πίνακας 1. Τοπική εξάπλωση και μεταστάσεις καθώς και θάνατοι προερχόμενοι αποκλειστικά από τον καρκίνο σε 223 ασθενείς με εντοπισμένο καρκίνο του προστάτη (Johansson et al,1997).

<u>Ιστολογική Διαφοροποίηση</u>	Αριθμός ασθενών	Ασθενείς με τοπική εξάπλωση (%)	Ασθενείς με μεταστάσεις (%)	Θάνατοι ασθενών από καρκίνο
Χαμηλή (2-4)	148	37(25)	2(8)	9(6)
Μέση (5-7)	66	33(50)	2(18)	11(17)
Χαμηλή (8-10)	9	3(33)	6(67)	5(56)

ήταν 55%. Πέρα από τη διαφοροποίηση του καρκίνου (Gleason score) και άλλα χαρακτηριστικά των ασθενών, όπως η ηλικία κατά τη διάγνωση της νόσου διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη φυσική ιστορία του εντοπισμένου καρκίνου του προστάτη. Έτσι σε μελέτη των Albertsen et al (1998) που διενεργήθηκε μεταξύ του 1971 και 1984 σε 767 ασθενείς με καρκίνο του προστάτη ηλικίας 55-74 ετών διαπιστώθηκε ότι ασθενείς με καρκίνο υψηλής διαφοροποίησης (Gleason 2-4) είχαν ελάχιστη πιθανότητα να αποβιώσουν λόγω του καρκίνου αυτού εντός της επόμενης 15ετίας . Άτομα μεγαλύτερης ηλικίας (70-75 ετών) με καρκίνο υψηλής διαφοροποίησης είχαν πιθανότητα επιβίωσης στα 15 έτη 20%, με το θάνατο να προέρχεται από άλλα αίτια διαφορετικά από τον καρκίνο του προστάτη. Έτσι αντιλαμβάνεται κανείς ότι για τη πρόγνωση του καρκίνου του προστάτη σημαντική παράμετρος είναι η ηλικία εμφάνισής του. Έτσι ασθενείς με καρκίνο μέσης διαφοροποίησης (Grade 5-7) έχουν ελαφρώς μεγαλύτερη πιθανότητα να αποβιώσουν λόγω του καρκίνου και άτομα με καρκίνο χαμηλής διαφοροποίησης (Grade 8-10) έχουν σαφώς αρκετά αυξημένο κίνδυνο αποβίωσης εφόσον αντιμετωπιστούν συντηρητικά.

Στο Σχήμα 2 διακρίνεται σαφώς ότι σε άτομα προχωρημένης ηλικίας (70-74 ετών) με καρκίνο χαμηλής διαφοροποίησης υπάρχει μεν υψηλή θνησιμότητα αλλά σαφώς μικρότερη από εκείνη που παρατηρείται σε άτομα μικρότερης ηλικίας (55-59 ετών) με καρκίνο της ίδιας διαφοροποίησης. Καταληκτικά μπορεί κανείς να ισχυριστεί ότι το “κομβικό σημείο” στην περίπτωση του καρκίνου του προστάτη είναι η χορήγηση μεταστάσεων. Άλλωστε έχει βρεθεί ότι έως και το 90% των θανάτων από καρκίνο οφείλονται στις μεταστάσεις (Hanahan et al,2000). Μία βασική διαπίστωση στον καρκίνο του προστάτη είναι ότι υφίσταται μία μακρά περίοδος που πολλές φορές ξεπερνά τα 30 χρόνια κατά την οποία υπάρχει μία αρκετά βραδεία εξέλιξη της νόσου. Αυτό

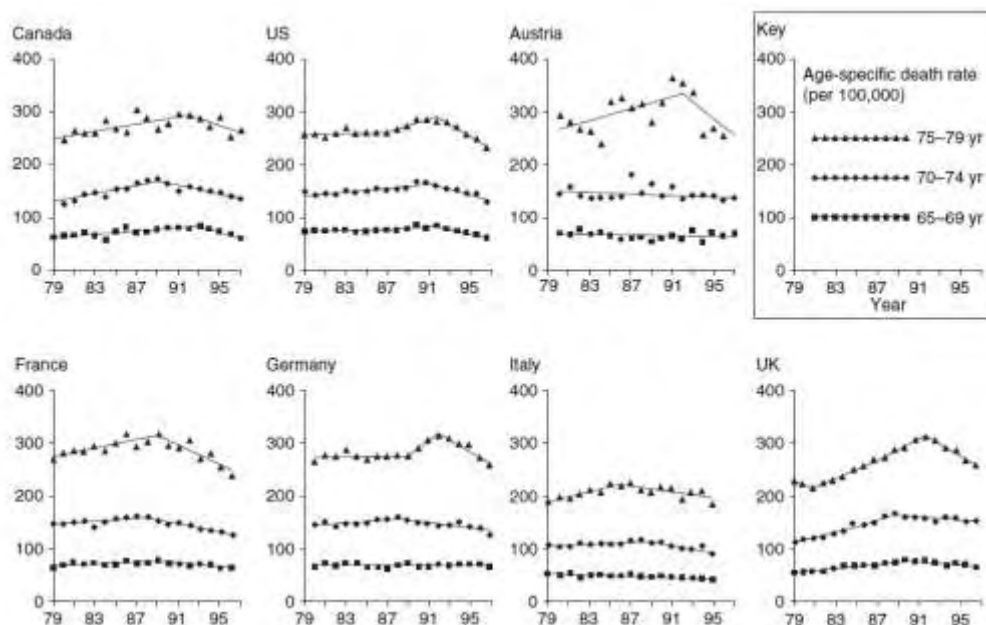


Σχήμα 2. Δεκαπενταετής επιβίωση και θνησιμότητα προερχόμενη αποκλειστικά από καρκίνο του προστάτη (σκουρόχρωμη άνω γκρι ταινία) και άλλα αίτια (ανοιχτόχρωμη μεσαία γκρι ταινία σχετιζόμενη με την ηλικία των ασθενών και την ιστολογική ταξινόμηση του καρκίνου του προστάτη κατά Gleason. Το ποσοστό των επιζώντων ασθενών μπορεί να αναγνωστεί στον άξονα Y αριστερά ενώ το ποσοστό των αποβιωσάντων ασθενών από καρκίνο του προστάτη η άλλα αίτια μπορεί να αναγνωστεί από τον άξονα Y στα δεξιά (Albertsen et al,1998).

ιδιαίτερα συμβαίνει κατά τη μετάβαση του καρκίνου από το στάδιο της πρώτης διάγνωσής του μέχρι τη μετατροπή του σε ορμονοανθεκτικό καρκίνο. Συνεπώς, θα ήταν σημαντική κάθε παρέμβαση που θα μείωνε το “βιολογικό δυναμικό” του καρκίνου του προστάτη ακόμη κι αν ο τελευταίος είχε χορηγήσει μεταστάσεις. Συνεπώς, είναι σημαντικό να εντοπίσει ο ιατρός-

θεραπευτής εκείνους τους καρκίνους του προστάτη που είναι "κλινικά σημαντικοί", δηλαδή θα εξελιχθούν πιο γρήγορα, οπότε και θα χρειαστεί να εφαρμόσει μια πιο επιθετική θεραπεία.

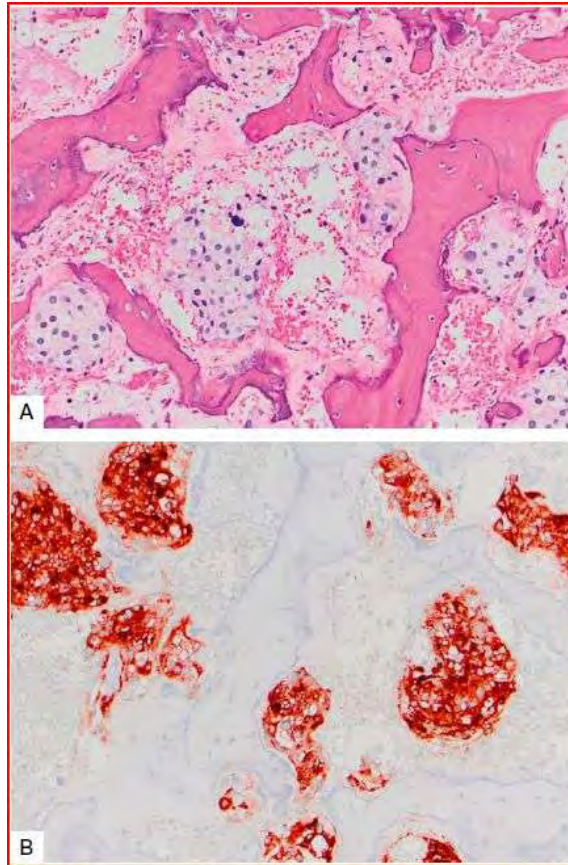
Σ'αυτόν τον προσδιορισμό των βιολογικών χαρακτηριστικών του καρκίνου του προστάτη θα βοηθήσει ο προσδιορισμός του "δυναμικού" του τοπικού όγκου με βάση των υπολογισμό του PSA,ο βαθμός ιστολογικής διαφοροποίησης από το Gleason score, η ιστολογική εικόνα του όγκου κατά την πρώτη διάγνωση, αλλά και η ηλικία της πρώτης διάγνωσης σε συνδυασμό με άλλες παθολογικές συμπαρομαρτούσες καταστάσεις (Penson et al,2007). Πριν το 1980 η θνησιμότητα η προκαλούμενη από τον καρκίνο του προστάτη έβαινε συνεχώς αυξανόμενη στις βιομηχανικές κοινωνίες μεταξύ όμως του 1988 και 1991 παρατηρήθηκε σε πολλές βιομηχανικές κοινωνίες μείωση της θνησιμότητας που μεταξύ των άλλων αποδόθηκε στη χρήση της αντιανδρογόνου θεραπείας και τον γενικευμένο προληπτικό έλεγχο του πληθυσμού με προσδιορισμό του PSA (Albertsen ,2008) (Σχήμα 3).



Σχήμα 3. Ηλικιακά εξαρτώμενοι ρυθμοί θνησιμότητας (Εύρος ηλικιακής διακύμανσης:50-59 έτη) για τον καρκίνο του προστάτη σε χώρες με μειούμενο ρυθμό θνησιμότητας (Oliver et al,2001).

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΟΣΤΙΚΩΝ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΩΝ

Είναι εντυπωσιακό το γεγονός ότι στο 80% περίπου των ασθενών με προχωρημένο καρκίνο του προστάτη αναπτύσσονται πρωιμότερα από οποιοσδήποτε μεταστάσεις, εκείνες των οστών (Σχήμα 4). Μάλιστα, οι λεμφαδενικές μεταστάσεις εντοπίζονται σε ποσοστό μόλις 20%, ενώ εκείνες που αναπτύσσονται στους πνεύμονες και το ήπαρ είναι σχετικά σπάνιες (DeDoso et al,2010). Ήδη πολύ πρώιμα το 1940 ο Batson πρότεινε ότι τα καρκινικά κύτταρα επεκτείνονται από την πύελο στη σπονδυλική στήλη διαμέσου των αβάλβιδων παλίνδρομων φλεβών που συνδέουν τις δύο προαναφερθείσες ανατομικές χώρες (Batson,1940). Σε προχωρημένο καρκίνο του προστάτη, το 90% των αιματογενών μεταστάσεων εντοπίζονται στα οστά, καθιστώντας τις οστικές μεταστάσεις την πρωτεύουσα αιτία της αναπτυσσόμενης νοσηρότητας και θνητότητας (Rondier et al,2003). Κατά την αποδρομή των ασθενών από τη ζωή, οστικές μεταστάσεις έχουν διαπιστωθεί στο 85-100% των ασθενών (Whitmore, 1984). Μάλιστα, ο μέσος χρόνος ζωής από τη στιγμή της διάγνωσης των οστικών μεταστάσεων μέχρι το θάνατο των ασθενών ήταν 3-5 περίπου χρόνια (Pound et al, 1999). Αν και η οστεόλυση προεξάρχει στις οστικές μεταστάσεις των περισσότερων μορφών καρκίνου, στον καρκίνο του προστάτη οι οστικές μεταστάσεις είναι κατά βάση οστεοβλαστικές. Οι οστικές μεταστάσεις στον καρκίνο του προστάτη είναι οστεοβλαστικές στο 75%, οστεολυτικές στο 10 % και μικτού τύπου στο 15% των περιπτώσεων (Keller et al,2004). Επειδή ο οσίτης ιστός έχει πλούσια αγγείωση και ο μυελός των οστών εμπεριέχει πληθώρα κυτοκινών και αυξητικών παραγόντων που προέρχονται από τους οστεοβλάστες και τα οστικά κύτταρα, γι' αυτό το λόγο το οστό αποτελεί εκλεκτική θέση για ανάπτυξη μεταστάσεων από ποικιλότροπους όγκους. Ανεξάρτητα από τον



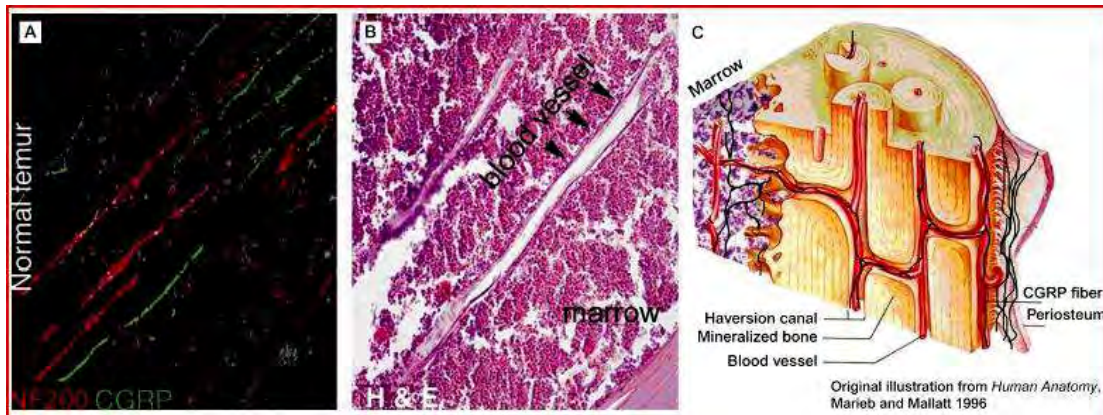
Σχήμα 4. Οστικές μεταστάσεις από καρκίνο του προστάτη. Α) Διακρίνονται οι άφθονες νησίδες και δοκίδες οστίτη ιστού που προσδίδουν στην ακτινογραφία την απεικόνιση των οστεοβλαστικών μεταστάσεων. Β) Τα καρκινικά κύτταρα μέσα στο μυελό των οστών καταδεικνύουν ισχυρή κυττοπλασματική επαναδραστηριοποίηση για το ειδικό για τον προστάτη αντιγόνο (PSA) αποδεικνύοντας την προέλευσή τους από το καρκίνωμα του προστάτη (Heymann,2010).

τύπο της οστικής μετάστασης (οστεολυτικός, οστεοβλαστικός, μικτός), πρωτεύουσα είναι η δράση των οστεοκλαστών για την ανάπτυξη των μεταστάσεων αυτών. Οι όγκοι εκκρίνουν κυτοκίνες, αυξητικούς παράγοντες ή ορμόνες που οδηγούν σε παραγωγή προ-αγγειογενών μορίων και παραγόντων που απορροφούν οστό, με αποτέλεσμα να επιτείνεται η αύξηση του όγκου εντός του οστού. Στον καρκίνο του προστάτη έχει διαπιστωθεί ο σημαντικός ρόλος της PTH-rP και του υποδοχέα της, επιβεβαιώνοντας έτσι τον καθοριστικό ρόλο των οστεοκλαστών στις οστεοβλαστικές μεταστάσεις (Bryden et al,2002).

Έχει βρεθεί ότι τα προστατικά καρκινικά κύτταρα παράγουν την ενδοθηλίνη-1, η οποία με τη σειρά της λόγω διαταραχής στον υποδοχέα της ET-Q, προκαλεί ενεργοποίηση των οστεοβλαστών και άρα οστεοβλαστική δραστηριότητα (Nelson et al, 2003). Άλλοι παράγοντες που ενέχονται στη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών είναι ο ινσουλινοειδής αυξητικός παράγοντας, ο αιμοπεταλιακός αυξητικός παράγοντας, ο αγγειακός αυξητικός ενδοθηλιακός παράγοντας και ο παράγοντας σχετιζόμενος με τις οστικές μεταστάσεις (Tsuchiya et al, 2006). Επίσης και διάφορες πρωτεάσες, όπως το ειδικό αντιγόνο του προστάτη (PSA) διεγείρουν τους οστεοβλάστες. Βεβαίως ο μηχανισμός ενεργοποίησης των οστεοβλαστών στον καρκίνο του προστάτη δεν έχει πλήρως διαλευκανθεί (Guise et al, 1998).

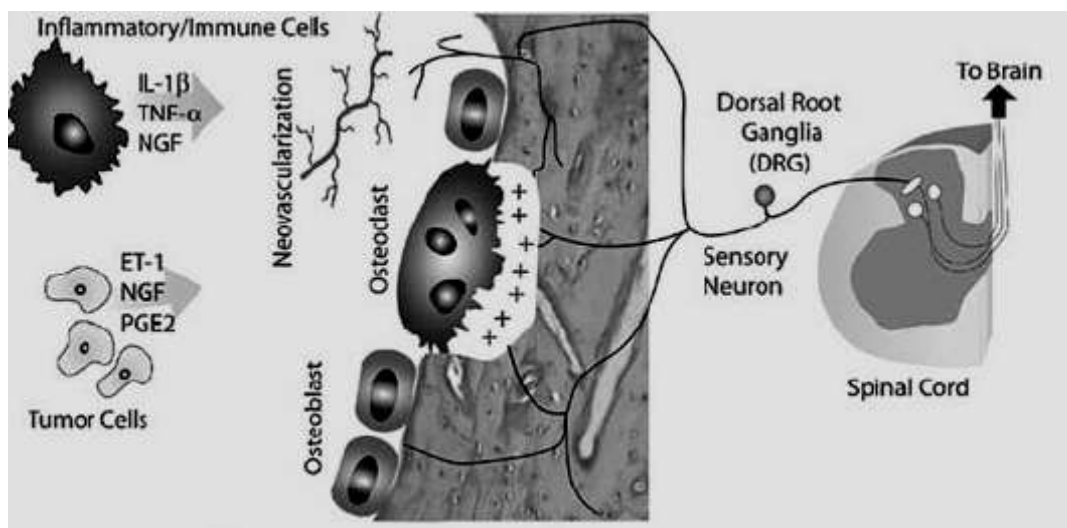
ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΛΓΟΥΣ ΟΣΤΙΚΩΝ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΩΝ

Συχνά η εμφάνιση οστικού άλγους είναι το πρώτο σύμπτωμα σ'έναν όγκο του προστάτη. Η ανάπτυξη αυτού του άλγους διενεργείται με έναν από τους ακόλουθους μηχανισμούς: 1) Είναι δυνατό τα καρκινικά κύτταρα είτε να καταστρέφουν άμεσα τις άφθονες νευρικές απολήξεις του περισστέου, είτε να διατείνουν το περίσστεο (Goblirsh et al, 2005). 2) Το οστικό άλγος μπορεί να προέρχεται από ιατρογενή παρέμβαση, όπως π.χ. βιοψία οστού ή εξωτερική οστεοσύνθεση για προφύλαξη από πιθανό παθολογικό κάταγμα. 3) Τέλος, είναι δυνατόν το οστικό άλγος να εμφανίζεται ως ανεπιθύμητη ενέργεια των χημειοθεραπευτικών σκευασμάτων (Portenoy et al, 1999). Επίσης έχει προταθεί και η διήθηση γειτονικών νεύρων, η απελευθέρωση κυτοκινών και η ύπαρξη παθολογικών καταγμάτων (Dosso et al,2010)(Σχήμα 5).



Σχήμα 5. Ιστοφωτομικρογράφημα (Α) και ιστολογική εικόνα (Β) φυσιολογικού οστού. Διακρίνονται οι εμμέλες ίνες (κόκκινο) και οι αμύελες ίνες (πράσινο) που φέρονται κατά μήκος των αιμοφόρων αγγείων. Γ) Σχηματικό διάγραμμα όπου διακρίνονται οι αισθητικές ίνες στο περίοστεο και το επιμεταλλωμένο οστό. Αν και η πυκνότητα των αισθητικών ινών είναι πολύ μεγάλη στο περίοστεο, λαμβάνοντας υπόψη το μέγεθος του υπόλοιπου οστού οι αισθητικές και συμπαθητικές ίνες είναι αφθονότερες στηνφλοιώδη ουσία ,ακολουθώντας στο μυελικό αυλό και τελικά στο περίοστεο. Στα διάφορα στάδια των μεταστάσεων μπορεί να συμπιέζονται οι ίνες και στις τρεις αυτές περιοχές (Bronner et al,2009).

Αρκετοί ασθενείς με άλγος οστικών μεταστάσεων εμφανίζουν μηχανική αλλοδυνία, όπου ένα ήπιο μηχανικό ερέθισμα μπορεί να προκαλέσει βασανιστικό πόνο που συνήθως δεν υποχωρεί με τη συμβατική αναλγητική θεραπεία. Συνήθως ο πόνος επιδεινώνεται τη νύχτα και κατά τις κινήσεις και είναι βύθιος και αρκετά συχνά εντοπισμένος (Dosso et al,2010). Οι ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη θα αναπτύξουν επίμονο οστικό άλγος στο 75-90% των περιπτώσεων, με επιδείνωση της ποιότητας ζωής (Sabino et al, 2005). Σε πειραματόζωα διαπιστώθηκε ότι η gabapentin που χρησιμοποιείται για τον χρόνια νευροπαθητικό πόνο, οδήγησε σε ύφεση του οστικού άλγους των μεταστάσεων, όχι όμως σε υποστροφή του όγκου ή σε οστεόλυση. Αυτό σημαίνει ότι στις οστικές μεταστάσεις επισυμβαίνει τραυματική βλάβη των προσαγωγών-κεντρομόλων αισθητικών ινών του οστίτη ιστού (Peters et al,2005)(Σχήμα 6).



Σχήμα 6. Σχηματική απεικόνιση της αισθητικής νεύρωσης του μυελικού αυλού και του επιμεταλλωμένου οστίτη ιστού, καθώς και η συντελούμενη ανακατασκευή που συμβαίνει στον καρκίνο του προστάτη. Οι εκλυτικοί παράγοντες των καρκινικών και φλεγμονωδών κυττάρων διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στη γένεση και διατήρηση του οστικού πόνου και μπορεί να μεσολαβήσουν στη νευροχημική αναδιοργάνωση που επισυμβαίνει στα νωτιαία γάγγλια των οπίσθιων ριζών (Bronner et al, 2009).

Η “gold-standard” θεραπεία γι’ αυτά τα οστικά άλγη είναι η αναλγησία με οπιοειδή. Επειδή όμως απαιτούνται υψηλές δόσεις παρατηρούνται σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως καταστολή της αναπνοής, μειωμένη αντίληψη και δυσκοιλιότητα. Το ίδιο συμβαίνει και με τη χρήση των μη-στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, που ενοχοποιούνται για γαστρεντερική αιμορραγία και καρδιαγγειακά συμβάντα (Lesage et al, 1999).

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΟΣΤΙΚΩΝ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

Ο οστίτης ιστός προσφέρει ένα ιδανικό περιβάλλον για την ανάπτυξη καρκινικών μεταστάσεων. Έχει βρεθεί ότι καρκίνοι που

εντοπίζονται στον μαστό, στον πνεύμονα και στον προστάτη μεθίστανται στα οστά με ιδιαίτερα υψηλή συχνότητα. Η σειρά συχνότητας με την οποία καρκίνοι διαφόρων ανατομικών οργάνων χορηγούν οστικές μεταστάσεις διακρίνεται στον Πίνακα 2. Οι μεταστάσεις σε οστέινο σκελετό εντοπίζονται με ιδιαίτερα υψηλή συχνότητα σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη, συχνότητα που κυμαίνεται μεταξύ 35-85% (Galasko,1986; Carlin et al,2000). Όσον αφορά στην "ανατομική κατανομή" των οστικών μεταστάσεων έχει βρεθεί από μελέτες σε σπινθηρογραφήματα οστών ότι ο αξονικός σκελετός και ιδιαίτερα η οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης προσβάλλονται συχνότερα σε ποσοστό 60%, με φθίνουσα σειρά συχνότητας τις πλευρές (50%), τα οστά των άνω και κάτω άκρων (38%) και το κρανίο (14%) (Tofe,1975). Οι οστικές μεταστάσεις αυτές είναι αιματογενείς και εμφανίζουν μία εκλεκτική εντόπιση στις περιοχές που βρίσκεται ερυθρός μυελός των οστών (Dodds et al,1981). Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι οι οστικές μεταστάσεις στο σκελετό των άκρων έχουν χειρότερη πρόγνωση από εκείνες του αξονικού σκελετού (Rigaud et al,2002).

ΠΙΝΑΚΑΣ 2: Συχνότητα οστικών μεταστάσεων σε διαφορετικής εντόπισης πρωτοπαθείς καρκίνους (Abrams et al,1950).

Σειρά συχνότητας	Ανατομική εντόπιση καρκίνου
1	Μαστός
2	Προστάτης
3	Βρόγχος
4	Κόλον
5	Στόμαχος
6	Ουροδόχος Κύστη
7	Μήτρα

8	Ορθό
9	Θυρεοειδής Αδένας
10	Νεφρός
11	Ωοθήκη

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΩΝ ΟΣΤΙΚΩΝ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

A) Παθολογικά κατάγματα

Η συχνότητα των παθολογικών καταγμάτων στον καρκίνο του προστάτη είναι σχετικά χαμηλή λόγω της οστεοβλαστικής φύσης των μεταστάσεων (Saad et al,2002). Η συχνότητα μάλιστα αυτή υπολογίζεται σε 3% (Soerdjbalie-Maikeon et al,2002), σε αντίθεση με τη συχνότητα του 9% για το σύνολο των παθολογικών καταγμάτων από το σύνολο των κακοήθων νεοπλασμάτων και 16% για τα κατάγματα τα προερχόμενα από τον καρκίνο του μαστού (Neville-Webb et al, 2002). Παρ'όλα αυτά έχει διατυπωθεί πιο πρόσφατα ότι η συχνότητα των παθολογικών καταγμάτων στον ορμονοανθεκτικό καρκίνο του προστάτη μπορεί να ανέλθει στο υψηλό ποσοστό των 33% με τα 2/3 των καταγμάτων να συμβαίνει στη σπονδυλική στήλη και το 1/3 των καταγμάτων να συμβαίνει στα μακρά οστά (Berrutt et al,2001). Θεωρείται ότι ο υψηλός αυτός κίνδυνος των παθολογικών καταγμάτων οφείλεται στη μακροχρόνια χρήση αντιανδρογόνων και LH-RH αναλόγων (Townsend et al,1997) και όταν τα παθολογικά κατάγματα επισυμβούν τότε το προσδόκιμο επιβίωσης μειώνεται σημαντικά (Oefefein et al,2002).

Ακόμα και όταν επισυμβαίνουν οστεοβλαστικές μεταστάσεις όπως συμβαίνει στον καρκίνο του προστάτη, οι οποίες και καθίστανται ακτινολογικά εμφανείς, αυτές οι μεταστάσεις εμφανίζουν αυξημένη δραστηριότητα των οστεοκλαστών

με αποτέλεσμα να υφίσταται αυξημένος κίνδυνος οστικών επιπλοκών. Οι ασθενείς που βρίσκονται σε αγωγή για καταστολή των ανδρογόνων εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο παθολογικών καταγμάτων κυρίως λόγω της αναπτυσσόμενης οστεοπόρωσης, ασχέτως εάν εμφανίζουν ή όχι οστικές μεταστάσεις (Saad et al,2008).

Σοβαροί προγνωστικοί παράγοντες για εμφάνιση παθολογικών καταγμάτων κατά την ακτινολογική εκτίμηση των οστικών μεταστάσεων είναι: α) η ανατομική εντόπιση της οστικής μετάστασης (όπως π.χ. φορτιζόμενα μακρά οστά του κάτω άκρου, όπως είναι το κεντρικό τμήμα του μηριαίου οστού), β) το μέγεθος της οστικής μετάστασης (π.χ. μεγαλύτερη από τα 2/3 της διαμέτρου του μακρού οστού) και γ) η έκταση της οστικής καταστροφής. Εφόσον συνυπάρχουν τα προαναφερθέντα χαρακτηριστικά των οστικών μεταστάσεων τότε τα εμπλεκόμενα οστά θα μπορούσαν να οστεοσυντεθούν προφυλακτικά (Van der Linden et al,2004).

Επιπρόσθετα κριτήρια που πρέπει να αξιολογηθούν για την εμφάνιση ενός παθολογικού κατάγματος μακρού οστού είναι τα ακόλουθα: α) εμμένον ή αυξανόμενο τοπικό άλγος επιδεινούμενο κατά τη φόρτιση, παρά την εφαρμοζόμενη ακτινοθεραπεία. β) Η παρουσία μίας μονήρους σαφώς αφοριζόμενης οστεολυτικής βλάβης μεγαλύτερης των 2.5cm. γ) Η παρουσία σαφώς περιγεγραμμένης βλάβης που καταλαμβάνει περισσότερο από το 50% του φλοιώδους οστού. δ) Μετάσταση στο κεντρικό τμήμα του μηριαίου οστού με συνύπαρξη κατάγματος του ελάσσονα τροχαντήρα (Chow et al,2005).

Στην ολλανδική bone metastasis μελέτη όπου επώδυνες οστικές μεταστάσεις αντιμετωπίστηκαν με ακτινοθεραπεία, συνέβησαν 14 κατάγματα του άνω άκρου του μηριαίου οστού σε 102 ασθενείς. Στη μελέτη αυτή συνεστήθη όταν η κατά μήκος έκταση της φλοιϊκής καταστροφής του μηριαίου οστού είναι μεγαλύτερη των 30mm τότε να διενεργείται προφυλακτική οστεοσύνθεση,

εκτός εάν δεν το επιτρέπει η φυσική κατάσταση του ασθενούς, οπότε πρέπει να χορηγηθεί μία εφάπαξ τοπική υψηλότερη δόση. Στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν εγχειρητικά πρέπει να διενεργηθεί ακτινοθεραπεία. Μάλιστα, οι ασθενείς που δεν εμφανίζουν σπλαχνικές μεταστάσεις και έχουν προσδόκιμο επιβίωσης μεγαλύτερο των 3 μηνών θα επωφεληθούν από τη μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία (Van der Linden et al,2003).Συστήνεται όπως η τοπική μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία να εκτελείται 2-4 εβδομάδες μετεγχειρητικά (Clarke et al,2007). Τέλος, τα διφωσφονικά χορηγούνται ως προφυλακτική θεραπεία των παθολογικών καταγμάτων σε ασθενείς με ορμονο-ανθεκτικό μεταστατικό καρκίνο του προστάτη και για τη μείωση των μελλοντικών οστικών συμβάντων-μεταστάσεων (Greenspan et al,2008).

B) Σύνδρομο συμπίεσης του νωτιαίου μυελού

Το σύνδρομο αυτό οφείλεται κυρίως σε οστικές μεταστάσεις που εντοπίζονται στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη. Η συχνότητα εμφάνισης του ανέρχεται σε 5-12% των ασθενών με καρκίνο του προστάτη (Loblaw et al,1998). Στο σύνδρομο αυτό μία οστεοβλαστική οστική μάζα προβάλλει μέσα στον σπονδυλικό σωλήνα συμπιέζοντας το μηνιγγικό σάκο.

Σπανιότερα, τα οστικά τεμάχια ενός παθολογικού κατάγματος μπορεί να συμπιέζουν το νωτιαίο μυελό ή τις ρίζες, ενώ ακόμη πιο σπάνια μια μετάσταση μπορεί να αναπτυχθεί τοπικά στο νωτιαίο μυελό. Οι ασθενείς με το σύνδρομο αυτό εμφανίζουν στο 90% περίπου των περιπτώσεων ζωστηροειδές άλγος που περιλαμβάνει την οσφυϊκή χώρα και την κατώτερη κοιλιακή χώρα, αν και μπορεί να εμφανιστούν ριζιτικά ενοχλήματα με πιθανά αισθητικά ελλείμματα και έκπτωση της μυϊκής ισχύος, ενώ πιο σπάνια μπορεί να αναπτυχθεί και ιππουριδική συνδρομή, με ακράτεια ούρων και κοπράνων (Kuban et al,1986).

Σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη και επίμονη οσφυαλγία πρέπει να διενεργείται αρχικά σπινθηρογράφημα οστών και ακολούθως μαγνητική τομογραφία για να καταγραφεί η πιθανή συμπίεση του νωτιαίου μυελού . Οι Bayley et al (2001) σε ασθενείς με πολλαπλές οστικές μεταστάσεις (>20) διαπίστωσαν ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης συνδρόμου συμπίεσης του νωτιαίου μυελού ήταν 32 % προ της εφαρμογής ορμονοθεραπείας και 44 % μετά την εφαρμογή ορμονοθεραπείας επί 24 μήνες. Επίσης, τόσο οι Bayley et al (2001), όσο και οι Talcott et al (1999) συμφωνούν ότι η εμμένουσα οσφυαλγία σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη δεν οφείλεται απαραίτητα στην παρουσία του συνδρόμου συμπίεσης.

Σε μελέτη επί 68 ασθενών με υψηλή κακοήθεια του πρωτοπαθή καρκίνου του προστάτη, μακροχρόνια αντιανδρογόνο ορμονοθεραπεία και χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης υποστηρίχθηκε ότι η διενέργεια μαγνητικής τομογραφίας της σπονδυλικής στήλης θα εντοπίσει το εν λόγω σύνδρομο ώστε να αντιμετωπιστεί με τοπική περιορισμένη θεραπεία όπως για παράδειγμα με ακτινοθεραπεία προτού αναπτυχθεί νευρολογική σημειολογία. Μάλιστα, διατυπώθηκε η άποψη ότι αν στη θεραπεία προστεθούν και διφωσφονικά ο κίνδυνος ανάπτυξης του συνδρόμου μειώνεται ακόμη περισσότερο (Saad et al,2002; Soerdjbalie-Maikeon et al,2002).

Σε οξέα σύνδρομα συμπίεσης του νωτιαίου μυελού η χορήγηση δεξαμεθαζόνης και ακτινοθεραπείας αποτελούν τη θεραπεία εκλογής. Σε μελέτη ασθενών όπου έγινε συγκριτική αξιολόγηση μικρής (10mg) και μεγάλης (100mg) δόσης δεξαμεθαζόνης δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο θεραπειών (Vecht et al,1989). Οι Sorensen et al (1994) συγκρίνοντας την ακτινοθεραπεία με τη χορήγηση υψηλών δόσεων δεξαμεθαζόνης διαπίστωσαν ότι στη δεύτερη περίπτωση παρατηρείται σαφής βελτίωση της κινητοποίησης των ασθενών με σοβαρές όμως παρενέργειες,

όπως σοβαρές ψυχώσεις και γαστρικά έλκη. Συνεπώς στα αρχικά στάδια θεραπείας του συνδρόμου η ενδεικνυόμενη θεραπεία είναι η χορήγηση μέτριων δόσεων δεξαμεθαζόνης. Οι υψηλότερες δόσεις δεξαμεθαζόνης ίσως να είναι πιο αποτελεσματικές σε συγχορήγηση με ακτινοβολία σε σοβαρότερες περιπτώσεις του συνδρόμου (Doso et al,2010).

Όσον αφορά στη χρήση της ακτινοθεραπείας για την αντιμετώπιση του συνδρόμου συμπίεσης του νωτιαίου μυελού, οι Huddart et al (1997) σε 70 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη και το σύνδρομο, διαπίστωσαν ότι το 52 % εμφάνισε εντυπωσιακή βελτίωση της κινητικής του λειτουργίας και το 63% των ασθενών με προβλήματα κινητικότητας να εμφανίζει βελτίωση στην κινητικότητά του. Σε άλλη μελέτη των Patchell et al (2005), σε σύγκριση της μονοθεραπείας με ακτινοθεραπεία και της συνδυασμένης θεραπείας με χειρουργική αποσυμπίεση και επακόλουθη ακτινοθεραπεία διαπιστώθηκε ότι στη δεύτερη ομάδα, υπήρξε υποχώρηση του άλγους, αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης και βελτίωση της κινητικότητας σε μεγαλύτερο ποσοστό συγκριτικά με την πρώτη ομάδα.

Η κυρίαρχη άποψη είναι ότι ασθενείς που δεν βελτιώνονται μετά από ακτινοβολία ή εμφανίζουν επανα-στένωση μετά από ακτινοβολία θα πρέπει να χειρουργηθούν. Εφόσον όμως μετά από ακτινοβολία υπάρχει ικανοποιητική αποσυμπίεση τότε θα πρέπει να επαναληφθεί η ακτινοβολία τουλάχιστον 6 μήνες αργότερα (Doso et al,2010).

ΟΣΤΙΚΕΣ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΜΕ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η ακτινοθεραπεία εφαρμοζόμενη ως βασική θεραπευτική μέθοδος εκλογής για τις οστικές μεταστάσεις του καρκίνου του προστάτη έχει ως εκλεκτικό-

κρίσιμο στόχο τη βλαπτική της επίδραση στις δομές του κυτταρικού DNA. Η άμεση βλάβη του DNA οδηγεί σε "εξάλειψη" των βάσεων και σε ρήξη του μονόκλωνου ή δίκλωνου DNA. Στην έμμεση βλάβη η ακτινοβολία αλληλεπιδρά με τα μόρια του ύδατος στο κύτταρο απελευθερώνοντας ελεύθερες τοξικές ρίζες. Τα καρκινικά κύτταρα εμφανίζουν μικρότερη ικανότητα να αποκαταστήσουν το βλαβέν DNA, γεγονός που ενισχύει τη θεραπευτική βλάβη της ακτινοβολίας (Chow et al, 2005; Hall et al, 2006 a). Εάν ραγούν και οι δύο άλυστοι του DNA τότε επέρχεται άμεσος θάνατος στο καρκινικό κύτταρο (Hall et al, 2006 b).

Η ακτινοβολία μπορεί να χορηγηθεί είτε με τη μορφή ακτινοβολήσης από μία εξωτερική πηγή που κατευθύνεται στην ανατομική χώρα-στόχο, είτε με τη μορφή ραδιονουκλεϊδίου που χορηγείται ενδοφλέβια υπό τη μορφή ανόργονου διαλυτού συστατικού, είτε με τη μορφή βραχυθεραπείας όπου μία ραδιοενεργός πηγή εφαρμόζεται περίξ ή εντός του όγκου (Chow et al, 2005). Η εξωτερική ακτινοβολήση επιτυγχάνεται με τις μηχανές κοβαλτίου και τους γραμμικούς επιταχυντές. Οι μηχανές κοβαλτίου χρησιμοποιούν ένα ραδιοενεργό υλικό, το Co-60 που με τη σειρά του παράγει ακτίνες-γ υψηλής ενέργειας. Οι μηχανές αυτές κατασκευάστηκαν στον Καναδά τη δεκαετία του 1950 παρουσιάζοντας το πλεονέκτημα συγκέντρωσης της δόσης στην περιοχή του όγκου, με το παράλληλο μειονέκτημα της εξάπλωσης της δόσης σε μεγάλη έκταση του παρακείμενου υγιούς ιστού (Podgorsak, 2006).

Ο πρώτος γραμμικός επιταχυντής ακτίνων X υψηλής ενέργειας στον κόσμο αναπτύχθηκε στο Λονδίνο το 1952. Ο πρώτος όμως επιταχυντής για ιατρική χρήση κατασκευάστηκε το 1956 από τον Henry Kaplan στο Stanford (Baker, 2005). Οι τελευταίοι γραμμικοί επιταχυντές εμφανίζουν τα ακόλουθα πλεονεκτήματα έναντι των μηχανών κοβαλτίου: α) έλλειψη ραδιοενεργού δραστηριότητας, β) δυνατότητα επιλογής διαφορετικής ενέργειας ηλεκτρονίων

και φωτονίων και γ) χαρακτηριστικά ικανότερης διείσδυσης της χορηγούμενης δόσης σε εν τω βάθει ανατομικές δομές (Haley et al,2009).

Οι γραμμικοί επιταχυντές που εκπέμπουν ηλεκτρόνια χρησιμεύουν για τη θεραπεία της επιλογής όγκων, που επειδή επισκοπούνται ή ψηλαφώνται ευχερώς μπορούν εύκολα να οριοθετηθούν για την ακτινοβολήσή τους. Οι μηχανές κοβαλτίου και οι επιταχυντές που παράγουν ακτίνες Χ χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία εν τω βάθει όγκων (Chow et al,2005). Στη δεκαετία του 1980 η ανάπτυξη του αξονικού τομογράφου (CT) έδωσε τη δυνατότητα στον ακτινοθεραπευτή-ογκολόγο να έχει μία τρισδιάστατη θέαση του όγκου και να προσαρμόσει έτσι ανάλογα τη θεραπεία.

Στη δεκαετία του 1990 αναπτύχθηκε η ακτινοθεραπεία τροποποιημένης έντασης (IMRT) όπου η πηγή ακτίνων προσαρμόζεται σε πολλαπλές περιοχές-στόχους προσαρμόζοντας ανάλογα την ένταση. Για καλύτερες στοχεύσεις του οργάνου-στόχου οι προαναφερθείσες συσκευές εξοπλίστηκαν με νέα συστήματα ανίχνευσης του όγκου, επονομαζόμενες "ακτινοθεραπεία καθοδηγούμενη με εικόνα" (IGRT). Αυτοί οι επιταχυντές περιλαμβάνουν εντόπιση ειδικών markers, εντόπιση της ανατομίας του στόχου με υπερήχους, καταγραφή ραδιοενεργών πηγών, και απεικόνιση του στόχου με CT ή με συσκευές εκπομπής ηλεκτρονίων (Saw et al,2006).

Στη βραχυθεραπεία, ραδιοενεργές πηγές τοποθετούνται μόνιμα εντός του όγκου, όπως συμβαίνει στην περίπτωση του καρκίνου του προστάτη. Η εκπεμπόμενη ακτινοβολία από τη ραδιοενεργή πηγή εξαντλείται βαθμιδωτά και η δόση αυτής της ακτινοβολίας είναι εξαιρετικά εντοπισμένη σε μια μικρή περιοχή. Όσο απομακρύνεται η πηγή της εξωτερικής ακτινοβολήσης από τη ραδιοενεργή πηγή τόσο μειώνεται η εκπομπή ακτινοβολίας. Η βραχυθεραπεία λόγω της τοπικής της δράσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για επανακτινοβολήση ιστών που ήδη ακτινοβολήθηκαν (Chow et al,2005). Η

δράση των ραδιενεργών ισότοπων θα αναλυθεί εκτενέστερα σε ξεχωριστή ενότητα.

Η δόση της ακτινοβολίας που χρησιμοποιείται για ιατρική χρήση μετράται σε Gray (Gy), το οποίο ισοδυναμεί με 1 Joule απορροφούμενης ενέργειας ανά κιλόγραμμο μάζας (Khan,2003). Στη θεραπεία των οστικών μεταστάσεων δεν είναι τόσο ο οστίτης ιστός ή ο μυελός των οστών που κινδυνεύει να βλαβεί, όσο οι ακτινοευαίσθητοι ιστοί που γεινιάζουν με τον όγκο. Έτσι τμήμα νωτιαίου μυελού μήκους 5-10 cm μπορεί να αντέξει ακτινοβολία 50 Gy, οπότε οι κλασματοποιημένες ημερήσιες δόσεις δεν πρέπει να ξεπερνούν τα 2 Gy. Ακόμα και με αυτές τις δόσεις 5% των ασθενών μπορεί να αναπτύξουν επιπλοκές, όπως παράλυση κατά το τέλος της πενταετίας (Emami et al,1991). Έτσι η ακτινοβόληση του νωτιαίου μυελού περιορίζεται στα 45 Gy για οποιοδήποτε μήκος του νωτιαίου μυελού. Κατά την έναρξη της εκτίμησης για τη χορήγηση ακτινοθεραπείας σε ασθενείς με οστικές μεταστάσεις πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν οι ακόλουθες παράμετροι: 1) Τα χαρακτηριστικά του πόνου, όπως διάρκεια, ποιότητα και βελτιωτικοί ή επιβαρυντικοί παράγοντες. 2) Φυσική εξέταση για ανατομική εντόπιση του άλγους και την ύπαρξη ή μη νευρολογικών ελλειμμάτων. 3) Απεικονιστικός έλεγχος και ιδιαίτερα Scan οστών με τεχνήτιο , CT για εκτίμηση του συμπαγούς οστίτη ιστού και MRI για εκτίμηση του μυελού των οστών, των νευρικών ριζών και του νωτιαίου μυελού για πιθανή συμπίεση (Ratanatharathorn et al,2004).

Όσον αφορά στο ύψος της δόσης της ακτινοβολίας ή τον τρόπο χορήγησής της δηλαδή είτε με εφάπαξ είτε με κλασματοποιημένο τρόπο αποτελεί ένα πεδίο που τελεί υπό αμφισβήτηση. Σε μία μετα-ανάλυση 16 τυχαιοποιημένων μελετών που αφορούσαν σε εφάπαξ και κλασματοποιημένα σχήματα ακτινοθεραπείας διαπιστώθηκε ότι η ανακούφιση από τον πόνο ήταν ίδια και

στις δύο ομάδες θεραπείας, ενώ η συχνότητα επανα-ακτινοβολήσης ήταν πιο μεγάλη στο εφάπαξ σχήμα θεραπείας (Chow et al,2007).

Σε άλλες μελέτες βρέθηκε ότι η επαναακτινοβολήση διενεργήθηκε στο 25% των ασθενών με εφάπαξ σχήμα και στο 10% των ασθενών με κλασματοποιημένο σχήμα και ότι οι ασθενείς προτιμούν μακρύτερη διάρκεια θεραπείας αρκεί να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα μια επαναακτινοβολήσης (Barton et al,2001; Shakespeare et al,2003). Τα εφάπαξ σχήματα ακτινοθεραπείας περιλαμβάνουν δόσεις 4,6,8 και 8-10 Gy. Η Radiation Therapy Oncology Group σε σύγκριση μιας μονής δόσης 8 Gy και κλασματοποιημένων δόσεων 30 Gy σ'ένα σύνολο 949 ασθενών διαπίστωσε ισότιμη ανακούφιση από τον πόνο και στις δύο ομάδες θεραπείας (Hartsell et al,2005). Σε άλλη μελέτη 270 ασθενών διενεργήθηκε σύγκριση δύο ομάδων ασθενών που υποβλήθηκαν σε εφάπαξ ακτινοβολήση 4 Gy και 8 Gy. Το συναχθέν συμπέρασμα ήταν ότι η δόση των 8 Gy παρέχει μεγαλύτερη πιθανότητα ανακούφισης από το άλγος, αλλά η δόση των 4 Gy μπορεί να είναι σημαντική εναλλακτική θεραπεία σε ασθενείς με μικρή ανοχή στην ακτινοβολήση (Hoskin et al,1992).

Σε άλλη μελέτη με τρεις ομάδες θεραπείας που συμπεριλάμβαναν εφάπαξ δόσεις 4,6, και 8 Gy διαπίστωσαν ότι δεν υπάρχουν σπουδαίες διαφορές μεταξύ των δόσεων 6 και 8 Gy, ισχυριζόμενοι πως πρέπει να επιταθεί η έρευνα για την αναζήτηση της πιο χαμηλής κρίσιμης δόσης θεραπείας. Παράλληλα, οι ίδιοι συγγραφείς δεν απέκλειαν ότι η δόση των 4 Gy θα μπορούσε να είναι αποτελεσματική σε εξατομικευμένες περιστάσεις (Jeremic et al,1998).Στην επονομαζόμενη ολλανδική Bone Metastases Study όπου συμπεριελήφθησαν 1171 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε εφάπαξ δόση 8 Gy και 24 Gy σε έξι ημερήσιες κλασματοποιημένες θεραπείες δεν διαπιστώθηκε διαφορά στην ανακούφιση του άλγους. Υπήρξε όμως

μεγαλύτερη συχνότητα επανακτινοβόλησης (25%) στην εφάπαξ θεραπεία έναντι 7% στην κλασματοποιημένη θεραπεία, καθώς και μεγαλύτερη συχνότητα παθολογικών καταγμάτων μικρού όμως απόλυτου αριθμού. Η κεντρική διαπίστωση ήταν ότι στην Ολλανδία η εφάπαξ θεραπεία παρέχει ισότιμα με την κλασματοποιημένη θεραπεία καλή ποιότητα ζωής, εμφανίζοντας παράλληλα μικρότερο οικονομικό, κοινωνικό και ιατρικό κόστος (Van de Hout et al, 2003). Σε ανάλογη μελέτη που συγκρίθηκαν δύο ομάδες θεραπείας με χορήγηση εφάπαξ δόσης 8-10 Gy και κλασματοποιημένης δόσης 15-30 Gy διαπιστώθηκε ότι η ανακούφιση από το άλγος ήταν παρόμοια, η ανάπτυξη παθολογικού κατάγματος ήταν κατά τι μεγαλύτερη στην εφάπαξ θεραπεία όχι όμως στατιστικά σημαντική, ενώ η συχνότητα επανακτινοβόλησης ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα της εφάπαξ θεραπείας (21.5% έναντι 7.4%) (Sze et al, 2003).

Έκτος από την τοπικά εφαρμοζόμενη εξωτερική ακτινοβολία υπάρχει και η ευρέος πεδίου ή ημισωματική εξωτερική ακτινοθεραπεία που εστιάζεται στο ανώτερο ή κατώτερο ημιμόριο του ανθρώπινου σώματος και είναι πιο αποδοτική στις πολλαπλές οστικές μεταστάσεις. Στην εφάπαξ ημισωματική ακτινοθεραπεία, η δόση για το κάτω ημιμόριο του σώματος είναι 8 Gy, ενώ για το άνω ημιμόριο είναι 6 Gy καθώς μεγαλύτερη δόση προκαλεί τοξική βλάβη στο πνευμονικό παρέγχυμα (Salazar et al, 1986; Van Dyk et al, 1981).

Έχει διαπιστωθεί ότι σε εφάπαξ ημισωματική θεραπεία επέρχεται υποχώρηση του άλγους στο 70-80% των ασθενών εντός των πρώτων δύο εικοσιτετραώρων, κάτι που οφείλεται σε πρώιμη καταστολή των παρακείμενων φλεγμονωδών και όχι των καρκινικών κυττάρων (Hoskin et al, 1989; Dearnaley et al, 1992). Σε συγκριτική τυχαίοποιημένη μελέτη μεταξύ μιας εφάπαξ και μιας κλασματοποιημένης ημισωματικής ακτινοθεραπείας 25-30 Gy χορηγούμενης σε 9-10 κλάσματα παρατηρήθηκε υποχώρηση του άλγους ένα

έτος μετά τη θεραπεία στο 15% και 70% της εφάπαξ και κλασματοποιημένης θεραπείας, αντίστοιχα και επανακτινοβόληση στο 71% και 13%, αντίστοιχα (Zeleftsky et al, 1989). Τέλος σε ασθενείς με καρκίνο προστάτη και πολλαπλές οστικές μεταστάσεις έγινε σύγκριση κλασματοποιημένων ημισωματικών ακτινοβολήσεων με δόσεις 8 Gy / 2 δόσεις, 12 Gy / 4 δόσεις και 15 Gy / 5 δόσεις και διαπιστώθηκε ότι το σχήμα 15 Gy / 5 δόσεις απέδωσε καλύτερη ανακούφιση στον πόνο και μεγαλύτερη διάρκεια επιβίωσης (Salazar et al, 1986).

Όσον αφορά στην τοξικότητα της τοπικά εφαρμοζόμενης ακτινοθεραπείας είναι δυνατό να εμφανιστεί δερματικό ερύθημα στην περιοχή εφαρμογής της ακτινοβολίας (Samant et al, 2005). Καταστολή του μυελού των οστών και των αιμοποιητικών κυττάρων μπορεί να επισυμβεί ιδιαίτερα όταν χορηγείται υψηλή δόση ή στην περιοχή της ακτινοβόλησης περικλείεται μεγάλη ποσότητα μυελού των οστών. Επίσης, εάν η ακτινοβόληση περιλαμβάνει την κοιλιακή χώρα, τότε μπορεί να αναπτυχθεί εντερίτιδα ακόμα και εντερορραγία (Frassica, 2003). Σε ακτινοθεραπεία επικεντρούμενη στην πύελο και τη θωρακοσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης μπορεί να παρουσιαστεί ναυτία και έμετος (Agarawal et al, 2006). Η εμφάνιση μετα-ακτινικών παθολογικών καταγμάτων μπορεί να ανέλθει μέχρι και το 18% των περιπτώσεων (Tong et al, 1982). Στην ημισωματική ακτινοθεραπεία οι συχνότερα εμφανιζόμενες παρενέργειες περιλαμβάνουν γαστρεντερικές επιπλοκές όπως ναυτία, έμετος και διάρροια και καταστολή του μυελού των οστών (Quilty et al, 1994). Για τη μείωση των επιπλοκών από το μυελό των οστών θα πρέπει δύο διαδοχικές ημισωματικές ακτινοθεραπείες να απέχουν διάστημα 4-6 εβδομάδων (Van Dyk et al, 1981).

ΟΣΤΙΚΕΣ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΡΑΔΙΟΪΣΟΤΟΠΑ

Τα ραδιοϊσότοπα ή ραδιοφάρμακα είτε υποκαθιστούν άμεσα σταθερά ανάλογα στο μόριο του υδροξυαπατίτη, είτε οδηγούν στο σχηματισμό αδιάλυτων αλάτων εντός του οστίτη ιστού (Silberstein,2005). Τα ραδιοϊσότοπα προσλαμβάνονται ευχερέστερα στις θέσεις όπου νέο οστόν σχηματίζεται, όπως είναι οι οστεοβλαστικές μεταστάσεις. Έχουν το πλεονέκτημα να δρουν σε πολλαπλές οστικές μεταστάσεις και να χορηγούνται συστηματικά-ενδοφλέβια εφάπαξ σε εξωτερικούς ασθενείς. Αν και η χορήγησή τους είναι ενδοφλέβια δρουν τοπικά με ένα εύρος τοπικής δράσης των 0.2-3.0 mm.

Κάτι τέτοιο, υποδηλώνει πως οι γειτνιάζοντες υγιείς ιστοί διασώζονται σε μεγάλο βαθμό, κάτι που αποτελεί βασικό πλεονέκτημα της μεθόδου σε περιπτώσεις ακτινοβολήσης. Η δράση στον τοπικό όγκο είναι μεγαλύτερη απ'ότι στον περιβάλλοντα μυελό των οστών με τη σχετική αναλογία να ανέρχεται σε 10:1 (Mc Ewan, 2000). Το στρόντιο -89 και το σαμάριο-153 είναι τα ραδιοϊσότοπα που βρίσκονται σε μεγαλύτερη χρήση κατά την κλινική πρακτική, ενώ και άλλες ραδιοενεργές ουσίες όπως phosphorus-32, tin-117, και rhenium-186 έχουν χρησιμοποιηθεί (Silberstein, 2000)(Πίνακας 3).

Πίνακας 3. Χαρακτηριστικά των συχνότερα χρησιμοποιούμενων ραδιοϊσοτόπων (Scullin et al,2007).

Ραδιοϊσότοπο	Χρόνος ημίσειας ζωής (ημέρες)	β-μέγιστη ενέργεια	Μέγιστο εύρος δράσης στον ιστό (mm)	γ -φωτόνια
Σαμάριο 153	1.95	0.8	3.4	103
Στρόντιο 89	50.5	1.46	6.7	0
Ρήνιο 186	3.8	1.07	4.7	137

Σε τυχαιοποιημένες μελέτες με στρόντιο και σαμάριο εμφανίστηκε υποχώρηση του άλγους εντός 2-3 εβδομάδων από τη χορήγησή τους με πλήρη υποχώρηση του άλγους στο 5-20% και μέση διάρκεια ανακούφισης από το άλγος τους 3-6 μήνες (Iscoe et al, 1999). Σε άλλη μελέτη ο μέσος χρόνος για κλινική ανταπόκριση –ύφεση του άλγους ανερχόταν σε 1-2 εβδομάδες, με μέση διάρκεια διατήρησης του αποτελέσματος τις 18 εβδομάδες. Η επανάληψη θεραπευτικής προσπάθειας μπορεί να γίνει μετά από το διάστημα 10-12 εβδομάδων για το στρόντιο και 6-10 εβδομάδων για το σαμάριο (Mc Ewan, 2000). Σε πολυκεντρική μελέτη σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη, όπου συγκρίθηκε η θεραπεία με στρόντιο με τοπική ή ημισωματική ακτινοθεραπεία διαπιστώθηκαν σχεδόν παρόμοια αποτελέσματα όσον αφορά στην υποχώρηση του άλγους, ενώ διαπιστώθηκε σημαντική αύξηση στον χρόνο που απαιτείται για επανεμφάνιση επώδυνων οστικών μεταστάσεων και επανακτινοβόληση (Quilty et al, 1994).

Σε πολυκεντρική μελέτη που διεξήχθη στον Καναδά διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς που έλαβαν στρόντιο ήταν ελεύθεροι πόνου στο 3μηνο, συγκρινόμενοι με το 23% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς με στρόντιο είχαν καλύτερη ποιότητα ζωής, μικρότερες μελλοντικές απαιτήσεις για ακτινοθεραπεία και μείωση των επιγενόμενων οστικών μεταστάσεων. Να σημειωθεί ότι και οι δύο ομάδες μελέτης ελάμβαναν και εξωτερική ακτινοθεραπεία (Porter et al, 1993). Σε νορβηγική τυχαιοποιημένη μελέτη διαπιστώθηκε ότι όταν σε τοπική ακτινοθεραπεία συγχρηγοούνταν στρόντιο, τότε δεν παρατηρούνταν κάποια αξιοσημείωτη μείωση του άλγους (Smeland et al, 2003). Στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής βρίσκεται σε χρήση το σαμάριο, το οποίο παρουσιάζει μια ανταπόκριση στο άλγος της τάξης των 85% με καλύτερα όμως αποτελέσματα σε ασθενείς με οστικές μεταστάσεις από καρκίνο του μαστού. Αξίζει να σημειωθεί ότι δεν έχουν

διενεργηθεί συγκριτικές μελέτες αξιολόγησης, όπου η δράση του σαμάριου θα συγκρίνεται μ'εκείνη του στρόντιου (Resche et al, 1997; Tian et al,1999).

Σε αδρές γραμμές μπορεί να λεχθεί ότι τα ραδιοϊσότοπα είναι πιο αποτελεσματικά σ'εκείνους τους ασθενείς που έχουν πολλαπλές οστικές μεταστάσεις, η προηγηθείσα αναλγητική αγωγή δεν απέδωσε τα προσδοκώμενα και η τοπική ακτινοβόληση δεν προσέδωσε και αυτή τα αναμενόμενα (Katin et al, 1994). Όσον αφορά στο μηχανισμό δράσης αν και είναι σχετικά ασαφής έχει υποστηριχθεί ότι προκαλεί άμεση βλαπτική επίδραση στα λεμφοκύτταρα που εκκρίνουν κυτοκίνες και άμεσο κυτταρικό θάνατο (Silberstein, 2000). Αναφορικά με την τοξικότητα των ραδιοϊσοτόπων πρέπει να λεχθεί ότι αναπτύσσουν μία αναστρέψιμη καταστολή του μυελού των οστών και ιδιαίτερα θρομβοπενία, τουλάχιστον 4-6 εβδομάδες μετά τη χορήγησή τους. Μια τέτοια ανεπιθύμητη ενέργεια πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψιν όταν συγχορηγείται συστηματική χημειοθεραπεία. Έχει παρατηρηθεί επιπρόσθετα ότι ένα 10% των ασθενών μπορεί να αναπτύξει μία έξαψη λίγο μετά τη χορήγηση του ραδιοφαρμάκου. Σ'αυτούς τους ασθενείς έχει διαπιστωθεί εμπειρικά ότι εμφανίζουν πιο ισχυρές πιθανότητες για να ανταποκριθούν στη θεραπεία (Iscoc et al, 1999; Mc Ewan,2000).

Αντενδείξεις για τη χορήγηση ραδιοϊσοτόπων συνιστούν η κακή φυσική κατάσταση του ασθενούς, η συνύπαρξη εκτεταμένων μεταστάσεων στα μαλακά μόρια, προσδόκιμο επιβίωσης μικρότερο από 2 μήνες, συνύπαρξη παθολογικού κατάγματος, συνύπαρξη στένωσης σπονδυλικού σωλήνα ή παγίδευσης νωτιαίας ρίζας, διάστημα μικρότερο του ενός μήνα από τη συστηματική χημειοθεραπεία, διάστημα μικρότερο των δύο μηνών από ημισωματική ακτινοθεραπεία, αριθμός λευκών μικρότερος από $2.5 \times 10^9 / L$ και ταχεία μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων ακόμα κι αν είναι μεγαλύτερος από την προαναφερθείσα τιμή (Mc Ewan,2000).

Το σαμάριο λόγω του γεγονότος ότι παρουσιάζει μικρότερο χρόνο ημίσειας ζωής (1.9 ημέρες) έναντι του στρόντιου εμφανίζει πρωιμότερη ανακούφιση του άλγους και μικρότερη καταστολή του μυελού των οστών, με τη διάρκεια όμως στην απόκριση στο άλγος να είναι μικρότερη από εκείνη του στρόντιου (Perez et al, 2000). Το σαμάριο (εμπορική ονομασία: Quadramet) χρησιμοποιείται μόνο σε οστικές μεταστάσεις που μπορούν να προσλάβουν έναν τύπο χημικών ενώσεων που αποκαλούνται διφωσφονικά, καθώς αυτό σημαίνει ότι οι ασθενείς θα προσλάβουν και το σαμάριο. Προηγουμένως, οι ασθενείς υποβάλλονται σε scan οστών με διφωσφονικά ραδιοσημασμένα με τεχνήτιο. Η δόση του σαμαρίου (37 mega becquerels ανά κιλό σωματικού βάρους) χορηγείται με αργή ενδοφλέβια ένεση εντός ενός λεπτού. Οι ασθενείς ανακουφίζονται από τον πόνο συνήθως εντός μιας εβδομάδας από την έναρξη της θεραπείας (Sartor et al, 2004), ανακούφιση που μπορεί να διαρκέσει έως τέσσερις μήνες (Resche et al, 1997). Θα μπορούσε να επαναληφθεί η χορήγηση του σαμαρίου μετά από παρέλευση 8 εβδομάδων από την αρχική έγχυση ανάλογα με την πορεία της νόσου. Ο ασθενής μπορεί να αναχωρήσει από το τμήμα πυρηνικής ιατρικής συνήθως εντός 6 ωρών από την έγχυση του σαμαρίου. Το σαμάριο δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία που επηρεάζει ταυτόχρονα το μυελό των οστών ή ταυτόχρονα με άλλα διφωσφονικά φάρμακα. Επίσης, δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χημειοθεραπεία ή σε θεραπεία με εξωτερική ημισωματική ακτινοβολία εντός των προηγούμενων έξι εβδομάδων. Διεξήχθησαν τρεις βασικές μελέτες για το σαμάριο (Quadramet) στις οποίες συμμετείχαν 373 ασθενείς. Το ραδιοφάρμακο αποδείχτηκε αποτελεσματικό στην ανακούφιση του πόνου από οστεοβλαστικές οστικές μεταστάσεις. Σε μία μελέτη όπου το ραδιοϊσότοπο χρησιμοποιήθηκε σε ασθενείς με αλγινές οστικές μεταστάσεις από καρκίνο του προστάτη,

διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς ελάττωσαν τη χρήση οπιοειδών αναλγητικών, όπως η μορφίνη (ΕΜΕΑ,2008).

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΩΝ ΣΤΙΣ ΟΣΤΙΚΕΣ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

Τα διφωσφονικά είναι ανάλογα του πυροφωσφορικού άλατος (P-O-P), όπου το κεντρικό οξυγόνο έχει αντικατασταθεί από ένα άτομο άνθρακα (P-C-P). Λόγω αυτής της τροποποίησης το προκύπτον μόριο ανθίσταται στην "εξουδετέρωσή" του από ενδογενείς φωσφατάσεις, όπως είναι η αλκαλική φωσφατάση, η οποία σε περιβάλλον ουδέτερου PH, μπορεί να υδρολύσει ανόργανα πυροφωσφορικά άλατα. Στο κεντρικό άτομο του άνθρακα, προσαρμόζονται δύο πλευρικές αλυσίδες (R1,R2), που παρέχουν τη δυνατότητα παραγωγής πολλαπλών διφωσφονικών με πλειάδα δυνατοτήτων (Shinoda et al, 1983).

Τα διφωσφονικά είναι δυνητικοί αναστολείς της δράσης των οστεοκλαστών και παριστάνουν την κορωνίδα της "οστικής θεραπείας" σε ύπαρξη οστικών μεταστάσεων, προκαλούν απόπτωση των οστεοκλαστών, αναστέλλοντας την ωρίμανση των οστεοκλαστών (Coleman ,2004). Τα διφωσφονικά προκαλούν επίσης απόπτωση των καρκινικών κυττάρων, μειώνουν τη σύνδεση των καρκινικών κυττάρων με το οστό και μειώνουν την αγγειογένεση και τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (Wood et al,2002). Τα διφωσφονικά διακρίνονται σε πρώτης, δεύτερης και τρίτης γενεάς με τα τελευταία να εμπεριέχουν αζωτούχους ετεροκυκλικούς δακτυλίους στην R2 θέση. Λόγω των ομάδων των φωσφορικών οξέων, τα διφωσφονικά συνδέονται στέρεα με το ασβέστιο του υδροξυαπατίτη του επιμεταλλωμένου οστού. Εξαιτίας αυτής της σύνδεσης τα διφωσφονικά καθιστούν πιο δυσχερή την οστεόλυση του οστού από τους οστεοκλάστες.

Επιπρόσθετα, τα διφωσφονικά ασκούν βλαπτική επίδραση στους οστεοκλάστες, ενώ παράλληλα αναστέλλουν την έκκριση οστεοκλαστογενών αυξητικών παραγόντων και κυτοκινών, όπως η ιντερλευκίνη-6 από τους οστεοβλάστες, ανοσοκύτταρα και στρωματικά κύτταρα του μυελού των οστών. Η αναστολή της δράσης των οστεοκλαστών οδηγεί σε αναστολή της απελευθέρωσης παραγόντων, όπως το TFG-b. Παράλληλα, οι όγκοι εκκρίνουν οστεοκλαστογενείς παράγοντες, όπως ο Rankl, οπότε η αναστολή της δράσης των οστεοκλαστών που προκαλούν τα διφωσφονικά έχει δράση και σ'αυτόν τον κύκλο (Savage et al,1996).

Τα διφωσφονικά τρίτης γενεάς εμφανίζουν και ισχυρή αντικαρκινική δράση σε καρκίνους όπως εκείνους του προστάτη. Μάλιστα η δράση αυτή ενισχύεται στις περιπτώσεις συγχορήγησης με αντικαρκινικά φάρμακα (Jagder et al, 2001). Επίσης, τα διφωσφονικά και μάλιστα εκείνα της τρίτης γενεάς: α) αναστέλλουν τις μεταλλοπρωτεάσες της θεμέλιας ουσίας των οστών, αναστέλλοντας έτσι έμμεσα την εισβολή των καρκινικών κυττάρων (Teronen et al, 1999). β) Εμφανίζουν αντιαγγειογενή δραστηριότητα (Wood et al, 2002). γ) Διεγείρουν τα αντικαρκινικά κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα (Kunzmann et al,2000).Οι Greenspan και συν (2008) σε διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη όπου χορηγούσαν εβδομαδιαίως αλενδρονάτη (70 mg) από του στόματος και για ένα χρόνο σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη που ελάμβαναν ορμονοθεραπεία και συγκριτικά με ομάδα ελέγχου που ελάμβανε εικονικό φάρμακο διαπίστωσαν ότι η αύξηση της οστικής μάζας ήταν 1.6% για το ισχίο και 3.7% για τη σπονδυλική στήλη, ενώ για την ομάδα ελέγχου οι αντίστοιχες μειώσεις της οστικής πυκνότητας ήταν 0.7% και 1.4%.

Η χρήση των διφωσφονικών πρώτης και δεύτερης γενεάς όταν χορηγήθηκαν σε ασθενείς με οστικές μεταστάσεις από καρκίνο του προστάτη σε μελέτες με ομάδα ελέγχου με χορήγηση εικονικού φαρμάκου δεν οδήγησε

σε αξιόλογη υποχώρηση του άλγους (Dearnaley et al, 2003; Small et al, 2003). Σε μελέτη όπου συγκρίθηκε η χορήγηση από του στόματος ριζεδρονάτης (35 mg εβδομαδιαίως) σε σύγκριση με χορήγηση εικονικού φαρμάκου, ασβεστίου και βιταμίνης D σε ασθενείς με καρκίνο προστάτη και ορμονοθεραπεία, διαπιστώθηκε ότι μετά από παρέλευση 6 μηνών δεν παρατηρήθηκε μείωση της οστικής μάζας στον αυχένα του μηριαίου, ενώ στη σπονδυλική στήλη παρατηρήθηκε αύξηση της τάξεως του 2.3%. Η διαπίστωση των ερευνητών ήταν ότι η χορήγηση GnRH-αγωνιστών προκαλεί ταχεία απώλεια οστικής μάζας η οποία αναστέλλεται με τη χορήγηση ριζεδρονάτης (Taxel et al, 2006).

Επίσης, η χορήγηση ζολεδρονικού οξέος (4mg) σε ασθενείς με ορμονοευαίσθητο μη μεταστατικό καρκίνο του προστάτη δεν επηρέασε την ανάπτυξη οστικών μεταστάσεων (Michaelson et al, 2005). Αντίθετα, σε 634 ασθενείς με οστικές μεταστάσεις ορμονοευαίσθητου καρκίνου προστάτη η θεραπεία με ζολεδρονικό οξύ μείωσε την ένταση του άλγους και την εμφάνιση παθολογικών καταγμάτων (Saad et al, 2002). Σε σχετικώς πρόσφατη μελέτη χορηγήθηκε υποδορίως η ουσία denosumab, η οποία είναι αντίσωμα μονοκλωνικό που στοχεύει τους οστεοκλάστες αναστέλλοντας την ωρίμανσή τους, με θετικά αποτελέσματα (Peterson et al, 2004). Η χορήγησή της σε ασθενείς με ορμονο-άντοχο καρκίνο προστάτη με οστικές μεταστάσεις είναι υπό δοκιμή και αναμένονται τα αποτελέσματα της μελέτης (Taxel P. et al, 2006). Σε ασθενείς με καρκίνο του νεφρού και οστικές μεταστάσεις που χορηγήθηκε ζολεδρονικό οξύ διαπιστώθηκε μείωση του ποσοστού οστικών συμβάντων κατά 41% και αύξηση του χρόνου μέχρι το πρώτο οστικό συμβάν, σε σχέση με την ομάδα μαρτύρων (Lipton et al, 2004).

Η υπερασβεστιαμία αποτελεί μία σοβαρή επιπλοκή των κακοήθων όγκων που εμφανίζεται στο 10-20% των όγκων αυτών. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο

προχωρημένος καρκίνος προστάτη με οστικές μεταστάσεις εμφανίζει σπάνια υπερασβεστιαμία. Η τελευταία οφείλεται στην ενεργοποίηση των οστεοκλαστών, ενώ σε απουσία κλινικών μεταστάσεων οφείλεται σε απελευθέρωση από τα καρκινικά κύτταρα παραγόντων που ενεργοποιούν τους οστεοκλάστες, όπως είναι PTHrP (parathyroid hormone-related protein) (Hussain et al,2005). Τα διφωσφονικά χορηγούνται για την αντιμετώπιση της υπερασβεστιαμίας. Το πρώτο διφωσφονικό που χρησιμοποιήθηκε ήταν η επιδρονάτη σε δοσολογία 7.5 mg/Kg/ ανά ημέρα για 4 ώρες ενδοφλεβίως για 3 συνεχόμενες ημέρες (Singer et al,1991). Το 2001 η χρήση του ζολεδρονικού οξέος εγκρίθηκε για την αντιμετώπιση της υπερασβεστιαμίας από τον εθνικό οργανισμό φαρμάκων των ΗΠΑ. Η συνιστώμενη δόση είναι 4mg ζολεδρονικού οξέος ενδοφλεβίως για χρονικό διάστημα 15 min. Η δόση μπορεί να επαναληφθεί μετά από ένα διάστημα αναμονής τουλάχιστον 7 ημερών (Major et al, 2001).

Σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη, η χορήγηση αντιανδρογόνων οδηγεί σε οστεοπόρωση. Σε μελέτη που χορηγήθηκε παμιδρονάτη σε ασθενείς που παράλληλα έλαβαν για πρώτη φορά αντιανδρογονοθεραπεία και ακολούθως ελάμβαναν περιοδικά (ανά 3 μήνες) παμιδρονάτη διαπιστώθηκε αναστολή της προκαλούμενης οστεοπόρωσης (Smith et al, 2001). Σε άλλη μελέτη, όπου χορηγήθηκε ζολεδρονικό οξύ (4mg) ενδοφλεβίως (κάθε 3 μήνες για ένα έτος) σε παρόμοιους ασθενείς, διαπιστώθηκε αύξηση της οστικής μάζας, γεγονός που καταδεικνύει μία σχετική υπεροχή του ζολεδρονικού οξέος έναντι της παμιδρονάτης (Smith et al, 2003).

Γαστρεντερικές διαταραχές, όπως ναυτία και τάση για έμετο μπορεί να παρατηρηθούν και μετά από ενδοφλέβια έγχυση του διφωσφονικού, όχι όμως με μεγάλη συχνότητα. Ανεπιθύμητες ενέργειες όπως πυρετός, αρθραλγίες και μυαλγίες μπορεί να εμφανιστούν κυρίως μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης,

ενώ η ανάπτυξη νεφρικής τοξικότητας είναι πιθανή, οφειλούμενη κυρίως στο ρυθμό της ενδοφλέβιας έγχυσης του διφωσφονικού (Thieband et al, 1997). Επίσης είναι πιθανό να εμφανιστούν διαταραχές του μεταβολισμού, όπως υπασβεσταιμία και υποφωσφαταιμία που αντιμετωπίζονται με τη συγχορήγηση ασβεστίου και βιταμίνης D. Δυστυχώς δεν έχει προσδιορισθεί η συνολική χρονική διάρκεια χορήγησης διφωσφονικών σε ασθενείς με οστικές μεταστάσεις. Σε αδρές γραμμές οι ασθενείς συνεχίζουν να λαμβάνουν την αγωγή τους εφ'όρου ζωής. Εμπειρικά έχει διαπιστωθεί ότι οι ασθενείς μπορούν να λαμβάνουν ενδοφλεβίως τα διφωσφονικά με ασφάλεια για διάστημα 2 ετών. Επειδή όμως τα διφωσφονικά εμφανίζουν μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής και ενσωματούμενα στον οστικό σκελετό τον καθιστούν λιγότερο ελαστικό και ανθεκτικό στα υφιστάμενα φορτία είναι πιθανό η μακροχρόνια χορήγηση τους να οδηγήσει σε ευχερέστερη εκδήλωση καταγμάτων (Mashiba et al,2000).

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

Η υφιστάμενη σχέση μεταξύ της εξέλιξης-προόδου του καρκίνου του προστάτη και των ανδρογόνων και των υποδοχέων τους είχε παρατηρηθεί πολύ πρώιμα ήδη από το 1994 όποτε και διενεργήθηκε αμφίπλευρη ορχεκτομή για τη θεραπεία καρκίνου του προστάτη. Στις μέρες μας σπάνια διενεργείται ορχεκτομή γι'αυτόν τον λόγο (Dosso et al,2010). Οι χρησιμοποιούμενοι LHRH αγωνιστές, όπως η goserelin, leuprorelin και triptorelin χορηγούνται εφάπαξ κάθε 1-4 μήνες επιτυγχάνοντας αποτελέσματα παρόμοια μ'εκείνα της ορχεκτομής, καθώς αναστέλλουν την έκκριση της ορμόνης LH και συνεπακόλουθα μειώνουν την παραγωγή της τεστοστερόνης (Keuppens et al,1990). Στις ανεπιθύμητες ενέργειες συγκαταλέγονται εξάψεις,

οστικά άλγη, μυϊκή αδυναμία, διαταραχές καρδιακού ρυθμού, διαταραχές αναπνοής, οστεοπόρωση, στοματική δυσλειτουργία και δυσουρία (ΕΟΦ,2007).

Τα αντι-ανδρογόνα αντίθετα δεσμεύουν τους υποδοχείς της διυδροτεστοστερόνης στα κύτταρα του προστάτη παρεμποδίζοντας τη δράση άλλων ανδρογόνων που παράγονται από όργανα εκτός των όρχεων, όπως είναι ο φλοιός των επινεφριδίων (Ραδόπουλος,2004).Τα φάρμακα αυτά συγχορηγούνται με τους LH-RH αγωνιστές ή χορηγούνται τουλάχιστον τρεις ημέρες πριν τη λήψη των LH-RH αγωνιστών σε δόση 150mg ημερησίως για τουλάχιστον δύο χρόνια εκτός κι αν ο ασθενής εμφανίσει σημεία εξέλιξης της νόσου (ΕΟΦ,2007).Η bicalutamide χορηγούμενη σε δόση 150mg ημερησίως εμφανίζει ηπιότερη τοξικότητα όσον αφορά στην απώλεια οστικής και μυϊκής μάζας. Παρ'όλα αυτά η χρήση της δεν είναι καθολικώς αποδεκτή καθώς προκαλεί επώδυνη γυναικομαστία, χαμηλή ενεργητικότητα του ασθενή και παρενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα (Smith et al,2004). Η τοξικότητα της bicalutamide μπορεί να ελαττωθεί είτε με τη χορήγηση χαμηλής δόσης σε συνδυασμό με ασπιρίνη, είτε με τη χορήγησή της παρεντερικά οπότε παρακάμπτεται ο αρχικός μεταβολισμός της στο ήπαρ που εικάζεται ότι αποτελεί βασική αιτία της τοξικής δράσης (Kirk,2008).

Αν και σε μία μεταανάλυση του 2000 διαπιστώθηκε ένα στατιστικό όφελος ως προς την επιβίωση με τη χρήση συνδυασμού LH-RH αγωνιστών και αντιανδρογόνων (Prostate Cancer T.Col.Group,2000) στη Μεγάλη Βρετανία μετά από δεκαετή εμπειρία χρήσης αυτού του συνδυασμού, αποδείχθηκε η μειωμένη αποτελεσματικότητά του (Kirk,2008). Έχει διατυπωθεί όμως και η άποψη ότι εφόσον υπάρχει καλή ανταπόκριση στους LH-RH αγωνιστές τότε η προσθήκη ενός αντιανδρογόνου μπορεί να επιφέρει μία έτι περαιτέρω πρόοδο

στη θεραπεία (Fujikawa et al,2000). Τελικά, όμως ο καρκίνος του προστάτη θα καταστεί ορμονο-ανθεκτικός.

Σχετικά προσφάτως η θεραπεία εκλογής για τον ορμονο-ανθεκτικό τύπο του καρκίνου του προστάτη είναι η χορήγηση του φαρμάκου docetaxel (Tannock et al,2004). Το φάρμακο αυτό ασκεί την κυτταροτοξική του δράση προάγοντας τη συναρμολόγηση των ινιδίων τουμπουλίνης στους μικροσωληνίσκους αναστέλλοντας μ'αυτόν τον τρόπο τη μείωση των καρκινικών κυττάρων στη φάση M. Το φάρμακο χορηγείται ενδοφλεβίως κάθε τρεις βδομάδες για διάστημα 30 εβδομάδων ανάλογα με το βαθμό ανταπόκρισης και αποδοχής εκ μέρους του ασθενούς. Παρατηρήθηκε μείωση του PSA κατά 50% και αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης κατά 3 μήνες. Στις ανεπιθύμητες ενέργειες του docetaxel συγκαταλέγεται η ουδετεροπενία, εύκολη κόπωση, περιφερική νευροπάθεια και κατακράτηση υγρών (Berthold et al,2008). Συγκεκριμένα ο συνδυασμός docetaxel-κορτιζόνη έναντι του mitoxantrone-κορτιζόνη κατέδειξε σημαντική ύφεση του άλγους (35% έναντι 22%), μείωση του PSA (45% έναντι 32%) και βελτίωση της ποιότητας ζωής. Η συγχορήγηση της docetaxel με διφωσφονικά, όπως το ζολεδρονικό οξύ δύναται να επιφέρει οφέλη στην προσδοκώμενη θεραπεία (Morgan et al,2007). Επίσης, οι Beer et al (2003) παρατήρησαν ότι σε συγχορήγηση docetaxel και 1,25 (OH) 2 βιταμίνη D3 υπήρξε μείωση του PSA, άλγους και ποιότητας ζωής συγκριτικά με μονοθεραπεία με docetaxel.

Σε περιπτώσεις αποτυχίας της ορμονοθεραπείας εφαρμόζονται οι επονομαζόμενες ορμονικές θεραπείες δεύτερης γραμμής, όπως η χορήγηση κετοκονοζάλης, αμινογλουτεθιμιδης, κορτικοειδών ή διαιθυλστιβεστρόλης (Oh et al, 1998). Επίσης έχει διαπιστωθεί ότι η συγχορήγηση αναλόγων σωματοστατίνης, όπως η σωματουλίνη, δεξαμεθαζόνης και LH-RH αγωνιστών οδηγεί σε μείωση του PSA σε ορμονοανθεκτικούς καρκίνους του προστάτη

(Heidenreich et al, 2005). Σαφώς υφίστανται διάφορα πρωτοποριακά ερευνητικά πρωτόκολλα που σχετίζονται με τη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη και ιδιαίτερα του μεταστατικού, όπως είναι η χρήση τετρακυκλινών και κυρίως δοξουκυκλίνης (Duijvenvoorden et al,2002), η χρήση της lumiracoxib που είναι αναστολέας του ενζύμου της κυκλοοξυγενάσης-2 (Fox et al,2004), η γονιδιακή θεραπεία, η χρήση της atrasetan ενός μορίου που εμποδίζει τη σύνδεση της ενδοθηλίνης (ET-1) στον αντίστοιχο υποδοχέα της στα καρκινικά κύτταρα. Η ενδοθηλίνη βρέθηκε ότι διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην ανάπτυξη οστεοβλαστικών μεταστάσεων (Garducci et al, 2006).

Άλλες πολλά υποσχόμενες πειραματικές θεραπείες περιλαμβάνουν: 1) Την ixabepilone που είναι ένα ανάλογο της erothilone B, που ανήκει σε μια νέα κατηγορία ουσιών που πολυμερίζουν την τομπουλίνη. Οι ουσίες αυτές χρησιμοποιήθηκαν σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία και αντιανδρογόνο καταστολή και επέφεραν σημαντική μείωση του PSA (Lee 2004). 2) Την satraplatin που παριστάνει ένα ανάλογο του platinum τρίτης γενεάς που χορηγείται από του στόματος σε περιπτώσεις ορμονο-ανθεκτικού καρκίνου του προστάτη. Ο συνδυασμός της ουσίας αυτής με πρεδνιζολόνη απέδωσε μείωση του PSA και αύξηση στο προσδόκιμο επιβίωσης (Sternberg et al, 2005). 3) Τους αντι-αγγειογενετικούς παράγοντες που δρουν σε αγγειογενετικούς παράγοντες, όπως ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας που αυξάνεται στο πλάσμα ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη. Σε συνδυασμό ενός τέτοιου παράγοντα, της bevacizumab, με docetaxel και estramustine κατέδειξαν σημαντική μείωση του PSA (Picus et al,2003). 4) Την ανοσοθεραπεία που σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, όπως η χρήση της docetaxel "υπόσχεται" ικανοποιητικά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση του ορμονο-άντοχου καρκίνου του προστάτη (Arlen et al,2006).

ΠΑΡΑΚΛΙΝΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ (ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟΣ, ΕΛΕΓΧΟΣ ΟΥΡΩΝ ΚΑΙ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ) ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

Υπάρχουν διάφοροι βιοχημικοί δείκτες στο αίμα και στα ούρα που μπορούν να παράσχουν σημαντικές πληροφορίες που αφορούν στην πρόγνωση, στο προσδόκιμο επιβίωσης, την εξέλιξη και την παρακολούθηση της ανταπόκρισης του ασθενούς στην εφαρμοζόμενη θεραπεία. Αν και στην ανά χείρας μελέτη δεν καταγράφηκαν αυτοί οι βιοχημικοί δείκτες θα γίνει μια συνοπτική παρουσίασή τους. Ένας σπουδαίος δείκτης οστεοβλαστικής δραστηριότητας που παράγεται κατά τη σύνθεση και ωρίμανση της οστικής θεμέλιας ουσίας είναι η αλκαλική φωσφατάση η οποία αποτελεί έναν δείκτη "πρόβλεψης" της επιβίωσης των ασθενών με καρκίνο του προστάτη και οστικές μεταστάσεις (Nakashima et al,2000). Έτσι έχει βρεθεί ότι ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη και τιμή αλκαλικής φωσφατάσης μικρότερη από το διπλάσιο της φυσιολογικής τιμής έχουν δύο φορές μεγαλύτερη πιθανότητα επιβίωσης από εκείνους του ασθενείς με τιμή αλκαλικής φωσφατάσης μεγαλύτερη από το διπλάσιο της φυσιολογικής τιμής (Smith et al,1997). Όσον αφορά στην όξινη φωσφατάση δεν βρέθηκε η ύπαρξη συσχέτισής της με την πρόγνωση σε ασθενείς με ορμονοανθεκτικό καρκίνο του προστάτη και οστικές μεταστάσεις (Chodak et al,1991).

Σχετικά με τις μεταβολές που υφίστανται άλλοι βιοχημικοί δείκτες που σχετίζονται με την οστεοβλαστική δραστηριότητα, όπως το πεπτιδίο προκολλαγόνου-N τύπου 1 και το τελοπεπτιδίο κολλαγόνου-C τύπου 1, έχει διαπιστωθεί ότι εμφανίζουν μικρή ευαισθησία στην "εντόπιση" οστικών μεταστάσεων σε ασθενείς με καρκίνο (Schoenberger et al,2004). Και η τιμή

του PSA εμφανίζει ιδιαίτερη προγνωστική αξία, καθώς διαπιστώθηκε ότι το PSA σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη που βρίσκονται υπό θεραπεία και ιδιαίτερα μετρούμενο τρεις μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας παριστάνει σπουδαίο προγνωστικό δείκτη για την επιβίωση των ασθενών (Smith et al,1997).

Επιπρόσθετα και η αιμοσφαιρίνη μπορεί να θεωρηθεί ως προγνωστικός δείκτης επιβίωσης καθώς σε τιμή αιμοσφαιρίνης μικρότερης των 12-14g/dl η πιθανότητα διετούς επιβίωσης δεν ξεπερνά το 60% (Matzkin et al,1993), ενώ και η LDH εμφανίζει κάποια αξία καθώς διαπιστώθηκε ότι και ασθενείς με ορμονοάντοχο καρκίνο του προστάτη με οστικές μεταστάσεις όταν είχαν τιμή LDH μεγαλύτερη από 230 U/L η μέση επιβίωση τους έπεφτε στους 6 μήνες (Sabbatini et al,1999).

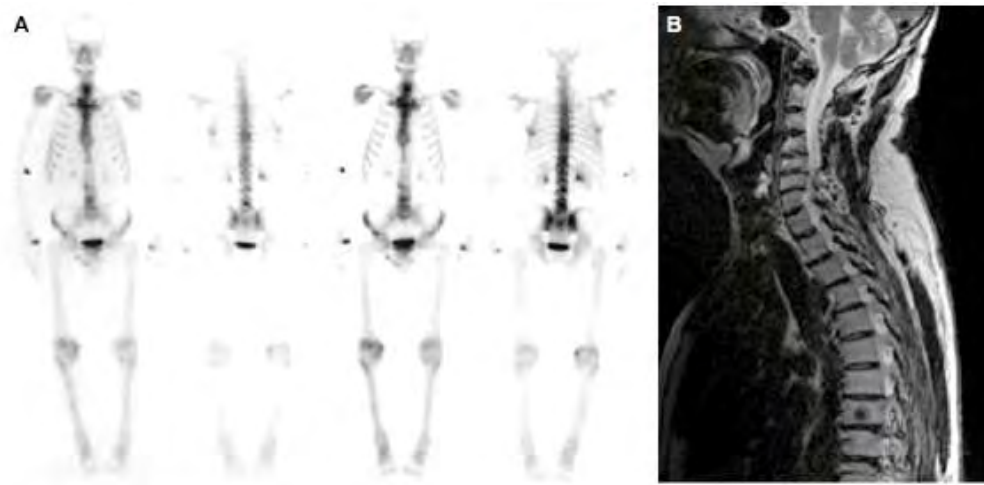
Όσον αφορά στον απεικονιστικό έλεγχο, η απλή ακτινογραφία κατέχει περίοπτη θέση στις εξετάσεις ανίχνευσης οστικών μεταστάσεων από την εποχή της ανακάλυψης των ακτίνων-Χ από τον W.C Roentgen το 1895, καθώς οι ακτίνες Χ, παρέχουν υψηλή ευκρίνεια, σχετικά χαμηλό οικονομικό κόστος και ευχέρεια στην πρόσβαση και διενέργεια σε όλο το εύρος της κλινικής ιατρικής. Στις απλές ακτινογραφίες πρέπει να απωλεστεί από τις οστικές μεταστάσεις το 30% έως 70 % του φυσιολογικού επιμεταλλωμένου οστίτη ιστού ώστε να καταστούν εμφανείς. Γι'αυτόν τον λόγο μπορεί να χρειαστεί να παρέλθουν αρκετοί μήνες μέχρι να καταγραφούν στην απλή ακτινογραφία οι οστικές μεταστάσεις. Κατά συνέπεια η απλή ακτινογραφία είναι λιγότερο ευαίσθητη από 44-55% συγκριτικά με το σπινθηρογράφημα των οστών. Οι οστεοβλαστικές μεταστάσεις που παρατηρούνται στον καρκίνο του προστάτη είναι κυκλωτερείς, οζώδεις και σαφώς περιγεγραμμένες σκληρυντικές περιοχές όπου παρατηρείται πάχυνση των οστικών δοκίδων (Hamaoka et al,2004).

Το σπινθηρογράφημα των οστών απεικονίζει κυρίως περιοχές με σχηματισμό νέου οστού και υπεραιμία. Το σπινθηρογράφημα είναι πιο ευαίσθητο για την ανίχνευση των οστικών μεταστάσεων ιδιαίτερα στις πρώιμες φάσεις, παρά για την ανίχνευση πρωτοπαθών όγκων των οστών. Επειδή εμφανίζει χαμηλή τοξικότητα μπορεί να χρησιμοποιηθεί επαναληπτικά πολλές φορές σε έναν ασθενή χωρίς την πρόκληση σοβαρού κινδύνου. Μειονέκτημα του σπινθηρογραφήματος είναι ότι δεν μπορεί να προσφέρει βοήθεια στη διάκριση ενός καλοήθους από έναν κακοήγη όγκο (Edeiken et al,1987). Πρέπει να σημειωθεί ότι στο σπινθηρογράφημα των οστών οι απεικονίσεις παράγονται κατόπιν χορήγησης ενός ραδιονουκλεοτιδίου, συνήθως του τεχνητίου-99-methylene diphosphonate και η κατανομή της ραδιενεργού δραστηριότητας καταγράφεται από μία γ-κάμερα. Το ραδιονουκλεοτίδιο απορροφάται από το ασβέστιο του υδροξυαπατίτη του οστού, που επηρεάζεται από την υπεραιμία και την οστεοβλαστική δραστηριότητα. Το σπινθηρογράφημα έχει υψηλή ευαισθησία έως 95 % για την εντόπιση μεταστατικού όγκου, αλλά εμφανίζει φτωχή εξειδίκευση. Εκφυλιστικές αρθροπάθειες, λοιμώξεις και κατάγματα μπορεί να δώσουν ψευδώς θετικά αποτελέσματα (Brown et al,1993). Σ'αυτές τις περιπτώσεις απαιτείται η επιβεβαίωση της διάγνωσης με αξονική ή μαγνητική τομογραφία. Σύμφωνα με τις βασικές οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Ουρολογίας του 2007 για την ανίχνευση οστικών μεταστάσεων για τον καρκίνο του προστάτη, το σπινθηρογράφημα θεωρείται η πρώτη εξέταση εκλογής. Τιμή PSA>20 mg/L αυξάνει την πιθανότητα οστικών μεταστάσεων, όπως και Gleason score μεγαλύτερο ή ίσο του 8 (Heidenreich et al,2007; Abuzallouf et al,2004).

Η αξονική τομογραφία (CT) μπορεί να διευκολύνει στην αναζήτηση της ταυτότητας μιας βλάβης που εντοπίστηκε στην απλή ακτινογραφία ή το σπινθηρογράφημα. Το Βασιλικό Κολλέγιο των ακτινολόγων στη Μεγάλη

Βρετανία διαπίστωσε πως η ακτινοβολία που λαμβάνει ένας ασθενής που υποβάλλεται σε αξονική τομογραφία κοιλίας ισούται με την ακτινοβολία 500 ακτινογραφιών θώρακος (Radiologists RCo,1998). Παρά την ισχυρή ακτινοβολήση του ασθενούς η CT καταδεικνύει με ευκρίνεια τις οστεοβλαστικές μεταστάσεις, τυχόν επεκτάσεις τους στα παρακείμενα μαλακά μόρια, ενώ είναι σε θέση να ανιχνεύσει μικρές μεταστάσεις στο μυελό των οστών αρκετά πρώιμα. Η ευαισθησία της κυμαίνεται μεταξύ 71-100% (Hamaoka et al,2004). Σαφώς πρέπει να τονιστεί ότι δεν έχει την ευχέρεια να "καταγράψει" είτε ολόκληρη τη σπονδυλική στήλη, είτε ολόκληρο τον οστέινο σκελετό, κάτι που θα απαιτούσε μεγάλο οικονομικό κόστος, γ'αυτό χρησιμοποιείται σε εντοπισμένες εστίες αμφισβητούμενης προέλευσης.

Η μαγνητική τομογραφία (MRI) εμφανίζει το πλεονέκτημα ότι μπορεί να απεικονίσει ευκρινώς το μυελό των οστών. Έτσι μπορεί να καταγράψει μια ενδομυελική βλάβη προτού αυτή αποδομήσει το φλοιώδες οστό και προτού εμφανιστούν στο σπινθηρογράφημα οι οστεοβλαστικές μεταστάσεις. Αποτελεί επιπρόσθετα και την εξέταση εκλογής για την ανίχνευση του συνδρόμου συμπίεσης του νωτιαίου μυελού (Vanel et al,1998). Έχει διαπιστωθεί ότι η MRI είναι πιο ευαίσθητη στην εντόπιση οστικών μεταστάσεων στην οστέινη πύελο και τη σπονδυλική στήλη, ενώ το σπινθηρογράφημα είναι πιο ευαίσθητο στις οστικές μεταστάσεις στις πλευρές, στο κρανίο και στην ωμοπλάτη (Launstein et al,2004). (Σχήμα 7). Και άλλοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η MRI έχει πιο μεγάλη ευαισθησία από το scan οστών στην ανίχνευση σπονδυλικών μεταστάσεων από καρκίνους του προστάτη με υψηλό Gleason score (Gosfield et al,1993).



Σχήμα 7. A) Σπινθηρογράφημα οστών σε ασθενή με καρκίνο του προστάτη όπου διακρίνονται μεταστάσεις στον Ο4 σπόνδυλο. Β) MRI του ίδιου ασθενή καταδεικνύει οστικές μεταστάσεις και σε άλλους σπονδύλους όπως ο Θ3, Ο1, και Ο2 (Haymann,2010).

Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) “εντοπίζει” το πρώιμο σχηματισμό του όγκου στο μυελό των οστών και του μεταβολισμού του όγκου. Το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο ραδιοφάρμακο στην PET είναι η 2-δεοξυ-2-φθοριούχος-18-φθοριοδεοξυγλυκόζη (FDG) και είναι εξαιρετικά χρήσιμη στην παρακολούθηση ασθενών μετά από χημειοθεραπεία ή χειρουργική αντιμετώπιση καθώς ελέγχεται η δραστηριότητα του όγκου. Η ευαισθησία της για την ανίχνευση οστικών μεταστάσεων είναι 62-100% και η ειδικότητα της 96-100% (Hamaoka et al,2004).

Η PET πιστεύεται ότι μπορεί να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην καταγραφή τοπικών υποτροπών και απομακρυσμένων επεκτάσεων του όγκου μετά από εφαρμογή αποτυχημένης θεραπείας (Schoder et al,2004). Τέλος ο συνδυασμός PET/CT μπορεί να διευκολύνει στην εντόπιση των μεταστάσεων, αλλά και στην παρακολούθηση του θεραπευτικού αποτελέσματος. Επίσης,

μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την επανασταδιοποίηση του καρκίνου μετά από ριζική προστατεκτομή (Picchio et al,2003). (Σχήμα 8).



Σχήμα 8. Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων με F-18 sodium fluoride ενός ασθενή με καρκίνο του προστάτη. Διακρίνονται οι οστεοβλαστικές μεταστάσεις στη δεξιά ωμοπλάτη, στο στέρνο, στις πλευρές, στο Θ12 σπόνδυλο και στο μηριαίο οστό (Heymann,2010).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

(I) Καταγραφή των δεδομένων του προς εξέταση υλικού και σχεδιασμός της μελέτης

Η μελέτη διενεργήθηκε το χρονικό διάστημα από Ιανουάριο του 2008 έως τον Δεκέμβριο του 2010. Οι ασθενείς που επιλέγησαν εμφανίζουν οστικές μεταστάσεις με πρωτοπαθή εστία του καρκίνου εντοπιζόμενη στον προστάτη. Οι ασθενείς που περιελήφθησαν στη μελέτη ήταν εσωτερικοί ασθενείς ογκολογικού τμήματος τριτοβάθμιου νοσοκομείου της Βορείου Ελλάδος, οι οποίοι, υποβλήθηκαν σε συγκεκριμένα προκαθορισμένα πρωτόκολλα συνδυασμένων θεραπειών ή μονοθεραπειών.

(II) Κριτήρια επιλογής των ασθενών της μελέτης

Στη μελέτη αυτή συμπεριελήφθησαν άνδρες ηλικίας ίσης ή μεγαλύτερης των 55 χρόνων, στους οποίους υπήρχε επιβεβαιωμένος ιστολογικά καρκίνος του προστάτη κατόπιν διενεργηθείσας βιοψίας του προστάτη και παρουσία οστικών μεταστάσεων εξακριβωμένων με σπινθηρογράφημα των οστών με τεχνήτιο.

(III) Παρεντερική έγχυση διφωσφονικών

Το σύνολο σχεδόν των ασθενών (98.11%) ελάμβανε ενδοφλεβίως 4mg ζολενδρονικού οξέος (εμπορική ονομασία Zometa) το οποίο εμπεριεχόταν σε 5ml πυκνού διαλύματος που με τη σειρά του εγχυόταν σε 100ml ισότονου διαλύματος φυσιολογικού ορού σε χρονικό διάστημα τουλάχιστον 15 λεπτών της ώρας. Το ενδοφλέβιο αυτό διάλυμα χορηγούνταν σε μία ξεχωριστή

γραμμή έγχυσης εφάπαξ, μία φορά το μήνα. Οι ασθενείς πριν τη λήψη του ζολενδρονικού οξέος υποβάλλονταν σε παρακλινικό έλεγχο, που περιελάμβανε κυρίως προσδιορισμό των επιπέδων ασβεστίου του αίματος, για την ύπαρξη πιθανής υπερασβεστιαϊμίας ή υποασβεστιαϊμίας και έλεγχο της νεφρικής λειτουργίας μέσω προσδιορισμού των επιπέδων ουρίας και κρεατινίνης του αίματος. Αξίζει να αναφερθεί ότι στους ασθενείς στους οποίους τα επίπεδα ασβεστίου του αίματος δεν ήταν πολύ υψηλά συγορηγούνταν και συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D τα οποία ελάμβαναν κάθε ημέρα.

(IV) Χορήγηση αντιανδρογόνων

Σε ορισμένους ασθενείς χορηγήθηκαν αντιανδρογόνα και συγκεκριμένα η ουσία bicalutamide (εμπορική ονομασία: Casodex, Bicalex) σε δοσολογία 50mg άπαξ ημερησίως από του στόματος σε μορφή ταμπλέτας. Η έναρξη της θεραπείας με bicalutamide γινόταν τουλάχιστον 3 ημέρες πριν την έναρξη της θεραπείας με LH-RH ανάλογα.

(V) Χορήγηση LH-RH αναλόγων

Σε ομάδα ασθενών χορηγούνταν τα ακόλουθα LH-RH ανάλογα: α) goserelin acetate (εμπορική ονομασία Zoladex) η οποία ενιόταν υπό τη μορφή ενός εμφυτεύματος παρατεταμένης δράσης 3.6mg υποδορίως στο άνω κοιλιακό τοίχωμα εφάπαξ κάθε 3 μήνες. β) Leuprorelin acetate (εμπορική ονομασία: Daronda, Elityran) η οποία ενιόταν σε δόση 11.25mg τριμηνιαίως σε εφάπαξ υποδόρια ή ενδομυϊκή ένεση. γ) Triptorelin (εμπορική ονομασία: Arvekar) η οποία ενιόταν σε δόση 11.25mg τριμηνιαίως σε εφάπαξ ενδομυϊκή ένεση.

(VI) Χορήγηση χημειοθεραπευτικών

Σε ομάδα ασθενών χορηγούνταν τα ακόλουθα χημειοθεραπευτικά: α) Docetaxel (εμπορική ονομασία:Taxotere) σε δόση 80mg σε 2ml πυκνού διαλύματος το οποίο ενιόταν ενδοφλεβίως σε ισότονο διάλυμα φυσιολογικού ορού για 1 ώρα. Η ουσία χορηγούνταν κάθε 3 εβδομάδες και σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη 5-60mg δύο φορές ημερησίως που χορηγούνταν τουλάχιστον μία ημέρα πριν τη docetaxel και συνεχιζόταν η χορήγηση της για 3-5 ημέρες. β) Mitoxantrone hydrochloride (εμπορική ονομασία:Novantrone) σε δόση 20mg ανά 3 εβδομάδες και συγχρηγούμενη με πρεδνιζόνη. γ) Κυκλοφωσφαμίδη (εμπορική ονομασία: Endoxan) σε δόση 20mg/kg βάρους σώματος ενδοφλεβίως. Για την ενδοφλέβια αυτή χορήγηση η διάλυση γινόταν σε πυκνότητα 20mg/ml με φυσιολογικό (χλωριούχο) ορό. Να σημειωθεί ότι στις περιπτώσεις της docetaxel και mitoxantrone η έγχυση γινόταν αρχικά με βραδύ ρυθμό, ώστε να αποφευχθούν οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Για τον τελευταίο λόγο και προς αποφυγή των αντιδράσεων συνυπήρχε χορήγηση κορτικοειδούς.

(VII) Διάρκεια χορήγησης φαρμακευτικών σκευασμάτων

Τα διάφορα φαρμακευτικά σκευάσματα χορηγήθηκαν σε άλλοτε άλλο χρονικό διάστημα, η καθεμιά κατηγορία φαρμάκων ξεχωριστά, με μικρότερη διάρκεια θεραπείας τους 4 μήνες και μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας τους 50 μήνες.

(VIII) Χορήγηση συστηματικών ραδιοϊσοτόπων

Σε ορισμένους ασθενείς χορηγήθηκε το ραδιοϊσότοπο σαμάριο (¹⁵³Sm) (εμπορική ονομασία:Quadrament) με βραδεία ενδοφλέβια έγχυση μίας δόσης 37megaBecquerel/kg βάρους σώματος. Ο ασθενής αναχωρούσε από το

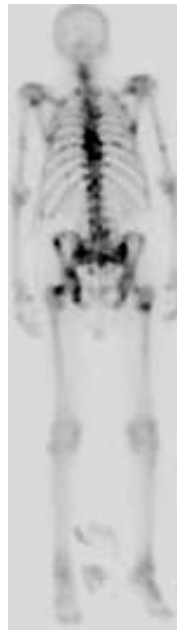
Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής εντός 6 ωρών από την έγχυση του ραδιοϊσοτόπου και αφού είχε υποβληθεί σε μία δοσιμετρική παρακολούθηση.

(IX) Μεθοδολογία ακτινοθεραπευτικής προσέγγισης

Το σύνολο των ασθενών με καρκίνο του προστάτη και οστικές μεταστάσεις υποβλήθηκε σε τμηματική κλασματοποιημένη εξωτερική ακτινοβολή με γραμμικό επιταχυντή φωτονίων 6MV. Τα κλάσματα αυτά της ακτινοβολίας χορηγούνταν συνήθως σε 10 με 13 συνεδρίες (σε κάποιες περιπτώσεις και σε 15 συνεδρίες) στις οποίες η δόση του κλάσματος ανερχόταν συνήθως σε 250-300 rad (1Gy=100rad). Το συνολικό ποσό της χορηγούμενης ακτινοβολίας κυμαινόταν συνήθως μεταξύ 2.500-4.500 rad. Συνήθως, στους ασθενείς της μελέτης η πλειονότητά τους δεχόταν μία δόση ακτινοβολίας την εβδομάδα, ενώ σε κάποιες λιγοστές περιπτώσεις η δόση χορηγούνταν 3 φορές ή και 5 φορές εβδομαδιαίως. Σαφώς το μέγεθος της δόσης και η διάρκεια της θεραπείας εξαρτώνταν από παράγοντες ,όπως η ιστολογική κατάταξη του πρωτοπαθούς όγκου, η ύπαρξη οστικών και εξω-οστικών μεταστάσεων, η φυσική κατάσταση του ασθενούς και τέλος η ανοχή του ασθενούς στη χορηγούμενη ακτινοθεραπεία. Στους ασθενείς της μελέτης μας δεν χορηγήθηκε εφάπαξ ακτινοβολή ώστε να αποκλειστεί η πιθανότητα μελλοντικής επανάληψης της ακτινοθεραπείας. Οι πιο υψηλές δόσεις της ακτινοθεραπείας (π.χ 40 ή 45 Gy) εφαρμόσθηκαν σε μεγάλη ένταση του άλγους, παρουσία πολλαπλών οστικών μεταστάσεων, καλή φυσική κατάσταση και ποιότητα ζωής, καθώς και καλή ανοχή σ' αυτές τις υψηλές δόσεις.

(X) Απεικονιστική διερεύνηση των οστικών και εξω-οστικών μεταστάσεων

Ο αριθμός και οι ανατομικές θέσεις εντόπισης των οστικών μεταστάσεων προσδιορίστηκαν με τη βοήθεια του σπινθηρογραφήματος των οστών με γ-κάμερα και τεχνήτιο (Σχήμα 9), καθώς παρέχεται έτσι η δυνατότητα απεικόνισης του συνόλου του οστέινου σκελετού των ασθενών, καθώς η απλή ακτινογραφία δεν “χορηγεί” πληροφόρηση για τις οστικές μεταστάσεις στην πρώιμη φάση τους, ενώ όπως και η αξονική και η μαγνητική τομογραφία απεικονίζει μικρό μόνον μέρος του οστέινου σκελετού. Η ύπαρξη λεμφαδενικών και σπλαγχνικών μεταστάσεων καταγράφηκε με τη διενέργεια αξονικής τομογραφίας(Σχήμα 10) ,ενώ η μαγνητική τομογραφία χρησιμοποιήθηκε και για τη διερεύνηση των σπλαγχνικών μεταστάσεων αλλά και πιθανώς οστικών επιπλοκών, όπως είναι το σύνδρομο συμπίεσης του νωτιαίου μυελού. Να σημειωθεί πως οι λεμφαδενικές μεταστάσεις δεν ταξινομήθηκαν περαιτέρω σε επιχώριες και απομακρυσμένες.



Σχήμα 9. Σπινθηρογράφημα οστών με τεχνήτιο όπου διακρίνονται οι πολλαπλές οστικές μεταστάσεις στη θωρακική και οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, στην οστέινη πύελο, και στις περιτροχανθήριες περιοχές των μηριαίων οστών.



Σχήμα 10. Αξονική τομογραφία κοιλίας, όπου διακρίνονται οστικές μεταστάσεις σε οσφυϊκό σπόνδυλο.

(XI) Στατιστική μεθοδολογία

Η στατιστική αξιολόγηση των δεδομένων και παραμέτρων που χρησιμοποιήθηκαν στην εκπονηθείσα μελέτη έγινε με τη δοκιμασία χ^2 (SPSS 19).

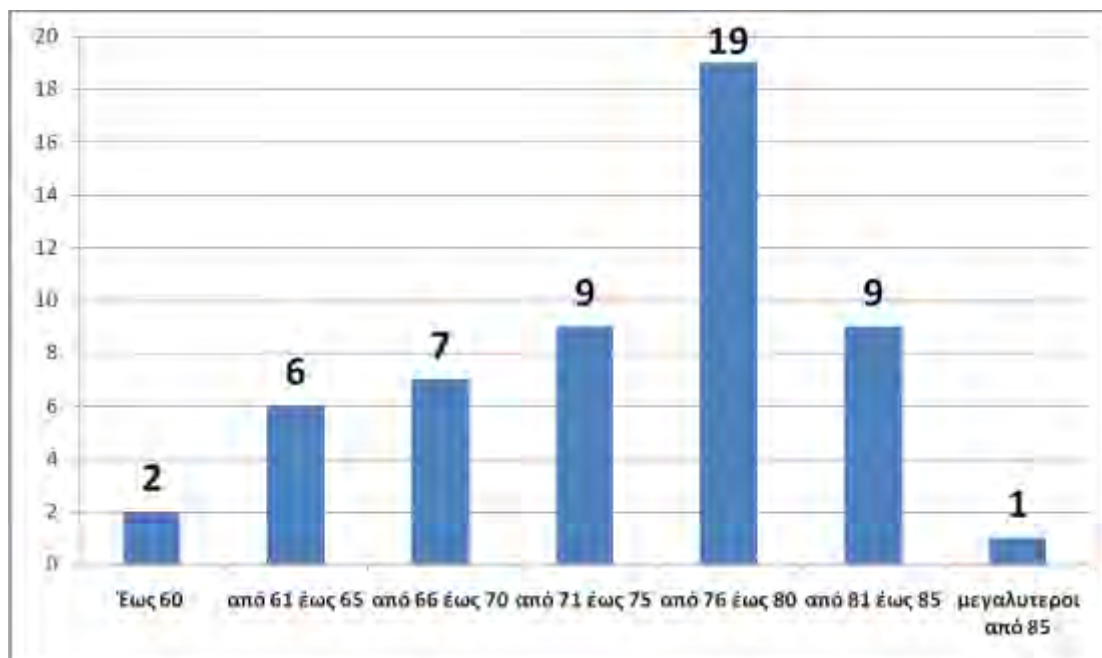
B. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στη μελέτη που διενεργήθηκε κατά το χρονικό διάστημα από τον Ιανουάριο του 2008 έως και τον Δεκέμβριο του 2010 μελετήθηκαν αρχικά 59 άτομα, από τα οποία τελικά αξιολογήθηκαν τα 53 άτομα. 6 ασθενείς δεν συμπεριελήφθησαν στη μελέτη, είτε πρόωρου θανάτου, είτε λόγω επιδείνωσης της κλινικής τους κατάστασης, είτε παρακολούθησής τους για μακρό χρονικό διάστημα ως εξωτερικών ασθενών, οπότε και τα στοιχεία του ιατρικού φακέλου τους υπήρξαν περιορισμένα. 2 ασθενείς που περιελήφθησαν στη μελέτη απεβίωσαν μετά από 5 μήνες και 3 χρόνια από την αρχική τους διάγνωση ως μεταστατικών όγκων χαμηλής διαφοροποίησης και την έναρξη της θεραπευτικής τους προσέγγισης ως ασθενών με προχωρημένο μεταστατικό καρκίνο του προστάτη (συχνότητα 3.77%). Και οι δύο ασθενείς ήταν ηλικίας μεγαλύτερης των 75 ετών και εμφάνιζαν καρκίνο του προστάτη ιστολογικού τύπου G9 κατά Gleason εκ των οποίων ο ένας αντιμετωπίστηκε με συνδυασμό διφωσφονικών και ακτινοθεραπείας και ο έτερος με συνδυασμό διφωσφονικών, LH-RH αναλόγων, χημειοθεραπευτικών και ακτινοθεραπείας.

(I) ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ ΤΟΥΣ ΚΑΙ ΤΗ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΟΓΚΟΥ

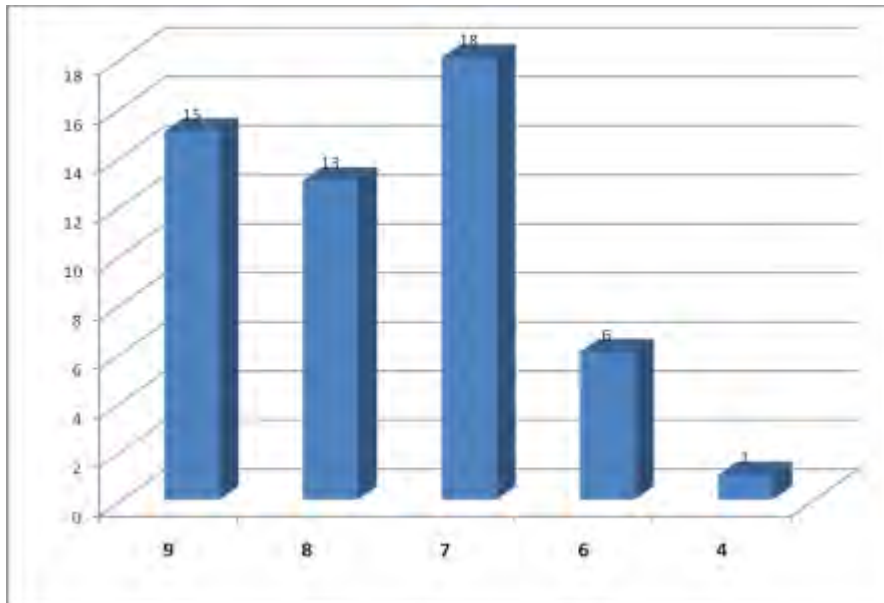
Στο Σχήμα 11 διακρίνεται η κατανομή των ασθενών ανά ηλικιακές ομάδες των 5 ετών. Αν εξαιρέσει κανείς τις ακραίες ηλικιακές ομάδες των ≤ 60 και > 85 όπου συμμετείχαν μόνον δύο και ένα άτομο αντίστοιχα, οι υπόλοιπες ηλικιακές ομάδες παρουσιάζουν ικανό αριθμό ασθενών. Είναι δε

χαρακτηριστικό ότι η ηλικιακή ομάδα 76 έως 80 ετών εμφανίζει στατιστικά σημαντική υπεροχή έναντι των άλλων ηλικιακών ομάδων, της καθεμιάς συγκρινομένης ξεχωριστά ($p=0.00001<0.05$). Συνεπώς η κατανομή του καρκίνου του προστάτη εξαρτάται από την ηλικία.



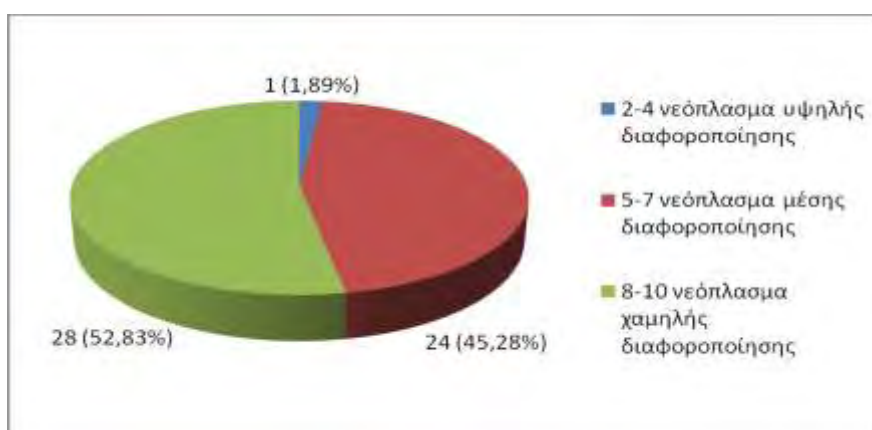
Σχήμα 11. Δημογραφικά στοιχεία των ασθενών με καρκίνο του προστάτη που συμμετείχαν στη μελέτη σχετιζόμενα με την ηλικιακή τους κατανομή.

Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν και με βάση την ιστολογική τους ταξινόμηση του καρκίνου του προστάτη κατά Gleason. Η σχετική κατάταξη εμφανίζεται στο Σχήμα 12, όπου διακρίνεται η ποσοτική υπεροχή του τύπου G7 κατά Gleason, έναντι των άλλων τύπων. Η υπεροχή-επικράτηση αυτή, όμως, δεν είναι στατιστικά σημαντική έναντι των τύπων G8 και G9, είναι όμως έναντι των τύπων G4 και G6. Παρομοίως, και η υπεροχή του τύπου G8 και G9 έναντι των τύπων G4 και G6 ξεχωριστά είναι στατιστικά σημαντική ($p=0.001<0.005$).



Σχήμα 12. Αριθμός ασθενών ανά κατηγορία ιστολογικής κατάταξης κατά Gleason.

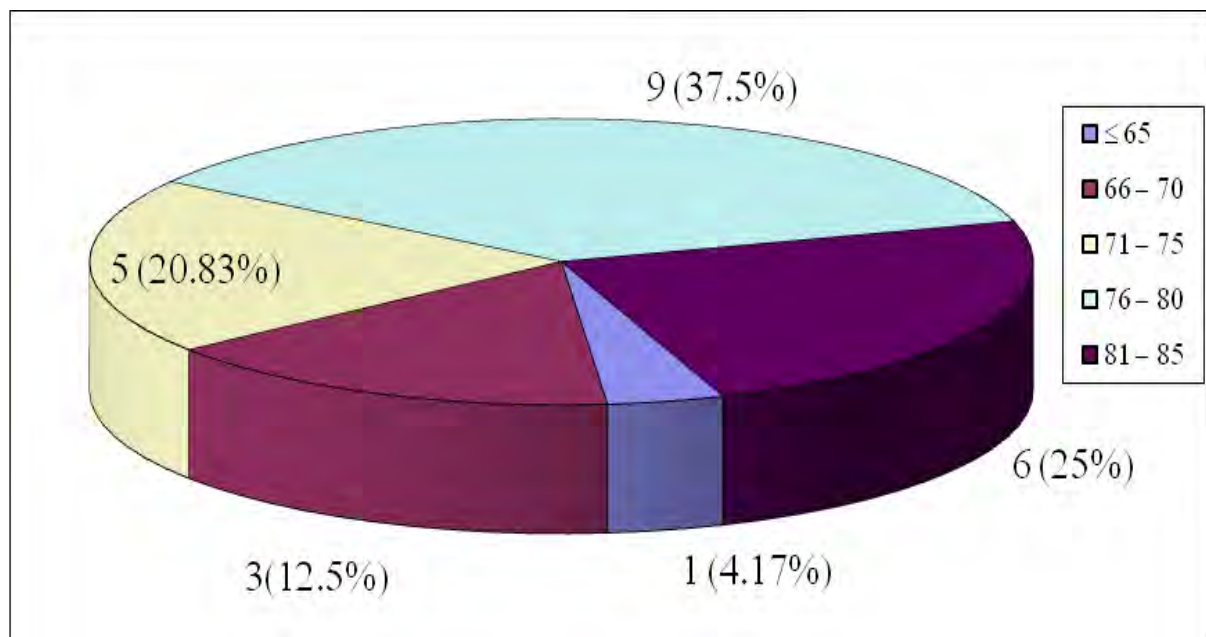
Τα νεοπλάσματα του προστάτη κατηγοριοποιήθηκαν σε νεοπλάσματα χαμηλής (Gleason:8-10), μέσης (5-7) και υψηλής (2-4) διαφοροποίησης. Τα ανευρεθέντα ποσοστά καταδεικνύουν ότι η “συμμετοχή” των νεοπλασμάτων μέσης και χαμηλής διαφοροποίησης στην παρούσα μελέτη είναι ποσοτικά σχεδόν ισόποση χωρίς η διαφορά τους να είναι στατιστικά σημαντική, οπότε και τα εξαγόμενα αποτελέσματα είναι συγκρίσιμα (Σχήμα 13).



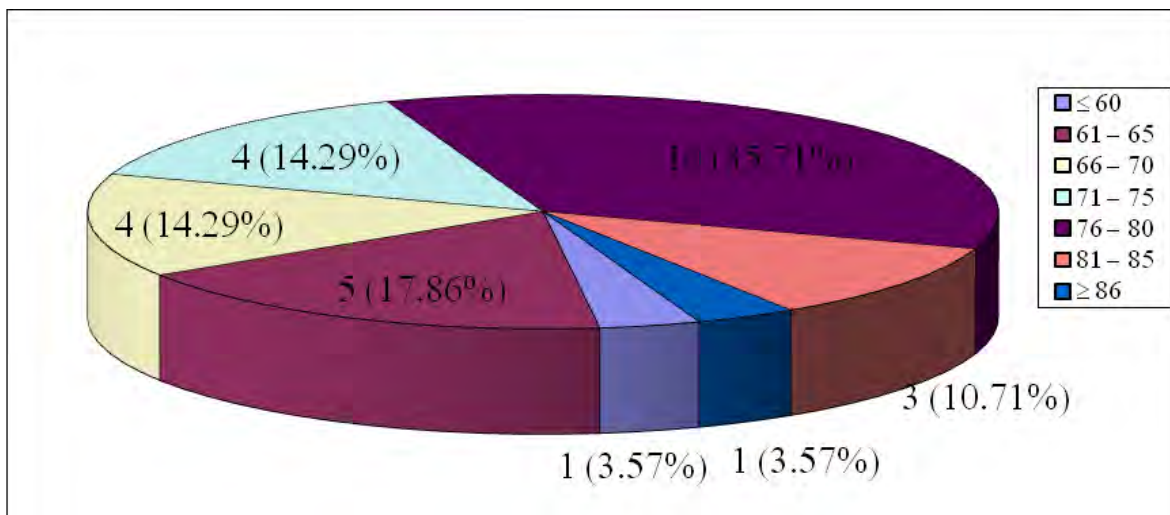
Σχήμα 13. Ποσοστιαία κατανομή των νεοπλασμάτων του προστάτη ανάλογα με το βαθμό της διαφοροποίησής τους.

Όσον αφορά στην ηλικιακή κατανομή των νεοπλασμάτων μέσης και χαμηλής διαφοροποίησης παρατηρείται μία ποσοτική υπεροχή της ηλικιακής ομάδας 76-80 ετών έναντι των υπολοίπων ηλικιακών ομάδων τόσο στην κατηγορία των νεοπλασμάτων μέσης όσο και στην κατηγορία των νεοπλασμάτων χαμηλής διαφοροποίησης.

Μάλιστα, η επικράτηση της προαναφερθείσας ηλικιακής ομάδας υπήρξε στατιστικά σημαντική στην κατηγορία των νεοπλασμάτων χαμηλής διαφοροποίησης ($p=0.03<0.05$) δεν υπήρξε όμως στατιστικά σημαντική στην κατηγορία των νεοπλασμάτων μέσης διαφοροποίησης ($p=0.105<0.05$) (Σχήμα 14,15).



Σχήμα 14. Ποσοστιαία κατανομή των ηλικιακών ομάδων των ασθενών με νεοπλάσματα μέσης διαφοροποίησης (βαθμός Gleason 5-7). (Δίνονται οι απόλυτοι αριθμοί των ασθενών με Ca προστάτη μέσης διαφοροποίησης).



Σχήμα 15. Ποσοστιαία κατανομή των ηλικιακών ομάδων των ασθενών με νεοπλάσματα χαμηλής διαφοροποίησης (βαθμός Gleason 8-10). (Δίνονται οι απόλυτοι αριθμοί των ασθενών και το ποσοστό τους επί του συνόλου των ασθενών με καρκίνο του προστάτη χαμηλής διαφοροποίησης).

(II) ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΩΝ ΤΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

α)Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των οστικών μεταστάσεων

Τα χαρακτηριστικά αυτά των οστικών μεταστάσεων στη σπονδυλική στήλη διακρίνονται στον Πίνακα 4. Από τη μελέτη του Πίνακα αυτού παρατηρεί κανείς την ιδιαίτερα υψηλή συχνότητα (77.36%) των μεταστάσεων στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης (ΟΜΣΣ) επί του συνόλου των οστικών μεταστάσεων και τη σχετικά σπάνια εντόπιση (13.21%) των μεταστάσεων στην αυχενική μοίρα της σπονδυλικής στήλης (ΑΜΣΣ). Ιδιαίτερα υψηλή ήταν και η συχνότητα εμφάνισης οστικών μεταστάσεων στη θωρακική μοίρα της σπονδυλικής στήλης (ΘΜΣΣ) (συχνότητα 60.38%). Η επίπτωση

των μεταστάσεων στη ΘΜΣΣ και ΟΜΣΣ είναι σαφώς υψηλότερη εκείνης των μεταστάσεων στην ΑΜΣΣ .

Στις οστικές μεταστάσεις στην ΟΜΣΣ ο επικρατών σπόνδυλος ήταν ο Ο3 με συχνότητα εντόπισης 78.05% επί του συνόλου των οσφυϊκών μεταστάσεων με τους σπονδύλους Ο1 (75.61%), Ο2 (73.17%), Ο4 (73.17%) και Ο5 (63.41%), να έπονται (Σχήμα 16). Στις οσφυϊκές μεταστάσεις παρατηρήθηκε μια ελαφρά υπεροχή των νεοπλασμάτων χαμηλής διαφοροποίησης έναντι εκείνων της μέσης διαφοροποίησης.

Πίνακας 4. Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των οστικών μεταστάσεων στη σπονδυλική στήλη.

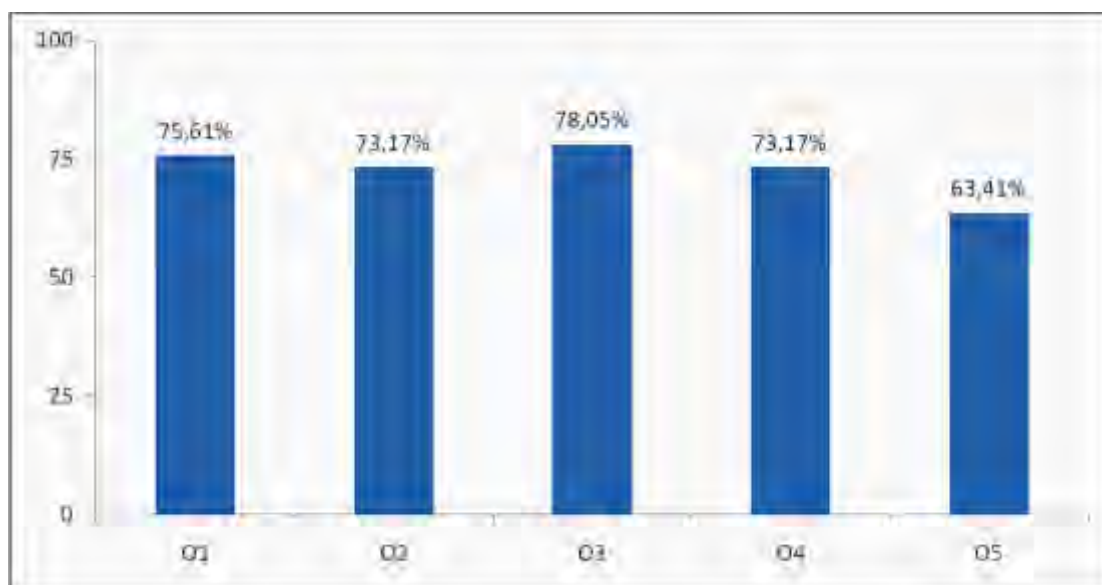
<i>Ανατομική εντόπιση</i>	<i>Συχνότητα*</i>	<i>Επικρατών σπόνδυλος</i>	<i>Επικρατών ιστολογικός τύπος (%)</i>	<i>Επικρατών τύπος κατά Gleason (%)</i>
ΟΜΣΣ	77.36%	Ο3	ΝΧΔ(56.10%)	G7(31.71%) ¹
ΘΜΣΣ	60.38%	Θ8,Θ10-12	ΝΜΔ(50%)	G7(40.63%) ²
ΑΜΣΣ	13.21%	Α5,Α6	ΝΧΔ(71.43%) ³	G8(42.86%) ³

1. Η επικράτηση του τύπου G7 έναντι των τύπων G8 και G9 ξεχωριστά δεν είναι στατιστικά σημαντική ($p=0.92>0.05$).

2. Η επικράτηση του τύπου G7 έναντι των τύπων G8 και G9 ξεχωριστά δεν είναι στατιστικά σημαντική ($p=0.331>0.05$).

3. Η επικράτηση του ΝΧΔ και G8 δεν μπορεί να αξιολογηθεί στατιστικά λόγω του μικρού μεγέθους του δείγματος.

*Η συχνότητα προσδιορίστηκε επί του συνόλου των οστικών μεταστάσεων.



Σχήμα 16. Διακρίνεται η συχνότητα εντόπισης μετάστασης σε κάθε σπόνδυλο της ΟΜΣΣ ξεχωριστά, επί του συνόλου των μεταστάσεων στην ΟΜΣΣ.

Επίσης, ως επικρατών ιστολογικός τύπος κατά Gleason καταγράφηκε ο βαθμός 7 με συχνότητα εμφάνισης 31.71 % χωρίς όμως η ποσοτική υπεροχή του έναντι των τύπων G8 και G9 να είναι στατιστικά σημαντική ($p=0.92>0.05$). Όσον αφορά στη ΘΜΣΣ ως επικρατώντες σπόνδυλοι κατεγράφησαν οι Θ8 και Θ10-12 ισομερώς, ενώ οι πρωτοπαθείς νεοπλασματικές εστίες ήταν μέσης (50%) και χαμηλής (50%) διαφοροποίησης ιστοίμως. Ο καταγραφείς επικρατών τύπος κατά Gleason ήταν ο G7 με συχνότητα εμφάνισης 40.63% και χωρίς στατιστικά σημαντική υπεροχή έναντι των τύπων G8 και G9 ($p=0.331>0.05$).

Τέλος, η συχνότητα εμφάνισης οστικών μεταστάσεων στην ΑΜΣΣ ανευρέθηκε ανερχόμενη σε 13.21% με επικρατέστερους σπονδύλους τους Α5 και Α6 ισομερώς και αριθμητική υπεροχή των νεοπλασμάτων χαμηλής διαφοροποίησης (71.43%) έναντι εκείνων της μέσης διαφοροποίησης (28.57%). Ως επικρατών ιστολογικός τύπος κατά Gleason καταγράφηκε ο τύπος G8 με συχνότητα εμφάνισης 42.86%. Λόγω του μικρού μεγέθους του δείγματος δεν ήταν δυνατό να διενεργηθεί στατιστική αξιολόγηση αυτού.

Σχετικά με τις μεταστάσεις στην οστέινη πύελο αυτές ανευρέθησαν σε συχνότητα 62.26% με συχνότερη την εντόπιση των μεταστάσεων αυτών στο λαγόνιο οστό σε ποσοστό 81.82%, με φθίνουσα σειρά εντόπισης το ισχιακό οστό (75.76%), το ηβικό οστό (51.51%) και την κοτύλη (9.09%)(Πίνακας 5). Όσον αφορά στις πλευρές οι οστικές μεταστάσεις ανευρέθησαν με συχνότητα 37.74 %.

Πίνακας 5. Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των οστικών μεταστάσεων στα επιμέρους οστά που συμμετέχουν στο σχηματισμό του ανώνυμου οστού, καθώς και στην κοτύλη. (Η συχνότητα υπολογίζεται επί του συνόλου των μεταστάσεων στην οστέινη πύελο).

	Λαγόνιο οστό	Ισχιακό οστό	Ηβικό οστό	Κοτύλη
Συχνότητα	81.82%	75.76%	51.51%	9.09%

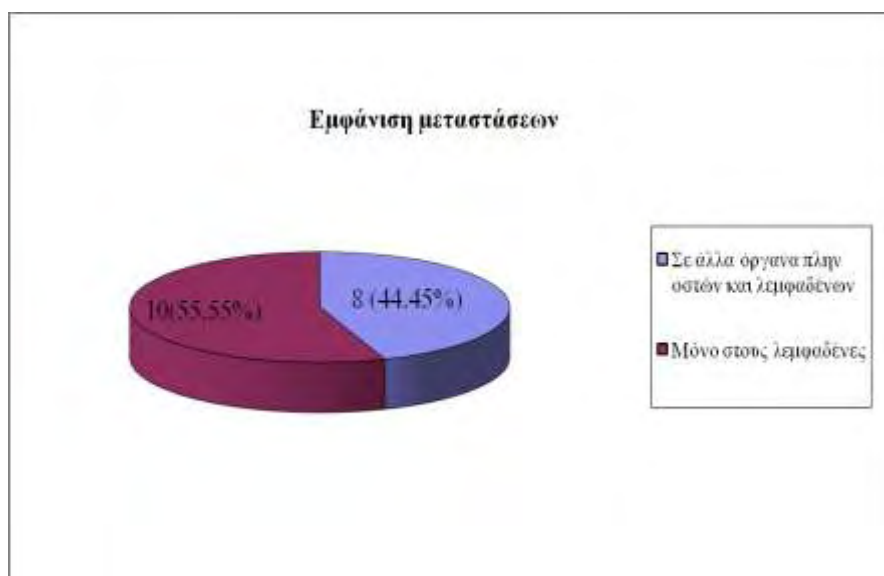
Καταβλήθηκε προσπάθεια ώστε να καταγραφεί η συχνότητα ανεύρεσης οστικών μεταστάσεων σε σχετικά ασυνήθεις ανατομικές εντοπίσεις και διαπιστώθηκε ότι κατά φθίνουσα σειρά συχνότητας ήταν 15.9% για το μηριαίο οστό και κυρίως τη διάφυση και το εγγύς άκρο του, 7.55% για το βραχιόνιο οστό, 5.66% για το κρανίο και το στέρνο και 3.77% για την κλείδα και το ακρώμιο (Πίνακας 6). Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική επικράτηση κάποιας ασυνήθους ανατομικής εντόπισης έναντι άλλης ($p=0.227>0.05$). Αξίζει να σημειωθεί πως οι μεταστάσεις στο βραχιόνιο οστό παρατηρήθηκαν κυρίως σε νεοπλάσματα του προστάτη χαμηλής διαφοροποίησης σε ποσοστό 100%.

Πίνακας 6. Συχνότητα ανεύρεσης οστικών μεταστάσεων σε σχετικά ασυνήθεις ανατομικές εντοπίσεις. (Η συχνότητα υπολογίζεται επί του συνόλου των οστικών μεταστάσεων).

	Κρανίο	Στέρνο	Κλείδα	Ακρώμιο	Βραχιόνιο	Μηριαίο
Συχνότητα	5.66%	5.66%	3.77%	3.77%	7.55%	15.9%

β)Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των εξω-οστικών μεταστάσεων

Πέραν των οστικών μεταστάσεων οι οποίες είναι πιο κυρίαρχες συγκριτικά με άλλες στα νεοπλάσματα του προστάτη, υπάρχουν και εξω-οστικές μεταστάσεις που κατατάσσονται σε μεταστάσεις εντοπιζόμενες μόνον στους λεμφαδένες και μεταστάσεις σε άλλες ανατομικές δομές πλην των οστών και των λεμφαδένων(σπλαγχνικές μεταστάσεις). Η ποσοστιαία κατανομή τους εμφανίζεται στο Σχήμα 17.



Σχήμα 17. Εμφάνιση μεταστάσεων στους λεμφαδένες και σε ανατομικές δομές άλλες πλην οστών και λεμφαδένων. (Η ποσοστωση υπολογίζεται επί του συνόλου των εξω-οστικών μεταστάσεων) .

Παρατηρήθηκε ότι το 18.87% των ασθενών με καρκίνο του προστάτη εμφάνιζε λεμφαδενικές μεταστάσεις. Μάλιστα η συμμετοχή των νεοπλασμάτων μέσης και χαμηλής διαφοροποίησης ήταν ισότιμα κατανομημένη. Σε ένα ποσοστό 20% συνυπήρχαν εξω-οστικές σπλαγχνικές μεταστάσεις, ενώ αντίθετα σ'ένα ιδιαίτερα υψηλό ποσοστό 70% συνυπήρχαν οστικές μεταστάσεις σε ασυνήθιστες ανατομικές εντοπίσεις (π.χ. ακρώμιο, στέρνο, βραχιόνιο οστό, ΑΜΣΣ, μηριαίο οστό). Ο ιστολογικός τύπος κατά Gleason που προσδιορίστηκε ως επικρατών ήταν ο G7 σε συχνότητα 40% χωρίς όμως η υπεροχή του να είναι στατιστικά σημαντική ($p= 0.572 >0.05\%$) (Πίνακας 7),(Σχήμα 18).

Πίνακας 7. Ανάλυση των επιδημιολογικών χαρακτηριστικών των ασθενών με καρκίνο του προστάτη που εμφανίζουν λεμφαδενικές μεταστάσεις.

Παράμετρος	Συχνότητα ¹	Σε ΝΧΔ ²	Σε ΝΜΔ ³	Συνύπαρξη εξω-οστικών μεταστάσεων	Συνύπαρξη ασυνήθων οστικών μεταστάσεων ⁴	Επικρατών τύπος κατά Gleason ⁵
Παρουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων	18.87%	50%	50%	20%	70%	G7(40%)

1 Προσδιορίστηκε με βάση το σύνολο των ασθενών της μελέτης.

2 Νεόπλασμα χαμηλής διαφοροποίησης.

3 Νεόπλασμα μέσης διαφοροποίησης.

4 Καθορίστηκαν έτσι οι μεταστάσεις στο ακρώμιο, στέρνο, βραχιόνιο, μηριαίο οστό, ΑΜΣΣ.

5 Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική υπεροχή-επικράτηση κάποιου βαθμού Gleason έναντι άλλου ($p=0.572>0.05$).

Όσον αφορά στις μεταστάσεις του καρκίνου του προστάτη σε άλλες ανατομικές δομές πέραν των οστών και των λεμφαδένων αυτές παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 15.09% στο σύνολο των ασθενών της



Σχήμα 18. Ταξινόμηση των ασθενών με λεμφαδενικές μεταστάσεις σε σχέση με την κατά Gleason ιστολογική ταξινόμηση.

μελέτης. Μάλιστα, οι μεταστάσεις αυτές προέρχονταν κατά κύριο λόγο (75%) από νεοπλάσματα χαμηλής διαφοροποίησης χωρίς όμως να μπορεί να γίνει στατιστική αξιολόγηση. Ταυτόχρονα συνυπήρχαν ασυνήθεις

Πίνακας 8. Καταγραφή επιδημιολογικών δεδομένων των ασθενών με καρκίνο του προστάτη που παρουσιάζουν μεταστάσεις σε άλλες ανατομικές δομές πλην οστών και λεμφαδένων.

Παράμετρος	Συχνότητα ¹	Σε ΝΧΔ ²	Σε ΝΜΔ ³	Συνύπαρξη ασυνήθων οστικών μεταστάσεων ⁴	Επικρατών τύπος κατά Gleason ⁵
Παρουσία εξω-οστικών μεταστάσεων	15.09%	75%	25%	50%	G9(50%)

1 Προσδιορίστηκε με βάση το σύνολο των ασθενών της μελέτης.

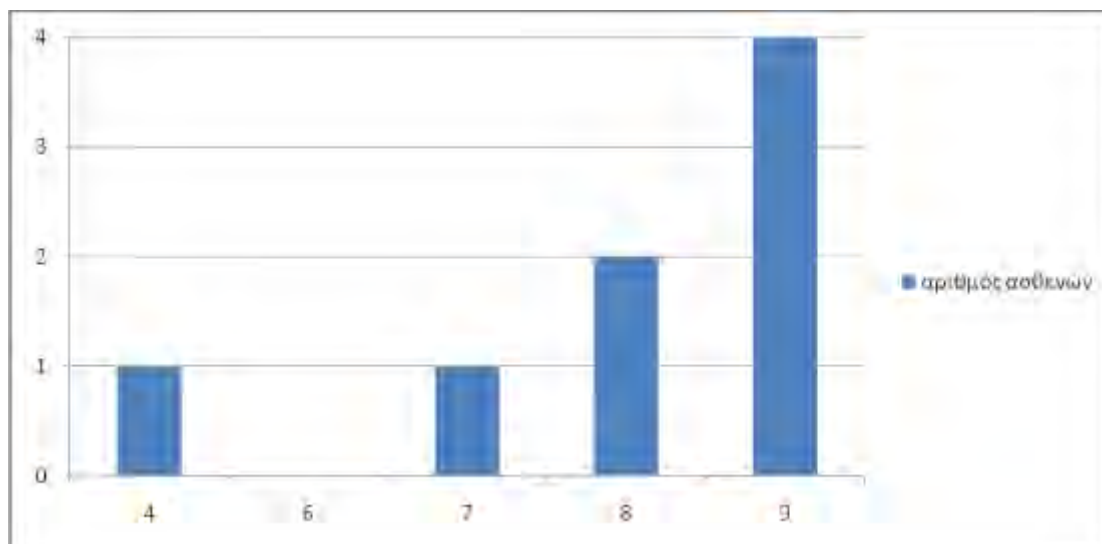
2 Νεόπλασμα χαμηλής διαφοροποίησης.

3 Νεόπλασμα υψηλής διαφοροποίησης.

4 Έτσι προσδιορίστηκαν οι μεταστάσεις στο ακρώμιο, στέρνο, κλείδα, μηριαίο οστό.

5. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική υπεροχή έναντι των άλλων τύπων ($p=0.392>0.05$).

οστικές μεταστάσεις σε ανατομικές εντοπίσεις όπως π.χ. ακρώμιο, στέρνο, κλείδα, και μηριαίο οστό στο 50% των περιπτώσεων (Πίνακας 8). Ως επικρατών ιστολογικός τύπος κατά Gleason ανευρέθηκε ο τύπος G9 (Σχήμα 19).



Σχήμα 19. Ταξινόμηση των ασθενών με μεταστάσεις σε άλλες ανατομικές δομές πλην οστών και λεμφαδένων σε σχέση με την ιστολογική βαθμονόμηση του όγκου κατά Gleason.

(ΙΙΙ) ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΩΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΣΧΗΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΕΦΑΡΜΟΣΤΗΚΑΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ ΚΑΙ ΟΣΤΙΚΕΣ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

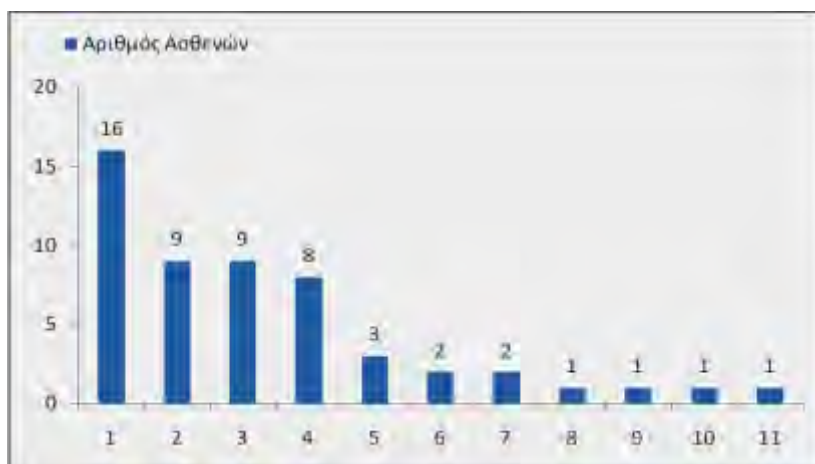
Μετά από ενδελεχή μελέτη και καταγραφή των διαφόρων συνδυασμένων θεραπευτικών σχημάτων που εφαρμόστηκαν στους ασθενείς με καρκίνο του προστάτη και οστικές μεταστάσεις διαπιστώσαμε ότι χορηγήθηκαν συνολικά έντεκα δυνατοί συνδυασμοί φαρμακευτικών σκευασμάτων, ραδιοϊσοτόπων και ακτινοβολήσεων και μονοθεραπεία. Συγκεκριμένα, οι συνδυασμοί αυτοί και η

μονοθεραπεία περιελάμβαναν: 1) διφωσφονικά, 2) διφωσφονικά και ακτινοθεραπεία, 3) διφωσφονικά, LH-RH ανάλογα και ακτινοθεραπεία, 4) διφωσφονικά και LH-RH ανάλογα, 5) διφωσφονικά, αντιανδρογόνα, LH-RH ανάλογα και ακτινοθεραπεία, 6) διφωσφονικά, χημειοθεραπευτικά και ακτινοθεραπεία, 7) διφωσφονικά, LH-RH ανάλογα, χημειοθεραπευτικά και ακτινοθεραπεία, 8) διφωσφονικά, LH-RH ανάλογα, ακτινοθεραπεία και ραδιοϊσότοπα, 9) LH-RH ανάλογα και ραδιοϊσότοπα, 10) διφωσφονικά, LH-RH ανάλογα και χημειοθεραπευτικά και 11) διφωσφονικά και ακτινοθεραπεία (Πίνακας 9).

Στο Σχήμα 20 διακρίνεται η κατανομή των συνδυασμένων θεραπευτικών παρεμβάσεων και της μονοθεραπείας στους ασθενείς με καρκίνο του προστάτη και οστικές μεταστάσεις, όπου διαπιστώνεται η σαφής υπεροχή του κωδικού 1 (διφωσφονικά) έναντι των υπολοίπων κωδικών, όπως και η ποσοτική υπεροχή των τεσσάρων πρώτων κωδικών έναντι των υπολοίπων. Μάλιστα, η υπεροχή του κωδικού 1 (συχνότητα: 30.19%) έναντι των υπολοίπων κωδικών θεραπείας είναι στατιστικά σημαντική ($p=0.0001<0.05$). Να σημειωθεί πως τα διφωσφονικά είτε σε αποκλειστική χορήγηση, είτε σε συγχορήγηση χορηγήθηκαν στο σύνολο σχεδόν των ασθενών (98.11%). Μάλιστα, οι δύο πρώτοι κωδικοί θεραπείας, δηλαδή η χορήγηση διφωσφονικών και η χορήγηση διφωσφονικών και ακτινοθεραπείας παριστάνουν το 47.17% του συνόλου των θεραπειών, δηλαδή το ήμισυ του συνόλου των εφαρμοζόμενων θεραπευτικών σχημάτων. Στο σημείο αυτό αξίζει να αναφερθεί ότι ένας ικανός αριθμός ασθενών στους οποίους χορηγήθηκαν μόνον διφωσφονικά (κωδικός:1) υπεβλήθη σε ακτινοθεραπεία ή χορήγηση ραδιοϊσοτόπου στα πλαίσια της αντιμετώπισής τους ως εξωτερικών ασθενών.

1 Διφωσφονικά
2 Διφωσφονικά+A/Θ
3 Διφωσφονικά+LH-RH ανάλογα+A/Θ
4 Διφωσφονικά+LH-RH ανάλογα
5 Διφωσφονικά+αντιανδρογόνα+LH-RH ανάλογα+A/Θ
6 Διφωσφονικά+Χημειοθεραπευτικά+A/Θ
7 Διφωσφονικά+LH-RH ανάλογα+ Χημειοθεραπευτικά +A/Θ
8 Διφωσφονικά+LH-RH ανάλογα+ A/Θ +Ραδιοϊσότοπα
9 LH-RH ανάλογα+Ραδιοϊσότοπα
10 Διφωσφονικά+LH-RH ανάλογα+Χημειοθεραπευτικά
11 A/Θ+Διφωσφονικά

Πίνακας 9. Κωδικοί των συνδυασμένων θεραπευτικών σχημάτων και μονοθεραπείας που εντοπίστηκαν και αξιολογήθηκαν στη μελέτη μας. (A/Θ: ακτινοθεραπεία).



Σχήμα 20. Ποσοτική κατανομή των συνδυασμένων θεραπευτικών σχημάτων και της μονοθεραπείας στους ασθενείς με καρκίνο του προστάτη και οστικές μεταστάσεις. (Οι κωδικοί θεραπείας είναι καταγεγραμμένοι στον Πίνακα 9).

Από τη μελέτη του Πίνακα 10 διαπιστώνεται ότι η χορήγηση διφωσφονικών, όπως και διφωσφονικών και LH-RH ανάλογων με ή χωρίς ακτινοθεραπεία ήταν η επικρατέστερη μορφή εφαρμοζόμενης θεραπείας. Παρατηρείται επίσης ότι η επίπτωση των νεοπλασμάτων μέσης διαφοροποίησης είναι σχετικώς υψηλή στους τέσσερις πρώτους κωδικούς θεραπείας, ήτοι 62.50%, 33.34%, 44.45 % και 50%, αντιστοίχως. Μάλιστα, η παρουσία των απομακρυσμένων σπλαγχνικών μεταστάσεων ήταν μηδενική στους κωδικούς θεραπείας 1 και 3, ενώ στους κωδικούς 4 ήταν 12.50% και στον κωδικό 2 ήταν 44.55%. Συνεπώς, μια κεντρική διαπίστωση είναι πως οι τέσσερις πρώτοι κωδικοί θεραπείας είχαν μία "εκλεκτική" εφαρμογή σε νεοπλάσματα λιγότερα επιθετικά, όπως είναι εκείνα της μέσης διαφοροποίησης και με απουσία σπλαγχνικών μεταστάσεων. Τέλος, ως πιο υψίσυχνος ιστολογικός τύπος κατά Gleason κατεγράφη για τους τέσσερις πρώτους κωδικούς θεραπείας ο G7, ο G7-9, ο G8 και ο G9.

Επίσης διαπιστώσαμε ότι η "συμμετοχή" της ακτινοθεραπείας στο σύνολο των εφαρμοσθέντων θεραπευτικών σχημάτων ανήλθε στο ποσοστό 50.92%, που σημαίνει ότι στο ήμισυ των εφαρμοσθεισών θεραπειών, έγινε χρήση ακτινοθεραπείας. Αν συνυπολογίσει κανείς και τους ασθενείς της κατηγορίας της μονοθεραπείας με διφωσφονικά που έλαβαν ακτινοθεραπεία ως εξωτερικοί ασθενείς χωρίς όμως να καταγραφούν στην παρούσα μελέτη, το προαναφερθέν ποσοστό είναι ακόμα μεγαλύτερο. Επίσης η συχνότητα της θεραπείας με ραδιοϊσότοπα ανήλθε σε 3.77%.

Επιπρόσθετα παρατηρήσαμε ότι η ορμονική-αντιανδρογόνης θεραπεία που περιελάμβανε LH-RH ανάλογα χωρίς ή με συγχορήγηση με αντιανδρογόνα και πάντοτε σε συνδυασμό με άλλα θεραπευτικά σχήματα εφαρμόστηκε στο 47.17% του συνόλου των ασθενών. Σαφώς η ορμονική αυτή συνδυασμένη θεραπεία χορηγούνταν για άλλοτε άλλο χρονικό διάστημα μέχρι να καταστεί ο

πρωτοπαθής καρκίνος του προστάτη ορμονο-ανθεκτικός. Τέλος, η "συμμετοχή" των χημειοθεραπευτικών στο σύνολο των εφαρμοσθέντων θεραπευτικών σχημάτων ανήλθε στο ποσοστό 9.43%.

Πίνακας 10. Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών με καρκίνο του προστάτη και οστικές μεταστάσεις που αντιμετωπίστηκαν με τους τέσσερις πιο υψίσυχνους θεραπευτικούς συνδυασμούς.

Παράμετρος	Συχνότητα ¹	Σε ΝΜΔ ²	Σε ΝΧΔ ³	Παρουσία σπλαγγικών μεταστάσεων	Επικρατών τύπος κατά Gleason
Διφωσφονικά	30.19%	62.50%	37.50%	0%	G7(56.25%) ⁴
Διφωσφονικά+Α/Θ ⁵	16.98%	33.34%	66.66%	44.55%	G7,G8,G9 (33%) ⁶
Διφωσφονικά+LH-RH ανάλογα+Α/Θ	16.98%	44.45%	55.55%	0%	G8 (44.45%)
Διφωσφονικά+LH-RH ανάλογα	15.10%	50%	50%	12.50%	G9 (37.50%)

1 Προσδιορίστηκε με βάση το σύνολο των ασθενών της μελέτης.

2 Νεόπλασμα μέσης διαφοροποίησης.

3 Νεόπλασμα χαμηλής διαφοροποίησης.

4 Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική επικράτηση του G7 τύπου ($p=0.172>0.05$).

5 Α/Θ: ακτινοθεραπεία.

6 Ισόποση κατανομή των τριών τύπων.

(IV) ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΩΝ-ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Από τη μελέτη του Πίνακα 11 προκύπτει ότι παρουσιάστηκε μια σειρά παρενεργειών σε έναν αρκούτως περιορισμένο αριθμό ασθενών. Άλλες από αυτές τις παρενέργειες συνδέονταν άμεσα με την αντίδραση του οστίτη ιστού

είτε στη δράση συγκεκριμένων φαρμακευτικών σκευασμάτων, είτε στη δραστηριότητα των οστικών καρκινικών κυττάρων με την οστεοβλαστική τους δραστηριότητα και άλλες από αυτές συνδέονταν με τη δράση φαρμάκων (ανεπιθύμητες ενέργειες) και κυρίως των διφωσφονικών.

Στη πρώτη κατηγορία υπάγονται η στένωση του σπονδυλικού σωλήνα, η οστεονέκρωση της κάτω γνάθου και η επανάληψη της ακτινοθεραπείας, ενώ στη δεύτερη κατηγορία υπάγονται η πυρετική αντίδραση, η ήπια νεφρική ανεπάρκεια και η υπασβεστιαιμία.

Η στένωση του σπονδυλικού σωλήνα (1 περίπτωση) οφειλόταν στις οστεοβλαστικές μεταστάσεις της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης και αντιμετωπίστηκε συντηρητικά επιτυχώς καθώς δεν υπήρχαν οξέα συμπτωτικά φαινόμενα. Η οστεονέκρωση της κάτω γνάθου (1 περίπτωση) θεωρούμε ότι οφείλεται πιθανώς στη μακροχρόνια χορήγηση των διφωσφονικών, που διήρκησε 50 μήνες και αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με χειρουργικό καθαρισμό. Σε δύο ασθενείς υπήρξε επανάληψη της ακτινοθεραπείας καθώς υπήρξε υποτροπή του άλγους των οστικών μεταστάσεων. Στον πρώτο ασθενή η επαναακτινοβολήση διενεργήθηκε 9 μήνες μετά το πέρας της πρώτης εξωτερικής τμηματικής κλασματοποιημένης ακτινοθεραπείας, ενώ ο δεύτερος ασθενής επαναακτινοβολήθηκε 8 μήνες μετά την περάτωση της πρώτης κλασματοποιημένης ακτινοθεραπείας. Αξίζει να σημειωθεί ότι και οι δύο ασθενείς εμφάνιζαν καρκίνο του προστάτη χαμηλής διαφοροποίησης. Η μία περίπτωση παθολογικού κατάγματος θα μπορούσε πιθανώς να αποδοθεί στην παρουσία οστεοπόρωσης λόγω μακροχρόνιας χορήγησης αντιανδρογόνου θεραπείας (50 μήνες).

Η πυρετική αντίδραση ($>38^{\circ}\text{C}$) που παρατηρήθηκε σε δύο ασθενείς, εμφανίστηκε 4-6 ώρες περίπου μετά την ενδοφλέβια χορήγηση διφωσφονικών στην οποία και αποδόθηκε. Η διάρκεια της πυρετικής αντίδρασης ήταν

περίπου 2-3 ώρες. Το ένα περιστατικό ήπιας νεφρικής ανεπάρκειας αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με την ενδεδειγμένη για την περίπτωση συντηρητική αγωγή. Η ήπια νεφρική ανεπάρκεια που αναπτύχθηκε αποδόθηκε στη μακροχρόνια ενδοφλέβια χορήγηση των διφωσφονικών (43 μήνες). Σε έναν ασθενή παρουσιάστηκε υπασβεστιαμία κατά το πέρας περίπου ενός μακρού χρονικού διαστήματος (34 μήνες) χορήγησης διφωσφονικών. Τέλος, σε μία περίπτωση αναπτύχθηκε απόστημα τραχήλου και σε μια άλλη περίπτωση οστεομυελίτιδα κάτω γνάθου που αντιμετωπίστηκαν και οι δύο με χειρουργικό καθαρισμό.

Πίνακας 11. Επιδημιολογική ανάλυση των παρενεργειών που εκδηλώθηκαν στους ασθενείς με καρκίνο του προστάτη και οστικές μεταστάσεις οι οποίοι υποβάλλονταν σε μονοθεραπεία ή συνδυασμένη θεραπεία.

	Πυρετική αντίδραση	Ήπια νεφρική ή ανεπάρκεια	Υπασβεστιαμία		Οστεονέκρωση κάτω γνάθου	Οστεομυελίτις γνάθου	Απόστημα τραχήλου	Επανάληψη ακτινοθεραπείας	Στένωση σπονδυλικών σωλήνων	Παθολογικό κάταγμα
Αριθμός ασθενών	2	1	1		1	1	1	2	1	1
Διάρκεια θεραπείας με διφωσφονικά		43 μήνες	34 μήνες		50 μήνες					
Χειρουργικός καθαρισμός					+	+	+			
Διάρκεια αντιανδρογόνου θεραπείας										50 μήνες

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σκοπός της ανά χείρας μελέτης ήταν η καταγραφή, παρουσίαση και ανάλυση των επιδημιολογικών χαρακτηριστικών των ασθενών με προχωρημένο μεταστατικό καρκίνο του προστάτη. Συγκεκριμένα καταβλήθηκε μία προσπάθεια επιδημιολογικής μελέτης των ασθενών με βάση την ηλικία τους, αλλά και τη διαφοροποίηση του πρωτογενούς όγκου, δηλαδή του καρκίνου του προστάτη. Έτσι καταγράφηκαν και αναλύθηκαν: α) Τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών, τα συσχετιζόμενα με την ηλικιακή τους κατανομή, β) ο αριθμός ασθενών ανά βαθμίδα ιστολογικής κατάταξης κατά Gleason, γ) η ποσοστιαία κατανομή των νεοπλασμάτων του προστάτη ανάλογα με το βαθμό της διαφοροποίησης τους, και δ) η ποσοστιαία κατανομή των ηλικιακών ομάδων των ασθενών με νεοπλασμάτα μέσης και χαμηλής διαφοροποίησης.

Επίσης καταγράφηκαν, συσχετίστηκαν και αναλύθηκαν: α) Τα επιδημιολογικά δεδομένα των οστικών μεταστάσεων στη σπονδυλική στήλη, στην οστέινη πύελο και σε άλλες συνήθεις και ασυνήθεις ανατομικές εντοπίσεις, και β) τα επιδημιολογικά δεδομένα των ασθενών που εμφάνιζαν λεμφαδενικές και σπλαγχνικές μεταστάσεις παράλληλα με την ταξινόμηση τους σε σχέση με την κατά Gleason ιστολογική κατηγοριοποίηση. Τέλος, μελετήθηκαν τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των συνδυασμένων θεραπευτικών σχημάτων και μονοθεραπειών, τα επιδημιολογικά δεδομένα των πιο υψίσυχνων μονοθεραπειών ή θεραπευτικών σχημάτων, ενώ “κατατέθηκε” και επιδημιολογική ανάλυση των αναπτυσσόμενων παρενεργειών στους ασθενείς της μελέτης. Να σημειωθεί πως στη μελέτη δεν διενεργήθηκε παρακολούθηση του θεραπευτικού αποτελέσματος είτε με υποκειμενικά κριτήρια, όπως π.χ. η κλινική αξιολόγηση του οστικού άλγους, είτε με

μετρήσιμες παρακλινικές εξετάσεις όπως π.χ. μέτρηση PSA και διενέργεια σπινθηρογραφήματος, αξονικής ή μαγνητικής τομογραφίας.

Στην παρούσα μελέτη, υπήρξαν δύο ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη οι οποίοι κατέληξαν στο σύνολο των 53 ασθενών που κατεγράφησαν, δηλαδή ποσοστό 3.77%. Το ποσοστό όμως αυτό δεν μπορεί να αξιολογηθεί αναλόγως καθώς δεν αφορά στη συνολική θνησιμότητα των ασθενών της μελέτης από την εμφάνιση της μεταστατικής νόσου μέχρι τον θάνατο τους ή μέχρι την παρέλευση ενός ικανού χρονικού διαστήματος πέραν του οποίου ο θάνατός τους να θεωρείται ότι δεν οφείλεται στην πρωτοπαθή καρκινική νόσο. Αξίζει όμως να αναφερθεί ότι και οι δύο ασθενείς της μελέτης εμφάνιζαν καρκίνο του προστάτη ιστολογικής κατάταξης 9 κατά Gleason και ηλικία μεγαλύτερη των 75 ετών.

Θεωρείται σε γενικές γραμμές ότι οι περισσότεροι ασθενείς αποθνήσκουν από αίτια διαφορετικά από εκείνα του καρκίνου του προστάτη. Αυτό ισχύει πολύ περισσότερο για τα άτομα προχωρημένης ηλικίας με τοπική καρκινική νόσο όπου συνήθως χρειάζεται η παρέλευση δεκαετιών μέχρι την εμφάνιση μεταστάσεων (Albertsen et al,1998). Εφόσον οι ασθενείς εμφανίσουν επώδυνες οστικές μεταστάσεις αυτοί ανταποκρίνονται σε θεραπεία ορμονικής-αντιανδρογόνου καταστολής για διάστημα μόνο 2 ετών (Jacobi,1990). Ακολούθως η ασθένεια μεταπίπτει στο ορμονο-ανθεκτικό στάδιο για το οποίο το προσδόκιμο επιβίωσης είναι μόνο λίγοι μήνες (Beynon et al,1984). Καθοριστικής σημασίας για τον βαθμό κακοήθειας του καρκίνου του προστάτη είναι η χορήγηση μεταστάσεων. Υπολογίζεται ότι μέχρι και το 90% των θανάτων από καρκίνο του προστάτη οφείλεται στις μεταστάσεις του (Hananhan et al,2000). Υπάρχει μία λανθάνουσα περίοδος μεγαλύτερη ή ίση των 30 ετών, όπου υπάρχει ένας αργός ρυθμός ανάπτυξης του καρκίνου του προστάτη. Αυτό οφείλεται στο παράθυρο χρόνου μεταξύ της τοπικά

εντοπισμένης νόσου και της ανάπτυξης του ορμονο-ανθεκτικού καρκίνου του προστάτη (Ablin et al,2007).

Έχει διατυπωθεί η άποψη, η οποία είναι και η επικρατέστερη ότι ο ιστολογικός βαθμός κακοήθειας του προστάτη αποτελεί έναν σοβαρό προγνωστικό παράγοντα για τη φυσική ιστορία ενός τοπικά εντοπισμένου καρκίνου του προστάτη. Συγκεκριμένα, οι Aus et al (1995) προσδιόρισαν τον κίνδυνο θανάτου από καρκίνο του προστάτη στο 43% για καρκίνους υψηλής διαφοροποίησης, 48% για καρκίνους μέσης διαφοροποίησης και 60% για καρκίνους χαμηλής διαφοροποίησης. Οι Lu-Yao et al (1997) προσδιόρισαν τη 10ετή επιβίωση (ελεύθερη θανάτου καρκινικής προέλευσης) σε 93% για τους ασθενείς με καρκίνο υψηλής διαφοροποίησης, 77% για τους ασθενείς με καρκίνο μέσης διαφοροποίησης και 45% για ασθενείς με καρκίνο χαμηλής διαφοροποίησης, ενώ κατά τους Johanson et al (1989) τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 6%, 17%, και 56% για καρκίνους υψηλής, μέσης, και χαμηλής διαφοροποίησης.

Στη δική μας μελέτη αν και αυτή περιορίζεται σε διάστημα 3 ετών για μεταστατικούς καρκίνους που η πλειονότητά τους πρωτοδιαγνώστηκε αυτό το χρονικό διάστημα, οι δύο καταγραφέντες θάνατοι εμπίπτουν στα προαναφερθέντα χαρακτηριστικά δηλαδή εμφανίστηκαν σε καρκίνους χαμηλής διαφοροποίησης (Gleason Score 9) με 5 μήνες και 3 χρόνια από την αρχική τους διάγνωση ως μεταστατικών όγκων χαμηλής διαφοροποίησης. Τα προαναφερθέντα αποτελέσματα των Lu-Yao et al, Aus et al και Johanson et al επιβεβαιώνονται και από τη μεταανάλυση των Chodak et al (1994) όπου η 10ετής επιβίωση για ασθενείς με καρκίνο υψηλής, μέσης, και χαμηλής διαφοροποίησης ήταν 87%, 87% και 34%, αντίστοιχα. Οι προαναφερθείσες όμως διαπιστώσεις αφορούν σε περιπτώσεις τοπικά εντοπισμένου καρκίνου του προστάτη.

Στο υλικό της μελέτης μας υπήρχε στατιστικά σημαντική επικράτηση της ηλικιακής ομάδας 76-80 ετών των υπολοίπων, όπως και υπεροχή αυτής της ηλικιακής ομάδας τόσο στην ομάδα των ασθενών με νεοπλάσματα μέσης, όσο και στην ομάδα των ασθενών με νεοπλάσματα χαμηλής διαφοροποίησης. Κάτι τέτοιο είναι αναμενόμενο καθώς σε μια τέτοια ηλικιακή ομάδα, ένας καρκίνος του προστάτη είναι πιθανότερο να έχει εξελιχθεί σ'έναν ιστολογικό τύπο φτωχότερης πρόγνωσης, ενώ σε μεγαλύτερες ηλικιακές ομάδες (>80) η θνησιμότητα είτε αποκλειστικά από τον καρκίνο του προστάτη, είτε από άλλες συνοδές νοσηρές καταστάσεις είναι αρκούτως αυξημένη.

Στη μελέτη των Albertsen et al (1998) διαπιστώθηκε αυξημένος ρυθμός θνησιμότητας του προστάτη σε όλες τις ηλικιακές ομάδες δηλαδή 55-59, 60-64, 65-69 και 70-74 σε ασθενείς με νεοπλάσματα ιστολογικής κατάταξης 8-10 κατά Gleason. Μία όμως βασική διαπίστωση ήταν ότι προιούσης της ηλικίας ο ρυθμός της θνησιμότητας αποκλειστικά από καρκίνο του προστάτη εμφάνιζε φθίνουσα πορεία στον κάθε ιστολογικό τύπο κατάταξης. Δηλαδή σε όσο πιο μικρή ηλικία γίνεται η αρχική διάγνωση ενός καρκίνου του προστάτη κακής-φτωχής διαφοροποίησης τόσο πιο υψηλή είναι η θνησιμότητα. Πρέπει να τονιστεί το γεγονός ότι στη μελέτη των Albertsen et al (1998) τα νεοπλάσματα του προστάτη εμφάνιζαν τοπική επέκταση και αντιμετωπίζονταν συντηρητικά. Σ'αυτό το σημείο αξίζει να αναφερθεί ότι πριν το 1980 η θνησιμότητα η προκαλούμενη από τον καρκίνο του προστάτη έβαινε συνεχώς αυξανόμενη στις βιομηχανικές κοινωνίες μεταξύ όμως του 1988 και 1991 παρατηρήθηκε σε πολλές βιομηχανικές κοινωνίες μείωση της θνησιμότητας που μεταξύ των άλλων αποδόθηκε στη χρήση της αντιανδρογόνου θεραπείας και τον γενικευμένο προληπτικό έλεγχο του πληθυσμού με προσδιορισμό του PSA (Albertsen ,2008).

Στους ασθενείς της μελέτης μας υπήρξε μεν ποσοτική επικράτηση των ιστολογικών τύπων G7,G8 και G9 έναντι του G6, αλλά παρ' όλα αυτά η "συμμετοχή" των νεοπλασμάτων μέσης και χαμηλής διαφοροποίησης ήταν ισοσταθμισμένη και ισόρροπη. Όσον αφορά στις οστικές μεταστάσεις αυτές οφείλονται συνήθως σε κακοήθεις συμπαγείς όγκους οργάνων όπως ο μαστός, ο προστάτης, ο πνεύμονας και ο νεφρός (Coleman,1997; Serafini,2001). Έχει βρεθεί ότι το 30-70% των καρκινοπαθών εμφανίζουν σκελετικές μεταστάσεις με τον αξονικό σκελετό να αποτελεί την τρίτη πιο συχνή ανατομική εντόπιση των μεταστάσεων μετά τον πνεύμονα και το ήπαρ. Μάλιστα δε επειδή οι προαναφερθέντες σπλαγχνικοί καρκίνοι, είναι ιδιαίτερα συχνοί, οι οστικές μεταστάσεις υπερβαίνουν αριθμητικά τους πρωτοπαθείς όγκους των οστών. Η σπονδυλική στήλη προσβάλλεται στο 50% των περιπτώσεων καρκίνων με οστικές μεταστάσεις με τη συμμετοχή του σκελετού των άκρων και ιδιαίτερα του μηριαίου και βραχιονίου οστού να μην είναι σπάνια (Aebi,2003; Wenger,2003). Πιο συγκεκριμένα στους ασθενείς με καρκίνο του προστάτη, οι οστικές μεταστάσεις εντοπίζονται με συχνότητα που κυμαίνεται μεταξύ 35-85% (Galasko,1986;Carlin et al,2000). Οι μεταστάσεις αυτές εμφανίζουν μια ιδιαίτερη "προτίμηση" στις θέσεις εκείνες των οστών των ενηλίκων όπου υπάρχει ερυθρός μυελός των οστών (Dodds et al,1981).

Στη διενεργηθείσα μελέτη παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα της εντόπισης των οστικών μεταστάσεων στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης (77.36%), με περισσότερο υψίσυχη την εντόπιση στον Ο3 (78.05%), λιγότερο συχνή την εντόπιση στον Ο5 σπόνδυλο (63.41%) και ενδιάμεσες συχνότητες εμφάνισης στον Ο1 (75.61%) και Ο2, Ο4 (73.17%). Στις οσφυϊκές αυτές μεταστάσεις καταγράφηκε μια ποσοτική υπεροχή των μεταστάσεων από νεοπλάσματα χαμηλής διαφοροποίησης (56.10%) ,ενώ διαπιστώθηκε και η παρουσία υπεροχής του G7 έναντι των τύπων G8 και G9 χωρίς όμως να

είναι στατιστικά σημαντική. Από τις ανωτέρω διαπιστώσεις συνάγεται το συμπέρασμα ότι ως πιο υψίσυχη ανατομική θέση είναι το ανώτερο τμήμα της ΟΜΣΣ το οποίο συγκριτικά με το κατώτερο τμήμα εμφανίζει μικρότερες διαστάσεις γεγονός που θα ευνοούσε υπό συνθήκες την εμφάνιση συνδρόμου στένωσης του σπονδυλικού σωλήνα.

Σχετικά με τις οστικές μεταστάσεις τις εντοπιζόμενες στη θωρακική μοίρα της σπονδυλικής στήλης, ως επικρατέστεροι σπόνδυλοι "αναγνωρίστηκαν" οι Θ8 και Θ10-12 ισομερώς με παρομοίως ισομερή κατανομή των νεοπλασμάτων μέσης και χαμηλής διαφοροποίησης, και επικράτηση του ιστολογικού τύπου G7 έναντι των τύπων G8 και G9 ξεχωριστά χωρίς όμως να είναι στατιστικά σημαντική. Συνεπώς διαπιστώνει κανείς ότι: α) Ως πιο πιθανή περιοχή ανάπτυξης συνδρόμου στένωσης σπονδυλικού σωλήνα στη ΘΜΣΣ είναι το κατώτερο τμήμα της και β) ως επικρατών ιστολογικός τύπος καρκίνου είναι ο G7, που υπάγεται στα νεοπλάσματα μέσης διαφοροποίησης.

Η συχνότητα εμφάνισης μεταστάσεων στην αυχενική μοίρα της σπονδυλικής στήλης είναι 13.21% σαφώς μικρότερη από εκείνη της ΟΜΣΣ και ΘΜΣΣ, με τα νεοπλάσματα χαμηλής διαφοροποίησης να εμφανίζουν ποσοτική υπεροχή (71.48%) στατιστικά μη αξιολογήσιμη. Συνεπώς θα μπορούσε κανείς να διατυπώσει τον ισχυρισμό ότι οι μεταστάσεις στην ΑΜΣΣ είναι σχετικά ασυνήθεις και πιθανώς παριστάνουν "θέσεις προτίμησης" των νεοπλασμάτων του προστάτη με κακή-φτωχή διαφοροποίηση.

Έχει διαπιστωθεί ότι η MRI είναι πιο ευαίσθητη στην εντόπιση οστικών μεταστάσεων στην οστέινη πύελο και τη σπονδυλική στήλη, ενώ το σπινθηρογράφημα είναι πιο ευαίσθητο στις οστικές μεταστάσεις στις πλευρές, στο κρανίο και στην ωμοπλάτη (Launstein et al,2004). Και άλλοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η MRI έχει πιο μεγάλη ευαισθησία από το scan οστών στην ανίχνευση σπονδυλικών μεταστάσεων από καρκίνους του προστάτη με

υψηλό Gleason score (Gosfield et al,1993).Συνεπώς θα μπορούσε να υποτεθεί ότι ο καταγραφείς στη μελέτη μας με scan οστών αριθμός των σπονδυλικών μεταστάσεων πιθανώς να υστερεί σε σχέση με τον προσδιοριζόμενο με τη μαγνητική τομογραφία.

Οι μεταστάσεις στην οστέινη πύελο ανευρέθησαν με συχνότητα 62.26% με συχνότερη την εντόπιση των μεταστάσεων αυτών στο λαγόνιο οστό σε ποσοστό 81.82%, με φθίνουσα σειρά εντόπισης το ισχιακό οστό (75.76%), το ηβικό οστό (51.51%) και την κοτύλη (9.09%), ενώ οι οστικές μεταστάσεις στις πλευρές ανευρέθησαν με συχνότητα 37.74 %.Η συχνότητα ανεύρεσης οστικών μεταστάσεων σε σχετικά ασυνήθεις ανατομικές εντοπίσεις ήταν κατά φθίνουσα σειρά συχνότητας 15.9% για το μηριαίο οστό και κυρίως τη διάφυση και το εγγύς άκρο του, 7.55% για το βραχιόνιο οστό, 5.66% για το κρανίο και το στέρνο και 3.77% για την κλείδα και το ακρώμιο. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική επικράτηση κάποιας ασυνήθους ανατομικής εντόπισης έναντι άλλης ($p=0.227>0.05$). Αξίζει να σημειωθεί πως οι μεταστάσεις στο βραχιόνιο οστό παρατηρήθηκαν κυρίως σε νεοπλάσματα του προστάτη χαμηλής διαφοροποίησης σε ποσοστό 100%.

Βέβαια στη διεθνή βιβλιογραφία ως πιο κλινικά αξιολογήσιμη μέθοδος για την εξέλιξη της πρόγνωσης του μεταστατικού καρκίνου του προστάτη θεωρείται, ο προσδιορισμός του αριθμού των μεταστατικών εστιών στο σπινθηρογράφημα οστών που προσδιορίζεται ως έκταση της νόσου (EOD). Ως βαθμός I ορίστηκε η παρουσία μέχρι 6 μεταστατικών εστιών, βαθμός II η παρουσία μέχρι 6-20 μεταστατικών εστιών, βαθμός III η παρουσία περισσότερων των 20 μεταστατικών εστιών αλλά όχι superscan και βαθμός IV το superscan (Soloway et al,1998). Οι Jorgensen et al (1995) παρατήρησαν ότι η τριετής επιβίωση σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη ήταν 67% για τον βαθμό I, 55% για τον βαθμό II, 39% για τον βαθμό III και 10% για τον βαθμό

IV. Έχει προσδιοριστεί και ένας άλλος προγνωστικός δείκτης για την επιβίωση ασθενών με ορμονοανθεκτικό καρκίνο του προστάτη, ο επονομαζόμενος bone scan index (BSI), που προσδιορίζει την αναλογία του βάρους των οστικών μεταστάσεων σε σχέση με το γνωστό βάρος του οστού. Σε $BSI > 5.1\%$ η επιβίωση ανέρχεται στους 8.1 μήνες, σε $1.4\% < BSI < 5.1\%$ η επιβίωση ανέρχεται σε 15.5 μήνες και σε $BSI < 1.4\%$ η επιβίωση ανερχόταν σε 18.3 μήνες (Sabbatini et al,1999).

Όπως ήδη προαναφέρθηκε οι οστικές μεταστάσεις εμφανίζονται σ'ένα ιδιαίτερα υψηλό ποσοστό της τάξης των 70-85% μ'ένα εύρος μεταξύ 35-85% (Carlin et al,2000). Αντίθετα, αν και ανέμενε κανείς οι μεταστάσεις στα επιχώρια και απομακρυσμένα λεμφογάγγλια να εμφανίζονται σε υψηλότερη συχνότητα από τις οστικές μεταστάσεις, οι λεμφαδενικές μεταστάσεις εντοπίζονται μόνον στο 20% με τις μεταστάσεις στα σπλάγχνα και ιδιαίτερα στο ήπαρ και τους πνεύμονες να εμφανίζονται αρκετά σπάνια (DeDoso et al,2010). Στη μελέτη μας παρατηρήθηκε η παρουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων σε ποσοστό 18.87% το οποίο δε διαφέρει από το σύνηθες ποσοστό της βιβλιογραφίας με ακριβώς ισότιμη συμμετοχή των νεοπλασμάτων μέσης και χαμηλής διαφοροποίησης. Ως επικρατών ιστολογικός τύπος αναγνωρίστηκε ο τύπος Gleason 7 σε συχνότητα 40%, χωρίς να παρατηρείται στατιστικά σημαντική υπεροχή-επικράτηση κάποιου βαθμού Gleason έναντι άλλου ($p=0.572 > 0.05$). Συνεπώς η παρουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων δεν επηρεάζεται από το βαθμό διαφοροποίησης του καρκίνου του προστάτη. Επίσης, διαπιστώσαμε ότι σ'ένα 20% των λεμφαδενικών μεταστάσεων συνυπήρχαν σπλαγχνικές μεταστάσεις, ενώ προβήκαμε και σε μία διαπίστωση που δεν μπορούσαμε να "εντοπίσουμε" στη διεθνή βιβλιογραφία που αφορούσε στην ιδιαίτερα υψηλή συχνότητα (70%) συνύπαρξης οστικών μεταστάσεων σε ασυνήθιστες ανατομικές

εντοπίσεις, όπως το ακρώμιο, το στέρνο, η αυχενική μοίρα της σπονδυλικής στήλης, το βραχιόνιο οστό και το μηριαίο οστό.

Οι μεταστάσεις του καρκίνου του προστάτη σε άλλες ανατομικές δομές πέραν των οστών και των λεμφαδένων εντοπίστηκαν στο 15.09% του υλικού της μελέτης μας, με σαφή υπερτέρηση των νεοπλασμάτων χαμηλής έναντι μέσης διαφοροποίησης (75% έναντι 25%) όπως άλλωστε θα ανέμενε κανείς. Ως πιο συνήθης ιστολογικός τύπος κατά Gleason ανευρέθηκε ο τύπος G9 χωρίς όμως να υπάρχει στατιστικά σημαντική υπεροχή του έναντι των άλλων ιστολογικών τύπων ($p=0.392>0.005$). Και σε αυτήν την περίπτωση, όπως και σ'εκείνη των λεμφαδενικών μεταστάσεων, παρατηρήθηκε υψίσυχη εμφάνιση μεταστάσεων (50%) σε οστά ασυνήθους ανατομικής εντόπισης όπως το ακρώμιο, η κλείδα, το στέρνο, και το μηριαίο οστό. Σχετικά με τη διαπίστωση αυτή έχει διατυπωθεί η άποψη ότι οι οστικές μεταστάσεις στο σκελετό των άκρων έχουν χειρότερη πρόγνωση από εκείνες του αξονικού σκελετού (Rigaud et al,2002).

Όσον αφορά στη θεραπευτική αντιμετώπιση του μεταστατικού καρκίνου του προστάτη διάφορα πρωτόκολλα έχουν κατά καιρούς προταθεί και εφαρμοσθεί. Τα διφωσφονικά κατέχουν μία πρωτεύουσα θέση στην αντιμετώπιση των οστικών συμβάντων σε περιπτώσεις καρκίνου του προστάτη καθώς επιφέρουν μείωση των νέων οστικών μεταστάσεων, υποχώρηση του οστικού άλγους, διεύρυνση του χρονικού διαστήματος μέχρι την επανεμφάνιση νέας οστικής μετάστασης, παθολογικού κατάγματος ή στένωσης σπονδυλικού σωλήνα ,καθώς και γενικότερη βελτίωση του επιπέδου ζωής του ασθενή (Rosen et al,2002). Σε ασθενείς με οστικές μεταστάσεις, αλλά ορμονοευαίσθητο καρκίνο του προστάτη η θεραπεία με ζολεδρονικό οξύ μείωσε αισθητά την ένταση του άλγους και την εμφάνιση παθολογικών καταγμάτων (Saad et al,2002), ενώ ιδιαίτερα αισθητή ήταν και η

μείωση της εμφάνισης νέων οστικών συμβάντων μετά από χορήγηση ζολεδρονικού οξέος σε μεταστατικό καρκίνο του προστάτη (Pavlakis et al,2002). Επίσης, ένα πλεονέκτημα της χρήσης των διφωσφονικών είναι ότι σε οστεοπόρωση που προκαλείται από τη μακροχρόνια χρήση LH-RH αναλόγων η χορήγηση διφωσφονικών, όπως η ριζεδρονάτη αναστέλλει την εξέλιξη της οστεοπόρωσης (Taxel et al,2006). Παρομοίως, σε οστεοπόρωση που προκαλείται από τη χορήγηση αντιανδρογόνων διαπιστώθηκε ότι η ενδοφλέβια χορήγηση ζολεδρονικού οξέος υπερέχει έναντι της παμιδρονάτης στην αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης (Smith et al,2003). Βεβαίως, έχει διατυπωθεί και η άποψη ότι η χορήγηση ζολεδρονικού οξέος σε μεταστατικό ορμονοευαίσθητο καρκίνο του προστάτη δεν κατέδειξε ότι επηρεάζει την ανάπτυξη οστικών μεταστάσεων (Michaelson et al,2005).

Στη μελέτη μας η αποκλειστική χορήγηση των διφωσφονικών και συγκεκριμένα του ζολεδρονικού οξέος απετέλεσε την πλειοψηφούσα θεραπεία της μελέτης μας (30.19%), με τη συγκεκριμένη μονοθεραπεία να υπερέχει στατιστικά σημαντικά ($p=0.0001$) έναντι των υπολοίπων θεραπειών. Βεβαίως, πρέπει να λεχθεί ότι ένας ικανός αριθμός, αλλά μη προσδιορίσιμος των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με διφωσφονικά, κατά την έξοδό τους από την κλινική έλαβαν ως εξωτερικοί ασθενείς είτε ένα σχήμα εξωτερικής κλασματοποιημένης ακτινοθεραπείας, είτε ένα σχήμα εφάπαξ ενδοφλέβιας χορήγησης ραδιοφαρμάκου. Μάλιστα στη μελέτη μας, η χορήγηση μονοθεραπείας με διφωσφονικά και συνδυασμού αυτών με ακτινοθεραπεία παριστάνει το 47.17% του συνόλου των θεραπειών, δηλαδή περίπου το ήμισυ του συνόλου των θεραπευτικών σχημάτων.

Η ακτινοθεραπεία είτε ως τοπικά εφαρμοζόμενη εξωτερική ακτινοβολήση εφάπαξ ή κλασματοποιημένη, είτε ως ευρέος πεδίου ή ημισωματική εξωτερική ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται ευρέως στην αντιμετώπιση των οστικών

μεταστάσεων από καρκίνο του προστάτη, είτε ως μονοθεραπεία, είτε ως συνδυασμένη θεραπεία. Στους ασθενείς της μελέτης μας δεν υπήρχε καμία περίπτωση ασθενούς που αντιμετωπίστηκε μόνον με ακτινοθεραπεία, αλλά με συνδυασμό αυτής, με άλλα σχήματα θεραπείας. Ειδικότερα ο συνδυασμός χορήγησης διφωσφονικών και ακτινοθεραπείας εφαρμόστηκε στο 16.98% των ασθενών, ενώ η χορήγηση πρώτα ακτινοθεραπείας και κατόπιν διφωσφονικών παρατηρήθηκε στο 1.88%.

Η χορήγηση διφωσφονικών, LH-RH αναλόγων και ακτινοθεραπείας παρατηρήθηκε στο 16.98% των ασθενών, ο συνδυασμός διφωσφονικών, αντιανδρογόνων, LH-RH αναλόγων και ακτινοθεραπείας εφαρμόστηκε στο 5.66%, ο συνδυασμός διφωσφονικών, χημειοθεραπευτικών και ακτινοθεραπείας στο 3.77%, ο συνδυασμός διφωσφονικών, LH-RH αναλόγων, χημειοθεραπευτικών και ακτινοθεραπείας στο 3.77%, ενώ ο συνδυασμός διφωσφονικών, LH-RH αναλόγων, ραδιοϊσοτόπων και ακτινοθεραπείας στο 1.88%.

Παρατηρούμε δηλαδή ότι η «συμμετοχή» της ακτινοθεραπείας στο σύνολο των εφαρμοσθέντων θεραπευτικών σχημάτων ανήλθε στο ποσοστό 50.92%, που σημαίνει ότι στο ήμισυ των εφαρμοσθεισών θεραπειών, έγινε χρήση ακτινοθεραπείας. Αν συνυπολογίσει κανείς και τους ασθενείς της κατηγορίας της μονοθεραπείας με διφωσφονικά που έλαβαν ακτινοθεραπεία ως εξωτερικοί ασθενείς χωρίς όμως να καταγραφούν στην παρούσα μελέτη, το προαναφερθέν ποσοστό είναι ακόμα μεγαλύτερο.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί το ποσό της δόσης αλλά και ο τρόπος χορήγησης της με εφάπαξ ή κλασματοποιημένο τρόπο αποτελεί ένα πεδίο αμφισβήτησης. Σε μεταανάλυση 16 μελετών που σχετίζονται με χορήγηση εφάπαξ και κλασματοποιημένων σχημάτων διαπιστώθηκε ότι η ύφεση του άλγους ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες θεραπείας, ενώ η συχνότητα

επανακτινοβόλησης υπήρξε μεγαλύτερη στο εφάπαξ σχήμα (Chow et al,2007). Στην Dutch Bone Metastasis study, όπου χορηγήθηκαν αφενός μεν εφάπαξ σχήμα 8 Gy και κλασματοποιημένο σχήμα, σε 6 κλάσματα, συνολικής δόσης 24 Gy δεν παρατηρήθηκε αξιολογη διαφορά στην υποχώρηση του άλγους. Διαπιστώθηκε, όμως μεγαλύτερη συχνότητα επανακτινοβόλησης (25%) στο εφάπαξ σχήμα έναντι 7% του κλασματοποιημένου σχήματος, καθώς και μεγαλύτερη επίπτωση παθολογικών καταγμάτων, μικρότερου όμως απόλυτου αριθμού (Van de Hout et al,2003).

Όσον αφορά στο ύψος της δόσης ακτινοβόλησης και πιο συγκεκριμένα της πιο χαμηλής κρίσιμης δόσης θεραπείας τα δεδομένα είναι μερικές φορές συγκεχυμένα και αντιφατικά. Έτσι, η εφάπαξ δόση 8 Gy φαίνεται να υπερέχει στην ανακούφιση του άλγους έναντι της εφάπαξ δόσης των 4 Gy η οποία όμως παριστάνει μια αποδοτική και αποδεκτή εναλλακτική λύση σε περιπτώσεις μικρής ανοχής στην ακτινοβόληση (Hoskin et al,1992). Επίσης, έχει διατυπωθεί η άποψη ότι οι υφιστάμενες διαφορές μεταξύ των εφάπαξ δόσεων 6 και 8 Gy δεν είναι ιδιαίτερα μεγάλες (Jeremic et al,1998). Όσον αφορά στη συνολική δόση ακτινοβολίας στις κλασματοποιημένες ακτινοθεραπείες συναντά κανείς διάφορα σχήματα όπως 15-30 Gy (Sze et al,2003), 30 Gy (Hartsell et al,2003) και 24 Gy (Van de Hout et al,2003).

Στους ασθενείς της μελέτης μας χορηγήθηκε αποκλειστικά τμηματική κλασματοποιημένη εξωτερική ακτινοθεραπεία με τα κλάσματά της χορηγούμενα σε 10 με 13 συνεδρίες και σε κάποιες περιπτώσεις και σε 15 συνεδρίες, στις οποίες η δόση του κλάσματος ανερχόταν συνήθως σε 2.5-3 Gy με το συνολικό ποσό της χορηγούμενης ακτινοβολίας ανερχόμενο σε 25-45 Gy. Το ποσό της δόσης στη μελέτη μας καθοριζόταν κυρίως από την κακοήθεια του πρωτοπαθή όγκου, την ύπαρξη οστικών και εξω-οστικών μεταστάσεων, τη φυσική κατάσταση του ασθενούς και την ανοχή του

ασθενούς στη χορηγούμενη ακτινοβολία. Στους ασθενείς της μελέτης μας δεν χορηγήθηκε εφάπαξ ακτινοβολήση ώστε να αποκλειστεί η πιθανότητα μελλοντικής επανάληψης της ακτινοθεραπείας, παρά το γεγονός ότι το κόστος της κλασματοποιημένης ακτινοθεραπείας είναι υψηλότερο από εκείνο της εφάπαξ ακτινοθεραπείας. Να σημειωθεί πως οι πιο υψηλές δόσεις της ακτινοθεραπείας (π.χ. 40 ή 45 Gy) εφαρμόστηκαν σε μεγάλη ένταση του άλγους, παρουσία πολλαπλών οστικών μεταστάσεων, καλή φυσική κατάσταση και ποιότητα ζωής, καθώς και καλή ανοχή σ'αυτές τις υψηλές δόσεις.

Επιπρόσθετα για την αντιμετώπιση των οστικών μεταστάσεων σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη γίνεται ενδοφλέβια χορήγηση ραδιοϊσοτόπων. Το στρόντιο-89 και το σαμάριο-153 είναι τα ραδιοϊσότοπα που χρησιμοποιούνται συχνότερα στην κλινική πράξη, ενώ και άλλα ραδιοϊσότοπα, όπως ο phosphorus-32, το tin-117 και το rhenium-186 έχουν χρησιμοποιηθεί (Silberstein,2000). Στη μελέτη μας έγινε ενδοφλέβια χορήγηση σαμαρίου σε δύο θεραπευτικούς συνδυασμούς: στον έναν το ραδιοϊσότοπο χορηγήθηκε μετά από χορήγηση διφωσφονικών, LH-RH αναλόγων και ακτινοθεραπείας σε συχνότητα 1.88%, ενώ στον άλλον το ραδιοϊσότοπο χορηγήθηκε μετά από την λήψη LH-RH αναλόγων σε συχνότητα 1.88%. Πιθανώς αυτό το ποσοστό να είναι μεγαλύτερο καθώς μερικοί ασθενείς, αργότερα ως εξωτερικοί ασθενείς να υποβλήθηκαν σε χορήγηση ραδιοϊσοτόπου χωρίς να έχουν καταγραφεί στο ατομικό τους αρχείο ως εσωτερικών ασθενών.

Σε μελέτες όπου χορηγήθηκε στρόντιο και σαμάριο παρατηρήθηκε ύφεση του άλγους εντός δύο έως τριών εβδομάδων από τη λήψη τους με πλήρη υποχώρηση του άλγους στο 5-20% και μέση διάρκεια ανακούφισης από το άλγος τους τρεις με έξι μήνες (Iscoe et al,1999). Η επανάληψη μιας θεραπευτικής προσπάθειας με σαμάριο μπορεί να γίνει μετά από διάστημα 6-

10 εβδομάδων (Mc Ewan,2000). Άλλοι μελετητές διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς ανακουφίζονται από τον πόνο συνήθως εντός εβδομάδας από την έναρξη της θεραπείας (Sartor et al,2004) ανακούφιση που μπορεί να διαρκέσει έως 4 μήνες (Resche et al,1997). Οι ασθενείς που λαμβάνουν σαμάριο δεν πρέπει να βρίσκονται υπό χημειοθεραπεία ταυτόχρονα ή να έλαβαν χημειοθεραπευτικά τις τελευταίες έξι εβδομάδες (EMEA,2008).

Στη μελέτη μας δεν χορηγήθηκε το σαμάριο σε ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπευτικά. Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι το σαμάριο λόγω του ότι εμφανίζει μικρότερο χρόνο ημίσειας ζωής από το στρόντιο εμφανίζει πιο πρόωρα υποχώρηση του άλγους και μικρότερη καταστολή του μυελού των οστών, με μικρότερο όμως χρονικό διάστημα διατήρησης της αναλγησίας (Perez et al,2000). Σε γενικές γραμμές μπορεί να ειπωθεί ότι τα ραδιοϊσότοπα εμφανίζουν μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα σε ασθενείς όπου απέτυχε προηγουμένως η αναλγητική θεραπεία, εμφανίζουν πολυάριθμες οστικές μεταστάσεις και η τοπική ακτινοθεραπεία δεν απέδωσε τα αναμενόμενα (Katin et al,1994).

Πρέπει να τονιστεί emphaticά ότι οι ορμονικοί χειρισμοί παραμένουν βασική θεραπεία στα πρώτα στάδια του μεταστατικού καρκίνου του προστάτη. Ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών που μπορεί να ανέλθει στο 70% μπορεί να ανταποκριθεί επαρκώς, αλλά η διάρκεια της ανταπόκρισης ποικίλλει, με την πλειονότητα των ασθενών να υποτροπιάζουν σε 18-36 μήνες. Επίσης, ένα 20-30% είναι δυνατό να μην ανταποκρίνεται στη θεραπεία. Η επιβίωση τελικά μπορεί να κυμαίνεται από μήνες μέχρι και πάνω από μία δεκαετία (Denis,1993;Dearnaley,1994). Σε μεταανάλυση διαπιστώθηκε η ύπαρξη σημαντικού οφέλους ως προς την επιβίωση με τη χορήγηση συνδυασμού αντιανδρογόνων και LH-RH αναλόγων (Prost.Can.T.Col.Group,2000). Αντίθετα, στη Μεγάλη Βρετανία ο συνδυασμός αυτός εμφάνισε μειωμένη

αποτελεσματικότητα (Kirk,2008). Παρ'όλα αυτά αν υπάρχει καλή ανταπόκριση στα LH-RH ανάλογα, τότε η προσθήκη και ενός αντιανδρογόνου μπορεί να καταστήσει πιο αποτελεσματική τη θεραπεία (Fujikawa et al,2000). Πρέπει όμως να λεχθεί ότι η τελική κατάταξη θα είναι να καταστεί ο καρκίνος ορμονοανθεκτικός.

Στη μελέτη μας παρατηρήσαμε ότι η ορμονική-αντιανδρογόνος θεραπεία που περιελάμβανε LH-RH ανάλογα χωρίς ή με συγχορήγηση με αντιανδρογόνα και πάντοτε σε συνδυασμό με άλλα θεραπευτικά σχήματα εφαρμόστηκε στο 47.17% του συνόλου των ασθενών. Σαφώς η ορμονική αυτή συνδυασμένη θεραπεία χορηγούνταν για άλλοτε άλλο χρονικό διάστημα μέχρι να καταστεί ο πρωτοπαθής καρκίνος του προστάτη ορμονο-ανθεκτικός.

Ως φάρμακο εκλογής και ιδιαίτερα για τον ορμονοανθεκτικό τύπο του καρκίνου του προστάτη θεωρείται το χημειοθεραπευτικό docetaxel (Tannoche et al, 2004), αλλά και η mitoxantrone. Μάλιστα, φαίνεται ότι η docetaxel επιφέρει μείωση του άλγους έναντι της mitoxantrone (35% έναντι 22%) και υπεροχή όσον αφορά στη βελτίωση του επιπέδου ζωής. Να σημειωθεί ότι η συγχορήγησης της με ζολενδρονικό οξύ όπως έγινε και στη μελέτη μας προσφέρει πιο ικανοποιητικά αποτελέσματα (Morgan et al,2007). Στο υλικό της μελέτης μας συμπεριελήφθησαν δύο θεραπευτικά σχήματα όπου τα χημειοθεραπευτικά συγχορηγήθηκαν με LH-RH ανάλογα. Συνήθως στα σχήματα αυτά αρχικά χορηγούνται τα LH-RH ανάλογα και αργότερα όταν η θεραπεία καταστεί ορμονοανθεκτική προστίθεται και το χημειοθεραπευτικό σκεύασμα. Υπήρχε και ένα σχήμα όπου τα χημειοθεραπευτικά συγχορηγήθηκαν μόνο με διφωσφονικά και ακτινοθεραπεία. Έτσι, η "συμμετοχή" των χημειοθεραπευτικών στο σύνολο των εφαρμοσθέντων θεραπευτικών σχημάτων ανήλθε στο ποσοστό 9.43%.

Στην ανά χείρας μελέτη καταγράψαμε ότι η χορήγηση διφωσφονικών, όπως και διφωσφονικών και LH-RH αναλόγων με ή χωρίς ακτινοθεραπεία ήταν η επικρατέστερη μορφή θεραπείας, καθώς αποτελεί το 79.25% του συνόλου των θεραπειών που χρησιμοποιήθηκαν στο σύνολο των ασθενών. Διαπιστώσαμε, επίσης, ότι η επίπτωση των νεοπλασμάτων μέσης διαφοροποίησης είναι σχετικά υψηλή στα προαναφερθέντα τέσσερα πρώτα πιο υψίσυχνα θεραπευτικά σχήματα, δηλαδή 62.50%, 33.34%, 44.45% και 50%. Επιπρόσθετα παρατηρήσαμε ότι η συχνότητα των σπλαγχνικών μεταστάσεων ήταν μηδενική για τη μονοθεραπεία με διφωσφονικά και τη συνδυασμένη θεραπεία με διφωσφονικά, LH-RH ανάλογα και ακτινοβολία, ενώ για το συνδυασμό διφωσφονικών και LH-RH αναλόγων ήταν 12.50% και το συνδυασμό διφωσφονικών και ακτινοβολίας ήταν 44.50%. Άρα, θα μπορούσε να διατυπωθεί ο ισχυρισμός ότι τα τέσσερα πιο υψίσυχνα ως προς την εφαρμογή τους θεραπευτικά σχήματα είχαν μια "εκλεκτική" εφαρμογή σε νεοπλάσματα λιγότερο επιθετικά, όπως αυτά της μέσης διαφοροποίησης και με ελαττωμένη συχνότητα σπλαγχνικών μεταστάσεων.

Όσον αφορά στις παρενέργειες που εμφανίστηκαν κατά την εφαρμογή των διαφόρων θεραπευτικών σχημάτων αυτές ταξινομήθηκαν ως εξής: 1) Οστεονέκρωση κάτω γνάθου (μία περίπτωση): θα μπορούσε να αποδοθεί στη μακροχρόνια χρήση διφωσφονικών, καθώς τα διφωσφονικά χορηγήθηκαν για ιδιαίτερα μακρό χρονικό διάστημα (50 μήνες). Όπως έχει ήδη διατυπωθεί εμπειρικά έχει παρατηρηθεί ότι οι ασθενείς μπορούν να λαμβάνουν με σχετική ασφάλεια ενδοφλεβίως τα διφωσφονικά για διάστημα δύο ετών (Mashiba et al, 2000). Πρέπει να σημειωθεί ότι στην περίπτωσή μας δεν υπήρχαν οστεοβλαστικές μεταστάσεις στην κάτω γνάθο, ούτε εφαρμόστηκε ακτινοβολία ώστε να εμφανιστεί επιγενώς οστεοραδιονέκρωση. Αν και έχει θεμελιωθεί αιτιώδης σχέση έχουν αναφερθεί ασυνήθεις περιπτώσεις οστεονέκρωσης της

κάτω γνάθου σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπείες με στόχο τα οστά όπως είναι τα διφωσφονικά και οι αναστολείς Rankl (Ruggiero et al,2006a). Οι παράγοντες που ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο οστεονέκρωσης της γνάθου είναι: μέθοδοι θεραπείας όπως η χημειοθεραπεία, η ακτινοβολία και τα κορτικοειδή, η ύπαρξη καρκίνου, λοίμωξης, περιοδοντικής νόσου, οδοντιατρικών εργασιών, η χρήση αλκοόλ, το κάπνισμα, η κακή διατροφή, οι διαταραχές πήκτικότητας και οι αγγειακές διαταραχές. Η συνολική συχνότητα οστεονέκρωσης της γνάθου σε μεγάλες αναδρομικές μελέτες ήταν μικρότερη του 1%, με τις εκτιμήσεις για τη συχνότητα να διαφέρουν μεταξύ των ομάδων δεδομένων (Ruggiero et al,2006b; AAOMS,2010). Στην περίπτωση της μελέτης μας η οστεονέκρωση της κάτω γνάθου θα μπορούσε πιθανώς να αποδοθεί στη μακροχρόνια χορήγηση διφωσφονικών. Η συχνότητα ανάπτυξης οστεονέκρωσης της κάτω γνάθου στο υλικό της μελέτης μας ανήλθε σε 1.88%, ποσοστό που δεν εμφανίζει ιδιαίτερη απόκλιση από τα αναφερόμενα στη διεθνή βιβλιογραφία.

2) Παθολογικό κάταγμα (1 περίπτωση στο μηριαίο οστό): θα μπορούσε να αποδοθεί στη μακροχρόνια λήψη αντιανδρογόνου θεραπείας (50 μήνες), όπως συνέβη στην περίπτωσή μας κατά την οποία αναπτύχθηκε οστεοπόρωση στην οποία πιθανώς αποδίδεται και το κάταγμα. Αυτός ο κίνδυνος εμφάνισης παθολογικού κατάγματος οφείλεται στη μακροχρόνια χρήση αντιανδρογόνων και LH-RH αναλόγων (Townsend et al,1999) και όταν τα παθολογικά κατάγματα επισυμβούν τότε το προσδόκιμο επιβίωσης μειώνεται δραστικά (Oefefein et al,2002). Αν και υφίστανται οστεοβλαστικές μεταστάσεις στον καρκίνο του προστάτη υπάρχει μία αυξημένη δραστηριότητα των οστεοκλαστών, και το κάταγμα τελικά θα εμφανιστεί λόγω της οστεοπόρωσης είτε υπάρχουν, είτε όχι οστικές μεταστάσεις (Saad et al,2008). Η ανατομική εντόπιση της οστεολυτικής βλάβης διαδραματίζει

ιδιαίτερο ρόλο ιδιαίτερα όταν εμφανίζεται σε μακρά φορτιζόμενα οστά, όπως είναι το μηριαίο οστό στη δική μας περίπτωση (Van der Linden et al,2004). Η συχνότητα εμφάνισης παθολογικού κατάγματος ανέρχεται σε 3% (Soerdjbalie-Maikeon et al,2002) με τη συχνότητα αυτή να υπολογίζεται σε 1.88% στην περίπτωσή μας, ποσοστό που δεν αποκλίνει ιδιαίτερα από την προαναφερθείσα συχνότητα. Βέβαια έχει αναφερθεί πως τα παθολογικά κατάγματα στον ορμονοανθεκτικό καρκίνο του προστάτη μπορεί να ανέλθουν στο ιδιαίτερα υψηλό ποσοστό του 33% (Berrutt et al,2001).

3) Σύνδρομο συμπίεσης νωτιαίου μυελού (1 περίπτωση στην οσφυϊκή μοίρα του σπονδυλικού σωλήνα): αποδόθηκε στην παρουσία πολλαπλών οστεοβλαστικών μεταστάσεων στην ΟΜΣΣ και ΘΜΣΣ και αντιμετωπίστηκε συντηρητικά καθώς δεν δημιουργούσε οξέα συμπτωστικά φαινόμενα. Η συχνότητα εμφάνισης ενός τέτοιου συνδρόμου ανέρχεται στο 5-12% (Loblaw et al,1998). Στη μελέτη μας η συχνότητα αυτή ανευρέθηκε στο 1.88% των περιπτώσεων.

4) Επανάληψη ακτινοθεραπείας: κατέστη αναγκαία η επανακινοβολήση σε δύο περιπτώσεις καθώς εμφανίστηκε υποτροπή του άλγους των οστικών μεταστάσεων. Στον έναν ασθενή η δεύτερη ακτινοβολήση διενεργήθηκε 9 μήνες μετά το πέρας της πρώτης εξωτερικής τμηματικής κλασματοποιημένης ακτινοθεραπείας, ενώ ο δεύτερος ασθενής επανακινοβολήθηκε 8 μήνες μετά την πρώτη κλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία .Και οι δύο ασθενείς αξίζει να σημειωθεί πως εμφάνιζαν νεόπλασμα χαμηλής διαφοροποίησης. Η επανακινοβολήση σε εφαρμογή κλασματοποιημένης ακτινοθεραπείας και εφάπαξ ακτινοθεραπείας γίνεται σε συχνότητα 13% και 71% (Zeleftsky et al,1989),10% και 25% (Barton et al,2001; Shakespeare et al,2003), 7% και 25% (Van de Hout et al,2003), 7.4% και 21.5% (Sze et al,2003). Στην

παρούσα μελέτη η συχνότητα επανακτινοβολήσης ήταν 3.77% και πρέπει να τονιστεί ότι αφορούσε σε κλασματοποιημένη και όχι εφάπαξ ακτινοθεραπεία.

5) Αντιδράσεις-μη οστικά συμβάντα, όπως η πυρετική αντίδραση, η ήπια νεφρική ανεπάρκεια και η υπασβεστιαϊμία που εμφανίστηκαν αποδόθηκαν στη μακροχρόνια χορήγηση των διφωσφονικών, τα οποία χορηγήθηκαν για ένα διάστημα 43 μηνών για την ήπια νεφρική ανεπάρκεια και 34 μηνών για την υπασβεστιαϊμία. Τα συμβάντα αυτά αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά με επιτυχή έκβαση.

Συμπερασματικά: 1) Η ηλικιακή ομάδα 76 έως 80 ετών εμφανίζει στατιστικά σημαντική υπεροχή έναντι των άλλων ηλικιακών ομάδων οπότε η κατανομή του καρκίνου του προστάτη εξαρτάται από την ηλικία. 2) Παρατηρήθηκε ποσοτική υπεροχή των τύπων G7, G8 και G9 κατά Gleason, έναντι των άλλων τύπων χωρίς όμως να είναι στατιστικά σημαντική. 3) Σημειώθηκε ποσοτική υπεροχή της ηλικιακής ομάδας 76-80 ετών έναντι των υπολοίπων ηλικιακών ομάδων τόσο στην κατηγορία των νεοπλασμάτων μέσης, όσο και στην κατηγορία των νεοπλασμάτων χαμηλής διαφοροποίησης όπου υπήρξε στατιστικά σημαντική. 4) Πιο υψίσυχη ανατομική θέση των οστικών μεταστάσεων είναι το ανώτερο τμήμα της ΟΜΣΣ γεγονός που θα ευνοούσε υπό συνθήκες την εμφάνιση συνδρόμου στένωσης του σπονδυλικού σωλήνα. Στις οσφυϊκές μεταστάσεις καταγράφηκε ποσοτική υπεροχή των μεταστάσεων από νεοπλάσματα χαμηλής διαφοροποίησης (56.10%). 5) Πιο πιθανή περιοχή ανάπτυξης συνδρόμου στένωσης σπονδυλικού σωλήνα στη ΘΜΣΣ είναι το κατώτερο τμήμα της και επικρατών ιστολογικός τύπος είναι ο G7, που υπάγεται στα νεοπλάσματα μέσης διαφοροποίησης. 6) Οι μεταστάσεις στην ΑΜΣΣ είναι σχετικά ασυνήθεις (13.21%) και πιθανώς παριστάνουν "θέσεις προτίμησης" των νεοπλασμάτων του προστάτη με κακή-φτωχή διαφοροποίηση (71.48%). 7) Η παρουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων (18.87%) δεν επηρεάζεται από το βαθμό

διαφοροποίησης του καρκίνου του προστάτη. Σ' ένα ποσοστό 20% συνυπήρχαν σπλαγχνικές μεταστάσεις, ενώ συνυπήρχαν ιδιαίτερα υψίσυχνες (70%) οστικές μεταστάσεις σε ασυνήθιστες ανατομικές εντοπίσεις, όπως το ακρώμιο, το στέρνο, η ΑΜΣΣ, το βραχιόνιο και το μηριαίο οστό. 8) Στις σπλαγχνικές μεταστάσεις (15.09%) εμφάνιζαν σαφή υπερτέρηση τα νεοπλάσματα χαμηλής έναντι μέσης διαφοροποίησης (75% έναντι 25%) με πιο συνήθη ιστολογικό τύπο τον G9. Παρατηρήθηκε υψίσυχη εμφάνιση μεταστάσεων (50%) σε οστά ασυνήθους ανατομικής εντόπισης όπως το ακρώμιο, η κλείδα, το στέρνο, και το μηριαίο οστό. 9) Η μονοθεραπεία με ζολεδρονικό οξύ υπήρξε η πιο υψίσυχη θεραπεία (30.19%), ενώ η χορήγηση μονοθεραπείας με διφωσφονικά, αλλά και συνδυασμού αυτών με ακτινοθεραπεία παριστάνει το 47.17% των θεραπειών. 10) Η "συμμετοχή" της ακτινοθεραπείας στο σύνολο των θεραπειών ανήλθε στο 50.92%, ενώ η αντιανδρογόνος θεραπεία που περιελάμβανε LH-RH ανάλογα χωρίς ή με συγχορήγηση με αντιανδρογόνα και σε συνδυασμό με άλλα θεραπευτικά σχήματα εφαρμόστηκε στο 47.17% των ασθενών. 11) Η χορήγηση διφωσφονικών, όπως και διφωσφονικών και LH-RH αναλόγων με ή χωρίς ακτινοθεραπεία ήταν οι επικρατέστερες μορφές θεραπείας (79.25%). Επίσης, η επίπτωση των νεοπλασμάτων μέσης διαφοροποίησης βρέθηκε σχετικά υψηλή στα προαναφερθέντα τέσσερα πιο υψίσυχνα θεραπευτικά σχήματα (62.50%, 33.34%, 44.45% και 50%). 12) Τα τέσσερα πιο υψίσυχνα θεραπευτικά σχήματα είχαν μια "εκλεκτική" εφαρμογή σε νεοπλάσματα λιγότερο επιθετικά, όπως αυτά της μέσης διαφοροποίησης και με ελαττωμένη συχνότητα σπλαγχνικών μεταστάσεων.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της μελέτης : Σκοπός της μελέτης ήταν η καταγραφή, παρουσίαση και ανάλυση των επιδημιολογικών χαρακτηριστικών των ασθενών με προχωρημένο μεταστατικό καρκίνο του προστάτη. Συγκεκριμένα καταβλήθηκε μία προσπάθεια επιδημιολογικής μελέτης των ασθενών με βάση την ηλικία τους, αλλά και τη διαφοροποίηση του πρωτογενούς όγκου, δηλαδή του καρκίνου του προστάτη. Επίσης καταγράφηκαν, συσχετίστηκαν και αναλύθηκαν: α) Τα επιδημιολογικά δεδομένα των οστικών μεταστάσεων στη σπονδυλική στήλη, και σε άλλες συνήθεις και ασυνήθεις ανατομικές εντοπίσεις και β) τα επιδημιολογικά δεδομένα των ασθενών που εμφάνιζαν λεμφαδενικές και σπλαγχνικές μεταστάσεις, ενώ τέλος μελετήθηκαν τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των θεραπευτικών σχημάτων και των πιο υψίσουχων θεραπειών, ενώ "κατατέθηκε" και επιδημιολογική ανάλυση των αναπτυσσόμενων παρενεργειών στους ασθενείς της μελέτης.

Ασθενείς και μέθοδοι: Στη μελέτη που διενεργήθηκε κατά το χρονικό διάστημα από τον Ιανουάριο του 2008 έως και το Δεκέμβριο του 2010 μελετήθηκαν και αξιολογήθηκαν 53 άτομα. Οι ασθενείς που επιλέγησαν εμφάνιζαν οστικές μεταστάσεις με πρωτοπαθή εστία του καρκίνου εντοπιζόμενη στον προστάτη. Συμπεριελήφθησαν άνδρες ηλικίας ίσης ή μεγαλύτερης των 55 χρόνων. Ο αριθμός και οι ανατομικές θέσεις εντόπισης των οστικών μεταστάσεων προσδιορίστηκαν με τη βοήθεια του σπινθηρογραφήματος των οστών με γ-κάμερα και τεχνητό . Η ύπαρξη λεμφαδενικών και σπλαγχνικών μεταστάσεων καταγράφηκε με τη διενέργεια αξονικής τομογραφίας, ενώ η μαγνητική τομογραφία χρησιμοποιήθηκε και για τη διερεύνηση των σπλαγχνικών μεταστάσεων αλλά και πιθανών οστικών επιπλοκών.

Ένα μέρος των ασθενών υποβλήθηκε αποκλειστικά σε τμηματική κλασματοποιημένη εξωτερική ακτινοβολία χορηγούμενη συνήθως σε 10 με 13 συνεδρίες στις οποίες η δόση του κλάσματος ανερχόταν συνήθως σε 250-300 rad . Το συνολικό ποσό της χορηγούμενης ακτινοβολίας κυμαινόταν συνήθως μεταξύ 2.500-4.500 rad. Συνήθως, στους ασθενείς της μελέτης η πλειονότητά τους δεχόταν μία δόση ακτινοβολίας την εβδομάδα. Σε ορισμένους ασθενείς χορηγήθηκε το ραδιοϊσότοπο σαμάριο με ενδοφλέβια έγχυση μίας δόσης 37megaBecquerel/kg βάρους σώματος. Το σύνολο σχεδόν των ασθενών ελάμβανε ενδοφλεβίως 4mg ζολενδρονικού οξέος. Το ενδοφλέβιο αυτό διάλυμα χορηγούνταν εφάπαξ, μία φορά το μήνα. Οι ασθενείς πριν τη λήψη του ζολεδρονικού οξέος υποβάλλονταν σε παρακλινικό έλεγχο. Σε ορισμένους ασθενείς χορηγήθηκαν αντιανδρογόνα και συγκεκριμένα η ουσία bicalutamide σε δοσολογία 50mg ημερησίως από του στόματος. Σε ομάδα ασθενών χορηγούνταν τα ακόλουθα LH-RH ανάλογα: α) goserelin (3.6mg) η οποία ενιόταν υποδορίως στο άνω κοιλιακό τοίχωμα εφάπαξ κάθε 3 μήνες. β) Leuprorelin(11.25mg) που ενιόταν τριμηνιαίως σε εφάπαξ υποδόρια ή ενδομυϊκή ένεση. γ) Triptorelin(11.25mg) που ενιόταν τριμηνιαίως σε εφάπαξ ενδομυϊκή ένεση. Σε ομάδα ασθενών χορηγούνταν τα ακόλουθα χημειοθεραπευτικά: α) Docetaxel σε ενδοφλέβια δόση 80mg που χορηγούνταν κάθε 3 εβδομάδες και σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη 5-60mg .β) Mitoxantrone σε δόση 20mg ανά 3 εβδομάδες και συγχρηγούμενη με πρεδνιζόνη. γ) Κυκλοφωσφαμίδη σε δόση 20mg/kg βάρους ενδοφλεβίως. Τα διάφορα φαρμακευτικά σκευάσματα χορηγήθηκαν σε άλλοτε άλλο χρονικό διάστημα, η καθεμιά κατηγορία φαρμάκων ξεχωριστά, με μικρότερη διάρκεια θεραπείας τους 4 μήνες και μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας τους 50 μήνες.

Αποτελέσματα: Στη μελέτη μας διαπιστώθηκε ότι η ηλικιακή ομάδα 76 έως 80 ετών εμφανίζει στατιστικά σημαντική υπεροχή έναντι των άλλων ηλικιακών ομάδων ($p=0.00001$). Συνεπώς η κατανομή του καρκίνου του προστάτη εξαρτάται από την ηλικία. Παρατηρήθηκε επίσης ποσοτική υπεροχή του τύπου G7 κατά Gleason, έναντι των άλλων τύπων. Η υπεροχή αυτή, όμως, δεν είναι στατιστικά σημαντική έναντι των τύπων G8 και G9, είναι όμως έναντι των τύπων G4 και G6. Επίσης σημειώθηκε μία ποσοτική υπεροχή της ηλικιακής ομάδας 76-80 ετών έναντι των υπολοίπων ηλικιακών ομάδων τόσο στην κατηγορία των νεοπλασμάτων μέσης, όσο και στην κατηγορία των νεοπλασμάτων χαμηλής διαφοροποίησης, όπου υπήρξε στατιστικά σημαντική ($p=0.03$). Καταγράφηκε μια ιδιαίτερα υψηλή συχνότητα (77.36%) των μεταστάσεων στην ΟΜΣΣ. Περισσότερο υψίσυχη ήταν η εντόπιση στον Ο3 (78.05%), λιγότερο συχνή η εντόπιση στον Ο5 σπόνδυλο (63.41%) και ενδιάμεσες συχνότητες εμφάνισης στον Ο1 (75.61%) και Ο2, Ο4 (73.17%). Συνεπώς συνάγεται το συμπέρασμα ότι πιο υψίσυχη ανατομική θέση είναι το ανώτερο τμήμα της ΟΜΣΣ γεγονός που θα ευνοούσε υπό συνθήκες την εμφάνιση συνδρόμου στένωσης σ' αυτή τη θέση του σπονδυλικού σωλήνα. Στις οσφυϊκές μεταστάσεις καταγράφηκε επίσης μια ποσοτική υπεροχή των μεταστάσεων από νεοπλάσματα χαμηλής διαφοροποίησης (56.10%). Επίσης, διαπιστώθηκε η παρουσία υπεροχής του G7 έναντι των τύπων G8 και G9 χωρίς όμως να είναι στατιστικά σημαντική ($p=0.92$). Σχετικά με τις οστικές μεταστάσεις τις εντοπιζόμενες στη ΘΜΣΣ (60.38%), ως επικρατέστεροι σπόνδυλοι "αναγνωρίστηκαν" οι Θ8 και Θ10-12 ισομερώς με παρομοίως ισομερή κατανομή των νεοπλασμάτων μέσης και χαμηλής διαφοροποίησης, με μη στατιστικά σημαντική επικράτηση του ιστολογικού τύπου G7 έναντι των τύπων G8 και G9 ξεχωριστά ($p=0.331$). Συνεπώς: α) Πιο πιθανή περιοχή ανάπτυξης συνδρόμου στένωσης σπονδυλικού σωλήνα στη ΘΜΣΣ είναι το

κατώτερο τμήμα της και β) επικρατών ιστολογικός τύπος καρκίνου είναι ο G7, που υπάγεται στα νεοπλάσματα μέσης διαφοροποίησης. Τέλος, η συχνότητα εμφάνισης μεταστάσεων στην ΑΜΣΣ (13.21%) βρέθηκε να είναι μικρότερη από εκείνη της ΟΜΣΣ και ΘΜΣΣ ξεχωριστά, με τα νεοπλάσματα χαμηλής διαφοροποίησης να εμφανίζουν ποσοτική υπεροχή (71.48%). Συνεπώς θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι οι μεταστάσεις στην ΑΜΣΣ είναι σχετικά ασυνήθεις και πιθανώς παριστάνουν "θέσεις προτίμησης" των νεοπλασμάτων του προστάτη με φτωχή διαφοροποίηση.

Η παρουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων εντοπίστηκε σε ποσοστό 18.87% με ακριβώς ισότιμη συμμετοχή των νεοπλασμάτων μέσης και χαμηλής διαφοροποίησης. Ως επικρατών ιστολογικός τύπος αναγνωρίστηκε ο G7 σε συχνότητα 40% (μη στατιστικά σημαντική επικράτηση, $p < 0.572$). Συνεπώς, η παρουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων δεν επηρεάζεται από το βαθμό διαφοροποίησης του καρκίνου του προστάτη. Επιπλέον σ' ένα ποσοστό 20% συνυπήρχαν σπλαγχνικές μεταστάσεις, ενώ με ιδιαίτερα υψηλή συχνότητα (70%) συνυπήρχαν οστικές μεταστάσεις σε ασυνήθιστες εντοπίσεις, όπως το ακρώμιο, το στέρνο, η ΑΜΣΣ, το βραχιόνιο και το μηριαίο οστό. Στις σπλαγχνικές μεταστάσεις (εντόπιση: 15.09%) υπήρξε σαφής υπερέρρηση των νεοπλασμάτων χαμηλής έναντι μέσης διαφοροποίησης (75% έναντι 25%) και πιο συνήθης ιστολογικός τύπος ο G9 (μη στατιστικά σημαντική υπεροχή, $p = 0.392$), ενώ παρατηρήθηκε υψίσυχη εμφάνιση μεταστάσεων (50%) σε οστά ασυνήθους εντόπισης, όπως το ακρώμιο, η κλείδα, το στέρνο, και το μηριαίο οστό.

Στη μελέτη μας η αποκλειστική χορήγηση του ζολεδρονικού οξέος ήταν η πλειοψηφούσα θεραπεία (30.19%) (στατιστικά σημαντική, $p = 0.0001$). Μάλιστα, η χορήγηση μονοθεραπείας με διφωσφονικά, αλλά και συνδυασμού αυτών με ακτινοθεραπεία παριστάνει το 47.17% του συνόλου των θεραπειών. Η

“συμμετοχή” της ακτινοθεραπείας στο σύνολο των θεραπειών ανήλθε στο 50.92%, ενώ η αντιανδρογόνος θεραπεία (LH-RH ανάλογα χωρίς ή σε συγχορήγηση με αντιανδρογόνα και σε συνδυασμό με άλλα σχήματα) εφαρμόστηκε στο 47.17% του συνόλου των ασθενών. Η χορήγηση διφωσφονικών, όπως και διφωσφονικών και LH-RH αναλόγων με ή χωρίς ακτινοθεραπεία ήταν οι επικρατέστερες μορφές θεραπείας (79.25%). Η επίπτωση μάλιστα των νεοπλασμάτων μέσης διαφοροποίησης ήταν σχετικά υψηλή στις προαναφερθείσες τέσσερις πιο υψίσυχνες θεραπείες (62.50%, 33.34%, 44.45% και 50%). Επίσης, παρατηρήσαμε ότι η συχνότητα των σπλαγχνικών μεταστάσεων ήταν μηδενική για τη μονοθεραπεία με διφωσφονικά και τη συνδυασμένη θεραπεία με διφωσφονικά, LH-RH ανάλογα και ακτινοβολία, ενώ για το συνδυασμό διφωσφονικών και LH-RH αναλόγων ήταν 12.50% και τον συνδυασμό διφωσφονικών και ακτινοβολίας ήταν 44.50%. Άρα, θα μπορούσε να ειπωθεί ότι οι τέσσερις πιο υψίσυχνες θεραπείες είχαν μια “εκλεκτική” εφαρμογή σε νεοπλάσματα λιγότερο επιθετικά, όπως αυτά της μέσης διαφοροποίησης και με ελαττωμένη συχνότητα σπλαγχνικών μεταστάσεων.

Τέλος, στη μελέτη μας αναπτύχθηκαν οστικά συμβάντα όπως: α) οστεονέκρωση της κάτω γνάθου (1.88%), που θα μπορούσε να αποδοθεί στη μακροχρόνια χορήγηση διφωσφονικών, β) παθολογικό κάταγμα (1.88%) που θα μπορούσε να αποδοθεί στη μακροχρόνια λήψη αντιανδρογόνου θεραπείας, γ) σύνδρομο συμπίεσης νωτιαίου μυελού (1.88%) που θα μπορούσε να αποδοθεί στην παρουσία πολλαπλών οστεοβλαστικών μεταστάσεων στην ΟΜΣΣ και ΘΜΣΣ και δ) επανάληψη ακτινοθεραπείας (3.77%) λόγω υποτροπής του άλγους των οστικών μεταστάσεων.

Συμπεράσματα: 1) Η ηλικιακή ομάδα 76 έως 80 ετών εμφανίζει στατιστικά σημαντική υπεροχή έναντι των άλλων ηλικιακών ομάδων. 2) Υπάρχει ποσοτική

υπεροχή των τύπων G7, G8 και G9 έναντι των άλλων τύπων χωρίς όμως να είναι στατιστικά σημαντική .3) Σημειώθηκε ποσοτική υπεροχή (στατιστικά σημαντική) της ηλικιακής ομάδας 76-80 ετών έναντι των υπολοίπων ηλικιακών ομάδων τόσο στα νεοπλάσματα μέσης όσο και στα νεοπλάσματα χαμηλής διαφοροποίησης. 4)Πιο υψίσυχη ανατομική θέση των οστικών μεταστάσεων είναι το ανώτερο τμήμα της ΟΜΣΣ γεγονός που θα ευνοούσε την εμφάνιση συνδρόμου στένωσης του σπονδυλικού σωλήνα σ'αυτή τη θέση. Στις οσφύϊκές μεταστάσεις καταγράφηκε ποσοτική υπεροχή των μεταστάσεων από νεοπλάσματα χαμηλής διαφοροποίησης (56.10%).5)Πιο πιθανή περιοχή ανάπτυξης συνδρόμου στένωσης σπονδυλικού σωλήνα στη ΘΜΣΣ είναι το κατώτερο τμήμα της και επικρατών ιστολογικός τύπος ο G7.6)Οι μεταστάσεις στην ΑΜΣΣ είναι σχετικά ασυνήθεις(13.21%) και πιθανώς παριστάνουν "θέσεις προτίμησης" των καρκίνων με φτωχή διαφοροποίηση(71.48%).7) Η παρουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων(18.87%) δεν επηρεάζεται από το βαθμό διαφοροποίησης του καρκίνου του προστάτη. Σ'ένα ποσοστό 20% συνυπήρχαν σπλαγχνικές μεταστάσεις, ενώ συνυπήρχαν ιδιαίτερα υψίσυχνες (70%) οστικές μεταστάσεις σε ασυνήθιστες εντοπίσεις, όπως το ακρώμιο, το στέρνο, η ΑΜΣΣ, το βραχιόνιο και το μηριαίο οστό.8)Στις σπλαγχνικές μεταστάσεις (15.09%) εμφάνιζαν σαφή υπερτέρηση τα νεοπλάσματα χαμηλής έναντι μέσης διαφοροποίησης (75% έναντι 25%) με πιο συνήθη ιστολογικό τύπο τον G9.Συνυπήρχαν υψίσυχνες μεταστάσεις (50%) σε οστά ασυνήθους εντόπισης όπως το ακρώμιο, η κλείδα, το στέρνο και το μηριαίο οστό.9)Η αποκλειστική χορήγηση του ζολεδρονικού οξέος ήταν η πιο υψίσυχη θεραπεία (30.19%) ενώ η χορήγηση μονοθεραπείας με διφωσφονικά αλλά και συνδυασμού αυτών με ακτινοθεραπεία παριστάνει το 47.17% των θεραπειών.10) Η "συμμετοχή" της ακτινοθεραπείας στο σύνολο των θεραπειών ανήλθε στο ποσοστό 50.92%,ενώ η αντιανδρογόνος θεραπεία που περιελάμβανε LH-RH ανάλογα χωρίς ή σε

συγχορήγηση με αντιανδρογόνα και σε συνδυασμό με άλλα θεραπευτικά σχήματα εφαρμόστηκε στο 47.17% των ασθενών.11) Η χορήγηση διφωσφονικών, όπως και διφωσφονικών και LH-RH αναλόγων με ή χωρίς ακτινοθεραπεία ήταν οι επικρατέστερες μορφές θεραπείας (79.25%) . Η επίπτωση των νεοπλασμάτων μέσης διαφοροποίησης βρέθηκε σχετικά υψηλή στα προαναφερθέντα τέσσερα πιο υψίσυχνα θεραπευτικά σχήματα(62.50%, 33.34%, 44.45% και 50%). 12) Τα τέσσερα πιο υψίσυχνα θεραπευτικά σχήματα είχαν μια "εκλεκτική" εφαρμογή σε νεοπλάσματα λιγότερο επιθετικά, όπως αυτά της μέσης διαφοροποίησης και με ελαττωμένη συχνότητα σπλαγχνικών μεταστάσεων.

ABSTRACT

Purpose: The purpose of the study was the detection, presentation and analysis of the epidemiologic features of the patients with metastatic cancer of prostate. The epidemiologic parameters being documented in the present study were the following ones: a) The possible age-related prostate cancer incidence. b) The precise anatomical location of bone metastases in vertebral column, as well as in other regions. c) The epidemiology of lymph nodes and splanchnic metastases, the therapeutic options being utilized and potential bone-related complications.

Patients and methods: 53 patients, exclusively males, aged from 55 to 86 with prostate cancer and bone metastases during the period January 2008-December 2010 were studied and evaluated. The number and anatomical sites of bone metastases were detected by using bone scan, whereas the presence of lymph nodes and splanchnic metastases were documented by using computed tomography and magnetic resonance imaging. A number of patients underwent local external beam multiple-fraction radiotherapy undertaken usually in 10-13 fractions, with the fraction dose being usually 250-300 rad, with the total radiation dosage varied between 2.500-4.500 rad. In some patients a radiopharmaceutical agent was administered such as samarium with intravenous infusion 37 megaBecquerel 1/kg body weight. Almost the total number of patients received 4 mg zoledronic acid with an intravenous infusion repeated monthly. Some patients received antiandrogens such as bicalutamide with a dose of 50 mg daily. The following LH-RH analogs were administered: a) goserelin in a dosage of 3.6 mg given with subcutaneous infusion once every three months, b) leuprorelin (11.25mg) once per 3 months with either subcutaneous or intramuscular injection, c) triptorellin (11.25 mg)

administered such as: a) docetaxel in a dose of 80 mg once per three weeks, b) mitoxantrone in a dose of 20 mg every three weeks and c) cyclophosphamide provided with an intravenous infusion in a dosage of 20 mg/kg. All the above mentioned medications were given with a duration of administration ranging between 4 to 50 months.

Results: The age-group 76-80 years old was statistical predominant to others age-groups. Type 7, as well as 8 and 9 referring to Gleason score were numerical greater than Type 4 and 6. Furthermore, age group 76-80 was a predominant age-group as concerns cancers of intermediate and poor differentiation. A remarkable incidence of lumbar spine metastases was observed (77.36%), with most frequent as location site the third lumbar vertebra (78.05%). Most common sites of metastases were the upper portion of the lumbar spine, so one could expect more frequently the development of spinal stenosis. In addition, lumbar spine metastases had as primary carcinomas those of poor differentiation in the majority of studied cases (56.10%). As regards bone metastases in thoracic spine (60.38%) as more common sites were identified the 8th thoracic as well as the 10th-12th thoracic vertebra. Consequently in lower portion of thoracic spine one might expects a potential onset of spinal stenosis. Metastases in cervical spine seem to be remarkably lesser than those of other regions of the vertebral column (13.21%), with the "participation" of neoplasms of poor differentiation being significantly high.

Lymph nodes metastases presented in 18.87% with almost equal "participation" of cancer of poor and intermediate differentiation. A notable co-existence of splanchnic metastases (20%) , as well as location of bone metastases in unusual anatomical sites, such as acromion, humerus, sternum, cervical spine and femur was noticed. Regarding splanchnic metastases, they were found in 15.09% of the cases, mostly in poor-differentiation neoplasms

and very frequent (50%) co-existed with bone metastases in unusual anatomical sites, such as, clavicle, acromion, sternum and femur. In our study, the exclusive treatment with zoledronic acid was the most common applied treatment (30.19%). The exclusive administration of bisphosphonates as well as its combination with radiotherapy constitutes the 47.17% of the total number of treatments. The radiotherapy in combination with other pharmaceutical agents was undertaken in 50.92%, whilst anti-androgen therapy (LH-RH analogs without anti-androgen administration and in association with other agents) was applied in 47.17% of the total number of patients. In addition administration of bisphosphonate, as well as bisphosphonate and LH-RH analogs with or without radiation therapy were the most common therapeutic options of our study (79.25%). In the aforementioned four treatments the incidence of moderate differentiation cancers was quite high. Furthermore, we noticed that the splanchnic metastases were observed in very low frequency. So, someone could support that the most frequently utilized four treatments were applied in less aggressive cancers with low incidence of splanchnic metastases. At last as concerns the skeletal complications produced by treatment implementation the following ones were observed: mandible necrosis (1.88%) presumably due to longstanding bisphosphonates administration, pathologic fracture (1.88%) likely due to longstanding administration of LH-RH analogs and anti-androgens, spinal stenosis (1.88%) due to osteoblastic metastases in lumbar and thoracic spine and re-radiation (3.77%) due to recurrence of bone spine.

Conclusions: 1) The age-group 76-80 years old was statistical predominant to others age-groups. 2) Age group 76-80 was a predominant age-group as concerns cancers of intermediate and poor differentiation. 3) A remarkable incidence of lumbar spine metastases was observed (77.36%). 4) Most common sites of metastases were the upper portion of the lumbar spine, so one could

expect more frequently the development of spinal stenosis. In addition, lumbar spine metastases had as primary carcinomas those of poor differentiation in the majority of studied cases (56.10%). 5) In lower portion of thoracic spine one might expect a potential onset of spinal stenosis. 6) Metastases in cervical spine seem to be remarkably lesser than those of other regions of the vertebral column (13.21%), with the "participation" of neoplasms of poor differentiation being significantly high. 7) Lymph nodes metastases presented in 18.87% with almost equal "participation" of cancer of poor and intermediate differentiation. 8) A notable co-existence of splanchnic metastases (20%) as well as location of bone metastases in unusual anatomical sites was noted. 9) The splanchnic metastases (15.09%) were observed mostly in poor-differentiation neoplasms and very frequent (50%) co-existed with bone metastases in unusual anatomical sites. 10) The exclusive treatment with zoledronic acid was the most common applied treatment (30.19%). 11) The exclusive administration of bisphosphonates as well as their combination with radiotherapy constitutes the 47.17% of the treatments. 12) The radiotherapy in combination with other pharmaceutical agents was undertaken in 50.92%, whilst anti-androgen therapy was applied in 47.17%. 13) Administration of bisphosphonate, as well as bisphosphonate and LH-RH analogs with or without radiotherapy were the most common therapeutic options of our study (79.25%). 14) The most frequently utilized four treatments were applied in less aggressive cancers with low incidence of splanchnic metastases. 15) The following skeletal complications were observed: mandible necrosis (1.88%) presumably due to longstanding bisphosphonates administration, pathologic fracture (1.88%) likely due to longstanding administration of LH-RH analogs and anti-androgens, spinal stenosis (1.88%) due to osteoblastic metastases in spine and re-radiation (3.77%) due to recurrence of bone spine.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

AAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons) (2010): Position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (www.aaoms.org).

Ablin RJ, Mason MD (2007): Introduction: metastasis as a therapeutic target . In: Metastasis of prostate cancer, Springer, p.1-3.

Abrams HL, Spiro R, Goldstein N (1950): Metastases in carcinoma; analysis of 1000 autopsied cases. *Cancer* 3(1):74-85.

Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H (2004): Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer : a summary of the literature . *J Urol* 171:2122-27.

Αγγουριδάκης Κ, Καρκαβέλας Γ, Οικονόμου Α (1998): Στοιχεία ειδικής παθολογίας και παθολογικής ανατομικής. Τεύχος Β, University Studio Press, Θεσ/νίκη, σελ.416-420.

Aebi M (2003): Spinal metastases in the elderly. *Eur Spine J* 12 (suppl):5202-5213.

Agarawal JP, Swangsilpa T, Van der Linden Y et al, (2006): The role of external beam radiotherapy in the management of bone metastases, *Clin Onc* 18:747-60.

Albertsen PC (2008): Mortality trends in prostate cancer, In: Treatment methods for early and advanced prostate cancer by Kirby et al (eds), Informa, London, p.4-7.

Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ (1998): Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinical localized prostate cancer. *J Amer Med Assoc* 280:975-80.

Anderson WAD, Scotti T (1970): Παθολογική Ανατομία, επίβλεψις: Α.Συμεωνίδης, τόμος 1^{ος}, εκδόσεις Γ.Παρισιάνος, Αθήναι, σελ.497-498.

Arlen PM, Gulley JL, Parker C et al (2006): A randomized phase 2 study of concurrent docetaxel plus vaccine versus vaccine alone in metastatic androgen-independent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 12(4):1260-9.

Aus G, Hugosson J, Norlen L (1995): Long-term survival and mortality in prostate cancer treated with noncurrate intent. *J Urol* 154: 460-5.

Baker M (2005): Stanford news service, Stanford University, Stanford , CA, May 18th.

Barton MB, Dawson R, Jacob S et al (2001): Palliative radiotherapy of bone metastases: an evaluation of outcome measures. *J Eval Clin Pract* 7(1):47-64.

Batson OV (1940): The function of vertebral veins and their role in the spread of metastases. *Ann Surg* 112:138-149.

Bayley A, Milosevic M, Blend R et al (2001): A prospective study of factors predicting clinically occult spinal cord compression in patients with metastatic prostate carcinoma. *Cancer* 92:303-10.

Beer TM, Eilers KM, Garzotto M et al (2003): Weekly high-dose calcitriol and docetaxel in metastatic androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 21:123-8.

Berrutt A, Dogliotti D, Tucci M et al (2001): Metabolic bone disease induced by prostate cancer: Rational for use bisphosphonates. *J Urol* 166:2023-31

Berthold DR, Pond GR, Soban F et al (2008): Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 26:242-45.

Beyon LL, Chisholm GD (1984): The stable state is not an objective response in hormone-escape carcinoma of prostate. *Br J Urol* 56:702-5.

Bronner F, Farach-Carson MC (2007). *Bone and cancer, Topics in bone biology*, vol.5, Springer, London.

Brown ML (1993): Bone scintigraphy in benign and malignant tumours. *Radiol Clin North Am* 31(4):731-8.

Bryden AA, Hoyland JA, Freemont AJ et al (2002): PTH-rP and receptor expression in paired primary prostate cancer and bone metastases. *Br J Cancer* 86:322-25.

Carducci M, Jimeno A (2006): Targeting bone metastasis in prostate cancer with endothelin receptor antagonists. *Clin Cancer Res* 12:62965-63005.

Carlin B, Andriole GL (2000): The national history of skeletal complications and management of bone metastases in patients with prostate cancer. *Cancer* 88:2989-94.

Chodak G, Vogelzang N, Caplan R et al (1991): Independent prognostic factors in patients with metastatic stage DL prostate cancer. *JAMA* 265:618.

Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, Johansson JE et al (1994): Results of conservative management of clinically localised prostate cancer. *N Engl J Med* 330:242-8.

Chow E, Wu J, Barnes ET (2005): Radiation treatment of bone metastases. In: *Bone metastasis: experimental and clinical therapeutics*, Singh G, Rabbani SA (ed), Humana Press, NJ, p.323-336.

Chow E, Harris K, Fan G et al (2007): Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol* 25:1423-1436.

Chow E, Harris K, Fan G, Tsao M et al (2007): Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *Journal of Clinical Oncology* 25(11):1423-36.

Clarke NW, Fleisch HA (2007): The biology of bone metastases from prostate cancer and the role of bisphosphonates in metastasis of prostate cancer, by Ablin RJ, Mason MD (eds), Springer, p.253-81.

Coleman RE (2004): Bisphosphonates: Clinical experience. *Oncologist* 7 (suppl 4):14-27.

Coleman RE (1997): Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 80:15998-94.

Dearnaley DP, Bayly RJ, A'Hern RP et al (1992): Palliation of bone metastases in prostate cancer. Hemibody irradiation or strontium-89? *Clin Onc* 4:101-107.

Dearnaley DP (1994): Cancer for prostate. *Br Med J* 308:780.

Dearnaley DP, Sydes MR, Mason MD et al (2003): A double-blind placebo controlled randomized trial of oral sodium clodronate for metastatic prostate cancer. (MRC PR05 trial) . *J Natl Cancer Inst* 95:1300-1311.

Denis L (1993): Prostate cancer: primary hormonal treatment. *Cancer* 71:1050.

Dodds PR, Coride VJ, Lytton B (1981): The role of the vertebral veins in the dissemination of prostate cancer. *J Urol* 126:753-5.

Dosso SD, Herrera FG, Berthold DR (2010): Bone metastases of prostatic cancer: pathophysiology, clinical complications, actual treatment and future directions. In: *Bone Cancer, progression and therapeutic approaches*, Duivenvoorden W, Popovic S, Lhotaks et al, (2002): Doxycycline decreases tumor burden in a bone metastasis model of human breast cancer. *Cancer Res*, 62:1588-91.

Edeiken J, Karasick D (1987): Imaging in bone cancer. *CA cancer J Clin* 37:239-45.

Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L et al (1991): Tolerance of normal tissue to therapeutic radiation. *Intern J Radiat Oncol Biol and Phys* 21:109-122.

EMA (2008): European Medicines Agency, Ευρωπαϊκή δημόσια έκθεση αξιολόγησης (EPAR) Quadramet, Περίληψη EPAR για το κοινό, London, p.2, www.emea.europa.eu.

ΕΟΦ (2007): Εθνικό Συνταγολόγιο, Εκδόσεις Κορυφή, Αθήνα.

Fox A, Medhurst S, Courade JP et al (2004): Anti-hyperalgesic activity of the cox-2 inhibitor lumiracoxid in a model of bone cancer pain in the rat. Pain 107:33-40.

Frassica DA (2003): General principles of external beam radiation therapy for skeletal metastases. Clin Orth Rel Res 415 s:5158-5164.

Fujikawa M, Matsui Y, Fukuzawa S, Takeuchi H (2000): PSA levels and clinical response to flutamide as a second hormone therapy for hormone-refractory prostate carcinoma. Eur Urol 37:218-22.

Galasko C (ed)(1986): Development of skeletal metastases in skeletal metastases. Butterworth, London p.22-51.

Gleason DF, Mellinger GT (1974): Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. J Urol 111:58-64.

Gleason DF (1996): Classification of prostate carcinoma. Cancer Chemother Rep 50:125-8.

Goblirsh MJ, Zwolak P, Clohisy DR (2005): Advances in understating bone cancer pain. Journal of Cellular Biochem 96:682-8.

Gosfield E, Alavi A, Kneeland B (1993): Comparison of radionuclide bone scans and magnetic resonance imaging in detecting spinal metastases. J Nucl Med 34(12):2191-98.

Greenlee RT, Murray T, Bolden S et al (2000): Cancer statistics. Cancer Journal for clinicians 50:7.

Greenspan SL (2008): Approach to the prostate cancer patient with bone disease. *J Clin Endocrinol Metab* 93:2-7.

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

Guise TA, Mundy GR (1998): Cancer and bone. *Endocr Rev* 19:18-55.

Hall E, Giaccia A (2006): *Radiology for the radiologist*. 6th ed. Philadelphia, Lippichott Williams and Wilkins.

Hamaoka T, Madewell JE, Podoloff DA et al (2004): Bone imaging in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 22 (14):2942-53.

Hananhan D, Weinberg RA (2000): The hallmarks of cancer. *Cell* 100:57-70.

Hartsell W, Scott C, Bruner D, Scarantino C et al (2005): Randomization of short-versus long course radiotherapy for palliation of painful bony metastases. *Journal of the National Cancer Institute* 97:798-804.

Heidenreich A, Ohlmann CH (2005): Treatment options for hormone-refractory prostate cancer. *Urology A*, 44:1306-14.

Heymann D (2010): *Bone cancer, progression and therapeutic approaches*, Academic Press, London.

Hoskin PJ Ford HT, Harmer CL (1989): Hemibody irradiation (HBI) for metastatic bone pain in two histologically distinct groups of patients. *Clin Onc* 1:67-69.

Huddart RA, Rajan B, Law M et al (1997): Spinal cord compression in prostate cancer: treatment outcome and prognostic factors. *Radiother Oncol* 44:229-36.

Hussain A, Saad F (2005): Role of bisphosphonates in skeletal metastases. In *Textbook: Cancer drug discovery and development*. Bone Metastasis:

experimental and clinical therapeutics. Singh G. and Rabbani SA (edit), Humana Press Inc., New Jersey, p:305-321.

Hussain A, Saad F (2005): Role of bisphosphonates in skeletal metastases. In: Bone metastasis, Singh G, Rabbani SA (ed), Humana Press, NJ, p.305-321.

Iscoe NA, Bruera E, Choo RC (1999): Prostate cancer: 10. Palliative care. CMAJ 160:365-71.

Jacobi GH (1990): LH-RH agonist monotherapy in patients with carcinoma of the prostate and reflections on the so-called total androgen blockade. Recent Results Cancer Res 118:174-85.

Jagder SP, Coleman RE, Shipman CM et al (2001): This bisphosphonate, zoledronic acid induces apoptosis, of breast cancer cells: evidence for synergy with paclitaxel. Br J Cancer 84:1126-1134.

Jemal A, Timari RC, Murray T, Chafoor A, Samuels A et al (2004): Cancer statistics. Cancer J Clin 54:8-29.

Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L et al (1998): A randomized trial of three single-dose radiation therapy regimens in the treatment of metastatic bone pain. Int J Radiat Oncol Biol Phys 41(1):161-167.

Johansson JE, Holmberg L, Johansson S et al (1997): Fifteen-year survival in prostate cancer. A prospective, population-based study in Sweden. J Amer Med Assoc 277:461-71.

Johansson JE, Adami HO, Anderson SO, Bergstrom R, Krusemo UB, Kraaz W (1989): Natural history of localised prostatic cancer. A population-based study in 223 untreated patients. Lancet 1:799-803.

Jorgensen T, Muller C, Kaalhus, et al (1995): Extend of disease based on initial bone scan: important prognostic predictor for patients with metastatic

prostate cancer: experience from the Scandinavian Prostatic Cancer Group Study 2. *Eur Urol* 28:40.

Katin MJ, Dosoretz DE, Blitzer PH et al (1994): Using strontium-89 to control bone pain. *Contemp Oncol* 23.

Keller ET, Brown J (2004): Prostate cancer bone metastases promote both and osteoblastic activity. *J Cell Biochem* 91:718-29.

Keuppens F, Denis L, Smith P, et al, (1990): Zoladex and flutamine versus bilateral orchiectomy. A randomised phase 3 EORTC 30853 study. *Cancer* 66:1045-1057.

Khan F (2003): *The physics of radiation therapy*, 3rd ed, Philadelphia, Williams and Wilkins.

Kirk D (2008): Hormonal therapy for prostate cancer: optimization and timing in treatment methods for early and advanced prostate cancer, by RS Kirby et al (ed), Informa, p.285-290.

Kuban AM, Siegried SV (1986): Characteristics of spinal cord compression in adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 28:364-9.

Kunzmann V, Baner E, Feurle J et al (2000): Stimulation of gamma delta T cells by aminobisphosphonates and induction of antiplasma cell activity in multiple myeloma. *Blood*, 96:384-392.

Launstein TC, Goehde SC, Herborn CU et al (2004): Whole body MR imaging: evaluation of patients for metastases. *Radiotherapy* 223:139-148.

Lee D (2004): Activity of epothilone B analogues ixabepilone and partipilone in hormone-refractory prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* 3(2):80-2.

Lesage P, Portenoy RK (1999): Trends in cancer pain management. *Cancer Control* 6:136-45.

Lipton A, Seaman J, Zheng M (2004): Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in patients with bone metastases from renal cell carcinoma.

Presented at: What is new in bisphosphonates? 7th workshop on bisphosphonates-from the laboratory to the patient, March 24-26, Davos, Switzerland.

Loblaw DA, Laperriere NJ (1998): Emergency treatment of malignant extradural spinal cord compression: an evidence-based guideline. *J Clin Oncol* 16:1613-24.

Lu-Yao GL, Yao SL (1997): Population-based study of long term survival in patients with clinically localized prostate cancer. *Lancet* 349:906-10.

Major P, Lortholary A, Hon J et al (2001): Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: comparison of 30, 60, 90 mg doses. *Am J Med* 95:297-304.

Mashiba T, Hirano T, Turner CH et al (2000): Suppressed bone marrow turnover by bisphosphonates increases microdamage accumulation and reduces some biomechanical properties in dog rib. *J Bone Miner Res* 15:613-620.

Matzkin H, Soloway M, Schellhammer P et al (1993): Prognostic factors in stage DL prostate cancer treated with a pure nonsteroidal antiandrogen. *Cancer* 72:1286.

Mc Ewan AJB (2000): Use of radionuclides for the palliation of bone metastases. *Semin Radiat Oncol* 10:103-14.

Michaelson MD, Smith MR (2005): Bisphosphonates for treatment and prevention of bone metastases. *J Clin Oncol* 23:8219-8224.

Morgan C, Lewis P, Jones R (2007): The in vitro antitumor activity of zoledronic acid and docetaxel at clinically achievable concentrations in prostate cancer. *Acta Oncol.* 46:669-77.

Nakashima J, Ozu C, Nishiyama T et al (2000): Prognostic value of alkaline phosphatase flare in patients with metastatic prostate cancer treated with endocrine therapy. *Urology* 56:843.

Nelson J, Bagnato A, Battistini B et al (2003): The endothelin axis: emerging role in cancer. *Nat Rev Cancer* 3:110-16.

Neville-Webb HC, Holden I, Coleman RE (2002): The anti-tumor activity of bisphosphonates. *Cancer Treat Rev* 28:305-19.

Oefefein MG, Ricchiuttiv, Conrand WV et al (2002): Skeletal fractures negatively correlate with overall survival in men with prostate cancer. *J Urol* 168:1005-7.

Oh H, Kantoff PW (1998): Management of hormone refractory prostate cancer: current standards and future prospects. *J Urol* 160: 1220-9.

Oliver SE, May MT, Gumell D (2001): International trends in prostate mortality in the "PSA era". *Int J Cancer* 92:893-98.

Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF et al (2005): Direct decompressive surgical cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet*, 366:643-48.

Pavlakakis N, Strocker M (2002): Bisphosphonates for cancer in: *Cochrane library*, issue 1, Oxford.

Penson DF, Albertsen PC (2007): The natural history of prostate cancer. In: *Metastasis of prostate cancer*, Albin RJ, Mason MD (ed), Springer p.5-19.

Perez CA, Sartor O, Janjan N et al (2000): Management of painful bone metastases with emphasis on the use of radiopharmaceuticals. *Principles and practise of radiation oncology updates*. Philadelphia: JB Lippincott.

Peters CM, Ghilardi JR, Keyser CP et al (2005): Tumor-induced injury of primary afferent sensory nerve fibers in bone cancer pain. *Exper Neur* 193:85-100.

Peterson M, Martin S, Stouch B (2004): Pharmacokinetics and pharmacodynamics of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to receptor activator of NF Kappa B ligand (RANKL), following a single subcutaneous dose to patients with cancer-related bone lesions. *J Clin Oncol* 22: Abstract 8106.

Picus J, Rini B, Vogelzang N (2003): The use of benacizumab with docetaxel and estramustine in hormone refractory prostate cancer. In ASCO Annual Meeting. Initial results of CALGB 90006.

Picchio M, Messa C, Landoni C et al (2003): Value of 11 C-PET for re-staging prostate cancer: a comparison with 18F-PET. *J Urol* 169(4):1337-40.

Podgorsak E (2006): Radiation physics for medical physicists ,Springer, p.262.

Portenoy RK, Lesape P (1999): Management of cancer pain. *Lancet* 353:1695-1700.

Porter AT, McEwan A, Powe JE et al (1993): Results of randomized phase 3 trial to evaluate the efficacy of strontium-89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 25:85-13.

Pound CR, Pantin AW, Elisenberger MA et al (1999): Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 281:1591-1597.

Prostate Cancer Trialists Collaborative Group (2000): Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 355:1491-98.

Quilty PM, Kirk D, Bolger JJ et al (1994): A comparison of the palliate effects of strontium-89 and external beam radiotherapy in metastatic prostate cancer. *Radiother Oncol* 31:34-40.

Radiologists RCo (1998): Making the best use of a Department of clinical radiology, 4th ed, Royal college of radiology, London.

Ratanatharathorn V, Rowers W, Temple T (2004): Palliation of bone metastases. In: Principles and Practice of radiation oncology, Perez, Brady, Halperin (ed), 4th ed, Lippincott, PA,2392.

Ραδόπουλος Δ (2004): Η απαραίτητη για φοιτητές και γενικούς ιατρούς γενική ουρολογία. University.Studio Press, Θεσσαλονίκη.

Resche I, Chatal JF, Pecking A et al (1997): A dose-controlled study of 153 Sm- EDTMP in the treatment of patients with painful bone metastases. Eur J Cancer 33 (10):1583-91.

Rigaud J, Tiguert R, LeNormand L et al (2002): Prognostic value of bone scan in patients with metastatic prostate cancer treated initially with androgen deprivation therapy. J Urol 168(4):1423-26.

Rosen L, Gordon D, Tchekmedyian S et al (2002): Zoledronic acid significantly reduces skeletal related events in patients with bone metastases from solid tumors. Proc Am Soc Clin Oncol 21:295.

Roudier MR, True LD, Higano CS et al (2003): Phenotypic heterogeneity of end-stage prostate carcinoma metastatic to bone. Hum Pathol 34:646-653.

Silberstein EB (2005): Teletherapy and radiopharmaceutical therapy of painful bone metastases. Sem Nucl Med 35: 152-58.

Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E (2006a): Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 102:433-41.

Ruggiero S, Gralown J, Marx RE et al (2006b): Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. J Oncol Pract 2:7-14.

Saad F, Gleason DM Murray R et al (2002): A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl.Cancer Inst* 94:1458-1468.

Saad F, Adach JD, Brown JP et al (2008): Cancer treatment-induced bone loss in breast and prostate cancer. *J Clin Oncol* 26:5465-76.

Sabino MA, Mantyh PW (2005): Pathophysiology of bone cancer pain. *J Supp Oncol* 3:15-24.

Sabbatini P, Larson SM, Kremer A et al (1999): Prognostic significance of extent of disease in bone in patients with androgen independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 17:948.

Salazar OM, Rubin P, Hendrickson FR et al (1986): Single-dose half-body irradiation for palliation of multiple bone metastases from solid tumors. Final Radiation Therapy Oncology Group report. *Cancer* 58:29-36.

Samant R, Gooi AC (2005): Radiotherapy basics for family physicians. *Can Fam Physician* 51:1496-1501.

Sartor O, Reid RH, Hoskin PJ et al (2004): Samarium-153-Lexidronam complex for treatment of painful bone metastases in Hormone Refractory Prostate Cancer. *Urology* 63:940-45.

Savage AD, Belson DJ, Vescio RA et al (1996): Pamidronate reduces 1L-6 production by bone marrow stroma from multiple myeloma patients. *Blood* 88 (suppl 1):105a.

Saw C, Heron D, Hug S, Yue N (2006): Target delineation and localization, part 1, *Medical Dosimetry* 31(1):1-2.

Schoder H, Larson SM (2004): PET for prostate, bladder and renal cancer. *Semin Nucl Med* 34(4):274-92.

Schoenberger J, Rozeboom S, Wirth-Beyer E et al (2004): Evaluation of the clinical value of bone metabolic parameters for the compared to bone scintigraphy. *BMC Nuclear Medicine* 4:3.

Serafini AN (2001): Therapy of metastatic bone pain. *J Nucl Med* 42:895-906.

Shakespeare TP, Lu JJ, Back MF et al (2003): Patient preference for radiotherapy fractionation schedule in the palliation of painful bone metastases. *J Clin Oncol* 21(11):2156-62.

Shinoda H, Adamek G, Felix R et al (1983): Structure-activity relationships of various bisphosphonates. *Calcif Tiss Int* 35:887-99.

Silberstein EB (2000): Systemic radiopharmaceutical therapy of painful osteoblastic metastases. *Semin Radiat Oncol* 10:240-49.

Silberstein EB (2005): Teletherapy and radiopharmaceutical therapy of painful bone metastases. *Sem Nucl Med* 35: 152-58.

Singer FR, Ritch PS, Lad TE et al (1991): Treatment of hypercalcemia of malignancy with intravenous efidronate: a controlled multi-center study. *Arch Intern Med* 151:471-476.

Small EJ, Smith MR, Seamon JJ et al (2003): Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 21:4277-4284.

Smeland S, Erikstein B, Aas M et al (2003): Role of strontium-89 as adjuvant to palliate external beam radiotherapy is questionable: results of a double-blind randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56:1397-1404.

Smith MR, Mc Govern FJ, Zietman AL et al (2001): Pamidronate to prevent bone loss in men receiving gonadotropin releasing hormone agonist therapy for prostate cancer. *N Engl J Med*, 345:948-955.

Smith J, Lange P, Janknegt R et al (1997): Serum markers as a predictor of response duration and survival after hormonal therapy for metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol* 157:1329.

Smith MR, Eastham J, Gleason DM et al (2003): Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol* 169:2008-2012.

Smith MR, Goode M, Rietman AL et al (2004): Bicalutamide monotherapy versus leuprolide monotherapy for prostate cancer: effects on bone mineral density and body composition. *J Clin Oncol* 22:2546-2553.

Soerdjbalie-Maïkeov V, Pelger RE, Lycklama A et al (2002): Strontium 89 and the bisphosphonate olpadronate reduce the incidence of spinal cord compression in patients with hormone-refractory prostate cancer metastatic to the skeleton. *Eur J Nuclear Med Mol imaging* 29:494-8.

Soloway M, Hardeman S, Hickey D et al (1988): Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan. *Cancer* 61:195.

Sorensen S, Helweg-Larsen S, Mouridsen H et al (1994): Effect of high-dose dexamethasone in carcinomatous metastatic spinal cord compression treated with radiotherapy: a randomised trial. *Eur J Cancer* 30A:22-27.

Sternberg CN, Whelan P, Hetherington J et al (2005): Phase 3 trial of satraplatin plus prednisone vs prednisone alone in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Oncology* 68(1):2-9.

Sze WM, Shelley MD, Held I et al (2003): Palliation of metastatic bone pain: simple fraction versus multifraction radiotherapy-a systematic review of randomised trials. *Clin Oncol* 15:345-52.

Talcott JA, Stowper PC, Drislane FW et al (1999): Assessing suspected spinal cord compression: a multidisciplinary outcomes analysis of 342 episodes. *Support Care Cancer* 7:31-8.

Tannock IF, de Wit R, Bery WR et al (2004): Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Eng J Med* 351:1502-12.

Taxel P, Dowsett R, Albertsen P et al (2006): Risedronate prevents early bone loss and increased turnover in men receiving LHRH-agonist therapy for prostate cancer. Abstract 50 062, 28th Annual Meeting ASBMR, Philadelphia.

Teronen O, Heikkilo P, Konttinen YT et al (1999): MMP inhibition and down-regulation by bisphosphonates. *Ann NY Acad Sci* 878:453-465.

Thiebaud D, Santy A, Burckhardt P et al (1997): An in vitro and in vivo study of cytokines in the acute-phase response associated with bisphosphonates. *Calcif Tissue Int*, 61:386-392.

Tian JH, Zhang JM, Hon QT et al (1999): Multicenter trial on the efficacy and toxicity of single-dose samarium-153-ethylene diamine tetramethylene phosphonate as a palliative treatment for painful skeletal metastases in China. *Eur J Nucl Med* 26:2-7.

Tofe J (1975): Correlation of neoplasms with incidence and localism of skeletal metastases: An analysis of 1355 bisphosphonate scans. *J Nuclear Med* 16:986-9.

Tong D, Gillik L, Hendrickson F (1982): The palliation of the symptomatic osseous metastases: Final results of the study by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 50:893-99.

Townsend MF, Saunders WH, Northway RU et al (1997): Fractures associated with LHRH agonists used in prostate cancer. *Bone* 79: 545-50.

Tsuchiya N, Wang L, Suzuki H et al, (2006): Impact of IGF-1 and CYP-19 gene polymorphisms on the survival of patients with metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 24:1982-89.

Van den Hout WB, van der Linden YM, Steenland E et al (2003): Single-versus multiple-fraction radiotherapy in patients with painful bone metastases: cost-utility analysis based on a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 95(3):229-9.

Van der Linden VM, Dijkstra PD, Kroon HM et al (2004): Comparative analysis of risk factors for pathological fracture with femoral metastases. *J Bone Joint Surg (Br)* 86:566-73.

Van der Linden VM, Kroon HM, Dijkstra PD et al (2003): Single radiographic parameter predicts fracturing in metastatic femoral bone lesions: results from a randomised trial. *Radiother Oncol* 69(1):21-31.

Van Dyk J, Keane TJ, Kan S, Rider WD et al (1981): Radiation pneumonitis following large single dose radiation: a re-evaluation based on absolute dose to lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 7(4):461-467.

Vanel D, Bittom J, Tardivon A (1998): MRI of bone metastases. *Eur Radiol* 8(8):1345-51.

Vecht CJ, Haayama-Reiche H, van Putten WL et al (1989): Initial bolus of conventional versus high dose dexamethasone in metastatic spinal cord compression. *Neurology* 39:1255-57.

Wenger M (2003): Vertebroplasty for metastasis. *Med Oncol* 20:203-209.

Whitmore WJ (1984): Natural history and staging of prostate cancer. *Urol Clin North Am* 11:205-220.

Wood J, Bonjean K, Ruetz S et al (2002): Novel anti-angiogenic effects of the bisphosphonate compounds zoledronic acid, a potent inhibitor of bone resorption. *J Pharmacol Exp Ther* 302:1055-1061.

Χατζηχρήστου Γ (1983): Μαθήματα Ουρολογίας. Εκδόσεις Μ.Τριανταφύλλου, Θεσ/νίκη, σελ.241-246.

Zelefsky MJ, Scher HI, Forman JD et al (1989): Palliative hemiskeletal irradiation for widespread metastatic prostate cancer: a comparison of single dose and fractionated regimens. Int J Radiat Oncol Biol Phys 17:1281-1285.