

Καρκίνος του προστάτη και οστικές βλάβες

Κατερίνα Κατσαλήρα
Ρευματολόγος
Επ.Συνεργάτης ΕΕΠΜΣ

Ρόδος 25/4/2013

Σύγκρουση συμφερόντων

Conflict of interest

- Κανένα για αυτήν την ομιλία
- Εκπαιδευτικές-ερευνητικές-συμβουλευτικές επιχορηγήσεις την τελευταία διετία
- Abbott, Amgen-GSK, Leo, Φαρμασερβ-Lilly, MSD, Servier, Takeda-Nycomed

Επιδημιολογία

- Είναι **ο πιο συχνός** καρκίνος στους άνδρες, 22% (μετά το δέρμα)
 - Είναι η δεύτερη πιο συχνή αιτία θανάτου από καρκίνο
 - Στις ΗΠΑ μόνο το 2011 προσβλήθηκαν 240.890 άτομα και πέθαναν 33.720 από αυτόν
 - Στην Ευρώπη το 2008, 382.000 ασθενείς

Επιδημιολογία

- **Μείζονες παράγοντες κινδύνου**

- **Ηλικία** (ο ισχυρότερος παράγων, > 65 αλλά εμφανίζεται και σε ηλικίες 40-50)
- **Οικογενειακό ιστορικό** (διπλάσιος ο κίνδυνος για όσους έχουν αδελφό ή πατέρα με Ca)
 - *BRCA2 gene, HPCG (hereditary prostate cancer gene 1)*
- **Φυλή (μαύροι)** (έχουν 2.5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου)
- **Περιβαλλοντικοί** (κάπνισμα, διατροφή ; Παχυσαρκία ; δεν είναι γνωστό)

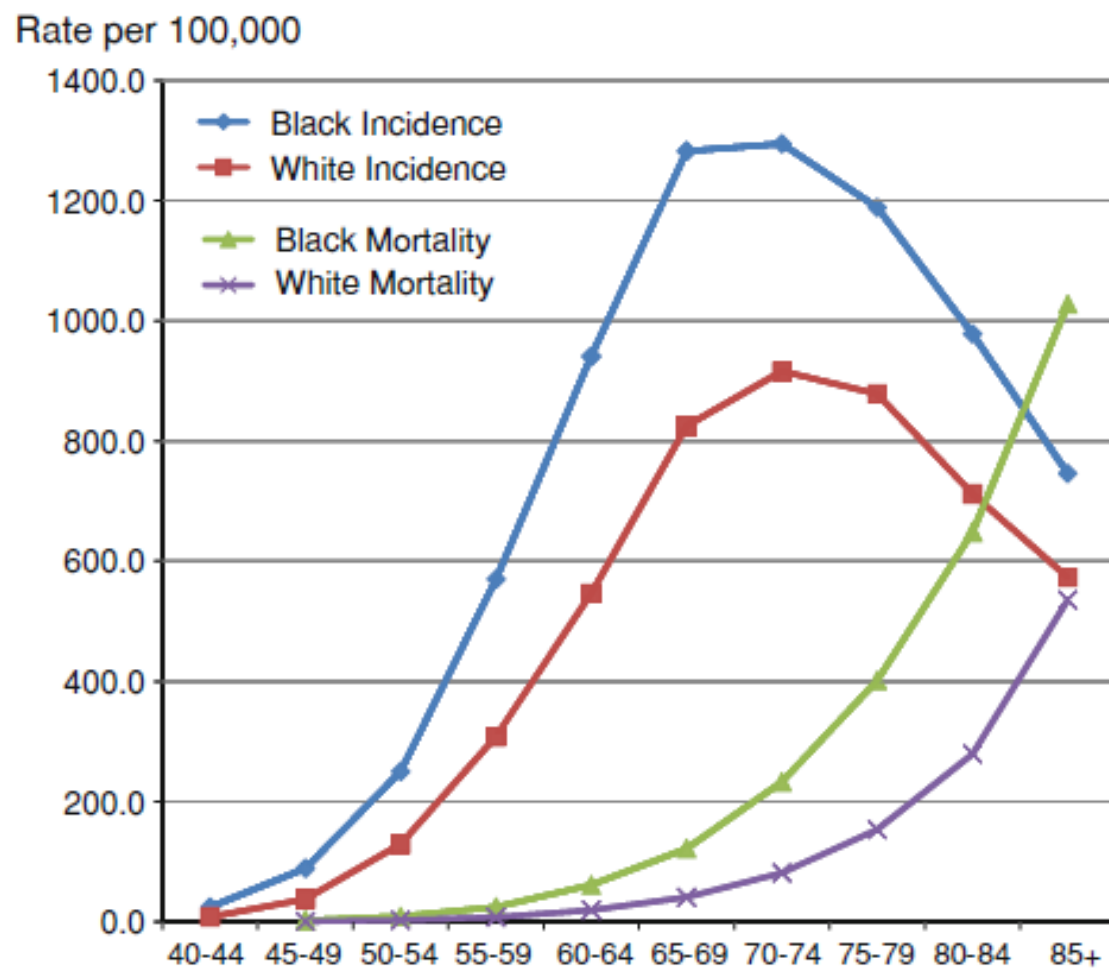
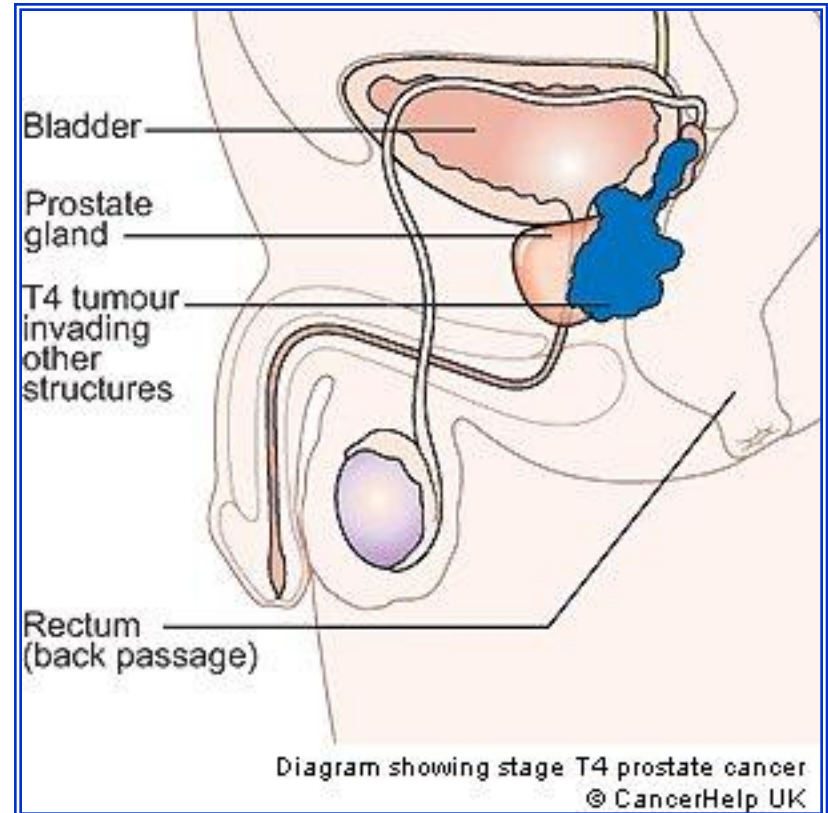
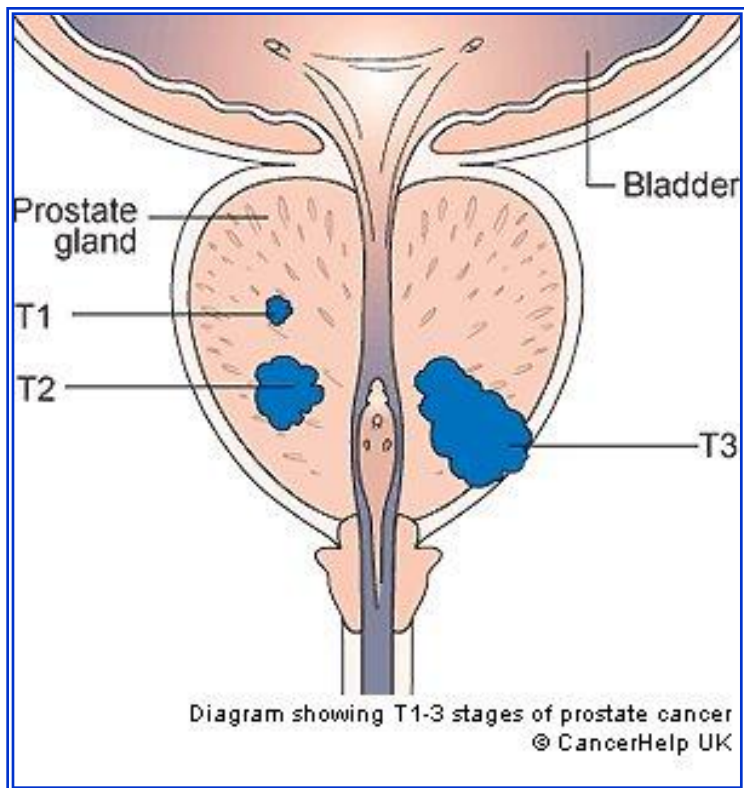


Fig. 2 Age-specific incidence and mortality rates for Black and White American men as measured in the National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results program for diagnosis or death between 2003 and 2007



- Στάδια T3 και T4 αναφέρονται ως τοπικά επεκτεταμένος καρκίνος του προστάτη
- το ποσοστό μετάστασης στους λεμφαδένες ~ 2.5% (20.789 ασθ. ΗΠΑ)

▪ *Abdolah et al.*

Επιδημιολογία

- Στάδιο κατά τη διάγνωση
 - Τοπική (I, II), Περιοχική (III, IV), Περιοχική (N1), Απομακρυσμένη (M1)
- Σήμερα, **η επιβίωση** (για τοπική και περιοχική νόσο) είναι 100% στην 5ετία και 82% στην 15ετία
- Στη **μεταστατική νόσο**, επιβιώνει λιγότερο από το 1/3 στην 5ετία.
- «Υπερδιάγνωση»..... (50-60%, *χρειάζονται καλύτερα διαγνωστικά κριτήρια*)

Μεταστατική νόσος στον καρκίνο του προστάτη

- **Καταβολισμός εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας**
 - *Από πρωτεάσες όπως MMP's και uPA*
- **PSA (prostate specific antigen)**
 - Παράγεται από τα προστατικά επιθηλιακά κύττ.
 - Καταβολίζει την ινωδονεκτίνη, βασική πρωτεΐνη της θεμέλιας ουσίας
- **Μεταφορά καρκινικών κυττάρων σε αγγεία**
 - *λόγω αύξησης της διαπερατότητας των επιθηλιακών κυττάρων*
 - *(e-cadherin)*

Μεταστατική νόσος

- **Εκλεκτικότητα προς το οστόν**
 - *Integrin-β1, Cadherin 11* «προάγουν» τις οστικές μεταστάσεις (υπερεκφράζονται στις μεταστάσεις αλλά όχι σε άλλους όγκους ή σε μη μεταστατικό Ca)
- **Τα καρκινικά κύτταρα αποχωρίζονται από το επιθήλιο → επιθηλιακή-μεσεγχυματική μετάβαση (epithelial-mesenchymal transition – EMT)**
 - Φιλικό προς το οστόν φαινότυπο
 - Γενετική προδιάθεση
 - Μικροπεριβάλλον όγκου
- **Κυκλοφορία → οστόν (νωρίς στο ενδόστεο) → περίοδος «ύπνου» χωρίς ή με ελάχιστο πολλ/σμό (~ 10 χρόνια)**
 - «αφύπνιση» ? *VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule from endothelial cells)*

“Vicious cycle” in bone metastasis

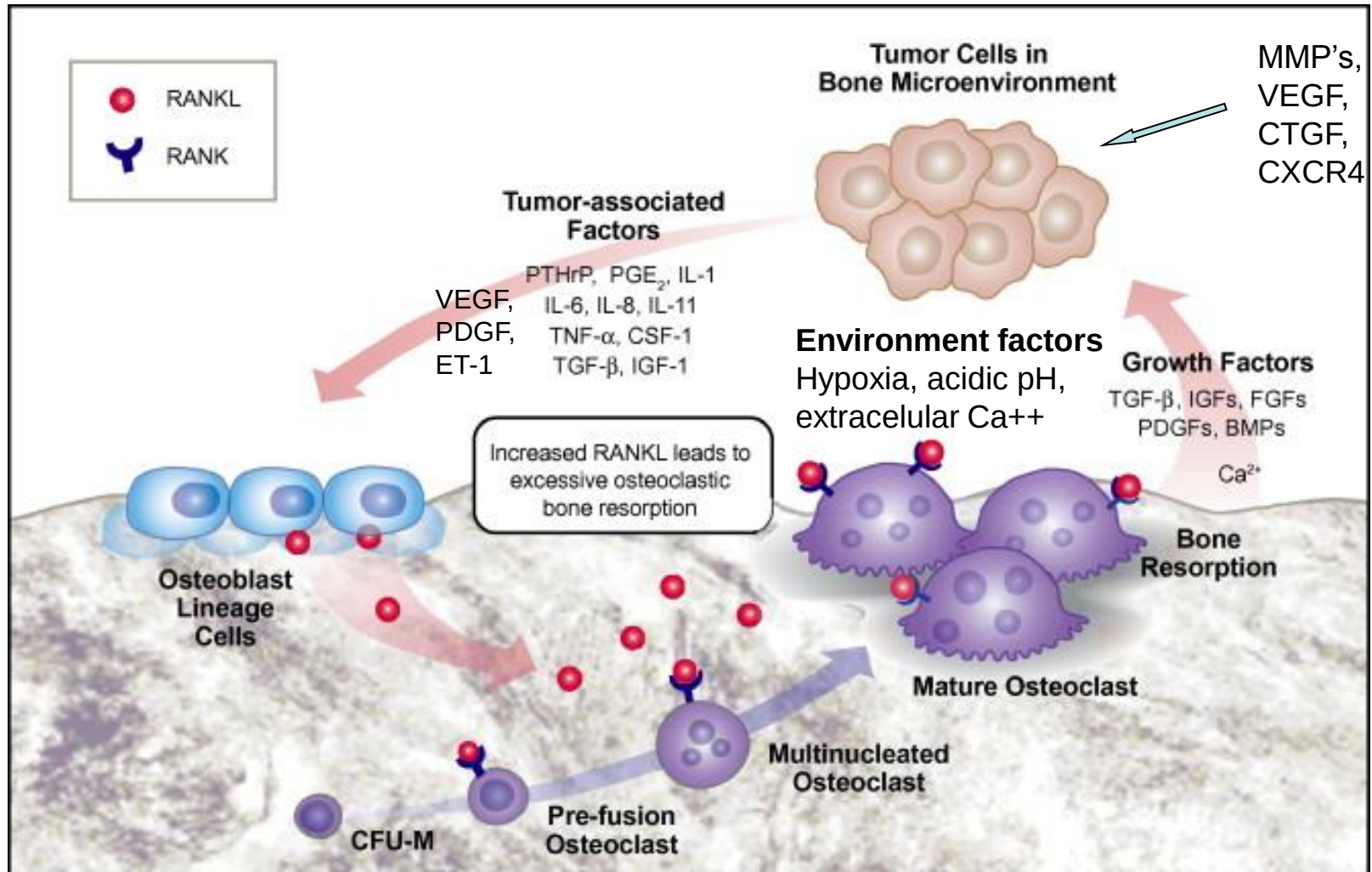


Table 1. Molecules Produced by Prostate Cancer Cells Involved in Bone Metastases

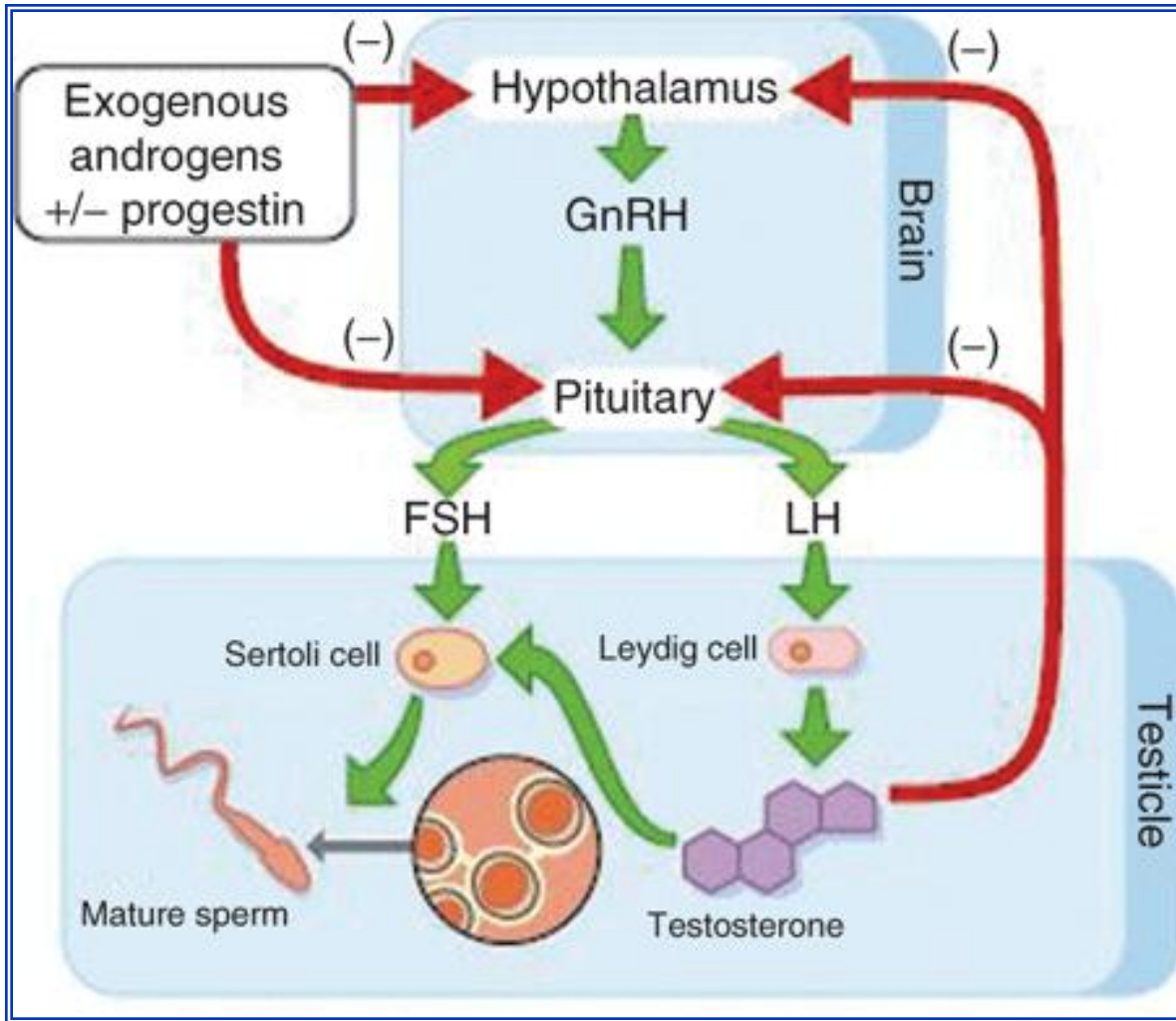
Molecules	Effects on Osteoblasts		
	Differentiation	Proliferation	Migration
ET1	✓	✓	
BMPs	✓		
IGF	✓	✓	
FGF	✓	✓	
MDA-BF-1	✓	✓	
PDGF		✓	
PSA		✓	✓
uPA	✓	✓	
VEGF	✓		
TGF- β		✓	
Wnt	✓		
PTHrP		✓	

ET1 indicates endothelin 1; BMP, bone morphogenetic protein; IGF, insulin-like growth factor; FGF, fibroblast growth factor; PDGF, platelet-derived growth factor; PSA, prostate-specific antigen; uPA, urokinase-type plasminogen activator; VEGF, vascular endothelial growth factor; TGF- β , transforming growth factor- β ; PTHrP, parathyroid-hormone-related protein.

BMP's : activate osteoblasts, enhance growth and aggressiveness of prostate cancer cells

uPA :serine protease : degradation of extracellular matrix→tumor cell invasion, stimulates osteoblast proliferation

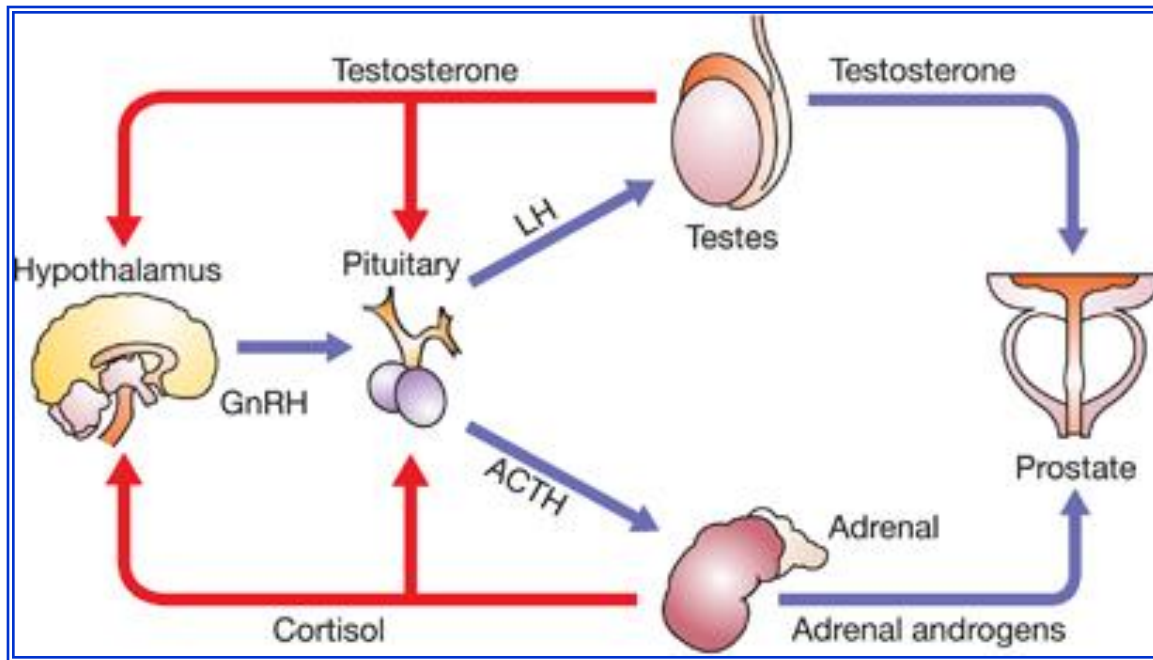
PSA (kalikrein serine protease : cleaves PTHrP to release fragments, activates osteoblast growth factors (TGFb)



↓ **testosterone**

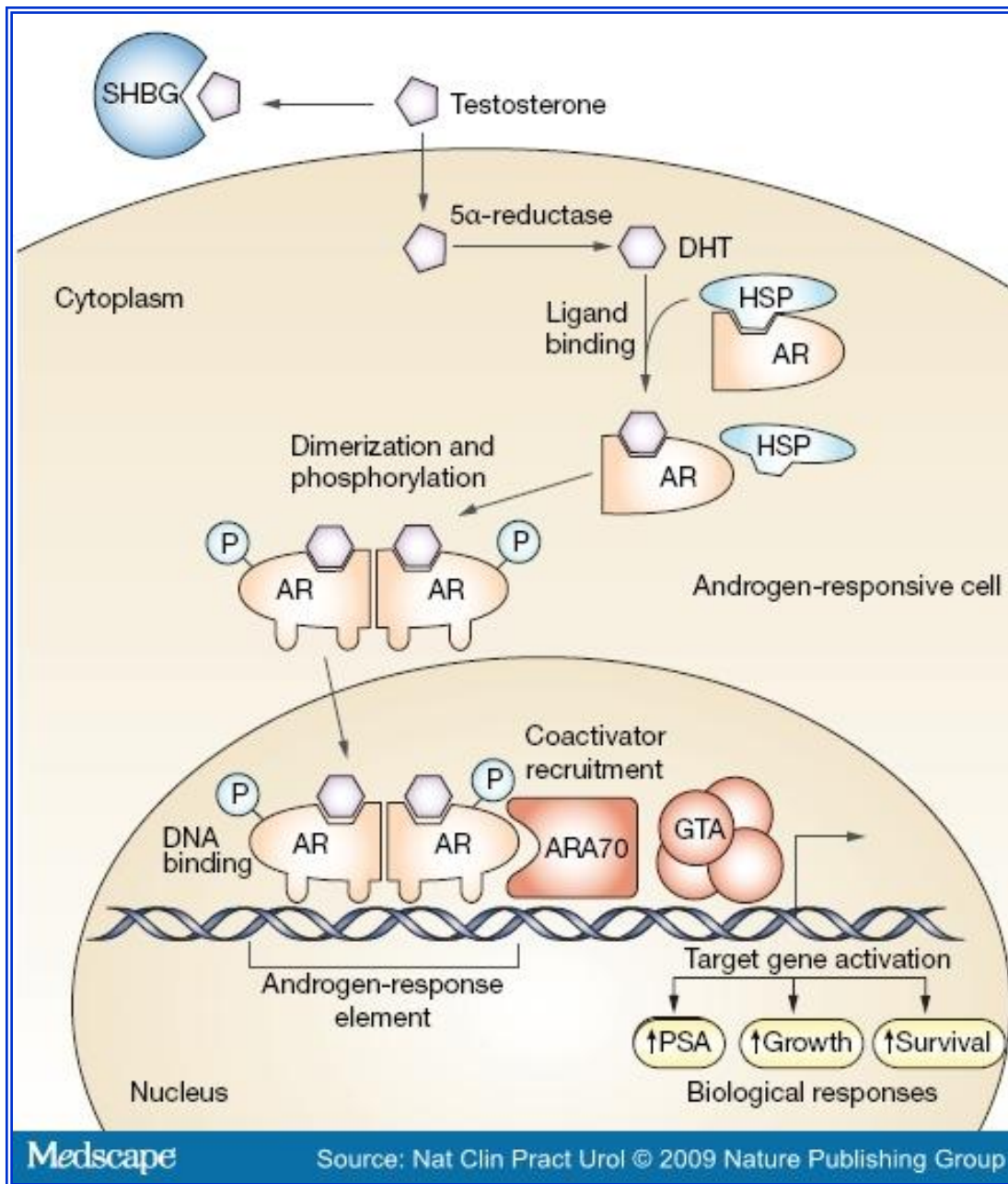
- GnRH agonists
- GnRH antagonists
- ADT (androgen deprivation therapy)
- Orchiectomy

- GnRH : gonadotropin releasing hormone
- LH : luteinizing hormone
- FSH : follicle stimulating hormone



- **GnRH agonists** → GnRH receptors → release of LH, FSH → increase in testosterone from Leydig cells → ↑ cancer growth → bone pain, bladder obstruction
- Αντένδειξη αρχικής θεραπείας σε ασθενείς με επώδυνες οστικές μεταστάσεις και αποφρακτικά προβλήματα (+ ADT therapy)
- 1 βδομάδα → υποστροφή GnRH υποδοχέων → ↓ FSH, LH → ↓ τεστοστερόνης σε 4 εβδομάδες
- *GnRh vs medical castration*

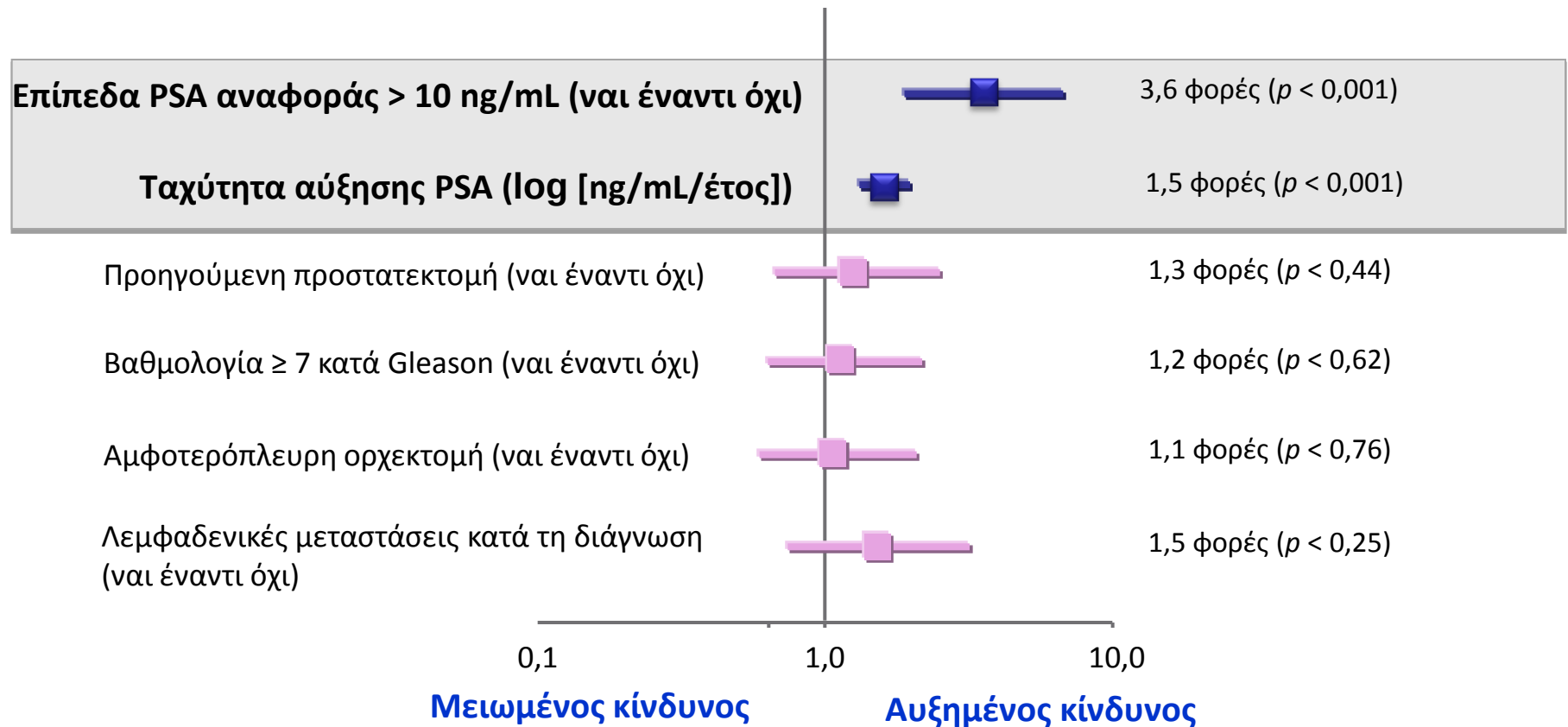
- **GnRH antagonists** (degarelix) ↓ testosterone
 - (phase III)
 - Αμφιλεγόμενη δράση στο PSA
- **ADT (androgen deprivation therapy)** → σύνδεση με υποδοχείς ανδρογόνων → αναστολή αλληλεπίδρασης με τεστοστερόνη
 - Δεν σταματούν τον άξονα υποθαλαμου-υπόφυσης
 - Δεν συνιστώνται ως μονοθεραπεία σε μη θεραπευμένους ασθενείς
- Στην έναρξη με GnRH agonists (disease flare)
- **IAD** (intermittent androgen deprivation) (PSA ≤ 4 ng/mL)
 - 6-12 months, PSA~50% of pretreatment
- **Orchectomy**



Οστική νόσος στον καρκίνο του προστάτη

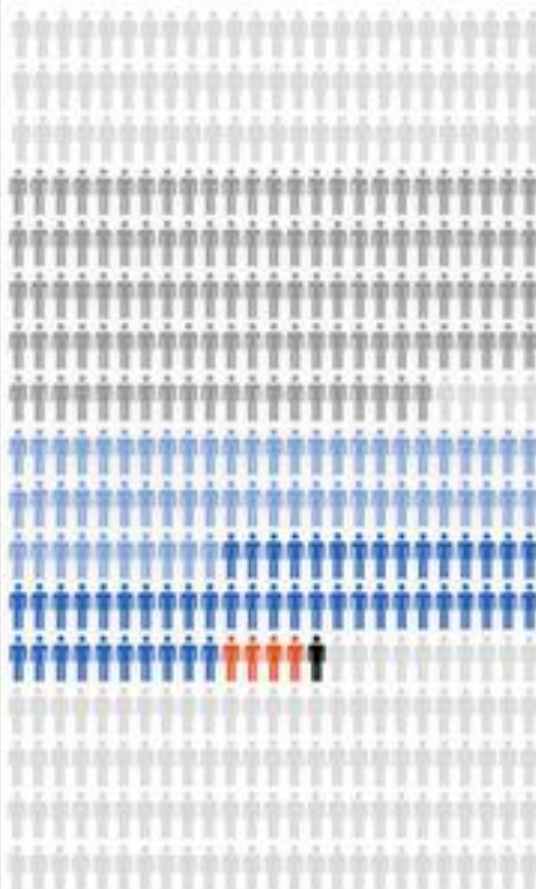
- Τα καρκινικά κύτταρα είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα στα ανδρογόνα
- Η σύνδεση των **ανδρογόνων** στον ανδρογονικό υποδοχέα (AR) και η μετάβαση στον πυρήνα, προκαλεί πολλαπλασιασμό και ελάττωση απόπτωσης των καρκινικών κυττάρων
- **IL-6, IGF-1** που παράγονται από καρκινικά κύτταρα, προάγουν τη δράση των ανδρογόνων (ακόμα και μετά από ορχεκτομή)

Τα επίπεδα PSA αναφοράς και η ταχύτητα αύξησης του PSA είναι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση οστικών μεταστάσεων



BENEFITS AND HARMS OF PSA SCREENING FOR PROSTATE CANCER

1,000 men ages 55-69 screened every 1-4 years for 10 years with a PSA test



1,000 men screened.

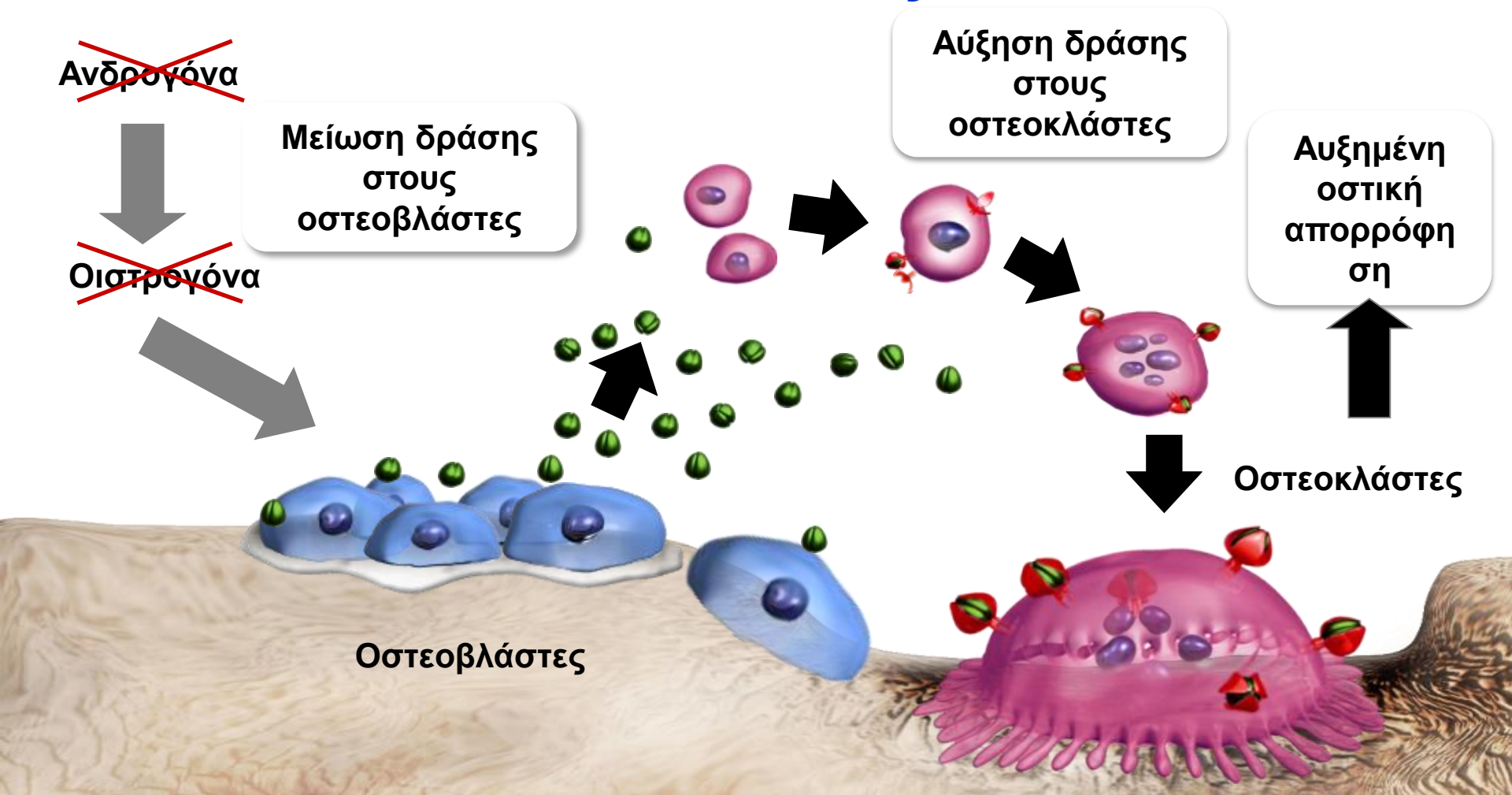
Of these:

100-120
get false-positive results that
may cause anxiety and lead to
biopsy
(Possible side effects of
biopsies include serious
infections, pain, and bleeding)

110
get a prostate cancer
diagnosis, and of these men:

- at least 50
will have treatment
complications, such as
infections, sexual
dysfunction, or bladder or
bowel control problems
- 4-5
die from prostate cancer
(5 die among men who do
not get screened)
- 0-1
death from prostate cancer
is avoided

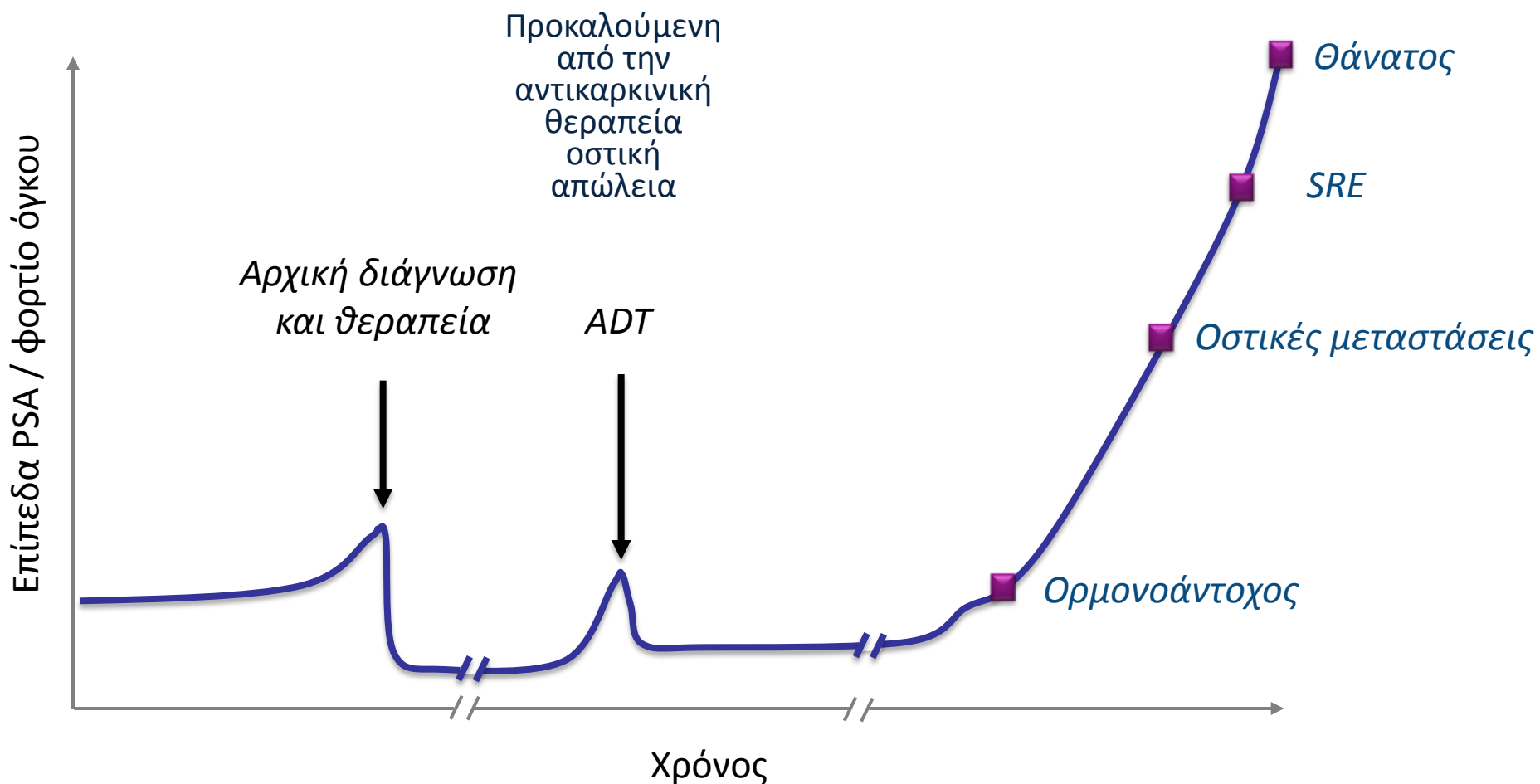
Η ADT μειώνει τη δραστηριότητα των οστεοβλαστών και αυξάνει την οστική απορρόφηση από τους οστεοκλάστες



Προκαλούμενη από ADT οστική απώλεια

- Σχετίζεται με αυξημένη οστική εναλλαγή
 - NTX, CTX, BALP, P1NP
- Προκαλεί εξάλειψη παραγωγής ανδρογόνων και μείωση τεστοστερόνης < 50ng/100ml
- Αυτό προκαλεί επιταχυνόμενη απώλεια BMD και αύξηση του κινδύνου κατάγματος
 - Ο κίνδυνος εμφάνισης καταγμάτων αυξάνεται με τη μεγαλύτερη διάρκεια χορήγησης της ADT
 - Ο κίνδυνος εμφάνισης καταγμάτων συμβάλλει σημαντικά στη νοσηρότητα που σχετίζεται με αυτή τη θεραπεία

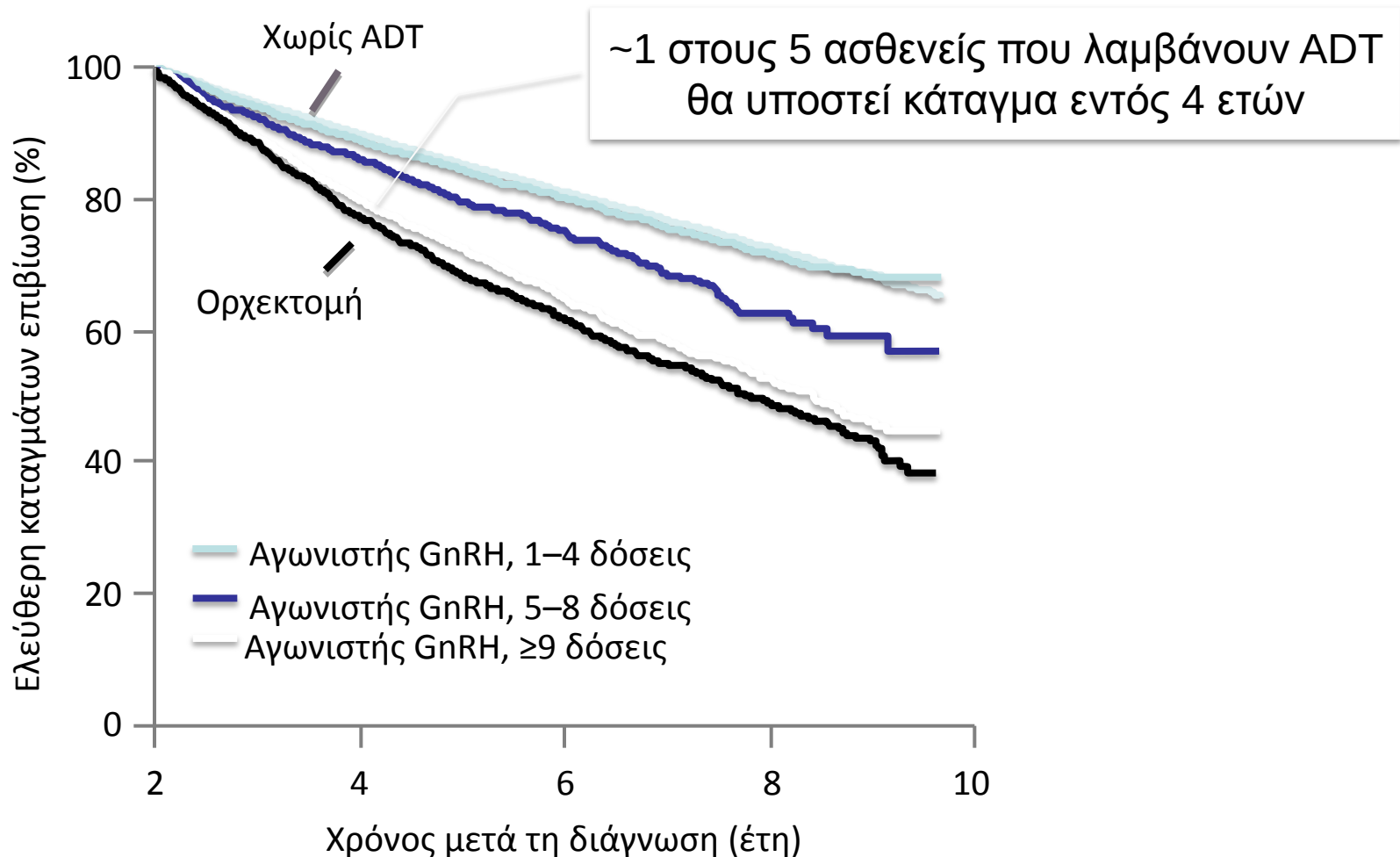
Ο σκελετός προσβάλλεται καθ' όλη τη διάρκεια της παρουσίας του καρκίνου του προστάτη



Επιδημιολογία

- **Ενας στους πέντε** άνδρες θα πάθει οστεοπορωτικό κάταγμα στη ζωή του
- Το $\frac{1}{4}$ όλων των οστεοπορωτικών καταγμάτων, συμβαίνει σε άνδρες
- **Η θνητότητα** μετά από κάταγμα ισχίου, φτάνει το **40%** στους άνδρες.
- Οι πιο **συχνές αιτίες** οστεοπόρωσης στους άνδρες :
 - Υπογοναδισμός
 - Χρόνια λήψη κορτικοειδών
 - Αλκοολισμός

Η ADT αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης κατάγματος

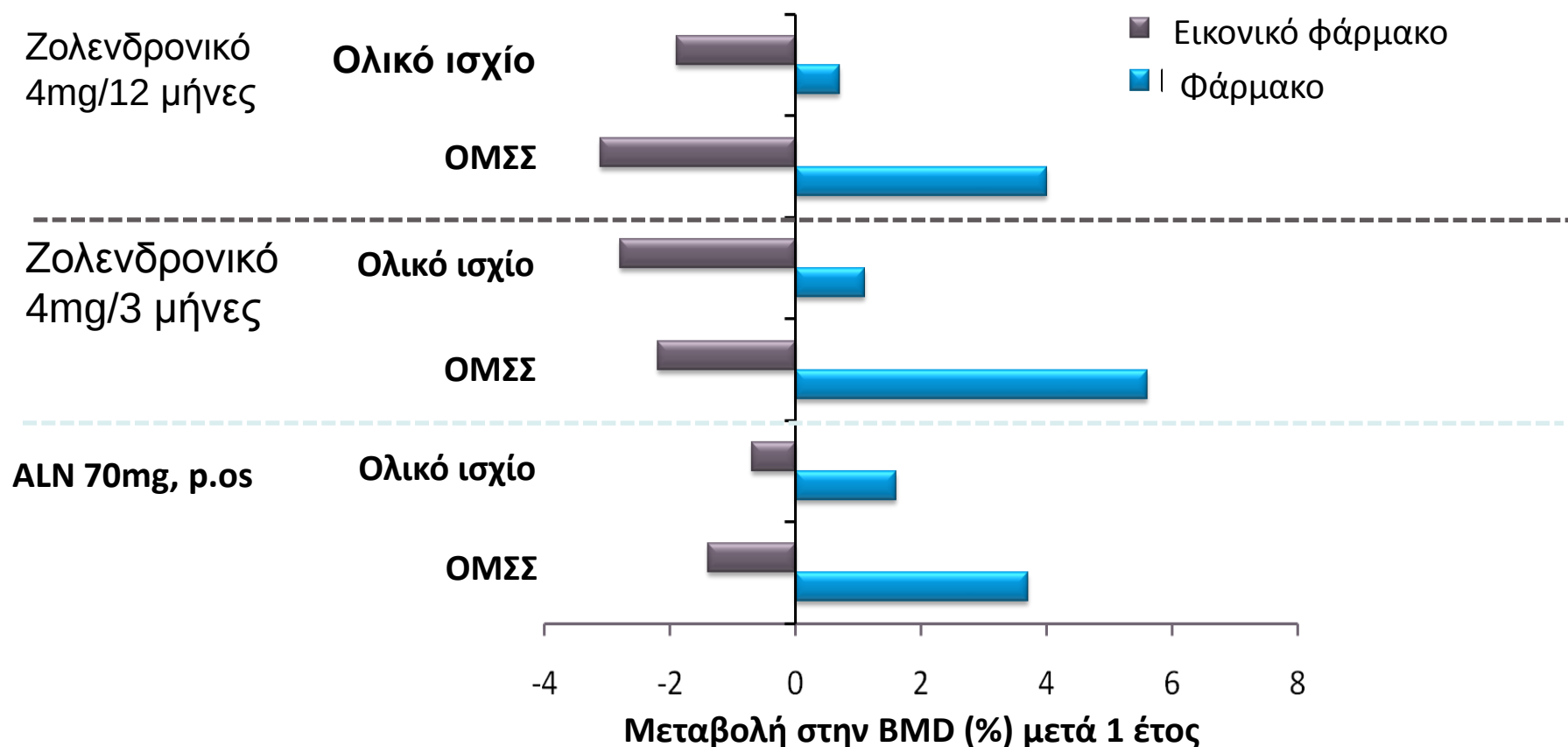


Επιπλοκές της ADT

- Εξάψεις
- Απώλεια libido, ανικανότητα
- Γυναικομαστία
- Αναιμία
- Αύξηση βάρους και μείωση μυϊκής μάζας (σαρκοπενία)
- Υπέρταση και διαβήτης
- Κόπωση, αδυναμία
- Διαταραχές ύπνου
- Οστεοπόρωση και κατάγματα
- (Νευρολογικές διαταραχές ;)

Θεραπεία οστικής απώλειας και πρόληψης καταγμάτων

- Διφωσφονικά (ζολενδρονικό, αλενδρονάτη)

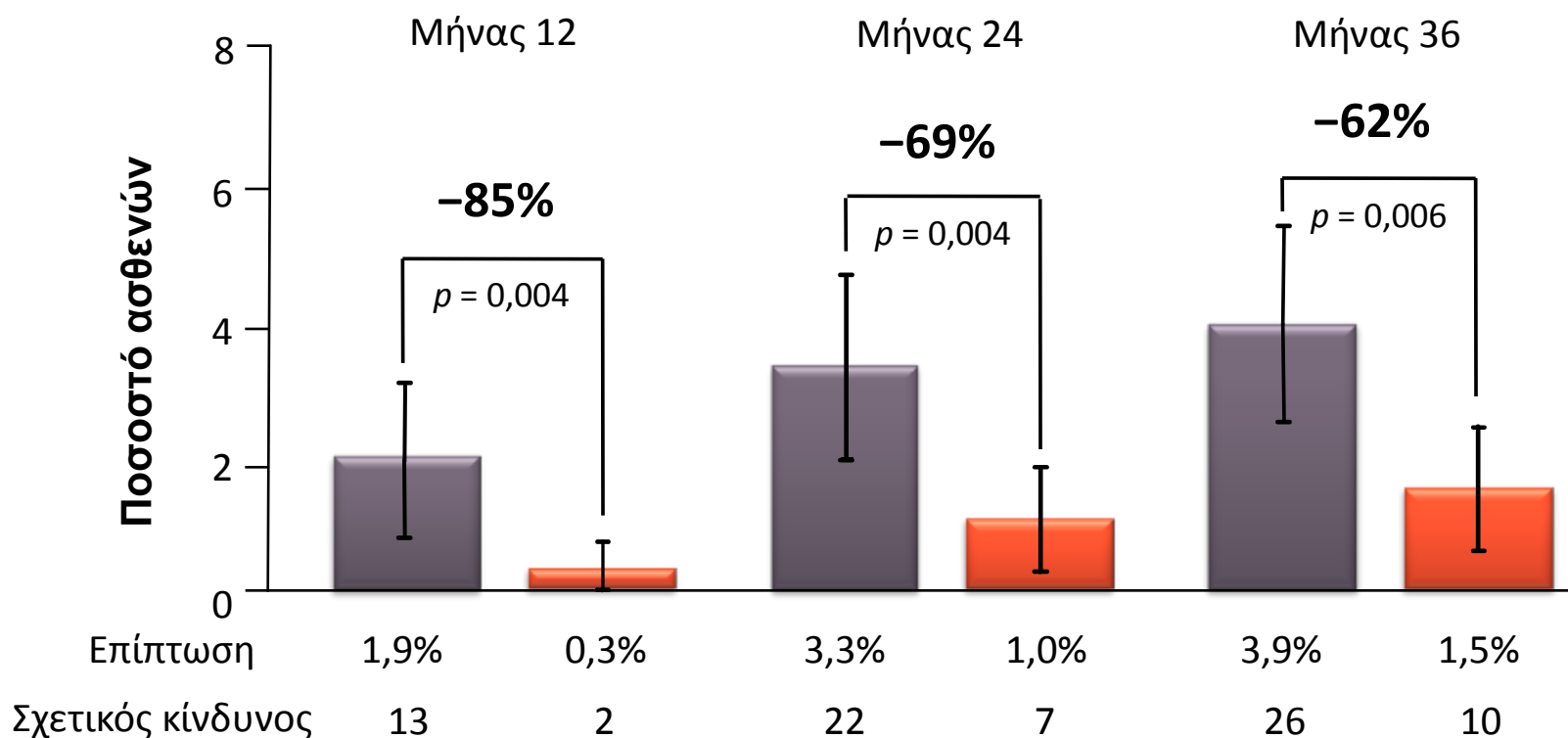


Θεραπεία οστικής απώλειας και πρόληψης καταγμάτων

Denosumab, MAb
έναντι RANKL

■ Εικ. φάρμακο (n = 673)

■ Denosumab (n = 679)



αντιμετώπιση της οστικής απώλειας σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με καρκίνο του προστάτη που λαμβάνουν ADT

Smith MR et al. N Engl J Med 2009;361:745–55.0000

Νεώτερες Θεραπείες

- Oral selective estrogen receptor modulator (SERM) (toremifene-phase III)
- Proto-oncogene tyrosine-protein kinase (SRC) inhibitor (dasatinib)
- Tyrosine kinase inhibitor (cabozantinib-XL184)
- Endothelin-A receptor antagonists (atrasertan, zibotentan)
- Alpha-emitting radium-223



FRAX®
Εργαλείο αξιολόγησης του κινδύνου κατάγματος του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας

Αρχική
Εργαλείο υπολογισμού ▼
Διαγράμματα
Συχνές ερωτήσεις
Βιβλιογραφικές Αναφορές
Ελληνικά ▼

Εργαλείο υπολογισμού

Παρακαλείστε να απαντήσετε στις παρακάτω ερωτήσεις για τον υπολογισμό της δεκαετούς πιθανότητας κατάγματος βάσει της οστικής πυκνότητας.

Χώρα: **Ελλάδα**
Ονομα/κωδικός:
[Σχετικό με τους περόγονους κώδων](#) ⓘ

Ερωτηματολόγιο:

Ελικίο (μεταξύ 40 και 90 ετών ή ημερομηνία γεννησης)

Ηλικία:
Ημερομηνία γέννησης: F M H

2. Φύλο: ☐ Άνδρας ☐ Γυναίκα

3. Βάρος (κιλά):

4. Ύψος (εκτοστά):

5. Προηγούμενο κάταγμα: ☒ Όχι ☐ Ναι

6. Ιστορικό κατάρματος ισχίου σε γυναικ: ☒ Όχι ☐ Ναι

7. Κάπνισμα: ☒ Όχι ☐ Ναι

8. Γλυκοκορτικοειδή: ☒ Όχι ☐ Ναι

9. Ρευματοειδής αρθρίτις: ☒ Όχι ☐ Ναι

10. Δεκαετής οστεοπόρωση: ☒ Όχι ☐ Ναι

11. 3 ή περισσότερες μόνες αλκοόλ ημερησίως: ☒ Όχι ☐ Ναι

12. DEXA συχνά μετράται (ετήσια):

Επιλέξτε DXA:
Καθαρισμός πεδίων
Υπολογισμός

Μετατροπή του βάρους

Λίβρες ➡ κιλά

Μετατροπή

Μετατροπή του ύψους

Ίντσες ➡ εκατοστά

Μετατροπή

00017227

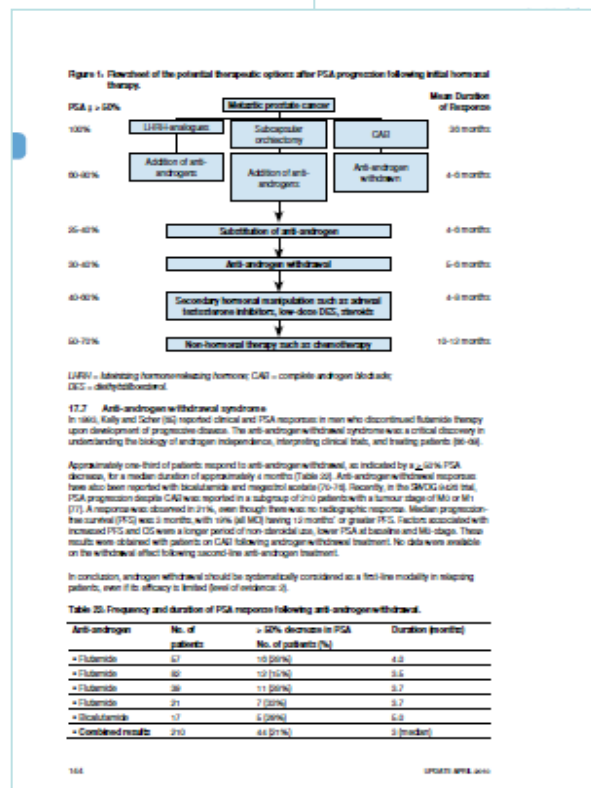
Άτομα με κίνδυνο κατάγματος που αξιολογήθηκαν από την 1η Απρ. 2012

Οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν αλλαγές στον τρόπο ζωής ως ένα πρώτο βήμα για την αντιμετώπιση του κινδύνου εμφάνισης καταγμάτων

- Πριν από την έναρξη μακροχρόνιας ADT
 - Ενθαρρύνετε τους ασθενείς να υιοθετήσουν αλλαγές στον τρόπο ζωής
 - Αύξηση της σωματικής δραστηριότητας, διακοπή του καπνίσματος, μείωση της κατανάλωσης αλκοόλ, επίτευξη φυσιολογικού σωματικού βάρους

Guidelines on Prostate Cancer

reich (chairman), M. Bolla, S. Joniau, V. Matveev, M.D. Mason, N. Mottet, H-P. Schmid, T. Wiegler, F. Zattoni

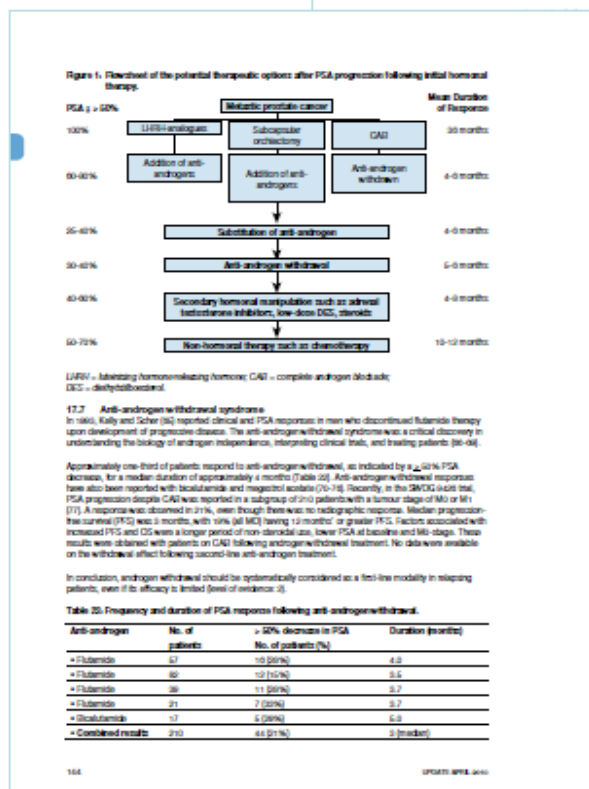


Οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν αλλαγές στον τρόπο ζωής ως ένα πρώτο βήμα για την αντιμετώπιση του κινδύνου εμφάνισης καταγμάτων

- Αξιολογείται η BMD μέσω DXA
- Συνιστάται πρόωρη θεραπεία όταν:
 - T-score < -2,5
 - T-score < -1 και παρουσία άλλων παραγόντων κινδύνου

Guidelines on Prostate Cancer

Lehman (chairman), M. Bolla, S. Joniau, V. Matveev, M.D. Mason, N. Mottet, H-P. Schmid, T. Wiegel, F. Zattoni



Η υγιεινή διατροφή και η άσκηση είναι σημαντικά αρχικά βήματα για την αντιμετώπιση του κινδύνου εμφάνισης καταγμάτων

- **Υγιεινή διατροφή σε ασβέστιο και βιταμίνη D¹**
 - Η συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη ασβεστίου θα πρέπει να είναι 1.000–1.200 mg
 - Οι τιμές 25-υδροξυβιταμίνης D3 στον ορό θα πρέπει να διατηρούνται σε επίπεδα ≥ 30 ng/mL
 - Εάν χρειαστεί, θα πρέπει να χορηγούνται συμπληρώματα χοληκαλσιφερόλης σε δόσεις 800–2.000 IU/ημέρα
- **Ασκήσεις με αντιστάσεις²**
- **Διακοπή του καπνίσματος¹**
- **Αποφυγή υπερβολικής πρόσληψης αλκοόλ¹**

1. Ebeling PR. *N Engl J Med* 2008;358:1474–82.

2. Benton MJ, White A. *J Community Health Nurs* 2006;23:201–11.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ

