

Leczenie przeciwandrogenowe chorych na raka gruczołu krokowego: spodziewane działania niepożądane i ich zwalczanie

Howard S. Kim, Stephen J. Freedland

Current Opinion in Supportive and Palliative Care 2010, 4: 147-152.

CEL PRACY

Standardową metodą postępowania u chorych na raka gruczołu krokowego z przerzutami lub nawrotowego jest zastosowanie leczenia przeciwandrogenowego (androgen deprivation therapy, ADT). ADT skutecznie hamuje rozwój choroby, powoduje jednak występowanie wielu działań niepożądanych, których lekarze i chorzy powinni być świadomi. Poniżej omówiono spodziewane działania niepożądane i możliwości ich zwalczania.

OSTATNIE ODKRYCIA

Pod wpływem ADT zmniejszają się stężenia testosteronu i estrogenów w surowicy, w wyniku czego następują zaburzenia w funkcjonowaniu organizmu, zwiększa się ryzyko złamań kości, powstania insulinooporności oraz niekorzystnego profilu lipidów. Wiele badań dotyczyło zależności między ADT a umieralnością z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego, nie uzyskano jednak pewnych dowodów na występowanie takiego związku.

W przeprowadzonych ostatnio dwóch odrębnych badaniach wykazano możliwość wykorzystania przeciwciała monoklonalnego, denozumabu, oraz wybiórczego modulatora receptora estrogenowego, cytrynianu toremifenu, w celu zmniejszenia częstości złamań kości u mężczyzn poddawanych ADT.

PODSUMOWANIE

Przedstawiając praktykującym lekarzom piśmiennictwo poświęcone ADT, autorzy mają nadzieję na zminimalizowanie negatywnego fizycznego i psychologicznego wpływu na chorych działań niepożądanych powodowanych przez leki. Lekarze powinni znać stanowisko przyjęte niedawno przez interdyscyplinarny zespół doradczy, zgodnie z którym nie ma wskazań do przeprowadzania oceny układu sercowo-naczyniowego przed rozpoczęciem stosowania ADT. Należy też informować lekarzy o ostatnich postępach w zapobieganiu złamaniom kręgosłupa u mężczyzn poddanych ADT.

SŁOWA KLUCZOWE

leczenie przeciwandrogenowe, hormony, rak gruczołu krokowego

Dr Kim,

Department of Surgery (Urology),
Durham Veterans Affairs Medical
Center i Duke Prostate Center,
Duke University School
of Medicine,
Durham, Karolina Północna,
Stany Zjednoczone.

Dr Freedland,

Department of Surgery (Urology),
Durham Veterans Affairs Medical
Center i Duke Prostate Center
oraz Department of Pathology,
Duke University School
of Medicine,
Durham, Karolina Północna,
Stany Zjednoczone.

Adres do korespondencji:

Stephen J. Freedland, Departments
of Surgery (Urology) and Pathology,
Duke University School
of Medicine,
Box 2626 DUMC, 551 Research
Drive, Room 475, Durham,
NC 27710, USA;
e-mail: steve.freedland@duke.edu

WPROWADZENIE

Rak gruczołu krokowego (prostate cancer, PCa) jest najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn, występującym w ciągu życia u jednego na sześciu spośród nich. Tylko w 2009 r. PCa stanowił około 25% wszystkich nowo rozpoznanych nowotworów złośliwych i był przyczyną 10% zgonów z powodu wszystkich nowotworów wśród mężczyzn.¹ Powszechnie stosowane metody postępowania u chorych na raka ograniczonego do gruczołu krokowego polegają na aktywnej obserwacji, wykonaniu prostatektomii radykalnej, napromienianiu wiązkami zewnętrznymi, stosowaniu brachyterapii lub krioblacji.² Mimo leczenia w niektórych przypadkach utrzymuje się zwiększone stężenie swoistego antygenu sterczowego (prostate-specific antigen, PSA) lub dochodzi do nawrotu biochemicznego i w takiej sytuacji konieczne jest podjęcie dodatkowych działań.

Leczenie przeciwandrogenowe (androgen deprivation therapy, ADT), tj. kastracja farmakologiczna lub usunięcie obu jąder, jest powszechnie przyjętą metodą postępowania u chorych na PCa nawrotowego lub z przerzutami odległymi.^{3,4} Kastracja farmakologiczna polega najczęściej na zastosowaniu agonisty hormonu uwalniającego gonadotropinę (gonadotropin-releasing hormone, GnRH), np. leuprolidu, gozereliny lub tryptoreliny.⁵ Zwiększenie stężenia GnRH w surowicy pod wpływem działania tych leków hamuje uwalnianie hormonu folikulotropowego i hormonu luteinizującego z przysadki mózgowej oraz bardzo wyraźnie zmniejsza wytwarzanie testosteronu w jądrach.⁶ Agonista GnRH kojarzony jest niekiedy z doustnym antyandrogenem, np. flutamidem lub bikalutamidem, z intencją uzyskania całkowitej blokady androgenowej (combined androgen blockade, CAB). Antyandrogeny hamują wiązanie testosteronu z jego receptorem. Alternatywnie, już dostępny antagonist GnRH, degarelik, bezpośrednio hamuje aktywność GnRH, zmniejszając wytwarzanie testosteronu. Ponieważ testosteron jest nieodłącznym czynnikiem sprzyjającym wzrostowi tkanki gruczołu krokowego zarówno prawidłowej, jak i zmienionej nowotworowo, ADT jest bardzo skuteczną metodą leczenia chorych na zaawansowanego PCa.⁷ Leczenie nie jest jednak pozbawione wad, ponieważ ADT skutkuje wieloma działaniami niepożądanymi wtórnymi do zmniejszenia stężeń testosteronu i estrogenów. Należą do nich głównie przyrost masy ciała, uderzenia gorąca,⁸⁻¹⁰ utrata popędu płciowego^{8,11} oraz zwiększone ryzyko złamań kości.^{12,13} Stwierdzono też, że ADT zwiększa insulinooporność i zagrożenie rozwojem cukrzycy,^{14,15} co może zwiększać ryzyko wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego,¹⁶⁻¹⁸ choć zjawisko to jest poważnie kwestionowane.^{19,20,21}

Wprawdzie od 1994 r. umieralność z powodu PCa stopniowo się zmniejsza, oszacowano jednak, że w ciągu ostatnich 20 lat liczba mężczyzn chorujących na ten nowotwór zwiększyła się o ponad 50%.²² Być może zatem podobnie zwiększy się również liczba chorych

poddawanych ADT, zwłaszcza że coraz częściej wskazaniami do takiego leczenia jest zwiększenie stężenia PSA po prostatektomii radykalnej lub radioterapii.²³ Dlatego ważną staje się ponowna analiza działań niepożądanych wywołanych przez ADT oraz możliwości ich zwalczania. Ułatwi to urologom prowadzenie leczenia takich chorych.

TESTOSTERON

Podobnie jak obustronna orchidektomia, ADT powoduje zmniejszenie stężenia testosteronu w surowicy o 95% zarówno po zastosowaniu monoterapii agonistą GnRH, jak i CAB.^{8,15,24} Jednocześnie zmniejsza się stężenie estrogenów w surowicy, ponieważ w tkankach organizmu testosteron fizjologicznie ulega konwersji do estradiolu pod wpływem enzymu aromatazy. Ponieważ testosteron i estrogeny odgrywają odmienną rolę fizjologiczną u mężczyzn, zmniejszenie stężeń obu tych hormonów przyczynia się do wystąpienia działań niepożądanych ADT. Poniżej zostały omówione główne objawy niedoboru testosteronu, a następnie skutki niedoboru estrogenów i zwiększenia stosunku estrogenów do testosteronu.

Zwiększenie masy tłuszczowej, zmniejszenie beztłuszczowej masy ciała

Androgeny sprzyjają zwiększeniu beztłuszczowej masy ciała i zmniejszeniu masy tłuszczowej.²⁶ Dowodzi tego stosowanie steroidów anabolicznych przez niektórych współczesnych sportowców w celu uzyskania przewagi nad rywalami. U mężczyzn przyjmujących ADT zmniejszenie stężenia testosteronu do wartości kastracyjnych wywiera działanie odwrotne, przyczyniając się do rozwoju otyłości i utraty masy mięśniowej. W kilku badaniach Smith i wsp.²⁷⁻²⁹ oceniali zmiany ilościowe w budowie ciała wywołane przyjmowaniem ADT. Stwierdzono, że trwające 11-12 miesięcy leczenie agonistą GnRH powoduje przyrost masy tłuszczowej o 7-11% i zmniejszenie beztłuszczowej masy ciała o 2-4%. Dokładniejsza analiza zmian w budowie ciała ujawniła, że tłuszcz odkłada się głównie w tkance podskórnej, w mniejszym stopniu zaś w jamie brzusznej.^{27,28} Ponadto zmiany w rozkładzie masy tłuszczowej i beztłuszczowej są wyraźniejsze w kończynach górnych i dolnych niż w obrębie tułowia.²⁴ Ostatecznie wszystkie te wahania przyczyniają się do zwiększenia całkowitej masy ciała mężczyzn poddawanych ADT średnio o 2,4%.^{27,30} Zmiany pojawiają się już po 3 miesiącach leczenia,^{15,31} a w jego dalszym okresie nie zmieniają się znacząco.^{29,30}

Niewiele wiadomo o możliwościach zapobiegania utracie beztłuszczowej masy ciała i przyrostowi masy tłuszczowej u mężczyzn stosujących ADT. W co najmniej jednym badaniu prospektywnym oceniano wpływ 3-miesięcznego wykonywania ćwiczeń wytrzymałościowych przez chorych otrzymujących ADT, nie stwierdzając

jednak różnic dotyczących masy ciała, obwodu w talii ani liczby fałdów skórnych między grupami badaną a kontrolną. Wykazano jednak, że mężczyźni, którzy ćwiczyli, rzadziej odczuwali zmęczenie podczas wykonywania codziennych czynności i lepiej oceniali swoją jakość życia niż mężczyźni z grupy kontrolnej.³² Trudno też przewidzieć, u których chorych stosowanie ADT wywoła następstwa metaboliczne. Tylko w pojedynczym, niewielkim badaniu stwierdzono, że przyrost masy ciała w trakcie stosowania ADT nie powodował występowania objawów klinicznych.

Insulinooporność i cukrzyca

Testosteron jest ściśle związany z wrażliwością na insulinę. Zależność ta odnosi się do wszystkich mężczyzn. W dużej metaanalizie stwierdzono, że dużym stężeniem testosteronu towarzyszyło zmniejszenie ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2.³³ Nic więc dziwnego, że ADT zwiększa stężenia insuliny i glukozy w surowicy. W badaniu przeprowadzonym z udziałem 53 chorych poddawanych ADT stwierdzono zwiększenie stężeń glukozy i insuliny w surowicy odpowiednio o 27 i 88% w porównaniu z obserwowanymi u mężczyzn nieleczonych.¹⁴ W tym samym badaniu punktacja w homeostatycznym modelu insulinooporności (homeostatic model of insulin resistance, HOMA_{IR}) wyniosła dla poddawanych ADT 17 w porównaniu do 6 w grupie nielezionej. W badaniu prospektywnym w grupie 22 chorych leczonych agonistą GnRH mediana stężenia insuliny w surowicy zwiększyła się po 3 miesiącach o 64%,³¹ natomiast w podobnym doświadczeniu stosowanie CAB powodowało zmniejszenie punktacji HOMA_{IR} o 12,9% po 3 miesiącach.¹⁵

W kilku większych badaniach obserwacyjnych stwierdzono częstsze występowanie cukrzycy u mężczyzn poddawanych ADT w porównaniu z grupą kontrolną, w której nie stosowano tego typu leczenia. Keating i wsp.^{17,34} oraz Alibai i wsp.¹⁹ przeprowadzili wspólnie trzy duże badania kohortowe, podczas których leczenie agonistą GnRH znacząco zwiększało ryzyko wystąpienia cukrzycy o 16-44%.^{17,19,34} Biorąc pod uwagę dane epidemiologiczne, autorzy niniejszego artykułu sugerują celowość traktowania chorych poddawanych ADT jako osób obciążonych dużym ryzykiem zachorowania na cukrzycę. Warto ich zachęcać do ćwiczeń i innych działań mających na celu zmniejszenie masy ciała. Udowodniono bowiem, że są to czynniki mogące zapobiegać rozwojowi cukrzycy u chorych zagrożonych. Nie wiadomo, czy takie działania ograniczają zachorowania na cukrzycę wśród chorych rozpoczynających stosowanie ADT, mało prawdopodobne jednak, by okazały się one szkodliwe.

Utrata popędu płciowego i zaburzenia wzdru prącia

Mężczyźni stosujący ADT często zgłaszają również upośledzenie sprawności seksualnej polegające na utracie popędu płciowego lub zaburzeniach wzdru prą-

cia. Zagadnienie to oceniano w co najmniej dwóch badaniach retrospektywnych. W jednym z nich stwierdzono, że wśród mężczyzn zgłaszających zainteresowanie aktywnością seksualną przed leczeniem u 51% po rozpoczęciu stosowania ADT zainteresowanie to minęło, a w sumie u 73% zmniejszyło się. Ponadto u 69% mężczyzn z wyjściowo prawidłową potencją przed ADT, po włączeniu leczenia pojawiły się zaburzenia wzdru prącia.¹¹ W innej ankiecie przeprowadzonej wśród mężczyzn otrzymujących od roku agonistę GnRH 81% ankietowanych zgłosiło utratę zainteresowania aktywnością seksualną.⁸ Wśród metod leczenia chorych z utratą popędu płciowego lub zaburzeniami wzdru prącia można wyróżnić farmakoterapię (np. inhibitorami fosfodwuesterazy typu 5), wstrzykiwanie do ciał jamistych leków o działaniu naczynioruchowym (np. alprostadylu), zastosowanie urządzeń próżniowych lub wszczępienie protez ciał jamistych. Inne możliwości to wykorzystywanie alternatywnych metod podawania ADT, np. z przerwami, albo stosowanie dużych dawek bikalutamidu (tj. monoterapii antyandrogenem).

ESTROGENY

U mężczyzn rutynowo występuje konwersja testosteronu do estradiolu. Proces ten odbywa się pod wpływem aromatazy i ma na celu spełnienie kilku kluczowych zadań, takich jak utrzymanie integralności kości oraz zapewnienie prawidłowego profilu tłuszczów. U mężczyzn poddawanych ADT dochodzi do zmniejszenia stężenia estrogenów w surowicy, choć w mniejszym stopniu niż ma to miejsce w przypadku testosteronu. W kilku badaniach prospektywnych wykazano, że leczenie agonistą GnRH zmniejsza stężenie estradiolu w surowicy o 77%,^{8,27} a stosowanie CAB o 71% w porównaniu z wynoszącą 95% redukcją stężenia testosteronu w surowicy pod wpływem ADT.

Zmniejszenie gęstości mineralnej kości i zwiększenie ryzyka złamań kości

Zarówno u kobiet po menopauzie, jak i u mężczyzn otrzymujących ADT, zmniejszenie stężenia estrogenów w surowicy wyraźnie przyspiesza osteoporozę. Niedobory hormonów płciowych nasilają wprawdzie powstawanie zarówno osteoklastów, jak i osteoblastów, resorpcja kości następuje jednak szybciej niż jej tworzenie, co ostatecznie powoduje zmniejszenie gęstości mineralnej kości. Ponadto niedobór estrogenów hamuje apoptozę osteoklastów, co przekłada się na przedłużenie ich żywotności i sprzyja procesowi niszczenia kości.³⁶

Już nawet 9-miesięczne stosowanie ADT zmniejsza gęstość mineralną kości (bone mineral density, BMD) w zakresie odcinka bliższego kości udowej, kręgosłupa, kości całego ciała i kończyny górnej odpowiednio o 1,5, 3,9, 2,4

oraz 1,3%.²⁴ Tempo utraty BMD ma charakter liniowy i nie zależy od tego, czy leczenie dopiero rozpoczęto, czy jest ono długotrwałe.²⁹ Czas trwania ADT znacząco koreluje ze zwiększeniem ryzyka złamań kości, których występowanie w ciągu 5 lat od rozpoczęcia leczenia opisywano u 19% mężczyzn.¹² Co gorsza, złamanie kości u mężczyzn stosujących ADT koreluje ujemnie z ich przeżyciem.¹³ Wśród czynników ryzyka złamań kości wymienia się rasę białą, prawidłową lub zmniejszoną wartość wskaźnika masy ciała (body mass index, BMI), a także liczbę dawek ADT i czas trwania leczenia.¹²

W zakończonym niedawno badaniu klinicznym stwierdzono, że denozumab, przeciwciało monoklonalne przeciw ligandowi receptora aktywatora czynnika jądrowego κ B (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANK ligand), może być przydatny w zapobieganiu utracie BMD u mężczyzn poddawanych ADT z powodu PCa bez przerzutów. Smith i wsp.³⁷ stwierdzili, że 2-letnie leczenie denozumabem zwiększyło BMD w lędźwiowym odcinku kręgosłupa o 5,6% w przeciwieństwie do redukcji BMD o 1,0% w grupie placebo. Po ponad 3 latach obserwacji wykazano zmniejszenie częstości występowania nowych złamań kręgow u mężczyzn (1,5 vs 3,9% w grupie placebo). W innym badaniu klinicznym Smith i wsp. stwierdzili również znaczące zwiększenie wartości BMD w kręgosłupie lędźwiowym, bliższym odcinku kości udowej oraz całej kości udowej wśród mężczyzn poddawanych ADT, u których zastosowano cytrynian toremifenu. Po ponad 2 latach obserwacji leczenie toremifemem zmniejszyło częstość występowania nowych morfometrycznych złamań kręgosłupa o 53%.³⁸ Chociaż denozumab i toremifenu wydają się znakomicie zapobiegać utracie masy kostnej u mężczyzn poddawanych ADT, nie zostały dotąd zarejestrowane przez Food and Drug Administration (FDA). Dlatego obecne zalecenia dotyczące przeciwdziałania utracie masy kostnej podczas stosowania ADT polegają na przyjmowaniu wapnia lub witaminy D przez wszystkich mężczyzn oraz podawaniu bisfosfonianów mężczyznom, u których udokumentowano niewielkie wartości gęstości mineralnej kości.

Profil lipidów i ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego

Zmniejszenie stężenia estrogenów w surowicy może również skutkować zmianą profilu lipidów u mężczyzn otrzymujących ADT. W dwóch odrębnych badaniach prospektywnych stwierdzono, że leczenie leuprolidem zwiększa stężenia w surowicy tzw. dobrego cholesterolu, lipoprotein o dużej gęstości (high-density lipoprotein, HDL), o 11,3 i 9,7%,^{27,28} a zmiana ta następuje już po 3 miesiącach leczenia. W pierwszym z tych badań, oceniającym 40 chorych na PCa bez przerzutów, wykazano też znamienne statystycznie zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (o 9%), tzw. złego cholesterolu, lipoprotein o małej gęstości (low-density lipoprotein, LDL) (o 7,3%)

oraz triglicerydów (26,5%) w czasie ponad 11-miesięcznej obserwacji.²⁷ Badania prowadzone z udziałem chorych poddanych całkowitej blokadzie androgenowej przyniosły podobne wyniki, bowiem po 3 miesiącach stężenie cholesterolu całkowitego zwiększyło się o 9,4%, a stężenie HDL o 9,9%.¹⁵

Zmiana profilu lipidów w połączeniu ze zwiększeniem częstości występowania otyłości i cukrzycy wśród mężczyzn poddawanych ADT wzbudziła dyskusję na temat wpływu leczenia na zapadalność i umieralność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego. Keating i wsp.^{17,34} przeprowadzili dwa zbliżone badania obserwacyjne w populacjach chorych rejestrowanych w Medicare¹⁷ oraz Veterans Health Administration.³⁴ Stwierdzono dodatnią korelację między stosowaniem agonisty GnRH a występowaniem choroby wieńcowej, zawału mięśnia sercowego oraz nagłego zgonu sercowego. Wyniki zgromadzone w bazach danych badań Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor (CaPSURE) i Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) przyniosły podobne wnioski. Tsai i wsp.¹⁸ wykazali znamienne zwiększenie ryzyka zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych wśród chorych poddawanych ADT, a Saigal i wsp.³⁹ zwiększone ryzyko zachorowań. D'Amico i wsp.⁴⁰ przeanalizowali dane pochodzące z trzech randomizowanych badań i stwierdzili, że przyjmowanie ADT przez pół roku zwiększa liczbę zgonów z powodu zawału mięśnia sercowego. Częstość występowania zdarzeń w tym badaniu była jednak zbyt mała dla uzyskania odpowiedniej mocy statystycznej.

Praktykujący lekarze powinni z pewnym krytycyzmem podchodzić do przedstawionych wyników badań. Po pierwsze nie wiadomo, czy ADT jest rzeczywiście bezpośrednią przyczyną opisanych zdarzeń. Być może stosowanie ADT jedynie nasila wpływ występujących wcześniej czynników ryzyka, które ujawniają się dopiero po rozpoczęciu leczenia. Ponadto w co najmniej trzech badaniach nie stwierdzono zależności między stosowaniem ADT a zwiększeniem umieralności z powodu chorób sercowo-naczyniowych. Wśród nich znalazły się dwa randomizowane badania z udziałem chorych poddawanych lub niepoddawanych ADT.^{19,20,21} Lekarz powinien zatem podchodzić rozsądnie do tego zagadnienia, ze zwróceniem uwagi na takie czynniki ryzyka wystąpienia chorób serca, jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze i hiperlipidemia, a także poradzić choremu, by zmienił styl życia, a w razie potrzeby zapisać jakąś formę statyny.⁴¹ Wszystkie te czynniki zmniejszają całkowite ryzyko wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego. Zgromadzony niedawno zespół doradców wywodzących się z American Heart Association, American Cancer Society i American Urological Association uznał, że chociaż nie można wykluczyć związku między ADT a ryzykiem wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego, nie ma wyraźnych wskazań do szczególowej diagnostyki kardiologicznej przed rozpoczęciem ADT.⁴²

Objawy naczynioruchowe

Podobnie jak u kobiet po menopauzie, podczas stosowania ADT przez mężczyzn zwiększa się częstość występowania zaczerwienienia twarzy i uderzeń gorąca w wyniku zaburzeń naczynioruchowych. Powodem jest niedobór estrogenów przyczyniający się do zmniejszenia stężenia endorfin i amin katecholowych, co zaburza sprzężenie zwrotne w podwzgórzu i prowadzi do uwalniania noradrenaliny oraz serotoniny odpowiedzialnych za występowanie nagłych reakcji w odpowiedzi na niewielkie zmiany temperatury ciała.⁴³

Objawem, na który powszechnie skarżą się mężczyźni poddawani ADT, są uderzenia gorąca opisywane u 58-96% chorych.⁸⁻¹⁰ Tak duża rozbieżność wynika z niedostatecznej dokładności retrospektywnego zgłaszania objawów, a także braku jednolitego systemu oceny. Ponadto nasilenie uderzeń gorąca waha się od łagodnego do wyczerpującego, a każdy odczuwa je indywidualnie. Co ważne, wydaje się, że naczynioruchowe uderzenia gorąca nie ustępują z czasem, a w jednym z badań stwierdzono, że aż u 48% mężczyzn otrzymujących agonistę GnRH utrzymywały się po 5 latach.⁹

W zwalczaniu uderzeń gorąca okazały się skuteczne wybiórcze inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) oraz inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i norepinefryny (serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI). Podczas badania przeprowadzonego w Japonii, w którym uczestniczyło zaledwie 12 mężczyzn, 92% z nich zgłosiło złagodzenie objawów dzięki stosowaniu maleinianu fluwoksaminy, leku należącego do grupy SSRI.¹⁰ Podobne wyniki uzyskano w badaniach, podczas których wykorzystano paroksetynę z grupy SSRI⁴⁴ oraz wenlafaksynę z grupy SNRI.⁴⁵ Uczestniczyło w nich wprawdzie niewielu mężczyzn, ale większość z przyjmujących badane leki zgłosiła złagodzenie objawów.

Ginekomastia

Leczenie przeciwandrogenowe zmniejsza stężenie testosteronu w surowicy bardziej niż stężenie estradiolu, co sprawia, że zwiększa się stosunek estrogenów do testosteronu. Głównym skutkiem takiej sytuacji jest rozwój ginekomastii, której częstość występowania różni się w zależności od zastosowanej metody ADT. W badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym z udziałem 431 mężczyzn ginekomastię stwierdzono u 25% mężczyzn przyjmujących agonistę GnRH i tylko u 10% poddanych orchidektomii.¹¹ Ginekomastię i obrzęk piersi częściej zgłaszali mężczyźni otrzymujący CAB, ponieważ antyandrogeny przeciwdziałają zahamowaniu sprzężenia zwrotnego między podwzgórzem a przysadką mózgową, co przyczynia się do zwiększonego uwalniania testosteronu, a następnie jego aromatyzacji do estradiolu i eskalacji czynnościowego stosunku estrogenów do testosteronu.⁵

Ginekomastia różnie wpływa na stan psychiczny i emocjonalny mężczyźni. Niektórzy nie przywiązują do niej dużej wagi, inni natomiast odczuwają dyskomfort psychiczny i wymagają wsparcia psychologa lub interwencji medycznej.⁴⁶ Możliwości zwalczania ginekomastii jest niewiele. Podczas badania skandynawskiego przeprowadzonego z udziałem 253 mężczyzn poddawanych ADT przez 3 miesiące stwierdzono, że profilaktyczne napromienianie piersi zmniejsza ryzyko wystąpienia ginekomastii i tkliwości piersi.⁴⁷ Opisywano też korzystny wpływ kosmetyczny odsysania tkanki tłuszczowej z piersi,⁴⁸ jak również łagodzenie bólu piersi dzięki zastosowaniu tamoksyfenu, antagonisty receptora estrogenowego wykorzystywanego rutynowo w leczeniu chorych na raka piersi.

PODSUMOWANIE

Dzięki znacznie częstszemu przesiewowemu oznaczaniu stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA) w ostatnim dwudziestolecu rak gruczołu krokowego jest wykrywany u coraz większej liczby mężczyzn i we wcześniejszych stopniach zaawansowania niż kiedykolwiek wcześniej. Towarzyszy temu coraz częstsze stosowanie ADT u mężczyzn

chorych na bezobjawowego PCA ograniczonego do gruczołu krokowego, mimo niejasnego wpływu takiego postępowania na wydłużenie przeżycia. Biorąc pod uwagę dobrze znane działania niepożądane ADT, praktykujący lekarze powinni starannie rozważyć ryzyko i korzyści wynikające ze stosowania ADT u mężczyzn z PCa. Do działań niepożądanych zależnych od ADT należą m.in.: przyrost masy ciała, uderzenia gorąca, utrata popędu płciowego, zmniejszenie beztłuszczowej masy mięśniowej i BMD, zwiększenie insulinooporności i ryzyko wystąpienia cukrzycy, a także hiperlipidemia. Mężczyźni mających wskazania do zastosowania ADT, tj. chorych na raka zaawansowanego, z przerzutami odległymi lub chorych po radioterapii obciążonych dużym ryzykiem, należy dokładnie poinformować o działaniach niepożądanych związanych z przyjmowaniem leków oraz metodach postępowania zmniejszających te zagrożenia.

Tłumaczenie oryginalnej angielskiej wersji artykułu z *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, September 2010; 4 (3): 147-152, wydawanego przez Lippincott Williams & Wilkins. Lippincott Williams & Wilkins nie ponosi odpowiedzialności za błędy powstałe w wyniku tłumaczenia ani nie popiera i nie poleca jakichkolwiek produktów, usług lub urządzeń.

PIŚMIENNICTWO

- szczególnie interesujące
- wyjątkowo interesujące

- 1 Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59:225-249.
- 2 Pirtskhalaishvili G, Hrebinko RL, Nelson JB. The treatment of prostate cancer: an overview of current options. *Cancer Pract* 2001;9:295-306.
- 3 Higano CS. Side effects of androgen deprivation therapy: monitoring and minimizing toxicity. *Urology* 2003;61:32-38.
- 4 Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. *JAMA* 2005;294:238-244.
- 5 Flaig TW, Glode LM. Management of the side effects of androgen deprivation therapy in men with prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:2829-2841.
- 6 Hellerstedt BA, Pienta KJ. The current state of hormonal therapy for prostate cancer. *CA Cancer J Clin* 2002;52:154-179.
- 7 Heinlein CA, Chang C. Androgen receptor in prostate cancer. *Endocr Rev* 2004;25:276-308.
- 8 Smith MR, Goode M, Zietman AL, et al. Bicalutamide monotherapy versus leuprolide monotherapy for prostate cancer: effects on bone mineral density and body composition. *J Clin Oncol* 2004;22:2546-2553.
- 9 Karling P, Hammar M, Varenhorst E. Prevalence and duration of hot flashes after surgical or medical castration in men with prostatic carcinoma. *J Urol* 1994;152:1170-1173.
- 10 Nishiyama T, Kanazawa S, Watanabe R, et al. Influence of hot flashes on quality of life in patients with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy. *Int J Urol* 2004;11:735-741.

- 11 Potosky AL, Knopf K, Clegg LX, et al. Quality-of-life outcomes after primary androgen deprivation therapy: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Clin Oncol* 2001;19:3750-3757.
- 12 Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 2005;352:154-164.
- 13 Oefelein MG, Ricchuiti V, Conrad W, et al. Skeletal fracture associated with androgen suppression induced osteoporosis: the clinical incidence and risk factors for patients with prostate cancer. *J Urol* 2001;166:1724-1728.
- 14 Basaria S, Muller DC, Carducci MA, et al. Hyperglycemia and insulin resistance in men with prostate carcinoma who receive androgen-deprivation therapy. *Cancer* 2006;106:581-588.
- 15 Smith MR, Lee H, Nathan DM. Insulin sensitivity during combined androgen blockade for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1305-1305.
- 16 Keating NL, O'Malley AJ, Freedland SJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: observational study of veterans with prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:39-46.
- 17 Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4448-4456.
- 18 Tsai HK, D'Amico AV, Sadedsky N, et al. Androgen deprivation therapy for localized prostate cancer and the risk of cardiovascular mortality. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1516-1524.
- 19 Alibhai SM, Duong-Hua M, Sutradhar R, et al. Impact of androgen deprivation therapy on cardiovascular disease and diabetes. *J Clin Oncol* 2009;27:3452-3458.

- Duże badanie kliniczno-kontrolne przeprowadzone z udziałem chorych na raka gruczołu krokowego poddawanych stale ADT przez co najmniej pół roku ($n=19\ 079$) i takiej samej liczby dobranych mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego, u których nie zastosowano ADT. Stwierdzono, że stale stosowanie ADT przez co najmniej pół roku zwiększa ryzyko wystąpienia cukrzycy i złamań kości z powodu ich większej kruchości (iloraz zagrożeń odpowiednio 1,16 i 1,65), nie zwiększa natomiast częstości występowania zawału mięśnia sercowego i nagłego zgonu z przyczyn sercowych (iloraz zagrożeń odpowiednio 0,91 i 0,96). Wyniki te są niezgodne z przedstawianymi w dotychczasowych znanych autorom doniesieniach, w których opisywano związek między ADT a występowaniem zdarzeń ze strony serca. Za przyczynę tej rozbieżności uznano dużą liczbę zdarzeń, silniejsze skorygowanie po uwzględnieniu chorób współistniejących oraz przyjęcie odmiennego kodu diagnostycznego International Classification of Diseases (ICD)-9 z mniejszą częstością uzyskiwania wyników fałszywie dodatnich.
- 20 Efsthathiou JA, Bae K, Shipley WU, et al. Cardiovascular mortality after androgen deprivation therapy for locally advanced prostate cancer: RTOG 85-31. *J Clin Oncol* 2009;27:92-99.
- 21 Efsthathiou JA, Bae K, Shipley WU, et al. Cardiovascular mortality and duration of androgen deprivation for locally advanced prostate cancer: analysis of RTOG 92-02. *Eur Urol* 2008;54:816-823.
- 22 Chan JM, Jou RM, Carroll PR. The relative impact and future burden of prostate cancer in the United States. *J Urol* 2004;172:S13-S17.
- 23 Moul JW. Prostate specific antigen only progression of prostate cancer. *J Urol* 2000;163:1632-1642.

- 24 Galvao DA, Spry NA, Taaffe DR, et al. Changes in muscle, fat and bone mass after 36 weeks of maximal androgen blockade for prostate cancer. *BJU Int* 2008; 102:44–47.
- 25 Peeling WB. Phase III studies to compare goserelin (Zoladex) with orchiectomy and with diethylstilbestrol in treatment of prostatic carcinoma. *Urology* 1989; 33:45–52.
- 26 Vermeulen A, Goemaere S, Kaufman JM. Testosterone, body composition and aging. *J Endocrinol Invest* 1999;22:110–116.
- 27 Smith MR, Finkelstein JS, McGovern FJ, et al. Changes in body composition during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:599–607.
- 28 Smith MR, Lee H, McGovern F, et al. Metabolic changes during gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer: differences from the classic metabolic syndrome. *Cancer* 2008;112:2188–2194.
- 29 Lee H, McGovern K, Finkelstein JS, Smith MR. Changes in bone mineral density and body composition during initial and long-term gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for prostate carcinoma. *Cancer* 2005;104:1633–1637.
- 30 Kim HS, Moreira DM, Presti JC, et al. Predicting weight change in patients undergoing androgen deprivation therapy for prostate cancer: results from the SEARCH database. Presented at the Society of Urologic Oncology Annual Meeting; Bethesda, Maryland; 2009.
- 31 Smith JC, Bennett S, Evans LM, et al. The effects of induced hypogonadism on arterial stiffness, body composition, and metabolic parameters in males with prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4261–4267.
- 32 Segal RJ, Reid RD, Courneya KS, et al. Resistance exercise in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:1653–1659.
- 33 Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006; 295:1288–1299.
- 34 Keating NL, O'Malley AJ, Freedland SJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: observational study of veterans with prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:39–46.
- W tym badaniu populacyjnym przeprowadzonym w Veterans Healthcare Administration wśród mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego ($n=14\ 597$) stwierdzono, że stosowanie ADT za sprawą agonisty GnRH zwiększa ryzyko wystąpienia cukrzycy (iloraz zagrożeń 1,28), choroby wieńcowej (iloraz zagrożeń 1,19), zawału mięśnia sercowego (iloraz zagrożeń 1,28) oraz nagłego zgonu z przyczyn sercowych (iloraz zagrożeń 1,35). Wyniki te są zgodne ze spostrzeżeniami poczynionymi w populacji mężczyzn włączonych do badania Medicare. Nową obserwacją tego badania jest wykazanie związku między ADT a wystąpieniem udaru mózgu (iloraz zagrożeń 1,22). Zdaniem autorów obawy związane ze stosowaniem agonistów GnRH są uzasadnione, ale wyłonienie mężczyzn obciążonych zwiększonym ryzykiem wymaga przeprowadzenia dalszych badań.
- 35 Smith MR, Lee H, Fallon MA, et al. Adipocytokines, obesity, and insulin resistance during combined androgen blockade for prostate cancer. *Urology* 2008; 71:318–322.
- 36 Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 2000;21:115–137.
- 37 Smith MR, Egerdie B, Hernandez Toriz N, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;361:745–755.
- Wieloośrodkowe prospektywne badanie z podwójnie ślepią próbą oceniające wpływ denozumabu, przeciwciała monoklonalnego przeciw ligandowi czynnika jądrowego κB , u mężczyzn poddawanych ADT z powodu PCa bez przerzutów ($n=734$). Po 2 latach leczenia u mężczyzn przyjmujących denozumab wartość BMD w kręgosłupie lędźwiowym zwiększyła się o 5,6%, podczas gdy w grupie placebo zmniejszyła się o 1,0% ($p < 0,001$). Ponadto wśród chorych z grupy denozumabu po 3 latach leczenia rzadziej rozpoznawano nowe złamania kręgosłupa niż w grupie placebo (1,5 vs 3,9%, $p=0,006$).
- 38 Smith MR, Malkowicz SB, Chu F, et al. Toremifene improves lipid profiles in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer: interim analysis of a multicenter phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26:1824–1829.
- 39 Saigal CS, Gore JL, Krupski TL, et al. Androgen deprivation therapy increases cardiovascular morbidity in men with prostate cancer. *Cancer* 2007;110:1493–1500.
- 40 D'Amico AV, Denham JW, Crook J, et al. Influence of androgen suppression therapy for prostate cancer on the frequency and timing of fatal myocardial infarctions. *J Clin Oncol* 2007;25:2420–2425.
- 41 Wilt TJ, Bloomfield HE, MacDonald R, et al. Effectiveness of statin therapy in adults with coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2004;164:1427–1436.
- 42 Levine GN, D'Amico AV, Berger P, et al. Androgen-deprivation therapy in prostate cancer and cardiovascular risk: a science advisory from the American Heart Association, American Cancer Society, and American Urological Association: endorsed by the American Society for Radiation Oncology. *CA Cancer J Clin* 2010; 60:194–201.
- Zespół doradców naukowych złożony z przedstawicieli American Heart Association, American Cancer Society i American Urological Association przeanalizował zależność między stosowaniem ADT a ryzykiem ze strony układu sercowo-naczyniowego u mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego. Przyznano, że dane z dotychczas opublikowanego piśmiennictwa są rozbieżne, ponieważ w części doniesień wykazano taki związek, a w innych nie. Zespół uznał, że chociaż być może istnieje zależność między stosowaniem ADT a ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego, to chorzy, u których zastosowanie tego leczenia jest wskazane, nie muszą być wcześniej konsultowani przez internistę, endokrynologa ani kardiologa.
- 43 Shanafelt TD, Barton DL, Adjei AA, Loprinzi CL. Pathophysiology and treatment of hot flashes. *Mayo Clin Proc* 2002;77:1207–1218.
- 44 Loprinzi CL, Barton DL, Carpenter LA, et al. Pilot evaluation of paroxetine for treating hot flashes in men. *Mayo Clin Proc* 2004;79:1247–1257.
- 45 Quella SK, Loprinzi CL, Sloan J, et al. Pilot evaluation of venlafaxine for the treatment of hot flashes in men undergoing androgen ablation therapy for prostate cancer. *J Urol* 1999;162:98–102.
- 46 Wassersug RJ, Oliffe JL. The social context for psychological distress from iatrogenic gynecomastia with suggestions for its management. *J Sex Med* 2009;6:989–1000.
- 47 Widmark A, Fossa SD, Lundmo P, et al. Does prophylactic breast irradiation prevent antiandrogen induced gynecomastia? Evaluation of 253 patients in the randomized Scandinavian trial SPCG-7/SFUO-3. *Urology* 2003;61:145–151.
- 48 Prezioso D, Piccirillo G, Galasso R, et al. Gynecomastia due to hormone therapy for advanced prostate cancer: a report of ten surgically treated cases and a review of treatment options. *Tumori* 2004;90:410–415.
- 49 Serels S, Melman A. Tamoxifen as treatment for gynecomastia and mastodynia resulting from hormonal deprivation. *J Urol* 1998;159:1309.