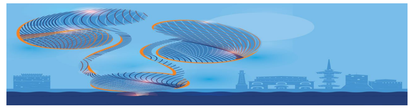
PP109



27ο Πανελλήνιο Ουρολογικό Συνέδριο 2026

Μονοθεραπεία με Αναστολείς της Οδού των Ανδρογονικών Υποδοχέων στον Καρκίνο του Προστάτη: Ασφάλεια, ογκολογικά αποτελέσματα και ποιότητα ζωής-Συστηματική Βιβλιογραφική Ανασκόπηση.

ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ ΜΠΕΛΑΝΤΗΣ Επιμ.Β, ΝΙΚΗΤΑΚΗΣ ΦΙΛΙΠΠΟΣ Ειδικ., ΜΠΑΜΙΕΔΑΚΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ Ειδικ., ΑΡΧΟΝΤΑΚΗΣ ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ Γεν. Ιατρός, ΡΟΒΙΘΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ Επικ.Επιμ.Β, ΤΖΟΥΛΑΚΗΣ ΣΤΑΥΡΟΣ Δ/ΝΤΗΣ, ΤΖΩΡΤΖΑΚΑΚΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Επιμ. Α, ΧΑΙΡΕΤΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ Δ/ΝΤΗΣ ΕΣΥ ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΒΠΓΝΗ

Ο συνδυασμός αναστολέων της οδού των υποδοχέων ανδρογόνων νέας γενιάς (ARPIs), συμπεριλαμβανομένων της οξικής αμπιρατερόνης, της απαλουταμίδης, της δαρολουταμίδης και της ενζαλουταμίδης, με θεραπεία στέρησης ανδρογόνων (ADT) μεταμόρφωσε το θεραπευτικό τοπίο του καρκίνου του προστάτη (PCa) και αντιπροσωπεύει σήμερα το πρότυπο θεραπείας για ασθενείς με μεταστατική νόσο. Οι ARPIs χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο ως εντατικοποίηση της θεραπείας όπως στο τοπικά προχωρημένο καρκίνο του προστάτη και βιοχημική υποτροπή (BCR) μετά από τοπική θεραπεία. Αυτοί οι παράγοντες, ωστόσο, σχετίζονται με μη αμελητέα βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη τοξικότητα, η οποία μπορεί να επηρεάσει την ποιότητα ζωής (QoL) καθώς και τη θνησιμότητα. Η ADT (ορμονοθεραπεία) οδηγεί σε καταστολή της τεστοστερόνης και επηρεάζει αρνητικά την καρδιαγγειακή, μεταβολική, οστική, σεξουαλική και ψυχική υγεία. Αντιθέτως, οι ARPI αναστέλλουν άμεσα τον υποδοχέα ανδρογόνων, οδηγώντας σε διακριτές ενδοκρινικές αλλαγές: αυξημένα επίπεδα τεστοστερόνης, μετατροπή της περίσσειας τεστοστερόνης από την περιφερική αρωματάση, αυξημένα επίπεδα προγεστερόνης, συμβάλλοντας στο δυνητικά πιο ευνοϊκό προφίλ παρενεργειών που σχετίζονται με τον μεταβολισμό και τη σεξουαλική υγεία. Επιπλέον, με βάση τα αποτελέσματα της δοκιμής EMBARK, η ενζαλουταμίδη έγινε ο πρώτος ARPI που έλαβε έγκριση ως μονοθεραπεία για τον καρκίνο του προστάτη, καθώς ξεπέρασε την ADT όσον αφορά την επιβίωση χωρίς μετάσταση (MFS) σε ασθενείς με BCR.

Στο πλαίσιο ενός ταχέως εξελισσόμενου επιστημονικού τοπίου που ασχολείται με τη χρησιμότητα της μονοθεραπείας με ARPI στη φροντίδα του καρκίνου του προστάτη, υπάρχει η ανάγκη για ενημερωμένα στοιχεία ώστε να κατευθύνουν την κλινική πρακτική και να πυροδοτήσουν μελλοντικές ερευνητικές προσπάθειες. Σκοπός αυτής της συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυσης είναι να παρουσιαστεί η τρέχουσα διαθέσιμη βιβλιογραφία σχετικά με την επίδραση της μονοθεραπείας με ARPI στην ασφάλεια, την ογκολογική αποτελεσματικότητα και την ποιότητα ζωής και να τη συγκρίνουμε με εκείνη της μονοθεραπείας με ADT και της συνδυαστικής θεραπείας ARPI + ADT.

Μεταξύ συγκεκριμένων ανεπιθύμητων συμβάντων οποιουδήποτε βαθμού με μονοθεραπεία με ARPI, αναφέρθηκαν συχνότερα κόπωση (50%, 95% ΔΕ: 36–64%), γυναικομαστία (41%, 95% ΔΕ: 32–50%), υπέρταση (27%, 95% ΔΕ: 8,3–60%), πόνος στο στήθος (26%, 95% ΔΕ: 15–41%), στυτική δυσλειτουργία (23%, 95% ΔΕ: 9,4–46%) και εξάνθημα (22%, 95% ΔΕ: 12–36%). Τα ανεπιθύμητα συμβάντα βαθμού ≥3 ήταν γενικά σπάνια, με τη συνολική συχνότητα εμφάνισης να κυμαίνεται μεταξύ 0% και 4,1%. Για την πλειονότητα των ανεπιθύμητων συμβάντων, διαπιστώσαμε παρόμοια συχνότητα εμφάνισης με ARPI και ARPI + ADT. Ωστόσο, κατά τη διάρκεια της μονοθεραπείας με ARPI ανιχνεύθηκαν υψηλότερες συχνότητες γυναικομαστίας (RR: 5,73, 95% CI: 3,79 ± 8,66, p < 0,01), πόνου στο στήθος (RR: 6,03, 95% CI: 3,34–10,88, p < 0,01) και αύξησης της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (RR: 1,19, 95% CI: 1,01–1,41, p = 0,04), αλλά χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης εξάψεων (RR: 0,4, 95% CI: 0,18–0,89, p = 0,03). Η μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας συσχετίστηκε με υψηλότερη συχνότητα μείωσης της δόσης (15,4% έναντι 0,8%, p = 0,014.) λόγω ανεπιθύμητων συμβάντων.

Σε μονοθεραπεια με ARPI η οστική πυκνότητα παρέμεινε αμετάβλητη κατά τη διάρκεια βραχείας θεραπείας (<1 έτος). Ομοίως, η σύνθεση του σωματικού λίπους δεν άλλαξε σε δύο μελέτες που χρησιμοποίησαν θεραπεία 6 μηνών. Ωστόσο, οι Tombal et al κατέδειξαν μια προοδευτική μείωση της άλιπης σωματικής μάζας (–6,5%) και μια αύξηση της λιπώδους μάζας (+17%) κατά τη διάρκεια 3 ετών θεραπείας. Όσον αφορά τα λιπίδια ορού, οι Lara et al διαπίστωσαν αμετάβλητα επίπεδα χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων στους 6 μήνες. Ωστόσο, οι Tombal et al ανίχνευσαν διαταραγμένα λιπιδαιμικά προφίλ στα 2 έτη. Είναι ενδιαφέρον ότι όλες οι μελέτες ανέφεραν μια μέτρια αύξηση στα επίπεδα χοληστερόλης υψηλής πυκνότητας (HDL). Αξιοσημείωτο είναι ότι, ενώ τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας και γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) στον ορό παρέμειναν σταθερά.

Η μονοθεραπεία με ενζαλουταμίδη παρουσίασε σημαντικές αποκρίσεις PSA: τα ποσοστά μη ανιχνεύσιμου PSA (≤0,1 ng/ml) ήταν 45% στις 25 εβδομάδες και 72% κατά τη διάρκεια της 3ετούς περιόδου μελέτης. Μείωση ≥80% στο PSA επιτεύχθηκε στο 93% στις 25 εβδομάδες, στο 81% στο 1 έτος, στο 67% στα 2 έτη και στο 57% στα 3 έτη.

Με βάση την απεικονιστική ανταπόκριση, 18 από τους 26 ασθενείς με μεταστάσεις κατά την έναρξη ωφελήθηκαν από τη θεραπεία. Ομοίως, στη μελέτη EORTC-GUCG των Tombal et al, μια σύντομη αγωγή με δαρολουταμίδη κατέδειξε σημαντικά ποσοστά ανταπόκρισης PSA (PSA80: 100%; PSA90: 100%) στις 24 εβδομάδες σε 32 ασθενείς με καρκίνο του προστάτη χωρίς ορμονική θεραπεία (M0 56%, M1a 13%, 3,4% M1b 19% και M1c 3,1%). Αντίθετα, οι Maluf et al ανέφεραν χαμηλότερα ποσοστά βιοχημικής ανταπόκρισης με την απαλουταμίδη (PSA ναδίρ ≤2 ng/ml: 60%; PSA80: 90%) σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του προστάτη ευαίσθητο στον ευνουχισμό. Τρεις μελέτες αξιολόγησαν τη μονοθεραπεία με ARPI ως νεοεπικουρική θεραπεία πριν από την RP για ασθενείς με PCa ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου. Στη μελέτη των Lee et al που αξιολόγησε την απαλουταμίδη, η διάμεση μείωση του όγκου ήταν 42%. Ωστόσο, κανένας από τους ασθενείς δεν πέτυχε πλήρη παθολογοανατομική ανταπόκριση. Επιπλέον, οι Hahn et al δεν βρήκαν κανένα όφελος από την απαλουταμίδη σε 40 ασθενείς με PCa ενδιάμεσου κινδύνου. Αξίζει να σημειωθεί ότι, παρά το γεγονός ότι το 70% των ασθενών πέτυχαν PSA90 πριν από την RP, το 21% αυτών εμφάνισε BCR στα 3 έτη. Και στις δύο μελέτες, η προσθήκη μιας όμηνης αγωγής με ενζαλουταμίδη στην ακτινοθεραπεία κατέδειξε βαθιές και ανθεκτικές αποκρίσεις PSA (ναδίρ PSA ≤0,2 ng/ml: 79% και 100%), γεγονός που υποδηλώνει τη χρησιμότητά της σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία.

Πέντε μελέτες αξιολόγησαν τη μονοθεραπεία με ARPI σε περιπτώσεις υψηλού κινδύνου BCR με πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα. Οι Aggarwal et al δεν βρήκαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ποσοστών ανταπόκρισης PSA (ναδίρ <0,2 ng/ml) της απαλουταμίδης + ADT (97%), της απαλουταμίδης (89%) και της ADT (89%). Ωστόσο, ο χρόνος έως την εξέλιξη του PSA ήταν μεγαλύτερος με την απαλουταμίδη + ADT από ό,τι με την απαλουταμίδη (HR: 0,40, CI: 0,17–0,98, p = 0,038), και παρόμοιος μεταξύ της απαλουταμίδης και της ADT (HR: 1,09, CI: 0,49–2,43, p = 0,8) μετά από διάμεση παρακολούθηση 30 μηνών. Στη μελέτη των Autio et al, μετά από 8μηνη θεραπεία, τα μη ανιχνεύσιμα επίπεδα PSA μεταξύ των ασθενών στους 18 μήνες ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των ομάδων αμπιρατερόνης (5,1%, 95% ΔΕ: 1–17%), αμπιρατερόνης + ADT (17%, 95% ΔΕ: 7–32%) και ADT (12%, 95% ΔΕ: 7–26%). Ωστόσο, ο διάμεσος χρόνος έως την εξέλιξη του PSA ήταν ο συντομότερος με την αμπιρατερόνη (37,5 εβδομάδες), ακολουθούμενη από την ADT (54,9 εβδομάδες) και την αμπιρατερόνη + ADT (64,4 εβδομάδες). Στη δοκιμή SALV-ENZA, η προσθήκη ενζαλουταμίδης για την ακτινοθεραπεία διάσωσης βελτίωσε την PSA PFS (HR: 0,42, CI: 0,19–0,92, p = 0,031), ειδικά σε ασθενείς με νόσο pT3 (HR: 0,22, CI: 0,07–0,69) και R1 (HR: 0,14, CI: 0,03–0,64) . Οι Madan et al συνέκριναν την ενζαλουταμίδη με τον συνδυασμό της με PROSTVAC. Αν και η αποκατάσταση του PSA, το κύριο καταληκτικό σημείο της δοκιμής, δεν επιτεύχθηκε, μια σύντομη αγωγή ενζαλουταμίδης κατέδειξε μια βαθιά (διάμεση μείωση PSA: >99%) αλλά προσωρινή (διάμεσος χρόνος έως την πρώτη αύξηση του PSA μετά τη διακοπή της θεραπείας: 28 ημέρες) απόκριση PSA. Μέχρι σήμερα, η μόνη δοκιμή φάσης 3 που αξιολογεί τη μονοθεραπεία με ARPI για ασθενείς με καρκίνο του προστάτη είναι η EMBARK, η οποία τυχαιοποίησε ασθενείς με BCR υψηλού κινδύνου (χρόνος διπλασιασμού PSA ≤9 μήνες) σε ενζαλουταμίδη + ADT, ενζαλουταμίδη ή ADT. Έντεκα μελέτες αξιολόγησαν τα αποτελέσματα της ποιότητας ζωής (QoL). Η βραχυπρόθεσμη (<1 έτος) χρήση ARPIs συσχετίστηκε με διατηρημένη ποιότητα ζωής και χωρίς σημαντική έκπτωση στους περισσότερους τομείς. Κλινικά σημαντική επιδείνωση της ποιότητας ζωής παρατηρήθηκε σε τομείς που σχετίζονται με την κόπωση , τη σωματική και τη σεξουαλική λειτουργία.

Οι μεταναλύσεις αυτές υποδηλώνουν ότι η μονοθεραπεία με ARPI έχει παρόμοια συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών (AEs) με την ARPI + ADT, παρατηρήθηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών βαθμού ≥3 με τους ARPIs σε σχέση με την ADT μόνο, λόγω σοβαρής κόπωσης και ισχαιμικής καρδιοπάθειας. Σύμφωνα με αυτό, διαπιστώσαμε ότι η μακροχρόνια χρήση ARPIs οδηγεί σε βλάβες στους τομείς της ποιότητας ζωής που σχετίζονται με την κόπωση, ενώ προσφέρει μια πιο ευνοϊκή σεξουαλική ποιότητα ζωής. Επίσης η μονοθεραπεία με ARPI παρουσιάζει ένα ξεχωριστό προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών, με χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης εξάψεων και υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το μαστό, σε σύγκριση τόσο με την ARPI + ADT όσο και με την ADT μόνο. Τέλος, όσον αφορά την ογκολογική αποτελεσματικότητα, η μονοθεραπεία με ARPI ξεπέρασε τη μονοθεραπεία με ADT, αλλά δεν ξεπέρασε την ARPI + ADT στο πλαίσιο της BCR. Ενώ η προσθήκη ενός ARPI στο ADT είναι γνωστό ότι αυξάνει περαιτέρω την καρδιαγγειακή τοξικότητα και την κόπωση, διαπιστώνεται ότι οι τομείς που σχετίζονται με το μεταβολικό σύνδρομο είτε δεν επηρεάστηκαν είτε επηρεάστηκαν μόνο μέτρια κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με ARPI και ότι η ισχαιμική καρδιοπάθεια είναι πιθανός παράγοντας που συμβάλλει στο υψηλότερο ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών βαθμού ≥3 με μόνο ARPI σε σύγκριση με ADT. Αυτό υποδηλώνει ότι οι ARPI είναι οι κύριοι παράγοντες καρδιαγγειακής τοξικότητας. Οι εξάψεις αντιπροσωπεύουν ένα κοινό σύμπτωμα για ασθενείς με καρκίνο του προστάτη που λαμβάνουν ADT, το οποίο μπορεί να μετριαστεί με ορμονική χειραγώγηση με μεδροξυπρογεστερόνη, οιστραδιόλη, αντιθέτως η μονοθεραπεία με ARPI αποτελεί μια βιώσιμη επιλογή για ασθενείς που εμφανίζουν ενοχλητικές εξάψεις αλλά ταυτόχρονα οδηγεί σε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης γυναικομαστίας και πόνου στο μαστό, επηρεάζοντας την ποιότητα ζωής (QoL). Σε ασθενείς με BCR υψηλού κινδύνου, οι ARPI επέδειξαν βαθιές και παρατεταμένες αποκρίσεις PSA. Ομοίως, η μονοθεραπεία με ARPI επέδειξε πολλά υποσχόμενη αντικαρκινική δράση σε συνδυασμό με πρωτοπαθή ακτινοθεραπεία,

Βιβλιογραφία.

1. Hussain M, Fizazi K, Shore ND, et al. Metastatic hormone-sensitive prostate cancer and combination treatment outcomes: a review. JAMA Oncol 2024;10:807–20.
2. Taylor LG, Canfield SE, Du XL. Review of major adverse effects of androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer. Cancer 2009;115:2388–99.
3. Lara PC, Rodríguez-Melcón JI, Palacios-Eito A, et al. Phase II study of enzalutamide combined with hypofractionated radiation therapy (ENZART) for localized intermediate risk prostate cancer. Front Oncol 2022;12:891886.
4. Aggarwal R, Alumkal JJ, Szmulewitz RZ, et al. Randomized, open- label phase 2 study of apalutamide plus androgen deprivation therapy versus apalutamide monotherapy versus androgen deprivation monotherapy in patients with biochemically recurrent prostate cancer. Prostate Cancer 2022;2022:5454727
5. Tombal BF, Gomez-Veiga F, Gomez-Ferrer A, et al. A phase 2 randomized open-label study of oral darolutamide monotherapy versus androgen deprivation therapy in men with hormone- sensitive prostate cancer (EORTC-GUCG 1532). Eur Urol Oncol 2024;7:1051–60.
6. Cao B, Kim M, Reizine NM, Moreira DM. Adverse events and androgen receptor signaling inhibitors in the treatment of prostate cancer: a systematic review and multivariate network meta- analysis. Eur Urol Oncol 2023;6:237–50.
7. El-Taji O, Taktak S, Jones C, Brown M, Clarke N, Sachdeva A. Cardiovascular events and androgen receptor signaling inhibitors in advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. JAMA Oncol 2024;10:874–84.
8. Maluf FC, Schutz FA, Cronemberger EH, et al. A phase 2 randomized clinical trial of abiraterone plus ADT, apalutamide, or abiraterone and apalutamide in patients with advanced prostate cancer with non-castrate testosterone levels (LACOG 0415). Eur J Cancer 2021;158:63–71.
9. Russell N, Hoermann R, Cheung AS, Zajac JD, Grossmann M. Effects of oestradiol treatment on hot flushes in men undergoing androgen deprivation therapy for prostate cancer: a randomised placebo- controlled trial. Eur J Endocrinol 2022;187:617–27.
10. Nowakowska MK, Ortega RM, Wehner MR, Nead KT. Association of second-generation antiandrogens with cognitive and functional toxic effects in randomized clinical trials: a systematic review and meta-analysis. JAMA Oncol 2023;9:930–7.
11. Matsukawa A, Yanagisawa T, Bekku K, et al. Nonsurgical interventions to prevent disease progression in prostate cancer patients on active surveillance: a systematic review and meta- analysis. Eur Urol Oncol 2024;7:376–400.
12. Schweizer MT, True L, Gulati R, et al. Pathological effects of apalutamide in lower-risk prostate cancer: results from a phase II clinical trial. J Urol 2023;209:354–63.
13. Montgomery B, Tretiakova MS, Joshua AM, et al. Neoadjuvant enzalutamide prior to prostatectomy. Clin Cancer Res 2017;23:2169–76.
14. Autio KA, Antonarakis ES, Baser R, et al. Evaluation of the patient- reported outcomes common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE) with abiraterone acetate plus prednisone (AAP), degarelix (D), or the combination in men with biochemically recurrent prostate cancer (BCRPC). J Clin Oncol 2019;37(5):5080.
15. Hahn AW, Manyam GC, Chapin BF, et al. A phase II trial of apalutamide for intermediate-risk prostate cancer and molecular correlates. BJU Int 2024;134:449–58.
16. Madan RA, Karzai F, Donahue RN, et al. Clinical and immunologic impact of short-course enzalutamide alone and with immunotherapy in non-metastatic castration sensitive prostate cancer. J Immunother Cancer 2021;9:e001556.
17. Tilki D, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR- ISUP-SIOG guidelines on prostate cancer. Part II—2024 update: treatment of relapsing and metastatic prostate cancer. Eur Urol 2024;86:148–63.