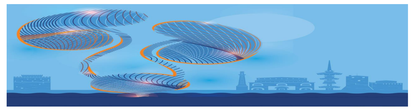
PP102



27ο Πανελλήνιο Ουρολογικό Συνέδριο 2026

Στρατηγικές για τον Μετριασμό των Ανεπιθύμητων Συμβάντων που Σχετίζονται με το Μαστό σε Ασθενείς Υψηλού Κινδύνου για Βιοχημικά Υποτροπιάζοντα Καρκίνο του Προστάτη (PCA) που Λαμβάνουν Μονοθεραπεία με Ενζαλουταμίδη

ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ ΜΠΕΛΑΝΤΗΣ Επιμ.Β, ΝΙΚΗΤΑΚΗΣ ΦΙΛΙΠΠΟΣ Ειδικ., ΜΠΑΜΙΕΛΑΚΗΣ 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 ΒΙΠΓΝΗ

ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΒΕΝΙΖΕΛΕΙΟ ΠΑΝΑΝΕΙΟ

Οι παγκόσμιες εκτιμήσεις για τον καρκίνο του προστάτη (PC) δείχνουν 1.466.680 νέες περιπτώσεις και 396.762 θανάτους το 2022. Εντός 10 ετών από την οριστική θεραπεία για τον PC, έως και 50% των ασθενών εμφανίζουν βιοχημική υποτροπή (BCR), ανάλογα με το αρχικό στάδιο κατά τη διάγνωση. Οι ασθενείς με BCR υψηλού κινδύνου, που χαρακτηρίζεται από σύντομο χρόνο διπλασιασμού του ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSADT), υψηλή βαθμολογία Gleason score και σύντομο χρονικό διάστημα έως τη βιοχημική αποτυχία, έχουν υψηλότερο κίνδυνο μεταστατικής εξέλιξης και θνησιμότητας. Προς το παρόν η ενζαλουταμίδη (Enza) εκτός από το μεταστατικό ορμονοανεξάρτητο και ορμονοευαίσθητο, μη μεταστατικό ορμονοάντοχο είναι ο μόνος αναστολέας της οδού των υποδοχέων ανδρογόνων (ARPI) που έχει εγκριθεί ως μονοθεραπεία (Enza-Mono) στον καρκίνο του προστάτη (PCa), με ειδική έγκριση για μη μεταστατικό καρκίνο του προστάτη ευαίσθητο στον ευνουχισμό με BCR και με υψηλό κίνδυνο μετάστασης. Αυτή η έγκριση βασίστηκε στα αποτελέσματα από τη δοκιμή φάσης 3 EMBARK. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το μαστό (BRAEs) είναι συχνές μεταξύ των ασθενών που λαμβάνουν μονοθεραπεία με Enza (Enza-Mono).

Δεδομένης της απουσίας δεδομένων σχετικά με στρατηγικές μετριασμού για τα BRAEs σε ασθενείς που λαμβάνουν μονοθεραπεία με Enza (Enza-Mono) εξετάζονται αντίστοιχα δεδομένα κλινικών δοκιμών για μέτρα πρόληψης των BRAEs.

Στην μελέτη EMBARK, το Enza-Mono (160 mg/ημέρα) συσχετίστηκε με χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης εξάψεων (22% έναντι 57%), αλλά υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το μαστό (BRAEs, 14–45%, γυναικομαστία, πόνος στις θηλές και ευαισθησία στο μαστό. Αυτό ήταν σύμφωνο με τα δεδομένα της δοκιμής φάσης 2 σχετικά με τα ποσοστά BRAE με άλλες μονοθεραπείες ARPI (απαλουταμίδη και δαρολουταμίδη), τα οποία κυμαίνονταν από 7% έως 55%. Η γυναικομαστία είναι ένας καλοήθης αδενικός ή ινώδης πολλαπλασιασμός του ανδρικού μαστικού ιστού, συνήθως στην υποθηλαϊκή περιοχή, που προκύπτει κυρίως λόγω των δράσεων των οιστρογόνων στον μαστικό ιστό. Σε ασθενείς που λαμβάνουν Enza-Mono, τα επίπεδα τεστοστερόνης αυξάνονται, με επακόλουθη μετατροπή λόγω αρωματοποίεισης σε οιστρογόνα και οιστραδιόλη στους περιφερικούς ιστούς. Η συνεχιζόμενη παραγωγή οιστρογόνων ακολουθούμενη από απρόσκοπτη διέγερση του μαστικού ιστού οδηγεί στην ανάπτυξη γυναικομαστίας.

Η έως τώρα βιβλιογραφία αναφέρεται στην εμφάνιση BRAEs από τη χρήση βικαλουταμίδης. Η βικαλουταμίδη (150 mg/ημέρα) είναι ένα μη στεροειδές αντιανδρογόνο που χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του προστάτη. Η βικαλουταμίδη έχει παρόμοιο αλλά όχι εντελώς συγκρίσιμο μηχανισμό δράσης με το Enza. Η μονοθεραπεία με βικαλουταμίδη αυξάνει τα επίπεδα τεστοστερόνης, οιστραδιόλης και ωχρινοτρόπου ορμόνης στην κυκλοφορία του αίματος και έχει ως αποτέλεσμα υψηλά ποσοστά BRAE (68–74%). Συνολικά, 533 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με Enza-Mono (160 mg/ημέρα) στις τρεις κλινικές δοκιμές: 354 ασθενείς στην EMBARK , 112 ασθενείς στην ENACT και 67 ασθενείς στη μελέτη των Tombal et al . Για ασθενείς με BCR υψηλού κινδύνου (PSADT ≤9 μήνες), το Enza-Mono έναντι της λευπρολίδης μόνο του βελτίωσε την επιβίωση χωρίς μετάσταση και καθυστέρησε τους χρόνους έως την εξέλιξη του PSA και την πρώτη χρήση αντινεοπλασματικής θεραπείας.

Παρόλο που το Enza-Mono ήταν γενικά καλά ανεκτό και στις τρεις μελέτες και συσχετίστηκε με πιο αποτελεσματική διατήρηση της ποιότητας ζωής που σχετίζεται με τη σεξουαλική δραστηριότητα σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με λευπρολίδη στη μελέτη EMBARK, οι ασθενείς που έλαβαν Enza-Mono εμφάνισαν συχνά BRAEs, συμπεριλαμβανομένης της γυναικομαστίας (37–49%), του πόνου στις θηλές (15–30%) και του πόνου ή της ευαισθησίας στο στήθος (14–26%) . Η συχνότητα εμφάνισης BRAE στη μελέτη EMBARK ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα Enza-Mono (14–45%) σε σχέση με την ομάδα Enza + λευπρολίδη (1–8%) και την ομάδα μόνο με λευπρολίδη (1–9%) . Αυτό το εύρημα ευθυγραμμίζεται με τα συγκεντρωτικά δεδομένα κλινικών μελετών, τα οποία υποδεικνύουν υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης γυναικομαστίας και πόνου στο στήθος με μονοθεραπεία με ARPI (41%, 95% ΔΕ 32–50% και 26%, 95% ΔΕ 15–41%, αντίστοιχα) σε σχέση με ARPI + ADT (5,1%, 95% ΔΕ 1,3–18% και 2,6%, 95% ΔΕ 1,2–5,6%, αντίστοιχα) ή μόνο ADT (7,9%, 95% ΔΕ 4,7–13% και 0,9%, 95% ΔΕ 0,2–4,2%, αντίστοιχα).

Προηγούμενες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες έχουν διερευνήσει την αποτελεσματικότητα της προφυλακτικής ακτινοβολίας του μαστού, των επιλεκτικών ρυθμιστών των υποδοχέων οιστρογόνων (ταμοξιφαίνη) και των αναστολέων αρωματάσης (αναστροζόλη) για τον μετριασμό των BRAE που σχετίζονται με τη μονοθεραπεία με βικαλουταμίδη (150 mg/ημέρα).

Καμία από τις τρεις μελέτες που αξιολόγησαν το Enza-Mono δεν περιελάμβανε προφυλακτικές στρατηγικές που ορίζονται από το πρωτόκολλο για την αντιμετώπιση των BRAE. Η προφυλακτική ακτινοθεραπεία έναντι της μη προφυλακτικής ακτινοθεραπείας μείωσε τον κίνδυνο γυναικομαστίας (41–69%), συνολικού πόνου στο στήθος (26–79%) και πόνου στο στήθος βαθμού ≥3 (47–83%). Η προφυλακτική χορήγηση ταμοξιφαίνης έναντι της μη προφυλακτικής χορήγησης μείωσε τις πιθανότητες εμφάνισης γυναικομαστίας βαθμού Rohrich 3-4 (88-90%, $p < 0,001$) και μέτριου ή σοβαρού πόνου στο στήθος (87-90%, $p < 0,01$) στους 6 μήνες σε μεγαλύτερο βαθμό από την προφυλακτική χορήγηση ακτινοθεραπείας. Η μείωση του κινδύνου BRAE ήταν μεγαλύτερη για δόση ταμοξιφαίνης 20 mg/ημέρα (γυναικομαστία: RR 0,21, 95% CI 0,10–0,43· πόνος στο στήθος: RR 0,17, 95% CI 0,09–0,30) από ό,τι για 10 mg/ημέρα (γυναικομαστία: RR 0,47, 95% CI 0,29–0,74· πόνος στο στήθος: RR 0,45, 95% CI 0,24–0,84).

Αξιοσημείωτα, η ημερήσια χορήγηση προφυλακτικής ταμοξιφαίνης (20 mg) ήταν πιο αποτελεσματική από την εβδομαδιαία χορήγηση στη μείωση της συχνότητας εμφάνισης συνολικής και σοβαρής (βαθμού Rohrich ≥3) γυναικομαστίας και πόνου στο στήθος (και τα δύο $p \leq 0,001$) κατά τη διάρκεια μονοθεραπείας με βικαλουταμίδη. Μεταξύ των μελετών που συνέκριναν τόσο την προφυλακτική ταμοξιφαίνη (20 mg/d) όσο και την προφυλακτική αναστροζόλη (1 mg/d) με την έλλειψη προφύλαξης η συχνότητα εμφάνισης BRAE ήταν χαμηλότερη με την προφυλακτική αναστροζόλη σε σχέση με την έλλειψη προφύλαξης στους 3 μήνες (συνολική γυναικομαστία ή/και πόνος στο στήθος: 64% έναντι 70%) και στους 11 μήνες (γυναικομαστία: 51% έναντι 73%· συνολικός πόνος στο στήθος: 27% έναντι 39%). Συχνές ΑΕ (≥10% συχνότητα εμφάνισης) μεταξύ των ασθενών που έλαβαν προφύλαξη με ταμοξιφαίνη περιελάμβαναν εξάψεις, καρδιαγγειακά και ουρολογικά συμβάντα (ακράτεια ούρων), ζάλη, γαστρεντερικά συμβάντα και στυτική δυσλειτουργία, κόπωση ή εξασθένιση και φαρυγγίτιδα, αγγειοδιαστολή και εξάνθημα.

Η συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών και ουρολογικών συμβάντων ήταν υψηλότερη με την καθημερινή ταμοξιφαίνη, ενώ η συχνότητα εμφάνισης γαστρεντερικών συμβάντων, λοιμώξεων και υπερλιπιδαιμίας ήταν υψηλότερη με την εβδομαδιαία ταμοξιφαίνη. Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν προφύλαξη με αναστροζόλη, οι συχνές ΑΕ (≥10% συχνότητα εμφάνισης) περιελάμβαναν εξασθένιση, καρδιαγγειακά και νευρολογικά συμβάντα και συνοδές λοιμώξεις. Η σεξουαλική λειτουργία διατηρήθηκε με ημερήσια ή εβδομαδιαία προφυλακτική αγωγή με ταμοξιφαίνη και προφυλακτική αγωγή με αναστροζόλη. Από φαρμακοθεραπευτικής άποψης, η πιθανή αλληλεπίδραση φαρμάκου-φαρμάκου μεταξύ της Enza και της ταμοξιφαίνης είναι σημαντική. Η Enza είναι ένας ισχυρός επαγωγέας του κυτοχρώματος P450 3A4 και μπορεί να αυξήσει τον μεταβολισμό της ταμοξιφαίνης και να μειώσει τις συγκεντρώσεις της στον ορό. Επομένως, ενδέχεται να απαιτούνται προσαρμογές της δόσης της ταμοξιφαίνης όταν συγχορηγείται με την Enza.

Οι εξάψεις που σχετίζονται με την ταμοξιφαίνη αποτελούν μια πρόσθετη παράμετρο για τους ασθενείς που λαμβάνουν Enza, καθώς διατρέχουν ήδη κίνδυνο εξάψεων, παρόλο που τα ποσοστά είναι αναλογικά χαμηλότερα με την Enza-Mono έναντι της Enza + ADT ή μόνο με ADT. Η πιθανότητα καρδιαγγειακής τοξικότητας που σχετίζεται με τους ARPI, συμπεριλαμβανομένου του Enza, είναι μια άλλη παράμετρος για τους ασθενείς και τους κλινικούς γιατρούς. Αν και σπάνια έχουν παρατηρηθεί σοβαρά θρομβωτικά ανεπιθύμητα συμβάντα που προκαλούνται από την ταμοξιφαίνη σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, συχνότερα σε άνδρες.

Τα υπάρχοντα δεδομένα για τη βικαλουταμίδη δείχνουν ότι, παρόλο που η προφυλακτική ακτινοθεραπεία ή η ταμοξιφαίνη μπορούν να μειώσουν τα BRAEs, καμία από τις δύο δεν μπορεί να τα εξαλείψει πλήρως. Τα συγκεντρωτικά κλινικά δεδομένα δείχνουν ότι ορισμένοι ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με βικαλουταμίδη εμφάνισαν γυναικομαστία παρά την προφυλακτική ακτινοθεραπεία (16–54%) ή την ταμοξιφαίνη (5–32%) . Ένα υποσύνολο ασθενών που έλαβαν θεραπεία με βικαλουταμίδη εμφάνισε επίσης πόνο στο στήθος παρά την προφυλακτική ακτινοθεραπεία (2–36%) ή την ταμοξιφαίνη (5–34%).

Σύμφωνα με τα δεδομένα της EMBARK που αναφέρθηκαν σε αυτήν την ανασκόπηση, η συνολική ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία και τη συναισθηματική ευεξία δεν επηρεάστηκαν από τα BRAEs σε ασθενείς με BCR υψηλού κινδύνου, και μόνο δύο ασθενείς (<1%) διέκοψαν το Enza-Mono λόγω BRAEs. Στον πληθυσμό EMBARK, το Enza-Mono έναντι της λευπρολίδης μόνο του παρέτεινε τον χρόνο έως την επιδείνωση της ποιότητας ζωής που σχετίζεται με τη σεξουαλική δραστηριότητα, συμπεριλαμβανομένου του ενδιαφέροντος για σεξ, της έκτασης της σεξουαλικής δραστηριότητας, της ικανοποίησης από τη σεξουαλική ζωή και της στυτικής λειτουργίας.

Δεδομένου του ευνοϊκού προφίλ BRAEs και των σχετικά παρόμοιων ποσοστών συνολικών ανεπιθύμητων ενεργειών για την ADT, μόνη της ή σε συνδυασμό με ARPI, σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ARPI, η Enza σε συνδυασμό με ADT θα μπορούσε να είναι η προτιμώμενη επιλογή για ασθενείς με χαρακτηριστικά κατά την έναρξη που σχετίζονται με υψηλό κίνδυνο BRAEs. Τα στοιχεία σχετικά με τα οφέλη των προληπτικών στρατηγικών για τον μετριασμό των BRAE που προκαλούνται από την Enza απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση. Όσον αφορά τη χρησιμότητα της προσθήκης ADT ως στρατηγικής μετριασμού για ασθενείς που αναπτύσσουν τέτοια ανεπιθύμητα συμβάντα με Enza-Mono, δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τον αντίκτυπο αυτής της στρατηγικής στα BRAEs και κυρίως στην ογκολογική αποτελεσματικότητα. Μελέτες για τη μονοθεραπεία με βικαλουταμίδη υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα και την ανεκτικότητα της προφυλακτικής ακτινοθεραπείας, καθώς και της από του στόματος ταμοξιφαίνης, στη μείωση της γυναικομαστίας ή/και του πόνου στο στήθος. Δεδομένων των παρόμοιων δράσεων αναστολής των AR του Enza-Mono και της βικαλουταμίδης και της φυσιολογικής τους επίδρασης στην αύξηση των επιπέδων οιστρογόνων είναι λογικό να συμπεράνουμε ότι οι προφυλακτικές στρατηγικές BRAE που χρησιμοποιούνται στις μελέτες βικαλουταμίδης είναι εφαρμόσιμες και στην Enza-Mono.

Βιβλιογραφία.

1. Bray, F. · Laversanne, M. · Sung, H. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries CA Cancer J Clin. 2024; 74:229-263.
2. Kupelian, P.A. · Buchsbaum, J.C. · Elshaikh, M. Factors affecting recurrence rates after prostatectomy or radiotherapy in localized prostate carcinoma patients with biopsy Gleason score 8 or above Cancer. 2002; 95:2302-2307.
3. Astellas Pharma US Inc. Full prescribing information: XTANDI® (enzalutamide) for oral use. https://www. Astellas. us /docs/us/12A005-ENZ-WPI.pdf.
4. Freedland, S.J. · Gleave, M. · De Giorgi, U. Enzalutamide and quality of life in biochemically recurrent prostate cancer. NEJM Evid. 2023; 2, EVIDoa230025.
5. Aggarwal, R. · Heller, G. · Hillman, D.W. PRESTO: a phase III, open-label study of intensification of androgen blockade in patients with high-risk biochemically relapsed castration-sensitive prostate cancer (AFT-19) J Clin Oncol. 2024; 42:1114-1123.
6. Tombal, B.F. · Gomez-Veiga, F. · Gomez-Ferrer, A. 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. Aggarwal, R. · Alumkal, J.J. · Szmulewitz, R.Z. 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.
8. suboi, I. · Schulz, R.J. · Laukhtina, E. Incidence, management, and prevention of gynecomastia and breast pain in patients with prostate cancer undergoing antiandrogen therapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials Eur Urol Open Sci. 2025; 73:31-42.
9. Beebe-Dimmer, J.L. · Ruterbusch, J.J. · Bylsma, L.C. Patterns of bicalutamide use in prostate cancer treatment: a U.S. real-world analysis using the SEER-Medicare database Adv Ther. 2018; 35:1438-1451.
10. Verhelst, J. · Denis, L. · Van Vliet, P.Endocrine profiles during administration of the new non-steroidal anti-androgen Casodex in prostate cancer. Clin Endocrinol. 1994.
11. Fagerlund, A. · Cormio, L. · Palangi, L. Gynecomastia in patients with prostate cancer: a systematic review PLoS One. 2015; 10, e0136094.
12. Tunio, M.A. · Al-Asiri, M. · Al-Amro, A. Optimal prophylactic and definitive therapy for bicalutamide-induced gynecomastia: results of a meta-analysis Curr Oncol. 2012
13. Viani, G.A. · Bernardes da Silva, L.G. · Stefano, E.J. Prevention of gynecomastia and breast pain caused by androgen deprivation therapy in prostate cancer: tamoxifen or radiotherapy? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012; 83:e519-e524.
14. Tombal, B. · Borre, M. · Rathenborg, P. Long-term efficacy and safety of enzalutamide monotherapy in hormone-naïve prostate cancer: 1- and 2-year open-label follow-up results Eur Urol. 2015; 68:787-794.
15. Freedland, S.J. · Mulhall, J.P. · Gleave, M. Effects of enzalutamide on the sexual activity of patients with biochemically recurrent prostate cancer: a post hoc analysis of patient-reported outcomes in the EMBARK study Eur Urol. 2025; 87:507-511.
16. yrrell, C.J. · Payne, H. · Tammela, T.L.J. Prophylactic breast irradiation with a single dose of electron beam radiotherapy (10 Gy) significantly reduces the incidence of bicalutamide-induced gynecomastia Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004; 60:476-483.
17. Perdoná, S. · Autorino, R. · De Placido, S. Efficacy of tamoxifen and radiotherapy for prevention and treatment of gynaecomastia and breast pain caused by bicalutamide in prostate cancer: a randomised controlled trial Lancet Oncol. 2005; 6:295-300.
18. Boccardo, F. · Rubagotti, A. · Battaglia, M. Evaluation of tamoxifen and anastrozole in the prevention of gynecomastia and breast pain induced by bicalutamide monotherapy of prostate cancer J Clin Oncol. 2005.
19. Gibbons, J.A. · de Vries, M. · Krauwinkel, W. Pharmacokinetic drug interaction studies with enzalutamide Clin Pharmacokinet. 2015; 54:1057-1069.
20. Innocenti, A. · Melita, D. · Mori, F. Management of gynecomastia in patients with different body types: considerations on 312 consecutive treated cases Ann Plast Surg. 2017; 78:492-496.
21. Aksnessæther, B.Y. · Solberg, A. · Klepp, O.H. Does prophylactic radiation therapy to avoid gynecomastia in patients with prostate cancer increase the risk of breast cancer? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018; 101.