



ΑΝΟΙΚΤΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΚΥΠΡΟΥ

ΣΧΟΛΗ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΚΑΙ ΔΙΟΙΚΗΣΗΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΜΟΝΑΔΩΝ ΥΓΕΙΑΣ»

ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΕΠΙΠΕΔΟΥ ΜΑΣΤΕΡ

*Μελέτη κόστους-αποτελεσματικότητας της υποκάψιας ορχεκτομής
σε σύγκριση με το φαρμακευτικό ορμονικό ενουχισμό στο
μεταστατικό καρκίνο του προστάτη*

Σούφης Ευγένιος

Επιβλέπων Καθηγητής
Ζερβόπουλος Παναγιώτης

Ζάκυνθος, Ιούλιος, 2014

Ανοικτό Πανεπιστήμιο Κύπρου
Σχολή Οικονομικών Επιστημών και Διοίκησης

*Μελέτη κόστους-αποτελεσματικότητας της υποκάψιας ορχεκτομής
σε σύγκριση με το φαρμακευτικό ορμονικό ενουχισμό στο
μεταστατικό καρκίνο του προστάτη*

Σούφης Ευγένιος

Επιβλέπων Καθηγητής
Ζερβόπουλος Παναγιώτης

Ζάκυνθος, Ιούλιος, 2014

Ευχαριστίες

Κατά κύριο λόγο θέλω να ευχαριστήσω για τη βοήθεια, την κατανόηση και τη συμπαράσταση τον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Ζερβόπουλο Παναγιώτη.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να απευθύνω στους γιατρούς της Ουρολογικής κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Πατρών «Ο Άγιος Ανδρέας» για τις γνώσεις που μου έδωσαν και για την ιδέα της μεταπτυχιακής διατριβής μου.

Τέλος ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στη σύζυγο μου, στο γιό μου Στάθη, στο γιό που περιμένουμε και στους γονείς μου για τη στήριξη και συμπαράσταση σε όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

Περίληψη

Εισαγωγή:

Ο καρκίνος του προστάτη είναι ο συχνότερος καρκίνος και η δεύτερη αιτία θανάτου στους άνδρες. Στο μεταστατικό στάδιο υπάρχουν διάφορες ορμονοθεραπείες με υψηλά κόστη.

Σκοπός:

Αυτής της εργασίας είναι να συγκριθεί βάσει κόστους-αποτελεσματικότητας, η υποκάψια ορχεκτομή με τη φαρμακευτική ορμονοθεραπεία στο μεταστατικό καρκίνο του προστάτη. Με τη μελέτη αυτή θα φανεί αν η ορχεκτομή αξίζει να εφαρμόζεται και αν δικαιολογείται ο μικρός αριθμός επεμβάσεων στα πλαίσια των συστημάτων Υγείας της Ελλάδας και της Κύπρου, δεδομένης της ανάγκης για μείωση του κόστους.

Μέθοδος:

Έγινε ανάλυση των πλεονεκτημάτων και των μειονεκτημάτων της κάθε μεθόδου ως προς τη συνολική επιβίωση, την ποιότητα ζωής και τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Αναζητήθηκαν και καταγράφηκαν τα αποτελέσματα από διεθνείς μελέτες που αναλύουν το ίδιο θέμα. Στη συνέχεια μετρήθηκε το κόστος της ορχεκτομής και των φαρμακευτικών θεραπειών για κάθε μήνα και για το σύνολο του χρόνου πιθανής επιβίωσης.

Αποτελέσματα:

Οι θεραπείες που αναλύθηκαν παρουσιάζουν περίπου ίδια θετικά και αρνητικά αποτελέσματα. Εκτός από την ψυχολογική επιβάρυνση η ορχεκτομή υπερτερεί έναντι των άλλων φαρμακευτικών θεραπειών. Το κόστος για την ορχεκτομή είναι 750 ευρώ στην Ελλάδα και στην Κύπρο είναι δωρεάν για το μεγαλύτερο ποσοστό που έχουν ταυτότητα νοσηλείας, ενώ για όσους πληρώνουν οι ίδιοι φτάνει τα 658 ευρώ το περισσότερο. Το κόστος της θεραπείας με LHRH ανάλογα με το φθηνότερο φάρμακο για θεραπεία 30 μηνών στη Ελλάδα είναι 1868 ευρώ και στην Κύπρο 1854 ευρώ. Σε μέγιστο διάστημα 12 μηνών στην Ελλάδα, το κόστος της ορχεκτομής ξεπερνιέται από το κόστος οποιασδήποτε φαρμακευτικής ορμονοθεραπείας. Στην Κύπρο η ορχεκτομή έχει ελάχιστο κόστος για το σύστημα υγείας, οπότε οι φαρμακευτικές θεραπείες είναι πολύ ακριβές από τους πρώτους μήνες.

Συμπέρασμα:

Η υποκάψια ορχεκτομή είναι η θεραπεία με τον καλύτερο λόγο κόστους-αποτελεσματικότητας. Τα ασφαλιστικά ταμεία στην Ελλάδα και το δημόσιο σύστημα υγείας της Κύπρου θα μπορούσαν να τη χρησιμοποιήσουν έτσι ώστε να μειώσουν το κόστος τους.

Λέξεις Κλειδιά: Μεταστατικός καρκίνος προστάτη, υποκάψια ορχεκτομή, LHRH ανάλογα, ορμονοθεραπεία, οικονομική ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας.

ABSTRACT

Prostate cancer is the most common cancer and the second cause of death in men. In the metastatic stage, there are various hormone therapies with high costs.

Purpose:

This study is to compare the cost-effectiveness of subcapsular orchiectomy with pharmaceutical hormone therapy in metastatic prostate cancer. This study will show whether the orchiectomy worth applied, if justified by the small number of interventions within the health systems of Greece and Cyprus, given the need to reduce the cost of insurance funds.

Method:

Analyzed the advantages and disadvantages of each method in terms of overall survival, quality of life and adverse events. Sought and recorded the results of international studies analyzing the same issue. Then measured costs orchiectomy and pharmaceutical treatments for each month and the total time of survival potential.

Results:

Treatments analyzed exhibit approximately the same positive and negative results. Apart from the psychological burden orchiectomy outweighs other drug therapies. The cost for the orchiectomy is 750 euros in Greece and Cyprus is free for the largest proportion who have medical card, while for those who pay themselves reaches the 658 euros more. The cost of treatment with LHRH analogs with the cheapest medicine for treatment 30 months in Greece is 1868 euro and 1854 euro in Cyprus. To a maximum of 12 months in Greece, the cost of orchiectomy outweighed by the cost of any pharmaceutical hormone therapy. In Cyprus, orchiectomy has minimal cost for the health system, so the drug treatments are very expensive from the first months.

Conclusion:

The subcapsular orchiectomy is the treatment with the best cost-effectiveness. Pension funds in Greece and the public health system in Cyprus could use it in order to reduce their costs.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Ευχαριστίες		3
Ελληνική περίληψη		4
Αγγλική περίληψη		5
Πίνακας Περιεχομένων		6
1	Εισαγωγή	8
2	Καρκίνος του προστάτη και μεταστατικός καρκίνος του προστάτη	9
2.1	Ανατομία του προστάτη	9
2.2	Ενδοκρινολογία	10
2.3	Τι είναι ο καρκίνος	11
2.4	Επιδημιολογία	11
2.5	Αιτιολογία	14
2.6	Παθογένεια	15
2.7	Κλινική εικόνα	15
2.8	Πρόγνωση και σταδιοποίηση	16
3	Θεραπείες του μεταστατικού καρκίνου του προστάτη	17
3.1	Ορμονοθεραπεία	18
3.1.1	Υποκάψια ορχεκτομή	19
3.1.2	Θεραπεία LHRH αναλόγων	20
3.1.3	Θεραπεία με LHRH ανταγωνιστές	20
3.1.4	Οιστρογόνα	21
3.1.5	Αντιανδρογόνα	21
3.1.6	Πλήρης ανδρογονικός αποκλεισμός	22
3.2	Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα όλων των μεθόδων	22
4	Προσδιορισμός κόστους σε κάθε θεραπεία	22
4.1	Προσδόκιμο ζωής ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη	23
4.2	Κόστος ορχεκτομής	23
4.3	Κόστος LHRH αγωνιστών	24
4.4	Κόστος LHRH ανταγωνιστών	25

4.5	Κόστος προσθήκης αντιανδρογόνων για πλήρη ορμονικό αποκλεισμό	25
5	Οικονομική αξιολόγηση θεραπευτικών μεθόδων	27
5.1	Ανάλυση ελαχιστοποίησης του κόστους	27
5.2	Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας	27
5.3	Ανάλυση κόστους-όφελους	28
5.4	Ανάλυση κόστους-χρησιμότητας	28
5.5	Χρησιμοποίηση μελετών οικονομικής αξιολόγησης στη λήψη αποφάσεων	28
6	Διεθνείς μελέτες σχετικές με το κόστος και την αποτελεσματικότητα για την ορχεκτομή και τη φαρμακευτική ορμονοθεραπεία	29
7	Συγκριτική αξιολόγηση των θεραπειών	34
8	Πρόταση πολιτικής για τα συστήματα υγείας και τα ασφαλιστικά ταμεία	36
9	Συμπεράσματα	37
	Βιβλιογραφία	38

Κεφάλαιο Πρώτο

1. Εισαγωγή

Η οικονομική κρίση και η προσπάθεια μείωσης του κόστους στην υγεία σε Ελλάδα και Κύπρο, δημιουργεί τις αναγκαίες συνθήκες για επανέλεγχο σε θεραπευτικές μεθόδους που είχαν καθιερωθεί τα τελευταία χρόνια και μπορούν να αντικατασταθούν από άλλες που έχουν καλύτερη αποτελεσματικότητα με μικρότερο κόστος.

Ο καρκίνος του προστάτη είναι μια ασθένεια στην οποία έχει νόημα μια αναθεώρηση στις θεραπείες που εφαρμόζονται, αφού είναι ο πιο κοινός καρκίνος [3] και η δεύτερη αιτία θανάτου στον άνδρα. [4] Είναι ένας καρκίνος που εμφανίζεται κυρίως στους ηλικιωμένους άνδρες και ξεκινάει συνήθως από την ηλικία των 50 ετών αυξάνοντας το ποσοστό του με την άνοδο της ηλικίας. [6] Λόγω της αυξανόμενης γήρανσης του πληθυσμού η νόσος αναμένεται να αυξηθεί και αυτή τα ποσοστά της ακόμα περισσότερο.

Για να γίνει κατανοητή η πάθηση αυτή με τις πολλές διαφορετικές καταστάσεις και θεραπείες, θα πρέπει να παρουσιαστούν η ανατομία με τη φυσιολογία του προστάτη, τα επιδημιολογικά στοιχεία και η παθογένεια του καρκίνου του προστάτη.

Στα αρχικά στάδια όπου δεν υπάρχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις η νόσος μπορεί να θεραπευτεί με τη ριζική προστατεκτομή ή την ακτινοθεραπεία. [16] Η ριζική προστατεκτομή είναι η χειρουργική επέμβαση αφαίρεσης όλου του προστάτη και η ακτινοθεραπεία είναι η μέθοδος καταστροφής του προστάτη με ακτινοβολία.

Το στάδιο της νόσου που θα αναλυθεί περισσότερο είναι το μεταστατικό όπου η μόνη θεραπεία που μπορεί να εφαρμοστεί πριν την τελική χημειοθεραπεία, είναι η ορμονοθεραπεία. [16] Η ορμονοθεραπεία έχει ως σκοπό να ελαττώσει την τεστοστερόνη και ως συνέπεια αυτού να οδηγηθούν σε απόπτωση τα κύτταρα του προστάτη, καρκινικά και μη. Η συγκεκριμένη διαδικασία διαρκεί μέχρι να γίνει ο καρκίνος ευνουχοάντοχος. [35]

Οι ορμονικές θεραπείες που μπορούν να εφαρμοστούν στον καρκίνο του προστάτη είναι η ορχεκτομή που είναι μια χειρουργική επέμβαση, η υποδόρια ένεση με LHRH ανάλογα όπως η λευπρορελίνη, η γοσερελίνη, η βούσερελίνη και η τριπτορελίνη. Επίσης η υποδόρια ένεση με LHRH ανταγωνιστές με τη δεγαρελίξη, τα χάπια οιστρογόνων, τα χάπια αντιανδρογόνων και ο πλήρης ανδρογονικός αποκλεισμός. [16]

Στο μεταστατικό καρκίνο οι μόνες θεραπείες που τελικά χρησιμοποιούνται λόγω του ότι είναι αποτελεσματικές και έχουν ανεκτά επίπεδα ασφάλειας είναι η ορχεκτομή, τα LHRH ανάλογα, οι

LHRH ανταγωνιστές και ο πλήρης ανδρογονικός αποκλεισμός. Η μείωση της τεστοστερόνης επιφέρει ανεπιθύμητες επιπτώσεις οι οποίες είναι κοινές για όλες τις θεραπείες, όπως την απώλεια της λίμπιντο, τη στυτική δυσλειτουργία, την αύξηση του βάρους, τις εξάψεις, τα καρδιαγγειακά προβλήματα και άλλα λιγότερο σημαντικά. [16]

Το ερώτημα που εμφανίζεται είναι το κατά πόσο η θεραπεία με ορχεκτομή η οποία είχε θεωρηθεί ως αναχρονιστική τα τελευταία χρόνια, μπορεί να συγκριθεί με τις φαρμακευτικές θεραπείες.

Για να απαντηθεί αυτό το ερώτημα θα πρέπει να γίνει μια μελέτη κόστους-αποτελεσματικότητας όλων των θεραπειών του μεταστατικού καρκίνου του προστάτη και στη συνέχεια εφαρμόζοντας τα στοιχεία που προκύπτουν από τις διεθνείς μελέτες να παρουσιαστούν τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα της κάθε θεραπείας.

Αμέσως μετά θα πρέπει να μετρηθεί το συνολικό κόστος για κάθε θεραπεία ξεχωριστά, με τη χρήση των κλειστών ενοποιημένων νοσηλείων για τη χειρουργική επέμβαση και με βάση το προσδόκιμο ζωής πολλαπλασιαζόμενο με τις λιανικές τιμές των φαρμακευτικών θεραπειών.

Εφαρμόζοντας όλα αυτά τα στοιχεία από τις διεθνείς μελέτες, συγκρίνοντας τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα της κάθε θεραπείας και αναλύοντας το συνολικό κόστος, η μελέτη αυτή μπορεί να αναδείξει ποια θεραπεία έχει την καλύτερη αποτελεσματικότητα σε σχέση με το κόστος.

Κεφάλαιο Δεύτερο

2. Καρκίνος του προστάτη και μεταστατικός καρκίνος του προστάτη

2.1 Ανατομία του προστάτη

Ο προστάτης είναι ένα όργανο του ανδρικού γεννητικού συστήματος. Αποτελείται από το αδενικό μέρος που καταλαμβάνει το 70% του οργάνου και το ινομυώδες που καταλαμβάνει το υπόλοιπο 30%. [1]

Η θέση του στο σώμα είναι, κάτω από τον αυχένα της ουροδόχου κύστης περιβάλλοντας το αρχικό τμήμα της ουρήθρας, πάνω από το σφιγκτήρα μυ της ουρήθρας, πίσω από τα οστά της ηβικής σύμφυσης και μπροστά από το ορθό τμήμα του παχέος εντέρου. [1]

Το σχήμα και το μέγεθος του είναι όπως ενός κάστανου, παρουσιάζει τη βάση, την κορυφή, δύο πλάγιες επιφάνειες, και την πρόσθια και οπίσθια επιφάνεια. Οι φυσιολογικές διαστάσεις του είναι 4εκατοστά η εγκάρσια διάμετρος στη βάση, 2 εκατοστά η προσθιοπίσθια διάμετρος και 3 εκατοστά η επιμήκης διάμετρος. Το βάρος του είναι 20 γραμμάρια. [1]

Ο προστάτης εκτός από την ουρήθρα που τον διαπερνά, δέχεται τις δύο σπερματοδόχους κύστες και τους δύο εκσπερματιστικούς πόρους μέχρι το σπερματικό λοφίδιο. Αποτελείται από πολλά αδένια που από πολλαπλούς πόρους αδειάζουν το περιεχόμενο τους κοντά στο σπερματικό λοφίδιο.[1]

Ιστολογικά ο προστάτης αποτελείται από 3 ξεχωριστές ζώνες την περιφερική που αποτελεί το 70-75% του αδένια, την κεντρική με 20-25% και τη μεταβατική με ποσοστό 5-10%.

Η περιφερική ζώνη καλύπτει τα πίσω και πλάγια τμήματα του αδένια και είναι το μέρος όπου εμφανίζεται κυρίως ο καρκίνος του προστάτη, σε ποσοστό περίπου 70-80%.

Η κεντρική ζώνη έχει σφηνοειδές σχήμα το οποίο είναι ευρύ στη βάση και συγκλίνει προς το σπερματικό λοφίδιο περιβάλλοντας τους εκσπερματικούς πόρους. Σε αυτή το ποσοστό εμφάνισης του καρκίνου είναι περίπου 5%.

Η μεταβατική ζώνη βρίσκεται κεντρικά του σπερματικού λοφιδίου εκατέρωθεν της ουρήθρας. Σε αυτή τη ζώνη αυξάνεται το αδένωμα του προστάτη και το ποσοστό εμφάνισης του καρκίνου είναι περίπου 10%.[1]

Η αρτηριακή αγγείωση του προστάτη προέρχεται από την κάτω κυστική αρτηρία που διακλαδίζεται στις αρτηρίες της κάψας και στις ουρηθραίες αρτηρίες. Επίσης αρτηριακή παροχή προσφέρουν οι έσω αιδοϊκές και οι μέσες αιμορροϊδικές αρτηρίες.

Η φλεβική αποχέτευση γίνεται μέσω του περιπροστατικού φλεβικού πλέγματος το οποίο συνδέεται με την εν τω βάθει ραχιαία φλέβα του πέους και τις έσω λαγόνιες φλέβες.

Η αποχέτευση των λεμφαδένων γίνεται προς τους έσω λαγόνιους και τους θυροειδείς αδένες.

Η αυτόνομη νεύρωση γίνεται μέσω του πυελικού πλέγματος, καταλήγοντας στο σχηματισμό των αγγειονευρωδών δεματίων και η σωματική νεύρωση μέσω του αιδοϊκού νεύρου. [1]

2.2 Ενδοκρινολογία

Η λειτουργία και η ανάπτυξη του προστάτη γίνεται σε ένα ορμονικό περιβάλλον κυρίως με ανδρογόνα. Η τεστοστερόνη του πλάσματος ελέγχει την αύξηση, την ανάπτυξη τη φυσιολογική λειτουργία του προστάτη και προέρχεται από τους όρχεις οι οποίοι εκκρίνουν περίπου το 95% της ποσότητας που κυκλοφορεί στο πλάσμα. Τα κύτταρα που την παράγουν είναι τα Leydig και ο έλεγχος γίνεται από την ωχρινοτρόπο ορμόνη (LH) η οποία εκκρίνεται από την υπόφυση και με τη

σειρά της ελέγχεται από την LHRH που εκκρίνεται από τον υποθάλαμο. Όλες αυτές οι ορμόνες ρυθμίζονται μεταξύ τους με ένα κύκλωμα αρνητικής παλίνδρομης δράσης.

Το υπόλοιπο 5% της τεστοστερόνης παράγεται από τα επινεφρίδια και ελέγχεται από την ACTH. [8]

Η τεστοστερόνη περνά μέσα στο προστατικό κύτταρο και μετατρέπεται σε 5α-διϋδροτεστοστερόνη (DHT).

Η DHT, προάγει τη σύνθεση ειδικών πεπτιδίων που ρυθμίζουν την ανάπτυξη, την κυτταρική διαίρεση και τη διαφοροποίηση, δηλαδή την ομοιόσταση του προστάτη.

Εκτός από την τεστοστερόνη και τα οιστρογόνα φαίνεται να παίζουν ρόλο στη ρύθμιση της ανάπτυξης του προστάτη.[8]

2.3 Τι είναι ο καρκίνος

Κατά τη διάρκεια της ζωής του ένα κύτταρο ελέγχεται από πολλά γονίδια, τα οποία ανιχνεύουν αν υπάρχουν βλάβες στο DNA του. Τα καρκινικά κύτταρα καταστρέφονται από το ανοσοποιητικό και μόνο τα φυσιολογικά κύτταρα περνούν τον έλεγχο και συνεχίζουν τον κυτταρικό κύκλο. Τα υγιή κύτταρα αναπτύσσονται και διαιρούνται μόνο όταν η ισορροπία μεταξύ των διεγερτικών και κατασταλτικών σημάτων ευνοεί τη διαδικασία αυτή.

Τα καρκινικά κύτταρα χαρακτηρίζονται από ανώμαλη και ανεξέλεγκτη διαίρεση η οποία οδηγεί στο σχηματισμό ιστικών μαζών που ονομάζονται όγκοι. Όταν αυτοί οι όγκοι εισβάλουν και διαταράσσουν τους γειτονικούς ιστούς τότε έχει δημιουργηθεί ένας καρκινικός όγκος, ο οποίος εξαπλώνεται και στο τέλος δίνει απομακρυσμένες μεταστάσεις. [2]

2.4 Επιδημιολογία

Ο καρκίνος αποτελεί ένα παγκόσμιο πρόβλημα αφού 14,1 εκατομμύρια ενήλικες στον κόσμο, διαγνώστηκαν με καρκίνο το 2012 και οι θάνατοι από καρκίνο στον κόσμο το 2012 έφτασαν τα 8,2 εκατομμύρια. [39]

Στο Ηνωμένο Βασίλειο το 2011 είχαν διαγνωστεί με καρκίνο 331.487 άτομα δηλαδή 396,2 άτομα ανά 100.000 πληθυσμό. Οι καρκίνοι του μαστού, του πνεύμονα, του προστάτη και του εντέρου μαζί καλύπτουν το 54% όλων των νέων κρουσμάτων καρκίνου στο Ηνωμένο Βασίλειο το 2011. [38]

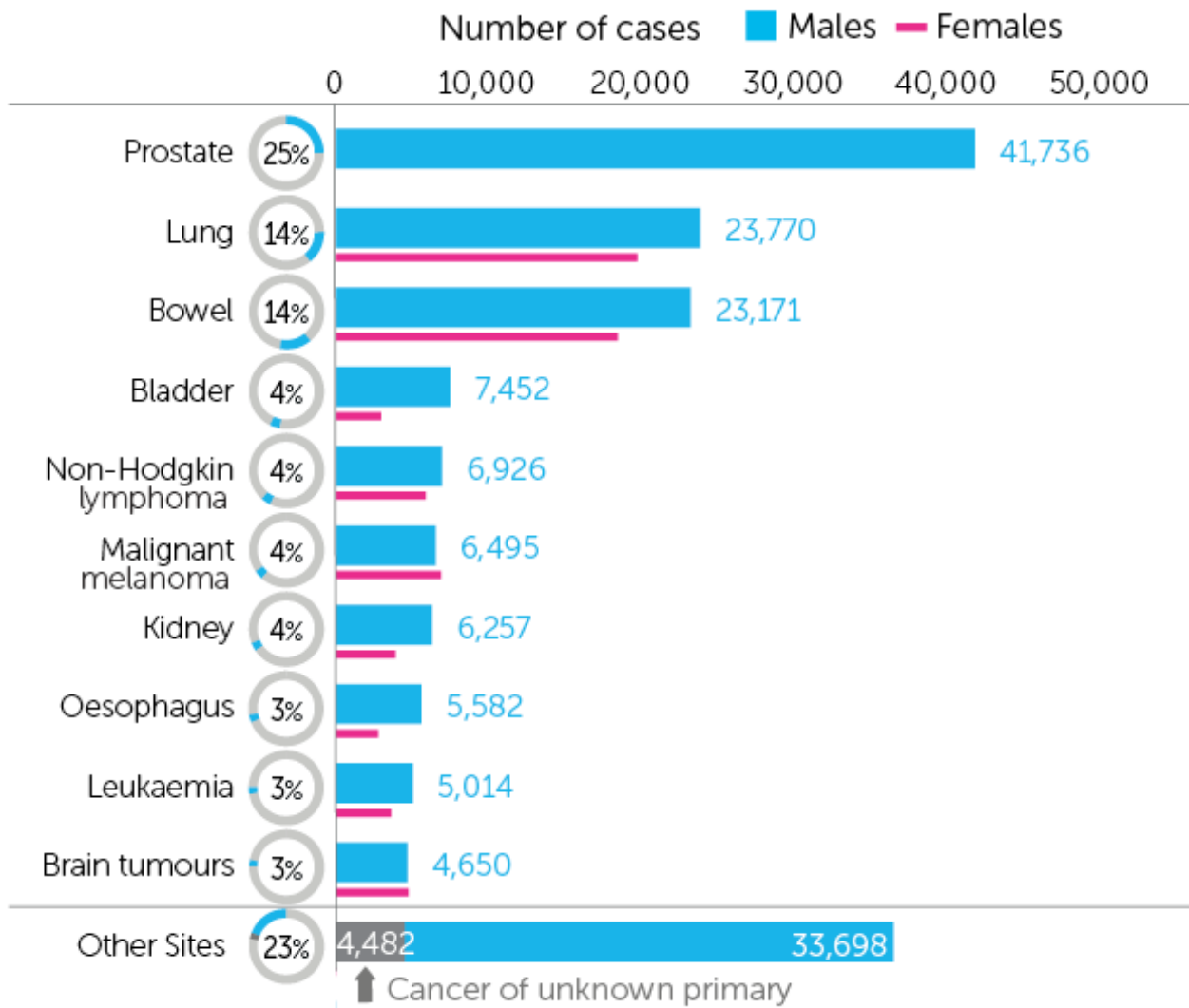
Από τα νεοπλάσματα του προστάτη το αδενοκαρκίνωμα είναι το πιο συχνό με ποσοστό 95%. [35] Ο καρκίνος του προστάτη είναι η πιο κοινή μορφή καρκίνου ξεπερνώντας αυτόν των πνευμόνων και του εντέρου και εμφανίζεται κυρίως σε ηλικιωμένους άνδρες στην Ευρώπη. Είναι η δεύτερη πιο κοινή αιτία θανάτου στους άνδρες. [4] και δημιουργεί σημαντική ανησυχία για τη δημόσια υγεία, ιδίως στις ανεπτυγμένες χώρες που έχουν μεγαλύτερο ποσοστό ηλικιωμένων ανδρών στο γενικό πληθυσμό 15% σε σχέση με το 4% των αναπτυσσόμενων χωρών. [6]

Η συχνότητα εμφάνισης της νόσου είναι υψηλότερη στη βόρεια και δυτική Ευρώπη με πάνω από 200 περιστατικά ανά 100.000 κάτοικους, ενώ τα ποσοστά στην Ανατολική και Νότια Ευρώπη παρουσιάζουν συνεχή αύξηση [40]. Υπάρχει μάλιστα και διαφορά στην επιβίωση μεταξύ των ανδρών που διαγνώστηκαν στην Ανατολική Ευρώπη από τις υπόλοιπες χώρες της Ευρώπης [41]. Από το 1985 υπάρχει μια αύξηση του αριθμού των θανάτων από καρκίνο του προστάτη ακόμα και σε περιοχές όπου δεν ήταν συχνός. [5]

Συνολικά, κατά τη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας, τα ποσοστά πενταετούς επιβίωσης για τον καρκίνο του προστάτη αυξάνονται σταθερά και από 73,4% που ήταν την περίοδο 1999-2001 έφτασαν το 83,4% την περίοδο 2005-2007 [41].

Όπως φαίνεται από τον παρακάτω πίνακα ο καρκίνος του προστάτη στο Ηνωμένο Βασίλειο αφορά το 25% των ανδρών με αμέσως επόμενο τον καρκίνο του πνεύμονα με ποσοστό 14%. Το 2011 διαγιγνώσκονται 41.736 άτομα με καρκίνο του προστάτη και οι θάνατοι από αυτόν το 2012 φτάνουν τους 10.837. Η επίπτωση του στο Ηνωμένο Βασίλειο είναι 105 περιστατικά ανά 100.000 άνδρες. [37]

Πίνακας 1: The 10 Most Common Cancers in Males, UK, 2011 [37]



Στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής τα νέα περιστατικά για το 2014 υπολογίζονται σε 233.000 δηλαδή 14% των νέων περιστατικών καρκίνου και η επίπτωση του καρκίνου του προστάτη ήταν 147,8 ανά 100.000 άνδρες ετησίως. Ο αριθμός των θανάτων από καρκίνο του προστάτη το 2014 υπολογίζεται σε 29.480 δηλαδή το 5% των θανάτων από καρκίνο και η επίπτωση είναι 22,3 ανά 100.000 άνδρες ανά έτος. Τα ποσοστά αυτά είναι προσαρμοσμένα με βάση την ηλικία και με τα δεδομένα της περιόδου 2007-2011. [44]

Περίπου 15% των ανδρών θα διαγνωστούν με καρκίνο του προστάτη κάποια στιγμή κατά τη διάρκεια της ζωής τους, με βάση τα στοιχεία 2009-2011. Το 2011, υπήρχαν περίπου 2.707.821 άτομα που ζούσαν με καρκίνο του προστάτη στις Ηνωμένες Πολιτείες. [44]

Στις Ηνωμένες Πολιτείες, το 2010 οι άμεσες δαπάνες για την φροντίδα του καρκίνου του προστάτη ήταν 11,85 δισεκατομμύρια δολάρια. Το κόστος της θεραπείας του καρκίνου του προστάτη και ιδίως το κόστος που επιβάλλεται στους εργοδότες, ποικίλλει σημαντικά και είναι ανάλογο με την ηλικία του ασθενούς, το στάδιο του καρκίνου, καθώς και το είδος της θεραπείας που εφαρμόζεται. Μια μελέτη του 2007 διαπίστωσε ότι το μέσο συνολικό κόστος των πέντε ετών της θεραπείας του καρκίνου του προστάτη ήταν 42.570 δολάρια. Η μελέτη διαπίστωσε επίσης ότι

το μέσο ετήσιο κόστος ήταν 7.740 δολάρια. [45]

Λόγω της αύξησης του προσδόκιμου ζωής των ανδρών και της μεγαλύτερης συχνότητας εμφάνισης του καρκίνου του προστάτη, η οικονομική επιβάρυνση της ασθένειας στην Ευρώπη αναμένεται και αυτή να αυξηθεί αρκετά. Το συνολικό οικονομικό κόστος του καρκίνου του προστάτη στην Ευρώπη φαίνεται να υπερβαίνει τα 8.430.000.000 ευρώ [42], με το μεγαλύτερο ποσοστό του κόστους για τη φροντίδα του καρκίνου του προστάτη να υπάρχει κατά το πρώτο έτος μετά τη διάγνωση της ασθένειας. Το κόστος αυτό στις ευρωπαϊκές χώρες που έχουν διαθέσιμα στοιχεία (Ηνωμένο Βασίλειο, Γερμανία, Γαλλία, Ιταλία, Ισπανία, Κάτω Χώρες), υπολογίζεται από 106,7 έως 179,0 εκατομμύρια ευρώ για όλους τους ασθενείς με καρκίνο του προστάτη που διαγνώστηκαν το 2006. [42]

Στις Ηνωμένες Πολιτείες από μια έρευνα φαίνεται ότι ο καρκίνος του προστάτη επειδή επηρεάζει κυρίως τους ηλικιωμένους άνδρες, έχει ελάχιστες επιπτώσεις για τους εργοδότες. Με το πέρασμα των χρόνων όλο και περισσότεροι εργαζόμενοι επιστρέφουν στην εργασία τους μετά τη διάγνωση του καρκίνου. Έτσι το 2008, το 34% των εργαζομένων με καρκίνο του προστάτη επέστρεψε στην εργασία του σε σύγκριση με το 28% των εργαζομένων που επέστρεψε το 2001. Η χαμένη παραγωγικότητα λόγω θανάτου από τον καρκίνο του προστάτη στις Ηνωμένες Πολιτείες, αποδίδεται σε περίπου 3,3 δισεκατομμύρια δολάρια. [45]

2.5 Αιτιολογία

Οι διαπιστωμένοι αιτιολογικοί παράγοντες κινδύνου είναι τρεις, η αυξημένη ηλικία, η φυλή και η κληρονομικότητα.[35]

Η συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του προστάτη αυξάνεται κατά πολύ με την ηλικία. Σύμφωνα με την Αμερικανική στατιστική υπηρεσία από το 2000-2008, η συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του προστάτη ήταν 9,2/100.000 για τους άνδρες ηλικίας 40-44 ετών. Το ποσοστό αυτό αυξάνεται απότομα σε 984,8/100.000 για άνδρες ηλικίας 70-74 ετών, ενώ στη συνέχεια πέφτει ελαφριά. Ο καρκίνος του προστάτη συνήθως αναπτύσσεται αργά και μπορεί να προηγείται από άλλες δυσπλαστικές βλάβες για πολλά χρόνια, ή ακόμη και δεκαετίες. Οι μελέτες από νεκροψίες δείχνουν ότι οι περισσότεροι άνδρες θα είχαν καρκίνο του προστάτη αν ζούσαν για περισσότερο από 100 χρόνια. [48]

Με βάση τα διαθέσιμα στοιχεία, είναι σαφές ότι οι μαύροι άνδρες έχουν υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του προστάτη σε σχέση με τους λευκούς. Ωστόσο, δεν έχουν ακόμη καθοριστεί οι πιθανοί εθνολογικοί παράγοντες και κατά πόσο ο καρκίνος του προστάτη έχει διαφορετική βιολογική συμπεριφορά στους μαύρους άνδρες σε σύγκριση με τους λευκούς άνδρες.

[49]

Η οικογενειακή προδιάθεση είναι πολύ σημαντική, αφού ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου για έναν άνδρα αν ο πατέρας τους είχε καρκίνο του προστάτη, είναι 2,1 φορές μεγαλύτερος και αυξάνεται σε 17,7 αν έχουν την ασθένεια τα τρία αδέρφια του. [47]

Κλινικά δεδομένα δείχνουν ότι διάφοροι παράγοντες κινδύνου μπορεί να παίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση του καρκίνου του προστάτη. Η διατροφή, η σεξουαλική συμπεριφορά, η κατανάλωση αλκοόλ, η έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία, η χρόνια προστατίτιδα και η εργασιακή έκθεση σε παράγοντες κινδύνου είναι κάποιοι από αυτούς. [7]

2.6 Παθογένεια

Το αδενοκαρκίνωμα αποτελεί το 95% των καρκίνων του προστάτη, από το υπόλοιπο 5% το 90% είναι από μεταβατικό επιθήλιο των πόρων και το υπόλοιπο 10% μπορεί να είναι ραβδομυοσάρκωμα, λειομυοσάρκωμα ή δευτεροπαθές νεόπλασμα.[8]

Ο καρκίνος του προστάτη αναπτύσσεται σε μεγαλύτερο ποσοστό 70% στην περιφερική ζώνη, αλλά μπορεί να εμφανιστεί σε ποσοστό 20% στη μεταβατική και σε 10% στην κεντρική ζώνη. Σε αυτές τις δύο τελευταίες τον βρίσκουμε μετά από διουρηθρική προστατεκτομή για καλοήγη υπερπλασία του προστάτη.

Η επέκταση του καρκίνου γίνεται κυρίως προς τις σπερματοδόχους κύστες διασπώντας την προστατική κάψα. Πιο δύσκολα γίνεται προς το ορθό λόγω του φραγμού της περιτονίας του Denonvillier, ενώ σε πολύ προχωρημένο στάδιο μπορεί να διηθήσει τα ουρητηρικά στόμια.[35]

Η λεμφογενής διασπορά γίνεται στους λεμφαδένες του θυρεοειδικού βόθρου, των έσω και έξω λαγόνιων αγγείων, των κοινών λαγόνιων αγγείων και των λεμφαδένων της προίερής χώρας. [9]

Αιματογενώς η συνηθέστερη εστία μεταστάσεων είναι τα οστά και πιο πολύ εμφανίζονται στη σπονδυλική στήλη, στη λεκάνη, στις πλευρές και στο κρανίο. [35]

2.7 Κλινική εικόνα

Τις πιο πολλές φορές ο καρκίνος του προστάτη δεν εμφανίζει συμπτώματα για να διαγνωστεί πρέπει ο γιατρός να κάνει στον ασθενή διορθική βιοψία. Η απόφαση η οποία θα τον οδηγήσει στη διενέργεια της θα παρθεί αν εμφανιστεί αυξημένο PSA, αν υπάρχει σκληρία κατά τη δακτυλική εξέταση ή ύποπτη περιοχή στο διορθικό υπερηχογράφημα.

Σπάνια εμφανίζονται συμπτώματα όπως η αιματουρία, η αιμοσπερμία, η επώδυνη εκσπερμάτιση και το άλγος στο περίνεο. Τότε η αξονική τομογραφία και το σπινθηρογράφημα οστών μπορεί να οδηγήσουν σε βιοψία. Σε προχωρημένες καταστάσεις της νόσου εμφανίζεται απώλεια βάρους, αδυναμία, οστικά άλγη, παραπληγία και αμφοτερόπλευρη ουρητηροδρονέφρωση. [35]

2.8 Πρόγνωση και σταδιοποίηση

Ο ισχυρότερος προγνωστικός δείκτης για τον καρκίνο του προστάτη είναι ο βαθμός κυτταρικής διαφοροποίησης. Κυρίως χρησιμοποιείται το Gleason score το οποίο περιγράφει το βαθμό στον οποίο οι κακοήθεις αδενικοί σχηματισμοί μοιάζουν με τους φυσιολογικούς. Η κλίμακα του είναι από 2 το λιγότερο έως 10 το περισσότερο και προκύπτει από το άθροισμα των δύο επικρατέστερων ιστοπαθολογικών μορφών. Όσο μικρότερος είναι ο βαθμός τόσο καλύτερη είναι η πρόγνωση. [35]

Η σταδιοποίηση του καρκίνου γίνεται με το σύστημα TNM

T Πρωτοπαθούς όγκου

TX Ο πρωτοπαθής όγκος δεν είναι δυνατόν να εκτιμηθεί

T0 Χωρίς ενδείξεις πρωτοπαθούς όγκου

T1 Κλινικά μη εμφανής όγκος, μη ψηλαφητός ή ορατός με απεικονιστικές μεθόδους

T1a Τυχαίο ιστολογικό εύρημα σε λιγότερο από το 5% του ιστού εκτομής

T1b Τυχαίο ιστολογικό εύρημα σε περισσότερο από το 5% του ιστού εκτομής

T1c Όγκος που ανευρέθηκε με βιοψία προστάτη

(π.χ. αυξημένο PSA)

T2 Όγκος εντοπισμένος στον προστάτη

T2a Ο όγκος καταλαμβάνει το μισό ή λιγότερο του ενός λοβού

T2b Ο όγκος καταλαμβάνει περισσότερο από το μισό του ενός λοβού, όχι όμως τους δύο λοβούς

T2c Ο όγκος καταλαμβάνει και τους δύο λοβούς

T3 Όγκος που επεκτείνεται πέραν της προστατικής κάψας

T3a Εξωκαψική επέκταση (ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη)

T3b Ο όγκος επεκτείνεται στη σπερματοδόχο κύστη(εις)

T4 Ο όγκος είναι καθηλωμένος ή διηθεί γειτονικές δομές εκτός των σπερματοδόχων κύστεων: έξω σφιγκτήρα, ορθό, ανελκτήρα του πρωκτού και/ή πυελικά τοιχώματα.

N Επιχώριοι λεμφαδένες

NX Μη εκτιμήσιμοι λεμφαδένες

N0 Απουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων

N1 Μετάσταση σε επιχώριους λεμφαδένες

M Απομακρυσμένες μεταστάσεις

M0 Χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις

M1 Απομακρυσμένες μεταστάσεις

M1a Σε μη-επιχώριο λεμφαδένα(ες)

M1b Οστικές

M1c Άλλη εντόπιση

Σε αυτή τη σταδιοποίηση ο καρκίνος έχει μια τιμή για το T, το N και το M, όσο μεγαλύτερη είναι η τιμή τόσο χειρότερη είναι η πρόγνωση.

Με βάση το σύστημα TNM ο καρκίνος του προστάτη χωρίζεται σε τρεις κατηγορίες. Η πρώτη κατηγορία είναι αυτή της εντοπισμένης νόσου δηλαδή τα στάδια T1-T2, N0, M0 όπου ο καρκίνος είναι μέσα στον προστάτη και δεν έχει δώσει μεταστάσεις. Σε αυτά τα στάδια το προσδόκιμο επιβίωσης είναι μεγάλο και η αντιμετώπιση έχει σκοπό την πλήρη ίαση. Κυριότερες θεραπευτικές επιλογές αποτελούν η ριζική προστατεκτομή και η ακτινοθεραπεία. [35]

Η δεύτερη κατηγορία είναι η τοπικά προχωρημένη νόσος, δηλαδή όταν έχουμε T3N0M0 και T3N+M0 όπου ο καρκίνος έχει διασπάσει την κάψα του προστάτη χωρίς να διηθεί άλλες γειτονικές δομές και χωρίς να έχει δώσει απομακρυσμένες μεταστάσεις. Σε αυτό το στάδιο η θεραπεία είναι συνήθως κάποιος συνδυασμός μεταξύ της ριζικής, της ακτινοθεραπείας και της ορμονοθεραπείας. Η επιβίωση είναι χειρότερη της πρώτης κατηγορίας αλλά καλύτερη από τη μεταστατική νόσο.[35]

Τρίτη κατηγορία και αυτή με την οποία ασχολείται η παρούσα εργασία, είναι ο μεταστατικός καρκίνος του προστάτη, δηλαδή ο M1 με οποιοδήποτε T και N. Είναι το στάδιο εκείνο της νόσου που τα καρκινικά κύτταρα εντοπίζονται σε άλλες θέσεις απομακρυσμένες από τον προστάτη, κυρίως στα οστά. Το προσδόκιμο επιβίωσης είναι μικρότερο από τις άλλες δύο θεραπείες και σε αυτό το στάδιο δεν έχουν θέση οι θεραπείες ίασης όπως η ριζική προστατεκτομή και η ακτινοθεραπεία παρά μόνο η ορμονοθεραπεία και η χημειοθεραπεία. [35]

Κεφάλαιο Τρίτο

3. Θεραπείες του μεταστατικού καρκίνου του προστάτη

Στο μεταστατικό καρκίνο του προστάτη το ζητούμενο είναι να αυξηθεί ο χρόνος επιβίωσης, να ελαττωθούν οι επιπλοκές από τη νόσο και να βελτιωθεί η ποιότητα ζωής. Η θεραπεία έχει ως στόχο της να ελαττώσει τα ανδρογόνα και συγκεκριμένα τη διυδροτεστοστερόνη (DHT) και τα επινεφριδικά ανδρογόνα την ανδροστενδιόνη και δεϋδροεπιανδροστερόνη. Αυτό το σταμάτημα στη διέγερση των ανδρογόνων γίνεται σε διάφορα επίπεδα, στην υπόφυση που εκλύεται η LH, στους όρχεις, στα επινεφρίδια και στα κύτταρα του προστάτη.

Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τα ορμονοευαίσθητα κύτταρα να οδηγούνται σε μαζική απόπτωση, δηλαδή σε κυτταρικό θάνατο και συρρίκνωση του προστάτη αδένου. Αυτή η διαδικασία είναι εφικτή για περίπου δύο χρόνια, μετά από αυτή την περίοδο επειδή αναπτύσσονται κλώνοι από ορμονοανθεκτικά κύτταρα, η νόσος περνά στο δεύτερο στάδιο που είναι αυτό της ορμονοαντοχής. [35]

Στο στάδιο της ορμονοαντοχής ανεβαίνει το PSA παρόλο που η τεστοστερόνη βρίσκεται σε επίπεδα ευνοχισμού. Στη φάση αυτή γίνονται διάφοροι θεραπευτικοί χειρισμοί ώστε να ξαναπέσει το PSA σε επίπεδα κοντά στο μηδέν. Αυτοί οι χειρισμοί είναι η απόσυρση του αντιανδρογόνου στον πλήρη ορμονικό αποκλεισμό ή η αντικατάσταση του με κάποιο άλλο. [12] Όταν δεν έχει επιλεγεί ο πλήρης ανδρογονικός αποκλεισμός τότε μπορεί να γίνει προσθήκη αντιανδρογόνου στη θεραπεία. Μετά από αυτές τις ενέργειες χρησιμοποιούνται τα οιστρογόνα και τα στεροειδή. [10] Στη συνέχεια μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς να διακοπεί η υφιστάμενη ορμονοθεραπεία, η θεραπεία με αμπιρατερόνη ή ενζαλουταμίδη έως το τελικό στάδιο της χημειοθεραπείας. [11]

Στο στάδιο της χημειοθεραπείας έχουμε τη θεραπεία πρώτης γραμμής στην οποία χρησιμοποιείται Δοσεταξέλη ή Μιτοξανδρόνη μαζί με Πρεδνιζολόνη ή Κορτιζόνη [14] και τη χημειοθεραπεία δεύτερης γραμμής στην οποία χρησιμοποιείται η καμπαζιταξέλη και η αμπιρατερόνη. [15]

3.1 Ορμονοθεραπεία

Στο πρώτο στάδιο αυτό της ορμονοθεραπείας οι θεραπευτικοί χειρισμοί είναι τέσσερις από τους οποίους κάποιος θα πρέπει να επιλεγεί. Στην πλειονότητα τους οι θεραπευτικοί χειρισμοί έχουν ως κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες την απώλεια της σεξουαλικής επιθυμίας, τη στυτική δυσλειτουργία, τη μυϊκή αδυναμία, την εμφάνιση αγγειοκινητικών διαταραχών και το αυξημένο ποσοστό καρδιαγγειακών παθήσεων. Ο μηδενισμός της τεστοστερόνης είναι αυτός που κυρίως ευθύνεται για τις ανεπιθύμητες ενέργειες, ενώ οι αγγειοκινητικές διαταραχές εξηγούνται από το γεγονός ότι ο υπογοναδισμός οδηγεί σε υψηλές συγκεντρώσεις την ορμόνη LHRH και σε ερεθισμό του

θερμορρυθμιστικού κέντρου. [35]

3.1.1 Υποκάψια Ορχεκτομή

Η πρώτη μέθοδος που θα αναλυθεί και η πιο παλιά που εφαρμόστηκε για τον αποκλεισμό των ανδρογόνων είναι η χειρουργική. Το 1941 οι ερευνητές Huggins και Hodges τεκμηρίωσαν επιστημονικά την επίδραση της ορχεκτομής σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη. [36]

Η ορχεκτομή είναι μια σχετικά απλή χειρουργική επέμβαση που μπορεί να γίνει με δύο χειρουργικές μεθόδους. Μία πρώτη είναι η ολική αφαίρεση του όρχι μαζί με την επιδιδυμίδα, γίνεται με μια μικρή τομή στο όσχεο και απολινώνονται οι φλέβες, οι αρτηρίες τα νεύρα και ο σπερματικός τόνος. Στη συνέχεια κόβονται, ο όρχις αφαιρείται και συρράφεται η τομή. [46]

Άλλος τρόπος είναι η αφαίρεση του «λειτουργικού ιστού» του όρχεως ο οποίος ονομάζεται υποκάψια ορχεκτομή. Αυτή η επέμβαση πραγματοποιείται με την ίδια τομή στο όσχεο, όμως γίνεται αφαίρεση μόνο του ορχικού παρεγχύματος δηλαδή του εσωτερικού περιεχομένου των όρχεων που είναι αυτό που παράγει την τεστοστερόνη. Έτσι παραμένουν τα αγγεία το νεύρο, η κάψα και η επιδιδυμίδα και δίνεται η αίσθηση στον ασθενή του μικρότερου αλλά υπάρχοντος όρχεως κατά την ψηλάφηση. Με αυτόν τον τρόπο δε χρειάζεται να τοποθετηθούν προθέματα σιλικόνης στη θέση των αφαιρεθέντων όρχεων, πράγμα που το ζητούν πολλοί ασθενείς όταν τους γίνεται η πρώτη μέθοδος λόγω επίδρασης στην ψυχολογία τους. [16]

Το σημαντικότερο πλεονέκτημά της χειρουργικής επέμβασης σε σχέση με τις άλλες μεθόδους ορμονοθεραπείας είναι ότι μειώνει τα επίπεδα της τεστοστερόνης στο αίμα σε επίπεδα ευνουχισμού δηλαδή κάτω από 20 ng/ml στο πρώτο 12ωρο.

Σημαντικό επίσης είναι ότι ο ασθενής δε χρειάζεται να κάνει ενέσεις κάθε μήνα ή κάθε τρίμηνο, αλλά μια σχετικά απλή χειρουργική επέμβαση. Βέβαια κάθε επέμβαση όσο απλή και να είναι δεν πάυει να αγχώνει και να τρομάζει τους ασθενείς.

Η ψυχολογική επίδραση της ορχεκτομής στους ασθενείς είχε υποεκτιμηθεί στο παρελθόν, ωστόσο, σε αρκετές μελέτες φαίνεται ότι η πλειονότητα των ασθενών προτιμούν το φαρμακευτικό ευνουχισμό αντί του χειρουργικού. [16]

Αρνητικό αν και έχει μικρή σημασία είναι επίσης και το γεγονός ότι το αποτέλεσμα της επέμβασης είναι μη αναστρέψιμο. Δηλαδή αν για κάποιο λόγο θέλουμε να διακόψουμε την ορμονοθεραπεία δεν μπορούμε να το κάνουμε. Με αυτόν τον τρόπο δε μπορεί να εφαρμοστεί ο διακοπτόμενος ορμονικός αποκλεισμός που υπάρχει ως επιλογή στη θεραπεία με LHRH ανάλογα.

3.1.2 Θεραπεία LHRH αναλόγων

Οι LHRH αγωνιστές είναι συνθετικά πεπτίδια ανάλογα της υποθαλαμικής LHRH. Τα πεπτίδια αυτά δρουν στους υποδοχείς της υπόφυσης για την LH και τους διεγείρουν, αλλά η μεγάλη δόση τους απορυθμίζει και τελικά σταματά την έκκριση της LH. Έτσι στην αρχή αυξάνεται η τεστοστερόνη του πλάσματος και μετά από δύο εβδομάδες περίπου σταματά να παράγεται από τους όρχεις. [35]

Σε ασθενείς που εμφανίζουν συμπτώματα από τις οστικές κυρίως μεταστάσεις θα πρέπει την αρχική περίοδο που αυξάνεται η διέγερση των υποδοχέων, οπότε ανεβαίνει και η τεστοστερόνη, να χορηγούνται αντιανδρογόνα ώστε να μη δημιουργηθούν πειστικά φαινόμενα στο νωτιαίο μυελό, απόφραξη της ουροδόχου κύστεως ή των ουρητήρων και οστικά άλγη από την αύξηση του μεταστατικού όγκου.

Η χορήγηση των LHRH αναλόγων γίνεται με υποδόρια ή ενδομυϊκή ένεση κάθε μήνα ή κάθε τρίμηνο. Δηλαδή είναι μια εύκολη σχετικά διαδικασία που διαρκεί λίγο χρονικό διάστημα. Αυτό έχει ως πλεονέκτημα τη μη διενέργεια χειρουργείου και κατ' επέκταση αποφεύγεται το μικρό ποσοστό πιθανών επιπλοκών που μπορεί να έχει. Απαιτεί όμως από τον ασθενή να επισκέπτεται τον ουρολόγο μια φορά το μήνα ή το τρίμηνο με σταθερό πρόγραμμα.

Επίσης μπορεί να σταματήσει όποια στιγμή θελήσει ο ασθενής τη θεραπεία ή να εφαρμοστεί ο διακοπτόμενος ορμονικός αποκλεισμός. Όμως η εφαρμογή του διακοπτόμενου ορμονικού αποκλεισμού γίνεται σπάνια και συνήθως για να μειωθούν κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες της ορμονοθεραπείας όπως οι εξάψεις. Ο καρκίνος του προστάτη στη συντριπτική πλειονότητα των περιπτώσεων θεραπεύεται με τη συνεχή ορμονοθεραπεία.[16]

3.1.3 Θεραπεία με LHRH ανταγωνιστές

Οι LHRH ανταγωνιστές λειτουργούν προκαλώντας την άμεση αναστολή της έκκρισης της GnRH στο επίπεδο της υπόφυσης και έτσι μειώνουν πολύ γρήγορα την LH και την FSH ορμόνη οπότε πέφτει σε επίπεδα ευνουχισμού πολύ γρήγορα και η τεστοστερόνη.

Σε αντίθεση με τους LHRH αγωνιστές, οι ανταγωνιστές δε διεγείρουν τον άξονα υποθάλαμο-υπόφυση-γονάδες και έτσι δεν προκαλείται το Flare up φαινόμενο που αυξάνει τον όγκο τις δύο πρώτες εβδομάδες. Μάλιστα από την πρώτη ένεση ρίχνουν την τεστοστερόνη σε επίπεδα ευνουχισμού δηλαδή πολύ γρήγορα σε σημείο σύγκρισης με την ορχεκτομή. Επίσης δεν ανεβάζουν μετά από κάθε ένεση προσωρινά την τεστοστερόνη όπως οι LHRH αγωνιστές που μπορεί να έχει αρνητική επίπτωση στη συνολική επιβίωση. [18]

Έχουν τα ίδια σχεδόν πλεονεκτήματα με τους LHRH αγωνιστές αφού γίνονται ενέσιμοι υποδόρια κάθε μήνα και το φάρμακο μπορεί να διακοπεί οποιαδήποτε στιγμή.

Το κύριο μειονέκτημα του φαρμάκου είναι ότι συχνά παρουσιάζεται μετά από την ένεση πόνος και ερυθρότητα στην περιοχή της ένεσης που διαρκεί περίπου 5 ημέρες και είναι αρκετά ενοχλητικό. [18]

Επίσης δεν υπάρχει σε μορφή τρίμηνης θεραπείας οπότε ο ασθενής πρέπει να πηγαίνει κάθε μήνα στο γιατρό του.

3.1.4 Οιστρογόνα

Τα οιστρογόνα ως θεραπεία του προστάτη μειώνουν και αυτά την έκκριση της τεστοστερόνης και μάλιστα μπορεί να είναι και πιο αποτελεσματικά σε σχέση με τις άλλες θεραπείες λόγω της κυτταροτοξικής τους δράσης. Αλλά εμφανίζουν σε μεγάλο ποσοστό καρδιαγγειακές επιπλοκές, φλεβική θρόμβωση, περιφερικό οίδημα και γυναικομαστία. [19]

Η πιο χρησιμοποιημένη ουσία από τα οιστρογόνα είναι η διαιθυλοστιλβεστρόλη (DES) που τώρα η χρήση της έχει σταματήσει στην Ευρώπη, ενώ έχει μειωθεί στο ελάχιστο και στις ΗΠΑ λόγω των καρδιαγγειακών επιπλοκών που όλα τα οιστρογόνα παρουσιάζουν. [16]

3.1.5 Αντιανδρογόνα

Τα αντιανδρογόνα είναι φάρμακα τα οποία ανταγωνίζονται την τεστοστερόνη και την DHT στο επίπεδο των υποδοχέων του πυρήνα των προστατικών κυττάρων προωθώντας την απόπτωση και σταματώντας την αύξηση του καρκίνου του προστάτη. Η θεραπεία αυτή έχει το πλεονέκτημα ότι λαμβάνεται από το στόμα και τα φάρμακα χωρίζονται σε στεροειδή και μη στεροειδή.

Τα στεροειδή έχουν τα μειονεκτήματα όλων των μεθόδων αλλά επιπρόσθετα εμφανίζουν σε μεγάλο ποσοστό καρδιαγγειακές επιπλοκές και ηπατοτοξικότητα οπότε χρησιμοποιούνται μόνο στο στάδιο της ορμονοαντοχής. [16]

Τα μη στεροειδή έχουν ως μεγάλο πλεονέκτημα ότι δεν καταστέλλουν την έκκριση τεστοστερόνης οπότε δε ρίχνουν τη libido, διατηρούν τη φυσική κατάσταση και δε δημιουργούν οστεοπόρωση. Μεγάλο μειονέκτημα είναι η ηπατοτοξικότητα, η γυναικομαστία, οι πόνοι στο στήθος και οι εξάνθειες.

Από τη Νιλουταμίδα, τη Φλουταμίδα και τη Βικαλουταμίδα η τελευταία έχει το καλύτερο προφίλ ασφάλειας ανεκτικότητας και είναι αυτή που χρησιμοποιείται σχεδόν καθολικά.

Η φλουταμίδα παρουσιάζει αυξημένο κίνδυνο ηπατοτοξικότητας και γι' αυτό χρησιμοποιείται

κυρίως στο στάδιο της ορμονοαντοχής. [16]

Η Νιλουταμίδα παρουσιάζει ναυτία, μειωμένη προσαρμοστικότητα στο σκοτάδι αλλά κυρίως ηπατοτοξικότητα και διάμεση πνευμονίτιδα η οποία είναι θανατηφόρα. Δεν έχει πάρει έγκριση για μονοθεραπεία παρά μόνο σε συνδυασμό με LHRH ανάλογα. [16]

Στο μεταστατικό καρκίνο του προστάτη τα αντιανδρογόνα μπορούν να χρησιμοποιηθούν μόνο ως συνδυαστική θεραπεία, διότι σε δύο τυχαιοποιημένες μελέτες αποδείχτηκε ότι παρουσιάζουν μικρότερο προσδόκιμο επιβίωσης από τον ευνουχισμό το χειρουργικό ή με LHRH ανάλογα. [16]

3.1.6 Πλήρης ανδρογονικός αποκλεισμός

Ο Labrie ήταν αυτός που πρότεινε τον πλήρη ανδρογονικό αποκλεισμό, δηλαδή την προσθήκη ενός αντιανδρογόνου στη θεραπεία με ένα LHRH ανάλογο ή με την ορχεκτομή. [22].

Σε μετα-αναλύσεις μελετών φαίνεται ότι ο πλήρης ανδρογονικός αποκλεισμός προσφέρει ένα μικρό πλεονέκτημα έναντι της μονοθεραπείας της τάξεως του λιγότερο από 5%, με τα ποσοστά των επιπλοκών να αυξάνονται και φυσικά να αυξάνεται και το κόστος. [23]

3.2 Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα όλων των μεθόδων

Όλες αυτές οι μέθοδοι έχουν ως σκοπό σχεδόν να μηδενίσουν την τεστοστερόνη ώστε να καθυστερήσει η εξέλιξη της νόσου, να σταματήσουν προσωρινά οι καταστροφικές επιπλοκές και πιθανόν να αυξήσουν και το προσδόκιμο επιβίωσης.

Τα κυριότερα μειονεκτήματα τους είναι κοινά και είναι αποτέλεσμα της μείωσης της τεστοστερόνης. Οι ανεπιθύμητες επιπτώσεις είναι οι εξάνψεις, η απώλεια της λίμπιντο, η στυτική δυσλειτουργία, η οστεοπόρωση, η ευαισθησία και διόγκωση του στήθους, η αύξηση του βάρους, η κόπωση, ο κίνδυνος καρδιακής νόσου και ο σακχαρώδης διαβήτης. [16]

Κεφάλαιο Τέταρτο

4. Προσδιορισμός κόστους σε κάθε θεραπεία

4.1 Προσδόκιμο ζωής ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη

Όπως προαναφέρθηκε ο μεταστατικός καρκίνος του προστάτη σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ουρολογικής Εταιρίας έχει μέσο προσδόκιμο ζωής τους 58 μήνες για τους ασθενείς με μεταστάσεις λεμφαδενικές, πνευλικές ή οστικές στη σπονδυλική στήλη. Όταν οι μεταστάσεις είναι σπλαχνικές ή στα άλλα οστά εκτός της σπονδυλικής στήλης τότε το μέσο προσδόκιμο ζωής φτάνει τους 30 μήνες. [16]

Εδώ πρέπει να αναφερθεί ότι η ορμονοθεραπεία δε σταματάει όταν ο καρκίνος γίνει ενουχοάντοχος αλλά συνεχίζεται και στο στάδιο της θεραπείας με αμπιρατερόνη ή με ενζαλουταμίδα αλλά και στο στάδιο της χημειοθεραπείας δηλαδή μέχρι τέλους. Αυτό σημαίνει ότι ο υπολογισμός του κόστους θα είναι για το σύνολο των μηνών του προσδόκιμου ζωής.

4.2 Κόστος ορχεκτομής

Στην Ελλάδα για την κοστολόγηση των πράξεων νοσοκομειακής φροντίδας χρησιμοποιούνται οι ομοιογενείς διαγνωστικές κατηγορίες (DRGs) που ονομάστηκαν κλειστά ενοποιημένα νοσήλια (KEN). Με αυτόν τον τρόπο για κάθε ασθένεια και θεραπεία έχουν από πριν καθοριστεί οι μέρες νοσηλείας και το ποσό αποζημίωσης του νοσοκομείου από το ασφαλιστικό ταμείο του ασθενή ή από τον ίδιο αν δεν έχει ασφάλεια. [17]

Για να βρούμε το κόστος της ορχεκτομής θα πρέπει να βρεθεί ο κωδικός ιατρικής πράξης και τα κλειστά ενοποιημένα νοσήλια για τη συγκεκριμένη επέμβαση. Στην Ελλάδα ο κωδικός της ιατρικής πράξης είναι ο X688999 και αντιστοιχεί σε “Ορχεκτομή απλή με ή χωρίς ορχικό εμφύτευμα, οσχεϊκή ή βουβωνική προσπέλαση”. Μετά βρίσκουμε το συγκεκριμένο KEN για την ορχεκτομή που είναι το B20X και αναφέρεται σε “Κακοήθεια του ανδρικού αναπαραγωγικού συστήματος χωρίς καταστροφικές (συστηματικές) ή σοβαρές συνυπάρχουσες παθήσεις - επιπλοκές”. Βλέπουμε ότι το κόστος θεραπείας με ορχεκτομή είναι 750 ευρώ. [20]

Στο δημόσιο σύστημα υγείας της Κύπρου δεν εφαρμόζονται τα DRGs, το σύστημα παρέχει δωρεάν νοσηλεία και χειρουργικές επεμβάσεις με απαραίτητη μόνο προϋπόθεση ο ασθενής να κατέχει την ταυτότητα νοσηλείας. Για να γίνει αυτό πρέπει να έχει καταβάλει εισφορές τουλάχιστον για τρία συνολικά έτη και κατά την ημερομηνία υποβολής της αίτησης για ταυτότητα νοσηλείας θα πρέπει να έχει τακτοποιημένες τις φορολογικές του υποχρεώσεις. [43]

Αν και το 85% των Κυπρίων πολιτών δικαιούται δωρεάν νοσηλεία και χειρουργικές επεμβάσεις, το 15% που δεν έχει ταυτότητα νοσηλείας θα πρέπει να πληρώσει το αντίστοιχο ποσό. [50] Αυτό ανέρχεται σε 498 ευρώ στο οποίο θα πρέπει να προστεθεί και το κόστος για την ημερήσια νοσηλεία, που είναι εκατόν εξήντα ευρώ (€160,00) την ημέρα για την πρώτη θέση (μονόκλινο δωμάτιο), εκατόν τριάντα πέντε ευρώ (€135,00) την ημέρα για τη δεύτερη θέση (δίκλινο δωμάτιο) και ενενήντα πέντε ευρώ (€95,00) την ημέρα για την τρίτη θέση (δωμάτιο με περισσότερες από δύο κλίνες). Δηλαδή το συνολικό κόστος θεραπείας για την πρώτη θέση είναι 658 ευρώ για τη δεύτερη θέση 633 ευρώ και για την τρίτη θέση 593 ευρώ. [21]

4.3 Κόστος LHRH αγωνιστών

Οι φαρμακευτικές ουσίες που ανήκουν στους LHRH αγωνιστές είναι, η Λευπρορελίνη, η Γοσερελίνη, η Βουσερελίνη και η Τριπτορελίνη. Καταγράφοντας τις σημερινές τιμές (22/07/2014) λιανικού κόστους των σκευασμάτων που αυτό που πληρώνουν τα ασφαλιστικά ταμεία μπορούμε να υπολογίσουμε το κόστος για τη συνολική θεραπεία. Οι τιμές είναι από τον ιστότοπο www.galinos.gr. [34] στην Ελλάδα και από τις Φαρμακευτικές Υπηρεσίες της Κυπριακής Δημοκρατίας. [33]

Η Λευπρορελίνη κυκλοφορεί με δύο σκευάσματα στην Ελλάδα, με το Elityran 11,25 και το Daronda 11,25. Η τρίμηνη θεραπεία με το Elityran 11,25 κοστίζει σε λιανική τιμή 198,32 ευρώ και η μηνιαία 74,14 ευρώ δηλαδή με τη μηνιαία ανεβαίνει το κόστος στα 222,51 ευρώ το τρίμηνο. Επειδή το ίδιο συμβαίνει για όλα τα σκευάσματα, η ανάλυση θα γίνει μόνο για την τρίμηνη μορφή η οποία είναι η πιο οικονομική και έχει την ίδια αποτελεσματικότητα με τη μηνιαία. Αν το μηνιαίο κόστος των 66,10 της τρίμηνης μορφής το πολλαπλασιάσουμε με τους 30 μήνες θεραπείας το συνολικό κόστος είναι 1983 ευρώ και για τους 58 μήνες 3834 ευρώ.

Με το σκεύασμα Daronda 11,25 το κόστος της τρίμηνης θεραπείας είναι 186,82 ευρώ δηλαδή συνολικά 1868 ευρώ για τους 30 μήνες, και 3611 ευρώ για τους 58 μήνες.

Στην Κύπρο η αντίστοιχη λιανική τιμή είναι 185,47 ευρώ για το σκεύασμα Leuprol για τρίμηνη θεραπεία το οποίο έχει τη χαμηλότερη τιμή από όλα τα άλλα σκευάσματα με μηνιαίο κόστος 61,8 ευρώ. Το συνολικό κόστος για θεραπεία 30 μηνών είναι 1854 ευρώ και για θεραπεία 58 μηνών είναι 3585 ευρώ. Το άλλο σκεύασμα Λευπρορελίνης είναι το Eligard 22,5 για εξάμηνη θεραπεία με λιανική τιμή 427,93 ευρώ, δηλαδή με μηνιαίο κόστος 71,3 ευρώ δηλαδή σχεδόν 10 ευρώ παραπάνω από το μηνιαίο κόστος του Leuprol. Το συνολικό κόστος για θεραπεία 30 μηνών ανεβαίνει στα 2139 ευρώ και στα 4135 ευρώ για θεραπεία 58 μηνών.

Η Γοσερελίνη κυκλοφορεί με το σκεύασμα Zoladex 10,8 κοστίζει 256 ευρώ για την τρίμηνη θεραπεία, δηλαδή σύνολο 2560 ευρώ στους 30 μήνες και 4949 ευρώ στους 58 μήνες. Στην Κύπρο η αντίστοιχη λιανική τιμή είναι 446,29 ευρώ για το ίδιο σκεύασμα το Zoladex 10,8 για τρίμηνη θεραπεία δηλαδή 4463 ευρώ για 30 μήνες και 8628 ευρώ για 58 μήνες.

Η Βουσερελίνη κυκλοφορεί με το σκεύασμα Suprefact 9,45 κοστίζει 259,68 ευρώ για την τρίμηνη θεραπεία οπότε το σύνολο είναι 2596 ευρώ στους 30 μήνες και 5020 ευρώ στους 58 μήνες. Στην Κύπρο η αντίστοιχη λιανική τιμή είναι 409,93 ευρώ για τρίμηνη θεραπεία με το ίδιο σκεύασμα, το Suprefact 9,9 δηλαδή 4099 ευρώ για 30 μήνες και 7925 ευρώ για 58 μήνες

Η Τριπτορελίνη κυκλοφορεί με το σκεύασμα Arvekar 11,25 που κοστίζει 246,60 ευρώ για θεραπεία τριμήνου, δηλαδή στο σύνολο έχουμε 2460 ευρώ για 30 μήνες και 4756 ευρώ για 58 μήνες. Στην Κύπρο η αντίστοιχη λιανική τιμή του Arvekar 11,25 για τρίμηνη θεραπεία είναι 455,16 ευρώ δηλαδή 4551 ευρώ για 30 μήνες και 8800 για 58 μήνες.

4.4 Κόστος LHRH ανταγωνιστών

Οι LHRH ανταγωνιστές στην Ελλάδα αντιπροσωπεύονται μόνο από μια ουσία τη Δεγαρελίξη με τα σκευάσματα Firmagon 80 και Firmagon 120. Το Firmagon 80 το οποίο κυκλοφορεί μόνο σε μηνιαία μορφή χορήγησης έχει κόστος λιανικής 170,55 ευρώ. Στο ξεκίνημα της θεραπείας και μόνο για τον πρώτο μήνα χρειάζεται να γίνει το Firmagon 120 που έχει κόστος 269,48 ευρώ, μετά τον πρώτο μήνα συνεχίζεται η θεραπεία με Firmagon 80. Δηλαδή το συνολικό κόστος θεραπείας είναι 5215 ευρώ για 30 μήνες και 9990 ευρώ για 58 μήνες.

Στην Κύπρο η αντίστοιχη λιανική τιμή για μηνιαία θεραπεία είναι 206,72 ευρώ για το Firmagon 80 και 338,24 ευρώ για το Firmagon 120. Το συνολικό κόστος για θεραπεία 30 μηνών είναι 6312 ευρώ και για θεραπεία 58 μηνών είναι 12121 ευρώ.

4.5 Κόστος προσθήκης αντιανδρογόνων για πλήρη ορμονικό αποκλεισμό

Από τα αντιανδρογόνα το περισσότερο χρησιμοποιημένο είναι η Βικαλουταμίδη 50mg η οποία κυκλοφορεί ως πρωτότυπο φάρμακο με το σκεύασμα Casodex 50 το οποίο περιέχει 28 χάπια και έχει κόστος λιανικής 48,93 ευρώ το μήνα. Δηλαδή το συνολικό κόστος είναι 1467 ευρώ για 30 μήνες και 2837 ευρώ για 58 μήνες.

Τα αντίστοιχα γενόσημα σκευάσματα Βικαλουταμίδης έχουν όλα την ίδια λιανική τιμή 36,96 ευρώ για 28 χάπια με συνολικό κόστος 1108 ευρώ για 30 μήνες και 2143 ευρώ για 58 μήνες θεραπείας.

Στην Κύπρο η πιο φτηνή τιμή της γενόσημης Βικαλουταμίδης είναι 61,59 ευρώ για 28 χάπια δηλαδή 1847 ευρώ στους 30 μήνες και 3572 ευρώ στους 58 μήνες.

Άλλη ουσία που ανήκει στα αντιανδρογόνα είναι η Φλουταμίδα που ως σκεύασμα κυκλοφορεί στην Ελλάδα με το όνομα Elbat 250mg. Κάθε κουτί έχει 20 χάπια και η ημερήσια δόση είναι 250mg τρεις φορές την ημέρα δηλαδή ένα χάπι ανά οκτώωρο. Το μήνα η θεραπεία απαιτεί 4,5 κουτιά περίπου, με τη λιανική τιμή κάθε κουτιού να είναι στα 4,70 ευρώ δηλαδή περίπου 21,15 ευρώ το μήνα. Στους 30 μήνες θεραπείας το κόστος είναι 634 ευρώ και στους 58 μήνες είναι 1226 ευρώ.

Στην Κύπρο η φλουταμίδα κυκλοφορεί ως Flutan 250mg με 20 χάπια και κόστος 14,01 ευρώ. Για τη μηνιαία θεραπεία το κόστος είναι 63 ευρώ δηλαδή 1890 ευρώ στους 30 μήνες και 3654 ευρώ στους 58 μήνες.

Πίνακας 2

ΘΕΡΑΠΕΙΑ	ΕΛΛΑΔΑ		ΚΥΠΡΟΣ	
	30 μήνες	58 μήνες	30 μήνες	58 μήνες
Λευπρορελίνη	Daronda 11,25 1868 ευρώ	Daronda 11,25 3611 ευρώ	Leuprol 11,25 1854 ευρώ	Leuprol 11,25 3585 ευρώ
Γοσερελίνη	Zoladex 10,8 2560 ευρώ	Zoladex 10,8 4949 ευρώ	Zoladex 10,8 4463 ευρώ	Zoladex 10,8 8628 ευρώ
Βουσερελίνη	Superfact 9,45 2596 ευρώ	Superfact 9,45 5020 ευρώ	Superfact 9,9 4099 ευρώ	Superfact 9,9 7925 ευρώ
Τριπτορελίνη	Arvekap 11,25 2460 ευρώ	Arvekap 11,25 4756 ευρώ	Arvekap 11,25 4551 ευρώ	Arvekap 11,25 8800 ευρώ
Δεγαρελίξη	Firmagon 5215 ευρώ	Firmagon 9990 ευρώ	Firmagon 6312 ευρώ	Firmagon 12121 ευρώ
Βικαλουταμίδα	Γενόσημη 1108 ευρώ	Γενόσημη 2143 ευρώ	Γενόσημη 1847 ευρώ	Γενόσημη 3572 ευρώ
Φλουταμίδα	Elbat 630 ευρώ	Elbat 1226 ευρώ	Flutan 1890 ευρώ	Flutan 3654 ευρώ
Ορχεκτομή	750 ευρώ		Δωρεάν	

Κεφάλαιο Πέμπτο

5. Οικονομική αξιολόγηση των θεραπευτικών μεθόδων

Λόγω της ύπαρξης διαφορετικών θεραπευτικών επιλογών για την αντιμετώπιση του μεταστατικού καρκίνου του προστάτη και του μεγάλου κόστους που καλούνται να πληρώσουν τα ασφαλιστικά ταμεία, είναι αναγκαίος ο συσχετισμός των ωφελειών με το κόστος της κάθε θεραπείας, ώστε να επιτευχθεί το καλύτερο αποτέλεσμα με το μικρότερο δυνατό κόστος.

Για να γίνει οικονομική αξιολόγηση θα πρέπει να επιλεγεί μια μέθοδος ανάλυσης. Αυτές είναι η ανάλυση ελαχιστοποίησης του κόστους, ανάλυση κόστους – οφέλους, η ανάλυση κόστους αποτελεσματικότητας και η ανάλυση κόστους - χρησιμότητας. [17]

5.1 Ανάλυση ελαχιστοποίησης του κόστους

Αυτή η ανάλυση έχει ως απαραίτητο δεδομένο την ύπαρξη ισότητας και ισοδυναμίας ως προς το αποτέλεσμα των θεραπειών που συγκρίνονται. Έτσι μένει μόνο να μετρηθεί και να συγκριθεί το κόστος. Η μελέτη όλων των συνδυασμών εισροών γίνεται ώστε να επιλεγεί αυτός που θα έχει τη μικρότερη τιμή.

Σαν μέθοδος είναι πολύ απλή αλλά είναι δύσκολο να βρεις προγράμματα που έχουν ακριβώς τα ίδια πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα ώστε να συγκρίνεις μόνο την τιμή. Για να γίνει κάτι τέτοιο στην περίπτωση των φαρμακευτικών θεραπειών θα πρέπει πρώτα να εξακριβωθεί η ισοδυναμία της αποτελεσματικότητας και στη συνέχεια να εφαρμοστεί η μέθοδος. [17]

5.2 Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας

Με αυτή τη μέθοδο προσπαθούμε να συγκρίνουμε θεραπείες με βάση την ποιότητα. Ο υπολογισμός γίνεται με όρους κλινικών αποτελεσμάτων που αφορούν την ίδια πάθηση και την ίδια ομάδα πληθυσμού. Οι πόροι που χρησιμοποιούνται μετριούνται σε χρήμα, ενώ η αποτελεσματικότητα και οι επιπτώσεις σε φυσικές μονάδες. Έτσι το αποτέλεσμα βγαίνει από τη διαίρεση του κόστους με τη μονάδα αποτελεσματικότητας. Οπότε όσο πιο μικρός είναι ο αριθμός τόσο μεγαλύτερη είναι και η απόδοση.

Θα πρέπει να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα κάθε μεθόδου και να καταγραφούν οι

ανεπιθύμητες ενέργειες η νοσηρότητα η θνησιμότητα και η επίπτωση στην ποιότητα ζωής. [17]

5.3 Ανάλυση κόστους-όφελους

Με αυτόν τον τρόπο ανάλυσης το κόστος και το όφελος μετατρέπονται σε χρηματικά ποσά ώστε να υπάρχει εύκολη σύγκριση. Στην ανάλυση θα πρέπει μετρηθούν όλα όσα αυξάνουν ή μειώνουν το συνολικό κόστος και όφελος. Νικητής θα είναι η θεραπεία που έχει το μεγαλύτερο όφελος με μικρότερο κόστος ή τον καλύτερο λόγο όφελους προς κόστους.

Το πρόβλημα σε αυτόν τον τρόπο είναι ηθικό λόγω της μετάφρασης της ασθένειας και της θεραπείας σε οικονομικές μονάδες μη λαμβάνοντας υπόψη άλλους ανθρώπινους παράγοντες. [17]

5.4 Ανάλυση κόστους-χρησιμότητας

Αυτή η ανάλυση προσπαθεί να υπολογίσει το κόστος και το όφελος με κοινούς όρους αν και διαφορετικές θεραπείες. Αυτό μπορεί να γίνει με το συνδυασμό της αύξησης του προσδόκιμου ζωής και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής, τα οποία αν προστεθούν έχουμε τα ποιοτικά προσαρμοσμένα έτη ζωής (QALYs). Ο δείκτης αυτός συσχετίζει τη νοσηρότητα με τη θνησιμότητα σταθμίζοντας τη μεταβολή της διάρκειας ζωής σε όρους ποιότητας. [17]

5.5 Χρησιμοποίηση μελετών οικονομικής αξιολόγησης στη λήψη αποφάσεων

Οι τέσσερις αυτές μέθοδοι αξιολόγησης χρησιμοποιούνται σε μεγάλο βαθμό στη λήψη αποφάσεων γιατί προσφέρουν έναν αντικειμενικό τρόπο αξιολόγησης των θεραπειών που στηρίζεται στη μείωση του κόστους και στην αύξηση της αποτελεσματικότητας.

Για να θεωρηθούν έγκυρα και αποτελεσματικά τα ευρήματα των μελετών θα πρέπει να πληρούνται τα κριτήρια του Drummond .

Όταν υπάρχουν δύο ή παραπάνω διαφορετικές θεραπείες, η οικονομική ανάλυση στοχεύει στη σωστότερη διανομή των πόρων ώστε κοινωνικά να υπάρχει δίκαιη κατανομή και να βοηθηθεί η κοινωνία στο μέγιστο βαθμό. Οπότε έχουμε και την προτίμηση σε μια από τις εναλλακτικές λύσεις.

Η μελέτη κόστους-αποτελεσματικότητας είναι αυτή που επιλέχτηκε για τη σύγκριση της αμφοτερόπλευρης υποκάψιας ορχεκτομής με τον φαρμακευτικό ορμονικό ευνουχισμό λόγω του ότι οι θεραπείες αυτές παρουσιάζουν πολλά κοινά θετικά και αρνητικά στοιχεία, αλλά έχουν και διαφορές ως προς την ποιότητα ζωής και το συνολικό κόστος.

Κεφάλαιο έκτο

6. Διεθνείς μελέτες σχετικές με το κόστος και την αποτελεσματικότητα για την ορχεκτομή και τη φαρμακευτική ορμονοθεραπεία

Ψάχνοντας τη διεθνή βιβλιογραφία για μελέτες κόστους - αποτελεσματικότητας των διαφόρων μεθόδων ορμονοθεραπείας βλέπουμε ότι το θέμα έχει αναλυθεί αρκετά.

Σε δύο πολυκεντρικές ανοικτές τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης III που διεξήχθησαν στη Μεγάλη Βρετανία συγκρίθηκαν ως προς την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια η γοσερελίνη (Zoladex), με την ορχεκτομή και τη διαιθυλοστιλβεστρόλη (DES) στη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του προστάτη. Βρέθηκε ότι δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές στις υποκειμενικές και αντικειμενικές αποκρίσεις, στις κλινικές επιδράσεις, στις παρενέργειες, στο χρόνο έως την αποτυχία της θεραπείας και το θάνατο ή την επιβίωση μετά από παρόμοια περίοδο παρακολούθησης. Το συμπέρασμα ήταν ότι η ορμονοθεραπεία με γοσερελίνη αποτελεί μια πραγματική εναλλακτική λύση της ορχεκτομής. [24]

Σε άλλο ένα άρθρο στο British Journal of Urology (2004) μελετήθηκε το κόστος της ορχεκτομής ως θεραπεία του καρκίνου του προστάτη. Η μελέτη καταλήγει στο συμπέρασμα ότι ο προχωρημένος καρκίνος του προστάτη μπορεί να αντιμετωπιστεί με μία ποικιλία μεθόδων ορμονικού χειρισμού οι οποίες επηρεάζουν την παραγωγή των ανδρικών ορμονών. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με χειρουργικά μέσα, όπως είναι η αμφοτερόπλευρη ορχεκτομή ή η φαρμακευτική ορμονοθεραπεία. Ένα πλεονέκτημα της χειρουργικής έναντι της φαρμακευτικής ορμονοθεραπείας είναι ότι είναι μια διαδικασία που γίνεται μία μόνο φορά. Ένας άλλος παράγοντας που θα μπορούσε να θεωρηθεί ένα σημαντικό πλεονέκτημα είναι το χαμηλό κόστος της χειρουργικής επέμβασης. Αυτή η μελέτη περιγράφει τις δαπάνες που συνδέονται με τη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη με χειρουργικό ευνουχισμό και τις συγκρίνει με το κόστος ορισμένων μορφών φαρμακευτικής

θεραπείας. [25]

Πάλι στο British Journal of Urology (2004) βρίσκουμε μια μελέτη σύγκρισης της ορχεκτομής με την τριπτορελίνη. Εκατόν τέσσερις ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για τη μελέτη. Πενήντα πέντε εισήχθησαν στην ομάδα της τριπτορελίνης και 49 στην ομάδα της ορχεκτομής. Όλα τα προ-θεραπείας χαρακτηριστικά των ασθενών ήταν παρόμοια και τα επίπεδα τεστοστερόνης σε 1 μήνα ή αργότερα ήταν στην περιοχή ευνουχισμού και στις δύο ομάδες. Σαράντα έξι ασθενείς (83%) στην ομάδα της τριπτορελίνης και 40 (82%) στην ομάδα της ορχεκτομής είχε μια μερική διαγραφή ή σταθερή νόσο στους 3 μήνες ή αργότερα. Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων για την απόκριση ή την επιβίωση. Τρεις ασθενείς στην ομάδα της τριπτορελίνης παρουσίασαν το φαινόμενο της αρχικής διέγερσης των υποδοχέων της τεστοστερόνης “flare up” στις πρώτες 10 ημέρες θεραπείας. Τα συμπτώματα του “flare up” επιλύθηκαν προς το τέλος των 4 έως 8 εβδομάδων. Η συχνότητα εμφάνισης της έξαψης, η μειωμένη λίμπιντο και ανικανότητα ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες. Αν και υπήρχε λιγότερη ψυχολογική νοσηρότητα στην ομάδα της τριπτορελίνης η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Τα αποτελέσματά μας δείχνουν ότι τριπτορελίνη είναι μια ασφαλής και άκρως αποτελεσματική εναλλακτική λύση της ορχεκτομής. [26]

Μια γερμανική κλινική έρευνα με το ερώτημα αν είναι αναχρονιστική μέθοδος η υποκάψια ορχεκτομή ως πρωτεύουσα θεραπεία σε ασθενείς με οστικές μεταστάσεις στον προχωρημένο καρκίνο του προστάτη, αναφέρει ότι η ορχεκτομή είχε περιοριστεί από τα LHRH ανάλογα ως ορμονοθεραπεία τα τελευταία χρόνια. Όμως λόγω των οικονομικών περιορισμών των συστημάτων υγείας θα μπορούσε να αναγεννηθεί;

Μελετήθηκαν 83 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε υποκάψια ορχεκτομή λόγω μεταστατικού καρκίνου του προστάτη και μετρήθηκαν για 35 μήνες, η απάντηση στη θεραπεία, ο χρόνος μέχρι την ορμονοαντοχή, ο χρόνος συνολικής επιβίωσης, οι ψυχολογικές επιπτώσεις από την αφαίρεση του οργάνου, οι ανεπιθύμητες ενέργειες και οι χειρουργικές επιπλοκές.

Τα αποτελέσματα ήταν ότι μόνο το 7,2% των ασθενών παρουσίασε άμεση επιδείνωση της ασθένειας. Η επιβίωση κυμάνθηκε από 26-36 μήνες, μόνο το 14% των ασθενών είχε μικρής σημασίας επιπλοκές από την επέμβαση και δεν καταγράφηκαν ψυχολογικά προβλήματα από την αμφοτερόπλευρη ορχεκτομή.

Τα συμπεράσματα της έρευνας είναι ότι λόγω της αποτελεσματικότητας, του διαρκούς ογκολογικού αποτελέσματος της χαμηλής νοσηρότητας και της απουσίας ψυχολογικών επιπτώσεων, η αμφοτερόπλευρη υποκάψια ορχεκτομή βρέθηκε να είναι μια πρακτική και ενδεδειγμένη εναλλακτική λύση ως πρώτης γραμμής θεραπεία στο μεταστατικό καρκίνο του προστάτη. [27]

Στο Prostate Cancer του NCBI στη σύγκριση της ορχεκτομής με τα LHRH σκευάσματα λέει ότι και οι δύο θεραπείες παρουσιάζουν σχεδόν ίδιες ανεπιθύμητες ενέργειες. Στην οικονομική αξιολόγηση έγινε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και εντοπίστηκαν 183 δυνητικά σχετικές οικονομικές εκτιμήσεις. Δέκα μελέτες ελήφθησαν αλλά μόνο δύο κρίθηκαν ως πλήρεις οικονομικές αξιολογήσεις, μια Ιαπωνική και μια Αγγλική.

Η μελέτη Bayoumi το 2000 σύγκρινε 6 διαφορετικές ορμονοθεραπείες για τον προχωρημένο προστάτη τη διαιθυλοστιλβεστρόλη (DES), την αμφοτερόπλευρη ορχεκτομή, τα μη στεροειδή αντιανδρογόνα, τη μονοθεραπεία με LHRH, το συνδυασμό LHRH με μη στεροειδή αντιανδρογόνα και το συνδυασμό αμφοτερόπλευρης ορχεκτομής με μη στεροειδή αντιανδρογόνα.

Η οικονομική αξιολόγηση στηρίχτηκε με συστηματική ανασκόπηση των κατάλληλων τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών και από μέτα-ανάλυση. Το πλαίσιο που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση ήταν μια ανάλυση κόστους - χρησιμότητας από την άποψη των υπηρεσιών υγείας. Επίσης διεξήχθη μια ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας με τη χρήση της επιβίωσης ως μέτρο έκβασης.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ένα επιπλέον κόστος από 6100 έως 7500 λίρες για κάθε επιπλέον χρόνο ζωής και QALY που αποκτήθηκε αν γινόταν η ορχεκτομή αντί της DES.

Όλες οι άλλες επιλογές θεραπείας, συμπεριλαμβανομένης της LHRH μονοθεραπείας, ήταν περισσότερο δαπανηρές και λιγότερο αποτελεσματικές από την ορχεκτομή. Το εύρημα αυτό είναι σημαντικό, καθώς η ανάλυση δεν λαμβάνει υπόψη τις προτιμήσεις των ασθενών για τους διαφορετικούς τρόπους θεραπείας. Μετά από αυτά, οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ορχεκτομή ήταν η πιο οικονομικά αποδοτική επιλογή θεραπείας. [28]

Η δεύτερη μελέτη από την Ιαπωνία του Fujikawa το 2003 βασίστηκε στη βιβλιογραφία και έγινε μετα-ανάλυση καθώς και χρησιμοποίηση μοντέλου Markov. Σύγκρινε τη διαιθυλοστιλβεστρόλη (DES), την αμφοτερόπλευρη ορχεκτομή, το συνδυασμό αμφοτερόπλευρης ορχεκτομής με μη στεροειδή αντιανδρογόνα, τη μονοθεραπεία με LHRH και το συνδυασμό LHRH με μη στεροειδή αντιανδρογόνα. Ωστόσο, μια σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο αξιολογήσεων είναι ότι ο Fujikawa et al (2003) προσπάθησε να επιτρέψει τις ατομικές προτιμήσεις (ενέσιμος ή χειρουργικός ευνουχισμός) πολλαπλασιάζοντας την ορχεκτομή με 0,94 αν και μια αιτιολόγηση για αυτήν την τιμή δεν παρέχεται. Έτσι, τα αποτελέσματα για την υγεία που συνδέονται με την ορχεκτομή θεωρήθηκαν ότι έχουν «λιγότερη αξία» σε σχέση με τις αμιγώς ιατρικές εναλλακτικές λύσεις. Η συνολική ποιότητα της αξιολόγησης κρίθηκε ότι είναι καλή. Τα βασικά αποτελέσματα από την ανάλυση έδειξαν ότι σε σύγκριση με την ορχεκτομή, η LHRH μονοθεραπεία κοστίζει περίπου 17500 λίρες για να αποκτηθεί ένα επιπλέον QALY. Ωστόσο, δεν είναι σαφές ποια θα ήταν η αυξητική σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας αν είχε αφαιρεθεί ο διορθωτικός συντελεστής

0,94. [29]

Σε μια άλλη μελέτη Νορβηγική συγκρίθηκε η γοσερελίνη με την ορχεκτομή στο μεταστατικό καρκίνο του προστάτη ως προς την ποιότητα ζωής και την ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας. 65 ασθενείς έλαβαν θεραπεία στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο της Τρομσό στη Νορβηγία, μεταξύ του 1994 και του 1999. Κατά την αξιολόγηση, ήταν ζωντανοί 45 ασθενείς (15 με θεραπεία LHRH-ανalogου και 30 ασθενείς με θεραπεία ορχεκτομής) και συμπεριλήφθηκαν στην QoL-μελέτη. Οι δαπάνες υπολογίστηκαν για διάστημα 36 μηνών και μετατράπηκαν σε βρετανικές λίρες.

Τα αποτελέσματα ήταν ότι η μέση QoL ήταν 76,4 για την ορχεκτομή και 72 για το LHRH ανάλογο (0-100 κλίμακα).

Η δυσκοιλιότητα, τα προβλήματα στην ούρηση, η κόπωση, ο πόνος και η απώλεια της σεξουαλικής λειτουργίας ήταν τα κυρίαρχα συμπτώματα. Το κόστος θεραπείας για κάθε ασθενή ήταν 8.895 λίρες για την ορχεκτομή και 10.937 λίρες για το LHRH-ανάλογο. Το crossover του κόστους βρισκόταν στους 25 μήνες.

Το συμπέρασμα είναι ότι η ορχεκτομή είναι η θεραπεία επιλογής, όταν το προσδόκιμο ζωής είναι περισσότερο από δύο χρόνια. [30]

Στο The Journal of Urology της Αμερικανικής Ουρολογικής Εταιρίας το 2001 δημοσιεύτηκε μια μελέτη που συγκρίνει τη φαρμακευτική με τη χειρουργική θεραπεία για τον καρκίνο του προστάτη σε περίοδο δέκα ετών με βάση το κόστος. Η σύγκριση έγινε σε μια ομάδα από 96 ασθενείς οι οποίοι άρχισαν θεραπεία καταστολής των ανδρογόνων για τον καρκίνο του προστάτη μεταξύ των ετών 1988 και 1990. Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν μέχρι το θάνατο τους ή το τελικό σημείο της μελέτης τον Ιούνιο του 2000, οπότε το 15% ήταν ζωντανοί.

Σε έναν μεμονωμένο ασθενή, το κόστος θεραπείας με LH-RH αγωνιστές ξεπέρασε το κόστος της χειρουργικής επέμβασης σε λιγότερο από 4.2 έως 5.3 μήνες, και για το συνδυαστικό αποκλεισμό αγωνιστών LH-RH με τα μη στεροειδή αντιανδρογόνα σε λιγότερο από 2.7 - 3.4 μήνες. Μόνο σε 5 ασθενείς (5,2%) με το συνδυαστικό αποκλεισμό των ανδρογόνων και σε 6 ασθενείς (6,3%) με τους LH-RH αγωνιστές, η φαρμακευτική ορμονοθεραπεία θα είχε ένα πλεονέκτημα κόστους σε σχέση με την αμφοτερόπλευρη ορχεκτομή.

Για την ομάδα καταστολής των ανδρογόνων το κόστος της θεραπείας με LH-RH αγωνιστές ήταν 10,7-13,5 φορές και για τον συνδυαστικό ανδρογονικό αποκλεισμό ήταν 17,3-20,9 φορές σε σχέση με το κόστος της αμφοτερόπλευρης ορχεκτομής.

Τα ευρήματα αυτά υποεκτιμούν σημαντικά το πλεονέκτημα κόστους της χειρουργικής επέμβασης. Το συμπέρασμα της μελέτης είναι ότι εκτός από τους ασθενείς με μικρό προσδόκιμο επιβίωσης 2 - 6 μήνες η φαρμακευτική θεραπεία καταστολής των ανδρογόνων είναι πιο δαπανηρή από ό,τι η αμφοτερόπλευρη ορχεκτομή. [31]

Πολύ σημαντική είναι μια μεγάλη μελέτη στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής από τον Arnold L Potosky όπου μελετήθηκε η ποιότητα ζωής στον ανδρογονικό αποκλεισμό, με ορχεκτομή και με LHRH αγωνιστές για τον καρκίνο του προστάτη. Σε αυτή μελετήθηκαν 431 άνδρες σε όλα τα στάδια του καρκίνου του προστάτη από 6 διαφορετικές περιοχές. Τα αποτελέσματα ήταν ότι η επίδραση στη στυτική λειτουργία ήταν ίδια και για τις δύο μεθόδους. Οι ασθενείς που έλαβαν LHRH αγωνιστές ανέφεραν περισσότερο πρόβλημα γυναικομαστίας 24,9% έναντι 9,7%. Επίσης ανέφεραν περισσότερη δυσφορία και ανησυχία εξαιτίας του καρκίνου ή της θεραπείας, σε σχέση με τους ασθενείς που έκαναν ορχεκτομή.

Οι ασθενείς που έλαβαν LHRH αγωνιστές ήταν οι περισσότεροι που απάντησαν ότι αξιολογούν την υγεία τους ως κακή και ότι δεν έχουν ξεπεράσει το πρόβλημα του καρκίνου του προστάτη.

Το συμπέρασμα είναι ότι οι δύο μέθοδοι έχουν σχεδόν ίδια αποτελέσματα, το στάδιο της νόσου έχει μικρή σημασία και αυτά τα αποτελέσματα μπορούν να χρησιμοποιηθούν από τους γιατρούς και τους ασθενείς για να παρθούν οι κατάλληλες αποφάσεις. [32]

Τέλος στις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ουρολογικής Εταιρίας υπάρχει επίσημη μετα-ανάλυση της σχετικής βιβλιογραφίας αξιολόγησης της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας των διαφόρων μακροπρόθεσμων θεραπειών ανδρογονικού αποκλεισμού στον προχωρημένο καρκίνο του προστάτη. Οι επιλογές είναι η αμφοτερόπλευρη ορχεκτομή, η DES, οι LHRH αγωνιστές, η μονοθεραπεία με τα μη στεροειδή αντιανδρογόνα και ο συνδυασμός LHRH αναλόγων με μη στεροειδή αντιανδρογόνα. Για την ανάλυση αυτή δημιουργήθηκε ένα εξελιγμένο στατιστικό μοντέλο, το οποίο είχε ως σενάριο την περίπτωση 65χρονου άνδρα με κλινικά αποδεδειγμένη τοπική υποτροπή του καρκίνου του προστάτη και χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις ο οποίος είναι υπό παρακολούθηση για 20 χρόνια.

Η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι για τους άνδρες που μπορούν να αποδεχτούν την αμφοτερόπλευρη ορχεκτομή, αυτή παρέχει το καλύτερο αποτέλεσμα από άποψη κόστους-αποτελεσματικότητας και τον υψηλότερο δείκτη ποιοτικής επιβίωσης από όλες τις άλλες ορμονοθεραπείες. Ο συνδυασμός LHRH αναλόγων με μη στεροειδή αντιανδρογόνα είναι η λιγότερο οικονομικά ελκυστική επιλογή αποδίδοντας μικρό όφελος για την υγεία με ένα σχετικά υψηλό κόστος.

Επίσης το μεγαλύτερο κέρδος σε ποιότητα ζωής με ελαχιστοποίηση του κόστους μπορεί να επιτευχθεί με την έναρξη της ορμονοθεραπείας όταν εμφανιστούν συμπτωματικές απομακρυσμένες μεταστάσεις.

Οι οδηγίες καταλήγουν στο ότι ίσως ο διακοπτόμενος ανδρογονικός αποκλεισμός θα μπορούσε να μειώσει το κόστος αν εφαρμοστεί από το ξεκίνημα της ορμονοθεραπείας. [16]

Κεφάλαιο έβδομο

7. Συγκριτική αξιολόγηση των θεραπειών

Από τα όσα προαναφέρθηκαν διαπιστώνεται ότι οι μέθοδοι που μπορούν να συγκριθούν στο μεταστατικό καρκίνο του προστάτη είναι η αμφοτερόπλευρη υποκάψια ορχεκτομή, η θεραπεία με LHRH αγωνιστές, η θεραπεία με LHRH ανταγωνιστές και ο συνδυασμός LHRH αγωνιστών με αντιανδρογόνα.

Από τις διεθνείς μελέτες που έχουν γίνει και από τα Guidelines της Ευρωπαϊκής Ουρολογικής Εταιρίας δε βρέθηκε το προσδόκιμο επιβίωσης να επηρεάζεται από την επιλογή θεραπείας και αν επηρεάζεται ελάχιστα αυτό είναι υπέρ της ορχεκτομής.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι στην πλειονότητα τους ίδιες και για τις τρεις θεραπείες με μικρές διαφοροποιήσεις.

Η ορχεκτομή επηρεάζει αρχικά την ψυχολογία του ασθενή αλλά μετά τη διενέργεια της παρατηρείται ότι ο ασθενής νιώθει σε μεγαλύτερο ποσοστό “ελεύθερος νόσου” δηλαδή ότι απαλλάχτηκε από το πρόβλημα του και δε χρειάζεται να πηγαίνει κάθε μήνα ή τρίμηνο για θεραπεία στο γιατρό του αλλά μόνο για έλεγχο της κλινικής του κατάστασης. Επίσης επιφέρει το πιο γρήγορο και σταθερό αποτέλεσμα στη μείωση της τεστοστερόνης από όλες τις άλλες μεθόδους το οποίο είναι πολύ σημαντικό για τους ασθενείς με συμπτωματικό μεταστατικό καρκίνο του προστάτη.

Με την μέθοδο της υποκάψιας ορχεκτομής ο ασθενής δεν έχει την αίσθηση της απώλειας των όρχεων του οπότε η ψυχολογία του είναι σαφώς καλύτερη από την απλή ριζική ορχεκτομή στην οποία νιώθει ότι χάνει τον ανδρισμό του. Ως επέμβαση είναι σχετικά απλή, με χαμηλό ρίσκο και το κόστος της είναι για μια μόνο φορά.

Οι άλλες φαρμακευτικές θεραπείες έχουν το θετικό ότι δε χρειάζεται να υποβληθεί ο ασθενής σε χειρουργείο, αλλά πρέπει μια φορά το μήνα για τους LHRH ανταγωνιστές και μια φορά το τρίμηνο για τους LHRH αγωνιστές να πηγαίνει ο ασθενής στο γιατρό του για να κάνει την ενέσιμη θεραπεία, κάτι το οποίο δεν είναι ευχάριστο να γίνεται. Στον πλήρη ορμονικό αποκλεισμό με την προσθήκη των αντιανδρογόνων που είναι σε μορφή χαπιών ο ασθενής είναι αναγκασμένος κάθε μέρα να λαμβάνει ένα χάπι για την ασθένεια του.

Θετικό είναι και το γεγονός ότι μπορεί να εφαρμοστεί ο διακοπτόμενος ανδρογονικός αποκλεισμός αλλά αυτό δε γίνεται συχνά και συνήθως γίνεται για τη μείωση των εξάψεων.

Συγκρίνοντας τώρα το κόστος της κάθε θεραπείας βλέπουμε ότι, η ορχεκτομή στην Ελλάδα κοστίζει 750 ευρώ για το ασφαλιστικό ταμείο του ασθενή. Το πιο φθηνό φάρμακευτικό σκεύασμα είναι το Daronda με κόστος 186,82 ευρώ για την τρίμηνη θεραπεία, δηλαδή αν το διαιρέσουμε δια του 3 βρίσκουμε ένα κόστος 62,27 ευρώ το μήνα. Αν το συγκρίνουμε με το κόστος της ορχεκτομής βλέπουμε ότι μέχρι τους 12 μήνες σύνολο, η θεραπεία με Daronda είναι πιο συμφέρουσα, αλλά αν το συνολικό διάστημα θεραπείας είναι μεγαλύτερο το κόστος ανεβαίνει πολύ πάνω από την ορχεκτομή. Με τη φαρμακευτική ουσία Βουσερελίνη και το σκεύασμα Suprefact 9,45 που είναι το πιο ακριβό με τιμή 259,68 ευρώ, οι μήνες γίνονται 8,6. Αν λάβουμε υπόψη το μέσο προσδόκιμο ζωής για το μεταστατικό καρκίνο του προστάτη που είναι 58 μήνες για τους ασθενείς με μεταστάσεις λεμφαδενικές, πνευλικές ή οστικές στη σπονδυλική στήλη και 30 μήνες όταν οι μεταστάσεις είναι σπλαχνικές ή στα άλλα οστά εκτός της σπονδυλικής στήλης, τότε καταλαβαίνουμε ότι στις πιο πολλές περιπτώσεις η ορχεκτομή έχει το μικρότερο συνολικό κόστος.

Στην Κύπρο με τη δωρεάν νοσηλεία στα δημόσια νοσοκομεία δεν υπάρχει καθορισμένο κόστος για την επέμβαση της ορχεκτομής. Για τους ασθενείς που πρέπει να πληρώσουν μόνοι τους τη θεραπεία το κόστος της ορχεκτομής κυμαίνεται από 593 έως 658 ευρώ και το πιο φθηνό φάρμακο είναι το Leuprol 11,25 με λιανική τιμή 185,47 ευρώ για την τρίμηνη θεραπεία. Αν το ανάγουμε σε μηνιαίο κόστος αυτό θα είναι 61,82 ευρώ. Σε σύγκριση με την ορχεκτομή σε πρώτη θέση νοσηλείας, βλέπουμε ότι για συνολική θεραπεία έως 10,6 μήνες είναι πιο συμφέρουσα η θεραπεία με Leuprol 11,25 και μετά το κόστος μεγαλώνει πάνω από της ορχεκτομής. Στην τρίτη θέση νοσηλείας οι μήνες γίνονται 9,6. Με την πιο ακριβή ουσία στην Κύπρο την Τριπτορελίνη και το φαρμακευτικό σκεύασμα Arvekar 11,25 με τιμή 455,16 ευρώ για τρίμηνη θεραπεία οι μήνες γίνονται 4,3 για την πρώτη θέση νοσηλείας της ορχεκτομής και 3,9 για την τρίτη θέση νοσηλείας. Δηλαδή στην Κύπρο είναι ακόμα πιο συμφέρουσα η ορχεκτομή από ότι στην Ελλάδα, αφού το κόστος για τον πολίτη που θα πληρώσει είναι μικρότερο και για το δημόσιο σύστημα υγείας πάρα πολύ μικρό αν υπολογιστούν μόνο τα αναλώσιμα υλικά που χρησιμοποιούνται για την επέμβαση.

Το μηνιαίο κόστος των LHRH ανταγωνιστών και των σκευασμάτων Firmagon 80 και Firmagon 120 στην Ελλάδα είναι 170,55 και 269,48 αντίστοιχα. Σε σύγκριση με την ορχεκτομή μετά τους 4 μήνες συνολικής θεραπείας το κόστος του Firmagon ξεπερνάει κατά πολύ αυτό της ορχεκτομής.

Στην Κύπρο με τιμές 206,72 για το Firmagon 80 και 338,24 για το Firmagon 120 η ορχεκτομή γίνεται πιο συμφέρουσα για τον ασθενή που πληρώνει μόλις από τους 2 μήνες θεραπείας και μετά.

Όσο για το κόστος προσθήκης αντιανδρογόνων στα LHRH ανάλογα ή στην ορχεκτομή και τον πλήρη ορμονικό αποκλεισμό βλέπουμε ότι έχει το μεγαλύτερο κόστος. Αυτή η μορφή θεραπείας ανεβάζει στην Ελλάδα το μηνιαίο κόστος κατά 36,96 ευρώ το μήνα για τη γενόσημη

Βικαλουταμίδη 50mg και για τη Φλουταμίδη σε 21,15 ευρώ το μήνα.

Στην Κύπρο το μηνιαίο κόστος ανεβαίνει κατά 61,59 ευρώ το μήνα για τη γενόσημη Βικαλουταμίδη 50mg και για τη Φλουταμίδη σε 63 ευρώ το μήνα.

Έτσι για αύξηση στο προσδόκιμο επιβίωσης λιγότερο από 5% δηλαδή για 1,5 μήνα στους 30 και περίπου 3 μήνες πιθανής παράτασης της ζωής στους 58, θα πρέπει να αυξηθεί αρκετά το πιθανό ποσοστό επιπλοκών, να μειωθεί η ποιότητα ζωής του ασθενή και να αυξηθεί αρκετά το κόστος θεραπείας.

Κεφάλαιο όγδοο

8. Πρόταση πολιτικής για τα συστήματα υγείας και τα ασφαλιστικά ταμεία

Όπως διαπιστώνεται από τις διεθνείς μελέτες αλλά και από την παρούσα ανάλυση που έγινε για την Ελλάδα και την Κύπρο η υποκάψια ορχεκτομή παρουσιάζει τα καλύτερα αποτελέσματα στη σύγκριση κόστους-αποτελεσματικότητας από όλες τις άλλες φαρμακευτικές ορμονοθεραπείες.

Επιφέρει άμεσο αποτέλεσμα τη μείωση της τεστοστερόνης, έχει το ίδιο προσδόκιμο ζωής, τις ίδιες περίπου επιπλοκές με τη φαρμακευτική θεραπεία και μικρή ψυχολογική επίδραση λόγω του χειρουργείου στον ασθενή, που μετέπειτα γίνεται πλεονέκτημα αφού νιώθει ελεύθερος νόσου. Παράλληλα το συνολικό κόστος της υποκάψιας ορχεκτομής ξεπερνιέται από τη φαρμακευτική ορμονοθεραπεία σε 12 μήνες το περισσότερο στην Ελλάδα και σε 10,6 μήνες στην Κύπρο.

Το αβίαστο συμπέρασμα είναι ότι, εκτός από ασθενείς με πολύ χαμηλό προσδόκιμο ζωής, σε όλους τους άλλους ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη είναι προτιμότερη η υποκάψια ορχεκτομή από άποψη κόστους-αποτελεσματικότητας.

Τα ασφαλιστικά ταμεία στην Ελλάδα και το δημόσιο σύστημα υγείας στην Κύπρο λόγω της πίεσης που δέχονται για μείωση του κόστους εξαιτίας της οικονομικής κρίσης, μπορούν να προσφέρουν στους ασφαλισμένους τους την υποκάψια ορχεκτομή ως τη θεραπεία εκλογής για ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη, αρκεί να είναι σε καλή φυσική κατάσταση και να έχουν προσδόκιμο ζωής πάνω από 12 μήνες.

Μια πρόταση προς τα ασφαλιστικά ταμεία είναι ότι, για την επιλογή της υποκάψιας ορχεκτομής το κόστος θα πρέπει να καλύπτεται από το ταμείο, αλλά αν ο ασθενής επιλέξει τη

φαρμακευτική ορμονοθεραπεία τότε να πρέπει να καταβάλει αυτός αναλογικά το έξτρα κόστος. Αυτό μπορεί να γίνει αφαιρώντας το κόστος της ορχεκτομής από το κόστος της φαρμακευτικής ορμονοθεραπείας για το μέσο όρο των 30 μηνών και μετά να διαιρεθεί πάλι με το 30 ώστε να βρεθεί η μηνιαία συμμετοχή του ασθενή για τη θεραπεία που αναλογεί στη διαφορά τιμής των δύο θεραπειών. Στην περίπτωση της Ελλάδας αφαιρώντας το κόστος της υποκάψιας ορχεκτομής δηλαδή 750 ευρώ από το κόστος της φαρμακευτικής ορμονοθεραπείας για τους 30 μήνες που είναι τα 1868 ευρώ για το σκεύασμα Daronda 11,25 και διαιρώντας το πάλι με τους 30 μήνες έχουμε μια συμμετοχή για τον ασθενή της τάξεως των 37,2 ευρώ το μήνα.

Στην Κύπρο σε όσους δικαιούνται δωρεάν περίθαλψη θα μπορούσε να τους δίνεται ως επιλογή η υποκάψια ορχεκτομή, διαφορετικά να πληρώνουν αυτοί τη φαρμακευτική ορμονοθεραπεία. Όσοι δε δικαιούνται δωρεάν περίθαλψη μπορούν να επιλέξουν από μόνοι τους ποια θεραπεία θα κάνουν, γνωρίζοντας ότι η ακριβότερη τιμή για την ορχεκτομή δηλαδή αυτή που είναι σε πρώτη θέση νοσηλείας είναι 658 ευρώ και το συνολικό κόστος θεραπείας για 30 μήνες είναι 1854 ευρώ με το σκεύασμα Leuprol 11,25 που είναι το φθηνότερο.

Άλλη λύση είναι να πιεστούν οι φαρμακευτικές εταιρίες που παράγουν τα συγκεκριμένα σκευάσματα να χαμηλώσουν την τιμή λιανικής πώλησης έτσι ώστε να φτάσουν το κόστος της φαρμακευτικής θεραπείας των 30 μηνών, κοντά στο κόστος της ορχεκτομής. Αυτό θα έχει ως αποτέλεσμα να μη χρειάζεται να επιλέξει ο ασθενής τη χειρουργική μέθοδο λόγω συμμετοχής στο κόστος θεραπείας.

Κεφάλαιο ένατο

9. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο καρκίνος του προστάτη λόγω του ότι είναι ο πιο συχνός καρκίνος, η δεύτερη αιτία θανάτου στον άνδρα και ο αριθμός των ατόμων που πάσχουν από τη συγκεκριμένη ασθένεια αυξάνεται, αποτελεί μεγάλο πρόβλημα για τα συστήματα υγείας παγκόσμια αλλά κυρίως για την Ελλάδα και την Κύπρο. Αυτό έχει ως συνέπεια το οικονομικό βάρος της θεραπείας από τη συγκεκριμένη ασθένεια για τα ασφαλιστικά ταμεία και τα συστήματα υγείας να γίνεται όλο και μεγαλύτερο.

Από τις θεραπείες που υπάρχουν διαθέσιμες για το μεταστατικό καρκίνο του προστάτη, η υποκάψια αμφοτερόπλευρη ορχεκτομή παρουσιάζει τα καλύτερα αποτελέσματα στη μελέτη κόστους - αποτελεσματικότητας. Όλες οι άλλες θεραπείες εκτός του ότι αποφεύγεται η χειρουργική επέμβαση

δεν έχουν προσφέρουν κάτι καλύτερο στο προσδόκιμο επιβίωσης ή στις γενικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε κάποιες λεπτομέρειες που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής, την ψυχολογία και φυσικά το συνολικό κόστος, η υποκάψια ορχεκτομή υπερέχει καθαρά.

Το συμπέρασμα για την Ελλάδα είναι ότι εκτός από τις περιπτώσεις όπου το προσδόκιμο ζωής είναι κάτω από 12 μήνες, σε όλες τις άλλες περιπτώσεις η υποκάψια ορχεκτομή είναι η θεραπεία εκλογής. Προσφέρει τα καλύτερα αποτελέσματα από άποψη ποιότητας ζωής και με το μικρότερο συνολικό κόστος.

Στην Κύπρο με το δωρεάν σύστημα περίθαλψης για το μεγαλύτερο μέρος του πληθυσμού, η υποκάψια ορχεκτομή αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για τα περισσότερα περιστατικά και η φαρμακευτική ορμονοθεραπεία θα έπρεπε να εφαρμόζεται μόνο στις περιπτώσεις όπου η χειρουργική επέμβαση είναι αδύνατη.

Συνεπώς τα ασφαλιστικά ταμεία στην Ελλάδα και το δημόσιο σύστημα υγείας στην Κύπρο θα πρέπει να λάβουν υπόψη τους αυτά τα αποτελέσματα και να προσαρμόσουν τις προσφερόμενες θεραπείες ώστε να μειωθεί το συνολικό κόστος περίθαλψης. Η οικονομική κρίση κάνει αυτή την ανάγκη πιο μεγάλη από ότι πριν μερικά χρόνια.

Το δύσκολο είναι να περαστεί στη συνείδηση του πολίτη ότι είναι καλύτερο να κάνεις μια χειρουργική επέμβαση, ενώ υπάρχει η εναλλακτική λύση της φαρμακευτικής θεραπείας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Αναγνώστου, Θ.Γ. και Μελέκος, Μ.Δ. (2006) *Ανατομία του Ουροποιογεννητικού Συστήματος*, Στο: *Μιχαήλ Δ. Μελέκος, Σύγχρονη Ουρολογία*, Εκδόσεις Πασχαλίδη, Αθήνα. Σελ. 1-22
2. Russell, P. (2009) *iGenetics Μια Μεντελική Προσέγγιση*, Ακαδημαϊκές Εκδόσεις
[Available online: http://www.academicbooks.gr/sites/default/files/igenetics_sample_ch22.pdf]
3. Boyle, P. and Ferlay, J. (2005) *Cancer incidence and mortality in Europe 2004*. *Ann Oncol* Mar;16(3):481-8.
[Available online: <http://annonc.oxfordjournals.org/content/16/3/481.abstract>]
4. Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., Hao, Y., Murray, T., Thun, M.J. (2008) *Cancer statistics, 2008*. *CA Cancer J Clin* Mar-Apr;58(2):71-96.

[Available online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18287387>]

5. Quinn, M. and Babb, P. (2002) *Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality.*

Part I: international comparisons. *BJU Int* Jul;90(2):162-73.

[Available online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12081758>]

6. Parkin, D.M., Bray, F.I., Devesa, S.S. (2001) *Cancer burden in the year 2000: the global picture.* *Eur J Cancer* Oct;37(Suppl 8):S4-66.

[Available online: [http://www.ejcancer.com/article/S0959-8049\(01\)00267-2/abstract](http://www.ejcancer.com/article/S0959-8049(01)00267-2/abstract)]

7. Leitzmann, M.F. and Rohrmann, S. (2012) *Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates.* *Clin Epidemiol*;4:1-11.

[Available online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22291478>]

8. Presti, C.J., Kane, J. C., Shinohara, K., Carroll, R. P. (2008) *Neoplasmas of the prostate gland,* At: *Smith's General Urology 17th Edition*, P: 348-374

9. Mattei, A., Fuechsel, F.G., Bhatta, D.N., Warncke, S.H, Thalmann, G.N., Krause, T., Struder, U.E. (2008) *The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study.* *Eur Urol* Jan;53(1):118-25.

[Available online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17709171>]

10. Ryan, C.J. and Small, E.J. (2003) *Role of secondary hormonal therapy in the management of recurrent disease.* *Urology* Dec;62(Suppl 1):87-94.

[Available online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14747046>]

11. Ryan, J.C., Smith, R.M., de Bono, S.J., Molina, A., Logothetis, J.C., de Souza, P., Fizazi, K., Mainwaring, P., Piulats, M.J., Siobhan, N., Carles, L., Mulders, F.A.P., Basch, E., Small, J.E., Saad, F., Schrijvers, D., Van Poppel, H., Mukherjee, D.S., Suttman, H., Gerritsen, R.W., Flaig, W.T., George, J.D., Yu, Y.E., Efstathiou, E., Pantuck, A., Winkquist, E., Higano, S.C., Taplin, M., Park, Y., Kheoh, T., Griffin, T., Scher, I.H., Rathkopf, E.D. (2013) *Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy.* *N Engl J Med* Jan;368(2):138-48.

[Available online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23228172>]

12. Sartor, A.O., Tangen, C.M., Hussain, M.H., Eisenberger, M.A., Parab, M., Fontana, J.A., Chapman, R.A., Mills, G.M., Raghavan, D., Crawford, E.D., (2008) *Antiandrogen withdrawal in castrate-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group trial (SWOG 9426).* *Cancer* Jun;112(11):2393-400.

[Available online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18383517>]

13. Tannock, I.F., Osoba, D., Stockler, M.R., Ernst, D.S., Neville, A.J., Moore, M.J., Armitage, G.R., Wilson, J.J., Venner, P.M., Coppim, C.M., Murphy, K.C. (1996) *Chemotherapy with*

mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative endpoints. J Clin Oncol Jun;14(6):1756-64.

[Available online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8656243>]

14. Berthold, D.R., Pond, G.R., Roessner, M., de Wit, R., Eisenberger, M., Tannock, A.I. (2008) *Treatment of hormone-refractory prostate cancer with docetaxel or mitoxantrone: relationships between prostate-specific antigen, pain, and quality of life response and survival in the TAX-327 study.* Clin Cancer Res May;14(9): 2763-7.

[Available online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18451243>]

15. de Bono, J.S. Oudard, S. Ozguroglu, M., Hansen, S., Machiels, J.P., Kocak, I., Gravis, G., Bodrogi, I., Mackenzie, M.J., Shen, L., Roessner, M., Gupta, S., Sartor, A.O. (2010) *Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial.* Lancet Oct;376(9747):1147-54.

[Available online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20888992>]

16. Mottet, N., Bastian, P.J., Bellmunt, J., van den Bergh, R.C.N., Bolla, M., van Casteren, N.J., Cornford, P., Joniau, S., Mason, M.D., Matveev, V., van der Kwast, T.H., van der Poel, H., Rouviere, O., Wiegel, T. (2014) *Guidelines on Prostate Cancer AT: Online Guidelines, European Association of Urology,*

[Available online: http://www.uroweb.org/gls/pdf/09%20Prostate%20Cancer_LRLV2.pdf1.]

17. Υφαντόπουλος, Γ. (2006) *Τα οικονομικά της υγείας, Εκδόσεις Τυπωθήτω, Αθήνα Σελ. 606-626*

18. Klotz, L., Boccon-Gibod, L., Shore, N.D., Andreou, C., Persson, B.E., Cantor, P., Jensen, J.K., Olesen, T.K., Schroder, F.H., (2008) *The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer.*

BJU Int. Dec;102(11):1531-8. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.08183.x.

[Available online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19035858>]

19. Johansson, J.E., Andersson, S.O., Holmberg, L., Bergstrom, R. (1991) *Primary orchiectomy versus estrogen therapy in advanced prostatic cancer - a randomized study: results after 7 to 10 years of follow up.* Urol; 145:519-523

[Available online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1997702>]

20.Υπουργείο Υγείας, Νέα Λίστα ΚΕΝ, (2012)

[Available online: <http://www.moh.gov.gr/articles/health/domes-kai-draseis-gia-thn-yeia/articles/health/domes-kai-draseis-gia-thn-yeia/articles/health/domes-kai-draseis-gia-thn-yeia/articles/ken-eswteriko/1079-nea-lista-ken-apo-1-3-2012-kostos-mdn>]

21. Υπουργείο Υγείας Κύπρου,(2013) Λίστα νοσηλείων,

[Available

online:[http://www.moh.gov.cy/moh/moh.nsf/A8834545F9596428C2257BAD00457482/\\$file/TEΛ_H_ΑΠΟ_1_ΑΥΓ_2013.pdf](http://www.moh.gov.cy/moh/moh.nsf/A8834545F9596428C2257BAD00457482/$file/TEΛ_H_ΑΠΟ_1_ΑΥΓ_2013.pdf)]

22. Labrie, F., Dupont, A., Belanger, A., Veilleux, R., Simard, J. (1983) *New approach in the treatment of prostate cancer: Complete instead of partial withdrawal of androgens*. Prostate Cancer, 4, 579-594.

[Available online:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6415630>]

23. Schmitt, B., Bennett, C., Seidenfeld, J., Samson, D., Wilt, T. (2000) *Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer*. Cochrane Database Syst Rev(2):D001526.

[Available online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10796804>-]

24. Peeling, W.B. (1989) *Phase III studies to compare goserelin (Zoladex) with orchiectomy and with diethylstilbestrol in treatment of prostatic carcinoma*. PubMed, Urology,

[Available online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2523611?dopt=Abstract>]

25. McClinton, S., Moffat, L.E., Ludbrook, A. (1989) *The cost of bilateral orchiectomy as a treatment for prostatic carcinoma*. Department of Urology, Aberdeen Royal Infirmary and Health Economics Research Unit, Aberdeen University.

British Journal of Urology 04/

[Available online:

http://www.researchgate.net/publication/20454664_The_cost_of_bilateral_orchiectomy_as_a_treatment_for_prostatic_carcinoma]

26. Parmar, H., Edward, L., Phillips, R.H., Allen, L., Lightman, S.L. (1987) *Orchiectomy versus long-acting D-Trp-6-LHRH in advanced prostatic cancer*, British Journal of Urology,

[Available online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2952213>]

27. Rud, O., Peter, J., Kheyri, R., Gilfrich, C., Ahmed, A.M., Boeckmann, W., Fabricius, P.G., May, M. (2012) *Subcapsular Orchiectomy in the Primary Therapy of Patients with Bone Metastasis in Advanced Prostate Cancer: An Anachronistic Intervention?*, Advances in Urology Volume 2012 , Article ID 190624, 5 pages

[Available online: <http://www.hindawi.com/journals/au/2012/190624/>]

28. Bayoumi, A.M., Brown. A.D., Garber, A.M. (2000) *Cost-effectiveness of androgen suppression therapies in advanced prostate cancer*. Journal of the National Cancer Institute.;92(21):1731–1739.

[Available online: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11058616]

29. Fujikawa, K., Awakura, Y., Okabe, T., Watanabe, R., Nishimura, S. (2003) *Cost-utility analysis of androgen ablation therapy in metastatic prostate cancer*. Japanese Journal of Urology. 94(4):503–512.

[Available online: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12795165]

30. Nygard, R., Norum, J., Due, J. (2001) *Goserelin (Zoladex) or orchiectomy in metastatic prostate cancer? A quality of life and cost-effectiveness analysis*. Anticancer Res. Jan-Feb;21(1B):781-8
 [Available online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11299844>]
31. Mariani, J.A., Glover, M., Arita, S. (2001) *Medical versus surgical androgen suppression therapy for prostate cancer: a 10-years longitudinal cost study*. The Journal of Urology Vol. 165, 104–107, January
 [Available online: <http://www.sunu.hacettepe.edu.tr/ankara-uro-asistan/1.pdf>]
32. Potosky A.L., Knopf, K., Clegg, L.X., Albertsen, P.C., Stanford, J.L., Hamilton, A.S., Gilliland, F.D., Eley, J.W., Stephenson, R.A., Hoffman, R.M. (2001) *Quality of life outcomes after primary androgen deprivation therapy: Results from the Prostate cancer outcomes study*. Journal Clinical Oncology 19:3750-3557,
 [Available online: <http://jco.ascopubs.org/content/19/17/3750.full.pdf>]
33. Κυπριακή Δημοκρατία, *Τιμοκατάλογος Φαρμακευτικών Σκευασμάτων από 8/5/2014*
 [Available online:
http://www.moh.gov.cy/moh/phs/phs.nsf/dmlpricelist_gr/dmlpricelist_gr?OpenDocument]
 (Τελευταία ενημέρωση: 16/07/2014)
34. Ιστότοπος Γαληνός, *Τιμοκατάλογος Φαρμάκων*, [Available online:
<https://www.galinos.gr/web/drugs/main/lists/drugs>] (Τελευταία ενημέρωση: 16/07/2014)
35. Μουτζούρης, Γ. (2006) *Νεοπλάσματα Προστάτη (Καρκίνος Προστάτη)*, Στο: Μιχαήλ Δ. Μελέκος, Σύγχρονη Ουρολογία, Εκδόσεις Πασχαλίδη, Αθήνα. Σελ. 485-508
36. Huggins, C., Hodges, C.V. (2002). "*Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. 1941.*". The Journal of Urology 167 no. 2, pp. 948–952, 2002.
37. The 10 Most Common Cancers in Males, UK, 2011 [Available online:
<http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/incidence/commoncancers/#Ten>]
38. Cancer incidence statistics in UK. [Available online: <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/incidence/>]
39. Worldwide cancer statistics. [Available online: <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/world/>]
40. Arnold, M., Karim-Kos, H.E, Coebergh, J.W., Byrnes, G., Antilla, A., Ferlay, J., Renehan, A.G., Forman, D., Soerjomataram, I., (2013) *Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory*. Eur J Cancer. Oct 8. [Available online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24120180>]

41. De Angelis, R., Sant, M., Coleman, M.P., Francisci, S., Baili, P., Pierannunzio, D., Trama, A., Visser, O., Brenner, H., Ardanaz, E., Bielska-Lasota, M., Engholm, G., Nennecke, A., Siesling, S., Berrino, F., Capocaccia, R., EUROCARE-5 Working Group. *Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCARE--5-a population-based study*. (2014) *Lancet Oncol* Jan;15(1):23-34. [Avaliable online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>]
42. Luengo-Fernandez, R., Leal, J., Gray, A., Sullivan, R. (2013) *Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis*. *Lancet Oncol* Nov;14(12):1165-74. [Avaliable online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24131614>]
43. Αναθεώρηση Σχεδίου Ιατροφαρμακευτικής Περιθάλψης στα Δημόσια Νοσηλευτήρια από 1/8/2013
[Avaliable online: http://www.moh.gov.cy/moh/moh.nsf/page93_gr/page93_gr?opendocument]
44. National Cancer Institute, *SEER Stat Fact Sheets: Prostate Cancer* [Avaliable online: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>]
45. Slavit, W., Berryman, P., Croswell, J., (2012) *Screening for Prostate Cancer. A Review of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force*. Washington, DC: National Business Group on Health;
[Avaliable online: https://www.businessgrouphealth.org/preventive/topics/prostrate_cancer_screening.cfm]
46. Bauer, J.J., *Bilateral Subcapsular Orchiectomy Surgery Details*
[Avaliable online: http://www.flinturology.com/subcap_orchi.shtml]
47. Hemminki, K., (2012) *Familial risk and familial survival in prostate cancer*. *World Journal of Urology*. [Avaliable online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22116601>]
48. Leitzmann, F.M., Rohnmann, S., (2012) *Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates* *Clinical Epidemiology* [Avaliable online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3490374/>]
49. Kheirandish, P., Chingwundoh, F., (2001) *Ethnic differences in prostate cancer*. *British Journal of Cancer*. [Avaliable online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3170971/>]
50. Οργανισμός Ασφάλισης Υγείας, (2012) *Πρόταση για την εφαρμογή του ΓεΣΥ*. [Avaliable online: http://www.hio.org.cy/docs/protasi_efarmoghs_gesy_april2012.pdf]