



Praca poglądowa/Review paper

Powikłania terapii hormonalnej (ADT – androgen deprivation therapy) a układ ruchu u pacjentów z rakiem prostaty

Complications of hormonal therapy (ADT - androgen deprivation therapy) and the movement system in patients with prostate cancer

Jolanta Korczak¹, Maria Litwiniuk¹, Marta Kusnierczak², Krzysztof Kustra²,
Leszek Kubisz², Dorota Mańkowska-Wierzbicka³, Marcin Mardas⁴,
Marta Stelmach-Mardas²

¹Oddział Chemioterapii, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

²Katedra i Zakład Biofizyki Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

³Katedra Gastroenterologii, Chorób Wewnętrznych i Dietetyki Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

⁴Katedra i Klinika Onkologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Deprywacja androgenów (*ADT-Androgen Deprivation Therapy*) stanowi podstawę leczenia zaawansowanego raka gruczołu krokowego. Korzystny wpływ ADT na wyniki leczenia jest znany. W praktyce klinicznej obserwuje się również szereg powikłań związanych ze stosowaniem ADT, z których te związane z układem ruchu przebiegają stosunkowo dynamicznie i szybko pogarszają jakość życia pacjenta oraz jego codzienną aktywność. Aby im zapobiec lub zmniejszyć dynamikę ich rozwoju wskazana jest suplementacja witaminą D, wapnia, a przede wszystkim regularnie wykonywanie ćwiczeń fizycznych i modyfikacja sposobu żywienia. W pracy przedstawiono wpływ ADT na układ kostny i mięśniowy, metody jego oceny i zasady profilaktyki.

Abstract

Androgen Deprivation Therapy is the basis for treatment of advanced prostate cancer. The beneficial influence of ADT on treatment results has been documented. In the clinical practice different complications, related to ADT use, have been observed, among which the musculoskeletal evolve dynamically and tend to

Adres do korespondencji

Jolanta Korczak

Oddział Chemioterapii,

Wielkopolskie Centrum Onkologii, ul. Garbary 15, 61-866 Poznań, Polska

Telefon. +48 61 8850-889

e-mail: jolanta.korczak@wco.pl

deteriorate the patient's quality of life and daily activity. To prevent or minimize the dynamics of development of these complications it is suggested vitamin D and calcium supplementation, and above all to perform physical exercises and modification of dietary habits. In the current study, the influence of ADT on the skeletal and muscular systems, methods of its diagnosis and prophylaxis has been shown.

Słowa kluczowe: ADT, rak prostaty, osteoporoza, sarkopenia

Key words: ADT, prostate cancer, osteoporosis, sarcopenia

Wstęp

Pacjenci leczeni z powodu raka prostaty na różnych etapach choroby mają coraz większy dostęp do skutecznych terapii. Dotyczy to zarówno leczenia radykalnego (operacyjnego i radioterapii), jak i leczenia choroby przerzutowej (chemioterapia, radioterapia paliatywna, hormonoterapia, leczenie izotopami, leczenie wspomagające). Postęp w leczeniu tego nowotworu przyczynia się do wydłużenia całkowitego czasu życia pacjentów, sięgając według danych z projektu EURO CARE-5 poziomu aż 83% (5-letnie przeżycia), przy czym w Europie Południowej i Centralnej odsetek ten jest wyższy (88%), w stosunku do Europie Wschodniej (76%) pomimo poprawy obserwowanej na przestrzeni lat [1]. Z tego powodu coraz bardziej istotne staje się właściwe rozpoznanie i leczenie powikłań leczenia onkologicznego. Większość chorych z nowotworem stercza poddawanych jest hormonoterapii ADT (*ang. ADT-Androgen Deprivation Therapy*), stanowiącej leczenie uzupełniające, czy też będącej elementem terapii paliatywnej.

Zmęczenie, obniżenie nastroju, uderzenia gorąca, zaburzenia kognitywne, obniżenie funkcji seksualnych, ginekomastia – to problemy najczęściej występujące u pacjentów leczonych z powodu raka prostaty. Ponadto, wśród metabolicznych powikłań terapii ADT wymienia się: indukcję osteoporozy, zaburzenia metabolizmu glukozy, niedokrwistość, dyslipidemię, spadek masy mięśniowej, zwiększone ryzyko upadków i złamań kości, ryzyko chorób układu krążenia [2,3]. Stąd, wprowadzenie profilaktyki na wczesnym etapie rozwoju choroby może przyczynić się do zmniejszenia ilości występujących powikłań a tym samym poprawy jakości życia pacjentów.

Leczenie raka prostaty a układ kostny

Szacuje się, że około 20-30% zdrowych mężczyzn po 65 roku życia doznaje złamania kręgu, a śmiertelność po złamaniach osteoporotycznych u mężczyzn jest 2-krotnie większa niż u kobiet [4]. Jednym z istotnych czynników ryzyka rozwoju osteoporozy u mężczyzn jest hipogonadyzm, natomiast wśród pozostałych wymienia się przewlekłą steroidoterapię oraz nadużywanie alkoholu [5]. Opublikowane w 2017 roku zalecenia dotyczące postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w osteoporozie wskazują na potrzebę prowadzenia badań diagnostycznych w kierunku osteoporozy u wszystkich mężczyzn po 70 roku życia, z klinicznymi czynnikami ryzyka złamań lub obniżeniem wzrostu o 2 cm, a także u wszystkich mężczyzn leczonych ablacyjnie z powodu raka prostaty [4]. Zatem, badanie osteodensytometryczne powinno być elementem oceny przed włączeniem oraz w trakcie leczenia ADT. Gdy wstępny wynik wskazuje na osteopenię (T-score, -1,5) wskazane jest wykonanie dodatkowo rentgenogramu a-p i boczno kręgosłupa piersiowego w celu oceny możliwych złamań patologicznych. Średni spadek gęstości mineralnej kości (*ang. bone mineral density-BMD*) u zdrowych mężczyzn wynosi 0,5-1% na rok, natomiast po włączeniu ADT przebiega on gwałtownie. Już w pierwszych miesiącach od rozpoczęcia terapii ADT obserwuje się ok. 2-8% spadek BMD rocznie [2]. Jak wynika z badań prospektywnych spadek BMD wynosi 1,8% w kręgosłupie lędźwiowym oraz 6,5% w szyjce kości udowej na rok [6,7]. Maksymalna utrata BMD przypada na pierwsze 12 miesięcy terapii, po czym spadek BMD jest znacznie wolniejszy [8,9]. Zaleca się powtórzenie badania osteodensytometrycznego z wykorzystaniem dwuenergetycznej absorpcjometrii rentgenowskiej (*ang. dual-energy x-ray absorptiometry-DEXA*) po 12 miesiącach od włączenia ADT [10]. Natomiast, ocena kości w tomografii komputerowej (*ang. computed tomography-CT*) pozwala ocenić zaburzenia mikroarchitektury kości i może być lepszym niż badania rentgenowskie wskaźnikiem oceny ryzyka złamań. Według zaleceń amerykańskich (*The National Comprehensive Cancer Network-NCCN* i *The National Osteoporosis Foundation-NOF*) -

u pacjentów poddawanych terapii ADT zaleca się suplementację wapnia 1000-1200 mg na dobę, witaminy D 400-1000 IU na dobę, skrining w kierunku osteoporozy przy włączaniu ADT, za pomocą badania DEXA, a w przypadku pacjentów z wynikiem T-score (-1 do -2,5), z wysokim ryzykiem złamań w kalkulatorze FRAX (>20%) [11, 12] włączenie dodatkowego leczenia w celu zwiększenia gęstości kości (bisfosfoniany - np. - kwas zoledronowy raz do roku), denosumab (6 mg co 6 miesięcy) jako profilaktykę złamań. Według zaleceń *European School of Clinical Oncology ESMO* leczenie antyresorpcyjne u chorych z rakiem prostaty powinno obejmować podawanie denosumabu w dawce 60 mg podskórnie co 6 miesięcy. Dodatkowo większość (65-75 %) pacjentów z zaawansowanym rakiem stercza prezentuje obecność przerzutów nowotworowych, które istotnie zwiększają ryzyko złamania patologicznego kości [13]. U pacjentów z przerzutami do kości w fazie wrażliwości na hormonoterapię nie zaleca się rutynowego wprowadzania terapii antyresorpcyjnej, natomiast włączenie jej w fazie hormonooporności wydają się korzystne ze względu na zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań kostnych (SRE) oraz wydłużenie czasu do wystąpienia SRE [13,14]. Stąd, istotnym elementem terapii jest suplementacja wapnia oraz witaminy D już od początku ADT [5]. W kanadyjskim prospektywnym badaniu oceniono, że jedynie 1 na 7 chorych otrzymało wstępną informację o kondycji kości w trakcie terapii ADT, a suplementacja wapnia i witaminy D była zalecana u mniej niż 20 % pacjentów [2].

Dodatkowymi, pozakostnymi, czynnikami stanowiącymi ryzyko złamań u pacjentów z rakiem prostaty, w których leczeniu wykorzystuje się terapię ADT wymienia się: spadek siły mięśniowej i masy mięśniowej, osłabienie, niedokrwistość [3].

Leczenie raka prostaty a rozwój sarkopenii

Testosteron jest istotnym czynnikiem warunkującym prawidłową masę mięśniową u mężczyzn [15]. Jego wpływ na komórki mięśniowe odbywa się poprzez wewnątrzkomórkowy receptor androgenowy (*ang. androgen receptor-AR*), będący czynnikiem transkrypcyjnym, prowadzącym do indukcji genów, których produkty odpowiadają za regenerację i adaptację mięśni do wysiłku fizycznego [16]. Stężenie testosteronu pozytywnie koreluje z beztłuszczową masą mięśniową (*ang. lean body mass –LBM*) [17].

W terapii antyandrogenowej, której celem jest utrzymanie niskiego, kastracyjnego poziomu testosteronu dochodzi do eliminacji istotnego czynnika warunkującego hipertrofię mięśni. Pacjenci poddawani tej terapii prezentują spadek masy mięśniowej, siły mięśniowej, wzrost objętości tkanki tłuszczowej, obniżenie aktywności fizycznej, co pozwala na rozpoznanie u tych chorych sarkopenii [3]. Według definicji *European Working Group on Sarcopenia In Older People (EWGSOP)* z 2010 roku diagnoza sarkopenii może być postawiona po spełnieniu pierwszego oraz drugiego i/lub trzeciego kryterium tj.: niska masa mięśniowa i niska siła mięśniowa lub niski stan aktywności [18]. Sarkopenię związaną z wiekiem klasyfikuje się jako pierwotną, natomiast sarkopenię wtórną rozpoznaje się w przypadku obecności dodatkowo indukujących ją czynników. Zaliczamy do nich sarkopenię związaną z niską aktywnością fizyczną, złym stanem odżywienia, współistnieniem istotnych chorób powodujących dysfunkcję narządów (np. serca, płuc, mózgu), obecnością chorób infekcyjnych, endokrynologicznych czy też nowotworowych [18,19]. Należy jednak podkreślić, że fizjologiczna utrata masy mięśniowej związana z wiekiem rozpoczyna się już po 30 roku życia i wynosi 1-2% rocznie, przy czym po 50 roku życia utrata masy mięśniowej przebiega coraz szybciej [5]. Populacja pacjentów z rakiem gruczołu krokowego obejmuje głównie starszych mężczyzn, którzy niejednokrotnie są obciążeni dodatkowymi chorobami, często poddawani są steroidoterapii powodującej dodatkowy spadek masy mięśniowej [1]. Sarkopenia u mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego jest sumą zmian wynikających z wieku, chorób współistniejących, pobieranych leków oraz zastosowania ADT.

Utrata masy mięśniowej w sposób istotny obniża codzienną aktywność chorych, zmniejsza mobilność, zwiększa ryzyko upadków, w znaczący sposób ogranicza niezależność pacjentów [20]. Parametry najczęściej stosowane w praktyce klinicznej do oceny zmian stanu odżywienia, wyniszczenia chorobą nowotworową to masa ciała oraz wskaźniki BMI – *Body Mass Index*, BSA – *Body Surface Area*, które są wyliczane w oparciu o masę ciała pacjenta i jego wysokość. Niestety nie pokazują one zmian w zakresie składu poszczególnych elementów organizmu (tkanki kostnej, mięśniowej, tłuszczowej). Terapia przeciwnowotworowa może istotnie zmienić skład organizmu i przykładowych dwóch pacjentów o tym samym wskaźniku BMI, czy BSA może prezentować zupełnie inną rozmieszczenie poszczególnych tkanek [21]. Rutynowo wykorzystywana do oceny stanu odżywienia skala NRS (*ang- Nutritional Risk Screen*) również nie jest w stanie określić zaburzeń

w zakresie zmian objętości poszczególnych tkanek zachodzących w trakcie leczenia choroby nowotworowej [22]. Do oceny masy mięśniowej stosuje się techniki oceny siły mięśniowej – najczęściej siłę uchwytu dłoni oraz ocenę objętości mięśni – ocenę całego układu mięśniowego, pojedynczych grup mięśni, lub ocenę konkretnych włókien mięśniowych. W praktyce klinicznej konieczne jest stosowanie łatwo dostępnych metod diagnostycznych. Najprostszym narzędziem jest ocena uścisku dłoni przy użyciu dynamometru ręcznego. Jak wynika z badań Soyupek i wsp. [23] u pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem stercza poddanych ADT stwierdza się 29% spadek siły uścisku dłoni w porównaniu do grupy kontrolnej. Ponadto, wśród metod wykorzystywanych do oceny objętości masy mięśniowej wykorzystuje się: badanie DEXA z oceną poszczególnych grup mięśni oraz badanie tomografii komputerowej-CT charakteryzujące się największą precyzją oceny zmian objętości i dystrybucji tkanki mięśniowej i tłuszczowej (tkanka tłuszczowa trzewna, podskórna, w obrębie mięśni), umożliwiającą oznaczenie tzw. SMI - *skeletal muscle index* – pomiar objętości masy mięśniowej na poziomie kręgu L3 normalizowanego względem wysokości ciała [21]. Wykorzystanie metody CT pozwala również na postawienie rozpoznania tzw. otyłości sarkopenicznej – polegającej na współistnieniu nadwagi z sarkopenią, zjawiska bardzo często obserwowanego w trakcie leczenia pacjentów z rakiem stercza. Badanie Reisa i wsp. [24] wskazuje na spadek LBM na poziomie 11.8 kg u pacjentów z przerzutowym rakiem prostaty poddanych 12 miesięcznej ADT, u których nie stwierdzono zmian całkowitej masy ciała. W innym badaniu [25] oceniającym objętość masy mięśniowej w ciągu 6 miesięcy stosowania ADT stwierdzono spadek masy mięśniowej o 1,8 kg przy jednoczesnym wzroście całkowitej masy ciała. Należy jednak zaznaczyć, że w celu zmniejszenia utraty masy mięśniowej podczas terapii ADT konieczne jest informowanie pacjentów o konieczności wykonywania ćwiczeń fizycznych, które mogą korzystnie wpływać na poprawę siły mięśniowej. Według danych Courneya [26] i Hansona [27] LBM u pacjentów wykonujących ćwiczenia fizyczne oporowe przez 12-24 tygodnie masa mięśniowa zwiększyła się o 0,8-1,7 kg, co potwierdza znaczenie aktywności fizycznej w trakcie leczenia pacjentów z rakiem prostaty.

Pacjenci z rozpoznaną chorobą nowotworową często nie akceptują zwiększania aktywności fizycznej z powodu złego samopoczucia, zmęczenia, obniżonego nastroju czy strachu, dlatego istotne jest, aby trening proponowany pacjentom był możliwie precyzyjnie określony, dostosowany do konkretnej grupy wiekowej, jednostki chorobowej, najlepiej w formie pisemnych lub ustnych zaleceń pochodzących od rehabilitanta pracującego w jednostce prowadzącej leczenie. Standardowe zalecenia dla pacjentów onkologicznych sugerują trening 3-5 razy w tygodniu, o umiarkowanej intensywności, przez 20-30 minut [28]. Niestety, jak pokazuje codzienna praktyka lekarska jedynie 12-50% pacjentów z rakiem stercza stosuje się do tych zaleceń. Autorzy kilku prac oceniających postęp sarkopenii po wprowadzeniu ćwiczeń fizycznych zauważyli, że trening fizyczny może znacząco poprawiać siłę i masę mięśniową, odwracać utratę mięśni, a tym samym poprawiać jakość życia pacjentów [29, 30]. Dodatkowo, Storer [31] oraz Galvão [29] i Buffart [30] w swoich badaniach zaobserwowali, że trening pod nadzorem trenera przynosił znacząco lepsze efekty niż trening samodzielny pacjentów. Wśród ćwiczeń proponowanych pacjentom zazwyczaj stosowano ćwiczenia mieszane – aerobowo-oporowe, typu prostowanie nóg w siadzie, uginanie nóg leżąc, brzuszki, przyciąganie drążka, ściąganie mięśni brzucha, podnoszenie obciążeń nad głowę i inne [32]. Sugeruje się również, aby ćwiczenia aerobowe wykonywane były 5-7 dni w tygodniu przez około 30 minut, oporowe przynajmniej 2 razy w tygodniu około 2-3 zestawy po 8-10 powtórzeń [5]. Ćwiczenia fizyczne okazały się bezpieczne również w grupie pacjentów z stwierdzonymi zmianami przerzutowymi w kościach - nie nasilały bólu kostnego, nie były przyczyną działań niepożądanych związanych z układem kostnym (*ang. skeletal-related event - SRE*), natomiast znacząco poprawiły samoocenę wydolności fizycznej.

Podsumowanie

Pacjenci leczeni z powodu raka gruczołu krokowego powinni otrzymywać kompleksowe informacje o możliwych powikłaniach stosowanego leczenia i jednocześnie zalecenia jak te powikłania zminimalizować. Do tego wskazana jest współpraca z rehabilitantem lub trenerem, dietetykiem, psychologiem, rodziną pacjenta, a przede wszystkim odpowiednia motywacja do wdrożenia w życie tych zaleceń.

Piśmiennictwo / References

- [1] Epidemiology of prostate cancer in Europe [Internet]. European Commission, 2015. Available from: <https://ec.europa.eu/jrc/en/publication/epidemiology-prostate-cancer-europe>
- [2] Grossmann M, Zajac JD. Management of Side Effects of Androgen Deprivation Therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am.*, 2011;40:655-671
- [3] Mitsuzuka K, Arai Y. Metabolic changes in patients with prostate cancer during androgen deprivation therapy. *Int J Urol*, 2018;25:45-53
- [4] Lorenc R, Głuszko P, Franek E, Jabłoński M, Jaworski M, et al. Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie w Polsce. Aktualizacja 2017. *Endokrynologia Polska*, Tom, Vol. 68; Suplement A.
- [5] Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. *World J Oncol.* 2019;10(2):63-89
- [6] Holmes-Walker DJ, Woo H, Gurney H, Do VT, Chippis DR. Maintaining bone health in patients with prostate cancer. *Med J Aust* 2006; 184: 76-179
- [7] Greenspan SL. Approach to the prostate cancer patient with bone disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2-7
- [8] Morote J, Orsola A, Abascal JM, Planas J, Trilla E, Raventos CX. Bone mineral density changes in patients with prostate cancer during the first 2 years of androgen suppression. *J Urol* 2006; 175: 1679-1683
- [9] Greenspan SL, Coates P, Sereika SM, Nelson JB, Trump DL, Resnick NM. Bone loss after initiation of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6410-6417
- [10] Owen PJ, Daly RM, Livingston PM Fraser SF. Lifestyle guidelines for managing adverse effects on bone health and body composition in men treated with androgen deprivation therapy for prostate cancer: an update. *Prostate Cancer and Prostatic Dis*, 2017;20:137-145
- [11] https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf
- [12] <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=po>
- [13] Wojtukiewicz M, Tokasiuk P, Fijuth J, Zaucha R, Wysocki P, Kowalski D. Stosowanie kwasu zoledronowego w celu zapobiegania zdarzeniom kostnym u chorych na nowotwory złośliwe z przerzutami do kości - stanowisko ekspertów. *Personalized Oncology.* 2017;1(1)5-23
- [14] Coleman R, Body JJ, Aapro M, Hadji P, Herrstedt J. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. ESMO Guidelines Working Group. *Ann Oncol.* 2014;25:124-37
- [15] Almeida M, Laurent MR, Dubois V, Claessens F, O'Brien CA, Bouillon R et al. Estrogens and Androgens in Skeletal Physiology and Pathophysiology. *Physiol Rev.* 2017;97(1): 135-187
- [16] Morawin B. Rola testosteronu w regeneracji mięśni szkieletowych po wysiłku fizycznym. *Rocznik Lubuski.* 2014;40,cz 2
- [17] Smith MR, Saad F, Egerdie B, Sieber PR, Tammela TLJ Ke Ch. Sarcopenia During Androgen-Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(26): 3271-3276
- [18] Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, Arai H, Kritchevsky SB. International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia (ICFSR): Screening, Diagnosis and Management. *J Nutr Health Aging.* 2018;22(10):1148-1161
- [19] Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People, *Age Ageing*, 2010;39(4):412-23.
- [20] Christensen JF, Jones LW, Andersen JL, Dagaard G, Rorth M, Hojman P. Muscle dysfunction in cancer patients. *AnnOncol* 2014;25:947-958
- [21] Baracos VE, Arribas L. Sarcopenic obesity: hidden muscle wasting and its impact for survival and complications of cancer therapy. *Ann Oncol.* 2018; 29:1-9
- [22] Krzyńska-Siemaszko R. Wskaźniki niskiej masy mięśniowej w definiowaniu sarkopenii. Rozprawa doktorska. Poznań: Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej; 2014
- [23] Soyupek F, Soyupek S, Perk H, Ozorak A. Androgen deprivation therapy for prostate cancer: effects on

- hand function. *Urol Oncol* 2008;26: 141–146
- [24] Reis C, Liberman S, Pompeo AC, Srougi M, Halpern A, Jacob Filho W Body composition alterations, energy expenditure and fat oxidation in elderly males suffering from prostate cancer, pre and post orchiectomy. *Clinics (Sao Paulo)* 2009;64: 781–784
- [25] Hamilton EJ, Gianatti E, Strauss BJ, Wentworth J, Lim-Joon D, Bolton D, et al. Increase in visceral and subcutaneous abdominal fat in men with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 74: 377–383
- [26] Courneya KS, Segal RJ, Mackey JR, Gelmon K, Reid RD, Friedenreich CM, et al. Effects of aerobic and resistance exercise in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2007; 25:4396–4404
- [27] Hanson ED1, Sheaff AK, Sood S, Ma L, Francis JD, Goldberg AP et al. Strength training induces muscle hypertrophy and functional gains in black prostate cancer patients despite androgen deprivation therapy. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012;68: 490–498
- [28] Dicato MA, Van Cutsem E. *Side Effects of Medical Cancer Therapy Prevention and Treatment* 2nd ed. Springer; 2018
- [29] Galvão DA, Taaffe DR, Spry N, Cormie P, Joseph D, Chambers SK et al. Exercise Preserves Physical Function in Prostate Cancer Patients with Bone Metastases. *Med. Sci. Sports Exer*, 2018;50(3);393–399
- [30] Buffart LM, Galvão DA, Brug J, Chinapaw MJM, Newton RU. Evidence-based physical activity guidelines for cancer survivors: Current guidelines, knowledge gaps and future research directions. *Asian Journal of Andrology*. 2012;14:204–221
- [31] Storer TW, Miciek R, Travison T. Muscle function, physical performance and body composition changes in men with prostate cancer undergoing androgen deprivation therapy. *Asian J Androl*. 2012;14(2):204–221
- [32] Focht BC, Lucas AR. Effects of a Group-Mediated Exercise and Dietary Intervention in the Treatment of Prostate Cancer Patients Undergoing Androgen Deprivation Therapy: Results From the IDEA-P Trial. *Ann. Behav. Med.* 2018; 52:412–428