

ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ ΚΑΙ ΣΥΝΤΑΞΗ - ΕΚΔΟΤΗΣ:

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΑΝΔΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

Ενδοκρινολογικό Τμήμα Νοσοκομείου "ΕΛΕΝΑ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ"

Πλατεία Ε. Βενιζέλου 2 - Αθήνα 115 21

Τηλ. 64.11156 - 6402179 - Fax : 01 - 6411156

Copyright - Ελληνική Ανδρολογική Εταιρεία

Συντ. Τίτλος - Ανήρ

ISSN 1108-3522

ΕΚΔΟΤΗΣ: Δ.Α.Αδαμόπουλος

Τριμηνιαία έκδοση.

Εκδίδεται σε 2000 αντίτυπα.

Επιμέλεια εκτύπωσης, σελιδοποίηση: MEDLINE

"ANIR" is published quarterly as the official Journal of the Hellenic Society of Andrology

Copyright : Hellenic Society of Andrology

Short title: ANIR

ISSN 1108-3522

Correspondance: D.A. Adamopoulos, MD,
Endocrine Department

"Elena Venizelou" Hospital, 2, E. Venizelou Square,
115 21 Athens, Greece

Tel : (01)6411156, (01)6402179, Fax : (01)6411156

E-mail:hel-soc-andro@ath.forthnet.gr

Το περιοδικό "ΑΝΗΡ" είναι η τριμηνιαία έκδοση της Ελληνικής Ανδρολογικής Εταιρείας. Σκοπό έχει την ενημέρωση των ιατρών πάνω σε θέματα που αφορούν την Ανδρολογία. Τα άρθρα που δημοσιεύονται αφο-

ΑΝΗΡ

ΕΠΙΣΗΜΗ ΕΚΔΟΣΗ
ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ
ΑΝΔΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

ANIR

OFFICIAL JOURNAL
OF THE
HELLENIC SOCIETY OF ANDROLOGY

COPYRIGHT

Τα δημοσιευμένα άρθρα είναι ιδιοκτησία του περιοδικού "ΑΝΗΡ" και απαγορεύεται μερική ή ολική

**ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ
ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΑΝΔΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ**

ΠΡΟΕΔΡΟΣ: Λ. Κοντογεώργος
ΑΝΤΙΠΡΟΕΔΡΟΣ: Λ. Μαμάς
ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ: Ε. Κούκκου
ΤΑΜΙΑΣ: Ε. Ανδρέου
ΜΕΛΗ: Χ. Καζλαρής
Κ. Μαυρουδής
Β. Συρίου

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Αμπραχαμιάν Αναχίτ Ενδοκρινολόγος
Αρβανίτη Ηβη Παθολογοανατόμος
Αργυρίου Αναστάσιος Βιολόγος
Ασβέστης Χαράλαμπος Ουρολόγος
Βασιλόπουλος Παναγιώτης Μαιευτήρας/Γυναικολόγος
Βλασσοπούλου Βαρβάρα Ενδοκρινολόγος
Γιαννακόδημος Γεώργιος Μαιευτήρας/Γυναικολόγος
Δεσύπρης Αθανάσιος Βιοχημικός
Θεοδώρου Χαράλαμπος Ουρολόγος
Καλοβιδοίσης Άννης Ακτινολόγος

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ:

Δ.Α. Αδαμόπουλος

ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΡΟΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

Το περιοδικό ΑΝΗΡ, έκδοση της Ελληνικής Ανδολογικής Εταιρείας έχει στόχο τη συνεχή επιμόρφωση των ασχολούμενων στο χώρο της Ανδρολογίας και την προαγωγή του γνωστικού αντικείμενου της στον ελληνικό χώρο. Για την πραγμάτωση αυτού του σκοπού δημοσιεύονται στο περιοδικό:

1. Άρθρα Σύνταξης. Σύντομες ανασκοπήσεις σε επίκαιρα και αμφιλεγόμενα θέματα, που γράφονται με προτροπή της συντακτικής επιτροπής. Όταν εκφράζουν συλλογικά τη Σύνταξη του περιοδικού, είναι ανυπόγραφα. Στις άλλες περιπτώσεις είναι ενυπόγραφα.

2. Γενικά θέματα. Σχετιζόμενα με την Ανδρολογία

3. Ανασκοπήσεις. Ολοκληρωμένες αναλύσεις ιατρικών θεμάτων, στις οποίες υπογραμμίζονται οι σύγχρονες απόψεις. Γίνονται δεκτές ανασκοπήσεις μέχρι δύο συγγραφέων.

4. Ερευνητικές εργασίες. Κλινικές δοκιμές ή μη πειραματικές έρευνες προοπτικού ή αναδρομικού χαρακτήρα, που πραγματοποιήθηκαν με βάση ερευνητικό πρωτόκολλο, το οποίο να περιγράφεται αναλυτικά στη μεθοδολογία. Περιέχουν πρωτοδημοσιευμένα αποτελέσματα.

5. Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις. Γίνονται δεκτά άρθρα εφόσον αφορούν νέα και πολύ σπάνια νοσήματα ή νοσήματα εμφανίζοντα ιδιαιτερότητες ως προς την κλινική τους εκδήλωση ή την διερευνητική τους προσπέλαση ή έχει ακολουθηθεί νέα θεραπευτική μεθόδευση με ελεγμένο το αποτέλεσμα. Επίσης στα άρθρα αυτά μπορούν να παρουσιαστούν πρωτότυπες περιπτώσεις προς συζήτηση με τους αναγνώστες του περιοδικού.

6. Επίκαιρα θέματα. Σύντομη περιγραφή των τελευταίων απόψεων σε συγκεκριμένα θέματα.

7. Πρακτικά από σεμινάρια και στρογγυλά τραπέζια ή κείμενα από διαλέξεις.

8. Περίληψη άρθρων της διεθνούς βιβλιογραφίας συνοδευόμενη από σύντομο σχόλιο. Δημοσιεύονται ενυπόγραφα.

9. Γράμματα προς τη Σύνταξη. Περιέχουν κρίσεις για δημοσιευμένα άρθρα, πρόδρομα αποτελέσματα εργασιών, παρατηρήσεις για ανεπιθύμητες ενέργειες, κρίσεις για το περιοδικό κ.λ.π. Δημοσιεύονται ενυπογράφως.

Προηγούμενη ταυτόχρονη δημοσίευση. Τα άρθρα που υποβάλλονται στο περιοδικό ΑΝΗΡ δεν μπορεί να έχουν υποβληθεί ταυτόχρονα για δημοσίευση σε άλλα Ελληνικά περιοδικά. Το γεγονός πρέπει να βεβαιώνεται από επιστολή - δήλωση του πρώτου συγγραφέα προς τον Διευθυντή Σύνταξης. Όμως επιτρέπεται η υποβολή εργασιών μέρος των οποίων έχει δημοσιευθεί ή παρουσιασθεί με μορφή περίληψης σε Ελληνικό ή Διεθνές Συνέδριο.

ριστίες, η αγγλική περίληψη, οι βιβλιογραφικές παραπομπές, οι πίνακες, οι εικόνες και οι λεζάντες των εικόνων. Όλες οι σελίδες αριθμούνται, αρχίζοντας από τη σελίδα τίτλου.

Σελίδα τίτλου. Περιλαμβάνει (α) τον τίτλο του άρθρου, ο οποίος πρέπει να είναι σύντομος (μέχρι 12 λέξεις), (β) το όνομα και τον τίτλο του συγγραφέα (-ων), (γ) το ίδρυμα ή το εργαστήριο, από το οποίο προέρχεται η εργασία και η προέλευση του συγγραφέα, (δ) το όνομα, τη διεύθυνση και το τηλέφωνο του συγγραφέα για αλληλογραφία και ανάτυπα, (ε) πηγές που ενδεχομένως ενίσχυσαν και βοήθησαν στην πραγματοποίηση της εργασίας, (στ) αν υπάρχουν διαφωνούντες με την εργασία.

Περίληψη και λέξεις ευρετηρίου. Η περίληψη δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 200 - 300 λέξεις, ενώ για τα επίκαιρα θέματα και τις περιγραφές περιπτώσεων ασθενών τις 150 - 200 λέξεις. Για τις ανασκοπήσεις πρέπει να εφαρμόζονται οι περιγραφικές περιλήψεις (descriptive), που αναφέρουν συνοπτικά όλα τα κεφάλαια που περιέχει το άρθρο και σημαντικά συμπεράσματα. Οι περιλήψεις των ερευνητικών εργασιών πρέπει να χωρίζονται σε τέσσερις παραγράφους, οι οποίες φέρουν κατά σειρά την ακόλουθη επικεφαλίδα. Σκοπός, Υλικό Μέθοδος, Αποτελέσματα, Συμπεράσματα. Μετά την περίληψη παρατίθενται 3 - 10 λέξεις κλειδιά. Οι λέξεις αυτές πρέπει να αντιστοιχούν στους διεθνείς όρους που χρησιμοποιεί το Index Medicus.

Κείμενο. Οι ερευνητικές εργασίες αποτελούνται συνήθως από την Εισαγωγή, Υλικό και μέγεθος, Αποτελέσματα και Συζήτηση. Η εισαγωγή περιλαμβάνει τις απαραίτητες βιβλιογραφικές παραπομπές και αναφέρει το λόγο για τον οποίο πραγματοποιήθηκε η εργασία.

Στη μεθοδολογία περιγράφεται το πρωτόκολλο, με βάση το οποίο εξελίχθηκε η έρευνα. Αναφέρονται λεπτομερώς ο τρόπος επιλογής ασθενών ή οποιουδήποτε υλικού, καθώς και η μέθοδος που εφαρμόστηκε, ώστε η ίδια έρευνα να μπορεί να αναπαραχθεί από μελλοντικούς ερευνητές. Στην περίπτωση ερευνών που αφορούν ανθρώπους, πρέπει να τονίζεται ότι η έρευνα πραγματοποιήθηκε με βάση την Υπουργική απόφαση Αριθ. Α6/10983/1 {ΦΕΚ 886/Β 20-12-84} για τη "Διεξαγωγή Κλινικών Δοκιμών φαρμάκων και την προστασία του ανθρώπου" και η οποία παραπέμπει στη Διακήρυξη του Ελσίνκι (1975). Οι φαρμακευτικές ουσίες που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη πρέπει να αναφέρονται με την κοινόχρηστη ονομασία τους. Περιγράφεται το υλικό που αξιολογήθηκε κατά τη διάρκεια της μελέτης και το κεφάλαιο ολοκληρώνεται με τα στατιστικά κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν.

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ολοκληρωμένα και σύντομα. Όσα αναφέρονται σε πίνακες, δεν επαναλαμβάνονται στο κείμενο.

Στη συζήτηση περιγράφονται οι προοπτικές που διανοίγονται με τα αποτελέσματα της μελέτης, καθώς και τα τελικά συμπεράσματα. Δεν επαναλαμβάνονται όσα έχουν αναφερθεί στα αποτελέσματα. Επίσης,

Όλες οι βιβλιογραφικές παραπομπές του κειμένου - και μόνον αυτές - πρέπει να υπάρχουν στο βιβλιογραφικό κατάλογο.

Ο αριθμός των βιβλιογραφικών παραπομπών πρέπει να περιορίζεται στον τελειώς απαραίτητο. Στις ανασκοπήσεις, οι βιβλιογραφικές παραπομπές δεν πρέπει να είναι περισσότερες από 100. Στα άρθρα επικαιρότητας (επίκαιρα θέματα, άρθρα Σύνταξης) θα πρέπει να αναφέρονται μόνο 5-6 άρθρα ή μονογραφίες, για τα οποία ο συγγραφέας πιστεύει ότι είναι απαραίτητα για την ολοκληρωμένη πληροφόρηση του αναγνώστη στο θέμα.

Η σύνταξη του βιβλιογραφικού καταλόγου γίνεται αριθμητικώς, με βάση τον αύξοντα αριθμό και τη σειρά των βιβλιογραφικών παραπομπών στο κείμενο. Αναφέρονται τα επώνυμα και τα αρχικά των ονομάτων όλων των συγγραφέων μέχρι έξι (όταν είναι περισσότεροι ακολουθεί η ένδειξη et al), ο τίτλος της εργασίας, η συντομογραφία του τίτλου του περιοδικού, το έτος, ο τόμος, η πρώτη και η τελευταία σελίδα της δημοσίευσης π.χ. You CH, Lee KY, Chey WY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea. *Gastroenterology* 1980, 79:311 - 314.

Σε περίπτωση που δεν αναφέρεται όνομα συγγραφέως, σημειώνεται η λέξη Ανώνυμος (για ελληνική δημοσίευση) ή Anonymous Π.χ. Anonymous. Coffee drinking and cancer of the pancreas (Editorial). *Br Med J* 1981, 283:628.

Παραπομπές που αναφέρονται σε εργασίες που δημοσιεύονται σε συμπληρώματα (supplements) εκδόσεων, πρέπει να συνοδεύονται με τον αριθμό του συμπληρώματος, που σημειώνεται σε παρένθεση, μετά τον τόμο. Π.χ. *Blood*, 54 (Suppl 1):26. Οι συντμήσεις των τίτλων των περιοδικών πρέπει να γίνονται με βάση το Index Medicus. Δεν τοποθετούνται τελείες στα ακρώνυμα των συγγραφέων και στις συντμήσεις των περιοδικών. Στη βιβλιογραφία των επίκαιρων θεμάτων, παραλείπεται ο τίτλος των εργασιών. Για την καταχώρηση συγγραμάτων ή μονογραφιών στο βιβλιογραφικό κατάλογο, αναφέρονται στη σειρά τα επώνυμα και τα αρχικά των συγγραφέων, ο τίτλος, ο αριθμός εκδόσεως, ο εκδότης, η πόλη εκδόσεως, το έτος και οι σελίδες της αναφοράς. Η αναφορά σε κεφάλαιο βιβλίου πρέπει να γίνεται με τον ακόλουθο τρόπο: Παπαβασιλείου ΙΘ. Πρωτόζωα. Στο: Παθογόνοι μύκητες και παράσιτα. ΒΗΤΑ, Αθήνα, 1983:67 - 113.

Αν η βιβλιογραφική παραπομπή αποτελεί κεφάλαιο συγγράματος που έχει γραφτεί από άλλον συγγραφέα, η αναφορά γίνεται ως εξής: Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: (Στο): Sodeman WA ed (:h eds ;h Συντ.) *Pathologic Physiology*. Saunders, Philadelphia, 1987: 457-472.

Μη δημοσιευμένες εργασίες καθώς και "προσωπικές επικοινωνίες" δεν χρησιμοποιούνται ως βιβλιογραφικές παραπομπές. Άρθρα, που έχουν

ητική, επειδή αποτελεί σημαντικό κριτήριο αποδοχής του περιοδικού στους διεθνείς καταλόγους βιοιατρικών περιοδικών (Index Medicus).

Αρίθμηση κεφαλαίων σε ανασκοπήσεις, επίκαιρα θέματα. Όλα τα κεφάλαια αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς: 1,2,3 κλπ. Τα υποκεφάλαια φέρουν τον αριθμό του αρχικού κεφαλαίου, τελεία και ακολουθεί ο αριθμός του υποκεφαλαίου: 1.1., 1.2 ή 1.1.1., 1.2.1. κ.ο.κ.

Πίνακες. Δακτυλογραφούνται με διπλό διάστημα, σε χωριστή σελίδα. Αριθμούνται με τη σειρά που εμφανίζονται στο κείμενο, με αραβικούς αριθμούς. Πρέπει να φέρουν περιεκτική και σύντομη επεξήγηση, ώστε για την κατανόησή τους να μην είναι απαραίτητο να καταφύγει ο αναγνώστης στο κείμενο. Κάθε στήλη φέρει επεξηγηματική και σύντομη επικεφαλίδα. Οι επεξηγήσεις των συντομογραφιών καθώς και οι λοιπές διευκρινίσεις γίνονται στο τέλος του πίνακα.

Εικόνες. Τα σχήματα, σχεδιασμένα με σινική μελάνη, και οι φωτογραφίες πρέπει να στέλνονται στο πρωτότυπο, ώστε να είναι κατάλληλα για άμεση φωτογραφική αναπαραγωγή και εκτύπωση. Στο πίσω μέρος τους να γράφονται με μολύβι ο αριθμός της εικόνας, ένα βέλος που να δείχνει το άνω μέρος και οι συγγραφείς. Τοποθετούνται σε φάκελο, ανάμεσα σε δύο σκληρά χαρτόνια, για να μην τσακιστούν στη μεταφορά. Οι τίτλοι των εικόνων πρέπει να αναγράφονται με τον αριθμό που αντιστοιχεί στην εικόνα σε χωριστό χαρτί. Επεξηγήσεις σχετικές με τις εικόνες μπορούν να αναφερθούν στον τίτλο. Για το μέγεθος των εικόνων συμβουλευθείτε το σχήμα του περιοδικού. Εφόσον χρησιμοποιούνται φωτογραφίες ασθενών, το πρόσωπο δεν πρέπει να φαίνεται. Στην αντίθετη περίπτωση επιβάλλεται έγγραφη συγκατάθεση του ασθενούς για τη δημοσίευση της φωτογραφίας. Όλες οι εικόνες αναφέρονται στο κείμενο και αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς.

Ονοματολογία. Οι συγγραφείς πρέπει να χρησιμοποιούν τους παγκοσμίως παραδεκτούς τίτλους. Για την επιλογή των όρων και των ονομάτων (ουσιών, οντοτήτων, οργανισμών, νοσημάτων κ.λ.π.), κρίνεται σκόπιμο οι συγγραφείς να συμβουλευούνται το Λεξιλόγιο Βιοιατρικής Ορολογίας, MeSH-ΕΛΛΑΣ. Έκδοση ΙΑΤΡΟΤΕΚ, Αθήνα, 1991.

Μετρήσεις. Μετρήσεις μήκους, ύψους, βάρους και όγκου πρέπει να αναφέρονται σε μετρικές μονάδες (μέτρο, χιλ., λίτρο) ή στις υποδιαιρέσεις τους. Οι θερμοκρασίες πρέπει να δίνονται σε βαθμούς Κελσίου. Οι αρτηριακές πιέσεις πρέπει να δίνονται σε χιλιοστά στήλης υδραργύρου.

Διόρθωση τυπογραφικών δοκιμών. Πραγματοποιείται μία φορά από τους συγγραφείς. Εκτεταμένες μεταβολές δεν γίνονται δεκτές.

Ανάτυπα. Απαγορεύεται η φωτοτυπική αναπαραγωγή των δημοσιευμένων εργασιών. Η προμήθεια από τους συγγραφείς ανατύπων γίνεται αποκλειστικά από την εταιρεία MEDLINE. Οι συγγραφείς επιβαρύνονται με το κόστος τους. Τα ανάτυπα παραγγέλλονται κατά τη διόρθω-

Π Ε Ρ Ι Ε Χ Ο Μ Ε Ν Α

54 Σημείωμα σύνταξης

55 Αφιέρωμα: “ΝΕΟΠΛΑΣΙΕΣ ΠΡΟΣΤΑΤΟΥ” (Μέρος 1^ο)

55-60Καρκίνος του Προστάτου: Σύγχρονα Δισαγνωστικά και Θεραπευτικά
Προβλήματα

61-67Η Μοριακή Βάση του Προστατικού Καρκίνου

68-75Καρκίνος του Προστάτου: Επισημιολογία-Δοκιμασίες Πρώιμης
Ανίχνευσης (Screening - Σταδιοποίηση)

76-82Ειδικό Προστατικό Αντιγόνο: Κλινικές Εφαρμογές Και Προοπτική

83-86Η Αντιμετώπιση του Εντοπισμένου στον Προστάτη Καρκίνο.
Αναμονή και Παρακολούθηση - Ριζική Προστατεκτομή

ΣΗΜΕΙΩΜΑ ΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Ιούνιος 2000

Με ιδιαίτερη χαρά αποδέχθηκα την ευθύνη της συγκρότησης του παρόντος τεύχους του περιοδικού με θέμα "ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΟΥ". Το θέμα αυτό αποτελεί πραγματικά αντικείμενο ενδιαφέροντος πρώτης γραμμής όχι μόνο για την αυξανόμενη συχνότητα διάγνωσης στους εξεταζόμενους ασθενείς, αλλά επίσης επειδή υπάρχει πολύ μεγάλη διαφορά απόψεων η οποία είναι διάχυτη και στην βιβλιογραφία αλλά και στις "εμπεδωμένες" θεωρήσεις των ειδικών.

Ο εκδότης του παρόντος τεύχους προσπάθησε στο εναρκτήριο άρθρο της ύλης με τη μορφή "editorial" να παρουσιάσει με όσο γίνεται πιό περιεκτικό τρόπο τα προβλήματα που συνδέονται με τη διάγνωση, την εξέλιξη και τη θεραπευτική προσέγγιση του καρκίνου του προστάτου χωρίς να εγκύψει στις πολύ εξειδικευμένες λεπτομέρειες που παρουσιάζονται στα ειδικότερα κεφάλαια και ταυτόχρονα να μην αποστεί από το επιστημονικό περίγραμμα που επιχείρησε να αναλύσει με διαλεκτική λογική.

Η επιλογή των συγγραφέων των διαφόρων επι μέρους κεφαλαίων του τεύχους έγινε μεταξύ στελεχών όχι μόνο της Ουρολογικής κλινικής αλλά και άλλων επιστημόνων μελών του Ιατρικού τμήματος του Πανεπιστημίου Πατρών.

Ο καρκίνος του προστάτου είναι παράδειγμα πολυπαραμετρικής αντιμετώπισης από διάφορες ειδικότητες, του Ουρολόγου, του Ακτινολόγου, του Ακτινοθεραπευτού, του Ογκολόγου - Χημειοθεραπευτού, του Πυρηνικού Ιατρού και του Μοριακού Βιολόγου. Όλοι οι ειδικοί εκπροσωπούνται στην παρούσα συγγραφή και τους ευχαριστώ για την πρόθυμη συμμετοχή και την συγγραφική τους προσπάθεια.

Η παρουσιαζόμενη ύλη είναι πράγματι υπό το πρίσμα και την πλευρά των ειδικών σε κάθε εκπροσωπούμενη ειδικότητα και απηχεί τις επικρατούσες απόψεις στο πλαίσιο αυτών των ειδικοτήτων. Η ενδεχόμενη αλληλοεπικάλυψη των καταγεγραμμέ-

ΑΦΙΕΡΩΜΑ

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΟΥ: ΣΥΓΧΡΟΝΑ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ

ΓΕΩΡΓΙΟΣ Α. ΜΠΑΡΜΠΑΛΙΑΣ

Καθηγητής Ουρολογίας Πανεπιστημίου Πατρών

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο καρκίνος του προστάτου χαρακτηρίζεται ως αντικείμενο ενδιαφέροντος πρώτης γραμμής όχι μόνο για την αυξανόμενη συχνότητα διάγνωσης αλλά επίσης για την μεγάλη διαφορά απόψεων που είναι διάνυκτη στη διεθνή βιβλιογραφία. Στο παρόν άρθρο ο συγγραφέας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

The cancer of the prostate is characterized as a theme of major interest which is due not only to the higher diagnostic frequency (compared to older times) but also to the great discrepancy of opinion which is rather abundant in the international literature. In this

Ο καρκίνος του προστάτου αποτελεί τη δεύτερη συχνότερη αιτία θανάτου από καρκίνο ακολουθώντας τον καρκίνο του πνεύμονος. Από επιδημιολογικά στοιχεία βρέθηκε ότι το 1998, 186.000 άνδρες διαγνώστηκαν με καρκίνο προστάτου μόνο στις ΗΠΑ. Ο Κ.Π. εμφανίζει διαφορετική επίπτωση (σε εκτελούμενες βιοψίες) η οποία αυξάνεται ανάλογα με την ηλικία. Υπολογίζεται ότι ο ιστολογικός προσδιορισμός του καρκίνου σε άνδρες ηλικίας 30 - 40 ετών, θα αποδείκνυε τη νόσο σε συχνότητα μέχρι και 30% (pool καρκίνου του προστάτου) εν τούτοις είναι γνωστό ότι η κλινική μορφή του καρκίνου σε άτομα κάτω των 40 ετών δεν έχει μεγαλύτερη επίπτωση από 1:10000. Αντίθετα η κλινική εκδήλωση του καρκίνου και η σχετική θνησιμότητα αυξάνονται σημαντικά σε ηλικίες πέραν των 70-75 ετών. Τί συμβαίνει λοιπόν;

Εν μέσω πολλών βιβλιογραφικών δεδομένων προκύπτουν αντιφατικά στοιχεία τα οποία είναι βέβαιο ότι αυξάνουν την αβεβαιότητα και ανησυχία των ασθενών και αποθαρρύνουν τους νέους Ουρολόγους και γενικά τους ενδιαφερόμενους γιατρούς από την απόκτηση συγκεκριμένου περιγράμματος γνώσεων με διαγνωστική και θεραπευτική εφαρμογή.

Φαίνεται ότι ο Κ.Π. εμφανίζει τα ακόλουθα χαρακτηριστικά τα οποία τον τοποθετούν σε ιδιόμορφη θέση:

1. Διατηρεί ακόμη και σε προχωρημένα στάδια με μεταστάσεις στα οστά την ευνοϊκή ανταπόκριση στα οιστρογόνα ή τα αντιανδρογόνα σε περιπτώσεις ιδίως που δεν έχουν υποβληθεί προηγουμένως σε κανένα θεραπευτικό σχήμα.
2. Η νόσος χαρακτηρίζεται από βραδεία πρόοδο και χρειάζεται 15-20 χρόνια για να σχηματισθεί το "κριτικό καρκινικό φορτίο" των 10^9 κυττάρων ή 1 κ.εκ καρκινικού ιστού.
3. Το χρονικό διάστημα το οποίο χρειάζεται η εντοπισμένη μορφή της νόσου να προχωρήσει σε μεταστατική νόσο των λεμφαδένων ή να ευθύνεται για την

τητα ζωής. Εν τούτοις όμως δεν φαίνεται να ισχύουν, κατά γενική ομοφωνία, τα ίδια για τον Κ.Π. Η διαγνωστική ακρίβεια της δακτυλικής εξέτασης του προστάτου, της διορθικής υπερηχοτομογραφικής εξέτασης και του PSA (ειδικού προστατικού αντιγόνου) είτε μεμονωμένα είτε σε συνδυασμό, παρότι ο τελευταίος πλεονεκτεί, δεν θεωρούνται ότι εξασφαλίζουν απόλυτα τη διάγνωση του Κ.Π. Εν τούτοις υπάρχουν δημοσιεύσεις που υποστηρίζουν ένθερμα τη μία ή την άλλη μέθοδο και αυτό δημιουργεί περισσότερα προβλήματα.

Είναι λοιπόν απαραίτητος ο προληπτικός έλεγχος για τον Κ.Π. ή όχι; Για να απαντήσουμε σε αυτό το ερώτημα θα πρέπει να έχουμε θετικά αποδεικτικά στοιχεία ότι η πρώιμη θεραπευτική παρέμβαση διασφαλίζει καλύτερη ποιοτικά και μακρότερη επιβίωση, ελεύθερη επιπλοκών, τα στοιχεία όμως αυτά δε φαίνεται ότι υπάρχουν με τη μαθηματική έννοια του όρου: με συγκεκριμένα δεδομένα βέβαιο αποτέλεσμα. Η αβεβαιότητα που φαίνεται να κυριαρχεί στη βιβλιογραφία θα μπορούσε να περιγραφεί ως περίγραμμα με τα ακόλουθα ερωτήματα:

α) Υπάρχει αύξηση της πραγματικής επίπτωσης του Κ.Π. στην παρούσα χρονική περίοδο σε σχέση με παλαιότερες εποχές;

β) Οι ασθενείς με Κ.Π. επιβιώνουν περισσότερο σήμερα με τις υπάρχουσες θεραπευτικές επιλογές;

γ) Είναι η διάγνωση του Κ.Π. ευκολότερη τώρα από ό,τι παλαιότερα;

δ) Υπάρχουν τώρα πιο ευαίσθητοι καρκινικοί δείκτες του Κ.Π.;

Ο W. Whitmore στο κλασικό του άρθρο του 1973 στο περιοδικό "Cancer" σχετικά με τη φυσική εξέλιξη και τα συνδεόμενα προβλήματα του Κ.Π. αναφέρει ότι: "cure is necessary when it is not possible and cure is possible when it is not necessary", περιγράφοντας πραγματικά τις δυσκολίες ως προς τον χρόνο και την επιλογή της ενδεικνυόμενης θεραπευτικής επιλογής.(2)

προληπτικού ελέγχου έχουν ορισμένες οικονομικές επιπτώσεις η αναγκαιότητα των οποίων στην παρούσα οικονομική πραγματικότητα δεν έχει ακόμη επιβεβαιωθεί πλήρως.

ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ Κ.Π.

Περιλαμβάνει δακτυλική εξέταση του προστάτου και καθορισμό επιπέδου PSA αίματος και αν αυτά είναι παθολογικά πρέπει να ακολουθούνται απο διορθικό υπέρηχο και βιοψία υπόπτων περιοχών του προστάτου είτε με την καθοδήγηση υπερήχων ή με τυχαίες "sextant" βιοψίες του προστάτου.

Το PSA θεωρείται ως ειδικός καρκινικός δείκτης του Κ.Π. Θα ήθελα να παρατηρήσω όμως τα εξής: Το 30% των αυξήσεων των τιμών του PSA άνω των 4ng/ml οφείλονται σε καλοήγη υπερπλασία του προστάτου και για να κατανοήσουμε τα προβλήματα που μπορεί να δημιουργηθούν από τη θεώρηση του PSA ως "ειδικού" δείκτη, θα πρέπει να εξετάσουμε την ενδεχόμενη παθοφυσιολογία των αυξήσεων του PSA. Πρέπει να γίνει γνωστό ότι οξεία επίσχεση των ούρων που συνοδεύεται από έμφρακτα του προστάτου μπορεί να προκαλέσει αύξηση του PSA καθώς επίσης και η εργώδης κένωση του εντέρου (ιδιαίτερα σε χρόνια δυσκοιλιότητα) αλλά και η εκσπερμάτιση.

Φλεγμονώδεις παθήσεις του προστάτου ειδικές ή μη ειδικές, εστιακές ή διάχυτες μπορεί να συνοδεύονται από αυξήσεις του PSA σε μεγαλύτερες τιμές από τις αναμενόμενες λόγω της ηλικίας του ασθενούς. Έχουμε κατ' επανάληψη παρατηρήσει μεγάλες αυξήσεις των τιμών του PSA σε προστατικό απόστημα. Από τα ανωτέρω φαίνεται ότι το PSA δεν είναι τόσο ειδικός δείκτης του Κ.Π. αφού μπορεί να είναι αυξημένος και σε άλλες παθήσεις ή σύνδρομα.

Πολλοί ερευνητές προσπάθησαν να εμπλουτίσουν το PSA με άλλες παραμέτρους όπως την πυκνότητα του PSA ($PSA \text{ density} = PSA / \text{volume of prostate}$), την PSA velocity (ταχύτητα μεταβολής PSA στον χρόνο με φυσιολογική αναμενόμενη τιμή 0,7 ng/ml/year) και πιο πρόσφατα την ανα-

υπάρχουν, ενώ οι επιπλοκές της ριζικής προστατεκτομής παρότι έχουν πολύ σημαντικά μειωθεί με τις εφαρμοζόμενες βελτιώσεις της τεχνικής εν τούτοις θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη. Από μία άλλη θεώρηση περίπου το 50% των ασθενών που παρουσιάζονται με Κ.Π. εμφανίζουν προχωρημένο κλινικό στάδιο και δεν είναι δυνατό να ωφεληθούν από τη ριζική θεραπεία (χειρουργική ή ακτινοθεραπεία) με συνέπεια να έχουν δυσμενή πρόγνωση και περιορισμένη επιβίωση.

Υπάρχουν άλλοι ερευνητές οι οποίοι προτείνουν "watchful waiting" δηλαδή "προσεκτική παρακολούθηση". Άλλοι ερευνητές όπως ο Hugosson et al αμφισβητούν τη γενικότερη φιλοσοφία του "watchful waiting" και αναφέρονται στον αυξημένο κίνδυνο θανάτου από Κ.Π., ειδικότερα το 62% των ασθενών που επιζούν περισσότερο από 10 χρόνια τελικά πεθαίνουν από Κ.Π.(3). Σε άλλες μελέτες ο κίνδυνος θανάτου από Κ.Π. ήταν 50% σε ασθενείς με κλινικά εντοπισμένη στον προστάτη νόσο, ανεξάρτητα από τη διάρκεια της επιβίωσης, ενώ ήταν 63% για εκείνους που επέζησαν περισσότερο από 10 χρόνια.

Επομένως, εάν βασισθούμε στα πιο πάνω δεδομένα η αναβολή της ριζικής θεραπείας που είναι κατ' ουσίαν η επιλογή του "watchful waiting", είναι δύσκολο να δικαιολογηθεί σε ασθενείς που έχουν εντοπισμένο Κ.Π. και αναμενόμενη μακρά επιβίωση. Και ενώ νομίζει κανείς ότι τουλάχιστον το πρόβλημα αυτό έχει επιλυθεί, έρχεται ο Chodak που εκφράζει σημαντικές αντιρρήσεις ως προς τη μεθοδολογία των ανωτέρω μελετών και θεωρεί ότι η παράλειψη του αριθμού των ασθενών οι οποίοι πεθαίνουν από άλλες μη σχετιζόμενες προς τον Κ.Π. αιτίες, από την ανάλυση των δεδομένων, οδήγησε στη σημαντική υποεκτίμηση της ειδικής προς τον Κ.Π. τιμής επιβίωσης.(4) Ένα άλλο πρόβλημα που υπάρχει σε αυτές τις μελέτες είναι η αναφορά των ερευνητών στο αναλογικό πηλίκο θνησιμότητας (proportional mortality ratio) το οποίο όμως πρέπει να θεωρείται χωρίς ιδιαίτερη αξία αφού δεν αναφέρεται στον αριθμό των ασθενών με διάγνωση Κ.Π. Είναι γνωστό ότι σε σύγκριση με την ειδική καρκινική επιβίωση (cancer specific

ΠΟΣΟΣ ΧΡΟΝΟΣ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΟΥ Κ.Π. ΣΕ ΠΙΟ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟ ΣΤΑΔΙΟ;

Για να απαντηθεί το ερώτημα αυτό πρέπει να γνωρίζουμε το χρόνο διπλασιασμού του PSA και το στάδιο της καρκινικής διαφοροποίησης. Έτσι, στο 58% των ασθενών με Grade 3 Κ.Π. ο χρόνος διπλασιασμού του PSA ήταν 24 μήνες ενώ σε ασθενείς με Grade 1-2 ο χρόνος διπλασιασμού του PSA αφορούσε το 26% των ασθενών σε 5 χρόνια. Σε πολλές εργασίες το κριτήριο της εξέλιξης ή της χειροτέρευσης της νόσου είναι τοπικά υποκειμενικά ενοχλήματα και έτσι είναι δυνατόν να δημιουργηθούν προβλήματα με την πραγματική εκτίμηση του Κ.Π. αφού τα ενοχλήματα αυτά μπορεί να συνδέονται με καλοήγη υπερπλασία του προστάτου τα οποία εν συνεχεία σε ένα σημαντικό ποσοστό (20-30% των ασθενών) μπορεί να βελτιωθούν αυτόματα χωρίς καμία θεραπεία. Στην ίδια λογική μία άλλη αιτία δυσκολιών είναι η προσπάθεια να εκτιμήσει κανείς το αποτέλεσμα της χορηγούμενης ορμονικής θεραπείας για τον Κ.Π. και να θεωρήσει ως θετικό ή αρνητικό αποτέλεσμα την τοπική συμπεριφορά του προστάτου στην θεραπεία (και στην βελτίωση των υποκειμενικών ενοχλημάτων) ενώ το αποτέλεσμα της θεραπείας μπορεί να οφείλεται κάλλιστα στην επίδραση της θεραπείας στο τμήμα του προστάτου με καλοήγη υπερπλασία. Ένα άλλο πρόβλημα αφορά την εκτίμηση του μεγέθους του προστάτου που μπορεί να θεωρηθεί ότι ενδεχόμενη μείωσή του οφείλεται στην χορηγούμενη αντιανδρογόνο θεραπεία για τον Κ.Π. ενώ στην πραγματικότητα πρόκειται για ευεργετική επίδραση της θεραπείας στο τμήμα του προστάτου με καλοήγη υπερπλασία.(4),(1).

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ

1) Επιθετική θεραπευτική προσέγγιση

Προϋποθέτει προληπτικό έλεγχο σε όλους τους ασθενείς και όταν οι προστατικές βιοψίες είναι θετικές για Κ.Π. συνιστάται άμεση ριζική προστατεκτομή ή ακτινοθερα-

Εξακολουθεί να υπάρχει πολυγωνμία και αμφισβήτηση ως προς την αποτελεσματικότητα του πλήρους ανδρογονικού αποκλεισμού σε σχέση με την χειρουργική ορχεκτομή. Η καταχώρηση και δημοσίευση σχετικών αντιφατικών απόψεων εξακολουθεί όσον αφορά ακόμη τον πλήρη ανδρογονικό αποκλεισμό σε σχέση με τη χορήγηση μόνο LHRH αναλόγων ειδικότερα σε ασθενείς με μεταστατική νόσο.

Από την μελέτη της βιβλιογραφίας μας προξένησε ιδιαίτερο ενδιαφέρον η δημοσίευση των αποτελεσμάτων του πλήρους ανδρογονικού αποκλεισμού σε 22 μελέτες τυχαίοις και προοπτικής που αναφέροντο σε 3283 θανάτους σε 5710 ασθενείς (Lancet,1995) (6). Μία άλλη μελέτη πιο πρόσφατη από τον Crawford et al το 1997 επαναφέρει στο προσκήνιο την αξία της αμφοτερόπλευρης ορχεκτομής σε ασθενείς με Κ.Π. προχωρημένου σταδίου (D2). Οι ασθενείς της μελέτης αυτής τυχαίοις ήσαν να ακολουθήσουν χειρουργική ορχεκτομή και φλουταμίδη στο ένα σκέλος της μελέτης ή ορχεκτομή και placebo στο άλλο σκέλος. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων, ούτε όσον αφορά στην πρόοδο της νόσου σε πιο προχωρημένο στάδιο, ούτε στο ποσοστό επιβίωσης των ασθενών (7).

III) Βραχυθεραπεία

Πολύ περιληπτικά (βλ. ειδικό κεφάλαιο) η εισαγωγή των seeds υπό καθοδήγηση υπερήχων ή αξονικού τομογράφου εξασφαλίζει την σχεδόν ομοιογενή χορήγηση διαμέσου ακτινοβολίας στον προστατικό ιστό που λογικά φαίνεται ότι είναι αποτελεσματικότερη της εξωτερικής ακτινοθεραπείας. Πρέπει να τονισθεί ότι σε ορισμένες μελέτες δεν έχει γίνει συσχέτιση σταδίου νόσου, επιπέδου PSA και αποτελέσματος στην επιβίωση, την τοπική υποτροπή ή στην ποιότητα ζωής του ασθενούς ιδιαίτερα σε σύγκριση με άλλες θεραπευτικές μεθόδους. Επίσης πρέπει να αναφερθούν ορισμένα πιθανά προβλήματα στο σχεδιασμό της μεθόδου όπως: α) Περιλαμβάνεται και η μεταβατική ζώνη στην τοποθέτηση των seeds με αποτέλεσμα λόγω της γει-

ΕΡΩΤΗΜΑΤΙΚΑ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΑ ΜΕ ΤΟΝ ΠΛΗΡΗ ΑΝΔΡΟΓΟΝΙΚΟ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟ (ΠΑΑ)

1. Ποιά είναι η εξήγηση της ευνοϊκής ανταπόκρισης του Κ.Π. στον ΠΑΑ στη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών (όταν δεν έχει προηγηθεί άλλη θεραπεία);

2. Ποιά είναι η διάρκεια αυτής της ευνοϊκής ανταπόκρισης;

3. Τα υπάρχοντα δεδομένα (απο την Veterans Administration study κ.α) και μελέτες συγκρίνουν την επιβίωση των ασθενών στάδιο προς στάδιο και σε σχέση με την πρώιμη έναρξη της ορμονικής θεραπείας (σε πρωίμα στάδια Κ.Π.) ή την χορήγηση της ορμονοθεραπείας μόνο σε προχωρημένα στάδια της νόσου;

4. Από τα προσωπικά μας δεδομένα φαίνεται ότι η ευαισθησία του Κ.Π. στους ορμονικούς χειρισμούς χαρακτηρίζει ακόμη και τα πιο προχωρημένα στάδια της νόσου άρα αμφισβητείται λογικά η άμεση εφαρμογή του πλήρους ανδρογονικού αποκλεισμού για να αναστείλουμε την πρόοδο της νόσου προς πιο προχωρημένα στάδια. Εάν οι ασθενείς διατηρούν (ως ένα χαρακτηριστικό του Κ.Π.) την ικανότητα να ανταποκρίνονται θετικά στους ορμονικούς χειρισμούς ακόμη και αργότερα ή και σε πιο προχωρημένα στάδια τότε αναφύονται τρία επιπλέον ερωτήματα.(1)

5. Μήπως τροποποιούμε την συμπεριφορά του Κ.Π. με την εφαρμοζόμενη θεραπευτική αγωγή;(1)

6. Μήπως υπάρχει πλεονέκτημα, που εκδηλώνεται ως μεγαλύτερη χρονική διάρκεια επιβίωσης των ασθενών, με την αναμονή έναρξης της θεραπείας αντί σε πρώιμα μόνο σε προχωρημένα στάδια;(1)

7. Μήπως η εφαρμοζόμενη αντιανδρογονική ορμονοθεραπεία συντελεί στη μεταβολή της ευαισθησίας του ανδρογονικού υποδοχέως; ή η μείωση της ανταπόκρισης στα ανδρογόνα είναι ιδιαίτερο χαρακτηριστικό της αποδιαφοροποίησης (dedifferentiation) του Κ.Π.;(1).

4. Φαίνεται ότι υπάρχει θετική συσχέτιση του Κ.Π. με κληρονομικούς ή παράγοντες εθνικής ή φυλετικής προέλευσης, και σε περίπτωση θετικού οικογενειακού ιστορικού Κ.Π. ο προληπτικός έλεγχος θα πρέπει να αρχίζει πολύ νωρίτερα ακόμη και σε ηλικία 45 ετών.

5. Στον καθορισμό της κατάλληλης θεραπευτικής στρατηγικής θα πρέπει να θεωρηθούν εκτός αυτών που αναφέρθηκαν πιο πάνω και άλλοι παράγοντες που περιλαμβάνουν ποιότητα ζωής, αυστηρή τήρηση προσεκτικά σχεδιασμένων κλινικών πρωτοκόλων και παρακολούθηση των ασθενών σε τακτά χρονικά διαστήματα. Επίσης είναι πολύ σημαντικό να τονισθεί ότι οι ασθενείς θα πρέπει να συμμετέχουν ενεργά στα ακολουθούμενα πρωτόκολα, να γνωρίζουν τη διάγνωση και να συμμετέχουν στη λήψη αποφάσεων που τους αφορούν.

Εν μέσω πολλών αντιφατικών και δημιουργουσών σύγχυση δημοσιεύσεων σε μία πραγματικά πολύ εκτεταμένη βιβλιογραφία θα πρέπει να αναλογισθούμε παλαιότερες διδασκαλίες ότι "για να θεωρηθεί επιτυχές κάθε θεραπευτικό σχήμα για τον καρκίνο του προστάτου θα πρέπει να κρίνεται από τα αποτελέσματα του στην αύξηση της επιβίωσης σε 15 χρόνια από την έναρξη της αγωγής" δεδομένης της βραδείας εξέλιξης του Κ.Π.

Η αιτιολογία και η πιστοποίηση της αποδιαφοροποίησης η οποία μπορεί να συνδέεται με αυξημένη βιολογική δραστηριότητα των προσβεβλημένων προστατικών αδενίων, θα καθορίσει την παρατηρούμενη διαφορά κλινικής συμπεριφοράς μεταξύ ασθενών του αυτού παθολογοανατομικού σταδίου και θα θεμελιώσει πρότυπα αναφοράς ως προς την κατεύθυνση που θα πρέπει να ακολουθηθεί, ως προς την ανάγκη της παρακολούθησης ή του ελέγχου και ως προς την επιλογή ποιού θεραπευτικού σχήματος και πότε.

Τέλος με την αναμενόμενη επιστημονική πρόοδο που ποτέ δεν σταμάτησε, πιθανώς και με την εφαρμογή μεθόδων ή δεικτών της μοριακής βιολογίας ελπίζουμε ότι θα

2. **Whitmore, W.F., Jr.:** The natural history of prostatic cancer. *Cancer*, 32:1104,1973.
3. **Hugosson J, Aus G, Bergdahl C, Bergdhal S:** Prostate cancer mortality in patients surviving more than 10 years after diagnosis. *J Urol*, 1995; 154: 2115-2117.
4. **Chodac W:** Editorial: What to expect from prostate cancer. *J Urol*, 1995; 154: 2132-2133.
5. **Albertson PC, Fryback DG, Storer BE, Kolon TF, Fine J:** Long term survival among men with conservatively treated localized prostate cancer. *JAMA* , 1995; 274: 626-629.
6. Prostate cancer trialists collaborative group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of 22 randomized trials with 3283 deaths in 5710 patients. *Lancet* 1995; 346: 265-269.
7. **Crawford ED, Eisenberg MA, McLeod DG, Wilding G, Blumenstein BA:** Comparison of Bilateral orchiectomy with or without flutamide for the treatment of patients with stage D2 adenocarcinoma of the prostate: Results of NCI intergroup study 0105 (SWOG and ECOG). *J Urol* 1997; 157: 336 (abstract 1311).
8. **Barbaliás G.A.** Three-dimensional stereotactic posterior ischiorectal space computerized tomography guided brachytherapy of prostate cancer. *J. Urol.* 1998 160 pp.839-840.

ΑΦΙΕΡΩΜΑ

Η ΜΟΡΙΑΚΗ ΒΑΣΗ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

ΚΩΣΤΗΣ Ι. ΓΥΦΤΟΠΟΥΛΟΣ

ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ ΟΥΡΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΩΡ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΠΑΤΡΩΝ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η μοριακή βάση του προστατικού καρκίνου είχε παραμείνει αινιγματική για δεκαετίες. Εντούτοις σημαντική πρόοδος έχει γίνει τα τελευταία χρόνια στην προσπάθεια ερμηνείας των βιολογικών μηχανισμών που διέπουν τη νόσο, κυρίως μέσα από πληροφορίες από την έρευνα άλλων νεοπλασιών. Στην παρούσα ανασκόπηση γίνεται μια προσπάθεια συνοπτικής αναφοράς στις σύγχρονες εξελίξεις στην έρευνα της μοριακής βιολογίας του καρ-

SUMMARY

The molecular basis of prostate cancer has remained enigmatic for decades. However, progress has been achieved in recent years in our understanding of the biological mechanisms of the disease, mainly through the advances in research of other tumors. In the present review an attempt is being made to report recent advances in the basic research of molecular biology of prostate cancer, including subjects as the molecular

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το αδενοκαρκίνωμα του προστάτη είναι η συχνότερη κακοήθεια του ουροποιητικού στον άνδρα και ο δεύτερος πιο συχνός καρκίνος στους άρρενες στην Ευρώπη (1,2). Η επίπτωση της νόσου έχει αυξηθεί δραματικά τις τελευταίες δεκαετίες και οι προοπτικές διαγράφονται δυσσιώπες, καθώς το προσδόκιμο επιβίωσης αυξάνει διεθνώς. Το ποσοστό των ηλικιωμένων ανδρών (> 75 ετών) στο γενικό πληθυσμό αυξάνει ραγδαία και, όπως έχει υπολογιστεί, το έτος 2005 θα αγγίζει το 3,4%, ποσοστό υπερδιπλάσιο του αντιστοίχου το 1990 (3,4). Παρόλο που σημαντική πρόοδος έχει επιτευχθεί στην πρώιμη ανίχνευση, ακριβή διάγνωση και θεραπευτική προσέγγιση του προστατικού καρκίνου η θνησιμότητα δεν φαίνεται να αλλάζει σημαντικά. Είναι φανερό, λοιπόν, η ανάγκη για τη σε βάθος μελέτη των βιολογικών μηχανισμών εκείνων που ρυθμίζουν τη φυσική εξέλιξη του προστατικού καρκίνου.

Την τελευταία δεκαετία σημαντικό μέρος της διεθνούς έρευνας έχει στραφεί στην προσπάθεια κατανόησης της μοριακής βάσης του καρκίνου του προστάτη. Δυστυχώς, παρά το πλήθος των πληροφοριών και την έκταση των ανάλογων δημοσιεύσεων, είναι ακόμη αδύνατη η πλήρης αποκρυπτογράφηση των γενετικών μηχανισμών. Αξίζει, όμως, να προσπαθήσουμε μια συνοπτική καταγραφή των εξελίξεων στην μοριακή βιολογία του καρκίνου του προστάτη.

ΟΡΜΟΝΕΣ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

Είναι γνωστό πως η αύξηση, ανάπτυξη, ομοίωση και λειτουργία του προστάτη είναι πρωταρχικά εξαρτώμενη από την συγκέντρωση της τεστοστερόνης στο πλάσμα, η οποία αποτελεί και το κατ'εξοχήν ανδρογόνο στην κυκλοφορία. Μέσα στο προστατικό κύτταρο η τεστοστερόνη (T) μετατρέπεται σε 5α-διυδροτεστοστερόνη (DHT) με τη δράση του ενζύμου 5α-ρεδοκινάση (5αR), το οποίο

λουθούνται από απελευθέρωση πρωτεΐνης γνωστής ως HSP 90 (heat shock protein). Οι αλλαγές αυτές επιτρέπουν το διμερισμό του συμπλόκου DHT-AR και τη σύνδεσή του με συγκεκριμένες περιοχές του γονιδιώματος (6). Οι περιοχές αυτές είναι συγκεκριμένες αλληλουχίες νουκλεοτιδίων που ονομάζονται στοιχεία ορμονικής απόκρισης (hormone response elements). Τα στοιχεία αυτά επάγουν τη διαδικασία της μεταγραφής προκαλώντας την βιολογική έκφραση των συγκεκριμένων γονιδίων.

Η γονιδιακή μεταγραφή αυξάνει την έκφραση ειδικού mRNA το οποίο με τη σειρά του επάγει την πρωτεϊνοσύνθεση. Έτσι:

- Γονίδια που σχετίζονται με την έκκριση προάγουν το σχηματισμό εκκριτικών πρωτεϊνών που θα απελευθερωθούν από το κύτταρο.
- Γονίδια που σχετίζονται με τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό προάγουν την παραγωγή πεπτιδίων (growth regulatory factors) που είναι απαραίτητα για τις διαδικασίες ανάπτυξης, κυτταρικής διαίρεσης, διαφοροποίησης και ομοίωσης.

Η σημασία των ανδρογόνων αλλά και των υποδοχέων τους στην ομοίωση του αδένου αλλά και στο αδενοκαρκίνωμα του προστάτη έχει μελετηθεί ενδελεχώς και μάλιστα αποτελεί και τον κύριο τρόπο παρέμβασης στον προχωρημένο καρκίνο μέσω του φαρμακευτικού ή χειρουργικού ανδρογονικού αποκλεισμού (7,8,9,10,11). Και άλλες ορμόνες όμως παίζουν σημαντικό ρόλο. Τα μέλη της οικογένειας των στεροειδικών-θυρεοειδικών ορμονών (οιστρογόνα, προγεστερόνη, ρετινοειδή) φαίνεται πως ακούν άμεση και έμμεση δράση στον προστατικό αδένου, όπως έχει αποδειχθεί από μελέτες που πιστοποιούν την ύπαρξη και τον ενεργό ρόλο των αντίστοιχων υποδοχέων στον προστάτη (12,13,14).

Η επίδραση των οιστρογόνων στον προστατικό καρκίνο είναι σχετικά ασαφής. Η ευεργετική επίδραση των

η οιστραδιόλη ασκεί άμεση ανασταλτική δράση στην ανάπτυξή τους, μέσω του παράγοντα TGF1β (transforming growth factor beta) (16). Άλλες μελέτες δείχνουν την δυνατότητα της οιστραδιόλης (E2) να συνδέεται άμεσα με τον υποδοχέα ανδρογόνων (AR) στην DU145 σειρά κυττάρων προστατικού καρκίνου και να επάγει την μεταγραφική δραστηριότητα του υποδοχέα ανδρογόνων (17). Είναι φανερό, λοιπόν, πως ο ρόλος των οιστρογόνων στον καρκίνο του προστάτη ίσως θα πρέπει να αναθεωρηθεί.

Ανάλογες φαίνεται να είναι και οι επιδράσεις της προγεστερόνης στον καρκίνο του προστάτη. Τα προγεστεροειδή έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως σε προχωρημένα στάδια του προστατικού καρκίνου ως στεροειδή αντι-ανδρογόνα (11). Η χρησιμότητά τους έγκειται στο γεγονός πως, με τρόπο παρόμοιο των οιστρογόνων, καταστέλλουν την παραγωγή τεστοστερόνης από τους όρχεις, μέσω αναστολής της έκλυσης LH. Επιπλέον, ασκούν και άμεση αντι-ανδρογονική δράση μέσω δέσμευσης των ανδρογονικών υποδοχέων. Η πιστοποίηση, όμως, της ύπαρξης προγεστερονικών υποδοχέων όχι μόνο στο στρώμα αλλά και στο προστατικό επιθήλιο θέτει την πιθανότητα μιας άμεσης δράσης της προγεστερόνης στον προστάτη μέσω του δικού της υποδοχέα (18).

Τα ρετινοειδή και οι υποδοχείς τους έχουν πρόσφατα συγκεντρώσει το ενδιαφέρον της διεθνούς έρευνας στον προστατικό καρκίνο για δύο λόγους: κατ'αρχήν η ξεχωριστή ιδιότητά τους αφορά στην δυνατότητά τους να ασκούν τη δράση τους στα περισσότερα στάδια της καρκινογενετικής διαδικασίας, από το σχηματισμό της προ-νεοπλασματικής βλάβης έως την εξέλιξη του όγκου. Το γεγονός αυτό, σε συνδυασμό με τη δραστηριότητά τους ως επαγωγείς της διαφοροποίησης σε ήδη εγκατεστημένους όγκους (όπως π.χ. στην οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία, το νευροβλάστωμα και όγκους κεφαλής και τραχήλου) (14) έχει οδηγήσει στην προσπάθεια εφαρμογής του μοντέλου δράσης των ρετινοειδών και στον καρκίνο του προστάτη. Εξάλλου, η ανακάλυψη και πιστοποίηση της ύπαρξης ρετινοειδικών υποδοχέων στον προστατικό ιστό έχει

χορήγηση συνθετικών ρετινοειδών ή αναστολές του καταβολισμού των σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του προστάτη δεν απέδωσαν εντυπωσιακά αποτελέσματα (20,21), η αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα των ρετινοειδών στη πρόληψη και θεραπεία άλλων νεοπλασιών ενθαρρύνει την σε βάθος μελέτη των μηχανισμών δράσης των και την εφαρμογή των μοντέλων αυτών στον προστατικό καρκίνο.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ (GROWTH FACTORS)

Το κοινό στοιχείο στη δράση των στεροειδών ορμονών είναι πως οι υποδοχείς τους δρουν ως μεταγραφικοί παράγοντες (transcription factors) συνδεδεμένοι με στοιχεία ορμονικής απόκρισης (hormone response elements) σε γονιδιόστοχους και επάγουν ή καταστέλλουν τη μεταγραφή. Ένα βασικό προϊόν αυτής της μεταγραφικής δραστηριότητας είναι η σύνθεση συγκεκριμένων πολυπεπτιδίων, γνωστών ως παράγοντες ανάπτυξης (growth factors). Μέχρι στιγμής στον προστάτη έχει αναγνωρισθεί η δράση πέντε τύπων, οι οποίοι περιλαμβάνουν τους: EGF(epidermal growth factor), IGF I&II (insulin-like growth factors I&II), KGF (keratinocyte growth factor), TGFα,β(transforming growth factor alpha/beta), bBGF (basic fibroblast growth factor) (22). Οι παράγοντες αυτοί φαίνεται πως παίζουν σημαντικό ρόλο στην διατήρηση της φυσιολογικής ανάπτυξης και διαφοροποίησης του προστάτη. Η ευαισθησία του προστάτη στα ανδρογόνα επιτελείται από την παραγωγή αναπτυξιακών παραγόντων από το κυτταρικό στρώμα, με ένα μηχανισμό διαντίδρασης με το επιθήλιο. Οι υποδοχείς των παραγόντων αυτών βρίσκονται στην επιφάνεια αμφοτέρων των στρωματικών και επιθηλιακών κυττάρων του προστάτη και φαίνεται πως αποτελούνται από τρία βασικά μέρη: την εξωκυττάρια μονάδα σύνδεσης με το πρόσδεμα (ligand binding domain), μια μονή έλικα που εκτείνεται δια της κυτταρικής μεμβράνης και τέλος, μια κυτταροπλα-

ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΟΥ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΚΥΚΛΟΥ

Η ομαλή ανάπτυξη και διαφοροποίηση του προστάτη εξαρτάται από μια προσεκτικά ρυθμισμένη ισορροπία στην κυτταρική ανάπτυξη και διαίρεση. Τα κύτταρα περνούν προοδευτικά από μια σειρά διεργασιών που αποτελούν τον κυτταρικό κύκλο και τυπικά χωρίζονται σε 4 φάσεις: G1, S, G2 και M. Ο ρυθμιστικός έλεγχος της πορείας των κυττάρων διαμέσου των διαφόρων φάσεων της κυτταρικής διαίρεσης επιτελείται με τη δράση μιας ομάδας συμπλόκων πρωτεϊνών που χαρακτηριστικά αποτελούνται από μια ρυθμιστική υποομάδα που ονομάζεται κυκλίνη (cyclin) και μια καταλυτική υποομάδα που ονομάζεται κινάση εξαρτώμενη από κυκλίνη (cyclin dependent kinase, CDK). Οι κυκλίνες χωρίζονται σε δύο κύριες ομάδες: τις G1 κυκλίνες (C, D1-3, E) και τις μιτωτικές κυκλίνες (A και B). Γενικά, το σύμπλοκο κυκλίνη-CDK είναι αυτό που επιτρέπει στην πρωτεϊνική κινάση να εκδηλώσει την δράση της. Η απομάκρυνση της κυκλίνης από το σύμπλοκο μέσω της δράσης ενδοκυττάρων πρωτεασών οδηγεί στην απενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης και πιθανώς αποτελεί το γεγονός-κλειδί για το πέρας της μίτωσης (23,24).

Η μελέτη της σημασίας της έκφρασης των διαφόρων κυκλινών ως ρυθμιστών του κυτταρικού κύκλου στον προστατικό καρκίνο είναι ακόμη σε αρχικά στάδια, καθώς ελάχιστες μελέτες υποδυκνείουν την προγνωστική τους αξία. Οι πληροφορίες που έχουμε από άλλες νεοπλασίες (π.χ. καρκίνο του μαστού, στομάχου, ήπατος) ενισχύουν την υπόθεση πως η υπερέκφραση ορισμένων κυκλινών αποτελεί σημαντικό δείγμα διαταραχής του κυτταρικού κύκλου με ενδεχόμενη ανεξάρτητη προγνωστική σημασία (25,26,27). Εξάλλου, παρ'όλο που τα στοιχεία είναι ακόμη λιγοστά, κάποιες μελέτες υποστηρίζουν πως ορισμένες κυκλίνες (π.χ. κυκλίνη E) όχι απλώς υπερεκφράζονται αλλά πιθανώς δρουν και ως ογκογονίδια (28,29).

αφορούν τη δράση τους σε GTP-ase πρωτεΐνες, την κωδικοποίηση παραγόντων ανάπτυξης (growth factors), την δράση τους σε κινάσες της φωσφοτυροσίνης και, τέλος, την κωδικοποίηση πρωτεϊνών που σχετίζονται με τη ρύθμιση της γονιδιακής μεταγραφής. Από τα πρώτα ογκογονίδια που έχουν μελετηθεί στον προστατικό καρκίνο είναι το c-erbB, το οποίο κωδικοποιεί μια βραχυσμένη μορφή του υποδοχέα για τον παράγοντα EGF. Συγκεκριμένα, στον υποδοχέα αυτό λείπει ολόκληρη η εξωκυττάρια περιοχή σύνδεσης με το πρόσδεμα (ligand binding domain), με αποτέλεσμα ο υποδοχέας να συμπεριφέρεται σαν να αποκρίνεται συνεχώς στο ερέθισμα του EGF, ανεξάρτητα από την ύπαρξή του, και στέλνει έτσι διαρκώς μηνύματα προώθησης της ανάπτυξης (growth promoting signals). Στον καρκίνο του προστάτη έχει επίσης αναδειχθεί ο ρόλος των πρωτο-ογκογονιδίων c-myc, c-fos και c-jun τα οποία κωδικοποιούν πρωτεΐνες που σχετίζονται με τη ρύθμιση της γενετικής μεταγραφής (30). Τα πρωτο-ογκογονίδια αυτά αντιπροσωπεύουν κάποια από τα πρώτα γονίδια που εκφράζονται στον προστάτη ευνοησιμμένων ποντικών μετά από χορήγηση ανδρογόνων (31). Ο ρόλος τους αφορά την μετατροπή εξωπυρηνικών μιτογόνων ερεθισμάτων σε γονιδιακή έκφραση που ακολούθως μεταφράζεται στους μεταγραφικούς παράγοντες δηλ. τις πρωτεΐνες Fos, Jun και Myc οι οποίες ρυθμίζουν τα δευτερεύοντα γονίδια που σχετίζονται με την ανάπτυξη. Οι παράγοντες ανάπτυξης EGF (epidermal growth factor) και FGF (fibroblast growth factor) αμφότεροι επάγουν τα γονίδια c-fos και c-jun, τα οποία έχουν διεγερτική δράση εκτός εάν επηρεασθούν από την ανασταλτική δράση παραγόντων όπως ο TGF-β (transforming growth factor β). Σε αυτή τη προσεκτικά ρυθμισμένη και πολύπλοκη διαδικασία οι πρωτεΐνες Fos και Jun αυτορυθμίζουν την έκφραση των ιδίων τους γονιδίων. Υπάρχουν και άλλα ογκογονίδια που ενδεχομένως σχετίζονται με τον καρκίνο του προστάτη, όπως τα her-2, neu, και η ομάδα Bcl-2. Η ομάδα αυτή (που περιλαμβάνει τα bcl-2, bcl-X, mcl-1 και bax) κωδικοποιεί πρωτεΐνες που επιμηκύνουν την κυτταρική επιβίωση και αναστέλλουν την απόπτωση (32).

17p13.1 χρωμόσωμα, κωδικοποιεί μια πυρηνική φωσφοπρωτεΐνη βάρους 53-kDa (την p53) η οποία ρυθμίζει την αναστολή του κυτταρικού κύκλου και την απόπτωση. Σε ανοσοϊστοχημικές μελέτες έχει αναδειχθεί η ύπαρξη της p53 σε ποσοστό 8-64% των προστατικών καρκίνων (32,33,34). Η υπερέκφραση του p53 φαίνεται να σχετίζεται με το Gleason score, το στάδιο και την επιθετικότητα της νόσου και το βαθμό υποτροπής (35,36). Ανάλογα ευρήματα έχουν αναδειχθεί και με τη μελέτη άλλων γονιδίων, όπως το p21^{WAF1/CIP1}, το p73 και το MDM2/PTEN (32). Το πρόβλημα είναι πως τα αποτελέσματα των μελετών είναι συχνά ασαφή, καθώς αντικατοπτρίζουν την πλειομορφία έκφρασης των κατασταλακτικών αυτών γονιδίων μέσα από πιθανές υπερεκφράσεις, μεταλλάξεις και εξαλείψεις που προκαλούν σύγχυση ως προς τον ακριβή μηχανισμό δράσης σε κάθε περίπτωση.

Αυτό που είναι πλέον παραδεκτό στην καρκινογένεση είναι η άποψη πως δεν αρκεί βλάβη ή μετάλλαξη σε ένα μόνο ογκογονίδιο - ο καρκίνος είναι μια διαδικασία πολλαπλών βημάτων, κατά τα οποία το γονιδίωμα διαδοχικά εκτίθεται σε πολλαπλά, τυχαία "χτυπήματα".⁴³ Από επιδημιολογικές μελέτες και στατιστική ανάλυση της εμφάνισης του προστατικού καρκίνου προϋούσης της ηλικίας έχει υπολογιστεί ότι ο αριθμός των βημάτων ή χτυπημάτων κυμαίνεται από 4 έως 6 για τον καρκίνο του προστάτη (multiple hit theory) (23). Φαίνεται πως η συσσώρευση των γονιδιακών αυτών βλαβών οδηγεί σε αυτό που ονομάζεται "αλληλοσυμπληρούμενη προβληματική συμπεριφορά γονιδίων" (complementary misbehaviour of genes). Το τελικό αποτέλεσμα εξαρτάται από το βαθμό και την έκταση απορρύθμισης των λειτουργιών ελέγχου του κυττάρου. Μια από της σημαντικότερες είναι η απόπτωση ή ενεργός κυτταρικός θάνατος.

Κατά την αρχική, προ-συμπυκνωτική φάση (precondensation stage) πολλά από τα γονίδια που είναι απαραίτητα για τον κυτταρικό θάνατο επάγονται de novo. Το επόμενο στάδιο αφορά την κυτταροπλασματική συμπύκνωση (cytoplasmic condensation) που περιλαμβάνει την απώλεια των διαντιδράσεων του θανάτου κυττάρου με τα γειτονικά κύτταρα. Κατά την φάση της πυρηνικής συμπύκνωσης (nuclear condensation) η ενεργοποίηση μιας ή περισσότερων ενδονουκλεασών οδηγεί σε κατακερματισμό του DNA και σε απώθησή του στην περιφέρεια του πυρήνα, σχηματίζοντας έτσι τους πυκνωτικούς, υπερχρωματικούς πυρήνες που είναι χαρακτηριστικοί στην απόπτωση (37,38). Κατά την φάση κατάτμησης (fragmentation phase) το αποπτωτικό κύτταρο μετατρέπεται στα αποπτωτικά σωμάτια (apoptotic bodies), τα οποία τελικά φαγοκυτταρώνονται από γειτονικά κύτταρα ή μακροφάγα. Η ακεραιότητα της μεμβράνης των αποπτωτικών σωμάτων προλαμβάνει την απελευθέρωση των κυτταρικών περιεχομένων στο εξωκυτταρικό περιβάλλον και την ανάπτυξη φλεγμονώδους αντίδρασης. Η απόπτωση, λοιπόν, είναι ένας τακτοποιημένος, "καθαρός" κυτταρικός θάνατος!

Παλαιότερες μελέτες σχετικά με την απόπτωση σε κυτταρικές σειρές καρκίνου του προστάτη π.χ την PC-82, ανέδειξαν τη σημασία της εξάλειψης των ανδρογόνων ως αναγκαίο ερέθισμα στην αλυσίδα των αποπτωτικών γεγονότων (39,40). Ένα άλλο σημαντικό εύρημα ήταν πως ακόμη και ανδρογόνο-ανεξάρτητοι όγκοι διατηρούν το μεγαλύτερο μέρος της αποπτωτικής διαδικασίας, περιλαμβανομένου του γονιδίου TRPM-2 (testosterone-repressed message-2 / death-specific gene) και μπορούν να οδηγηθούν σε προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο, παρ'όλο που το αρχικό ερέθισμα στην αλυσίδα δεν είναι η απάντηση στην εξάλειψη των ανδρογόνων (41,42). Σε νεώτερες μελέτες τονίζεται ο ρόλος των ρετινοειδών στην απόπτωση μέσα από μελέτες σε κυτταρικές σειρές όπως οι LNCaP και PC-3. Έχει δείχθει πως η δράση συνθετικών ρετινοειδών όπως το CD437 επάγει την απόπτωση σε αμφοτέρους τις ανδρο-

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Η παθογένεση και η μοριακή βιολογία του προστατικού καρκίνου είναι ιδιαίτερα πολύπλοκες και ασαφείς. Το εύρος των πληροφοριών είναι τεράστιο και θα ήταν αδύνατο να παρατεθεί σε λίγες σελίδες. Αξίζει, όμως, στην σύγχρονη ουρολογία να περιλαμβάνονται τα μηνύματα της σύγχρονης έρευνας, τα οποία σύντομα θα πάψουν να απέχουν τόσο πολύ από τις απτές κλινικές εφαρμογές και θα αποτελούν ένα νέο τρόπο προσέγγισης του ασθενή που πάσχει από καρκίνο του προστάτη. Είναι εξάλλου ιδιαίτερα ελπιδοφόρο πως ενώ σε διεθνή επίπεδα η βασική έρευνα του προστατικού καρκίνου ήταν στο παρελθόν παραγκωνισμένη από άλλες νεοπλασίες (π.χ. Ca μαστού, πνεύμονα ή παχέος εντέρου) (23) που αφορούσαν "νεώτερες" ομάδες πληθυσμού, η σύγχρονη έρευνα περιλαμβάνει τον καρκίνο του προστάτη ως ένα σημαντικό πρόβλημα υγείας σε μια κοινωνία που απαιτεί φροντίδα υγείας και ποιότητας ζωής για όλα τα μέλη της, ανεξαρτήτως ηλικίας.

Βιβλιογραφία

1. **Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA** : Cancer statistics. CA Cancer J Clin 1996;46:5-27.
2. **Dijkman GA, Debruyne FM**: Epidemiology of prostate cancer. Eur Urol 1996;30:281.
3. **Carter HB, Coffey DS**: The prostate: an increasing medical problem. Prostate 1990;16:39-48
4. **Labrie F**: Prostate cancer (editorial). Endocrine-related cancer 1996; 3:145-146
5. **Cunha GR, Donjacour AA, Cooke PS, Mee S, Bigsby RM, Higgins SJ, Sugimura Y**: The endocrinology and developmental biology of the prostate. Endocrine Rev 1987;8: 338-362
6. **Griffiths K, Houry S (eds)**: Endocrinology primer on BPH. In association with International Prostate Health Council. N.J : Merck& Co 1992;10-11
7. **Ruizeveld de Winter JA, Janssen PJA, Sleddens HM et al**: Androgen receptor status in localized and locally progressive hormone refractory human prostate cancer. Am J Pathol 1994;144: Prostate 1990;16(3):245-251
14. **De Luka LM, Darwiche N, Jones CS, Scita G** : Retinoids in differentiation and neoplasia. Scientific American ; July/Aug 1995:28-37.
15. **Huggins C, Hodges CV** : Studies on prostatic cancer. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. Cancer Res 1941;1:293-297.
16. **Castagnetta LA, Carruba G**: Human prostate cancer: a direct role for estrogens. Ciba Found Sump 1995; 191:269-86
17. **Yeh S, Miyamoto H, Shima H, Chang C** : From estrogen to androgen receptor : a new pathway for sex hormones in the prostate. Proc Natl Acad Sci USA 1998;95(10):5527-5532
18. **Hiramatsu M, Maehara I, Orikasa S, Sasano H** : Immunolocalization of oestrogen and progesterone receptors in prostatic hyperplasia and carcinoma. Histopathology 1996;28 (2):163-168.
19. **Moon RC, Mehta RG, Rao KVN** : Retinoids and cancer in experimental animals. The retinoids: Biology, Chemistry and Medicine. Edited by MB Sporn, AB Roberts, DS Goodman, New York, Raven Press, 1994 ,pp 443-520.
20. **Rotmensz N et al** : Long term tolerability of fenretinoid (4HPR) in breast cancer patients. Eur J Cancer 1991;27: 1127-1131.
21. **Debruyne DL, DePorre P, Bruynseels J** : Early clinical experience with liarozole (Liazal TM) in patients with progressive prostate cancer. Eur J Cancer 1998;34:469-475.
22. **Byrne RL, Leung H, Neal DE**: Peptide growth factors in the prostate as mediators of stromal epithelial interaction. BJU 1996; 77: 627-633.
23. **Kirby RS, Christmas TJ, Brawer M (eds)**: Anatomical and pathological considerations. In: Prostate cancer. London : Mosby 1996:3-21
24. **Keyomarsi K, Herliczek TW** : The role of cyclin E in cell proliferation, development and cancer. Prog Cell Cycle Res 1997; 3: 171-191.
25. **Marches R, Scheuermann RH, Uhr JW** : Cancer dormancy: role of cyclin-dependent kinase inhibitors in induction of cell cycle arrest mediated via membrane IgM. Cancer Res 1998; 58(4): 691-697.
26. **Steeg PS, Zhou Q**: Cyclins and breast cancer. Breast Cancer Res Treat 1998; 52(1-3): 17-28.
27. **Renshaw AA, Loughlin KR, Dutta A**: Cyclin A and MIB1 (Ki67) as markers of proliferative activity in primary renal neoplasms. Mod Pathol 1998; 11(10): 963-966.

34. **Stapleton AMF, Zbell P, Kattan MW et al** : Assessment of biological markers p53, Ki67 and apoptotic index as predictive indicators of prostate carcinoma after surgery. *Cancer* 1998;82: 168-175.
35. **Koivisto P, Rantala I**: Amplification of the androgen receptor gene is associated with p53 mutation in hormone -refractory recurrent prostate cancer. *J Pathol* 1999; 187: 237-241.
36. **Byrne RL, Wilson Horne CH, Robinson MC et al**: The expression of waf-1, p53 and bcl-2 in prostatic adenocarcinoma. *Br J Urol* 1997; 79: 190-195.
37. **Arends MJ, Morris RG, Wyllie AH**: Apoptosis. The role of the endonuclease. *Am J Pathol* 1990;136: 593-608.
38. **Walker PR, Sikorska M**: Endonuclease activities, chromatin structure and DNA degradation in apoptosis. *Biochem Cell Biol* 1994;72: 615-623.
39. **Van Steenbrugge GJ, VanDongen JJW, Reuvs PJ, deJong FH, Schroder FH**: Transplantable human prostatic carcinoma (PC-82) in athymic nude mice. Hormone dependence and the concentration of androgens in the plasma and tumor tissue. *Prostate* 1987; 11: 195-210.
40. **Kyprianou N, English HF, Isaacs JT**: Programmed cell death during regression of PC-82 human prostate cancer following androgen ablation. *Cancer Res* 1990;50: 3748-3753.
41. **Kyprianou N, Isaacs JT**: "Thymineless" death in androgen independent cancer cells. *Bioch Biophys Res Commun* 1989;165: 73-81.
42. **Buttayan R, Olsson CA, Pintar J, Chang C, Bandyk M, Sawczuk IS**: Induction of the TRPM-2 gene in cells undergoing programmed cell death. *Mol Cel Biol* 1989;9: 3471-3481.
43. **Liang JY, Fontana JA, Rao JN** : Synthetic retinoid CD437 induces S-phase arrest and apoptosis in human prostate cancer cells LNCaP and PC-3. *Prostate* 1999;38:228-236.
44. **Sun SY, Yue P, Lotan R** : Induction of apoptosis by N-(4-Hydroxyphenyl) retinamide and its association with reactive oxygen species, nuclear retinoic acid receptors and apoptosis-related genes in human prostate carcinoma cells. *Mol Pharmacol* 1999;59(3):521-524.
45. **Shen JC, Wand TT, Chang S, Hursting SD**: Mechanistic studies of the effects of the retinoid n_(4-hydroxyphenyl)retinamide on prostate cancer cell growth and apoptosis. *Mol Carcinog* 1999;24(3): 160-168.

ΑΦΙΕΡΩΜΑ

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΡΟΣΤΑΤΟΥ

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ - ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΠΡΩΪΜΗΣ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗΣ (SCREENING) - ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

ΕΛΕΥΘΕΡΙΟΣ ΦΩΚΑΕΥΣ

ΕΠΙΜΕΛΗΤΗΣ, ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΠΑΤΡΩΝ,
ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΑΤΡΩΝ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Μετά την ηλικία των 50, οι δείκτες της επίπτωσης και της θνησιμότητας από καρκίνο του προστάτη αυξάνονται σχεδόν εκθετικά. Ο καρκίνος του προστάτου είναι η δεύτερη κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο στους άνδρες μετά τον καρκίνο του πνεύμονος και μειώνει το προσδόκιμο επιβίωσης σημαντικά. Ο καρκίνος του προστάτη αναπτύσσεται σαν αποτέλεσμα μιας συνεργασίας γενετικών και άλλων παραγόντων. Η κατανόηση του τρόπου που αυτοί οι παράγοντες αλληλοεπιδρούν εντός του προστάτη θα επιτρέψει την διερεύνηση στρατηγικών αποτροπής του καρκίνου του προστάτου.

Όσον αφορά το πρόγραμμα πρώιμης ανίχνευσης για καρκίνο προστάτου, οι κλινικοί θα πρέπει να απαιτούν από αυτό την εκπλήρωση πέντε βασικών κριτηρίων: (1) Ο καρκίνος του προστάτη να αντιπροσωπεύει ένα σημα-

ABSTRACT

After the age of 50, both the incidence and the mortality rates from prostate cancer rise almost exponentially. Prostatic cancer is the second leading cause of cancer death in men after lung cancer and it shortens life expectancy dramatically. Prostate cancer develops as a result of an interplay of genetic and epigenetic factors. Understanding of how these factors interact within the prostate will allow the investigation of prevention strategies for prostatic cancer.

In regard with screening program for prostate cancer, clinicians should demand that five basic criteria are satisfied: (1) that prostate cancer is a significant health burden, (2) that screening can identify localized disease, (3) that test used in screening programs has acceptable performance among the population being tested, (4) that

1. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Ο καρκίνος του προστάτη είναι μία πολύ διαδεδομένη ασθένεια και είναι η δεύτερη πιο συχνή αιτία θανάτου από καρκίνο στους άνδρες στις ΗΠΑ μετά από τον καρκίνο του πνεύμονα, με δραματική μείωση του προσδόκιμου επιβίωσης. Ο υψηλός βαθμός διάδοσης του έχει ως αποτέλεσμα την μελέτη της επίπτωσης και της θνησιμότητας του σε παγκόσμια κλίμακα. Ο προσαρμοσμένος ανά ηλικία δείκτης επίπτωσης και οι δείκτες θνησιμότητας από τον καρκίνο του προστάτου ποικίλουν αφ' ενός μεν, από χώρα σε χώρα, αφ' ετέρου δε μεταξύ φυλετικών και εθνικών ομάδων. Το 1989, στις ΗΠΑ, οι δείκτες επίπτωσης ήταν υψηλότεροι στους μαύρους (149/100.000 άτομα-έτη), ενδιάμεση στους λευκούς (107/100.000 άτομα-έτη), και χαμηλότερη στους Άπω-Ανατολίτες (Ιαπωνέζοι [39/100.000 άτομα-έτη] και Κινέζοι [28/1000.000 άτομα-έτη]) (1-2). Παρ' ότι η επίπτωση αυξάνεται κάθε χρόνο, οι προαναφερθείσες διαφορές εξακολουθούν να υφίστανται. Κλινικά εμφανής νόσος είναι ασυνήθης κάτω των 50 ετών, ενώ αυξάνεται δραματικά με την πάροδο του χρόνου. Έτσι, ο προσαρμοσμένος ανά ηλικία δείκτης επίπτωσης είναι 21 περιστατικά ανά 100.000 άτομα-έτη για λευκούς κάτω των 65 ετών και 819 περιστατικά ανά 100.000 άτομα-έτη για αυτούς που είναι πάνω από 65 ετών.

Μεταξύ των ετών 1973 και 1989, ο προσαρμοσμένος ανά ηλικία δείκτης επίπτωσης αυξήθηκε κατά 2.7 ανά 100.000 ετησίως. Η αύξηση αυτή αποδόθηκε αφ' ενός μεν στη γήρανση του πληθυσμού και αφ' ετέρου στην αυξημένη χρήση της διουρηθρικής προστατεκτομής με αποτέλεσμα να ανιχνεύονται περισσότερα περιστατικά καρκίνου του προστάτου. Εκτόξευση στα ύψη του προσαρμοσμένου δείκτη επίπτωσης (23.5 ανά 100.000 άτομα-έτη) συνέβη μεταξύ 1989 και 1991(3) και αυτό αποδίδεται στην εισαγωγή του PSA στην καθημερινή κλινική χρήση το 1990 (4).

Η θνησιμότητα από καρκίνο του προστάτη έχει αυξηθεί ομοίως, αλλά με μικρότερο ρυθμό. Αυτό αποδίδεται στο

μικρότερος των 39 ετών, 1 στους 103 για άνδρες 40 έως 59 ετών, και 1 στους 8 για άνδρες 60 έως 79 ετών (5).

1.1.2. Οικογενειακό ιστορικό

Αρκετές μελέτες αναφέρουν την αυξημένη προσβολή από καρκίνο προστάτη μελών της ίδιας οικογένειας (6-8). Μία μορφή πρώιμης έναρξης καρκίνου του προστάτη μπορεί να κληρονομηθεί σύμφωνα με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα και είναι υπεύθυνος για το 9% όλων των προστατικών καρκίνων και για το 45% των περιπτώσεων σε άνδρες μικρότερους των 55 ετών (7). Ο κίνδυνος ενός άνδρα να αναπτύξει καρκίνο προστάτου εξαρτάται από την ηλικία εμφάνισης του καρκίνου και από τον αριθμό των προσβεβλημένων συγγενών (8) (Πίνακας 1) Έτσι, ο πατέρας ή ο αδελφός ενός προσβεβλημένου στον οποίο η διάγνωση τέθηκε στην ηλικία των 50 ετών με ένα επίσης πρώτου βαθμού συγγενή προσβεβλημένο, ενέχει σχετικό κίνδυνο 7.0 να αναπτύξει καρκίνο προστάτου συγκρινόμενος με αδελφό ή πατέρα ενός προσβεβλημένου ο οποίος διαγνώσθηκε στην ηλικία των 70 ετών και ο οποίος δεν έχει άλλους προσβεβλημένους συγγενείς. Πρόσφατες χρωμοσωμιακές μελέτες σε 91 οικογένειες από τη Βόρεια Αμερική και τη Σουηδία έδειξαν σημαντική σύνδεση της πάθησης με το μακρό σκέλος του χρωμοσώματος 1 (1q24-25) και πιθανόν η μετάλλαξη αυτή να είναι υπεύθυνη για το 30-40% των κληρονομούμενων περιπτώσεων (9).

ΠΙΝΑΚΑΣ 1

Ηλικία εμφάνισης	Επιπρόσθετοι συγγενείς	Σχετικός Κίνδυνος
70	Κανένας	1.0
60	Κανένας	1.5
50	Κανένας	2.0
70	1 ή περισσότεροι	4.0
60	1 ή περισσότεροι	5.0
50	1 ή περισσότεροι	7.0

και οι δείκτες επιβίωσης είναι χαμηλότεροι ακόμη και όταν διορθωθούν ως προς το στάδιο της νόσου.

1.2. ΠΙΘΑΝΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

1.2.1. Διαιτητικό λίπος

Η υπόθεση ότι ο καρκίνος του προστάτη αυξάνεται με την υψηλή πρόσληψη λίπους είναι θέμα όχι μόνο πολλών μελετών αλλά και σημείο έντονης διαμάχης. Η υπόθεση στηρίζεται στην άποψη ότι διαφορετικά διατροφικά πρότυπα μπορεί να τροποποιήσουν την παραγωγή των φυλετικών ορμονών και να επηρεάσουν έτσι τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου. Η υπόθεση αυτή περιέπλεξε τόσο τις λιποδιαλυτές βιταμίνες, όπως είναι οι βιταμίνες Α, D και Ε, αλλά και διάφορα ιχνοστοιχεία, όπως είναι ο ψευδάργυρος. Μελέτες, που υποστηρίζουν αυτή την υπόθεση, έχουν αναδείξει διαφορές στην περιεκτικότητα σε λίπος της διατροφής των κατοίκων μεταξύ περιοχών υψηλού και χαμηλού κινδύνου. Επίσης βρέθηκε ότι θάνατοι από καρκίνο του προστάτη σε 32 χώρες σχετίζονταν με την ολική κατανάλωση λίπους (12-13). Για παράδειγμα, η δίαιτα των Ιαπώνων περιέχει πολύ λιγότερο λίπος σε σχέση με αυτήν των ανδρών των ΗΠΑ. Επίσης, λόγω αλλαγής των διατροφικών συνηθειών των Ιαπώνων προς τα δυτικά πρότυπα έχει παρατηρηθεί αύξηση της επίπτωσης του καρκίνου του προστάτη στην Ιαπωνία, ενώ Ιάπωνες που μεταναστεύουν στις ΗΠΑ έχουν ένα ενδιάμεσο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου προστάτη, μεταξύ του χαμηλού που παρατηρείται στην Ιαπωνία και του υψηλού που παρατηρείται στις ΗΠΑ (14).

1.2.2 Ορμόνες

Ο προστάτης είναι ένα ανδρογονικά εξαρτώμενο όργανο. Η τεστοστερόνη είναι απαραίτητη για τη φυσιολογική ανάπτυξη του προστατικού επιθηλίου και ο καρκίνος του, στο 80% των περιπτώσεων, είναι ένας ορμονο-εξαρτώμενος όγκος (15). Η αλληλοεπίδραση των στεροειδών ορμο-

προστάτη όσο και στην καρκινογένεση αλλά κατά πόσο αποτελούν και παράγοντα κινδύνου είναι προς το παρόν αδιευκρίνιστο.

1.3.ΕΝΔΕΧΟΜΕΝΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

1.3.1. Εκτομή σπερματικού πόρου (vasectomy)

Αρκετές μεγάλες αναδρομικές και προοπτικές μελέτες πρότειναν ότι η εκτομή του σπερματικού πόρου δύναται να αυξήσει τον κίνδυνο για καρκίνο προστάτου από 1,2 έως 2 φορές, ειδικά αν αυτή γίνει σε ηλικία μικρότερη των 35 ετών (19-21). Αυτές οι θέσεις αμφισβητήθηκαν έντονα. Κατά πρώτον, υπάρχουν λίγες αληθοφανείς βιολογικές εξηγήσεις για μία τέτοια σχέση (22). Δεύτερον, αμφισβητήθηκε έντονα η μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε στις δημοσιευθείσες μελέτες (23). Τρίτον, πολλές άλλες μελέτες δεν μπόρεσαν να συνδέσουν τον καρκίνο του προστάτη με την εκτομή του σπερματικού πόρου (24-25).

1.3.2. Κάδμιο

Το κάδμιο είναι ένα ιχνοστοιχείο που υπάρχει στον καπνό του τσιγάρου και στους αλκαλικούς ηλεκτρικούς συσσωρευτές (μπαταρίες). Ασθενείς που ασχολούνται με συγκόλληση ή επιμεταλλώσεις με ηλεκτρόλυση εκτίθενται σε υψηλά επίπεδα καδμίου. Πολλές μελέτες έδειξαν μια ασθενή σχέση μεταξύ της έκθεσης σε κάδμιο και της εμφάνισης καρκίνου προστάτη (26-28). Θεωρείται ότι το κάδμιο αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του προστάτη λόγω αλληλοεπίδρασης με τον ψευδάργυρο που είναι απαραίτητο ιχνοστοιχείο σε πολλά ενδοκυττάρια μεταβολικά μονοπάτια και ανευρίσκεται σε ικανές συγκεντρώσεις στον προστάτη (29).

1.3.3 Βιταμίνη Α

Η βιταμίνη Α είναι μία λιποδιαλυτή βιταμίνη απαραίτητη για τη διαδικασία της κανονικής διαφοροποίησης των

εκ τούτου, ο κίνδυνος για καρκίνο προστάτου που σχετίζεται με την πρόσληψη βιταμίνης Α μπορεί στην πραγματικότητα να είναι αντανάκλαση του υψηλότερου κινδύνου που σχετίζεται με την αυξημένη κατανάλωση ζωικού λίπους.

1.3.4. Βιταμίνη D

Έχειδειχθεί ότι ο καρκίνος προστάτου είναι πιο συχνός στις Βόρειες χώρες σε σχέση με αυτές που είναι πλησιέστερα στον ισημερινό (36). Οι δείκτες θνησιμότητας από καρκίνο προστάτου στις ΗΠΑ είναι αντιστρόφως ανάλογος της υπεριάδους ακτινοβολίας, η οποία είναι απαραίτητος για τη σύνθεση της βιταμίνης D (37). Στο εργαστήριο, η βιταμίνη D ενάγει τη διαφοροποίηση και επιβραδύνει την ανάπτυξη των προστατικών καρκινικών κυττάρων. Περισσότερες όμως μελέτες απαιτούνται για την συσχέτιση του καρκίνου του προστάτου με τη Βιταμίνη D.

2. ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΠΡΩΙΜΗΣ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗΣ (SCREENING)

Λίγες δοκιμασίες για πρώιμη ανίχνευση καρκίνου έχουν αποδειχθεί ευεργετικές και οι εφαρμοζόμενες στρατηγικές για την πρώιμη ανίχνευση του καρκίνου του προστάτη δεν εξαιρούνται του γενικού κανόνα. Το screening για τον καρκίνο του προστάτη γίνεται όλο και πιο δημοφιλές, ωθούμενο από την πίστη ότι η έγκαιρη ανίχνευση είτε μέσω της δακτυλικής διορθικής εξέτασης είτε με το Ειδικό Προστατικό Αντιγόνο (PSA) οδηγεί στον εντοπισμό θεραπεισίμων, περιορισμένων εντός του προστάτη, πρώιμων σταδίων του προστατικού καρκίνου (38).

Για να γίνει ευρύτερα αποδεκτό ένα πρόγραμμα πρώιμης ανίχνευσης θα πρέπει να ικανοποιεί πέντε κριτήρια (39). Κατ'αρχάς, η υπό μελέτη νόσος, στη προκειμένη περίπτωση ο καρκίνος προστάτη, πρέπει να αντιπροσωπεύει ένα σημαντικό πρόβλημα για τη δημόσια υγεία. Με τα στα-

αυξημένη επίπτωση του καρκίνου του προστάτη στην περασμένη δεκαετία, στις ΗΠΑ, είναι άμεσο αποτέλεσμα της διορθικής προστατεκτομής, και πλέον πρόσφατα, αποτέλεσμα της αυξημένης χρήσης του διορθικού υπερηχογραφήματος και της κατευθυνόμενης βιοψίας στις περιπτώσεις που τα επίπεδα του PSA στον ορό ήταν αυξημένα (4).

Όμως, η ικανότης να ανιχνεύονται εντοπισμένοι προστατικοί καρκίνοι εγείρει νέους προβληματισμούς. Ειδικότερα, πόσοι τυχαίοι, μη θανατηφόροι καρκίνοι εντοπίζονται με το πρόγραμμα πρώιμης ανίχνευσης (υπερανάκλυση-overdetection) και πόσοι δυνητικά μοιραίοι καρκίνοι διαφεύγουν της διάγνωσης (υποανακάλυψη-underdetection).

Υποανακάλυψη

Έρευνες που έγιναν με σκοπό τον υπολογισμό των καρκίνων που διαφεύγουν την διάγνωση, και χρησιμοποιήσαν είτε το PSA μόνο του είτε σε συνδυασμό με δακτυλική εξέταση, έδειξαν ότι στο 73% έως 87% των ασθενών που ενόσησαν τελικά από καρκίνο προστάτη το PSA ήταν αυξημένο έως και 7 χρόνια προ της διάγνωσης (40, 42). Στηριζόμενοι σε αυτές τις αναφορές το PSA φαίνεται να μην ανιχνεύει το 15% έως 20% περίπου των σημαντικών κλινικά καρκίνων.

Υπερανάκλυψη

Το μεγαλύτερο πρόβλημα έγκειται στην υπερανάκλυψη. Πολλοί καρκίνοι του προστάτη αναπτύσσονται αργά και δεν προκαλούν νοσηρότητα ή θάνατο. Σύμφωνα με δεδομένα από επιδημιολογικές μελέτες, το 30% έως 40% των ανδρών που είναι μεγαλύτεροι από 50 ετών έχουν κάποια μορφή καρκίνου του προστάτη. Όμως μόνο το 20% έως 25% από αυτούς τους καρκίνους φαίνεται να αποτελούν σημαντική κλινική οντότητα (43) Σήμερα εκτι-

Τέταρτο, η πιθανότητα να ιαθεί ο καρκίνος του προστάτη, αφού έχει ανιχνευθεί προηγουμένως επιτυχώς με τη δοκιμασία πρώιμης ανίχνευσης, να είναι σημαντικά μεγαλύτερη σε πρώιμα στάδια παρά σε προχωρημένα στάδια. Στην περίπτωση του κλινικού προστατικού καρκίνου, αυτό το κριτήριο συχνά υποτίθεται ότι είναι αληθές επειδή η 10ετής επιβίωση των ανδρών με εντοπισμένη νόσο είναι κατά πολύ υψηλότερη από την επιβίωση των ανδρών με τοπική επέκταση ή μεταστατική νόσο. Δυστυχώς, η συμβολή της επιθετικής θεραπείας στη βελτίωση της επιβίωσης είναι άγνωστος. Η έλλειψη ομάδων ελέγχου σε αναλύσεις μελετών αφήνει ερωτηματικά κατά πόσο ο ορμονικός χειρισμός μόνος του, χωρίς τη συμβολή της χειρουργικής θεραπείας, μπορεί να είναι το ίδιο αποτελεσματικός. Χωρίς να γνωρίζουμε την αποτελεσματικότητα της ριζικής προστατεκτομής, της ακτινοθεραπείας ή του ορμονικού χειρισμού μεμονωμένα, είναι αδύνατο να εκτιμηθεί η συμβολή ενός εκάστου στη μακροήμερευση του ασθενούς.

Πέμπτο και πλέον σημαντικό κριτήριο είναι οι ασθενείς, που η νόσος τους ανιχνεύθηκε με τη βοήθεια δοκιμασίας πρώιμης ανίχνευσης, να έχουν καλύτερα αποτελέσματα, σε σχέση με αυτούς που δεν υποβλήθηκαν στη δοκιμασία πρώιμης ανίχνευσης. Απόδειξη που υποστηρίζει το κριτήριο αυτό ιδανικά προέρχεται από τυχαίοποιημένες μελέτες. Κάθε άλλη μελέτη ενέχει τον κίνδυνο μεροληψίας που οδηγεί σε λανθασμένα συμπεράσματα (45).

Βάσει των πιο πάνω αναφερθέντων, για να υποστηριχθεί ένα πρόγραμμα πρώιμης ανίχνευσης απαιτούνται πολλά περισσότερα δεδομένα που να τεκμηριώνουν την αποτελεσματικότητά του.

Σήμερα, η Αμερικανική Καρκινική Εταιρεία και ο Αμερικανικός Ουρολογικός Σύλλογος συνιστούν δακτυλική διορθική εξέταση του προστάτη και PSA αίματος ετησίως από την ηλικία των 50 ετών.

δείκτες του ορού του αίματος, ο βαθμός κακοήθειας (grade), ο απεικονιστικός έλεγχος (διορθικό υπερηχογράφημα προστάτου, αξονική τομογραφία κοιλίας, τομογραφία μαγνητικού συντονισμού, ολόσωμο σπινθηρογράφημα οστών) και ο λεμφαδενικός καθαρισμός των επιχωρίων λεμφαδένων.

3.1. Συστήματα σταδιοποίησης

Το πρώτο σύστημα σταδιοποίησης για τον καρκίνο του προστάτη παρουσιάστηκε το 1956 από τον Whitmore (46) και τροποποιήθηκε το 1975 από τον Jewett (47). Το 1975 επίσης, η American Joint Committee for Cancer Staging and End Results Reporting υιοθετεί το Tumour, Node και Metastases (TNM) σύστημα (48-51). Σήμερα, το σύστημα TNM, όπως αυτό τροποποιήθηκε το 1992, και το σύστημα των Jewett-Whitmore είναι τα χρησιμοποιούμενα συστήματα σταδιοποίησης για τον προστατικό καρκίνο (51-53). (Πίνακας 2)

Σύμφωνα με το TNM σύστημα, κάθε μη ψηλαφητός όγκος που διαπιστώνεται με κάποια απεικονιστική μέθοδο ταξινομείται σαν T2. Επίσης, αν ένας μη ψηλαφητός προστατικός καρκίνος ανακαλυφθεί με βιοψία διά βελόνης λόγω υψηλού PSA, από ύποπτη υπερηχογραφικά περιοχή στη διάρκεια της κατευθυνόμενης με υπερήχους διορθικής βιοψίας, η ταξινόμηση του καρκίνου αυτού είναι επίσης T2.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2

TNM	Περιγραφή	Whitmore-Jewett	Περιγραφή
Tx	Η ύπαρξη όγκου δεν μπορεί να τεκμηρωθεί	-	-
T0	Μη ένδειξη ύπαρξης πρωτοπαθούς όγκου	-	-
T1	Κλινικά μη εμφανής όγκος- μη ψηλαφητός και ορατός απεικονιστικά	A	Όπως TNM
T1a	Τυχαία ανακαλυφθείς όγκος σε παρασκευάσμα προστατεκτομής. Καρκινικός ιστός <5%	A1	Όπως TNM
T1b	Τυχαία ανακαλυφθείς όγκος σε παρασκευάσμα προστατεκτομής. Καρκινικός ιστός >5%	A2	Όπως TNM
T1c	Όγκος ανακαλυφθείς με βιοψία προστάτου ληφθείσας λόγω υψηλού PSA	-	-
T2	Ψηλαφητός όγκος περιοριζόμενος εντός του προστάτου	B	Όπως TNM
T2a	Όγκος προσβάλλει μισό λοβό ή λιγότερο	B1N	Όγκος προσβάλλει μισό ή λιγότερο περικλυόμενος από φυσιολογικό ιστό
T2b	Όγκος προσβάλλει περισσότερο από μισό λοβό, αλλά όχι αμφότερους τους λοβούς	B1	Όγκος προσβάλλει λιγότερο από ένα λοβό
T2c	Όγκος προσβάλλει αμφότερους τους λοβούς	B2	Όγκος προσβάλλει ολόκληρο λοβό ή περισσότε- ρο
T3	Ψηλαφητός όγκος επεκτεινόμενος διά της προστατικής κάψας και/ή διηθεί τη σπερματοδόχο λήκυθο(-ους)	C1	Όγκος διαμέτρου <6 cm
T3a	Μονόπλευρος εξωκαψική επέκταση	C1	Όπως TNM
T3b	Αμφοτερόπλευρος εξωκαψική επέκταση	C1	Όπως TNM
T3c	Όγκος διηθεί τη σπερματοδόχο λήκυθο(-ους)	C1	Όπως TNM
T4	Όγκος κατηλωμένος ή διηθεί παρακείμενους ιστούς	C2	Όγκος διαμέτρου ≥6 cm
T4a	Όγκος διηθεί τον κυστικό αυχένα και/ή έξω σφιγκτήρα, και/ή ορθό	C2	Όπως TNM
T4b	Όγκος διηθεί τον ανελκτήρα μυ και/ή είναι κατηλωμένος στο πυελικό τοίχωμα	C2	Όπως TNM
N ⁺	Προσβολή των επιχωρίων λεμφαδένων	D1	Όπως TNM
-	-	D0	Υψηλά επίπεδα όξ. φωσφ/σης
Nx	Υπαρξη μεταστάσεων στους επιχωρίους λεμφαδένες δεν μπορεί να τεκμηριωθεί	-	-
N0	Μη ύπαρξη νόσου στους λεμφαδένες	-	-

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. **Taylor JD, Holmes TM, Swanson GM:** Descriptive epidemiology of prostate cancer in metropolitan Detroit. *Cancer* 1994; 73:1704-1707
2. **Irvine RA, Yu MC, Ross RK, Coetzee GA:** The CAG and GGC microsatellites of the androgen receptor gene are in linkage disequilibrium in men with prostate cancer. *Cancer Res* 1995; 55:1937-1940
3. **Demers RY, Swanson GM, Weiss LK, Kau TY:** Increasing incidence of cancer of the prostate. *Arch Int Med* 1994; 154:1211-1216
4. **Potosky AL, Miller BA, Albertsen PC, Kramer BS:** The role of increasing detection in the rising incidence of prostate cancer. *JAMA* 1995; 273:548-552
5. **Wingo PA, Tong T, Bolden S:** Cancer statistics. 1995 *Cancer J Clin* 1995; 45:8-31
6. **Spitz MR, Currie RD, Fueger JJ, et al:** Familial patterns of prostate cancer: A case control analysis. *J Urol* 1991; 146:1305-1307
7. **Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, et al:** Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci* 1992; 89:3367-3371
8. **Carter BS, Bova GS, Beaty TH, et al:** Hereditary prostate cancer: Epidemiologic and clinical features. *J Urol* 1993; 150:797-802
9. **Smith JR, Freije D, Carpten JD, et al:** Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1, suggested by a genome-wide search. *Science* 1996;274:1371-1374
10. **Pienta KJ, Esper PS:** Risk factors for prostate cancer. *Ann Int Med* 1993; 118:793-803
11. **Baquet CR, Horm JW, Gibbs T, Greenwald P:** Socioeconomic factors and cancer incidence among blacks and whites. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83:551-557
12. **Armstrong B, Doll R:** Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries with special reference to dietary practices. *Int J Cancer* 1975; 15:617-631
13. **Rose DP, Boyar AP, Wynder EL:** International comparisons of mortality rates for cancer of the breast, ovary, prostate and colon, and per capita food consumption. *Cancer* 1986; 58:2363-2371
14. **Shimizu H, Ross RK, Bernstein L, et al:** Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *Br J Cancer* 1991; 63:963-966
15. **Montie JE, Pienta KJ:** A review of the role of androgenic hormones in the pathogenesis of benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *Urology* 1994; 43:892-899
16. **Wynder EL, Laasko K, Sotarauta M, Rose DP:** Metabolic epidemiology of prostatic cancer. *Prostate* 1984; 5:47-53
17. **Ross RK, Bernstein L, Judd H, et al:** Serum testosterone levels in
22. **Howards SS:** Possible biologic mechanisms for a relationship between vasectomy and prostatic cancer. *Eur J Cancer* 1993; 29A:1060-1062
23. **DerSimonian R, Clemens J, Spirtas R, Perlman J:** Vasectomy and prostate cancer risk: Methodological review of the evidence. *J Clin Epidemiol* 1993; 46:163-172
24. **Sidney S:** Vasectomy and the risk of prostatic cancer and benign prostatic hypertrophy. *J Urol* 1987; 138:795-797
25. **Rosenberg L, Palmer JR, Zauber AG, et al:** The relation of vasectomy to the risk cancer. *Am J Epidemiol* 1994; 140:431-438
26. **Kipling MD, Waterhouse JAH:** Cadmium and prostatic carcinoma. *Lancet* 1967; 1:730-731
27. **Lemen RA, Lee JS, Wagoner JK, Blejer HP:** Cancer mortality among cadmium production workers. *Ann NY Acad Sci* 1976; 271:273-279
28. **Elghany NA, Schumacher MC, Slattery MP, et al:** Occupation, cadmium exposure, and prostate cancer. *Epidemiology* 1990; 1:107-115
29. **Kerr WK, Kerestesi AG, Mayoh H:** The distribution of zinc within the human prostate. *Cancer* 1960; 13:550-554
30. **Pienta KL, Nguyen NM, Lehr JE:** Treatment of low volume prostate cancer in the rat with the synthetic retinoid fenretinide (4HPR). *Cancer Res* 1993; 53:224-226
31. **Hirayama T:** Epidemiology of prostate cancer with special reference to role of diet. *Natl Canc Inst Monogr* 1979; 53:149-155
32. **Kolonel LN, Hankin JH, Yoshizawa CN:** Vitamin A and prostate cancer in elderly men: Enhancement of risk. *Cancer Res* 1987; 47:2982-2985
33. **Ohno Y, Yoshida O, Oishi K, et al:** Dietary beta-carotene and cancer of the prostate. A case-control study in Kyoto, Japan. *Cancer Res* 1988; 48:1331-1336
34. **Mettlin C, Selenskas S, Natarajan N, Huber R:** Beta-carotene and animal rats and their relationship to prostate cancer risk: A case-control study. *Cancer* 1989; 64:605-612
35. **Mills PK, Beeson WL, Phillips RL, Fraser GE:** Cohort study of diet, lifestyle, and prostate cancer in Adventist men. *Cancer* 1989; 64:598-604
36. **Hanchette CL, Schwartz GG:** Geographic patterns of prostate cancer: Evidence for a protective effect of ultraviolet radiation. *Cancer* 1992; 70:2861-2869
37. **Skowronski RJ, Peehl DM, Feldman D:** Actions of vitamin D3 analogs on human prostate cancer cell lines: Comparison with 1.25-dihydroxyvitamin D3. *Endocrinology* 1995; 136:20-26

44. **Hanley JA, McGregor G:** Screening for cancer of the prostate: An evaluation of benefits, unwanted health effects and costs. Conseil d'évaluation des technologies de la sante due Quebec. Montreal, GETS, 1995
45. **Morrison AS:** Intermediate determinants of mortality in the evaluation of screening. *Int J Epidemiol* 1991; 20:642-50
46. **Whitmore WF Jr:** Hormone therapy in prostate cancer. *Am J Med* 1956; 21:697-713
47. **Jewett HJ:** The present status of radical prostatectomy for stages A and B prostatic cancer. *Urol Clin North Am* 1975; 2:105-124
48. **Wallace DM, Chisolm GD, Hendry WF:** TNM classification for urological tumors (UICC)-1974. *Br J Urol* 1975; 47:1-12
49. **Beahrs OH, Myers MH:** American Joint Committee on Cancer: Manual for Staging of Cancer, 2nd ed. Philadelphia, J. B. Lippincott, 1983, pp 159-164
50. **Beahrs OH, Henson DE, Hutter RVP:** Manual for Staging of Cancer, 3rd ed. Philadelphia, J. B. Lippincott, 1988
51. **Schroeder FH, Hermanek P, Denis L, et al:** The TNM classification of prostate cancer. *Prostate* 1992; 4(Suppl):129-138
52. **Beahrs OH, Henson DE, Hutter RVP, Kennedy BJ:** Manual for Staging of Cancer, 4th ed. Philadelphia, J. B. Lippincott, 1992, pp 181-186
53. **International Union Against Cancer:** Urological tumours: Prostate. Hermanek P, Sobin LH, eds: TNM Classification of Malignant Tumors, 4th ed, 2nd rev. Berlin, Springer-Verlag, 1992, pp 141-144

ΑΦΙΕΡΩΜΑ

ΕΙΔΙΚΟ ΠΡΟΣΤΑΤΙΚΟ ΑΝΤΙΓΟΝΟ: ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΚΑΙ ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ

ΠΕΤΡΟΣ ΠΕΡΙΜΕΝΗΣ

ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΥΡΟΛΟΓΙΑΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΠΑΤΡΩΝ

Περίληψη

Κατά τη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας το ενδιαφέρον των ερευνητών επικεντρώθηκε στην βελτίωση της ικανότητας του ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA) για την διάγνωση, σταδιοποίηση και παρακολούθηση του προστατικού καρκίνου.

Οι σχετιζόμενες με την ηλικία τιμές του μπορούν να βελτιώσουν την ευαισθησία της εξέτασης για την διάγνωση του προστατικού καρκίνου στους νεότερους άνδρες και την ειδικότητά του στους γηραιότερους. Για τιμές ολικού PSA μεταξύ 4 και 10 ng/ml, το ποσοστό του ελεύθερου κλάσματος βελτιώνει την ειδικότητα της εξέτασης, ενώ η πυκνότητά του (PSA density) συμβάλλει στη διαφοροδιάγνωση του καρκίνου από την καλοήγη υπερπλασία του προστάτη (ΚΥΠ). Οι μεταβολές των τιμών του

Abstract

During the last decade many efforts have been focused on improving the ability of prostate specific antigen (PSA) test for diagnosis, staging and management of prostate cancer.

Age specific PSA levels may increase the sensitivity of the test for prostate cancer detection in young men and the specificity in older individuals. For total PSA levels between 4 and 10ng/ml, the percent free PSA improves the specificity of the test, while PSA density assists in different diagnosing prostate cancer from benign prostate hyperplasia. PSA velocity improves the ability of the test for early detection of prostate cancer. Whilst the ability of PSA test for prostate cancer staging is related with other laboratory and clinical findings, its contribution is major in

Το ειδικό προστατικό αντιγόνο (PSA), μια γλυκοπρωτεΐνη χαμηλού μοριακού βάρους 34.000 daltons, αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά σε εκχύλισμα ανθρώπινου προστάτη το 1970(1), απομονώθηκε και χαρακτηρίστηκε το 1979(2) και μετρήθηκε στον ορό το 1980(3). Η δεκαετία που ακολούθησε χαρακτηρίστηκε ως η δεκαετία του PSA, το οποίο χρησιμοποιήθηκε ευρύτατα στην κλινική πράξη και θεωρήθηκε ως ο πιο σημαντικός δείκτης του προστατικού καρκίνου.

Όμως ο θεωρούμενος ως πιο σημαντικός δείκτης του προστατικού καρκίνου, το ειδικό προστατικό αντιγόνο, στην πραγματικότητα ούτε προστατικό είναι, ούτε ειδικό του προστατικού καρκίνου. Για πρακτικούς λόγους θεωρείται ειδικά προστατικό, επειδή στον προστάτη και στο σπέρμα περιέχονται πολλαπλάσιες ποσότητες PSA από εκείνες που περιέχονται σε άλλα όργανα ανδρών και γυναικών ή στον ορό γυναικών(4). PSA σε χαμηλές συγκεντρώσεις έχει εντοπιστεί στο ενδομήτριο (5), στο μαστό (6) και σε διάφορα νεοπλασμάτα (6,7,8).

Ο βασικός περιορισμός ώστε να θεωρηθεί καρκινικός δείκτης, προκύπτει από την αδυναμία του να διαχωρίσει απόλυτα τον καρκίνο από την καλοήγη υπερπλασία του προστάτη (ΚΥΠ) σε ορισμένο φάσμα τιμών. Σε πολλές περιπτώσεις προστατικού καρκίνου και ΚΥΠ παρατηρείται αλληλοκάλυψη των τιμών του PSA (9). Πάντως αν και τα επιθηλιακά προστατικά κύτταρα σε όλες τις περιπτώσεις παράγουν PSA, του οποίου οι τιμές επηρεάζονται από το ποσοστό του ιστού της ΚΥΠ (10), στον προστατικό καρκίνο τα επίπεδα του PSA στον ορό είναι τουλάχιστον δεκαπλάσια ανά gr ιστού από ότι στην ΚΥΠ (11).

Τα επίπεδα του PSA δεν επηρεάζονται από την χορήγηση α1-αδρενεργικών αναστολέων (12), από την δακτυλική εξέταση ρουτίνας, την ουρηθροκυστεοσκόπηση και το διορθικό υπερηχογράφημα (13) ούτε από τον καθετηριασμό της κύστης (14). Αντίθετα μειώνονται κατά 50 % μετά από εξάμηνη θεραπεία της ΚΥΠ με φιναστερίδη (15). Επειδή οι μεταβολές των τιμών του PSA σε κάθε άνδρα

τα περισσότερο από την φύση του αιτίου της μεταβολής του και λιγότερο από τον χρόνο της μισής ζωής του. Περισσότερος χρόνος, μέχρι δυο μήνες, απαιτείται στις περιπτώσεις οξείας προστατίτιδας. Πάντως προς αποφυγή αμφιβολιών είναι προτιμότερο να ελέγχεται το PSA πριν από οποιονδήποτε χειρισμό ή τουλάχιστον τρεις μήνες μετά από εκείνες τις καταστάσεις που τεκμηριωμένα αυξάνουν τα επίπεδά του.

Το PSA κυκλοφορεί στον ορό σε δύο μοριακές μορφές. Σαν δεσμευμένο, PSA α1-αντιχυμοθρυψίνη κυρίως, και ελεύθερο PSA (23). Εργαστηριακά μετρώνται οι δύο μοριακές μορφές και το ολικό PSA που αποτελεί και την πιο χρησιμοποιούμενη μορφή του PSA στην καθημερινή πράξη.

Το PSA για τη διάγνωση του προστατικού καρκίνου

Από την κλινική εφαρμογή του PSA η επίπτωση του τοπικά προχωρημένου και μεταστατικού σταδίου καρκίνου του προστάτη συνεχώς ελαττώνεται, ενώ μετά από μια αρχική αύξηση της επίπτωσης του εντοπισμένου καρκίνου, ακολούθησε σημαντική μείωσή του (24). Παρά τον αρχικό σκεπτικισμό για την πιθανότητα να ανακαλύπτουμε και να θεραπεύουμε με βάση το PSA κλινικά μη σημαντικούς καρκίνους, πρακτικά αυτό το ποσοστό είναι πολύ μικρό ενώ τουλάχιστον οι μισοί διαγνωσμένοι με βάση το PSA καρκίνοι είναι τέτοιου σταδίου και βαθμού, ώστε να μπορούν να θεραπευτούν ριζικά (25). Το πιο συχνό κλινικό στάδιο πλέον είναι το T1c, όπου η μεν δακτυλική εξέταση είναι φυσιολογική αλλά οι τιμές του PSA είναι παθολογικές (26). Ο συνδυασμός PSA και δακτυλικής εξέτασης από το ορθό βελτίωσε σημαντικά την έγκαιρη διάγνωση του προστατικού καρκίνου (27).

Ο προληπτικός έλεγχος του προστατικού καρκίνου (screening): Η ηλικία έναρξης του προληπτικού ελέγχου για καρκίνο του προστάτη είναι εκείνη των 50 χρόνων

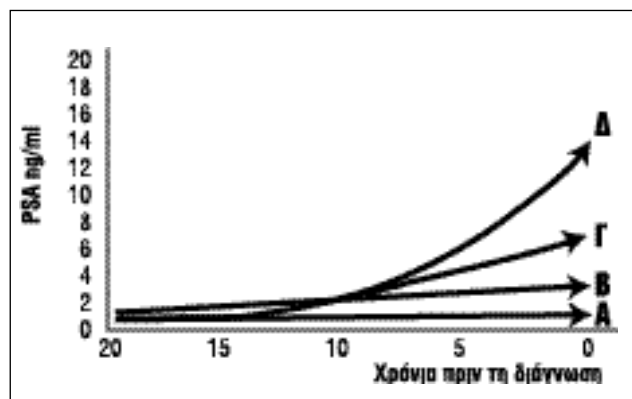
από 2,5 ng/ml (28).

Η σχέση του PSA με την ηλικία(Age Specific PSA): Οι θεωρούμενες αρχικά φυσιολογικές τιμές PSA μέχρι 4.0 ng/ml δεν συνυπολόγιζαν τις μεταβολές του προστάτη με την πάροδο του χρόνου και την εμφάνιση της ΚΥΠ. Σχετικά νωρίς εντοπίστηκε η σχέση των τιμών του PSA στον ορό με την ηλικία του άνδρα (9) και στη συνέχεια προτάθηκε αυτή η σχέση για την βελτίωση της ευαισθησίας του PSA στη διάγνωση καρκίνου σε νεώτερους άνδρες και της ειδικότητας του σε πιο ηλικιωμένους (29). Αυτή η σχέση πρακτικά θα βοηθήσει ώστε να διαγνώσουμε έγκαιρα εντοπισμένους και ριζικά θεραπεύσιμους καρκίνους σε νεώτερους άνδρες και να αποφύγουμε άσκοπες, επιθετικές θεραπείες για μη σημαντικούς κλινικά καρκίνους σε πιο ηλικιωμένους. Η γενικά προτεινόμενη σχέση των τιμών του PSA και της ηλικίας φαίνεται στον Πίνακα 1. Πάντως οι επικριτές της χρησιμότητας αυτής της σχέσης θεωρούν ότι το γενικό όριο των 4.0 ng/ml του PSA προφυλάσσει τους νεώτερους άνδρες από περιττές βιοψίες και τους πιο ηλικιωμένους από περιττές θεραπείες (30).

Πίνακας 1		
Σχέση ηλικίας και τιμών PSA		
Ομάδες ηλικιών	Τιμές PSA (ng/ml)	% Ειδικότητα
40 - 49	0.0 - 2.5	95
50 - 59	0.0 - 3.5	95
60 - 69	0.0 - 4.5	95
70 - 79	0.0 - 6.5	95

Πυκνότητα PSA(PSA density): Ως πυκνότητα του PSA ορίζεται η ποσότητα του ανά cc του προστατικού όγκου μετρημένου με διορθικό υπερηχογράφημα. Με την εισαγωγή αυτού του όρου επιχειρήθηκε να συσχετιστεί η τιμή του PSA με τον όγκο του προστάτη, με δεδομένο ότι ο καρκίνος απελευθερώνει στην κυκλοφορία περισσότερο PSA ανά cc από όσο η ΚΥΠ. Έτσι, αν πρόκειται σημαντικό βαθμιαία

τα αύξησης του PSA εκφράζει πρακτικά τις αλλαγές του με το χρόνο και επιτρέπει εκτιμήσεις προοπτικής για τη διάγνωση του καρκίνου στον προστάτη. Οι εισηγητές αυτού του όρου διαπίστωσαν αλλαγές στις τιμές του PSA, ενδεικτικές καρκίνου, 5 χρόνια πριν από τη διάγνωσή του. Γενικά εκτιμάται ότι μία καμπύλη τιμών PSA μπορεί να δείξει τον επερχόμενο καρκίνο του προστάτη μέχρι και 9 χρόνια πριν από τη διάγνωση του (Σχήμα 1). Μεταβολές του PSA κατά τουλάχιστον 0.75 ng/ml το χρόνο είναι ισχυρά ενδεικτικές καρκίνου. Αυτή την τιμή είχε το 72 % των καρκινοπαθών(72 % ευαισθησία, 95 % ειδικότητα) (32).



Σχήμα 1. Ο Α άνδρας δεν έχει προστατική νόσο, ο Β έχει καλοήγη υπερπλασία προστάτη (ΚΥΠ), ο Γ έχει εντοπισμένο στον προστάτη καρκίνο και ο Δ μεταστατική νόσο. Η ταχύτητα μεταβολής του PSA είναι σημαντικά μεγαλύτερη στον καρκίνο του προστάτη.

Παρά το σχετικό μειονέκτημα των διαφορετικών μετρήσεων, και ενδεχομένως διαφορετικών μεθόδων, σε διάστημα μακρού χρόνου, οι μεταβολές του PSA αποτελούν χρήσιμο διαγνωστικό μέσον ιδιαίτερα για μεταβολές μεγαλύτερες του 0.8 ng/ml τον χρόνο. Τα τελευταία χρόνια αποτελεί τον πιο αποδεκτό τρόπο εκτίμησης του PSA στην

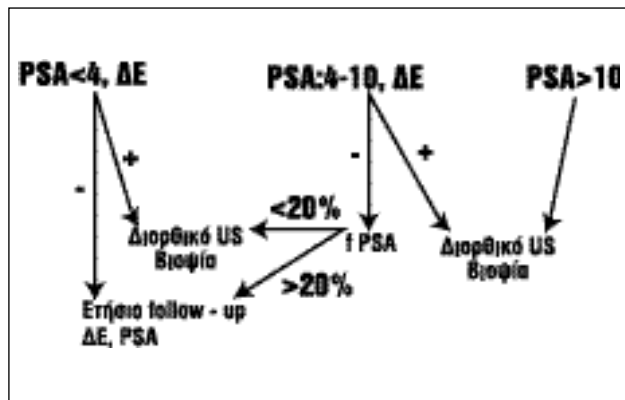
το ολικό PSA, το ελεύθερο αυξάνει με την ηλικία (πίνακας 2) και σχετίζεται με το μέγεθος του προστάτη. Τα λειτουργικά χαρακτηριστικά του ελεύθερου PSA, για επίπεδα 15 % και 20 %, με τιμές ολικού PSA 4-10 ng/ml φαίνονται στον πίνακα 3.

Σχέση ηλικίας και επιπέδων ελεύθερου PSA (f PSA %)	
Ομάδες ηλικιών	f PSA%
<60	13.9 %
60 - 69	17.5 %
>70	19.8 %

Λειτουργικά χαρακτηριστικά ελευθέρου PSA (f PSA) (34)			
Επίπεδα f PSA	Ευαισθησία	Ειδικότητα	Θετική προγνωστική αξία
15 %	85.4 %	32.1 %	39.2 %
20 %	96.9 %	12.3 %	36.2 %

Το ελεύθερο PSA, ένα από τα πιο πρόσφατα όπλα στην διαγνωστική φαρέτρα του προστατικού καρκίνου βρίσκεται ακόμη στο στάδιο της κλινικής έρευνας. Ως μόνη παράμετρος ή ως μέρος του λόγου ελεύθερο /ολικό PSA χρησιμεύει στην διαφοροδιάγνωση των πιο σύνθετων περιστατικών, εκείνων με PSA 4-10 ng/ml και αρνητική δακτυλική εξέταση.

Δεσμευμένο PSA (Bound PSA): Το σημαντικότερο ποσοστό του δεσμευμένου PSA είναι συνδεδεμένο με α1-αντιχυμοθρυψίνη. Συγκρινόμενο με το ολικό PSA φάνηκε ότι έχει καλύτερη ειδικότητα στη διάγνωση του προστατικού καρκίνου για τιμές PSA 4-10 ng/ml (35), δε φάνηκε όμως να προσφέρει ιδιαίτερα σε σχέση με το ελεύθερο



Σχήμα 2. Σχεδιάγραμμα διαγνωστικού αλγόριθμου με βάση τις τιμές του PSA (ng/ml) και τη δακτυλική εξέταση από το ορθό (ΔΕ).

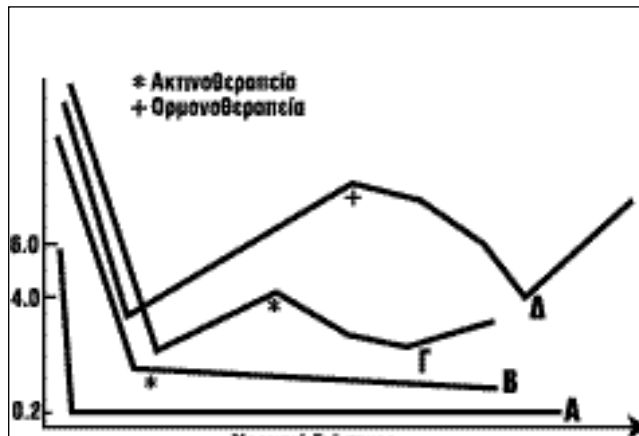
Το PSA για σταδιοποίηση του προστατικού καρκίνου

Για τους λόγους που δεν μπορεί να θεωρηθεί το PSA ως ο ιδανικός καρκινικός δείκτης για τον προστάτη, για τους ίδιους ακριβώς δεν μπορεί να αποτελέσει ιδανικό μέσον σταδιοποίησης. Γενικά οι τιμές του σχετίζονται με το κλινικό και ιστοπαθολογικό στάδιο της νόσου και οι μεταβολές του ακολουθούν την επιδείνωση του κλινικού σταδίου. Πάντως επειδή η σταδιοποίηση παίζει σπουδαίο ρόλο ιδιαίτερα στην εντοπισμένη νόσο, όπου και τα ενδεχόμενα για μια ριζική θεραπεία, απαιτούνται ακριβείς μέθοδοι σταδιοποίησης. Έχουν γίνει απόπειρες συνεκτίμησης του ελεύθερου PSA και του Gleason score για την κλινική σταδιοποίηση του προστατικού καρκίνου χωρίς ενθαρρυντικά αποτελέσματα (36). Πρόσφατα έχουν γίνει από διάφορους ερευνητές πολυπαραμετρικές αναλύσεις χωρίς ιδιαίτερα ευρήματα για την κλινική πράξη.

Το PSA για την εκτίμηση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων

Πρόσφατα ο ρόλος του στην διαχείριση αυτών των περιστατικών έγινε σπουδαιότερος γιατί με βάση τις χαμηλές τιμές του PSA αποφασίζεται η προσωρινή διακοπή των αντιανδρογόνων, όταν ο άρρωστος έχει ήδη ανταποκριθεί στους ορμονικούς χειρισμούς. Μετά την διακοπή των αντιανδρογόνων σε αυτούς τους αρρώστους το PSA παραμένει σε φυσιολογικά επίπεδα για μεγάλο χρονικό διάστημα (37).

Μετά από ριζική προστατεκτομή, το PSA πρέπει να πέσει σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα μέσα σε 2 έως 4 εβδομάδες. Αν αυτό δεν συμβεί, τότε υπάρχει υπόλειμμα νόσου. Τα προεγχειρητικά επίπεδα του PSA και η χρονική στιγμή της αύξησής του μετεγχειρητικά είναι προγνωστικά τόσο του διαστήματος χωρίς νόσο όσο και του είδους της υποτροπής (26). Αδιευκρίνιστες παραμένουν οι τιμές του PSA που μετεγχειρητικά θα ερμηνευτούν σαν ένδειξη υποτροπής. Ο διπλασιασμός της τιμής του σε διάστημα μικρότερο των 6 μηνών από την ριζική προστατεκτομή θεωρείται από μερικούς ως ενδεικτικός μεταστατικής νόσου (38). Η πορεία των επιπέδων του PSA μετεγχειρητικά προηγείται των υποτροπών και σχετίζεται με τους θεραπευτικούς χειρισμούς που επιχειρούνται. Στο Σχήμα 3 απεικονίζεται ενδεικτικά η πορεία των τιμών του PSA σε διάφορους αρρώστους μετά από ριζική προστατεκτομή.



Λιγότερα δεδομένα υπάρχουν για την πορεία του PSA μετά ριζική ακτινοθεραπεία. Η ανταπόκριση του PSA φαίνεται ότι είναι μικρότερη σε σχέση με τις άλλες μορφές θεραπείας. Τα κατώτερα επίπεδα του PSA, ενδεικτικά της επιτυχίας της ακτινοθεραπείας, κυμαίνονται μεταξύ 0,5 και 4 ng/ml. Παραμένει αδιευκρίνιστο ακόμη κατά πόσον ο ακτινοβολημένος καρκινικός και υπερπλαστικός προστατικός ιστός μπορούν να παράγουν και πόσο PSA (39).

Η σχέση του PSA και της ενδοεπιθηλιακής προστατικής νεοπλασίας (PIN).

Η εκτίμηση ότι το PIN αποτελεί προειδοποιητική βλάβη για αδενοκαρκίνωμα του προστάτη (40) κίνησε το ενδιαφέρον για την σχέση του με το PSA. Πρακτικά πρέπει πάντα να αποκλείεται η καθόλου σπάνια συνύπαρξη PIN και καρκίνου που σίγουρα θα αυξήσει τα επίπεδα του PSA.

Οι απόψεις για την σχέση PIN και PSA διαφέρουν. Έχει αναφερθεί ότι το PIN σχετίζεται με επίπεδα ολικού PSA σχετικά υψηλότερα από εκείνα της ΚΥΠ και χαμηλότερα από εκείνα του καρκίνου. Αυτή η αύξηση αποδίδεται στην διάσπαση της βασικής κυτταρικής μεμβράνης και στην αύξηση της αγγείωσης (41). Αντίθετα δεν παρατηρείται μείωση των επιπέδων του ελεύθερου PSA στο PIN, του οποίου η βιοχημική συμπεριφορά κατά ορισμένους ερευνητές είναι ίδια με εκείνη της ΚΥΠ (42).

Ποιό είναι το μέλλον του PSA;

Η χρησιμότητα του PSA είναι από τις πιο αμφιλεγόμενες στην καθημερινή ιατρική πράξη. Άλλοι περιγράφουν το PSA σαν "Θεόσταλτο" (Providentially Sent Antigen) και άλλοι σαν "προαγωγό άγχους και ανησυχίας" (Promoting Stress and Anxiety). Θα χρειαστούν προοπτικές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες προληπτικών ελέγχων με PSA ώστε να

Αφήνεται για το άμεσο μέλλον ο έλεγχος νέων καρκινικών δεικτών όπως η καλλικρεΐνη 2 (hk 2), ο βασικός ινοβλαστικός αυξητικός παράγοντας, το αντιγόνο της ειδικής προστατικής μεμβράνης και οι δείκτες της νεοπλασματικής δυναμικής καθώς επίσης και ο έλεγχος της γενετικής προδιαγραφής.

Βιβλιογραφία

- Ablin RJ, Soanes WA, Bronson P, Witebsky E.** Precipitating antigens of the normal human prostate. *J Reprod Fertil* 1970; 22: 573.
- Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM.** Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979; 17: 159-163.
- Papsidero LD, Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM.** A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer Res* 1980; 40: 2428-33.
- Zezeror EG, Severin ES.** Prostatic Kallikreins, sex hormones and insulin-like growth factors: complex of male and female regulatory elements in health and carcinogenesis, *Vest Ros Akad. Med. Nank* 1999; 3: 49-56.
- Clements J, Mukhtar A.** Glandular Kallikreins and prostate-specific antigen are expressed in the human endometrium. *J Clin Endocr Metab* 1994; 78: 1536-9.
- Yu H, Diamandis EP, Sutherland DJ.** Immunoreactive Prostate-specific antigen levels in female and male breast tumors and its association with steroid hormone receptors and patient age. *Clin Biochem* 1994; 27: 75-9.
- Levesque MA, Yu H, D'Costa M, Diamandis EP.** Prostate specific antigen expression by various tumors. *J Clin Lab Anal* 1995;9:123-8
- Holmes GF, Eisele DW, Rosenthal D, Westra WH.** PSA immunoreactivity in a parotid oncocytoma: a diagnostic pitfall in discriminating primary parotid neoplasms from metastatic prostate cancer. *Diagn Cytopath* 1998; 19: 221-5.
- Perimenis P, Markou SA, Barbalias G.** Prostate-specific antigen test: Operating characteristics and assessment criteria in the diagnosis of prostatic cancer. *Urol Int* 1992; 48: 171-4.
- Stamey TA, Yang N, Hay Mc Neal JE, Freiha FS, Redwine E.** Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *New Engl J Med* 1987; 317: 906-16.
- Benson MC, Whang IS, Pantuck A, Ring K, Kaplan SA, Olsson CA, Cooney WH.** Prostate specific antigen, density, a measure of
- Guess HA, Heyse JF, Gormley GJ.** The effect of finasteride on prostate-specific antigen in men with benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 1993; 22: 31-7.
- Dalton DL.** Elevated serum prostate-specific antigen due to acute bacterial prostatitis. *Urology* 1989; 33:465.
- Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS, Catalona WJ, Ratliff TL.** Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate-specific antigen levels. *J Urol* 1995; 154:407-13.
- Semjonow A, Roth S, Hamm M, Rathert P.** Nontraumatic elevation of prostate specific antigen following cardiac surgery and extracorporeal cardiopulmonary bypass. *J Urol* 1996; 155: 295-6.
- Tchetgen MB, Song JT, Strawderman M, Jacobsen SJ, Oesterling JE.** Ejaculation increases the serum prostate specific antigen concentration. *Urology* 1996; 47: 511-6.
- Stamey TA, Kabalin JN, Mc Neal JE, Johnstone IM, Freiha F, Redwine EA, Yang N.** Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1989; 141: 1076-85.
- Oesterling JE, Rice DC, Glenski WJ, Bergstralh EJ.** Effect of cystoscopy, prostate biopsy and transurethral resection of prostate on serum prostate - specific antigen concentration. *Urology* 1993; 42: 276-82.
- Coker CB, Coptcoat MJ, Mulvin D, Cuomo A, Scott N, Sherwood R.** The release of free prostate specific antigen into the circulation during transurethral resection of the prostate: Kinetics and interaction with serum protease inhibitors. *Br J Urol* 1998; 81: 105-8.
- Stenman VH, Leinonen J, Aefthan H, Rannikos, Tuhkanen K, Alfthan O.** A complex between prostate specific antigen and a1 - antichymotrypsin is the major form of prostate specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. *Cancer Res* 1991; 51: 222-6.
- Mettlin CJ, Murphy GP, Ho R, Menck HR.** The National Cancer Database report on logitudinal observations on prostate cancer. *Cancer* 1996; 77: 2162-6.
- Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB.** Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of non- palpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 1994; 271: 368-74.
- Pound CR, Partin AW, Epstein JI, Walsh PC.** Prostate specific antigen following anatomical radical retropubic prostatectomy pattern of recurrence and cancer control. *Urol Clin N Amor*1997; 24: 395-406.
- Gann PH, Hennekens CH, Stampfer MJ.** A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostatic cancer. *JAMA* 1995; 273: 289-94.

33. **Ravery V, Boccon - Gibod L.** Free / total prostate specific antigen ratio hopes and controversies. *Eur Urol* 1997; 31: 385-8.
34. **Mettlin C, Chesley AE, Murphy GP, Bartsch G, Toi A, Bahnson R, Church P.** Association of free PSA percent, total PSA, age and gland volume in the detection of prostate cancer. *Prostate* 1999; 39: 153-8.
35. **Sokoll LJ, Bruzek DJ, Cox JL, Partin AW, Chan DW, Merris DL, Yeung KK, Allard WJ.** Is complexed PSA alone clinically useful? *J Urol* 1998; 159: 234, abstract 895.
36. **Pannek J, Subong EN, Jones KA, Marschke PLS, Epstein JI, Chan D, Carter HB, Luderer AA, Partin AW.** The role of free / total prostate specific antigen ratio in the prediction of final pathologic stage for men with clinically localized prostate cancer. *Urology* 1996; 48: 51-4.
37. **Scher HI, Kelly WK.** The flutamide withdrawal syndrome: its impact on clinical trials in hormone - refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1566-77.
38. **Danella J, Steckl J, Dorey F.** Detectable prostate specific antigen levels following radical prostatectomy: relationship of doubling time to clinical outcome. *J Urol* 1993; 149: 447A, abstract 938.
39. **American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel:** Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1997; 37: 1035.
40. **Bostwick DG, Brawer MK.** Prostatic intra-epithelial neoplasia and early invasion in prostate cancer. *Cancer* 1987; 59: 788-94.
41. **Porter JR, Brawer MK.** Prostatic intraepithelial neoplasia and prostate specific antigen. *World J Urol* 1993; 11: 196-200.
42. **Ramos CG, Carvahal GF, Mager DE, Haberer B, Catalona WJ.** The effect of high grade prostatic intraepithelial neoplasia on serum total and percentage of free prostate specific antigen levels. *J Urol* 1999; 162: 1587-90.
43. **Katz AE, Olsson CA, Raffo AJ, Camac Perlman H, Seaman E, O'Toole KM, Mc Mahon D, Benson MC, Buttyan R.** Molecular staging of prostate cancer with the use of an enhanced reverse transcriptase PCR assay. *Urology* 1994; 43: 765-75.
44. **Deguchi T, Doi T, Ehara H, Ito S, Takahashi Y, Nishino Y, Fujihira S, Kawamura T, Komeda H, Horie M.** Detection of micrometastatic prostate cancer cells in lymph nodes by reverse transcriptase - polymerase chain reaction. *Cancer Res* 1993; 53: 5350-4.

ΑΦΙΕΡΩΜΑ

Η ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΕΝΤΟΠΙΣΜΕΝΟΥ ΣΤΟΝ ΠΡΟΣΤΑΤΗ ΚΑΡΚΙΝΟ ΑΝΑΜΟΝΗ & ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ - ΡΙΖΙΚΗ ΠΡΟΣΤΑΤΕΚΤΟΜΗ

ΠΕΤΡΟΣ ΠΕΡΙΜΕΝΗΣ

ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΥΡΟΛΟΓΙΑΣ, ΙΑΤΡΙΚΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΠΑΤΡΩΝ

Περίληψη

Για την αντιμετώπιση του εντοπισμένου στον προστάτη καρκίνο υπάρχει ένα φάσμα εναλλακτικών λύσεων. Η αναμονή και παρακολούθηση των ασθενών χωρίς χορήγηση θεραπείας είναι μέτρο που εφαρμόζεται σε ηλικιωμένους άνδρες, με καρκίνους καλής διαφοροποίησης και ιδιαίτερα όταν συνυπάρχουν προβλήματα υγείας που επηρεάζουν την γενική τους κατάσταση. Ειδικά σε άνδρες μεγαλύτερους των 75 χρόνων συστήνεται αναμονή και παρακολούθηση ανεξάρτητα από τον βαθμό διαφοροποίησης της νόσου.

Η ριζική προστατεκτομή, υπερηβικό, περινεϊκά ή λαπαροσκοπικά, συστήνεται σε άνδρες με προσδόκιμο επι-

Abstract

There is a wide spectrum of therapeutic alternatives for the management of localized prostate cancer. Watchful waiting appears to be the proper kind of treatment for the older men with well differentiated tumors and poor general condition. Especially for men older than 75, this management is recommended even for tumors poorly differentiated.

The radical prostatectomy, suprapubic, perineal or laparoscopic, is indicated in patients with an expected survival for at least 10 years, because of the significant morbidity and the natural history of the disease. Its results are satisfactory for well differentiated tumors, (86% radical

Στόχος της αντιμετώπισης του αρρώστου με εντοπισμένο στον προστάτη καρκίνο είναι η απόλυτη θεραπεία. Έτσι δικαιολογείται και ο όρος "ριζική" σαν πρόθεμα των θεραπευτικών επιλογών που μπορούν να γίνουν για αυτά τα στάδια της νόσου. Προϋπόθεση για τέτοιου είδους θεραπεία είναι η ύπαρξη ενός προσδόκιμου επιβίωσης τουλάχιστον 10 χρόνων. Γιατί οι άρρωστοι με εντοπισμένη στον προστάτη νόσο ακόμη και αν δεν υποβληθούν σε κάποια θεραπεία σπάνια καταλήγουν από την νόσο μέσα σε μερικά χρόνια από την διάγνωση. Έτσι οι πιθανοί κίνδυνοι από τις ριζικές θεραπείες μπορεί να δικαιολογηθούν μόνο σε αρρώστους που έχουν σημαντικό προσδόκιμο επιβίωσης. Με βάση αυτή την κριτική παρατήρηση στα άκρα του φάσματος των θεραπευτικών επιλογών για την εντοπισμένη νόσο, βρίσκονται η ακραία συντηρητική, δηλαδή αναμονή και παρακολούθηση, και η πιο επιθετική, επιλογή που είναι η ριζική προστατεκτομή.

Αναμονή και παρακολούθηση.

Η θεραπευτική εκλογή της αναμονής και παρακολούθησης, εναλλακτική επιλογή αντιμετώπισης για διάφορες νοσολογικές οντότητες, εφαρμόζεται κυρίως σε ηλικιωμένους αρρώστους με καλά διαφοροποιημένους καρκίνους, ιδιαίτερα όταν συνυπάρχουν άλλες νόσοι που επηρεάζουν την γενική κατάστασή τους. Σε αυτές τις περιπτώσεις ο κίνδυνος από τις επιλογές των ριζικών προστατεκτομών φαίνεται να είναι μεγαλύτερος από τους κινδύνους του ίδιου του καρκίνου (1). Οι ασθενείς με καλά διαφοροποιημένη νόσο ανεξάρτητα από την ηλικία τους εκδηλώνουν ανά έτος μεταστατική επιδείνωση με ρυθμό 2.7 ανά 1000 αρρώστους. Ακόμη και στην περίπτωση που οι ριζικές θεραπείες θα απέδιδαν το ιδεώδες 100% της αποτελεσματικότητάς τους, το όφελος που θα είχαν οι νεότεροι στην ηλικία άρρωστοι σε σχέση με την αναμονή και παρακολούθηση δεν θα έφτανε τους 6 μήνες βελτίωσης της επιβίωσης με καλή ποιότητα ζωής (2). Οι άρρωστοι άνω των 75 χρόνων με εντοπισμένη νόσο και άπιο βαθιά διαφοροποίη-

ενδείξεις του σταδίου της νόσου μπορεί να το παραλείψει. Με βάση αυτόν τον ορισμό δεν μπορεί να θεωρείται η επέμβαση ριζική, όταν δεν αφαιρούνται, στην προσπάθεια διατήρησης της σεξουαλικής ικανότητας, τμήματα του προστάτη ή, στην προσπάθεια αποφυγής της ακράτειας, ο κυστικός αυχέννας και μέρος της προστατικής ουρήθρας.

Τα κριτήρια επιλογής αρρώστων για ριζική προστατεκτομή φαίνονται στον Πίνακα 1. Ο αριθμός των ριζικών προστατεκτομών που έγιναν στις ΗΠΑ το 1990 ήταν κατά 5.75 φορές υψηλότερος εκείνου του 1984 (3). Για τη χώρα μας δεν υπάρχουν ανάλογα στοιχεία γιατί οι ριζικές προστατεκτομές εφαρμόζονται την τελευταία 10ετία με ραγδαία αυξανόμενο ρυθμό. Οι αιτίες αυτής της αύξησης φαίνονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 1

Κριτήρια επιλογής αρρώστων για ριζική προστατεκτομή
• Ιστολογική διάγνωση προστατικού καρκίνου.
• Κλινικά εντοπισμένη νόσος (στάδια T1, T2).
• Προσδόκιμο επιβίωσης > 10 χρόνων.
• Ικανοποιητική γενική κατάσταση.
• Εκφρασμένη επιθυμία αρρώστου.

Πίνακας 2

Αιτίες αύξησης ρυθμού εφαρμογής ριζικής προστατεκτομής.

• Ευρεία κλινική εφαρμογή του PSA.
• Πρώιμη διάγνωση του προστατικού καρκίνου.
• Υπεροχή των σταδίων T1, T2.
• Προσδοκία ριζικής θεραπείας.
• Αποδεκτή θνησιμότητα, νοσηρότητα.
• Επιθυμία χειρουργών.
• Επιθυμία αρρώστων.

<p>Πίνακας 3 Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της ριζικής προστατεκτομής</p>
<p>Πλεονεκτήματα</p> <ul style="list-style-type: none"> • Οριστική θεραπεία της εντοπισμένης νόσου. • Οριστική ιστολογική σταδιοποίηση. • Θεραπεία ταυτόχρονης ΚΥΠ. • Αξιοποίηση του ρόλου του PSA(μη ανιχνεύσιμα επίπεδα). • Ελάττωση ανησυχίας αρρώστου. • Εύκολη αντιμετώπιση της υπολειπόμενης νόσου.
<p>Μειονεκτήματα</p> <ul style="list-style-type: none"> • Μεγάλη χειρουργική επέμβαση • Δυνητική θνησιμότητα(<0.1 %) • Δυνητική νοσηρότητα : <ul style="list-style-type: none"> ανικανότητα (>50 %) ακράτεια (>30 %) σοβαρή ακράτεια (<5 %) πνευμονική εμβολή (<1 %) κακώσεις ορθού (<1 %) στενώματα ουρήθρας (<5 %)

Τρόποι ριζικής προστατεκτομής

Η συχνότερα επιχειρούμενη ριζική προστατεκτομή είναι η υπερηβική, εξωπεριτοναϊκή με ή χωρίς αφαίρεση των επιχώριων, έσω λαγονίων λεμφαδένων, με ή χωρίς απόπειρα διατήρησης των νευροαγγειακών δεματίων που συμβάλλουν στην διατήρηση της σεξουαλικής ικανότητας. Επειδή το τελευταίο μπορεί να οδηγήσει σε υπολειπόμενη νόσο μετεγχειρητικά, η νευροπροστατευτική προστατεκτομή πρέπει να επιχειρείται σε άνδρες σεξουαλικά ικανούς, που επιθυμούν την διατήρηση της ικανότητάς τους αναγνωρίζοντας τους κινδύνους μιας "μη ριζικής" χειρουργικής επέμβασης. Επιχειρούνται επίσης σε μικρότερη αλλά αυξανόμενη κλίμακα λαπαροσκοπικές και περινεϊκές προ-

κτομή, εκτιμάται ότι η υπερηβική προστατεκτομή είναι αποτελεσματική στο 86 % των αρρώστων με καλά διαφοροποιημένους όγκους, στο 30 % εκείνων με μέσης διαφοροποίησης όγκους, και στο 5 % εκείνων με φτωχή διαφοροποίηση (2). Αυτό πρακτικά σημαίνει ότι την ριζική υπερηβική προστατεκτομή, αρκετά συχνά, θα ακολουθήσει προφυλακτική ακτινοθεραπεία ή ορμονική αγωγή.

Η χειρουργική θνησιμότητα εκτιμάται ότι ποικίλλει από 0.6 % για την ηλικία των 60 χρόνων μέχρι 0.68 % για την ηλικία των 75 χρόνων (2). Σε μικρότερες σειρές αρρώστων αναφέρεται και θνησιμότητα της τάξης του 1.5 % (4). Σε μία πολύ μεγάλη σειρά αρρώστων η θνησιμότητα μέχρι 1 μήνα μετά την επέμβαση φάνηκε να έχει σχέση με την ηλικία, και ήταν 1% για άνδρες κάτω των 75 χρόνων, και έφτασε το 1.4 % για άνδρες 75-80 χρόνων και το 4.6 % για εκείνους πάνω από 80(3). Όσον αφορά στις άμεσες επιπλοκές, το 72.2 % έχει ομαλή μετεγχειρητική πορεία ένα μήνα μετά την επέμβαση, ενώ το 9.8 % εμφανίζει σοβαρές και το 21.4 % ελαφρότερες επιπλοκές (1). Ανάμεσα στις όψιμες επιπλοκές που καθορίζουν και την ποιότητα ζωής αυτών των αρρώστων, σημαντικότερη είναι η σεξουαλική ανικανότητα που υπερβαίνει το 80 % σε εκείνους που επιχειρήθηκε να διατηρηθεί, χωρίς πάντως αυτό να τους απασχολεί εξαιρετικά (5,6). Η ακράτεια σε βαθμό που να απαιτεί πάνες εμφανίζεται στο 24-47 % των αρρώστων (5,6) ενώ στενώματα του κυστικού αυχένα στο 20 % (6).

Λαπαροσκοπική προστατεκτομή: Η αρχικά θεωρούμενη "υπερβολική" ιδέα μοιάζει τώρα να είναι ο ελκυστικός τρόπος προστατεκτομής του άμεσου μέλλοντος. Για μια επέμβαση όπως η ριζική προστατεκτομή, που όπως είναι αποδεκτό είναι υπεύθυνη για σημαντική νοσηρότητα και επιπλοκές, η λαπαροσκόπηση μπορεί να θεωρηθεί χρήσιμη όχι μόνο για την καλύτερη μετεγχειρητική κατάσταση αλλά και γιατί επιτρέπει καλύτερη θεώρηση και προστασία των περιπροστατικών αγγειακών, μυϊκών και νευροαγγειακών ιστών.

Χωρίς να υπερέχει της υπερηβικής προστατεκτομής

μή κριθεί απαραίτητη τότε προηγείται λαπαροσκοπικά.

Η περινεϊκή προστατεκτομή, τεχνική με ιδιαιτερότητες και μεγαλύτερες τεχνικές απαιτήσεις, φαίνεται να υπερέχει της υπερηβικής και της λαπαροσκοπικής προστατεκτομής όσον αφορά στα ογκολογικά αποτελέσματα, και της υπερηβικής όσον αφορά στον χρόνο νοσηλείας και την παραμονή του καθετήρα (8). Η υπεροχή της όσον αφορά στα ογκολογικά αποτελέσματα μάλλον οφείλεται στο γεγονός ότι οι άρρωστοι που υποβάλλονται σε περινεϊκή προστατεκτομή είναι προεγχειρητικά άρρωστοι χαμηλότερου ογκολογικού κινδύνου, άρα έχουν επιλεγεί ανάμεσα στους αρρώστους που πρόκειται να υποβληθούν σε ριζική προστατεκτομή.

Συμπερασματικά, οι περισσότεροι ερευνητές θεωρούν ότι η ριζική προστατεκτομή προσφέρει την καλύτερη προοπτική θεραπείας του εντοπισμένου καρκίνου του προστάτη. Πολλές φορές η αποτυχία της προστατεκτομής οφείλεται στην αδυναμία ακρίβειας της προεγχειρητικής διαδικασίας σταδιοποίησης με αποτέλεσμα η τελική νόσος να αποδεικνύεται ότι είναι πιο προχωρημένου σταδίου από ό,τι θεωρήθηκε προεγχειρητικά. Μέχρι να υπάρξουν διαφωτιστικά συμπεράσματα από τυχαίοποιημένες μελέτες σύγκρισης της ριζικής προστατεκτομής και της αναμονής με παρακολούθηση, η ριζική προστατεκτομή θα αποτελέσει ρεαλιστική προοπτική θεραπείας του εντοπισμένου προστατικού καρκίνου σε νεότερης ηλικίας άνδρες με προσδόκιμο επιβίωσης τουλάχιστον 10 χρόνων. Είναι σωστό αυτοί οι άρρωστοι να ενημερώνονται για τους πιθανούς κινδύνους και επιπλοκές, και για τις άλλες πιθανές θεραπευτικές τους επιλογές.

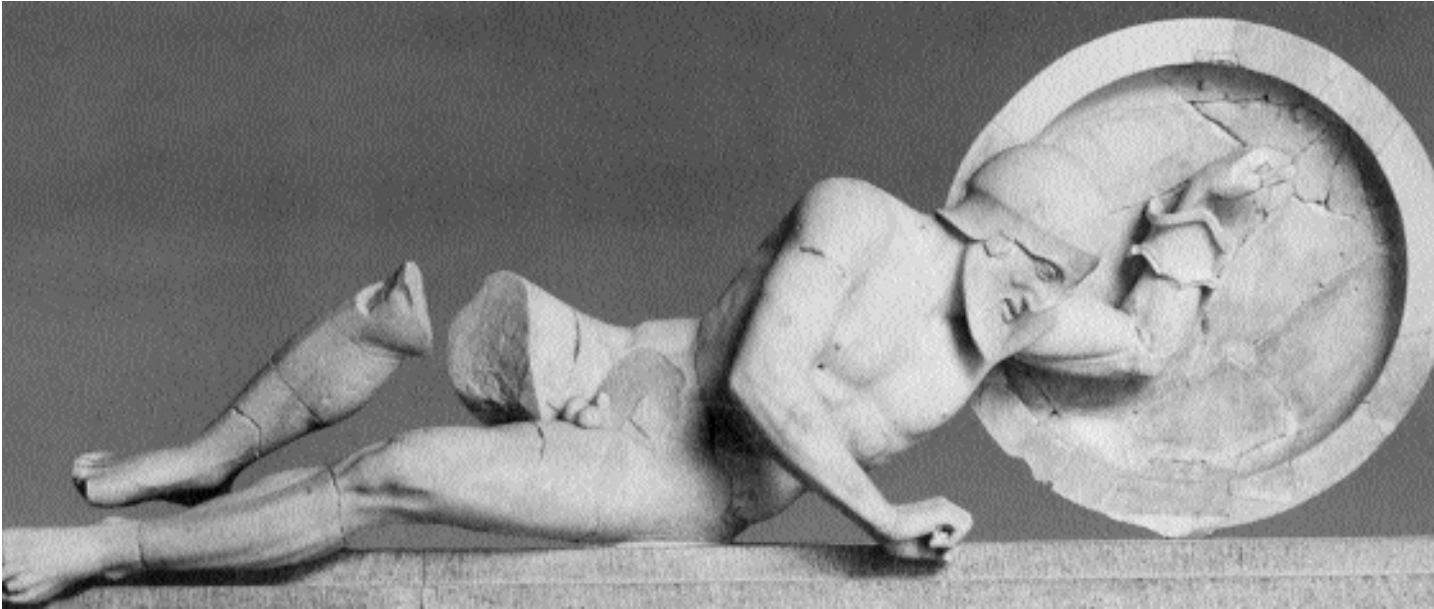
Βιβλιογραφία

1. **Dilliogluligil O, Leibman BD, Leibman NS, Kattan MW, Rosas AL, Scardino PT.** Risk factors for complications and morbidity after radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 1997; 157:1760-7.
2. **Fleming C, Wasson SH, Albertsen PC, Barry MS, Wennberg SE,** for the Prostate patient outcome research team. A decision analysis of alternative treatment strategies for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1993; 269: 2650-8.
3. **Ly-Vao GL, McLerran D, Wasson J, Wennberg JE** for the prostate patient outcomes research team. An assessment of radical prostatectomy. *JAMA* 1993; 269: 2633-6.
4. **Davidson PJT, Van de Ouden D, Schroeder FH.** Radical prostatectomy: Prospective assessment of mortality and morbidity. *Eur Urol* 1996; 29: 168-73.
5. **Bates TS, Wright MPJ, Gillatt DA.** Prevalence and impact of incontinence and impotence following total prostatectomy assessed anonymously by the ICS-male questionnaire. *Eur Urol* 1998; 33: 165-9.
6. **Jonler M, Messing EM, Rhodes PR, Bruskewitz RC.** Sequelae of radical prostatectomy. *Br J Urol* 1994; 74: 352-8
7. **Guillonnet B, Vallancien G.** Laparoscopic radical prostatectomy the Montsouris experience. *J Urol* 2000; 163: 418-422.
8. **Parra RO, Isorna S, Perez MG, Cummings JM, Boullier JA.** Radical perineal prostatectomy without pelvic lymphadenectomy: selection criteria and early result. *J Urol* 1996; 155: 612-615.

4^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΑΝΔΡΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

10-12 ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ 2000 - ΞΕΝΟΔΟΧΕΙΟ ΔΙΒΑΝΙ-CARAVEL

Το Αβέβαιο Μέλλον του Άνδρα



Στόχος του Συνεδρίου είναι να περιγράψει, να φωτίσει και να αναπτύξει την πορεία του άρρενος και τα προβλήματα που παρουσιάζονται από τη σύλληψη μέχρι το γήρας.

Θ Ε Μ Α Τ Α

- Γενετήσια έκφραση
- Φυλετική διαφοροποίηση, ενήβωση και διαταραχές
- Stress και αναπαραγωγή στον άνδρα