

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Β' ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ «ΣΙΣΜΑΝΟΓΛΕΙΟ»
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Χ. ΔΕΛΗΒΕΛΙΩΤΗΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΤΟΥ PSA DENSITY ΜΕ ΔΙΑΚΟΙΛΙΑΚΟ
ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ, ΔΙΟΡΘΙΚΟ
ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ ΚΑΙ ΑΞΟΝΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ
ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥ ΜΕ ΤΟ PSA DENSITY ΤΟΥ
ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΜΑΤΟΣ ΡΙΖΙΚΗΣ ΠΡΟΣΤΑΤΕΚΤΟΜΗΣ
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

ΑΔΑΜ Α. ΖΑΡΚΑΔΟΥΛΙΑΣ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ ΟΥΡΟΛΟΓΟΣ

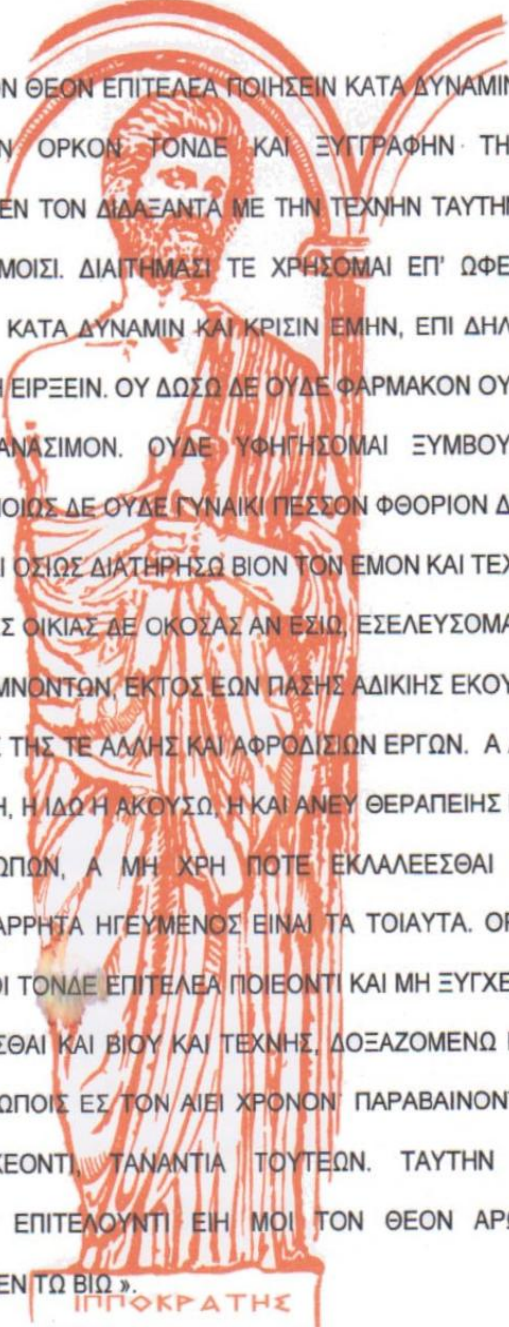
ΑΘΗΝΑ 2016

ΕΘΝΙΚΟΝ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ



ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

**ΕΚ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟΥ ΟΡΚΟΥ
ΚΕΙΜΕΝΟ**



« ΟΜΝΥΜΙ ΤΟΝ ΘΕΟΝ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ
ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ.
ΗΓΗΣΕΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΣΚΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ
ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ. ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ
ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗΣΕΙ
ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ ΕΙΡΞΕΙΝ. ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ
ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ. ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ
ΤΟΙΗΝΔΕ. ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ.
ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ
ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΙΩ, ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ'
ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ
ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ. Α Δ' ΑΝ
ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ, Η ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΗΣ ΚΑΤΑ
ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ ΕΞΩ,
ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ
ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ
ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ, ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ
ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ
ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΕΟΝΤΙ, ΤΑΝΑΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ. ΤΑΥΤΗΝ ΤΗΝ
ΕΠΑΓΓΕΛΙΑΝ ΕΠΙΤΕΛΟΥΝΤΙ ΕΙΗ ΜΟΙ ΤΟΝ ΘΕΟΝ ΑΡΩΓΟΝ
ΚΤΗΣΑΣΘΑΙ ΕΝ ΤΩ ΒΙΩ ».

ΙΠΠΟΚΡΑΤΗΣ

Στοιχεία Διδακτορικής Διατριβής

Ημερομηνία αίτησης εκπόνησης Διδακτορικής Διατριβής: 6/3/2009

Ημερομηνία ορισμού 3μελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 23/4/2009

Μέλη της 3μελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

- 1) Χαράλαμπος Δεληβελιώτης**, Καθηγητής Ουρολογίας Ε.Κ.Π.Α.
- 2) Μιχαήλ Χρυσοφός**, Αναπληρωτής Καθηγητής Ουρολογίας Ε.Κ.Π.Α.
(Επιβλέπων)
- 3) Ανδρέας Σκολαρίκος**, Αναπληρωτής Καθηγητής Ουρολογίας Ε.Κ.Π.Α.

Ημερομηνία ορισμού του θέματος της Διδακτορικής Διατριβής: 21/9/2009

Ημερομηνία καταθέσεως της Διδακτορικής Διατριβής: 18/5/2016

Μέλη της 7μελούς Εξεταστικής Επιτροπής:

- 1) Χαράλαμπος Δεληβελιώτης**, Καθηγητής Ουρολογίας Ε.Κ.Π.Α.
- 2) Μιχαήλ Χρυσοφός**, Αναπληρωτής Καθηγητής Ουρολογίας Ε.Κ.Π.Α.
(Επιβλέπων)
- 3) Ανδρέας Σκολαρίκος**, Αναπληρωτής Καθηγητής Ουρολογίας Ε.Κ.Π.Α.
- 4) Ι. Βαρκαράκης**, Αναπληρωτής Καθηγητής Ουρολογίας Ε.Κ.Π.Α.
- 5) Η. Μητσογιάννης**, Επίκουρος Καθηγητής Ουρολογίας Ε.Κ.Π.Α.
- 6) Α. Παπατσώρης**, Επίκουρος Καθηγητής Ουρολογίας Ε.Κ.Π.Α.
- 7) Ι. Αδαμάκης**, Επίκουρος Καθηγητής Ουρολογίας Ε.Κ.Π.Α.

Πρόεδρος της Ιατρικής Σχολής του Ε.Κ.Π.Α.: Καθηγητής Πέτρος Π.
Σφηκάκης

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η εκπόνηση κάθε διδακτορικής διατριβής είναι το αποτέλεσμα μιας προσπάθειας που προϋποθέτει τη συνεργασία πολλών ανθρώπων. Έτσι, με την ολοκλήρωση της διδακτορικής μου διατριβής, θα ήθελα να απευθύνω ένα μεγάλο και ολόψυχο ευχαριστώ στους ανθρώπους, οι οποίοι στάθηκαν αρωγοί στην επίπονη προσπάθειά μου και αποτέλεσαν τους καθοδηγητές και τους συμβούλους μου.

Θα ήθελα κατ' αρχάς να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στον Καθηγητή Ουρολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών κ. Χ. Δεληβελιώτη και μέλος της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής, για την εμπιστοσύνη του και ταυτόχρονα την τιμή που μου έκανε, δίνοντάς μου την ευκαιρία εκπόνησης της παρούσας διατριβής. Τον ευχαριστώ ιδιαίτερα επίσης για τη στήριξη, την παρότρυνση και την επιμονή του στην ολοκλήρωσή της, ιδίως κατά τις δύσκολες στιγμές, που αναπόφευκτα παρουσιάζονται κατά τη διάρκεια εκπόνησης μιας διδακτορικής διατριβής.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους Αναπληρωτές Καθηγητές Ουρολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών κ. Μ. Χρυσόφο, επιβλέποντα και μέλος της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής και κ. Α. Σκολαρίκο, μέλος της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής, για την ουσιαστική βοήθεια και τις διευκολύνσεις, τις οποίες μου παρείχαν αφειδώς κατά την εκπόνηση της διατριβής. Τους ευχαριστώ ιδιαίτερα για την καθοδήγηση, τις πολύτιμες συμβουλές και την ηθική τους παρότρυνση σε όλη τη διάρκεια της διατριβής.

Θα ήθελα επίσης να εκφράσω την απεριόριστη ευγνωμοσύνη μου στον Αναπληρωτή Καθηγητή Ουρολογίας κ. Ι. Βαρκαράκη, ο οποίος ήταν ο κύριος υπεύθυνος όλης αυτής της προσπάθειας. Η εμπειρία του και οι γνώσεις του συνέβαλαν ουσιαστικά στην ολοκλήρωση της διατριβής αυτής. Η συμβολή του ήταν καθοριστική σε όλους τους τομείς της έρευνας και ειδικά στο σχεδιασμό της ερευνητικής εργασίας, στην αξιολόγηση των επιστημονικών δεδομένων της μελέτης και στη συγγραφή των επιστημονικών δημοσιεύσεων – ανακοινώσεων, αλλά και της διδακτορικής διατριβής.

Στο σημείο αυτό, ιδιαίτερα θερμές ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω στο Διευθυντή της Ουρολογικής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου «Αμαλία

Φλέμιγκ» και πρώτο μου Δάσκαλο στην Ουρολογία, κ. Ν. Αντωνίου, για την πολύτιμη βοήθειά και συμπαράστασή του κατά τη διάρκεια της εκπόνησης αυτής της διατριβής. Σε αυτόν εξάλλου οφείλω την αρχική παρότρυνση και ώθηση για την εκπόνηση από μέρους μου μιας διδακτορικής διατριβής.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ θα ήθελα να απευθύνω και στους συναδέλφους Ουρολόγους κ.κ. Α. Μπουρδούμη και Ε. Χατζηδαρέλη, για την πολύτιμη βοήθειά που μου παρείχαν στη συλλογή των δεδομένων αυτής της ερευνητικής εργασίας. Αισθάνομαι επίσης την ανάγκη να ευχαριστήσω καθέναν ξεχωριστά από το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό της Β' Πανεπιστημιακής Ουρολογικής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου «Σισμανόγλειο», καθώς και από το Γενικό Νοσοκομείο Μελισσίων «Αμαλία Φλέμιγκ», χωρίς τη συμβολή των οποίων, θα ήταν αδύνατη η διεξαγωγή της παρούσας μελέτης.

Τελειώνοντας, θα ήθελα να εκφράσω πολλές ευχαριστίες στους δικούς μου ανθρώπους: στους γονείς και στον αδελφό μου Θανάση, Μαρία και Ηρακλή, στη γυναίκα μου Νικολέτα και στον μικρό μου γιο Θανάση, για την υπομονή τους, την αγάπη τους και την αμέριστη συμπαράστασή τους. Και πάνω από όλα θα ήθελα να αφιερώσω την προσπάθεια αυτή στην ιερή μνήμη της ιατρού αδελφής μου Έφης, η οποία τόσο πρόωρα και ξαφνικά έφυγε από κοντά μας.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Προσωπικά στοιχεία

Όνομα	Αδάμ
Επίθετο	Ζαρκαδούλιας
Όνομα πατρός	Αθανάσιος
Ημερομηνία γέννησης	24/3/1977
Τόπος γέννησης	Αθήνα
Τόπος κατοικίας	Θεσσαλονίκη
Τηλέφωνα	6947773511, 2313028056
E-mail	adamzarkadoulia@yahoo.gr

Σπουδές

2012	Clinical Fellow στο Τμήμα Ουρολογίας του Manchester Royal Infirmary στο Μάντσεστερ του Ηνωμένου Βασιλείου
2011-2012	Μετεκπαίδευση με την υποτροφία «Α. Δεληβελιώτης» της Ελληνικής Ουρολογικής Εταιρείας στο Τμήμα Ουρολογίας του Royal Free Hospital στο Λονδίνου του Ηνωμένου Βασιλείου
2009- σήμερα	Υποψήφιος Διδάκτορας Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
1995-2002	Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, (Βαθμός πτυχίου: 6,98 - 'Λίαν Καλώς')
1994-1995	Τμήμα Βιολογίας, Σχολής Θετικών Επιστημών Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

Επαγγελματική εμπειρία

2014- σήμερα	Επικουρικός Επιμελητής Β' στην Ουρολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Καβάλας
--------------	---

2013-2014	Επικουρικός Επιμελητής Β' στη Β' Ουρολογική Κλινική του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης στο Νοσοκομείο Παπαγεωργίου
2012	Clinical Fellow στο Τμήμα Ουρολογίας του Manchester Royal Infirmary στο Μάντσεστερ του Ηνωμένου Βασιλείου
2011-2012	Μετεκπαίδευση με την υποτροφία «Α. Δεληβελιώτης» της Ελληνικής Ουρολογικής Εταιρείας στο Τμήμα Ουρολογίας του Royal Free Hospital στο Λονδίνου του Ηνωμένου Βασιλείου
2006-2010	Ειδίκευση στην Ουρολογία στην Ουρολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Μελισσίων «Αμαλία Φλέμιγκ»
2004-2005	Ειδίκευση στη Γενική Χειρουργική στη Χειρουργική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Γιαννιτσών
2002-2003	Ιατρός υπόχρεος υπηρεσίας υπαίθρου στο Περιφερειακό Ιατρείο Άσπρου του Κέντρου Υγείας Σκύδρας, στο Νομό Πέλλας
2002	Τρίμηνη ειδίκευση στην Παθολογική, στη Χειρουργική και στην Καρδιολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Έδεσσας

Διακρίσεις – Τίτλοι

2011	Μέλος του European Board of Urology
2010	Πρωτεύσας υπότροφος της Ελληνικής Ουρολογικής Εταιρείας για το έτος 2010 με την υποτροφία «Α. Δεληβελιώτης»

Ερευνητική δραστηριότητα

2014	Συμμετοχή στην πολυκεντρική μελέτη PROSPER “A Multinational, Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide in Patients With Nonmetastatic Castration Resistant Prostate Cancer”
------	--

- 2009-σήμερα Υποψήφιος Διδάκτορας του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών με θέμα «Υπολογισμός του PSA density με διακοιλιακό υπερηχογράφημα, διορθικό υπερηχογράφημα και αξονική τομογραφία και συσχέτισή του με το PSA density του παρασκευάσματος ριζικής προστατεκτομής σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη»
- 2007-2010 Συμμετοχή σε Ευρωπαϊκή, πολυεθνική και πολυκεντρική κλινική δοκιμή με τίτλο «Μια φάσης IIIb τυχαιοποιημένη μελέτη της διαλείπουσας έναντι συνεχούς θεραπείας στέρησης ανδρογόνων χρησιμοποιώντας ELIGARD® 22,5 mg σε 3-μηνών εναπόθεση, σε ασθενείς με υποτροπιάζοντα και τοπικά προχωρημένο καρκίνο του προστάτη οι οποίοι ανταποκρίνονται σε τέτοια θεραπεία»

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	Σελ
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ	2
1. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ	2
2. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	5
α. Ηλικία	5
β. Φυλή	5
γ. Κληρονομικότητα	5
δ. Γονιδιακοί παράγοντες	6
ε. Φλεγμονή – Λοιμώξεις	7
στ. Άλλοι παράγοντες	7
3. ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ	8
4. ΣΤΑΔΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ	12
5. ΔΙΑΓΝΩΣΗ	15
α. Screening για τον καρκίνο του προστάτη	15
β. Δακτυλική εξέταση προστάτη	17
γ. Διορθικό υπερηχογράφημα	19
δ. Ειδικό Προστατικό Αντιγόνο (PSA)	23
ε. Παράγωγα του PSA και οι μοριακές του μορφές	28
i. Προσαρμοσμένο στην ηλικία PSA	29
ii. Πυκνότητα του PSA (PSA density)	31
iii. Ταχύτητα αύξησης του PSA (PSA velocity)	33
iv. Λόγος ελεύθερου/ολικό PSA (ratio free/total PSA, %fPSA)	36
v. Ισομορφές και πρόδρομα μόρια του PSA	39
στ. Βιοψία προστάτη	42
6. ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ	47
α. Δακτυλική εξέταση του προστάτη	48
β. Ειδικό προστατικό αντιγόνο (PSA)	48
γ. Βιοψία προστάτη	51
δ. Απεικονιστικές μέθοδοι	53
7. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΝΤΟΠΙΣΜΕΝΗΣ ΝΟΣΟΥ	56
α. Συντηρητική αντιμετώπιση	57
β. Ριζική προστατεκτομή	63

γ. Ακτινοθεραπεία	69
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	73
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	74
2. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	76
α. Πληθυσμός της μελέτης	76
β. Κριτήρια εισόδου και αποκλεισμού από τη μελέτη	77
γ. Τεχνικές – μετρήσεις του όγκου του προστάτη	78
δ. Στατιστική ανάλυση	79
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	81
4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	85
5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	95
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	96
SUMMARY	98
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	99

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

1. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Ο καρκίνος του προστάτη είναι από τους πιο σημαντικούς καρκίνους στον άνδρα. Σε παγκόσμια κλίμακα αποτελεί τον δεύτερο σε συχνότητα διάγνωσης καρκίνο στους άνδρες (15%) μετά τον καρκίνο του πνεύμονα (16,7%) και την πέμπτη αιτία θανάτου από καρκίνο στους άνδρες (6,6%) μετά τον καρκίνο του πνεύμονα (23,6%), τον καρκίνο του ήπατος (11,2%), του στομάχου (10,1%) και του καρκίνου του παχέος εντέρου και του ορθού (8%)¹. Περίπου 1,1 εκατομμύριο άνδρες σε όλο τον κόσμο διαγνώστηκαν με καρκίνο του προστάτη το έτος 2012, με το 70% αυτών να παρατηρείται στις πιο αναπτυγμένες περιοχές του πλανήτη¹. Τα στατιστικά αυτά όμως είναι λίγο διαφορετικά σε ότι αφορά την Ευρώπη, τόσο στη σειρά συχνότητας, όσο και στα ίδια τα ποσοστά. Έτσι, ειδικότερα στην Ευρώπη και για το ίδιο πάντα έτος (2012), ο καρκίνος του προστάτη ήταν ο συχνότερος νέος διαγιγνώσκόμενος καρκίνος στους άνδρες (22,8%), με δεύτερο τον καρκίνο του πνεύμονα (15,9%) και τρίτο τον ορθοκολικό καρκίνο (13,2%), αλλά και η τρίτη αιτία θανάτου από καρκίνο (9,5%), μετά τον καρκίνο του πνεύμονα (26,1%) και τον καρκίνο του παχέος εντέρου και του ορθού (11,6%) (πιν. 1)².

Estimated numbers of new cancer cases and deaths from cancer (thousands), age-standardised rates (ASRs) (per 100,000) by sex and cancer site in Europe in 2012.

	Incidence						Mortality					
	Both sexes		Male		Female		Both sexes		Male		Female	
	Cases	ASR (E)	Cases	ASR (E)	Cases	ASR (E)	Deaths	ASR (E)	Deaths	ASR (E)	Deaths	ASR (E)
Oral cavity and pharynx	99.6	11.0	73.9	18.2	25.8	4.9	43.7	4.7	34.2	8.4	9.4	1.6
Oesophagus	45.9	4.7	35.1	8.4	10.8	1.8	39.5	3.9	30.3	7.1	9.2	1.4
Stomach	139.6	13.7	84.2	19.5	55.4	9.3	107.3	10.3	63.6	14.6	43.7	7.0
Colon and rectum	446.8	43.5	241.6	55.7	205.2	34.7	214.7	19.5	113.2	25.2	101.5	15.4
Liver	63.4	6.2	42.8	10.0	20.6	3.3	62.1	5.9	39.9	9.1	22.2	3.4
Gallbladder	29.7	2.7	11.9	2.7	17.9	2.8	20.9	1.9	7.9	1.8	13.0	2.0
Pancreas	103.8	10.1	51.9	12.1	51.8	8.3	104.5	9.9	52.6	12.2	51.9	8.1
Larynx	39.9	4.4	36	8.8	3.9	0.8	19.8	2.1	18.1	4.3	1.7	0.3
Lung	409.9	41.9	290.7	68.3	119.2	21.6	353.5	35.2	254.4	59.1	99.0	17.2
Melanoma of skin	100.3	11.1	47.2	11.4	53.1	11.0	22.2	2.3	12.1	2.8	10.1	1.8
Breast					463.8	94.2					131.2	23.1
Cervix uteri					58.3	13.4					24.4	4.9
Corpus uteri					98.9	19.3					23.7	3.9
Ovary					65.5	13.1					42.7	7.6
Prostate			416.7	96.0					92.2	19.3		
Testis			21.5	5.8					1.6	0.4		
Kidney	115.2	12.1	71.7	17.2	43.4	8.1	49.0	4.7	31.3	7.2	17.7	2.8
Bladder	151.2	14.4	118.3	26.9	32.9	5.3	52.4	4.5	39.5	8.5	12.9	1.8
Brain, nervous system	57.1	6.6	30.7	7.8	26.4	5.6	45.0	4.9	24.6	6.0	20.4	4.0
Thyroid	52.9	6.3	12.3	3.1	40.7	9.3	6.3	0.6	2.1	0.5	4.3	0.7
Hodgkin lymphoma	17.6	2.3	9.3	2.5	8.3	2.1	4.6	0.5	2.6	0.6	2.0	0.4
Non-Hodgkin lymphoma	93.4	9.8	49.5	11.9	43.9	8.0	37.9	3.5	20.3	4.6	17.5	2.7
Multiple myeloma	38.9	3.8	20.5	4.7	18.4	3.1	24.3	2.2	12.2	2.7	12.1	1.8
Leukaemia	82.3	8.8	46.4	11.3	35.9	6.9	53.8	5.1	29.5	6.7	24.3	3.9
All sites but non-melanoma skin cancers	3439.6	355.7	1829.1	429.9	1610.5	306.3	1754.6	168.0	975.9	222.6	778.6	128.8

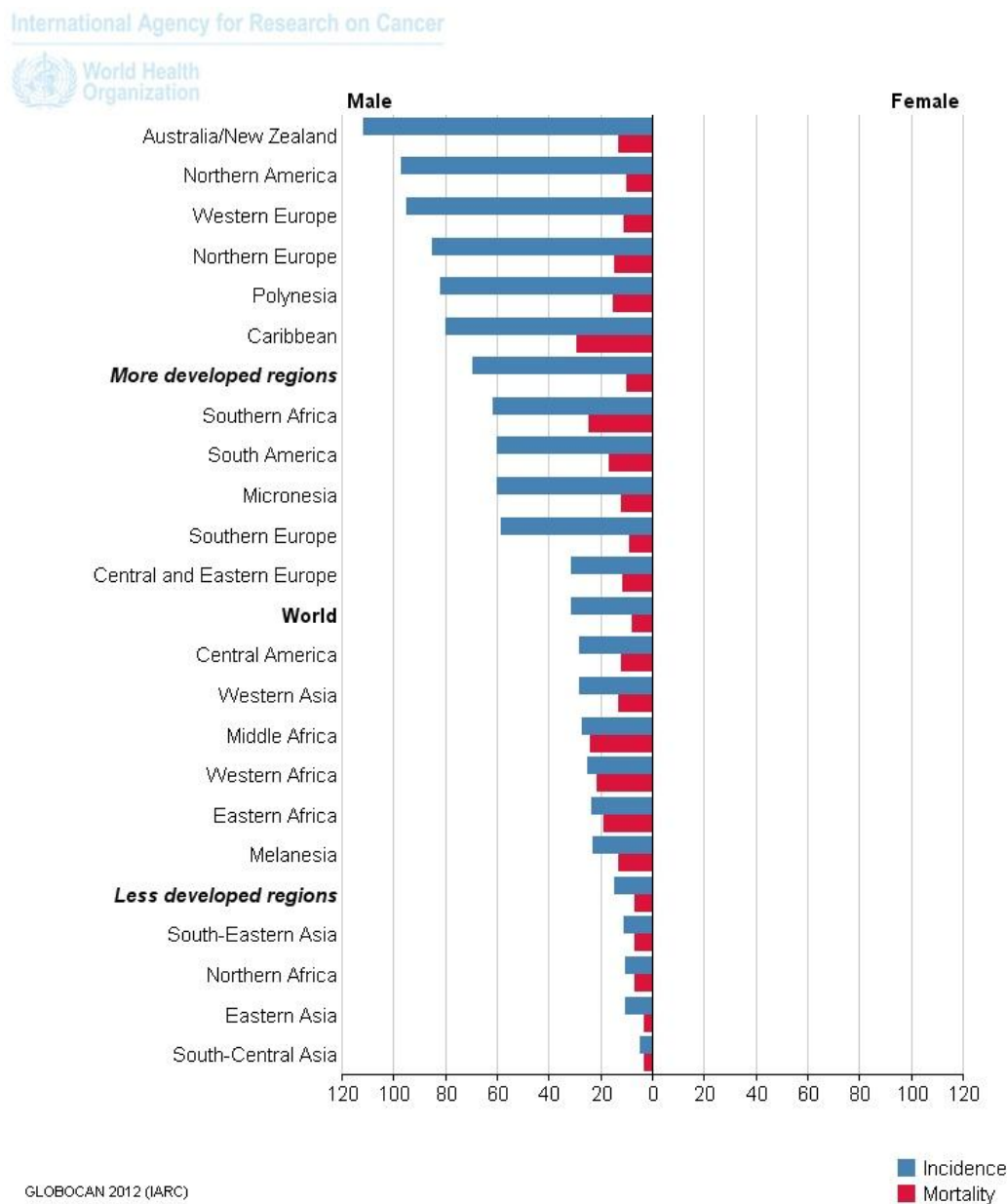
Πιν. 1. Εκτιμώμενη επίπτωση και θνητότητα του καρκίνου του προστάτη για το έτος 2012 στην Ευρώπη².

Ο καρκίνος του προστάτη είναι μια νόσος της προχωρημένης ηλικίας, η οποία σπάνια διαγιγνώσκεται σε ασθενείς νεότερους των 50 ετών³. Η μέση ηλικία κατά τη διάγνωση είναι τα 68 έτη και η πλειοψηφία των ασθενών (63%) διαγιγνώσκονται μετά τα 65 έτη, ενώ η επίπτωσή της αυξάνει κατακόρυφα μετά από αυτή⁴.

Η επίπτωση του καρκίνου του προστάτη δεν είναι σταθερή σε όλες τις περιοχές του κόσμου, αλλά εμφανίζει μεγάλες αποκλίσεις με τα υψηλότερα ποσοστά διάγνωσης να καταγράφονται κυρίως στις περισσότερο αναπτυγμένες περιοχές όπως η Ωκεανία, η Βόρεια Αμερική και η Βορειοδυτική Ευρώπη, αλλά και σε ορισμένες λιγότερο αναπτυγμένες περιοχές όπως η Καραϊβική και η Νότια και Κεντρική Αφρική, ενώ από την άλλη τα χαμηλότερα ποσοστά διάγνωσης παρατηρούνται στην Ασία¹. Πιο συγκεκριμένα, ο εκτιμώμενος κίνδυνος εμφάνισης της νόσου τυποποιημένος ως προς την ηλικία (estimated age-standardised incidence rate – ASIR) ποικίλλει από 111,6/100.000 στην Αυστραλία και στη Ν. Ζηλανδία έως 4,5/100.000 στη Νότια και Κεντρική Ασία (εικ. 1)¹. Ως πιθανές αιτίες για τις μεγάλες αυτές διαφορές τις επίπτωσης που καταγράφονται ανά τον κόσμο έχουν προταθεί η διαφορετική ενημέρωση των ανδρών για τον καρκίνο του προστάτη, καθώς και η δυνατότητα πρόσβασης τους σε μονάδες υγείας για την πρόληψη και την έγκαιρη διάγνωση της νόσου, οι διαφορετικές πολιτικές προσυμπτωματικού ελέγχου μεταξύ των χωρών, η διαφορετική ηλικιακή κατανομή των πληθυσμών, η εκτεταμένη χρήση της διουρηθρικής προστατεκτομής, γονιδιακοί λόγοι και περιβαλλοντικοί παράγοντες⁵⁻⁹.

Σε αντίθεση με την επίπτωση, η θνητότητα από τον καρκίνο του προστάτη δεν ακολουθεί την ίδια γεωγραφική κατανομή και κυρίως την ίδια ποικιλία. Έτσι, τα μεγαλύτερα ποσοστά θανάτων από καρκίνο του προστάτη εμφανίζονται κυρίως στις λιγότερο αναπτυγμένες περιοχές της γης και πιο συγκεκριμένα κυρίως σε μαύρους άνδρες της Καραϊβικής και της υποσαχάριας Αφρικής, ενώ τα μικρότερα σε Ασιάτες και ενδιάμεσα σε κατοίκους της Αμερικής, της Ωκεανίας και της Ευρώπης¹. Όσον αφορά στην ποικιλία ο εκτιμώμενος κίνδυνος θανάτου από τη νόσο τυποποιημένος κατά την ηλικία (estimated age-standardised mortality rate – ASMR) ποικίλλει από 29/100.000 στην Καραϊβική και στην υποσαχάρια Αφρική έως 2,9/100.000 στην Ασία (εικ. 1)¹. Παρά την είσοδο του PSA στην καθημερινή κλινική πράξη

ως εργαλείου για την έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη και την διάγνωση ασθενών σε χαμηλότερο στάδιο της νόσου, οι νέες και πιο επιθετικές μορφές θεραπείας, όπου αυτές εφαρμόζονται και η διαφορά στην επίπτωση της νόσου, είναι οι πιθανότερες αιτίες της διακύμανσης της θνητότητας από προστατικό καρκίνο στον πλανήτη⁹.



Εικ. 1. Εκτιμώμενη επίπτωση και θνητότητα του καρκίνου του προστάτη τυποποιημένη ως προς την ηλικία για το έτος 2012 σε παγκόσμιο επίπεδο¹.

2. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Οι ακριβείς αιτίες που οδηγούν στην εξαλλαγή του προστατικού κυττάρου σε καρκινικό και στη συνέχεια τον χωρίς έλεγχο πολλαπλασιασμό του και την περαιτέρω εξέλιξη της νόσου δεν είναι απολύτως γνωστές. Ο καρκίνος του προστάτη είναι μάλλον το αποτέλεσμα ενός συνδυασμού παραγόντων κινδύνου.

α. Ηλικία

Με βάση τα αποτελέσματα παθολογοανατομικών μελετών η ανάπτυξη του καρκίνου του προστάτη είναι αναπόδεικτα το αποτέλεσμα της προόδου της ηλικίας. Έτσι, ενώ σε νεκροτομικές μελέτες ασυμπτωματικών ανδρών κατά την 5^η και 6^η δεκαετία της ζωής τους, λανθάνων καρκίνος του προστάτη διαπιστώνεται σε ποσοστό 29%, τα αντίστοιχα ποσοστά αυξάνονται κατακόρυφα στις επόμενες δεκαετίες (50% κατά την 7^η και 70% κατά την 8^η δεκαετία της ζωής)^{10,11}. Από την άλλη, ένα ποσοστό 6% Ιαπώνων ανδρών στην 3^η δεκαετία της ζωής τους, οι οποίοι έχασαν τη ζωή τους από άσχετα με τον καρκίνο του προστάτη αίτια, εμφάνιζαν ιστολογικά ευρήματα συμβατά με καρκίνο του προστάτη κατά τη νεκροτομή, γεγονός που δείχνει ότι η ανεύρεση λανθάνοντος καρκίνου του προστάτη αυξάνει με την ηλικία, ενώ δεν φαίνεται να επηρεάζεται από τη φυλή ή τη χώρα διαβίωσης¹².

β. Φυλή

Σε αντίθεση με τον λανθάνοντα καρκίνο του προστάτη, η επίπτωση και η θνητότητα του καρκίνου του προστάτη, όταν διορθωθεί ως προς την ηλικία, εμφανίζει διαφορές μεταξύ ανδρών διαφορετικών φυλών και εθνικών ομάδων, με τα υψηλότερα ποσοστά κινδύνου εμφάνισης της νόσου σε μαύρους άνδρες της Καραϊβικής και της υποσαχάριας Αφρικής και τα χαμηλότερα σε Ασιάτες¹.

γ. Κληρονομικότητα

Η κληρονομικότητα και το οικογενειακό ιστορικό για καρκίνο του προστάτη είναι ο τρίτος μετά την ηλικία και τη φυλή τεκμηριωμένος παράγοντας κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του προστάτη. Έτσι, ο σχετικός κίνδυνος αυτός αυξάνεται με το είδος της συγγένειας (1^{ου} ή 2^{ου} βαθμού, αδελφός ή πατέρας), με τον αριθμό των νοσούντων συγγενών και την ηλικία των συγγενών όταν αυτοί διαγνώστηκαν¹³ (πιν. 2).

Ο καρκίνος του προστάτη εμφανίζεται με τρεις φαινότυπους: τον σποραδικό, τον οικογενή και το κληρονομικό, ο οποίος είναι ουσιαστικά μια υποομάδα του οικογενή. Η σποραδική μορφή της νόσου εμφανίζεται σε ασθενείς με αρνητικό οικογενειακό ιστορικό και αποτελεί το 85% των καρκίνων του προστάτη που διαγιγνώσκονται. Ο οικογενής καρκίνος του προστάτη ορίζεται ως ο καρκίνος που διαγιγνώσκεται σε ασθενείς με τουλάχιστον ένα συγγενή με ιστορικό καρκίνου του προστάτη, ενώ η κληρονομική μορφή της νόσου είναι αυτή στην οποία παρατηρείται καρκίνος του προστάτη σε τρεις διαδοχικές γενιές ή σε τουλάχιστον τρεις συγγενείς ή σε τουλάχιστον δυο συγγενείς οι οποίοι όμως διαγνώστηκαν σε ηλικία μικρότερη των 55 ετών¹⁴.

ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΠΡΟΣΤΑΤΗ	ΣΧΕΤΙΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΝΟΣΟΥ	95% Confidence Interval
Κανένας	1	
Πατέρας	2,17	1,90-2,49
Αδελφός	3,37	2,97-3,83
2ου βαθμού συγγενής	1,68	1,07-2,64
2 ή περισσότεροι 1ου βαθμού συγγενείς	5,08	3,31-7,79
1ου βαθμού συγγενής, ηλικία < 65 έτη κατά τη διάγνωση	3,34	2,64-4,23

Πιν.2. Οικογενειακό ιστορικό καρκίνου προστάτη και σχετικός κίνδυνος εμφάνισης της νόσου

δ. Γονιδιακοί παράγοντες

Υπάρχουν διάφορες μελέτες που έχουν ανακαλύψει γονιδιακές θέσεις, οι οποίες συσχετίζονται με τον καρκίνο του προστάτη και κυρίως με την κληρονομική μορφή του. Τα γονίδια αυτά κωδικοποιούν διαμεσολαβητές της φλεγμονής (*MIC1*, *MSR1*), αντιοξειδωτικές ουσίες (*MSR1*, *PON1*), επιδιορθωτές του DNA (*OGG*, *CHEK2*, *BRCA2*) και ένζυμα που προάγουν την απόπτωση (*RNaseL*). Από τα γονίδια αυτά το καλύτερα μελετημένο είναι το *HPC1* (hereditary prostate cancer 1) το οποίο κωδικοποιεί το *RNaseL*, ένα ένζυμο με αντι-ϊκές και αποπτωτικές ιδιότητες. Μεταλλάξεις και

αδρανοποίηση του γονιδίου αυτού έχουν αναγνωριστεί σε οικογένειες με κληρονομικό καρκίνο του προστάτη. Οι αλλαγές αυτές έχουν ως αποτέλεσμα μειωμένη δραστηριότητα του ενζύμου RNaseL που συνεπάγεται ελαττωμένη απόπτωση και τελικά συνάθροιση γενετικών βλαβών και ελλειμμάτων που οδηγούν σε καρκίνο. Ήδη πολλές μελέτες βρίσκονται σε εξέλιξη και είναι πιθανό στο μέλλον να οδηγήσουν στην αναγνώριση και άλλων γονιδίων¹⁵.

ε. Φλεγμονή – Λοιμώξεις

Η συσχέτιση της χρόνιας φλεγμονής με διάφορους καρκίνους (π.χ. των φλεγμονωδών νόσων του εντέρου με τον ορθοκολικό καρκίνο, του ιού της ηπατίτιδας C με το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα και της σχιστοσωμίας με τον καρκίνο της κύστεως), είναι πλέον τεκμηριωμένη¹⁶. Σε μια πρόσφατη ανασκόπηση επιδημιολογικών, γενετικών, ιστολογικών/παθολογοανατομικών και πειραματικών μελετών σε ζώα, συμπεραίνεται ότι υπάρχουν ενδείξεις ότι η χρόνια φλεγμονή, είτε με τη μορφή λοιμώξεων, ή διαιτητικών παραγόντων, ορμονικών μεταβολών και διάφορων περιβαλλοντικών παραγόντων, σε συνδυασμό με την ελαττωμένη κυτταρική άμυνα, παίζει σημαντικό ρόλο στην καρκινογένεση και στην εξέλιξη του καρκίνου του προστάτη, κάτι το οποίο θα πρέπει να τεκμηριωθεί και να επιβεβαιωθεί σε μελλοντικές καλά σχεδιασμένες μελέτες¹⁷.

στ. Άλλοι παράγοντες

Αυξημένα επίπεδα του Insulin-like growth factor – 1 (IGF-1), ενός πεπτιδίου που προάγει την ανάπτυξη κατά την παιδική και εφηβική ηλικία, έχει βρεθεί ότι προάγει επίσης τον πολλαπλασιασμό και αναστέλλει την απόπτωση φυσιολογικών και καρκινικών προστατικών κυττάρων *in vitro*¹⁸. Σε μια μελέτη με 3700 άνδρες με καρκίνο του προστάτη και 5200 μάρτυρες, διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης του IGF-1 στον ορό και του καρκίνου του προστάτη και πιο συγκεκριμένα οι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα IGF-1 εμφάνιζαν 1,4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του προστάτη¹⁹.

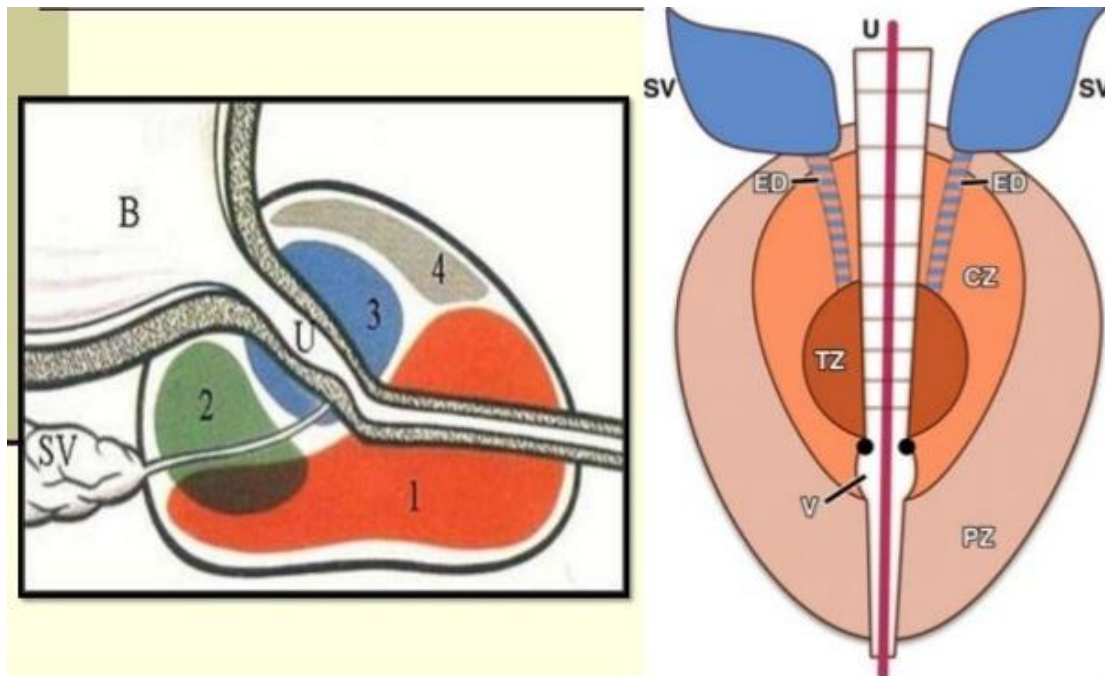
Με βάση το γεγονός ότι η επίπτωση του λανθάνοντος καρκίνου του προστάτη είναι παρόμοια στις διάφορες περιοχές του κόσμου, ενώ η αντίστοιχη του κλινικού καρκίνου εμφανίζει γεωγραφικές διακυμάνσεις¹,

καθώς και με βάση το ότι οι μετανάστες πρώτης γενιάς από την Ασία, μια περιοχή με χαμηλή επίπτωση κλινικού καρκίνου του προστάτη, στις ΗΠΑ, εμφανίζουν παρόμοια συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του προστάτη συγκριτικά με τους γηγενείς κατοίκους των ΗΠΑ²⁰, πιθανολογείται ότι κάποιος περιβαλλοντικός παράγοντας και κυρίως η διατροφή, ίσως ευθύνεται για αυτό. Η πλούσια διατροφή σε λιπαρά και κυρίως κορεσμένα λιπαρά από τη μια και η χαμηλή σε κορεσμένα λιπαρά μεσογειακή δίαιτα από την άλλη, έχουν αποτελέσει τα αντικείμενα πολλών μελετών σχετικά με το αν συσχετίζονται με τον καρκίνο του προστάτη, με αντιφατικά όμως αποτελέσματα²¹⁻²³.

3. ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ

Το 95% των καρκίνων του προστάτη αφορούν σε αδενοκαρκινώματα, με τις υπόλοιπες περιπτώσεις να αποτελούν πρωτοπαθή ουροθηλιακά καρκινώματα (1-4%), μεσεγχυματογενείς όγκους – ραβδομυοσάρκωμα κυρίως στην παιδική ηλικία και λειομυοσάρκωμα στους ενήλικες – (0,1-0,2%) και δευτεροπαθείς ή μεταστατικούς όγκους²⁴.

Σε ποσοστό 85% ο καρκίνος του προστάτη εντοπίζεται στην περιφερική ζώνη, με το υπόλοιπο 15% να ανιχνεύεται κυρίως στη μεταβατική ζώνη, αλλά και στην κεντρική ζώνη, σύμφωνα με την ιστολογική διαίρεση και τις ανατομικές ζώνες του προστάτη κατά τον McNeal²⁴⁻²⁶ (εικ. 2). Επίσης, είναι πολυεστιακό σε περισσότερο από 85% των περιπτώσεων²⁵.



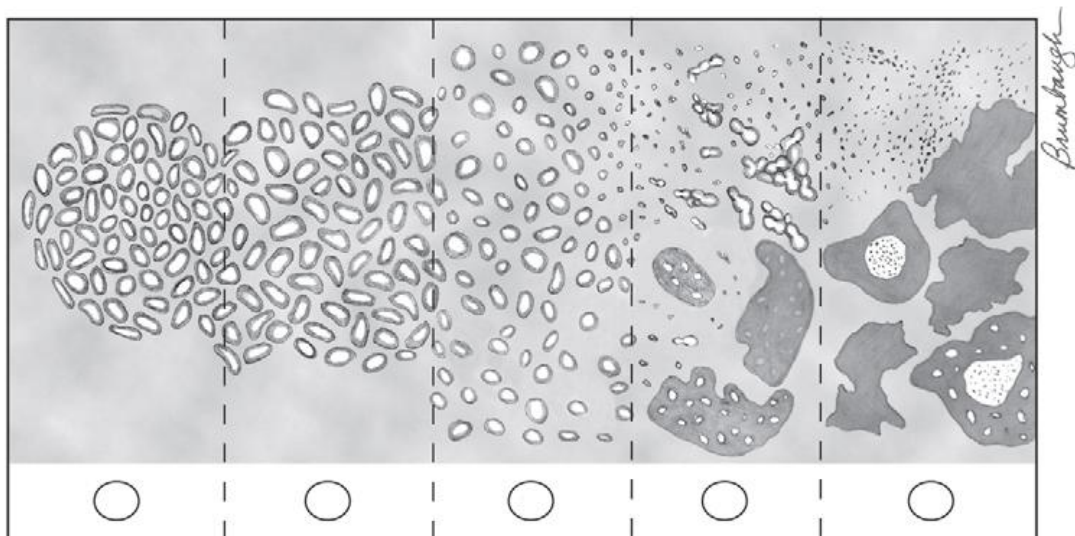
Εικ. 2. Ανατομικές ζώνες του προστάτη κατά τον McNeal.

1,PZ: Περιφερική Ζώνη, 2, CZ: Κεντρική Ζώνη, 3,TZ:, Μεταβατική Ζώνη, 4: Πρόσθιο Ινομυώδες Στρώμα, U: Ουρήθρα, SV: Σπερματοδόχες κύστεις, B: Ουροδόχος κύστη, ED: Εκσπερματιστικοί πόροι.

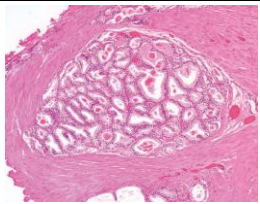
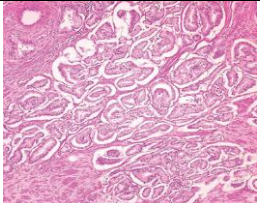
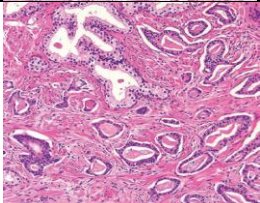
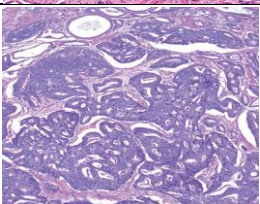
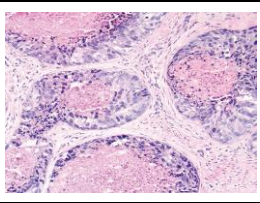
Τα βασικά κύτταρα (stem cells) των προστατικών λοβίων θεωρούνται ως το σημείο προέλευσης του καρκίνου του προστάτη²⁷. Η προστατική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (prostatic intraepithelial neoplasia – PIN) χαρακτηρίζεται από προστατικά λόβια ή πόρους με καλοήγη αρχιτεκτονική, αλλά με κυτταρολογική ατυπία, χωρίς όμως διάσπαση της βασικής μεμβράνης²⁷. Η PIN διακρίνεται στη χαμηλόβαθμη (Low Grade PIN), η οποία δεν θα πρέπει να αναφέρεται από τον παθολογοανατόμο στην ιστολογική έκθεση της δια βελόνης βιοψίας του προστάτη, λόγω του χαμηλού κινδύνου ανίχνευσης καρκίνου σε επαναληπτική βιοψία, αλλά και λόγω της πτωχής της μεταβλητότητας μεταξύ παθολογοανατόμων (interobserver variability)²⁸ και στην υψηλόβαθμη PIN (High Grade PIN). Η επίπτωση της υψηλόβαθμης PIN σε βιοψίες προστάτη είναι περίπου 5-8%²⁸, με τον κίνδυνο διάγνωσης καρκίνου του προστάτη σε επόμενη βιοψία να κυμαίνεται από 16% έως 44,6%²⁴. Η υψηλόβαθμη PIN αποτελεί μια πρόδρομη αλλοίωση σε πολλές περιπτώσεις αδενοκαρκινωμάτων του προστάτη, αν και η παρουσία της δεν είναι απαραίτητη για την έναρξη της καρκινογένεσης²⁴. Η παρουσία μιας μόνο

εστίας υψηλοβαθμης PIN στη δια βελόνας βιοψία προστάτη δεν θα πρέπει να ακολουθείται από επαναληπτική βιοψία²⁸. Αντίθετα, η παρουσία πολυεστιακής HGPIN θα πρέπει να οδηγεί σε επανάληψη της βιοψίας του προστάτη, λόγω του ελαφρά αυξημένου κινδύνου διάγνωσης καρκίνου σε επαναληπτική βιοψία, σύμφωνα και με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ουρολογικής Εταιρείας^{29,30}.

Το διηθητικό αδενοκαρκίνωμα του προστάτη χαρακτηρίζεται από τη διάσπαση της βασικής μεμβράνης και αλλαγές της αρχιτεκτονικής των προστατικών λοβίων και πόρων. Οι παρατηρούμενες αυτές αλλαγές δεν είναι ίδιες σε όλους τους καρκίνους του προστάτη και αυτό προσδίδει τη μεγάλη ετερογένεια σε αυτό το είδος του καρκίνου, η οποία μεταφράζεται στην ποικίλη βιολογική συμπεριφορά του. Έτσι, με βάση αυτές τις αλλαγές και συνεπώς τα διάφορα σχέδια ανάπτυξης, διακρίνονται διαφορετικοί βαθμοί κακοήθειας (grade) του καρκίνου του προστάτη. Το ευρύτερα χρησιμοποιούμενο σύστημα ταξινόμησης του βαθμού κακοήθειας του προστατικού καρκίνου είναι το Gleason score. Αυτό δεν λαμβάνει υπόψη τα κυτταρολογικά χαρακτηριστικά των κυττάρων του νεοπλάσματος, αλλά μόνο τις αλλαγές των αδενίων παρατηρούμενες σε χαμηλή μεγέθυνση. Οι αλλαγές αυτές βαθμονομούνται σε μια κλίμακα από το 1 έως το 5, με το 1 να αντιστοιχεί στο καλύτερο και το 5 στο χειρότερο διαφοροποιημένο σχέδιο ανάπτυξης και αποτελούν το Gleason grade (εικ.3, πιν. 3).



Εικ.3. Σχηματική αναπαράσταση της αρχιτεκτονικής ανάπτυξης του καρκίνου του προστάτη σύμφωνα με το σύστημα Gleason

Grade 1	Καλά περιγεγραμμένο οζίδιο από διακριτούς, ομοιόμορφους, στρογγυλούς και μεσαίου μεγέθους αδένες	
Grade 2	Σχετικά καλά περιγεγραμμένο οζίδιο με ελάχιστη διήθηση στο όριο του όγκου, με όχι τόσο ομοιόμορφους και πιο χαλαρά διατεταγμένους αδένες συγκριτικά με το προηγούμενο σχέδιο ανάπτυξης	
Grade 3	Διακριτοί αδένες, μικρότερου μεγέθους συγκριτικά με τα προηγούμενα 2 σχέδια ανάπτυξης και παρουσία διηθήσεων μεταξύ των μη νεοπλασματικών προστατικών αδενίων	
Grade 4	Μεγάλοι ανώμαλοι ηθμοειδείς αδένες, με κακά διαφοροποιημένο αυλό	
Grade 5	Απουσία αδενικής διαφοροποίησης, παρουσία καρκινώματος τύπου comedo με κεντρική νέκρωση περιβαλλόμενο από ηθμοειδείς, συμπαγείς ή θηλώδεις μάζες.	

Πιν.3. Σταδιοποίηση του βαθμού κακοήθειας του καρκίνου του προστάτη κατά Gleason (τροποποιημένο σύστημα Gleason - 2005 International Society of Urology Pathology).

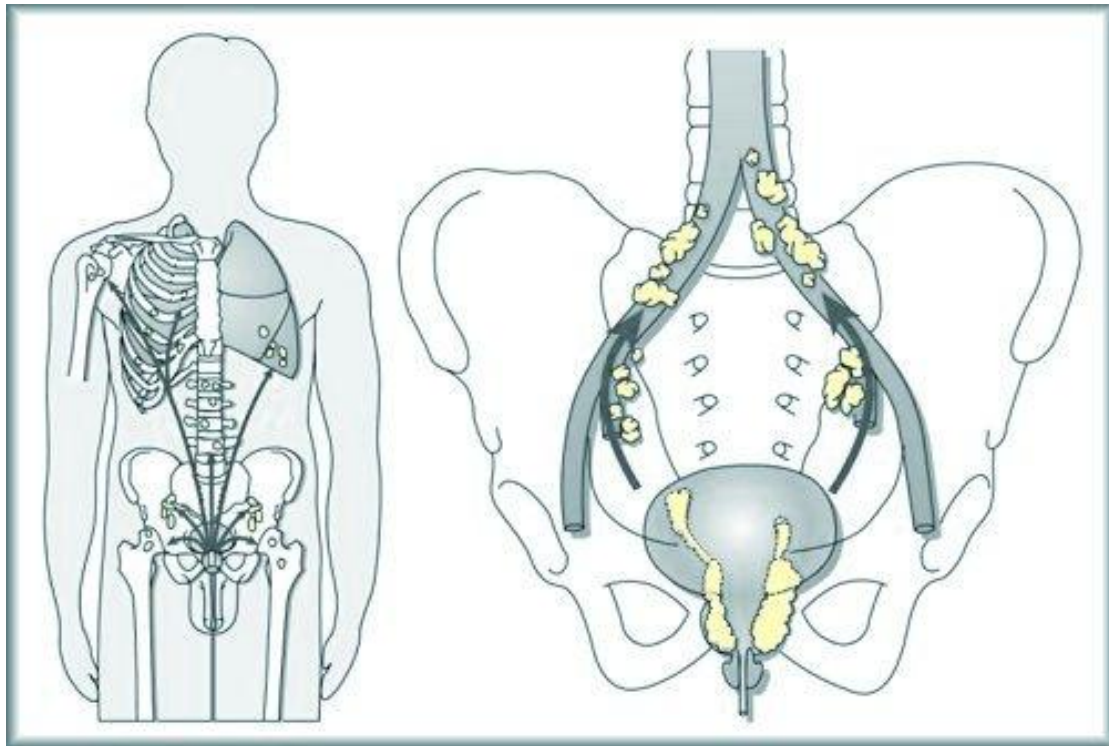
Επειδή όμως ακόμα και μέσα στον ίδιο όγκο σπάνια παρατηρείται ομοιογενής ανάπτυξη του νεοπλασματος και συνήθως διαπιστώνονται περισσότερα από ένα σχέδια ανάπτυξης και μάλιστα σε διάφορα ποσοστά, ο βαθμός κακοήθειας του καρκίνου προσδιορίζεται από το άθροισμα των βαθμών κακοήθειας κατά Gleason του πρωτεύοντος σχεδίου ανάπτυξης, δηλαδή του κυρίαρχου, αυτού που καταλαμβάνει το μεγαλύτερο ποσοστό και του δευτερεύοντος, δηλαδή αυτού με τη δεύτερη μεγαλύτερη έκταση. Ειδικά για τη βιοψία του προστάτη και στην περίπτωση που διαγιγνώσκονται περισσότερα από δυο σχέδια ανάπτυξης, υπάρχει πλέον μια τροποποίηση: το άθροισμα αυτό υπολογίζεται με βάση το βαθμό διαφοροποίησης του πρωτεύοντος σχεδίου και το βαθμό διαφοροποίησης αυτού που εμφανίζει τη

χαμηλότερη διαφοροποίηση, δηλαδή το μεγαλύτερο Gleason grade, ανεξαρτήτως της έκτασης που αυτό καταλαμβάνει. Το άθροισμα αυτό λέγεται Gleason score και μπορεί να πάρει τις τιμές από 2 έως 10, ανάλογα δε με αυτό ο καρκίνος του προστάτη ταξινομείται σε χαμηλού (2-5), μέτριου (6-7) και υψηλού βαθμού κακοήθειας (8-10)²⁴. Το Gleason score διαπιστώθηκε ότι συσχετίζεται καλά με την πρόγνωση των ασθενών με καρκίνο του προστάτη και αν χρησιμοποιηθεί μαζί με το στάδιο της νόσου η προγνωστική του αξία αυξάνεται^{31,32}.

4. ΣΤΑΔΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

Η εξάπλωση του καρκίνου του προστάτη γίνεται τόσο με τοπική επέκταση όσο και μεταστατικά. Μιας και ο προστάτης στερείται ιστολογικά διακεκριμένης κάψας, ο όρος εξωπροστατική επέκταση θα πρέπει να χρησιμοποιείται όταν ο καρκίνος έχει διαπεράσει τον προστάτη και εντοπίζεται στο περιπροστατικό λίπος. Τα σημεία που συνήθως συμβαίνει η εξωπροστατική επέκταση είναι στην οπίσθια και οπισθοπλάγια επιφάνεια του προστάτη και αυτό παρατηρείται μέσω των περινευρικών χώρων. Ο λόγος για αυτό είναι, επειδή τα σημεία αυτά είναι σημεία μειωμένων αντιστάσεων^{24,33}. Η παρουσία περινευριδιακής διήθησης σε παρασκευάσματα ριζικών προστατεκτομών δεν αποτελεί επιβαρυντικό προγνωστικό παράγοντα για βιοχημική υποτροπή³⁴. Περαιτέρω τοπική επέκταση του καρκίνου του προστάτη μπορεί να παρατηρηθεί προς τις σπερματοδόχους κύστες και σπανιότερα την ουροδόχο κύστη και το ορθό²⁴.

Ο καρκίνος του προστάτη δύναται να δώσει μεταστάσεις τόσο στους επιχώριους λεμφαδένες, όσο και σε απομακρυσμένες εστίες (εικ. 4).



Εικ.4. Διασπορά του καρκίνου του προστάτη στους επιχώριους και απομακρυσμένους λεμφαδένες, στα οστά και τους πνεύμονες.

Όσον αφορά στους επιχώριους λεμφαδένες, οι συχνότερες θέσεις εντόπισης είναι οι θυροειδείς λεμφαδένες και οι λεμφαδένες κατά μήκος των έξω λαγόνιων αγγείων (71%), των έσω λαγόνιων αγγείων (16%) και των κοινών λαγόνιων αγγείων (13%). Η σειρά μετάστασης στους επιχώριους λεμφαδένες δεν ακολουθεί υποχρεωτικά το πρότυπο αυτό, καθώς 7-11% των ασθενών με θετικούς λεμφαδένες είχαν θετικούς μόνο τους έσω και τους κοινούς λαγόνιους λεμφαδένες³⁵. Οι πιο συχνές απομακρυσμένες εστίες μετάστασης του καρκίνου του προστάτη είναι τα οστά (84%), οι απομακρυσμένοι λεμφαδένες (10,6%), το ήπαρ (10,2%) και οι πνεύμονες (9,1%)³⁶.

Η σταδιοποίηση οποιουδήποτε καρκίνου, δηλαδή ο καθορισμός της εντόπισης και του μεγέθους του πρωτοπαθούς όγκου καθώς και της έκτασης της εξάπλωσης της νόσου, μπορεί να βασιστεί σε ευρήματα της φυσικής εξέτασης και αποτελέσματα τόσο εργαστηριακών και απεικονιστικών εξετάσεων, όσο και χειρουργικής διερεύνησης. Ειδικά για τον καρκίνο του προστάτη το σύστημα σταδιοποίησης που χρησιμοποιείται είναι το τροποποιημένο το 2009 σύστημα TNM (πιν.4), το οποίο στηρίζεται στην

έκταση και το μέγεθος του πρωτοπαθούς όγκου (T), στην επέκταση σε επιχώριους λεμφαδένες (N) και στην παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων (M)³⁷.

T - Πρωτοπαθής όγκος	
Tx	Η έκταση και το μέγεθος του πρωτοπαθούς όγκου δεν μπορεί να εκτιμηθεί
T0	Απουσία όγκου
T1	Όγκος που δεν διαπιστώνεται κλινικά (ψηλαφητικά) ή απεικονιστικά
T1a	Όγκος ως τυχαίο ιστολογικό εύρημα μετά από διουρηθρική ή διακυστική προστατεκτομή και που καταλαμβάνει 5% ή λιγότερο του εκτομηθέντος ιστού
T1b	Όγκος ως τυχαίο ιστολογικό εύρημα μετά από διουρηθρική ή διακυστική προστατεκτομή και που καταλαμβάνει περισσότερο από 5% του εκτομηθέντος ιστού
T1c	Όγκος που ανακαλύφθηκε με δια βελόνης βιοψία (πχ λόγω αυξημένης τιμής του PSA)
T2	Όγκος περιορισμένος εντός του προστάτη
T2a	Όγκος που καταλαμβάνει το ήμισυ ή λιγότερο ενός λοβού του προστάτη
T2b	Όγκος που καταλαμβάνει περισσότερο από το μισό του ενός λοβού του προστάτη, όχι όμως και τους δυο λοβούς
T2c	Όγκος που καταλαμβάνει και τους δυο λοβούς του προστάτη
T3	Όγκος που εκτείνεται πέραν της προστατικής κάψας
T3a	Ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη εξωπροστατική επέκταση, συμπεριλαμβανομένης της μικροσκοπικής διήθησης του κυστικού αυχένα
T3b	Όγκος που διηθεί την/τις σπερματοδόχο (-ους) κύστη (-εις)
T4	Όγκος καθηλωμένος ή όγκος που διηθεί γειτονικές δομές άλλες από τις σπερματοδόχους κύστες: τον έξω σφιγκτήρα, το ορθό, τον ανελκτήρα μυ και/ή το πυελικό τοίχωμα
N - επιχώριοι λεμφαδένες	
Nx	Η επέκταση στους επιχώριους λεμφαδένες δεν μπορεί να εκτιμηθεί
N0	Απουσία μετάστασης στους επιχώριους λεμφαδένες
N1	Παρουσία μετάστασης στους επιχώριους λεμφαδένες
M - απομακρυσμένες μεταστάσεις	
Mx	Η παρουσία απομακρυσμένης μετάστασης δεν μπορεί να εκτιμηθεί
M0	Απουσία απομακρυσμένης μετάστασης
M1	Παρουσία απομακρυσμένης μετάστασης
M1a	Μετάσταση σε απομακρυσμένους λεμφαδένες
M1b	Οστικές μεταστάσεις
M1c	Μεταστάσεις σε άλλα όργανα

Πιν.4. TNM Σταδιοποίηση του καρκίνου του προστάτη (τροποποιημένη το 2009).

5.ΔΙΑΓΝΩΣΗ

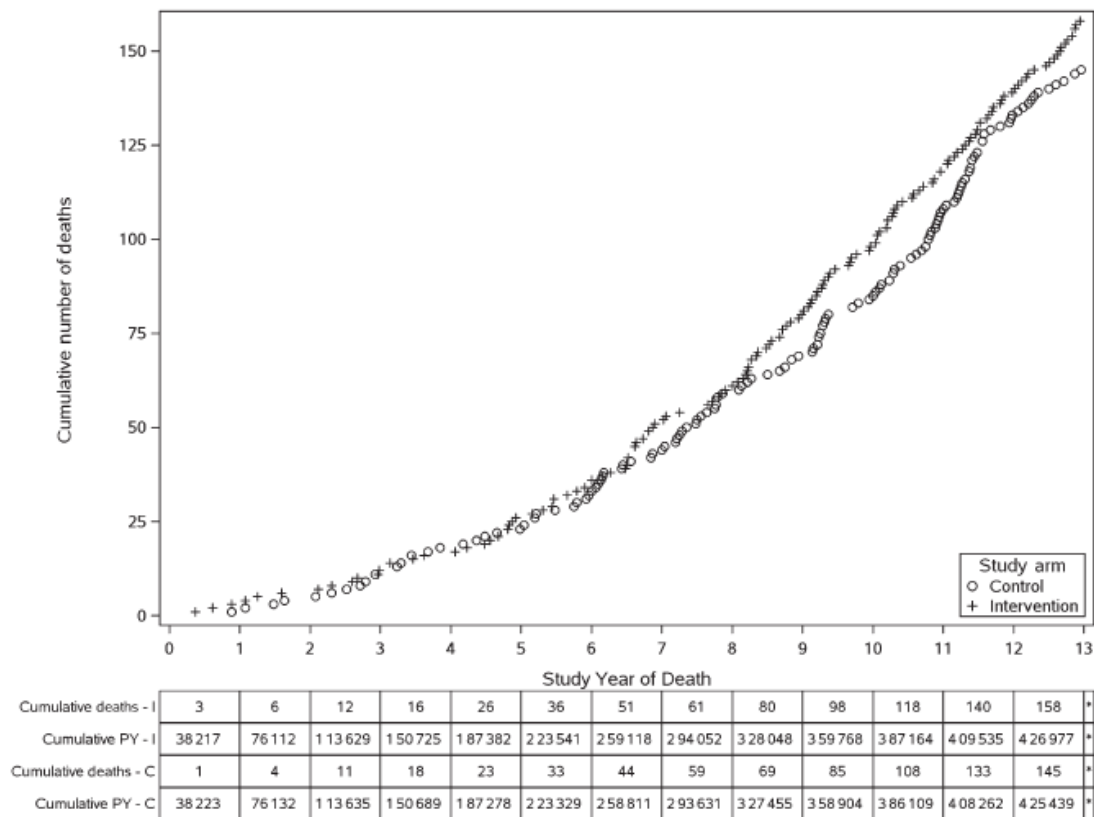
Ο καρκίνος του προστάτη σπανίως προκαλεί συμπτώματα στα αρχικά στάδια της νόσου, όταν η νόσος περιορίζεται στον προστάτη. Αντίθετα, στην τοπικά προχωρημένη και στη μεταστατική νόσο, είναι δυνατό να εμφανίζονται συμπτώματα τόσο από το ουροποιογεννητικό σύστημα (απόφραξη ουρητήρων που μπορεί να φτάσει ως και νεφρική ανεπάρκεια, συμπτώματα από το κατώτερο ουροποιητικό – lower urinary tract symptoms [LUTS], αιματουρία, αιμοσπερμία, στυτική δυσλειτουργία), όσο και γενικότερα συστηματικά συμπτώματα (κακουχία, απώλεια βάρους, οστικά άλγη, παθολογικά κατάγματα, οιδήματα κάτω άκρων).

α. Screening για τον καρκίνο του προστάτη

Η διάγνωση του καρκίνου του προστάτη σε τοπικά προχωρημένο ή/και μεταστατικό στάδιο έχει μειωθεί τα τελευταία χρόνια και αυτό εν μέρει οφείλεται στην ευρεία χρήση του ειδικού προστατικού αντιγόνου (Prostate Specific Antigen – PSA) ως εργαλείου για τον προληπτικό έλεγχο του καρκίνου του προστάτη³⁸⁻⁴¹. Βάσει αυτού, αντικείμενο μελετών αποτελεί τα τελευταία χρόνια η υπόθεση για το αν ο μαζικός προληπτικός έλεγχος σε ασυμπτωματικούς άνδρες (screening), με τη βοήθεια κυρίως του PSA και της δακτυλικής εξέτασης του προστάτη, θα μπορούσε να μειώσει τη θνητότητα από τον καρκίνο του προστάτη. Τα αποτελέσματα μέχρι στιγμής είναι αντικρουόμενα⁴²⁻⁴⁶.

Δύο μεγάλες, πολυκεντρικές, προοπτικές, τυχαιοποιημένες μελέτες, η Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial από τις ΗΠΑ και η European Randomized Screening for Prostate Cancer (ERSPC) από την Ευρώπη, ανακοίνωσαν πρόσφατα τα επικαιροποιημένα αποτελέσματά τους^{42,43}. Η PLCO συμπεριέλαβε 76.685 άνδρες ηλικίας 55-74 ετών από 10 κέντρα, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν είτε σε οργανωμένο προληπτικό έλεγχο, που συμπεριελάμβανε ετήσια δακτυλική εξέταση του προστάτη για 4 χρόνια και ετήσιο έλεγχο PSA για 6 χρόνια, ή σε ευκαιριακό προληπτικό έλεγχο. Με δεδομένα από το 92% των συμμετεχόντων με παρακολούθηση δεκαετίας και το 57% αυτών με παρακολούθηση 13 ετών, τα κύρια συμπεράσματα της μελέτης είναι ότι η επίπτωση του καρκίνου του προστάτη ήταν αυξημένη κατά 12% στην ομάδα οργανωμένου screening σε σύγκριση με την ομάδα ευκαιριακού screening και ότι η θνητότητα του

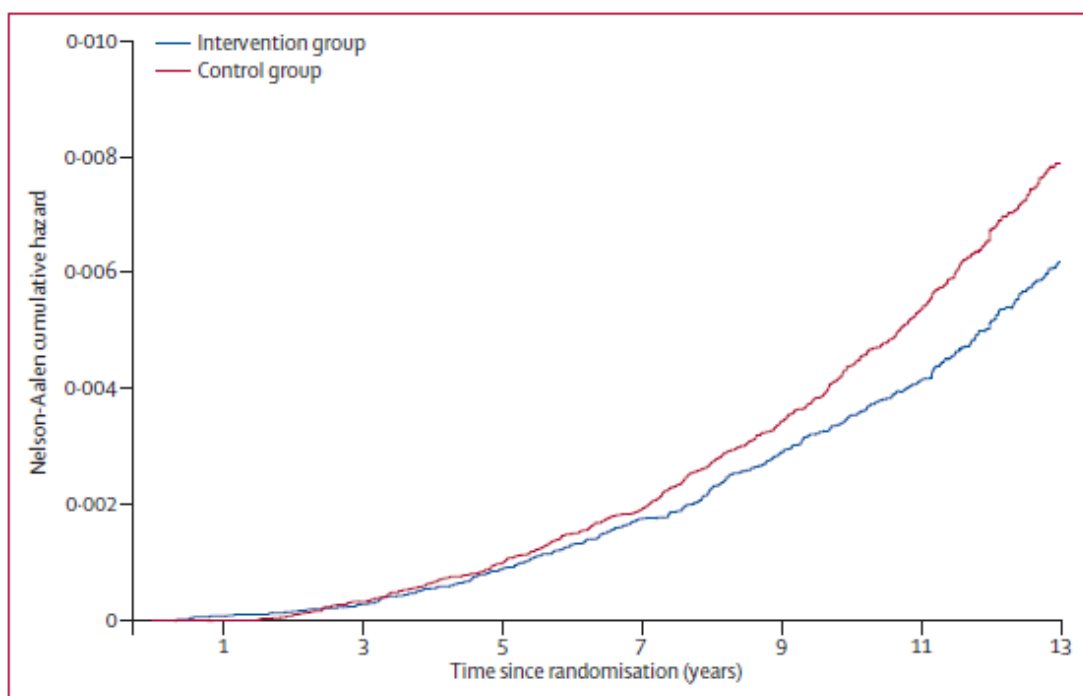
καρκίνου του προστάτη δεν διέφερε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό μεταξύ των δυο ομάδων⁴² (εικ.5).



Εικ.5. Θάνατοι από καρκίνο του προστάτη μεταξύ των ομάδων του οργανωμένου (I) και του ευκαιριακού screening (C) από την PLCO μελέτη⁴².

Η ERSPC μελέτη συμπεριέλαβε 162.388 άνδρες, ηλικίας 55-69 ετών, από 8 ευρωπαϊκές χώρες, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε δυο ομάδες, στην ομάδα παρέμβασης, με ανά διαστήματα screening με PSA και στην ομάδα ελέγχου, χωρίς καθόλου screening. Τα δεδομένα μετά από 13 χρόνια παρακολούθησης δείχνουν ότι το screening με PSA αυξάνει την επίπτωση του καρκίνου του προστάτη κατά 1,57 φορές, δεν επηρεάζει την συνολική θνησιμότητα, μειώνει όμως κατά 21% την ειδική για τον καρκίνο του προστάτη θνησιμότητα(εικ. 6). Για να το επιτύχει αυτό απαιτείται να υποβληθούν σε screening 781 άνδρες, να διαγνωστούν με καρκίνο του προστάτη οι 27 και να προληφθεί 1 θάνατος από καρκίνο του προστάτη. Ένα από τα μειονεκτήματα του screening, όπως φαίνεται επίσης από τη μελέτη αυτή είναι και η υπερδιάγνωση, που παρατηρείται σε περίπου 40% των περιπτώσεων που υποβάλλονται σε screening, με την ακόλουθη υπερθεραπεία και τις

ανεπιθύμητες ενέργειες και τις επιπλοκές που τη συνοδεύουν⁴³. Από την άλλη, τα αποτελέσματα από την ανάλυση των δεδομένων από τα επιμέρους κέντρα αυτής της πολυκεντρικής μελέτης δεν καταλήγουν στα ίδια συμπεράσματα^{44,45}. Τέλος, και η US Preventive Services Task Force (USPSTF), μια ανεξάρτητη ομάδα, αποτελούμενη από εθελοντές με εξειδίκευση στην πρόληψη νοσημάτων, η οποία προωθεί την ιατρική βάση αποδείξεων, αποθαρρύνει το μαζικό προληπτικό έλεγχο για καρκίνο του προστάτη σε ασυμπτωματικούς άνδρες με βάση το PSA και μάλιστα με βαθμό σύστασης “D” (Η USPSTF δεν συνιστά την συγκεκριμένη πράξη, γιατί υπάρχει μέτρια ή υψηλή βεβαιότητα ότι η πράξη αυτή δεν έχει όφελος, ή ότι οι κίνδυνοι που απορρέουν από αυτήν είναι μεγαλύτεροι από το οποιοδήποτε όφελος)⁴⁷.

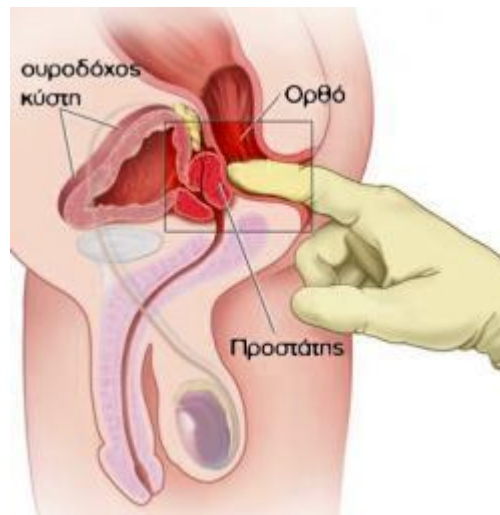


Εικ.6. Εκτιμώμενος κίνδυνος θανάτου από καρκίνο του προστάτη μεταξύ της ομάδας παρέμβασης με περιοδικό screening και της ομάδας ελέγχου χωρίς screening από την ESRPC μελέτη (εξαιρούνται τα κέντρα της Γαλλίας)⁴³.

β. Δακτυλική εξέταση προστάτη (ΔΕΠ)

Η δια του ορθού δακτυλική εξέταση του προστάτη (εικ. 7) παραμένει μια βασική εξέταση για τη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη, ακόμα και μετά την ανακάλυψη του PSA και την ευρεία χρήση του διορθικού υπερηχογραφήματος (TRUS)⁴⁸. Πρόκειται για μια ταχεία, ασφαλή, χαμηλού κόστους και άμεσα διαθέσιμη εξέταση, η οποία μπορεί να οδηγήσει στη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη, ακόμα και με χαμηλές τιμές PSA.

Εκτός από το ρόλο της στη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη, η δακτυλική εξέταση χρησιμοποιείται επίσης για τη σταδιοποίηση καθώς και την παρακολούθηση της θεραπείας του συγκεκριμένου καρκίνου, αλλά και για τη διάγνωση και παρακολούθηση της θεραπείας καλοήθων παθήσεων, όπως των φλεγμονών του προστάτη (οξεία και χρόνια προστατίτιδα) και της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη.



Εικ.7. Δακτυλική δια του ορθού εξέταση του προστάτη.

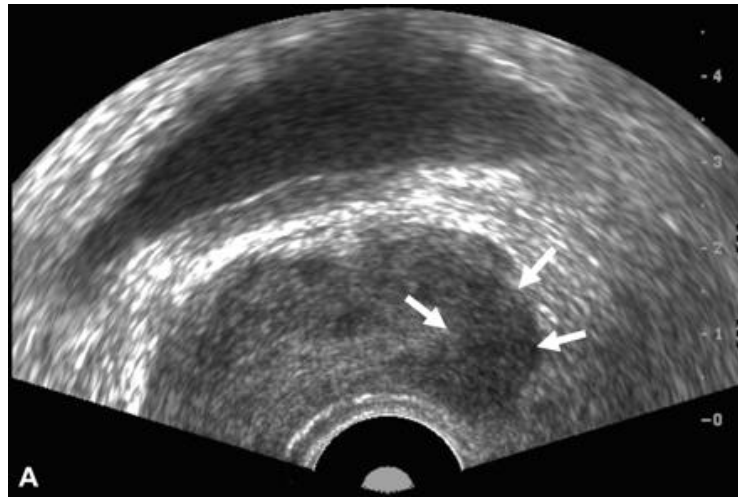
Μιας και η πλειοψηφία των καρκίνων του προστάτη αναπτύσσονται στην περιφερική του ζώνη²⁴⁻²⁶, η ΔΕΠ είναι ένα χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο για τον καρκίνο του προστάτη. Τα ευρήματα που κατατάσσουν ως παθολογική τη δακτυλική εξέταση είναι η ψηλάφηση ενός ή περισσότερων, ανώμαλου και σκληρής συστάσεως οζιδίων ή μια διάχυτη, καθολική σκληρία του αδένος, καθώς και η ασάφεια του περιγράμματος του προστάτη σε σχέση με τους γειτονικούς ιστούς. Η παθολογική δακτυλική εξέταση του προστάτη είναι απόλυτη ένδειξη για τη διενέργεια βιοψίας του προστάτη, ανεξαρτήτως της τιμής του PSA. Ακόμα και με τιμές PSA χαμηλότερες από 4 ng/ml, που σε πολλές μελέτες θεωρείται το όριο πέρα από το οποίο συστήνεται βιοψία του προστάτη, υπάρχει 17,3% - 30% πιθανότητα να διαγνωστεί καρκίνος του προστάτη, όταν η δακτυλική εξέταση είναι παθολογική. Οι καρκίνοι δε που διαγιγνώσκονται σε αυτούς τους ασθενείς είναι συνήθως κλινικά σημαντικοί, με επιθετικά χαρακτηριστικά (Gleason score > 6, σταδίου > T2) σε ποσοστό από 20% έως και 27,2% και δυνητικά ιάσιμοι⁴⁹⁻⁵². Το PSA βελτιώνει σημαντικά την θετική προγνωστική αξία της δακτυλικής εξέτασης του

προστάτη, μιας και την αυξάνει από το 4% - 11% σε άνδρες με τιμές PSA 0-2,9 ng/ml, στο 33% - 83% σε άνδρες με τιμές PSA από 3 – 9,9 ng/ml⁴⁹.

γ. Διορθικό υπερηχογράφημα (Transrectal ultrasonography – TRUS)

Το διορθικό υπερηχογράφημα είναι από τις ευρύτερα χρησιμοποιούμενες μεθόδους για την απεικόνιση του προστάτη αδένος. Εκτός από τη χρήση του για τη διενέργεια βιοψίας του προστάτη με σκοπό τη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη, εφαρμογή βρίσκει και σε άλλες περιπτώσεις καρκίνου προστάτη, όπως στη βραχυθεραπεία, την κρυοθεραπεία, τη High – Intensity Focused Ultrasonography (HIFU), αλλά και σε καλοήθεις παθήσεις, όπως στη διερεύνηση της ανδρικής υπογονιμότητας, στην επιλογή της κατάλληλης θεραπείας, μέσω του προσδιορισμού του μεγέθους του προστάτη, στην καλοήγη υπερπλασία προστάτη και στην παροχέτευση προστατικών αποστημάτων και παρακέντηση προστατικών κύστεων.

Ο καρκίνος του προστάτη στο διορθικό υπερηχογράφημα εμφανίζεται κυρίως ως υποηχογενής περιοχή (60% - 71,3%) , αλλά μπορεί να εμφανίζεται και ως ισοηχογενής (27,4% - 39%) και σπανιότερα ως υπερηχογενής αλλοίωση (1,3% - 7,6%)⁵³⁻⁵⁵ (εικ. 8). Σε μια ανάλυση 3.192 κατευθυνόμενων με διορθικό υπέρηχο βιοψιών προστάτη, αν και καρκίνος του προστάτη διαγνώστηκε κυρίως σε προστάτες με υποηχογενείς περιοχές, οι ίδιες οι υποηχογενείς περιοχές, δεν σχετίζονταν με αυξημένη διάγνωση καρκίνου συγκριτικά με ισοηχογενείς περιοχές⁵⁶. Η προγνωστική αξία της εμφάνισης του καρκίνου του προστάτη στο διορθικό υπερηχογράφημα δεν είναι απόλυτα ξεκαθαρισμένη, αλλά από τις υπάρχουσες μελέτες προκύπτει ότι δεν φαίνεται να επηρεάζει την πρόγνωση⁵⁷.



Εικ.8. Υποηχογενής περιοχή στον AP λοβό του προστάτη που αντιστοιχεί σε αδενοκαρκίνωμα του προστάτη (βέλη)⁵⁸.

Η διαγνωστική ακρίβεια του διορθικού υπερήχου στον καρκίνο του προστάτη είναι μέτρια (50-60%) και η θετική προγνωστική του αξία χαμηλή (6%)⁵⁹. Αυτό οφείλεται στην απεικονιστική ποικιλομορφία του καρκίνου του προστάτη που προαναφέρθηκε, στην πολυεστιακότητά του, στη χαμηλή ειδικότητα των παρατηρούμενων υπερηχογραφικών ανωμαλιών και στο ότι ένα μεγάλο μέρος των ισοηχογενών καρκίνων του προστάτη δεν μπορούν να διαφοροδιαγνωστούν από καλοήθεις παθήσεις⁶⁰. Έτσι, στην προσπάθεια να αυξηθεί η ακρίβειά του, το διορθικό υπερηχογράφημα μελετήθηκε σε συνδυασμό με νέες τεχνολογίες.

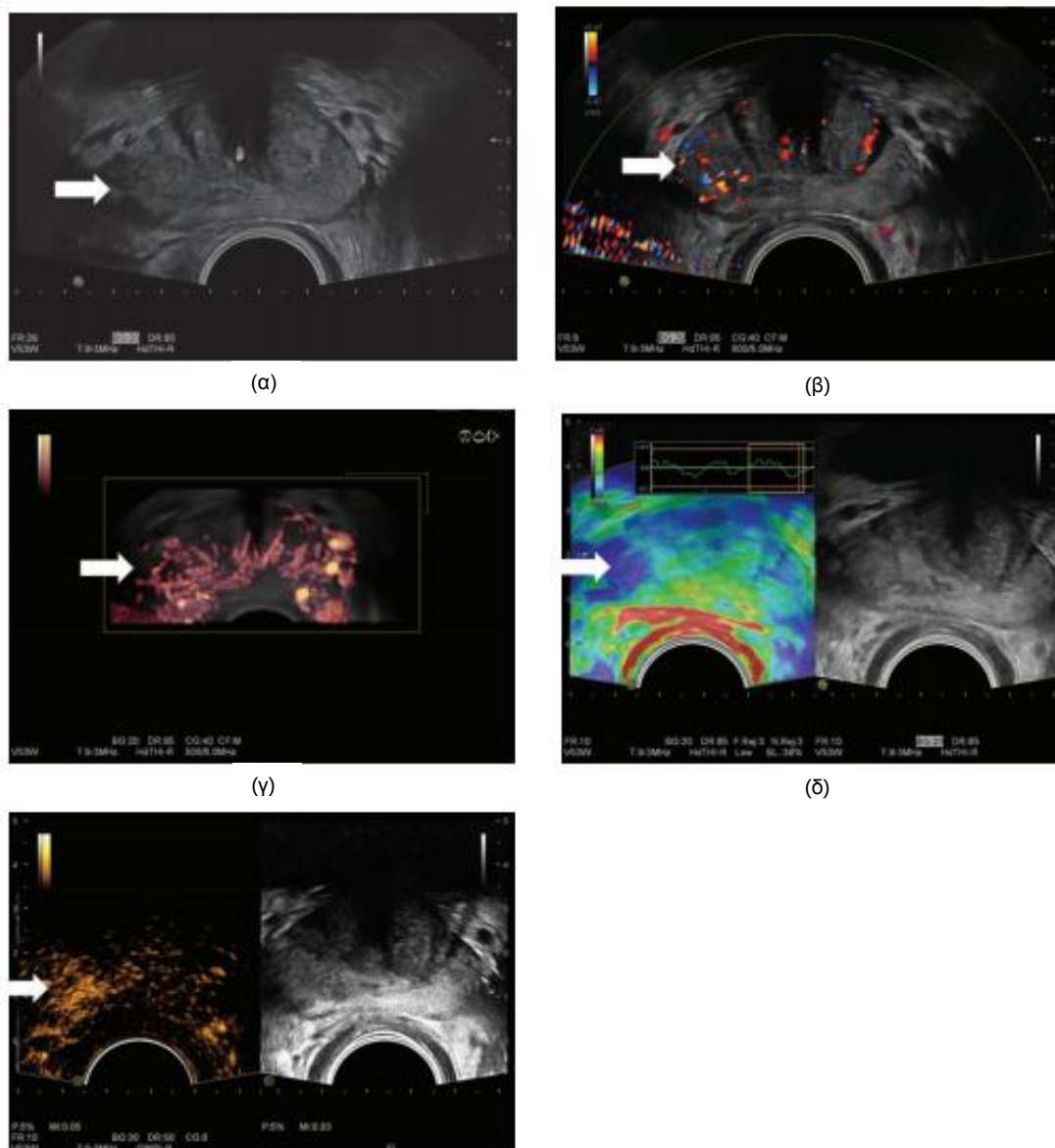
Οι τεχνικές που προέκυψαν είναι το έγχρωμο Doppler (color Doppler), το power color Doppler, το τρισδιάστατο υπερηχογράφημα (3-D) και η ελαστογραφία, μόνες τους ή σε συνδυασμό με την έγχυση ενισχυτών ηχογένειας (contrast enhanced), δηλαδή σκιαγραφικής ουσίας σε μορφή μικροσκοπικών φυσαλίδων για υπερήχους (εικ.9).

Ο φυσιολογικός προστάτης εμφανίζει μικρή αιματική ροή και όταν αυτή απεικονίζεται υπερηχογραφικά είναι συνήθως συμμετρική. Με βάση αυτό θεωρήθηκε ότι η προσθήκη του color / power color Doppler στο κλασικό διορθικό υπερηχογράφημα, θα οδηγούσε σε αύξηση των ποσοστών διάγνωσης του καρκίνου του προστάτη. Όμως, από τη μια, η αυξημένη αγγείωση που παρατηρείται επίσης σε ορισμένες καλοήθεις παθήσεις και από την άλλη η ελαττωμένη αγγείωση που εμφανίζουν ορισμένοι καρκίνοι του προστάτη, έχουν ως αποτέλεσμα μια μικρή αύξηση κυρίως της ευαισθησίας,

όχι όμως και της ειδικότητας της μεθόδου⁶¹. Αν και με μεγαλύτερη ευαισθησία συγκριτικά με το color Doppler, το power color Doppler δεν αποδεικνύεται σημαντικό καλύτερο από το πρώτο⁶². Συνολικά, η προσθήκη του Doppler στο διορθικό υπερηχογράφημα φαίνεται να αυξάνει την ειδικότητα μόνο κατά 5-10%⁶³. Συμπερασματικά, η χρήση του Doppler δεν μπορεί να αντικαταστήσει τη συστηματική διορθική βιοψία του προστάτη. Παρ' όλα αυτά, συμπληρωματικά με τη συστηματική βιοψία, θα πρέπει να γίνεται βιοψία και από ύποπτες περιοχές κατά τη μελέτη της αγγείωσης του προστάτη με το Doppler, ειδικά στους ασθενείς εκείνους που υποβάλλονται σε επαναληπτική βιοψία⁵⁹.

Επιπλέον, η προσθήκη στις τεχνικές Doppler της ενδοφλέβιας έγχυσης σκιαγραφικής ουσίας για υπερήχους με τη μορφή μικροσκοπικών φυσαλίδων (που κυκλοφορούν όπου υπάρχει αιματική ροή και έτσι γίνεται ορατή η κίνησή τους και τα ακόμα και μικρής διαμέτρου αγγεία), βοηθάει στην καλύτερη απεικόνιση και συνεπώς της στόχευση νεοπλασματικών περιοχών, στις οποίες η διάμετρος των αγγείων είναι μικρότερη του 1 χιλιοστού, του κατώτερου ορίου δηλαδή που μπορεί να χρησιμοποιηθεί το Doppler⁵⁹. Κλινικά, μέσα από μελέτες αυτό μεταφράζεται σε σημαντική αύξηση της ευαισθησίας της μεθόδου από 38% σε 65% στη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη⁶⁴, καθώς και σε διπλάσια περίπου πιθανότητα θετικής βιοψίας συγκριτικά με τη συστηματική βιοψία (10,4% έναντι 5,3%,), ελαττώνοντας έτσι τον αριθμό των κυλίνδρων βιοψίας^{65,66}.

Με την ανακάλυψη της υποβοηθούμενης μέσω υπολογιστή τρισδιάστατης υπερηχογραφικής απεικόνισης του προστάτη και την ενσωμάτωσή της στη διαδικασία της διορθικής βιοψίας του προστάτη, έχει βρεθεί ότι συγκριτικά με την κλασική διορθική υπερηχογραφία δυο διαστάσεων, η πιθανότητα ανίχνευσης καρκίνου του προστάτη είναι σημαντικά μεγαλύτερη (50% έναντι 34%)⁶⁷. Επιπρόσθετα, ο συνδυασμός της τρισδιάστατης απεικόνισης του προστάτη με το power color Doppler και την χρήση μικροσκοπικών φυσαλίδων εμφανίζει αυξημένη διαγνωστική ακρίβεια για τον καρκίνο του προστάτη, συγκριτικά με την απλή δυο διαστάσεων υπερηχογραφία και το power color Doppler υπερηχογράφημα ξεχωριστά⁶⁸.



Εικ.9. Καρκίνος του προστάτη (βέλη) όπως φαίνεται (α) στο κλασικό διορθικό υπερηχογράφημα, (β) στο color Doppler, (γ) στο τρισδιάστατο color Doppler, (δ) στην ελαστογραφία και (ε) μετά από ενδοφλέβια έγχυση ενισχυτή ενίσχυσης (μικροφουσαλίδες) για διορθικό υπερηχογράφημα⁵⁹.

Η ελαστογραφία είναι μια νέα σχετικά μέθοδος απεικόνισης του προστάτη διορθικά σε πραγματικό χρόνο, κατά την οποία οπτικοποιείται η ελαστικότητα του προστάτη αδένος. Μιας και ο καρκίνος του προστάτη εμφανίζει αυξημένη σκληρία, λόγω μεγαλύτερης κυτταρικής και αγγειακής πυκνότητας, συγκριτικά με το φυσιολογικό ή τον υπερπλαστικό προστάτη, η μέθοδος αυτή έχει αποτελέσει αντικείμενο πολλών μελετών σχετικά με τη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη. Σε μια πρόσφατη ανασκοπική μελέτη, διαπιστώνεται ότι συγκρινόμενη με την κλασική βιοψία, η ελαστογραφία εμφανίζει παρόμοια πιθανότητα διάγνωσης καρκίνου ανά ασθενή, αλλά

σημαντικά μεγαλύτερη πιθανότητα ανά κύλινδρο, πράγμα που σημαίνει ότι απαιτούνται λιγότεροι κύλινδροι βιοψίας για να διαγνωστούν οι ίδιοι ασθενείς με καρκίνο του προστάτη, αλλά με σημαντικό αριθμό ψευδώς θετικών ευρημάτων και πρόβλημα διάγνωσης καρκίνων με χαμηλή αρχιτεκτονική πυκνότητα⁶⁹.

δ. Ειδικό Προστατικό Αντιγόνο (Prostate Specific Antigen – PSA)

Οι Wang και συν. το 1979 και το 1981 ανέφεραν σε μελέτες τους ότι ο αντιορός από κουνέλι, που αναπτύχθηκε έναντι ακατέργαστου εκχυλίσματος από φυσιολογικό ανθρώπινο προστατικό ιστό, περιείχε αντισώματα κατά ενός ειδικού για τον προστατικό ιστό αντιγόνου. Χρησιμοποιώντας αυτόν τον αντιορό, το ειδικό προστατικό αντιγόνο που ονομάστηκε PSA, ανιχνεύθηκε σε φυσιολογικό προστατικό ιστό, σε ιστό από καλοήγη υπερπλασία του προστάτη και σε ιστό από καρκίνο του προστάτη, όχι όμως σε άλλους ανθρώπινους ιστούς. Το ίδιο αυτό αντιγόνο ανιχνεύτηκε και στο σπερματικό πλάσμα, αλλά και στον ορό ασθενών με καρκίνο του προστάτη, στους οποίους μάλιστα ανιχνεύθηκε σε υψηλότερες συγκεντρώσεις συγκριτικά με υγιείς άνδρες, αναφέροντας ότι θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως ένας χρήσιμος διαγνωστικός δείκτης για τον καρκίνο του προστάτη^{70,71}. Ήδη από μια δεκαετία σχεδόν νωρίτερα, άλλοι ερευνητές αναζητώντας ειδικές πρωτεΐνες που να περιέχονται στο σπερματικό υγρό για ιατροδικαστικούς σκοπούς, ανακάλυψαν πρωτεϊνικά μόρια που είχαν παρόμοιο μοριακό βάρος (MB), ενζυματική δραστηριότητα και αλληλουχία γονιδίων με το PSA⁷²⁻⁷⁶.

Το PSA είναι μια μονής αλυσού πολυπεπτιδική γλυκοπρωτεΐνη με MB 33 kD, η οποία αποτελείται από 240 αμινοξέα και αποτελείται κατά 8,3% από υδατάνθρακες^{77,78}. Ανήκει στην οικογένεια των καλλικρεϊνών και είναι γνωστό ως και hK3. Το γονίδιο που κωδικοποιεί το PSA είναι το *hKLK3* βρίσκεται στο χρωμόσωμα 19 και ανήκει στην οικογένεια γονιδίων της ανθρώπινης καλλικρεϊνης⁷⁹. Αρχικά, εκτός από το γονίδιο *hKLK3*, άλλα δυο γονίδια της οικογένειας γονιδίων της ανθρώπινης καλλικρεϊνης είχαν αναγνωρισθεί, η παγκρεατική/νεφρική καλλικρεΐνη (*hKLK1*) και η ανθρώπινη καλλικρεΐνη 2 (*hKLK2*). Πλέον, η αυτή η οικογένεια πρωτεϊνών αποτελείται από 15 μέλη⁸⁰.

Το PSA παράγεται από τα προστατικά επιθηλιακά κύτταρα^{81,82}. Έκτοπη έκφραση του PSA σε πολύ μικρές συγκεντρώσεις έχει ανιχνευθεί στο φυσιολογικό μαζικό αδένα, στο μητρικό γάλα, στο αμνιακό υγρό, στον

καρκίνο του μαστού καθώς και σε όγκους νεφρού, επινεφριδίων, πνεύμονα, παρωτίδας, παχέως εντέρου και ωοθηκών^{83,84}. Μάλιστα, μετά το σπερματικό υγρό, στο οποίο εμφανίζεται με τη μεγαλύτερη συγκέντρωση (1.000.000 μg/L), το έκκριμα από τη θηλή του γυναικείου μαστού (5.000 μg/L) και το μητρικό γάλα (300 μg/L) είναι τα δυο βιολογικά υγρά με τις αμέσως επόμενες μεγαλύτερες συγκεντρώσεις, ενώ στον ορό ενός άνδρα φυσιολογικά συνήθως βρίσκεται σε συγκεντρώσεις μικρότερες των 4 μg/L⁸⁵. Παρόλα αυτά για πρακτικούς και κλινικούς λόγους το PSA θεωρείται ως ειδικό για τον προστάτη ως ιστό και ως όργανο, όχι όμως για τον καρκίνο του προστάτη ως πάθηση, καθώς παρατηρείται αλληλοεπικάλυψη των τιμών του μεταξύ του καρκίνου του προστάτη και καλοήθων παθήσεων του προστάτη^{86,87}.

Το PSA είναι μια πρωτεάση, δηλαδή ένα ένζυμο, το οποίο προκαλεί πρωτεόλυση. Ο ρόλος του έγκειται στη ρευστοποίηση του σπέρματος, διαδικασία η οποία επιτυγχάνεται με την αποδόμηση των πρωτεϊνών σεμινογελίνης I και II και της φιμπρονεκτίνης, πρωτεϊνών που συντίθενται στις σπερματοδόχους κύστες και προκαλούν την πήξη του σπέρματος και την παγίδευση των σπερματοζωαρίων^{77,88-90}. Η συγκέντρωση του PSA στο σπερματικό υγρό είναι κατά περίπου 1.000.000 φορές υψηλότερη από τη συγκέντρωσή του στον ορό ενός άνδρα ηλικίας 50-75 ετών χωρίς προστατική νόσο (0,5 – 5,0 mg/ml στο σπερματικό υγρό και 1,0 – 4,0 ng/ml στον ορό)^{76,91}. Επί απουσίας προστατικής πάθησης, η τιμή του PSA στον ορό του αίματος ενός άνδρα, επηρεάζεται από την ηλικία, τη φυλή και τον όγκο του προστάτη. Έτσι, σε άνδρες χωρίς καλοήγη υπερπλασία του προστάτη, ο ρυθμός αύξησης του PSA είναι $0,04 \pm 0,02$ ng/ml ανά έτος και σταθερός μεταξύ του 65^{ου} και του 80^{ου} έτους της ηλικίας, ενώ αντίθετα σε ασθενείς με ΚΥΠ ο ρυθμός αυτός είναι μεγαλύτερος και μεταβαλλόμενος με την ηλικία ($0,07 \pm 0,07$ ng/ml ανά έτος στην ηλικία των 65 ετών και $0,27 \pm 0,12$ ng/ml ανά έτος στην ηλικία των 80 ετών)⁹². Από την άλλη όμως, στους ασθενείς με ΚΥΠ, ο ρυθμός αύξησης του PSA με την ηλικία εν μέρει οφείλεται και στην αύξηση του όγκου του προστάτη και συνεπώς του αδενικού επιθηλίου, που είναι υπεύθυνο για την παραγωγή του PSA. Έχει βρεθεί ότι το PSA αυξάνει κατά 4% για κάθε ml αύξησης του όγκου του προστάτη⁹³. Τέλος, όσον αφορά στη φυλή, ο φυσιολογικός προστατικός ιστός των ανδρών της μαύρης φυλής φαίνεται να απελευθερώνει μεγαλύτερες ποσότητες PSA στον ορό του

αίματος, συγκριτικά με τους λευκούς άνδρες σε προστάτες ίδιου μεγέθους, μια διαφορά που αυξάνει με την πρόοδο της ηλικίας^{94,95}.

Η αύξηση της συγκέντρωσης του PSA στον ορό του αίματος δεν παρατηρείται μόνο στον καρκίνο του προστάτη, αλλά και σε μια σειρά καλοήθων παθήσεων και καταστάσεων. Ως τέτοιες αναφέρονται η καλοήθης υπερπλασία του προστάτη, η οξεία ή χρόνια φλεγμονή του προστάτη, η επίσχεση ούρων, οι χειρισμοί που αφορούν τον προστάτη, όπως η βιοψία προστάτη, ο καθετηριασμός της κύστεως και η προστατική μάλαξη⁹⁶⁻⁹⁹. Η απλή δακτυλική εξέταση του προστάτη και η εκσπερμάτιση φαίνεται να αυξάνουν παροδικά, αλλά σε μη κλινικά σημαντικό βαθμό το PSA. Έτσι, ενώ μετά από δακτυλική εξέταση δεν προτείνεται να αναβάλλεται η εξέταση του PSA, δεν ισχύει το ίδιο για την εκσπερμάτιση, για την οποία συστήνεται να μεσολαβεί χρονικό διάστημα τουλάχιστον 48 ωρών πριν την εξέταση^{100,101}. Η επίδραση της ποδηλασίας στη συγκέντρωση του PSA στον ορό έχει αποτελέσει επίσης αντικείμενο πολλών μελετών με διαφορετική μεθοδολογία και αντιφατικά αποτελέσματα. Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση όμως υποστηρίζεται ότι τελικά η ποδηλασία δεν προκαλεί αυξήσεις των συγκεντρώσεων του PSA στον ορό¹⁰². Συμπερασματικά, το PSA δεν θα πρέπει να θεωρείται μια ειδική εξέταση για τον καρκίνο του προστάτη, αλλά μάλλον μια εξέταση ειδική για τον προστάτη αδένα ως όργανο.

Έχοντας ως δεδομένο ότι το PSA παράγεται από το αδενικό επιθήλιο του προστάτη, είναι προφανές ότι τα επίπεδά του εξαρτώνται από τον όγκο του επιθηλίου που υπάρχει και αυτό με τη σειρά του συσχετίζεται και με τη σχέση μεταξύ κυτταρικού πολλαπλασιασμού και κυτταρικού θανάτου των προστατικών επιθηλιακών κυττάρων⁹². Το γεγονός αυτό μπορεί να εξηγήσει εν μέρει την αύξηση της συγκέντρωσης του PSA στον ορό ανδρών με καλοήγη υπερπλασία προστάτη και ιδιαίτερα αυτούς στους οποίους η αύξηση του όγκου του προστάτη αποδίδεται κυρίως στο αδενικό στοιχείο και λιγότερο στο στρώμα του. Στον καρκίνο του προστάτη από την άλλη, έχει βρεθεί ότι τα καρκινικά προστατικά κύτταρα δεν παράγουν περισσότερο PSA συγκριτικά με τα κύτταρα του φυσιολογικού ιστού. Μάλιστα, σε χαμηλής διαφοροποίησης ή αδιαφοροποίητα καρκινώματα προστάτη, τα καρκινικά κύτταρα μερικές φορές παράγουν λιγότερο PSA¹⁰³⁻¹⁰⁵. Έτσι, στον καρκίνο του προστάτη, η αύξηση των επιπέδων του PSA στον ορό του αίματος οφείλεται κυρίως στη διαταραχή

της κυτταρικής αρχιτεκτονικής του προστάτη και την απώλεια του φραγμού που σχηματίζεται μεταξύ των αγγείων και της βασικής μεμβράνης των προστατικών αδένων, οδηγώντας στην είσοδο στην αιματική κυκλοφορία μεγαλύτερων ποσοτήτων PSA. Η διάσπαση αυτού του φραγμού παρατηρείται επίσης και στις άλλες αιτίες και καταστάσεις αύξησης της τιμής του PSA στον ορό, που αναφέρθηκαν προηγουμένως⁹⁶.

Από την άλλη, οι θεραπείες που εφαρμόζονται στις παθήσεις του προστάτη και κυρίως στην καλοήγη υπερπλασία και στον καρκίνο του προστάτη, είτε φαρμακευτικές είτε χειρουργικές, μπορεί να προκαλέσουν ελάττωση της συγκέντρωσης του PSA στον ορό του αίματος. Αυτό επιτυγχάνεται είτε μέσω της μείωσης του όγκου του αδενικού επιθηλίου του προστάτη, το οποίο παράγει το PSA και που παρατηρείται κυρίως στις χειρουργικές μεθόδους, είτε μέσω της μείωσης του ποσού του PSA που παράγεται από κάθε προστατικό αδενικό κύτταρο¹⁰⁶. Η τελευταία περίπτωση παρατηρείται κυρίως μετά από φαρμακευτικούς χειρισμούς. Έτσι, η χορήγηση του αναστολέα του ισοενζύμου 2 της 5α-αναγωγάσης (φιναστερίδη) στη δόση των 5 mg για την ΚΥΠ και στη χαμηλότερη δόση του 1 mg για την ανδρική αλωπεκία, αλλά και του αναστολέα και των δυο ισοενζύμων 1 και 2 της 5α-αναγωγάσης (ντουταστερίδη) για τη θεραπεία της ΚΥΠ, ελαττώνουν περίπου κατά 50% τα επίπεδα του PSA μετά από θεραπεία μεγαλύτερη των 6 μηνών¹⁰⁷⁻¹⁰⁹. Μάλιστα, αντί του διπλασιασμού της τιμής του PSA σε ασθενείς υπό θεραπεία με αναστολείς της 5α-αναγωγάσης για να υπολογιστεί η πραγματική τιμή του και συνεπώς να ληφθεί απόφαση για τη διενέργεια βιοψίας, προτείνεται η χρήση του ναδύρ του PSA μετά τη θεραπεία και η αύξηση της τιμής του PSA κατά τουλάχιστον 0,3 ng/ml περισσότερο από το ναδύρ για να διενεργηθεί η βιοψία του προστάτη¹¹⁰. Επίσης, οι φαρμακευτικές θεραπείες που στοχεύουν τον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια - όρχεις, όπως οι αγωνιστές και οι ανταγωνιστές της LHRH προκαλούν μειώσεις της τιμής του PSA, μέσω ευνουχισμού και μείωσης των ανδρογόνων.

Συγκρινόμενο με τη δακτυλική εξέταση του προστάτη και το διορθικό υπερηχογράφημα, το PSA έχει τη μεγαλύτερη ευαισθησία και θετική προγνωστική αξία στη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη, ενώ αν οι τρεις αυτές μέθοδοι συνδυαστούν η διαγνωστική ακρίβεια αυξάνεται σημαντικά^{111,112}. Ωστόσο, λόγω της αύξησης της τιμής του PSA και σε μια

σειρά από καταστάσεις και παθήσεις του προστάτη που αναφέρονται παραπάνω, η ειδικότητά του είναι χαμηλή. Δεν υπάρχει μια τιμή PSA ως φυσιολογικό όριο πάνω από την οποία η εξέταση θεωρείται παθολογική για τη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη. Πραγματικά, καρκίνος του προστάτη διαγιγνώσκεται σε άνδρες με τιμές PSA στον ορό ακόμα και χαμηλότερες του 1 ng/ml, ενώ όσο αυξάνεται η τιμή του PSA τόσο μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα ύπαρξης καρκίνου του προστάτη. Έτσι, ενώ η νόσος διαγιγνώσκεται σε ποσοστό 6,6% των ανδρών με $PSA \leq 0,5 \text{ ng/ml}$, το νούμερο αυτό αυξάνεται στο 26,9% σε τιμές PSA μεταξύ 3,1 και 4,0 ng/ml. Από αυτούς τους ασθενείς δε, ποσοστό έως και 25% φιλοξενούν υψηλού κινδύνου καρκίνους του προστάτη, οριζόμενους ως καρκίνοι με Gleason score μεγαλύτερο του 7(πιν. 5)¹¹³. Επίσης, σε μια μελέτη με 10.251 άνδρες που υποβλήθηκαν σε προσυμπτωματικό έλεγχο με μέτρηση PSA μόνο και 266 άνδρες χωρίς έλεγχο με PSA, οι οποίοι όμως υποβλήθηκαν σε βιοψία προστάτη λόγω παθολογικής ΔΕ, διαπιστώθηκε ότι σε 27% των ασθενών με τιμές PSA από 4,1 ng/ml έως 9,9 ng/ml διαγνώστηκε καρκίνος του προστάτη κατά την αρχική μέτρηση, σε αντίθεση με αυτούς με τιμή PSA μεγαλύτερη των 10 ng/ml, που το αντίστοιχο ποσοστό ήταν υπερδιπλάσιο (59%)¹¹⁴.

PSA Level	No. of Men (N=2950)	Men with Prostate Cancer (N=449)	Men with High-Grade Prostate Cancer (N=67)	Sensitivity	Specificity
		no. of men (%)	no./total no. (%)		
$\leq 0.5 \text{ ng/ml}$	486	32 (6.6)	4/32 (12.5)	1.0	0.0
0.6–1.0 ng/ml	791	80 (10.1)	8/80 (10.0)	0.93	0.02
1.1–2.0 ng/ml	998	170 (17.0)	20/170 (11.8)	0.75	0.33
2.1–3.0 ng/ml	482	115 (23.9)	22/115 (19.1)	0.37	0.73
3.1–4.0 ng/ml	193	52 (26.9)	13/52 (25.0)	0.12	0.92

Πιν. 5. Σχέση της συγκέντρωσης του PSA στον ορό και της επίπτωσης καρκίνου του προστάτη συνολικά και του υψηλού κινδύνου καρκίνου του προστάτη ειδικότερα ¹¹³.

Για αρκετά χρόνια η τιμή των 4,0 ng/ml του PSA στον ορό του αίματος ενός άνδρα, ανεξαρτήτως ηλικίας, θεωρούνταν ως το ανώτερο όριο, πάνω από το οποίο θα πρέπει να διενεργηθεί βιοψία προστάτη^{115,116}. Η χρήση υψηλότερων τιμών PSA μπορεί να μειώνουν τον αριθμό των διενεργούμενων βιοψιών, αλλά μπορεί να οδηγήσει σε μη έγκαιρη διάγνωση δυνητικά ιάσιμων και κλινικά σημαντικών καρκίνων του προστάτη¹¹⁷. Από την άλλη η χρήση

χαμηλότερων τιμών PSA μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο αριθμό περιπτώσεων βιοψιών αλλά και σε υπερδιάγνωση και πιθανόν υπερθεραπεία κλινικά μη σημαντικών καρκίνων προστάτη. Υπάρχουν μελέτες βέβαια που υποστηρίζουν ότι η θέσπιση χαμηλότερου ορίου για τη διενέργεια βιοψίας, όπως τα 2,6 ng/ml οδηγεί στη διάγνωση μικρότερων και με μεγαλύτερη πιθανότητα εντοπισμένων καρκίνων προστάτη συγκριτικά με την τιμή των 4,0 ng/ml, χωρίς ταυτόχρονα να προκαλείται υπερδιάγνωση κλινικά μη σημαντικών καρκίνων, οριζόμενων ως εντοπισμένων, $<0,2 \text{ cm}^3$ συνολικού όγκου και Gleason score ≤ 6 καρκίνων¹¹⁸. Σε κάθε περίπτωση πάντως, οποιαδήποτε τιμή PSA θεωρείται ύποπτη για καρκίνο του προστάτη συνιστάται να επανελέγχεται μετά από μερικές εβδομάδες και οπωσδήποτε πριν τη διενέργεια επιπλέον διαγνωστικών εξετάσεων ή και βιοψίας, λόγω των φυσιολογικών διακυμάνσεων του PSA με το χρόνο, οι οποίες μπορεί να επηρεάσουν την τιμή αυτή έως και κατά 15%^{119,120}.

ε. Παράγωγα του PSA και οι μοριακές του μορφές

Η απόφαση για τη διενέργεια βιοψίας προστάτη με σκοπό τη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη λαμβάνεται βάση των ευρημάτων της δακτυλικής εξέτασης και των τιμών του PSA στον ορό. Έτσι, ανεξαρτήτως της συγκέντρωσης του PSA, μια παθολογική δακτυλική εξέταση θα πρέπει να οδηγεί σε βιοψία προστάτη. Από την άλλη επί φυσιολογικής δακτυλικής εξέτασης, η απόφαση για διενέργεια βιοψίας προστάτη λαμβάνεται με βάση την τιμή του PSA. Όπως προαναφέρθηκε, η πιθανότητα διάγνωσης καρκίνου του προστάτη αυξάνεται με την αύξηση του PSA. Όμως το PSA είναι ειδικό για τον προστάτη κι όχι για τον καρκίνο του προστάτη και συνεπώς μια αύξησή του μπορεί να οφείλεται και σε άλλες καταστάσεις και παθήσεις που αφορούν τον προστάτη. Η τιμή των 4 ng/ml του PSA θεωρούνταν για καιρό ως το όριο πάνω από το οποίο με φυσιολογική δακτυλική εξέταση θα πρέπει να διενεργείται βιοψία προστάτη, μιας και εμφανίζει θετική προγνωστική αξία 25% για τη διάγνωση καρκίνου, η οποία φτάνει το 70% σε εύρος τιμών 20-29 ng/ml και το 100% σε τιμές PSA μεγαλύτερες των 50 ng/ml^{113,121}. Επίσης, μια τιμή PSA μεγαλύτερη των 10 ng/ml έχει μεγαλύτερη από 50% πιθανότητα να οφείλεται σε καρκίνο του προστάτη και συνεπώς συστήνεται η διενέργεια βιοψίας σε τιμές PSA μεγαλύτερες από αυτήν^{122,123}. Υπάρχει όμως μια ζώνη τιμών του PSA, η λεγόμενη «γκρίζα ζώνη», η οποία οριοθετείται μεταξύ των 4

και 10 ng/ml, στην οποία με φυσιολογική δακτυλική εξέταση μόνο 1 στους 4 άνδρες διαγιγνώσκεται με καρκίνο του προστάτη και οι υπόλοιποι 3 υποβάλλονται σε περιττές βιοψίες. Προκειμένου να αυξηθεί η χαμηλή ειδικότητα του PSA και να μειωθεί το ποσοστό των περιττών βιοψιών χωρίς να μειωθεί το ποσοστό των διαγιγνώσκόμενων καρκίνων προστάτη, έχουν μελετηθεί κάποια παράγωγα του PSA σε συνάρτηση με άλλες παραμέτρους (πιν. 6).

Όρια PSA προσαρμοσμένα στην ηλικία
Πυκνότητα PSA (PSA Density)
Πυκνότητα PSA της μεταβατικής ζώνης (PSADTZ)
Λόγος ελεύθερου προς ολικό PSA
Ρυθμός αύξησης του PSA
Χρόνος διπλασιασμού του PSA
Ισομορφές του PSA

Πιν. 6. Παράγωγα του PSA που βελτιώνουν την ειδικότητα του.

i) Προσαρμοσμένο στην ηλικία PSA

Το 1993 οι Oesterling και συν. προσπαθώντας να διερευνήσουν τη σχέση μεταξύ της ηλικίας και του μεγέθους του προστάτη με το PSA, ώστε να βελτιώσουν την ειδικότητα του τελευταίου στην ανίχνευση κλινικά σημαντικών καρκίνων σε πρωιμότερο στάδιο, κατά το οποίο αυτοί είναι δυνητικά ιάσιμοι, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι σε υγιείς άνδρες η συγκέντρωση του PSA στον ορό συσχετίζεται με την ηλικία. Επίσης, με βάση αυτή τη μελέτη πρότειναν τη χρήση ορίων τιμών του PSA προσαρμοσμένα κατά ηλικία και την αντικατάσταση της τιμής των 4 ng/ml ως όριο για τη διενέργεια βιοψίας σε όλους τους άνδρες ανεξαρτήτως ηλικίας (πιν.7). Με τα όρια αυτά θεώρησαν ότι αυξάνεται η ευαισθησία του PSA, με τη διάγνωση δυνητικά ιάσιμων και σε πρωιμότερο στάδιο καρκίνων προστάτη σε νεότερης ηλικίας άνδρες και η ειδικότητά του, με την ελάττωση της υπερδιάγνωσης και πιθανόν υπερθεραπείας κλινικά μη σημαντικών καρκίνων σε άνδρες μεγαλύτερης ηλικίας¹²⁴.

Ηλικία (έτη)	Φυσιολογικά όρια PSA (ng/ml)
40 – 49	0,0 – 2,5
50 – 59	0,0 – 3,5
60 – 69	0,0 – 4,5
70 – 79	0,0 – 6,5

Πιν.7. Ανώτερα φυσιολογικά όρια της συγκέντρωσης του PSA (ng/ml) προσαρμοσμένα στην ηλικία¹²⁴.

Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρονται και σε άλλες μελέτες με μικρές διαφορές μεταξύ των ανώτερων τιμών ανά ηλικιακή δεκαετία, σε σχέση με τη μελέτη των Oesterling και συν (πιν. 8). Από την άλλη, με δεδομένο ότι ο καρκίνος του προστάτη εμφανίζει γεωγραφικές, εθνικές και φυλετικές διαφορές στην επίπτωση, αρκετές μελέτες πραγματοποιήθηκαν σε μαύρους άνδρες αλλά και σε Ασιάτες προκειμένου να ελεγχθεί αν αντίστοιχα όρια ανάλογα με την ηλικία ισχύουν και σε αυτούς τους πληθυσμούς. Διαπιστώθηκε έτσι ότι και στους μαύρους άνδρες υπάρχει συσχέτιση του PSA με την ηλικία και ότι αν εφαρμόζονταν τα φυσιολογικά όρια του PSA προσαρμοσμένα για την ηλικία που πρότειναν οι Oesterling και συν. το 1993, τότε έως και 40% των μαύρων ανδρών με καρκίνο του προστάτη θα παρέμεναν αδιάγνωστοι. Τα δε όρια που πρότεινονται είναι 0 – 2,0 ng/ml για τις ηλικίες 40 – 49, 0 – 4,0 ng/ml για τις ηλικίες 50 – 59, 0 – 4,5 ng/ml για τις ηλικίες 60 – 69 και 0 – 5,5 ng/ml για τις ηλικίες 70 – 79^{130,131}. Τα ευρήματα αυτά βέβαια δεν επιβεβαιώνονται από όλες τις μελέτες. Έτσι, υπάρχουν μελέτες που δεν βρίσκουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα όρια του PSA προσαρμοσμένα στην ηλικία μεταξύ λευκών και μαύρων ανδρών^{132,133}. Επιπλέον, όσον αφορά στους Ασιάτες, οι οποίοι έχουν χαμηλή επίπτωση του καρκίνου του προστάτη διαπιστώθηκε σε μια μελέτη ότι και σε αυτόν τον πληθυσμό, οι τιμές του PSA αυξάνουν με την ηλικία, αλλά τα όρια ανά ηλικιακή δεκαετία είναι χαμηλότερα σε σύγκριση με αυτά που ισχύουν για τους λευκούς άνδρες¹³⁴.

Μελέτη	αρ. ασθενών	Ηλικία (έτη)			
		40 - 49	50 - 59	60 - 69	70 – 79
Oesterling και συν. ¹²⁴	471	2,5	3,5	6,5	6,5
Dalkin και συν. ¹²⁵	728		3,5	5,4	6,3
Anderson και συν. ¹²⁶	1.716	1,5	2,5	4,5	7,5
DeAntoni και συν. ¹²⁷	70.772	2,3	3,8	5,6	6,9
Oesterling και συν. ¹²⁸	422	2	3	4,5	5,5
Espana και συν. ¹²⁹	237	2,9	4,7	7,2	9

Πιν.8. Ανώτερα φυσιολογικά όρια της συγκέντρωσης του PSA (ng/ml) προσαρμοσμένα στην ηλικία από μελέτες σε υγιείς, λευκούς άνδρες.

Τα αποτελέσματα από μεταγενέστερες μελέτες σχετικά με τη χρησιμότητα των προσαρμοσμένων στην ηλικία ορίων της τιμής του PSA στην καθημερινή κλινική πράξη είναι αντικρουόμενα. Υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι συγκρινόμενα με την τιμή των 4 ng/ml ως όριο για τη διενέργεια βιοψίας σε ασθενείς με φυσιολογική δακτυλική εξέταση, τα προσαρμοσμένα για την ηλικία όρια των τιμών του PSA μπορεί να οδηγήσουν σε διενέργεια έως 45% περισσότερων βιοψιών σε νεότερους άνδρες (<60 ετών), αλλά σε αύξηση κατά 8 - 15% των διαγιγνωσκόμενων καρκίνων του προστάτη, από την άλλη δε σε αποφυγή περιπτώσεων βιοψιών κατά 21 - 44% σε άνδρες μεγαλύτερης ηλικίας (>70 ετών) με κόστος όμως τη μη έγκαιρη διάγνωση 4-47% εντοπισμένων καρκίνων^{116,135,136}. Εντούτοις, υπάρχουν και μελέτες που προτείνουν τη χρήση της τιμής των 4 ng/ml ως όριο για τη διενέργεια βιοψίας έναντι των προσαρμοσμένων για την ηλικία ορίων μιας και αναφέρουν υψηλά και μη αποδεκτά ποσοστά εύρεσης καρκίνου (20%) που θα διέφευγε της διάγνωσης και μάλιστα σε μεγάλο ποσοστό (60%) με δυσμενή προγνωστικά ιστολογικά χαρακτηριστικά¹³⁷⁻¹³⁹. Σαν συνέπεια των ανωτέρω, η χρήση των προσαρμοσμένων για την ηλικία ορίων της τιμής του PSA πέρα από τα οποία συστήνεται η διενέργεια βιοψίας προστάτη δεν έχει τύχει ευρείας αποδοχής στην καθημερινή κλινική πράξη²⁹.

ii) Πυκνότητα του PSA (PSA Density – PSAD)

Από τη στιγμή που το PSA παράγεται από το αδενικό επιθηλίο του προστάτη αδένος, είναι προφανές ότι η συγκέντρωσή του PSA συσχετίζεται και με την υπάρχουσα μάζα του αδενικού επιθηλίου του προστάτη και κατά συνέπεια και με το μέγεθος του προστάτη. Έτσι, μεγαλύτερου μεγέθους προστάτες με υπερπλασία του αδενικού επιθηλίου παράγουν περισσότερο PSA σε σχέση με μικρότερου μεγέθους προστάτες ή με προστάτες το μέγεθος των οποίων οφείλεται κυρίως σε υπερτροφία του στρώματος¹⁴⁰. Το 1992 οι Benson και συν. πρότειναν τον όρο «πυκνότητα του PSA – PSA density (PSAD)», ως μια παράμετρο, η οποία θα μπορούσε να διακρίνει μια αύξηση της τιμής του PSA στον ορό οφειλόμενης σε καρκίνο του προστάτη, από αυτή που οφείλεται σε καλοήγη υπερπλασία του προστάτη. Η παράμετρος αυτή ορίστηκε ως ο λόγος που προκύπτει από τη διαίρεση της τιμής του PSA στον ορό προς τον όγκο του προστάτη, μετρούμενου δια του διορθικού υπερηχογραφήματος^{141,142}. Σε αρκετές μελέτες αργότερα διαπιστώθηκε ότι η PSAD συσχετίζεται με την παρουσία του καρκίνου του προστάτη και πιο συγκεκριμένα καθορίστηκε η τιμή 0,15 ως το ανώτερο φυσιολογικό της όριο, πέρα από την οποία συστήνεται η διενέργεια βιοψίας προστάτη, σε άνδρες με φυσιολογική δακτυλική εξέταση και τιμές PSA στον ορό στην γκρίζα ζώνη, δηλαδή μεταξύ 4 και 10 ng/ml¹⁴³⁻¹⁴⁵. Εντούτοις, υπάρχουν και μελέτες, οι οποίες δεν κατάφεραν να αποδείξουν τη χρησιμότητα του PSAD στη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη και στην ελάττωση και αποφυγή των περιπτώσεων βιοψιών του προστάτη, ενώ ταυτόχρονα να μπορούν να διαγνώσουν την πλειοψηφία των καρκίνων του προστάτη^{146,147}.

Προκειμένου να αυξηθεί η διαγνωστική ακρίβεια της παραμέτρου αυτής, το 1994 προτάθηκε από τους Kalish και συν. μια τροποποίηση, η πυκνότητα του PSA της μεταβατικής ζώνης (PSA density transition zone – PSAD-TZ)¹⁴⁷. Σε ασθενείς με καλοήγη υπερπλασία του προστάτη και πλούσιο αδενικό στοιχείο, η μεταβατική ζώνη είναι αυτή που συνεισφέρει περισσότερο στην τιμή του PSA στον ορό¹⁴⁸. Έτσι, σε ασθενείς με τιμές PSA στη γκρίζα ζώνη, η τροποποίηση αυτή έδειξε μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα από άλλες παραμέτρους¹⁴⁹.

Και οι δυο αυτές παράμετροι, η PSAD και η PSAD-TZ, αν και δεν είναι τέλεια διαγνωστικά εργαλεία για τη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη σε ασθενείς με τιμές PSA μεταξύ 4 και 10 ng/ml και φυσιολογική δακτυλική

εξέταση, είναι επιπλέον διαγνωστικές μέθοδοι που μπορεί να φανούν χρήσιμες στην εκτίμηση του κινδύνου παρουσίας καρκίνου του προστάτη σε αυτούς τους ασθενείς.

iii) Ταχύτητα αύξησης του PSA (PSA velocity – PSAV)

Η τιμή του PSA στον ορό επηρεάζεται από την ηλικία, το μέγεθος του προστάτη και την παρουσία παθήσεων του προστάτη^{92,93}. Επίσης, ακόμα και στον ίδιο ασθενή παρουσιάζει διακυμάνσεις που μπορεί να φτάσουν έως και το 15% της τιμής του^{119,120}. Προκειμένου να βελτιωθεί η ειδικότητα του PSA στη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη, ερευνήθηκε ο ρυθμός αύξησης του PSA, δηλαδή η μεταβολή της τιμής του σε συγκεκριμένη χρονική μονάδα (PSA velocity – PSAV). Είναι γνωστό ότι σε ασθενείς με ΚΥΠ ο ρυθμός αύξησης του PSA στην ηλικία των 80 ετών έχει υπολογιστεί σε μόλις $0,27 \pm 0,12$ ng/ml ανά έτος⁹², και ότι στον καρκίνο του προστάτη παρατηρείται μια απευθείας αύξηση της τιμής του PSA με τον όγκο του καρκίνου, εμφανίζοντας μάλιστα μια εκθετική αύξηση των τιμών του περίπου 7-9 χρόνια πριν τη διάγνωση^{96,150}. Επιπρόσθετα, σε μια σύγκριση όγκο προς όγκο, έχει βρεθεί ότι ο καρκίνος του προστάτη οδηγεί σε μια 10πλάσια αύξηση των τιμών του PSA στον ορό, συγκριτικά με τον καλοήγη προστατικό ιστό¹⁵¹. Τέλος, ο χρόνος διπλασιασμού του PSA στον καρκίνο του προστάτη μπορεί να είναι έως και 100 φορές μεγαλύτερος από αυτόν στον καλοήγη προστατικό ιστό¹⁵².

Οι Carter και συν. συνέκριναν τα επίπεδα του PSA σε κατεψυγμένα δείγματα ορού που συγκεντρώθηκαν 7-25 χρόνια πριν τη μελέτη από τρεις ομάδες ανδρών, μιας ομάδας ελέγχου, μιας ομάδας ασθενών με ΚΥΠ και μιας ομάδας ασθενών με καρκίνο προστάτη, και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο ρυθμός αύξησης του PSA είναι μεγαλύτερος στους ασθενείς, οι οποίοι θα διαγνωστούν με καρκίνο του προστάτη συγκριτικά με τους ασθενείς με ΚΥΠ και τους μάρτυρες. Προσδιόρισαν δε την τιμή των $0,75$ ng/ml/έτος ως το ανώτερο όριο μεταβολής του PSA και ως ένα χρήσιμο δείκτη στη διάγνωση του καρκίνου προστάτη σε άνδρες με τιμές PSA στη γκρίζα ζώνη, με ευαισθησία παρόμοια με του PSA, αλλά με πολύ μεγαλύτερη ειδικότητα (90%) από αυτό, στη διάκριση μεταξύ ασθενών με καρκίνο του προστάτη και αυτών με ΚΥΠ¹⁵³. Έτσι, αν ο ετήσιος ρυθμός αύξησης του PSA, υπολογιζόμενος με τρεις διαδοχικές μετρήσεις PSA σε μεγάλο χρονικό διάστημα (2 έτη), είναι

μεγαλύτερος από αυτό το όριο, πιθανολογείται η παρουσία καρκίνου του προστάτη και λιγότερο η ΚΥΠ^{154,155}.

Η διαπίστωση ότι η αυξημένη PSAV, υπολογιζόμενη περίπου 10-15 χρόνια πριν τη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη, σε άνδρες με τιμές PSA ορού χαμηλότερες από 4 ng/ml, οπότε και η νόσος θεωρείται ιάσιμη, σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα θανάτου από καρκίνο του προστάτη, όπως έδειξαν στη μελέτη τους οι Carter και συν., αναδεικνύει την PSAV ως ένα χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο για την έγκαιρη ανίχνευση ανδρών με πιθανά επιθετική μορφή της νόσου, οι οποίοι θα μπορούσαν να ωφεληθούν από επιθετική θεραπεία και να τους διαχωρίσει από αυτούς με χαμηλή PSAV, οι οποίοι θα μπορούσαν να ακολουθήσουν την τακτική της παρακολούθησης¹⁵⁶. Παρομοίως, οι Loeb και συν. σε μια μελέτη 11.792 ανδρών με τουλάχιστον 2 τιμές PSA χαμηλότερες των 4 ng/ml, ερεύνησαν τη σχέση μεταξύ του ρυθμού αύξησης του PSA και του καρκίνου του προστάτη σε ασθενείς με PSA χαμηλότερο από τη γκρίζα ζώνη. Έτσι, έδειξαν ότι η PSAV συσχετίζεται ισχυρά με την παρουσία καρκίνου του προστάτη σε αυτούς τους ασθενείς και ήταν ένας σημαντικός ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας, ακόμα και προσαρμοσμένος με την ηλικία, τη φυλή, την ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού και την τιμή του ολικού PSA. Προσδιόρισαν δε την τιμή των 0,4 ng/ml ανά έτος, ως το χαμηλότερο όριο πέρα από το οποίο, αυξάνεται η πιθανότητα διάγνωσης καρκίνου σε αυτούς τους ασθενείς¹⁵⁷. Στην ίδια τιμή κατέληξαν και οι Moul και συν. στη μελέτη τους για τον προσδιορισμό των καλύτερων ορίων της τιμής του PSA και της PSAV, προσαρμοσμένα με βάση την ηλικία και διαπίστωσαν ότι με ευαισθησία 84,3% και ειδικότητα 72,4%, η τιμή 0,4 ng/ml/έτος της PSAV ήταν καλύτερη σε άνδρες ηλικίας 50-59 ετών, συγκριτικά με την τιμή των 0,75 ng/ml/έτος¹⁵⁸.

Πέρα από τη χρησιμότητά του στη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη, ο ρυθμός αύξησης του PSA ανά έτος μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ως προγνωστικός παράγοντας για την αναγνώριση επιθετικών μορφών καρκίνου του προστάτη. Έτσι, PSAV μεγαλύτερη από 0,35 ng/ml/έτος 10-15 χρόνια πριν τη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη, όταν και η τιμή του PSA είναι ακόμα χαμηλή, συσχετίστηκε με 5πλάσιο κίνδυνο θανάτου από καρκίνο του προστάτη¹⁵⁶. Η ίδια τιμή PSAV συσχετίζεται και με μεγαλύτερη πιθανότητα βιοχημικής υποτροπής μετά από ριζική προστατεκτομή¹⁵⁹, ενώ με

τιμή των 2 ng/ml/έτος υπάρχει επιπλέον μεγαλύτερη πιθανότητα εξωπροστατικής νόσου, θετικών χειρουργικών ορίων, χαμηλής διαφοροποίησης καρκίνου (Gleason 4/5) και μεγαλύτερου καρκινικού όγκου όπως φάνηκε σε μελέτη ασθενών μετά από ριζική προστατεκτομή¹⁶⁰. Επιπλέον, τιμή PSAV μεγαλύτερη των 2 ng/ml/έτος το χρόνο πριν τη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη αυξάνει την ειδική για τον καρκίνο του προστάτη θνησιμότητα μετά από ακτινοθεραπεία ή ριζική προστατεκτομή¹⁶¹⁻¹⁶³.

Παρόλα αυτά όμως υπάρχουν αρκετές μελέτες που με τα αποτελέσματά τους αμφισβητούν τη χρησιμότητα και τη μεγαλύτερη ακρίβεια του ρυθμού αύξησης του PSA σε σχέση με την τιμή του PSA μόνο, στη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη. Σε μια ανασκόπηση των Vickers και συν. το 2009 αναγνωρίστηκαν 87 μελέτες για την PSAV, με τις 42 από αυτές να χρησιμοποιούν τη βιοψία ως καταληκτικό σημείο, και μόνο 2 από αυτές να μελετούν το ερώτημα αν η PSAV ενισχύει την προγνωστική ικανότητα του PSA. Από τις δύο αυτές μελέτες η μια κατέληξε ότι δεν την ενισχύει και η δεύτερη ότι την ενισχύει κατά ελάχιστο. Η ανασκοπική αυτή μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν αποδεικνύεται ότι η PSAV προσφέρει σημαντική βοήθεια σε ήδη υπάρχοντες προβλεπτικούς παράγοντες όπως το PSA¹⁶⁴. Τρία χρόνια αργότερα από αυτή τη μελέτη μια άλλη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας κατέληξε στο ίδιο ακριβώς συμπέρασμα¹⁶⁵. Τα αντίθετα συμπεράσματα των μελετών πιθανόν οφείλονται στη διαφορετική μεθοδολογία, όπως στη χρήση διαφορετικού ορίου πέρα από το οποίο προτείνεται βιοψία, στη χρήση 2 μόνο τιμών PSA αντί για 3 και σε μικρότερο χρονικό διάστημα από τους 18-24 μήνες που ορίζουν και οι κατευθυντήριες οδηγίες, στην εξέταση του PSA με διαφορετικές μεθόδους, αλλά και στην ίδια τη διακύμανση της τιμής του PSA με την πάροδο του χρόνου¹⁶⁵.

Διχογνωμία σχετικά με τη χρησιμότητα της PSAV στον καρκίνο του προστάτη παρατηρείται και στις κατευθυντήριες οδηγίες που εκδίδουν οι επιστημονικές εταιρίες και οργανισμοί. Έτσι, σύμφωνα με το National Comprehensive Cancer Network (NCCN), μιας μη κερδοσκοπικής οργάνωσης από τα 26 κορυφαία στον κόσμο ογκολογικά κέντρα, αφοσιωμένης στην έρευνα, στην εκπαίδευση και στη φροντίδα του ογκολογικού ασθενή, αναφέρει ότι σε άνδρες με τιμή PSA μικρότερη των 4ng/ml, μια PSAV $\geq 0,35$ ng/ml/έτος

είναι ύποπτη για την πιθανή παρουσία επιθετικού καρκίνου του προστάτη και η βιοψία θα πρέπει να συζητιέται. Σε άνδρες με τιμή PSA μεταξύ των 4 και 10 ng/ml, μια $PSAV \geq 0,75$ ng/ml/έτος, θεωρείται ύποπτη για καρκίνο του προστάτη, ενώ σε άνδρες με τιμή PSA μεγαλύτερη των 10 ng/ml, η PSAV δεν πρέπει να χρησιμοποιείται. Ο υπολογισμός δε της PSAV θα πρέπει να γίνεται με τουλάχιστον 3 διαδοχικές μετρήσεις PSA σε χρονικό διάστημα 18-24 μηνών¹⁶⁶. Παρόμοια και η American Urological Association (AUA) αναφέρει ότι απαιτούνται 3 διαδοχικές μετρήσεις PSA με την ίδια μέθοδο σε χρονικό διάστημα 18-24 μηνών για το σωστό υπολογισμό της PSAV¹⁶⁷. Τέλος, η European Association of Urology (EAU) αναφέρει στις κατευθυντήριες οδηγίες της ότι η PSAV και ο χρόνος διπλασιασμού του PSA έχουν προγνωστική αξία σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη υπό θεραπεία, αλλά περιορισμένη χρησιμότητα στη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη, ενώ παράλληλα δεν προσφέρουν επιπλέον πληροφορίες συγκρινόμενες με την τιμή του PSA μόνο¹⁶⁸.

iv) Λόγος ελεύθερου/ολικό PSA (ratio free/total PSA, %fPSA)

Το PSA αρχικά παράγεται ως ένα ανενεργό πρόδρομο μόριο, το οποίο μετατρέπεται σε μια ενεργό πρωτεάση. Η ενεργός αυτή πρωτεάση με τα 237 αμινοξέα, επιδεικνύει ομοιότητες με τις άλλες αδενικές καλλικρεΐνες, αλλά αντίθετα με αυτές δεν εμφανίζει δραστηριότητα ομοιάζουσα της θρυψίνης, αλλά της χυμοθρυψίνης^{77,89,169,170}.

Από τη στιγμή που το PSA, το οποίο παράγεται στα επιθηλιακά κύτταρα του προστάτη, εισάγεται στην αιματική κυκλοφορία, κυκλοφορεί σε δυο μορφές: ως ελεύθερο μόριο και ως συνδεδεμένο με πρωτεΐνες. Δυο κυρίως πρωτεΐνες δεσμεύουν το PSA στον ορό και αυτές είναι οι αντιπρωτεάσες, δηλαδή αναστολείς πρωτεασών, α1-αντιχυμοθρυψίνη (ACT) και α2-μακροσφαιρίνη (MG). Ο ρόλος των πρωτεϊνών αυτών είναι να απενεργοποιούν τα διάφορα πρωτεολυτικά ένζυμα και να τα καθιστούν ανενεργά. Το υπόλοιπο PSA, το οποίο δεν δεσμεύεται από αυτές τις δυο αντιπρωτεάσες, κυκλοφορεί ελεύθερο (free PSA). Με τις υπάρχουσες τεχνικές, είναι δυνατό να ανιχνευθεί η ελεύθερη μορφή του PSA και το σύμπλοκο PSA – ACT, όχι όμως το σύμπλοκο PSA – MG, μιας και στο τελευταίο όλοι οι επίτοποι, δηλαδή οι ανοσοδραστικές θέσεις στις οποίες συνδέονται τα αντισώματα, είναι δεσμευμένοι. Από απόψεως δραστηριότητας,

η ελεύθερη μορφή του PSA και το σύμπλοκο PSA – ACT είναι αδρανή και δεν εμφανίζουν πρωτεολυτική δραστηριότητα, ενώ το σύμπλοκο PSA – MG δείχνει μια μικρή ενζυμική δραστηριότητα¹⁷⁰⁻¹⁷². Έτσι, μετά την είσοδό του στην αιματική κυκλοφορία, το PSA γρήγορα απενεργοποιείται και μόνο 10% αυτού παραμένει ενζυματικώς ενεργό μετά από μισή ώρα^{170,173}.

Η ανίχνευση και η αναλογία των μορφών του PSA στον ορό του αίματος ασθενών με καλοήθεις παθήσεις του προστάτη και αυτών με καρκίνο του προστάτη και η πιθανή συμβολή τους στη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη αποτέλεσε το ερευνητικό αντικείμενο πολλών μελετών. Οι Christensson και συν. το 1993 προσδιόρισαν ποσοτικά το συνδεδεμένο με ACT καθώς και το ελεύθερο PSA, σε δείγματα αίματος από 144 ασθενείς με ΚΥΠ και 121 ασθενείς με καρκίνο προστάτη. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι σε όλους τους ασθενείς η κυρίαρχη μορφή του PSA ήταν η συνδεδεμένη με ACT, ενώ το ελεύθερο PSA αποτελούσε ένα μικρό μόνο κλάσμα του συνολικού PSA. Επιπλέον, το ποσοστό του ελεύθερου PSA ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερο σε ασθενείς με καρκίνο προστάτη συγκριτικά με ασθενείς με ΚΥΠ, ανεξαρτήτως της συγκέντρωσης του ολικού PSA¹⁷⁴. Δυο χρόνια νωρίτερα, το 1991, οι Stenman και συν. ανακοίνωσαν ότι το κλάσμα του PSA που είναι συνδεδεμένο με την ACT είναι μεγαλύτερο στον ορό ασθενών με καρκίνο του προστάτη συγκριτικά με αυτών με ΚΥΠ, προτείνοντας έτσι τη χρήση του λόγου του συζευγμένου με την ACT PSA προς το ολικό PSA, ως ένα επιπλέον εργαλείο για τη διαφορική διάγνωση μεταξύ ΚΥΠ και καρκίνου του προστάτη¹⁷¹. Τα ανωτέρω ευρήματα, δηλαδή η παρουσία μεγαλύτερης αναλογίας δεσμευμένου PSA (και συνεπώς μικρότερης αναλογίας ελεύθερου PSA) σε σχέση με το μετρούμενο ολικό PSA σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη συγκριτικά με ασθενείς με ΚΥΠ, επιβεβαιώθηκε από μεγάλο αριθμό μελετών και προτάθηκε ως ένα μέσο που ενισχύει την ειδικότητα του PSA στη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη, χωρίς ταυτόχρονα να αποτυγχάνει να διαγνώσει σημαντικό αριθμό κλινικά σημαντικών καρκίνων¹⁷⁵⁻¹⁸³.

Ενώ αρχικά ο λόγος του ελεύθερου προς το ολικό PSA και η συμβολή του στη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη σε άνδρες με φυσιολογική δακτυλική εξέταση και τιμές PSA στη γκρίζα ζώνη, μεταξύ 4 και 10 ng/ml, ερευνήθηκε σε λευκούς άνδρες, στη συνέχεια φάνηκε ότι η σημασία του είναι

η ίδια και σε μαύρους άνδρες¹⁷⁹. Επιπλέον, ενώ η τιμή του PSA στον ορό ασθενών με ΚΥΠ υπό αγωγή με αναστολείς της 5α-αναγωγάσης μειώνεται έως κατά 50% μετά από 6 μήνες και το ίδιο ισχύει και για την τιμή του ελεύθερου PSA, δεν παρατηρείται το ίδιο και με την τιμή του λόγου του ελεύθερου προς το ολικό PSA, η οποία παραμένει σταθερή^{184,185}. Από την άλλη όμως, η τιμή του ελεύθερου PSA φαίνεται να επηρεάζεται από παράγοντες όπως η ηλικία, το μέγεθος του προστάτη, η τιμή του ολικού PSA, η μέθοδος προσδιορισμού του PSA και τέλος η διαδικασία συλλογής, επεξεργασίας και αποθήκευσης του δείγματος, παράμετροι που σχετίζονται με τη σταθερότητα του ελεύθερου PSA¹⁷⁸.

Σε μια πολυκεντρική μελέτη που περιελάμβανε 394 ασθενείς με ΚΥΠ και 379 με καρκίνο προστάτη, με φυσιολογική δακτυλική εξέταση και τιμές ολικού PSA μεταξύ 4 και 10 ng/ml, οι Catalonia και συν. το 1998 προσδιόρισαν την τιμή 25% ή και χαμηλότερα, ως το όριο του λόγου της τιμής του ελεύθερου προς το ολικό PSA, το οποίο μπορεί να διαγνώσει το 95% των καρκίνων, αποφεύγοντας ταυτόχρονα μια περιττή βιοψία προστάτη σε 20% των ανδρών¹⁷⁷. Έκτοτε, και άλλες μελέτες έχουν καταλήξει σε ανάλογα συμπεράσματα, ενώ το ιδανικό όριο πέρα από το οποίο συστήνεται βιοψία προστάτη με βάση το λόγο του ελεύθερου προς το ολικό PSA δεν είναι απόλυτα καθορισμένο, ποικίλλει από 10% έως 27% και φαίνεται να επηρεάζεται από παράγοντες, όπως η ηλικία, το μέγεθος του προστάτη και το εύρος των τιμών του ολικού PSA (πιν. 9)¹⁸⁶⁻¹⁸⁸.

Μελέτη	Ολικό PSA (ng/ml)	Όριο % F/T PSA	% Ευαισθησία	% Ειδικότητα
Christensson και συν. ¹⁷⁴	4 - 20	18	71	95
Luderer και συν. ¹⁸⁹	4 - 10	25	100	31
		20	88	50
Catalona και συν. ¹⁷⁶	4 - 10	20	90	38
		23	90	31
Bangma και συν. ¹⁹⁰	4 - 10	28	91	19
Chen και συν. ¹⁹¹	2,5 - 20	25	95	26
		23	90	32
Prestigiacomo και συν. ¹⁹²	4 - 10	14	95	64
Elgamal και συν. ¹⁹³	3 - 15	18	95	40
Van Cangh και συν. ¹⁹⁴	2 - 30 και 2 - 10	25	90	38
Catalona και συν. ¹⁹⁵	2,6 - 4	26	90	24
Partin και συν. ¹⁹⁶	4 - 10	20	95	29

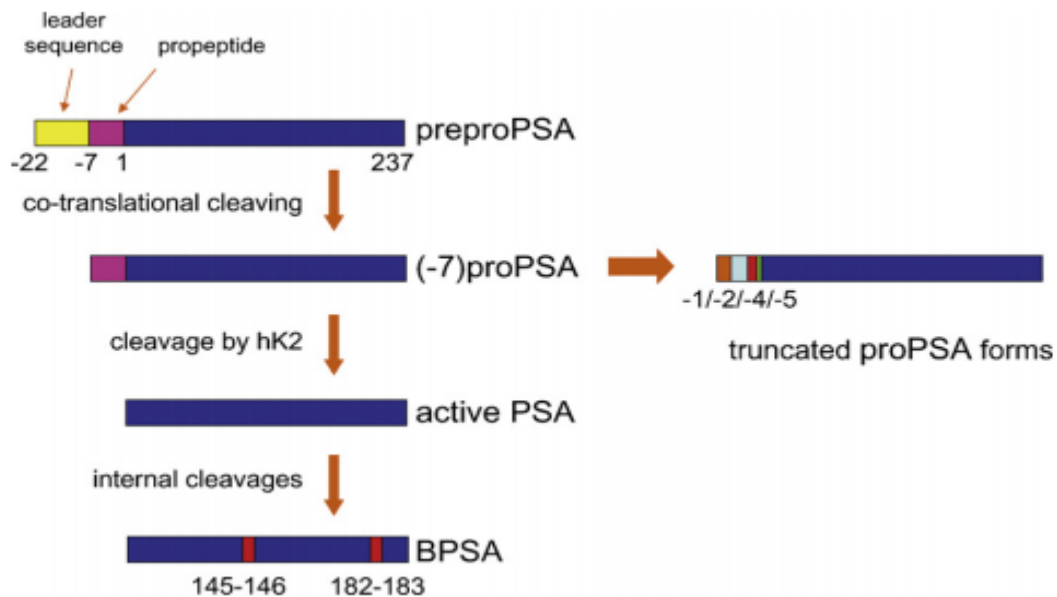
Πιν.9. Όρια του λόγου F/T PSA με την αντίστοιχη ευαισθησία και ειδικότητά τους στη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη σε διάφορες μελέτες¹⁷⁸.

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ουρολογικής Εταιρείας ο προσδιορισμός του λόγου της τιμής του ελεύθερου προς την τιμή του ολικού PSA είναι ένα χρήσιμο εργαλείο στη διαφορική διάγνωση του καρκίνου του προστάτη και της ΚΥΠ, το οποίο πρέπει να χρησιμοποιείται και να ερμηνεύεται με προσοχή, εφαρμοζόμενο σε άνδρες με φυσιολογική δακτυλική εξέταση και τιμές ολικού PSA στη γκρίζα ζώνη μεταξύ των 4 και 10 ng/ml²⁹.

ν) Ισομορφές και πρόδρομα μόρια του PSA

Το PSA συντίθεται από τα επιθηλιακά κύτταρα του προστάτη ως μια προ-προ-πρωτεΐνη αποτελούμενη από 261 αμινοξέα. Μετά από την αποκοπή 17 αμινοξέων της αρχικής ακολουθίας από το αμινο-τελικό άκρο της προ-προ-πρωτεΐνης αυτής, προκύπτει μια επίσης ανενεργή προ-πρωτεΐνη, αποτελούμενη από 244 αμινοξέα, η οποία ονομάζεται *proPSA* (pPSA) ή (-7)proPSA, λόγω της παρουσίας 7 αμινοξέων στο αμινο-τελικό άκρο του ώριμου PSA. Μετά από περαιτέρω διάσπαση του προπεπτιδίου αυτού των 7 αμινοξέων, διαδικασία η οποία διενεργείται από την ανθρώπινη καλλικρεΐνη 2

(hK2), προκύπτει το ενεργό ώριμο μόριο του PSA, αποτελούμενο τελικά από 237 αμινοξέα (εικ. 10)^{169,197-199}.

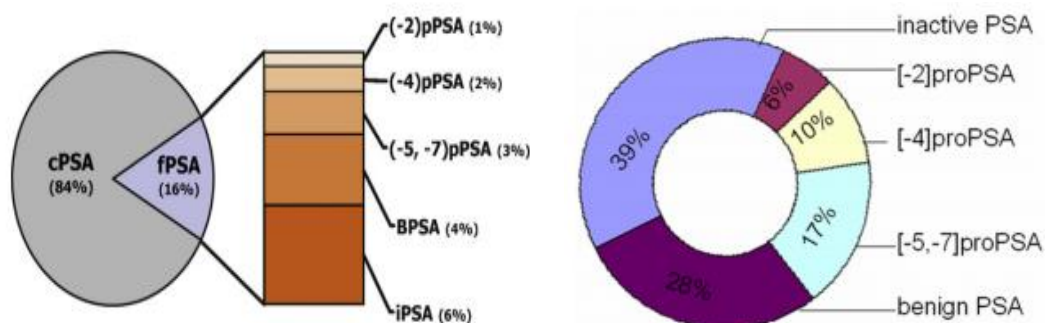


· Εικ.10. Σύνθεση και πρόδρομες μορφές του PSA^{169,197-199}.

Αρχικά, το rPSA θεωρούνταν ως η μόνη πρόδρομη μορφή του PSA, αποτελούμενη από 244 αμινοξέα και μιας και περιελάμβανε μια αρχική αλληλουχία 7 αμινοξέων στο αμινοτελικό άκρο της πρωτεΐνης, πήρε επίσης το όνομα (-7)prpPSA ή (-7)pPSA. Εντούτοις, σε επόμενες μελέτες διαπιστώθηκε ότι υπάρχουν και άλλες μορφές του rPSA, οι οποίες περιέχουν ένα, δύο, τέσσερα ή πέντε αμινοξέα στην πολυπεπτιδική αρχική αλληλουχία αμινοξέων και ονομάστηκαν αντίστοιχα (-1) rPSA, (-2) rPSA, (-4) rPSA και (-5) rPSA αντίστοιχα^{200,201}.

Ένα μικρό ποσό του PSA, το οποίο παράγεται στον προστάτη, τελικά εισέρχεται στην αιματική κυκλοφορία και στη συνέχεια το μεγαλύτερο ποσοστό του συνδέεται με αναστολείς πρωτεασών και κυρίως την α1-αντιχυμοθρυψίνη και λιγότερο την α2-μακροσφαιρίνη. Αυτό αποτελεί το συζευγμένο PSA (complexed PSA, cPSA). Υπάρχει όμως και ένα μικρότερο ποσοστό (10-30%), το οποίο κυκλοφορεί ελεύθερο και είναι ανενεργό και ονομάζεται ελεύθερο PSA (free PSA, fPSA). Υπάρχουν τρεις διαφορετικές μορφές του ελεύθερου PSA στον ορό, α) το proPSA και οι διάφορες μορφές του [(-7)proPSA, (-5) proPSA, (-4) proPSA, (-2) proPSA και (-1) proPSA], β) μια ακέραια και ανενεργή μορφή, η οποία δε σχηματίζει σύμπλοκα με την ACT

και διαπιστώνεται σε αυξημένες συγκεντρώσεις στον ορό ασθενών με καρκίνο του προστάτη, η οποία ονομάζεται ανενεργό ή ακέραιο PSA (inactive/intact PSA, iPSA) και γ) μια μορφή του που ονομάζεται καλόηθες PSA (benign PSA, BPSA), μιας και βρέθηκε αρχικά σε ασθενείς με ΚΥΠ (εικ.11)²⁰²⁻²⁰⁶.



Εικ.11. Οι μορφές του PSA στον ορό του αίματος^{202,203}.

Η εξέταση δειγμάτων ορού από ασθενείς με καρκίνο του προστάτη έδειξε ότι το *proPSA* και οι διάφορες μορφές του, βρίσκονται σημαντικά αυξημένες συγκριτικά με καλοήθεις παθήσεις του προστάτη^{200,202,203,207}. Ειδικότερα, η πρόδρομη ισομορφή του που περιλαμβάνει μόνο δυο αμινοξέα στην αρχική ακολουθία, η (-2)pPSA, διαπιστώθηκε ότι αποτελεί το 25-95% του ελεύθερου PSA στον ορό ασθενών με επιβεβαιωμένο καρκίνο του προστάτη, σε αντίθεση με μόνο το 6-19% αυτού σε άνδρες με αρνητική βιοψία για καρκίνο του προστάτη²⁰⁰. Σε αρχικές μελέτες που διερευνήθηκε η σημασία του (-2)pPSA στη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη, διαπιστώθηκε ότι οι συγκεντρώσεις του είναι γενικά υψηλότερες σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη συγκριτικά με άνδρες χωρίς κακοήθεια, ακόμα και σε ασθενείς με τιμές PSA από 2-10 ng/ml, αλλά και σε ασθενείς με %fPSA > 25%, για τους οποίους δεν υπάρχει ένας ικανοποιητικός δείκτης διάγνωσης του καρκίνου²⁰⁸⁻²¹¹. Πιο πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι το ποσοστό της συγκεκριμένης ισομορφής του PSA επί του συνολικού ελεύθερου PSA [%(-2)pPSA], βελτιώνει τη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη, συγκρινόμενο με το ολικό PSA, άλλα και παράγωγα του, όπως το %fPSA²¹²⁻²¹⁵. Τέλος, τα τελευταία χρόνια ανακαλύφθηκε και ένα παράγωγο του (-2)proPSA, μια φόρμουλα, ένας μαθηματικός συνδυασμός της τιμής του ολικού PSA, του ελεύθερου PSA και

του (-2)proPSA, η οποία ονομάζεται Beckman Coulter Prostate Health Index (PHI) και η οποία ορίζεται ως

$$PHI = \frac{(-2)proPSA}{freePSA} \times \sqrt{PSA}.$$

Ο δείκτης αυτός έχει βρεθεί αυξημένος σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη συγκριτικά με άνδρες με καλοήθεις παθήσεις του προστάτη και σε αρκετές μελέτες βελτιώνει τη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη συγκρινόμενος με το ολικό και το ποσοστό του ελεύθερου PSA, αποτελώντας ένα πολλά υποσχόμενο νέο εργαλείο στη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη²¹⁶⁻²¹⁹.

στ) Βιοψία προστάτη

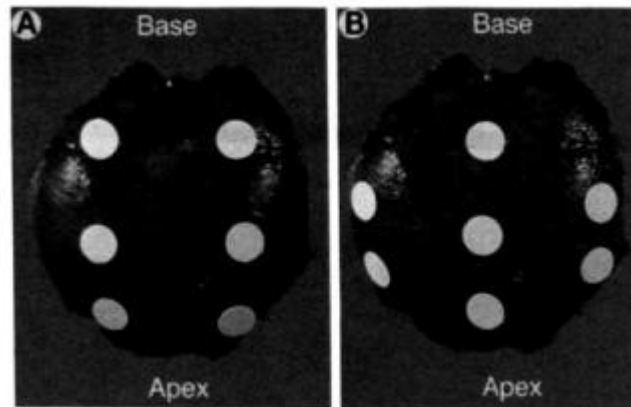
Το τελικό βήμα της διάγνωσης του καρκίνου του προστάτη είναι η ιστολογική επιβεβαίωση της νόσου, η οποία επιτυγχάνεται συνήθως με τη βιοψία του προστάτη. Η διενέργεια διουρηθρικής ή ανοικτής προστατεκτομής αντί για βιοψία του προστάτη ως μέσο διάγνωσης του καρκίνου του προστάτη δεν ενδείκνυται, μιας και έχει βρεθεί ότι η πιθανότητα ανεύρεσης καρκίνου είναι περίπου 8%²²⁰. Επίσης, η λήψη βιοπτικού υλικού μέσω αναρρόφησης διά λεπτής βελόνας, αν και γρήγορη, οικονομική και καλά ανεκτή από τον ασθενή διαδικασία, με μικρή συχνότητα επιπλοκών και διαγνωστική ακρίβεια που μπορεί να φτάσει το 71 – 98%, δε συστήνεται πλέον από τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ουρολογικής Εταιρείας, μιας και το βιοπτικό υλικό είναι ελάχιστο, δεν παρέχει πληροφορίες για την έκταση του καρκίνου, ενώ επιπλέον απαιτείται και η ύπαρξη έμπειρου κυτταρολόγου^{168,221}.

Η υπερηχογραφικά κατευθυνόμενη διορθική βιοψία του προστάτη είναι πλέον η καθιερωμένη εξέταση για την ανίχνευση της νόσου. Όλη η διαδικασία, από την προετοιμασία του ασθενή, έως τον αριθμό και την επιλογή των σημείων, από τα οποία θα ληφθούν τα δείγματα του προστάτη για βιοψία, έχει εξελιχθεί τις τελευταίες δεκαετίες. Η παραδοσιακή εξαπλή βιοψία περιγράφηκε από τους Hodge και συν. το 1989 και αφορά τη λήψη ενός κυλίνδρου από την κορυφή, το μέσο και τη βάση του δεξιού και του αριστερού λοβού του προστάτη σε παραοβελιαίο επίπεδο, στη μέση της απόστασης μεταξύ της μέσης γραμμής και του πλαγίου ορίου του προστάτη²²². Με την συγκεκριμένη τεχνική, η οποία αποτέλεσε κοινή πρακτική στη δεκαετία του 1990, ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα παρατηρούνται στο 30-35% των βιοψιών^{223,224}. Το

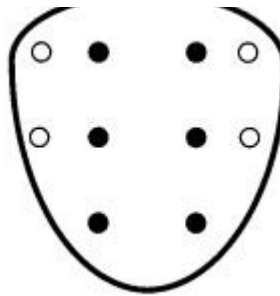
μέγεθος του προστάτη είναι ένας από τους λόγους για τους οποίους παρατηρούνται αυτά τα ποσοστά. Όπως φάνηκε και σε μια μελέτη των Karakiewicz και συν. το 1997, οι οποίοι διερεύνησαν τη διαγνωστική αξία της εξαπλής βιοψίας σε σχέση με τον όγκο του προστάτη, σε 1974 άνδρες με φυσιολογική δακτυλική εξέταση και διορθικό υπερηχογράφημα, τους οποίους διαστρωμάτωσαν ανάλογα με το μέγεθος του προστάτη σε κατηγορίες ανά 10 ml και διαπίστωσαν ότι σε προστάτες μεγέθους 20 ml η εξαπλή βιοψία πέτυχε θετική διάγνωση σε ποσοστό 39,6%, ενώ αντίθετα σε προστάτες μεγέθους 80-90 ml, το αντίστοιχο ποσοστό ήταν μόλις 10,1%²²⁵. Εκτός του μεγέθους του προστάτη, μια άλλη αιτία για τη χαμηλή διαγνωστική αξία της εξαπλής βιοψίας ήταν ότι με τη λήψη ιστοτεμαχίων από το παραοβελαίο επίπεδο δεν συμπεριλαμβάνονταν κύλινδροι προστάτη από τις πιο πλάγιες περιοχές της περιφερικής ζώνης του προστάτη, όπου συνήθως αναπτύσσεται ο καρκίνος του προστάτη. Με βάση αυτό το σκεπτικό, ο Stamey το 1995 πρότεινε η λήψη των 6 ιστοτεμαχίων να γίνεται επί τα εκτός του παραοβελαίου επιπέδου, ενώ οι Chang και συν. το 1998, σε μια μελέτη τους με 273 άνδρες με αυξημένο PSA ή παθολογική δακτυλική εξέταση που υποβλήθηκαν σε διορθική βιοψία με την προσθήκη στην εξαπλή βιοψία επιπλέον 4 κυλίνδρων από τις πλάγιες περιοχές της περιφερικής ζώνης, διαπίστωσαν ότι το νέο σχήμα εμφάνιζε μεγαλύτερη ευαισθησία στη διάγνωση του καρκίνου συγκριτικά με την εξαπλή βιοψία, ενώ σημαντικό ήταν ότι θετικές βιοψίες από τις πλάγιες περιοχές με φυσιολογική όμως εξαπλή βιοψία, παρατηρήθηκε σε 20% των ασθενών στους οποίους διαγνώστηκε καρκίνος^{226,227}.

Έχοντας ως δεδομένο τη σημασία του μεγαλύτερου αριθμού ιστοτεμαχίων και τη λήψη τους από τις οπισθοπλάγιες περιοχές του προστάτη στη θετική διαγνωστική αξία της διορθικής βιοψίας, πολλοί ερευνητές πρότειναν διάφορα εναλλακτικά εκτεταμένα σχήματα βιοψίας. Οι Eskew και συν. το 1997 πρότειναν τη λήψη 13 ιστοτεμαχίων, τα έξι της καθιερωμένης βιοψίας και δυο από τα πλάγια κάθε λοβού συν τριών από το μέσο του προστάτη, ενώ για προστάτες μεγέθους μεγαλύτερου των 50 ml πρότειναν τη λήψη ακόμα ενός κυλίνδρου από κάθε λοβό (εικ.12). Με αυτό το σχήμα, το οποίο ονόμασαν τεχνική των 5 περιοχών, διαπίστωσαν αυξημένη διαγνωστική αξία, καθώς 35% των ασθενών που διαγνώστηκαν με καρκίνο του προστάτη, φιλοξενούσαν τον όγκο στις επιπρόσθετες περιοχές βιοψίας και θα

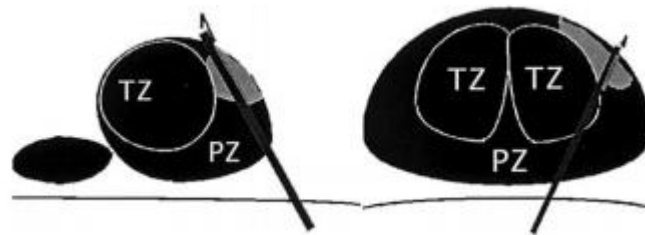
παρέμεναν αδιάγνωστοι αν εφαρμοζόταν μόνο η εξαπλή βιοψία²²⁸. Το 2000 οι Presti και συν. πρότειναν το σχήμα βιοψίας των 10 σημείων, λαμβάνοντας βιοψίες, πέραν της κλασικής εξαπλής βιοψίας και από τα πλάγια της περιφερικής ζώνης στο μέσο και στη βάση του προστάτη. Με το σχήμα αυτό διέγνωσαν το 96% των ασθενών με καρκίνο του προστάτη συγκριτικά με το 80% που θα διαγιγνώσκονταν μόνο με την εξαπλή βιοψία. Επιπλέον, αν στο προτεινόμενο σχήμα των 10 σημείων παραληφθεί η βιοψία της βάσης του προστάτη από την κλασική εξαπλή βιοψία, προκύπτει ένα σχήμα 8 σημείων, το οποίο στη μελέτη τους ελάττωσε τη διαγνωστική ακρίβεια της βιοψίας μόλις κατά 1 % (εικ.13). Με βάση αυτό συμπέραναν ότι η κλασική εξαπλή βιοψία είναι ανεπαρκής και ότι σε μια ορθά διενεργούμενη βιοψία, θα πρέπει να λαμβάνονται τουλάχιστον 8 ιστοτεμάχια και μάλιστα από πιο πλάγιες περιοχές της περιφερικής ζώνης του προστάτη²²⁹. Σχήμα βιοψίας από 8 σημεία πρότειναν επίσης και οι Meng και συν. το 2003, με τη διαφοροποίηση ότι στα σημεία αυτά περιλαμβάνεται βιοψία και από το πρόσθιο κέρασ της περιφερικής ζώνης στην κορυφή του προστάτη, ένα σημείο το οποίο συνήθως δεν συμπεριλαμβάνεται στα προτεινόμενα σχήματα βιοψίας. Στη μελέτη τους με βιοψίες προστάτη σε 255 άνδρες με προστάτες μεγέθους μικρότερου των 50 ml, διαπιστώθηκε ότι συμπεριλαμβάνοντας το πρόσθιο κέρασ της περιφερικής ζώνης της κορυφής του προστάτη στη βιοψία, η διαγνωστική ακρίβεια της εξέτασης έφτανε το 91%, ποσοστό μεγαλύτερο από την κλασική εξαπλή βιοψία και παρόμοιο με τα σχήματα των 10 και 12 σημείων. Καρκίνος στη συγκεκριμένη περιοχή του προστάτη διαπιστώθηκε στο 37% των ασθενών, ενώ καρκίνος μόνο στην περιοχή αυτή ανιχνεύθηκε σε ποσοστό 2% των ανδρών (εικ.14)²³⁰. Τη μεγαλύτερη διαγνωστική αξία της βιοψίας με περισσότερα από 6 ιστοτεμάχια αναφέρουν και πολλές άλλες μελέτες, έτσι ώστε πλέον σύμφωνα και με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ουρολογικής Εταιρείας η εξαπλή βιοψία να μην θεωρείται επαρκής για τη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη και να απαιτούνται τουλάχιστον 8-12 κύλινδροι από τις οπισθοπλάγιες περιοχές της περιφερικής ζώνης και φυσικά από ύποπτες στη δακτυλική εξέταση και στο υπερηχογράφημα περιοχές¹⁶⁸.



Εικ.12. Το σχήμα βιοψίας των Eskew και συν. (τεχνική των 5 περιοχών) A) Η κλασική εξαπλή βιοψία (περιοχές 2 και 4), B) Οι επιπλέον 3 περιοχές (1, 3 και 5) από τα οπισθοπλάγια κάθε λοβού και από τη μέση του προστάτη²²⁸



Εικ.13. Το σχήμα βιοψίας που πρότειναν οι Presti και συν. (τεχνική των 10 σημείων). Με μαύρες κουκίδες τα σημεία της εξαπλής βιοψίας και με λευκές κουκίδες τα επιπλέον σημεία από τις πλάγιες περιοχές στη βάση και στη μεσότητα του προστάτη. Στο σχήμα των 8 σημείων θα παραλείπονταν οι μαύρες κουκίδες της εξαπλής βιοψίας από τη βάση του προστάτη²²⁹



Εικ.14. Το σημείο της επιπλέον βιοψίας από το πρόσθιο κέρας της περιφερικής ζώνης της κορυφής του προστάτη, σύμφωνα με τους Meng και συν. (TZ: μεταβατική ζώνη, PZ: περιφερική ζώνη)²³⁰.

Με βάση τα ανωτέρω, είναι φυσικό τα εκτεταμένα σχήματα βιοψίας να έχουν οδηγήσει σε αυξημένα ποσοστά καρκίνου του προστάτη, κυρίως σε αρχικά στάδια σε σύγκριση με το παρελθόν. Από την άλλη όμως, με αυτόν τον τρόπο αυξάνεται και η υπερδιάγνωση των καρκίνων του προστάτη και έτσι η αυξημένη διάγνωση κλινικά μη σημαντικών καρκίνων είναι ένα αναπόφευκτο αντάλλαγμα, για την έγκαιρη διάγνωση και πολλών κλινικά σημαντικών

καρκίνων. Στην προσπάθεια να μειωθεί το ποσοστό των κλινικά μη σημαντικών καρκίνων, χωρίς αυτό να γίνει εις βάρος της διάγνωσης κλινικά σημαντικών καρκίνων προστάτη, οι Remzi και συν. χρησιμοποιώντας στοιχεία από την Ευρωπαϊκή μελέτη για τη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη δημιούργησαν ένα μοντέλο βιοψίας προστάτη, το Νομόγραμμα της Βιέννης. Το μοντέλο αυτό καθορίζει τον αριθμό των ιστοτεμαχίων που πρέπει να ληφθούν ανάλογα με την ηλικία και το συνολικό όγκο του προστάτη, σε άνδρες με τιμές PSA μεταξύ των 2 και 10 ng/ml. Αυτός ο αριθμός κυμαίνεται μεταξύ 6 και 18 κυλίνδρων, με λιγότερους κυλίνδρους να απαιτούνται σε μικρότερου μεγέθους προστάτες και μεγαλύτερης ηλικίας άνδρες (πιν. 10). Το μοντέλο αυτό εμφανίζει παρόμοια διαγνωστική αξία (36,7%) με άλλα πρωτόκολλα εκτατεμένων βιοψιών του προστάτη, αποφεύγοντας ταυτόχρονα την υπερδιάγνωση και υπερθεραπεία μικρών και κλινικά μη σημαντικών καρκίνων σε ηλικιωμένους ασθενείς, στους οποίους η διάγνωση του καρκίνου του προστάτη δεν επηρεάζει την ειδική για τον καρκίνο επιβίωση, σε αντίθεση με μικρότερης ηλικίας άνδρες, στους οποίους αυτοί οι καρκίνοι μπορεί να εξελιχθούν με την πρόοδο της ηλικίας και να επηρεάσουν την επιβίωση²³¹.

Όγκος προστάτη (ml)	Ηλικία (έτη)			
	<50	51-60	61-70	>70
0-30	8	8	8	6
31-40	12	10	8	6
41-50	14	12	10	8
51-60	16	14	12	10
61-70	18	16	14	12
>70	18	18	16	14

Πιν.10. Το Νομόγραμμα της Βιέννης: ιδανικός αριθμός ιστοτεμαχίων προστάτη βάση της ηλικίας και του όγκου του προστάτη για βιοψία ανδρών με τιμές PSA μεταξύ 2 και 10 ng/ml²³¹.

Η βιοψία της μεταβατικής ζώνης του προστάτη κατά την αρχική βιοψία έχει επίσης αποτελέσει αντικείμενο μελέτης. Το γεγονός ότι μετά από διουρηθρική ή ανοικτή προστατεκτομή και ενώ έχει προηγηθεί αρνητική βιοψία προστάτη, διαγιγνώσκεται καρκίνος του προστάτη, ενισχύει τη θεωρία ότι ένα ποσοστό των καρκίνων του προστάτη εντοπίζεται στη μεταβατική ζώνη. Αν και καρκίνος στη μεταβατική ζώνη διαπιστώνεται σε 14-61% των

περιπτώσεων, μόνο στο 1,9-9,8% εντοπίζεται αποκλειστικά και μόνο σε αυτή²³². Οι Deliveliotis και συν. σε μια μελέτη με 289 ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν πρώτη φορά σε βιοψία λόγω αυξημένης τιμής του PSA ή παθολογικής δακτυλικής εξέτασης, βρήκαν καρκίνο στη μεταβατική ζώνη μόνο, στο 2,1% των ασθενών, ποσοστό το οποίο αυξήθηκε σημαντικά (18,7%) σε ασθενείς με προηγούμενη αρνητική βιοψία από την περιφερική ζώνη. Έτσι, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η χαμηλή διαγνωστική αξία της βιοψίας της μεταβατικής ζώνης κατά την πρώτη βιοψία, δεν υπαγορεύει τη συστηματική της χρήση στην έγκαιρη διάγνωση του προστάτη. Στην περίπτωση της επαναληπτικής βιοψίας, επί αρνητικής πρώτης βιοψίας από την περιφερική ζώνη όμως, η λήψη ιστοτεμαχίων από τη μεταβατική ζώνη φαίνεται να έχει θέση²³³. Σε παρόμοια συμπεράσματα σχετικά με την χρησιμότητα της βιοψίας της μεταβατικής ζώνης στην πρώτη ή σε επαναληπτική βιοψία καταλήγουν και πολλές άλλες μελέτες^{232,234-237}.

Παρόμοια με τη μεταβατική ζώνη, η βιοψία των σπερματοδόχων κύστεων δε συνιστάται κατά την αρχική βιοψία, εκτός αν υπάρχει ψηλαφητικό εύρημα που υποδηλώνει την παρουσία καρκίνου σε αυτές ή κατά μερικούς συγγραφείς εφόσον η τιμή του PSA υπερβαίνει τα 15 - 30 ng/ml και πρόκειται να υποβληθούν σε ριζική θεραπεία^{238,239}.

6. ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

Στον καρκίνο του προστάτη, όπως και σε κάθε νεοδιαγνωσμένο κακόηθες νεόπλασμα, την ιστολογική επιβεβαίωση και τη διάγνωση της νόσου, ακολουθεί η διαδικασία της σταδιοποίησης, δηλαδή ο καθορισμός της έκτασης της νόσου. Η σταδιοποίηση επιτρέπει τον καθορισμό της πρόγνωσης της νόσου και την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας για τον κάθε ασθενή χωριστά, ενώ ταυτόχρονα αποτελεί ένα κοινό εργαλείο επικοινωνίας μεταξύ των θεραπόντων ιατρών διαφορετικών ειδικοτήτων που ασχολούνται με τη φροντίδα του ασθενούς.

Η κλινική σταδιοποίηση βασίζεται σε προεγχειρητικές παραμέτρους, όπως η δακτυλική εξέταση, η τιμή του PSA, το διορθικό υπερηχογράφημα, τα στοιχεία από τη βιοψία του προστάτη και οι απεικονοστικές μέθοδοι. Αντίθετα, η παθολογοανατομική σταδιοποίηση προκύπτει στην περίπτωση που ως

θεραπεία αποφασιστεί η χειρουργική αφαίρεση του προστάτη και των επιχώριων λεμφαδένων. Οι Partin και συν. συνδυάζοντας τρεις παραμέτρους, το κλινικό στάδιο, το PSA και το Gleason score της βιοψίας, από 4.133 ασθενείς από 3 μεγάλα ακαδημαϊκά κέντρα, κατασκεύασαν νομογράμματα πρόβλεψης του τελικού παθολογοανατομικού σταδίου, τους γνωστούς πίνακες του Partin²⁴⁰.

α. Δακτυλική εξέταση του προστάτη

Ο έλεγχος της τοπικής έκτασης της νόσου και διαπίστωση εντοπισμένης νόσου ή όχι ξεκινάει συνήθως με τη διενέργεια δακτυλικής εξέτασης. Ωστόσο, η δακτυλική εξέταση του προστάτη συνήθως υποεκτιμά την έκταση της νόσου και δεν αποτελεί ένα ιδιαίτερα ευαίσθητο εργαλείο στον καθορισμό της εντόπισης και της έκτασης του προστατικού καρκινώματος. Η θετική συσχέτισή της με το παθολογοανατομικό στάδιο παρατηρείται σε λιγότερο από τις μισές περιπτώσεις, ενώ η ευαισθησία και η ειδικότητά της είναι 52% και 81% αντίστοιχα, για την περίπτωση εντοπισμένης στον προστάτη νόσου^{241,242}. Σε μια μελέτη με 85 ασθενείς στους οποίους εκτιμήθηκε με βάση τη δακτυλική εξέταση ότι υπάρχει καρκίνος κλινικού σταδίου T2, δηλαδή εντοπισμένος μόνο στον ένα λοβό, τελικά διαπιστώθηκε ότι μόνο στο 27% των ασθενών ο όγκος εντοπιζόταν στο λοβό που ήταν θετική η δακτυλική εξέταση, ενώ στο 69% υπήρχε καρκίνος και στον αντίπλευρο λοβό και στο 4% μόνο στον αντίπλευρο λοβό²⁴³. Η δακτυλική εξέταση βασίζεται σε υποκειμενικά στοιχεία και κριτήρια και εξαρτάται από την εμπειρία του εξεταστή. Έτσι, σε μια μελέτη 48 ανδρών με εντοπισμένο καρκίνο του προστάτη, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε δακτυλική εξέταση από 4 διαφορετικούς εξεταστές και σταδιοποιήθηκαν ανάλογα με τα ευρήματα, διαπιστώθηκε εξαιρετικά χαμηλή συμφωνία μεταξύ των εξεταστών, αλλά και πτωχή συσχέτιση με το παθολογοανατομικό στάδιο²⁴⁴.

β) Ειδικό προστατικό αντιγόνο (PSA)

Τα επίπεδα των τιμών του PSA στον ορό έχουν συσχετισθεί με την πρόβλεψη του τελικού παθολογοανατομικού σταδίου, με την έννοια της εντοπισμένης στον προστάτη νόσου, εξωπροστατικής επέκτασης, διήθησης των σπερματοδόχων κύστεων ή παρουσίας λεμφαδενικής νόσου. Έτσι, σε τιμές PSA μεγαλύτερες των 50 ng/ml, μόνο το 9% των ασθενών διαγιγνώσκεται τελικά με εντοπισμένη στον προστάτη νόσο, σε αντίθεση με το

64% αυτών με τιμές PSA μικρότερες των 4 ng/ml. Ανάλογα, διήθηση των σπερματοδόχων κύστεων και λεμφαδενικές μεταστάσεις διαπιστώνονται σε 3% και 1% των ασθενών με καρκίνο προστάτη και τιμές PSA μικρότερες των 4 ng/ml, καθώς και σε 32% και 27% αυτών με τιμές μεγαλύτερες των 50 ng/ml αντίστοιχα²⁴⁰.

Εκτός από την τιμή του ολικού PSA, αντικείμενο μελετών αποτέλεσε και η συσχέτιση των διάφορων παραγώγων του PSA, όπως ο λόγος του ελεύθερου προς το ολικό PSA, ο ρυθμός αύξησης του PSA και η πυκνότητα του PSA. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών δε δίνουν ξεκάθαρα συμπεράσματα για τη χρήση των παραγώγων αυτών στην πρόγνωση του τελικού παθολογοανατομικού σταδίου. Έτσι, σε μια μελέτη με 76 άνδρες που υποβλήθηκαν σε ριζική προστατεκτομή, ο λόγος ελεύθερου προς ολικό PSA ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερος σε αυτούς με εντοπισμένη νόσο συγκριτικά με αυτούς με τοπικά προχωρημένη ή μεταστατική νόσο. Μάλιστα, χρησιμοποιώντας ως όριο f/t PSA την τιμή 11%, οι ασθενείς με χαμηλότερες τιμές είχαν 2,7 μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίζουν μη εντοπισμένη νόσο²⁴⁵. Ανάλογα, σε μια μελέτη με 52 ασθενείς με καρκίνο προστάτη που υποβλήθηκαν σε ριζική προστεκτομή, η χρήση της ίδιας τιμής (11%) του λόγου f/tPSA φάνηκε να αυξάνει την προγνωστική ικανότητα για εντοπισμένη νόσο από 52% σε 67%²⁴⁶. Σε μια άλλη μελέτη με 263 ασθενείς με κλινικά εντοπισμένη νόσο που υποβλήθηκαν σε ριζική προστατεκτομή, τιμή f/tPSA ίση με 15% εμφάνισε θετική και αρνητική προγνωστική αξία για εντοπισμένη νόσο 76% και 53% αντίστοιχα²⁴⁷. Ειδικότερα για τιμές PSA στη γκρίζα ζώνη, δηλαδή από 4 έως 10 ng/ml, τιμές του λόγου f/tPSA μεγαλύτερες του 15% παρατηρήθηκαν στο 75% των 268 ανδρών που υποβλήθηκαν σε ριζική προστατεκτομή από μια άλλη μελέτη και οι οποίοι διαγνώστηκαν με εντοπισμένη νόσο, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό για αυτούς με τιμές μικρότερες του 15% ήταν μόλις 34%²⁴⁸. Ωστόσο, σε μια ακόμα μελέτη με 698 άνδρες που υποβλήθηκαν σε ριζική προστατεκτομή, ο λόγος του ελεύθερου προς το ολικό PSA δεν φάνηκε να συσχετίζεται με το στάδιο της νόσου στην πολυπαραγοντική ανάλυση που διενεργήθηκε²⁴⁹.

Εκτός από το λόγο του ελεύθερου προς το ολικό PSA και ο ρόλος του ρυθμού αύξησης της τιμής του PSA στην πρόβλεψη του σταδίου της νόσου έχει μελετηθεί αρκετά. Έτσι, αύξηση του PSA μεγαλύτερη από 2 ng/ml ανά

έτος πριν από τη ριζική προστατεκτομή βρέθηκε ότι συσχετίζεται σημαντικά με αυξημένη πιθανότητα διήθησης των σπερματοδόχων κύστεων (8%) και παρουσίας λεμφαδενικών μεταστάσεων (5%), συγκριτικά με μικρότερες αυξήσεις (3% και 0,7%, αντίστοιχα)²⁵⁰. Επίσης και σε άλλες μελέτες με μεγάλο αριθμό ασθενών βρέθηκε ότι η ταχεία αύξηση της τιμής του PSA και αντίστοιχα η μικρός χρόνος διπλασιασμού του συσχετίζονται με προχωρημένο παθολογοανατομικό στάδιο και μεγαλύτερο Gleason score μετά από ριζική προστατεκτομή^{251,252}. Όμως, σε άλλες μελέτες διαπιστώθηκε ότι αυτά τα παράγωγα μεταβολής του PSA αν και συσχετίζονται με χειρότερα αποτελέσματα μετά τη θεραπεία, δεν προσφέρουν σημαντικά στην πρόβλεψη του αποτελέσματος, έναντι της προεγχειρητικής τιμής του PSA μόνο²⁵³⁻²⁵⁵.

Ανάλογα είναι τα ευρήματα των μελετών που ερεύνησαν την προγνωστική ικανότητα στη σταδιοποίηση του καρκίνου του προστάτη και για την πυκνότητα του PSA. Ήδη σε μια από τις πρώτες μελέτες το 1994, διαπιστώθηκε ότι όσο μεγαλύτερη ήταν η τιμή του PSAD, τόσο αυξανόταν η πιθανότητα αποτυχίας μετά ριζική προστατεκτομή, οριζόμενη ως η διήθηση των σπερματοδόχων κύστεων, η μετάσταση στους λεμφαδένες, τα θετικά χειρουργικά όρια και η βιοχημική υποτροπή. Σύμφωνα με τη μελέτη αυτή, ασθενείς με PSAD μικρότερο του 0,35 εμφάνιζαν 89,5% πιθανότητα επιτυχίας μετά τη θεραπεία, σε αντίθεση με αυτούς με τιμή μεγαλύτερη του 0,35, οι οποίοι εμφάνιζαν 69% πιθανότητα αποτυχίας²⁵⁶. Λίγο αργότερα, οι Nishiya και συν. μελετώντας αναδρομικά 194 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ριζική προστατεκτομή, διαπίστωσαν ότι κανένας από τους ασθενείς με PSAD μεγαλύτερη του 0,3 και Gleason score μεγαλύτερο του 6 δεν διαγνώσθηκε με εντοπισμένη νόσο²⁵⁷. Από ένα σύνολο κλινικών, παθολογοανατομικών και απεικονιστικών προεγχειρητικών παραμέτρων, σε μια μελέτη με 114 άνδρες με κλινικά εντοπισμένη νόσο που υποβλήθηκαν σε ριζική προστατεκτομή και λεμφαδενεκτομή, διαπιστώθηκε ότι το PSAD, το Gleason score (≥ 7 ή ≤ 6) και το αποτέλεσμα της μαγνητικής τομογραφίας πυέλου με ενδοορθικό πηνίο, ήταν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό οι σημαντικότεροι παράγοντες πρόγνωσης της εξωπροστατικής νόσου, ο δε συνδυασμός αυτός θα μπορούσε να παρέχει επιπρόσθετες πληροφορίες για την επιλογή των κατάλληλων υποψηφίων ασθενών για ριζική προστατεκτομή²⁵⁸. Ωστόσο, υπάρχουν και αρκετές μελέτες, οι οποίες δεν καταλήγουν στα ανωτέρω

συμπεράσματα σχετικά με την προγνωστική ικανότητα του PSAD στη σταδιοποίηση του καρκίνου του προστάτη. Έτσι, σε μια μελέτη των Wolff και συν., το PSAD δεν κατάφερε να διακρίνει τους ασθενείς με εντοπισμένη σε σχέση με αυτούς με εξωπροστατική νόσο, ενώ αντίθετα μπόρεσε να προβλέψει αυτούς με παρουσία λεμφαδενικής νόσου²⁵⁹. Επίσης, συγκρινόμενα με την τιμή του ολικού PSA μόνο, τόσο το PSAD όσο και το PSAD της μεταβατικής ζώνης, δεν αποδείχθηκαν ανώτερα στην προεγχειρητική πρόβλεψη του σταδίου της νόσου σε μια άλλη μελέτη με 109 άνδρες με κλινικά εντοπισμένο καρκίνο του προστάτη που υποβλήθηκαν σε ριζική προστατεκτομή και λεμφαδεκτομή. Το γεγονός αυτό ερμηνεύθηκε από τους ερευνητές, λόγω της αδυναμίας υπολογισμού των πυκνοτήτων του PSA, χρησιμοποιώντας τη μαθηματική φόρμουλα μέτρησης ενός ελλειπτικού αντικειμένου, για τη μέτρηση του όγκου του προστάτη με το διορθικό υπερηχογράφημα²⁶⁰. Με βάση τα ανωτέρω, η χρήση του προεγχειρητικού PSAD, ως προγνωστικού παράγοντα για το στάδιο της νόσου, αμφισβητείται στην καθημερινή κλινική πρακτική.

γ) Βιοψία προστάτη

Η βιοψία προστάτη είναι η κύρια διαδικασία για την αρχική διάγνωση του καρκίνου του προστάτη. Εκτός από τη διάγνωση όμως, οι πληροφορίες που αυτή παρέχει μπορεί να χρησιμοποιηθούν στη σταδιοποίηση της νόσου, στην πρόγνωση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας και στην επιβίωση από τη νόσο. Σε μια μελέτη στην οποία στάλθηκαν 55 ερωτηματολόγια σε ουρολόγους, έμπειρους στην χειρουργική ογκολογία, σχετικά με τα δεδομένα που περιέχονται σε μια βιοψία προστάτη και που αυτοί λαμβάνουν υπόψη πριν από την επέμβαση της ριζικής προστατεκτομής, οι 42 που συμπλήρωσαν το ερωτηματολόγιο τελικά απάντησαν ότι δίνουν έμφαση πριν τη θεραπεία στο Gleason score, στον αριθμό των ιστοτεμαχίων που εμφανίζουν καρκίνο, στο ποσοστό του καρκίνου σε κάθε ιστοτεμάχιο και στην παρουσία περινευρικής διήθησης²⁶¹.

Το Gleason score της βιοψίας είναι από τις σημαντικότερες παραμέτρους της σταδιοποίησης του καρκίνου του προστάτη, το οποίο χρησιμοποιείται μαζί με το κλινικό στάδιο και την τιμή του PSA στην πρόγνωση του παθολογοανατομικού σταδίου μετά τη ριζική προστατεκτομή. Εμφανίζει δε αντίστροφη σχέση με την αποτελεσματικότητα της ριζικής

προστατεκτομής, οριζόμενη από τη βιοχημική και κλινική υποτροπή της νόσου ή από την έναρξη επικουρικής θεραπείας, αλλά επίσης και με την ειδική για τη νόσο επιβίωση μετά από προσεκτική παρακολούθηση ή ορμονοθεραπεία^{242,262-264}. Ωστόσο, συμφωνία μεταξύ του Gleason score της βιοψίας και αυτού του παρασκευάσματος της ριζικής προστατεκτομής δεν διαπιστώνεται πάντοτε. Έτσι, σε μια μελέτη, μόνο στο 36% των περιπτώσεων υπήρξε ταύτιση μεταξύ των δυο, ενώ στο 46% διαπιστώθηκε μεγαλύτερο score στο τελικό παρασκεύασμα και στο υπόλοιπο 18% μικρότερο²⁶⁵. Η διαφορά μεταξύ του προεγχειρητικού και του μετεγχειρητικού Gleason score είναι μεγαλύτερη σε καρκίνους με score μικρότερο του 7, ενώ σε νεοπλασμάτα υψηλής κακοήθειας με score μεγαλύτερο του 7, η συμφωνία φτάνει και το 88%²⁶⁶. Σε ασθενείς με Gleason score 7, η παρουσία πρωτεύοντος Gleason grade 3 συσχετίζεται με μεγαλύτερη πιθανότητα εντοπισμένης νόσου και απουσίας εξωπροστατικής νόσου και μικρότερης πιθανότητας διήθησης των σπερματοδόχων κύστεων και μετάστασης στους λεμφαδένες, συγκριτικά με το πρωτεύον grade 4²⁶⁷. Το Gleason score όμως συσχετίζεται και με την αποτελεσματικότητα της ακτινοθεραπείας στον καρκίνο του προστάτη. Έτσι, ασθενείς με Gleason score στη βιοψία 7 και 8-10 εμφάνιζαν 3,1 και 10,8 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου από τη νόσο, συγκριτικά με αυτούς με Gleason score μικρότερο ή ίσο του 6¹⁶¹.

Ο αριθμός των κυλίνδρων της βιοψίας του προστάτη έχει βρεθεί ότι συσχετίζεται με την ακρίβεια μεταξύ του Gleason score της βιοψίας και αυτού της ριζικής προστατεκτομής. Έτσι, σε μια μελέτη 404 ασθενών που υποβλήθηκαν σε ριζική προστατεκτομή, ταύτιση μεταξύ του προεγχειρητικού και του μετεγχειρητικού Gleason score διαπιστώθηκε στο 41% των ασθενών με 6 κυλίνδρους, στο 40% αυτών με 8 κυλίνδρους και στο 57,5% αυτών με 10 κυλίνδρους²⁶⁸. Ο αριθμός των κυλίνδρων της βιοψίας που περιέχουν καρκίνο του προστάτη, όπως και το ποσοστό του καρκίνου στους κυλίνδρους αυτούς βρέθηκε ότι συσχετίζεται με την παρουσία εξωπροστατικής νόσου, τη διήθηση των σπερματοδόχων κύστεων και την παρουσία θετικών χειρουργικών ορίων στο παρασκεύασμα της ριζικής προστατεκτομής^{269,270}. Επιπλέον, η παρουσία ή η απουσία καρκίνου στους κυλίνδρους της βιοψίας από τη βάση του προστάτη, μαζί με άλλες προεγχειρητικές παραμέτρους, μπορεί να προβλέψει

την πιθανότητα διήθησης των σπερματοδόχων κύστεων μετά από ριζική προστατεκτομή^{271,272}.

δ) Απεικονιστικές μέθοδοι

Οι κλινικές παράμετροι που αναφέρθηκαν για την πρόβλεψη του τελικού παθολογοανατομικού σταδίου σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη, δεν επιτυγχάνουν πάντοτε με ακρίβεια την ακριβή σταδιοποίηση της νόσου. Στην προσπάθεια να αυξηθούν οι πληροφορίες που αφορούν την εντόπιση και τοπική επέκταση της νόσου, αλλά και να διερευνηθεί η παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων πριν από κάθε θεραπεία, ώστε να σχεδιαστεί η κατάλληλη θεραπεία για κάθε ασθενή, διάφορες απεικονιστικές μέθοδοι έχουν χρησιμοποιηθεί.

Αν και το διορθικό υπερηχογράφημα χρησιμοποιείται για τη διενέργεια της βιοψίας προστάτη, η ευαισθησία και η ειδικότητά του στη σταδιοποίηση της νόσου και στην πρόβλεψη της εξωπροστατικής νόσου και της διήθησης των σπερματοδόχων κύστεων δεν διαφέρει σημαντικά από αυτές της δακτυλικής εξέτασης^{273,274}. Παρομοίως, η αξονική τομογραφία δεν συστήνεται για την τοπική σταδιοποίηση της νόσου. Η κύρια χρησιμότητά της είναι στη διερεύνηση της παρουσίας ή απουσίας διογκωμένων πυελικών λεμφαδένων. Εντούτοις, σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση διαπιστώθηκε ότι η αξονική τομογραφία εμφανίζει αρκετά χαμηλή ευαισθησία (42%), αλλά σχετικά υψηλή ειδικότητα (82%). Παρόμοιες τιμές εμφάνισε στη συγκεκριμένη μελέτη και η μαγνητική τομογραφία²⁷⁵. Σε μια άλλη μελέτη με 55 ασθενείς με καρκίνο του προστάτη που ανήκαν στην ομάδα υψηλού κινδύνου για τοπικά προχωρημένη νόσο, έγινε σύγκριση μεταξύ της αξονικής τομογραφίας, της μαγνητικής τομογραφίας και της λαπαροσκοπικής λεμφαδενεκτομής, σχετικά με τη διαπίστωση διηθημένων λεμφαδένων. Η αξονική τομογραφία δεν μπόρεσε να διαγνώσει διηθημένους λεμφαδένες σε κανέναν από τους ασθενείς στους οποίους διενεργήθηκε, ενώ η μαγνητική τομογραφία αναγνώρισε το 23,7% των ασθενών, αλλά απέτυχε να διαγνώσει το υπόλοιπο 72,7%. Η χαμηλή ευαισθησία των δυο μεθόδων, ιδιαίτερα στην ομάδα των «υψηλού κινδύνου» ασθενών δεν είναι αποδεκτή, ειδικά εφόσον η επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής μεθόδου, βασίζεται στη σωστή σταδιοποίηση²⁷⁶. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ουρολογικής Εταιρείας, η αξονική τομογραφία δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την

τοπική σταδιοποίηση της νόσου, αλλά μόνο για τη διάγνωση λεμφαδενικής νόσου, σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με τιμές PSA >10 ng/ml ή Gleason score ≥ 8 ή κλινικό στάδιο $\geq T3$ και εφόσον οι ασθενείς αυτοί πρόκειται να υποβληθούν σε θεραπεία ίασης²⁹.

Η μαγνητική τομογραφία μπορεί να απεικονίσει με μεγαλύτερη ακρίβεια συγκριτικά με το διορθικό υπερηχογράφημα και την αξονική τομογραφία, την ανατομία των ζωνών του προστάτη, την κάψα του προστάτη και τους περιπροστατικούς ιστούς, ιδιαίτερα δε στην T2 ακολουθία. Ο καρκίνος του προστάτη απεικονίζεται ως μια χαμηλής έντασης εστία, περιβαλλόμενη από την υψηλής έντασης φυσιολογική περιφερική ζώνη, στη συγκεκριμένη πάντα ακολουθία. Όμως, παρόμοια εικόνα δίνει εκτός από τον καρκίνο του προστάτη και η φλεγμονή, το αιμάτωμα και το αποτέλεσμα της ακτινοθεραπείας και ορμονοθεραπείας.

Η απεικόνιση του προστάτη και των γύρω ιστών μπορεί να βελτιωθεί αν χρησιμοποιηθεί ενδοορθικό πηνίο αντί για το κλασικό εξωτερικό πηνίο, οι δε πληροφορίες που παρέχει ακόμα και με ένα μαγνητικό τομογράφο 1.5-T, είναι παρόμοιας ακρίβειας και ευαισθησίας με αυτές από ένα τομογράφο 3-T και εξωτερικό πηνίο^{277,278}. Έτσι, σε μια μελέτη με 90 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ριζική προστατεκτομή, η μαγνητική τομογραφία με ενδοορθικό πηνίο ήταν πιο ακριβής στην εντόπιση του καρκίνου στη βάση και στο μέσο του προστάτη, συγκριτικά με τη δακτυλική εξέταση και το διορθικό υπερηχογράφημα²⁷⁹. Σε μια άλλη μελέτη με 95 ασθενείς η εξέταση αυτή έδειξε σχετικά υψηλά ποσοστά ακρίβειας, ευαισθησίας και θετικής προγνωστικής αξίας για τη διάγνωση και εντόπιση καρκινικών εστιών διαμέτρου μεγαλύτερης του 1 εκ., ενώ όσον αφορά στη διάγνωση της εξωπροστατικής νόσου, τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν αρκετά χαμηλότερα²⁸⁰. Επιπλέον, σε μια μετα-ανάλυση 146 μελετών διαπιστώθηκε ότι η χρήση ενδοορθικού πηνίου, είναι ένας από τους παράγοντες βελτίωσης της τοπικής σταδιοποίησης του καρκίνου του προστάτη²⁸¹. Από την άλλη όμως, η χρήση του ενδοορθικού πηνίου αυξάνει το κόστος της εξέτασης και τη δυσανεξία του ασθενή, συγκριτικά με το εξωτερικό πηνίο. Έτσι, οι περισσότεροι ειδικοί υποστηρίζουν ότι η χρήση του ενδοορθικού πηνίου δεν είναι απαραίτητη για τη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη, αν και προσφέρει σημαντικές πληροφορίες για τη σταδιοποίηση της νόσου²⁸².

Τα τελευταία χρόνια ευρεία εφαρμογή στη διάγνωση, ιδιαίτερα μετά από μια αρνητική βιοψία προστάτη, αλλά και στη σταδιοποίηση της νόσου, έχει βρει η πολυπαραμετρική μαγνητική τομογραφία (mp-MRI). Στην ουσία πρόκειται για ένα συνδυασμό απεικονίσεων με μαγνητικό τομογράφο που παρέχουν πληροφορίες όχι μόνο για την ανατομία, αλλά και για τη λειτουργία των απεικονιζόμενων ιστών. Σε αυτές περιλαμβάνονται η κλασική T2 απεικόνιση των ανατομικών δομών, καθώς και οι λειτουργικές τεχνικές των ακολουθιών διάχυσης (DWI), φασματοσκοπίας (MRSI) και της δυναμικής εξέτασης μετά από ενδοφλέβια χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας (DCE-MRI). Σε διάφορες μελέτες, η mp-MRI έδειξε υψηλή ειδικότητα στη διάγνωση της εξωπροστατικής νόσου, αν και η ευαισθησία της μεθόδου εμφάνισε μεγάλες διακυμάνσεις μεταξύ των μελετών αυτών. Επίσης, η αρνητική προγνωστική αξία της μεθόδου στη διάγνωση της εξωπροστατικής νόσου, η οποία μπορεί να καθορίσει την απόφαση για διατήρηση των αγγειονευρωδών δεματίων ή όχι κατά τη ριζική προστατεκτομή, ήταν αρκετά υψηλή στις μελέτες αυτές. Ένα άλλο μειονέκτημα της μεθόδου αυτής είναι η αδυναμία της αναγνώρισης της μικροσκοπικής εξωπροστατικής νόσου, η οποία αφορά την πλειοψηφία των περιπτώσεων σταδίου T3. Εντούτοις, τόσο η θετική όσο και η αρνητική προγνωστική της αξία στη διάγνωση της διήθησης των σπερματοδόχων κύστεων ήταν ικανοποιητικά υψηλή. Τέλος, χαμηλή ευαισθησία και υψηλή σχετικά ειδικότητα εμφάνισε η mp-MRI και στη διάγνωση της διήθησης των πυελικών λεμφαδένων²⁸³⁻²⁸⁷. Συμπερασματικά και με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ουρολογικής Εταιρείας, η μαγνητική τομογραφία μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην τοπική σταδιοποίηση των ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου ασθενών με καρκίνο του προστάτη και στη σταδιοποίηση των λεμφαδένων στους ασθενείς υψηλού κινδύνου¹⁶⁸.

Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) μόνη της ή σε συνδυασμό με την αξονική τομογραφία (PET/CT) έχουν επίσης αποτελέσει αντικείμενο πολλών μελετών, ως εργαλεία διερεύνησης λεμφαδενικών και απομακρυσμένων μεταστάσεων στον καρκίνο του προστάτη. Οι εξετάσεις αυτές διενεργούνται με ραδιοσημασμένα με ¹¹C- και ¹⁸F- choline, η οποία αποτελεί πρόδρομο μόριο της βιοσύνθεσης των φωσφολιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης και υπάρχουν μελέτες, οι οποίες δείχνουν πολλά

υποσχόμενα αποτελέσματα, στη διάγνωση εξωπροστατικών καρκινικών εστιών για τον καρκίνο του προστάτη²⁸⁸⁻²⁹⁰. Σε μια πρόσφατη ανασκόπηση και μετα-ανάλυση διαπιστώθηκε η πολύ υψηλή ειδικότητα των μεθόδων αυτών, αλλά και η χαμηλή τους ευαισθησία²⁹¹. Προς το παρόν πάντως, η χρήση του για τη σταδιοποίηση της νόσου δεν συστήνεται από τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ουρολογικής Εταιρείας¹⁶⁸.

Τα οστά και κυρίως ο αξονικός σκελετός είναι η δεύτερη συχνότερη μεταστατική εστία του καρκίνου του προστάτη και ανευρίσκεται σε ποσοστό 80% των ασθενών που τελικά καταλήγουν από τη νόσο^{292,293}. Το σπινθηρογράφημα οστών παραμένει η εξέταση εκλογής για τη διάγνωση οστικών δευτεροπαθών εντοπίσεων της νόσου. Η ευαισθησία της μεθόδου φτάνει το 72-77%, αλλά η ειδικότητά του είναι χαμηλή, με αποτέλεσμα σε ασαφείς περιπτώσεις να απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση με άλλες απεικονιστικές μεθόδους²⁹⁴. Τόσο η τιμή του PSA, όσο και το Gleason score, είναι αποδεδειγμένοι προγνωστικοί δείκτες που συσχετίζονται με την παρουσία μεταστάσεων στα οστά στη μελέτη με το σπινθηρογράφημα οστών. Έτσι, σε τιμές PSA < 20 ng/ml και Gleason score < 8, δεν συστήνεται η διενέργεια σπινθηρογραφήματος οστών σε ασυμπτωματικούς ασθενείς. Αντίθετα, ασθενείς με συμπτωματολογία οστικών μεταστάσεων, θα πρέπει να υποβάλλονται σε σπινθηρογραφικό έλεγχο, ανεξαρτήτως της τιμής του PSA ή του Gleason score¹⁶⁸.

7. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΝΤΟΠΙΣΜΕΝΗΣ ΝΟΣΟΥ

Ο καρκίνος του προστάτη είναι ο δεύτερος σε συχνότητα διάγνωσης καρκίνος και η πέμπτη αιτία θανάτου από καρκίνο, παγκοσμίως¹. Η διαφορά αυτή που παρατηρείται μεταξύ της επίπτωσης και της θνητότητας του καρκίνου του προστάτη, οφείλεται σε αρκετούς παράγοντες, όπως στη βραδεία εξέλιξη του καρκίνου σε μεγάλο ποσοστό των ασθενών, στη μακρά περίοδο που αυτός παραμένει σε λανθάνον προκλινικό στάδιο, όπως φαίνεται από νεκροτομικές κυρίως μελέτες, στις οποίες η παρουσία του διαπιστώνεται σε μικρό ποσοστό ακόμα και από την 4η δεκαετία και αυξάνει με την πάροδο της ηλικίας, στην πρώιμη διάγνωση του σε αρχικά στάδια, με την ανακάλυψη κυρίως του PSA και την ευρεία εφαρμογή του ασυμπτωματικού προληπτικού

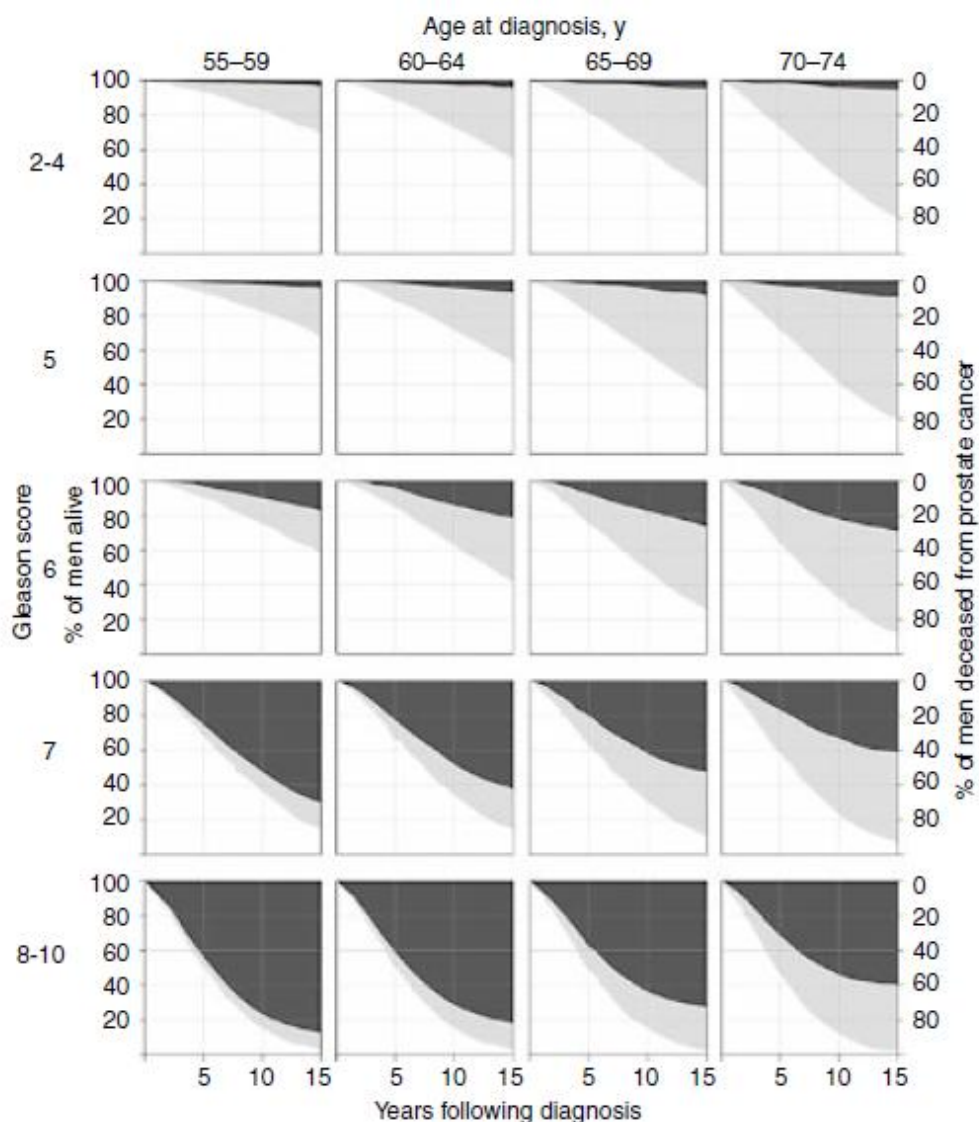
ελέγχου και τέλος στην ανάπτυξη νέων και στην τελειοποίηση παλαιότερων θεραπευτικών μεθόδων^{12,295}.

Η φυσική πορεία του καρκίνου του προστάτη ποικίλλει από τη λανθάνουσα μορφή της νόσου, που μπορεί να μην προκαλέσει ποτέ συμπτώματα κατά τη διάρκεια της ζωής, έως την πολύ επιθετική μορφή της νόσου, που μπορεί να δώσει γρήγορα μεταστάσεις και έντονα και βασανιστικά συμπτώματα, με τελική κατάληξη το θάνατο. Η επιλογή της κατάλληλης και πιο αποτελεσματικής θεραπείας για κάθε ασθενή με καρκίνο του προστάτη θα βασιστεί στο στάδιο της νόσου, στην βιολογική συμπεριφορά του καρκίνου, στη γενική κατάσταση της υγείας και το προσδόκιμο επιβίωσης του ασθενούς και τέλος στην ποιότητα της ζωής που θα προκύψει από την εφαρμογή ή όχι της συγκεκριμένης θεραπείας. Πλέον υπάρχουν πολλές θεραπείες τόσο για τον εντοπισμένο, όσο και για τον τοπικά προχωρημένο και μεταστατικό καρκίνο του προστάτη, καθώς και για όλες τις ομάδες κινδύνου (χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου ασθενείς), με αποτέλεσμα αρκετές φορές στην καθημερινή κλινική πράξη να εμφανίζεται ένα δίλημμα, σχετικά με το είδος της θεραπείας που πρόκειται να εφαρμοστεί. Με τις τυχαιοποιημένες μελέτες και μετα-αναλύσεις επί του θέματος και τη θέσπιση κατευθυντήριων οδηγιών από διάφορους επιστημονικούς φορείς, η επιλογή της θεραπείας γίνεται ευκολότερη και λαμβάνεται τόσο από τον ασθενή όσο και από το θεράποντα ιατρό του, με γνώμονα τη βέλτιστη ογκολογική και λειτουργική αποτελεσματικότητα.

α. Συντηρητική αντιμετώπιση

Οι άνδρες με εντοπισμένη νόσο έχουν στη διάθεσή τους τρεις μορφές θεραπείας: τη ριζική προστατεκτομή, την ακτινοθεραπεία (με τη μορφή της εξωτερικής ακτινοβολίας ή της βραχυθεραπείας) μόνη της ή σε συνδυασμό με ορμονοθεραπεία και τη συντηρητική αντιμετώπιση. Από αυτές οι περισσότεροι ασθενείς, αλλά και οι θεράποντες ιατροί τους επιλέγουν συνήθως τις επιθετικές θεραπείες, λόγω του ενδεχόμενου κινδύνου εξέλιξης της νόσου και τελικά θανάτου από αυτήν. Σε αυτό βέβαια συνηγορούν και τα εντυπωσιακά μακροχρόνια αποτελεσμάτα της ειδικής για τη νόσο επιβίωσης με αυτές τις θεραπείες. Ωστόσο, οι άμεσες και οι μακροχρόνιες επιπλοκές των θεραπειών αυτών δεν είναι αμελητέες και θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στην απόφαση για την επιλογή της θεραπείας.

Σχετικά με τη φυσική πορεία της νόσου, έχει διαπιστωθεί από αρκετές παλαιότερες μελέτες και μάλιστα πριν την είσοδο του PSA ως διαγνωστικού εργαλείου, ότι οι καλά διαφοροποιημένοι καρκίνοι του προστάτη, εμφανίζουν μικρές πιθανότητες εξέλιξης και τελικά θανάτου από τη νόσο, ειδικά σε ασθενείς με προσδόκιμο επιβίωσης έως 10-15 έτη²⁹⁶⁻²⁹⁸. Σύμφωνα με τους πίνακες από τη μελέτη του Albertsen και συν. το 1998, όσο μεγαλύτερο το Gleason score και μικρότερη η ηλικία του ασθενούς κατά τη διάγνωση, τόσο μεγαλύτερη η πιθανότητα θανάτου από τη νόσο με την πάροδο των ετών, γεγονός που υποδεικνύει την εφαρμογή περισσότερο επιθετικών θεραπειών σε νεότερους ασθενείς με καρκίνους χαμηλής διαφοροποίησης και την αποφυγή της συντηρητικής αντιμετώπισης (εικ.15)²⁹⁸.



Εικ.15. Επιβίωση (λευκό τμήμα), ειδική για τον προστάτη θνησιμότητα (σκούρο γκρι) και συνολική θνησιμότητα (ανοικτό γκρι) ασθενών με καρκίνο προστάτη υπό συντηρητική αντιμετώπιση για 15 έτη, κατηγοριοποιημένα με το Gleason score και την ηλικία κατά τη διάγνωση. Στον αριστερό κάθετο άξονα, εμφανίζεται το ποσοστό των ζώντων ασθενών και στο δεξιό κάθετο άξονα, το ποσοστό των θανόντων²⁹⁸.

Είναι γεγονός, ότι με την ευρεία χρήση του PSA ως εργαλείο προσυμπτωματικού ελέγχου για τη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη, έχει παρατηρηθεί μια αλλαγή προς τη διάγνωση της νόσου σε πρωιμότερο στάδιο²⁹⁹. Επίσης, μερικοί από τους καρκίνους του προστάτη εξελίσσονται αργά, δεν θα γίνουν ποτέ συμπτωματικοί και αν δεν εφαρμοσθεί ο ασυμπτωματικός έλεγχος με PSA, το πιθανότερο είναι να παραμείνουν αδιάγνωστοι. Αυτοί οι καρκίνοι είναι συνήθως χαμηλού Gleason score, εντοπισμένοι στον προστάτη και με μικρό μέγεθος όγκου και χαρακτηρίζονται ως κλινικά μη σημαντικοί³⁰⁰. Οι άνδρες στους οποίους θα εφαρμοστεί μια θεραπεία λόγω αυτής της υπερδιάγνωσης της νόσου, θα έρθουν αντιμέτωποι με τις επιπλοκές της θεραπείας, χωρίς αυτό να μεταφράζεται σε αύξηση της ειδικής για τη νόσο επιβίωσης. Με βάση το σκεπτικό αυτό, μπορεί να εφαρμοστεί σε αυτούς τους ασθενείς η συντηρητική αντιμετώπιση, η οποία έχει δυο μορφές. Η πρώτη λέγεται προσεκτική παρακολούθηση και δεν έχει ως σκοπό την ίαση του ασθενή, αλλά την παροχή παρηγορητικής θεραπείας, όταν η νόσος πλέον εκδηλώσει συμπτωματολογία και γίνει μεταστατική. Αντίθετα, η δεύτερη η οποία λέγεται ενεργός επιτήρηση ακολουθώντας πρωτόκολλα πιο συχνής παρακολούθησης, καθυστερεί τη θεραπεία, έως ότου διαπιστωθεί βιοχημική ή ιστολογική εξέλιξη της νόσου και τότε παρεμβαίνει με σκοπό την ίαση. Με τον τρόπο αυτό, αν και αρκετοί ασθενείς τελικά θα χρειαστούν σε κάποιο σημείο θεραπεία, θα έχουν τη δυνατότητα να ζήσουν ένα διάστημα της ζωής τους διατηρώντας την ποιότητα ζωής και αποφεύγοντας τις όποιες επιπλοκές της ενεργούς θεραπείας, ευελπιστώντας να ωφεληθούν από τυχόν εξελίξεις στις ήδη υπάρχουσες θεραπείες^{301,302}.

Προκειμένου να ακολουθηθεί η ενεργός επιτήρηση κυρίως θα πρέπει να οριστούν ακριβώς ο ορισμός και τα κριτήρια του κλινικά μη σημαντικού καρκίνου του προστάτη. Στη βιβλιογραφία, υπάρχει μεγάλη ποικιλία στους όρους και στα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για αυτό. Κατά κοινή ομολογία, ο κλινικά μη σημαντικός καρκίνος του προστάτη είναι αυτός με χαμηλού βαθμού κακοήθεια, μικρό καρκινικό όγκο και εντοπισμένος μόνο στον προστάτη και ο οποίος είναι απίθανο να εξελιχθεί κλινικά και βιολογικά, εφόσον παραμείνει χωρίς θεραπεία. Στην κλινική πράξη, είναι αυτός ο καρκίνος προστάτη, ο οποίος διαγιγνώσκεται επί απουσίας συμπτωμάτων σχετιζόμενων με αυτόν και που δεν θα προκαλούσε νοσηρότητα ή

θνησιμότητα οφειλόμενη σε αυτόν κατά τη διάρκεια της ζωής του ασθενούς, αν έμενε χωρίς θεραπεία³⁰³. Σήμερα, τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα κριτήρια ορισμού του κλινικά μη σημαντικού καρκίνου του προστάτη βασίζονται στην παθολογοανατομική εξέταση του παρασκευάσματος της ριζικής προστατεκτομής και είναι τα εξής: α) αδενοκαρκίνωμα προστάτη με Gleason score ≤ 6 και χωρίς την παρουσία Gleason 4 ή 5, β) εντοπισμένη νόσος (χωρίς εξωπροστατική επέκταση, διήθηση σπερματοδόχων κύστεων ή λεμφαδένων) και γ) μέγεθος όγκου $< 0,5 \text{ cm}^3$ (αφορά τον όγκο με το μεγαλύτερο μέγεθος)^{300,304,305}.

Η επίπτωση του κλινικά μη σημαντικού καρκίνου του προστάτη ποικίλλει στις διάφορες μελέτες, ενώ διαφέρει και μεταξύ κλινικών και νεκροτομικών μελετών. Έτσι, σε κλινικές μελέτες σε παρασκευάσματα ριζικής προστατεκτομής η συχνότητα ανεύρεσής του κυμαίνεται μεταξύ 2,3% και 25%, ενώ στις νεκροτομικές μελέτες τα αντίστοιχα ποσοστά είναι 10,2% έως 70,7%³⁰⁵.

Το 1994, οι Epstein και συν. σε μια μελέτη με 157 άνδρες που υποβλήθηκαν σε ριζική προστατεκτομή λόγω καρκίνου προστάτη σταδίου T1c καθώς και σε 64 ασθενείς με τυχαία διάγνωση καρκίνου κατά τη διουρηθρική εκτομή του προστάτη (στάδιο T1a) και 439 ασθενείς με ψηλαφητό καρκίνο προστάτη (στάδιο T2), διαπίστωσαν ότι το 16% των 157 ασθενών σταδίου T1c είχαν κλινικά μη σημαντικό καρκίνο προστάτη στο παρασκεύασμα της ριζικής προστατεκτομής (όγκος $< 0,2 \text{ cm}^3$, εντοπισμένος στον προστάτη και με Gleason score < 7). Πρότειναν δε, ένα προγνωστικό μοντέλο πριν τη ριζική προστατεκτομή για την πρόβλεψη της πιθανότητας διάγνωσης ενός κλινικά μη σημαντικού καρκίνου με θετική προγνωστική αξία 95% και αρνητική 66%. Τα κριτήρια που χρησιμοποίησαν για αυτό έκτοτε ονομάζονται τα κριτήρια του Epstein και είναι α) PSA density $< 0,1 \text{ ng/ml/gr}$, απουσία κακοήθειας βαθμού Gleason 4 ή 5, λιγότεροι από 3 από τους 6 κυλίνδρους της βιοψίας προστάτη θετικοί και λιγότερο από 50% διήθηση από καρκίνο του κάθε κυλίνδρου και β) PSA density μεταξύ 0,1 και 0,15 ng/ml/gr , χαμηλού ή ενδιάμεσου βαθμού κακοήθειας καρκίνος μεγέθους $< 3 \text{ χιλ.}$ σε ένα μόνο κύλινδρο βιοψίας³⁰⁰.

Το 2004, οι Bastian και συν. σε μια μελέτη τους με 237 άνδρες με καρκίνο προστάτη σταδίου T1c που υποβλήθηκαν σε ριζική προστατεκτομή, διαπίστωσαν ότι στο 91,6% των ασθενών, η νόσος ήταν εντοπισμένη στον

προστάτη και ότι η υιοθέτηση των κριτηρίων του Epstein θα μπορούσε να προβλέψει κλινικά μη σημαντικό καρκίνο του προστάτη σε ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών αυτών. Παρόλα αυτά όμως, ένα ποσοστό 8,4% των ασθενών διαγνώστηκαν με εξωπροστατική επέκταση της νόσου, ενώ οι ερευνητές κατέληξαν ότι ακόμα και αν τροποποιούνταν τα κριτήρια του Epstein δεν θα βελτιωνόταν η πρόβλεψη για την μη εντοπισμένη νόσο. Τέλος, πρότειναν μια μικρή παραλλαγή στα κριτήρια αυτά, τα οποία πλέον είναι καθιερωμένα και γνωστά ως επικαιροποιημένα κριτήρια του Epstein (updated Epstein criteria) και τα οποία είναι: α) PSA density < 0,15 ng/ml/gr, β) Gleason score ≤ 6, γ) λιγότεροι από 3 κύλινδροι βιοψίας θετικοί για καρκίνο και δ) καρκίνος που καταλαμβάνει λιγότερο από το 50% οποιουδήποτε κυλίνδρου³⁰⁶. Ωστόσο, τα κριτήρια του Epstein δεν είναι τέλεια και αν και μπορεί να προβλέψουν σε μεγάλο ποσοστό την παρουσία εντοπισμένης νόσου, μπορεί από την άλλη να οδηγήσουν σε λανθασμένες εκτιμήσεις σχετικά με την κλινική σημασία του καρκίνου του προστάτη σε ποσοστό που μπορεί να φτάσει έως το 42% σε ορισμένες μελέτες³⁰⁷.

Εκτός από τα αναθεωρημένα κριτήρια του Epstein, στην πρόβλεψη του κλινικά μη σημαντικού καρκίνου του προστάτη μπορεί να χρησιμοποιηθούν και διάφορα νομογράμματα που έχουν δημιουργηθεί, όπως αυτά του Kattan και του Chun^{308,309}. Όμως, παρόλο που εμφανίζουν μεγαλύτερη διαγνωστική ακρίβεια από τα κριτήρια του Epstein στην πρόβλεψη αυτή, ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών που τελικά υποβάλλονται σε ριζική προστατεκτομή, φαίνεται ότι τελικά φιλοξενούν πιο επιθετικούς καρκίνους με δυσμενή προγνωστικά παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά³⁰⁹.

Εφόσον επιλεγούν τελικά για ενεργή επιτήρηση, οι ασθενείς που πιθανολογείται ότι έχουν διαγνωστεί με κλινικά μη σημαντικό καρκίνο του προστάτη, θα πρέπει να υποβάλλονται σε συχνούς και τακτικούς επανελέγχους, προκειμένου να διαπιστωθεί τυχόν εξέλιξη της νόσου, η οποία θα απαιτεί στη συνέχεια την ενεργό θεραπεία με ριζική προστατεκτομή ή ακτινοθεραπεία. Τα χρονικά διαστήματα των επισκέψεων, τα διαγνωστικά εργαλεία που θα χρησιμοποιηθούν για τον έλεγχο της εξέλιξης της νόσου και τα κριτήρια για να προχωρήσει ο ασθενής σε ενεργό θεραπεία διαφέρουν στις διάφορες μελέτες³¹⁰. Είναι σημαντικό επίσης, ότι ένα ποσοστό ασθενών λόγω του άγχους που δημιουργεί αυτή η ανασφάλεια του συνεχούς ελέγχου και της

πιθανής μελλοντικής θεραπείας, επιλέγει μόνο του να διακόψει τη συντηρητική αντιμετώπιση και να προχωρήσει στη χειρουργική επέμβαση ή στην ακτινοθεραπεία³¹¹.

Σχετικά με την αποτελεσματικότητα της συντηρητικής αντιμετώπισης του καρκίνου του προστάτη τα συμπεράσματα των μελετών δεν είναι αρκετά ξεκάθαρα. Δεδομένου από τη μια ότι η ενεργός επιτήρηση ως επιλογή ήρθε αρκετά αργότερα από την προσεκτική παρακολούθηση και από την άλλη ότι η φυσική πορεία του καρκίνου του προστάτη έχει μακρά διάρκεια, τα συμπεράσματα σχετικά με τη μακροχρόνια αποτελεσματικότητα της συντηρητικής αντιμετώπισης προέρχονται κυρίως από μελέτες που συνέκριναν την προσεκτική παρακολούθηση με την ενεργό θεραπεία. Σε δυο τυχαιοποιημένες μελέτες που συνέκριναν την προσεκτική παρακολούθηση με τη ριζική προστατεκτομή, τα αποτελέσματα ήταν αντικρουόμενα. Έτσι, στη μελέτη PIVOT (Prostate cancer Intervention Versus Observation Trial) που διενεργήθηκε σε κέντρα των ΗΠΑ δεν διαπιστώθηκε όφελος στη συνολική επιβίωση στους ασθενείς που επέλεξαν τη ριζική προστατεκτομή, ενώ στη Σκανδιναβική μελέτη SPCG-4 (Scandinavian Prostate Cancer Group 4 trial) φάνηκε ξεκάθαρο όφελος στην ειδική για τη νόσο και στη συνολική επιβίωση για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ριζική προστατεκτομή, καθώς και μείωση της εξέλιξης της νόσου σε μεταστατική^{312,313}.

Αρκετές είναι και οι μελέτες που έχουν ξεκινήσει σε όλο τον κόσμο σχετικά με την αποτελεσματικότητα της ενεργού επιτήρησης και των οποίων τα μακροχρόνια αποτελέσματα αναμένονται. Αν και η περίοδος παρακολούθησης είναι μικρή, φαίνεται από τα πρώτα αποτελέσματα ότι η ειδική για τη νόσο θνησιμότητα είναι εξαιρετικά χαμηλή στον πληθυσμό των ασθενών που πληρούν τα κριτήρια της ενεργού επιτήρησης και κυμαίνεται από 0% έως 2,8% στη δεκαετία. Παρόλα αυτά όμως, ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών που κυμαίνεται μεταξύ 14% και 37%, αναταξινομείται κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης είτε λόγω επιδείνωσης των παθολογοανατομικών ευρημάτων στην επαναληπτική βιοψία είτε λόγω μικρού χρόνου διπλασιασμού του PSA και τελικά υποβάλλονται σε ενεργό θεραπεία³¹⁴⁻³²¹.

β. Ριζική προστατεκτομή

Η βάση της χειρουργικής αντιμετώπισης του καρκίνου του προστάτη είναι η ριζική προστατεκτομή. Περιλαμβάνει την αφαίρεση του προστάτη αδένος με τις σπερματοδόχους κύστες και υπό συγκεκριμένες ενδείξεις την πυελική λεμφαδενεκτομή και τέλος την αναστόμωση του αυχένα της κύστεως με την ουρήθρα. Περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Young, περισσότερο από 100 χρόνια νωρίτερα³²².

Η προσπέλαση της επέμβασης μπορεί να είναι είτε δια του περινέου ή οπισθοθηβικά. Η διαπερινεϊκή προσπέλαση έχει το πλεονέκτημα της εξαιρετικής πρόσβασης στον προστάτη, της μικρότερης διεγχειρητικής αιμορραγίας και του μικρότερου χειρουργικού χρόνου, καθώς και ότι μπορεί να πραγματοποιηθεί σε ασθενείς με αυξημένο δείκτη μάζας σώματος και σε αυτούς με προηγούμενες διακοιλιακές επεμβάσεις. Από την άλλη όμως υπάρχει αυξημένος κίνδυνος κάκωσης του ορθού, που μπορεί να οδηγήσει σε ακράτεια κοπράνων, δεν παρέχει τη δυνατότητα διενέργειας εκτεταμένης πυελικής λεμφαδενεκτομής και δεν μπορεί να εφαρμοστεί σε ασθενείς με σοβαρό περιορισμό της κινητικότητας και ειδικά της στροφής της κατ'ίσχίον άρθρωσης³²³. Η οπισθοθηβική προσπέλαση από την άλλη είναι η προσπέλαση με την οποία οι περισσότεροι ουρολόγοι είναι εξοικειωμένοι, επιτρέπει τη διενέργεια εκτεταμένης πυελικής λεμφαδενεκτομής, ενώ και οι κίνδυνοι διεγχειρητικών και μετεγχειρητικών επιπλοκών έχουν πλέον ελαττωθεί σημαντικά, έτσι ώστε να υιοθετείται από την πλειοψηφία των ουρολόγων και να αποτελεί το μέτρο σύγκρισης για τις νεότερες μεθόδους. Τις τελευταίες δυο δεκαετίες, ολοένα και μεγαλύτερο έδαφος κερδίζουν οι ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές της λαπαροσκοπικής (LARP) και της ρομποτικά υποβοηθούμενης λαπαροσκοπικής ριζικής προστατεκτομής (RALP)³²⁴. Σύμφωνα με πρόσφατες ανασκοπικές μελέτες, τα λειτουργικά και βραχυχρόνια ογκολογικά αποτελέσματα των δυο αυτών τεχνικών είναι παρόμοια μεταξύ τους καθώς και με αυτά της ανοικτής ριζικής προστατεκτομής^{325,326}.

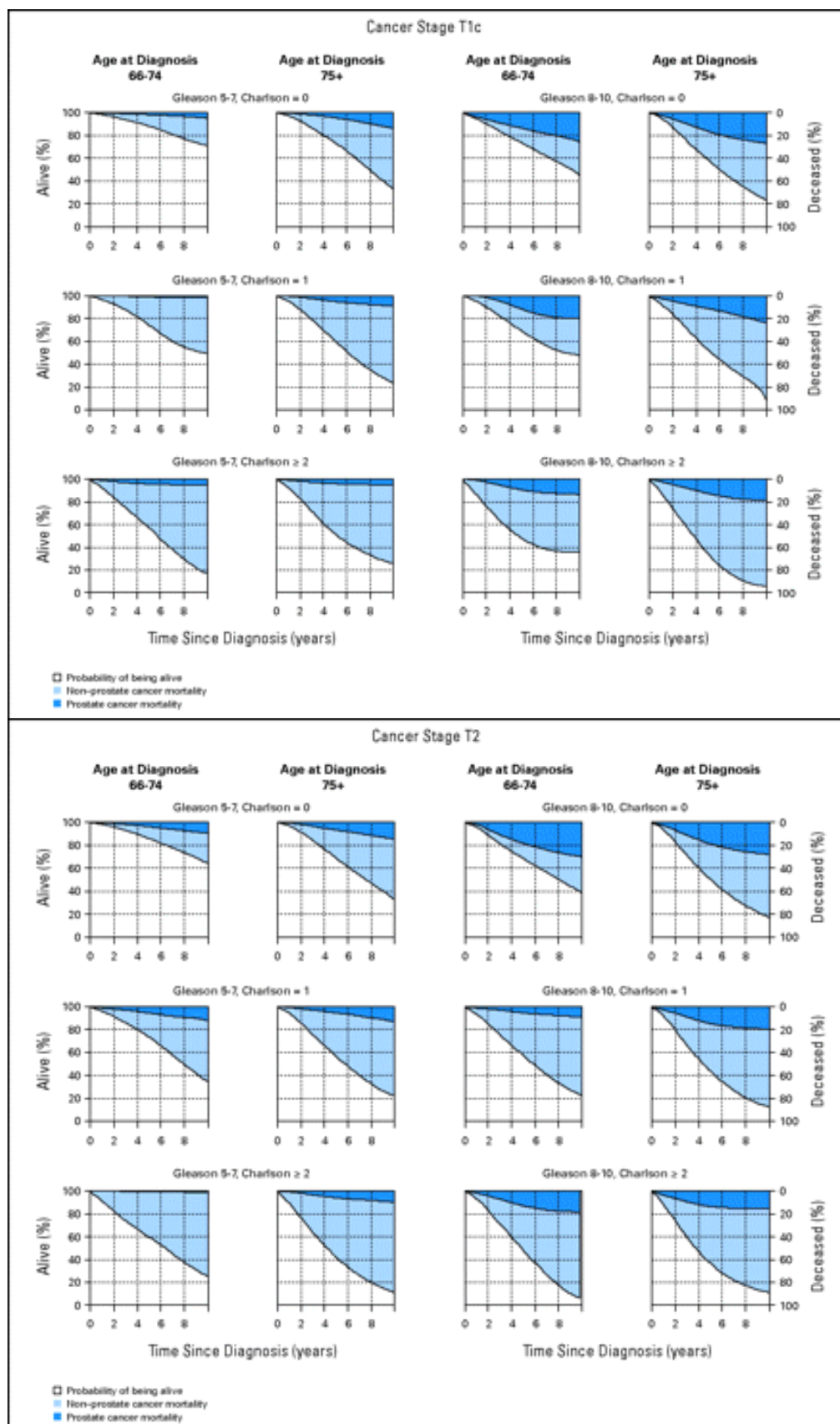
Ο στόχος της ριζικής προστατεκτομής είναι πρωτίστως η εξάλειψη της νόσου και ο έλεγχος του καρκίνου και δευτερευόντως η απουσία επιπλοκών που μπορεί να προκύψουν από αυτή με μεγαλύτερη έμφαση στη διατήρηση της εγκράτειας και της στυτικής λειτουργίας του ασθενή. Οι τρεις αυτοί

επιμέρους σκοποί είναι γνωστοί ως “trifecta”, ένας όρος που πρωτοχρησιμοποιήθηκε το 2005 από τους Bianco και συν. σε μια μελέτη με 1746 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ριζική προστατεκτομή και δυο χρόνια μετά την επέμβαση, το 60% των ασθενών αυτών είχε επιτύχει αυτό το “trifecta” αποτέλεσμα³²⁷. Έξι χρόνια αργότερα, οι Patel και συν. εισήγαγαν τον όρο “pentafecta” για να δηλώσουν το επιθυμητό αποτέλεσμα μετά από ρομποτικά υποβοηθούμενη λαπαροσκοπική ριζική προστατεκτομή, σε μια μελέτη τους με 1111 ασθενείς. Πιο συγκεκριμένα, στο γνωστό “trifecta” αποτέλεσμα, πρόσθεσαν την απουσία μετεγχειρητικών επιπλοκών και την απουσία θετικών χειρουργικών ορίων στο παρασκεύασμα. Μετά από 12 μήνες, το 70,8% των ασθενών της μελέτης αυτής είχε επιτύχει το “pentafecta” αποτέλεσμα³²⁸.

Οι ασθενείς που είναι πιθανότερο να ωφεληθούν περισσότερο από τη ριζική προστατεκτομή είναι αυτοί με προσδόκιμο επιβίωσης μεγαλύτερο των 10 ετών, αν και δεν υπάρχει μια χρονολογική ηλικία πέρα από την οποία μπορεί κάποιος να αρνηθεί τη διενέργεια της επέμβασης. Εκείνο που θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη μάλλον είναι η εξατομικευμένη κατάσταση υγείας του ασθενή και η σοβαρότητα των συνοδών νοσημάτων του³²⁹. Όσο δε περισσότερες και σοβαρότερες σύμφωνα με το δείκτη Charlson comorbidity index (πιν. 11) είναι οι συνοδές παθήσεις, τόσο μεγαλύτερη η θνησιμότητα από παθολογικά αίτια και όχι από τον καρκίνο του προστάτη. Μάλιστα, έχουν δημιουργηθεί ειδικοί πίνακες με βάση την ηλικία διάγνωσης της νόσου, το κλινικό στάδιο και τον Charlson comorbidity index, που μπορεί να προβλέψουν την ολική και ειδική για τον καρκίνο του προστάτη θνησιμότητα (εικ.16)^{330,331}.

Βαθμός	Συνοδός πάθηση
1	Έμφραγμα μυοκαρδίου Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια Περιφερική αγγειοπάθεια Αγγειακή εγκεφαλική νόσος Άνοια Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια Νόσος συνδετικού ιστού Έλκος στομάχου / 12δακτύλου Ήπια ηπατική νόσος Σακχαρώδης διαβήτης χωρίς επιπλοκές
2	Ημιπληγία Νεφροπάθεια (μέτριου ή σοβαρού βαθμού) Σακχαρώδης διαβήτης με τελικού σταδίου βλάβη οργάνου Κακοήθεια Λευχαιμία Λέμφωμα
3	Μέτριου ή σοβαρού βαθμού ηπατική νόσος
6	Μεταστατική νόσος AIDS

Πιν.11. Charlson's Comorbidity Index³³⁰.



Εικ.16. Επιβίωση (λευκό τμήμα), ειδική για τον προστάτη θνησιμότητα (μπλε) και συνολική θνησιμότητα (γαλάζιο) ασθενών με καρκίνο προστάτη, κατηγοριοποιημένα με το Gleason score, την ηλικία κατά τη διάγνωση και το δείκτη συν-νοσηρότητας (Charlson comorbidity index). Στον αριστερό κάθετο άξονα, εμφανίζεται το ποσοστό των ζώντων ασθενών και στο δεξιό κάθετο άξονα, το ποσοστό των θανόντων³³¹.

Η συνεχώς αυξανόμενη εμπειρία των ουρολόγων στη διενέργεια της ριζικής προστατεκτομής, η βελτίωση της τεχνικής και η αλματώδης τεχνολογική ανάπτυξη που έχει συντελεστεί στην ελάχιστα επεμβατική χειρουργική, έχουν ως αποτέλεσμα τη μείωση των επιπλοκών από την επέμβαση και τη μείωση της νοσηρότητας. Εκτός από τη στυτική δυσλειτουργία και την ακράτεια των ούρων που είναι οι συχνότερες και οι ευρύτερα γνωστές επιπλοκές της επέμβασης της ριζικής προστατεκτομής, υπάρχουν και αρκετές άλλες σπανιότερες, μερικές εκ των οποίων σοβαρότερες, οι οποίες εμφανίζονται τόσο μετά από την ανοικτή όσο και μετά από τη λαπαροσκοπική και τη ρομποτικά υποβοηθούμενη ριζική προστατεκτομή (πιν.12). Σε μια πρόσφατη ανασκοπική μελέτη και μετα-ανάλυση που διενεργήθηκε σε 400 δημοσιευμένες μελέτες και συνολικά σε 286.876 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ανοικτή, λαπαροσκοπική και ρομποτικά υποβοηθούμενη προστατεκτομή, διαπιστώθηκε ότι η ρομποτική προστατεκτομή έχει εξίσου καλή αποτελεσματικότητα όσον αφορά τα θετικά χειρουργικά όρια και λιγότερες διεγχειρητικές και περιεγχειρητικές επιπλοκές, συγκριτικά με τις άλλες δυο τεχνικές. Συνολικά πάντως, τα ποσοστά των επιπλοκών ήταν εξαιρετικά χαμηλά και για τις τρεις τεχνικές³³². Σχετικά με την ακράτεια των ούρων και τη στυτική λειτουργία, δυο πρόσφατα δημοσιευμένες μετα-αναλύσεις που συνέκριναν τη ρομποτική με την ανοικτή και τη λαπαροσκοπική προστατεκτομή, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ρομποτική προστατεκτομή έχει μεγαλύτερη πιθανότητα εγκράτειας των ούρων και διατήρησης/ανάκτησης της στυτικής λειτουργίας στους 12 μήνες μετά την επέμβαση, συγκριτικά με τις άλλες δυο τεχνικές^{333,334}. Προκειμένου βέβαια να επιτευχθούν αυτά τα αποτελέσματα, απαιτείται μια μακρά περίοδος εκμάθησης στη ρομποτική προστατεκτομή και μεγάλος αριθμός περιστατικών, και συνεπώς δε φαίνεται να δικαιολογείται σε χειρουργούς με μικρό όγκο ασθενών³³⁵.

Επιπλοκή	Ανοικτή οπισθοθηβική ΡΠ (%)	RALP (%)
Περιεγχειρητική θνησιμότητα	0,1	0,04
Επανεπέμβαση	2,3	0,9
Τραυματισμός αγγείων	0,04	0,08
Τραυματισμός νεύρων	0,4	0,4
Τραυματισμός ουρητήρων	1,5	0,1
Τραυματισμός ουρ. κύστεως	0,05	0,07
Τραυματισμός ορθού	0,5	0,3
Τραυματισμός εντέρου	0	0,09
Ειλεός	0,8	0,8
Εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση	1	0,3
Πνευμονική εμβολή	0,5	0,3
Πνευμονία	0,5	0,05
Έμφραγμα μυοκαρδίου	0,2	0,2
Αιμάτωμα	1,6	0,7
Λεμφοκήλη	3,2	0,8
Διαρροή αναστόμωσης	10	3,5
Συρίγγιο	0,07	0,03
Στένωση αναστόμωσης/αυχένα κύστεως	2,2	0,9
Σήψη	0,2	0,1
Λοίμωξη τραύματος	2,8	0,7

Πιν.12. Περι- και μετεγχειρητικές επιπλοκές της ανοικτής οπισθοθηβικής ριζικής προστατεκτομής και της RARP³³².

Σχετικά με τα ογκολογικά αποτελέσματα της ριζικής προστατεκτομής, όπως φαίνεται και από μελέτες με μεγάλη διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών, η επέμβαση αυτή προσφέρει εξαιρετικά ποσοστά νόσου ελεύθερης βιοχημικής υποτροπής και μετάστασης, καθώς και ειδικής για τη νόσο, αλλά και ολικής επιβίωσης, ακόμα και 15 χρόνια μετά τη θεραπεία, αναλόγως βέβαια σημαντικών παραμέτρων, όπως του κλινικού σταδίου της νόσου, της τιμής του PSA και του βαθμού κακοήθειας του καρκίνου^{336,337}. Ακόμα όμως και σε ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου με τιμές PSA μεγαλύτερες των 50 ng/ml, κλινικό στάδιο >T3 ή με θετικούς λεμφαδένες και με Gleason score ≥8 και βέβαια στα πλαίσια μιας συνδυαστικής θεραπείας και με ακτινοθεραπεία, η ριζική προστατεκτομή με εκτεταμένη πυελική λεμφαδενεκτομή, μπορεί να αποτελεί μια επιλογή για τον καλά ενημερωμένο ασθενή, καθώς έχει δείξει καλή αποτελεσματικότητα σε αρκετές μελέτες^{338,339}.

γ. Ακτινοθεραπεία

Η ακτινοθεραπεία είναι μαζί με τη ριζική προστατεκτομή οι δυο μη συντηρητικές θεραπευτικές επιλογές του εντοπισμένου και τοπικά προχωρημένου καρκίνου του προστάτη. Η ακτινοθεραπεία είναι η θεραπεία, η οποία χρησιμοποιεί υψηλής ενέργειας ιονίζουσα ακτινοβολία, για την ίαση ή σε μερικές περιπτώσεις την ανακούφιση των συμπτωμάτων από τον καρκίνο. Σε αντίθεση με άλλες μορφές θεραπείας δεν προκαλεί τον άμεσο θάνατο των καρκινικών κυττάρων, αλλά βλάβες στη διπλή έλικα του DNA τόσο των καρκινικών, όσο και των φυσιολογικών κυττάρων, με αποτέλεσμα να μην επιτρέπει τον επιτυχή πολλαπλασιασμό τους. Πολλές φορές και υπό συγκεκριμένες ενδείξεις χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με άλλες θεραπείες, όπως τη χημειοθεραπεία ή ειδικά στην περίπτωση του καρκίνου του προστάτη με ορμονοθεραπεία.

Υπάρχουν δυο τρόποι μεταφοράς της ακτινοβολίας στους ιστούς-στόχους. Ο πρώτος είναι η εξωτερική ακτινοβολία, κατά την οποία σε ένα γραμμικό επιταχυντή παράγονται συνήθως δέσμες φωτονίων υψηλής ενέργειας, ενώ υπάρχουν και επιταχυντές που εκπέμπουν δέσμες σωματιδίων, όπως πρωτονίων και ηλεκτρονίων. Οι δέσμες αυτές κατευθύνονται προς το σώμα του ασθενή, σε συγκεκριμένες περιοχές που έχουν προκαθοριστεί με κάποια απεικονιστική μέθοδο, στις οποίες βρίσκονται οι ιστοί-στόχοι. Η ανάπτυξη της τεχνολογίας τις τελευταίες δεκαετίες οδήγησε στην ανάπτυξη της τρισδιάστατης σύμμορφης ακτινοθεραπείας (3DCRT – 3 dimensional conformal radiotherapy) και της ρυθμιζόμενης έντασης ακτινοθεραπείας (IMRT- intensity modulated radiotherapy), οι οποίες επιτρέπουν τη χορήγηση μεγαλύτερων δόσεων ακτινοβολίας στους καρκινικούς ιστούς, σεβόμενες τους περιβάλλοντες φυσιολογικούς ιστούς και ελαττώνοντας τις παρενέργειες και την τοξικότητα της θεραπείας. Ο δεύτερος τρόπος μεταφοράς της ακτινοβολίας στους ιστούς-στόχους είναι η βραχυθεραπεία, κατά την οποία εμφυτεύονται στο σώμα υπό απεικονιστική καθοδήγηση, εντός ή πέραν του όγκου, ραδιενεργά υλικά (ιώδιο-125, καίσιο-131, παλλάδιο-103), συνήθως σπόροι ή μικροί καθετήρες, τα οποία διαχέουν την ακτινοβολία κυρίως στον ιστό-στόχο και σε πολύ μικρό βαθμό στους φυσιολογικούς περιβάλλοντες ιστούς. Υπάρχουν δυο τύποι βραχυθεραπείας, η χαμηλής δόσης και η υψηλής δόσης βραχυθεραπεία. Η βραχυθεραπεία έχει

το πλεονέκτημα ότι ολοκληρώνεται σε μια με δυο επισκέψεις μόνο, αλλά έχει αρκετά περιορισμένες ενδείξεις και εφαρμόζεται υπό συγκεκριμένες προϋποθέσεις.

Η ακτινοβολία, μόνη ή σε συνδυασμό με ορμονοθεραπεία, είναι αποτελεσματική θεραπεία για την αντιμετώπιση του εντοπισμένου ή τοπικά προχωρημένου καρκίνου του προστάτη. Μάλιστα, η συσχέτιση της συνολικής δόσης της ακτινοβολίας και της ανταπόκρισης της νόσου έχει επιβεβαιωθεί σε αρκετές μελέτες, με δόσεις άνω των 80 Gy να οδηγούν σε καλύτερο έλεγχο της νόσου. Έτσι, μέσα από τυχαιοποιημένες μελέτες που συνέκριναν τη χαμηλή (64-70 Gy) με υψηλότερες (74-79 Gy) δόσεις ακτινοβολίας, φάνηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην ανταπόκριση της νόσου με την υψηλότερη δόση, παρόλο που δεν αυξήθηκε η συνολική θνησιμότητα. Ωστόσο, αυτά τα θετικά αποτελέσματα, έχουν ως κόστος την αυξημένη τοξικότητα από τις υψηλές δόσεις ακτινοβολίας³⁴⁰⁻³⁴⁵.

Οι κύριες επιπλοκές από την ακτινοθεραπεία αφορούν κυρίως το ουροποιογεννητικό και το πεπτικό σύστημα. Έτσι, σύμφωνα με τη μελέτη της EORTC 22863 για τη σύγκριση της εξωτερικής ακτινοθεραπείας μόνης ή σε συνδυασμό με ορμονοθεραπεία, οι βραχυχρόνιες επιπλοκές της ακτινοθεραπείας ήταν η ναυτία και ο έμετος, οι διαρροϊκές κενώσεις, ενίοτε και αιμορραγικές, η συχνουρία και η ακράτεια των ούρων, η δυσουρία, η αιματουρία και δερματικές αλλοιώσεις, με συχνότερο το εξάνθημα. Μέτριου και σοβαρού βαθμού επιπλοκές στη συγκεκριμένη μελέτη παρατηρήθηκαν στο 15% των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη, ενώ απειλητικές για τη ζωή στο 1,5%³⁴⁶. Οι όψιμες επιπλοκές της ακτινοθεραπείας στην ίδια μελέτη ήταν η κυστίτιδα, η αιματουρία, η στένωση της ουρήθρας, η ακράτεια ούρων, η πρωκτίτιδα, η χρόνια διάρροια, η απόφραξη του λεπτού εντέρου και το οίδημα των κάτω άκρων και παρατηρήθηκαν σε 22,8% των ασθενών και ήταν κυρίως μέτριας βαρύτητας. Σοβαρής βαρύτητας όψιμες επιπλοκές σημειώθηκαν σε 3,7% των ασθενών, με την πλειοψηφία αυτών να αφορά του ουροποιογεννητικό σύστημα, ενώ θάνατος λόγω επιπλοκών επήλθε στο 1% των ασθενών³⁴⁷. Εκτός από αυτές τις επιπλοκές της ακτινοθεραπείας, σε αρκετά μεγάλο ποσοστό, που κυμαίνεται από το 6% έως το 84% των ασθενών που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία και από το 0% έως το 51% αυτών που υποβάλλονται σε βραχυθεραπεία³⁴⁸. Σε μια μετα-ανάλυση το

2002, 54 μελετών σχετικά με τη στυτική δυσλειτουργία και διάφορες μορφές θεραπείας του καρκίνου του προστάτη, φάνηκε ότι η πιθανότητα διατήρησης της στυτικής λειτουργίας 1 χρόνο μετά τη θεραπεία ήταν 0,76 για τη βραχυθεραπεία, 0,60 για το συνδυασμό βραχυθεραπείας και εξωτερικής ακτινοθεραπείας, 0,55 μετά από εξωτερική ακτινοθεραπεία μόνο, 0,34 μετά από ριζική προστατεκτομή με διατήρηση των αγγειονευρωδών δεματίων και 0,25 μετά από τυπική ριζική προστατεκτομή³⁴⁹. Επίσης, σε μια μεταγενέστερη ανασκοπική μελέτη, τα ποσοστά πλήρους και μερικής στυτικής δυσλειτουργίας και ακέραιης στυτικής λειτουργίας ήταν 26%-100%, 16%-48% και 9%-86% μετά από τη ριζική προστατεκτομή, 8%-85%, 21%-47% και 36%-63% μετά από εξωτερική ακτινοθεραπεία και 14%-61%, 21% και 18% μετά από βραχυθεραπεία, αντίστοιχα. Εντούτοις, λόγω της διαφορετικής μεθοδολογίας και των διαφορετικών ορισμών και διαγνωστικών εργαλείων για την αξιολόγηση της στυτικής δυσλειτουργίας μετά από θεραπεία, τα αποτελέσματα των μελετών αυτών, με βάση τα οποία ενημερώνονται και οι ασθενείς, θα πρέπει να ερμηνεύονται με ιδιαίτερη προσοχή³⁵⁰. Τέλος, μια άλλη πιθανή επιπλοκή για την οποία θα πρέπει να ενημερώνονται πριν υποβληθούν σε ακτινοθεραπεία, οι ασθενείς και ειδικά οι νεότεροι και αυτοί που έχουν επιπλέον προδιαθεσικούς παράγοντες, όπως το κάπνισμα, είναι η εμφάνιση δευτεροπαθών καρκίνων. Αν και ο κίνδυνος αυτός δεν είναι μεγάλος, υπολογίζεται ότι ένας στους 70 ασθενείς που θα υποβληθούν σε ακτινοθεραπεία για καρκίνο του προστάτη θα εμφανίσει και δεύτερη κακοήθεια, εφόσον ζήσει περισσότερο από 10 χρόνια από την ακτινοβολία. Οι συχνότερες θέσεις εμφάνισης του δεύτερου καρκίνου είναι η ουροδόχος κύστη, το ορθό και οι πνεύμονες³⁵¹.

Η ακτινοθεραπεία, μόνη της ή σε συνδυασμό με βραχυχρόνια ή μακροχρόνια ορμονοθεραπεία, είναι μια από τις θεραπευτικές επιλογές με σκοπό την ίαση στον εντοπισμένο και τον τοπικά προχωρημένο καρκίνο του προστάτη. Η άλλη επιλογή είναι η ριζική προστατεκτομή. Επί του παρόντος οι κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν είτε τη μια είτε την άλλη στους ασθενείς που δεν επιθυμούν συντηρητική αντιμετώπιση και είναι αυτοί τελικά οι οποίοι μετά από κατάλληλη ενημέρωση από τους θεράποντες ιατρούς θα αποφασίσουν ποια θεραπεία θα ακολουθήσουν. Και αυτό γιατί δεν είναι απόλυτα σαφές ποια από τις δυο θεραπευτικές επιλογές εμφανίζει καλύτερη

αποτελεσματικότητα, καθώς δεν υπάρχουν ακόμα τυχαιοποιημένες συγκριτικές μελέτες μεταξύ αυτών των δυο επιλογών. Τα αποτελέσματα μιας τέτοιας μελέτης αναμένονται το 2016 μετά από 10 χρόνια παρακολούθησης. Η μελέτη αυτή είναι μια μελέτη φάσης 3 στην οποία συμμετέχουν 1643 άνδρες που διαγνώστηκαν με εντοπισμένο καρκίνο του προστάτη στο Ηνωμένο Βασίλειο και ερευνά την αποτελεσματικότητα της ενεργού επιτήρησης, της ριζικής προστατεκτομής και της ακτινοθεραπείας στον εντοπισμένο καρκίνο του προστάτη³⁵². Υπάρχουν ωστόσο ανασκοπικές μελέτες και μετα-αναλύσεις που συγκρίνουν την ολική και την ειδική για τη νόσο θνησιμότητα με τις δυο αυτές μορφές θεραπείας, τόσο στον εντοπισμένο, όσο και στον τοπικά προχωρημένο καρκίνο του προστάτη. Στην πιο πρόσφατη τέτοια μετα-ανάλυση 19 μελετών χαμηλού και μέτριου κινδύνου συστηματικού σφάλματος και 118.830 ασθενών συνολικά με κλινικά εντοπισμένη νόσο, φάνηκε ότι ο κίνδυνος τόσο για την ολική, όσο και για την ειδική για τη νόσο θνησιμότητα στη δεκαετία, είναι αυξημένος στην ακτινοθεραπεία συγκριτικά με τη ριζική προστατεκτομή, σε στατιστικά σημαντικό βαθμό (1,63 και 2,08 αντίστοιχα)³⁵³. Ανάλογα και για τον υψηλού κινδύνου καρκίνο του προστάτη, στον οποίο συμπεριλαμβάνεται και ο τοπικά προχωρημένος καρκίνος, υπάρχουν ανασκοπικές μελέτες και μετα-αναλύσεις, οι οποίες καταλήγουν ότι η ριζική προστατεκτομή μόνη ή σε συνδυασμό με ορμονοθεραπεία εμφανίζει μικρότερο κίνδυνο θανάτου από όλες τις αιτίες και από τον καρκίνο του προστάτη συγκριτικά με την ακτινοθεραπεία, μόνη ή σε συνδυασμό με ορμονοθεραπεία^{354,355}.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του προστάτη είναι ο δεύτερος σε συχνότητα διάγνωσης καρκίνος και η πέμπτη αιτία θανάτου από καρκίνο στους άνδρες παγκοσμίως¹. Τα τελευταία 25 χρόνια με την ανακάλυψη του ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA) και την ευρεία χρήση του στην καθημερινή κλινική πράξη ως εργαλείου προσυμπτωματικού ελέγχου για τη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη, έχει παρατηρηθεί ελαττωμένη συχνότητα της διάγνωσης της νόσου σε τοπικά προχωρημένο και μεταστατικό στάδιο³⁸⁻⁴¹.

Το PSA είναι μια μονής αλυσού γλυκοπρωτεΐνη 33 kD, η οποία παράγεται από τα επιθηλιακά κύτταρα των αδένων και των πόρων του προστάτη^{77,78,81,82}. Θεωρείται ειδικό αντιγόνο για τον προστάτη, αν και έχει βρεθεί ότι έστω και σε απειροελάχιστες συγκεντρώσεις παράγεται και από έκτοπους φυσιολογικούς και νεοπλασματικούς ιστούς, χωρίς όμως να επηρεάζεται ουσιαστικά η συνολική συγκέντρωσή του στον ορό του αίματος από αυτές^{83,84}. Πρόκειται στην πραγματικότητα για μια πρωτεάση, ο ρόλος της οποίας είναι η ρευστοποίηση του σπέρματος^{77,88-90}. Η δε συγκέντρωση του στο σπερματικό υγρό είναι κατά περίπου 1.000.000 φορές υψηλότερη από τη συγκέντρωσή του στον ορό ενός άνδρα ηλικίας 50-75 ετών χωρίς προστατική νόσο^{76,91}. Όσον αφορά στη συγκέντρωσή του στον ορό, δεν υπάρχει μια φυσιολογική τιμή ή ένα φυσιολογικό εύρος τιμών του PSA, αφού έχει βρεθεί ότι η πιθανότητα να φιλοξενούν καρκίνο του προστάτη, ασθενείς με χαμηλές τιμές PSA, μπορεί να φτάνει ακόμα και το 26,9%¹¹³.

Το PSA ήδη από την ανακάλυψή του άρχισε να αποτελεί ένα σημαντικό εργαλείο στα χέρια των Ουρολόγων για τη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη, μιας και η αύξηση της τιμής της συγκέντρωσής του στον ορό πολλές φορές συμβαδίζει με αυξημένη πιθανότητα παρουσίας καρκίνου προστάτη¹¹⁴. Εντούτοις, μια αύξηση της τιμής του PSA στον ορό μπορεί να παρατηρηθεί και σε αρκετές καλοήθεις καταστάσεις, όπως στην καλοήγη υπερπλασία του προστάτη, στην οξεία ή χρόνια φλεγμονή του προστάτη, στην επίσχεση ούρων, καθώς και σε χειρισμούς που αφορούν τον προστάτη, όπως η βιοψία του προστάτη, ο καθετηριασμός της κύστεως και η προστατική μάλαξη⁹⁶⁻⁹⁹. Επιπλέον, η τιμή του θα πρέπει να ερμηνεύεται με

προσοχή, μιας και ακόμα και επί απουσίας προστατικής πάθησης, επηρεάζεται επίσης από την ηλικία, τη φυλή και τον όγκο του προστάτη⁹²⁻⁹⁵.

Παραδοσιακά, μια τιμή PSA ορού μεγαλύτερη των 4 ng/ml θεωρούταν ως το κατώτερο όριο, πάνω από το οποίο με φυσιολογική δακτυλική εξέταση θα πρέπει να διενεργείται βιοψία προστάτη. Και αυτό γιατί σε αυτή την τιμή εμφανίζει θετική προγνωστική αξία 25% για τη διάγνωση καρκίνου, ενώ τιμή PSA μεγαλύτερη των 10 ng/ml έχει μεγαλύτερη από 50% πιθανότητα να οφείλεται σε καρκίνο του προστάτη^{113,121-123}. Υπάρχει όμως μια ζώνη τιμών του PSA, η λεγόμενη «γκρίζα ζώνη», η οποία οριοθετείται μεταξύ των 4 και 10 ng/ml, στην οποία με φυσιολογική δακτυλική εξέταση μόνο 1 στους 3 άνδρες διαγιγνώσκεται με καρκίνο του προστάτη και οι υπόλοιποι 2 υποβάλλονται σε περιττές βιοψίες.

Προκειμένου να αυξηθεί αυτή η χαμηλή ειδικότητα του PSA και να μειωθεί το ποσοστό των περιττών βιοψιών, χωρίς όμως να ελαττωθεί το ποσοστό των διαγιγνώσκόμενων καρκίνων προστάτη, έχουν μελετηθεί κάποια παράγωγα του PSA σε συνάρτηση με άλλες παραμέτρους. Ένα από αυτά είναι η πυκνότητα του PSA (PSA density, PSAD), η οποία ορίζεται ως ο λόγος της τιμής του PSA προς τον όγκο του προστάτη, μετρημένο με τη βοήθεια διορθικού υπερήχου. Η PSAD μελετήθηκε πρώτη φορά το 1992, από τους Benson και συν., με σκοπό να διευκολύνει στη διαφορική διάγνωση μεταξύ του καρκίνου του προστάτη και της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη. Η λογική πίσω από την υπόθεση αυτή είναι ότι εφόσον το PSA παράγεται από το αδενικό επιθήλιο, το οποίο είναι περισσότερο σε προστάτες με μεγάλο όγκο, μια αυξημένη τιμή του PSA σε ένα μεγάλου μεγέθους προστάτη είναι πιθανότερο να οφείλεται σε καλοήγη υπερπλασία του προστάτη, σε αντίθεση με ένα μικρότερου μεγέθους προστάτη, στον οποίο είναι πιθανότερο να υπάρχει καρκίνος του προστάτη^{141,142}. Παρόλα αυτά, η συμβολή της PSAD στη διαφορική διάγνωση μεταξύ καρκίνου και καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη δεν επιβεβαιώθηκε σε όλες τις μελέτες³⁵⁶⁻³⁵⁹.

Εκτός από τη χρησιμότητα της PSAD στη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη, η παράμετρος αυτή έχει μελετηθεί και ως προγνωστικός δείκτης βιοχημικής ή τοπικής υποτροπής μετά από ακτινοθεραπεία ή ριζική προστατεκτομή και παρουσίας δυσμενών παθολογοανατομικών χαρακτηριστικών στο τελικό παρασκεύασμα ριζικής προστατεκτομής, ενώ

σημαντική θέση κατέχει και σε πρωτόκολλα αναγνώρισης των κλινικά μη σημαντικών καρκίνων του προστάτη, οι οποίοι θα μπορούσαν να αντιμετωπιστούν συντηρητικά με ενεργή επιτήρηση³⁶⁰⁻³⁶⁵.

Προκειμένου να επιτελέσει επιτυχώς αυτούς τους ρόλους η μετρούμενη PSAD θα πρέπει να υπολογιστεί όσο το δυνατό πλησιέστερα στην πραγματική. Και για να επιτευχθεί αυτό θα πρέπει να υπάρχει μια κατά το δυνατόν απόλυτη ταύτιση μεταξύ των μετρούμενων και των πραγματικών μεταβλητών της PSAD, δηλαδή της τιμής του PSA από τη μια και του όγκου του προστάτη από την άλλη. Ωστόσο, έχει φανεί ότι το PSA εμφανίζει σημαντική μεταβλητότητα, μετρούμενο στον ίδιο άνδρα σε σύντομο χρονικό διάστημα³⁶⁶. Επιπρόσθετα, ακόμα μεγαλύτερη μεταβλητότητα εμφανίζει και ο όγκος του προστάτη μετρούμενος με τον διορθικό, αλλά και το διακοιλιακό υπέρηχο, τόσο με διαφορετικούς εξεταστές, όσο και στον ίδιο άνδρα σε διαφορετικές χρονικές στιγμές³⁶⁷⁻³⁷⁰. Τέλος, στην καθημερινή κλινική πράξη, η μέτρηση του προστάτη πραγματοποιείται όχι μόνο με το διορθικό, αλλά και με το διακοιλιακό υπέρηχο καθώς επίσης και με την αξονική και τη μαγνητική τομογραφία.

Με βάση τα προαναφερθέντα, πραγματοποιήσαμε μια μελέτη, έχοντας ως πρωτεύον καταληκτικό σημείο, να διαπιστώσουμε την ακρίβεια της PSAD, όπως αυτή υπολογίστηκε με τρεις διαφορετικές απεικονιστικές μεθόδους, σε ασθενείς διαγνωσμένους με καρκίνο του προστάτη, συγκρινόμενης με την PSAD του παρασκευάσματος της ριζικής προστατεκτομής. Οι απεικονιστικές μέθοδοι αυτές ήταν το διορθικό υπερηχογράφημα (Transrectal Ultrasound, TRUS), το διακοιλιακό υπερηχογράφημα (Transabdominal Ultrasound, TAUS) και η αξονική τομογραφία πυέλου (Computed Tomography, CT). Ως δευτερεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης είχαμε τον έλεγχο της συσχέτισης των μετρούμενων διαφορών μεταξύ των PSAD καθεμιάς εκ των απεικονιστικών μεθόδων και αυτής του παρασκευάσματος της ριζικής προστατεκτομής, με τον πραγματικό όγκο του προστάτη.

2. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

α. Πληθυσμός της μελέτης

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στη Β' Ουρολογική Κλινική του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, στο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Σισμανόγλειο», κατόπιν έγκρισης του ερευνητικού πρωτοκόλλου της μελέτης από το Επιστημονικό Συμβούλιο και την Επιτροπή Έρευνας του Νοσοκομείου. Οι ασθενείς που θα συμμετείχαν στη μελέτη ενημερώθηκαν για τους σκοπούς και τη μεθοδολογία της μελέτης και έδωσαν τη συγκατάθεσή τους για τη χρήση των απαιτούμενων πληροφοριών από τον ιατρικό τους φάκελο, τη διενέργεια διορθικού και διακοιλιακού υπερηχογραφήματος προεγχειρητικά και την επεξεργασία του παρασκευάσματος της ριζικής προστατεκτομής. Εξήντα (60) διαδοχικοί άνδρες διαγνωσμένοι με κλινικά εντοπισμένο καρκίνο του προστάτη, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ανοικτή οπισθοβική ριζική προστατεκτομή, μεταξύ του Αυγούστου του 2009 και του Ιουλίου του 2010, στη Β' Πανεπιστημιακή Ουρολογική Κλινική, αποτέλεσαν τον πληθυσμό της μελέτης μας.

β. Κριτήρια εισόδου και αποκλεισμού από τη μελέτη

Τα κριτήρια εισόδου στη μελέτη ήταν άνδρες, ηλικίας άνω των 18 ετών, με ιστολογικά επιβεβαιωμένο καρκίνο του προστάτη, κλινικού σταδίου έως T2c, με τιμές PSA ορού έως 10 ng/ml, οι οποίοι επρόκειτο να υποβληθούν σε ανοικτή οπισθοβική ριζική προστατεκτομή.

Τα κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη ήταν η προηγούμενη θεραπεία για τον καρκίνο του προστάτη, με εξωτερική ακτινοβολία, βραχυθεραπεία ή νέο-επικουρική ορμονική θεραπεία. Επίσης, η προηγούμενη χειρουργική θεραπεία (διουρηθρική προστατεκτομή ή ανοικτή αδενωματεκτομή) για τη διόγκωση του προστάτη και την παρουσία συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό, αποτέλεσε κριτήριο αποκλεισμού από τη μελέτη. Ένα άλλο κριτήριο αποκλεισμού ήταν η προηγούμενη θεραπεία με φάρμακα που επηρεάζουν την τιμή του PSA στον ορό, όπως οι αναστολείς της 5α-αναγωγής, καθώς και οι συνδυασμοί τους με α-αδρενεργικούς αποκλειστές, ενώ τέλος, από τη μελέτη αποκλείονταν και οι ασθενείς με κλινικά τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του προστάτη.

γ. Τεχνικές – μετρήσεις του όγκου του προστάτη

Η τιμή του PSA των 60 ασθενών μετρήθηκε στο εργαστήριο του Νοσοκομείου, από 0 έως 2 εβδομάδες προεγχειρητικά και τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά τη διορθική βιοψία προστάτη.

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε διορθικό και διακοιλιακό υπερηχογράφημα κατά την εισαγωγή τους στην Κλινική, μια ημέρα πριν την προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση.

Για τη μέτρηση του όγκου του προστάτη με διακοιλιακό υπερηχογράφημα, οι ασθενείς τοποθετούνταν σε ύπτια θέση και μετά την εφαρμογή ακουστικής αγωγιμότητας γέλης υπερήχων στην υπερηβική χώρα, πραγματοποιούνταν σάρωση του προστάτη τόσο σε εγκάρσιο, όσο και σε οβελιαίο επίπεδο, με τη βοήθεια της convex κεφαλής του υπερήχου σε συχνότητα 3,5 MHz. Η σάρωση αυτή διενεργούνταν δια της ουροδόχου κύστεως, η οποία περιείχε 100 – 200 ml ούρα, έτσι ώστε να δημιουργείται ένα ικανό ακουστικό παράθυρο, προκειμένου να απεικονίζεται κάθε φορά ο προστάτης. Με τη σάρωση αυτή, καταγράφονταν οι μεγαλύτερες διαστάσεις του αδένα στο μέσο εγκάρσιο επίπεδο (πλάτος και ύψος), καθώς και η μεγαλύτερη διάστασή του στο μέσο οβελιαίο επίπεδο (μήκος). Προκειμένου να υπολογιστεί ο ακριβής όγκος του προστάτη, οι τρεις αυτές διαστάσεις πολλαπλασιάζονταν μεταξύ τους, αλλά και με τον παράγοντα $\pi/6$ ή αλλιώς το 0,523, σύμφωνα με το μαθηματικό τύπο υπολογισμού του όγκου ενός επιμήκους ελλειπτικού αντικειμένου (μήκος x πλάτος x ύψος x $\pi/6$), με την υπόθεση ότι ο προστάτης έχει σχήμα ελλειψοειδές.

Για τη μέτρηση του όγκου του προστάτη με διορθικό υπερηχογράφημα, οι ασθενείς τοποθετούνταν σε θέση λιθοτομής και δια του πρωκτικού δακτυλίου, εισερχόταν στο ορθό η microConvex ενδοκοιλιακή - διορθική κεφαλή του υπερήχου, αφού προηγουμένως είχε καλυφθεί με προφυλακτικό υπερήχου με λιπαντικό και μεταξύ της κεφαλής και του προφυλακτικού, είχε τοποθετηθεί ποσότητα ακουστικής αγωγιμότητας γέλης υπερήχων. Εκ νέου και με παρόμοιο με το διακοιλιακό υπερηχογράφημα τρόπο, πραγματοποιούνταν σάρωση του προστάτη σε εγκάρσιο και οβελιαίο επίπεδο, με τη διορθική κεφαλή σε συχνότητα 7,5 MHz. Καταγράφονταν και με αυτή την τεχνική, οι μέγιστες διαστάσεις του αδένα στο μέσο εγκάρσιο και μέσο

οβελιαίο επίπεδο (πλάτος, ύψος και μήκος, αντίστοιχα) και με τον ίδιο μαθηματικό τύπο (μήκος x πλάτος x ύψος x $\pi/6$), υπολογιζόταν ο όγκος του προστάτη.

Για τη μέτρηση του όγκου του προστάτη με την αξονική τομογραφία, εξετάστηκαν όλες οι εικόνες της αξονικής στις οποίες απεικονιζόταν ο προστάτης, προκειμένου να βρεθεί η τομή εκείνη στην οποία ο αδένας είχε τη μεγαλύτερη επιφάνεια. Στη συνέχεια, στην τομή αυτή, καταγραφόταν η μεγαλύτερη προσθιοπίσθια (ύψος) και η μεγαλύτερη εγκάρσια (πλάτος) διάσταση του προστάτη. Ο υπολογισμός της τρίτης διάστασης, δηλαδή του μήκους του προστάτη, πραγματοποιούταν με τον πολλαπλασιασμό του αριθμού των τομών, στις οποίες απεικονιζόταν ο προστάτης, με το μεσοδιάστημα μεταξύ των τομών, το οποίο ήταν 5 mm. Όπως και με τις προηγούμενες δυο μεθόδους, ο υπολογισμός του όγκου του προστάτη προέκυπτε από τον πολλαπλασιασμό των τριών αυτών διαστάσεων με το $\pi/6$.

Τέλος, ο πραγματικός όγκος του προστάτη από το παρασκεύασμα της ριζικής προστατεκτομής, μετρούταν άμεσα, εντός της χειρουργικής αίθουσας, και πριν εμβυθιστεί σε διάλυμα φορμαλδεΰδης και αποσταλεί στο Παθολογοανατομικό Εργαστήριο. Πιο συγκεκριμένα, αρχικά αφαιρούνταν οι σπερματοδόχες κύστεις και το τμήμα των σπερματικών πόρων που ήταν προσκολλημένα στον προστάτη, έτσι ώστε να παραμείνει μόνο ο αδένας. Στη συνέχεια ο προστάτης εμβυθιζόταν σε δοσιμετρικό δοχείο πληρωμένο με 200 ml φυσιολογικού ορού και από την αύξηση του όγκου του δοχείου και τη μέτρηση του όγκου του υγρού που εκτοπιζόταν, υπολογιζόταν κάθε φορά ο πραγματικός όγκος του προστάτη.

δ. Στατιστική ανάλυση

Οι αριθμητικές παράμετροι παρουσιάζονται ως ο μέσος όρος $\pm$ μια σταθερά απόκλισης (Standard Deviation, SD). Εξετάστηκε η ευαισθησία της PSAD στη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη, υπολογιζόμενης με καθεμιά από τις τρεις απεικονιστικές μεθόδους καθώς και αυτή του παρασκευάσματος, χρησιμοποιώντας ως όριο, πάνω από το οποίο πιθανολογείται η παρουσία της νόσου, την τιμή $0,15 \text{ ng/ml/cm}^3$, σύμφωνα με

την αρχική μελέτη του Benson και συν.^{141,142}. Οι συγκρίσεις μεταξύ της PSAD καθεμιάς απεικονιστικής μεθόδου και αυτής του παρασκευάσματος, πραγματοποιήθηκαν με τη δοκιμασία t-test κατά ζεύγη. Επίσης, η σχέση μεταξύ του πραγματικού όγκου του προστάτη και της παρατηρούμενης διαφοράς μεταξύ της PSAD καθεμιάς απεικονιστικής μεθόδου και αυτής του παρασκευάσματος, εξετάστηκε με τη βοήθεια του συντελεστή συσχέτισης του Pearson (r). Τέλος, με τη χρήση παλίνδρομων γραμμικών αναλύσεων υπολογίστηκε το ποσοστό μεταβολής των PSAD μετρούμενων με τη βοήθεια των TRUS, TAUS και CT, το οποίο θα μπορούσε να βασιστεί στο παρασκεύασμα της ριζικής προστατεκτομής. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στην τιμή $p < 0,05$. Η επεξεργασία των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με το στατιστικό πακέτο για κοινωνικές επιστήμες (SPSS, v.16 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)).

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η μέση ηλικία των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη ήταν $64 \pm 6,62$ έτη (εύρος από 47 έως 74). Η μέση τιμή της συγκέντρωσης του PSA στον ορό ήταν $7,41 \pm 2,41$ ng/ml (εύρος από 4,11 έως 9,89 ng/ml). Τα κλινικά και παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά, πριν και μετά τη ριζική προστατεκτομή, των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη, φαίνονται στον πίνακα 13.

Αριθμός ασθενών (n)	60
Ηλικία (έτη), μέσος $\pm$ SD	$64 \pm 6,62$
PSA (ng/ml), μέσος $\pm$ SD	$7,41 \pm 2,04$
Κλινικό στάδιο, n (%)	
T1c	39 (65%)
T2a	11 (18,3%)
T2b	6 (10%)
T2c	4 (6,7%)
Προεγχειρητικό Gleason score, n (%)	
≤ 6	29 (48,3%)
7	23 (38,3%)
≥ 8	8 (13,3%)
Παθολογοανατομικό στάδιο, n (%)	
T2a	9 (15%)
T2b	7 (11,7%)
T2c	34 (56,7%)
T3a	10 (16,7%)
Μετεγχειρητικό Gleason score, n (%)	
≤ 6	19 (31,7%)
7	31 (51,7%)
≥ 8	10 (16,7%)

Πιν.13. Κλινικά και παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη.

Ο μέσος όγκος του προστάτη και η μέση PSAD, όπως μετρήθηκαν με το διορθικό και το διακοιλιακό υπερηχογράφημα και την αξονική τομογραφία, καθώς και οι αντίστοιχες τιμές του παρασκευάσματος της ριζικής προστατεκτομής, όπως και οι διαφορές τους φαίνονται στον πίνακα 14.

	TAUS	TRUS	CT	Παρασκευάσμα
όγκος προστάτη (cm ³)				
μέσος	49,63	44,65	54,47	45,02
SD	30,3	23,59	31,54	25,89
εύρος	15-196	16,6-140	13,3-176	20-180
διαφορά	4,61	-0,37	9,45	
p	0,03	0,76	0,001	
PSA density (ng/ml/cm ³)				
μέση	0,18	0,2	0,16	0,19
SD	0,1	0,1	0,08	0,08
εύρος	0,07-0,66	0,07-0,58	0,05-0,45	0,05-0,48
διαφορά	-0,01	0,01	-0,03	
p	0,28	0,37	0,001	

Πιν.14. Όγκος προστάτη και PSA density του παρασκευάσματος και των μετρήσεων με TAUS, TRUS και CT, καθώς και οι διαφορές τους (συγκριτικά με του παρασκευάσματος).

Από τον πίνακα αυτό φαίνεται ότι τόσο με το διακοιλιακό υπερηχογράφημα, όσο και με την αξονική τομογραφία, ο όγκος του προστάτη βρίσκεται μεγαλύτερος, συγκριτικά με τον πραγματικό, όπως αυτός μετράται στο παρασκεύασμα της ριζικής προστατεκτομής. Οι αποκλίσεις δε αυτές είναι στατιστικά σημαντικές (4,61 cm³, p=0,03 και 9,45cm³, p=0,001, για το διακοιλιακό υπερηχογράφημα και την αξονική τομογραφία, αντίστοιχα). Αντίθετα, η μέτρησή του με το διορθικό υπερηχογράφημα είναι αρκετά ακριβής και δε φαίνεται να διαφέρει σε στατιστικά σημαντικό βαθμό από τον πραγματικό όγκο που μετράται στο παρασκεύασμα (-0,37cm³, p=0,76).

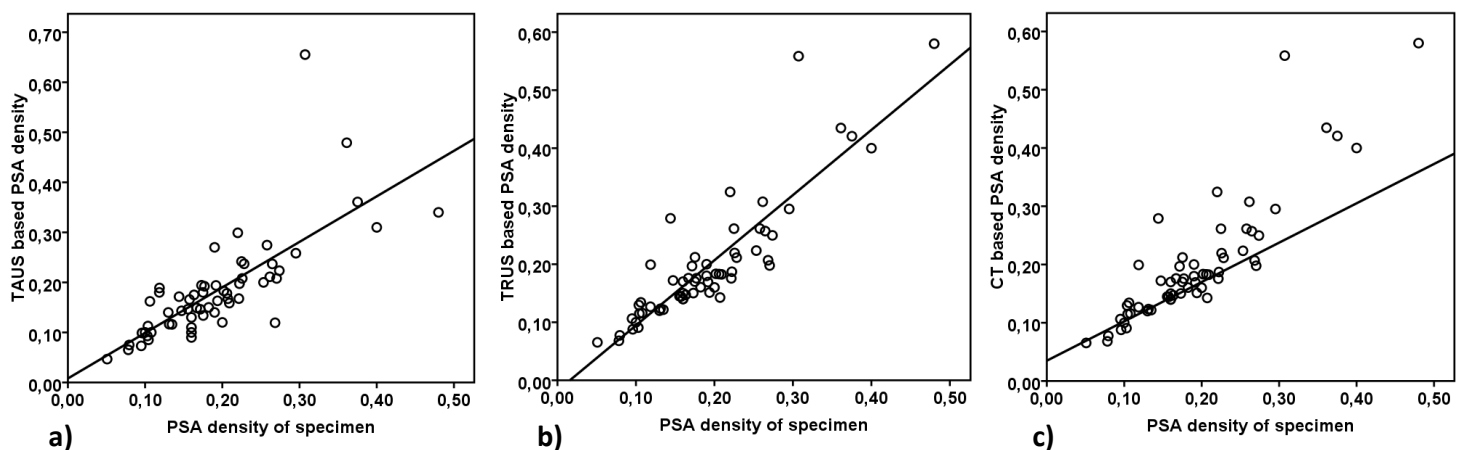
Όσον αφορά στην PSAD, στατιστικά σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε μόνο μεταξύ αυτής του παρασκευάσματος και αυτής που μετρήθηκε με την αξονική τομογραφία (-0,03 ng/ml/cm³, p=0,001). Εντούτοις, ενώ και η PSAD που μετρήθηκε με το διακοιλιακό, αλλά και το διορθικό υπερηχογράφημα, διέφερε από αυτήν του παρασκευάσματος, η διαφορά αυτή δεν έφτασε σε επίπεδο στατιστικά σημαντικό. Πιο συγκεκριμένα η PSAD βρέθηκε χαμηλότερη για το διακοιλιακό και υψηλότερη για το διορθικό υπερηχογράφημα, συγκριτικά με αυτή του παρασκευάσματος (-0,01 ng/ml/cm³, p=0,28 και 0,01 ng/ml/cm³, p=0,37, αντίστοιχα).

Μιας και αρχικά η PSAD επινοήθηκε από τους Benson και συν. το 1992 για να αυξηθεί η ειδικότητα του PSA στη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη, μειώνοντας τον αριθμό των περιπτώσεων βιοψιών, στην παρούσα μελέτη καθορίσαμε επίσης την ευαισθησία της παραμέτρου αυτής, μετρούμενης με τις τρεις διαφορετικές απεικονιστικές μεθόδους, όπως επίσης την ευαισθησία της με τον πραγματικό όγκο του προστάτη, σε μια ομάδα πληθυσμού που είναι ήδη διαγνωσμένοι με καρκίνο του προστάτη^{141,142}. Έτσι, χρησιμοποιώντας ως όριο την τιμή $0,15 \text{ ng/ml/cm}^3$, η ευαισθησία της παραμέτρου αυτής μετρούμενης με το διακοιλιακό υπερηχογράφημα ήταν 58,3%, με το διορθικό υπερηχογράφημα 65% και με την αξονική τομογραφία 45%. Εντύπωση προκαλεί εντούτοις ότι η και η ευαισθησία της PSAD του χειρουργικού παρασκευάσματος δεν κατάφερε να ξεπεράσει το 70%.

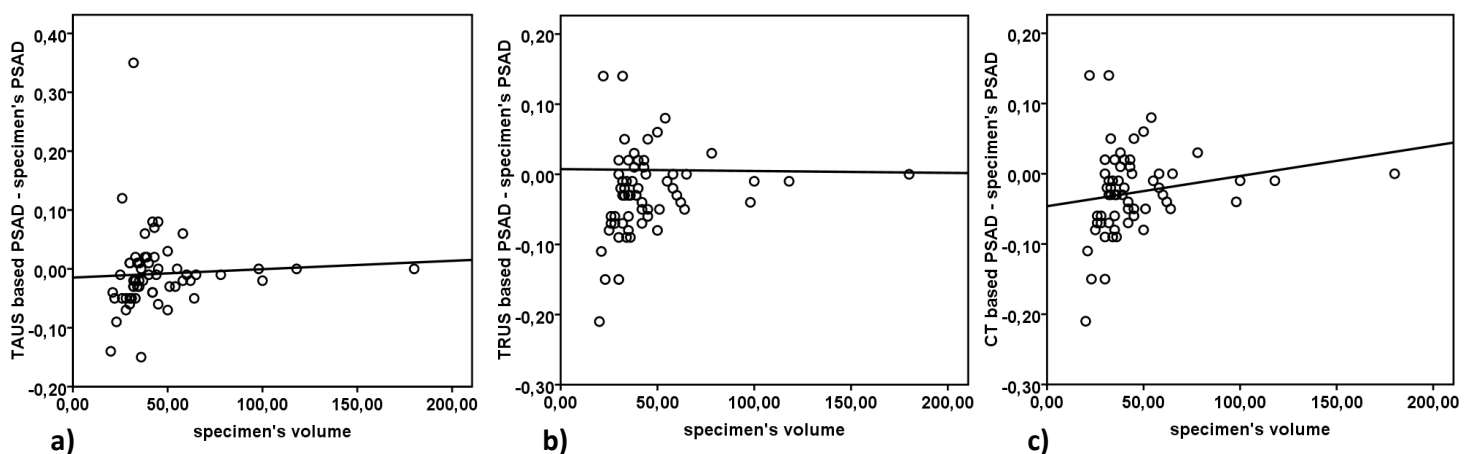
Η PSAD που μετρήθηκε με κάθε μια από τις τρεις μεθόδους εμφάνισε στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση με την PSAD του παρασκευάσματος της ριζικής προστατεκτομής, με τη μεγαλύτερη συσχέτιση να παρατηρείται στην PSAD που μετρήθηκε με διορθικό υπερηχογράφημα (για το διακοιλιακό υπερηχογράφημα $r=0,753$, $p<0,001$, για το διορθικό υπερηχογράφημα $r=0,883$, $p<0,001$ και για την αξονική τομογραφία $r=0,710$, $p<0,001$). Η κλίση της συσχέτισης μεταξύ της PSAD της μετρούμενης με διακοιλιακό, διορθικό υπερηχογράφημα και αξονική τομογραφία και της PSAD του παρασκευάσματος ήταν 0,9099, 1,1230 και 0,6753, αντίστοιχα. Η γραμμή της ισότητας δίνεται από την εξίσωση $PSAD_{TAUS} = 0,9099 \times PSAD_{\text{παρασκευάσματος}} + 0,0080$ για το διακοιλιακό υπερηχογράφημα, από την εξίσωση $PSAD_{TRUS} = 1,1230 \times PSAD_{\text{παρασκευάσματος}} - 0,0177$ για το διορθικό υπερηχογράφημα και τέλος από την εξίσωση $PSAD_{CT} = 0,6753 \times PSAD_{\text{παρασκευάσματος}} + 0,0349$ για την αξονική τομογραφία (εικ. 17).

Οι διαφορές μεταξύ των PSAD που μετρήθηκαν με το διακοιλιακό και το διορθικό υπερηχογράφημα και την αξονική τομογραφία και της PSAD του παρασκευάσματος της ριζικής προστατεκτομής, δε φάνηκε να συσχετίζονται με τον πραγματικό όγκο του προστάτη. Πιο συγκεκριμένα, για το διορθικό υπερηχογράφημα, η διαφορά μεταξύ της PSAD που υπολογίστηκε από τον όγκο του προστάτη που μετρήθηκε με αυτό και της PSAD του παρασκευάσματος, δεν εμφάνισε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον πραγματικό όγκο του παρασκευάσματος ($r = -0,014$, $p=0,917$). Παρόμοια

αποτελέσματα προέκυψαν και τις διαφορές μεταξύ των PSAD που υπολογίστηκαν με τις άλλες δυο απεικονιστικές μεθόδους και της PSAD του παρασκευάσματος (για το διακοιλιακό υπερηχογράφημα, $r = 0,056$, $p = 0,673$ και για την αξονική τομογραφία, $r = 0,184$, $p = 0,159$). Στην εικόνα 18 απεικονίζονται οι σχέσεις αυτές, όπου παρατηρείται ότι ανεξαρτήτως του πραγματικού όγκου του προστάτη, η διαφορά της μετρούμενης από την πραγματική PSAD, παραμένει σχετικά σταθερή.



Εικ.17. Γράφημα που δείχνει τη συσχέτιση της PSAD υπολογισμένης με διακοιλιακό υπερηχογράφημα (a), διορθικό υπερηχογράφημα (b) και αξονική τομογραφία (c).



Εικ.18. Γράφημα που δείχνει τη συσχέτιση της διαφοράς μεταξύ της PSAD υπολογισμένης με διακοιλιακό υπερηχογράφημα (a), διορθικό υπερηχογράφημα (b) και αξονική τομογραφία (c) και αυτής του παρασκευάσματος, με τον όγκο του προστάτη.

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τις τελευταίες δεκαετίες έχει παρατηρηθεί μια αύξηση στη συχνότητα διάγνωσης του καρκίνου του προστάτη και ειδικά σε νεότερης ηλικίας ασθενείς, με αποτέλεσμα ο καρκίνος του προστάτη να αποτελεί το δεύτερο σε συχνότητα κακόηθες νεόπλασμα παγκοσμίως, πίσω από τον καρκίνο του πνεύμονα. Ανάλογη αύξηση της θνητότητας από αυτόν όμως δεν παρατηρείται, αποτελώντας έτσι την πέμπτη αιτία θανάτου από καρκίνο παγκοσμίως για το έτος 2014. Αυτό κυρίως οφείλεται στην έγκαιρη και πρώιμη διάγνωση της νόσου σε αρχικό στάδιο, όπου οι πιθανότητες ίασης είναι περισσότερες, αλλά και στην ταυτόχρονη εξέλιξη και βελτίωση της αποτελεσματικότητας των θεραπευτικών μεθόδων³⁸⁻⁴¹.

Στην παρατηρούμενη κατά τα τελευταία χρόνια ελάττωση του σταδίου της νόσου κατά τη διάγνωση, σημαντική είναι η συμβολή αφενός της κατάλληλης ενημέρωσης και ευαισθητοποίησης μεγάλου μέρους του πληθυσμού, αλλά και ιατρών άλλων ειδικοτήτων, για τον ασυμπτωματικό προληπτικό έλεγχο, αφετέρου όμως και της ανακάλυψης νέων και της βελτίωσης παλαιότερων διαγνωστικών εργαλείων, για το σκοπό αυτό. Ένα από αυτά αποτελεί το ειδικό προστατικό αντιγόνο (PSA), το οποίο συνέβαλε καθοριστικά στην έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη.

Το ειδικό προστατικό αντιγόνο (PSA) είναι μια γλυκοπρωτεΐνη με μοριακό βάρος 33 kD, που παράγεται από τα επιθηλιακά κύτταρα των πόρων και των αδένων του προστάτη^{77,78,81,82}. Το PSA είναι μια πρωτεάση, η οποία εκκρίνεται στο σπερματικό υγρό και διαδραματίζει ρόλο στη ρευστοποίηση του σπέρματος^{77,88-90}. Ωστόσο, μια μικρή ποσότητά του απελευθερώνεται και στην αιματική κυκλοφορία και κυκλοφορεί τόσο σε ελεύθερη μορφή, όσο και συνδεδεμένο με ειδικές πρωτεΐνες, που είναι αναστολείς πρωτεασών, την α1-αντιχυμοθρυψίνη (ACT) και την α2-μακροσφαιρίνη (MG)¹⁷⁰⁻¹⁷². Η συγκέντρωση τόσο του ολικού, όσο και του ελεύθερου PSA στον ορό του αίματος μπορεί να μετρηθεί με διάφορες μεθόδους και έχει βρεθεί ότι σε άνδρες χωρίς προστατική παθολογία, είναι περίπου 1.000.000 φορές μικρότερη, από αυτή που μετράται στο σπερματικό υγρό^{76,91}.

Αρχικά το PSA βρήκε εφαρμογή στη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη, μιας και αυξημένες τιμές της συγκέντρωσής του συνοδεύονται

συχνά από αυξημένη πιθανότητα ύπαρξης καρκίνου του προστάτη¹¹⁴. Εντούτοις, αν και το PSA χρησιμοποιείται ως καρκινικός δείκτης για τον καρκίνο του προστάτη, είναι ένας βιοδείκτης, ο οποίος θεωρείται ειδικός για τον προστάτη αδένα, όχι όμως και για τον καρκίνο του προστάτη. Αυτό γιατί έχει βρεθεί ότι μια αύξηση της τιμής του PSA στον ορό μπορεί να παρατηρηθεί και σε αρκετές καλοήθεις καταστάσεις, όπως στην καλοήγη υπερπλασία του προστάτη, στην οξεία ή χρόνια φλεγμονή του προστάτη, στην επίσχεση ούρων, καθώς και σε χειρισμούς που αφορούν τον προστάτη, όπως η βιοψία του προστάτη, ο καθετηριασμός της κύστεως και η προστατική μάλαξη⁹⁶⁻⁹⁹. Επιπλέον, η τιμή της συγκέντρωσής του στον ορό θα πρέπει να ερμηνεύεται με προσοχή, μιας και ακόμα και επί απουσίας προστατικής πάθησης, επηρεάζεται επίσης από την ηλικία, τη φυλή και τον όγκο του προστάτη⁹²⁻⁹⁵.

Φυσιολογικά η συγκέντρωση του PSA στον ορό είναι εξαιρετικά χαμηλή (ng/ml). Αν και ιστορικά έχει χρησιμοποιηθεί και συνεχίζει να χρησιμοποιείται η τιμή των 4 ng/ml, ως το όριο της συγκέντρωσής του στον ορό, πάνω από το οποίο ο ασθενής θα πρέπει να υποβληθεί σε βιοψία προστάτη, αυτό δεν είναι απόλυτο. Έτσι, έχει διαπιστωθεί ότι ακόμα και άνδρες με τιμές PSA χαμηλότερες από αυτό το όριο, έχουν πιθανότητα να φιλοξενούν καρκίνο του προστάτη, που μπορεί να φτάνει ακόμα και το 26,9%, σε ποσοστό δε 25% οι καρκίνοι αυτοί είναι υψηλού βαθμού κακοήθειας¹¹³. Από την άλλη, υπάρχει ένα εύρος τιμών του PSA μεταξύ 4 και 10 ng/ml, η λεγόμενη «γκρίζα ζώνη», στο οποίο μόνο 1 στους 3 – 4 ασθενείς διαγιγνώσκεται με καρκίνο, ενώ οι υπόλοιποι υποβάλλονται σε περιττή βιοψία.

Το 1992 οι Benson και συν. εισήγαγαν μια νέα μεταβλητή, στην οποία η τιμή του PSA μελετάται σε συνάρτηση με τον όγκο του προστάτη και την ονόμασαν πυκνότητα του PSA (PSA density, PSAD). Μελέτησαν κατά πόσο η νέα αυτή παράμετρος θα μπορούσε να αυξήσει την ειδικότητα του PSA στη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη, σε ασθενείς με τιμές PSA στη γκρίζα ζώνη. Ο προσδιορισμός του όγκου του προστάτη πραγματοποιήθηκε με το διορθικό υπέρηχο. Στις αρχικές αυτές μελέτες τους βρέθηκε ότι η PSAD είναι ένα χρήσιμο εργαλείο στη διαφορική διάγνωση των ασθενών με καλοήγη υπερπλασία και αυτών με καρκίνο του προστάτη, και προσδιόρισαν την τιμή μεγαλύτερη από 0,15 ng/ml/cm, ως το όριο πάνω από το οποίο θα πρέπει οι

ασθενείς με φυσιολογική δακτυλική εξέταση και τιμές PSA μεταξύ 4 και 10 ng/ml να υποβάλλονται σε βιοψία, κάτι που επιβεβαιώθηκε και από άλλες μελέτες^{141-145,371,372}. Η λογική πίσω από τη ερμηνεία της τιμής του PSA σε συνάρτηση με τον όγκο του προστάτη είναι ότι εφόσον το PSA παράγεται από το αδενικό επιθήλιο του προστάτη, η συγκέντρωσή του στον ορό συσχετίζεται και με την υπάρχουσα μάζα του επιθηλίου και συνεπώς και με το μέγεθος του προστάτη. Έτσι, μεγαλύτερου μεγέθους προστάτες με υπερπλασία του αδενικού επιθηλίου παράγουν περισσότερο PSA σε σχέση με μικρότερου μεγέθους προστάτες ή με προστάτες το μέγεθος των οποίων οφείλεται κυρίως σε υπερτροφία του στρώματος¹⁴⁰.

Υπάρχουν όμως και άλλες μελέτες, οι οποίες δεν επιβεβαιώνουν την χρησιμότητα της PSAD στη διαφορική διάγνωση μεταξύ του καρκίνου του προστάτη και της καλοήθους υπερπλασίας, τονίζοντας ότι εμφανίζει μέτρια ευαισθησία και θετική προγνωστική αξία³⁵⁶⁻³⁵⁹. Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης βρίσκονται σε συμφωνία με τα συμπεράσματα αυτών των μελετών, μιας και φάνηκε ότι αν στον πληθυσμό της μελέτης μας χρησιμοποιούσαμε ως κατώτερο όριο για να προχωρήσουμε σε βιοψία προστάτη την τιμή PSAD των 0,15 ng/ml/cm³, το 35% των καρκίνων θα παρέμενε αδιάγνωστο, αν αυτή υπολογιζόταν με διορθικό υπερηχογράφημα. Αν αντί για διορθικό, χρησιμοποιούσαμε διακοιλιακό υπερηχογράφημα ή αξονική τομογραφία για τον υπολογισμό της PSAD, τότε τα ποσοστά αυτά θα ήταν ακόμα μεγαλύτερα, φτάνοντας το 41,5% για το διακοιλιακό υπερηχογράφημα και το 55% για την αξονική τομογραφία. Επιπρόσθετα, το 30% των διαγνωσμένων με καρκίνο προστάτη ασθενών της μελέτης που υποβλήθηκαν σε ριζική προστατεκτομή, είχαν τιμή PSAD με βάση τον όγκο του προστάτη στο παρασκεύασμα, μικρότερη των 0,15 ng/ml/cm³.

Η PSAD όμως δεν χρησιμοποιείται μόνο για τη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη, αλλά έχει βρει εφαρμογές και σε άλλους ρόλους. Έτσι, έχει μελετηθεί και ως προγνωστικός δείκτης βιοχημικής ή τοπικής υποτροπής μετά από ακτινοθεραπεία ή ριζική προστατεκτομή και παρουσίας δυσμενών παθολογοανατομικών χαρακτηριστικών στο τελικό παρασκεύασμα ριζικής προστατεκτομής, ενώ σημαντική θέση κατέχει και σε πρωτόκολλα αναγνώρισης των κλινικά μη σημαντικών καρκίνων του προστάτη, οι οποίοι θα μπορούσαν να αντιμετωπιστούν συντηρητικά με ενεργή επιτήρηση³⁶⁰⁻³⁶⁵.

Το 1994, οι Epstein και συν. πρότειναν ένα προγνωστικό μοντέλο, το οποίο μπόρεσε να προβλέψει με ακρίβεια την παρουσία κλινικά μη σημαντικού καρκίνου του προστάτη στο 73% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε ριζική προστατεκτομή για νόσο κλινικού σταδίου T1c και στους οποίους βρέθηκε ότι υπήρχε κλινικά μη σημαντικός καρκίνος, βασισμένοι στην PSAD και στα παθολογοανατομικά ευρήματα της προεγχειρητικής βιοψίας. Το μοντέλο αυτό επίσης εμφάνισε θετική προγνωστική αξία 95% και αρνητική 66%. Τα κριτήρια που χρησιμοποίησαν για αυτό έκτοτε ονομάζονται «κριτήρια του Epstein» και είναι α) PSA density < 0,1 ng/ml/gr, απουσία κακοήθειας βαθμού Gleason 4 ή 5, λιγότεροι από 3 από τους 6 κυλίνδρους της βιοψίας προστάτη θετικοί και λιγότερο από 50% διήθηση από καρκίνο του κάθε κυλίνδρου και β) PSA density μεταξύ 0,1 και 0,15 ng/ml/gr, χαμηλού ή ενδιάμεσου βαθμού κακοήθειας καρκίνος μεγέθους <3 χιλ. σε ένα μόνο κύλινδρο βιοψίας³⁰⁰.

Το 2004, οι Bastian και συν. σε μια μελέτη τους με 237 άνδρες με καρκίνο προστάτη σταδίου T1c που υποβλήθηκαν σε ριζική προστατεκτομή, διαπίστωσαν ότι στο 91,6% των ασθενών, η νόσος ήταν εντοπισμένη στον προστάτη και ότι η υιοθέτηση των κριτηρίων του Epstein θα μπορούσε να προβλέψει κλινικά μη σημαντικό καρκίνο του προστάτη σε ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών αυτών. Παρόλα αυτά όμως, ένα ποσοστό 8,4% των ασθενών διαγνώστηκαν με εξωπροστατική επέκταση της νόσου, ενώ οι ερευνητές κατέληξαν ότι ακόμα και αν τροποποιούνταν τα κριτήρια του Epstein δεν θα βελτιωνόταν η πρόβλεψη για την μη εντοπισμένη νόσο. Τέλος, πρότειναν μια μικρή παραλλαγή στα κριτήρια αυτά, τα οποία πλέον είναι καθιερωμένα και γνωστά ως επικαιροποιημένα κριτήρια του Epstein (updated Epstein criteria) και τα οποία είναι: α) PSA density < 0,15 ng/ml/gr, β) Gleason score ≤ 6, γ) λιγότεροι από 3 κύλινδροι βιοψίας θετικοί για καρκίνο και δ) καρκίνος που καταλαμβάνει λιγότερο από το 50% οποιουδήποτε κυλίνδρου³⁰⁶. Πλέον, αρκετοί ερευνητές χρησιμοποιούν αυτά τα κριτήρια σε πρωτόκολλα ενεργής επιτήρησης. Η PSAD έχει αποδειχθεί επίσης χρήσιμη στην πρόβλεψη της εξέλιξης της νόσου σε επαναληπτική βιοψία ασθενών που βρίσκονται σε τέτοια πρωτόκολλα παρακολούθησης, αν και δεν υπάρχει ομοφωνία για την τιμή της PSAD, η οποία μπορεί να επιτελέσει αυτό το ρόλο. Οι Kotb και συν. βρήκαν ότι η τιμή PSAD μεγαλύτερη από 0,15 ng/ml/cm³ είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας αύξησης του βαθμού

κακοήθειας σε επαναληπτική βιοψία σε 102 ασθενείς με καρκίνο προστάτη υπό ενεργή επιτήρηση³⁷³. Παρομοίως, οι San Francisco και συν. ανέφεραν ότι η τιμή PSAD μεγαλύτερη από 0,08 ng/ml/cm³ θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την κατηγοριοποίηση των ασθενών που βρίσκονται σε ενεργή επιτήρηση, μιας και βρήκαν ότι είναι ένας σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για μελλοντική εξέλιξη της νόσου³⁷⁴. Τέλος, οι Bul και συν. σε μια προοπτική μελέτη τους με 757 ασθενείς με καρκίνο προστάτη χαμηλού κινδύνου, που βρίσκονταν υπό ενεργή παρακολούθηση, έδειξαν ότι υπήρχε θετική συσχέτιση μεταξύ της τιμής της PSAD και την επανασταδιοποίησής τους σε ομάδα υψηλότερου κινδύνου στην επαναληπτική βιοψία (OR: 2,1, $p=0,003$), ευρήματα που επαναλήφθηκαν αργότερα στη μεγαλύτερη προοπτική μελέτη παγκοσμίως πάνω στην ενεργή επιτήρηση, τη μελέτη PRIAS^{318,375}.

Όπως προαναφέρθηκε, η PSAD έχει μελετηθεί και ως προγνωστικός παράγοντας για μια σειρά παραμέτρων, όπως την παρουσία δυσμενών παθολογοανατομικών χαρακτηριστικών στη βιοψία, το στάδιο της νόσου, τη βιοχημική ή και τοπική υποτροπή της νόσου μετά από θεραπεία. Έτσι, ήδη από το 1994 σε μια από τις μελέτες τους οι Seaman και συν., διαπίστωσαν ότι όσο μεγαλύτερη ήταν η τιμή του PSAD, τόσο αυξανόταν η πιθανότητα αποτυχίας μετά ριζική προστατεκτομή, οριζόμενη ως η διήθηση των σπερματοδόχων κύστεων, η μετάσταση στους λεμφαδένες, τα θετικά χειρουργικά όρια και η βιοχημική υποτροπή. Σύμφωνα με τη μελέτη αυτή, ασθενείς με PSAD μικρότερο του 0,35 εμφάνιζαν 89,5% πιθανότητα επιτυχίας μετά τη θεραπεία, σε αντίθεση με αυτούς με τιμή μεγαλύτερη του 0,35, οι οποίοι εμφάνιζαν 69% πιθανότητα αποτυχίας²⁵⁶. Λίγο αργότερα, οι Nishiya και συν. μελετώντας αναδρομικά 194 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ριζική προστατεκτομή, διαπίστωσαν ότι κανένας από τους ασθενείς με PSAD μεγαλύτερη του 0,3 και Gleason score μεγαλύτερο του 6 δεν διαγνώσθηκε με εντοπισμένη νόσο²⁵⁷. Από ένα σύνολο κλινικών, παθολογοανατομικών και απεικονιστικών προεγχειρητικών παραμέτρων, σε μια μελέτη με 114 άνδρες με κλινικά εντοπισμένη νόσο που υποβλήθηκαν σε ριζική προστατεκτομή και λεμφαδενεκτομή, διαπιστώθηκε ότι η PSAD, το Gleason score (≥ 7 ή ≤ 6) και το αποτέλεσμα της μαγνητικής τομογραφίας πυέλου με ενδοορθικό πηνίο, ήταν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό οι σημαντικότεροι παράγοντες πρόγνωσης της

εξωπροστατικής νόσου, ο δε συνδυασμός αυτός θα μπορούσε να παρέχει επιπρόσθετες πληροφορίες για την επιλογή των κατάλληλων υποψηφίων ασθενών για ριζική προστατεκτομή²⁵⁸. Τέλος, σε σειρές μελετών με ασθενείς κυρίως χαμηλού και ενδιάμεσου κινδύνου καρκίνου προστάτη προεγχειρητικά, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ριζική προστατεκτομή, φάνηκε ότι η PSAD αποτελεί έναν ισχυρό προγνωστικό παράγοντα τόσο για την αύξηση του grade της νόσου στο τελικό χειρουργικό παρασκεύασμα, όσο και για την πιθανότητα μελλοντικής βιοχημικής υποτροπής^{363,376-380}.

Προκειμένου να είναι χρήσιμη στην καθημερινή κλινική πράξη η PSAD στους τομείς της διάγνωσης, της πρόγνωσης και της παρακολούθησης των ασθενών με καρκίνο του προστάτη, θα πρέπει να υπολογίζεται όσο το δυνατό πλησιέστερα στην πραγματική. Εξ ορισμού η PSAD υπολογίζεται με το λόγο της τιμής της συγκέντρωσης του PSA στον ορό προς τον μετρούμενο με διορθικό υπέρηχο όγκο του προστάτη. Αν και το διορθικό υπερηχογράφημα είναι η ευρύτερα χρησιμοποιούμενη απεικονιστική μέθοδος για τη μέτρηση του όγκου του προστάτη, υπάρχουν μερικά ζητήματα σχετικά με τη χρήση του, τα οποία πρέπει να αναφερθούν. Κατ'αρχάς, είναι αδύνατο να εφαρμοστεί σε ασθενείς με ορθοπρωκτικό καρκίνο, οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε κοιλιοπερινεϊκή εκτομή και στους οποίους έχει δημιουργηθεί εκστόμωση του εντέρου. Επίσης, εκτός από τις πολλές τεχνικές αναισθησίας που υπάρχουν για τη διορθική βιοψία του προστάτη μετά την είσοδο του ηχοβολέα στο ορθό, η ίδια η είσοδος αυτή, αλλά και οι κινήσεις του ηχοβολέα εντός του ορθού, έχει φανεί ότι προκαλεί πόνο και ενόχληση σε μια μερίδα ανδρών. Προφανώς ο πόνος αυτός γίνεται εντονότερος σε ασθενείς με παθήσεις του πρωκτού, όπως αιμορροϊδοπάθεια, ραγάδα δακτυλίου ή στένωση του πρωκτικού δακτυλίου³⁸¹. Λόγω εν μέρει και αυτής της δυσφορίας, υπάρχει ένα ποσοστό ανδρών, οι οποίοι αρνούνται να υποβληθούν σε προληπτικό έλεγχο για καρκίνο του προστάτη, όπως φάνηκε στη μελέτη ERSPC για τον προσυμπτωματικό έλεγχο στην Ολλανδία, όπου στο 24% των ασθενών, οι οποίοι αρνήθηκαν να συμμετάσχουν, ο λόγος ήταν η πιθανολογούμενη ενόχληση από την εξέταση και τη βιοψία³⁸². Τέλος, στη μεγάλη πλειοψηφία οι ασθενείς υποβάλλονται σε μέτρηση του προστάτη με το διορθικό υπερηχογράφημα κατά την επίσκεψή τους στον ουρολόγο για να υποβληθούν

σε διορθική βιοψία, έχοντας προφανώς λάβει την απόφαση να υποβληθούν σε κάτι τέτοιο.

Η μέτρηση όμως του όγκου του προστάτη μπορεί να γίνει και με άλλες απεικονιστικές μεθόδους, όπως το διακοιλιακό υπερηχογράφημα και την αξονική τομογραφία, που αποτέλεσαν και τις μεθόδους που χρησιμοποιήσαμε στην παρούσα μελέτη. Το διακοιλιακό υπερηχογράφημα είναι μια ταχεία, χαμηλού κόστους, ανώδυνη, μη επεμβατική μέθοδος απεικόνισης του προστάτη, η οποία δεν απαιτεί ιδιαίτερη προετοιμασία από τον ασθενή, τον οποίο, όπως και το διορθικό υπερηχογράφημα, δεν εκθέτει σε ακτινοβολία. Υπάρχουν αρκετές μελέτες στις οποίες ο όγκος του προστάτη μετρήθηκε με το διακοιλιακό υπερηχογράφημα και συγκρίθηκε με τον όγκο του προστάτη μετρούμενο με διορθικό υπερηχογράφημα, στις οποίες οι δυο μέθοδοι εμφάνιζαν μεγάλη θετική συσχέτιση³⁸³⁻³⁸⁶. Από την άλλη, η αξονική τομογραφία αν και υψηλού κόστους εξέταση, η οποία επιπλέον εκθέτει τον ασθενή σε ακτινοβολία, έχει το πλεονέκτημα ότι δεν απαιτεί τεχνική δεξιότητα για να πραγματοποιηθεί και δεν εμφανίζει μεταβλητότητα ανάλογα με τον χειριστή και τον ιατρό (interobserver variability), στον ίδιο βαθμό με το διορθικό υπερηχογράφημα. Η αξονική τομογραφία έχει επίσης χρησιμοποιηθεί για τον υπολογισμό του όγκου του προστάτη κατά το παρελθόν, κυρίως σε μελέτες ακτινοθεραπείας και συγκρινόμενη με το διορθικό υπερηχογράφημα φάνηκε ότι εμφανίζει μεγάλη θετική συσχέτιση, αλλά ότι υπερεκτιμά τον όγκο του προστάτη έως και κατά 50%³⁸⁷.

Στη δική μας μελέτη, το διακοιλιακό υπερηχογράφημα και η αξονική τομογραφία χρησιμοποιήθηκαν για τη μέτρηση του όγκου του προστάτη και ακολούθως τον υπολογισμό της PSAD, συμπληρωματικά με τον υπολογισμό της με τον όγκο του προστάτη μετρούμενο με διορθικό υπερηχογράφημα, σε καθένα από τους ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη. Στο τέλος έγινε σύγκριση των PSAD που υπολογίστηκαν με καθεμιά από τις απεικονιστικές μεθόδους με την PSAD του παρασκευάσματος της ριζικής προστατεκτομής, η οποία θεωρείται η πραγματική PSAD. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης η PSAD που υπολογίστηκε με τη βοήθεια του διακοιλιακού και του διορθικού υπερήχου δεν διέφερε από την PSAD του παρασκευάσματος σε επίπεδο στατιστικά σημαντικό. Αντίθετα, η PSAD που υπολογίστηκε με τη βοήθεια της αξονικής τομογραφίας, διέφερε από την πραγματική PSAD σε

στατιστικά σημαντικό βαθμό και συγκεκριμένα ήταν μικρότερη κατά $0,03 \text{ ng/ml/cm}^3$ ($p=0,001$). Οι παρατηρούμενες διαφορές μεταξύ των τιμών των υπολογιζόμενων PSAD με τις απεικονιστικές μεθόδους και των τιμών της PSAD του παρασκευάσματος σε κάθε ασθενή, αποδίδονται στο διαφορετικό τρόπο μέτρησης του όγκου του προστάτη με τις τρεις διαφορετικές μεθόδους, μιας και η τιμή της άλλης μεταβλητής που καθορίζει την PSAD, δηλαδή της τιμής του PSA, παρέμενε ίδια για κάθε ασθενή. Όπως έχει φανεί και από άλλες μελέτες, οι δυσκολίες στη μέτρηση του όγκου του προστάτη με την αξονική τομογραφία, είναι η αναγνώριση και η διάκριση της βάσης του προστάτη από το τοίχωμα της κύστεως και της κορυφής του από τη βολβική μοίρα του πέους^{387,388}. Επιπρόσθετα, σε κάθε εγκάρσια τομή του προστάτη, θα πρέπει να καθορίζεται το ακριβές περίγραμμα του αδένα, με σκοπό να μην προσμετράται στις διαστάσεις του ο ηβοορθικός μυς και το περιπροστατικό λίπος, τα οποία συμπεριλαμβάνόμενα στις μετρήσεις, αυξάνουν τον όγκο του προστάτη³⁸⁹. Όσον αφορά στο διακοιλιακό υπερηχογράφημα, η δυσκολία στον ακριβή καθορισμό της κορυφής του προστάτη, που οφείλεται πρώτον σε υπερδιάταση της κύστεως κατά την απεικόνιση και την ακόλουθη απώθηση του προστάτη και δεύτερον στην αυξημένη απόσταση μεταξύ του ηχοβολέα και του προστάτη σε ασθενείς με αυξημένου πάχους κοιλιακό τοίχωμα, έχουν αναφερθεί ως πιθανές αιτίες μείωσης της ακρίβειας στη μέτρηση του όγκου του προστάτη³⁹⁰. Τέλος, κάτι που ισχύει τόσο για το διακοιλιακό όσο και για το διορθικό υπερηχογράφημα, είναι ότι η παρουσία ενδοκυστικής προβολής του μέσου λοβού, αλλοιώνει το σχήμα του προστάτη, έτσι ώστε η μαθηματική εξίσωση υπολογισμού του όγκου ενός ωοειδούς ελλειπτικού αντικειμένου ($\text{πλάτος} \times \text{ύψος} \times \text{μήκος} \times \pi/6$), με βάση την οποία μετράται το μέγεθος του προστάτη στις δυο αυτές μεθόδους, να μην εκτιμά με ακρίβεια τον πραγματικό του όγκο.

Υπάρχουν μελέτες στη βιβλιογραφία που αναφέρουν ότι οι διαφορές που παρατηρούνται μεταξύ του μετρούμενου με μια απεικονιστική μέθοδο όγκου του προστάτη και του πραγματικού όγκου του προστάτη, όπως αυτός προσδιορίζεται σε παρασκεύασμα ριζικής προστατεκτομής, εξαρτώνται από το μέγεθος του αδένα. Πιο συγκεκριμένα, οι Matthews και συν. σε μια μελέτη τους με 100 άνδρες με καρκίνο του προστάτη, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ριζική προστατεκτομή και στους οποίους συγκρίθηκε ο προεγχειρητικός όγκος

του προστάτη, που προσδιορίστηκε με διορθικό υπερηχογράφημα, με τον όγκο του παρασκευάσματος, διαπίστωσαν ότι οι διαφορές που προέκυψαν ήταν ογκο-εξαρτώμενες ($p < 0,001$). Έτσι, έχοντας ως όριο τα 30 cm^3 , βρήκαν ότι το διορθικό υπερηχογράφημα υπερεκτιμούσε τον όγκο του προστάτη, όταν αυτός είχε πραγματικό μέγεθος μικρότερο από 30 cm^3 και τον υποεκτιμούσε όταν το μέγεθός του ήταν μεγαλύτερο από το όριο αυτό³⁹¹. Σε παρόμοιο συμπέρασμα κατέληξαν και οι Lee και συν. στη μελέτη τους στην οποία συμπεριέλαβαν 73 άνδρες που υποβλήθηκαν σε ριζική προστατεκτομή, στους οποίους συνέκριναν τον προεγχειρητικό όγκο του προστάτη μετρούμενο με μαγνητική τομογραφία και διορθικό υπερηχογράφημα, με τον όγκο του χειρουργικού παρασκευάσματος. Διαπίστωσαν ότι η μαγνητική τομογραφία ήταν πιο ακριβής από το διορθικό υπέρηχο στη μέτρηση του προστάτη και ότι συγκριτικά με τον πραγματικό όγκο του προστάτη, υπερεκτιμούσε τον μετρούμενο όγκο σε προστάτες μικρότερους των 35 cm^3 , ενώ τον υποεκτιμούσε σε μεγαλύτερους³⁹². Στη βάση αυτών των δεδομένων, στην παρούσα μελέτη ερευνήθηκε κατά πόσο η παρατηρούμενη διαφορά μεταξύ της πραγματικής PSAD και της PSAD που μετρήθηκε με καθεμιά από τις τρεις απεικονιστικές τεχνικές εμφανίζει παρόμοια εξάρτηση από τον πραγματικό όγκο του προστάτη. Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των διαφορών αυτών και του όγκου του προστάτη και συνεπώς οι αποκλίσεις στις μετρήσεις της PSAD υπολογιζόμενης με τους υπερήχους και την αξονική τομογραφία, από αυτές του παρασκευάσματος, ήταν πρακτικά ίδιες τόσο σε μικρού όσο και σε μεγαλύτερου μεγέθους προστάτες.

Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη προοπτική μελέτη, η οποία χρησιμοποίησε για τον υπολογισμό της PSAD το διακοιλιακό υπερηχογράφημα, το διορθικό υπερηχογράφημα και την αξονική τομογραφία στην ίδια ομάδα ήδη διαγνωσμένων ασθενών με καρκίνο του προστάτη, ερευνώντας την ακρίβειά της συγκριτικά με την PSAD του παρασκευάσματος της ριζικής προστατεκτομής, στην οποία υποβλήθηκαν. Εντούτοις, θα πρέπει να αναφερθούν κάποιοι περιορισμοί της μελέτης, που μπορεί να επηρεάσουν τα συμπεράσματά της. Κατ' αρχάς, η μελέτη αυτή δεν ήταν μια τυφλή μελέτη. Οι μετρούμενοι όγκοι του προστάτη και συνεπώς και οι PSAD με κάθε μέθοδο προεγχειρητικά, ήταν γνωστοί στους ερευνητές κατά τη μέτρηση του όγκου

του παρασκευάσματος. Δεύτερον, ο τρόπος υπολογισμού του όγκου του προστάτη και συνεπώς και η PSAD με τη μαθηματική εξίσωση ενός ωοειδούς ελλειπτικού αντικειμένου, από τις τομές της αξονικής τομογραφίας, δεν είναι ο καλύτερος. Ωστόσο, ήταν ο μόνος διαθέσιμος στο Νοσοκομείο εκείνη τη στιγμή. Η συχνότερη μέθοδος που χρησιμοποιείται για τη μέτρηση του όγκου του προστάτη με την αξονική τομογραφία σε μελέτες ακτινοθεραπείας για το σχεδιασμό της δοσολογίας, είναι η ακριβής αναγνώριση του περιγράμματος του προστάτη σε όλες τις διαθέσιμες τομές στις οποίες απεικονίζεται, ο υπολογισμός του εμβαδού του σε κάθε τομή και τελικά το γινόμενο των εμβαδών των τομών επί το διάστημα μεταξύ των τομών^{387,389}. Τέλος, σίγουρα αν ένας μεγαλύτερος αριθμός ασθενών συμμετείχε στη μελέτη, η ισχύς των αποτελεσμάτων μας θα ήταν μεγαλύτερη.

5.ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρούσα μελέτη έρχεται να επιβεβαιώσει τη μέτρια ευαισθησία της πυκνότητας του PSA, ως εργαλείου για τη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη και ταυτόχρονα τη μείωση των περιπτώσεων βιοψιών προστάτη σε άνδρες με τιμές PSA ορού στη γκρίζα ζώνη των 4 έως 10 ng/ml. Επειδή όμως η PSAD εκτός από τη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη, έχει βρει εφαρμογή και στην πρόγνωση της νόσου, καθώς και στη λήψη της απόφασης για συντηρητική αντιμετώπιση και την επακόλουθη παρακολούθηση ασθενών με πιθανολογούμενη κλινικά μη σημαντική νόσο, σε πρωτόκολλα ενεργούς επιτήρησης, είναι χρήσιμο να γνωρίζουμε ότι για τον υπολογισμό της, ο όγκος του προστάτη μπορεί να μετρηθεί με το διακοιλιακό υπερηχογράφημα, με την ίδια ακρίβεια με το διορθικό. Αντίθετα, η χρήση της αξονικής τομογραφίας πυέλου και η μέτρηση του όγκου του προστάτη και στη συνέχεια της PSAD με αυτή, με την εξίσωση του υπολογισμού του όγκου ενός ελλειπτικού αντικειμένου, υποεκτιμά την πραγματική PSAD, όπως αυτή υπολογίζεται από το παρασκεύασμα της ριζικής προστατεκτομής και συνεπώς δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται στην καθημερινή κλινική πράξη. Τέλος, ο πραγματικός όγκος του προστάτη, δε φαίνεται να επηρεάζει τις παρατηρούμενες διαφορές μεταξύ της πραγματικής PSAD και των υπολογιζόμενων PSAD με τις απεικονιστικές μεθόδους.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Ο στόχος της παρούσας μελέτης ήταν να εξετάσει την ακρίβεια της PSA density, ενός παραγώγου του PSA, το οποίο αρχικά χρησιμοποιήθηκε για τη βελτίωση της ειδικότητας του PSA στη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη, αλλά στις μέρες μας έχει ενσωματωθεί επίσης στα προγνωστικά μοντέλα της νόσου και στα πρωτόκολλα ενεργούς επιτήρησης, με την εκτίμηση της διαφοράς μεταξύ της PSA density υπολογιζόμενης με τρεις διαφορετικές απεικονιστικές μεθόδους και της PSA density του παρασκευάσματος της ριζικής προστατεκτομής.

Ασθενείς και μέθοδοι: Η PSA density 60 ασθενών με κλινικά εντοπισμένο καρκίνο του προστάτη υπολογίστηκε με διακοιλιακό υπερηχογράφημα (TAUS), διορθικό υπερηχογράφημα (TRUS) και αξονική τομογραφία (CT) πριν από τη διενέργεια ανοικτής ριζικής οπισθοθηβικής προστατεκτομής και έγινε σύγκρισή της με την PSA density του χειρουργικού παρασκευάσματος, χρησιμοποιώντας την κατά ζεύγη *t*-test δοκιμασία. Η σχέση του πραγματικού όγκου του προστάτη και της διαφοράς μεταξύ της PSA density της υπολογιζόμενης με τις τρεις απεικονιστικές μεθόδους και αυτής του παρασκευάσματος αναλύθηκε χρησιμοποιώντας το συντελεστή συσχέτισης του Pearson. Τέλος, εξετάστηκε η ευαισθησία της υπολογιζόμενης με τις τρεις απεικονιστικές μεθόδους PSA density και αυτής του χειρουργικού παρασκευάσματος.

Αποτελέσματα: Η μέση διαφορά μεταξύ της PSA density της υπολογιζόμενης με κάθεμία από τις τρεις απεικονιστικές μεθόδους και της PSA density του παρασκευάσματος ήταν $-0,01 \text{ ng/ml/cm}^3$ ($p=0,28$) για το TAUS, $0,01 \text{ ng/ml/cm}^3$ ($p=0,37$) για το TRUS και $-0,03 \text{ ng/ml/cm}^3$ ($p=0,001$) για την CT. Αυτή η διαφορά δεν φάνηκε να εξαρτάται από το πραγματικό μέγεθος του προστάτη σύμφωνα με το συντελεστή συσχέτισης του Pearson, ο οποίος ήταν $0,056$ ($p=0,673$) για το TAUS, $-0,014$ ($p=0,917$) για το TRUS και $0,184$ ($p=0,159$) για την CT. Η ευαισθησία της PSA density της υπολογιζόμενης με τα TAUS, TRUS και την CT ήταν 58,3%, 65% και 45% αντίστοιχα, ενώ αυτή του παρασκευάσματος ήταν 70%.

Συμπεράσματα: Αν και συνολικά η ευαισθησία της PSA density ήταν μέτρια, το TAUS και το TRUS είναι οι απεικονιστικές μέθοδοι που την υπολογίζουν

πλησιέστερα στην πραγματική PSA density του χειρουργικού παρασκευάσματος.

SUMMARY

Objective: The aim of the present study was to examine the accuracy of PSA density, a PSA derivative, originally used to improve the specificity of PSA in the diagnosis of prostate cancer, but nowadays implemented also in the predictive models of the disease and the active surveillance protocols, by evaluating the difference between the PSA density calculated with three different imaging modalities and the PSA density of the radical prostatectomy specimen.

Patients and methods: The PSA density of 60 men with clinically localized prostate cancer was calculated with transabdominal ultrasound (TAUS), transrectal ultrasound (TRUS) and computed tomography (CT) before open radical retropubic prostatectomy and was compared with the PSA density of the surgical specimen using the paired *t*-test. The relationship of the real prostate volume and the difference between the PSA density calculated with the three imaging modalities and that of the PSA density of the specimen was analysed using the Pearson's correlation coefficient. Finally, the sensitivity of PSA density calculated with the examined imaging modalities and the specimen was also studied.

Results: The mean difference between the PSA density calculated by each one of the three imaging modalities and the PSA density of the specimen was $-0,01 \text{ ng/ml/cm}^3$ ($p=0,28$) for TAUS, $0,01 \text{ ng/ml/cm}^3$ ($p=0,37$) for TRUS and $-0,03 \text{ ng/ml/cm}^3$ ($p=0,001$) for CT. This difference has not been shown to depend on the real prostate volume according to Pearson's correlation coefficient, which was $0,056$ ($p=0,673$) for TAUS, $-0,014$ ($p=0,917$) for TRUS and $0,184$ ($p=0,159$) for CT. The sensitivity of PSA density calculated with TAUS, TRUS and CT was 58,3%, 65% and 45% respectively, while that of the specimen was 70%.

Conclusions: Although overall PSA density showed a moderate sensitivity, TRUS and TAUS are the imaging modalities that calculate it closer to the real PSA density of the surgical specimen.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. J. Ferlay, I. Soerjomataram, M. Ervik, R. Dikshit, S. Eser, C. Mathers, M. Rebelo, DM. Parkin, D. Forman, F. Bray. GLOBOCAN 2012 v 1.1, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2014.
2. J. Ferlay, E. Steliarova-Foucher, J. Lortet-Tieulent, S. Rosso, J.W.W. Coebergh, H. Comber, D. Forman, F. Bray. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur Journal of Cancer*. 2013;49:1374– 1403.
3. A.B. Jani, P.A. Johnstone, S.L. Liauw, V.A. Master, O.W. Brawley. Age and grade trends in prostate cancer (1974-2003): a Surveillance, Epidemiology, and End Results Registry analysis. *Am J Clin Oncol* 2008;31:375-378
4. N. Howlader, A.M. Noone, M. Krapcho, J. Garshell, D. Miller, S.F. Altekruse, C.L. Kosary, M. Yu, J. Ruhl, Z. Tatalovich, A. Mariotto, D.R. Lewis, H.S. Chen, E.J. Feuer, K.A. Cronin. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/
5. A.W. Hsing, L. Tsao, S.S. Devesa. International trends and patterns of prostate cancer incidence and mortality. *Int J Cancer*. 2000;85:60-67.
6. S.M. Collin, R.M. Martin, C. Metcalfe, D. Gunell, P.C. Albertsen, D. Neal, F. Hamdy, P. Stephens, J.A. Lane, R. Moore, J. Donovan. Prostate-cancer mortality in the USA and UK in 1975-2004: an ecological study. *Lancet Oncol*. 2008;9:445-452.
7. C.S. Muir, J. Nectoux, J. Staszewski. The epidemiology of prostatic cancer. Geographical distribution and time-trends. *Acta Oncol*. 1991;30(2):133-140.
8. A.L. Potosky, L. Kessler, G. Grindley, C.C. Brown, J.W. Horn. Rise in prostatic cancer incidence associated with increased use of transurethral resection. *J Natl Cancer Inst*. 1990;82:1624-1628.
9. M. Quinn, P. Babb. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. *BJU Int*. 2002;90:162-173.
10. K. J. Pienta, P.S. Esper. Risk factors for prostate cancer. *Ann Intern Med*. 1993;118:793-803.
11. L.M. Franks. Proceedings: Etiology, epidemiology and pathology of prostatic cancer. *Cancer*. 1973;32:1092-1095.
12. T. Shiraishi, M. Watanabe, H. Matsuura, I. Kusano, R. Yatani, G.N. Stemmermann. The frequency of latent prostatic carcinoma in young males: the Japanese experience. *In Vivo*. 1994;8:445-447

13. M. Zeegers, A. Jellema, H. Ostrer. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma – a meta-analysis. *Cancer*. 2003;97:1894-1903.
14. B.S. Carter, G.S. Bova, T.H. Beaty, G.D. Steinberg, B. Childs, W.B. Isaacs, P.C. Walsh. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol*. 1993;150:797-802.
15. R. Abbouassaly, I.M. Thompson, E. A. Platz, E.A. Klein. Epidemiology, etiology and prevention of prostate cancer. *Campbell - Walsh Urology*. 10th Edition. Philadelphia. Elsevier Saunders. 2012. p:2690.
16. L. Coussens, Z. Werb. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002;420:860-867.
17. K.S. Sfanos, A.M. De Marzo. Prostate cancer and inflammation: the evidence. *Histopathology*. 2012;60:119-215.
18. P. Cohen, D.M. Peehl, R.G. Rosenfeld. The IGF axis in the prostate. *Horm Metab Res*. 1994;26:81-84.
19. A.W. Roddam, N.E. Allen, P. Appleby et al. Insulin-like growth factors, their binding proteins and prostate cancer risk: analysis of individual patient data from 12 prospective studies. *Ann Intern Med* 2008;149:461-471.
20. H. Shimizu, R.K. Ross, L. Bernstein, R. Yatani, B.E. Henderson, T.M. Mack. Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *Br J Cancer*. 1991;63:963-966.
21. F. L. Crowe, T.J. Key, P.N. Appleby et al. Dietary fat intake and risk of prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr*. 2008;87:1405-1413.
22. J.M. Chan, P.H. Gann, E.L. Giovannucci. Role of diet in prostate cancer development and progression. *J Clin Oncol* 2005;23:8152-8160.
23. K. Stamatiou, D. Delakas, F. Sofras. Mediterranean diet, monounsaturated: saturated fat ration and low prostate cancer risk. A myth or a reality? *Minerva Urol Nefrol* 2007;59:59-66.
24. J.I. Epstein. Pathology of prostatic neoplasia. *Campbell - Walsh Urology*. 10th Edition. Philadelphia. Elsevier Saunders. 2012. p:2726.
25. D.P. Byar, F.K. Mostofi. Carcinoma of the prostate: prognostic evaluation of certain pathologic features in 208 radical prostatectomies. Examined by the step-section technique. *Cancer* 1972;30:5-13.
26. J.E. McNeal. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate* 1981;2:35-49.
27. F. Algaba, I. Trias, Y. Arce. Natural History of Prostatic Carcinoma: The Pathologist's perceptive. *Recent Results in Cancer Research Vol 175. Prostate Cancer*. J. Ramon, L.J. Denis (eds). Springer, Berlin Haidelberg, 2007.
28. J.I. Epstein, M. Herawi. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *J Urol* 2006;175:820-834.

29. N. Mottet, P.J. Bastian, J. Bellmunt, R.C.N. van den Bergh, M. Bolla, N.J. van Casteren, P. Comford, S. Joniau, M.D. Mason, V. Matveev, T.H. van der Kwast, H. van der Poel, O. Rouviere, T. Wiegel. EAU Guidelines on Prostate Cancer, 2014.
30. J.L. Merrinem, G. Jones, J.R. Srigley. Is high grade prostatic intraepithelial neoplasia still a risk factor for adenocarcinoma in the era of extended biopsy sampling? *Pathology* 2010;42:325-329.
31. P.C. Sogani, A. Israel, P.H. Lieberman, M.L. Lesser, W.F. Whitmore Jr. Gleason grading of prostate cancer: a predictor of survival. *Urology* 1985;25:223-227.
32. G.T. Mellinger. Prognosis of prostatic carcinoma. *Recent Results Cancer Res* 1977;60:61-72.
33. A. Villers, J.E. McNeal, E.A. Redwine, F.S. Freiha, T.A. Stamey. The role of perineural space invasion in the local spread of prostatic adenocarcinoma. *J Urol*. 1989;142:763-768.
34. A.D. Merrilees, P.B. Bethwaite, G.L. Russell, R.G. Robinson, B. Delahunt. Parameters of perineural invasion in radical prostatectomy specimens lack prognostic significance. *Mod Pathol*. 2008;21:1095-1100.
35. M.M. Heck, M. Retz, M. Bandur, M. Souchay, E. Vitzthum, G. Weirich, M. Mollenhauer, T. Schuster, M. Autenrieth, H. Kubler, T. Maurer, M. Thalgott, K. Herkommer, J.E. Gschwend, R. Nawroth. Topography of lymph node metastases in prostate cancer patients undergoing radical prostatectomy and extended lymphadenectomy: results of a combined molecular and histopathologic mapping study. *Eur Urol*. 2014;66:222-229.
36. G. Gandaglia, F. Abdollah, J. Schiffmann, V. Trudeau, S.F. Shariat, S.P. Kim, P. Perrotte, F. Montorsi, A. Briganti, Q.D. Trinh, P.I. Karakiewicz, M. Sun. Distribution of metastatic sites in patients with prostate cancer: A population – based analysis. *Prostate*. 2014;74:210-216.
37. L.H. Sobin, M. Gospodariwicz, C. Wittekind (eds). *TNM classification of malignant tumors*. UICC International Union Against Cancer. 7th Edn. Wiley – Blackwell, 2009; pp.243-248.
38. W.J. Catalona, D.S. Smith, T.L. Ratliff, J.W. Basler. Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen– based screening. *JAMA*. 1993;270:948-954.
39. L. Sun , K. Gancarczyk, E.L. Paquette, D.G. McLeod, C. Kane, L. Kusuda, R. Lance, J. Herring, J. Foley, D. Baldwin, J.T. Bishoff, D. Soderdahl, H. Wu, L. Xu, J.W. Moul. Introduction to the Department of Defense Center for Prostate Disease Research Multicenter National Prostate Cancer Database, and analysis in the PSA era. *Urol Oncol*. 2001;6:203-209.

40. R.A. Stephenson, J.L. Stanford. Population – based prostate cancer trends in the United States: patterns of change in the era of prostate specific antigen. *World J Urol.* 1997;15:331-335.
41. K.A. Roehl, M. Han, C.G. Ramos, J.A. Antenor, W.J. Catalona. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long – term results. *J Urol.* 2004;172:910-914.
42. G.L. Andriole, E.D. Crawford, R. L. Grubb III, S. S. Buys, D. Chia, T.R. Church, M. N. Fouad, C. Isaacs, P.A. Kvale, D. J. Reding, J.L. Weissfeld, L.A. Yokochi, B. O'Brien, L. R. Ragard, J.D. Clapp, J. M. Rathmell, T.L. Riley, A. W. Hsing, G. Izmirlian, P.F. Pinsky, B.S. Kramer, A. B. Miller, J. K. Gohagan, P.C. Prorok; for the PLCO Project Team. Prostate cancer screening in the Randomized Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial: Mortality results after 13 years of follow – up. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1-8.
43. F. H. Schroder, J. Hugosson, M. J. Roobol, T. L.J. Tammela, M. Zappa, V. Nelen, M. Kwiatkowski, M. Lujan, L. Maattanen, H. Lilja, L. J. Denis, F. Recker, A. Paez, C. H. Bangma, S. Carisson, D. Puliti, A. Villers, X. Rebillard, M. Hakama, U. Stenman, P. Kujala, K. Taari, G. Aus, A. Huber, T. H. van der Kwast, R. H van Schaik, H. J. de Koning, S.M Moss, A. Auvinen, for the ERSPC Investigators. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow up. *Lancet* 2014;384:2027-2035.
44. R. A. Godtman, E. Holmberg, H. Lilja, J. Stranne, J. Hugosson. Opportunistic testing versus organized prostate-specific antigen screening: outcome after 18 years in the Göteborg Randomized population – based prostate cancer screening trial. *Eur Urol* 2015;68:354-360.
45. M. Lujan, A. Paez, J.C. Angulo, G. Andres, H. Gimbernát, C. Redondo, G.M. Torres, A. Berenguer. Update of the results of the Spanish branch of the European randomized study on screening for prostate cancer (ERSPC). *Actas Urol Esp.* 2015; <http://dx.doi.org/10.1016/j.acuro.2015.02.003>
46. D. Ilic, M.M. Neuberger, M. Djulbegovic, P. Dahm. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;doi:10.1002/14651858.CD004720.pub3.
47. V.A. Moyer on behalf of the US Preventive Services Task Force. Screening for Prostate Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med.* 2012;157:120-134.
48. R. Palmerola, P. Smith, V. Elliot, C.T. Reese, F.B. Mahon, L.E. Harpster, N. Icitovic, J.D. Raman. The digital rectal examination (DRE) remains important – outcomes from a contemporary cohort of men

- undergoing an initial 12 – 18 core prostate needle biopsy. *Can J Urol*. 2012;19:6542-6547.
49. F.H. Schroder, P. van der Maas, P. Beemsterboer, A.B. Kruger, R. Hoedemaeker, J. Rietbergen, R. Kranse. Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90:1817-1823.
50. G.F. Carvalhal, D.S. Smith, D.E. Mager, C. Ramos, W.J. Catalona. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/ml or less. *J Urol* 1999;161:835-839.
51. O.T. Okotie, K.A. Roehl, M. Han, S. Loeb, S.N. Gashti, W.J. Catalona. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology*. 2007;70:1117-1120.
52. C.B. Bozeman, B.S. Carver, G. Caldito, D.D. Venable, J.A. Eastham. Prostate cancer in patients with an abnormal digital rectal examination and serum prostate – specific antigen less than 4.0 ng/mL. *Urology*. 2005;66:803-807.
53. K. Shinohara, T.M. Wheeler, P.T. Scardino. The appearance of prostate cancer on transrectal ultrasonography: correlation of imaging and pathological examinations. *J Urol*. 1989;142:76-82.
54. S. Egawa, T.M. Wheeler, D.R. Greene, P.T. Scardino. Unusual hyperechoic appearance of prostate cancer on transrectal ultrasonography. *Br J Urol*. 1992;69:169-174.
55. B. Spajic, H. Eupic, D. Tomas, G. Stimac, B. Kruslin, O. Kraus. The incidence of hyperechoic prostate cancer in transrectal ultrasound-guided biopsy specimens. *Urology*. 2007;70:734-737.
56. R. Onur, P.J. Littrup, J.E. Pontes, F.J. Bianco Jr. Contemporary impact of transrectal ultrasound lesions for prostate cancer detection. *J Urol*. 2004;172:512-514.
57. H.W. You, S.B. Jung, S.H. Jeon, S.G. Chang, J.I. Kim, J.W. Lim. Does the presence of hypoechoic lesions on transrectal ultrasound suggest a poor prognosis for patients with localized prostate cancer? *Korean J Urol*. 2013;54:11-14.
58. H.J. Lee, K.G. Kim, S.E. Lee, S. Byun, S.I. Hwang, S.I. Jung, S.K. Hong, S.H. Kim. Role of transrectal ultrasonography in the prediction of prostate cancer. Artificial neural network analysis. *J Ultrasound Med*. 2006; 25:815–821.
59. C.J. Harvey, J. Pilcher, J. Richenberg, U. Patel, F. Frauscher. Applications of transrectal ultrasound in prostate cancer. *Br J Radiol*. 2012;S3-S17.
60. J. Raja, N. Ramachandran, G. Munneke, U. Patel. Current status of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer. *Clin Radiol*. 2006;61:142-153.

61. A. Turgut, V. Dogra. Prostatic cancer: evaluation using transrectal sonography. In: Hayat M, eds. *Methods of cancer diagnosis, therapy and prognosis*. New York. Elsevier; 2008.pp:499-520.
62. E. Halpern, S. Strup. Using gray scale and color and power Doppler sonography to detect prostatic cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;174:623-627.
63. L. Pallwein, M. Mitterberger, A. Pelzer, G. Bartsch, H Strasser, G.M. Pinggera, F. Aigner, J. Gradl, D. Zur Nedden, F. Frauscher. Ultrasound of the prostate cancer: recent advances. *Eur Radiol*. 2008;18:707-715.
64. E.J.Halpern, M. Rosenberg, L.G. Gomella. Prostate cancer: contrast enhanced US for detection. *Radiology* 2001;219:219–25.
65. C.J.Harvey, P. Sidhu. Ultrasound contrast agents in genitourinary imaging. *Ultrasound Clin* 2010;5:489–506.
66. F. Frauscher, A. Klauser, H. Volgger, E.J. Halpern, L. Pallwein, H. Steiner, A. Schuster, W. Hominger, H. Rogatsch, G. Bartsch. Comparison of contrast enhanced color Doppler targeted biopsy with conventional systematic biopsy: impact on prostate cancer detection. *J Urol*. 2002;167:1648-1652.
67. A. Peltier, F. Aoun, F. El-Khoury, E. Hawaux, K. Limani, K. Narahari, N. Sirtaine, R. van Velthoven. 3D versus 2D systematic transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: higher cancer detection rate in clinical practice. *Prostate Cancer*. 2013;2013:783243. doi: 10.1155/2013/783243. Epub 2013 Nov 17.
68. D. Unal, J.P. Sedelaar, R.G. Aarnink, G.J. van Leenders, H. Wijkstra, F.M. Debruyne, J.J. de la Rosette. Three-dimensional contrast-enhanced power Doppler ultrasonography and conventional examination methods: the value of diagnostic predictors of prostate cancer. *BJU Int*. 2000;86:58-64.
69. D. Junker, T. De Zordo, M. Quentin, M. Ladurner, J. Bektic, W. Horniger, W. Jaschke, F. Aigner. Real-time elastography of the prostate. *Biomed Res Int*. 2014;2014:180804. doi: 10.1155/2014/180804. Epub 2014 May 22.
70. M.C. Wang, L.A. Venezuela, G.P. Murphy, T.M. Chu. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol*. 1979;17:159-163.
71. M.C. Wang, L.D. Papsidero, M. Kuriyama, L.A. Venezuela, G.P. Murphy, T.M. Chu. Prostate antigen: a new potential marker for prostatic cancer. *Prostate*. 1981;2:89-96.
72. R.J. Ablin, W.A. Soanes, P. Bronson, E. Witebsky. Precipitating antigens of the normal human prostate. *J Reprod Fertil*. 1970;22:573-574.
73. M. Hara, Y. Koyanagi, T. Inoue, T. Fukuyama. Some physic-chemical characteristics of “ – seminoprotein”, an antigenic component specific for human seminal plasma. *Japanese J of Legal Med*. 1971;25:322-324.

74. T.S. Li, C.G. Beling. Isolation and characterization of two specific antigens of human seminal plasma. *Fertil Steril*. 1973;24:134-144.
75. G.F. Sensabaugh. Isolation and characterization of a semen-specific protein for human seminal plasma: a potential new marker for semen identification. *J Forensic Sci*. 1978;23:106-115.
76. H. Lilja, P.A. Abrahamsson. Three predominant proteins secreted by the human prostate gland. *Prostate*. 1988;12:29-38.
77. K.W. Watt, P.J. Lee, T. M'Timkulu, W.P. Chan, R. Looor. Human prostate – specific antigen: structural and functional similarity with serine proteases. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1986;83:3166-3170.
78. A. Belanger, H. van Halbeek, H.C. Graves, K. Grandbois, T.A. Stamey, L. Huang. I. Poppe, F. Labrie. Molecular mass and carbohydrate structure of prostate specific antigen: studies for establishment of an international PSA standard. *Prostate*. 1995;27:187-197.
79. G.R. Sutherland, E. Baker, V.J. Hyland, D.F. Callen, J.A. Close, G.W. Tregear, B.A. Evans, R.I. Richards. Human prostate-specific antigen (APS) is a member of the glandular kallikrein gene family at 19q13. *Cytogenet Cell Cenet*. 1988;48:205-207.
80. E.P. Diamandis, G.M. Yousef, J. Clements, L.K. Ashworth, S. Yoshida, T. Egelrud, P.S. Nelson, S. Shiosaka, S. Little, H. Lilja, U.H. Stenman, H.G. Rittenhouse, H. Wain. New nomenclature for the human tissue kallikrein gene family. *Clin Chem*. 2000;46:1855-1858.
81. D.A. Armbruster. Prostate-specific antigen: biochemistry, analytical methods, and clinical application. *Clin Chem*. 1993;39:181-195.
82. D.L. Bilhartz, D.J. Tindall, J.E. Oesterling. Prostate-specific antigen and prostatic acid phosphatase: biomolecular and physiologic characteristics. *Urology*. 1991;38:95-102.
83. M. Levesque, H. Hu, M. D'Costa, E.P. Diamandis. Prostate-specific antigen expression by various tumors. *J Clin Lab Anal*. 1995;9:123-128.
84. E.P. Diamandis. Prostate specific antigen – new applications in breast and other cancers. *Anticancer Res*. 1996;16:3983-3984.
85. E.P. Diamandis, H. Yu. Nonprostatic sources of prostate-specific antigen. *Urol Clin North Am*. 1997;24:275-282.
86. E.P. Diamandis. Prostate-specific antigen: a cancer fighter and a valuable messenger? *Clin Chem*. 2000;46:896-900.
87. J.E. Oesterling. Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol*. 1991;145:907-923.
88. H. Lilja, C.B. Laurell. The predominant protein in human seminal coagulate. *Scand J Clin Lab Invest*. 1985;45:635-641.
89. H. Lilja. A kallikrein-like serine protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. *J Clin Invest*. 1985;76:1899-1903.

90. H. Lilja, P.A. Abrahamsson, A. Lundwall. Semenogelin, the predominant protein in human semen. Primary structure and identification of closely related proteins in the male accessory sex glands and on the spermatozoa. *J Biol Chem.* 1989;264:1894-1900.
91. R.T. McCormack, H.G. Rittenhouse, J.A. Finlay, R.L. Sokoloff, T.J. Wang, R.L. Wolfert, H. Lilja, J.E. Oesterling. Molecular forms of prostate-specific antigen and the human kallikrein gene family: a new era. *Urology.* 1995;45:729-744.
92. H.B. Carter, C.H. Morrell, J.D. Pearson, L.J. Brant, C.C. Plato, E.J. Metter, D.W. Chan, J.L. Fozard, P.C. Walsh. Estimation of prostatic growth using serial prostate-specific antigen measurements in men with and without prostate disease. *Cancer Res.* 1992;52:3323-3328.
93. R. H Getzenberg, A.W. Partin. Prostate cancer tumor markers. *Campbell - Walsh Urology.* 10th Edition. Philadelphia. Elsevier Saunders. 2012. p:2748.
94. J.E. Fowler, S.A. Bigler, N.K. Kilambi, S.A. Land. Relationships between prostate-specific antigen and prostate volume in black and white men with benign prostate biopsies. *Urology.* 1999;53:1175-1178.
95. I. Abdalla, P. Ray, V. Ray, F. Vaida, S. Vijayakumar. Comparison of serum prostate-specific antigen levels and PSA density in African-American, white and Hispanic men without prostate cancer. *Urology.* 1998;51:300-305.
96. T.A. Stamey, N. Yang, A.R. Hay, J.E. McNeal, F.S. Freiha, E. Redwine. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med.* 1987;317:909-916.
97. P. Sindhwani, C.M. Wilson. Prostatitis and serum prostate-specific antigen. *Curr Urol Rep.* 2005;6:307-312.
98. R.B. Nadler, P.A. Humphrey, D.S. Smith, W.J. Catalona, T.L. Ratliff. Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol.* 1995;154:407-413.
99. T.G. Armitage, E.H. Cooper, D.W. Newling, M.R. Robinson, I. Appleyard. The value of the measurement of serum prostate specific antigen in patients with benign prostatic hyperplasia and untreated prostate cancer. *Br J Urol.* 1988;62:584-589.
100. F.M. Chybowski, E.J. Bergstralh, J.E. Oesterling. The effect of digital rectal examination on the serum prostate specific antigen concentration: results of a randomized study. *J Urol.* 1992;148:83-86.
101. M.B. Tchetgen, J.T. Song, M. Strawderman, S.J. Jacobsen, J.E. Oesterling. Ejaculation increases the serum prostate-specific antigen concentration. *Urology.* 1996;47:511-516.
102. D. Jiandani, A. Randhawa, R.E. Brown, R. Hamilton, A.G. Matthew, J.L. Kuk, S.M. Alibhai, E. Tufts, D. Santa Mina. The effect of bicycling on PSA levels: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2015;18:208-212.

103. F.J. Meng, A. Shan, L.Jin, C.Y.F. Young. The expression of a variant prostate-specific antigen in human prostate. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002;11:305-309.
104. M.F. Darson, A. Pacelli, P. Roche, H.G. Rittenhouse, R.L. Wolfert, C.Y. Young, G.G. Klee, D.J. Tindall, D.G. Bostwick. Human glandular kallikrein 2 (hK2) expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: a novel prostate cancer marker. *Urology.* 1997;49:857-862.
105. R.R. Tremblay, D. Deperthes, B. Tetu, J.Y. Dube. Immunohistochemical study suggesting a complementary role of kallikreins hK2 and hK3 (prostate-specific antigen) in the functional analysis of human prostate tumors. *Am J Pathol.* 1997;150:455-459.
106. W.B. Shingleton, F. Terell, J. Kolski, W. May, D.L. Renfro, J.E. Fowler. Prostate specific antigen measurements after minimally invasive surgery of the prostate in men with benign prostatic hypertrophy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2000;3:200-202.
107. H.A. Guess, G.J. Gormley, E. Stoner, J.E. Oesterling. The effect of finasteride on prostate specific antigen: review of available data. *J Urol.* 1996;155:3-9.
108. C.G. Roehrborn, P. Boyle, J.C. Nickel, K. Hoefner, G. Andriole;ARIA3001 ARIA3002 and ARIA 3003 Study Investigators. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 2002;60:434-441.
109. A.V. D'Amico, C.G. Roehrborn. Effect of 1 mg/day finasteride on concentrations of serum prostate-specific antigen in men with androgenic alopecia: a randomized controlled trial. *Lancet Oncol.* 2007;8:21-25.
110. L.S. Marks, G.L. Andriole, J.M. Fitzpatrick, C.C. Schulman, C.G. Roehrborn. The interpretation of serum prostate specific antigen in men receiving 5alpha-reductase inhibitors: a review and clinical recommendations. *J Urol.* 2006;176:868-874.
111. W.J. Catalona, D.S. Smith, T.L. Ratliff, K.M. Dodds, D.E. Coplen, J.J. Yuan, J.A. Petros, G.L. Andriole. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med.* 1991;324:1156-1161.
112. W.J. Catalona, J.P. Richie, F.R. Ahmann, M.A. Hudson, P.T. Scardino, R.C. Flanigan, J.B. deKernion, T.L. Ratliff, L.R. Kavoussi, B.L. Dalkin et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol.* 1994;151:1283-1290.
113. I.M. Thompson, D.K. Pauler, T.J. Goodman, C.M. Tangen, M.S. Lucia, H.L. Parnes, L.M. Minasian, L.G. Ford, S.M. Lippman, E.D.

- Crawford, J.J. Crowley, C.A. Coltman Jr. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level $\leq$ 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med*. 2004;350:2239-2246.
114. W.J. Catalona, D.S. Smith, T.L. Ratliff, J.W. Basler. Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. *JAMA*. 1993;270:948-954.
115. W.H. Cooner, B.R. Mosley, C.L. Rutherford Jr, J.H. Beard, H.S. Pond, W.J. Terry, T.C. Igel, D.D. Kidd. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol*. 1990;143:1146-1152.
116. W.J. Catalona, M.A. Hudson, P.T. Scardino, J.P. Richie, F.R. Ahmann, R.C. Flanigan, J.B. deKernion, T.L. Ratliff, L.R. Kavoussi, B.L. Dalkin, et al. Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol*. 1994;152:2037-2042.
117. T.J. Bassler Jr, R. Orozco, I.C. Bassler, G.J. O'Dowd, T.A. Stamey. Most prostate cancers missed by raising the upper limit of normal prostate-specific antigen for men in their sixties are clinically significant. *Urolog*. 1998;52:1064-1069.
118. J.S. Krumholtz, G.F. Carvalhal, C.G. Ramos, D.S. Smith, P. Thompson, Y. Yan, P.A. Humphrey, K.A. Roehl, W.J. Catalona. Prostate-specific antigen cutoff of 2.6 ng/ml for prostate cancer screening is associated with favorable pathologic tumor features. *Urolog*. 2002;60:469-473.
119. D.K. Ornstein, D.S. Smith, G.S. Rao, J.W. Basler, T.L. Ratliff, W.J. Catalona. Biological variation of total, free and percent free serum prostate specific antigen levels in screening volunteers. *J Urol*. 1997;157:2179-2182.
120. J.A. Eastham, E. Riedel, P.T. Scardino, M. Shike, M. Fleisher, A. Schatzkin, E. Lanza, L. Latkany, C.B. Begg, Polyp Prevention Trial Study Group. Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. *JAMA*. 2003;289:2695-2700.
121. R.E. Gerstenbluth, A.D. Seftel, N. Hampel, M.G. Oefelein, M.I. Resnick. The accuracy of the increased prostate specific antigen level (greater than or equal to 20 ng/ml) in predicting prostate cancer: is biopsy always required? *J Urol*. 2002;168:1990-1993.
122. R.J. Babaian, J.L. Camps. The role of prostate-specific antigen as part of the diagnostic triad and as a guide when to perform a biopsy. *Cancer*. 1991;68:2060-2063.
123. T.W. Clark, L. Goldenberg, P.L. Cooperberg, A.D. Wong, J. Singer. Stratification of prostate-specific antigen level and results of transrectal ultrasonography and digital rectal examination as predictors of positive prostate biopsy. *Can Assoc Radiol J*. 1997;48:252-258.

124. J.E. Oesterling, S.J. Jacobsen, C.G. Chute, H.A. Guess, C.J. Girman, L.A. Panser, M.M. Lieber. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA*. 1993;270:860-864.
125. B.L. Dalkin, F.R. Ahmann, J.B. Kopp. Prostate specific antigen levels in men older than 50 years without clinical evidence of prostatic carcinoma. *J Urol*. 1993;150:1837-1839.
126. J.R. Anderson, D. Strickland, D. Corbin, J.A. Byrnes. E. Zweiback. Age-specific reference ranges for serum prostate-specific antigen. *Urology*. 1995;46:54-57.
127. E.P. DeAntoni, E.D. Crawford, J.E. Oesterling, C.A. Ross, E.R. Berger, D.G. McLeod, F. Staggers, N.N. Stone. Age- and race-specific reference ranges for prostate-specific antigen from a large community-based study. *Urology*. 1996;48:234-239.
128. J.E. Oesterling, S.J. Jacobsen, G.G. Klee, K. Pettersson, T. Piironen, P.A. Abrahamsson, U.H. Stenman, B. Dowell, T. Lovgren, H. Lilja. Free, complexed and total serum prostate specific antigen: the establishment of appropriate reference ranges for their concentrations and ratios. *J Urol*. 1995;154:1090-1095.
129. F. Espana, M. Martinez, M. Royo, C.D. Vera, A. Estelles, J. Aznar, J.F. Jimenez-Cruz. Reference ranges for the concentrations of total and complexed plasma prostate-specific antigen and their ratio in patients with benign prostate hyperplasia. *EurUrol*. 1997;32:268-272.
130. T.O. Morgan, S.J. Jacobsen, W.F. McCarthy, D.J. Jacobson, D.G. McLeod, J.W. Moul. Age-specific reference ranges for prostate-specific antigen in black men. *N Engl J Med*. 1996;335:304-310.
131. J.W. Moul. Screening for prostate cancer in African Americans. *Curr Urol Rep*. 2000;1:57-64.
132. K.A. Cooney, M.S. Strawderman, K.J. Wojno, K.M. Doerr, A. Taylor, K.H. Alcsér, S.G. Heeringa, J.M. Taylor, J.T. Wei, J.E. Montie, D. Schottenfeld. Age-specific distribution of serum prostate-specific antigen in a community-based study of African-American men. *Urology*. 2001;57:91-96.
133. B. Martin, C. Cheli, S. Pollard, J. Sullivan, J. Goodman, M. Kokatnur, M. Ward, L. Martin, D. Mercante, W. Rayford. Similar age-specific PSA, complexed PSA and percent cPSA levels among African-American and white men of southern Louisiana. Prostate-specific antigen. *Urology*. 2003;61:375-379.
134. J.E. Oesterling, Y. Kumamoto, T. Tsukamoto, C.J. Girman, H.A. Guess, N. Masumori, S.J. Jacobsen, M.M. Lieber. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy Japanese men: lower values than for similarly aged white men. *Br J Urol*. 1995;75:347-353.

135. R.E. el-Galley, J.A. Petros, W.H. Sanders, T.E. Keane, N.T. Galloway, W.H. Cooner, S.D. Graham Jr. Normal range prostate-specific antigen versus age-specific prostate-specific antigen in screening prostate adenocarcinoma. *Urology*. 1995;46:200-204.
136. A. Reissigl, J. Pointner, W. Horninger, O. Ennemoser, H. Strasser, H. Klocker, G. Bartsch. Comparison of different prostate-specific antigen cutpoints for early detection of prostate cancer: results of a large screening study. *Urology*. 1995;46:662-665.
137. J.G. Borer, J. Scherman, M.C. Solomon, M.W. Plawker, R.J. Macchia. Age specific prostate specific antigen reference ranges: population specific. *J Urol*. 1998;159:444-448.
138. O. Gustafsson, E. Mansour, U. Norming, A. Carlsson, M. Tomblom, C.R. Nyman. Prostate-specific antigen (PSA), PSA density and age-adjusted PSA reference values in screening for prostate cancer – a study of a randomly selected population of 2.400 men. *Scand J Urol Nephrol*. 1998;32:373-377.
139. E.D. Crawford, S. Leewansangtong, S. Goktas, K. Holthaus, M. Baier. Efficiency of prostat-specific antigen and digital rectal examination in screening, using 4.0 ng/ml and age-specific reference range as a cutoff for abnormal values. *Prostate*. 1999;38:296-302.
140. J.P. Weber, J.E. Oesterling, C.A. Peters, A.W. Partin, D.W. Chan, P.C. Walsh. The influence of reversible androgen deprivation on serum prostate-specific antigen levels in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 1989;141:987-992.
141. M.C. Benson, I.S. Whang, A. Pantuck, K. Ring, S.A. Kaplan, C.A. Olsson, W.H. Cooner. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol*. 1992;147:815-816.
142. M.C. Benson, I.S. Whang, C.A. Olsson, D.J. McMahon, W.H. Cooner. The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. *J Urol*. 1992;147:817-821.
143. E. Seaman, M. Whang, C.A. Olsson, A. Katz, W.H. Cooner, M.C. Benson. PSA density (PSAD). Role in patient evaluation and management. *Urol Clin North Am*. 1993;20:653-663.
144. M. Bazinet, A.W. Meshref, C. Trudel, S. Aronson, F. Peloquin, M. Nachabe, L.R. Begin, M.M. Elhilali. Prospective evaluation of prostate-specific antigen density and systematic biopsies for early detection of prostatic carcinoma. *Urology*. 1994;43:44-51.
145. F.M. Rommel, V.E. Agusta, J.A. Breslin, H.W. Hufnagle, C.E. Pohl, P.R. Sieber, C.A. Stahl. The use of prostate specific antigen and prostate specific antigen density in the diagnosis of prostate cancer in a community based urology practice. *J Urol*. 1994;151:88-93.

146. S.S. Taneja, K. Tran, H. Lepor. Volume-specific cutoffs are necessary for reproducible application of prostate-specific antigen density of the transition zone in prostate cancer detection. *Urology*. 2001;58:222-227.
147. J. Kalish, W.H. Cooner, S.D. Graham Jr. Serum PSA adjusted for volume of transition zone (PSAT) is more accurate than PSA adjusted for total gland volume (PSAD) in detecting adenocarcinoma of the prostate. *Urology*. 1994;43:601-606.
148. H. Lepor, B. Wang, E. Shapiro. Relationship between prostatic epithelial volume and serum prostate-specific antigen levels. *Urology*. 1994;44:199-205.
149. B.Djavan, M. Remzi, A.R. Zlotta, C. Seitz, R. Wolfram, S. Hruby, B. Bursa, C.C. Schulman, M. Marberger. Combination and multivariate analysis of PSA-based parameters for prostate cancer prediction. *Tech Urol*. 1999;5:71-76.
150. J.D. Pearson, H.B. Carter. Natural history of changes in prostate specific antigen in early stage prostate cancer. *J Urol*. 1994;152:1743-1748.
151. T.A. Stamey, J.N. Kabalin, J.E. McNeal, E.M. Johnstone, F. Freiha, E.A. Redwine, N. Yang. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. *J Urol*. 1989;141:1076-1083.
152. S.J. Berry, D.S. Coffey, P.C. Walsh, L.L. Ewing. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol*. 1984;132:474-479.
153. H.B. Carter, J.D. Pearson, E.J. Metter, L.J. Brant, D.W. Chan, R. Andres, J.L. Fozard, P.C. Walsh. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA*. 1992;267:2215-2220.
154. H.B. Carter, J.D. Pearson. PSA velocity for the diagnosis of early prostate cancer. A new concept. *Urol Clin North Am*. 1993;20:665-670.
155. H.B. Carter, J.D. Pearson, Z. Waclawiw, E.J. Metter, D.W. Chan, H.A. Guess, P.C. Walsh. Prostate-specific antigen variability in men without prostate cancer: effect of sampling interval on prostate-specific antigen velocity. *Urology*. 1995;45:591-596.
156. H.B. Carter, L. Ferrucci, A. Kettermann, P. Landis, E.J. Wright, J.I. Epstein, B.J. Trock, E.J. Metter. Detection of life-threatening prostate cancer with prostate-specific antigen velocity during a window of curability. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:1521-1527.
157. S. Loeb, K.A. Roehl, R.B. Nadler, X. Yu, W.J. Catalona. Prostate specific antigen velocity in men with total prostate specific antigen less than 4 ng/ml. *J Urol*. 2007;178:2348-2352.

158. J.W. Moul, L. Sun, J.M. Hotaling, N.J. Fitzsimons, T.J. Polascik, C.N. Robertson, P. Dahm, M.S. Anscher, V. Mouraviev, P.A. Pappas, D.M. Albala. Age adjusted prostate specific antigen and prostate specific antigen velocity cut points in prostate cancer screening. *J Urol*. 2007;177:499-503.
159. D.V. Makarov, S. Loeb, A. Magheli, K. Zhao, E. Humphreys, M.L. Gonzalgo, A.W. Partin, M. Han. Significance of preoperative PSA velocity in men with low serum PSA and normal DRE. *World J Urol*. 2011;29:11-14.
160. D.A. Patel, J.C. Presti Jr, J.E. McNeal, H. Gill, J.D. Brooks, C.R. King. Preoperative PSA velocity is an independent prognostic factor for relapse after radical prostatectomy. *J Clin Oncol*. 2005;23:6157-6162.
161. A.V. D'Amico, A.A. Renshaw, B. Sussman, M.H. Chen. Pretreatment PSA velocity and risk of death from prostate cancer following external beam radiation therapy. *JAMA*. 2005;294:440-447.
162. A.V. D'Amico, M.H. Chen, K.A. Roehl, W.J. Catalona. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med*. 2004;351:124-135.
163. S. Sengupta, R.P. Myers, J.M. Slezak, E.J. Bergstralh, H. Zincke, M.L. Blute. Preoperative prostate specific antigen doubling time and velocity are strong and independent predictors of outcomes following radical prostatectomy. *J Urol*. 2005;174:2191-2196.
164. A.J. Vickers, C. Savage, M.F. O'Brien, H. Lilja. Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:398-403.
165. K.R. Loughlin. PSA velocity: a systematic review of clinical applications. *Urol Oncol*. 2014;32:1116-1125.
166. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Prostate Cancer Early Detection, Version 1. Available at: www.NCCN.org; 2011.
167. K.L. Greene, P.C. Albertsen, R.J. Babaian, H.B. Carter, P.H. Gann, M. Han, D.A. Kuban, A.O. Sartor, J.L. Stanford, A. Zietman, P. Carroll. Prostate specific antigen best practice statement: 2009 update. *J Urol*. 2009;182:2232-2241.
168. N. Mottet, P.J. Bastian, J. Bellmunt, R.C.N. van den Bergh, M. Bolla, N.J. van Casteren, P. Cornford, S. Joniau, M.D. Mason, V. Matveev, T.H. van der Kwast, H. van der Poel, O Rouviere, T. Wiegel. Guidelines on Prostate Cancer. European Urological Association. 2014.
169. A. Lundwall, H. Lilja. Molecular cloning of human prostate specific antigen cDNA. *FEBS Lett*. 1987;214:317-322.
170. A. Christensson, C.B. Laurell, H. Lilja. Enzymatic activity of prostate-specific antigen and its reactions with extracellular serine proteinase inhibitors. *Eur J Biochem*. 1990;194:755-763.

171. U.H. Stenman, J. Leinonen, H. Alfthan, S. Rannikko, K. Tuhkanen, O. Alfthan. A complex between prostate-specific antigen and alpha 1-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;51:222-226.
172. H. Lilja, A. Chistensson, U. Dahlen, M.T. Matikainen, O. Nilsson, K. Pettersson, T. Lovgren. Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha 1-antichymotrypsin. *Clin Chem.* 1991;37:1618-1625.
173. R.L. Vessela, P.H. Lange. Issues in the assessment of PSA immunoassays. *Urol Clin N America.* 1993;20:607-619.
174. A. Christensson, T. Bjork, O. Nilsson, U. Dahlen, M.T. Matikainen, A.T. Cockett, P.A. Abrahamsson, H. Lilja. Serum prostate specific antigen complexed to alpha 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. *J Urol.* 1993;150:100-105.
175. U.H. Stenman, M. Hakam, P. Knekt, A. Aromaa, L. Teppo, J. Leinonen. Serum concentrations of prostate specific antigen and its complex with alpha 1-antichymotrypsin before diagnosis of prostate cancer. *Lancet.* 1994;344:1594-1598.
176. W.J. Catalona, D.S. Smith, R.L. Wolfert, T.J. Wang, H.G. Rittenhouse, T.L. Ratliff, R.B. Nadler. Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA.* 1995;274:1214-1220.
177. W.J. Catalona, A.W. Partin, K.M. Slawin, M.K. Brawer, R.C. Flanigan, A. Patel, J.P. Richie, J.B. deKernion, P.C. Walsh, P.T. Scardino, P.H. Lange, E.N. Subong, R.E. Parson, G.H. Gasior, K.G. Loveland, P.C. Southwick. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA.* 1998;279:1542-1547.
178. D.L. Woodrum, M.K. Brawer, A.W. Partin, W.J. Catalona, P.C. Southwick. Interpretation of free prostate specific antigen clinical research studies for the detection of prostate cancer. *J Urol.* 1998;159:5-12.
179. W.J. Catalona, A.W. Partin, K.M. Slawin, C.K. Naughton, M.K. Brawer, R.C. Flanigan, J.P. Richie, A. Patel, P.C. Walsh, P.T. Scardino, P.H. Lange, J.B. deKernion, P.C. Southwick, K.G. Loveland, R.E. Parson, G.H. Gasior. Percentage of free PSA in black versus white men for detection and staging of prostate cancer: a prospective multicenter clinical trial. *Urology.* 2000;55:372-376.
180. P.H. Gann, J. Ma, W.J. Catalona, M.J. Stampfer. Strategies combining total and percent free prostate specific antigen for detecting prostate cancer: a prospective evaluation. *J Urol.* 2002;167:2427-2434.

181. K.A. Roehl, J.A. Antenor, W.J. Catalona. Robustness of free prostate specific antigen measurements to reduce unnecessary biopsies in the 2.6 to 4.0 ng/ml range. *J Urol*. 2002;168:922-925.
182. J. Hugosson, G. Aus, S. Bergdahl, P. Femlund, R. Frosing, P. Lodding, C.G. Pihl, H. Lilja. Population-based screening for prostate cancer by measuring free and total serum prostate-specific antigen in Sweden. *BJU Int*. 2003;92 Suppl 2:39-43.
183. R. Raaijmakers, B.G. Blijenberg, J.A. Finlay, H.G. Rittenhouse, M.F. Wildhagen, M.J. Roobol, F.H. Schroder. Prostate cancer detection in the prostate specific antigen range of 2.0 to 3.9 ng/ml: a value of percent free prostate specific antigen on tumor detection and tumor aggressiveness. *J Urol*. 2004;171:2245-2249.
184. D.W. Keetch, G.L. Andriole, T.L. Ratliff, W.J. Catalona. Comparison of percent free prostate-specific antigen levels in men with benign prostatic hyperplasia treated with finasteride, terazosin, or watchful waiting. *Urology*. 1997;50:901-905.
185. J. Pannek, L.S. Marks, J.D. Pearson, H.G. Rittenhouse, D.W. Chan, E.D. Shery, G.J. Gormley, E.N. Subong, C.A. Kelley, E. Stoner, A.W. Partin. Influence of finasteride on free and total serum prostate specific antigen levels in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 1998;159:449-453.
186. H.J. Luboldt, A. Swoboda, C. Borgermann, P. Fomara, H. Rubben; Early Detection Project Group of the German Society of Urology. Clinical usefulness of free PSA in early detection of prostate cancer. *Onkologie*. 2001;24:33-37.
187. M.E. Miele. Percent free PSA as an additional measure in a prostate cancer screen. *Clin Lab Sci*. 2001;14:102-107.
188. R.G. Uzzo, W.H. Pinover, E.M. Horwitz, A. Parlanti, S. Mazzone, S. Ravsar, I. Mirchandani, R.E. Greenberg, A. Pollack, G.E. Hanks, D. Watkins-Bruner. Free prostate-specific antigen improves prostate cancer detection in a high risk population of men with a normal total PSA and digital rectal examination. *Urology*. 2003;61:754-759.
189. A.A. Luderer, Y.T. Chen, T.F. Soriano, W.J. Kramp, G. Karlson, C. Cuny, T. Sharp, W. Smith, J. Petteway, M.K. Brawer. Measurement of the proportion of free to total prostate-specific antigen improves diagnostic performance of prostate-specific antigen in the diagnostic gray zone of total prostate-specific antigen. *Urology*. 1995;46:187-194.
190. C.H. Bangma, R. Kranse, B.G. Blijenberg, F.H. Schroder. The value of screening tests in the detection of prostate cancer. Part I: Results of a retrospective evaluation of 1726 men. *Urology*. 1995;46:773-778.
191. Y.T. Chen, A.A. Luderer, R.P. Thiel, G. Carlson, C.L. Cuny, T.F. Soriano. Using proportions of free to total prostate-specific antigen, age

- and total prostate-specific antigen to predict the probability of prostate cancer. *Urology*. 1996;47:518-524.
192. A.F. Prestigiacomo, H. Lilja, K. Pettersson, R.L. Wolfert, T.A. Stamey. A comparison of the free fraction of serum prostate specific antigen in men with benign and cancerous prostates: the best case scenario. *J Urol*. 1996;156:350-354.
 193. A.A. Elgamal, F.J. Cornillie, H.P. Van Poppel, W.M. Van de Voorde, R. McCabe, L.V. Baert. Free-to-total prostate specific antigen ratio as a single test for detection of significant stage T1c prostate cancer. *J Urol*. 1996;156:1042-1047.
 194. P.J. Van Cangh, P. De Nayer, P. Sauvage, B. Tombal, M. Elsen, F. Lorge, R. Opsomer, F.X. Wese. Free to total prostate-specific antigen (PSA) ratio is superior to total-PSA in differentiating benign prostate hypertrophy from prostate cancer. *Prostate Suppl*. 1996;7:30-34.
 195. W.J. Catalona, D.S. Smith, D.K. Ornstein. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA*. 1997;277:1452-1455.
 196. A.W. Partin, W.J. Catalona, P.C. Southwick, E.N. Subong, G.H. Gasior, D.W. Chan. Analysis of percent free prostate-specific antigen (PSA) for prostate cancer detection: influence of total PSA, prostate volume and age. *Urology*. 1996;48(6A Suppl):55-61.
 197. S.P. Balk, Y.J. Ko, G.J. Budley. Biology of prostate-specific antigen. *J Clin Oncol*. 2003;21:383-391.
 198. M.F. Darson, A. Pacelli, P. Roche, H.G. Rittenhouse, R.L. Wolfert, C.Y. Young, G.G. Klee, D.J. Tindall, D.G. Bostwick. Human glandular kallikrein 2 (hK2) expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: a novel prostate cancer marker. *Urology*. 1997;49:857-862.
 199. A. Kumar, S.D. Mikolajczyk, A.S. Goel, L.S. Millar, M.S. Saedi. Expression of pro form of prostate-specific antigen by mammalian cells and its conversion to mature, active form by human kallikrein 2. *Cancer Res*. 1997;57:3111-3114.
 200. S.D. Mikolajczyk, K.M. Marker, L.S. Kumar, M.S. Saedi, J.K. Payne, C.L. Evans, C.L. Gasior, H.J. Linton, P. Carpenter, H.G. Rittenhouse. A truncated precursor form of prostate-specific antigen is a more specific serum marker of prostate cancer. *Cancer Res*. 2001;61:6958-6963.
 201. J.Peter, C. Unverzagt, T.N. Krogh, O. Vorm, W. Hoesel. Identification of precursor forms of free prostate-specific antigen in serum of prostate cancer patients by immunosorption and mass spectrometry. *Cancer Res*. 2001;61:957-962.

202. S.D. Mikolajczyk, L.S. Marks, A.W. Partin, H.G. Rittenhouse. Free prostate-specific antigen in serum is becoming more complex. *Urology*. 2002;59:797-802.
203. S.D. Mikolajczyk, H.G. Rittenhouse. Pro PSA: a more cancer specific form of prostate specific antigen for the early detection of prostate cancer. *Keio J Med*. 2003;52:86-91.
204. S.D. Mikolajczyk, L.S. Millar, T.J. Wang, H.G. Rittenhouse, R.L. Wolfert, L.S. Marks, W. Song, T.M. Wheeler, K.M. Slawin. "BPSA", a specific molecular form of the prostate-specific-antigen, is found predominantly in the transition zone of patients with nodular benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2000;55:41-45.
205. E.I. Canto, H. Singh, S.F. Shariat, D.J. Lamb, S.D. Mikolajczyk, H.J. Linton, H.G. Rittenhouse, D. Kadmon, B.J. Miles, K.M. Slawin. Serum BPSA outperforms both total PSA and free PSA as a predictor of prostatic enlargement in men without prostate cancer. *Urology*. 2004;63:905-910.
206. T. Steuber, P. Nurmikko, A. Hease, K. Pettersson, M. Graefen, P. Hammere, H. Huland, H. Lilja. Discrimination of benign from malignant prostatic disease by selective measurements of single chain, intact free prostate specific antigen. *J Urol*. 2002;168:1917-1922.
207. S.D. Mikolajczyk, L.S. Millar, T.J. Wang, H.G. Rittenhouse, L.S. Marks, W. Song, T.M. Wheeler, K.M. Slawin. A precursor form of prostate-specific antigen is more highly elevated in prostate cancer compared with benign transition zone prostate tissue. *Cancer Res*. 2000;60:756-759.
208. W.J. Catalona, G. Bartsch, H.G. Rittenhouse, C.L. Evans, H.J. Linton, A. Amirkhan, W. Horninger, H. Klocker, S.D. Mikolajczyk. Serum pro prostate specific antigen improves cancer detection compared to free and complexed prostate antigen in men with prostate specific antigen 2 to 4 ng/ml. *J Urol*. 2003;170:2181-2185.
209. S.D. Mikolajczyk, W.J. Catalona, C.L. Evans, H.J. Linton, L.S. Millar, K.M. Marker, D. Katir, A. Amirkhan, H.G. Rittenhouse. Proenzyme forms of prostate-specific antigen in serum improve the detection of prostate cancer. *Clin Chem*. 2004;50:1017-1025.
210. Y. Nava, H.A. Fritsche, V.A. Bhadkamkar, S.D. Mikolajczyk, H.G. Rittenhouse, R.J. Babaian. Evaluation of precursor prostate-specific antigen isoform ratios in the detection of prostate cancer. *Urol Oncol*. 2005;23:16-21.
211. L.J. Sokoll, D.W. Chan, S.D. Mikolajczyk, H.G. Rittenhouse, C.L. Evans, H.J. Linton, L.A. Mangold, P. Mohr, G. Bartsch, H. Klocker, W. Horninger, A.W. Partin. Proenzyme PSA for the early detection of prostate cancer in the 2.5 – 4.0 ng/ml total PSA range: preliminary analysis. *Urology*. 2003;61:274-276.

212. L.J. Sokoll, Y. Wang, Z. Feng, J. Kagan, A.W. Partin, M.G. Sanda, I.M. Thompson, D.W. Chan. [-2]proenzyme prostate specific antigen for prostate cancer detection: a national cancer institute early detection research network validation study. *J Urol*. 2008;180:539-543.
213. B.V. Le, C.R. Griffin, S. Loeb, G.F. Carvalhal, D. Kan, N.A. Baumann, W.J. Catalona. [-2]proenzyme prostate specific antigen is more accurate than total and free prostate specific antigen in differentiating prostate cancer from benign disease in a prospective prostate cancer screening study. *J Urol*. 2010;183:1355-1359.
214. L.J. Sokoll, M.G. Sanda, Z. Feng, J. Kagan, I.A. Mizrahi, D.L. Broyles, A.W. Partin, S. Srivastava, I.M. Thompson, J.T. Wei, Z. Zhang, D.W. Chan. A prospective, multicenter, National Cancer Institute Early Detection Research Network study of [-2]proPSA: improving prostate cancer detection and correlating with cancer aggressiveness. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19:1193;1200.
215. C. Stephan, A.M. Kahrs, H. Cammann, M. Lein, M. Schrader, S. Deger, K. Miller, K. Jung. A [-2]proPSA-based artificial neural network significantly improves differentiation between prostate cancer and benign prostatic diseases. *Prostate*. 2009;69:198-207.
216. W.J. Catalona, A.W. Partin, M.G. Sanda, J.T. Wei, G.g. Klee, C.H. Bangma, K.M. Slawin, L.S. Marks, S. Loeb, D.L. Broyles, S.S. Shin, A.B. Cruz, D.W. Chan, L.J. Sokoll, W.L. Roberts, R.H. vanSchaik, I.A. Mizrahi. A multicenter study of [-2]pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. *J Urol*. 2011;185:1650-1655.
217. M. Lazzeri, A. Briganti, V. Scattoni, G. Lughezzani, A. Larcher, G.M. Gadda, G. Lista, A. Cestari, N. Buffi, V. Bini, M. Freschi, P. Rigatti, F. Montorsi, G. Guazzoni. Serum index test %[-2]proPSA and Prostate Health Index are more accurate than prostate specific antigen and %fPSA in predicting a positive repeat prostate biopsy. *J Urol*. 2012;188:1137-1143.
218. S. Perdonà, D. Bruzzese, M. Ferro, R. Autorino, A. Marino, C. Mazzearella, G. Perruolo, M. Longo, R. Spinelli, G. Di Lorenzo, A. Oliva, M. De Sio, R. Damiano, V. Altieri, D. Terracciano. Prostate health index (phi) and prostate cancer antigen 3 (PCA3) significantly improve diagnostic accuracy in patients undergoing prostate biopsy. *Prostate*. 2013;73:227-235.
219. R. Na, D. Ye, F. Liu, H. Chen, J. Qi, Y. Wu, G. Zhang, M. Wang, W. Wang, J. Sun, G. Yu, Y. Zhu, S. Ren, S.L. Zheng, H. Jiang, Y. Sun, Q. Ding, J. Xu. Performance of serum prostate-specific antigen isoform [-2]proPSA (p2PSA) and the prostate health index (PHI) in a Chinese hospital-based biopsy population. *Prostate*. 2014;74:1569-1575.

220. R. Zigeuner, L. Schips, K. Lipsky, M. Auprich, M. Salfellner, P. Rehak, K. Pummer, G. Hubmer. Detection of prostate cancer by TURP or open surgery in patients with previously negative transrectal prostate biopsies. *Urology*. 2003;62:883-887.
221. M. Perez-Guillermo, J. Acosta-Ortega, J. Garcia-Solano. The continuing role of fine-needle aspiration of the prostate gland into the 21st century: a tribute to Torsten Lowhagen. *Diagn Cytopathol*. 2005;32:315-320.
222. M.A. Levine, M. Ittman, J. Melamed, H. Lepor. Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer. *J Urol*. 1998;159:471-475;discussion 475-476.
223. K.K. Hodge, J.E. McNeal, M.K. Terris, T.A. Stamey. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol*. 1989;142:71-74.
224. P.I. Karakiewicz, P. Perrotte, M. McCormack, F. Peloquin, J.P. Perreault, P. Agiane, H. Wildmer, F. Saad. Early detection of prostate cancer with ultrasound-guided systematic needle biopsy. *Can J Urol*. 2005;12 Suppl 2:5-8.
225. P.I. Karakiewicz, M. Bazinet, A.G. Aprikian, C. Trudel, S. Aronson, M. Nachabe, F. Peloquin, J. Dessureault, M.S. Goyal, L.R. Begin, M.M. Elhilali. Outcome of sextant biopsy according to gland volume. *Urology*. 1997;49:55-59.
226. T.A. Stamey. Making the most out of six systematic sextant biopsies. *Urology*. 1995;45:2-12.
227. J.J. Chang, K. Shinohara, V. Bhargava, J.C. Presti Jr. Prospective evaluation of lateral biopsies of the peripheral zone for prostate cancer detection. *J Urol*. 1998;160:2111-2114.
228. L.A. Eskew, R.L. Bare, D.L. McCullough. Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. *J Urol*. 1997;157:199-202;discussion 202-203.
229. J.C. Presti Jr, J.J. Chang, V. Bhargava, K. Shinohara. The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial. *J Urol*. 2000;163:163-166;discussion 166-167.
230. M.V. Meng, J.H. Franks, J.C. Presti, K. Shinohara. The utility of apical anterior horn biopsies in prostate cancer detection. *Urol Oncol*. 2003;21:361-365.
231. M. Remzi, Y.K. Fong, M. Dobrovits, T. Anagnostou, C. Seitz, M. Waldert, M. Harik, S. Marihart, M. Margerger, B. Djavan. The Vienna nomogram: validation of a nobel biopsy strategy defining the optimal number of cores based on patient age and total prostate volume. *J Urol*. 2005;174:1256-1260.

232. A.E. Pelzer, J. Bektic, A.P. Berger, E.J. Halpern, F. Koppelstatter, A. Klauser, P. Rehder, W. Horninger, G. Bartsch, F. Frauscher. Are transition zone biopsies still necessary to improve prostate cancer detection? Results from the tyrol screening project. *Eur Urol.* 2005;48:916-921.
233. C. Deliveliotis, J. Varkarakis, S. Albanis, V. Argyropoulos, A. Skolarikos. Biopsies of the transitional zone of the prostate. Should it be done on a routine basis, when and why? *Urol Int.* 2002;68:113-117.
234. N.E. Fleshner, W.R. Fair. Indications for transition zone biopsy in the detection of prostatic adenocarcinoma. *J Urol.* 1997;157:556-558.
235. M.K. Terris, T.Q. Pham, M.M. Issa, J.N. Kabalin. Routine transition zone and seminal vesicle biopsies in all patients undergoing transrectal ultrasound guided prostate biopsies are not indicated. *J Urol.* 1997;157:204-206.
236. D.W. Keetch, W.J. Catalona. Prostatic transition zone biopsies In men with previous negative biopsies and persistently elevated serum prostate specific antigen values. *J Urol.* 1995;154:1795-1797.
237. K.G. Fink, G. Hutarew, B. Esterbauer, A. Pytel, A. Jungwirth, O. Dietze, N.T. Schmeller. Evaluation of transition zone and lateral sextant biopsies for prostate cancer detection after initial sextant biopsy. *Urology.* 2003;51:748-753
238. K. Gohji, K. Morisue, T. Kizaki, A. Fujii. Correlation of transrectal ultrasound imaging and the results of systematic biopsy with pathological examination of radical prostatectomy specimens. *Br J Urol.* 1995;75:758-765.
239. D.G. Linger, R.G. Stock, N.N. Stone, R. Ratnow, C. Ianuzzi, P. Unger. Seminal vesicle biopsy: accuracy and implications for staging of prostate cancer. *Urology.* 1996;48:757-761.
240. A.W. Partin, M.W. Kattan, E.N. Subong, P.C. Walsh, K.J. Wojno, J.E. Oesterling, P.T. Scardino, J.D. Pearson. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA.* 1997;277:1445-1451.
241. S.S. Spigelman, J.E. McNeal, F.S. Freiha, T.A. Stamey. Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate: clinical and anatomical correlations. *J Urol.* 1986;136:1228-1230.
242. A.W. Partin, J. Yoo, H.B. Carter, J.D. Pearson, D.W. Chan, J.I. Epstein. P.C. Walsh. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol.* 1993;150:110-114.
243. C. Obek, P. Louis, F. Civantos, M.S. Soloway. Comparison of digital rectal examination and biopsy results with the radical prostatectomy specimen. *J Urol.* 1999;161:494-498.

244. J.C. Angulo, J.E. Montie, T. Bukowsky, A. Chakrabarty, D.J. Grignon, W. Sakr, F.H. Shamsa, J.E. Pontes. Interobserver consistency of digital rectal examination in clinical staging of localized prostatic carcinoma. *Urol Oncol.* 1995;1:199-205.
245. J. Morote, G. Encabo, M.A. Lopez, I.M. Torres. The free-to-total serum prostatic specific antigen ratio as a predictor of the pathological features of prostate cancer. *BJU Int.* 1999;83:1003-1006.
246. T. Okegawa, H. Noda, M. Ohta, M. Kato, K. Nutahara, E. Higashihara. Use of various combinations of free, complexed and total prostate-specific antigen levels as predictors of the pathologic stage of prostate cancer. *Int J Urol.* 2001;8:438-443.
247. J. Pannek, H.G. Rittenhouse, D.W. Chan, J.I. Epstein, P.C. Walsh, A.W. Partin. The use of percent free prostate specific antigen for staging clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 1998;159:1238-1242.
248. P.C. Southwick, W.J. Catalona, A.W. Partin, K.M. Slawin, M.K. Brawer, R.C. Flanigan, A. Patel, J.P. Richie, P.C. Walsh, P.T. Scardino, P.H. Lange, G.H. Gasior, R.E. Parson, K.G. Loveland. Prediction of post-radical prostatectomy pathological outcome for stage T1c prostate cancer with percent free prostate specific antigen: a prospective multicenter clinical trial. *J Urol.* 1999;162:1346-1351.
249. M. Graefen, P.I. Karakiewicz, I. Cagiannos, P.G. Hammerer, A. Haese, J. Palisaar, E. Huland, P.T. Scardino, M.W. Kattan, H. Huland. Percent free prostate specific antigen is not an independent predictor of organ confinement or prostate specific antigen recurrence in unscreened patients with localized prostate cancer treated with radical prostatectomy. *J Urol.* 2002;167:1306-1309.
250. A.V. D'Amico, M.H. Chen, K.A. Roehl, W.J. Catalona. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med.* 2004;351:125-135.
251. S. Sengupta, R.P. Myers, J.M. Slezak, E.J. Bergstralh, H. Zincke, M.L. Blute. Preoperative prostate specific antigen doubling time and velocity are strong and independent predictors of outcomes following radical prostatectomy. *J Urol.* 2005;174:2191-2196.
252. D.A. Patel, J.C. Presti Jr, J.E. McNeal, H. Gill, J.D. Brooks, C.R. King. Preoperative PSA velocity is an independent prognostic factor for relapse after radical prostatectomy. *J Clin Oncol.* 2005;23:6157-6162.
253. M.F. O'Brien, A.M. Cronin, P.A. Fearn, B. Smith, J. Stasi, B. Guillonneau, P.T. Scardino, J.A. Eastham, A.J. Vickers, H. Lilja. Pretreatment prostate-specific antigen (PSA) velocity and doubling time are associated with outcome but neither improves prediction of outcome beyond pretreatment PSA alone in patients treated with radical prostatectomy. *J Clin Oncol.* 2009;27:3591-3597.

254. R. Thiel, J.D. Pearson, J.I. Epstein, P.C. Walsh, H.B. Carter. Role of prostate-specific antigen velocity in prediction of final pathologic stage in men with localized prostate cancer. *Urology*. 1997;49:716-720.
255. P.F. Pinsky, G. Andriole, E.D. Crawford, D. Chia, B.S. Kramer, R. Grubb, R. Greenlee, J.K. Gohagan. Prostate-specific antigen velocity and prostate cancer gleason grade and stage. *Cancer*. 2007;109:1689-1695.
256. E.K. Seaman, I.S. Whang, W. Cooner, C.A. Olsson, M.C. Benson. Predictive value of prostate-specific antigen density for the presence of micrometastatic carcinoma of the prostate. *Urology*. 1994;43:645-648.
257. M. Nishiya, G.J. Miller, D.H. Lookner, E.D. Crawford. Prostate specific antigen density in patients with histologically proven prostate carcinoma. *Cancer*. 1994;74:3002-3009.
258. A. Horiguchi, J. Nakashima, Y. Horiguchi, K. Nakagawa, M. Oya, T. Ohigashi, K. Marumo, M. Murai. Prediction of extraprostatic cancer by prostate specific antigen density, endorectal MRI, and biopsy Gleason score in clinically localized prostate cancer. *Prostate*. 2003;56:23-29.
259. J.M. Wolff, W. Boeckmann, P.J. Effert, S. Handt, G. Jakse. Clinical use of prostate-specific antigen and prostate-specific antigen density in the staging of patients with cancer of the prostate. *Eur Urol*. 1996;30:451-457.
260. G.Giannarini, C.A. Scott, U. Moro, B. Pertoldi, C.A. Beltrami, C. Selli. Are PSA density and PSA density of the transition zone more accurate than PSA in predicting the pathological stage of clinically localized prostate cancer? *Urol Oncol*. 2008;26:353-360.
261. M.A. Rubin, T.A. Bismar, S. Curtis, J.E. Montie. Prostate needle biopsy reporting: how are the surgical members of the Society of Urologic Oncology using pathology reports to guide treatment of prostate cancer patients? *Am J Surg Pathol*. 2004;28:946-952.
262. A.V. D'Amico, R. Whittington, S.B. Malkowicz, J. Fondurulia, M.H. Chen, J.E. Tomaszewski, A. Wein. The combination of preoperative prostate specific antigen and postoperative pathological findings to predict prostate specific antigen outcome in clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 1998;160:2096-2101.
263. M.W. Kattan, J.A. Eastham, A.M. Stapleton, T.M. Wheeler, P.T. Scardino. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90:766-771.
264. P.C. Albertsen, J.A. Hanley, J. Fine. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 2005;293:2095-2101.

265. M. Noguchi, T.A. Stamey, J.E. McNeal, C.M. Yemoto. Relationship between systematic biopsies and histological features of 222 radical prostatectomy specimens: lack of prediction of tumor significance for men with nonpalpable prostate cancer. *J Urol.* 2001;166:104-109.
266. D.M. Steinberg, J. Sauvageot, S. Piantadosi, J.I. Epstein. Correlation of prostate needle biopsy and radical prostatectomy Gleason grade in academic and community settings. *Am J Surg Pathol.* 1997;21:566-576.
267. D.V. Makarov, H. Sanderson, A.W. Partin, J.I. Epstein. Gleason score 7 prostate cancer on needle biopsy: is the prognostic difference in Gleason scores 4+3 and 3+4 independent of the number of involved cores? *J Urol.* 2002;167:2440-2442.
268. C.L. Coogan, K.C. Latchamsetty, J. Greenfield, J.M. Corman, B. Lynch, C.R. Porter. Increasing the number of biopsy cores improves the concordance of biopsy Gleason score to prostatectomy Gleason score. *BJU Int.* 2005;96:324-327.
269. S.J. Freedland, G.S. Csathy, F. Dorey, W.J. Aronson. Percent prostate needle biopsy tissue with cancer is more predictive of biochemical failure or adverse pathology after radical prostatectomy than prostate specific antigen or Gleason score. *J Urol.* 2002;167:516-520.
270. A.A. Antunes, M. Srougi, M.F. Dall'Oglio, A. Crippa, J.C. Campagnari, K.R. Leite. The percentage of positive biopsy cores as a predictor of disease recurrence in patients with prostate cancer treated with radical prostatectomy. *BJU Int.* 2005;96:1258-1263.
271. H. Koh, M.W. Kattan, P.T. Scardino, K. Suvama, N. Maru, K. Slawin, T.M. Wheeler, M. Ohori. A nomogram to predict seminal vesicle invasion by the extent and location of cancer in systematic biopsy results. *J Urol.* 2003;170:1203-1208.
272. M. Ohori, M.W. Kattan, C. Yu, K. Matsumoto, T. Satoh, J. Ishii, A. Miyakawa, A. Irie, M. Iwamura, M. Tachibana. Nomogram to predict seminal vesicle invasion using the status of cancer at the base of the prostate on systematic biopsy. *Int J Urol.* 2010;17:534-540.
273. J.A. Smith Jr, P.T. Scardino, M.I. Resnick, A.D. Hernandez, S.C. Rose, M.J. Egger. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial. *J Urol.* 1997;157:902-906.
274. C.Y. Hsu, S. Joniau, R. Oyen, T. Roskams, H. Van Poppel. Detection of clinical unilateral T3a prostate cancer – by digital rectal examination or transrectal ultrasonography? *BJU Int.* 2006;98:982-985.
275. A.M. Hovels, R.A. Heesakkers, E.M. Adang, G.J. Jager, S. Strum, Y.L. Hoogeveen, J.L. Severens, J.O. Barentsz. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in

- patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol*. 2008;63:387-395.
276. N. Borley, K. Fabrin, S. Sriprasad, N. Mondaini, P. Thompson, G. Muir, J. Poulsen. Laparoscopic pelvic lymph node dissection allows significantly more accurate staging in “high-risk” prostate cancer compared to MRI or CT. *Scand J Urol Nephrol*. 2003;37:382-386.
277. H. Hricak. MR imaging and MR spectroscopic imaging in the pre-treatment evaluation of prostate cancer. *Br J Radiol*. 2005;78(2):S103-111.
278. B.K. Park, B. Kim, C.K. Kim, H.M. Lee, G.Y. Kwon. Comparison of phased-array 3.0-T and endorectal 1.5-T magnetic resonance imaging in the evaluation of local staging accuracy for prostate cancer. *J Comput Assist Tomogr*. 2007;31:534-538.
279. M. Mullerad, H. Hricak, K. Kuroiwa, D. Pucar, H.N. Chen, M.W. Kattan, P.T. Scardino. Comparison of endorectal magnetic resonance imaging, guided prostate biopsy and digital rectal examination in the preoperative anatomical localization of prostate cancer. *J Urol*. 2005;174:2158-2163.
280. J. Nakashima, A. Tanimoto, Y. Imai, M. Mukai, Y. Horiguchi, K. Nakagawa, M. Oya, T. Ohigashi, K. Marumo, M. Murai. Endorectal MRI for prediction of tumor site, tumor size and local extension of prostate cancer. *Urology*. 2004;64:101-105.
281. M.R. Engelbrecht, G.J. Jager, R.J. Laheij, A.L. Verbeek, H.J. van Lier, J.O. Barentsz. Local staging of prostate cancer using magnetic resonance imaging: a meta-analysis. *Eur Radiol*. 2002;12:2294-2302.
282. R.T. Gupta, C.R. Kauffman, T.J. Polascik, S.S. Taneja, A.B. Rosenkrantz. The state of prostate MRI in 2013. *Oncology (Williston Park)*. 2013;27:262-270.
283. I.G. Jeong, J.H. Lim, D. You, M.H. Kim, H.J. Choi, J.K. Kim, K.S. Cho, J.H. Hong, H. Ahn, C.S. Kim. Incremental value of magnetic resonance imaging for clinically high risk prostate cancer in 922 radical prostatectomies. *J Urol*. 2013;190:2054-2060.
284. D.M. Somford, E.H. Hamoen, J.J. Futterer, J.P. van Basten, C.A. Hulsbergen-van de Kaa, W. Vreuls, I.M. van Oort, H. Vergunst, L.A. Kiemeny, J.O. Barentsz, J.A. Witjes. The predictive value of endorectal 3 Tesla multiparametric magnetic resonance imaging for extraprostatic extension in patients with low, intermediate and high risk prostate cancer. *J Urol*. 2013;190:1728-1734.
285. J.B. Pinaguy, H. De Clermont-Galleran, G. Pasticier, G. Rigou, N. Alberti, E. Hindie, Y. Mokrane, P. Fernandez. Comparative effectiveness of [(18)F]-fluorocholine PET-CT and pelvic MRI with diffusion-weighted imaging for staging in patients with high-risk prostate cancer. *Prostate*. 2015;75:323-331.

286. B.H. Park, H.G. Jeon, B.C. Jeong, S.I. Seo, H.M. Lee, H.Y. Choi, S.S. Jeon. Influence of magnetic resonance imaging in the decision to preserve or resect neurovascular bundles at robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy. *J Urol*. 2014;192:82-88.
287. T.S. Feng, A.R. Sharif-Afshar, S.C. Smith, J. Miller, C. Nguyen, Q. Li, D. Luthringer, D. Li, R. Saouaf, H.L. Kim. Multiparametric magnetic resonance imaging localizes established extracapsular extension of prostate cancer. *Urol Oncol*. 2015;33:109.e15-22.doiQ10.1016/j.urolonc.2014.11.007.
288. M. Picchio, C. Messa, C. Landoni, L. Gianolli, S. Sironi, M. Brioschi, M. Matarrese, D.V. Matei, F. De Cobelli, A. Del Maschio, F. Rocci, P. Rigatti, F. Fazio. Value of [11C] choline-positron emission tomography for re-staging prostate cancer: a comparison with [18F] fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. *J Urol*. 2003;169:1337-1340.
289. E. Pelosi, V. Arena, A. Skanjeti, V. Pirro, A. Douroukas, A. Pupi, M. Mancini. Role of whole-body 18F-choline PET/CT in disease detection in patients with biochemical relapse after radical treatment for prostate cancer. *Radiol Med*. 2008;113:895-904.
290. L. Rinnab, J. Simon, R.E. Hautmann, M.V. Cronauer, K. Hohl, A.K. Buck, S.N. Reske, F.M. Mottaghy. [(11)C] choline PET/CT in prostate cancer patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *World J Urol*. 2009;27:619-625.
291. L. Evangelista, A. Guttilla, F. Zattoni, P.C. Muzzio, F. Zattoni. Utility of choline positron emission tomography/computed tomography for lymph node involvement identification in intermediate- to high- risk prostate cancer: a systematic literature review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2013;63:1040-1048.
292. S. Haukaas, J. Roervik, O.J. Halvorsen, M. Foelling, When is bone scintigraphy necessary in the assessment of newly diagnosed, untreated prostate cancer? *Br J Urol*. 1997;79:770-776.
293. K. Lin, Z. Szabo, B.b. Chin, A.C. Civelek. The value of a baseline bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer. *Clin Nucl Med*. 1999;24:579-582.
294. M. Sadik, M.Suurkula, P. Høglund, A. Jarund, L. Edenbrandt. Quality of planar whole-body bone scan interpretations – a nationwide survey. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35:1464-1472.
295. J.L. Jahn, E.L. Giovannucci, M.J. Stampfer. The high prevalence of undiagnosed prostate cancer at autopsy: implications for epidemiology and treatment of prostate cancer in the Prostate-specific antigen-era. *Int J Cancer*. 2015;137:2795-2802.
296. J.E. Johansson, L. Holmberg, S. Johansson, R. Bergstrom, H.O. Adami. Fifteen-year survival in prostate cancer. A prospective, population-based study in Sweden. *JAMA*. 1997;277:467-471.

297. G.W. Chodak, R.A. Thisted, G.S. gerber, J.E. Johansson, J. Adolfsson, G.W. Jones, G.D. Chisholm, B. Moskovitz, P.M. Livne, J. Warner. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 1994;330:242-248.
298. P.C. Albertsen, J.A. Hanley, D.F. Gleason, M.J. Barry. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998;280:975-980.
299. M.R. Cooperberg, D.P. Lubeck, S.S. Mehta, P.R. Carroll;CaPSURE. Time trends in clinical risk stratification for prostate cancer: implications for outcomes (data from CaPSURE). *J Urol*.2003;170:S21-25.
300. J.I. Epstein, P.C. Walsh, M. Carmichael, C.B. Brendler. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA*.1994;271:368-374.
301. M.A. Dall'Era, C.J. Kane. Watchful waiting versus active surveillance: appropriate patient selection. *Curr Urol Rep*.2008;9:211-216.
302. M.A. Dall'Era, M.R. Cooperberg, J.M. Chan, G.J. Davies, P.C. Albertsen, L.H. Klotz, C.A. Warlick, L. Holmberg, D.E. Bailey Jr, M.E. Wallace, P.W. Kantoff, P.R. Carroll. Active surveillance for early-stage prostate cancer: review of the current literature. *Cancer*.2008;112:1650-1659.
303. G. Ploussard, J.I. Epstein, R. Montironi, P.R. Carroll, M. Wirth, M O. Grimm, A.S. Bjartell, F. Montorsi, S.J. Freedland, A. Erbersdobler, T.H. van der Kwast. The Contemporary Concept of Significant Versus Insignificant Prostate Cancer. *Eur. Urol*. 2011;60-291-303.
304. M. Ohori, T.M. Wheeler, J.K. Dunn, T.A. Stamey, P.T. Scardino. The pathological features and prognosis of prostate cancer detectable with current diagnostic tests. *J Urol*. 1994;152:1714-1720.
305. J.I. Epstein, D.W. Chan, L.J. Sokoll, P.C. Walsh, J.L. Cox, H. Rittenhouse, R. Wolfert, H.B. Carter. Nonpalpable stage T1c prostate cancer: prediction of insignificant disease using free/total prostate specific antigen levels and needle biopsy findings. *J Urol*. 1998;160:2407-2411.
306. P.J. Bastian, L.A. Magnold, J.I. Epstein, A.W. Partin. Characteristics of insignificant clinical T1c prostate tumors. A contemporary analysis. *Cancer*. 2004;101:2001-2005.
307. M.C. Lee, F. Dong, A.J. Stephenson, J.S. Jones, C. Magi-Galluzzi, E.A. Klein. The Epstein criteria predict for organ-confined but not insignificant disease and a high likelihood of cure at radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2010;58:90-95.

308. M.W. Kattan, J.A. Eastham, T.M. Wheeler, N. Maru, P.T. Scardino, A. Erbersdobler, M. Graefen, H. Huland, H. Koh, S. Shariat, K.M. Slawin, M. Ohori. Counseling men with prostate cancer: a nomogram for predicting the presence of small, moderately differentiated, confined tumors. *J Urol*. 2003;170:1792-1797.
309. F.K. Chun, A. Haese, S.A. ahyai, J. Walz, N. Suardi, U. Capitanio, M. Graefen, A. Erbersdobler, H. Huland, P.I. Karakiewicz. Critical assessment of tools to predict clinically insignificant prostate cancer at radical prostatectomy in contemporary men. *Cancer*. 2008;113:701-709.
310. P.J. Bastian, B.H. Carter, A. Bjartell, M. Seitz, P. Stanislaus, F. Montorsi, C.G. Stief, F. Schroder. Insignificant prostate cancer and active surveillance: from definition to clinical implications. *Eur Urol*. 2009;55:1321-1332.
311. M.I. Patel, D.T. Deconcini, E. Lopez-Corona, M. Ohori, T. Wheeler, P.T. Scardino. An analysis of men with clinically localized prostate cancer who deferred definitive therapy. *J Urol*. 2004;171:1520-1524.
312. T.J. Wilt, M.K. Brawer, K.M. Jones, M.J. Barry, W.J. Aronson, S. Fox, J.R. Gingrich, J.T. Wei, P. Gilhooly, B.M. Grob, I. Nsouli, P. Iyer, R. Cartagena, G. Snider, C. Roehrborn, R. Sharifi, W. Blank, P. Pandya, G.L. Andriole, D. Culkin, T. Wheeler; Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT) Study Group. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2012;367:203-213.
313. A. Bill-Axelson, L. Holmberg, M. Ruutu, H. Garmo, J.R. Stark, C. Busch, S. Nordling, M. Haggman, S.O. Andersson, S. Bratell, A. Spangberg, J. Palmgren, G. Steineck, H.O. Adami, J.E. Johansson; SPCG-4 Investigators. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011;364:1708-1717.
314. M.A. Dall'Era, B.R. Konety, J.E. Cowan, K. Shinohara, F. Stauf, M.R. Cooperberg, M.V. Meng, C.J. Kane, N. Perez, V.A. Master, P.R. Carroll. Active surveillance for the management of prostate cancer in a contemporary cohort. *Cancer*. 2008;112:2664-2670.
315. L. Klotz, L. Zhang, A. Lam, R. Nam, A. Mamedov, A. Loblaw. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:126-131.
316. J.J. Tosoian, B.J. Trock, P. Landis, Z. Feng, J.I. Epstein, A.W. Partin, P.C. Walsh, H.B. Carter. Active surveillance program for prostate cancer: an update of the Johns Hopkins experience. *J Clin Oncol*. 2011;29:2185-2190.
317. L. Klotz. Active surveillance: the Canadian experience with an "inclusive approach". *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2012;45:234-241.

318. M. Bul, X. Zhu, R. Valdagni, T. Pickles, Y. Kakehi, A. Rannikko, A. Bjartell, D.K. van der Schoot, E.B. Comel, G.N. Conti, E.R. Boeve, R. Staerman, J.J. Vis-Maters, H. Vergunst, J.J. Jaspars, P. Strolin, E. van Muilekom, F.H. Schroder, C.H. Bangma, M.J. Roobol. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study. *Eur Urol.* 2013;63:597-603.
319. L. Klotz, D. Vesprini, P. Sethukavalan, V. Jethava, L. Zhang, S. Jain, T. Yamamoto, A. Mamedov, A. Loblaw. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33:272-277.
320. M.S. Soloway, C.T. Soloway, A. Eldefrawy, K. Acosta, B. Kava, M. Manoharan. Careful selection and close monitoring of low-risk prostate cancer patients on active surveillance minimizes the need for treatment. *Eur Urol.* 2010;58:831-835.
321. R.A. Godtman, E. Holmberg, A. Khatami, J. Stranne, J. Hugosson. Outcome following active surveillance of men with screen-detected prostate cancer. Results from the Goteborg randomized population-base prostate cancer screening trial. *Eur Urol.* 2013;63:101-107.
322. H.H. Young. The early diagnosis and radical cure of carcinoma of the prostate – Being a study of 40 cases and presentation of a radical operation which was carried out in four cases. *Johns Hopkins Hosp. Bull.* 1905;16:315-321.
323. S. Wronski. Radical perineal prostatectomy – the contemporary resurgence of a genuinely minimally invasive procedure: Procedure outline. Comparison of the advantages, disadvantages and outcomes of different surgical techniques of treating organ-confined prostate cancer (PCa). A literature review with special focus on perineal prostatectomy. *Cen European J Urol.* 2012;65:188-194.
324. W.T. Lowrance, J.A. Eastham, C. Savage, A.C. Maschino, V.P. Laudone, C.B. Dechet, R.A. Stephenson, P.T. Scardino, J.S. Sandhu. Contemporary open and robotic radical prostatectomy practice patterns among urologists in the United States. *J Urol.* 2012;187:2087-2092.
325. P.S. Moran, M. O'Neill, C. Teljeur, M. Flattery, L.A. Murphy, G. Smyth, M. Ryan. Robot-assisted radical prostatectomy compared with open and laparoscopic approaches: a systematic review and meta-analysis. *Int J Urol.* 2013;20:313-321.
326. C. Robertson, A. Close, C. Fraser, T. Gurung, X. Jia, P. Sharma, L. Vale, C. Ramsay, R. Pickard. Relative effectiveness of robot-assisted and standard laparoscopic prostatectomy as alternatives to open radical prostatectomy for treatment of localized prostate cancer: a systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis. *BJU Int.* 2013;112:798-812.

327. F.J. Bianco Jr, P.T. Scardino, J.A. Eastham. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function ("trifecta"). *Urology*. 2005;66:83-94.
328. V.R. Patel, A. Sivaraman, R.F. Coelho, S. Chauman, K.J. Palmer, M.A. Orvieto, I. Camacho, G. Coughlin, B. Rocco. Pentafecta: a new concept for reporting outcomes of robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2011;59:702-707.
329. J.P. Droz, M. Aapro, L. Balducci, H. Boyle, T. Van den Broeck, P. Cathcart, L. Dickinson, E. Efsthathiou, M. Emberton, J.M. Fitzpatrick, A. Heidenreich, S. Hughes, S. Joniau, M. Kattan, N. Mottet, S. Oudard, H. Payne, F. Saad, T. Sugihara. Management of prostate cancer in older patients: recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology. *Lancet Oncol*. 2014;15:e404-414.
330. M.E. Charlson, P. Pompei, K.L. Ales, C.R. MacKenzie. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373-383.
331. P.C. Albertsen, D.F. Moore, W. Shih, Y. Lin, H. Li, G.L. Lu-Yao. Impact of comorbidity on survival among men with localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29:1335-1341.
332. A. Tewari, P. Sooriakumaran, D.A. Bloch, U. Seshadri-Kreaden, A.E. Hebert, P. Wiklund. Positive surgical margin and perioperative complication rates of primary surgical treatments for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis comparing retropubic, laparoscopic and robotic prostatectomy. *Eur. Urol*. 2012;62:1-15.
333. V. Ficcarra, G. Novara, R.C. Rosen, W. Artibani, P.R. Carroll, A. Costello, M. Menon, F. Montorsi, V.R. Patel, J.U. Stolzenburg, H. Vander Poel, T.G. Wilson, F. Zattoni, A. Mottrie. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2012;62:405-417.
334. V. Ficarra, G. Novara, T.E. Ahlering, A. Costello, J.A. Eastham, M. Graefen, G. Guazzoni, M. Menon, A. Mottrie, V.R. Patel, H. Van der Poel, R.C. Rosen, A.K. Tewari, T.G. Wilson, F. Zattoni, F. Montorsi. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2012;62:418-430.
335. J.E. Thompson, S. Egger, M. Bohm, A.M. Haynes, J. Matthews, K. Rasiah, P.D. Stricker. Superior quality of life and improved surgical margins are achievable with robotic radical prostatectomy after a long learning curve: a prospective single-surgeon study of 1552 consecutive cases. *Eur Urol*. 2014;65:521-531.
336. M. Han, A.W. Partin, C.R. Pound, J.I. Epstein, P.C. Walsh. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am*. 2001;28:555-565.

337. M.Han, A.W. PArtin, M. Zahurak, S. Piantadosi, J.I. Epstein, P.C. Walsh. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 2003;169:517-523.
338. M.Oderda, S. Joniau, M. Spahn, P. Gontero. Debulking surgery in the setting of very high-risk prostate cancer scenarios. *BJU Int*. 2012;110:e192-198.
339. G. Gakis, S.A. Boorjian, A. Briganti, S. Joniau, G. Karazanashvili, R.J. Karnes, A. Mattei, S.F. Shariat, A. Stenzl, M. Wirth, C.G. Stief. The role of radical prostatectomy and lymph node dissection in lymph node-positive prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol*. 2014;66:191-199.
340. J. Michalski, K. Winter, M. Roach, A. Markoe, H.M. Sandler, J. Ryu, M. Parliament, J.A. Purdy, R.K. Valicenti, J.D. Cox. Clinical outcome of patients treated with 3D conformal radiation therapy (3D-CRT) for prostate cancer on RTOG 9406. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83:e363-e370.
341. D.E. Spratt, X. Pei, J. Yamada, M.A. Kollmeier, B. Cox, M.J. Zelefsky. Long-term survival and toxicity in patients treated with high-dose intensity modulated radiation therapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;85:686-692.
342. D.A. Kuban, S.L. Tucker, L. Dong, G. Starkschall, E.H. Huang, M.R. Cheung, A.K. Lee, A. Pollack. Long-term results of the M.D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70:67-74.
343. P.J. Rossi. Role of brachytherapy for advanced prostate cancer. *Curr Probl Cancer*. 2015;39:48-51
344. D.J. Demanes, M.I. Ghilezan. High-dose rate brachytherapy as monotherapy for prostate cancer. *Brachytherapy*. 2014;13:529-541.
345. D.J. Demanes, A.A. Martinez, M. Ghilezan, D.R. Hill, L.Schour, D. Brandt, G. Gustafson. High-dose rate monotherapy: safe and effective brachytherapy for patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81:1286-1292.
346. A. Zurlo, L. Collette, G. van Tienhoven, L. Blank, P. Warde, J. Dubois, W. Jeanneret, G. Storme, J. Bernier, A. Kuten, M. Pierart, M. Bolla; EORTC Radiotherapy and Genito-urinary Tract Cancer Groups. Acute toxicity of conventional radiation therapy for high-risk prostate cancer in EORTC trial 22863. *Eur Urol*. 2002;42:125-132.
347. F. Ataman, A. Zurlo, X. Artignan, G. van Tienhoven, L.E. Blank, P. Warde, J.B. Dubois, W. Jeanneret, F. Keuppens, J. Bernier, A. Kuten, L. Collette, M. Pierart, M. Bolla. Late toxicity following conventional radiotherapy for prostate cancer: analysis of the EORTC trial 22863. *Eur J Cancer*. 2004;40:1674-1681.

348. L. Inrocci, A.K. Slob, P.c. Levendag. Sexual (dys)function after radiotherapy for prostate cancer: a review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52:681-693.
349. J.W. Robinson, S. Moritz, T. Fung. Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma. *Int J Radiat Biol Phys.* 2002;54:1063-1068.
350. A.L. Burnett, G. Aus, E.D. Canby-Hagino, M.S. Cookson, A.V. D'Amico, R.R. Dmochowski, D.T. Eton, J.D. Forman, S.L. Goldenberg, J. Hernandez, C.S. Higano, S. Kraus, M. Liebert, J.W. Moul, C. Tangen, J.B. Thrasher, I. Thompson; American Urological Association Prostate Cancer Guideline Update Panel. Erectile function outcome reporting after clinically localized prostate cancer treatment. *J Urol.* 2007;178:597-601.
351. P.J. Bostrom, M.S. Soloway. Secondary cancer after radiotherapy for prostate cancer: should we be more aware of the risk? *Eur Urol.* 2007;52:973-982.
352. J.A. Lane, J.L. Donovan, M. Davis, E. Walsh, D. Dedman, L. Down, E.L. Turner, M.D. Mason, C. Metcalfe, T.J. Peters, R.M. Martin, D.E. Neal, F.C. Hamdy: ProtecT study group. Active monitoring, radical prostatectomy or radiotherapy for localize prostate cancer: study design and diagnostic and baseline results of the ProtecT randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:1109-1118.
353. C.J. Wallis, R. Saskin, R. Choo, S. Herschom, R.T. Kodama, R. Satkunasivam, P.S. Shah, C. Danjoux, R.K. Nam. Surgery versus radiotherapy for clinically-localized prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2015; dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2015.11.010
354. F. Petrelli, I. Vavassori, A. Coinu, K. Borgonovo, E. Sarti, S. Bami. Radical prostatectomy or radiotherapy in high-risk prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer.* 2014;12:215-224.
355. J.H. Lei, L.R. Liu, Q. Wei, S.B. Yan, T.R. Song, F.S. Lin, L. Yang, H. Cao de, H.C. Yuan, W.B. Hue, X. Lv, Y.C. Cai, H. Zeng, P. Han. Systematic review and meta-analysis of the survival outcomes of first-line treatment options in high-risk prostate cancer. *Sci Rep.* 2015;5:7713.doi:10.1038/srep07713.
356. M.K. Brawer, E.A. Aramburu, G.L. Chen, S.D. Preston, W.J. Ellis. The inability of prostate specific antigen index to enhance the predictive value of prostate specific antigen in the diagnosis of prostatic carcinoma. *J Urol.* 1993;150:369-373.
357. M.S. Cookson, M.K. Floyd, T.P. Ball Jr, E.K. Miller, M.F. Sarosdy. The lack of predictive value of prostate specific antigen density in the detection of prostate cancer in patients with normal rectal

- examinations and intermediate prostate specific antigen levels. *J Urol*. 1995;154:1070-1073.
358. R. Bare, L. Hart, D.L. McCullough. Correlation of prostate-specific antigen and prostate-specific antigen density with outcome of prostate biopsy. *Urology*. 1994;43:191-196.
 359. W.J. Catalona, J.P. Richie, J.B. deKernion, F.R. Ahmann, T.L. Ratliff, B.L. Dalkin, L.R. Kavoussi, M.T. MacFarlane, P.C. Southwick. Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol*. 1994;152:2031-2036.
 360. A. Horiguchi, J. Nakashima, Y. Horiguchi, K. Nakagawa, M. Oya, T. Ohigashi, K. Marumo, M. Murai. Prediction of extraprostatic cancer by prostate specific antigen density, endorectal MRI and biopsy Gleason score in clinically localized prostate cancer. *Prostate*. 2003;56:23-29.
 361. S.D. Kundu, K.A. Roehl, X. Yu, J.A. Antenor, B.K. Suarez, W.J. Catalona. Prostate specific antigen density correlates with features of prostate cancer aggressiveness. *J Urol*. 2007;177:505-509.
 362. M.H. Radwan, Y. Yan, J.R. Luly, R.S. Figenshau, S.B. Brandes, S.B. Bhayani, A.D. Bullock, Y. Liefu, G.L. Andriole, A.S. Kibel. Prostate-specific antigen density predicts adverse pathology and increased risk of biochemical failure. *Urology*. 2007;69:1121-1127.
 363. S. Sfoungaristos, P. Perimenis. PSA density is superior than PSA and Gleason score for adverse pathologic features prediction in patients with clinically localized prostate cancer. *Can Urol Assoc J*. 2012;6:46-50.
 364. P.G. Zentner, L.K. Pao, M.C. Benson, D.J. McMahon, P.B. Schiff. Prostate-specific antigen density: a new prognostic indicator for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;27:47-58.
 365. S. Loeb, S.M. Bruinsma, J. Nicholson, A. Briganti, T. Pickles, Y. Kakehi, S.V. Carlsson, M.J. Roobol. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of clinicopathologic variables and biomarkers for risk stratification. *Eur Urol*. 2015;67:619-626.
 366. C.G. Roehrborn, G.J. Pickens, T. Carmody 3rd. Variability of repeated serum prostate-specific antigen (PSA) measurements within less than 90 days in a well-defined patient population. *Urology*. 1996;47:59-66.
 367. R.A. Styles, D.E. Neal, P.H. Powell. Reproducibility of measurement of prostatic volume by ultrasound. Comparison of transrectal and transabdominal methods. *Eur Urol*. 1988;14:266-269.
 368. S. Tong, H.N. Cardinal, R.F. McLoughlin, D.B. Downey, A. Fenster. Intra- and inter-observer variability and reliability of prostate volume measurement via two-dimensional and three-dimensional ultrasound imaging. *Ultrasound Med Biol*. 1998;24:673-681.

369. J.S. Yuen, J.T. Ngiam, C.W. Cheng, K.T. Foo. Effects of bladder volume on transabdominal ultrasound measurements of intravesical prostatic protrusion and volume. *Int J Urol*. 2002;9:225-229.
370. Y.J. Choi, J.K. Kim, H.J. Kim, K.S. Cho. Interobserver variability of transrectal ultrasound for prostate volume measurement according to volume and observer experience. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;192:444-449.
371. J.B. Rietbergen, R. Kranse, R.F. Hoedemaeker, A.E. Kruger, C.H. Bangma, W.J. Kirkels, F.H. Schroder. Comparison of prostate-specific antigen corrected for total prostate volume and transition zone volume in a population-based screening study. *Urology*. 1998;52:237-246.
372. C.S. Elliott, R. Shinghal, J.C. Presti Jr. The performance of prostate specific antigen, prostate specific antigen density and transition zone density in the era of extended biopsy schemes. *J Urol*. 2008;179:1756-1761.
373. A.F. Kotb, S. Tanguay, M.A. Luz, W. Kassouf, A.G. Aprikian. Relationship between initial PSA density with future PSA kinetics and repeat biopsies in men with prostate cancer on active surveillance. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2011;14:53-57.
374. I.F. San Francisco, L. Werner, M.M. Regan, M.B. Garnick, G. Bubley, W.C. DeWolf. Risk stratification and validation of prostate specific antigen density as independent predictor of progression in men with low risk prostate cancer during active surveillance. *J Urol*. 2011;185:471-476.
375. M. Bul, R.C. van den Bergh, A. Rannikko, R. Valdagni, T. Pickles, C.H. Bangma, M.J. Roobol. Predictors of unfavourable repeat biopsy results in men participating in a prospective active surveillance program. *Eur Urol*. 2012;61:370-377.
376. S. Sfoungaristos, I. Katafigiotis, P. Perimenis. The role of PSA density to predict a pathological tumour upgrade between needle biopsy and radical prostatectomy for low risk clinical prostate cancer in the modified Gleason system era. *Can Urol Assoc J*. 2013;7:E722-727.
377. M. Kojima, P. Troncoso, R.J. Babaian. Use of prostate-specific antigen and tumor volume in predicting needle biopsy grading error. *Urology*. 1995;45:807-812.
378. A. Magheli, S. Hinz, C. Hege, C. Stephan, K. Jung, K. Miller, M. Lein. Prostate specific antigen density to predict prostate cancer upgrading in a contemporary radical prostatectomy series: a single center experience. *J Urol*. 2010;183:126-131.

379. S. Sfoungaristos, P. Perimenis. Evaluating PSA density as a predictor of biochemical failure after radical prostatectomy: results of a prospective study after a median follow-up of 36 months. *ISRN Urol.* 2013;doi: 10.1155/2013/984951.
380. S.J. Freedland, J.A. Wieder, G.S. Jack, F. Dorey, J.B. deKernion, W.J. Aronson. Improved risk stratification for biochemical recurrence after radical prostatectomy using a novel risk group system based on prostate specific antigen density and biopsy Gleason score. *J Urol.* 2002;168:110-115.
381. M.T. Machado, A.J. Aragao, A.O. Rodrigues, E.R. Wroclawski. Periprostatic local anesthesia in transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: is it possible to improve pain tolerance? *Int Braz J Urol.* 2002;28:323-329.
382. H.G. Nijs, D.M. Tordoir, J.H. Schuurman, W.J. Kirkels, F.H. Schroder. Randomised trial of prostate cancer screening in the Netherlands: assessment of acceptance and motives for attendance. *J Med Screen.* 1997;4:102-106.
383. P. Prassopoulos, N. Charoulakis, P. Anezinis, G. Daskalopoulos, A. Cranidis, N. Gourtsoyianis. Suprapubic versus transrectal ultrasonography in assessing the volume of the prostate and the transition zone in patients with benign prostatic hyperplasia. *Abdom Imaging.* 1996;21:75-77.
384. J.W. Huang Foen Chung, S.H. deVries, R. Raaijmakers, R. Postma, J.L. Bosch, R. van Mastrigt. Prostate volume ultrasonography: the influence of transabdominal versus transrectal approach, device type and operator. *Eur Urol.* 2004;46:352-356.
385. E. Ozden, C. Gogus, O. Kilic, O. Yaman, E. Ozdiler. Analysis of suprapubic and transrectal measurements in assessment of prostate dimensions and volume: is transrectal ultrasonography really necessary for prostate measurements? *Urol J.* 2009;6:208-213.
386. S.H. Kim, S.H. Kim. Correlations between the various methods of estimating prostate volume: transabdominal, transrectal and three-dimensional US. *Korean J Radiol.* 2008;9:134-139.
387. S.C. Hoffelt, L.M. Marshall, M. Garzotto, A. Hung, J. Holland, T.M. Beer. A comparison of CT scan to transrectal ultrasound-measured prostate volume in untreated prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;57:29-32.
388. C. Rasch, I. Barillot, P. Remeijer, A. Touw, M. van Herk, J.V. Lebesque. Definition of the prostate in CT and MRI: a multi-observer study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;43:57-66.

389. K.R. Badiozamani, K. Wallner, W. Cavanagh, J. Blasko. Comparability of CT-based and TRUS-based prostate volumes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;43:375-378.
390. B.D. Fornage. Normal US anatomy of the prostate. *Ultrasound Med Biol.* 1986;12:1011-1021.
391. G.J. Matthews, J. Motta, J.A. Fracehia. The accuracy of transrectal ultrasound prostate volume estimation: clinical correlations. *J Clin Ultrasound.* 1996;24:501-505.
392. J.S. Lee, B.H. Chung. Transrectal ultrasound versus magnetic resonance imaging in the estimation of prostate volume as compared with radical prostatectomy specimens. *Urol Int.* 2007;78:323-327.