

Η προγνωστική αξία του PSA και ratio PSA για το παθολογοανατομικό στάδιο μετά ριζική προστατεκτομή και την πιθανότητα βιοχημικής υποτροπής

Θ. ΑΝΑΓΝΩΣΤΟΥ, Λ. ΜΗΤΡΑΚΑΣ, Κ. ΕΥΣΤΑΘΙΟΥ, Κ. ΙΩΑΝΝΙΔΗΣ, Α. ΝΤΑΦΟΣ, Χ. ΣΤΑΒΑΡΑΣ, Ε. ΣΑΚΕΛΛΑΡΗΣ, Μ. ΜΕΛΕΚΟΣ
Ουρολογικό Τμήμα Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Π.Γ.Ν. Λάρισας

Σκοπός: Σε μια αναδρομική μελέτη συγκεκριμένου πληθυσμού (Κεντρική Ελλάδα, Θεσσαλία) εξετάσαμε την προγνωστική αξία συγκεκριμένων κλινικών μεταβλητών σε ότι αφορά στο τελικό (παθολογοανατομικό) στάδιο της νόσου αλλά και στην πιθανότητα βιοχημικής υποτροπής.

Υλικό και Μέθοδοι: Ανάμεσα στα έτη 2003 και 2008, από εκατόν τριάντα έξι (136) ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ριζική προστατεκτομή, καταγράφηκαν οι τιμές PSA και ratio PSA του ορού πριν από την επέμβαση. Εξαιρέθηκαν όλοι όσοι είχαν λάβει κάποια μορφής επικουρική ή νεο-επικουρική θεραπεία (n=24). Τελικά, τα παθολογοανατομικά παρασκευάσματα από 112 ασθενείς μελετήθηκαν αναδρομικά από έναν παθολογοανατόμο. Οι μεταβλητές που αναλύθηκαν είναι το grade, η διήθηση της κάψας του αδένου, των σπερματοδόχων κύστεων, κυστικού αυχένα ή ουρήθρας, περινευριδιακή διήθηση, φλεγμονή, PIN, πηλακώδης μετάπλαση, διήθηση περιπροστατικού λίπους και επιχώριων λεμφαδένων. Η στατιστική ανάλυση εξέτασε τη συσχέτιση των παθολογοανατομικών μεταβλητών από το παρασκεύασμα της ριζικής προστατεκτομής με τις παραμέτρους PSA. Επιπλέον εξετάσε και τη συσχέτιση των παραμέτρων PSA με το ενδεχόμενο της βιοχημικής υποτροπής.

Αποτελέσματα: Η ανάλυση μεμονωμένων μεταβλητών έδειξε ότι το PSA είχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τη διήθηση της κάψας του αδένου (p=0,002), των σπερματοδόχων κύστεων (p=0,002), της διήθησης του αυχένα της κύστης (p=0,002), το grade (p=0,005), το PIN (p=0,004) και τη διήθηση των λεμφαδένων (p=0,033). Όμως, η ανάλυση πολλαπλών μεταβλητών για το ολικό PSA έδειξε μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση μόνο για τη διήθηση της κάψας του αδένου (p=0,039) και της ύπαρξης PIN (p=0,019). Σε ότι αφορά στο ratio PSA, η ανάλυση έδειξε ότι δε συσχετίστηκε σημαντικά με καμιά από τις υπό εξέταση μεταβλητές.

Σε ότι αφορά στο ενδεχόμενο της βιοχημικής υποτροπής, το ολικό PSA είναι στατιστικά σημαντικά προγνωστικό αυτής (p=0,0005) αλλά το ratio PSA όχι (p=0,512).

Συμπέρασμα: Η αναδρομική αυτή μελέτη σε συγκεκριμένο πληθυσμό δείχνει ότι το προεγχειρητικό επίπεδο του ολικού PSA σχετίζεται προγνωστικά με τη διήθηση της κάψας του αδένου και την ύπαρξη PIN, αλλά και την πρόγνωση της βιοχημικής υποτροπής. Το ratio PSA δεν αποδείχθηκε να έχει προγνωστική αξία σε σχέση με το τελικό στάδιο της νόσου ή το ενδεχόμενο της βιοχημικής υποτροπής.

Εισαγωγή

Η γνώση της κατάστασης των χειρουργικών ορίων πριν από τη ριζική προστατεκτομή έχει μεγάλη σημασία καθώς πολλοί ασθενείς αποφασίζουν να αποδεχθούν τη συνοδό νοσηρότητα και θνητότητα από την εν λόγω επέμβαση για να έχουν την καλύτερη πιθανότητα για ίαση, όπως άλλωστε υπόσχονται τα αποτελέσματα της επέμβασης αυτής¹. Επιπλέον, με τον τρόπο αυτό θα βοηθηθούν και εκείνοι που ίσως είναι ακατάλληλοι για την επέμβαση ή που είναι, αντίθετα, υποψήφιοι για νεο-επικουρική ή επικουρική αγωγή πριν από αυτή.

Στην εποχή που η διάγνωση του καρκίνου του προστάτη γίνεται πολύ νωρίς, αξίζει να σημειωθεί ότι εξακολουθεί να ανευρίσκεται ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών (δημοσιευμένες εργασίες το υπολογίζουν από 30-59%) που ενώ είχαν θεωρηθεί με εντοπισμένη νόσο, τελικά έχουν ευρήματα εξωπροστατικής διήθησης μετά τη ριζική προστατεκτομή^{1,2}.

Μοιάζει λοιπόν η έγκαιρη διάγνωση της νόσου να μη συνοδεύεται από το όφελος της πλήρους εξαίρεσης αυτής. Ο καρκίνος σε εκείνους με θετικά χειρουργικά όρια είναι πιο πιθανό να προχωρήσει βιοχημικά, είτε τοπικά είτε συστηματικά³. Τα πολλαπλά θετικά χειρουργικά όρια είναι πιο πιθανό να οδηγήσουν σε βιοχημική υποτροπή σε σχέση με ένα μεμονωμένο θετικό χειρουργικό όριο. Το ίδιο ισχύει και για την έκταση

της διήθησης ενός μεμονωμένου θετικού χειρουργικού ορίου³.

Το PSA είναι ήδη καθιερωμένο σαν ο πιο σημαντικός παράγοντας τόσο για τη διάγνωση, σταδιοποίηση, αλλά και παρακολούθηση της νόσου⁴. Ο συνδυασμός του παράγοντα αυτού με την κατευθυνόμενη διορθική βιοψία έδωσε τα μέγιστα στη δυνατότητά μας για όσο το δυνατόν πιο έγκαιρη διάγνωση της νόσου^{5,6}.

Η έρευνα πρότεινε τελικά το κλάσμα του ελεύθερου προς ολικό PSA (ratio PSA) ως το μέσο με τη μεγαλύτερη ευαισθησία στον εντοπισμό του καρκίνου του προστάτη. Πραγματικά, η διαγνωστική ακρίβεια του εν λόγω δείκτη, ο οποίος εκπορεύεται από το ίδιο το PSA, αντιμετώπισε τη σημαντική αλληλοεπικάλυψη τιμών του πρώτου σε περιπτώσεις κακοήθειας και υπερτροφίας ή φλεγμονής, ενώ κλινικά αποδείχθηκε πιο χρήσιμο στις τιμές PSA από 4 και 10ng/ml^{7,8}. Επιπρόσθετα, απέδειξε και τη δυνατότητά του σε ότι αφορά στην αποφυγή βιοψιών σε ασθενείς χωρίς να ελαττώνεται η διάγνωση του καρκίνου⁹. Έως τώρα το ratio PSA έχει σαφώς καθιερωθεί στη λεγόμενη «γκρίζα» ζώνη των τιμών ολικού PSA, τόσο επί αρχικής, όσο και επί επαναληπτικής βιοψίας¹⁰.

Άρα, ίσως μπορεί να θεωρηθεί λογικό να αναμένει κανείς και ανάλογη επίδοση για το ratio PSA και επί περιπτώσεων ήδη διαγνωσμένου καρκίνου του προστάτη που προορίζεται για ριζική προστατεκτομή. Η

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

| | |
|--|---------------------------------|
| Αριθμός ασθενών | 112 |
| Ηλικία | 45-75 (median 64,2) |
| Έτη που διενεργήθηκε η επέμβαση | 2003-2008 |
| Ολικό PSA (mean 11,28ng/ml, median 9,24ng/ml, S.D. 6,5588) | 0-10ng/ml: 74 10-20ng/ml: 38 |
| ratio PSA (mean 0,12, median 0,12, S.D. 5.606E-0,2) | range 0,05-0,36 |
| Βιοχημική υποτροπή | 27 ασθενείς (24%) |
| Βιοχημική υποτροπή επί ολικού PSA<10ng/ml | 16 ασθενείς |

Παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά

| | |
|---|-------------------------------|
| • Gleason Score: (υποεκτίμηση σε 39 περιστατικά, ακριβές σε 58 περιστατικά, υπερεκτίμηση σε 15 περιστατικά) | 2-4: 10 5-7: 74 8 0: 28 |
| • Διήθηση κάψας | 54 |
| • Διήθηση σπερματοδόχων κύστεων | 28 |
| • Διήθηση αυχένα κύστης | 15 |
| • Περινευριδιακή διήθηση | 52 |
| • Φλεγμονή | 17 |
| • PIN (μαζί υψηλόβαθμο και μη) | 68 |
| • Πηλακώδης μετάπλαση | 4 |
| • Διήθηση περιπροστατικού λίπους | 14 |
| • Διήθηση πνευλικών λεμφαδένων | 10 |

πρόγνωση του εντοπισμένου καρκίνου του προστάτη είναι αρκετά πολύπλοκη, κάτι που συντηρείται εκτός των άλλων και από την πολύ αργή πρόοδο της εντοπισμένης

νόσου γενικά¹¹. Η ακριβέστερη πρόγνωση βασίζεται στο στάδιο και grade της νόσου, χαρακτηριστικά τα οποία δεν είναι διαθέσιμα πριν την επέμβαση της ριζικής προστατεκτο-

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.

| | | N* | PSA Mean | S.D | p-value |
|--|---|-----|----------|-----|---------|
| Capsule infiltration | - | 57 | 9,38 | 5,1 | 0,002 |
| | + | 52 | 13,17 | 6,4 | |
| Seminal Vesicle Invasion | - | 80 | 10,09 | 5,5 | 0,002 |
| | + | 28 | 14,52 | 8,1 | |
| Other surgical margins (urethra, bladder neck) | - | 70 | 9,76 | 5,3 | 0,002 |
| | + | 39 | 13,75 | 6,8 | |
| Perineural invasion | - | 59 | 10,86 | 6,8 | 0,562 |
| | + | 50 | 11,59 | 6,2 | |
| Inflammation | - | 92 | 10,98 | 6,7 | 0,433 |
| | + | 17 | 12,33 | 5,4 | |
| PIN | - | 41 | 13,46 | 6,8 | 0,004 |
| | + | 67 | 9,76 | 6,0 | |
| Squamous metaplasia | - | 105 | 11,19 | 6,6 | 0,973 |
| | + | 4 | 11,3 | 5,8 | |
| Periprostatic fat invasion | - | 95 | 10,94 | 6,6 | 0,287 |
| | + | 14 | 12,93 | 5,8 | |
| Lymph node involvement | - | 99 | 10,91 | 6,5 | 0,033 |
| | + | 10 | 17,39 | 8,2 | |
| PSA (n=112) | | | | | |

μής^{2,12}. Και ενώ η ακριβής διάγνωση του σταδίου γίνεται με την παθολογοανατομική έκθεση του παρασκευάσματος της ριζικής προστατεκτομής, κάτι τέτοιο δεν είναι δυνατό πριν να γίνει η επέμβαση ή εφόσον δε γίνει η επέμβαση (π.χ. ακτινοβολία).

Πολλοί ερευνητές κατά το παρελθόν^{13,19} έχουν προσπαθήσει να αναγνωρίσουν την πιθανή προγνωστική αξία διάφορων κλινικών παραμέτρων σε σχέση με την κατάσταση των χειρουργικών ορίων. Τα αποτελέσματα σε σχέση με το PSA είναι γενικά σύμφωνα υπέρ της θειτικής του συσχέτισης με την ύπαρξη χειρουργικών ορίων το ανάλογο δε για το ratio PSA έχει αντικρουόμενες απόψεις.

Παρόλα αυτά, τελευταίες εργασίες τείνουν να βρουν σημαντική συσχέτιση του ratio PSA με τα παθολογοανατομικά ευρήματα^{2,14,15,20,21}, ενώ άλλοι αμφισβητούν την υπόθεση αυτή^{18,19,22,23,24}. Όλα αυτά, ενώ παράλληλα συναντούμε σημαντική υποεκτίμηση στο grade και stage ανάμεσα στη βιοψία διάγνωσης και εκείνη της ριζικής προστατεκτομής^{9,28,29}.

Εμείς προσπαθήσαμε να εξάγουμε κάποιο συμπέρασμα εργαζόμενοι σε συγκεκριμένο γεωγραφικό διαμέρισμα - πληθυσμό (αυτών της Κεντρικής Ελλάδας), για να διαπιστώσουμε, επίσης για πρώτη φορά σε ελληνικό πληθυσμό, την αξία του παράγοντα αυτού στην πρόγνωση των χειρουργικών ορίων και του σταδίου της νόσου.

Υλικό και μέθοδοι

Συνολικά εξετάστηκαν 136 ασθενείς που χειρουργήθηκαν από ένα χειρουργό και υποβλήθηκαν σε τυπική ριζική προστατεκτομή και πυελική αμφοτερόπλευρη λεμφαδενοεκτομή. Τα δεδομένα που αξιολογήθηκαν τελικά προήλθαν από 112 περιπτώσεις με νόσο T1-2βNoMo, καθώς εξαιρέθηκαν εκείνοι που είχαν λάβει κάποιες μορφές προεγχειρητική ή άμεση μετεγχειρητική θεραπευτική παρέμβαση. Το PSA μετρήθηκε σε όλους με το ίδιο αντιδραστήριο - (AxSYM total PSA (List 3C19) and AxSYM PSA (List 7A49), της εταιρείας Abbott.

Ένας παθολογοανατόμος έκανε την επανεξέταση όλων των παρασκευασμάτων της επέμβασης των ασθενών που μελετήσαμε. Οι μεταβλητές που αξιολογήθηκαν είναι εκείνες που περιγράφονται στην έκθεση αποτελέσματος της βιοψίας, δηλαδή: το grade, η διήθηση της κάψας του αδένου, του αυχένα της κύστης, η διήθηση των σπερματοδόχων κύστεων, bladder neck or urethra invasion, η ύπαρξη περινευριδιακής διήθησης, φλεγμονής, PIN ή πλακώδους μετάπλασης, η διήθηση του περιπροστατικού λιπώδους ιστού, καθώς και των επικώριων λεμφαδένων που συνοδεύουν το παρασκευάσμα. Οι εν λόγω μεταβλητές, εξετάστηκαν τόσο σε ανάλυση μιας μεταβλητής, όσο και σε ανάλυση πολλαπλών μεταβλητών, σε σύγκριση με προ-θεραπευτικές παραμέτρους, όπως το PSA και το ratio PSA.

Οι μετρήσεις για τους ασθενείς μας λάμβαναν υπόψη τις τιμές κατά τη διάγνωση (μέσω κατευθυνόμενης βιοψίας) της νόσου, ενώ μετρήσεις μετεγχειρητικά γίνονταν σύμφωνα με τα guidelines της Ευρωπαϊκής Ουρολογικής Εταιρείας. Η βιοχημική υποτροπή αξιολογούνταν όταν η τιμή του PSA ήταν μεγαλύτερη ή ίση του 0,2ng/ml και αυτό ίσχυε σε συνολικά 27 από τους υπό εξέταση ασθενείς σε μέση παρακολούθηση 46 μηνών (εύρος 3-72 μήνες). Η στατιστική ανάλυση έγινε με το πακέτο SPSS 15.0.

Αποτελέσματα

Συνολικά περιελήφθησαν 112 ασθενείς στη μελέτη μας, εκ των οποίων οι 27 (24%) εμφάνισαν βιοχημική υποτροπή. Τα χαρακτηριστικά αυτών παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Τα αποτελέσματά μας (ανάλυση μεμονωμένων μεταβλητών) δείχνουν ότι οι παράμετροι διήθηση κάψας, αυχένα κύστης, PIN και διήθηση λεμφαδένων συνδέονται στατιστικά σημαντικά με το προεγχειρητικό PSA (πίνακας 2). Η ανάλυση όμως πολλαπλών μεταβλητών δείχνει ότι πραγματικά μόνο η διήθηση κάψας και η ύπαρξη PIN συνδέονται στατιστικά σημαντικά με το προεγχειρητικό ολικό PSA (πίνακας 3). Κοντά

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.

| | Coefficients beta | S.E of Beta | t-value | p-value |
|--|-------------------|-------------|---------|---------|
| Capsule Infiltration | 2,858 | 1,366 | 2,093 | 0,039 |
| Seminal Vesicle Invasion | 2,553 | 1,677 | 1,522 | 0,132 |
| Other surgical margins (urethra, bladder neck) | 2,367 | 1,495 | 1,584 | 0,117 |
| Perineural Invasion | -0,175 | 1,351 | -0,130 | 0,897 |
| Inflammation | 2,166 | 1,805 | 1,200 | 0,233 |
| PIN | -3,085 | 1,293 | -2,387 | 0,019 |
| Squamous metaplasia | -0,422 | 3,531 | -0,120 | 0,905 |
| Periprostatic fat invasion | -1,840 | 2,183 | -0,843 | 0,402 |
| Lymph node involvement | 3,238 | 3,337 | 0,970 | 0,335 |
| F (10,92)=2.688 p= 0.006 R2=0.226 | | | | |
| PSA (n=112) | | | | |

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΟΛΙΚΟ PSA < 10ng/ml (n=74)

| | N* | Ratio PSA Mean | S.D | p-value | |
|--|----|----------------|-------|---------|-------|
| Capsule infiltration | - | 43 | 0,134 | 0,06 | 0,272 |
| | + | 31 | 0,119 | 0,05 | |
| Seminal Vesicle Invasion | - | 57 | 0,133 | 0,06 | 0,116 |
| | + | 16 | 0,108 | 0,04 | |
| Other surgical margins (urethra, bladder neck) | - | 51 | 0,134 | 0,06 | 0,138 |
| | + | 23 | 0,113 | 0,05 | |
| Perineural invasion | - | 46 | 0,130 | 0,06 | 0,579 |
| | + | 28 | 0,123 | 0,04 | |
| Inflammation | - | 63 | 0,129 | 0,06 | 0,554 |
| | + | 11 | 0,118 | 0,03 | |
| PIN | - | 23 | 0,130 | 0,06 | 0,812 |
| | + | 50 | 0,127 | 0,05 | |
| Squamous metaplasia | - | 71 | 0,128 | 0,06 | 0,735 |
| | + | 9 | 0,117 | 0,03 | |
| Periprostatic fat invasion | - | 65 | 0,131 | 0,06 | 0,004 |
| | + | 9 | 0,103 | 0,03 | |
| Lymph node involvement | - | 69 | 0,128 | 0,06 | 0,390 |
| | + | 7 | 0,157 | 0,06 | |

στη στατιστική σημαντικότητα, αλλά όχι σημαντική τελικά ήταν και η σχέση του PSA με τη διήθηση σπερματοδόχων κύστεων και του αυχένα της κύστης.

Σε ότι αφορά στο ratio PSA, ειδικά για εκείνους με τιμές PSA <10ng/ml (αρ.=74), η ανάλυση μόνης μεταβλητής βρήκε μια συσχέτιση με τη διήθηση περιπροστατικού λιπώδους ιστού (εξωπροστατική επέκταση της νόσου) (p=0,004, πίνακας 4). Αντίστοιχα, στην ίδια υπο-ομάδα ασθενών, η ανάλυση πολλαπλών μεταβλητών έδειξε ότι καμιά από τις υπό εξέταση μεταβλητές της βιοψίας δεν απέδειξε μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση με το ratio PSA (πίνακας 5).

Σε ότι αφορά στο ενδεχόμενο της βιοχημικής υποτροπής, πάλι ενώ το ολικό PSA έχει στατιστικά σημαντική σχέση με τη βιοχημική υποτροπή αλλά και το Gleason score του όγκου, αυτό δεν αποδεικνύεται για το ratio PSA (πίνακας 6).

Συζήτηση

Η όσο το δυνατόν ακριβέστερη σταδιοποίηση του καρκίνου του προστάτη, πριν

από την οποιαδήποτε θεραπευτική παρέμβαση, μπορεί να αυξήσει την επιτυχία στην αντιμετώπιση της νόσου στους ασθενείς με εντοπισμένο καρκίνο. Ο λόγος που σκεφτήκαμε να αξιολογήσουμε την πιθανή προγνωστική αξία των PSA και ratio PSA σε σχέση με το παρασκευάσμα της ριζικής προστατεκτομής είναι η απουσία ανάλογης εργασίας στον ελληνικό χώρο, καθώς και οι αντικρουόμενες δημοσιευμένες απόψεις σε σχέση με το δεύτερο (ratio PSA). Οι ασθενείς που θα βρεθούν με αρνητικά προγνωστικά χαρακτηριστικά μπορεί να ωφεληθούν από την τροποποίηση της θεραπευτικής προσέγγισης ή της χειρουργικής τεχνικής της ριζικής προστατεκτομής, αφού πολλές μελέτες έχουν δείξει σημαντική ελάττωση στα θετικά χειρουργικά όρια μετά από νεο-επικουρική θεραπεία³⁰. Η ίδια γνώση μπορεί να επηρεάσει ακόμα και στο να μην προχωρήσουμε σε επέμβαση ριζικής προστατεκτομής, αλλά σε κάποια από τις εναλλακτικές αυτής (π.χ. ακτινοβολία ή ορμονοθεραπεία).

Είναι ήδη αποδεδειγμένο ότι όσο υψηλότερο είναι το επίπεδο του προεγχειρητικού

ΠΙΝΑΚΑΣ 5. Ratio PSA (ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΟΛΙΚΟ PSA < 10ng/ml) (n=74)

| | Coefficients beta | S.E of Beta | t-value | p-value |
|--|-------------------|-------------|---------|----------|
| Capsule Infiltration | -0.0054 | 0.016 | -0,339 | 0,736 |
| Seminal Vesicle Invasion | -0.0165 | 0.022 | -0,757 | 0,452 |
| Other surgical margins (urethra, bladder neck) | -0.0089 | 0.019 | -0,465 | 0,643 |
| Perineural Invasion | -0.0012 | 0.017 | -0,071 | 0,944 |
| Inflammation | -0.0108 | 0.022 | -0,485 | 0,629 |
| PIN | -0.0052 | 0.017 | -0,310 | 0,758 |
| Squamous metaplasia | 0.0112 | 0.043 | 0,263 | 0,793 |
| Periprostic fat invasion | -0.0177 | 0.032 | -0,564 | 0,575 |
| Lymph node involvement | 0.0467 | 0.046 | 1,018 | 0,313 |
| | F (10,48)=0.416 | p= 0.933 | | R2=0.067 |

ΠΙΝΑΚΑΣ 6. ΒΙΟΧΗΜΙΚΗ ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΚΑΙ PSA, ratio PSA (ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ PSA < 10ng/ml) (n=74)

| | | N* | Ratio PSA | | p-value |
|---------------------|-----------|-----|--------------|----------|---------|
| | | | Mean | S.D | |
| Biochemical failure | - | 59 | 0.130 | 0.06 | 0,512 |
| | + | 16* | 0.120 | 0.06 | |
| | | N | PSA | | p-value |
| | | | Mean | S.D | |
| Biochemical failure | - | 83 | 9.81 | 5.14 | 0,0005 |
| | + | 27 | 15.80 | 8.3 | |
| | | | Gleason | | p-value |
| | | | Intermediate | High | |
| Biochemical failure | - | | 37 (82%) | 41 (72%) | 0,249 |
| | + | | 8 (18%) | 16 (28%) | |
| | | N | Ratio PSA | | p-value |
| | | | Mean | S.D | |
| Gleason | Intermed. | 36 | 0.130 | 0.05 | 0,787 |
| | High | 35 | 0.126 | 0.06 | |
| | | N | PSA | | p-value |
| | | | Mean | S.D | |
| Gleason | Intermed. | 43 | 9.59 | 5.61 | 0,0005 |
| | High | 57 | 11.76 | 6.10 | |

PSA, τόσο ελαττώνεται η πιθανότητα για εντοπισμένη νόσο εντός του αδέν³¹.

Τα δικά μας αποτελέσματα δείχνουν ότι πράγματι το προεχειρητικό PSA είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας πρόγνωσης της εξωκαψικής νόσου, εκ της ανάλυσης μεμονωμένων μεταβλητών. Ενδιαφέροντα ευρήματα προέρχονται επίσης και από την ανάλυση πολλαπλών μεταβλητών, όπως η σταθερή αξία του PSA σε σχέση με τη διήθηση της κάψας του αδέν³², αλλά και του PIN, ενώ δεν απέδειξε αλλά έδειξε εγγύτητα με τη στατιστική σημασία με τα άλλα θετικά χειρουργικά όρια, όπως ο αυχέν³³ της κύστης και οι σπερματοδόχοι κύστες.

Άλλοι συγγραφείς¹ υποδεικνύουν επίσης τη χρησιμότητα του PSA, μαζί με το Gleason και την ηλικία σαν κλινικά χρήσιμους προγνωστικούς παράγοντες της εξωκαψικής νόσου. Ωστόσο, οι Southwick και συν.¹⁵ σχολιάζουν ότι το ολικό PSA δεν επέδειξε ιδιαίτερη προγνωστική αξία στις τιμές 4-10ng/ml, ενώ είναι πιο προγνωστικό όταν δε λαμβάνεται υπόψη κάποιο όριο τιμών. Αντίθετα, σχολιάζουν οι ίδιοι συγγραφείς, η χρήση του ratio PSA έχει προγνωστική

αξία για όρια τιμών ολικού PSA από 4-10ng/ml. Βρήκαν, εν τέλει, ότι οι ασθενείς με ratio PSA>15%, είχαν τις πιο ευνοϊκές παραμέτρους (παθολογοανατομικά) από το παρασκεύασμα της ριζικής προστατεκτομής στην οποία υποβλήθηκαν. Αυτό, ωστόσο, δεν το συστήνουν να χρησιμοποιείται ως απόλυτο όριο για το σχεδιασμό της θεραπείας μας. Η χρήση του ratio PSA για την προεχειρητική σταδιοποίηση του εντοπισμένου καρκίνου παραμένει αμφισβητήσιμη. Οι Morote και συν.¹⁴ συμπεραίνουν ότι το ratio PSA μπορεί να δώσει επιπλέον πληροφορίες σταδιοποίησης, εφόσον ο πληθυσμός που αναφέρεται έχει τιμές PSA από 4,1-10ng/ml, και με την προϋπόθεση ότι έχει φυσιολογική δακτυλική εξέταση. Οι Graefen και συν.²⁴ βρήκαν αντίθετα ότι το ratio PSA δεν είχε καμιά ανεξάρτητη προγνωστική αξία με την κατάσταση των χειρουργικών ορίων ή το ενδεχόμενο της βιοχημικής υποτροπής, σε τυχαίους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ριζική προστατεκτομή για εντοπισμένη νόσο.

Η δική μας μελέτη επίσης εξέτασε τη σχέση του ελεύθερου-προς-ολικό PSA με την

ιστολογική έκθεση, όπως αυτή περιγράφεται από το ολικό παρασκεύασμα της ριζικής προστατεκτομής. Συμφωνούμε ότι αν επρόκειτο να έχει το ratio PSA κάποια αξία προγνωστική, αυτό θα ήταν σε αναλογία με τη διαγνωστική του αξία, δηλαδή σε τιμές ολικού PSA κάτω από 10ng/ml. Τα αποτελέσματά μας υποδεικνύουν ότι ακριβώς σε αυτά τα όρια τιμών προεχειρητικού PSA το ratio PSA δεν αποδεικνύει στατιστικά σημαντική προγνωστική αξία ούτε για την κατάσταση των χειρουργικών ορίων, αλλά ούτε για το grade της τελικής ιστολογικής. Τα αποτελέσματά μας συμφωνούν με αρκετές εργασίες^{2,14,15,20,21}, ενώ άλλοι δεν καταλήγουν στο ίδιο αποτέλεσμα^{18,19,22,23,24}.

Σημαντικό εύρημα, παράλληλα, ήταν και το ποσοστό υπο-εκτίμησης ανάμεσα στο grade της βιοψίας διάγνωσης και εκείνο της βιοψίας της ριζικής προστατεκτομής που άλλοι ερευνητές ανεβάζουν στο 36-60%^{25,26,27}. Η ανάλυσή μας έδειξε ποσοστό 39%, κάτι που μας έκανε να δούμε και την πιθανή συσχέτιση του ratio PSA με το Gleason, η οποία επίσης δεν αποδείχθηκε. Αντίστοιχα, μόνο το ολικό PSA είχε τελικά σχέση με το ενδεχόμενο της βιοχημικής υποτροπής.

Συμπέρασμα

Παρότι η ριζική προστατεκτομή έχει άριστα αποτελέσματα για την εντοπισμένη νόσο του καρκίνου του προστάτη, η έγκαιρη αναγνώριση του κινδύνου για εξωκαψική νόσο ή βιοχημική υποτροπή είναι πάντα χρήσιμη για τους ασθενείς, αφού αναγνωρίζει εκείνους με τη μεγαλύτερη ανάγκη είτε για επικουρική θεραπεία, είτε για πιο εντατική παρακολούθησή³². Η τιμή του ολικού PSA πριν την επέμβαση είναι ο ισχυρότερος κλινικός προγνωστικός παράγοντας για την κατάσταση των χειρουργικών ορίων και το ενδεχόμενο της βιοχημικής υποτροπής, ενώ επιπλέον συνδέεται και με το grade. Το ratio PSA όμως, αν και πολύτιμο κατά τη διάγνωση της νόσου, δεν απέδειξε κάποια προγνωστική αξία για τα παραπάνω κριτήρια σταδιοποίησης, αλλά ούτε για το γεγονός της βιοχημικής υποτροπής. Ενδείξεις προγνωστικής αξίας με στατιστική σημασία φάνηκαν μόνο για ορισμένες μεταβλητές και μόνο στην ανάλυση μονής μεταβλητής, αυτές της διήθησης του περιπροστατικού λίπους και του υψηλού Grade, κάτι όμως που ως εύρημα δεν παραμένει επί πολλαπλών μεταβλητών.

Βιβλιογραφία

- Gilliland FD, Hoffman RM, Hamilton A, Albertsen P, Eley JW, Harlan L, Stanford JL, Hunt WC and Potosky A. Predicting extracapsular extension of prostate cancer in men treated with radical prostatectomy: Results from the population based prostate cancer outcomes study. J Urol Vol 1999 October; 162:1341-1345.
- Cheng L, Slezak J, Bergstralh EJ, Myers RP, Zincke H and Bostwick DG. Preoperative prediction of Surgical Margins Status in patients with prostate cancer treated by radical prostatectomy. Journal of Clinical Oncology 2000 August; 18(15):2862-2868.
- Wieder JA, Soloway MS. Incidence, etiology, location, prevention and treatment of positive surgical margins after radical prostatectomy for prostate cancer. J Urol Vol 1998 August; 160(2):299-315.
- Pannek J., Rittenhouse H.G., Chan D.W., Epstein J.I., Walsh P.C. and Partin A.W. The use of percent free prostate specific antigen for staging clinically localized prostate cancer. J.Urol 1998 April; 159:1238-1242.
- Catalona WJ, Smith DS, Ratcliff TL et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. N Engl J Med 1991; 324:1156.
- Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL, Jr et al. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasound, digital rectal examination and prostate specific antigen. J Urol 1990; 143:1146.
- Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL et al. Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. JAMA 1995; 274:1214.
- Partin AW, Catalona WJ, Southwick PC et al. Analysis of percent free prostate-specific antigen (PSA) for prostate cancer detection: influence of total PSA, prostate volume

- and age. Urology 1996; 48:55.
- Morote J, Raventos CX, Lorente JA et al. Measurement of free PSA in the diagnosis and staging of prostate cancer. Int J Cancer 1997; 71:756-9.
- Djavan B, Zlotta A, Remzi M, Ghawidel K, Basharkhah A, Schulman CC and Marberger M. Optimal predictors of prostate cancer on repeat prostate biopsy: A prospective study of 1051 men. J Urol, 2000 April; 163:1144-1149.
- Staley T.A., Yemoto C.M., McNeal J.N., Sigal B.M. and Johnstone I.M. Prostate Cancer is highly predictable: A prognostic equation based on all morphological variables in radical prostatectomy specimens. J.Urol 2000 April; 16:1155-1160.
- Partin AW, Pound CR, Clemens JQ et al. Serum PSA after anatomical radical prostatectomy. The Johns Hopkins experience after 10 years. Urol Clin N Am 1993; 20:713-20.
- Douglas T.H., Morgan T.O., McLeod D.G., Moul J.W., Murphy G.P., Barren R, III, Sesterhenn I.A. and Mostofi F.K. Comparison of Serum Prostate Specific Membrane Antigen, Prostate Specific Antigen, and Free Prostate Specific Antigen in Radical Prostatectomy Patients. Cancer July 1, 1997; 80(1):107-114.
- Morote J., Encabo M., Lopez M. and deTorres I.M. 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.
- Southwick P., Catalona W.J., Partin A.W., Slawin K.M., Brawer M.K., Flanigan R.C., Patel A., Richie J.P., Walsh P.C., Scardino P.T., Lange P.H., Gasior G.H., Parson R.E. and Loveland K.G. Prediction of post radical prostatectomy pathological outcome for stage T1c prostate cancer with percent free specific prostate antigen: A prospective multicenter clinical trial. J Urol. 1999 October; 162:1346-1351.
- Partin A.W., Kattan M.W., Subong E.N. et al. Combination of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of clinical localized cancer. JAMA, 1997; 277:1445-51.
- Anfossi E., Rossi D., Grisoni V., Sauvan R., Bladou F., Serment G. What is the role of the correspondence of free PSA/total PSA in the staging of local prostate cancer? Series of 50 radical prostatectomy cases. Prog.Urol. 1999 Jun.; 9(3):479-82.
- Pannek J., Subong E.N., Jones K.A., Marschke P.L., Epstein J.I., Chan D.W., Carter H.B., Luderer A.A., Partin A.W. The role of free/total prostate specific antigen ratio in the prediction of final pathologic stage for men with clinically localized prostate cancer Urology 1996 Dec; 48(6A Suppl.):51-4.
- Egawa S., Suyama K., Soh S., Kuwao S., Uchida T. and Koshiba K. Inadequacy of free prostate-specific antigen parameters in the prediction of pathologic extent of prostate cancer in Japanese men. Urology 1998; 52(2):230-236.
- Grossklaus DJ, Shappel SB, Gautam S, Smith JA, jr and Cookson MS. Ratio of free-to-total prostate specific antigen correlates with tumor volume in patients with increased prostate specific antigen. J Urol 2001 February; 165:455-458.
- Okegawa T, Noda H, Ohta M, Kato M, Nutahara K and Higashihara E. 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.
- Ciatto S, Bonardi R, Lombardi C, Cappelli G, Castagnoli A, D'Agata A, Zappa M, Gervasi G. Predicting prostate biopsy outcome by findings at digital rectal examination, transrectal ultrasonography, PSA, PSA density and free-to-total PSA ratio in a population based screening study. Int J Biol Markers 2001 Jul-Sep; 16.
- Tombal B, Querton M, De Nayer P, Sauvage P, Cosyns JP, Feysaerts A, Opsomer R, Wese FX and Cangh PJ. Free-to-total PSA ratio does not improve prediction of pathologic stage and biochemical recurrence after radical prostatectomy. Urology 2002; 59(2):256-260.
- Graefen M, Karakiewicz PI, Cagiano I, Hammerer PG, Haese A, Palisaar J, Huland E, Scardino PT, Kattan MW and Huland HJ. 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. Urol 2002 March; 167:1306-1309.
- Catalona WJ and Snith DS. 5-year tumor recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. J Urol 1994; 152:1837.
- Zincke H, Oesterling JE, Blute ML et al. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. J Urol 1994; 152:1850.
- Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: results at 10 years. J Urol 1994; 152:1831.
- Grossfeld GD, Chang JJ, Broering JM, Li YP, Lubeck DP, Flanders SC and Carroll PR. Under staging and under grading in a contemporary series of patients undergoing radical prostatectomy: Results from the cancer of the prostate strategic urologic research endeavor database. J Urol 2001 March; 165:851-856.
- Steinberg DM, Sauvageot J, Piantadosi S et al. Correlation of prostate needle biopsy and radical prostatectomy Gleason grade in academic and community settings. Am J Surg Pathol 1997; 21:566.
- Soloway MS, Pareek K, Sharifi R, Wajzman Z, McLeod D, Wood DP Jr, Puras-Baez A and the Lupron Depot Neoadjuvant Prostate Cancer Group. Neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy in cT2bNxm prostate cancer: 5-year results. J Urol 2002 Jan; 167:112-116.
- Weider JA, Soloway MS. Incidence, etiology, location, prevention and treatment of positive surgical margins after radical prostatectomy for prostate cancer. J Urol 1998 Aug; 160(2):299-315.
- Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. JAMA 1999; 281:1591.