ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΚΑΥΚΑΣ
KAFKAS PUBLICATIONS

ΕΚΔΟΤΗΣ - ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΗΛΙΑΣ ΚΑΥΚΑΣ - Δερματολόγος

ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΚΑΥΚΑΣ: ΜΕΣΟΓΕΙΩΝ 215, 115 25 ΑΘΗΝΑ
ΤΗΛ.: 2106777590, FAX: 2106756352
E-mail: kafkas@otenet.gr, Website: www.kafkas-publications.com

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΔΙΑΦΗΜΙΣΤΙΚΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ: ..... Νατάσσα Παπαθανασίου
ΔΙΑΦΗΜΙΣΤΙΚΟ ΤΜΗΜΑ: .....Μαρία Μπττά, Έλενα Λαγανά
ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΣΥΝΤΑΞΗΣ: ..... Ηλίας Καυκάς
ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΣ ΥΛΗΣ: ..... Βάσω Χαλιώτη
ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΟΥ & ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ: ..... Νίκος Τζουρμέτης

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΠΡΟΕΔΡΟΣ

ΓΙΑΝΝΟΠΟΥΛΟΣ Α.: *Καθηγητής Ουρολογίας Παν/μίου Αθηνών*

ΜΕΛΗ

ΑΝΕΖΙΝΗΣ Π.: *Διευθυντής «Βενιζελείου» Γ.Ν. Ηρακλείου*
ΒΑΚΑΛΟΠΟΥΛΟΣ Ι.: *Λέκτορας Ουρολογικής Κλινικής Παν/μίου Θεσ/νίκης*
ΓΚΕΖΕΡΛΗΣ Γ.: *Διευθυντής ΕΣΥ Γ.Ν.Α. «Αγία Όλγα»*
ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΗΣ Κ.: *Καθηγητής Ουρολογίας Παν/μίου Αθηνών*
ΜΕΛΕΚΟΣ Μ.: *Καθηγητής Ουρολογίας Παν/μίου Θεσσαλίας*
ΠΑΝΟΥ Χ.: *Επιμελητής Α', Ουρολογικής Κλινικής Παν/μίου Λαμίας*
ΠΑΝΤΑΖΟΠΟΥΛΟΣ Δ.: *Αναπληρωτής Καθηγητής Ουρολογίας Παν/μίου Αθηνών*
ΠΑΠΑΝΔΡΕΟΥ Χ.: *Χειρουργός Ουρολόγος, Επιμελητής Β' Γ.Ν. Άρτας*
ΡΕΜΠΕΛΑΚΟΣ Α.: *Διευθυντής Ιπποκρατείου Γ.Ν.Α.*
ΡΟΥΣΗΣ Λ.: *Χειρουργός Ουρολόγος*
ΣΕΡΑΦΕΤΙΝΙΔΗΣ Σ.: *Επιμελητής Α', Ουρολογική Κλινική «Ασκληπιείου Βούλας»*
ΣΙΔΕΡΩΜΕΝΟΣ Π.: *Διευθυντής 3ο Νοσοκομείο ΙΚΑ*
ΣΚΡΕΠΕΤΗΣ Κ.: *Χειρουργός Ουρολόγος, Επιμελητής Ουρολογικής Κλινικής Νοσ. Καλαμάτας*
ΣΤΕΦΑΝΑΚΗΣ Σ.: *Διευθυντής ΕΣΥ Γ.Ν.Α. «Ευαγγελισμός»*
ΤΟΥΛΟΥΠΙΔΗΣ ΣΤ.: *Καθηγητής Ουρολογίας Παν/μίου Θράκης*
ΦΛΩΡΑΤΟΣ Δ.: *Χειρουργός Ουρολόγος*
ΧΡΥΣΟΓΟΝΙΔΗΣ Ι.: *Διευθυντής Ουρολογικής Κλινικής, Νοσοκ. «Αγ. Δημήτριος Θεσ/νίκης»*

ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΥΛΗΣ: Χ. ΠΑΠΑΝΔΡΕΟΥ

Η Συντακτική Επιτροπή επισημαίνει ότι οι στήλες της εφημερίδας είναι ανοικτές για κάθε συνεργασία συναδέλφου που θα αφορά σε θεραπευτικό θέμα, ανασκόπηση, βιβλιογραφική ενημέρωση γύρω από επίκαιρα ή κλασικά ουρολογικά θέματα

ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΡΟΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ ΤΟΥ INFO UROLOGY

Το "INFO UROLOGY" έχει βασικό στόχο την ενημέρωση των ουρολόγων και των συναφών ιατρικών ειδικοτήτων. Η ύλη δημοσιεύεται με συντομία, σαφήνεια και ακρίβεια και καλύπτει τομείς και θεματολογία από όλο το φάσμα της ουρολογίας.

Το INFO UROLOGY δέχεται για δημοσίευση:

• Ανασκοπήσεις ουρολογικών ή ιατρικών θεμάτων, στις οποίες τονίζονται ιδιαίτερα οι σύγχρονες απόψεις (σε αυτή την ενότητα δημοσιεύονται όχι περισσότερα από δύο ονόματα για την επιμέλεια). • Κλινικοεργαστηριακά ή επιδημιολογικά θέματα. • Θέματα συνεχιζόμενης εκπαίδευσης στην ουρολογία. • Επίκαιρα ουρολογικά θέματα ή θέματα σχετιζόμενα με την ειδικότητα της ουρολογίας. • Κλινικοπαθολογικές συζητήσεις. • Αναφορά σε συνέδρια, επιστημονικές εκδηλώσεις που έγιναν, με παρουσίαση των αποτελεσμάτων των εργασιών τους και με ιδιαίτερη έμφαση στις σύγχρονες θεραπευτικές προσεγγίσεις. • Σημαντικές ειδήσεις από τη δραστηριότητα επιστημονικών ιατρικών εταιρειών. • Ειδικά άρθρα. • Ανασκόπηση του διεθνή Ιατρικού Τύπου. • Ουρολογία και Πληροφορική. • Επιστολές προς τη σύνταξη. • Ουρολογία και Ιστορία. • Βιβλιοπαρουσιάσεις, Βιβλιοκρισίες. • Νέα ιατροφαρμακευτικά προϊόντα. • Ερωτήσεις αυτοελέγχου ουρολογικών γνώσεων. • Παρουσίαση σύγχρονης τεχνολογίας στην ουρολογία. • Ενημέρωση για τεχνικά θέματα που αφορούν στον τεχνικό εξοπλισμό του ουρολογικού ιατρείου ή των ενδοσκοπικών μονάδων. • Πρακτικά ουρολογικά θέματα. • Γενικά ιατρικά θέματα με ιδιαίτερο ενδιαφέρον για την ουρολογία. • Προαναγγελίες επιστημονικών εκδηλώσεων.

Επίσης το INFO UROLOGY δέχεται για δημοσίευση χειρόγραφα που είναι σύντομες μεταφράσεις στα ελληνικά εργασιών που έχουν δημοσιευτεί σε ξενόγλωσσα περιοδικά, με την προϋπόθεση να υπάρχει αναφορά στην πηγή και άδεια από το συγγραφέα.

Οδηγίες για τη σύνταξη χειρόγραφων και δισκετών Η/Υ προς αποστολή για το INFO UROLOGY

• Δύο αντίγραφα του χειρόγραφου, δακτυλογραφημένα ή εκτυπωμένα σε εκτυπωτή με διπλό διάστημα, σε λευκό χαρτί διαστάσεων Α4 (21 x 28 cm).

• Χρησιμοποιήστε ξεχωριστό φύλλο για από τα εξής τμήματα (που πρέπει να αποτελούν το χειρόγραφο) καθένα:

α) Σελίδα τίτλου [περιλαμβάνει τον τίτλο, στοιχεία των συγγραφέων (ονοματεπώνυμο, ιδιότητα, διεύθυνση, τηλέφωνο, fax, e-mail (αν υπάρχει)]. β) Κείμενο. γ) Βιβλιογραφία, εάν είναι απαραίτητη. δ) Πίνακες - Σχέδια (σε ξεχωριστό φύλλο το καθένα). ε) Υπότιτλοι των εικόνων.

• Εικόνες - σχέδια, φωτογραφίες, slides. Τοποθετήστε αυτοκόλλητη επιγραφή στο πίσω μέρος τους με τα εξής στοιχεία: Όνομα συγγραφέα, αριθμός της εικόνας, βέλος που να δείχνει το πάνω μέρος της.

• Οι εργασίες που υποβάλλονται για δημοσίευση πρέπει να αποστέλλονται σε ηλεκτρονική μορφή:

α) είτε σε CD με το κείμενο σε αρχείο Word και τις φωτογραφίες σε μορφή jpg σε υψηλή ανάλυση (300 dpi) ή τυπωμένες σε φωτογραφικό χαρτί (glossy)

β) είτε στην ηλεκτρονική διεύθυνση kafkas@otenet.gr με την ένδειξη «Για την εφημερίδα "INFO UROLOGY"

Ο συγγραφέας είναι υπεύθυνος για το περιεχόμενο της εργασίας του, καθώς και για την εγκυρότητα και τα δικαιώματα των χρησιμοποιούμενων πηγών. Η Συντακτική Επιτροπή διατηρεί το δικαίωμα να επιφέρει κάθε αλλαγή που κρίνει αναγκαία για την καλύτερη παρουσίαση της ύλης, χωρίς να αλλοιώνεται η έννοια του κειμένου.

Σημείωση: Χειρόγραφα δημοσιευμένα ή μη, καθώς και σχήματα, πίνακες, φωτογραφίες, διαφάνειες ή δισκέτες δεν επιστρέφονται.

Παρακαλώ, αποστείλατε τα χειρόγραφα, δισκέτες και το λοιπό έντυπο υλικό προς δημοσίευση, στη διεύθυνση: ΠΡΟΣ: INFO UROLOGY
Υπόψη κ. Χαλιώτη ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΚΑΥΚΑΣ, Δ/νση: Μεσογείων 215, 115 25 Αθήνα
Τηλ.: 210 67.77.590, Fax: 210 67.56.352, E-mail: kafkas@otenet.gr

Ανασκόπηση του προστατικού αδενοκαρκινώματος

Β' Μέρος

Γ. Σ. ΠΑΡΑΝΥΧΙΑΝΑΚΗΣ[1], Α. ΜΠΟΥΡΔΟΥΜΗΣ[2]
[1]Χειρουργός Ουρολόγος, ΙΚΑ Ηρακλείου, Ηράκλειο Κρήτης,
[2]Ειδ. Ιατρός Ουρολογίας, Ουρολογική Κλινική Σισμανόγλειου Νοσοκομείου, Αθήνα

Διαγνωστική Προσπέλαση

Η τριάδα της δακτυλικής εξέτασης, των επιπέδων του PSA και του διορθικού υπερηχογραφήματος χρησιμοποιούνται για την πρώιμη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη. Ο συνδυασμός δακτυλικής εξέτασης και επιπέδων του PSA αποτελούν τις πιο αποτελεσματικές δοκιμασίες πρώτης γραμμής στην εκτίμηση του ασθενή[48]. Το διορθικό υπερηχογράφημα και η κατευθυνόμενη βιοψία δεν προτείνεται ως αρχική εξέταση λόγω της χαμηλής προγνωστικής του αξίας για πρώιμο καρκίνο[48] (Σχήμα 5).

Δακτυλική Εξέταση

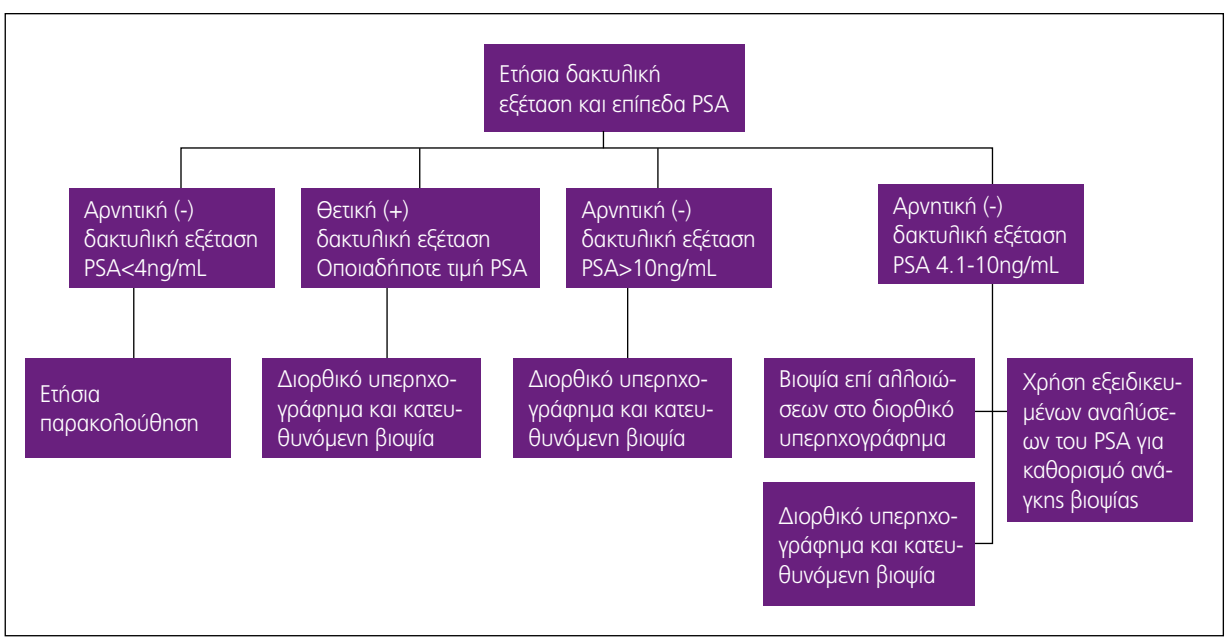
Η δακτυλική εξέταση αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της φυσικής εξέτασης και του ετήσιου ελέγχου για άνδρες ηλικίας άνω των 50 ετών (35-40 ετών αν υπάρχει θετικό οικογενειακό ιστορικό για καρκίνο του προστάτη και για μαύρους Αμερικανούς, που παρουσιάζουν τη νόσο σε μικρότερη ηλικία). Η εξέταση ωστόσο δεν είναι ειδική, καθώς διάφορες καλοήθεις παθήσεις (λίθοι, ίνωση, ατροφία, κύστεις) μιμούνται στην αφή το προστατικό αδενοκαρκίνωμα. Μια αρνητική δακτυλική εξέταση δεν είναι καθοριστική για τον αποκλεισμό κλινικά σημαντικής νόσου.

Ειδικό Προστατικό Αντιγόνο (PSA)

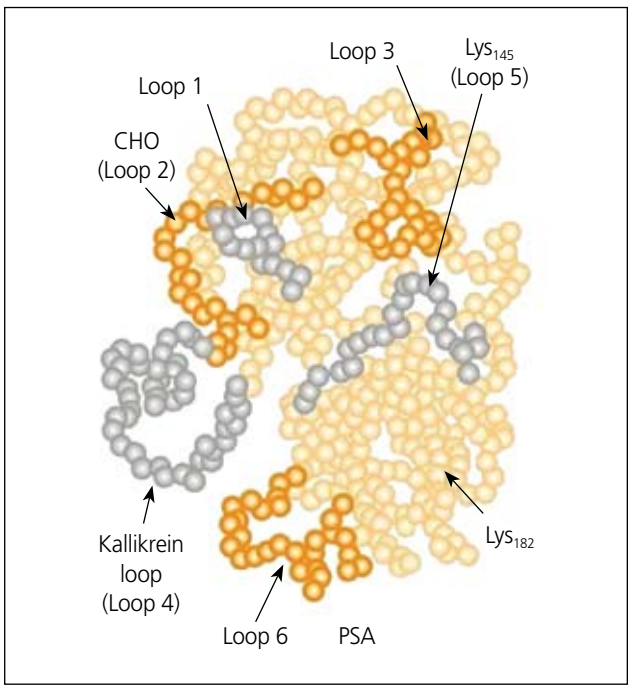
Ο γονιδιακός επίτοπος της οικογένειας της καλλικρεΐνης βρίσκεται στο χρωμόσωμα 19[49,50] και ανήκει σε ευρύτερη γονιδιακή οικογένεια σερινοπρωτεασών. Το προϊόν των γονιδίων αποτελείται από 3 συγγενικές πρωτεΐνες, την ιστική καλλικρεΐνη, hK1 (νεφρικό/παγκρεατικό ισοένζυμο), την αδενική καλλικρεΐνη, hK2 και το PSA (hK3).

Το Ειδικό Προστατικό Αντιγόνο (PSA) είναι μια γλυκοπρωτεΐνη χαμηλού μοριακού βάρους (35.000Da) που παράγεται κατά αποκλειστικότητα από τον προστάτη και σε μικρότερο ποσοστό από τις σπερματοδόχους κύστεις (Σχήμα 6). Ανευρίσκεται σε όλους τους άνδρες μετά την εφηβεία σε μικρές ποσότητες και είναι αμελητέο / μη ανιχνεύσιμο στις γυναίκες και σε ασθενείς μετά από ριζική προστατεκτομή. Ασθενείς που υπέστησαν διουρηθρική προστατεκτομή ή όπισθο- / υπερ- ηβική προστατεκτομή για καλοήθεις παθήσεις, υπάρχει μετεγχειρητικά μετρήσιμο επίπεδο PSA, αφού ο έξω αδένας παραμένει. Το PSA δρα ως ένζυμο που εκκρίνεται από το προστατικό επιθήλιο ως ζυμογόνο μόριο, υπό ανδρογονικό έλεγχο, δια την αραιοποίηση του σπερματικού υγρού (Σχήμα 7). Από τα ανιχνεύσιμα επίπεδα του PSA στον ορό, το 65-90% είναι δεσμευμένο, κυρίως με την πρωτεΐνη α1-αντιχυμοθρυψίνη (PSA-ACT) (Σχήμα 7, 8) και με την α2-μακροσφαιρίνη (PSA-AMG) σε άγνωστο ακόμα ποσοστό. Το 10-35% του ανιχνεύσιμου PSA στον ορό είναι ελεύθερο πρωτεϊνικής σύζευξης[51,52]. Αυξημένα επίπεδα ανευρίσκονται επί κακοήθειας, φλεγμονών και οζώδους υπερπλασίας (Πίνακας 4). Η περιγραφή του έγινε από την ομάδα Roswell Park[53] και πλέον χρησιμοποιείται ευρέως στη διάγνωση, σταδιοποίηση και παρακολούθηση του προστατικού καρκίνου. Οι μηχανισμοί πίσω από την αύξηση των επιπέδων είναι πολυπαραγοντικοί (Σχήμα 9). Τα επίπεδα στο προστατικό υγρό (1x106ng/ml) είναι κατά πολύ μεγαλύτερα από αυτά του ορού. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, το επιθήλιο, η βασική στοιβάδα και η βασική μεμβράνη διαχωρίζουν το ενδοαυλικό περιεχόμενο από το λεμφαγγειακό δίκτυο. Όταν όγκος ή άλλο νόσημα παρεμβάλλεται στο φραγμό, το ένζυμο εισέρχεται στη λεμφική και αγγειακή κυκλοφορία. Χειρισμοί επί του προστάτη και τραυματισμός (κυστεοσκόπηση, βιοψία, δακτυλική εξέταση, διουρηθρική προστατεκτομή) επιφέρουν αύξηση των επιπέδων μέχρι και για 2 εβδομάδες[54,55]. Στη διάσπαση του φραγμού αποδίδεται και η αύξηση των επιπέδων του PSA στην οζώδη υπερπλασία, στην προστατική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία, στο έμφρακτο του προστάτη, στην οξεία βακτηριακή προστατίτιδα και στην οξεία κατακράτηση ούρων.

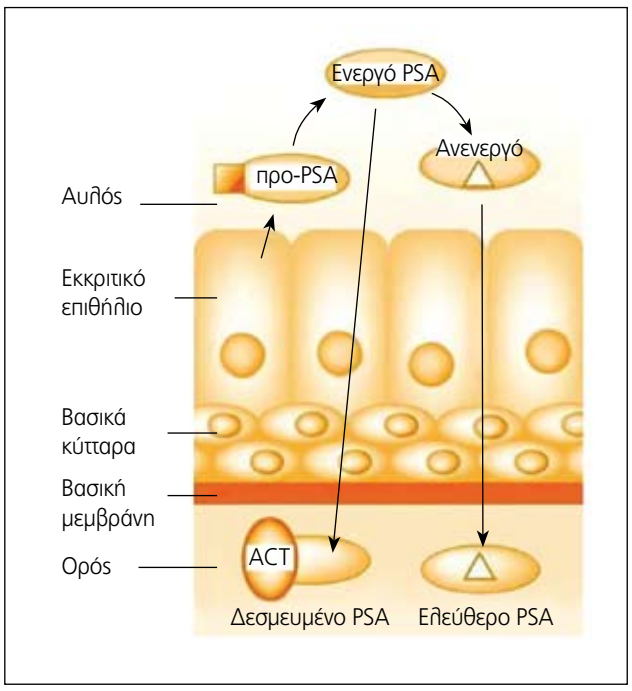
Υπάρχουν δυο μοριακοί μέθοδοι μετρήσεως του PSA: πολυκλωνική και μονοκλωνική. Η μονοκλωνική μέθοδος (Hybritech) χρησιμοποιείται στα περισσότερα μέρη του κόσμου. Η πολυκλωνική μέθοδος (Yang) σπάνια χρησιμοποιείται κλινικά. Ο καθορισμός φυσιολογικού εύρους τιμών του PSA στον ορό αποτελεί πρόκληση. Τα επίπεδα αυξάνονται με την πάροδο της ηλικίας κατά 3,2% ανά έτος



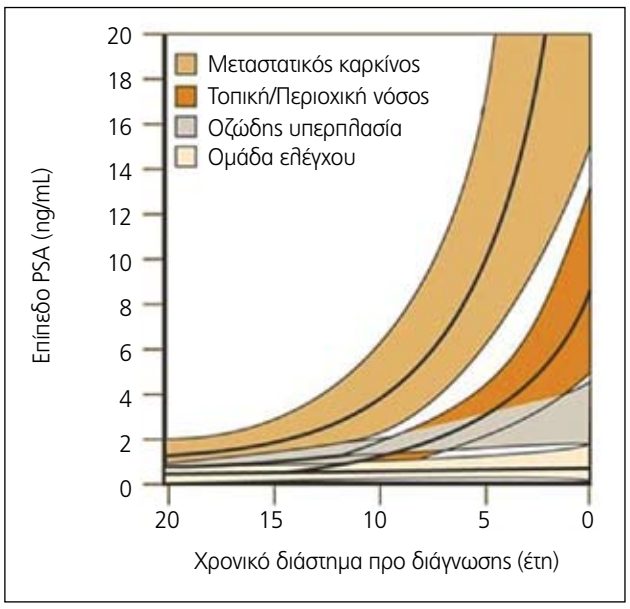
Σχήμα 5. *Η χρήση της δακτυλικής εξέτασης και του PSA στον καθορισμό της χρησιμότητας του διορθικού υπερηχογραφήματος και της κατευθυνόμενης βιοψίας. Επικρατούν 3 διαφορετικές απόψεις για τον αποτελεσματικότερο τρόπο αντιμετώπισης όταν τα επίπεδα του PSA κυμαίνονται από 4,1-10ng/mL.*



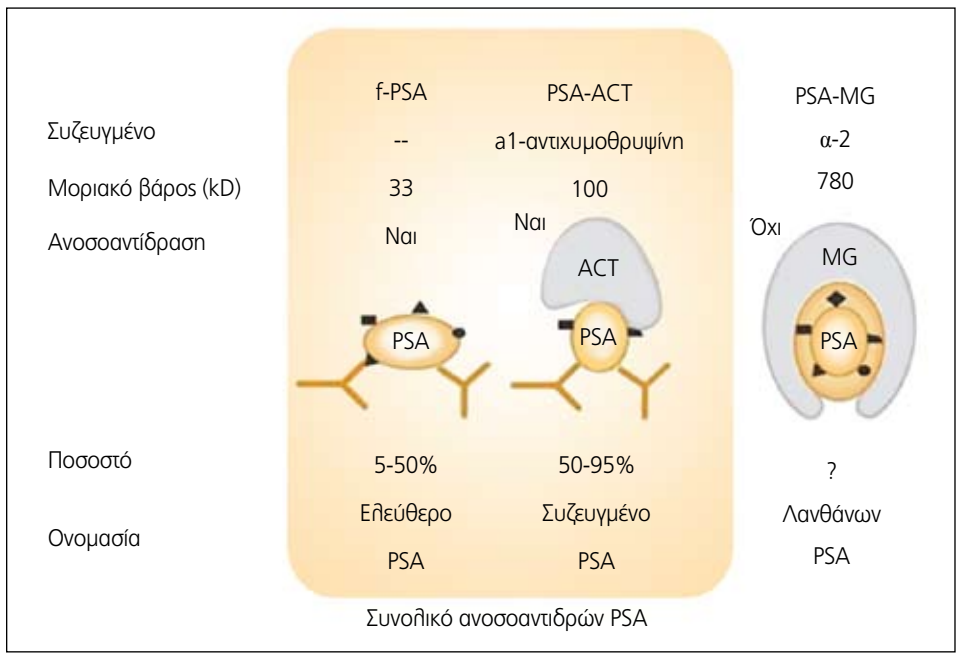
Σχήμα 6. *Το μόριο του PSA.*



Σχήμα 7. *Η φυσιολογική έκκριση και τροποποίηση του PSA.*



Διάγραμμα 3. *Διαγραμματική απεικόνιση του ρόλου της ταχύτητας του PSA στον εντοπισμό καρκίνου του προστάτη. Σημειώνεται η αυξητική τάση των επιπέδων αρκετά νωρίτερα της διάγνωσης και η σύγκριση με την οζώδη υπερπλασία.*



Σχήμα 8. *Οι ισομορφές και τα χαρακτηριστικά του PSA στον ορό.*

(0,04ng/ml/έτος)[56]. Η ευαισθησία των τιμών είναι αντιστρόφως ανάλογη της ηλικίας. Έτσι, οι φυσιολογικές τιμές διακυμαίνονται ανάλογα με την ηλικία[57-59] (Πίνακας 5).

Η πιο συνηθισμένη τιμή αναφοράς του φυσιολογικού ορίου είναι 4ng/ml[60]. Τα επίπεδα του PSA αξιολογούνται χωρισμένα σε 3 κατηγορίες, φυσιολογικά (0-4ng/ml), οριακά (4-10ng/ml) και παθολογικά (>10ng/ml). Γενικά, το PSA έχει καλή ευαισθησία για παθολογικές καταστάσεις του προστάτη, αλλά όχι καλή ειδικότητα ώστε να τις προσδιορίζει, δεν αποτελεί δηλαδή παθογνωμονικό στοιχείο (Πίνακας 6). Να σημειωθεί εδώ ότι 25% ασθενών με καρκίνο του προστάτη έχουν τιμή <4ng/ml.Φυσιολογικές τιμές δεν αποκλείουν τη νεοπλασία, ούτε και παθολογικές τιμές πιστοποιούν πλήρως εξ αρχής την ύπαρξη κακοήθειας[61,62].

Για το διαχωρισμό της κλινικής ερμηνείας των επιπέδων του PSA έχουν αναπτυχθεί διάφορες θεωρητικές προσεγγίσεις και μέθοδοι. Οι πιο δημοφιλείς συχνά αναφέρονται και ως εξειδικευμένες αναλύσεις των επιπέδων του PSA και επιχειρούν να αποδώσουν μεγαλύτερη προγνωστική αξία στην εκάστοτε μέτρηση.

Κλάσμα του PSA

Μια τέτοια μέθοδος αναφέρεται στη σύγκριση μεταξύ των επιπέδων του ελεύθερου και του δεσμευμένου με πρωτεΐνες του πλάσματος (α1-αντιχυμοθρυψίνη, PSA-ACT και α2-μακροσφαιρίνη, PSA-AMG) PSA[52,63].

Έχει αναφερθεί ότι ασθενείς με καρκίνο έχουν το μεγαλύτερο ποσοστό του PSA δεσμευμένο υπό μορφή PSA-ACT και μικρότερο ελεύθερο ποσοστό σε σχέση με άνδρες που δεν έχουν καρκίνο[52,64-66]. Η διαφορά του κλάσματος ελεύθερου προς συνολικού PSA (% ελεύθερο PSA) είναι μεγαλύτερη όταν συγκρίνονται ασθενείς με οζώδη υπερπλασία χωρίς καρκίνο, με ασθενείς με καρκίνο, αλλά χωρίς προστατική διόγκωση, γεγονός που κατά πάσα πιθανότητα οφείλεται στη διαφορετική κατανομή των ισομορφών του PSA στη μεταβατική και περιφερική ζώνη[67,68]. Οι Christensson και συνεργάτες[66] αναφέρουν σε σχετική μελέτη ανδρών με και χωρίς προστατικό καρκίνο, ότι τιμή διαχωρισμού (cut-off value) 0,18% του κλάσματος αυξάνει σημαντικά την ικανότητα διάκρισης καρκίνου σε σύγκριση με τη χρήση του συνολικού PSA. Οι Catalona και συνεργάτες[69] σε παρόμοια μελέτη που αφορούσε ασθενείς με ενδιάμεσες τιμές (4,0-10ng/ml), ανέδειξαν τον ανεξάρτητο προγνωστικό ρόλο του κλάσματος σε σχέση με άλλους παράγοντες, όπως την ηλικία, το ολικό PSA, τη δακτυλική εξέταση και το προστατικό μέγεθος. Η τιμή διαχωρισμού του κλάσματος που μεγιστοποιεί την ειδικότητα και την ευαισθησία για εντοπισμό καρκίνου εξαρτάται από το μέγεθος του προστάτη κατά την αξιολόγηση. Τιμή διαχωρισμού 23% (βιοψία μόνο </=23%) μειώνει κατά 31% τον αριθμό των βιοψιών για αδένες >40cm^3, ενώ τιμή διαχωρισμού 14% μειώνει κατά 76% τον αριθμό των βιοψιών για αδένες <40cm^3. Η χρησιμότητα του κλάσματος του PSA βρίσκεται στη διάκριση ασθενών με ενδιάμεσες τιμές. Η ίδια ομάδα[70] ανέφερε μείωση του αριθμού των βιοψιών κατά 20% με cut-off value 25%, ενώ παράλληλα διατήρησε την ευαισθησία της διάγνωσης στο 95%.

Το ποσοστό κινδύνου ύπαρξης καρκίνου συσχετίστηκε με τις τιμές διαχωρισμού και κυμαίνεται από 8% για με cut-off >25%, μέχρι 56% για cut-off 0-10%.Το κλάσμα του ελεύθερου PSA μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με ενδιάμεσες τιμές PSA αναφορικά με το σχεδιασμό της παρακολούθησης. Αντικείμενο ερευνών αποτελεί και ο καθορισμός τιμής διαχωρισμού για το συζευγμένο PSA (PSA-ACT). Η αποτελεσματικότητα είναι παραπλήσια, όσον αφορά τον εντοπισμό καρκίνου, με το κλάσμα και το ελεύθερο PSA[71-73]. Η ειδικότητα σε σύγκριση με την ευαισθησία των επιμέρους αναλύσεων του PSA παρουσιάζεται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 4. Αίτια διακύμανσης των τιμών του PSA

Αίτια	Αύξηση PSA	Μείωση PSA
Οζώδης Υπερπλασία	X	
Καρκίνος του προστάτη	X	
Προστατίτιδα	X	
Χειρισμοί επί του προστάτη	X	
Επίσχεση ούρων	X	
Εκσπερμάτιση	X	
Πυελικό τραύμα	X	
Βιοψία δια λεπτής βελόνης	X	
Αύξηση του προστατικού όγκου	X	
Μαύρη φυλή	X	
Άρση της επίσχεσης ούρων		X
Φιναστερίδη		X

Πίνακας 5. Φυσιολογικό εύρος του PSA ανάλογα με την ηλικία

40-50 ετών	0,0-2,5ng/ml
50-60 ετών	0,0-3,5ng/ml
60-70 ετών	0,0-4,5ng/ml
>70 ετών	0,0-6,5ng/ml

Πίνακας 6.Συχνότητα νόσου, ειδικότητα και ευαισθησία για PSA<4ng/ml

Επίπεδα PSA (ng/mL)	Συχνότητα της νόσου	Ευαισθησία	Ειδικότητα
3,1 - 4,0	26,90%	20,50%	93,80%
2,1 - 3,0	23,90%	32,20%	86,70%
1,1 - 2,0	17,00%	52,60%	72,50%
0,6 - 1,0	10,10%	83,40%	38,90%
<0,5	6,60%	Άγνωστη	Άγνωστη

Πίνακας 7. Ειδικότητα των αναλύσεων του PSA για όλο το εύρος τιμών

Ευαισθησία (%)	Ειδικότητα τιμής διαχωρισμού (Cut-off) Ολικού PSA		Ειδικότητα τιμής διαχωρισμού (Cut-off) Συζευγμένου PSA		Ειδικότητα τιμής διαχωρισμού (Cut-off) Κλάσματος PSA	
	(ng/mL)	(%)	(ng/mL)	(%)	(ng/mL)	(%)
100	1	3,1	0,89	6,2	67	0
97,5	2,28	12,9	1,67	14,7	32	8,9
95	3,06	21,8	2,52	26,7	28	15,6
90	3,4	25,3	2,94	33,8	24	26,2
85	3,86	31,1	3,34	38,7	22	32,4
80	4,11	35,6	3,98	51,6	19	46,2

Πίνακας 8. Σύγκριση των 2 συστημάτων σταδιοποίησης

Whitmore-Jewett	TNM
A_1	T_1 ή T_{1c}
A_2	T_2 ή T_{1c}
B_1	T_{2a}
B_2	T_{2b} ή T_{2c}
C_1	T_{3a} ή T_{3b}
C_2	T_{3c}
D	T_4

Πυκνότητα του PSA

Έχει επίσης διατυπωθεί η σχέση μεταξύ των επιπέδων του PSA και της αύξησης του όγκου του αδένα (πυκνότητα του PSA- PSA D). Η τιμή προκύπτει από το κλάσμα της τιμής του PSA προς τον όγκο του αδένα. Τα επίπεδα του PSA αυξάνονται κατά 0,2ng/ml ιστού στην οζώδη υπερπλασία και στο δεκαπλάσιο επί νεοπλασίας. Έχει προταθεί το 0,15% ως τιμή διαχωρισμού για ασθενείς με ενδιάμεσες τιμές PSA και αμφιλεγόμενα αποτελέσματα της δακτυλικής εξέτασης και των υπερήχων αναφορικά με την ανάγκη για βιοψία. Επικρατεί ωστόσο διχογνωμία, καθώς έχει αποδειχθεί ότι δε συμβαίνει πάντα το ίδιο σε όλες τις περιπτώσεις προστατικού καρκίνου[74]. Σε αυτή την περίπτωση υπάρχει η ανάγκη για περισσότερες μελέτες, ώστε να καθοριστούν με περισσότερη σαφήνεια οι τιμές διαχωρισμού (cut-off values).

Ταχύτητα του PSA

Μια αναπτυσσόμενη θεωρία αναφέρεται στην ταχύτητα αύξησης των επιπέδων του PSA, ακόμα και εντός των φυσιολογικών ορίων[75,76] (Διάγραμμα 3). Για παράδειγμα, ασθενής που παρουσιάζει επίπεδο 1,0-1,5ng/ml σε ετήσιες μετρήσεις και ξαφνικά εμφανίζει μία επόμενη ετήσια μέτρηση 3,0ng/ml, χρήζει αξιολόγησης παρά το γεγονός ότι η τιμή εμπίπτει στα φυσιολογικά όρια. Οι Carter και συνεργάτες[77] έδειξαν ότι ρυθμός αύξησης >0,75ng/ml ανά έτος αποτελεί ειδικό δείκτη ύπαρξης καρκίνου του προστάτη και επίσης, ότι ασθενείς με καρκίνο είχαν σημαντικά αυξημένο ρυθμό αύξησης των επιπέδων του PSA σε σχέση με υγιείς άνδρες της ίδιας ηλικίας. Επίπεδα PSA που διπλασιάζονται ή τριπλασιάζονται στη διάρκεια ενός έτους θα πρέπει να εγείρουν την υποψία για παθολογική διεργασία πέραν της καλοήθειας στον προστάτη (Διάγραμμα 3). Ο ελάχιστος χρόνος αξιολόγησης του ρυθμού αύξησης καθορίζεται στους 18 μήνες[78-80]. Επιπλέον, αξιολόγηση τριών επαναλαμβανόμενων μετρήσεων και υπολογισμός του μέσου ρυθμού αύξησης φαίνεται να βελτιώνει την ακρίβεια της μεθόδου στον εντοπισμό νεοπλασίας[77,81,82]. Δεν υπάρχει ακόμα σαφής προσδιορισμός των χρονικών ορίων που θα παρεμβάλλονται ανάμεσα στις μετρήσεις του PSA, ιδιαίτερα για ασθενείς με διαγνωσμένη κακοήθεια υπό αγωγή. Πρόσφατη μελέτη αναφέρει ότι χρόνος διπλασιασμού της τιμής του PSA<3 μηνών σε ασθενείς μετά ριζική προστατεκτομή ή ακτινοβολία σχετίζεται με υψηλή θνητότητα[83]. Μεταγενέστερη μελέτη από την ίδια ομάδα[84] έδειξε ότι ετήσια ταχύτητα του PSA>2ng/ml σχετίζεται σημαντικά με επανεμφάνιση της νόσου και θνητότητα λόγω αυτής, σε σύγκριση με μικρότερο ρυθμό αύξησης. Στο διάγραμμα 4, ο υπολογισμός της ταχύτητας αύξησης του PSA όταν δεν προϋπάρχει προηγούμενη τιμή ελέγχου εντός ενός έτους από τη διάγνωση καρκίνου. Στο εικονιζόμενο παράδειγμα, ο ασθενής παρακολουθεί ετήσια τα επίπεδα του PSA από το 2001 ως το 2004, αλλά όχι και το 2005. Η διάγνωση καρκίνου του προστάτη γίνεται το 2006, με τιμές αναφοράς PSA πολύ χαμηλότερες της παρούσης. Η καμπύλη Α αντιπροσωπεύει την PSAV για το έτος προ της διάγνωσης, με τελική τιμή 1,2ng/mL/έτος. Η καμπύλη Β παρουσιάζει ένα εναλλακτικό ενδεχόμενο με τελική τιμή 2,7ng/mL/έτος, που σχετίζεται με σημαντικά χειρότερη πρόγνωση. Το παράδειγμα τονίζει την ανάγκη σχολαστικής μεθοδολογίας στον υπολογισμό της κινηματικής του PSA.

Η Αμερικανική Ογκολογική Εταιρεία, με την υποστήριξη της Αμερικανικής Ουρολογικής Εταιρείας ανέπτυξαν κατευθυντήριες οδηγίες για τον εντοπισμό του καρκίνου του προστάτη[85]:

1. Ετήσια δακτυλική εξέταση και επίπεδα PSA συνιστάται μετά την ηλικία των 50. Άτομα που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου, όπως μαύροι Αμερικανοί ή άτομα με ισχυρή οικογενειακή προδιάθεση πρέπει να αρχίζουν σε νεότερη ηλικία. Γενικά, άτομα με προσδόκιμο επιβίωσης >10 ετών ωφελούνται περισσότερο από την εξέταση.
2. Η δακτυλική εξέταση θα πρέπει να εκτελείται από ιατρό ικανό να εντοπίσει αλλοιώσεις που εκτείνονται από ήπιες ανωμαλίες υφής και συμμετρίας ως τα κλασικά ευρήματα της σκληρίας και των οζιδίων. Η Αμερικανική Ογκολογική Εταιρεία συνιστά επίσης δακτυλική εξέταση, συμπεριλαμβανομένης της ψηλάφησης του προστάτη, για την πρώιμη διάγνωση αδενοκαρκινώματος του παχέος εντέρου, από την ηλικία των 40 ετών.
3. Το επίπεδο του PSA θεωρείται γενικότερα παθολογικό όταν βρίσκεται >4ng/ml (μονοκλωνική μέθοδος) ή >2,8ng/ml (πολυκλωνική μέθοδος). Αύξηση μπορεί να σημειωθεί επίσης επί οζώδους υπερπλασίας ή προστατίτιδας, χωρίς απαραίτητα να υποκρύπτεται νεοπλαστική διεργασία.
4. Το διορθικό υπερηχοτομογράφημα χρησιμοποιείται στην αξιολόγηση ασθενών με παθολογική δακτυλική εξέταση ή/και παθολογικές τιμές PSA. Υπό αυτές τις συνθήκες, αν η εξέταση προκύψει αρνητική για κακοήθεια, ο ασθενής πρέπει να επανεξετάζεται σε χρονικά διαστήματα που θα καθορίζονται από τον θεράποντα ιατρό του.
5. Αν και οι εξετάσεις για τον εντοπισμό καρκίνου του προστάτη οδηγούν σε διάγνωση της νόσου σε ανατομικά ευνοϊκότερο στάδιο, σαφής μείωση της θνητότητας δεν έχει ακόμα καταγραφεί.

Σταδιοποίηση

Εφόσον διαγνωσθεί κακοήθεια, θα πρέπει να εξεταστεί στη συνέχεια η έκταση της νόσου στον αδένα και τους περιβάλλοντες ιστούς, ώστε να σχεδιαστεί η καταλληλότερη θεραπευτική στρατηγική. Αυτό απαιτεί τη σταδιοποίηση της νόσου.

Το επικρατέστερο, μέχρι πρόσφατα, σύστημα σταδιοποίησης αποτελούσε το τροποποιημένο σύστημα Whitmore ή Whitmore-Jewett (Σχήμα 10), που περιλαμβάνει τέσσερις (4) κατηγορίες:

- **Στάδιο Α:** Κλινικά «σιωπηλός» καρκίνος, μη ψηλαφητός. Συνήθως ανευρίσκεται τυχαία σε δείγματα βιοψίας για οζώδη υπερπλασία.
  - **Στάδιο A_1.** Καλώς διαφοροποιημένες αλλοιώσεις σε <3-5 τεμάχια βιοψίας, συνήθως στον έσω αδένα (Σχήμα 11).
  - **Στάδιο A_2.** Καλώς διαφοροποιημένες αλλοιώσεις σε >3-5 τεμάχια βιοψίας ή αναπλαστικές αλλοιώσεις. Εντοπίζονται στον έσω ή/και στον έξω αδένα (Σχήμα 12, 13).
- **Στάδιο Β:** Κλινικά ψηλαφητός όγκος που εκτείνεται στον έξω αδένα και πιθανόν διηθεί και τον έσω αδένα.
  - **Στάδιο B_1.** Ετερόπλευρος όγκος, <1,5 εκ. (Σχήμα 14).
  - **Στάδιο B_2.** Όγκος >1,5 εκ. ή αμφοτερόπλευρος όγκος (Σχήμα 15).

(Όγκοι Α και Β σταδίου είναι περιορισμένοι στον αδένα και δεν εμπλέκουν περιπροστατικούς ιστούς ή λεμφαδένες).

- **Στάδιο C:** Κλινικά ψηλαφητός όγκος που εκτείνεται πέραν του αδένα.
  - **Στάδιο C_1.** Επέκταση μόνο στο περιπροστατικό λιπώδη ιστό (Σχήμα 16).
  - **Στάδιο C_2.** Επέκταση στις σπερματοδόχους κύστεις.
- **Στάδιο D:** Απομακρυσμένες μεταστάσεις.
  - **Στάδιο D_1.** Πυελικοί λεμφαδένες.
  - **Στάδιο D_2.** Άλλα όργανα.

Το σύστημα σταδιοποίησης TNM (Tumor, Node, Metastasis) για τον καρκίνο του προστάτη επινοήθηκε αρχικά από την Union Internationale Contre le Cancer (UICC)[86], έχει τροποποιηθεί αρκετές φορές και την τελευταία δεκαετία τυγχάνει ευρύτερης αποδοχής.

Τ Πρωτογενής όγκος

- Στάδιο T_X: Μη εκτιμήσιμος όγκος.
- Στάδιο T_0: Μη ανεύρεση του όγκου.
- Στάδιο T_1: Όγκος μη ψηλαφητός ούτε ορατός απεικονιστικά.
  - T_{1a}: Τυχαία ιστολογική ανίχνευση σε <5% του ιστού εκτομής (Σχήμα 11).
  - T_{1b}: Τυχαία ιστολογική ανίχνευση σε >5% του ιστού εκτομής (Σχήμα 12,13).
  - T_{1c}: Όγκος που ανιχνεύεται με βιοψία λεπτής βελόνης (π.χ. σε αυξημένα επίπεδα PSA).
- ΣτάδιοT_2: Όγκος περιορισμένος στον προστάτη[*1].
  - T_{2a}: Όγκος που αφορά το μισό του ενός λοβού ή λιγότερο (Σχήμα 14).
  - T_{2b}: Όγκος που αφορά περισσότερο του ενός λοβού, αλλά χωρίς να επεκτείνεται και στους δυο λοβούς.
  - T_{2c}: Όγκος που επεκτείνεται και στους δυο λοβούς (Σχήμα 15).
- Στάδιο T_3: Όγκος που επεκτείνεται στην προστατική κάψα[*2].
  - T_{3a}: Επέκταση εξωκαψική, μονόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη (Σχήμα 16).
  - T_{3b}: Διήθηση σπερματοδόχων κύστεων.
- Στάδιο T_4: Όγκος που είναι προσκολλημένος ή επέκταση του όγκου σε γειτονικά όργανα, εκτός των σπερματοδόχων κύστεων: αυχένα κύστης, έξω σφιγκτήρα, ορθό, ανελκτήρα ορθού ή το πυελικό τοίχωμα.

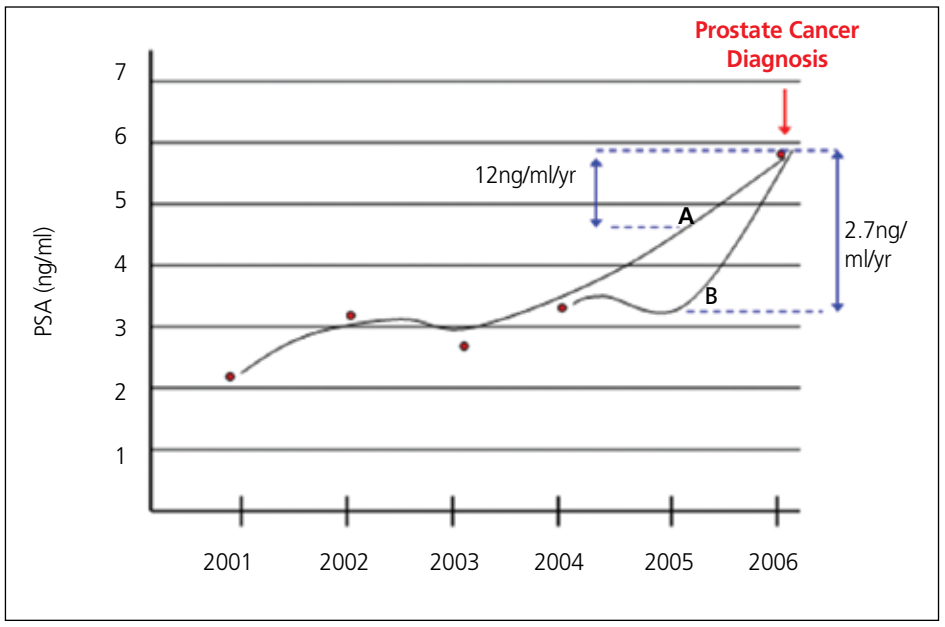
Ν Επιχώριοι λεμφαδένες[*3]

- N_X: Μη εκτιμήσιμοι.
- N_0: Απουσία μετάστασης στους επιχώριους λεμφαδένες.
- N_1: Μετάσταση(εις) σε επιχώριο(ους) λεμφαδένα(ες).

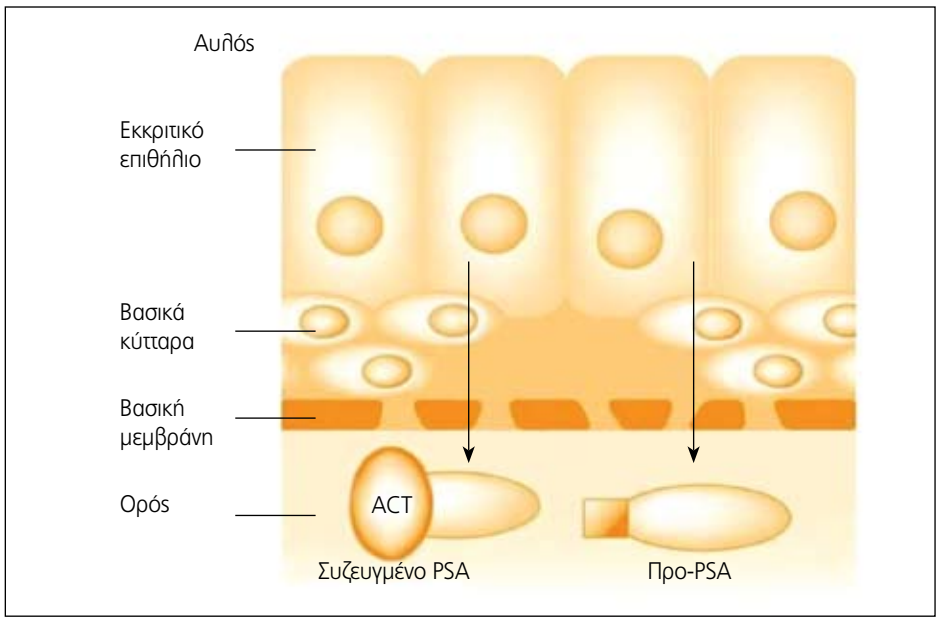
Μ Απομακρυσμένες μεταστάσεις[*4]

- M_X: Μη εκτιμήσιμες μεταστάσεις.
- M_0: Απουσία απομακρυσμένης μετάστασης.
- M_1: Απομακρυσμένη(ες) μετάσταση(εις).
  - M_{1a}: Μη επιχώριος(οι) λεμφαδένας(ες).
  - M_{1b}: Οστική μεταστάση.
  - M_{1c}: Άλλη(ες) εντοπίση(εις).

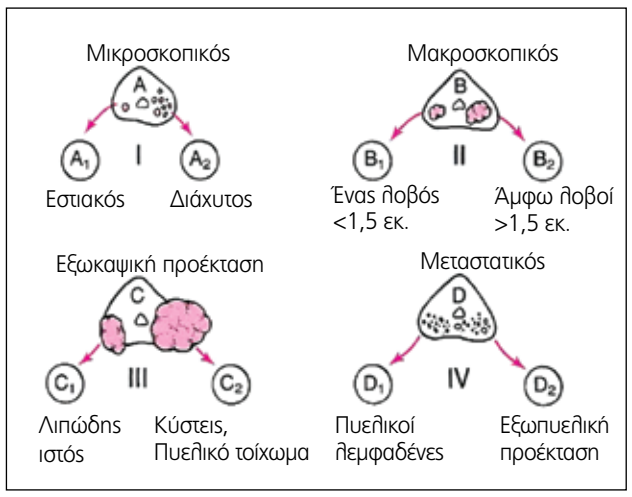
Η σταδιοποίηση της νόσου εξυπηρετεί στην επιλογή θε-



Διάγραμμα 4. *Διάγραμμα υπολογισμού ταχύτητας του PSA χωρίς προϋπάρχουσα μέτρηση.*



Σχήμα 9. *Ο μεταβολισμός του PSA στο αδενοκαρκίνωμα.*



Σχήμα 10. *Απεικόνιση του συστήματος Whitmore-Jewett.*

ραπευτικής αντιμετώπισης. Ασθενής με εντοπισμένη νόσο στον αδένα θα ωφεληθεί από τη ριζική προστατεκτομή, μια επέμβαση που δυνητικά θα επιφέρει ίαση. Επέκταση πέραν του αδένα κατευθύνει στην επιλογή εναλλακτικής θεραπείας. Το στάδιο της νόσου επηρεάζει επίσης την πρόγνωση του ασθενή. Ασθενείς με εντοπισμένη νόσο έχουν προσδόκιμο 5-ετούς επιβίωσης περίπου 94%, ενώ ασθενείς με εξωκαψική προέκταση <70%. Είναι άρα ζωτικής σημασίας η ακριβής σταδιοποίηση της νόσου σε σχέση με την κάψα του αδένα.

Η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Ουρολογίας (EAU)[87] συνέταξε πρόσφατα κατευθυντήριες γραμμές για τη διάγνωση και σταδιοποίηση του καρκίνου του προστάτη.

1. Παθολογική δακτυλική εξέταση ή αυξημένα επίπεδα PSA ίσως να υποδηλώνουν καρκίνο του προστάτη (CaP). Τα ακριβή διαχωριστικά όρια τα οποία θεωρούνται σαν φυσιολογική τιμή του PSA δεν έχουν ακόμα καθοριστεί, αλλά τιμές <2,5-3ng/ml χρησιμοποιούνται συχνά για τους νεότερους άντρες (σύσταση κατηγορίας C)[*5].
2. Η διάγνωση του CaP βασίζεται στη παθολογοανατομική (ή κυτταρολογική) επιβεβαίωση (σύσταση κατηγορίας B). Βιοψία και επιπλέον διερεύνηση για σταδιοποίηση ενδείκνυται μόνο αν επηρεάσει την περαιτέρω αντιμετώπιση του ασθενή (σύσταση κατηγορίας C).
3. Το διορθικό υπερηχογράφημα και οι κατευθυνόμενες βιοψίες συνιστάται σαν μέθοδος στις περισσότερες περιπτώσεις με υποψία CaP. Συστήνεται να λαμβάνονται το λιγότερο 6-10 πλάγιες κατευθυνόμενες βιοψίες με βελόνη και περισσότερες βιοψίες σε μεγάλους αδένες (σύσταση κατηγορίας B)[*6].
   - Βιοψία της μεταβατικής ζώνης δεν συνιστάται την πρώτη φορά, λόγω της μικρής πιθανότητας παρουσίας καρκίνου (σύσταση κατηγορίας C).
   - Επανάληψη της βιοψίας συνιστάται σε περιπτώσεις επίμονης ένδειξης (παθολογική δακτυλική εξέταση, αυξημένα επίπεδα PSA ή ιστολογικά ευρήματα ύποπτα για κακοήθεια στην πρώτη βιοψία) καρκίνου του προστάτη (σύσταση κατηγορίας B).
   - Γενικά, σύσταση για επιπλέον βιοψίες (>/=3) δεν έχει καθοριστεί και η απόφαση πρέπει να λαμβάνεται εξατομικευμένα για κάθε ασθενή (σύσταση κατηγορίας C).
4. Διορθική περιπροστατική έκχυση με ένα τοπικό αναισθητικό πρέπει να γίνεται στους ασθενείς για αναλγησία,, όταν υποβάλλονται σε βιοψία του προστάτη (σύσταση κατηγορίας A)[*7].
5. Η τοπική σταδιοποίηση (T στάδιο) του CaP βασίζεται στα ευρήματα της δακτυλικής εξέτασης και πιθανά της MRI. Επιπλέον, πληροφορίες παρέχονται από την εντόπιση των θετικών βιοψιών του προστάτη, τη διαφοροποίηση (grade) του όγκου και τα επίπεδα PSA (σύσταση κατηγορίας C).
6. Η κατάσταση των λεμφαδένων (N στάδιο) είναι σημαντική όταν σκοπός της θεραπείας είναι η ίαση. Ασθενείς με στάδιο T_2 ή λιγότερο, PSA<20ng/ml και Gleason score 6 ή μικρότερο, έχουν λιγότερο από 10% πιθανότητα να έχουν λεμφαδενικές μεταστάσεις και δεν είναι απαραίτητο να γίνει αξιολόγηση. Η ακριβής σταδιοποίηση των λεμφαδένων μπορεί να προσδιοριστεί μόνο με αμφοτερόπλευρο λεμφαδενικό καθαρισμό της πυέλου (σύσταση κατηγορίας B).
7. Ο καλύτερος τρόπος για την εξακρίβωση οστικών μεταστάσεων (M στάδιο) είναι το σπινθηρογράφημα των οστών. Αυτό ίσως δεν ενδείκνυται για ασυμπτωματικούς ασθενείς με επίπεδα PSA <20 ng/ml και με καλή ή μέτρια διαφοροποίηση του όγκου (σύσταση κατηγορίας B).

Οι κατευθυντήριες γραμμές, γενικά, οριοθετούνται με βάση τρία (3) επίπεδα ανοχής. Η καθιερωμένη αντιμετώπιση φέρει τον ελάχιστο βαθμό ανοχής, η προτεινόμενη αντιμετώπιση φέρει μέτριου βαθμού ανοχή, ως προς την αποτελεσματικότητα της εφαρμογής της και η αντιμετώπιση επιλογής φέρει το μεγαλύτερο βαθμό ανοχής.

Συνδυασμός των κλινικών παραμέτρων για την πρόβλεψη παθολογικού σταδίου

Η μεμονωμένη χρήση μιας παραμέτρου για την πρόβλεψη του σταδίου και την πρόγνωση της νόσου περιορίζει την προγνωστική της αξία. Η ακρίβεια της σταδιοποίησης του όγκου βελτιώνεται σημαντικά όταν συνδυαστούν οι παράμετροι της τοπικής έκτασης του όγκου (T στάδιο), των επιπέδων του PSA και ο βαθμός διαφοροποίησης κατά Gleason σε δείγμα βιοψίας[88-90]. Έχουν δημιουργηθεί πίνακες πιθανοτήτων που βασίζονται σε προεγχειρητική κλινική σταδιοποίηση, στα επίπεδα του PSA και στο βαθμό Gleason, από μεγάλο αριθμό ασθενών που υπεβλήθησαν σε ριζική προστατεκτομή και στους οποίους υπήρχε ακριβής παθολογική σταδιοποίηση[88]. Οι αριθμοί εντός των διαγραμμάτων αντιπροσωπεύουν την εκατοστιαία πιθανότητα για το εκάστοτε οριστικό παθολογικό στάδιο που προκύπτει από την αναδρομική λογιστική ανάλυση του συνδυασμού των τριών παραμέτρων. Οι παύλες αντιπροσωπεύουν κατηγορίες πληροφοριών για τις οποίες δεν υπάρχει ικανός αριθμός στοιχείων για τον υπολογισμό πιθανότητας. Η μέθοδος αυτή είναι χρήσιμη στη συμβουλευτική διαδικασία νεοδιαγνωσθέντων ασθενών με καρκίνο του προστάτη αναφορικά με τις θεραπευτικές τους επιλογές και την πιθανότητα ίασης, γνωρίζοντας ότι ασθενείς με νόσο χαμηλής διαφοροποίησης, περιορισμένη στον αδένα, δεν επωφελούνται από ριζική προστατεκτομή λόγω των μικρομεταστάσεων που συμβαίνουν νωρίς στην έκβασή της.

Αναπτυσσόμενες τεχνικές αξιολόγησης του καρκίνου του προστάτη

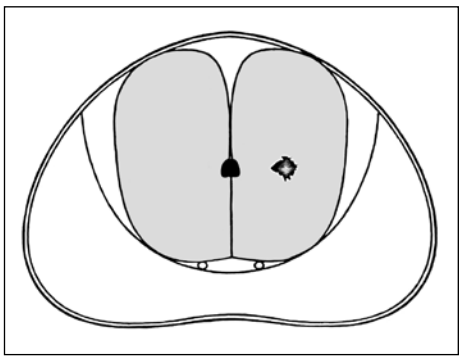
Ορμονικοί υποδοχείς

Είναι ευρύτερα αναγνωρισμένη η προγνωστική αξία των οιστρογονικών υποδοχέων στον καρκίνο του μαστού και ο αντίκτυπος που έχουν στην αντιμετώπιση της νόσου. Στον καρκίνο του προστάτη, οι τελευταίες έρευνες επικεντρώνονται στους ανδρογονικούς υποδοχείς και στη σχέση τους με κλινικά επιθετική νόσο[91]. Η προγνωστική τους αξία δεν έχει καθοριστεί ακόμα, αλλά γεγονός παραμένει ότι απουσία των υποδοχέων σχετίζεται με μη ανταπόκριση σε αντιανδρογονική θεραπεία και με όγκους υψηλού σταδίου και κακής διαφοροποίησης. Οι μελέτες εστιάζουν σε ασθενείς με συμπτωματική μεταστατική νόσο και σε ηλικιωμένους ασθενείς στους οποίους αντενδείκνυται η χειρουργική επέμβαση. Ερευνητικά μοντέλα περιλαμβάνουν τη χρήση ανδρογονικού αποκλεισμού προ της ριζικής προστατεκτομής. Επίσης, υπό διερεύνηση βρίσκεται η σχέση μεταξύ της έκφρασης συγκεκριμένων γονιδίων (p53, BCL2) και της κατάστασης των ανδρογονικών υποδοχέων[92]. Ο χαρακτηρισμός του

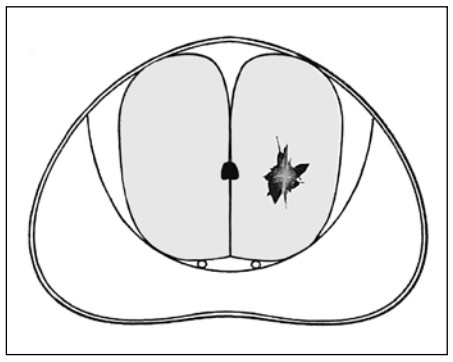
---

*[*1]Ο όγκος που βρίσκεται σε έναν ή και στους δύο λοβούς με βιοψία λεπτής βελόνης, αλλά δεν ψηλαφάται ή δεν απεικονίζεται, ταξινομείται σαν T_{1c}.*
*[*2]Η διήθηση προς την κορυφή του προστάτη ή η διήθηση εκ των έσω της προστατικής κάψας (χωρίς επέκταση εκτός αυτής), ταξινομείται σαν T_2 και όχι T_3.*
*[*3]Οι επιχώριοι λεμφαδένες της ελάσσονος πυέλου είναι ουσιαστικά οι λεμφαδένες που βρίσκονται κάτω από τη διακλάδωση των κοινών λαγόνιων αρτηριών.*
*[*4]Όταν εντοπίζονται περισσότερες από μια εστίες μετάστασης χρησιμοποιείται το πιο προχωρημένο στάδιο.*

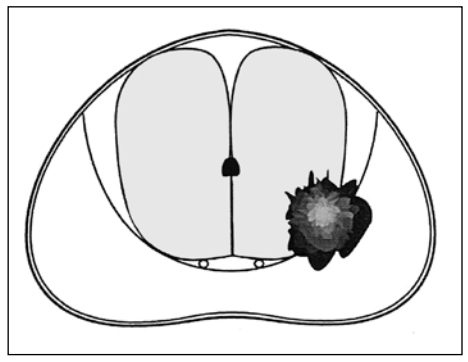
*[*5]Σύσταση κατηγορίας C: Ορίζεται ως η αντιμετώπιση επιλογής όταν, 1: η αποτελεσματικότητα συναφών μεθόδων δεν είναι επαρκώς τεκμηριωμένη ώστε να επιτρέπεται η λήψη ορθολογικών αποφάσεων, και 2: υπάρχει διχογνωμία ή διφορούμενη άποψη για την εκλογή της συγκεκριμένης μεθόδου.*
*[*6]Σύσταση κατηγορίας B: Ορίζεται ως η προτεινόμενη αντιμετώπιση όταν, 1: η αποτελεσματικότητα συναφών μεθόδων είναι επαρκώς τεκμηριωμένη ώστε να επιτρέπεται η λήψη ορθολογικών αποφάσεων, και 2: υπάρχει γενική παραδοχή, αλλά όχι απόλυτη, στην εκλογή της συγκεκριμένης μεθόδου.*
*[*7]Σύσταση κατηγορίας A: Ορίζεται ως η καθιερωμένη αντιμετώπιση όταν, 1: η αποτελεσματικότητα συναφών μεθόδων είναι επαρκώς τεκμηριωμένη ώστε να επιτρέπεται η λήψη ορθολογικών αποφάσεων, και 2: υπάρχει γενική ομοφωνία στην εκλογή της συγκεκριμένης μεθόδου.*



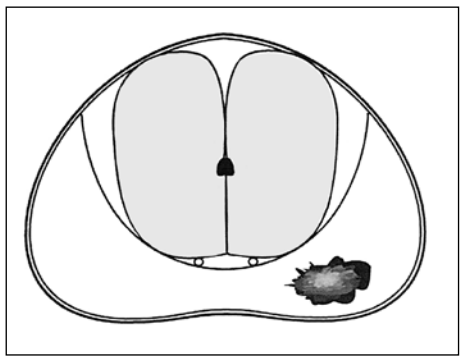
Σχήμα 11. *Όγκος A_1 ή T_{1a}.*



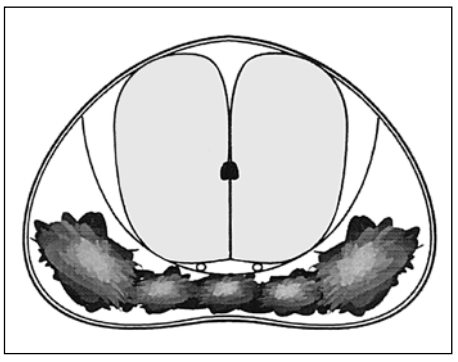
Σχήμα 12. *Όγκος A_2 ή T_{1b} στη μεταβατική ζώνη.*



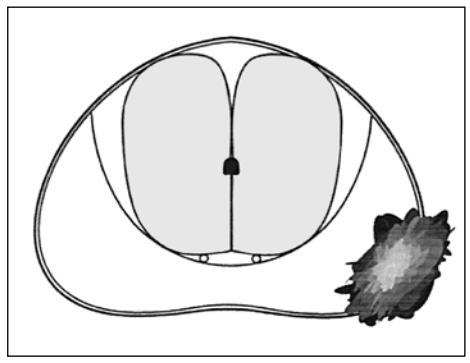
Σχήμα 13. *Όγκος A_2 ή T_{1b} μεταβατικής/περιφερικής ζώνης.*



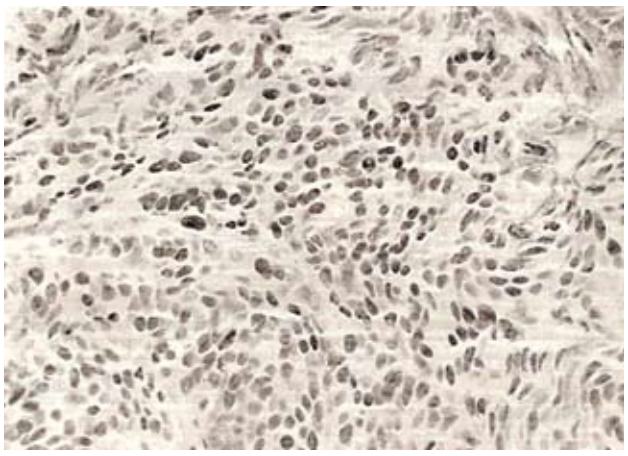
Σχήμα 14. *Όγκος B_1 ή T_{2a}.*



Σχήμα 15. *Όγκος B_2 ή T_{2c}.*



Σχήμα 16. *Όγκος C_1 ή T_{3a}.*



Εικόνα 19. *Υψηλού βαθμού αδενοκαρκίνωμα όπου διακρίνεται η διάχυτη, έντονη ανοσοαντίδραση για το προϊόν του p53. Οι νεοπλαστικοί, θετικοί πυρήνες χρωματίζονται σκούρο καφέ, ενώ τα καλοήθη στοιχεία ανοιχτό πράσινο (Χρήση μονοκλωνικού αντισώματος αντι- p53 DO-1).*

ρόλου των ανδρογονικών υποδοχέων στον καρκίνο του προστάτη στοχεύει να διευκρινίσει την αλληλουχία των γεγονότων που συμβάλλουν στην εξέλιξη της νόσου και να αξιολογήσει το βαθμό της προγνωστικής ανεξαρτησίας των υποδοχέων.

Βιοχημικοί παράγοντες

Η πρόδρομη μορφή του PSA, pPSA, μπορεί να μετρηθεί στον ορό και δείχνει ελπιδοφόρα ικανότητα στο διαχωρισμό καλοήθους νόσου από νεοπλασία[67,93-95]. Το pPSA περιέχει μια αρχική αλληλουχία 7 αμινοξέων που καταλύεται από την hK2 για να προκύψει το ελεύθερο PSA[96,97]. Πρόσφατη μελέτη αναφέρει παρόμοια ειδικότητα για τον καρκίνο του προστάτη μεταξύ pPSA και free PSA[98].

Η καλλικρεΐνη 2 (hK2) ανήκει στην ίδια οικογένεια σεριν-πρωτεασών με το PSA, με το οποίο μοιράζονται χημική ομολογία κοντά στο 80%[99]. Η έκφραση της hK2 έχει το πλεονέκτημα ότι αυξάνεται εκθετικά σε περιπτώσεις οζώδους υπερπλασίας που επιπλέκονται από καρκίνο και λεμφαδενικές μεταστάσεις[100] και ακολουθεί την ίδια πορεία όταν καλώς διαφοροποιημένα καρκινώματα μεταπίπτουν σε χαμηλή διαφοροποίηση, ποιότητα που δεν έχει παρουσιάσει το PSA[101]. Επιπλέον, φαίνεται να σχετίζεται θετικά και με το στάδιο της νόσου[102-104]. Η hK2 φαίνεται να μπορεί να χρησιμοποιηθεί επικουρικά με το PSA, αλλά υπάρχει η ανάγκη επιβεβαίωσης από πολυκεντρική μελέτη.

Αρκετοί αυξητικοί παράγοντες έχουν ερευνηθεί για την πιθανή σχέση τους με το αδενοκαρκίνωμα του προστάτη. Ο παράγοντας EGF και ο υποδοχέας του βρέθηκε σε ιδιαίτερα αυξημένα επίπεδα σε υλικό καρκίνου μετά προστατεκτομή, καθώς και σε μικρότερα επίπεδα σε χαμηλής από ότι σε υψηλής διαφοροποίησης όγκους[105]. Ο παράγοντας IGF-1 έχει συσχετιστεί με αυξημένη επίπτωση καρκίνου του προστάτη όταν ανευρίσκεται σε υψηλές συγκεντρώσεις στον ορό[106,107].

Αντικείμενο ερευνών αποτελούν και ένζυμα που συνεισφέρουν στο μεταβολισμό του κυττάρου. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι αναφορές για την τρανσφεράση της γλουταθειόνης και την τελομεράση. Η τρανσφεράση της γλουταθειόνης προστατεύει το κύτταρο από οξειδωτική βλάβη. Βρίσκεται σε χαμηλά επίπεδα στον προστατικό καρκίνο λόγω υπερμεθυλίωσης της καταλυτικής της περιοχής, γεγονός που έχει καταμετρηθεί ποσοτικά σε κύτταρα αδενοκαρκινώματος, ούρων, ορού και σπερματικού υγρού με τη χρήση PCR. Εικάζεται ότι μπορεί να διαφοροποιήσει ανάμεσα σε οζώδη υπερπλασία και νεοπλασία[108-110]. Η τελομεράση ανιχνεύεται μέσω της δραστηριότητάς της στην πλειοψηφία των νεοπλασμάτων και καθόλου σε καλοήθεις ιστούς[111]. Βελτιωμένες μέθοδοι ανίχνευσης θα καταστήσουν δυνατή την εκμετάλλευση αυτού του δείκτη στην πρώιμη διάγνωση του καρκίνου από δείγματα ιστού ή ούρων.

Η σημασία του γονιδιώματος

Ποσοτικές αναλύσεις επί του DNA καρκινικών κυττάρων του προστάτη αναδεικνύουν συσχέτιση μεταξύ της ποσότητας του DNA και της προγνωστικής του αξίας. Διπλοειδικοί όγκοι φέρουν καλύτερη πρόγνωση από ανευπλοειδείς όγκους[112-115]. Ο καθορισμός αυτός από την αρχική βιοψία είναι πιθανόν να αποτελεί έναν αξιόλογο προγνωστικό δείκτη. Η ανάλυση των επιμέρους γονιδιακών στοιχείων μπορεί στο μέλλον να προσφέρει επιπλέον διαγνωστικούς και προγνωστικούς δείκτες. Αξίζει να αναφερθούμε στο κατασταλτικό ογκογονίδιο p53, το «φύλακα του γονιδιώματος», που ανευρίσκεται μεταλλαγμένο σε ποσοστό μέχρι και 42% με τη χρήση PCR[116] (Εικόνα 19) και στο χρωμόσωμα 8, όπου η απώλεια του επιτόπου 8p22 σε συνδυασμό με την υπερέκφραση του επιτόπου 8q24(C-myc) σχετίζεται με ανάπτυξη του όγκου σε ασθενείς με στάδιο $pT_2N_0M_0$, $pT_3N_0M_0$, and $pT_{2-3}N_{1-3}M_0$[117].

Βιβλιογραφία

48. Walsh, Retik, Vaughan, Wein. Campbell's Urology, 8th Ed., Vol.4, 2002; 88:3055-3073.
49. Diamandis EP, Yousef GM, Luo I, et al. The human kallikrein gene family: I mplications in carcinogenesis. Trends Endocrin Metab 2000; 11:54.
50. Lilja H, Piironen TP, Rittenhouse HG, et al. Value of molecular forms of prostate specific antigen and related kallikrein, hK2, in diagnosis and staging of prostate cancer. Comprehensive textbook of Genitourinary Oncology, 2nd Ed. Philadelphia, Lippincott, Williams, Wilkins, 2000, 638-650.
51. Lilja H, Christensson A, Dahlen U, et al. Prostate specific antigen in human serum occurs predominantly in complex with alpha1-antichymotrypsin. Clin Chem 1991; 37:1618.
52. Stenman UH, Hakama M, Knekt P, et al. Serum concentrations of PSA and its complex with alpha1-antichymotrypsin before diagnosis of prostate cancer. Lancet 1994; 344:1594-1598.
53. Wang M, Kuriyama M, Papsidero L, Loor R, Valenzuela L, Murphy G, Chu T. Prostate antigen of human cancer patients. Methods in cancer research (Busch, Yeoman), 1982, Academic Press, New York, 179-197.
54. Yuan J, Coplen D, Petros J, Figenshau R, et al. Effects of rectal examination, prostatic massage, ultrasonography and needle biopsy on serum PSA levels. J Urol 1992; 147: 810-814.
55. Oesterling J, Bergstrahl E. PSA following prostate biopsy and transurethral resection of the prostate:Length of time necessary to achieve a stable value. J Urol 1991; 145: 251A.
56. Oesterling JE, Martin SK, Bergstrahl E, Lowe FC. The use of PSA in staging patients with newly diagnosed prostate cancer. JAMA 1993; 269:57-60.
57. Oesterling JE. Age-specific reference ranges for PSA. JAMA 1994; 271:746-747.
58. Oesterling JE, Cooner WH, Jacobsen SJ, et al. Influence of patient age on serum PSA concentration. Urol Clin North Am 1993; 20:671-680.
59. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, et al. Serum PSA in a community based population of healthy men: Establishment of age specific reference ranges. JAMA 1993; 270:860-864.
60. Myrtle J, Kimley P, Ivor L, Bruni J. Clinical utility of PSA in the management of prostate cancer. 1986, Adv Cancer Diagn Hybritech, Inc.
61. Benson MC, Whang IS, Cooner WH, et al. PSA density: A means of distinguishing BPH and prostate cancer. J Urol 1992; 147:815-816.
62. Cooner WH, Mosley B, Rutherford C, et al. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. J Urol 1990; 143:75-83.
63. Chrisrie DRH, Spry NA, Marshall S, Lamb DS. Prostate irradiation does not affect the serum prostatic acid phosphatase level. Clin Oncol 1991; 3:262-264.
64. Lilja H. Significance of different molecular forms of serum PSA: the free, non-complexed form of PSA versus that complexed to alpha1-antichymotrypsin. Urol Clin North Am 1993; 20:681.
65. Leinonen J, Lovgren T, Vornanen T, Stenman UH. Double-label time-resolved immunofluorometric assay of prostate specific antigen and of its complex with alpha1-antichymotrypsin. Clin Chem 1993; 39:2098-2103.
66. Christensson A, Bjork T, Nilsson O, et al. Serum PSA complexed to alpha1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. J Urol 1993; 150:100.
67. Mikolajczyk SD, Millar LS, Wang TJ, et al. A precursor form of PSA is more highly elevated in prostate cancer compared with benign transition zone prostate tissue. Canc Res 2000a; 60:756.
68. Mikolajczyk SD, Millar LS, Wang TJ, et al. "BPSA", a specific molecular form of free PSA, is found predominantly in the transition zone of patients with nodular benign prostatic hyperplasia. Urology 2000b; 55:41.
69. 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.
70. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al. Use of the percentage of free PSA to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: A prospective multicenter clinical trial. JAMA 1998; 279:1542.
71. Brawer MK, Cheli CD, Neaman IE, et al: Complexed PSA provides significant enhancement of specificity compared with total PSA for detecting prostate cancer. J Urol 2000; 163:1476.
72. Fillela X, Alcover J, Molina R, et al. Measurement of complexed PSA in the differential diagnosis between prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. Prostate 2000; 42:181.
73. Stamey TA, Yemoto C. Examination of 3 molecular forms of serum PSA for distinguishing negative from positive biopsy: Relationship to transition zone volume. J Urol 2000b; 163:119.
74. Rifkin M, Zerhouni E, Gatsonis C, et al. Comparison of magnetic resonanve imaging and ultrasonography in staging early prostate cancer. Results of a multi-institutional cooperative trial. N Eng J Med 1990; 323:621-626.
75. Carter HB, Pearson JD. PSA velocity for the diagnosis of early prostate cancer: A new concept. Urol Clin North Am 1993; 20:665-670.
76. Narayan P, Tewari A, Konety B. Prostate cancer, Part 1: Diagnosis and Staging. Hospital Physician 1996; 32:10-24.
77. Carter HB, Pearson JD, Metter JE, et al. Longitudinal evaluation of PSA levels in men with and without prostate disease. JAMA 1992b; 267:2215.
78. Carter HB, Pearson JD, Morell CH, et al. What is the shortest time interval over which PSA velocity should be measured? J Urol 1995a; 153419A.
79. Kadmon D, Weinberg AD, Williams RH, et al. Pitfalls in interpreting PSA velocity. J Urol 1996; 155: 1655.
80. Smith DS, Catalona WJ. Rate of change in serum PSA level as a method for prostate cancer detection. J Urol 1994; 152:1163.
81. Carter HB, Pearson JD, Morell CH, et al. Estimation of prostatic growth using serial PSA measurements in men with and without prostate disease. Cancer Res 1992a; 52:3323.
82. Carter HB, Pearson JD, Waclawiw Z, et al. PSA variability in men without prostatic cancer: The effect of sampling interval and number of repeat measurements on PSA velocity. Urology 1995b; 45:591.
83. D'Amico AV, Moul JW, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen MH. Surrogate end point for prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. J Natl Cancer Inst 2003; 95:1376-1383.
84. D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. N Engl J Med 2004; 351:125-135.
85. Mettlin C, Jones G, Averette H, Gusberg S, Murphy G. Defining and updating the American Cancer Society guidelines for cancer-related checkup: Prostate and endometrial cancers. CA Cancer J Clin1993; 43:42-46.
86. Beahrs OH, Henson DE, Hunter RVP, Kennedy BJ. Manual for staging cancer, 4th Ed.1992, JB Lippincott, Philadelphia, 181-183.
87. EAU Guidelines, 2006 Edition.
88. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, et al. Combination of PSA, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A

multi-institutional update. JAMA 1997; 227:1445-1451.
89. Humphry PA, Walther PJ, Currin SM, Vollmer RT. Histologic grade, DNA ploidy and intraglandular tumor extent as indicators of tumor progression of clinical stage B prostate carcinoma. Am J Surg Path 1991; 15:1165.
90. Bluestein DL, Bostwick DG, BBergstralh EJ, Oesterling JE. Eliminating the need for bilateral pelvic lymphadenectomy in select patients with prostate cancer. J Urol 1994; 151:1315.
91. Sadi MV, Walsh PC, Barrack ER. Immunohistochemical study of androgen receptors in metastatic prostate cancer. Cancer 1991; 67:3057-3064.
92. Collembell M, Symmans F, Gil S. Detection of the apoptosis-suppressing oncoprotein bcl-2 in hormone refractory human prostate cancers. Am J Pathol 1993; 143:390-400.
93. Mikolajczyk SD, Grauer LS, Millar LS, et al. A precursor form of PSA (pPSA) is a component of the free PSA in prostate cancer serum. Urology 1997; 50:710-714.
94. Mikolajczyk SD, Marker KM, Millar LS, et al. A truncated precursor form of prostate-specific antigen is a more specific serum marker of prostate cancer. Cancer Res 2001; 61:6958-6963.
95. Peter J, Unverzagt C, Krogh TN, et al. 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.
96. Takayama TK, Fujikawa K, Davie EW. Characterization of the precursor of prostate-specific antigen. Activation by trypsin and by human glandular kallikrein. J Biol Chem 1997; 272:21582-1588.
97. Rittenhouse HG, Finlay JA, Mikolajczyk SD, et al. Human Kallikrein 2 (hK2) and prostate-specific antigen (PSA): two closely related, but distinct, kallikreins in the prostate. Crit Rev Clin Lab Sci 1998; 35:275-368.
98. Catalona WJ, Bartsch G, Rittenhouse HG, et al. Serum pro prostate specific antigen improves cancer detection compared to free and complexed prostate specific antigen in men with prostate specific antigen 2 to 4ng/mL. J Urol. 2003; 170:2181-2185.
99. Young CY, Andrews PE, Montgomery BT, et al. Tissue-specific and hormonal regulation of human prostate-specific glandular kallikrein. Biochemistry 1992; 31:818-824.
100. Darson MF, Pacelli A, Roche P, et al. Human glandular kallikrein 2 expression in prostate adenocarcinoma and lymph node metastases. Urology 1999; 53:939-944.
101. Tremblay RR, Deperthes D, Tetu B, et al. 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.
102. Haese A, Graefen M, Becker C, et al. The role of human glandular kallikrein 2 for prediction of pathologically organ confined prostate cancer. Prostate 2003; 54:181-186.
103. Haese A, Graefen M, Steuber T, et al. Human glandular kallikrein 2 levels in serum for discrimination of pathologically organ-confined from locally-advanced prostate cancer in total PSA-levels below 10ng/mL. Prostate 2001; 49:101-109.
104. Haese A, Becker C, Noldus J, et al. Human glandular kallikrein 2: a potential serum marker for predicting the organ confined versus non-organ confined growth of prostate cancer. J Urol 2000; 163:1491-1497.
105. Ware JL. Prostate cancer progression. Implications of histopathology. Am J Path 1994; 145:983-993.
106. Renehan AG, Zwahlen MZ, Minder C, et al. Insulin-like growth factor (IGF)-1, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. Lancet 2004; 363:1346-1353.
107. Wolk A. The growth hormone and insulin-like growth factor 1 axis, and cancer. Lancet 2004; 363:1336-1337.
108. Tricoli JV, Schoenfeldt M, Conley BA. Detection of prostate cancer and predicitng progression: current and future diagnostic markers. Clin Cancer Res. 2004; 10:3943-3953.
109. Nakayama M, Gonzalgo ML, Yegnasubramanian S, Lin X, De Marzo AM, Nelson WG. GSTP1 CpG island hypermethylation as a molecular biomarker for prostate cancer. J Cell Biochem 2004; 91:540-552.
110. Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB. Prostate cancer. N Engl J Med 2003; 349:366-381.
111. Sommerfeld HJ, Meeker AK, Piatyszek MA, Bova GS, Shay JW, Coffey DS. Telomerase activity: a prevalent marker of malignant human prostate tissue. Cancer Res 1996; 56:218-222.
112. Foster CH, McLoughlin J, Bashir I, Abel PD. Markers of the metastatic phenotype in prostate cancer. Hum Pathol 1992; 23:381-394.
113. Montgomery BT, Nativ O, Blute M, et al. Stage B prostatic adenocarcinoma: Flow cytometric nuclear DNA ploidy analysis. Arch Surg 1990; 125:327-331.
114. Peters-Gee JM, Miles BJ, Cerny JC, et al. Prognostic significance of DNA quantification in stage D1 prostatic carcinoma with the use of image analysis. Cancer 1992; 70:1159-1165.
115. Winkler, Rainwater, Myers, et al. Stage D1 prostatic adenocarcinoma: Significance of DNA ploidy patterns studied by flow cytometry. Mayo Clinic Proc 1988; 63:103-112.
116. Chi SG, White RW, Meyers F, et al. p53 in prostate cancer: Frequent expressed
transition mutations. J Natl Canc Inst 1994; 86:926-933.
117. Tsuchiya N, Slezak JM, Lieber MM, Bergstralh EJ, Jenkins RB. Clinical significance of alterations of chromosome 8 detected by fluorescence in situ hybridization analysis in pathologic organ-confined prostate cancer. Genes Chromosomes Cancer 2002; 34:363-371.