



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΣ-ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ  
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ**

**«Επικύρωση της χρησιμότητας των νεότερων παραμέτρων  
του PSA ορού για την ανίχνευση του καρκίνου του προστάτη.  
Συσχέτιση με ιστολογικές διαγνώσεις»**

**ΑΓΓΕΛΙΚΗ Χ. ΒΛΑΧΑΚΗ**  
ΓΕΝΙΚΟΣ ΙΑΤΡΟΣ

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2018**









**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΣ-ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ  
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ**

**«Επικύρωση της χρησιμότητας των νεότερων παραμέτρων  
του PSA ορού για την ανίχνευση του καρκίνου του προστάτη.  
Συσχέτιση με ιστολογικές διαγνώσεις»**

**ΑΓΓΕΛΙΚΗ Χ. ΒΛΑΧΑΚΗ**  
ΓΕΝΙΚΟΣ ΙΑΤΡΟΣ

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2018**



«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)»



**Ημερομηνία αίτησης της κ. Βλαχάκη Αγγελικής:** 15-6-2012

**Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:** 740<sup>α</sup>/3-7-2012

**Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:**

Επιβλέπων

Πέσχος Δημήτριος, Επίκουρος Καθηγητής Φυσιολογίας με έμφαση στην Κυτταρική Φυσιολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Μέλη

Μπατιστάτου Άννα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Μπαλτογιάννης Δημήτριος, Επίκουρος Καθηγητής Ουρολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

**Ημερομηνία ορισμού θέματος:** 31-10-2012

*«Επικύρωση της χρησιμότητας των νεότερων παραμέτρων του PSA ορού για την ανίχνευση του καρκίνου του προστάτη. Συσχέτιση με ιστολογικές διαγνώσεις»*

**ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ** 794<sup>α</sup>/31-1-2017

|                                |                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ευαγγέλου Άγγελος</b>       | ομότιμος Καθηγητής Φυσιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.                                                                                                                 |
| <b>Μπατιστάτου Άννα</b>        | Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.                                                                                                               |
| <b>Βεζυράκη Πατρόνα</b>        | Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Φυσιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.                                                                                                            |
| <b>Γιαννάκης Δημήτριος</b>     | Αναπληρωτής Καθηγητής Ουρολογίας επί του Επιστημονικού Πεδίου της Φυσιοπαθολογίας του Ουροποιητικού Συστήματος και της Ενδοσκοπικής Ουρολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. |
| <b>Μπαλτογιάννης Δημήτριος</b> | Αναπληρωτής Καθηγητής Ουρολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.                                                                                                               |
| <b>Πέσχος Δημήτριος</b>        | Αναπληρωτής Καθηγητής Φυσιολογίας με έμφαση στην Κυτταρική Φυσιολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.                                                                          |
| <b>Ντουνούση Ευαγγελία</b>     | Επίκουρη Καθηγήτρια Νεφρολογίας με έμφαση στις Μεταμοσχεύσεις του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων                                                                                   |

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 2-4-2018

**ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**Μηνάς Πασχόπουλος**

Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας



**Η Γραμματέας του Τμήματος**

**ΜΑΡΙΑ ΚΑΠΙΤΟΠΟΥΛΟΥ**



**Στο σύζυγό μου Σταύρο**

**Στους γονείς μου και τον αδελφό μου**



## Πρόλογος

Η παρούσα διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Φυσιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων σε συνεργασία με την Ουρολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων.

Δεδομένου ότι τα τελευταία χρόνια γίνονται πολλές ερευνητικές προσπάθειες για την αξιολόγηση του PSA ως καρκινικού δείκτη αλλά και την πιθανή αξιοποίησή του στο πλαίσιο ενός πολυπαραγοντικού τρόπου προσέγγισης, διάγνωσης και εξέλιξης του καρκίνου του προστάτη, κρίθηκε εύλογο να εκτιμηθεί η εγκυρότητά του. Για το σκοπό αυτό επιλέχθηκε να συσχετιστεί η συγκέντρωση του ολικού PSA και της σχέσης ελεύθερου:ολικού PSA (%fPSA) με τις ιστολογικές διαγνώσεις.

Στο σημείο αυτό αισθάνομαι την υποχρέωση να ευχαριστήσω τον υπεύθυνο της διδακτορικής διατριβής Αναπληρωτή Καθηγητή Φυσιολογίας Δημήτριο Πέσχο για την καθοδήγηση και την συμβολή του στην ολοκλήρωσή της. Παράλληλα ευχαριστώ θερμά για τις συμβουλές τους στο σχεδιασμό και στην εκπόνηση της διδακτορικής διατριβής τα άλλα δύο μέλη της Τριμελούς Επιτροπής, την Καθηγήτρια Παθολογοανατομίας Άννα Μπατιστάτου και τον Αναπληρωτή Καθηγητή Ουρολογίας Δημήτριο Μπαλτογιάννη.

Θερμές ευχαριστίες επίσης και στα μέλη της επταμελούς εξεταστικής επιτροπής: τον Ομότιμο Καθηγητή Φυσιολογίας Άγγελο Ευαγγέλου, την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Φυσιολογίας Πατρώνα Βεζυράκη, τον Καθηγητή Ουρολογίας Δημήτριο Γιαννάκη και την Επίκουρη Καθηγήτρια Νεφρολογίας Ευαγγελία Ντουνούση.

Τέλος ευχαριστώ και το σύζυγό μου Σταύρο Τσαμπαλά, Επιμελητή Ουρολογίας στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων για τη συμπαράστασή του και τις συμβουλές του για την επιτυχή ολοκλήρωση της διατριβής.



# Περιεχόμενα

|                                                                                       |            |
|---------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....</b>                                                           | <b>5</b>   |
| <b>1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....</b>                                                              | <b>5</b>   |
| 1.1 ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ .....                                        | 5          |
| 1.2 ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ (ΚΤΠ).....                                                  | 7          |
| 1.2.1 Επιδημιολογία .....                                                             | 7          |
| 1.2.2 Διαγνωστική μεθοδολογία .....                                                   | 11         |
| 1.2.3 Παθολογοανατομική διάγνωση του καρκίνου του προστάτη.....                       | 21         |
| 1.2.4 Θεραπεία.....                                                                   | 26         |
| 1.3 ΚΑΛΟΗΘΗΣ ΥΠΕΡΤΡΟΦΙΑ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ.....                                             | 31         |
| 1.3.1 Παθολογοανατομία .....                                                          | 32         |
| 1.3.2 Συμπτώματα .....                                                                | 33         |
| 1.3.3 Διάγνωση .....                                                                  | 34         |
| 1.3.4 Θεραπεία.....                                                                   | 36         |
| 1.4 ΠΡΟΣΤΑΤΙΤΙΔΑ.....                                                                 | 40         |
| 1.4.1 Οξεία βακτηριδιακή προστατίτιδα .....                                           | 40         |
| 1.4.2 Χρόνια βακτηριδιακή προστατίτιδα .....                                          | 40         |
| 1.4.3 Χρόνια προστατίτιδα .....                                                       | 41         |
| 1.4.4 Ασυμπτωματική φλεγμονώδης προστατίτιδα.....                                     | 41         |
| 1.4.5 Τύποι προστατίτιδας και PSA.....                                                | 41         |
| <b>2. ΣΚΟΠΟΣ .....</b>                                                                | <b>43</b>  |
| <b>II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....</b>                                                         | <b>45</b>  |
| <b>3. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ .....</b>                                                     | <b>45</b>  |
| 3.1 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ .....                                                                  | 45         |
| 3.2 ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΑ ΚΑΘΟΔΗΓΟΥΜΕΝΗ ΔΙΟΡΘΙΚΗ ΒΙΟΨΙΑ ΠΡΟΣΤΑΤΗ (TRUS- GUIDED BIOPSY) ..... | 45         |
| 3.2.1 Προετοιμασία ασθενούς για βιοψία προστάτη .....                                 | 46         |
| 3.2.2 Διαδικασία εξέτασης με διορθικό υπερηχογράφημα .....                            | 47         |
| 3.3 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ .....                                                                  | 50         |
| 3.4 ΜΕΤΡΗΣΗ ΟΛΙΚΟΥ ΚΑΙ ΕΛΕΥΘΕΡΟΥ PSA ΣΤΟΝ ΟΡΟ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ .....           | 51         |
| 3.5 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ .....                                                          | 51         |
| <b>4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ .....</b>                                                          | <b>53</b>  |
| 4.1 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ PSA ΜΕ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΕΙΣ .....                                     | 54         |
| 4.2 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ %fPSA ΜΕ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΕΙΣ .....                                   | 58         |
| 4.3 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ PSA ΜΕ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΤΠ ΑΝΑ ΗΛΙΚΙΑΚΗ ΟΜΑΔΑ .....                            | 60         |
| 4.4 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΕΓΚΥΡΟΤΗΤΑ PSA ΚΑΙ %fPSA.....                                         | 62         |
| 4.4.1 Στο σύνολο των ασθενών και σε όλο το εύρος τιμών του PSA.....                   | 62         |
| 4.4.1 Σε ασθενείς με PSA 4-10 ng/ml (γκρίζα ζώνη).....                                | 63         |
| 4.4.3 Συνδυαστική χρήση PSA ορού και %fPSA για την ανίχνευση ΚτΠ.....                 | 64         |
| <b>5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ .....</b>                                                              | <b>67</b>  |
| <b>6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ .....</b>                                                          | <b>75</b>  |
| <b>7. ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ .....</b>                                                            | <b>77</b>  |
| ΕΛΛΗΝΙΚΗ .....                                                                        | 77         |
| ΑΓΓΛΙΚΗ .....                                                                         | 79         |
| <b>8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....</b>                                                           | <b>81</b>  |
| <b>9. ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....</b>                                                         | <b>99</b>  |
| <b>10. ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ, ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΣΧΗΜΑΤΩΝ .....</b>                           | <b>101</b> |

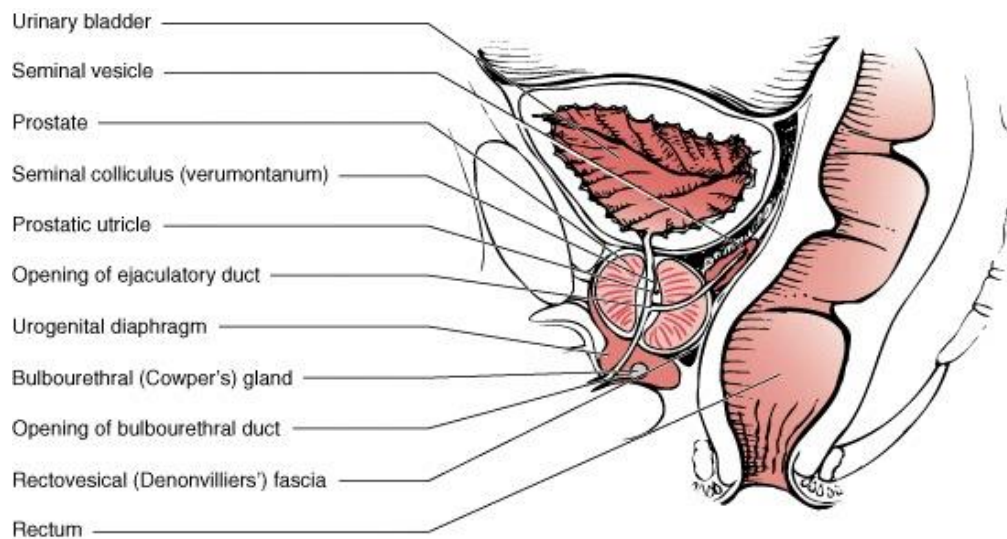


## I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

#### 1.1 Ανατομία και Φυσιολογία του Προστάτη

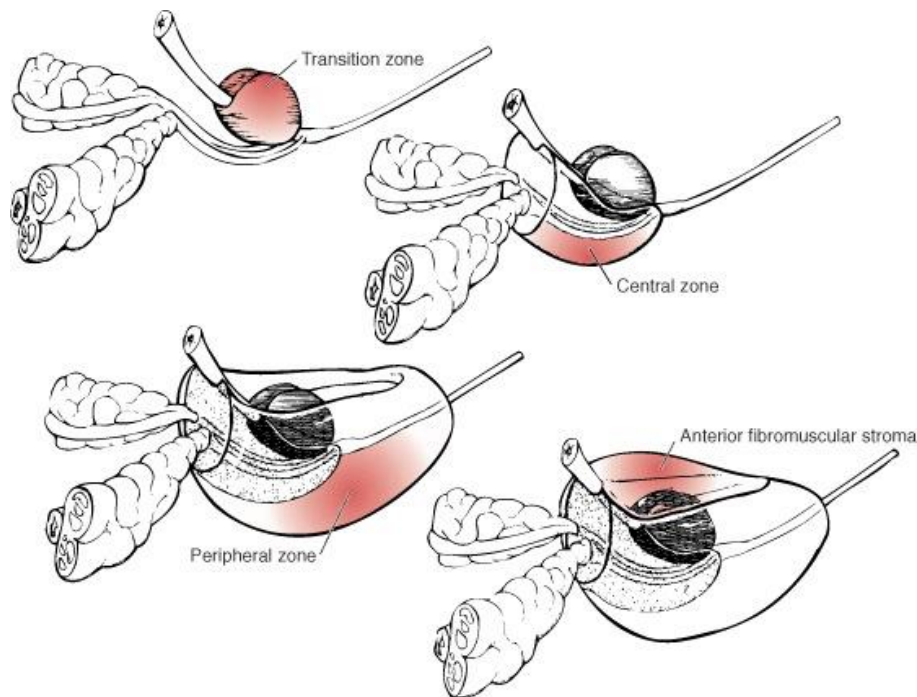
Ο προστάτης είναι ένας αδένας ο οποίος διαιρείται σε 4 αδενικές ζώνες που περιβάλλουν την προστατική ουρήθρα: την περιφερική, την κεντρική, τη διάμεση (ή μεταβατική) και την περιουρηθρική ζώνη. Μια μη αδενική ζώνη, το πρόσθιο ινομυώδες στρώμα, αποτελεί το πρόσθιο τμήμα του αδένα (1) (Σχήμα 1 και 2).



**Σχήμα 1.** Φυσιολογική ανατομία του προστάτη (2)

Η περιφερική ζώνη (ΠΖ) είναι η μεγαλύτερη σε όγκο (70% του αδενικού ιστού) και περιβάλλει την ουρήθρα περιφερικά του σπερματικού λοφιδίου. Η κεντρική ζώνη (ΚΖ) καταλαμβάνει το 25% του αδενικού ιστού και περιβάλλει τους εκσπερματικούς πόρους. Η διάμεση ζώνη (ΔΖ) εντοπίζεται γύρω από τη κεντρική μοίρα της ουρήθρας στους νέους άνδρες, περιέχει το 5% του προστατικού αδενικού ιστού και αποτελεί τη θέση της

ανάπτυξης της καλοήθους προστατικής υπερτροφίας. Η περιουρηθρική ζώνη καταλαμβάνει το 1% του όγκου του προστάτη και αποτελείται σε σημαντικό ποσοστό από λείες μυϊκές ίνες (1).



**Σχήμα 2.** Ανατομία των ζωνών του προστάτη (2)

Ο προστάτης εκκρίνει ένα λεπτόρρευστο, γαλακτώδες, αλκαλικό υγρό, μέσα στο οποίο περιέχονται κιτρικά ιόντα, φωσφορικό οξύ, ένα ένζυμο που προκαλεί πήξη, και μια προΐνωδολυσίνη. Κατά την εκσπερμάτιση, η κάψα του προστάτη συστέλλεται σύγχρονα με τις συστολές του σπερματικού πόρου, και με αυτόν τον τρόπο το λεπτόρρευστο, γαλακτώδες υγρό του προστατικού αδένος προστίθεται στο σπέρμα. Η αλκαλική αντίδραση του προστατικού υγρού είναι πιθανό να είναι πολύ σημαντική για την επιτυχία της γονιμοποίησης του ωαρίου, γιατί το υγρό του σπερματικού πόρου είναι σχετικά όξινο, εξαιτίας της παρουσίας σε αυτό κιτρικού οξέος και διαφόρων τελικών μεταβολικών προϊόντων των σπερματοζωαρίων, και συνεπώς συμβάλλει στην αναστολή της

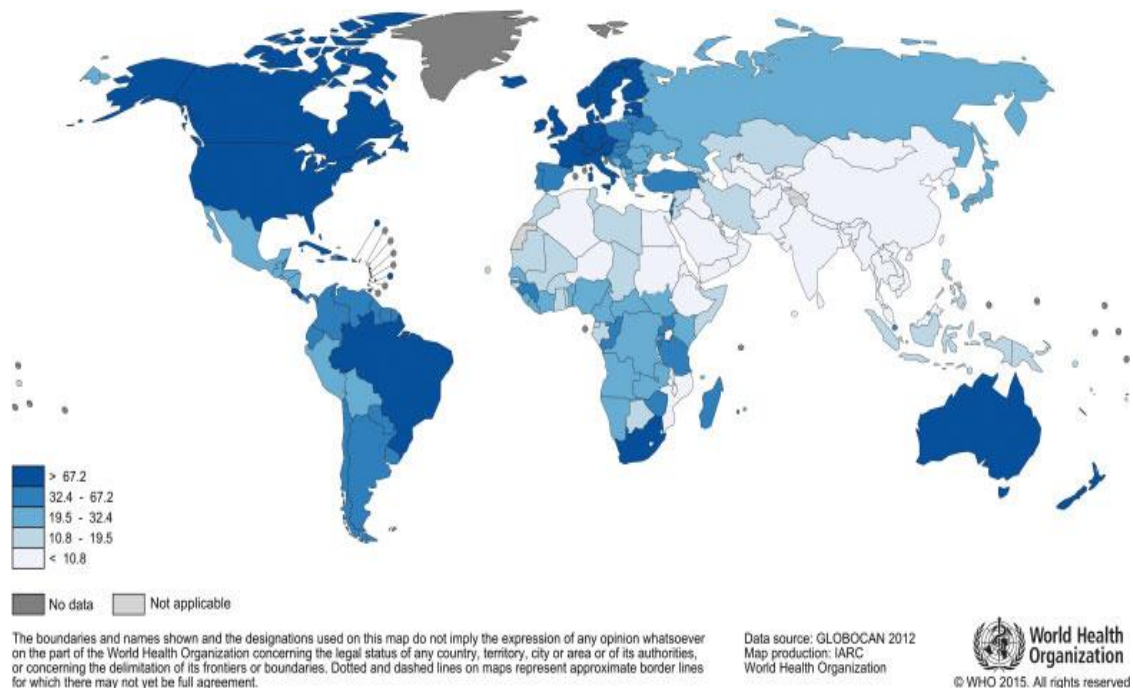
γονιμότητας των σπερματοζωαρίων. Επίσης τα εκκρίματα του κόλπου έχουν όξινη αντίδραση (pH 3.5 ως 4.0). Τα σπερματοζωάρια δεν εμφανίζουν την άριστη κινητικότητα τους παρά μόνο όταν το pH του περιβάλλοντος υγρού είναι περίπου 6 ως 6.5. Κατά συνέπεια είναι πολύ πιθανό ότι το προστατικό υγρό εξουδετερώνει την οξύτητα όλων αυτών των άλλων υγρών μετά την εκσπερμάτιση, και με αυτό τον τρόπο ενισχύεται σε μεγάλο βαθμό η κινητικότητα και η γονιμότητα των σπερματοζωαρίων (3).

## **1.2 Καρκίνος του Προστάτη (ΚτΠ)**

Ο ΚτΠ αναπτύσσεται στον αδενικό ιστό της περιφερικής ζώνης στο 70% των περιπτώσεων, της διάμεσης ζώνης στο 20% και της κεντρικής ζώνης στο 10%. Σε αντίθεση η καλοήγησ υπερπλασία του προστάτη αναπτύσσεται κατά 95% στη διάμεση και κατά 5% στην περιουρηθρική ζώνη. Η προστατίτιδα αναπτύσσεται στον αδενικό ιστό του προστάτη, με κατανομή παρόμοια με τον καρκίνο, κυρίως στην περιφερική ζώνη (1).

### *1.2.1 Επιδημιολογία*

Η επίπτωση του ΚτΠ σε παγκόσμια κλίμακα διαφέρει σημαντικά από χώρα σε χώρα. Παγκοσμίως, ο ΚτΠ είναι ο 4<sup>ος</sup> πιο συχνός καρκίνος (1.1 εκατομμύρια νέα περιστατικά το 2012, που αντιστοιχούν στο 15% όλων των καρκίνων που διαγνώστηκαν) με το 70% των διαγνώσεων να πραγματοποιείται στις αναπτυγμένες χώρες. Τα μεγαλύτερα ποσοστά επίπτωσης παρουσιάζουν χώρες όπως η Αυστραλία/Νέα Ζηλανδία, Δυτική και Βόρεια Ευρώπη, και Βόρεια Αμερική όπου ο έλεγχος ασυμπτωματικού πληθυσμού με τη χρήση του ειδικού προστατικού αντιγόνου - PSA (Prostate specific antigen) και ακολούθως η διάγνωση, είναι μια συνήθης πρακτική (**Γράφημα 1**) (4).

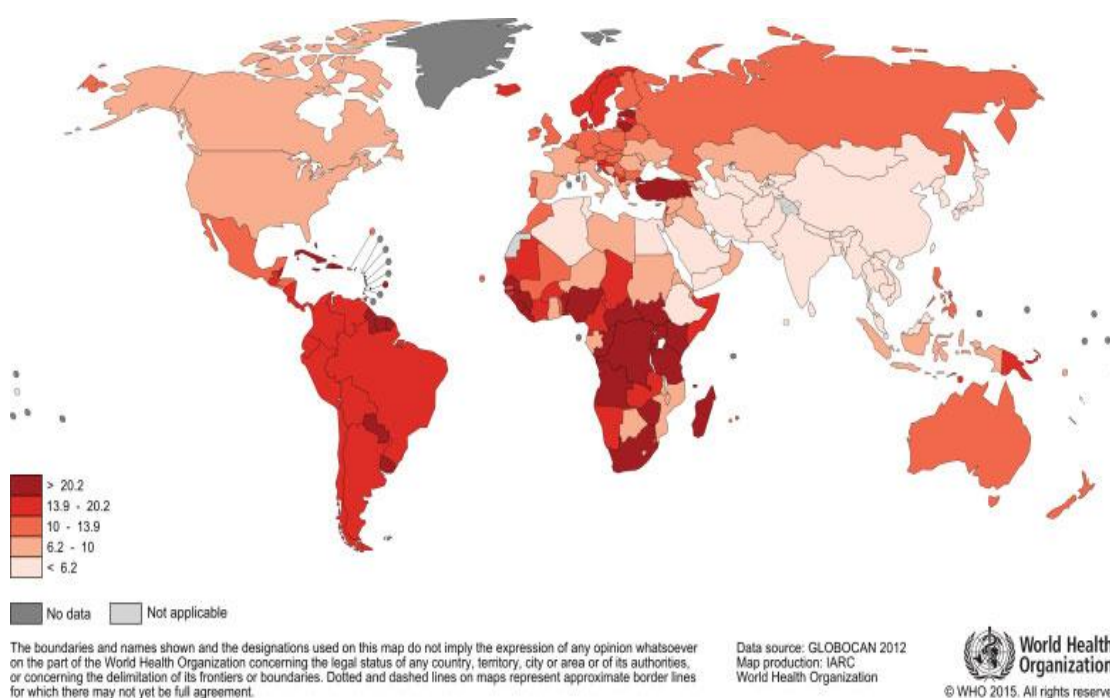


**Γράφημα 1.** Εκτιμώμενη παγκόσμια επίπτωση του ΚτΠ το 2012 (4)

Το 2012 πέθαναν 307.000 άνδρες από ΚτΠ, καθιστώντας τον λοιπόν τον 5<sup>ο</sup> πιο θανατηφόρο τύπου καρκίνου παγκοσμίως (6.6% των συνολικών θανάτων) μετά από τον καρκίνο του πνεύμονα, του ήπατος, του στομάχου και του παχέος εντέρου. Επειδή η ανίχνευση του PSA συνδέεται σε πολύ μεγαλύτερο βαθμό με την επίπτωση του ΚτΠ από ότι με τη θνησιμότητα, παρατηρείται πολύ μικρότερη διακύμανση των ποσοστών θνησιμότητας παγκοσμίως (10πλάσια σε αντίθεση με την επίπτωση όπου παρουσιάζεται 25πλάσια) μεταξύ των περισσότερο και λιγότερο αναπτυγμένων χωρών (**Γράφημα 2**) (4).

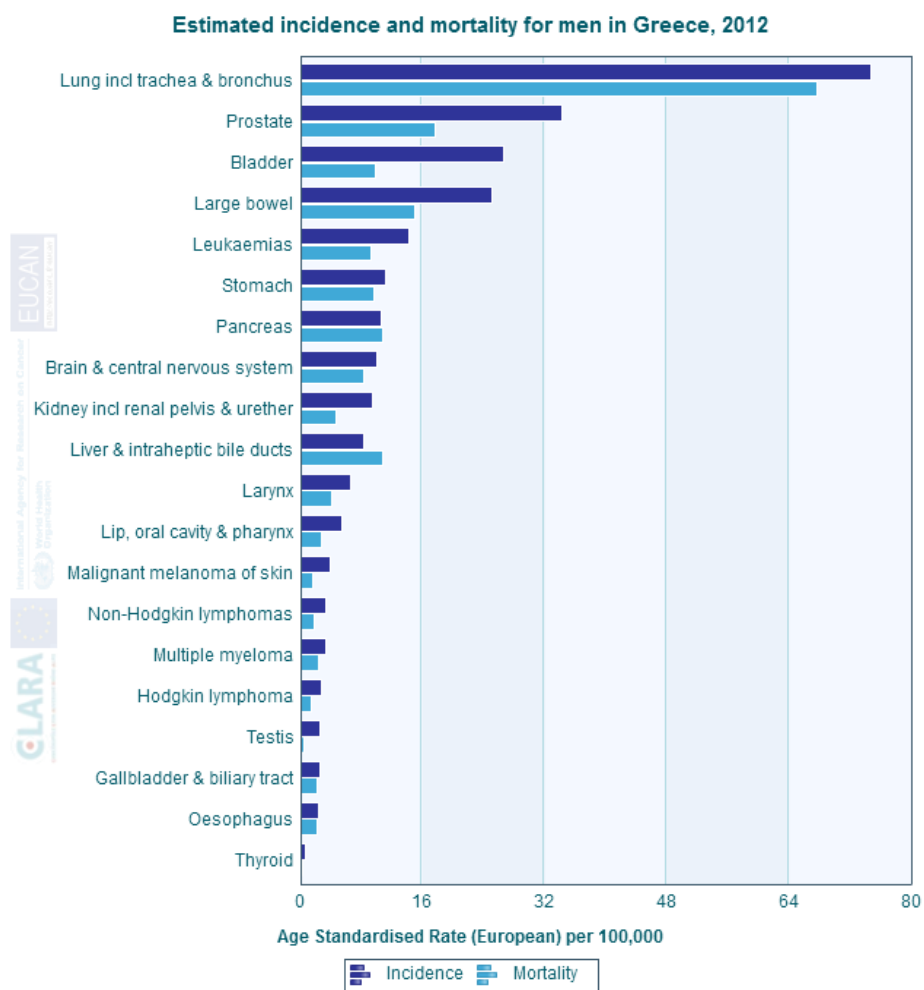
Η κορύφωση της επίπτωσης εντοπίζεται μεταξύ 65-75 ετών, με το 75% των ασθενών να διαγιγνώσκονται μεταξύ 65-80 ετών (5). Δεν υπάρχει σαφής φυλετικός επιπολασμός του καρκίνου του προστάτη. Για άγνωστους ακόμα λόγους, ο Ασιατικός πληθυσμός φέρει το μικρότερο κίνδυνο ανάπτυξης του νεοπλασματος και ακολουθείται με αυξητική τάση από τους Καυκάσιους και κατόπιν από τη μαύρη φυλή. Χαρακτηριστικό του καρκίνου του προστάτη είναι το γεγονός ότι μετανάστες από χώρες χαμηλού κινδύνου σε

χώρες υψηλού κινδύνου και αντίστροφα, αποκτούν τους δείκτες θνησιμότητας της νέας χώρας (6). Η επιρροή ενδοκρινικών παραγόντων έχει μελετηθεί διεξοδικά και αναδεικνύεται από τα παρακάτω γεγονότα: Τα περισσότερα νεοπλάσματα είναι ορμονοεξαρτώμενα (ανδρογόνα) (7,8). Ευνουχισμένοι άνδρες δεν αναπτύσσουν νεοπλασματικές αλλοιώσεις (9). Υπάρχει ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου μετά από μακροχρόνια εξωγενή λήψη οιστρογόνων ή/και ανδρογόνων (10,11).

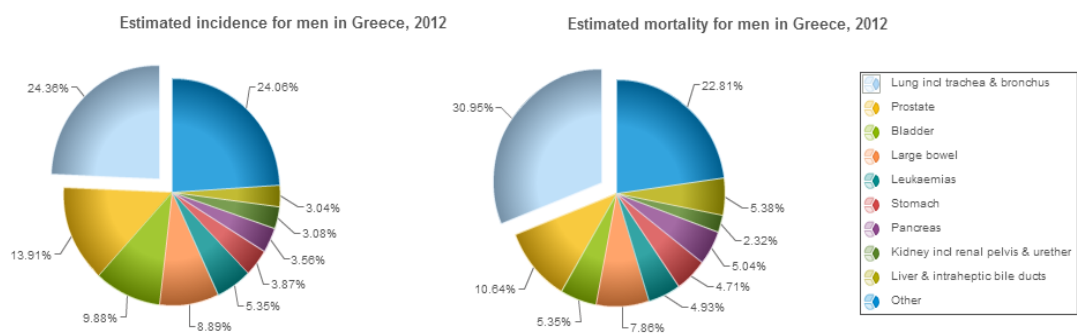


**Γράφημα 2.** Εκτιμώμενη παγκόσμια θνησιμότητα του ΚτΠ το 2012 (4)

Στο **Γράφημα 3** παρουσιάζονται οι 20 πιο συχνοί σε επίπτωση και θνησιμότητα τύποι καρκίνων στους Έλληνες άνδρες. Ο καρκίνος των πνευμόνων και βρόγχων είναι ο πιο κοινός θανατηφόρος καρκίνος με σημαντικά υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας από τον καρκίνο του προστάτη που ακολουθεί στη δεύτερη θέση (**Γράφημα 4**).

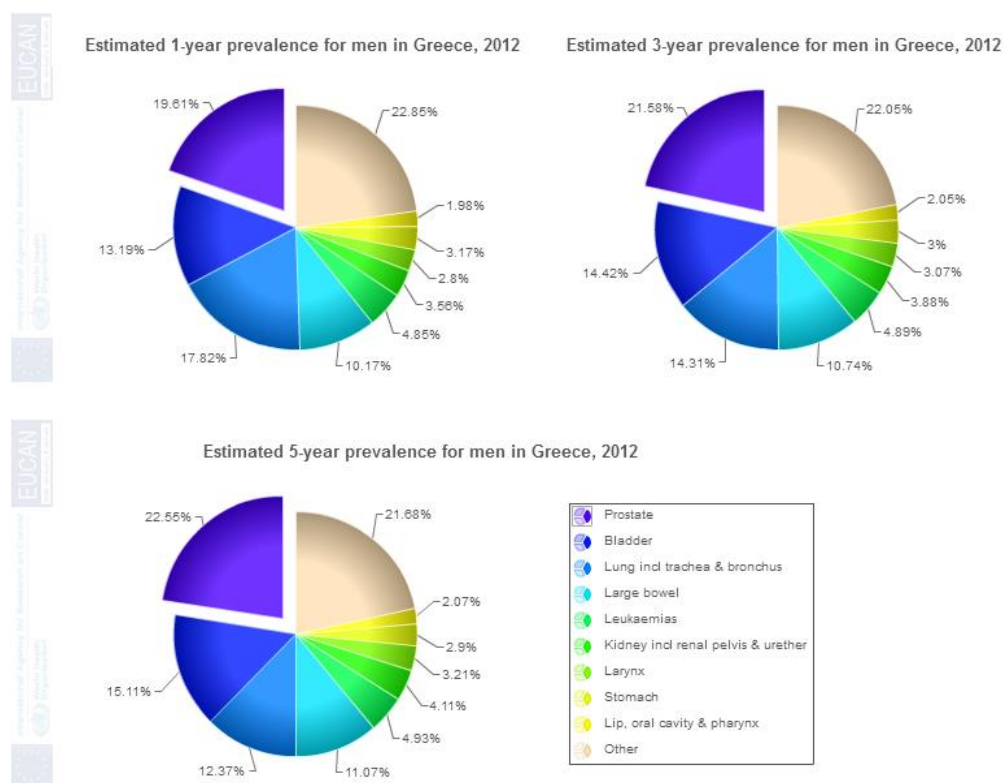


**Γράφημα 3.** Επίπτωση και θνησιμότητα των διαφόρων τύπων καρκίνων στους Έλληνες άνδρες  
(12)



**Γράφημα 4.** Επίπτωση και θνησιμότητα των διαφόρων τύπων καρκίνων στους Έλληνες άνδρες  
ανάλογα με τη θέση εντόπισης (12)

Σε ότι αφορά τον επιπολασμό (αριθμό ασθενών με καρκίνο σε συγκεκριμένη χρονική στιγμή) ο ΚτΠ βρίσκεται στις δύο πρώτες θέσεις με το ποσοστό να φτάνει το 22.55% στον πενταετή επιπολασμό (**Γράφημα 5**).



**Γράφημα 5.** Μονοετής, τριετής και πενταετής επιπολασμός των διαφόρων τύπων καρκίνων Έλληνες άνδρες (12)

### 1.2.2 Διαγνωστική μεθοδολογία

Δεν υπάρχει ειδική συμπτωματολογία για τον ΚτΠ ο οποίος περιορίζεται εντός του οργάνου (organ confined). Τα άτομα που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου (με οικογενειακό ιστορικό ΚτΠ) θα πρέπει να εξετάζονται με ιδιαίτερη προσοχή σε ότι αφορά την επιβεβαίωση ή τον αποκλεισμό της νόσου. Σε μεγάλο ποσοστό των ανδρών άνω της ηλικίας των 50 ετών εμφανίζονται άτυπα ενοχλήματα προστατισμού, τα οποία αποδίδονται στην, πολλές φορές, συνυπάρχουσα υπερπλασία του προστάτη (1).

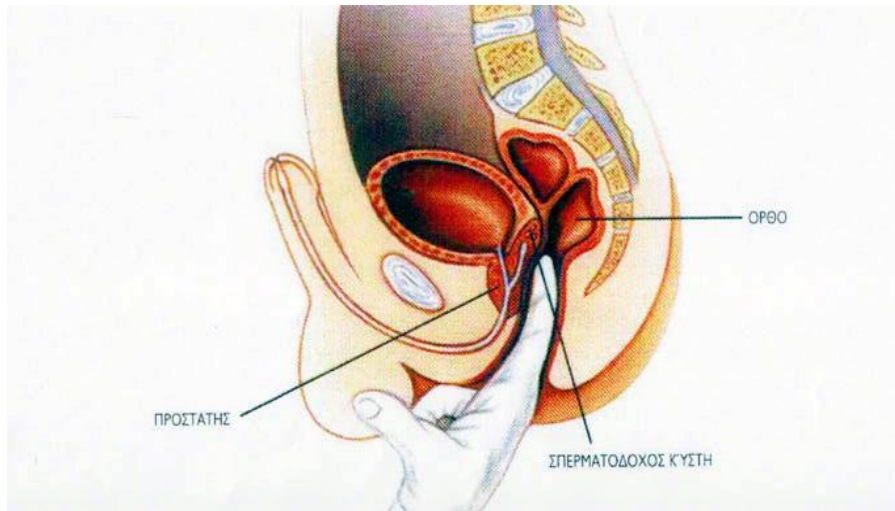
Η παρουσία συμπτωμάτων ως αποτέλεσμα του καρκίνου σημαίνει τοπικά προχωρημένη ή μεταστατική νόσο. Η διήθηση της ουρήθρας ή του αυχένα μπορεί να προκαλέσει αποφρακτικά (μειωμένη ή διακεκομμένη ροή ούρων κτλ) και/ή ερεθιστικά (συχνουρία, νυκτουρία κτλ) συμπτώματα στην ούρηση. Από την τοπική εξάπλωση της νόσου και την πιθανή απόφραξη των εκσπερματιστικών πόρων μπορεί να προκληθεί αιμοσπερμία ή ελάττωση του όγκου της εκσπερμάτωσης καθώς επίσης και στυτική δυσλειτουργία αν εξαπλωθεί πέραν της προστατικής κάψας στα αγγειονευρώδη δεμάτια (1).

#### 1.2.2.1 Φυσική Εξέταση

##### 1.2.2.1.1 Δακτυλική Εξέταση

Η δακτυλική δια του ορθού εξέταση (ΔΕ, Digital Rectal Examination-DRE) παίζει σημαντικό ρόλο στη διάγνωση του πρώιμου και δυνητικά ιάσιμου καρκίνου του προστάτη, ωστόσο εξαρτάται κατά κύριο λόγο από την εμπειρία του εξεταστή και είναι άκρως υποκειμενική εξέταση.

Τα ψευδώς θετικά ευρήματα στη ΔΕ μπορεί να οφείλονται σε Καλοήγη Υπερπλασία του Προστάτη (ΚΥΠ), σε κοκκιώματα, αποτιτανώσεις (προστατικοί λίθοι), σε φυματίωση, προστατίτιδα, προηγηθείσα βιοψία ή σε επέμβαση (διουρηθρική ή διακυστική προστατεκτομή). Τα ψευδώς αρνητικά ευρήματα μπορεί να οφείλονται σε διάφορους παράγοντες όπως: η εντόπιση του όγκου, το μέγεθος του αδένος και η πυκνότητα του όγκου (13). Όταν η ΔΕ χρησιμοποιείται για μαζικό έλεγχο ασυμπτωματικού πληθυσμού (screening) θα ανιχνεύσει τη νόσο στο 0.1-4% των εξεταζόμενων (14). Η ΔΕ εκτελείται σε διάφορες θέσεις όπως σε γόνατο-αγκωνιαία, με τον ασθενή σε επίκυψη και τον εξεταστή από πίσω, ή με τον ασθενή ξαπλωμένο σε πλάγια θέση και με τα γόνατα λυγισμένα στη κοιλιά (Σχήμα 3).



**Σχήμα 3.** Δακτυλική εξέταση του προστάτη

#### 1.2.2.1.2 Ειδικό Προστατικό Αντιγόνο

Το Ειδικό Προστατικό Αντιγόνο (Prostate specific antigen, PSA) είναι μια σερίνοπρωτεάση της οικογενείας των καλλικρεϊνών (καλλικρεΐνη-3, KLK3). Εκκρίνεται αποκλειστικά από τον αδένα του προστάτη. Το 1994 η εξέταση PSA έλαβε έγκριση από τον Αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (Food and Drug Administration, FDA) ως διαγνωστικός δείκτης για τον καρκίνο του προστάτη (15). Μέχρι τότε χρησιμοποιούνταν η δακτυλική εξέταση για τη διάγνωση, αλλά η χαμηλή ευαισθησία, η περιορισμένη εξειδίκευση και η μεταβλητότητα μεταξύ των εξεταστών κατέστησε αναγκαία την εισαγωγή μιας πιο ευαίσθητης διαγνωστικής μεθόδου (16).

Ωστόσο τις επόμενες δεκαετίες μέχρι και σήμερα, η χρήση του PSA ως δείκτη κακοήθειας του προστάτη βρίσκεται στο επίκεντρο της κριτικής. Το κύριο επιχείρημα αμφισβήτησης της αξίας του ως προγνωστικού δείκτη είναι η έλλειψη της ικανότητας να καθορίσει την εξέλιξη της νόσου, - γεγονός που συχνά οδηγεί σε αυξημένη ψευδή διάγνωση ασθενών με καρκίνο του προστάτη και υπερβολική θεραπεία. Ένας ευαίσθητος βιολογικός δείκτης μιας νόσου δεν θα πρέπει να αντικατοπτρίζει μόνο την τρέχουσα κατάσταση, αλλά και το ρυθμό μεταβολής της νόσου. Για παράδειγμα, με τη χρήση ένας

ευαίσθητου βιοδείκτη θα έπρεπε να είναι εφικτός ο διαχωρισμός μεταξύ ενός μικρού, ταχέως αναπτυσσόμενου όγκου από ένα μεγαλύτερο με βραδεία ανάπτυξη.

Για να βελτιωθεί η κλινική αξία του PSA έχουν διερευνηθεί άλλες 5 μέθοδοι: η ταχύτητα αύξησης του PSA, η πυκνότητα του PSA, ο χρόνος διπλασιασμού του PSA, η ηλικιακή του κατανομή και σχέση ολικού προς ελεύθερο PSA.

- *Ταχύτητα αύξησης του PSA (PSA velocity, PSAV):* Η απόλυτη ετήσια αλλαγή των τιμών του PSA με το χρόνο (ng/ml/έτος).
- *Πυκνότητα PSA (PSA density, PSAD):* Η τιμή του PSA διαιρούμενη δια του όγκου του προστάτη όπως εκτιμάται με το διορθικό υπερηχογράφημα.
- *Χρόνος διπλασιασμού του PSA (PSA doubling time):* Η εκθετική αύξηση του PSA του πλάσματος με την πάροδο του χρόνου.
- *Όρια ανάλογα με την ηλικία (ηλικιακή κατανομή):* Η ηλικιακή κατανομή του PSA π.χ. 2.5 3.5, 4.5 και 6.5 ng/ml για άνδρες στην 4<sup>η</sup>, 5<sup>η</sup>, 6<sup>η</sup> και 7<sup>η</sup> δεκαετία της ζωής τους αντίστοιχα.
- *Ελεύθερο:ολικό PSA (%fPSA):* Το PSA κυκλοφορεί στο αίμα σε συνδεδεμένο με τις πρωτεΐνες του πλάσματος μορφή. Συνήθως μετριέται το ολικό PSA που αποτελείται από τη συνδεδεμένη και ελεύθερη μορφή. Όσο ελαττώνεται η σχέση του με το %fPSA, τόσο αυξάνεται η πιθανότητα ύπαρξης ΚτΠ.

#### 1.2.2.2.3 Οδηγίες screening διεθνών οργανισμών

Οι οδηγίες για screening του πληθυσμού με βάση τις τιμές του PSA σύμφωνα με διάφορους διεθνείς οργανισμούς παρουσιάζονται στο **Πίνακα 1**.

**Πίνακας 1.** Οδηγίες προσυμπτωματικού ελέγχου PSA ανά Οργανισμό

| Οργανισμός                              | Έτος | Όριο για βιοψία (ng/ml)                      | Επανελέγχος                                                                                          | Παραπομπή |
|-----------------------------------------|------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| National Comprehensive Cancer Network   | 2016 | 3.0                                          | Age 45-75<br>PSA < 1.0 → every 2-4 yrs<br>PSA 1.0-3.0 → every 1-2 yrs<br>PSA > 3.0 → every 0.5-1 yrs | 17        |
|                                         |      |                                              |                                                                                                      |           |
|                                         |      |                                              |                                                                                                      |           |
|                                         |      |                                              |                                                                                                      |           |
| Melbourne Consensus Statement           | 2014 | ΔΟ                                           | Age >75<br>PSA >3.0 → every 1-4 yrs (select patients)                                                | 18        |
|                                         |      |                                              |                                                                                                      |           |
|                                         |      |                                              |                                                                                                      |           |
|                                         |      |                                              |                                                                                                      |           |
| American College of Physicians          | 2013 | ΔΟ                                           | PSA ≥ 2.5 → every 1 yr                                                                               | 19        |
| American Urological Association         | 2013 | ΔΟ                                           | every 2 yrs                                                                                          | 20        |
| European Association of Urology         | 2013 | ΔΟ                                           | PSA > 1.0 → every 2-4 yrs                                                                            | 21        |
|                                         |      |                                              | PSA ≤ 1.0 → every 8 yrs                                                                              |           |
| U.S. Preventive Services Task Force     | 2012 | ΔΟ                                           | ΔΟ                                                                                                   | 22        |
| American Society of Clinical Oncology   | 2012 | ΔΟ                                           | ΔΟ                                                                                                   | 23        |
| Canadian Urological Society             | 2011 | ΔΟ                                           | ΔΟ                                                                                                   | 24        |
| American Cancer Society                 | 2010 | 2.5 (select patients)<br>4.0 (most patients) | PSA ≥ 2.5 → every 1 yr                                                                               | 25        |
|                                         |      |                                              | PSA < 2.5 → every 2 yrs                                                                              |           |
| Japanese Urological Association         | 2010 | 4.0                                          | PSA ≤ 1.0 → every 3 yrs<br>PSA 1.1 – 4.0 → every 1 yr                                                | 26        |
|                                         |      | Age specific                                 |                                                                                                      |           |
|                                         |      | 50-64 yrs → 3.0                              |                                                                                                      |           |
|                                         |      | 65-69 yrs → 3.5                              |                                                                                                      |           |
| American College of Preventive Medicine | 2008 | >70 yrs → 4.0                                | ΔΟ                                                                                                   | 27        |
|                                         |      | ΔΟ                                           |                                                                                                      |           |

ΔΟ, δεν ορίζει

Οι δύο μεγαλύτερες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές διεξήχθησαν από την Αμερικανική Ουρολογική Εταιρεία (American Urological Association) και την Ευρωπαϊκή Ένωση Ουρολογίας (European Association of Urology), προκειμένου να αξιολογηθεί με ακρίβεια η διαγνωστική αξία του PSA. Στις Ηνωμένες Πολιτείες πραγματοποιήθηκε η μελέτη Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial (PLCO) (28) και στην Ευρώπη η European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) (29).

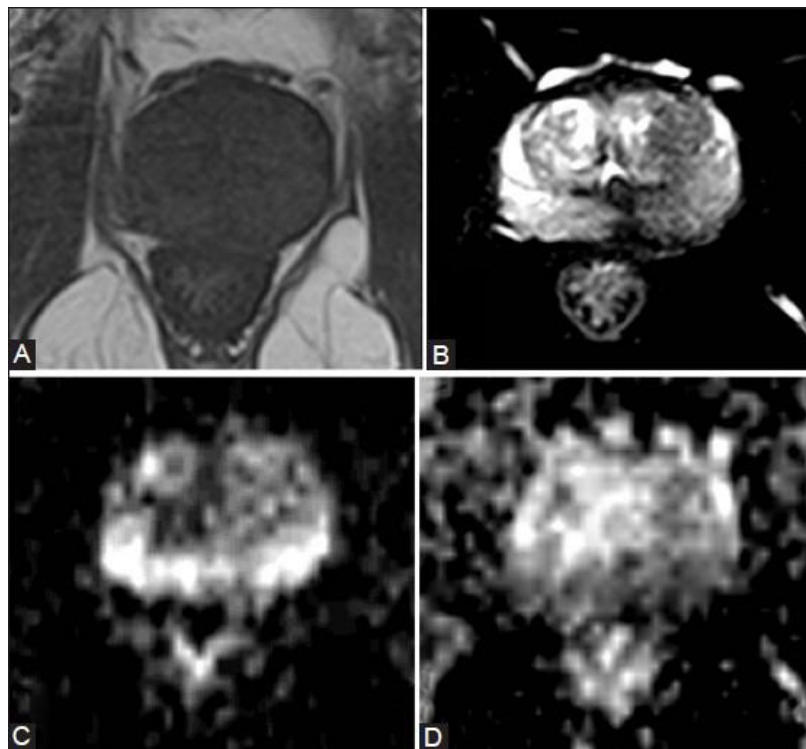
Εν συντομία, στην μελέτη PLCO συμμετείχαν συνολικά 76.693 ανδρών, ηλικίας 55-74, και διήρκεσε 8 χρόνια, από το 1993 έως το 2001. Μετά από την τυχαία κατανομή των ανδρών στην ομάδα ελέγχου και screening, πραγματοποιήθηκε ετήσια εξέταση του PSA για 6 χρόνια και ΔΕ για 4 χρόνια. Μετά από 13 χρόνια παρακολούθησης δεν καταγράφηκε καμία διαφορά στη θνησιμότητα μεταξύ των δύο ομάδων (30,31).

Η μελέτη ERSPC ξεκίνησε το 1994. Συμμετείχαν συνολικά 182.160 άνδρες, ηλικίας 50-74 ετών, από οκτώ διαφορετικές Ευρωπαϊκές χώρες. Το screening πραγματοποιούνταν κάθε 2-4 χρόνια και οι άνδρες υποβλήθηκαν σε βιοψία του προστάτη όταν η τιμή του PSA ήταν μεγαλύτερη από 3.0 ng/ml. Η σχετική θνησιμότητα από ΚτΠ μετά από 11 και 13 ετών μειώθηκε σημαντικά στην ομάδα ελέγχου κατά 21% (32,33).

#### 1.2.2.2 Απεικόνιση

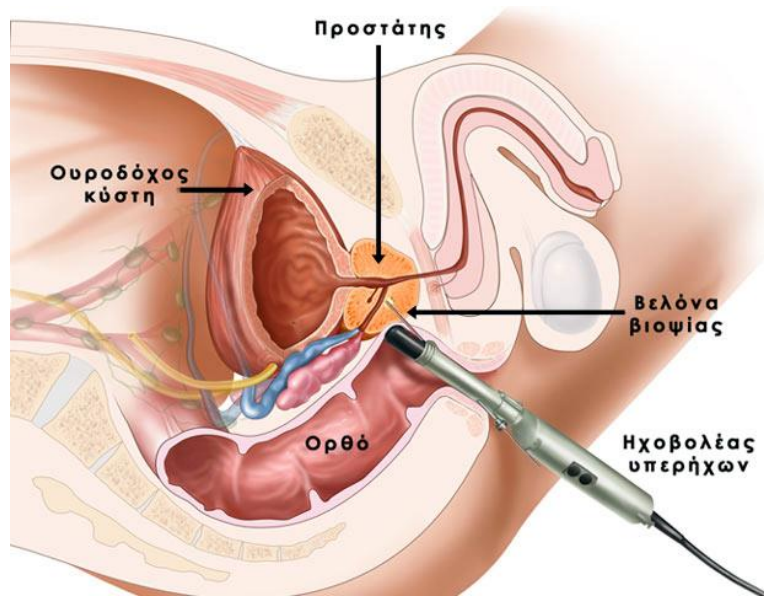
Η Μαγνητική Τομογραφία (Magnetic Resonance Imaging, MRI) χρησιμοποιείται για τη διάγνωση προστατικών παθήσεων, εφαρμόζοντας την T2 ακολουθία η οποία επιτρέπει την ευκρινή απεικόνιση των ζωνών του προστάτη. Ο καρκίνος διακρίνεται σε σχετικά χαμηλής συχνότητας σήμα στην περιφερική ζώνη που δίνει υψηλότερης συχνότητας σήμα από την κεντρική και μεταβατική ζώνη (Σχήμα 4). Η Αξονική Τομογραφία (Computed Tomography, CT) δεν έχει φθάσει στο επίπεδο ανίχνευσης του ενδοπροστατικού καρκίνου

τόσο από την MRI όσο και από το διορθικό υπερηχογράφημα (Transrectal Ultrasound, TRUS) και χρησιμοποιείται κυρίως στη σταδιοποίηση της ήδη διαγνωσμένης νόσου (34).



**Σχήμα 4.** Μαγνητική Τομογραφία του προστάτη

Το διορθικό υπερηχογράφημα του προστάτη αποτελεί την πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδο απεικόνισης του προστάτη (Σχήμα 5, 6 και 7). Εμφανίζει σημαντικά πλεονεκτήματα καθώς είναι ευρέως διαδεδομένο, σχετικά φθηνό, απλό στη χρήση του, με πολύ καλή απεικόνιση των προστατικών ζωνών και ύποπτων περιοχών που δεν είναι ψηλαφητές με την δακτυλική εξέταση. Παρουσιάζει ωστόσο χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα στην ανίχνευση του ΚτΠ και θεωρείται απαραίτητο ότι πρέπει να συνοδεύεται από κατευθυνόμενη βιοψία. Σύμφωνα με ορισμένους συγγραφείς η ευαισθησία της μεθόδου κυμαίνεται από 48-100% και η ειδικότητα του από 36-94% (14) ενώ κάποιοι άλλοι αναφέρουν χαμηλότερα ποσοστά (52 και 68%, αντίστοιχα) (35).



**Σχήμα 5.** Διορθικό υπερηχογράφημα προστάτη



**Σχήμα 6.** Διορθικός ηχοβολέας με καλύμματα και οδηγό βιοψίας και Biopsy gun με βελόνα βιοψίας



**Σχήμα 7.** Διορθικός υπερηχογράφος τελευταίας γενιάς

#### 1.2.2.3 Υπερηχογραφικά καθοδηγούμενη διορθική βιοψία προστάτη (TRUS- guided biopsy)

Η ανάπτυξη υψίσυχων ηχοβολέων, συσκευών βιοψίας με ισχυρά ελατήρια και η αναθεώρηση της ανατομίας του αδένα καθιέρωσαν στα τέλη της δεκαετίας του 80 τις διορθικά καθοδηγούμενες βιοψίες του προστάτη. Οι ενδείξεις διορθικής, υπερηχογραφικά καθοδηγούμενης, βιοψίας του προστάτη είναι: 1) παθολογική δακτυλική εξέταση και 2) αυξημένη τιμή του PSA ( $>4\text{ng/ml}$ ) και PSAD $>0,15$ .

Η υπερηχογραφικά καθοδηγούμενη διορθική βιοψία του προστάτη (TRUS-GB) είναι η μέθοδος εκλογής (gold standard) για τη διάγνωση του ΚτΠ με τη λήψη 6 βιοψιών (sextant, 6-cores) από την περιφερική ζώνη (ΠΖ) στην βάση, μεσότητα και κορυφή του αδένα σε παραοβελιαία θέση (τρεις από κάθε πλευρά). Τα τελευταία χρόνια, ο αριθμός λήψης δειγμάτων για βιοψία έχει αυξηθεί (έως και 18 δείγματα). Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι αν και η προσθήκη 4 βιοψιών από την ΠΖ (10-δείγματα) δεν αυξάνει το ποσοστό ανίχνευσης του καρκίνου (σε σύγκριση με τη κλασσική λήψη 6 βιοψιών) η προσθήκη 4 βιοψιών από τη διάμεση ΔΖ (14-βιοψίες) έχει ως αποτέλεσμα την

ταυτοποίηση 16% περισσότερων κακοηθειών, σε ασθενείς με PSAD<0.15 από ότι η λήψη 10 βιοψιών **(36)**.

#### 1.2.2.4 Καθοδηγούμενη βιοψία προστάτη με μαγνητικό τομογράφο (MRI- guided biopsy)

Η εισαγωγή της απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (MRI) για τη βιοψία του προστάτη έχει προσελκύσει έντονο ενδιαφέρον. Προς το παρόν δεν αντικαθιστά την κλασική βιοψία του προστάτη στην διάγνωση του καρκίνου του προστάτη αλλά βοηθά στον εντοπισμό, στην χαρτογράφηση του καρκίνου του προστάτη, ιδιαίτερα όταν έχει προηγηθεί μία αρνητική βιοψία. Η MRI-GB επιτρέπει τη λήψη δειγμάτων εκλεκτικά από το σημείο που η μαγνητική τομογραφία εντοπίζει ότι πιθανόν να υποκρύπτεται ένας καρκίνος.

Η πολυπαραμετρική MRI (mpMRI) είναι η πλέον απαραίτητη εξέταση για την διάγνωση, σταδιοποίηση και επιλογή της καταλληλότερης θεραπείας. Χρησιμοποιείται για να αποκλείσει ΚτΠ σε άνδρες με υψηλό PSA και για την παρακολούθηση φορτίου της νόσου κατά τη διάρκεια της ενεργού παρακολούθησης (χωρίς την άμεση εφαρμογή κάποιας θεραπείας) και μετά από θεραπεία τμημάτων του προστάτη (εστιακή θεραπεία) **(37,38)**. Η MRI-GB έχει μεγαλύτερο ποσοστό ανίχνευσης ΚτΠ σε σύγκριση με την TRUS-GB (69.7% έναντι 56.5%) **(39)**. Η κλινική αρνητική προγνωστική αξία (Negative Prognostic Value) της μεθόδου σε άνδρες με ενδιάμεσο κίνδυνο ΚτΠ έχει υπολογιστεί σε 71.9% ενώ σε άνδρες με υψηλό κίνδυνο ΚτΠ σε 89.6% **(40)** ως 96.9% **(39)**.

Η ικανότητα της MRI-GB να εντοπίζει κακοήθεια στον προστάτη αδένα είναι σημαντικά υψηλότερη από την TRUS-GB. Οι Hoeks et al. 2012 και Vourganti et al. 2012 πραγματοποίησαν MRI-GB σε άνδρες οι οποίοι είχαν υψηλό PSA και μία ή περισσότερες αρνητικές συνεδρίες με TRUS-GB **(41,42)**. Η μαγνητική τομογραφία-GB αποκάλυψε ένα σημαντικό ποσοστό μη ανιχνεύσιμων ΚτΠ (41%), εκ των οποίων το 87% ήταν κλινικά σημαντικό [58]. Ένας αντίστοιχο ποσοστό μη ανιχνεύσιμων ΚτΠ από την TRUS-GB (37%) είχαν επίσης διαγνωστεί με MRI-GB στη έρευνα των Vourganti et al. 2012 **(42)**. Η MRI-GB

πλεονεκτεί επίσης απέναντι στην TRUS-GB στο ότι απαιτεί σημαντικά μικρότερο αριθμό βιοψιών για να ανιχνεύσει τον ΚτΠ. Στην έρευνα των Quentin et al. 2014 πραγματοποιήθηκε σύγκριση της MRI-GB με TRUS-GB (12-core) σε άνδρες με PSA μεγαλύτερο από 4ng/ml (μέση τιμή PSA 6.7 ng/ml). Αν και οι δύο μέθοδοι έδειξαν παρόμοιο ποσοστό ανίχνευσης (53.1%), η διάγνωση με την MRI-GB έγινε χρησιμοποιώντας μικρότερο αριθμό βιοψιών σε σχέση με την TRUS-GB (5.3 έναντι 12 ανά ασθενή). Ο συνδυασμός των δύο μεθόδων αυξάνει το ποσοστό ανίχνευσης στο 60.9% (43).

Τα τελευταία χρόνια τείνει να καθιερωθεί στην Ευρώπη μια επαναστατική μέθοδος που αξιοποιεί τις πληροφορίες που δίνει η mpMRI του προστάτη και επιτρέπει τη στοχευμένη βιοψία ύποπτων εστιών του οργάνου, μέσω σύντηξης των τομών της μαγνητικής με υπερηχογραφικές εικόνες σε αληθή χρόνο (MRI/TRUS fusion-GB). Ο συνδυασμός MRI/TRUS fusion-GB είναι εξαιρετικά σημαντικός για τη διάγνωση κλινικά σημαντικών όγκων ΚτΠ καθώς υπερέχει διαγνωστικά των κλασσικών μεθόδων TRUS-GB με τη λήψη 2 ως και 12 δειγμάτων για βιοψία (44,45).

Σύμφωνα με την American Urological Association και την Society of Abdominal Radiology's Prostate Cancer Disease-Focused Panel κάθε ασθενής με προηγούμενη αρνητική βιοψία θα πρέπει να θεωρείται υποψήφιος για MRI προστάτη ειδικά αν υπάρχουν κλινικές ενδείξεις ΚτΠ (46).

### *1.2.3 Παθολογοανατομική διάγνωση του καρκίνου του προστάτη*

#### *1.2.3.1 Μέθοδοι εντοπισμού της προστατικής νεοπλασίας στον ιστό*

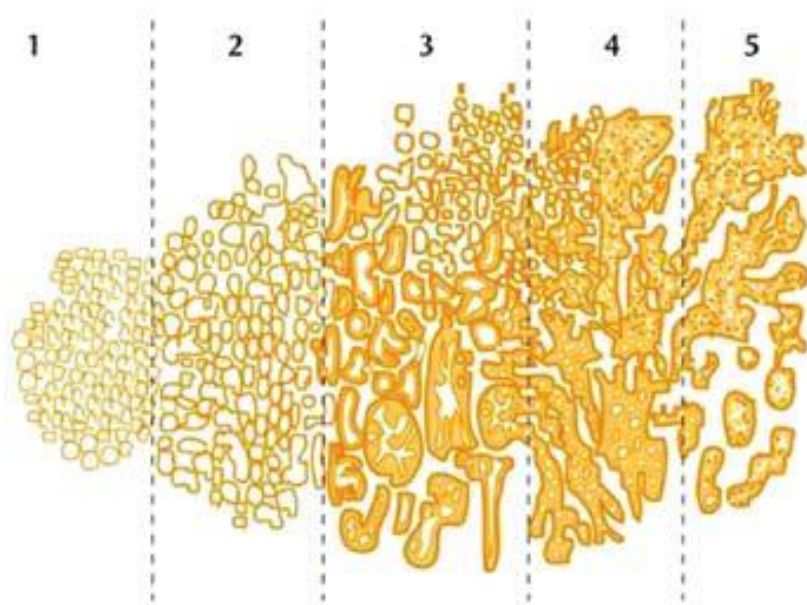
Οι μέθοδοι εντοπισμού της προστατικής νεοπλασίας στον ιστό είναι (1):

1. **Βιοψία δια λεπτής βελόνης:** Λήψη δειγμάτων με την εισαγωγή της αυτόματης 18-gauge βελόνης. Εφαρμόστηκε για πρώτη φορά στα τέλη της δεκαετίας του 1980.

2. **Αναρρόφηση δια λεπτής βελόνης:** Η μέθοδος αυτή έχει αντικατασταθεί από τη βιοψία δια λεπτής βελόνης.
3. **Διουρηθρική εκτομή:** Με τη μέθοδο αυτή δεν είναι δυνατή η λήψη δειγμάτων από την περιφερική ζώνη του προστάτη -όπου ανευρίσκονται και τα περισσότερα αδενοκαρκινώματα- σε αντίθεση με τη βιοψία δια λεπτής βελόνης.
4. **Υπερηβική προστατεκτομή:** Λαμβάνονται δείγματα σχεδόν αποκλειστικά από τη μεταβατική ζώνη του προστάτη και την περιουρηθρική περιοχή.
5. **Ριζική προστατεκτομή:** Ριζική προστατεκτομή –με ή χωρίς λεμφαδενικό προσδιορισμό-καθαρισμό κατά τη διάρκεια της εγχείρησης. Γίνεται αντικειμενικότερη εκτίμηση της διαφοροποίησης του νεοπλασματικού κυτταρικού πληθυσμού.

#### 1.2.3.2 Μικροσκοπική βαθμονόμηση/διαφοροποίηση του προστατικού αδενοκαρκινώματος

Το πλέον διαδεδομένο σύστημα για το βαθμό διαφοροποίησης του αδενοκαρκινώματος του προστάτη είναι το Gleason score κατά το οποίο λαμβάνεται υπ' όψιν η ετερογένεια του νεοπλασματος. Το σύστημα χρησιμοποιεί δυο τιμές (47), που προκύπτουν από τη βαθμολόγηση της συχνότερα ιστολογικής διαφοροποίησης που αναγνωρίζεται και της αμέσως επόμενης σε συχνότητα επί του όγκου (Σχήμα 8). Ο τελικός βαθμός διαφοροποίησης του όγκου είναι το άθροισμα των δυο διαφορετικών βαθμολογιών. Μειονέκτημα της μεθόδου αυτής είναι ότι δε λαμβάνει υπ' όψιν άλλες ιστολογικές δομές που παρατηρούνται και ότι στηρίζεται σε αρχιτεκτονικά κριτήρια χωρίς να συνυπολογίζει κυτταρολογικά/πυρηνικά χαρακτηριστικά που έχουν προγνωστική σημασία (48).



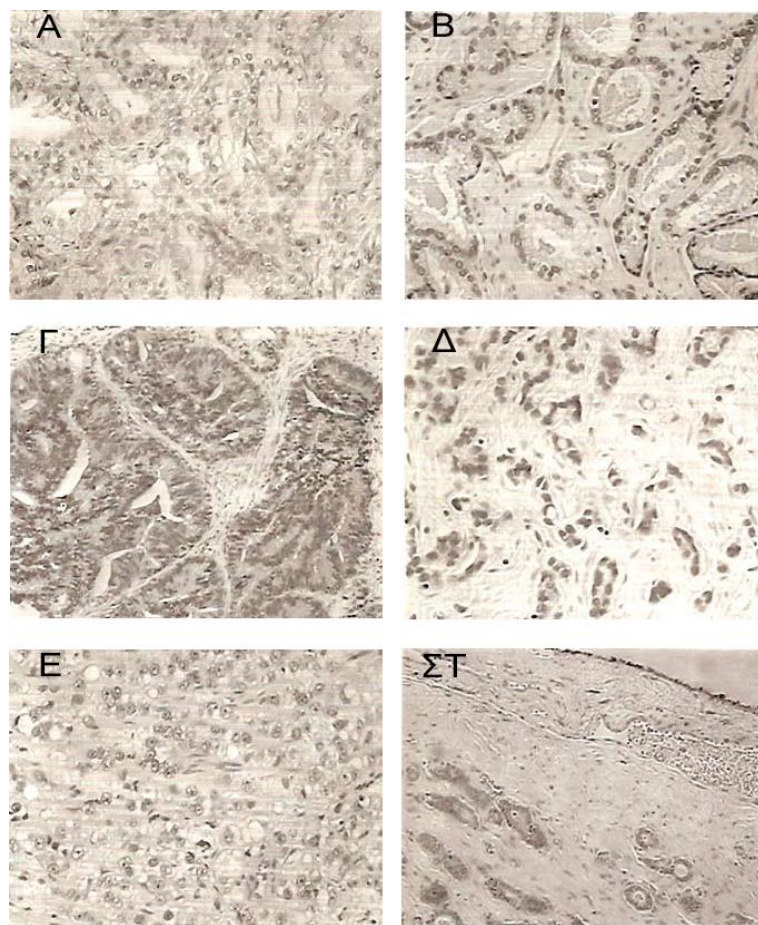
**Σχήμα 8.** Τα χαρακτηριστικά του συστήματος Gleason

Οι τιμές κυμαίνονται από 1 μέχρι 5, συνεπώς το άθροισμα κυμαίνεται από 2 μέχρι 10. Καλώς διαφοροποιημένοι όγκοι βαθμολογούνται από 2-4, μέτρια διαφοροποιημένοι όγκοι από 5-6 και πτωχά διαφοροποιημένοι όγκοι από 8-10. Για περιπτώσεις με άθροισμα 7 έχει περιγραφεί πως σημαντικότερο ρόλο στην πρόγνωση του νεοπλασματος παίζει η πρώτη τιμή του αθροίσματος (49,50). Έτσι, πρωτογενής βαθμός 3 φέρει καλύτερη πρόγνωση από πρωτογενή βαθμό 4.

Η βαθμολόγηση στο σύστημα Gleason γίνεται με βάση τα παρακάτω ιστολογικά χαρακτηριστικά (Σχήμα 9):

- **Βαθμός 1-** Μικροί, ομοιόμορφοι, καλά σχηματισμένοι, μεμονωμένοι αδενικοί σχηματισμοί, με ελάχιστο ενδιάμεσο ιστό.
- **Βαθμός 2-** Χαρακτηρίζεται από μειούμενη ομοιομορφία αλλά διατήρηση της μεμονωμένης διάταξης των αδένων.
- **Βαθμός 3-** Χαρακτηρίζεται από μεμονωμένα αλλά και ομάδες συρρεόντων νεοπλασματικών αδενίων που διατάσσονται σε ηθμοειδείς ή θηλώδεις σχηματισμούς.

- **Βαθμός 4-** Χαρακτηρίζεται από ατελή σχηματισμό αδενίων και παρατηρείται διάχυτη διήθηση του στρώματος από δοκίδες και μάζες νεοπλασματικού επιθηλίου.
- **Βαθμός 5-** Χαρακτηρίζεται από αδιαφοροποίητους νεοπλασματικούς σχηματισμούς, αναπλαστικά κύτταρα με διηθητικό χαρακτήρα



**Σχήμα 9.** (Α) (H & E x200). Βαθμός Gleason 1. Αδένες κατ' επαπτομένη, κυτταρολογικά στοιχεία κακοήθειας. (Β) H & E x200). Βαθμός Gleason 2. Ανομοιόμορφοι αδένες και αύξηση του ενδιάμεσου ιστού. (Γ) (H & E x200). Βαθμός Gleason 3. Ηθμοειδής σχηματισμός με εκσεσημασμένη επιθηλιακή υπερπλασία. (Δ) (H & E x200). Βαθμός Gleason 4. Ανομοιόμορφος όγκος που εισβάλλει στον ενδιάμεσο ιστό. (Ε) (H & E x200). Βαθμός Gleason 5. Διάχυτη διήθηση των καρκινικών κυττάρων. Σημειώνεται η απουσία αδενικών πόρων. (ΣΤ) (H & E x100). Διήθηση της κάψας. Παρατηρούνται οι αδένες που διηθούν το ινομυώδες στρώμα.

### 1.2.3.3 Σταδιοποίηση του καρκίνου του προστάτη

Για την σταδιοποίηση του καρκίνου του προστάτη χρησιμοποιείται η 7<sup>η</sup> έκδοση του TNM της Διεθνούς Ένωσης κατά του Καρκίνου (UICC) (51) (Πίνακας 2).

**Πίνακας 2.** Σύστημα ταξινόμησης του καρκίνου του προστάτη κατά TNM (Tumor-Node-Metastasis)

| T Πρωτοπαθούς όγκου |                                                                            |                                                                                                                                                                |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| TX                  | Ο πρωτοπαθής όγκος δεν είναι δυνατόν να εκτιμηθεί                          |                                                                                                                                                                |
| T0                  | Χωρίς ενδείξεις πρωτοπαθούς όγκου                                          |                                                                                                                                                                |
| T1                  | Κλινικά μη εμφανής όγκος, μη ψηλαφητός ή ορατός με απεικονιστικές μεθόδους |                                                                                                                                                                |
|                     | T1a                                                                        | Τυχαίο ιστολογικό εύρημα σε λιγότερο από το 5% του ιστού εκτομής                                                                                               |
|                     | T1b                                                                        | Τυχαίο ιστολογικό εύρημα σε περισσότερο από το 5% του ιστού εκτομής                                                                                            |
|                     | T1c                                                                        | Όγκος που ανευρέθηκε με βιοψία προστάτη (π.χ. αυξημένο PSA)                                                                                                    |
| T2                  | Όγκος εντοπισμένος στον προστάτη <sup>1</sup>                              |                                                                                                                                                                |
|                     | T2a                                                                        | Ο όγκος καταλαμβάνει το μισό ή λιγότερο του ενός λοβού                                                                                                         |
|                     | T2b                                                                        | Ο όγκος καταλαμβάνει περισσότερο από το μισό του ενός λοβού, όχι όμως τους δύο λοβούς                                                                          |
|                     | T2c                                                                        | Ο όγκος καταλαμβάνει και τους δύο λοβούς                                                                                                                       |
| T3                  | Όγκος που επεκτείνεται πέραν της προστατικής κάψας <sup>2</sup>            |                                                                                                                                                                |
|                     | T3a                                                                        | Εξωκαψική επέκταση (ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη)                                                                                                              |
|                     | T3b                                                                        | Ο όγκος επεκτείνεται στη σπερματοδόχο κύστη(εις)                                                                                                               |
|                     | T4                                                                         | Ο όγκος είναι καθηλωμένος ή διηθεί γειτονικές δομές εκτός των σπερματοδόχων κύστεων: έξω σφιγκτήρα, ορθό, ανελκτήρα μυ του πρωκτού και/ή τα πυελικά τοιχώματα. |

| N Επιχώριοι λεμφαδένες <sup>3</sup>       |                                    |                              |
|-------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------|
| NX                                        | Μη εκτιμήσιμοι λεμφαδένες          |                              |
| N0                                        | Απουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων   |                              |
| N1                                        | Μετάσταση σε επιχώριους λεμφαδένες |                              |
| M Απομακρυσμένες μεταστάσεις <sup>4</sup> |                                    |                              |
| M0                                        | Χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις   |                              |
| M1                                        | Απομακρυσμένες μεταστάσεις         |                              |
|                                           | M1a                                | Σε μη-επιχώριο λεμφαδένα(ες) |
|                                           | M1b                                | Οστικές                      |
|                                           | M1c                                | Άλλη εντόπιση                |

<sup>1</sup> Όγκος που ανευρίσκεται και στους δύο λοβούς στη βιοψία, αλλά είναι αψηλάφητος ή δεν απεικονίζεται ταξινομείται ως T1c.

<sup>2</sup> Επέκταση στην κορυφή του προστάτη ή εντός (αλλά όχι πέραν) της προστατικής κάψας δεν ταξινομείται ως T3, αλλά T2.

<sup>3</sup> Επιχώριοι είναι οι λεμφαδένες κάτω από τον διχασμό της κοινής λαγονίου αρτηρίας. Η εντόπιση δεν μεταβάλλει την ταξινόμηση.

<sup>4</sup> Όταν εντοπίζονται περισσότερες από μια μεταστατικές εστίες, χρησιμοποιείται αυτή με το μεγαλύτερο στάδιο.

#### 1.2.4 Θεραπεία

Η θεραπεία του ΚτΠ επιλέγεται με βάση το στάδιο κατά την διάγνωσή του. Λόγω της έλλειψης μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών με ομάδες ελέγχου δεν είναι ακόμα δυνατός ο καθορισμός μιας θεραπείας επιλογής για αυτό χρησιμοποιούνται διάφορες θεραπευτικές επιλογές (Πίνακας 3).

**Πίνακας 3.** Κατευθυντήριες οδηγίες στην πρωτεύουσα θεραπεία του προστατικού καρκίνου (52)

| Στάδιο         | Θεραπεία                 | Σχόλιο                                                                                                                                                                                        |
|----------------|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>T1a</b>     | Προσεκτική παρακολούθηση | Θεραπεία εκλογής σε ασθενείς με καλά και μέτρια διαφοροποιημένους όγκους και προσδόκιμο επιβίωσης <10 χρόνια.                                                                                 |
|                | Ενεργός επαγρύπνηση      | Σε ασθενείς με προσδόκιμο επιβίωσης >10 χρόνια, επανεκτίμηση με TRUS και βιοψία                                                                                                               |
|                | Ριζική προστατεκτομή     | Επιλεκτικά για νέους ασθενείς με μακρύ προσδόκιμο επιβίωσης, ειδικά για αδενοκαρκινώματα με Gleason score $\geq 7$ .                                                                          |
|                | Ακτινοθεραπεία           | Επιλεκτικά για νέους ασθενείς με μακρύ προσδόκιμο επιβίωσης, ειδικά για φτωχά διαφοροποιημένους όγκους. Μεγαλύτερος κίνδυνος επιπλοκών μετά από TURP, ειδικά αν γίνει ενδοϊστική ακτινοβολία. |
|                | Ορμονοθεραπεία           | Δεν αποτελεί επιλογή                                                                                                                                                                          |
|                | Συνδυασμός               | Δεν αποτελεί επιλογή                                                                                                                                                                          |
|                |                          |                                                                                                                                                                                               |
| <b>T1b-T2b</b> | Ενεργός επαγρύπνηση      | Θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με cT1c-cT2a, PSA < 10 ng/mL, Gleason score βιοψίας < 6, < 2 θετικές βιοψίες, < 50% καρκινικού ιστού σε κάθε ιστοτεμάχιο                                      |
|                |                          | Ασθενείς με προσδόκιμο επιβίωσης < 10 ετών.<br>Ασθενείς με προσδόκιμο επιβίωσης > 10 ετών, αφού ενημερωθούν για την έλλειψη δεδομένων                                                         |

|                |                      |                                                                                                                                                        |
|----------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                |                      | που αφορούν την επιβίωση μετά τη δεκαετία.                                                                                                             |
|                |                      | Ασθενείς που δεν αποδέχονται τις επιπλοκές που συνδέονται με την θεραπεία.                                                                             |
|                |                      |                                                                                                                                                        |
| <b>T1a-T2c</b> | Ριζική προστατεκτομή | Θεραπεία εκλογής για ασθενείς με προσδόκιμο επιβίωσης >10 χρόνια που αποδέχονται τις επιπλοκές που συνδέονται με την επέμβαση.                         |
|                | Ακτινοθεραπεία       | Ασθενείς με προσδόκιμο επιβίωσης >10 χρόνια που αποδέχονται τις επιπλοκές που συνδέονται με την θεραπεία                                               |
|                |                      | Ασθενείς με αντένδειξη χειρουργικής αντιμετώπισης                                                                                                      |
|                |                      | Ασθενείς με κακή φυσική κατάσταση και 5-10 έτη προσδόκιμο επιβίωσης και όγκους φτωχής διαφοροποίησης (Συνιστάται συνδυασμένη θεραπεία – δεξ παρακάτω). |
|                | Βραχυθεραπεία        | Η βραχυθεραπεία μπορεί να αποτελέσει εναλλακτική θεραπεία σε χαμηλού κινδύνου ασθενείς με PCa με όγκο προστάτη < 50 mL και IPSS < 12                   |
|                | Ορμονοθεραπεία       | Συμπτωματικοί ασθενείς, με ανάγκη ανακούφισης από τα συμπτώματα, ακατάλληλοι για θεραπεία ίασης.                                                       |
|                |                      | Τα αντιανδρογόνα συνδέονται με φτωχότερη έκβαση σε σύγκριση με την ενεργό επαγρύπνηση και δεν συστήνονται                                              |

|              |                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|              | Συνδυασμός               | Για ασθενείς υψηλού κινδύνου, η νέο-επικουρική ορμονοθεραπεία, ακολουθούμενη από ακτινοθεραπεία και ορμονοθεραπεία οδηγεί σε αυξημένα ποσοστά επιβίωσης                                                                                                                                                           |
|              |                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>T3-T4</b> | Προσεκτική παρακολούθηση | Ασυμπτωματικοί ασθενείς με T3 καλά και μέτρια διαφοροποιημένους όγκους και προσδόκιμο επιβίωσης <10 χρόνια.                                                                                                                                                                                                       |
|              | Ριζική προστατεκτομή     | Σε επιλεγμένους ασθενείς με T3a, PSA < 20 ng/mL, Gleason score βιοψίας < 8 και προσδόκιμο επιβίωσης > 10 χρόνια.                                                                                                                                                                                                  |
|              |                          | Οι ασθενείς θα πρέπει να είναι ενημερωμένοι ότι η ριζική προστατεκτομή έχει αυξημένα ποσοστά θετικών χειρουργικών ορίων, μη ευνοϊκή ιστοπαθολογική εξέταση και θετικούς λεμφαδένες και ότι είναι δυνατόν να απαιτηθεί επικουρική θεραπεία ή θεραπεία διάσωσης όπως η ακτινοθεραπεία ή ο ανδρογονικός αποκλεισμός. |
|              | Ακτινοθεραπεία           | T3 όγκοι με προσδόκιμο επιβίωσης > 5-10 έτη. Αύξηση της δόσης > 74 Gy φαίνεται ότι παρουσιάζει όφελος. Μπορεί να συσταθεί συνδυασμός με ορμονοθεραπεία (δες παρακάτω).                                                                                                                                            |
|              | Ορμονοθεραπεία           | Συμπτωματικοί ασθενείς, εκτεταμένο T3-T4, υψηλό PSA (> 25-50 ng/mL), χρόνος                                                                                                                                                                                                                                       |

|               |                          |                                                                                                                                                         |
|---------------|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|               |                          | διπλασιασμού του PSA (DT) < 1 έτος.                                                                                                                     |
|               |                          | Επιλογή ασθενούς, ασθενείς σε κακή γενική κατάσταση.                                                                                                    |
|               |                          | Η ορμονοθεραπεία ως μονοθεραπεία δεν αποτελεί επιλογή σε ασθενείς που μπορούν να υποβληθούν σε ακτινοθεραπεία.                                          |
|               | Συνδυασμός               | Η συνολική επιβίωση βελτιώνεται με συνδυασμό εξωτερικής ακτινοθεραπείας με ορμονοθεραπεία και στη συνέχεια επικουρική ορμονοθεραπεία για 3 έτη.         |
|               |                          | Νέο-επικουρική ορμονοθεραπεία και ριζική προστατεκτομή δεν έχει ένδειξη.                                                                                |
|               |                          |                                                                                                                                                         |
| <b>N+, MO</b> | Προσεκτική παρακολούθηση | Ασυμπτωματικοί ασθενείς. Επιλογή ασθενούς (PSA < 20-50 ng/mL), PSA DT > 12 μήνες. Απαιτεί πολύ στενό follow-up.                                         |
|               | Ριζική προστατεκτομή     | Προαιρετική για επιλεγμένους ασθενείς με προσδόκιμο επιβίωσης > 10 έτη ως μέρος μιας πολύπλευρης προσέγγισης.                                           |
|               | Ακτινοθεραπεία           | Προαιρετική για επιλεγμένους ασθενείς με προσδόκιμο επιβίωσης > 10 έτη. Ο συνδυασμός με επικουρικό ανδρογονικό αποκλεισμό για 3 έτη είναι υποχρεωτικός. |
|               | Ορμονοθεραπεία           | Έχει καθιερωθεί ως επικουρική θεραπεία σε περισσότερους από 1 θετικούς λεμφαδένες, σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ριζική                            |

|           |                          |                                                                                                                                                                                                     |
|-----------|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|           |                          | προστατεκτομή ή ακτινοθεραπεία ως κύρια τοπική θεραπεία. Η ορμονοθεραπεία θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία μόνο σε ασθενείς ακατάλληλους για οποιουδήποτε άλλου είδους τοπική θεραπεία. |
|           | Συνδυασμός               | Μη καθιερωμένη επιλογή.<br>Επιλογή ασθενούς.                                                                                                                                                        |
|           |                          |                                                                                                                                                                                                     |
| <b>M+</b> | Προσεκτική παρακολούθηση | Μη καθιερωμένη επιλογή. Είναι δυνατόν να επιδεινώσει την επιβίωση και να αυξήσει τις επιπλοκές σε σχέση με την άμεση ορμονοθεραπεία. Απαιτεί πολύ στενό follow-up.                                  |
|           | Ριζική προστατεκτομή     | Δεν αποτελεί επιλογή                                                                                                                                                                                |
|           | Ακτινοθεραπεία           | Δεν αποτελεί επιλογή με σκοπό την ίαση. Θεραπευτική επιλογή σε συνδυασμό με ανδρογονικό αποκλεισμό για την θεραπεία των τοπικών συμπτωμάτων της νόσου.                                              |
|           | Ορμονοθεραπεία           | Καθιερωμένη επιλογή.<br>Υποχρεωτική σε συμπτωματικούς ασθενείς.                                                                                                                                     |

*DT = χρόνος διπλασιασμού, NHT = νέο-επικουρική ορμονική θεραπεία, IPSS = Διεθνής βαθμονόμηση συμπτωματολογίας προστάτη, PSA = Ειδικό Προστατικό Αντιγόνο, TRUS = Διορθικό υπερηχογράφημα, TURP= Διουρηθρική προστατεκτομή.*

### 1.3 Καλοήθης υπερτροφία του προστάτη

Καλοήθης υπερπλασία του προστάτη (ΚΥΠ) ονομάζεται η αύξηση του μεγέθους του αδένου που παρατηρείται μετά τα 40 έτη. Η αύξηση αυτή του μεγέθους του προστάτη

συχνά συμπίεζει το τοίχωμα της ουρήθρας κυκλοτερώς, αλλά και την κύστη προς τα πάνω, προκαλώντας διαταραχές στην ούρηση που ονομάζονται συμπτώματα από το κατώτερο ουροποιητικό σύστημα. Θα πρέπει να τονιστεί ότι δεν έχει σχέση με τον καρκίνο του προστάτη, ο οποίος δυστυχώς δεν δίνει έγκαιρα συμπτώματα (53).

Είναι εξαιρετικά συχνή πάθηση, αφού οι 4 στους 10 άντρες έχουν συμπτώματα στην 5η δεκαετία της ζωής τους, 7 στους 10 στην 6<sup>η</sup> δεκαετία, 8 στους 10 στην 7<sup>η</sup> δεκαετία, για να φθάσουν στο 90% στα 90 χρόνια. Η πάθηση παρατηρείται συχνότερα σε άντρες που είναι παχύσαρκοι, κάνουν καθιστική ζωή, πάσχουν από μεταβολικό σύνδρομο, έχουν προβλήματα στύσης και επιβαρυμένο κληρονομικό ιστορικό. Αντίθετα, άντρες με υπογοναδισμό, έλλειψη δηλαδή τεστοστερόνης, σπάνια θα παρουσιάσουν τη νόσο, αφού η ανάπτυξη του προστάτη εξαρτάται από την αντρική ορμόνη (53).

### *1.3.1 Παθολογοανατομία*

Ο φυσιολογικός προστάτης αποτελείται από το ινομυώδες στρώμα και τα επιθηλιακά στοιχεία (τους αδένες). Η υπερπλασία του προστάτη είναι δυνατόν να αφορά τόσο στο ινομυώδες στρώμα, όσο και στους αδένες. Παθολογοανατομικά, ο υπερπλαστικός αδένας είναι διογκωμένος, με ελαστική σύσταση. Η καλοήθης υπερπλασία του προστάτη συνήθως αρχίζει από την περιουρηθρική και την μεταβατική ζώνη του προστάτη, αν και μικροί υπερπλαστικοί όζοι ανευρίσκονται συχνά σε όλο τον αδένα. Στις μεγαλύτερες ηλικίες παρατηρείται υπερτροφία της μεταβατικής ζώνης καθώς και αύξηση του αριθμού και του μεγέθους των υπερπλαστικών όζων, με αποτέλεσμα ο αυλός της ουρήθρας συμπιεζόμενος να καταλήγει σε σχισμή (54).

Ιστολογικά, η ΚΥΠ, είναι μια αληθής υπερπλαστική διεργασία, αφού από τις μελέτες αποδεικνύεται ή αύξηση του αριθμού των κυττάρων του. Οι υπερπλαστικοί όζοι μπορεί να αποτελούνται τόσο από αδένες, όσο και από στρώμα. Ωστόσο, οι μεν περιουρηθρικοί όζοι αποτελούνται κυρίως από ινομυώδες στρώμα, οι δε όζοι της

μεταβατικής ζώνης από αδένες. Οι αδένες μεγεθύνονται, ανάμεσα τους δε παρεμβάλλεται ινομυώδες στρώμα. Πιθανώς, έως και το 40% του υπερπλαστικού προστάτη να είναι λείος μυϊκός ιστός. Η υπερπλασία των κυττάρων προκαλεί συμπίεση των αδένων του προστάτη ενώ παρατηρείται επίσης αύξηση του ύψους του καλυπτικού επιθηλίου και ανάπτυξη θηλωδών προσεκβολών σε αυτό. Τέλος, μπορεί να παρατηρηθεί και υπερτροφία μεμονωμένων επιθηλιακών κυττάρων (54).

Στους άνδρες, με καλοήγη υπερπλασία του προστάτη, στην ουροδόχο κύστη παρατηρείται υπερτροφία του εξωστήρα λείου μυός, λόγω της αυξημένης εναπόθεσης κολλαγόνου καθώς και δοκίδωση του βλεννογόνου αυτής (54).

### *1.3.2 Συμπτώματα*

Τα συμπτώματα των διαταραχών της ούρησης, δηλαδή τα συμπτώματα από το κατώτερο ουροποιητικό σύστημα, χωρίζονται σε αυτά που αφορούν στην αποθήκευση των ούρων στην κύστη και σε εκείνα που αφορούν στην αποβολή των ούρων από την κύστη, δηλαδή την ούρηση.

Τα συμπτώματα που σχετίζονται με την αποθήκευση των ούρων στην κύστη είναι τα ακόλουθα (53):

- Συχνουρία, όταν για μικρές ποσότητες προκαλείται η τακτική ανάγκη για ούρηση.
- Νυκτουρία, όταν ξυπνάμε τη νύχτα, για να ουρήσουμε.
- Επιτακτική ούρηση, όταν δεν μπορούμε να αναβάλλουμε μία ούρηση.
- Ακράτεια από έπείξη, όταν πια δεν προλαβαίνουμε να πάμε στην τουαλέτα.

Τα συμπτώματα που σχετίζονται με την αποβολή των ούρων είναι τα ακόλουθα:

- Μείωση ροής ούρων, όταν η ακτίνα των ούρων μειώνεται.
- Δυσκολία στην έναρξη της ούρησης.
- Διακοπτόμενη ούρηση.
- Απώλεια σταγόνων ούρων μετά το τέλος της ούρησης.

- Αίσθημα ατελούς κένωσης, η αίσθηση δηλαδή ότι η κύστη δεν άδειασε εντελώς.
- Πλήρης αδυναμία ούρησης, η λεγόμενη επίσχεση ούρων.

Η μόνη λύση τότε, στην εξαιρετικά δυσάρεστη αυτή εμπειρία, είναι ή άμεση τοποθέτηση καθετήρα, αφού ο πόνος της επίσχεσης είναι αφόρητος.

Άλλα συμπτώματα είναι ο πόνος στην κύστη κυρίως κατά την ούρηση, ιδίως σε περιπτώσεις ουρολοίμωξης, καθώς και η αιματουρία, συνήθως σε περιπτώσεις λιθίασης της κύστης.

### 1.3.3 Διάγνωση

#### 1.3.3.1 Ιστορικό

Το ιατρικό ιστορικό είναι απαραίτητο για την ακριβή διάγνωση της ΚΥΠ ώστε να εκτιμηθεί ο τύπος και η σοβαρότητα των συμπτωμάτων, αλλά κυρίως να πραγματοποιηθεί η διάκριση των LUTS που οφείλονται σε άλλες αιτίες και όχι στην ΚΥΠ.

Για την εκτίμηση των LUTS χρησιμοποιείται το ερωτηματολόγιο του American Urological Association (AUA) στο οποίο χαρακτηριστικά της ούρησης (π.χ. ατελής κένωση, συχνότητα κτλ) βαθμολογούνται από 0 ως 5 μονάδες. Συνολική βαθμολογία από 0 ως 7 ισοδυναμεί με ήπια LUTS, από 7 ως 19 μέτρια και από 20 ως 35 ως σοβαρά. Στο ερωτηματολόγιο βαθμολογείται επίσης και η ποιότητα ζωής λόγω LUTS (55). Η δυσουρία είναι δευτερεύουσα ένδειξη ΚΥΠ, καθώς η παρεμπόδιση κένωσης της ουροδόχου κύστης οδηγεί σε στάση των ούρων και επικείμενη λοίμωξη της ουροφόρου οδού (urinary tract infection, UTI).

Η λήψη φαρμάκων, όπως α-αδρενεργικών αγωνιστών, αντιχολινεργικών, διουρητικών, καθώς και αναστολέων των διαύλων ασβεστίου μπορεί να συμβάλει ή να οξύνει τα LUTS (56).

#### 1.3.3.2 Σωματική εξέταση

Οι ασθενείς με LUTS και υποψία ΚΥΠ υποβάλλονται σε δακτυλική εξέταση καθώς και σε νευρολογικές εξετάσεις. Αν και η δακτυλική εξέταση υποεκτιμά τον όγκο του προστάτη ωστόσο παρέχει μια πρώτη ένδειξη για το μέγεθος του (57). Ευρήματα όπως υπερμεγέθης, λείος και συμμετρικός προστάτης αποτελούν ενδείξεις για ΚΥΠ. Ευρήματα όπως ασυμμετρία, σκληρές περιοχές ή διακριτά οζίδια εγείρουν υποψίες για ΚτΠ. Επίσης, χαμηλός μυϊκός τόνος του σφιγκτήρα του πρωκτού ίσως υποδηλώνει νευρολογική διαταραχή που απαιτεί τοπική νευρολογική εξέταση ώστε να εκτιμηθούν οι νευρολογικές αιτίες των LUTS.

#### 1.3.3.3 Εργαστηριακές αναλύσεις

**Ανάλυση ούρων:** Έλεγχος για γλυκοζουρία, πυουρία και αιματουρία. Επειδή ο Σακχαρώδης Διαβήτης μπορεί να προκαλέσει LUTS, θα πρέπει να γίνει η διάκρισή του από την ΚΥΠ. Η πυουρία είναι ένδειξη λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος (urinary tract infection, UTI) και πρέπει να εκτιμηθεί περαιτέρω με καλλιέργεια ούρων. Επιπλέον, αν η ΚΥΠ προκαλεί υποτροπιάζουσα UTI τότε απαιτείται πιο επιθετική θεραπεία. Σχετικά με την αιματουρία είναι απαραίτητες επιπλέον εργαστηριακές εξετάσεις για να αποκλειστεί η ύπαρξη κακοήθειας του ουροποιητικού συστήματος (58).

**Κρεατινίνη ορού:** Η μέτρηση της κρεατινίνης του ορού πρέπει να πραγματοποιηθεί κατά την αρχική διάγνωση των ασθενών με LUTS έτσι ώστε να διασφαλιστεί ότι τυχόν συνυπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια οφείλεται σε αποφρακτική ουροπάθεια. Αν και η αποφρακτική ουροπάθεια είναι μια εν δυνάμει σοβαρή επιπλοκή της μακροχρόνιας, χωρίς θεραπευτική αντιμετώπιση ΚΥΠ, η αύξηση των επιπέδων της κρεατινίνης ορού είναι πιο συχνή ως αποτέλεσμα νεφρικής ανεπάρκειας. Οι ασθενείς με αποφρακτική ουροπάθεια χρειάζονται όσο το δυνατόν συντομότερα αποσυμφόρηση της ουροδόχου κύστης με

καθετηριασμό δια της ουρήθρας ή υπερηβικά, παρακολούθηση της λειτουργίας των νεφρών και πιθανή χειρουργική αντιμετώπιση της ΚΥΠ.

**PSA ορού:** Η διάκριση μεταξύ ΚτΠ και ΚΥΠ είναι εξαιρετικά δύσκολη χρησιμοποιώντας τα υψηλά επίπεδα PSA ορού καθώς μπορεί να οφείλονται και στις δύο παθήσεις (59,60). Λόγω του γεγονότος ότι η χρήση του PSA ορού για τον έλεγχο του ασυμπτωματικού πληθυσμού (screening) δέχεται ισχυρή κριτική, δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της ΚΥΠ. Ωστόσο, τα επίπεδα του PSA μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε άτομα με ΚΥΠ για να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα της θεραπείας (έλεγχος πριν και μετά την θεραπεία) καθώς το μέγεθος του προστάτη συνδέεται ισχυρά με το PSA ορού (61,62).

Η ανάπτυξη νέων μεθόδων χρήσης του PSA και fPSA έχουν αυξήσει την ικανότητα διαχωρισμού μεταξύ του ΚτΠ και της ΚΥΠ. Η μεγαλύτερη ταχύτητα αύξησης του PSA καθώς και του χρόνου διπλασιασμού του έχουν συνδεθεί με τη διάγνωση του ΚτΠ (63,64). Μικρότερο %f PSA έχει επίσης συνδεθεί με την πιθανότητα ΚτΠ (65). Η χρήση επίσης και άλλων μεθόδων όπως του Prostate Health Index (PHI) και του four-kallikrein panel επιτρέπουν την καλύτερη διάκριση μεταξύ της ΚΥΠ και του ΚτΠ (66,67).

#### *1.3.4 Θεραπεία*

Σκοπός της θεραπείας είναι η βελτίωση της ποιότητας ζωής και η πρόληψη των επιπλοκών από την ΚΥΠ.

##### *1.3.4.1 Προσεκτική παρακολούθηση (Watchful waiting)*

Συνιστάται τόσο από την American Urological Association (AUA) όσο και από την European Association of Urology στους ασθενείς με ήπια συμπτώματα ή σε αυτούς με μέτρια/ενοχλητικά συμπτώματα, που δεν έχουν ή έχουν ελάχιστη επίδραση στην ποιότητα

ζωής (56). Ο καθισμασμός, η εκπαίδευση, η περιοδική παρακολούθηση και η τροποποίηση του τρόπου ζωής (απώλεια βάρους, αύξηση φυσικής δραστηριότητας, μείωση της πρόσληψης καφεΐνης και αλκοόλ) συστήνονται στην προσεκτική παρακολούθηση. Οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν γνώση του κινδύνου για οξεία επίσχεση ούρων (acute urinary retention, AUR), ο οποίος είναι αυξημένος σε αυτούς με μέτρια ως σοβαρά συμπτώματα, μειωμένη ροή ούρων, μεγάλο μέγεθος προστάτη, υψηλή τιμή PSA ορού και μεγαλύτερης ηλικίας (68-70).

#### 1.3.4.2 Φαρμακευτική θεραπεία

Στον **Πίνακα 4** παρατίθεται η εγκεκριμένη από τον FDA φαρμακευτική αγωγή για την θεραπεία της ΚΥΠ.

- α-αναστολείς: Οι α-αναστολείς είναι η θεραπεία εκλογής για ασθενείς με μέτρια/ενοχλητική συμπτωματολογία από το κατώτερο ουροποιητικό. Όλοι οι α1-αναστολείς (αλφουζοσίνη, ταμσουλοσίνη, τεραζοσίνη, δοξαζοσίνη) έχουν παρόμοια κλινική αποτελεσματικότητα με ηπιότερο προφίλ παρενεργειών για την αλφουζοσίνη και την ταμσουλοσίνη. Η δράση τους εστιάζεται στην μείωση του τόνου (χαλάρωση) των λείων μυϊκών ινών του προστάτη και του αυχένα της ουροδόχου κύστεως (71). Οι α-αναστολείς ωστόσο δεν μειώνουν τον κίνδυνο AUR ή την πιθανότητα χειρουργικής αντιμετώπισης της ΚΥΠ (72,73). Τα επίπεδα PSA ορού δεν επηρεάζονται από τη χρήση των α-αναστολέων καθώς ο μηχανισμός της δράσης τους δεν επηρεάζει το μέγεθος του προστάτη.

Πίνακας 4. Εγκεκριμένη από τον FDA φαρμακευτική αγωγή για την θεραπεία της ΚΥΠ

| α-αναστολείς<br>(μη εκλεκτικοί)                                                             | α-αναστολείς<br>(α1Α-εκλεκτικοί) | Αναστολείς της 5-α<br>ρεδουκτάσης | Αναστολείς της<br>Φωσφοδιεστεράσης<br>τύπου 5 | Συνδυαστική<br>αγωγή             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------|
| Αλφουζοσίνη βραδείας αποδέσμευσης 10 mg ημερησίως                                           | Ταμσουλοζίνη 0.4 mg<br>ημερησίως | Δουταστερίδη 0.5 mg<br>ημερησίως  | Ταδαλαφίλη 5 mg<br>ημερησίως                  | Δουταστερίδη 0.5 mg<br>ημερησίως |
| Δοξαζοσίνη άμεσης αποδέσμευσης 1 mg ημερησίως<br>(δόση προσαρμογής ως και 8 mg ημερησίως)   | Σιλοδοσίνη 8 mg<br>ημερησίως     | Φιναστερίδη 5 mg<br>ημερησίως     |                                               | Ταμσουλοζίνη 0.4 mg<br>ημερησίως |
| Δοξαζοσίνη βραδείας αποδέσμευσης 4 mg ημερησίως<br>(δόση προσαρμογής ως και 8 mg ημερησίως) |                                  |                                   |                                               |                                  |
| Πραζοσίνη 1 mg δύο με τρείς φορές την ημέρα<br>(δόση προσαρμογής ως και 15 mg ημερησίως)    |                                  |                                   |                                               |                                  |
| Τεραζοσίνη 1 mg ημερησίως<br>(δόση προσαρμογής 2 mg, 5 mg και μετά 10 mg ημερησίως)         |                                  |                                   |                                               |                                  |

- Αναστολείς της Φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (Phosphodiesterase type 5 inhibitors, PDE5-I): Οι PDE5-I χρησιμοποιούνται αποτελεσματικά για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει την αποτελεσματικότητα των PDE5-I στην αντιμετώπιση των LUTS που σχετίζονται με την ΚΥΠ αλλά χωρίς καμία δράση στην ροή των ούρων ή στο υπόλειμμα ούρων (post-void residual, PVR) (76-80). Επί του παρόντος, η τανταλαφίλη είναι ο μόνος PDE5-I εγκεκριμένος από τον FDA για τη θεραπεία της ΚΥΠ. Αν και το κόστος αυτών των αναστολέων είναι υψηλό, οι ασθενείς με υποτροπιάζουσα στυτική δυσλειτουργία μπορούν να έχουν το μεγαλύτερο όφελος από τη θεραπεία με PDE5-I για την αντιμετώπιση των LUTS που σχετίζονται με την ΚΥΠ.
- Συνδυαστική αγωγή: Η συνδυασμένη θεραπεία με α-αναστολείς και αναστολείς της 5α-ρεδοукτάσης φαίνεται αποτελεσματικότερη και διαρκεί περισσότερο από τη μονοθεραπεία. Τα στοιχεία από τη συνδυασμένη θεραπεία προέρχονται κυρίως από τα αποτελέσματα των μελετών Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) που ανέλυσαν δοξαζοσίνη και φιναστερίδη (62), της Combination of Avodart and Tamsulosin (CombAT) που ανέλυσε δουταστερίδη και ταμσουλοζίνη (81) και της The Veterans Affairs (VA) Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group που ανέλυσε τεραζοσίνη και φιναστερίδη (82). Έρευνες που έχουν επίσης πραγματοποιηθεί με διαφορετικούς συνδυασμούς α-αναστολέων και PDE5-I (αλφουζοσίνη και ταδαλαφίλη, ταμσουλοζίνη και σιλδεναφίλη, ταμσουλοζίνη και βαρδεναφίλη) δείχνουν ότι η συνδυαστική θεραπεία υπερτερεί της μονοθεραπείας με α-αναστολείς (83-85).
- Συμπληρώματα διατροφής: Τα φυτικά εκχυλίσματα δεν συνιστώνται ακόμα για τη θεραπεία των LUTS σε ασθενείς με ΚΥΠ. Περισσότερες έρευνες θα πρέπει να εκτιμήσουν τα φάρμακα αυτά σε τυχαιοποιημένες με έλεγχο *placebo* μελέτες σε βάθος χρόνου.

#### 1.3.4.3 Χειρουργική αντιμετώπιση

Συνιστάται η διουρηθρική διατομή του προστάτη (transurethral incision of prostate, TUIP) ως πρώτης γραμμής θεραπεία, για μέγεθος προστάτη <30ml και χωρίς μέσο λοβό, ή διουρηθρική εκτομή του προστάτη (transurethral resection of prostate, TURP) για μέγεθος προστάτη >30ml (86). Σε ακόμα μεγαλύτερους σε μέγεθος προστάτες συνιστάται να γίνεται διακυστική προστατεκτομή.

### 1.4 Προστατίτιδα

Η προστατίτιδα προκαλείται από φλεγμονή του προστάτη. Σύμφωνα με την National Institutes Of Health (NIH) διακρίνονται 4 τύποι προστατίτιδας (87):

#### 1.4.1 Οξεία βακτηριδιακή προστατίτιδα

Είναι η πιο σπάνια μορφή προστατίτιδας αλλά μπορεί να απειλήσει τη ζωή του ασθενούς. Οι άνδρες που πάσχουν από οξεία βακτηριδιακή προστατίτιδα παρουσιάζουν: ρίγος, πυρετό, πόνο στο κάτω μέρος της πλάτης και στην περιοχή των γεννητικών οργάνων, συχνουρία και αίσθηση ανάγκης για επείγουσα ούρηση συνήθως τη νύκτα, πόνο και κάψιμο κατά την ούρηση, διάχυτους πόνους στο σώμα. Πρόκειται λοιπόν για μια ουρολοίμωξη με παρουσία λευκών αιμοσφαιρίων στα ούρα και βακτηρίδια στην καλλιέργειά τους. Η αντιμετώπιση βασίζεται στην χορήγηση αντιβιοτικών.

#### 1.4.2 Χρόνια βακτηριδιακή προστατίτιδα

Όπως και η οξεία βακτηριδιακή προστατίτιδα είναι σχετικά μια σπάνια μορφή προστατίτιδας η οποία οφείλεται στην ύπαρξη βακτηριδίων σε περιοχή του προστάτη. Οι άνδρες παρουσιάζουν ουρολοιμώξεις οι οποίες ενώ φαίνεται να υποχωρούν τελικά

επανέρχονται. Η αντιμετώπιση βασίζεται στη χορήγηση αντιβιοτικών για παρατεταμένο χρονικό διάστημα.

#### *1.4.3 Χρόνια προστατίτιδα*

Είναι η πιο συχνή μορφή προστατίτιδας και η λιγότερο κατανοητή μέχρι σήμερα καθώς η αιτιολογία της δεν είναι πλήρως γνωστή. Συνεπάγεται ότι δεν υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία για όλες τις περιπτώσεις. Εκδηλώνεται σε άνδρες όλων των ηλικιών ενώ τα συμπτώματα υποχωρούν και εμφανίζονται χωρίς προειδοποίηση. Οι άνδρες έχουν πόνο στις περιοχές του γεννητικού και ουροποιητικού συστήματος, ιδιαίτερα στην περιοχή της κύστης, πόνο κατά την ούρηση και σεξουαλικά προβλήματα που μπορούν να επηρεάζουν σημαντικά την ποιότητα της ζωής τους. Μπορεί να οφείλεται σε φλεγμονώδεις και μη φλεγμονώδεις αιτίες. Στις φλεγμονώδεις μορφές, τα ούρα, το σπέρμα και το προστατικό υγρό περιέχουν λευκά αιμοσφαίρια που είναι τα κύτταρα που καταπολεμούν τις μολύνσεις. Ωστόσο οι αναλύσεις και οι καλλιέργειες δεν βρίσκουν βακτηρίδια. Στις μη φλεγμονώδεις μορφές οι αναλύσεις δεν δείχνουν ούτε καν τα κύτταρα που καταπολεμούν τις μολύνσεις.

#### *1.4.4 Ασυμπτωματική φλεγμονώδης προστατίτιδα*

Η διάγνωση πραγματοποιείται με την παρουσία λευκών αιμοσφαιρίων στο σπερματικό και προστατικό υγρό. Συνήθως ανακαλύπτεται σε άνδρες στους οποίους γίνεται έλεγχος για λόγους στειρότητας ή ΚτΠ.

#### *1.4.5 Τύποι προστατίτιδας και PSA*

1. Οξεία βακτηριδιακή προστατίτιδα και PSA: Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι η οξεία βακτηριδιακή προστατίτιδα σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα του PSA ορού (88). Η

αύξηση αυτή οφείλεται σε πολλούς παράγοντες κυρίως όμως στην αυξημένη διαπερατότητα του PSA εκτός προστάτη και όχι στην αυξημένη παραγωγή του (89). Τα επίπεδα επιστρέφουν στα φυσιολογικά μετά τη χορήγηση αντιβιοτικής θεραπείας αλλά ο ακριβής χρόνος δεν είναι γνωστός καθώς μπορούν να παραμείνουν υψηλά για διάστημα άνω των 2 μηνών (88,90).

2. Χρόνια προστατίτιδα και PSA: Η χρόνια προστατίτιδα μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των επιπέδων του PSA ορού (91). Ωστόσο η μείωση των επιπέδων του αντιγόνου μετά τη λήψη αντιβιοτικής θεραπείας δεν είναι τόσο κατανοητή όσο για την οξεία βακτηριαδική προστατίτιδα. Μια πιθανή αιτία της αύξησης του PSA είναι ότι λόγω της απόφραξης του πόρου από την ύπαρξη λίθων προκαλείται στάση των ούρων και συνεπώς μόλυνση ή φλεγμονή που οδηγεί σε αύξηση του PSA (92). Ωστόσο, υπάρχουν μελέτες που δεν έχουν επιβεβαιώσει αυτή την υπόθεση (93).
3. Ασυμπτωματική φλεγμονώδης προστατίτιδα και PSA: Υπάρχουν αντικρουόμενες μελέτες για το αν το PSA ορού συσχετίζεται θετικά με την ασυμπτωματική φλεγμονώδη προστατίτιδα (87). Η αύξηση ή όχι των επιπέδων του PSA φαίνεται να συνδέεται με την επιθετικότητα της φλεγμονής και όχι με την έκτασή της (94,95).

## 2. ΣΚΟΠΟΣ

Η ανίχνευση του PSA του ορού είναι ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος πληθυσμιακού ελέγχου, σε άνδρες ηλικίας άνω των 50 ετών, για τον ΚτΠ. Ωστόσο ο τρόπος αξιολόγησης των αποτελεσμάτων έχει αλλάξει τα τελευταία χρόνια και γίνεται πολυπλοκότερος. Λαμβάνονται υπ' όψιν και άλλες παράμετροι όπως ο χρόνος διπλασιασμού του PSA, PSAD, PSA velocity, PSA ratio, PSA σχετιζόμενο με την ηλικία. Τα αποτελέσματα δεν έχουν ακόμη πλήρως επικυρωθεί και αλλάζουν συνεχώς. Ωστόσο βασιζόμενοι στα αποτελέσματα από τον έλεγχο του PSA συγκεκριμένοι ασθενείς υποβάλλονται σε βιοψία προστάτη.

Σκοπός της παρούσης διατριβής είναι η συσχέτιση των παραμέτρων PSA στον ορό και παθήσεων του προστάτη όπως επιβεβαιώθηκαν ιστολογικά.



## **II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **3. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ**

#### **3.1 Σχεδιασμός**

Πραγματοποιήθηκε αναδρομική μελέτη με την ανασκόπηση των φακέλων ασθενών που προσήλθαν στην Ουρολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων για βιοψία προστάτη από 1/1/2014 έως 31/8/2017. Συνολικά ανευρέθηκαν 1053 ασθενείς οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε βιοψία προστάτη. Αποκλείστηκαν οι 13 λόγω προϋπάρχουσας νόσου. Έτσι το συνολικό δείγμα που αναλύθηκε ανήλθε σε 1040 άτομα.

Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε 4 ομάδες ανάλογα με το αποτέλεσμα της βιοψίας:

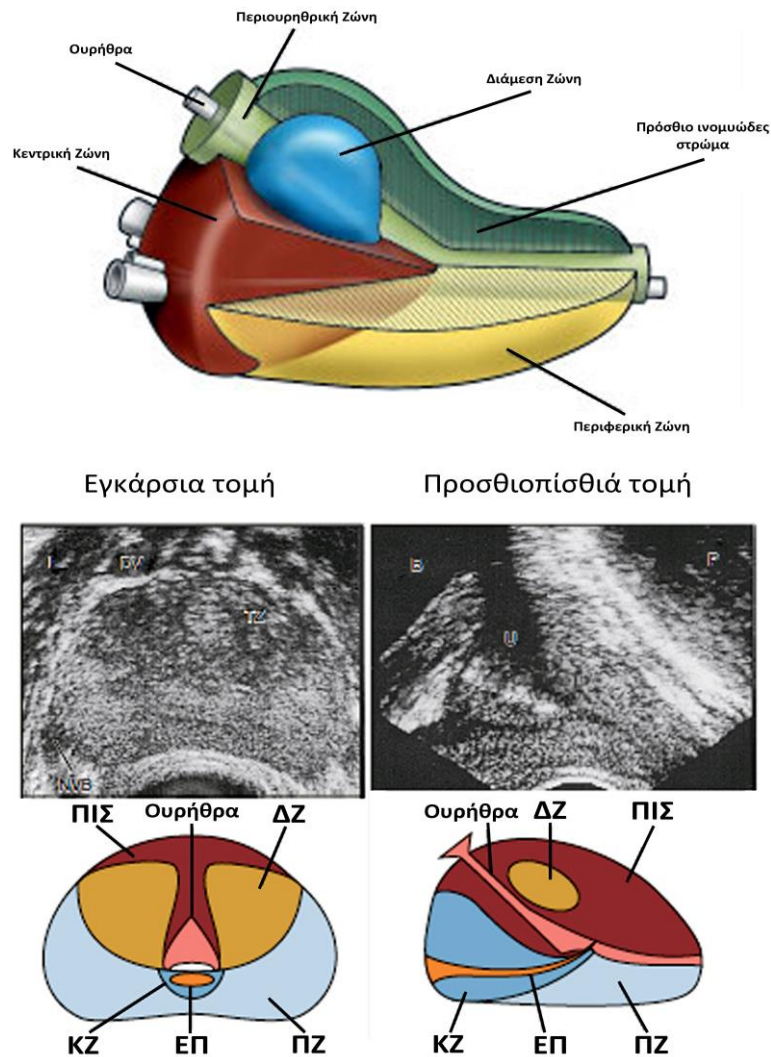
1. Ασθενείς που διαγνώστηκαν με καρκίνο του προστάτη
2. Ασθενείς που διαγνώστηκαν με χαμηλού βαθμού προστατική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (low grade prostatic intraepithelial neoplasia, LGPIN)
3. Ασθενείς που διαγνώστηκαν με υψηλού βαθμού προστατική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (high grade prostatic intraepithelial neoplasia, HGPIN)
4. Ασθενείς που διαγνώστηκαν χωρίς ή με διαφορετικού βαθμού φλεγμονή (προστατίτιδα)

#### **3.2 Υπερηχογραφικά καθοδηγούμενη διορθική βιοψία προστάτη (TRUS- guided biopsy)**

Ο προστάτης, όπως αναφέρθηκε και στην Εισαγωγή, διαιρείται σε 4 αδενικές ζώνες που περιβάλλουν την προστατική ουρήθρα:

1. περιφερική,
2. κεντρική
3. διάμεση (ή μεταβατική)
4. και την περιουρηθρική ζώνη.

Μια μη αδενική ζώνη, το πρόσθιο ινομυώδες στρώμα, αποτελεί το πρόσθιο τμήμα του αδένος (1) (Σχήμα 10).



**Σχήμα 10.** Ανατομία του προστάτη. ΠΖ, περιφερική ζώνη; ΚΖ, κεντρική ζώνη; ΔΖ, διάμεση ζώνη; ΠΙΣ, περιουρηθρική ζώνη; ΕΠ, εκσπερματικός πόρος

### 3.2.1 Προετοιμασία ασθενούς για βιοψία προστάτη

Πριν την εκτέλεση της βιοψίας ο εξεταζόμενος ενημέρωνε τον ιατρό για τυχόν προβλήματα υγείας που αφορούν την πήξη του αίματος, για αλλεργία σε φάρμακα (ιδίως σε

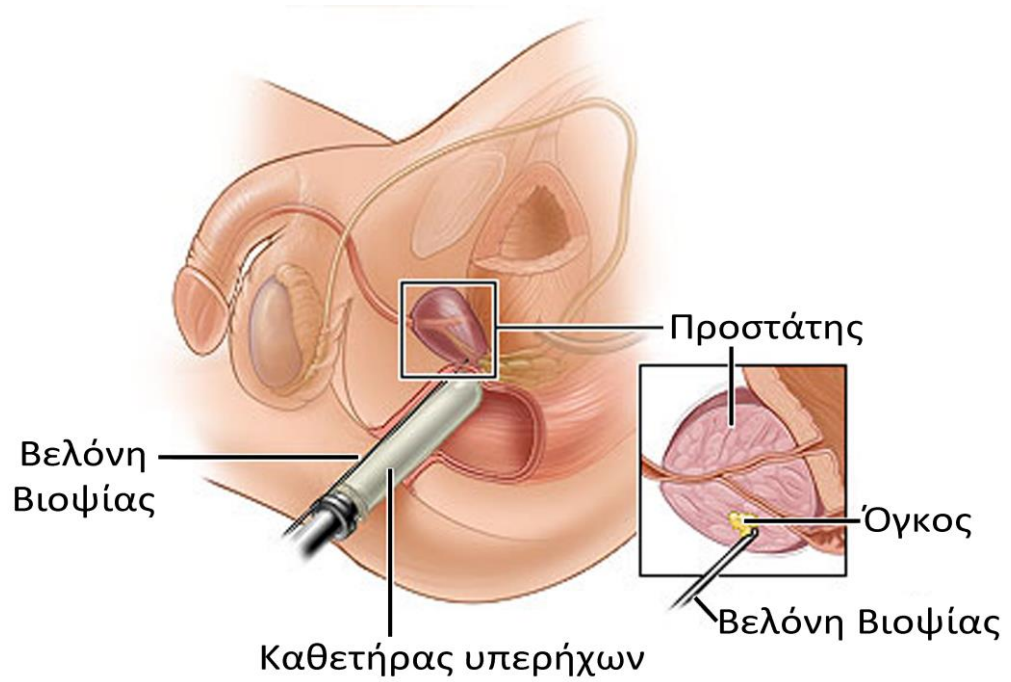
αντιβιοτικά), καθώς και για κάθε φάρμακο που ελάμβανε. Στην περίπτωση που του χορηγούνταν αντιπηκτικά φάρμακα που προκαλούν αυξημένη τάση για αιμορραγίες ήταν απαραίτητη η προσωρινή διακοπή τους πριν την πραγματοποίηση της εξέτασης. Το διάστημα διακοπής προσδιορίζονταν από τον θεράποντα ιατρό.

Για να μειωθεί η πιθανότητα μόλυνσης (προστατίτιδα) χορηγήθηκε αντιβίωση από το στόμα, για 1 ημέρα, πριν την βιοψία, και 7 ημέρες μετά. Επίσης επειδή είναι σημαντικός και ο καθαρισμός του εντέρου πριν τη βιοψία (ώστε να μειωθούν τα αέρια και να απομακρυνθούν τα κόπρανα) οι ασθενείς πραγματοποίησαν υποκλυσμό με υπερτονικό διάλυμα (φωσφορικού νατρίου).

### *3.2.2 Διαδικασία εξέτασης με διορθικό υπερηχογράφημα*

Η εξέταση πραγματοποιούνταν με χορήγηση μέθης (ήπια νάρκωση με διατήρηση των αισθήσεων), ώστε να αποφευχθεί κάθε αίσθημα πόνου. Ο εξεταζόμενος τοποθετούνταν σε πλάγια στάση (lateral decubitus position) καθώς αυτή η στάση διευκολύνει την εισαγωγή του καθετήρα υπερήχων στο ορθό. Αρχικά ο εξεταστής εισήγαγε στο ορθό αντισηπτικό και τοπικό αναισθητικό και στη συνέχεια εντόπιζε τον προστάτη με τη βοήθεια της συσκευής υπερήχων. Η Ουρολογική Κλινική του ΠΓΝΙ χρησιμοποιεί μετατροπέα 5.0/7.5mHz για τη διορθική απεικόνιση του προστάτη. Συγκεκριμένα η συσκευή υπερήχων έχει μια κεφαλή η οποία είναι κυλινδρική, πάχους 2 με 3 εκατοστών. Για την ευκολότερη εισαγωγή στο ορθό και την αποφυγή πρόκλησης τοπικού πόνου η κεφαλή των υπερήχων καλυπτόταν με ειδικό gel το οποίο περιέχει τοπικό αναισθητικό (**Σχήμα 11**).

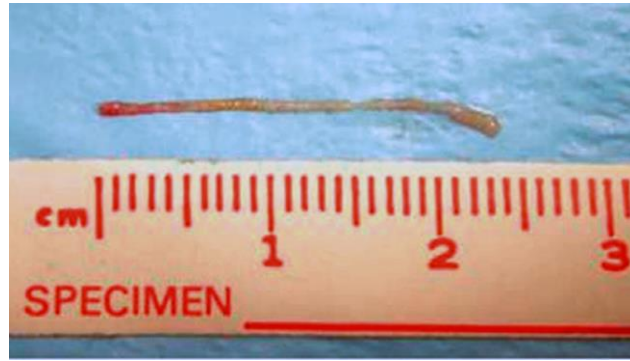
Υπό συνεχή υπερηχογραφική καθοδήγηση εντοπιζόταν οι ύποπτες περιοχές στον προστάτη και εν συνεχεία, με τη χρήση μιας λεπτής βελόνας (**Σχήμα 12**) προσαρμοσμένης σε ειδικό προσαρμογέα, λαμβάνονταν μικρά κομμάτια ιστού από τον προστάτη (**Σχήμα 13**).



**Σχήμα 11.** Σχηματική απεικόνιση τοποθέτησης κεφαλής καθετήρα υπερήχων κατά τη βιοψία προστάτη

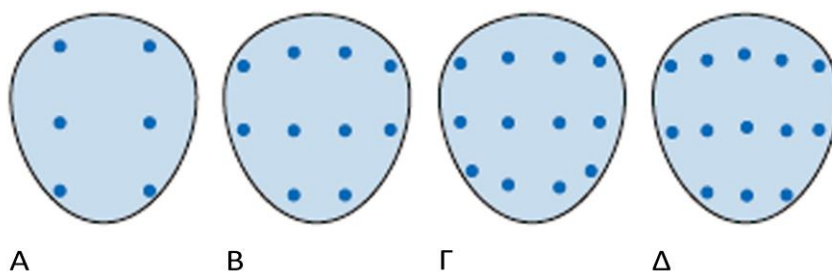


**Σχήμα 12.** Βελόνη βιοψίας



**Σχήμα 13.** Δείγμα προστάτη που λήφθηκε με τη χρήση βελόνης βιοψίας 18-gauge

Η λήψη των τεμαχιδίων γινόταν με συγκεκριμένη σειρά (χαρτογράφηση). Στο **Σχήμα 14** φαίνονται οι περιοχές αυτές ανάλογα με τον αριθμό δειγμάτων που λαμβάνονταν. Η χρήση ενός υπερηχογραφικού μηχανήματος, υψηλής ευκρίνειας, επιτρέπει την ακριβή απεικόνιση, σε μεγάλη οθόνη, των ορίων του οργάνου, καθώς και την εντόπιση των ύποπτων και ενδεχομένως παθολογικών περιοχών του προστάτη. Στο τέλος της εξέτασης εισάγονταν στο ορθό μια γάζα εμποτισμένη σε τοπικό αναισθητικό και αντισηπτικό, την οποία αφαιρούσε ο ασθενής μετά την πάροδο 2 ωρών ή και νωρίτερα με την πρώτη κένωση.



**Σχήμα 14.** Διάφορα σχήματα λήψης δειγμάτων για βιοψία του προστάτη. Α) Βιοψία 6 δειγμάτων (96), Β) Βιοψία 10 δειγμάτων (97), Γ) Βιοψία 12 δειγμάτων και Δ) Βιοψία 13 δειγμάτων (5-περιοχών) (98)

### 3.3 Ταξινόμηση

Η ταξινόμηση των βιοψιών πραγματοποιήθηκε στο Τμήμα Παθολογοανατομίας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων σύμφωνα με το Σύστημα Σύγχρονης Ταξινόμησης του Καρκίνου του Προστάτη (Contemporary Prostate Cancer Grading System) (99).

Το Σύστημα Σύγχρονης Ταξινόμησης του Καρκίνου του Προστάτη αναπτύχθηκε για να αντιμετωπιστούν τα προβλήματα που είχαν διαπιστωθεί στο σύστημα Gleason. Το νέο σύστημα περιλαμβάνει μια κλίμακα 5 τάξεων και βασίζεται στα αποτελέσματα μιας μελέτης περισσότερων από 20.000 ασθενών με καρκίνο του προστάτη που υποβλήθηκαν σε ριζική προστατεκτομή και 5000 ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με ακτινοθεραπεία (99). Η κλίμακα βαθμονόμησης είναι η εξής:

- 1<sup>η</sup> Τάξη (Gleason  $\leq 6$ ): Απομονωμένοι αλλά καλά σχηματισμένοι και διαφοροποιημένοι αδένες
- 2<sup>η</sup> Τάξη (Gleason 3+4=7): Κυριαρχούν οι καλά σχηματισμένοι αδένες και σε μικρότερο βαθμό οι ατελώς σχηματισμένοι/διάχυτοι/διάτρητοι αδένες
- 3<sup>η</sup> Τάξη (Gleason 4+3=7): Κυριαρχούν οι ατελώς σχηματισμένοι/διάχυτοι/διάτρητοι αδένες και σε μικρότερο βαθμό οι καλά σχηματισμένοι αδένες
- 4<sup>η</sup> Τάξη (Gleason 8):
  - a. Μόνο ατελώς σχηματισμένοι/διάχυτοι/διάτρητοι αδένες
  - b. Κυριαρχούν οι καλά σχηματισμένοι αδένες και σε μικρότερο βαθμό δεν υπάρχουν αδένες (έλλειψη)
  - c. Έλλειψη αδένων και σε μικρότερο βαθμό καλά σχηματισμένοι αδένες
- 5<sup>η</sup> Τάξη (Gleason 9-10): Έλλειψη σχηματισμού αδένων (ή με νέκρωση) με ή χωρίς την ύπαρξη ατελώς σχηματισμένων/διάχυτων/διάτρητων αδένων

### 3.4 Μέτρηση ολικού και ελεύθερου PSA στον ορό του αίματος των ασθενών

Η μέτρηση του PSA (ολικού και ελεύθερου) κατά την πραγματοποίηση της βιοψίας έγινε στο Βιοχημικό Εργαστήριο του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. Επειδή η συγκέντρωση του PSA στο αίμα είναι σε εξαιρετικά χαμηλές συγκεντρώσεις (ng/ml) η ανίχνευση του απαιτεί τεχνικές υψηλής ευαισθησίας και συγκεκριμένα τη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων. Για τη μέτρηση του ολικού και του ελεύθερου PSA χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Tandem-E και Tandem-R της εταιρίας Hybritech).

Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν ανάλογα με τα επίπεδα του ολικού PSA σε 3 ομάδες:

1. Ασθενείς με ολικό PSA  $\leq 4$  ng/ml
2. Ασθενείς με ολικό PSA  $4 < \text{PSA} \leq 10$  ng/ml
3. Ασθενείς με ολικό PSA  $> 10$  ng/ml

Ως όριο (cutoff point) για την αξιολόγηση του %fPSA χρησιμοποιήθηκε η τιμή 0.19 (τιμή %fPSA  $< 0.19$  αποτελεί ένδειξη κακοήθειας).

### 3.5 Στατιστική ανάλυση

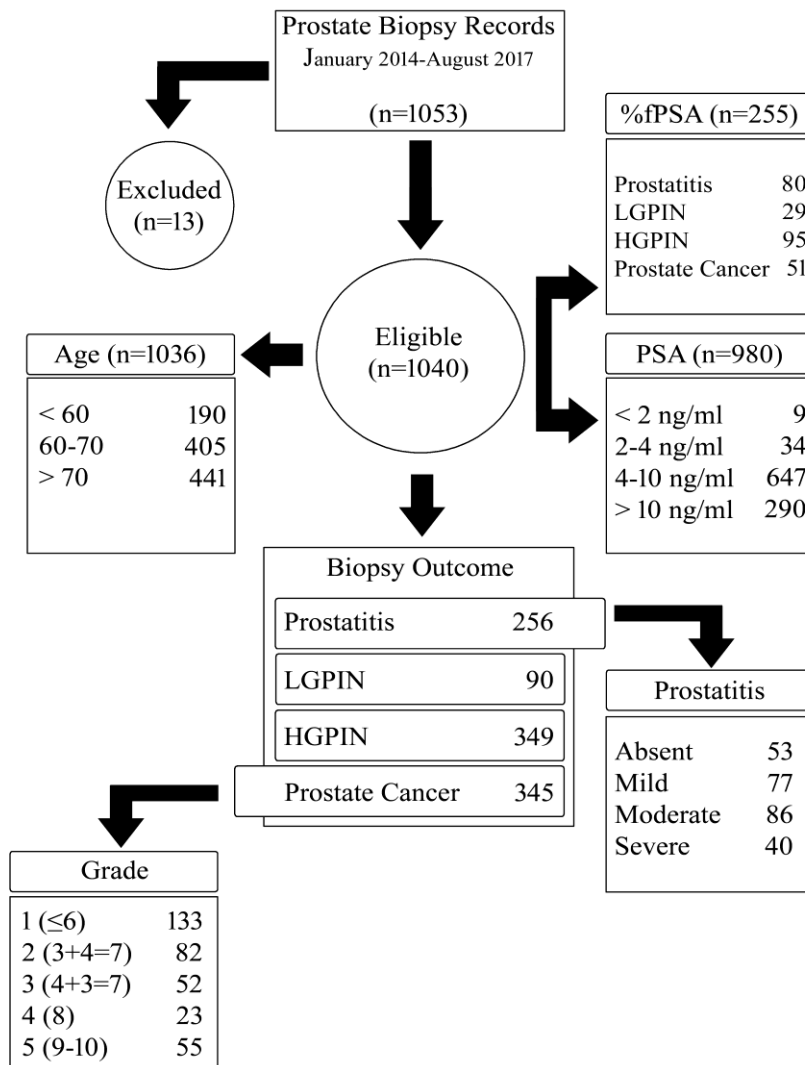
Τα αποτελέσματα εκφράζονται ως μέσοι όροι  $\pm$  σταθερή απόκλιση. Ο έλεγχος της προσαρμογής των δεδομένων στη κανονική κατανομή έγινε με το τεστ Shapiro-Wilk (W-statistic) και μέσω των διαγραμμάτων κανονικότητας (θηκογράμματα, φυλλογραφήματα, normal Q-Q plot, depended normal Q-Q plot). Χρησιμοποιήθηκαν το Mann-Whitney U test, ο μη παραμετρικός έλεγχος Kruskal-Wallis, ο συντελεστής συσχέτισης των τάξεων του Spearman. Για τον έλεγχο της διαγνωστικής εγκυρότητας του PSA και %fPSA χρησιμοποιήθηκαν οι καμπύλες λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη ή αλλιώς, ROC (Receiver Operating Characteristic curves). Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το στατιστικό πακέτο SPSS 20.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA).



#### 4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στη μελέτη αναλύθηκαν συνολικά οι φάκελοι 1040 ανδρών, ηλικίας  $69.0 \pm 8.9$  ετών (ηλικιακό εύρος από 43 ως 95 ετών) εκ των οποίων οι 980 είχαν τιμές PSA. Η μέση του PSA ήταν  $13.3 \pm 25.2$  ng/ml (0.90-450 ng/ml). Σαράντα τρεις άνδρες είχαν τιμή PSA μικρότερη από 4 ng/ml (4.4%) και 937 μεγαλύτερη από 4 ng/ml (95.6%).

Από το σύνολο των ασθενών 345 (33.2%) διαγνώστηκαν με ΚτΠ. Μόνο σε 255 ασθενείς είχε πραγματοποιηθεί μέτρηση του ελεύθερου PSA σύμφωνα με τον ιατρικό φάκελό τους (Σχήμα 15).



Σχήμα 15. Διάγραμμα ροής ασθενών μελέτης

#### 4.1 Συσχέτιση PSA με ιστολογικές διαγνώσεις

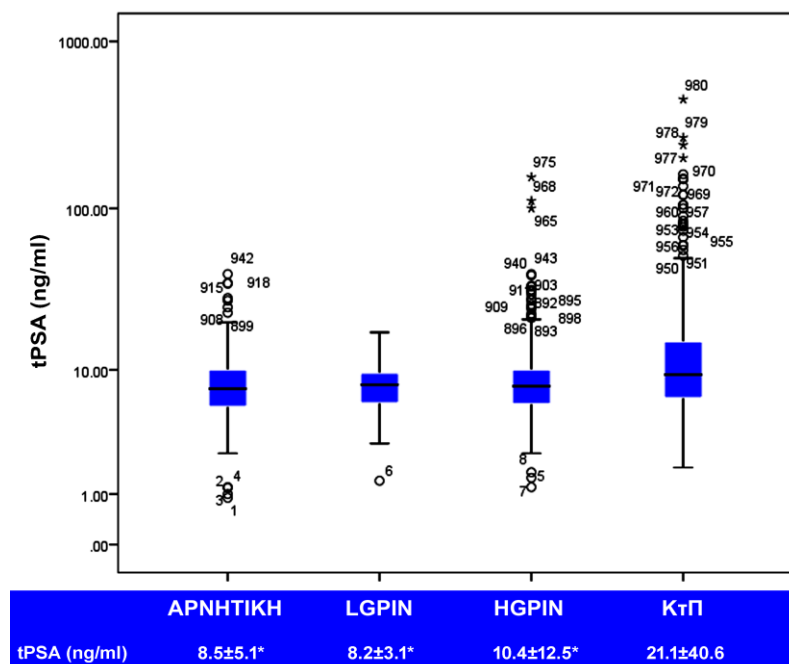
Οι 980 ασθενείς οι οποίοι είχαν πραγματοποιήσει βιοψία κατηγοριοποιήθηκαν ανάλογα με τη συγκέντρωση του PSA. Όπως φαίνεται από το **Πίνακα 5** το 66% των ασθενών (647/980) έχει συγκέντρωση PSA μεταξύ 4-10 ng/ml. Η αρνητική προγνωστική αξία (NPV) του PSA με όριο τα 4 ng/ml είναι 81%, που σημαίνει ότι μεταξύ των ασθενών που έχουν PSA < 4 ng/ml, το 81% δεν πάσχει από ΚτΠ. Ωστόσο, το PSA αποτυγχάνει να εντοπίσει το 19% των ασθενών που ενώ έχουν τιμή κάτω από 4 ng/ml πάσχουν από ΚτΠ. Η θετική προγνωστική αξία (PPV) του PSA για συγκέντρωση > 10 ng/ml είναι 47% καθώς πετυχαίνει να αναγνωρίζει περίπου ½ ασθενείς με ΚτΠ. Στη «γκρίζα ζώνη» μεταξύ 4 και 10 ng/ml παρατηρούμε ότι αναγνωρίζει ότι 3/10 ασθενείς (28%) πάσχουν από καρκίνο.

**Πίνακας 5.** Κατανομή των ασθενών ανάλογα με την ιστολογική διάγνωση και την ομάδα PSA

|             |        | Ιστολογική διάγνωση     |                |                  |                  |            |
|-------------|--------|-------------------------|----------------|------------------|------------------|------------|
|             |        | Αρνητική / Προστατίτιδα | LGPIN          | HGPIN            | ΚτΠ              |            |
| PSA (ng/ml) | < 4    | 17 (39%)                | 4 (9%)         | 14 (33%)         | 8 (19%)          | <b>43</b>  |
|             | 4-10   | 172 (26%)               | 64 (10%)       | 232 (36%)        | 179 (28%)        | <b>647</b> |
|             | > 10   | 54 (19%)                | 17 (6%)        | 81 (28%)         | 138 (47%)        | <b>290</b> |
|             | Σύνολο | <b>243 (25%)</b>        | <b>85 (9%)</b> | <b>327 (33%)</b> | <b>325 (33%)</b> | <b>980</b> |

HGPIN, high grade prostatic intraepithelial neoplasia; LGPIN, low grade prostatic intraepithelial neoplasia; PSA, prostate specific antigen; ΚτΠ, καρκίνος του προστάτη

Η ανάλυση των δεδομένων έδειξε ότι υπάρχει μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του αποτελέσματος της βιοψίας και της μέσης συγκέντρωσης PSA ( $p < 0.05$ ) (**Γράφημα 6**). Η μέση τιμή της συγκέντρωσης PSA στους ασθενείς με ΚτΠ ήταν στατιστικά σημαντικά πιο υψηλή από τη μέση τιμή PSA των ασθενών με ή χωρίς φλεγμονή, καθώς και των ασθενών με LGPIN και HGPIN (**Γράφημα 6**).



**Γράφημα 6.** Συσχέτιση των επιπέδων PSA με το αποτέλεσμα της βιοψίας. \* Στατιστικά σημαντική διαφορά από το Μ.Ο. PSA ορού των ασθενών με ΚτΠ ( $p < 0.05$ )

Στο **Πίνακα 6** παρουσιάζεται η κατανομή των ασθενών με ΚτΠ (για τους οποίους υπήρχαν διαθέσιμες συγκεντρώσεις PSA στο φάκελο τους) ανάλογα με το βαθμό κακοήθειας. Σχεδόν στο 50% των ασθενών με συγκέντρωση PSA ορού μεταξύ 4 και 10 ng/ml αναγνωρίζεται αδενοκαρκίνωμα προστάτη αδένου συνδυασμένου βαθμού κατά Gleason score 6 (3+3) ή 1<sup>ου</sup> Βαθμού σύμφωνα με την Σύστημα Σύγχρονης Ταξινόμησης του ΚτΠ. Όπως παρατηρούμε στους ασθενείς με PSA ορού μεγαλύτερο από 10 ng/ml αναγνωρίζονται αδενοκαρκινώματα και των 5 βαθμών: σε μεγαλύτερο ποσοστό βαθμού 5 (9-10) (27%) και σε ποσοστά από 19 ως 23% για βαθμούς κακοήθειας από 1(≤6), 2(3+4=7) και 7(4+3=7). Ένα ακόμα σημαντικό εύρημα είναι ότι σε 3 από τους 8 ασθενείς με PSA ορού μικρότερο από 4 ng/ml αναγνωρίστηκε αδενοκαρκίνωμα συνδυασμένου βαθμού 5 (9-10).

**Πίνακας 6.** Κατανομή των ασθενών ανάλογα με τη βαθμό κακοήθειας και την ομάδα PSA

|             |               | Ταξινόμηση κακοήθειας (Gleason score) |                 |                 |                |                 |
|-------------|---------------|---------------------------------------|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|
|             |               | 1 ( $\leq 6$ )                        | 2 (3+4=7)       | 3 (4+3=7)       | 4 (8)          | 5 (9-10)        |
| PSA (ng/ml) | < 4           | 3 (38%)                               | 1 (12%)         | 1 (12%)         | 0 (0%)         | 3 (38%)         |
|             | 4-10          | 91 (51%)                              | 46 (26%)        | 19 (11%)        | 10 (5%)        | 13 (7%)         |
|             | > 10          | 30 (22%)                              | 32 (23%)        | 26 (19%)        | 13 (9%)        | 37 (27%)        |
|             | <b>Σύνολο</b> | <b>124 (38%)</b>                      | <b>79 (24%)</b> | <b>46 (14%)</b> | <b>23 (8%)</b> | <b>53 (16%)</b> |

PSA, prostate specific antigen

Τα επίπεδα PSA ορού διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των βαθμών κακοήθειας (ταξινόμηση των βιοψιών ΚτΠ) ( $p < 0.05$ ). Στο **Πίνακα 7** φαίνεται η κλιμάκωση της τιμής του PSA καθώς αναγνωρίζεται μέσω των βιοψιών μεγαλύτερος βαθμός κακοήθειας. Η διαφορά της μέσης τιμής του PSA δε διαφέρει στατιστικά σημαντικά μεταξύ της τάξης κατά ISUP (Gleason score) 1 ( $\leq 6$ ) και 2 (3+4=7) και μεταξύ της τάξης 3 (4+3=7) και 4 (8). Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι με το νέο σύστημα ταξινόμησης υπάρχει σαφής διαφορά (στατιστικά σημαντική,  $p < 0.05$ ) μεταξύ της 2<sup>ης</sup> και 3<sup>ης</sup> τάξης και η οποία το παλαιό σύστημα Gleason δε θα ήταν διακριτή.

**Πίνακας 7.** Συσχέτιση των επιπέδων PSA ορού των ασθενών που διαγνώστηκαν με ΚτΠ με την τάξη της κακοήθειας (σύμφωνα με το Σύστημα Σύγχρονης Ταξινόμησης του Καρκίνου του Προστάτη)

|             |              | Ταξινόμηση κακοήθειας ISUP (Gleason score) |           |                        |           |                        |
|-------------|--------------|--------------------------------------------|-----------|------------------------|-----------|------------------------|
|             |              | 1 ( $\leq 6$ )                             | 2 (3+4=7) | 3 (4+3=7)              | 4 (8)     | 5 (9-10)               |
| PSA (ng/ml) | M.O.         | 12.5±21.7                                  | 13.2±15.2 | 16.6±18.7 <sup>#</sup> | 22.4±31.1 | 56.7±80.7 <sup>#</sup> |
|             | Διάμεσος     | 8                                          | 8         | 11.5                   | 12        | 25                     |
|             | Ηλικία (έτη) | 68.9±9                                     | 72.8±9    | 72.9±9                 | 69.6±9    | 77.0±8                 |

<sup>#</sup> στατιστικά σημαντική διαφορά των M.O. της παρούσας και της αμέσως προηγούμενης τάξης (μικρότερου βαθμού) κακοήθειας

Το 71% των ασθενών με αρνητική βιοψία (με ή χωρίς φλεγμονή του προστάτη) έχει συγκέντρωση PSA μεταξύ 4-10 ng/ml. Όπως φαίνεται από το **Πίνακα 8** ο βαθμός

φλεγμονής δεν επηρεάζεται από τη συγκέντρωση του PSA ορού (για PSA μεγαλύτερο από 4 ng/ml). Στο 76% των ασθενών με PSA ορού μικρότερο από 4 ng/ml τα αποτελέσματα της βιοψίας έδειξαν την απουσία φλεγμονής (29%) ή την ύπαρξη ήπιας φλεγμονής (47%).

**Πίνακας 8.** Κατανομή των ασθενών ανάλογα με τη βαθμό φλεγμονής και την ομάδα PSA

|             |               | Κλίμακα Φλεγμονής (προστατίτιδας) |                 |                 |                 |            |
|-------------|---------------|-----------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------|
|             |               | 0                                 | 1               | 2               | 3               |            |
|             |               | Απουσία                           | Ήπια            | Μέτρια          | Σοβαρή          |            |
| PSA (ng/ml) | < 4           | 5 (29%)                           | 8 (47%)         | 3 (18%)         | 1 (6%)          | 17         |
|             | 4-10          | 33 (19%)                          | 54 (32%)        | 62 (36%)        | 23 (13%)        | 172        |
|             | > 10          | 12 (22%)                          | 11 (21%)        | 18 (33%)        | 13 (24%)        | 54         |
|             | <b>Σύνολο</b> | <b>50 (21%)</b>                   | <b>73 (30%)</b> | <b>83 (34%)</b> | <b>37 (15%)</b> | <b>243</b> |

PSA, prostate specific antigen

Όσον αφορά τις αρνητικές βιοψίες σύμφωνα με τις οποίες είτε δε βρέθηκαν παθολογικά ευρήματα είτε εντοπίστηκε προστατίτιδα παρατηρήθηκε ότι η συγκέντρωση του PSA παρουσίαζε μια αυξητική τάση ανάλογα με τη κατηγοριοποίηση του βαθμού της φλεγμονής. Η τάση αυτή όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντική ( $p=0.215$ ) (**Πίνακας 9**).

**Πίνακας 9.** Συσχέτιση των επιπέδων PSA με το βαθμό φλεγμονής

|             |  | Κλίμακα Φλεγμονής (προστατίτιδας) |         |               |         |
|-------------|--|-----------------------------------|---------|---------------|---------|
|             |  | 0                                 | 1       | 2             | 3       |
| PSA (ng/ml) |  | 8.4±4.8                           | 8.1±5.9 | 8.5±4.8       | 9.5±4.6 |
|             |  | Απουσία/ήπια                      |         | Μέτρια/σοβαρή |         |
| PSA (ng/ml) |  | 8.2±5.4                           |         | 8.8±4.7       |         |

PSA, prostate specific antigen

#### 4.2 Συσχέτιση %fPSA με ιστολογικές διαγνώσεις

Ως όριο για ένδειξη κακοήθειας λήφθηκε το όριο %fPSA <19%. Από τους 255 ασθενείς οι οποίοι είχαν μέτρηση του ελεύθερου PSA στον ιατρικό φάκελο τους οι 165 (65%) είχαν %fPSA μικρότερο από 19%. Η θετική προγνωστική αξία (PPV) ανήλθε σε 22% ενώ η αρνητική προγνωστική αξία (NPV) σε 83% (**Πίνακας 10**).

**Πίνακας 10.** Κατανομή των ασθενών ανάλογα με αποτέλεσμα της βιοψίας και το όριο %fPSA

|       |      | Αποτέλεσμα Βιοψίας |                 |                 |                 |            |
|-------|------|--------------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------|
|       |      | Αρνητική           | LGPIN           | HGPIN           | ΚτΠ             |            |
| %fPSA | < 19 | 51 (31%)           | 19 (11%)        | 59 (36%)        | 36 (22%)        | <b>165</b> |
|       | > 19 | 29 (32%)           | 10 (11%)        | 36 (40%)        | 15 (17%)        | <b>90</b>  |
|       |      | <b>80 (32%)</b>    | <b>29 (11%)</b> | <b>95 (37%)</b> | <b>51 (20%)</b> | <b>255</b> |

HGPIN, high grade prostatic intraepithelial neoplasia; LGPIN, low grade prostatic intraepithelial neoplasia; %fPSA, αναλογία ελεύθερου/ολικού ειδικού προστατικού αντιγόνου ΚτΠ, καρκίνος του προστάτη

Στη γκριζα ζώνη του PSA, μεταξύ των τιμών 4 και 10 ng/ml, η PPV του %fPSA αυξάνεται οριακά στο 23% και η NPV στο 86% (**Πίνακας 11**). Παραμένει ωστόσο εξαιρετικά χαμηλή καθώς αναγνωρίζει μόνο ¼ ασθενείς με ΚτΠ.

**Πίνακας 11.** Κατανομή των ασθενών με PSA 4-10 ng/ml ανάλογα με αποτέλεσμα της βιοψίας και το όριο %fPSA

|       |      | Αποτέλεσμα Βιοψίας |                 |                 |                 |            |
|-------|------|--------------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------|
|       |      | Αρνητική           | LGPIN           | HGPIN           | ΚτΠ             |            |
| %fPSA | < 19 | 33 (30%)           | 13 (12%)        | 38 (35%)        | 25 (23%)        | <b>109</b> |
|       | > 19 | 24 (34%)           | 9 (13%)         | 27 (39%)        | 10 (14%)        | <b>70</b>  |
|       |      | <b>57 (32%)</b>    | <b>22 (12%)</b> | <b>65 (36%)</b> | <b>35 (20%)</b> | <b>179</b> |

HGPIN, high grade prostatic intraepithelial neoplasia; LGPIN, low grade prostatic intraepithelial neoplasia; %fPSA, αναλογία ελεύθερου/ολικού ειδικού προστατικού αντιγόνου; ΚτΠ, καρκίνος του προστάτη

Οι ασθενείς που αναγνωρίστηκαν με υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (HGPIN) είχαν την υψηλότερη %fPSA ενώ οι ασθενείς με ΚτΠ την χαμηλότερη. Μεταξύ των δύο αυτών ομάδων ασθενών καταγράφηκε και η μοναδική στατιστικά σημαντική διαφορά καθώς οι ελαφρώς μικρότερες και παραπλήσιες %fPSA των ασθενών με αρνητική βιοψία ή LGPIN δεν παρήγαγαν στατιστικά σημαντικές διαφορές με τους ασθενείς με ΚτΠ ( $p=0.100$  και  $0.165$ , αντίστοιχα) (Πίνακας 12).

**Πίνακας 12.** Μέσος όρος %fPSA ανάλογα με το αποτέλεσμα της βιοψίας

| %fPSA | Αποτέλεσμα Βιοψίας |            |             |            |
|-------|--------------------|------------|-------------|------------|
|       | Αρνητική           | LGPIN      | HGPIN       | ΚτΠ        |
|       | 0.185±0.09         | 0.186±0.08 | 0.190±0.09* | 0.158±0.07 |

\* Στατιστικά σημαντική διαφορά από το Μ.Ο. PSA των ασθενών με ΚτΠ. HGPIN, high grade prostatic intraepithelial neoplasia; LGPIN, low grade prostatic intraepithelial neoplasia; %fPSA, αναλογία ελεύθερου/ολικού ειδικού προστατικού αντιγόνου; ΚτΠ, καρκίνος του προστάτη

Λόγω του μικρού αριθμού ασθενών ( $n=51$ ) με ΚτΠ και αναλογία %fPSA δεν ήταν δυνατή η στατιστική ανάλυση και σύγκριση των Μ.Ο. Η %fPSA στους ασθενείς με βαθμό κακοήθειας 5 (σύμφωνα με το Σύστημα Σύγχρονης Ταξινόμησης του ΚτΠ) ήταν μικρότερη σε σχέση τους άλλους βαθμούς κακοήθειας (Πίνακας 13). Οι περισσότεροι ασθενείς με ΚτΠ και μέτρηση %fPSA είχαν βαθμό κακοήθειας 1 (59% του αριθμού των ασθενών) ενώ μόνο ένας ασθενής καταγράφηκε με βαθμό κακοήθειας 4 και διαθέσιμη %fPSA.

**Πίνακας 13.** Μέσος όρος %fPSA ανάλογα με το βαθμό κακοήθειας

|           |           | Ταξινόμηση κακοήθειας ISUP (Gleason score) |           |           |        |           |
|-----------|-----------|--------------------------------------------|-----------|-----------|--------|-----------|
|           |           | 1 (≤6)                                     | 2 (3+4=7) | 3 (4+3=7) | 4 (8)  | 5 (9-10)  |
| %fPSA     | Μ.Ο.      | 16.3±6.0                                   | 15.5±5.0  | 15.0±8.0  | 18.0   | 14.3±12.0 |
|           | Διάμεσος  | 16.0                                       | 14.0      | 12.0      | -      | 13.5      |
| Ηλικία    | (έτη)     | 68.4±7                                     | 75.3±7    | 70.0±9    | 61     | 73.5±4    |
| %fPSA (n) | < 19 (36) | 55% (20)                                   | 22% (8)   | 14% (5)   | 3% (1) | 6% (2)    |
|           | > 19 (15) | 67% (10)                                   | 13% (2)   | 7% (1)    | 0% (0) | 13% (2)   |

%fPSA, αναλογία ελεύθερου/ολικού ειδικού προστατικού αντιγόνου

Ογδόντα ασθενείς οι οποίοι είχαν αρνητικό αποτέλεσμα βιοψίας (με ή χωρίς φλεγμονή) είχαν καταγεγραμμένη στους ιατρικούς φακέλους μέτρηση του ελεύθερου PSA. Από αυτούς το 64% είχε τιμή %fPSA μικρότερη από 19%. Το 39% των ασθενών με %fPSA < 19% είχε ήπια φλεγμονή ενώ το 38% των ασθενών με %fPSA > 19% είχε μετρίου βαθμού φλεγμονή. Αν οι ασθενείς ταξινομηθούν σε δύο ομάδες (ασθενείς χωρίς/ήπια φλεγμονή και ασθενείς με μέτρια/σοβαρή φλεγμονή) τα ποσοστά των ασθενών με %fPSA μικρότερο ή υψηλότερο του 19% είναι ανάλογα (57% και 55% και 43% και 45%, αντίστοιχα) (Πίνακας 14).

**Πίνακας 14.** Κατανομή των ασθενών ανάλογα με βαθμό φλεγμονής και το όριο %fPSA

|       |        | Κλίμακα Φλεγμονής (προστατίτιδας) |          |               |          |    |
|-------|--------|-----------------------------------|----------|---------------|----------|----|
|       |        | 0                                 | 1        | 2             | 3        |    |
|       |        | Απουσία                           | Ήπια     | Μέτρια        | Σοβαρή   |    |
| %fPSA | < 19   | 9 (18%)                           | 20 (39%) | 12 (23%)      | 10 (20%) | 51 |
|       | > 19   | 7 (24%)                           | 9 (31%)  | 11 (38%)      | 2 (7%)   | 29 |
|       | Σύνολο | 16 (20%)                          | 29 (36%) | 23 (29%)      | 12 (15%) | 80 |
|       |        | Απουσία/ήπια                      |          | Μέτρια/σοβαρή |          |    |
| %fPSA | < 19   | 29 (57%)                          |          | 22 (43%)      |          | 51 |
|       | > 19   | 16 (55%)                          |          | 13 (45%)      |          | 29 |

%fPSA, αναλογία ελεύθερου:ολικού ειδικού προστατικού αντιγόνου

#### 4.3 Συσχέτιση PSA με διάγνωση ΚτΠ ανά ηλικιακή ομάδα

Αν και οι ασθενείς με ΚτΠ ήταν μεγαλύτερης ηλικίας (Μ.Ο. 72 έτη) από ότι οι ασθενείς των άλλων ομάδων σύμφωνα με την ιστολογική διάγνωση (αρνητική, LGPIN, HGPIN) δεν καταδείχθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά. Οι ασθενείς άνω των 70 ετών εμφάνισαν υψηλότερα ποσοστά διάγνωσης ΚτΠ (45%) σε σχέση με τους ασθενείς μικρότερης ηλικίας (21% και 26% για τους ασθενείς κάτω τον 60 ετών ή μεταξύ 60 και 70 ετών, αντίστοιχα). Οι ασθενείς κάτω των 60 ετών και μεταξύ 60 και 70 ετών που υποβλήθηκαν σε ιστολογική διάγνωση εμφάνισαν κυρίως προστατική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (χαμηλού ή υψηλού

βαθμού) σε ποσοστό 47% (14%+33%) και 49% (10%+39%) του συνόλου των ασθενών, αντίστοιχα (**Πίνακας 15**).

**Πίνακας 15.** Κατανομή των ασθενών ανάλογα με το αποτέλεσμα της βιοψίας και την ηλικιακή ομάδα

|                             |                | Ιστολογική διάγνωση |                |                  |                  |             |
|-----------------------------|----------------|---------------------|----------------|------------------|------------------|-------------|
|                             |                | Αρνητική            | LGPIN          | HGPIN            | ΚτΠ              |             |
| <b>Ηλικία (έτη)</b>         | <b>Μ.Ο.</b>    | 67.2±8.0            | 65.8±7.9       | 68.3±8.8         | 72.0±9.1         |             |
| <b>Ηλικιακή Ομάδα (έτη)</b> | <b>&lt; 60</b> | 61 (32%)            | 26 (14%)       | 63 (33%)         | 40 (21%)         | <b>190</b>  |
|                             | <b>60-70</b>   | 101 (25%)           | 39 (10%)       | 160 (39%)        | 105 (26%)        | <b>405</b>  |
|                             | <b>&gt; 70</b> | 92 (21%)            | 25 (6%)        | 125 (28%)        | 199 (45%)        | <b>441</b>  |
|                             |                | <b>254 (24%)</b>    | <b>90 (9%)</b> | <b>348 (34%)</b> | <b>344 (33%)</b> | <b>1036</b> |

HGPIN, high grade prostatic intraepithelial neoplasia; LGPIN, low grade prostatic intraepithelial neoplasia; ΚτΠ, καρκίνος του προστάτη

Ανεξαρτήτως ηλικιακής ομάδας το μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών διαγνώστηκε με μετρίου βαθμού προστατίτιδα (33%). Οι ασθενείς της ηλικιακής ομάδας 60-70 είχαν αναλογικά το μεγαλύτερο αριθμό εμφάνισης (ή μη) φλεγμονής (40% των ασθενών με αρνητική βιοψία). Συνολικά υπήρχε μια ισοκατανομή μεταξύ των ασθενών με χωρίς/ήπια φλεγμονή (51%) και των ασθενών με μέτρια/σοβαρή φλεγμονή (49%) (**Πίνακας 16**).

**Πίνακας 16.** Κατανομή των ασθενών ανάλογα με τον βαθμό φλεγμονής και την ηλικιακή ομάδα

|                     |                | Κλίμακα Φλεγμονής (προστατίτιδας) |                 |                  |                 |            |
|---------------------|----------------|-----------------------------------|-----------------|------------------|-----------------|------------|
|                     |                | 0                                 | 1               | 2                | 3               |            |
|                     |                | Απουσία                           | Ήπια            | Μέτρια           | Σοβαρή          |            |
| <b>Ηλικία (έτη)</b> | <b>&lt; 60</b> | 9 (15%)                           | 19 (31%)        | 24 (39%)         | 9 (15%)         | <b>61</b>  |
|                     | <b>60-70</b>   | 26 (26%)                          | 29 (29%)        | 30 (30%)         | 16 (15%)        | <b>101</b> |
|                     | <b>&gt; 70</b> | 18 (20%)                          | 29 (31%)        | 30 (33%)         | 15 (16%)        | <b>92</b>  |
|                     | <b>Σύνολο</b>  | <b>53 (21%)</b>                   | <b>77 (30%)</b> | <b>84 (33%)</b>  | <b>40 (16%)</b> | <b>254</b> |
|                     |                | <b>130 (51%)</b>                  |                 | <b>124 (49%)</b> |                 |            |

Στο **Πίνακα 17** παρουσιάζεται η % πιθανότητα ανίχνευσης ΚτΠ ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα μετά από βιοψία δια λεπτής βελόνης χρησιμοποιώντας ως δείκτη την %fPSA, η οποία έχει χωριστεί σε 4 ενδεικτικά όρια: κάτω από 10%, μεταξύ 11% και 18% μεταξύ 19% και 25% και άνω του 25%. Σύμφωνα με τα στοιχεία του **Πίνακα 17** οι ασθενείς άνω των 70 ετών με %fPSA μεταξύ 11% και 18% είναι πιθανότερο να διαγνωστούν με ΚτΠ σε σχέση με ασθενείς μικρότερης ηλικίας. Οι ασθενείς μεταξύ 60 και 69 ετών με %fPSA μεταξύ 19% και 25% ή με %fPSA μικρότερο από 10% έχουν σχετικά περισσότερες πιθανότητες διάγνωσης με ΚτΠ σε σχέση με τις άλλες δύο ηλικιακές ομάδες.

**Πίνακας 17.** Επί τις εκατό πιθανότητα ανίχνευσης ΚτΠ ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα μετά από βιοψία λεπτής βελόνης με τη χρήση του δείκτη %fPSA

|       |         | Ηλικιακή Ομάδα (έτη) |       |     |
|-------|---------|----------------------|-------|-----|
|       |         | 50-59                | 60-69 | ≥70 |
| %fPSA | < 10    | 25%                  | 33%   | 25% |
|       | 11 - 18 | 6%                   | 19%   | 39% |
|       | 19 - 25 | 17%                  | 21%   | 18% |
|       | > 25    | ΜΔ                   | ΜΔ    | 6%  |

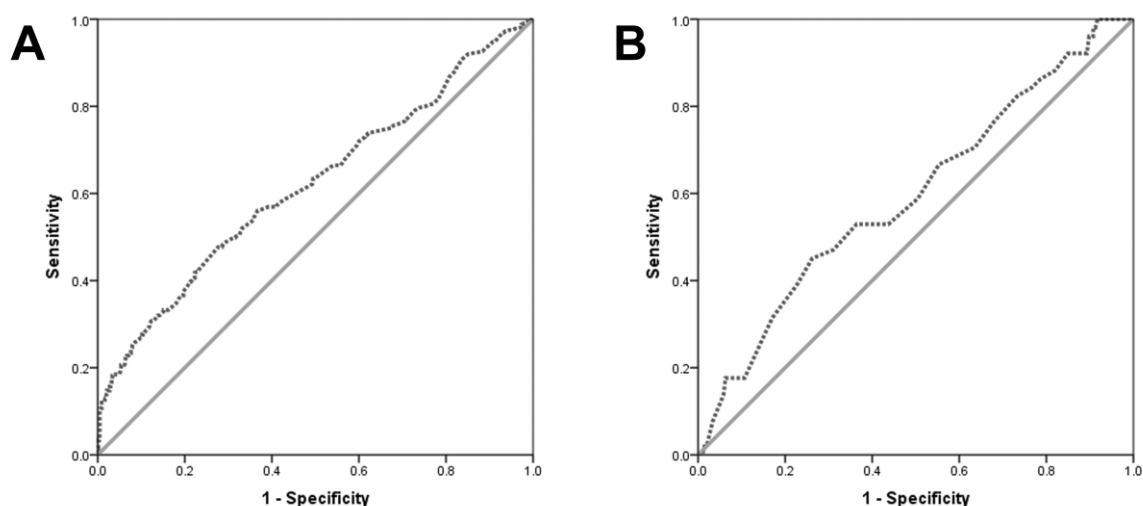
ΜΔ, μη διαθέσιμο (στο δείγμα μας δεν υπήρχε ασθενής που να ανήκει στη δεδομένη ηλικιακή ομάδα με τη συγκεκριμένη τιμή %fPSA). %fPSA, αναλογία ελεύθερου/ολικού ειδικού προστατικού αντιγόνου

#### 4.4 Διαγνωστική εγκυρότητα PSA και %fPSA

##### 4.4.1 Στο σύνολο των ασθενών και σε όλο το εύρος τιμών του PSA

Η ανάλυση των καμπύλων λειτουργικού χαρακτήρα δέκτη (ROC) πραγματοποιήθηκε στο σύνολο των 980 ασθενών για τους οποίους υπήρχαν διαθέσιμες τιμές PSA (εύρος 0.90-450 ng/ml). Η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) είχε εμβαδό 0.619 (95% CI, 0.580-0.657) ( $p < 0.05$ ) (**Γράφημα 7<sup>Α</sup>**).

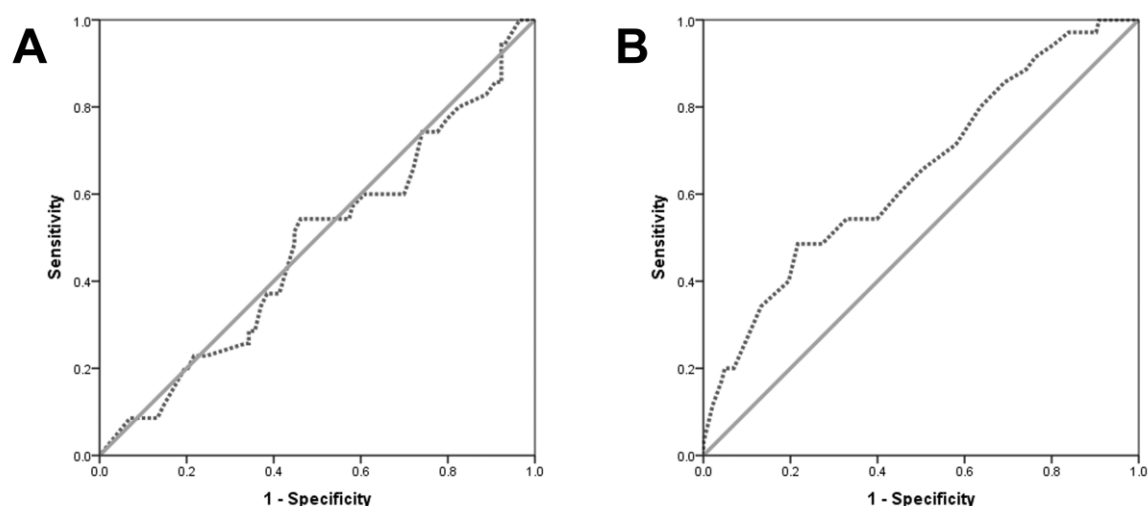
Η ανάλυση ROC χρησιμοποιήθηκε επίσης για την εκτίμηση της διαγνωστικής εγκυρότητας του %fPSA. Ο αριθμός των δεδομένων που χρησιμοποιήθηκε ήταν σημαντικά μικρότερος από ότι για το PSA καθώς μόνο σε 255 ασθενείς ήταν διαθέσιμη η τιμή %fPSA στον ιατρικό φάκελο τους. Το εμβαδό της AUC υπολογίστηκε σε 0.597 (95% CI, 0.508-0.685) ( $p < 0.05$ ) (**Γράφημα 7<sup>B</sup>**).



**Γράφημα 7.** Καμπύλη ROC για PSA ορού (A) και %fPSA (B)

#### 4.4.1 Σε ασθενείς με PSA 4-10 ng/ml (γκρίζα ζώνη)

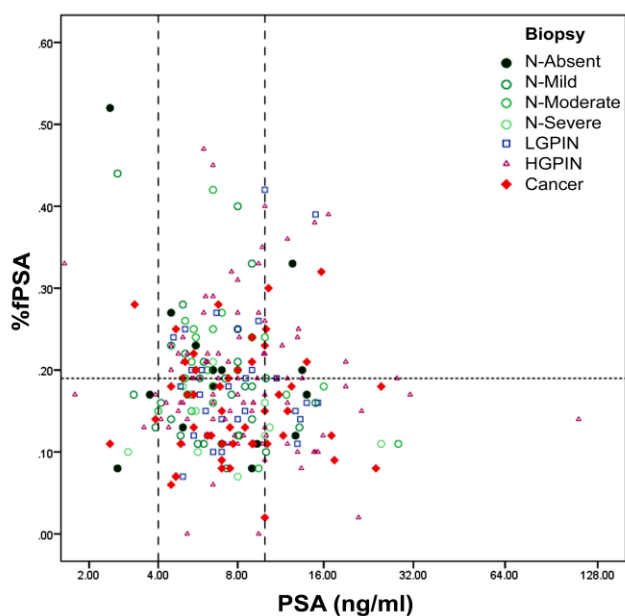
Η ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε και για τους ασθενείς που είχαν συγκέντρωση PSA μεταξύ 4 και 10 ng/ml καθώς θεωρείται ως η «γκρίζα ζώνη» για τη διάγνωση του ΚτΠ. Για την αξιολόγηση της διαγνωστικής εγκυρότητας του PSA αναλύθηκαν δεδομένα από 647 ασθενείς ενώ για τον %fPSA από 179 ασθενείς. Όπως φαίνεται από το **Γράφημα 8<sup>A</sup> και 8<sup>B</sup>** η διαγνωστική εγκυρότητα των δύο αυτών δεικτών κρίνεται φτωχή και χωρίς αξία. Συγκεκριμένα το εμβαδό AUC για το PSA ήταν ίσο με 0.482 (95% CI, 0.374-0.590) ( $p = 0.742$ ) ενώ για το %fPSA ήταν ίσο με 0.651 (95% CI, 0.549-0.754) ( $p < 0.05$ ).



**Γράφημα 8.** Καμπύλη ROC για PSA ορού (Α) και %fPSA (Β) σε ασθενείς με PSA ορού μεταξύ 4 και 10 ng/ml

#### 4.4.3 Συνδυαστική χρήση PSA ορού και %fPSA για την ανίχνευση ΚτΠ

Στο **Γράφημα 9** παρουσιάζεται η διασπορά των ιστολογικών διαγνώσεων σύμφωνα με τις τιμές του PSA και την %fPSA.



**Γράφημα 9.** Κατανομή της ιστολογικής διάγνωσης σύμφωνα με τη συγκέντρωση του PSA ορού και της %fPSA.

Οι δύο κάθετες διακεκομμένες γραμμές ορίζουν τη γκριζα ζώνη του PSA (4-10 ng/ml) ενώ η οριζόντια στικτή γραμμή το όριο της %fPSA (19%). Αν και οι περισσότερες ιστολογικές διαγνώσεις ΚτΠ βρίσκονται κάτω από το όριο του %fPSA φαίνεται ότι ακόμα και ο συνδυασμός του PSA με το %fPSA δεν είναι ενδεικτικός για τη διάγνωση ΚτΠ.



## 5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το PSA είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται από τα επιθηλιακά κύτταρα του προστάτη (και από τα φυσιολογικά και τα κακοήγη κύτταρα). Η απόλυτη συγκέντρωση του PSA πλάσματος χρησιμοποιείται ως δείκτης του βαθμού ΚτΠ και ως δείκτης ανταπόκρισης στη θεραπεία. Επίσης, αν και χρησιμοποιείται κατά κύριο λόγο ως προγνωστικός δείκτης η χρήση του παραμένει αμφιλεγόμενη. Οι υψηλές τιμές PSA οδηγούν συχνά σε αυξημένο αριθμό βιοψιών με αρνητικά αποτελέσματα. Τα όρια που έχουν τεθεί συχνά δεν εντοπίζουν την ύπαρξη ΚτΠ, ενώ ακόμα δεν έχουν προσδιοριστεί οι κατάλληλες τιμές που να έχουν και υψηλή ευαισθησία αλλά και να διατηρούν την ειδικότητα σε αποδεκτά επίπεδα. Χαρακτηριστική είναι και η διαφωνία των διαφόρων εθνικών οργανισμών στο ορισμό του ορίου PSA για τη διεξαγωγή βιοψίας (βλέπε Πίνακας 1, Εισαγωγή, σελ. 23).

Συνήθως, στη καθημερινή κλινική πράξη τιμές PSA > 4 ng/ml σε επαναληπτικές μετρήσεις ή παθολογική ΔΕ αποτελούν ενδείξεις για τη διεξαγωγή TRUS-GB του προστάτη (100).

Η American Cancer Society πραγματοποίησε μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με την απόδοση του PSA (25). Η ανάλυση έδειξε ότι η εκτιμώμενη ευαισθησία ορίου PSA 4 ng/ml ήταν 21% για την ανίχνευση ΚτΠ και 51% για την ανίχνευση υψηλού βαθμού νεοπλασίας (Gleason $\geq$ 8). Αν το όριο κατέβει στα 3 ng/ml η ευαισθησία αυξάνεται στο 32% και 68%, αντίστοιχα. Η εκτιμώμενη ειδικότητα ήταν 91% για όριο PSA 4 ng/ml και 85% για όριο 3 ng/ml.

Μελέτες έχουν δείξει ότι η PPV για όριο PSA > 4.0 ng/ml είναι περίπου 30%, που σημαίνει ότι 1 στους 3 άνδρες με αυξημένη συγκέντρωση PSA θα διαγνωστεί θετικός για ΚτΠ κατά τη βιοψία (101-103). Για συγκέντρωση PSA μεταξύ των 4-10 ng/ml η PPV είναι περίπου 25%. Περίπου το 75% των καρκίνων που διαγιγνώσκονται στη ζώνη PSA μεταξύ 4-10 ng/ml (γκρίζα ζώνη) περιορίζονται εντός του προστάτη και είναι δυνητικά

θεραπεύσιμοι (102). Η PPV στους ασθενείς της παρούσας διδακτορικής διατριβής με PSA 4-10 ng/ml ανήλθε σε 28%. Ωστόσο το ερώτημα είναι πόσοι από αυτούς θα οδηγούσαν στο θάνατο αν δεν θεραπευόταν.

Σύμφωνα με την Prostate Cancer Prevention Trial, στην οποία πραγματοποιήθηκαν βιοψίες με φυσιολογικές τιμές PSA, η NPV για  $PSA \leq 4$  ng/ml είναι 85% (104). Τα αποτελέσματα της παρούσας διδακτορικής διατριβής επιβεβαιώνουν αυτό το ποσοστό καθώς η NPV υπολογίστηκε στο 81%.

Κάποιοι ερευνητές έχουν προτείνει να μειωθεί το όριο του PSA γιατί ορισμένοι άνδρες με PSA κάτω από 4 ng/ml και φυσιολογική δακτυλική εξέταση έχουν βρεθεί θετικοί στο ΚτΠ (105-107). Η μελέτη Prostate Cancer Prevention Trial έδειξε ότι 15.2% των ανδρών που είχαν φυσιολογικές τιμές PSA και φυσιολογική δακτυλική εξέταση διαγνώστηκε με ΚτΠ (104) ενώ το ποσοστό αυτό αυξάνεται στο 24.7% για συγκέντρωση PSA μεταξύ 2.1 και 4.0 ng/ml. Σύμφωνα με την ίδια μελέτη, ακόμα και αν το όριο του PSA ήταν στα 1.1 ng/ml δε θα εντοπιζόταν 17% ασθενών με ΚτΠ συμπεριλαμβανομένου και 5% ασθενών με φτωχά διαφοροποιημένα καρκινώματα (108). Γίνεται επομένως εμφανές ότι είναι δύσκολο να οριστεί ένα απόλυτο όριο μεταξύ των φυσιολογικών, και μη, συγκεντρώσεων PSA. Η μείωση του ορίου θα βελτίωνε την ευαισθησία αλλά θα μείωνε την ειδικότητα με αποτέλεσμα να πραγματοποιούνται βιοψίες σε περισσότερους ψευδώς-θετικούς ασθενείς.

Η μείωση του ορίου του PSA για τη διάγνωση του ΚτΠ όμως δε θα άλλαζε το αποτέλεσμα. Η μελέτη των Stamey et al. σε άνδρες που υποβλήθηκαν σε ριζική προστατεκτομή έδειξε ότι υπάρχει περιορισμένη συσχέτιση μεταξύ της προεγχειρητικής συγκέντρωσης του PSA μεταξύ 2 και 9 ng/ml και των ποσοστών θεραπείας (109). Οι συγγραφείς προτείνουν ότι η διάγνωση ΚτΠ σε ασθενείς με συγκέντρωση PSA μικρότερη των 7 ng/ml δεν είναι απαραίτητη.

Η PPV του %fPSA (cutoff point 0.19, ανεξάρτητα από τη συγκέντρωση του PSA) υπολογίστηκε σε 22% ενώ η NPV στο 83%. Η μελέτη του Caliskan ο οποίος ταξινόμησε

τους ασθενείς σε 2 ομάδες ανάλογα με τη συγκέντρωση του PSA (0-4 και 4-10 ng/ml) έδειξε ότι η PPV του %fPSA (cutoff point 0.20) ήταν 20% και 29%, αντίστοιχα (**110**). Σε άνδρες της Δυτικής Αφρικής με PSA 4-10 ng/ml το %fPSA (cutoff point 0.20) έχει PPV ίση με 34% και αρνητική 100% (**111**). Αντίστοιχα, στη παρούσα διδακτορική διατριβή η PPV του %fPSA (cutoff point 0.19, PSA 4-10ng/ml) υπολογίστηκε σε 23% ενώ η NPV σε 86%.

Η διαγνωστική εγκυρότητα του PSA και του %fPSA έχει αποτελέσει τόσο αντικείμενο μελέτης αλλά και μέτρο σύγκρισης νέων διαγνωστικών τεχνικών του ΚτΠ. Σύμφωνα με την ανάλυση των καμπύλων λειτουργικού χαρακτήρα που πραγματοποιήσαμε για PSA από 0.9-450 ng/ml η περιοχή κάτω από την καμπύλη (area under curve, AUC) υπολογίστηκε σε 0.619 (0.580-0.657). Μια δοκιμασία ελέγχου χαρακτηρίζεται ως εξαιρετική όταν η τιμή της AUC είναι κοντά στην μονάδα (0.9-1), καλή όταν είναι μεταξύ 0.8-0.9, επαρκής 0.7-0.8, φτωχή 0.6-0.7 και ακατάλληλη 0.5-0.6. Επομένως, η τιμή AUC για όλο το εύρος τιμών PSA στους ασθενείς της μελέτης μας δείχνει ότι το PSA δεν αποτελεί ένα έγκυρο δείκτη διάγνωσης ΚτΠ. Για τον %fPSA καταγράψαμε ακόμα χαμηλότερη τιμή AUC (0.403, 0.315-0.492). Τόσο οι Stephan et al. όσο και οι Loeb et al. αναλύοντας την εγκυρότητα του PSA στο εύρος τιμών από 1.6-8.0 και 1.6-7.8 ng/ml αντίστοιχα, κατέγραψαν χαμηλές τιμές AUC για το PSA (0.550 και 0.527, αντίστοιχα) και το %fPSA (0.590-0.640 και 0.490, αντίστοιχα) (**67,112**). Σε τρεις μελέτες όπου χρησιμοποιήθηκε ελαφρώς μεγαλύτερο εύρος τιμών PSA (2-10 ng/ml) οι τιμές AUC που προέκυψαν για το PSA ήταν εξαιρετικά χαμηλές ενώ για το %fPSA ελαφρώς πιο υψηλές. Συγκεκριμένα, οι Filella et al. υπολόγισαν AUC για το PSA ίση με 0.508 (0.431-0.585), οι Lazzeri et al. 0.500 (0.460-0.540) και οι Guazzoni et al. 0.530 (0.470-0.590) (**113-115**). Αντίστοιχα οι τιμές για την AUC του %fPSA ήταν 0.700 (0.631-0.768), 0.640 (0.610-0.680) και 0.580 (0.520-0.640). Επιβεβαιώνουμε συνεπώς ότι τόσο η συγκέντρωση του PSA όσο και ο λόγος %fPSA δεν αποτελούν έγκυρους δείκτες για την διάγνωση ΚτΠ.

Μια μετανάλυση 6 τυχαιοποιημένων δοκιμών και συνολικά 387.286 ασθενών συμπέρανε ότι ο διαγνωστικός έλεγχος PSA με ή χωρίς δακτυλική εξέταση δεν μειώνει τη

θνησιμότητα από ΚτΠ από το αν δεν πραγματοποιούνταν ο έλεγχος (σχετικός κίνδυνος 0.88, 95% CI 0.71-1.09). Ο διαγνωστικός έλεγχος του PSA όμως αυξάνει τη πιθανότητα διάγνωσης ΚτΠ (σχετικός κίνδυνος 1.46, 95% CI 1.21-1.77) **(116)**.

Η ασυμφωνία μεταξύ των μελετών σχετικά με την αποτελεσματικότητα του PSA ως δείκτη του ΚτΠ μπορεί να αποδοθεί και σε διάφορους παράγοντες που επηρεάζουν τη συγκέντρωση του και συγκεκριμένα:

- ο Στις σημαντικές διαφορές στον σχεδιασμό και τη διεξαγωγή των δοκιμών, όπως στο πρωτόκολλο της μελέτης, του αριθμού των συμμετεχόντων (μέγεθος δείγματος), του καθορισμού των ομάδων κλπ.
- ο Στο όριο PSA για τη διεξαγωγή βιοψίας. Υπάρχει διαφωνία μεταξύ των ερευνητών σχετικά με το όριο PSA για τη διενέργεια βιοψίας και κατά πόσο θα πρέπει να μειωθεί για να βελτιωθεί η ευαισθησία της δοκιμής, καθώς μόνο 20% έως 30% των βιοψιών σε άνδρες με τιμή PSA μεγαλύτερη από 4.0 ng/ml ανιχνεύονται με καρκίνο του προστάτη. Ένα χαμηλότερο όριο θα οδηγούσε αναπόφευκτα σε μειωμένη ειδικότητα (specificity) και σε αυξημένο αριθμό περιπτώσεων βιοψιών.
- ο Στο σωματικό βάρος των ασθενών. Η παχυσαρκία και η αύξηση του σωματικού βάρους συσχετίζονται με μειωμένη ταχύτητα αύξησης του PSA (PSA velocity), καθιστώντας έτσι δυσκολότερη την ανίχνευση μεταβολών **(117)**. Το συνολικό, ελεύθερο και συζευγμένο, PSA βρίσκεται σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις σε παχύσαρκους άνδρες  $\geq 40$  ετών σύμφωνα με το 2007–2010 National Health and Nutrition Examination Survey **(118)**. Η παχυσαρκία έχει ως αποτέλεσμα υψηλότερες τιμές του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) και η μελέτη των Vidal et al., 2015, απορρίπτει τη συσχέτιση του PSA με το σωματικό βάρος, αφού οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο ΔΜΣ δεν επηρεάζει την ακρίβεια του PSA (που λαμβάνεται πριν από τη διεξαγωγή βιοψίας) στην πρόβλεψη του ΚτΠ σε άνδρες με προηγούμενη αρνητική βιοψία **(119)**.

- ο Στη χρήση φαρμάκων. Οι χρήστες ασπιρίνης (**120**), ΜΣΑΦ (**117**), στατινών (**122,123**), θειαζιδικών (**124**) έχουν χαμηλότερά επίπεδα PSA από ό, τι οι μη χρήστες. Επίσης οι αναστολείς της 5-άλφα- ρεδουκτάσης (5-alpha-reductase) φιναστερίδη (Finasteride) και ντουταστερίδης (Dutasteride) μπορούν να οδηγήσουν σε μείωση μεγαλύτερη από 50% των επιπέδων του PSA κατά τους πρώτους 3-6 μήνες της θεραπείας, πιθανόν λόγω της ικανότητάς τους να μειώνουν το μέγεθος του προστάτη (**125-128**).
- ο Στην εθνικότητα των ασθενών: Σύμφωνα με τον Tang et al., οι Κινέζοι άνδρες ηλικίας μικρότερης των 50 ετών έχουν χαμηλότερη συγκέντρωση PSA και υψηλότερη ταχύτητα αύξησης του PSA (PSA velocity) σε σύγκριση με αφροαμερικανούς και λευκούς Αμερικανούς (**129**). Οι μη ισπανόφωνοι μαύροι έχουν υψηλότερο ολικό PSA από τους ισπανόφωνους και τους μη ισπανόφωνους λευκούς στις ΗΠΑ (**118**).
- ο Στην ηλικία: Στους υγιείς άνδρες η συγκέντρωση του PSA αντικατοπτρίζει το μέγεθος του προστάτη. Επομένως καθώς το μέγεθος του προστάτη αυξάνει με την ηλικία αυξάνεται και η συγκέντρωση του PSA (**31,130**). Επομένως η φυσιολογική τιμή του PSA διαφοροποιείται ανάλογα με την ηλικία και συγκεκριμένα: 0-2.5 ng/ml για άνδρες 40 - 49 ετών, 0-3.5 ng/ml για άνδρες 50 - 59 ετών, 0-4.5 ng/ml για άνδρες 60 - 69 ετών και 0-6.5 ng/ml για άνδρες 70 - 79 ετών (**131**). Για το λόγο αυτό έχει προταθεί να αυξηθούν τα όρια διεξαγωγής βιοψίας ανάλογα με την ηλικία. Η αύξηση αυτή έχει ως αποτέλεσμα να αυξάνει της ειδικότητα (specificity) αλλά παράλληλα μειώνει την ευαισθησία (sensitivity) της μεθόδου (**131**).

Τα τελευταία χρόνια έχει διερευνηθεί η διαγνωστική αξία αρκετών καινοτόμων βιοδεικτών, συμπεριλαμβανομένου του γονιδίου PCA-3 το οποίο παράγεται από τα καρκινικά κύτταρα του προστάτη και αποπίπτει στα ούρα, της [-2]-proPSA (πρόδρομη ισομορφή του PSA), του δείκτη υγείας του προστάτη (prostate health index, PHI) και της οικογένειας των καλλικρεϊνών (**132-134**).

Το γονίδιο PCA3 είναι ένα μη κωδικοποιητικό RNA (ncRNA) που εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό στα καρκινικά κύτταρα του προστάτη. Το PCA3 υπερεκφράζεται σε πολύ μεγαλύτερο βαθμό στον κακοήγη ιστό του προστάτη σε σύγκριση με τον καλοήγη ή υγιή παρακείμενο προστατικό ιστό. Μελέτες που διεξήχθησαν κατά τη διάρκεια των τελευταίων 3 ετών έδειξαν ότι η δοκιμασία PCA3 έχει υψηλότερη διαγνωστική ικανότητα από το PSA, PSA και %fPSA στην πρόβλεψη θετικού αποτελέσματος βιοψίας (135,136). Οι Goode et al. επεσήμαναν ότι το PCA3 δεν είναι ανώτερο από το PSA κατά τη διεξαγωγή επαναληπτικής βιοψίας (137). Η προγνωστική αξία του PCA3 αυξάνεται σημαντικά όταν τα αποτελέσματα PCA3 συνδυάζονται με παράγοντες κινδύνου για ΚτΠ όπως η ηλικία, η συγκέντρωση του PSA, η ΔΕ και μέγεθος προστάτη (138) ή η PSAD (136).

Το ελεύθερο PSA απαντάται σε διάφορες μορφές, συμπεριλαμβανομένης της πρόδρομης μορφής του PSA (proPSA). Όλες οι μορφές του proPSA είναι ενζυματικά αδρανείς (139) και η πιο σταθερή μορφή είναι το p2PSA (140). Σύμφωνα με τον Stephan et al., το p2PSA έχει καλύτερες κλινικές επιδόσεις για την πρόβλεψη ΚτΠ - όπως φαίνεται από τη μεγαλύτερη περιοχή κάτω από την καμπύλη ROC - από το %fPSA και PSA (AUC=0.63 έναντι 0.61 και 0.56 αντίστοιχα), αλλά χειρότερες από το PHI και %p2PSA (AUC=0.63 έναντι 0.74 και 0.72 αντίστοιχα) (112). Παρόμοιες τιμές AUC και αποτελέσματα αναφέρθηκαν από τους Filella et al., (113). Η υπεροχή του %p2PSA και του Δείκτη Υγείας του Προστάτη (PHI) έναντι του PSA και του %fPSA σε ασθενείς με ολικό PSA 2-10 ng/ml επιβεβαιώθηκε επίσης από τους Lazzeri et al. (114) και έναντι του PSAD από τους Guazomni et al. (115).

Ο Δείκτης Υγείας του Προστάτη είναι ένας μαθηματικός τύπος ( $PHI = \frac{[2] \text{ proPSA } / \text{ freePSA } \times \sqrt{\text{PSA}}}{[2]}$ ) που συνδυάζει το ολικό PSA, το ελεύθερο PSA και την ισομορφή [-2] proPSA (141). Ο PHI εγκρίθηκε από τον Οργανισμό Ελέγχου Τροφίμων και Φαρμάκων των Η.Π.Α. (FDA) το 2012 για άνδρες άνω των 50 ετών με ολικό PSA μεταξύ 4 και 10 ng/ml και αρνητική DRE. Σε μια μεγάλη πολυκεντρική δοκιμή για τη χρήση του PHI στη διάγνωση ΚτΠ, ο PHI έδειξε μεγαλύτερη εξειδίκευση στην ανίχνευση ΚτΠ σε σύγκριση με

το PSA ή το%fPSA (142) με AUC 0.70, σε σύγκριση με 0.65 για %fPSA και 0.53 για PSA (67). Παρόμοια ευρήματα καταγράφηκαν επίσης σε προηγούμενη μελέτη πληθυσμού (143). Η ανωτερότητα του PHI και του p2PSa για την πρόβλεψη της έκβασης της βιοψίας έναντι του ολικού και του ελεύθερου PSA επιβεβαιώθηκε και στην πολυκεντρική ευρωπαϊκή μελέτη PRO-PSA (114).

Το 4Kpanel (four-kallikrein panel) είναι ένα μοντέλο που περιλαμβάνει την ανθρώπινη καλλικρεΐνη τύπου 2 (hk2), το ολικό PSA, το ελεύθερο PSA και άθικτο PSA (iPSA) (132). Το μοντέλο αυτό εμφανίζει υψηλές τιμές AUC (0.84) ενώ η εφαρμογή του μπορεί να μειώσει τον αριθμό των βιοψιών κατά 57% (133). Η υψηλότερη ακρίβεια του μοντέλου 4Kpanel επιβεβαιώθηκε επίσης από μια πρόσφατη έρευνα (144). Σύμφωνα με τους Stattin et al., το μοντέλο 4Kpanel μπορεί να χρησιμοποιηθεί επικουρικά για τη λήψη αποφάσεων διεξαγωγής βιοψίας σε άνδρες με αυξημένο PSA (145). Η χρήση του 4Kpanel μπορεί να μειώσει κατά 1 δις. δολάρια ετησίως το κόστος υγείας στις Η.Π.Α., καθώς θα μπορούσε να αποφευχθεί το 48% έως 56% των βιοψιών του προστάτη που πραγματοποιούνται (146).

Στους μοριακούς δείκτες περιλαμβάνονται επίσης τα γονίδια σύντηξης TMPRSS2 που εμφανίζονται ειδικά στο ΚτΠ (147), το γονίδιο GSTP-1 που σχετίζεται με την εξέλιξη του ΚτΠ (148,149) και το γονίδιο της ιστονικής μεθυλοτρανσφεράσης EZH2, το οποίο έχει αποδειχθεί ότι υπερεκφράζεται στον μεταστατικό ΚτΠ (150). Έχουν ακόμα διεξαχθεί δοκιμές που προσπάθησαν να συνδυάσουν γονίδια με το PCA3 προκειμένου να αυξηθεί η ανίχνευση του ΚτΠ (151).

Πρόσφατες έρευνες έχουν εξετάσει το οικονομικό όφελος που προκύπτει από τη χρήση νέων δεικτών για τη διάγνωση ΚτΠ όπως ο PHI. Οι Heijnsdijk et al. χρησιμοποιώντας τα αποτελέσματα της European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer trial συγκρίνανε το κόστος-αποτελεσματικότητα χρήσης του PSA ως διαγνωστικού δείκτη σε σχέση με τον PHI (152). Η εφαρμογή του PHI στην διάγνωση ΚτΠ σε ασθενείς με PSA 3-10 ng/ml μειώνει τον αριθμό αρνητικών βιοψιών κατά 23%. Έτσι

οδηγεί σε μείωση κατά 17% του δαπανών για τη διάγνωση και 1% μείωση των συνολικών δαπανών για την αντιμετώπιση του ΚτΠ.

Η παρούσα διαγνωστική στρατηγική για τον ΚτΠ εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ανίχνευση των επιπέδων του PSA, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την υπερδιάγνωση και υπερθεραπεία των ασθενών. Την τελευταία δεκαετία έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στον τομέα της ανάπτυξης νέων δοκιμασιών που μπορούν να συμβάλλουν στην διάγνωση του ΚτΠ και στη διάκριση μεταξύ του επιθετικού και μη (αδρανή) ΚτΠ. Ωστόσο, μέχρι τώρα, κανένας από τους νέους βιοδείκτες δεν είναι αυτοδύναμος λόγω της ετερογενούς φύσης του ΚτΠ. Έτσι τα «πολυπαραγοντικά» μοντέλα αποτελούν τη μέθοδο επιλογής για να αντιμετωπιστούν τα μειονεκτήματα των βιοδεικτών. Η αυξημένη διαγνωστική ευαισθησία και η ειδικότητα των μοντέλων μπορεί να συμβάλλει στην αναβάθμιση της θεραπείας και πρόληψης, να μειώσει τον αριθμό των ανδρών που υποβάλλονται σε περιττές βιοψίες, να μειώσουν το άγχος και την δυσφορία των ασθενών και να ελαχιστοποιήσουν το κόστος υγειονομικής περίθαλψης. Εν τω μεταξύ, κλινικές μελέτες μεγάλης κλίμακας συνεχίζουν να αξιολογούν τους νέους καινοτόμους βιοδείκτες ή/και μεθόδους και οι οποίες μελλοντικά θα οδηγήσουν στην επικαιροποίηση των κατευθυντήριων οδηγιών για τον ΚτΠ.

## 6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1. Συσχέτιση PSA και %fPSA με την ιστολογική διάγνωση: Η συγκέντρωση του PSA ορού καθώς και η %fPSA είναι υψηλότερη σε ασθενείς που διαγιγνώσκονται με ΚτΠ. Αυτό οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στο γεγονός ότι αρκετοί ασθενείς με ΚτΠ σε προχωρημένο βαθμό κακοήθειας έχουν πολύ υψηλές συγκεντρώσεις. Παρατηρήθηκε αλληλοεπικάλυψη μεταξύ των ομάδων ασθενών (αρνητική βιοψία, LGPIN, HGPIN, ΚτΠ).
2. Συσχέτιση PSA και %fPSA με τον βαθμό κακοήθειας ΚτΠ: Η συγκέντρωση του ολικού PSA ορού των ασθενών με ΚτΠ συσχετίστηκε θετικά με το βαθμό κακοήθειας. Παρατηρήθηκε επίσης ότι σύμφωνα με το νέο σύστημα ταξινόμησης υπάρχει σαφής διαφορά (στατιστικά σημαντική,  $p < 0.05$ ) μεταξύ της 2<sup>ης</sup> ( $3+4=7$ ) και 3<sup>ης</sup> ( $4+3=7$ ) τάξης και η οποία το παλαιό σύστημα Gleason δε θα ήταν διακριτή.
3. Διαγνωστική εγκυρότητα PSA και %fPSA: Σύμφωνα με την ανάλυση καμπύλων λειτουργικού χαρακτήρα δέκτη (ROC) το PSA και η %fPSA είναι μη ικανοποιητικοί διαγνωστικοί δείκτες του ΚτΠ ειδικά στην «γκρίζα ζώνη» (PSA από 4 ως 10 ng/ml). Η θετική προγνωστική αξία (στους ασθενείς με PSA 4-10 ng/ml) ανήλθε σε 28% ενώ η αρνητική προγνωστική αξία (NPV) σε 81% και βρέθηκε αντίστοιχη με όσα αναφέρει η διεθνής βιβλιογραφία. Για τη %fPSA η PPV και η NPV ήταν 23% και 86%, αντίστοιχα.



## 7. ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ

### Ελληνική

**Σκοπός:** Η αξιολόγηση της διαγνωστικής ικανότητας του ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA) ορού στη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη (ΚτΠ) σε συσχέτιση με τις ιστολογικές διαγνώσεις.

**Μεθοδολογία:** Αναδρομική μελέτη των ιατρικών φακέλων 1053 ασθενών οι οποίοι υπεβλήθησαν σε βιοψία του προστάτη στην Ουρολογική Κλινική του Γενικού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων από τον Ιανουάριο του 2014 ως τον Αύγουστο του 2017. Η ολική συγκέντρωση του PSA και της αναλογίας ελεύθερο:ολικό PSA (%fPSA) συσχετίστηκε με το αποτέλεσμα της βιοψίας.

**Αποτελέσματα:** Η συγκέντρωση του ολικού PSA ορού και της %fPSA στους ασθενείς που διαγνώστηκαν με ΚτΠ ήταν σημαντικά υψηλότερη από ότι στους ασθενείς με φλεγμονή, LGPIN και HGPIN ( $p < 0.05$ ). Ωστόσο, παρατηρήθηκε αλληλοεπικάλυψη μεταξύ των ομάδων ασθενών (αρνητική βιοψία, LGPIN, HGPIN, ΚτΠ). Η συγκέντρωση του ολικού PSA ορού των ασθενών με ΚτΠ συσχετίστηκε θετικά με τη βαθμό κακοήθειας ( $p < 0.05$ ). Η θετική προγνωστική αξία (PPV, positive predictive value) του PSA ορού σε ασθενείς με συγκέντρωση PSA μεταξύ 4 και 10 ng/ml (γκρίζα ζώνη) ήταν 28% ενώ η αρνητική προγνωστική αξία (NPV, negative predictive value) για ασθενείς με συγκέντρωση PSA μικρότερη από 4 ng/ml ήταν 81%. Για τη %fPSA η PPV και η NPV ήταν 23% και 86%, αντίστοιχα. Η ανάλυση των καμπύλων λειτουργικού χαρακτήρα δέκτη (ROC, Receiver Operating Characteristic curves) για το σύνολο των 980 ασθενών για τους οποίους υπήρχαν διαθέσιμες τιμές PSA (εύρος 0.90-450 ng/ml) υπολόγισε το εμβαδό της περιοχής κάτω από την καμπύλη (AUC, area under the curve) ίσο με 0.619 (95% CI, 0.580-0.657). Για τους ασθενείς με PSA ορού μεταξύ 4 και 10 ng/ml ( $n=647$ ) το εμβαδό υπολογίστηκε σε 0.482 (95% CI, 0.374-0.590). Για την %fPSA η AUC στο σύνολο των ασθενών και στους

ασθενείς στη γκρίζα ζώνη του PSA ήταν 0.403 (95% CI, 0.315-0.492) και 0.349 (95% CI, 0.246-0.451), αντίστοιχα.

**Συζήτηση:** Τόσο το PSA όσο και η %fPSA δεν συσχετίζονται σε μεγάλο βαθμό με την διάγνωση και εξέλιξη του καρκίνου του προστάτη. Αν και μπορούν να αποτελέσουν ενημερωτικούς και ενδεικτικούς δείκτες, δεν αποτελούν δείκτες διάκρισης μεταξύ της ύπαρξης ή μη καρκίνου. Η ανάπτυξη νέων, εξειδικευμένων για τον καρκίνο του προστάτη (με αυξημένη ειδικότητα και ευαισθησία) και οικονομικά αποδοτικών δεικτών, είναι επιτακτική. Μελλοντικές έρευνες θα πρέπει να εξετάσουν επίσης τα οφέλη από την εφαρμογή πολυπαραγοντικών μοντέλων για τον προ-διαγνωστικό έλεγχο του καρκίνου του προστάτη.

## Αγγλική

### **Abstract**

**Title:** Prostate-specific antigen for the detection of prostate cancer: correlation with histological diagnosis.

Angeliki Vlachaki, General Practitioner

**Aim** To evaluate the potential of prostate cancer detection on the basis of PSA-levels based on the outcome of prostate needle biopsy

**Design** A retrospective study conducted in the University Hospital of Ioannina.

**Methodology** The clinical and histopathological data of 1053 patients that underwent prostate biopsy in the Urologic Clinic from January 2014 to August 2017 was obtained from the medical record. PSA and %fPSA were compared to biopsy outcome.

**Results** The mean PSA values and %fPSA of the cancer versus noncancer (prostatitis, LGPIN and HGPIN) groups were significantly different ( $p < 0.05$ ). However there was an overlap in individual values. The mean PSA levels were significantly correlated with the prostate cancer grade group ( $p < 0.05$ ). The positive predictive value (PPV) of PSA in patients with PSA levels between 4 and 10 ng/ml was 28% while the negative predictive value (NPV) in patients with PSA levels  $< 4$  ng/ml was 81%. On the other hand PPV and NPV of %fPSA in patients with PSA levels between 4 and 10 ng/ml was 23% and 86%, respectively. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed in the total sample of the 980 patients with and without prostate cancer for the complete PSA range (0.90-450 ng/ml) as well as for the patients with PSA levels between 4 and 10 ng/ml ( $n=647$ ). The area under the curve (AUC) for PSA values from 0.9-450 ng/ml and 4-10 ng/ml was calculated at 0.619 (95% CI, 0.580-0.657) and 0.482 (95% CI, 0.374-0.590).

ROC analysis for %fPSA and for the same PSA groups was 0.403 (95% CI, 0.315-0.492) and 0.349 (95% CI, 0.246-0.451), respectively.

**Discussion** These results indicated that PSA and %fPSA were weakly correlated with prostate malignancy and lack of ability to define the progression potential of the disease. PSA and %fPSA, though informative and suggestive, are not definitive for cancer or noncancer. The development of new, more accurate (specific and sensitive) and cost-efficient biomarkers is imperative. Future studies should also examine the benefits of the multivariable models implementation for prostate cancer screening.

## 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Αρβανιτάκης Θ.Φ. και Θεοδώρου Χ.Γ. Καρκίνος του Προστάτη. Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιανού. Αθήνα, 2004
2. Oh WK, Hurwitz M, D'Amico AV, et al. Biology of Prostate Cancer. In: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, et al., editors. Holland-Frei Cancer Medicine. 6th edition. Hamilton (ON): BC Decker; 2003, pp: pii: S0022-5347(16)30659-0
3. Guyton AC and Hall JE. Φυσιολογία του Ανθρώπου και μηχανισμοί των νόσων. Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιανού. Αθήνα, 2001
4. Filippou P, Ferguson JE, Nielsen ME. Epidemiology of Prostate and Testicular Cancer. Semin Intervent Radiol 2016;33:182–185
5. Wynder E, Mabuchi K, Whitmore W, Jr.: Epidemiology of cancer of the prostate. Cancer 1971;28:344-360
6. Dunn J, Jr.: Cancer epidemiology in populations of the United States- emphasis on Hawaii and California-and Japan. Cancer Res 1975;35:3240-3245
7. Leitenberger A, Altwein J: Efficacy and discriminative ability of PSA as a tumor marker. Eur Urol 1990;17:12-16
8. Noble R: The development of prostatic adenocarcinoma in rats following prolonged sex hormone administration. Canc Res 1977;37:1929-1933
9. Ghanadian R, Puah K, O' Donohue E: Serum testosterone and dihydrotestosterone in carcinoma of the prostate. Br J Cancer 1979; 39:369-399
10. Badalament RA, York JP, Drago JR: Two year experience with transrectal prostatic ultrasound. In vivo 1990;4:325-326
11. Hamalainen E, Adlercreutz H, Puska P, Pietinen P: Diet and serum hormone in healthy men. J Steroid Bioch 1984;20:459-464
12. EUCAN. <http://eco.iarc.fr/eucan>

13. Brendler CB. Characteristics of prostate cancer found with early detection regimens. *Urology* 1995;46(3A):71-76
14. Obtenberg SA, Thompson IM. Economics for screening for carcinoma of the prostate. *Urol Clin N Am* 1990;17(4):719-737
15. Cary KC, Cooperberg MR. Biomarkers in prostate cancer surveillance and screening: past, present, and future. *Ther Adv Urol* 2013; 5: 318-329
16. Alberts AR, Schoots IG, Roobol MJ. Prostate-specific antigen-based prostate cancer screening: Past and future. *Int J Urol* 2015;22:524-532
17. Carroll PR. NCCN Guidelines® Insights Prostate Cancer Early Detection, Version 2.2016 Featured Updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Cancer Netw* 2016; 14:509-519
18. Murphy DG, Ahlering T, Catalona WJ et al. The Melbourne Consensus Statement on the early detection of prostate cancer. *BJU Int* 2014; 113:186-188
19. Qaseem A. Screening for Prostate Cancer: A Guidance Statement From the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2013; 158:761-769
20. Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ et al. Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. *J Urol* 2013; 190:419-426
21. Heidenreich A, Abrahamsson PA, Artibani W et al., European Association of Urology. Early detection of prostate cancer: European Association of Urology recommendation. *Eur Urol* 2013; 64:347-354
22. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Prostate Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2012; 157:120-134
23. Basch E, Oliver TK, Vickers A et al. Screening for prostate cancer with prostate-specific antigen testing: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion. *J Clin Oncol* 2012; 30:3020-3025

24. Izawa JI, Klotz L, Siemens DR et al. Prostate cancer screening: Canadian guidelines 2011. *Can Urol Assoc J* 2011; 5:235-240
25. Wolf AM, Wender RC, Etzioni RB et al. American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60(2):70-98
26. Japanese Urological Association, Committee for Establishment of the Guidelines on Screening for Prostate Cancer,. Updated Japanese Urological Association Guidelines on prostate-specific antigen-based screening for prostate cancer in 2010. *Int J Urol* 2010; 17:830-838
27. Lim LS, Sherin K, Committee APP. Screening for prostate cancer in U.S. men ACPM position statement on preventive practice. *Am J Prev Med* 2008;34:164-170
28. Prorok PC, Andriole GL, Bresalier RS, Buys SS, Chia D, Crawford ED, Fogel R, Gelmann EP, Gilbert F, Hasson MA, Hayes RB, Johnson CC, Mandel JS, Oberman A, O'Brien B, Oken MM, Rafla S, Reding D, Rutt W, Weissfeld JL, Yokochi L, Gohagan JK; Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial Project Team. Design of the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *Control Clin Trials*. 2000;21(6 Suppl):273S-309S
29. Schröder FH, Denis LJ, Roobol M, Nelen V, Auvinen A, Tammela T, Villers A, Rebillard X, Ciatto S, Zappa M, Berenguer A, Paez A, Hugosson J, Lodding P, Recker F, Kwiatkowski M, Kirkels WJ; ECRPC. The story of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *BJU Int*. 2003;92 Suppl 2:1-13
30. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, Gelmann EP, Kvale PA, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA, O'Brien B, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hayes RB, Kramer BS, Izmirlian G, Miller AB, Pinsky PF, Prorok PC, Gohagan JK, Berg CD, Team PP. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009;360:1310-1319
31. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, Isaacs C, Kvale PA, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA, O'Brien B, Ragard LR,

- Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hsing AW, Izmirlian G, Pinsky PF, Kramer BS, Miller AB, Gohagan JK, Prorok PC, Team PP. 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;104:125-132
32. Schröder FH. Prostate-Cancer Mortality at 11 Years of Follow-up. *N Engl J Med* 2012;366:981-990
  33. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Määttänen L, Lilja H, Denis LJ, Recker F, Paez A, Bangma CH, Carlsson S, Puliti D, Villers A, Rebillard X, Hakama M, Stenman U-H, Kujala P, Taari K, Aus G, Huber A, van der Kwast TH, van Schaik RHN, de Koning HJ, Moss SM, Auvinen A. 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
  34. Sharma S. Imaging and intervention in prostate cancer: Current perspectives and future trends. *Indian J Radiol Imaging*. 2014;24(2):139–148
  35. Carter HB, Hamper UM, Sheth S, Sanders RC, Epstein JI, Walsh PC. Evaluation of transrectal ultrasound in the early detection of prostate cancer. *J Urol* 1989;142:1008-1010
  36. Cormio L, Scattoni V, Lorusso F, Perrone A, Di Fino G, Selvaggio O, Sanguedolce F, Bufo P, Montorsi F, Carrieri G. Prostate cancer detection rates in different biopsy schemes. Which cores for which patients? *World J Urol* 2014;32:341-346
  37. Lawrentschuk N, Fleshner N. The role of magnetic resonance imaging in targeting prostate cancer in patients with previous negative biopsies and elevated prostate-specific antigen levels. *BJU Int* 2009;103:730-733
  38. Kirkham AP, Emberton M, Allen C. How good is MRI at detecting and characterising cancer within the prostate? *Eur Urol* 2006;50:1163-1174

39. Pokorny MR, de Rooij M, Duncan E, Schroder FH, Parkinson R, Barentsz JO, Thompson LC. Prospective study of diagnostic accuracy comparing prostate cancer detection by transrectal ultrasound-guided biopsy versus magnetic resonance (MR) imaging with subsequent MR-guided biopsy in men without previous prostate biopsies. *Eur Urol* 2014;66:22-29
40. Itatani R, Namimoto T, Atsuji S, Katahira K, Morishita S, Kitani K, Hamada Y, Kitaoka M, Nakaura T, Yamashita Y. Negative predictive value of multiparametric MRI for prostate cancer detection: outcome of 5-year follow-up in men with negative findings on initial MRI studies. *Eur J Radiol* 2014;83:1740-1745
41. Hoeks CM, Schouten MG, Bomers JG, Hoogendoorn SP, Hulsbergen-van de Kaa CA, Hambrock T, Vergunst H, Sedelaar JP, Futterer JJ, Barentsz JO. Three-Tesla magnetic resonance-guided prostate biopsy in men with increased prostate-specific antigen and repeated, negative, random, systematic, transrectal ultrasound biopsies: detection of clinically significant prostate cancers. *Eur Urol* 2012;62:902-909
42. Vourganti S, Rastinehad A, Yerram NK, Nix J, Volkin D, Hoang A, Turkbey B, Gupta GN, Kruecker J, Linehan WM, Choyke PL, Wood BJ, Pinto PA. Multiparametric magnetic resonance imaging and ultrasound fusion biopsy detect prostate cancer in patients with prior negative transrectal ultrasound biopsies. *J Urol* 2012;188:2152-2157
43. Quentin M, Blondin D, Arsov C, Schimmoller L, Hiester A, Godehardt E, Albers P, Antoch G, Rabenalt R. Prospective evaluation of magnetic resonance imaging guided in-bore prostate biopsy versus systematic transrectal ultrasound guided prostate biopsy in biopsy naive men with elevated prostate specific antigen. *J Urol* 2014;192:1374-1379
44. Rastinehad AR, Turkbey B, Salami SS, Yaskiv O, George AK, Fakhoury M, Beecher K, Vira MA, Kavoussi LR, Siegel DN, Villani R, Ben-Levi E. Improving detection of

- clinically significant prostate cancer: magnetic resonance imaging/transrectal ultrasound fusion guided prostate biopsy. J Urol 2014;191:1749-1754
45. Kuru TH, Roethke MC, Seidenader J, Simpfendorfer T, Boxler S, Alammar K, Rieker P, Popeneciu VI, Roth W, Pahernik S, Schlemmer HP, Hohenfellner M, Hadaschik BA. Critical evaluation of magnetic resonance imaging targeted, transrectal ultrasound guided transperineal fusion biopsy for detection of prostate cancer. J Urol 2013;190:1380-1386
  46. Rosenkrantz AB, Verma S, Choyke P, Eberhardt SC, Eggener SE, Gaitonde K, Haider MA, Margolis DJ, Marks LS, Pinto P, Sonn GA, Taneja SS. Prostate MRI and MRI-Targeted Biopsy in Patients with a Prior Negative Biopsy: A Consensus Statement of the American Urological Association and the Society of Abdominal Radiology's Prostate Cancer Disease-Focused Panel. J Urol 2016;196(6):1613-1618
  47. Tanagho EA, McAninch JW. Smith's Urology, 17th ed., New York, USA, McGraw Hill Professional, 2008;22:357-359
  48. Rifkin MD, Ross JS, Figge H, Del Sario AD, Jennings TA: Prediction of pathologic stage: DNA ploidy analysis and histologic grading using a comparison of ultrasound guided prostatic needle biopsy and radical prostatectomy specimens. Radiology 1994;193:315
  49. McNeal JE et al: Histologic differentiation, cancer volume and pelvic node metastases in adenocarcinoma of the prostate. Cancer 1990; 66:1225-1233
  50. Epstein JI et al: Prediction of progression following radical prostatectomy: A multivariate analysis of 721 men with long term follow-up. Am J Surg Path 1996;20:286-292
  51. National Cancer Institute. <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/staging>. Retrieved 7 November 2016

52. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev VB, Schmid HP, Zattoni F; European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. Eur Urol. 2008;53(1):68-80
53. Ινστιτούτο Μελέτης Ουρολογικών Παθήσεων (ΙΜΟΠ) <http://www.imop.gr/pathhseis-prostath-adena/kalohthhs-ypertrofia-prostath>. Retrieved 7 November 2016
54. McPhee S και Μουτσόπουλος Χ. Παθολογική Φυσιολογία. Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας. Αθήνα, 2000
55. Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK, Cockett AT. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. J Urol 1992;148(5): 1549-1553
56. Kim EH, Larson JA, and Andriole GL. Management of Benign Prostatic Hyperplasia. Annu. Rev. Med. 2016;67:137-151
57. Roehrborn CG, Girman CJ, Rhodes T, et al. Correlation between prostate size estimated by digital rectal examination and measured by transrectal ultrasound. Urology 1997;49:548–557
58. Thompson IM. The evaluation of microscopic hematuria: a population-based study. J. Urol. 1987;138:1189–90
59. Bostwick DG, Cooner WH, Denis L, et al. The association of benign prostatic hyperplasia and cancer of the prostate. Cancer 1991;70:291–301
60. Sershon PD, Barry MJ, Oesterling JE. Serum prostate-specific antigen weakly discriminates between men with benign prostatic hyperplasia and patients with organ-confined prostate cancer. Eur. Urol. 1994;25:281–287
61. McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, et al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. N. Engl. J. Med. 1998;338:557–563

62. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N. Engl. J. Med.* 2003;349:2387–2398
63. Benson MC, Whang IS, Pantuck A, et al. 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
64. Fang J, Metter EJ, Landis P, Carter HB. PSA velocity for assessing prostate cancer risk in men with PSA between 2.0 and 4.0 ng/ml. *Urology* 2002;59:889–893
65. 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;48:55–61
66. Carlsson S, Maschino A, Schroder F, et al. Predictive value of four kallikrein markers for pathologically insignificant compared with aggressive prostate cancer in radical prostatectomy specimens: results from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer section Rotterdam. *Eur. Urol.* 2013;64:693–699
67. Loeb S, Sokoll LJ, Broyles DL et al. Prospective multicenter evaluation of the Beckman Coulter Prostate Health Index using WHO calibration. *J Urol* 2013;189:1702-1706
68. Roehrborn CG, McConnell JD, Lieber M, et al. Serum prostate-specific antigen concentration is a powerful predictor of acute urinary retention and need for surgery in men with clinical benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1999;53:473–480
69. Meigs JB, Barry MJ, Giovannucci E, et al. Incidence rates and risk factors for acute urinary retention: the Health Professionals Followup Study. *J. Urol.* 1999;162:376–382
70. Jacobsen SJ, Jacobson DJ, Girman CJ, et al. Natural history of prostatism: risk factors for acute urinary retention. *J. Urol.* 1997;158:481–487
71. Roehrborn CG, Schwinn DA. Alpha 1-adrenergic receptors and their inhibitors in lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. *J. Urol.* 2004;171:1029–1035

72. Roehrborn CG. Alfuzosin 10 mg once daily prevents overall clinical progression of benign prostatic hyperplasia but not acute urinary retention: results of a 2-year placebo-controlled study. *BJU Int.* 2006;97:734–741
73. Chapple CR, Wyndaele JJ, Nordling J, et al. Tamsulosin, the first prostate-selective alpha 1Aadrenoceptor antagonist. A meta-analysis of two randomized, placebo-controlled, multicentre studies in patients with benign prostate obstruction (symptomatic BPH). *Eur. Urol.* 1996;29:155–167
74. Roehrborn CG, Bruskewitz R, Nickel JC, et al. Sustained decrease in incidence of acute urinary retention and surgery with finasteride for 6 years in men with benign prostatic hyperplasia. *J. Urol.* 2004;171:1194–1198
75. Nickel JC, Gilling P, Tammela TL, et al. Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS). *BJU Int.* 2011;108:388–394
76. McVary KT, Monnig W, Camps JL, et al. Sildenafil citrate improves erectile function and urinary symptoms in men with erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a randomized, double-blind trial. *J. Urol.* 2007a;177:1071–1077
77. McVary KT, Roehrborn CG, Kaminetsky JC, et al. Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J. Urol.* 2007b;177:1401–1407
78. Stief CG, Porst H, Neuser D, et al. A randomized, placebo-controlled study to assess the efficacy of twice-daily vardenafil in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Eur. Urol.* 2008;53:1236–1244
79. Roehrborn CG, McVary KT, Elion-Mboussa A, Viktrup L. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a dose finding study. *J. Urol.* 2008;180:1228–1234
80. Porst H, Kim ED, Casabe AR, et al. Efficacy and safety of tadalafil once daily in the treatment of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic

- hyperplasia: results of an international randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur. Urol.* 2011;60:1105–1113
81. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur. Urol.* 2010;57:123–131
  82. Lepor H, Williford WO, Barry MJ, et al. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1996;335:533–39
  83. Liguori G, Trombetta C, De Giorgi G, et al. Efficacy and safety of combined oral therapy with tadalafil and alfuzosin: an integrated approach to the management of patients with lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *J Sex Med* 2009;6:544–552
  84. Tuncel A, Nalcacioglu V, Ener K, et al. Sildenafil citrate and tamsulosin combination is not superior to monotherapy in treating lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *World J. Urol.* 2010;28:17–22
  85. Gacci M, Vittori G, Tosi N, et al. A randomized, placebo-controlled study to assess safety and efficacy of vardenafil 10 mg and tamsulosin 0.4 mg vs. tamsulosin 0.4 mg alone in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J. Sex. Med.* 2012;9:1624–1633
  86. Taylor BL, Jaffe WI. Electrosurgical transurethral resection of the prostate and transurethral incision of the prostate(monopolar techniques). *Can J Urol.*2015;22 Suppl 1:24-209
  87. Sindhwani P and Wilson CM. Prostatitis and Serum Prostate-specific Antigen. *Current Prostate Reports* 2005;3:81–86
  88. Pansadoro V, Emiliozzi P, Defidio L, et al.: Prostate-specific antigen and prostatitis in men under fifty. *Eur Urol* 1996;30:24–27

89. Hasui Y, Marutsuka K, Asada Y, et al.: Relationship between serum prostate-specific antigen and histological prostatitis in patients with benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 1994;25:91–96
90. Kravchick S, Cytron S, Agulansky L, Ben-Dor D: Acute prostatitis in middle-aged men: a prospective study. *BJU Int* 2004;93:93–96
91. Azab S, Osama A, Rafaat M. Does normalizing PSA after successful treatment of chronic prostatitis with high PSA value exclude prostatic biopsy? *Transl Androl Urol*. 2012;1(3):148-152
92. Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS, et al.: Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1995;54(2):407–413
93. Lee SE, Ku JH, Park HK, et al.: Prostatic calculi do not influence the level of serum prostate-specific antigen in men without clinically detectable prostate cancer or prostatitis. *J Urol* 2003;170:745–748
94. Kandirali E, Boran C, Serin E, Semercioz A, Metin A. Association of extent and aggressiveness of inflammation with serum PSA levels and PSA density in asymptomatic patients. *Urology*. 2007;70(4):743-747
95. Man LB, Li GZ, Huang GL, Wang JW, Liu BY. [Aggressiveness and extent of prostatic inflammation relates with serum PSA levels in type IV prostatitis].[Article in Chinese] *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2012;18(8):710-714
96. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol*. 1989;142(1):71-75
97. Presti JC Jr, Chang JJ, Bhargava V, Shinohara K. The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial. *J Urol*. 2000;163(1):163-167

98. Eskew LA, Bare RL, McCullough DL. Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. *J Urol*. 1997;157(1):199-203
99. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, Vickers AJ, Parwani AV, Reuter VE, Fine SW, Eastham JA, Wiklund P, Han M, Reddy CA, Ciezki JP, Nyberg T, Klein EA. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol*. 2016;69(3):428-35
100. Shariat SF, Roehrborn CG. Using biopsy to detect prostate cancer. *Rev Urol*. 2008;10(4):262-280
101. Brawer MK, Chetner MP, Beatie J et al. Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen. *J Urol* 1992;147:841-845
102. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR 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
103. Schröder FH, van der Crujisen-Koeter I, de Koning HJ et al. Prostate cancer detection at low prostate specific antigen. *J Urol* 2000;163:806-812
104. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ et al. 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
105. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. 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
106. Babaian RJ, Johnston DA, Naccarato W et al. The incidence of prostate cancer in a screening population with a serum prostate specific antigen between 2.5 and 4.0 ng/ml: relation to biopsy strategy. *J Urol* 2001;165:757-760

107. Gilbert SM, Cavallo CB, Kahane H, Lowe FC. Evidence suggesting PSA cutpoint of 2.5 ng/mL for prompting prostate biopsy: review of 36,316 biopsies. *Urology* 2005;65:549-553
108. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C et al. Operating characteristics of prostate-specific antigen in men with an initial PSA level of 3.0 ng/ml or lower. *JAMA* 2005;294:66-70
109. Stamey TA, Johnstone IM, McNeal JE et al. Preoperative serum prostate specific antigen levels between 2 and 22 ng/ml. correlate poorly with post-radical prostatectomy cancer morphology: prostate specific antigen cure rates appear constant between 2 and 9 ng/ml. *J Urol* 2002;167:103-111
110. Caliskan S. Diagnostic efficacy of free prostate-specific antigen/total prostate-specific antigen ratio for the diagnosis of prostate cancer in low concentration ( $\leq 4$  ng/ml) and intermediate levels of total prostate-specific antigen (4.01-10.0 ng/ml). *J Cancer Res Ther.* 2017;13(2):279-283
111. Tijani KH, Anunobi CC, Adeyomoye AO, et al. The role of the percentage free PSA in the diagnosis of prostate cancer in Blacks: Findings in indigenous West African men using TRUS guided biopsy. *Afr J Urol* 2017; 23:14-19
112. Stephan C, Vincendeau S, Houlgatte A, Cammann H, Jung K, Semjonow A. Multicenter evaluation of [-2]proprostate-specific antigen and the prostate health index for detecting prostate cancer. *Clin Chem* 2013;59:306-314
113. Filella X, Foj L, Alcover J, Auge JM, Molina R, Jimenez W. The influence of prostate volume in prostate health index performance in patients with total PSA lower than 10 mug/L. *Clin Chim Acta* 2014;436:303-307
114. Lazzeri M, Haese A, de la Taille A et al. Serum isoform [-2]proPSA derivatives significantly improve prediction of prostate cancer at initial biopsy in a total PSA range of 2-10 ng/ml: a multicentric European study. *Eur Urol* 2013;63:986-994

115. Guazzoni G, Nava L, Lazzeri M et al. Prostate-specific antigen (PSA) isoform p2PSA significantly improves the prediction of prostate cancer at initial extended prostate biopsies in patients with total PSA between 2.0 and 10 ng/ml: results of a prospective study in a clinical setting. *Eur Urol* 2011;60:214-222
116. Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM et al. Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2010;341:c4543
117. Rundle AG, Neugut AI. Modeling the effects of obesity and weight gain on PSA velocity. *Prostate* 2009;69:1573-1578
118. Lacher DA, Hughes JP. Total, free, and complexed prostate-specific antigen levels among US men, 2007-2010. *Clin Chim Acta* 2015;448:220-227
119. Vidal AC, Howard LE, Moreira DM, Castro-Santamaria R, Andriole GL, Freedland SJ. Does Obesity Modify the Ability of Prebiopsy Prostate Specific Antigen to Detect Prostate Cancer on Repeat Biopsy? Results from the REDUCE Study. *J Urol* 2015;194:52-57
120. Algotar AM, Thompson PA, Ranger-Moore J et al. Effect of aspirin, other NSAIDs, and statins on PSA and PSA velocity. *Prostate* 2010;70:883-888
121. Chang SL, Harshman LC, Presti JC Jr. Impact of common medications on serum total prostate-specific antigen levels: analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Oncol* 2010;28:3951-3957
122. Hamilton RJ, Goldberg KC, Platz EA, Freedland SJ. The influence of statin medications on prostate-specific antigen levels. *J Natl Canc Inst* 2008;100:1511-1518
123. Mondul AM, Selvin E, De Marzo AM et al. Statin drugs, serum cholesterol, and prostate-specific antigen in the National Health and Nutrition Examination Survey 2001–2004. *Canc Causes Contr* 2010;21:671-678

124. Bruun L, Becker C, Hugosson J et al. Assessment of intraindividual variation in prostate-specific antigen levels in a biennial randomized prostate cancer screening program in Sweden. *Prostate* 2005;65:216-221
125. Guess HA, Gormley GJ, Stoner E, Oesterling JE. The effect of finasteride on prostate specific antigen: review of available data. *J Urol* 1996;155:3-9
126. D'Amico AV, Roehrborn CG. Effect of 1 mg/day finasteride on concentrations of serum prostate-specific antigen in men with androgenic alopecia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2007;8:21-25
127. Etzioni RD, Howlader N, Shaw PA et al. Long-term effects of finasteride on prostate specific antigen levels: results from the prostate cancer prevention trial. *J Urol* 2005;174:877-881
128. Andriole GL, Bostwick D, Brawley OW et al. The effect of dutasteride on the usefulness of prostate specific antigen for the diagnosis of high grade and clinically relevant prostate cancer in men with a previous negative biopsy: results from the REDUCE study. *J Urol* 2011;185:126-131
129. Tang P, Du W, Xie K et al. Characteristics of baseline PSA and PSA velocity in young men without prostate cancer: Racial differences. *Prostate* 2012;72:173-180
130. Vesely S, Knutson T, Damber JE, Dicuio M, Dahlstrand C. Relationship between age, prostate volume, prostate-specific antigen, symptom score and uroflowmetry in men with lower urinary tract symptoms. *Scand J Urol Nephrol*. 2003;37(4):322-328
131. Adhyam M, Gupta AK. A Review on the Clinical Utility of PSA in Cancer Prostate. *Indian J Surg Oncol*. 2012;3(2):120-129
132. Filella X, Foj L. Emerging biomarkers in the detection and prognosis of prostate cancer. *Clin Chem Lab Med* 2015; 53:963-973
133. Vickers AJ, Cronin AM, Aus G et al. A panel of kallikrein markers can reduce unnecessary biopsy for prostate cancer: data from the European Randomized Study of Prostate Cancer Screening in Goteborg, Sweden. *BMC Med* 2008;6:19

134. Morgan T, Palapattu G, Wei J. Screening for Prostate Cancer-Beyond Total PSA, Utilization of Novel Biomarkers. *Curr Urol Rep* 2015;16(9):63
135. Merola R, Tomao L, Antenucci A et al. PCA3 in prostate cancer and tumor aggressiveness detection on 407 high-risk patients: a National Cancer Institute experience. *J Exp Clin Cancer Res* 2015;34:15
136. Ochiai A, Okihara K, Kamoi K et al. Clinical utility of the prostate cancer gene 3 (PCA3) urine assay in Japanese men undergoing prostate biopsy. *BJU Int* 2013;111:928-933
137. Goode RR, Marshall SJ, Duff M, Chevli E, Chevli KK. Use of PCA3 in detecting prostate cancer in initial and repeat prostate biopsy patients. *Prostate* 2013;73:48-53
138. Salagierski M, Mulders P, Schalken JA. Predicting prostate biopsy outcome using a PCA3-based nomogram in a Polish cohort. *Anticancer Res* 2013;33:553-557
139. Abrate A, Lughezzani G, Gadda GM et al. Clinical use of [-2]proPSA (p2PSA) and its derivatives (%p2PSA and Prostate Health Index) for the detection of prostate cancer: a review of the literature. *Korean J Urol* 2014;55(7):436-445
140. Filella X and Gimenez N. Evaluation of [- 2] proPSA and Prostate Health Index (phi) for the detection of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2013;51(4):729–739
141. Loeb S and Catalona WJ. The Prostate Health Index: a new test for the detection of prostate cancer. *Ther Adv Urol* 2014;6(2):74–77
142. Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG et al. 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
143. Le BV, Griffin CR, Loeb S et al. [-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
144. Benchikh A, Savage C, Cronin A et al. A panel of kallikrein markers can predict outcome of prostate biopsy following clinical work-up: an independent validation study from the European Randomized Study of Prostate Cancer screening, France. *BMC Cancer*. 2010;10:635
  145. Stattin P, Vickers AJ, Sjoberg DD et al. Improving the Specificity of Screening for Lethal Prostate Cancer Using Prostate-specific Antigen and a Panel of Kallikrein Markers: A Nested Case-Control Study. *Eur Urol* 2015; 68:207-213
  146. Voigt JD, Zappala SM, Vaughan ED, Wein AJ. The Kallikrein Panel for prostate cancer screening: its economic impact. *Prostate* 2014;74:250-259
  147. Leyten GH, Hessels D, Jannink SA et al. Prospective multicentre evaluation of PCA3 and TMPRSS2-ERG gene fusions as diagnostic and prognostic urinary biomarkers for prostate cancer. *Eur Urol* 2014;65:534-542
  148. Maldonado L, Brait M, Loyo M et al. GSTP1 promoter methylation is associated with recurrence in early stage prostate cancer. *J Urol* 2014;192:1542-1548
  149. Wu T, Giovannucci E, Welge J, Mallick P, Tang WY, Ho SM. Measurement of GSTP1 promoter methylation in body fluids may complement PSA screening: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2011;105:65-73
  150. Yang YA, Yu J. EZH2, an epigenetic driver of prostate cancer. *Protein Cell* 2013;4:331-341
  151. Cornu JN, Cancel-Tassin G, Egrot C, Gaffory C, Haab F, Cussenot O. Urine TMPRSS2:ERG fusion transcript integrated with PCA3 score, genotyping, and biological features are correlated to the results of prostatic biopsies in men at risk of prostate cancer. *Prostate* 2013;73:242-249
  152. Heijnsdijk EA, Denham D, de Koning HJ. The Cost-Effectiveness of Prostate Cancer Detection with the Use of Prostate Health Index. *Value Health*. 2016;19(2):153-157



## 9. ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

|                                                                       |         |
|-----------------------------------------------------------------------|---------|
| Αξονική Τομογραφία (Computed Tomography)                              | CT      |
| Αρνητική προγνωστική αξία (Negative Prognostic Value)                 | NPV     |
| Δακτυλική εξέταση (digital rectal examination)                        | ΔΕ      |
| Δείκτης μάζας σώματος                                                 | ΔΜΣ     |
| Δείκτης Υγείας του Προστάτη (Prostate Health Index)                   | PHI     |
| Διάμεση ζώνη                                                          | ΔΖ      |
| Διορθικό υπερηχογράφημα (Transrectal Ultrasound)                      | TRUS    |
| Διουρηθρική διατομή του προστάτη (transurethral incision of prostate) | TUIP    |
| Διουρηθρική εκτομή του προστάτη (transurethral resection of prostate) | TURP    |
| Ειδικό προστατικό αντιγόνο                                            | PSA     |
| Εκσπερματικός πόρος                                                   | ΕΠ      |
| Ελεύθερο:ολικό PSA                                                    | %fPSA   |
| Θετική προγνωστική αξία (Positive Prognostic Value)                   | PPV     |
| Καθοδηγούμενη βιοψία προστάτη με μαγνητικό τομογράφο                  | MRI- GB |
| Καλοήθης Υπερπλασία Προστάτη                                          | ΚΥΠ     |
| Καρκίνος του Προστάτη                                                 | ΚτΠ     |
| Κεντρική ζώνη προστάτη                                                | ΚΖ      |
| Λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος (Urinary Tract Infection)        | UTI     |
| Μαγνητική Τομογραφία (Magnetic Resonance Imaging)                     | MRI     |
| Ολικό ειδικό προστατικό αντιγόνο ορού                                 | PSA     |
| Οξεία επίσχεση ούρων (acute urinary retention)                        | AUR     |
| Περιουρηθρική ζώνη                                                    | ΠΙΣ     |
| Περιοχή κάτω από την καμπύλη (area under curve)                       | AUC     |
| Περιφερική ζώνη προστάτη                                              | ΠΖ      |

|                                                                                                    |             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Πολυπαραμετρική MRI                                                                                | mpMRI       |
| Πρόδρομη ισομορφή του PSA                                                                          | [-2]-proPSA |
| Πυκνότητα PSA (PSA density)                                                                        | PSAD        |
| Συμπτώματα κατωτέρου ουροποιητικού (lower urinary tract symptoms)                                  | LUTS        |
| Ταχύτητα αύξησης του PSA (PSA velocity)                                                            | PSAV        |
| Υπερηχογραφικά καθοδηγούμενη διορθική βιοψία προστάτη                                              | TRUS- GB    |
| Υψηλού βαθμού προστατική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (high grade prostatic intraepithelial neoplasia) | HGPIN       |
| Χαμηλού βαθμού προστατική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (low grade prostatic intraepithelial neoplasia) | LGPIN       |

## 10. ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ, ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

| Πίνακες                                                                                                                                                                  | Σελίδα |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 1 Οδηγίες προσυμπτωματικού ελέγχου PSA ανά Οργανισμό                                                                                                                     | 15     |
| 2 Σύστημα ταξινόμησης του καρκίνου του προστάτη κατά TNM (Tumor-Node-Metastasis)                                                                                         | 25     |
| 3 Κατευθυντήριες οδηγίες στην πρωτεύουσα θεραπεία του προστατικού καρκίνου                                                                                               | 27     |
| 4 Εγκεκριμένη από τον FDA φαρμακευτική αγωγή για την θεραπεία της ΚΥΠ                                                                                                    | 38     |
| 5 Κατανομή των ασθενών ανάλογα με το αποτέλεσμα της βιοψίας και την ομάδα PSA                                                                                            | 54     |
| 6 Κατανομή των ασθενών ανάλογα με τη βαθμό κακοήθειας και την ομάδα PSA                                                                                                  | 56     |
| 7 Συσχέτιση των επιπέδων PSA ορού των ασθενών που διαγνώστηκαν με ΚτΠ με την τάξη της κακοήθειας (σύμφωνα με το Σύστημα Σύγχρονης Ταξινόμησης του Καρκίνου του Προστάτη) | 56     |
| 8 Κατανομή των ασθενών ανάλογα με τη βαθμό φλεγμονής και την ομάδα PSA                                                                                                   | 57     |
| 9 Συσχέτιση των επιπέδων PSA με το βαθμό φλεγμονής                                                                                                                       | 57     |
| 10 Κατανομή των ασθενών ανάλογα με αποτέλεσμα της βιοψίας και το όριο %fPSA                                                                                              | 58     |
| 11 Κατανομή των ασθενών με PSA 4-10 ng/ml ανάλογα με αποτέλεσμα της βιοψίας και το όριο %fPSA                                                                            | 58     |
| 12 Μέσος όρος %fPSA ανάλογα με το βαθμό κακοήθειας                                                                                                                       | 59     |
| 13 Μέσος όρος %fPSA ανάλογα με το αποτέλεσμα της βιοψίας                                                                                                                 | 59     |
| 14 Κατανομή των ασθενών ανάλογα με βαθμό φλεγμονής και το όριο %fPSA                                                                                                     | 60     |
| 15 Κατανομή των ασθενών με ανάλογα με αποτέλεσμα της βιοψίας και την ηλικιακή ομάδα                                                                                      | 61     |
| 16 Κατανομή των ασθενών ανάλογα με βαθμό φλεγμονής και το την ηλικιακή ομάδα                                                                                             | 61     |

|                                                                                                                                             |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>17</b> Επί τις εκατό πιθανότητα ανίχνευσης ΚτΠ ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα μετά από βιοψία λεπτής βελόνης με τη χρήση του δείκτη %fPSA | 62 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

## **Γραφήματα**

|                                                                                                                                     |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>1</b> Εκτιμώμενη παγκόσμια επίπτωση του ΚτΠ το 2012                                                                              | 8  |
| <b>2</b> Εκτιμώμενη παγκόσμια θνησιμότητα του ΚτΠ το 2012                                                                           | 9  |
| <b>3</b> Επίπτωση και θνησιμότητα των διαφόρων τύπων καρκίνων στους Έλληνες άνδρες                                                  | 10 |
| <b>4</b> Επίπτωση και θνησιμότητα των διαφόρων τύπων καρκίνων στους Έλληνες άνδρες ανάλογα με τη θέση εντόπισης                     | 10 |
| <b>5</b> Μονοετής, τριετής και πενταετής επιπολασμός των διαφόρων τύπων καρκίνων Έλληνες άνδρες                                     | 11 |
| <b>6</b> Συσχέτιση των επιπέδων PSA με το αποτέλεσμα της βιοψίας. * Στατιστικά σημαντική διαφορά από το Μ.Ο. PSA των ασθενών με ΚτΠ | 55 |
| <b>7</b> Καμπύλη ROC για PSA ορού (Α) και %fPSA (Β)                                                                                 | 63 |
| <b>8</b> Καμπύλη ROC για PSA ορού (Α) και %fPSA (Β) σε ασθενείς με PSA ορού μεταξύ 4 και 10 ng/ml                                   | 64 |
| <b>9</b> Κατανομή της ιστολογικής διάγνωσης σύμφωνα με τη συγκέντρωση του PSA ορού και της %fPSA                                    | 64 |

## **Σχήματα**

|                                            |    |
|--------------------------------------------|----|
| <b>1</b> Φυσιολογική ανατομία του προστάτη | 5  |
| <b>2</b> Ανατομία των ζωνών του προστάτη   | 6  |
| <b>3</b> Δακτυλική εξέταση του προστάτη    | 13 |
| <b>4</b> Μαγνητική Τομογραφία του προστάτη | 17 |
| <b>5</b> Διορθικό υπερηχογράφημα προστάτη  | 18 |

|           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>6</b>  | Διορθικός ηχοβολέας με καλύμματα και οδηγό βιοψίας και Biopsy gun με βελόνα βιοψίας                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 18 |
| <b>7</b>  | Διορθικός υπερηχογράφος τελευταίας γενιάς                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 19 |
| <b>8</b>  | Τα χαρακτηριστικά του συστήματος Gleason                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 23 |
| <b>9</b>  | (Α) (H & E x200). Βαθμός Gleason 1. Αδένες κατ' εφάπτομένη, κυτταρολογικά στοιχεία κακοήθειας. (Β) H & E x200). Βαθμός Gleason 2. Ανομοιόμορφοι αδένες και αύξηση του ενδιάμεσου ιστού. (Γ) (H & E x200). Βαθμός Gleason 3. Ηθμοειδής σχηματισμός με εκσεσημασμένη επιθηλιακή υπερπλασία. (Δ) (H & E x200). Βαθμός Gleason 4. Ανομοιόμορφος όγκος που εισβάλλει στον ενδιάμεσο ιστό. (Ε) (H & E x200). Βαθμός Gleason 5. Διάχυτη διήθηση των καρκινικών κυττάρων. Σημειώνεται η απουσία αδενικών πόρων. (ΣΤ) (H & E x100). Διήθηση της κάψας. Παρατηρούνται οι αδένες που διηθούν το ινομυώδες στρώμα. | 24 |
| <b>10</b> | Ανατομία του προστάτη. ΠΖ, περιφερική ζώνη; ΚΖ, κεντρική ζώνη; ΔΖ, διάμεση ζώνη; ΠΙΣ, περιουρηθρική ζώνη; ΕΠ, εκσπερματικός πόρος                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 46 |
| <b>11</b> | Σχηματική απεικόνιση τοποθέτησης κεφαλής καθετήρα υπερήχων κατά τη βιοψία προστάτη                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 48 |
| <b>12</b> | Βελόνη βιοψίας                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 48 |
| <b>13</b> | Δείγμα προστάτη που λήφθηκε με τη χρήση βελόνης βιοψίας 18-gauge                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 49 |
| <b>14</b> | Διάφορα σχήματα λήψης δειγμάτων για βιοψία του προστάτη. Α) Βιοψία 6 δειγμάτων (Hodge et al, 1989), Β) Βιοψία 10 δειγμάτων (Presti et al., 2000), Γ) Βιοψία 12 δειγμάτων και Δ) Βιοψία 13 δειγμάτων (5-περιοχών) (Eskew et al., 1997)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 49 |
| <b>15</b> | Διάγραμμα ροής ασθενών μελέτης                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 53 |

