



Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας

Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών

Π.Μ.Σ ‘Σύγχρονες Εφαρμογές στην Ιατρική Απεικόνιση’

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**"Προστάτης, συμβολή των σύγχρονων τεχνικών στην αύξηση της  
δόσης κατά την ακτινοθεραπεία προστάτη"**

POST GRADUATE THESIS

**‘Prostate, Contribution of modern techniques to dose escalation  
during the prostate radiotherapy’**

ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ/ NAME OF STUDENT

**Μόρσι Χιντ**

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ/ NAME OF THE SUPERVISOR

**Μπαλαφούτα Μυρσίνη**

## Τίτλος εργασίας

Προστάτης, συμβολή των σύγχρονων τεχνικών στην αύξηση της δόσης κατά την ακτινοθεραπεία προστάτη

### Μέλη Εξεταστικής Επιτροπής συμπεριλαμβανομένου και του Εισηγητή

Η μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την κάτωθι Εξεταστική Επιτροπή:

Α/α	ΟΝΟΜΑ ΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΑΔΑ/ΔΙΟΤΗΤΑ	ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ
	ΜΠΑΛΑΦΟΥΤΑ ΜΥΡΣΙΝΗ	ΕΠΙΚΟΥΡΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ	
	ΠΑΠΑΒΑΣΙΛΕΙΟΥ ΠΕΡΙΚΛΗΣ	ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ	
	ΠΑΠΠΑΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ	ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ	


## ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Μόρσι Χιντ, του Χάμντι, με αριθμό μητρώου 20024 φοιτήτρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών Σύγχρονες Εφαρμογές στην Ιατρική Απεικόνιση του Τμήματος Βιοιατρικών Σπουδών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

*\*Επιθυμώ την απαγόρευση πρόσβασης στο πλήρες κείμενο της εργασίας μου μέχρι ..... και έπειτα από αίτηση μου στη Βιβλιοθήκη και έγκριση του επιβλέποντα καθηγητή.*

Μ/Η Δηλώνουσα  


## Περιεχόμενα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....	6
ABSTRACT .....	7
Ευχαριστίες.....	9
Συντομογραφίες .....	10
Εισαγωγή .....	11
Σημαντικότητα του θέματος και διατύπωση του προβλήματος .....	11
Σκοπός και Στόχοι.....	12
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 Καρκίνος του προστάτη .....	13
1.1 Ανατομία και φυσιολογία του προστάτη.....	13
1.2 Επιδημιολογία της νόσου.....	23
1.3 Αιτιοπαθογένεια – Παράγοντες κινδύνου .....	28
1,4 Στάδια ανάπτυξης προστατικού καρκίνου.....	35
1.4 Κλινική εικόνα της νόσου .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1.5 Μέθοδοι διάγνωσης.....	43
1.6 Θεραπευτική προσέγγιση .....	48
ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	49
Θεραπεία με δέσμη πρωτονίων.....	50
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 Ο ρόλος της ακτινοθεραπείας στη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη .....	58
2.1 Περιγραφή της προσέγγισης της ακτινοθεραπείας.....	58
2.2 Είδη και τεχνικές ακτινοθεραπείας .....	59
Συνδυασμένη ριζική ακτινοθεραπεία .....	65
2.3 Κριτήρια εφαρμογής της ακτινοθεραπείας.....	66
2.4 Μετακινικές αντιδράσεις και επιπλοκές ακτινοθεραπείας του καρκίνου του προστάτη .....	68
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 Σύγχρονες τεχνικές ακτινοθεραπείας και εφαρμοζόμενη δόση .....	69
3.1 Ακτινοθεραπεία Διαμορφούμενης Έντασης (Intensity Modulated Radiotherapy, IMRT) .....	69
3.2 Απεικονιστικά Καθοδηγούμενη Ακτινοθεραπεία (Image Guided Radiotherapy, IGRT).....	74

3.3 Ογκομετρική διαμορφωμένη ακτινοθεραπεία τόξου (VMAT) .....	76
3.4 Τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία (3D Conformal Radiotherapy, 3DCRT) .....	78
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 Συμπεράσματα.....	80
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ .....	81
Ελληνόγλωσσες .....	81
Ξενόγλωσσες .....	81
Διαδικτυακές .....	81

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι ασθενείς με καρκίνο του προστάτη pT3 που υποβάλλονται σε ριζική προστατεκτομή (RP) μπορεί να εμφανίσουν επίμονα ή αυξανόμενα επίπεδα ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA) σε ποσοστό περίπου πενήντα τοις εκατό εκείνων που δεν έχουν θετικά περιθώρια χειρουργικής εκτομής και εβδομήντα τοις εκατό εκείνων που έχουν θετικά περιθώρια χειρουργικής εκτομής. Πρόσφατες έρευνες έχουν δείξει ότι ένα επίμονο επίπεδο PSA μετά από μια ριζική προστατεκτομή (RP) έχει τη δυνατότητα να επηρεάσει σημαντικά την επιβίωση χωρίς μεταστάσεις, τη συνολική επιβίωση (OS) και την ειδική για τον καρκίνο επιβίωση. Η απεικόνιση με τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων του ειδικού προστατικού μεμβρανικού αντιγόνου (PSMA-PET) αξιολογήθηκε ως προς τη χρησιμότητά της σε ασθενείς που είχαν εμφανίσει υποτροπές του PSA σε κλινικές δοκιμές που δεν ήταν τυχαιοποιημένες. Λόγω αυτών των ευρημάτων, η Ευρωπαϊκή Ουρολογική Εταιρεία (EAU) συνιστά τώρα να προσφέρεται στους άνδρες που έχουν επίμονα υψηλό PSA μετά από RP και στους άνδρες που είχαν βιοχημικές υποτροπές μια PSMA-PET-CT. Η σύσταση αυτή μπορεί να βρεθεί στην τρέχουσα κατευθυντήρια γραμμή της EAU.

Οι ασθενείς με επίμονες τιμές PSA άνω των 0,1 ng/mL, αυξανόμενες τιμές PSA σε επόμενες εξετάσεις PSA ή οποιαδήποτε τιμή PSA άνω των 0,1 ng/mL είναι υποψήφιοι για ακτινοθεραπεία διάσωσης, γνωστή και ως salvage radiation therapy (SRT). Η θεραπεία αυτή συνιστάται από τις διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές. Η SRT θα πρέπει να αρχίσει το συντομότερο δυνατό, κατά προτίμηση πριν το επίπεδο PSA φθάσει τα 0,5 ng/mL, προκειμένου να εξασφαλιστεί υψηλή πιθανότητα επίτευξης επιπέδων PSA μη ανιχνεύσιμων. Ωστόσο, δεδομένης της τρέχουσας κατάστασης των γνώσεών μας, δεν είμαστε σε θέση να αποκλείσουμε το ενδεχόμενο να υπάρχουν και άλλοι δείκτες για την SRT.

Ο ρόλος της ορμονικής θεραπείας, η πρόσθετη ακτινοβολήση των πυελικών λεμφαδένων, η συνολική δόση θεραπείας για SRT και το βέλτιστο σχήμα κλασματοποίησης είναι τέσσερα ουσιαστικά ερωτήματα που εξακολουθούν να είναι αμφιλεγόμενα παρά τα αποτελέσματα των νέων μελετών σχετικά με την SRT μετά από RP για ασθενείς με επίμονα ή αυξανόμενα επίπεδα PSA. Τα ερωτήματα αυτά είναι επί του παρόντος άλυτα. Παρά τα αποτελέσματα αυτά, προς το παρόν δεν υπάρχουν απαντήσεις. Η προσθήκη της θεραπείας στέρησης ανδρογόνων (ADT) στη

συνήθη ακτινοθεραπεία αξιολογήθηκε σε δύο τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, αλλά τα αποτελέσματα ήταν ασαφή. Επιπλέον, δεν υπάρχουν ακόμη σαφή στοιχεία που να υποστηρίζουν τη βέλτιστη στρατηγική θεραπείας για την υποτροπή του PSA. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι δεν υπάρχει τρόπος να γίνει διάκριση μεταξύ τοπικής νόσου, περιφερειακής νόσου, απομακρυσμένης νόσου ή νόσου που επηρεάζει τόσο τοπικές όσο και απομακρυσμένες περιοχές. Μια πρόσφατη ανασκόπηση εξέτασε διάφορους παράγοντες για να καθορίσει πόσο καλά διευκολύνουν τη διάκριση μεταξύ των διαφόρων περιοχών υποτροπής. Στην πραγματικότητα, η διαφοροποίηση της τοπικής νόσου από τη νόσο που έχει μεταφερθεί από απόσταση είναι ιδιαίτερα σημαντική κατά τη λήψη αποφάσεων σχετικά με τις επιμέρους θεραπείες. Επιπλέον, η έρευνα έχει δείξει ότι ένα υψηλό σκορ Gleason (οκτώ έως δέκα) και ένας σύντομος χρόνος διπλασιασμού του PSA (λιγότερο από δώδεκα μήνες) θα μπορούσαν να έχουν σημαντικό αντίκτυπο στην πιθανότητα επιβίωσης. Τα ευρήματα αυτά θα μπορούσαν να παράσχουν στους ακτινοθεραπευτές ογκολόγους χρήσιμες πληροφορίες κατά τη λήψη αποφάσεων για τη θεραπεία..

**Λέξεις κλειδιά:** καρκίνος του προστάτη- ριζική προστατεκτομή- ακτινοθεραπεία διάσωσης- κλιμάκωση της δόσης- ανάλυση αντιστοιχισμένων ζευγών

## **ABSTRACT**

In the case of salvage radiotherapy (SRT) for prostate cancer, earlier randomized trials did not provide conclusive evidence regarding dose escalations and the associated toxicities. In this study, we conducted a retrospective analysis to determine whether or not dose escalations had an effect on progression-free survival in 554 patients who had undergone radical prostatectomy and subsequently received salvage radiotherapy for relapses or persistently elevated prostate cancer antigen (PSA) levels. In order to investigate the effect that radiation dose has on progression-free survival, we compared two patient groups: those who received radiation doses of 7000 cGy (n = 225) and those who received doses of 7000 cGy (n = 329). We evaluated prognostic factors in a second matched-pair study consisting of 216 pairs (pT2 versus pT3–4, Gleason

score [GS] 7 versus GS 8, R0 versus R1, and pre-SRT PSA 0.5 versus 0.5 ng/mL). pT2 was associated with a better prognosis. We found that increasing the dose resulted in a statistically significant improvement in progression-free survival ( $p = 0.0042$ ) after a median follow-up period of 6.8 (4.2–9.2) years. An increased dose, lower tumor stages (pT2 versus pT3/4), and lower GSs (7 versus 8–10, respectively) were associated with improved progression-free survival, according to the findings of a multivariate analysis. There was no discernible impact on survival rates across the board. Our findings suggested that increasing the radiation dose for SRT after a prostatectomy to approximately 7000 cGy was associated with a significant improvement in progression-free survival. In order to provide a comprehensive recommendation, longer follow-ups are required.

**Keywords:** prostate cancer; radical prostatectomy; salvage radiotherapy; dose-escalation; matched-pair analysis



## **Ευχαριστίες**

Θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στην επιβλέπουσα καθηγήτρια μου Διευθύντρια του Τομέα Ακτινολογίας και Ακτινοθεραπείας Δρ.Μπαλαφούτα Μυρσίνη για τη βοήθεια που μου προσέφερε καθώς επίσης και για τις χρήσιμες συμβουλές της που συνέβαλαν στην βελτίωση της εργασίας μου.

Ευχαριστώ επίσης ιδιαίτερα όλους τους καθηγητές του Π.Μ.Σ. για την συνεισφορά τους στην απόκτηση των απαραίτητων γνώσεων για την επιτυχή φοίτησή μου και εκπόνηση της διπλωματικής μου εργασίας , αλλά κυρίως που ενίσχυσαν την αγάπη μου για το επάγγελμα.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον φίλο και συνάδελφο Χατζησάββα Γεώργιο για την πολύτιμη βοήθεια που μου προσέφερε, την οικογένειά μου, τους φίλους μου που ήταν δίπλα μου, με στήριξαν και υπέδειξαν υπομονή διότι χωρίς εκείνους η απόκτηση ενός μεταπτυχιακού διπλώματος θα ήταν αδύνατη ή έστω, πολύ δύσκολο εγχείρημα.

## **Συντομογραφίες**

RP	ριζική προστατεκτομή
RT	ακτινοθεραπεία
DRE	ψηφιακή ορθική εξέταση
PSA	ειδικό προστατικό αντιγόνο
BMI	δείκτης μάζας σώματος
NMRI	απεικόνιση πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού
TCAP	κρυοαφαίρεση του καρκίνου του προστάτη
EBRT	εξωτερική ακτινοθεραπεία

## **Εισαγωγή**

### **Σημαντικότητα του θέματος και διατύπωση του προβλήματος**

Ο καρκίνος του προστάτη είναι η πιο κοινή μορφή καρκίνου στους άνδρες. Παρά τη σημαντική μείωση του αριθμού των θανάτων που προκαλούνται από τον ΚΑΠ, η νόσος εξακολουθεί να στοιχίζει τη ζωή σε 30.000 άνδρες στις Ηνωμένες Πολιτείες κάθε χρόνο, αντιπροσωπεύοντας το 9% του συνόλου των θανάτων σε άνδρες που προκαλούνται από καρκίνο. Η ριζική προστατεκτομή (ΡΠ) είναι η πιο κοινή θεραπευτική επιλογή για τους ασθενείς που έχουν εντοπισμένη, μη μεταστατική νόσο. Παρά το γεγονός ότι δεν υπάρχουν υψηλού επιπέδου στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι η χειρουργική επέμβαση είναι ανώτερη από την ακτινοθεραπεία (RT), η RP αποτελεί την πιο κοινή θεραπευτική επιλογή. Εντός δέκα ετών, σχεδόν 30% όλων των ασθενών που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση θα παρουσιάσουν ενδείξεις βιοχημικής υποτροπής . Πρόσφατα, ένας αυξανόμενος αριθμός ανδρών με νόσο υψηλού κινδύνου αντιμετωπίζεται κατά κύριο λόγο με RP . Σε αυτόν τον πληθυσμό, πάνω από το πενήντα τοις εκατό των ασθενών θα εμφανίσουν βιοχημική υποτροπή, η οποία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο απομακρυσμένης μετάστασης (DM) και θανάτου λόγω καρκίνου του προστάτη από αιτίες που σχετίζονται με τον καρκίνο του προστάτη.

Όταν είτε το ειδικό προστατικό αντιγόνο (PSA) είναι ανιχνεύσιμο μετά τη χειρουργική επέμβαση (ακτινοθεραπεία διάσωσης, ή SRT), είτε όταν οι ασθενείς έχουν χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου για τοπική υποτροπή, η μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία (μετεγχειρητική RT) αποτελεί δυνητικά θεραπευτική αγωγή. Παρά το γεγονός ότι είναι αποτελεσματική στη διατήρηση του μακροχρόνιου ελέγχου της νόσου, ένα σημαντικό ποσοστό ανδρών θα παρουσιάσει εξέλιξη της νόσου και τελικά θα αποβιώσει.

Από την άλλη πλευρά, λόγω του γεγονότος ότι η νόσος μπορεί να εξελιχθεί με διάφορους τρόπους, υπάρχουν πολλοί άνδρες που έχουν χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου ή που έχουν επιδείξει βιοχημική υποτροπή, οι οποίοι δεν θα αναπτύξουν κλινική νόσο και επομένως θα υποβληθούν σε θεραπεία χωρίς λόγο. Στο πλαίσιο

αυτής της ανασκόπησης, θα παράσχουμε μια επισκόπηση των πιο πρόσφατων και σημαντικών συζητήσεων σχετικά με τη χρήση της ακτινοθεραπείας μετά από προστατεκτομή.

### **Σκοπός και Στόχοι**

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής είναι η αποτύπωση της υφιστάμενης βιβλιογραφίας για την σημασία των σύγχρονων τεχνικών ακτινοθεραπείας ως προς την ακρίβεια στόχευσης και την αύξηση της δόσης στον προστάτη.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 Καρκίνος του προστάτη**

### **1.1 Ανατομία και φυσιολογία του προστάτη**

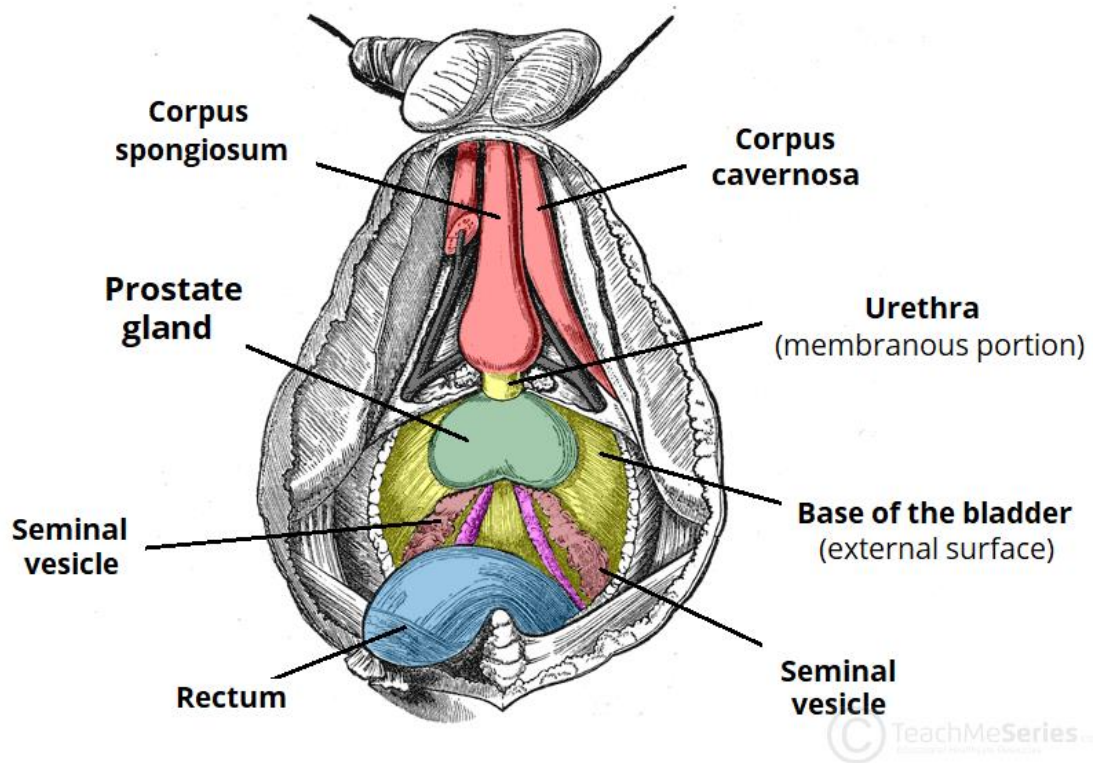
Στο πλαίσιο του ανδρικού αναπαραγωγικού συστήματος, ο προστάτης είναι ο αδένας που έχει το μεγαλύτερο μέγεθος.

Η διαδικασία αυτή εκκινεί με την έκκριση πρωτεολυτικών ενζύμων στο σπέρμα, τα οποία στη συνέχεια λειτουργούν για να αποβαθμίσουν τους παράγοντες πήξης στην εκσπερμάτιση. Εξαιτίας αυτού, τα σπερματοζωάρια είναι σε θέση να διατηρήσουν τη ρευστή τους κατάσταση και να συνεχίσουν να κινούνται μέσω της γυναικείας αναπαραγωγικής οδού, αυξάνοντας τις πιθανότητές τους να γονιμοποιηθούν.

Ο προστάτης βρίσκεται κάτω από τον αυχένα της ουροδόχου κύστης και άνωθεν του εξωτερικού σφιγκτήρα της ουρήθρας. Ο μυς levator ani βρίσκεται εσωτερικά του αδένα.

Το πιο σημαντικό είναι ότι η αμπούλα του ορθού βρίσκεται πίσω από τον προστάτη- αυτή η ανατομική διάταξη αξιοποιείται κατά τη διάρκεια των ψηφιακών πρωκτικών εξετάσεων (DRE), οι οποίες επιτρέπουν στους γιατρούς να εξετάζουν τον αδένα. DRE σημαίνει ψηφιακή ορθική εξέταση.

Οι προστατικοί πόροι είναι η οδός μέσω της οποίας τα πρωτεολυτικά ένζυμα εξέρχονται από τον προστάτη. Αυτοί ανοίγονται στο προστατικό τμήμα της ουρήθρας, μέσω 10-12 ανοιγμάτων σε κάθε πλευρά του σπερματικού κολποειδούς (ή βερμουόντα), και εκκρίνουν ένζυμα στο σπέρμα αμέσως πριν από την εκσπερμάτιση



Είναι ενδιαφέρον να συγκρίνουμε τις διαστάσεις του προστάτη με εκείνες ενός καρυδιού. Η δομή περίπου των δύο τρίτων του προστάτη είναι αδενική, ενώ το υπόλοιπο ένα τρίτο αποτελείται από ινομυώδη ιστό. Ο ίδιος ο αδένας περικλείεται μέσα σε μια σχετικά λεπτή ινώδη κάψουλα που μπορεί να βρεθεί στον προστάτη. Αυτή δεν είναι μια πραγματική κάψα- μάλλον, μοιάζει περισσότερο με την adventitia, η οποία είναι ένας λεπτός συνδετικός ιστός που μπορεί να βρεθεί στα μεγάλα αιμοφόρα αγγεία.

Ο προστάτης είναι ένα σύμπλεγμα αδενικού και ινομυώδους ιστού που βρίσκεται στην πυελική κοιλότητα. Έχει έξι πλευρές και αποτελείται και από τους δύο τύπους ιστών. Ένας υγιής προστάτης έχει συνήθως διαστάσεις 4 εκατοστά σε πλάτος, 3 εκατοστά σε ύψος και 2 εκατοστά σε βάθος, με βάρος περίπου 20 γραμμάρια.

Περιβάλλεται από μια αληθινή εσωτερική κάψα συνδετικού ιστού και μια ψευδή εξωτερική κάψα, η οποία αποτελεί συνέχεια της πυελικής περιτονίας. Και οι δύο αυτές κάψουλες συνεργάζονται για να το περιβάλλουν. Η βάση του βρίσκεται στον αυχένα της ουροδόχου κύστης, ο οποίος περιβάλλει το εγγύς τμήμα της ουρήθρας. Σε

αυτό το πλαίσιο, η ουρήθρα αναφέρεται ως προστατική ουρήθρα επειδή διέρχεται από τον προστάτη και εξέρχεται προς τα κάτω στην κορυφή.

Ένας παλαιότερος ορισμός του προστάτη αναφερόταν σε αυτόν ως λοβιακό όργανο. Η μεταγενέστερη διερεύνηση της ανατομίας του οδήγησε στην ανακάλυψη ότι πρέπει να καταταχθεί σε διακριτές ανατομικές ζώνες και όχι σε λοβούς. Οι ζώνες αυτές μπορούν να βρεθούν στο εσωτερικό του. Ο προστάτης διαιρείται σε τρεις διακριτές ζώνες, οι οποίες είναι οι εξής

Περιφερική ζώνη μεταβατική ζώνη κεντρικές ζώνες

Μεταβατική ζώνη

Η μεταβατική ζώνη είναι το κεντρικότερο τμήμα του προστάτη και εκτείνεται από το άνω άκρο της προπροστατικής ουρήθρας (πλησίον του verumontanum ή του σπερματικού κολποειδούς, όπου οι εκσπερματιστικοί και προστατικοί πόροι διαπερνούν το οπίσθιο τοίχωμα της προστατικής ουρήθρας) έως ένα σημείο ακριβώς πλησίον των εκσπερματιστικών πόρων και της κορυφής της κεντρικής ζώνης. Η μεταβατική ζώνη είναι η κεντρική κεντρική ζώνη περιλαμβάνει πλήρως τη μεταβατική ζώνη εντός των ορίων της. Φτάνει από τον πυθμένα του προστάτη μέχρι το verumontanum. Επιπλέον, οι εκσπερματιστικοί πόροι που βρίσκονται πίσω από την προπροστατική ουρήθρα περιλαμβάνονται εντός αυτής της περιοχής.

Περιφερική ζώνη

Το πιο εξωτερικό τμήμα του προστάτη αναφέρεται ως περιφερική ζώνη. Περιβάλλει την κεντρική ζώνη και το μεγαλύτερο μέρος της μεταβατικής ζώνης από την πρόσθια στην οπίσθια. Το πρόσθιο τμήμα της προστατικής ουρήθρας είναι το μόνο τμήμα του σωλήνα που δεν βρίσκεται στην περιφερική ζώνη, η οποία περιλαμβάνει το μεγαλύτερο μέρος του σωλήνα (το προπροστατικό τμήμα και το υπόλοιπο του σωλήνα).

Η ζώνη αυτή δεν συνεχίζεται προς τα κάτω για να σχηματίσει το άπω τμήμα του προστάτη, αλλά δεν εκτείνεται ούτε προς τα άνω μέχρι τη βάση του προστάτη. Το τμήμα της προστατικής ουρήθρας που δεν περικλείεται εντός της περιφερικής ζώνης καλύπτεται από το πρόσθιο μυοελαστικό/ινοδομυϊκό στρώμα. Το στρώμα αυτό βρίσκεται στη βάση του προστάτη. Υπάρχει ένα μείγμα συνδετικού ιστού, γραμμωτών μυών από τον σφιγκτήρα της ουρήθρας κάτω, οι οποίοι στηρίζουν τις κατώτερες μυϊκές ίνες του πρόσθιου ινομυώδους στρώματος, και απονευρωτικών μυϊκών ινών από την ουροδόχο κύστη πάνω, οι οποίες στηρίζουν τις ανώτερες μυϊκές ίνες.

Η ουρήθρα και οι εκσπερματιστικοί πόροι χρησιμεύουν παραδοσιακά ως διαχωριστική γραμμή μεταξύ των ανατομικών λοβών του προστάτη, οι οποίοι χαρακτηρίζονται ως ενδονεφρικός, ενδονεφρικός-πλευρικός, υπερμεσογειακός και προσθιομεσογειακός, αντίστοιχα, καθώς διατρέχουν το όργανο. Σύμφωνα με τον McNeal, η ιστολογική διαίρεση του προστάτη σε τρεις ζώνες είναι πιο σημαντική από κλινική άποψη. Οι ζώνες αυτές είναι οι ακόλουθες:

Η κεντρική ζώνη είναι η περιοχή που περιλαμβάνει τους εκσπερματιστικούς πόρους και αντιπροσωπεύει περίπου το 25 % του όγκου ενός φυσιολογικού προστάτη.

Επειδή εκβάλλουν με λοξή κατεύθυνση στην προστατική ουρήθρα, οι αγωγοί των αδένων που βρίσκονται στην κεντρική ζώνη είναι σχετικά ανθεκτικοί στην παλινδρόμηση των ούρων.



Η μεταβατική ζώνη χαρακτηρίζεται από την κεντρική της θέση και περιβάλλει την ουρήθρα. Αντιπροσωπεύει περίπου το 5-10% του όγκου ενός φυσιολογικού προστάτη.

Οι αδένες που είναι πιο πιθανό να εμφανίσουν καλοήγη υπερπλασία είναι αυτοί που βρίσκονται στη μεταβατική ζώνη (BPH)

Η οπίσθια περιοχή περιέχει την περιφερική ζώνη, η οποία αποτελεί το κύριο συστατικό του αδένα (αποτελώντας περίπου το 65 τοις εκατό του συνολικού όγκου του).

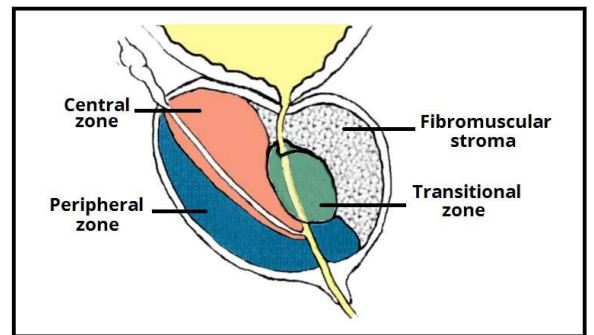
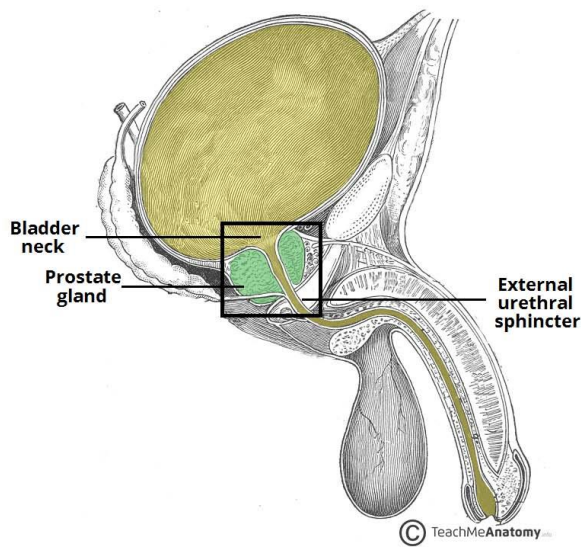
Είναι πιθανό ότι η τάση αυτών των αδένων να επιτρέπουν την παλινδρόμηση των ούρων μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι οι πόροι των αδένων της περιφερικής ζώνης εκβάλλουν με κάθετη κατεύθυνση στην προστατική ουρήθρα.

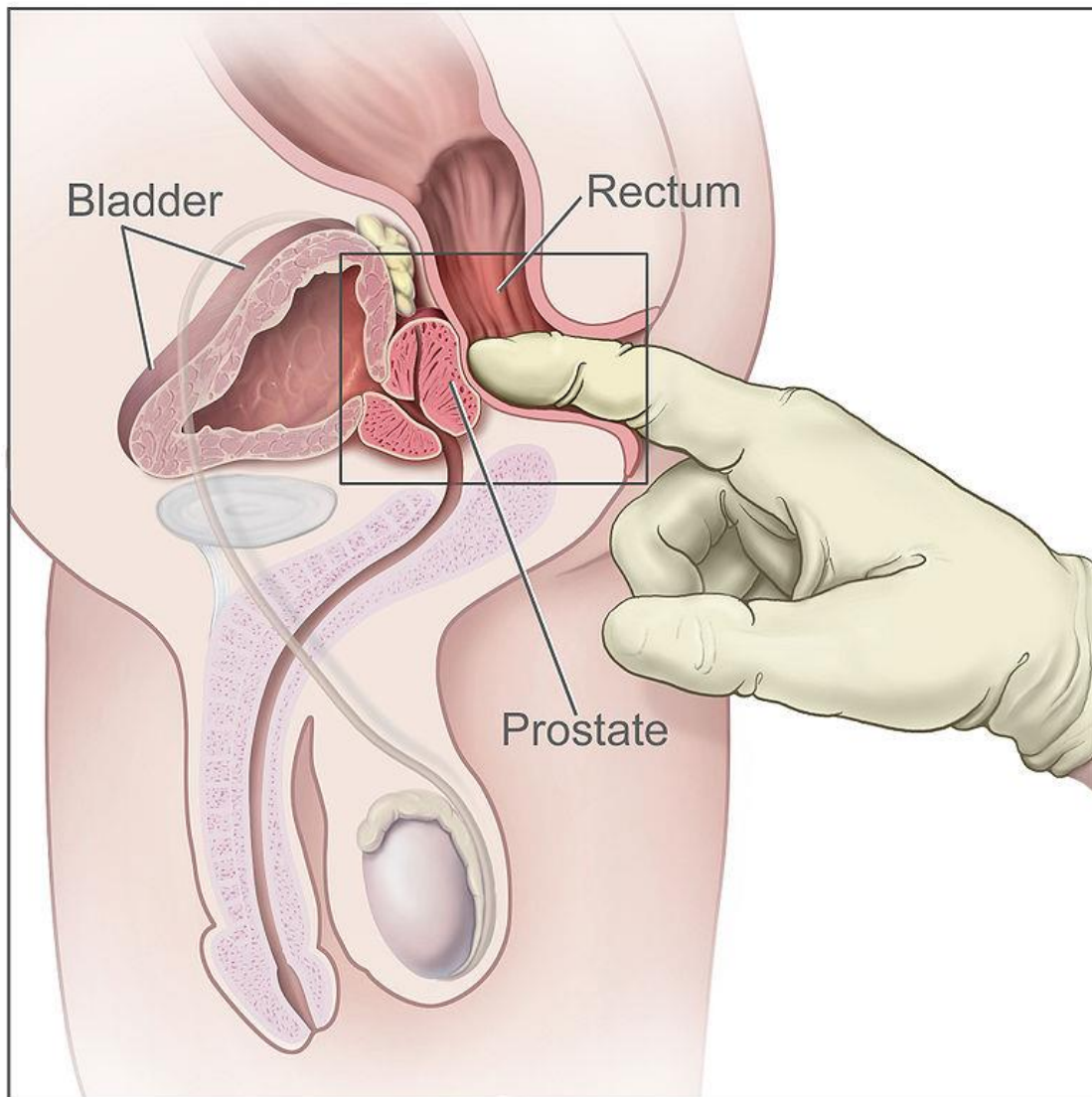
Αυτό εξηγεί επίσης την υψηλή συχνότητα οξείας και χρόνιας φλεγμονής που απαντάται σε αυτά τα διαμερίσματα, γεγονός που μπορεί να συνδέεται με την υψηλή συχνότητα καρκινώματος του προστάτη που απαντάται στην περιφερική ζώνη.

Η αναντικατάστατη αξία της περιφερικής ζώνης αντιπροσωπεύεται κυρίως από την περιοχή του DRE που θεωρείται ότι βρίσκεται σε επαφή με το ορθό.

Το ινομυώδες στρώμα, που από ορισμένους αναφέρεται και ως τέταρτη ζώνη, βρίσκεται στο πρόσθιο τμήμα του αδένα. Συγχωνεύεται με τον ιστό του

ουρογεννητικού διαφράγματος για να σχηματίσει μια συνεχή δομή. Κατά τη διαδικασία της εμβρυογένεσης του προστάτη, αυτό το τμήμα του αδένου είναι στην πραγματικότητα το αποτέλεσμα μιας αλληλεπίδρασης μεταξύ του εκπτυσσόμενου προστατικού αδένου γύρω από την ουρήθρα και του κοινού πεταλοειδούς μυϊκού προδρόμου του λείου και γραμμωτού μύος που θα σχηματίσει τελικά τον σφιγκτήρα της εσωτερικής και εξωτερικής ουρήθρας. Με άλλα λόγια, αυτό το τμήμα του αδένου είναι το αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης





Οι προστατικές αρτηρίες, οι οποίες προέρχονται κυρίως από τις έσω λαγόνιες αρτηρίες, είναι η πηγή της αρτηριακής παροχής που παρέχεται στον αδένα του προστάτη. Υπάρχει επίσης η πιθανότητα ορισμένοι κλάδοι να προέρχονται από τη μέση ορθική και την έσω ru-δενδρική αρτηρία.

Το φλεβικό πλέγμα του προστάτη, το οποίο εκβάλλει στις έσω λαγόνιες φλέβες, είναι ο αγωγός μέσω του οποίου εκκενώνονται οι φλέβες του προστάτη. Ωστόσο, το φλεβικό πλέγμα του προστάτη συνδέεται επίσης οπίσθια με το έσω σπονδυλικό φλεβικό πλέγμα μέσω δικτύων φλεβών, συμπεριλαμβανομένου του φλεβικού πλέγματος Batson. Αυτό γίνεται προκειμένου να διευκολυνθεί η ροή του αίματος.

Η νεύρωση του προστάτη προέρχεται από το κατώτερο υπογαστρικό πλέγμα, το οποίο μπορεί να είναι είτε συμπαθητικό είτε παρασυμπαθητικό, είτε μπορεί να είναι αισθητικό. Η εκσπερμάτιση διεγείρει τις συμπαθητικές νευρικές ίνες που νευρώνονται στον λείο μυ του προστάτη, ο οποίος αποτελεί μέρος του ανδρικού αναπαραγωγικού συστήματος.

Το μυοελαστικό και ινομυώδες στρώμα του προστάτη είναι το καθοριστικό ιστολογικό χαρακτηριστικό του προστάτη. Εντός αυτού του στρώματος υπάρχουν ομάδες λείων μυών που είναι διάσπαρτες με ελαστικές ίνες. Αυτό περιλαμβάνει τον αδενικό ιστό και το παρέγχυμα του προστάτη, το οποίο είναι υπεύθυνο για την παραγωγή του 27% περίπου του σπερματικού υγρού του σώματος. Ένα "φιλικό προς τα σπερματοζωάρια" όξινο μείγμα ενζύμων (ειδικό για το προστάτη αντιγόνο (PSA), προστατική όξινη φωσφατάση, ινωδολυσίνη και αμυλάση), κιτρικού οξέος και ψευδαργύρου εκκρίνεται στους προστατικούς κόλπους από τους προστατικούς αδένες όταν διεγείρονται από τις δι-ορθώσεις της 5--διυδροτεστοστερόνης (DHT) (αυλάκια πλευρικά της λοβής πτυχής των σπερματικών κολικών).

Υπάρχει ένα ευρύ φάσμα μεγεθών για τους προστατικούς αδένες και ο καθένας έχει έναν αυλό που επενδύεται από πτυχές συνδετικού ιστού. Ως συνέπεια των πτυχών του συνδετικού ιστού, οι ακρολοφίες εμφανίζονται εξαιρετικά ακανόνιστες. Στις περισσότερες περιπτώσεις, τις επενδύει ένα απλό συν-στηλοειδές επιθήλιο ή ένα ψευδοστρωματοποιημένο επιθήλιο. Στον αυλό των προστατικών αδένων μπορούν επίσης να βρεθούν προστατικοί κροκάλες, οι οποίες είναι τα κατακρημνίσματα των προστατικών αδενικών εκκρίσεων. Η συχνότητά τους αυξάνεται με την ηλικία, οπότε η παρουσία τους στον αυλό των προστατικών αδένων αποτελεί ένδειξη της ηλικίας του ασθενούς.

Ο προστάτης χαρακτηρίζεται από ορισμένα σημαντικά ιστολογικά χαρακτηριστικά, ένα από τα οποία είναι η παρουσία της προστατικής ουρήθρας. Έχει την όψη πετάλου και η ιδιαίτερα πτυχωμένη μεταβατική επιθηλιακή στιβάδα είναι υπεύθυνη για τις επιθηλιακές προεξοχές της. Εντός του στρώματος του προστάτη, οι εκσπερματιστικοί πόροι και η προστατική ουρήθρα (ένας αγωγός με τυφλό άκρο που εκτείνεται κατά μήκος της μέσης γραμμής του verumontanum) μπορούν να παρατηρηθούν πίσω από την κοίλανση της προστατικής ουρήθρας.

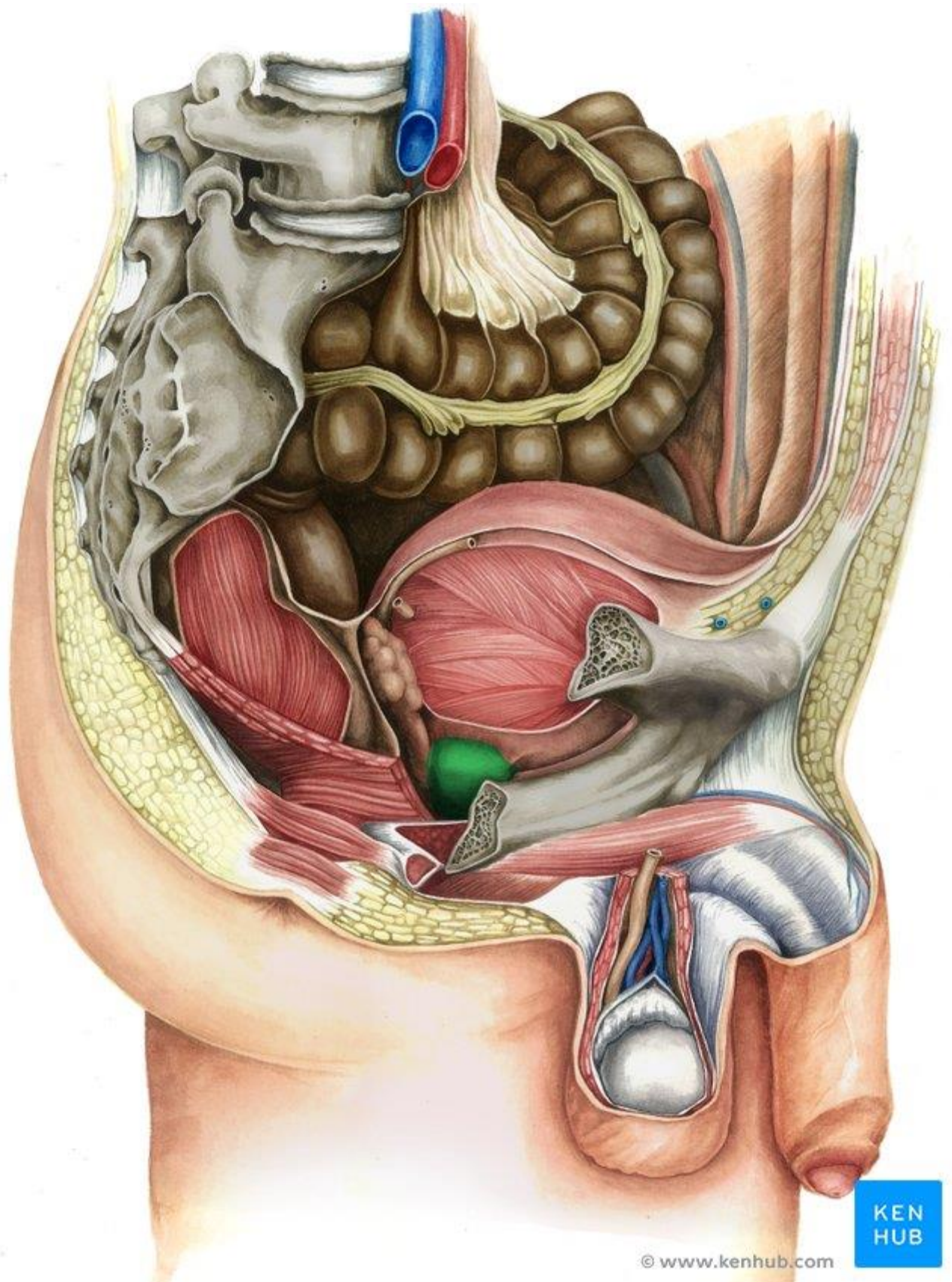
Τα ακόλουθα τρία μεγάλα αγγεία είναι αυτά που τροφοδοτούν τον προστάτη με αρτηριακό αίμα:

### **Αιδοϊκή αρτηρία, Μέση ορθική αρτηρία, Κάτω φλεβική αρτηρία, Κάτω ορθική αρτηρία**

Η κάτω φλεβική αρτηρία και η μέση ορθική αρτηρία προέρχονται αμφότερες από έναν κλάδο της έσω λαγόνιας αρτηρίας που είναι κοινός και για τις δύο. Αντίθετα, η κάτω φλεβική αρτηρία στέλνει δύο κλάδους στον προστάτη εκτός από τον κύριο κλάδο της που πηγαίνει στην ουροδόχο κύστη. Η μέση ορθική αρτηρία στέλνει μόνο μερικούς ανώνυμους κλάδους στον προστάτη. Ακολουθώς, ο κλάδος που οδηγεί στον προστάτη χωρίζεται σε δύο ομάδες αρτηριών: η πρώτη ομάδα τροφοδοτεί κυρίως την ουρήθρα και τα βαθιά τμήματα (ουρηθρικοί κλάδοι) και η δεύτερη ομάδα τροφοδοτεί την κάψα και τα περιφερικά τμήματα του προστάτη (κάψαλοι κλάδοι). Ο προστάτης και άλλες πυελικές και αναπαραγωγικές δομές τρέφονται από το αίμα που προέρχεται από την αιδοϊκή αρτηρία καθώς διέρχεται από τον αιδοϊκό πόρο.

Στην αρχή, υπάρχει ένα φλεβικό πλέγμα του προστάτη που βρίσκεται μεταξύ της αληθινής κάψας και της ψευδοκάψας του προστάτη. Τελικά εκβάλλουν στο προστατικό φλεβικό πλέγμα, το οποίο βρίσκεται στην πρόσθια-οπίσθια περιοχή του προστάτη, όπου λαμβάνει την αιματική του παροχή. Το πλέγμα αυτό δέχεται επίσης αποξυγονωμένο αίμα από τη βαθιά ραχιαία φλέβα του πέους, η οποία στη συνέχεια παροχετεύεται στην κάτω φλεβική φλέβα, η οποία στη συνέχεια παροχετεύεται στην έσω λαγόνια φλέβα. Τέλος, το πλέγμα αυτό αποχετεύεται στην έσω λαγόνια φλέβα.

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, ο προστάτης έχει έξι πλευρές και κάθε μία από αυτές τις πλευρές συνδέεται με ένα μοναδικό σύνολο ανατομικών σημείων αναφοράς



© www.kenhub.com

KEN  
HUB

Το ανώτερο τμήμα της δομής, η βάση, έχει άμεση σύνδεση με την ουροδόχο κύστη καθώς και με τους μύες του εσωτερικού σφιγκτήρα της ουρήθρας. Μεταγενέστερα, η  
Σελίδα 22 από 82

βάση σχετίζεται με τις σπερματοδόχες κύστεις καθώς και με το κατώτερο τμήμα του ρетроβελτιωτικού τμήματος του ορθοβλεννογόνιου χώρου. Πίσω-κάτω, η βάση σχετίζεται με τον ορθοβλεννογόνιο χώρο (αυτό είναι διαφορετικό από τον ορθοβλεννογόνιο θύλακα εντός της πυελικής περι-νεφρικής κοιλότητας).

Στον πυθμένα του οργάνου βρίσκεται η κορυφή της δομής του. Οι βολβοουρηθρικοί αδένες (γνωστοί και ως αδένες του Cowper), οι μύες του έξω σφιγκτήρα της ουρήθρας και το ρетроπροστατικό τμήμα του ορθοβλεννογόνιου χώρου θεωρούνται ως οι κατώτερες σχέσεις του.

Το πρόσθιο τμήμα του προστάτη βρίσκεται σε άμεση γειτνίαση με τον ρετζιόσχημο χώρο στην οπισθοθηβική περιοχή (η οποία οριοθετείται από το οπίσθιο τμήμα της ηβικής σύμφυσης).

Η ορθοπρωκτική περιτονία του Denonvillier εκτείνεται από την κορυφή του ορθοπρωκτικού θύλακα (στο περιτόναιο της πυέλου) έως την κορυφή του προστάτη στην οπίσθια περιοχή του σώματος. Δημιουργεί τρία διακριτά διαμερίσματα εντός του ορθοβλεννογόνιου χώρου, το τρίτο από τα οποία αναφέρεται ως προορθικός χώρος. Επιπλέον, το άπω ορθό συνδέεται με τον προστάτη με οπίσθιο τρόπο.

Συμπερασματικά, τα ηβοουρηθρικά τμήματα των μυών του λεβωτού βρίσκονται σε κοντινή απόσταση τόσο από την έσω όσο και από την έσω επιφάνεια του προστάτη

## **1.2 Επιδημιολογία της νόσου**

Εκτιμάται ότι το έτος 2020 θα υπάρξουν 1.414.000 νέες περιπτώσεις καρκίνου και 375.304 θάνατοι λόγω καρκίνου. Ο καρκίνος του προστάτη είναι η δεύτερη πιο συχνά διαγνωσμένη μορφή καρκίνου και η πέμπτη κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο μεταξύ των ανδρών παγκοσμίως. Σε 112 χώρες, ο καρκίνος του προστάτη είναι η πιο κοινή

μορφή καρκίνου που διαγιγνώσκεται και σε 48 από αυτές τις χώρες, είναι επίσης η κύρια αιτία θανάτων που σχετίζονται με τον καρκίνο.<sup>1</sup>

Είναι γνωστό ότι η αύξηση της ηλικίας, η αφρικανική καταγωγή και η ύπαρξη καρκίνου του προστάτη στην οικογένεια, αποτελούν παράγοντες κινδύνου. Εν τω μεταξύ, έχουν διαδοχικά προταθεί πρόσθετοι παράγοντες κινδύνου από τον τρόπο ζωής και τη διατροφή που ενδέχεται να αυξάνουν τον κίνδυνο καρκίνου του προστάτη. Αυτοί οι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν την παχυσαρκία, τη φυσική κατάσταση, τον διαβήτη, τις διατροφικές συνήθειες και τη συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης E. Επιπλέον, ο δείκτης ανθρώπινης ανάπτυξης (HDI), ο οποίος είναι ένα συνοπτικό μέτρο της μέσης επίδοσης σε βασικές διαστάσεις της ανθρώπινης ανάπτυξης για κάθε χώρα και περιλαμβάνει το προσδόκιμο ζωής κατά τη γέννηση, τον δείκτη εκπαίδευσης και το κατά κεφαλήν ακαθάριστο εθνικό εισόδημα, έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει τα ποσοστά εμφάνισης και θνησιμότητας του καρκίνου του προστάτη.<sup>2</sup>

Από τη δεκαετία του 1990, ο έλεγχος με βάση το ειδικό προστατικό αντιγόνο (PSA) έχει υιοθετηθεί σε πολλές ανεπτυγμένες χώρες. Έκτοτε, έχει καταδειχθεί μια πτωτική τάση στο ποσοστό θνησιμότητας από τον καρκίνο του προστάτη σε πολλές ανεπτυγμένες χώρες, συμπεριλαμβανομένων των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής (ΗΠΑ), του Καναδά, του Ηνωμένου Βασιλείου (ΗΒ) και της Ιαπωνίας. Οι τρέχουσες αποδείξεις σχετικά με το όφελος και τη βλάβη του ελέγχου PSA από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες δεν έχουν ακόμη καταλήξει σε συμφωνία. Ως αποτέλεσμα, εξακολουθούν να διεξάγονται έντονες συζητήσεις σχετικά με τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα του ελέγχου PSA και οι αντίστοιχες συστάσεις υπέρ ή κατά του

---

<sup>1</sup> Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* (2021) 71:209–49. doi: 10.3322/caac.21660

<sup>2</sup> Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol.* (2012) 61:1079–92. doi: 10.1016/j.eururo.2012.02.054



ελέγχου PSA αλλάζουν συχνά στις διάφορες κατευθυντήριες γραμμές για τον έλεγχο με βάση λίγες μελέτες.<sup>3</sup>

Στα αρχικά του στάδια, ο καρκίνος του προστάτη μπορεί να μην προκαλεί καθόλου συμπτώματα. Επιπλέον, συχνά εξελίσσεται με αργό τρόπο και μπορεί να απαιτεί μόνο παρακολούθηση.

Από την άλλη πλευρά, τα πιο συνηθισμένα κλινικά συμπτώματα αφορούν την δυσκολία στην ούρηση, αυξημένη συχνότητα ούρησης και νυχτερινή ούρηση. Όλα αυτά είναι συμπτώματα που μπορούν επίσης να προκληθούν από την υπερτροφία του προστάτη. Η κατακράτηση ούρων και ο πόνος στην οσφύ – λόγω μετάστασης στους οσφυϊκούς σπονδύλους είναι δύο συμπτώματα που μπορεί να παρουσιάσουν οι ασθενείς που έχουν φτάσει σε πιο προχωρημένο στάδιο της νόσου. Ο σκελετός του άξονα είναι η πιο συχνή περιοχή οστικής μεταστατικής νόσου.

Τα αυξημένα πλασματικά επίπεδα του ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA > 4 ng/mL), το οποίο είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που φυσιολογικά εκφράζεται από τον προστατικό ιστό, αποτελούν τη βάση για τη διάγνωση σημαντικού αριθμού περιπτώσεων καρκίνου του προστάτη. Η βιοψία ιστού αποτελεί το χρυσό πρότυπο για τον προσδιορισμό της ύπαρξης ή μη καρκίνου. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα PSA σε άνδρες που δεν είχαν καρκίνο.

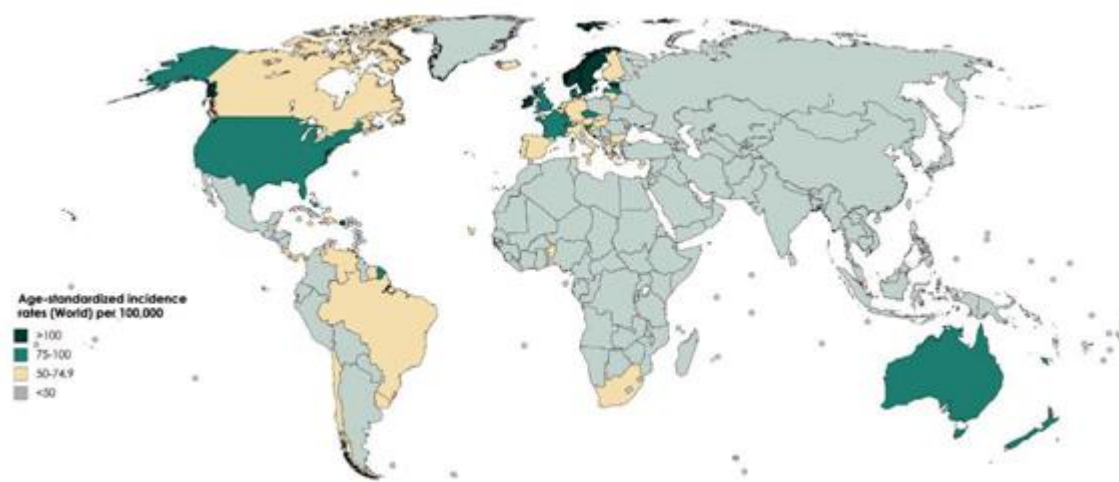
Τόσο η διατροφή όσο και η ποσότητα σωματικής δραστηριότητας που λαμβάνει ένα άτομο παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και την εξέλιξη του καρκίνου του προστάτη. Οι διατροφικοί παράγοντες είναι οι κύριοι παράγοντες που συμβάλλουν στις παρατηρούμενες παγκόσμιες και φυλετικές διαφορές στα ποσοστά εμφάνισης του καρκίνου του προστάτη.

---

<sup>3</sup> Rendon RA, Mason RJ, Marzouk K, Finelli A, Saad F, So A, et al. Canadian Urological Association recommendations on prostate cancer screening and early diagnosis. *Can Urol Assoc J.* (2017) 11:298–309. doi: 10.5489/cuaj.4888

Η συντριπτική πλειονότητα των ερευνητικών προσπαθειών επικεντρώνεται όχι μόνο στον εντοπισμό γονιδίων που παίζουν ρόλο στην κληρονομική μορφή του καρκίνου του προστάτη, αλλά και στον εντοπισμό μεταλλάξεων που σχετίζονται με την επίκτητη μορφή.

Το ποσοστό εμφάνισης του καρκίνου του προστάτη ποικίλλει σημαντικά μεταξύ διαφορετικών πληθυσμών και περιοχών..



**Ferlay J EM, Lam F, Colombet M, Mery L, Pineros M, Znaor A, Soerjomataram I, et al. Global cancer observa-tory: cancer today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.**

Ο επιπολασμός του καρκίνου του προστάτη αυξάνεται με την πρόοδο της ηλικίας. Αν και μόνο 1 στους 350 άνδρες ηλικίας κάτω των 50 ετών θα διαγνωστεί με καρκίνο του προστάτη, το ποσοστό εμφάνισης αυξάνεται σε 1 στους 52 άνδρες για τις ηλικίες 50 έως 59 ετών, καθιστώντας τον το δεύτερο πιο συχνό καρκίνο μεταξύ των ανδρών αυτής της ηλικιακής ομάδας. Οι άνδρες ηλικίας άνω των 65 ετών έχουν ποσοστό επίπτωσης που αγγίζει το 60%.

Οι λόγοι πίσω από αυτές τις διαφορές μεταξύ των εθνών δεν είναι πλήρως κατανοητοί προς το παρόν. Είναι πιθανό ότι η εξέταση PSA ευθύνεται για τις διαφορές στη συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του προστάτη που παρατηρούνται σε όλο τον κόσμο. Για παράδειγμα, στην Ευρώπη, ο καρκίνος του προστάτη είναι η πιο συχνά διαγνωσμένη μορφή καρκίνου στους άνδρες. Αντιπροσώπευε το 24% όλων

των νεοδιαγνωσθέντων καρκίνων το 2018 και εκτιμάται ότι περίπου 450.000 άνδρες θα διαγνωστούν με τη νόσο το ίδιο έτος.<sup>4</sup>

Παρόλο που τα ποσοστά εμφάνισης του καρκίνου του προστάτη είναι αρκετά υψηλά, η πλειονότητα των περιπτώσεων καρκίνου του προστάτη ανακαλύπτεται όταν ο καρκίνος εξακολουθεί να εντοπίζεται εντός του προστάτη. Στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, το ποσοστό πενταετούς επιβίωσης για τους άνδρες που διαγιγνώσκονται με καρκίνο του προστάτη είναι κοντά στο 98%. Σύμφωνα με τα ευρήματα του προγράμματος Eurocare (EUROCARE-5), οι ασθενείς που διαγνώστηκαν με καρκίνο του προστάτη μεταξύ των ετών 2003 και 2007 είχαν 83 τοις εκατό πιθανότητες να επιβιώσουν από τη νόσο για πέντε χρόνια. Το ποσοστό των ατόμων που επέζησαν κυμαινόταν από 76% στις χώρες της Ανατολικής Ευρώπης έως 88% στις χώρες της Νότιας και Κεντρικής Ευρώπης. Επιπλέον, υπήρξε αύξηση του ποσοστού επιβίωσης με την πάροδο του χρόνου σε ολόκληρη την Ευρώπη, με τις χώρες της Ανατολικής Ευρώπης να παρουσιάζουν τη μεγαλύτερη βελτίωση.<sup>5</sup>

Η επίπτωση του καρκίνου του πνεύμονα είναι η συχνότερη μορφή της νόσου στους άνδρες, με τον καρκίνο του προστάτη να έρχεται δεύτερος. Η μελέτη της επιδημιολογίας της νόσου ξεκίνησε μετά την ανακάλυψη του ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA) και άλλων βιοδεικτών που συσχετίζονται θετικά με τη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη. Στην πραγματικότητα, αρχής γενομένης από τα τέλη της δεκαετίας του 1980, στις Ηνωμένες Πολιτείες καταγράφηκε διπλάσια αύξηση της επίπτωσης του καρκίνου του προστάτη μετά την εισαγωγή της εξέτασης PSA και των επακόλουθων βιοψιών. Αύξηση ανάλογου χαρακτήρα αναφέρθηκε επίσης σε διάφορα άλλα έθνη, ιδίως σε αυτά δυτικού τύπου. Δυστυχώς, παρά το γεγονός ότι κατάφερε να μειώσει το ποσοστό θνησιμότητας που σχετίζεται με τον καρκίνο του προστάτη, η

---

<sup>4</sup> Epidemiology of prostate cancer in Europe [Internet]. European Commission, 2015. Available from: <https://ec.europa.eu/jrc/en/publication/epidemiology-prostate-cancer-europe>

<sup>5</sup> De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, Trama A, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EU-ROCARE—5-a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):23-34.

σχετική υπερδιάγνωση και οι σοβαρές παρενέργειες των θεραπειών συμβούλευσαν κατά της εισαγωγής του PSA ως προγράμματος προσυμπτωματικού ελέγχου...<sup>6</sup>

### **1.3 Αιτιοπαθογένεια – Παράγοντες κινδύνου**

Υπάρχει μια ποικιλία παραγόντων κινδύνου, τροποποιήσιμων και μη, που έχουν προταθεί ως παράγοντες που συμβάλλουν στην ανάπτυξη του καρκίνου του προστάτη ωστόσο, η ακριβής αιτιολογία του καρκίνου του προστάτη είναι ακόμη άγνωστη. Βέβαια, κανένας από αυτούς, ίσως με εξαίρεση την ηλικία και την εθνικότητα, δεν έχει αποδειχθεί οριστικά ότι αποτελεί συγκεκριμένο αιτιολογικό παράγοντα για τον καρκίνο του προστάτη. Οι παράγοντες αυτοί περιλαμβάνουν την ηλικία, την εθνικότητα, την οικογενειακή ιστορία, τη γενετική, την παχυσαρκία, τη διατροφή, τις ορμόνες, το κάπνισμα, το αλκοόλ και ορισμένα φάρμακα.

Η αυξανόμενη δημοτικότητα της εξέτασης του ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA), η γήρανση του πληθυσμού και οι βελτιωμένες διαγνωστικές μέθοδοι είναι επίσης παράγοντες που μπορεί να συμβάλλουν στην ανησυχητικά υψηλή επίπτωση του καρκίνου του προστάτη. Είναι χρήσιμο να κατανοήσουμε την αιτιολογία, την παθοφυσιολογία και τη φυσική ιστορία του καρκίνου του προστάτη, καθώς μπορεί να συμβάλει στην ακριβέστερη διάγνωση και την καλύτερη θεραπεία αυτής της νόσου.

Είναι γνωστό ότι η αύξηση της ηλικίας αυξάνει τις πιθανότητες εμφάνισης καρκίνου του προστάτη. Ο επιπολασμός της νόσου διαπιστώνεται ότι αυξάνεται με την πρόοδο της ηλικίας. Κάτω από την ηλικία των 40 ετών, ο καρκίνος του προστάτη είναι εξαιρετικά σπάνιος. Αυτή η τάση που σχετίζεται με την ηλικία παρατηρείται σε όλο τον κόσμο, τόσο στις ανεπτυγμένες όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες.<sup>7</sup>

---

<sup>6</sup> Jemal A, Fedewa SA, Ma J, Siegel R, Lin CC, Brawley O, Ward EM. Prostate cancer incidence and PSA testing patterns in relation to USPSTF screening recommendations. JAMA. 2015;314(19):2054-2061

<sup>7</sup> Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015;136(5):E359–86. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>.

Ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του προστάτη αυξάνεται σταθερά με την ηλικία, από 0,005% σε άνδρες ηλικίας κάτω των 39 ετών, σε 2,2% σε άνδρες ηλικίας μεταξύ 40 και 59 ετών και 13,7% σε άνδρες ηλικίας μεταξύ 60 και 79 ετών.

Υπάρχει υψηλό ποσοστό κληρονομικότητας που σχετίζεται με τον καρκίνο του προστάτη. Οι άνδρες που έχουν αδελφό ή γονέα που έχει διαγνωστεί με καρκίνο του προστάτη έχουν δύο έως τέσσερις φορές αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν οι ίδιοι τη νόσο, ενώ ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος εάν έχει διαγνωστεί αδελφός. Όταν περισσότεροι συγγενείς προσβάλλονται από μια ασθένεια και όταν αυτή διαγιγνώσκεται σε νεότερη ηλικία, ο κίνδυνος που μπορεί να αποδοθεί σε γενετικούς παράγοντες αυξάνεται ακόμη περισσότερο. Επιπλέον, η σκανδιναβική μελέτη διδύμων για τον καρκίνο διαπίστωσε ότι η διακύμανση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του προστάτη που μπορεί να αποδοθεί σε γενετικούς παράγοντες μεταξύ διδύμων εκτιμάται σε 57%, γεγονός που τοποθετεί τον καρκίνο του προστάτη μεταξύ των πιο κληρονομικών καρκίνων.<sup>8</sup>

Πρόσφατες έρευνες έχουν επισημάνει την πιθανότητα αυξημένου κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του προστάτη σε οικογένειες με ιστορικό τόσο οικογενειακού καρκίνου του μαστού όσο και οικογενειακού καρκίνου του προστάτη. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, μια μεγάλη προοπτική μελέτη 37002 ανδρών σε διάστημα 16 ετών διαπίστωσε ότι όσοι είχαν οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του προστάτη συνολικά κατά 21%, -όσοι είχαν οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του προστάτη μόνο, σχετίζονταν με 68% αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της συνολικής νόσου- και όσοι είχαν οικογενειακό ιστορικό και των δύο καρκίνων είχαν επίσης αυξημένο κίνδυνο.<sup>9</sup>

Η εμφάνιση του καρκίνου του προστάτη μπορεί να διαφέρει σημαντικά ανάλογα με την εθνική προέλευση και την τοποθεσία. Οι άνδρες μαύρης αφρικανικής καταγωγής έχουν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά και για τις τρεις πτυχές της νόσου: επίπτωση, σοβαρότητα και θνησιμότητα. Στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, υπάρχει

---

<sup>8</sup> Mucci LA, Hjelmborg JB, Harris JR, Czene K, Havelick DJ, Scheike T, et al. Familial Risk and Heritability of Cancer Among Twins in Nordic Countries. JAMA. 2016;315(1):68–76. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.17703>

<sup>9</sup> Barber L, Gerke T, Markt SC, Peisch SF, Wilson KM, Ahearn T, et al. Family History of Breast or Prostate Cancer and Prostate Cancer Risk. Clin Cancer Res. 2018;24(23):5910–7. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-0370>

τριπλή διακύμανση μεταξύ των διαφόρων φυλετικών και εθνοτικών ομάδων, με την υψηλότερη επίπτωση να εμφανίζεται στους μαύρους άνδρες που έχουν αφρικανική καταγωγή. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, το ποσοστό θνησιμότητας για τους μαύρους άνδρες είναι περίπου 2,4 φορές υψηλότερο από το ποσοστό θνησιμότητας για τους λευκούς άνδρες. Η επικράτηση πολλαπλών γενετικών τόπων κινδύνου για τον καρκίνο του προστάτη σε όλες τις φυλετικές και εθνοτικές ομάδες είναι μια παρατήρηση που θα μπορούσε να εξηγήσει αυτές τις διαφορές στην επίπτωση και τη θνησιμότητα.

Ως αποτέλεσμα της διαγραφής τέτοιων προστατευτικών ογκοκατασταλτικών ρόλων, οι παρατηρήσεις για χαμηλότερη σύντηξη TMPRSS-ERG, διαγραφή PTEN, διαφορική μεθυλίωση γονιδίων (SNRPN, SHANK2, MST1R και ABCG5) και ανοδική ρύθμιση του MNX1 σε άνδρες αφρικανικής καταγωγής προάγουν την ογκογένεση, σύμφωνα με μια ανασκόπηση που έγραψαν οι Rani et al. Ένας πρόσθετος υποδοχέας χημειοκινών γνωστός ως DARC, ο οποίος βρίσκεται στα ερυθρά αιμοσφαίρια και είναι υπεύθυνος για την απομάκρυνση των χημειοκινών από το μικροπεριβάλλον των όγκων pros-tate, έχει αποδειχθεί ότι είναι εξαντλημένος σε ένα μεγάλο ποσοστό αφρικανών ανδρών, γεγονός που συμβάλλει στα αυξημένα ποσοστά επίπτωσης και θνησιμότητας σε αυτή την εθνοτική ομάδα.<sup>10</sup>

Το κάπνισμα είναι ένας από τους «τροποποιήσιμους» παράγοντες κινδύνου για τον καρκίνο του προστάτη και έρευνες έχουν δείξει ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του καπνίσματος και των ποσοστών εμφάνισης και θνησιμότητας του καρκίνου του προστάτη. Δεν υπήρχε αυξημένος κίνδυνος ή επίπτωση του καρκίνου του προστάτη μεταξύ των σημερινών καπνιστών, αλλά ο κίνδυνος αυξανόταν με την αύξηση της ποσότητας καπνίσματος, σύμφωνα με μια μετα-ανάλυση 24 μελετών που διεξήχθη από τους Huncharek et al. Επιπλέον, τα άτομα που είχαν διακόψει το κάπνισμα είχαν υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του προστάτη και οι βαρείς καπνιστές είχαν 24-30% υψηλότερο κίνδυνο θανάτου από επιπλοκές που σχετίζονται με τον καρκίνο του προστάτη. Προηγούμενες έρευνες σχετικά με τη σχέση μεταξύ της κατανάλωσης αλκοόλ και του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του προστάτη δεν έχουν δώσει οριστική απάντηση. Από την άλλη πλευρά, μια ολοκληρωμένη έρευνα και

---

<sup>10</sup> Rani A, Dasgupta P, Murphy JJ. Prostate Cancer: The Role of Inflammation and Chemokines. *Am J Pathol.* 2019;189(11):2119–37. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2019.07.007>.

μετα-ανάλυση 340 ξεχωριστών μελετών διαπίστωσε ότι υπήρχε μια σημαντική σχέση δόσης-απόκρισης μεταξύ της κατανάλωσης αλκοόλ και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του προστάτη. Σε σύγκριση με άτομα που δεν πίνουν, ο κίνδυνος αυξάνεται αναλογικά με την ποσότητα αλκοόλ που καταναλώνεται. Αυτή η συσχέτιση έχει επιπτώσεις που επηρεάζουν τις στρατηγικές δημόσιας υγείας, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε χαμηλότερη επίπτωση του καρκίνου του προστάτη στις ανεπτυγμένες χώρες.<sup>11</sup>

Η παχυσαρκία και ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος ( BMI) συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας από καρκίνο του προστάτη, και με πολυάριθμους άλλους καρκίνους.

Σύμφωνα με τα ευρήματα μιας μετα-ανάλυσης που διεξήγαγαν οι Cao και Ma, μια αύξηση του δείκτη μάζας σώματος κατά μόλις 5 κιλά ανά τετραγωνικό μέτρο συσχετίστηκε με είκοσι τοις εκατό αυξημένο κίνδυνο θανάτου από καρκίνο του προστάτη. Ανεξάρτητα από το γεγονός αυτό, οι υποκείμενοι μηχανισμοί που εξηγούν γιατί συμβαίνει αυτό εξακολουθούν να αποτελούν μυστήριο. Ο ινσουλινομορφος αυξητικός παράγοντας 1 (IGF-1), οι ορμόνες του φύλου και οι αδιποκίνες είναι τρεις πιθανοί παράγοντες που συμβάλλουν στη συσχέτιση μεταξύ παχυσαρκίας και αυξημένου κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του προστάτη.

Πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει αντίστροφη σχέση μεταξύ του κινδύνου εξέλιξης και θνησιμότητας από καρκίνο του προστάτη και της σωματικής δραστηριότητας που έχει ένα άτομο. Οι άνδρες που ασχολούνταν με έντονη άσκηση για τουλάχιστον τρεις ώρες την εβδομάδα βρέθηκε ότι είχαν 61% χαμηλότερο κίνδυνο να πεθάνουν από καρκίνο του προστάτη σε σχέση με τους άνδρες που ασκούσαν για λιγότερο από μία ώρα την εβδομάδα, σύμφωνα με τα ευρήματα μιας μεγάλης μελέτης που περιελάμβανε 2705 άνδρες που είχαν διαγνωστεί με καρκίνο του προστάτη . Από την άλλη πλευρά, δεν υπάρχουν πειστικά στοιχεία που να υποδηλώνουν ότι η συμμετοχή σε αυξημένη σωματική δραστηριότητα ή η διατήρηση μιας τακτικής ρουτίνας άσκησης θα μπορούσε να μειώσει την πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του προστάτη.

---

<sup>11</sup> Zhao J, Stockwell T, Roemer A, Chikritzhs T. Is alcohol consumption a risk factor for prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. BMC cancer. 2016;16(1):845. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2891-z>

Ορισμένα νεοπλάσματα, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του προστάτη, έχουν συνδεθεί με τη διατροφή και τη δίαιτα σε διάφορες μελέτες. Η πρόσληψη λίπους, ασβεστίου, γαλακτοκομικών προϊόντων, λυκοπενίων, η κατανάλωση σόγιας, το σελήνιο, η βιταμίνη D, τα επεξεργασμένα τρόφιμα και η δυτική διατροφή έχουν όλα διερευνηθεί σε διάφορες μελέτες ως πιθανοί παράγοντες που συμβάλλουν στην ανάπτυξη καρκίνου του προστάτη. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης PRO-tEus, η κατανάλωση ιδιαίτερα επεξεργασμένων τροφίμων μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του προστάτη. Από την άλλη πλευρά, η κατανάλωση μη επεξεργασμένων ή ελάχιστα επεξεργασμένων τροφίμων συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του προστάτη. Αυτό εξηγεί γιατί η δυτικοποιημένη διατροφή με τρόφιμα υψηλής επεξεργασίας, όπως αυτά που βρίσκονται σε εστιατόρια γρήγορου φαγητού, έχουν μεγαλύτερη συσχέτιση με τη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του προστάτη από ό,τι τα τρόφιμα που έχουν υποστεί λιγότερη επεξεργασία. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση, στην οποία συμμετείχαν σχεδόν 200 άνδρες που είχαν διαγνωστεί με καρκίνο του προστάτη, δεν βρήκε καμία σημαντική συσχέτιση μεταξύ της χορτοφαγικής διατροφής και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του προστάτη σε σύγκριση με μια διατροφή που αποτελείται από κρέας, ψάρι και άλλα ζωικά προϊόντα. Το λυκοπένιο είναι ένας τύπος καροτενοειδούς που δίνει στις ντομάτες και τα καρπούζια το χαρακτηριστικό κόκκινο χρώμα τους. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση που διεξήχθη από τον Rowles και τους συνεργάτες του αποκάλυψε εκ νέου ότι η αύξηση του διατροφικού και κυκλοφορούντος λυκοπενίου μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του προστάτη. Διαπιστώθηκε ότι μεγαλύτερη μείωση του κινδύνου καρκίνου του προστάτη σχετίζεται με υψηλότερη διαιτητική πρόσληψη καθώς και με υψηλότερα επίπεδα κυκλοφορούντος λυκοπενίου. Οι χώρες της Ασίας με υψηλά ποσοστά κατανάλωσης σόγιας έχουν σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά εμφάνισης καρκίνου του προστάτη. Εξαιτίας αυτού, έχουν γίνει πολλές μελέτες σχετικά με τα τρόφιμα που παρασκευάζονται από σόγια με υψηλά επίπεδα ισοφλαβονών (γενιστεΐνη και δαϊδζεΐνη) και τη σχέση τους με τον καρκίνο του προστάτη. Σύμφωνα με τα ευρήματα μιας ολοκληρωμένης μελέτης που διεξήχθη από τον Applegate και τους συνεργάτες του, η αυξημένη κατανάλωση τροφίμων που περιέχουν σόγια μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του προστάτη. Η μελέτη SE-LECT, γνωστή και ως Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial, δεν διαπίστωσε κανένα όφελος από τη συμπληρωματική χορήγηση σεληνίου και



βιταμίνης Ε στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του προστάτη. Αντιθέτως, η συμπληρωματική χορήγηση αύξησε στην πραγματικότητα τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου υψηλού βαθμού καθώς και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2). Σύμφωνα με τα ευρήματα μιας μελέτης τυχαιοποίησης κατά Μέντελ, το συμπλήρωμα σεληνίου δεν βελτίωσε την πρόληψη του καρκίνου του προστάτη και μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης προχωρημένου καρκίνου του προστάτη και διαβήτη τύπου 2..<sup>12</sup>

Η μετοφορμίνη θεωρείται εδώ και καιρό ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Ωστόσο, το πρόσφατο ενδιαφέρον έχει ρίξει φως στις πιθανές αντινεοπλασματικές ιδιότητές της, ιδίως σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη. Υπήρξε ένας αριθμός μελετών που έδειξαν ότι η χρήση μετοφορμίνης σχετίζεται με μείωση του κινδύνου εμφάνισης και εξέλιξης του καρκίνου του προστάτη. Από την άλλη πλευρά, άλλες μελέτες σημείωσαν ότι δεν υπήρχε συσχέτιση όσον αφορά την επίπτωση ή την επιβίωση. Οι Ahn et al. διεξήγαγαν μια ολοκληρωμένη ανασκόπηση αυτών των μελετών. Διάφοροι αντικαρκινικοί μηχανισμοί που περιλαμβάνουν πολυάριθμα μονοπάτια, όπως η ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης που ενεργοποιείται από μονοφωσφορική αδενοσίνη (AMPK), η παρεμπόδιση της δραστηριότητας του στόχου της ραπαμυκίνης των θηλαστικών (mTOR) και η επαγωγή της απόπτωσης, έχει αποδειχθεί ότι εμπλέκονται στις αντικαρκινικές επιδράσεις της μετοφορμίνης. Η χρήση μετοφορμίνης και ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του προστάτη διερευνήθηκε σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση μελετών κοορτής. Οι ερευνητές δεν διαπίστωσαν καμία συσχέτιση μεταξύ των δύο. Παρά το γεγονός αυτό, επί του παρόντος βρίσκονται σε εξέλιξη κλινικές δοκιμές που διερευνούν τη χρήση της μετοφορμίνης ως μονοθεραπείας ή σε συνδυασμό με θεραπεία στέρησης ανδρογόνων σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη. Ο σκοπός αυτών των δοκιμών είναι να ρίξουν κάποιο φως στη δυνητική χρήση της μετοφορμίνης για τη βελτίωση της επιβίωσης από τον καρκίνο του προστάτη. Οι στατίνες έχουν συνδεθεί με διάφορα οφέλη για την υγεία, συμπεριλαμβανομένης της δυνατότητας επιβράδυνσης της εξέλιξης του καρκίνου του προστάτη. Οι ασθενείς που έλαβαν στατίνες μετά τη διάγνωση εμφάνισαν 34% μειωμένο κίνδυνο θανάτου από

---

<sup>12</sup> Yarmolinsky J, Bonilla C, Haycock PC, Langdon RJQ, Lotta LA, Langenberg C, et al. Circulating Selenium and Prostate Cancer Risk: A Mendelian Randomization Analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(9):1035–8. <https://doi.org/10.1093/jnci/djy081>

καρκίνο του προστάτη, σύμφωνα με τα ευρήματα μιας μεγάλης μελέτης που διεξήχθη στο Ηνωμένο Βασίλειο σε 11.000 άνδρες που είχαν διαγνωστεί με καρκίνο του προστάτη. Επιπλέον, η επίδραση αυτή ήταν ακόμη πιο έντονη στους άνδρες ασθενείς που έπαιρναν ήδη στατίνες πριν από τη διάγνωση. Μια άλλη αναδρομική μελέτη διαπίστωσε ότι οι ασθενείς που λάμβαναν αντιανδρογονική θεραπεία και στατίνες είχαν μεγαλύτερο χρονικό διάστημα πριν από την εξέλιξη της νόσου σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν λάμβαναν στατίνες.<sup>13</sup>

Οι αρχικές μελέτες που διεξήχθησαν πριν από αρκετές δεκαετίες περιέγραψαν τη στενή σχέση μεταξύ της τεστοστερόνης και άλλων ανδρογόνων και της ανάπτυξης του προστάτη. Ως αποτέλεσμα, η θεραπεία με ανδρογόνα έχει γίνει ένας από τους ακρογωνιαίους λίθους της θεραπείας του μεταστατικού καρκίνου του προστάτη. Ωστόσο, κατά τη διάρκεια των τελευταίων ετών υπήρξε μια αλλαγή παραδείγματος στην κατανόηση, τη στάση και την εφαρμογή της τεστοστερόνης στον κίνδυνο, την εξέλιξη και την επιβίωση του καρκίνου του προστάτη. Επειδή οι ενδοπροστατικές θέσεις των υποδοχέων ανδρογόνων είναι πλήρως κορεσμένες ή δεσμευμένες, το μοντέλο μηχανισμού κορεσμού των υποδοχέων ανδρογόνων που περιγράφηκε από τους Morgentaler et al. έδειξε ότι στον προστάτη, οτιδήποτε πάνω από τη βασική συγκέντρωση τεστοστερόνης στον ορό δεν θα διαδραματίσει περαιτέρω ρόλο στη διέγερση της ανάπτυξης του προστάτη. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι οι ενδοπροστατικές θέσεις υποδοχέων ανδρογόνων είναι πλήρως κορεσμένες.

Σε ένα πρόσφατο άρθρο, οι Golla et al. διεξήγαγαν ανάλυση των δεδομένων που συλλέχθηκαν από μελέτες που διερεύνησαν τη χρήση της τεστοστερόνης στην ενεργό επιτήρηση, την επιφυλακτική αναμονή και την οριστική θεραπεία για τον εντοπισμένο καρκίνο του προστάτη. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι άνδρες με ανεπάρκεια τεστοστερόνης που έπαιρναν συμπληρώματα τεστοστερόνης δεν είχαν αυξημένο κίνδυνο να διαγνωστούν με καρκίνο του προστάτη ή να έχουν μια πιο επιθετική μορφή καρκίνου κατά τη στιγμή της διάγνωσης. Κατέληξαν επίσης στο

---

<sup>13</sup> Harshman LC, Wang X, Nakabayashi M, Xie W, Valenca L, Werner L, et al. Statin Use at the Time of Initiation of Androgen Deprivation Therapy and Time to Progression in Patients With Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *JAMA Oncol.* 2015;1(4):495–504. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.0829>

συμπέρασμα ότι οι άνδρες που υποβάλλονται σε ενεργό επιτήρηση καθώς και σε θεραπεία που είναι οριστική με θεραπεία με τεστοστερόνη δεν έχουν αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης του καρκίνου τους.<sup>14</sup>

Οι λοιμώξεις, η ακτινοβολία, οι ορμόνες, οι χημικές ουσίες και άλλα επιβλαβή ερεθίσματα είναι κοινές εξωγενείς αιτίες που μπορούν να οδηγήσουν σε χρόνια φλεγμονή. Η φλεγμονή μπορεί επίσης να προκληθεί από ενδογενείς παράγοντες. Ως άμεσο αποτέλεσμα αυτού, οι καρκίνοι είναι συχνά το αποκορύφωμα μιας σειράς γεγονότων που συνδέονται με τη χρόνια φλεγμονή. Η στρατολόγηση λευκοκυττάρων, η παραγωγή κυτταροκινών και χημειοκινών και η επακόλουθη εξέλιξη της αγγειογένεσης, της επιθηλιακής-μεσεγχυματικής μετάβασης (EMT), της μετανάστευσης και της μετάστασης είναι τα κύρια χαρακτηριστικά της φλεγμονής που σχετίζεται με τον καρκίνο. Στη μάχη κατά του καρκίνου του προστάτη, η καλύτερη κατανόηση των χημειοκινών και του άξονα που σχηματίζουν οι υποδοχείς τους στο μικροπεριβάλλον των όγκων θα ανοίξει το δρόμο για μελλοντικές στοχευμένες χημειοκινητικές θεραπείες.<sup>15</sup>

#### **1,4 Στάδια ανάπτυξης προστατικού καρκίνου**

Υπάρχουν 2 τύποι κατηγοριών T για τον καρκίνο του προστάτη:

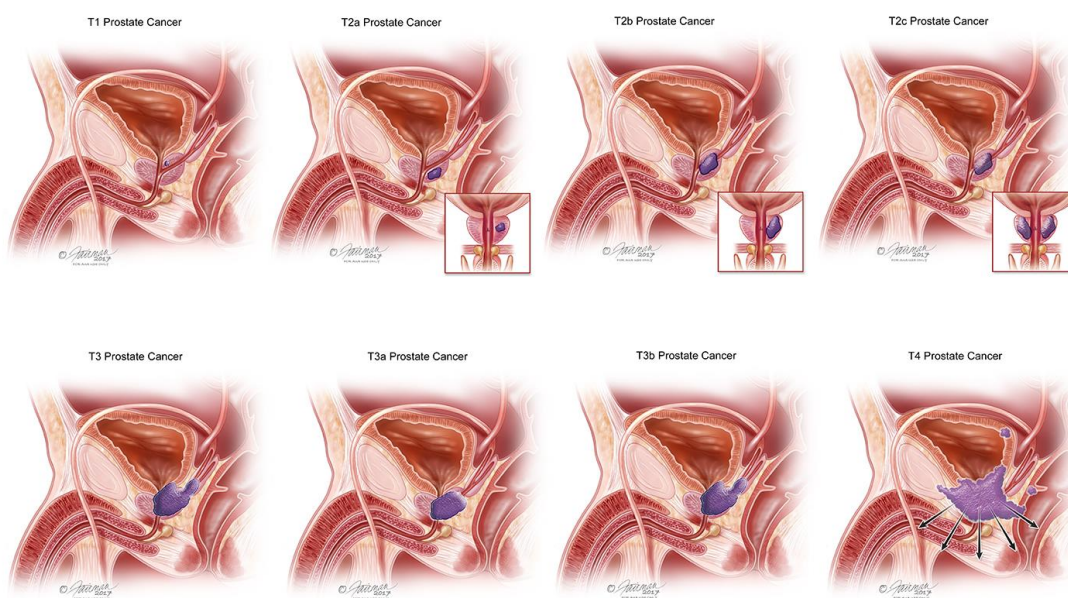
Η κλινική κατηγορία T, που γράφεται επίσης ως cT, είναι η καλύτερη δυνατή εκτίμηση του γιατρού για τη σοβαρότητα της νόσου. Η εκτίμηση αυτή προκύπτει από τα ευρήματα της φυσικής εξέτασής τη βιοψία του προστάτη και απεικονιστικές εξετάσεις.

Σε περίπτωση που ο προστάτης αφαιρεθεί χειρουργικά, οι γιατροί θα είναι επίσης σε θέση να προσδιορίσουν την παθολογική κατηγορία T (γράφεται ως pT). Επειδή πραγματοποιείται στο εργαστήριο μετά από ενδελεχή εξέταση ολόκληρου του προστάτη του ασθενούς, η παθολογική T θεωρείται πιο ακριβής από την κλινική T.

<sup>14</sup> Golla V, Kaplan AL. Testosterone Therapy on Active Surveillance and Following Definitive Treatment for Prostate Cancer. *Curr Urol Rep.* 2017;18(7):49. <https://doi.org/10.1007/s11934-017-0695-6>

<sup>15</sup> Rani A, Dasgupta P, Murphy JJ. Prostate Cancer: The Role of Inflammation and Chemokines. *Am J Pathol.* 2019;189(11):2119–37. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2019.07.007>

Προκειμένου να προσδιοριστεί το συνολικό στάδιο του καρκίνου, χρησιμοποιείται μια διαδικασία γνωστή ως ομαδοποίηση σταδίων, αφού προσδιοριστούν οι κατηγορίες T, N και M. Οι πληροφορίες αυτές συνδυάζονται με τον Βαθμό διαφοροποίησης (grade) και το επίπεδο PSA, εφόσον είναι διαθέσιμα, για τον προσδιορισμό του συνολικού σταδίου του καρκίνου.



Πηγή: <https://bouzalas.gr/stadiopoiisi-toy-karkinoy-toy-prostati/>

Ο καρκίνος του προστάτη μπορεί να χωριστεί σε τέσσερα κύρια στάδια, αριθμημένα από το I έως το IV . Ορισμένα στάδια αναλύονται ακόμη περισσότερο (A, B κ.λπ.). Κατά γενικό κανόνα, ένας μικρότερος αριθμός υποδηλώνει ότι ο καρκίνος δεν έχει εξαπλωθεί πολύ μακριά.

Αν και η εμπειρία του καθενός με τον καρκίνο είναι διαφορετική, οι καρκίνοι σε παρόμοια στάδια έχουν συνήθως παρόμοια πρόγνωση και συνήθως αντιμετωπίζονται με τρόπο που είναι αρκετά παρόμοιος μεταξύ τους

..

AJCC Stage	Stage grouping	Stage description
------------	----------------	-------------------

<b>I</b>	<b>cT1, N0, M0</b>  <b>Grade 1 (Gleason score 6 or less)</b>  <b>PSA less than 10</b>	<p>Ο γιατρός δεν μπορεί να αισθανθεί τον όγκο ή να τον δει με μια απεικονιστική εξέταση, όπως το διασωληνωτικό υπερηχογράφημα (είτε βρέθηκε κατά τη διάρκεια μιας διουρηθρικής εκτομής του προστάτη (TURP) είτε διαγνώστηκε με διενέργεια διενέργειας βιοψίας με βελόνα λόγω υψηλού PSA) [cT1]. Ο καρκίνος δεν έχει εξαπλωθεί σε κοντινούς λεμφαδένες [N0] ή σε άλλο σημείο του σώματος [M0]. Η ομάδα βαθμού είναι 1 και το επίπεδο PSA είναι μικρότερο από 10.</p>
	<b>OR</b>	
	<b>cT2a, N0, M0</b>  <b>Grade 1 (Gleason score 6 or less)</b>  <b>PSA less than 10</b>	<p>Ο όγκος μπορεί να ψηλαφηθεί με ψηφιακή πρωκτική εξέταση ή να φανεί με απεικονιστικές μεθόδους όπως το διαορθικό υπερηχογράφημα και βρίσκεται στο μισό ή λιγότερο της μίας μόνο πλευράς (αριστερά ή δεξιά) του προστάτη [cT2a]. Ο καρκίνος δεν έχει εξαπλωθεί σε κοντινούς λεμφαδένες [N0] ή σε άλλο σημείο του σώματος [M0]. Η Ομάδα Βαθμού είναι 1 και το επίπεδο PSA είναι μικρότερο από 10.</p>
	<b>OR</b>	
<b>pT2, N0, M0</b>  <b>Grade 1 (Gleason score 6 or less)</b>	<p>Ο προστάτης έχει αφαιρεθεί με χειρουργική επέμβαση και ο όγκος εξακολουθούσε να βρίσκεται μόνο στον προστάτη [pT2]. Ο καρκίνος δεν έχει εξαπλωθεί σε κοντινούς λεμφαδένες</p>	

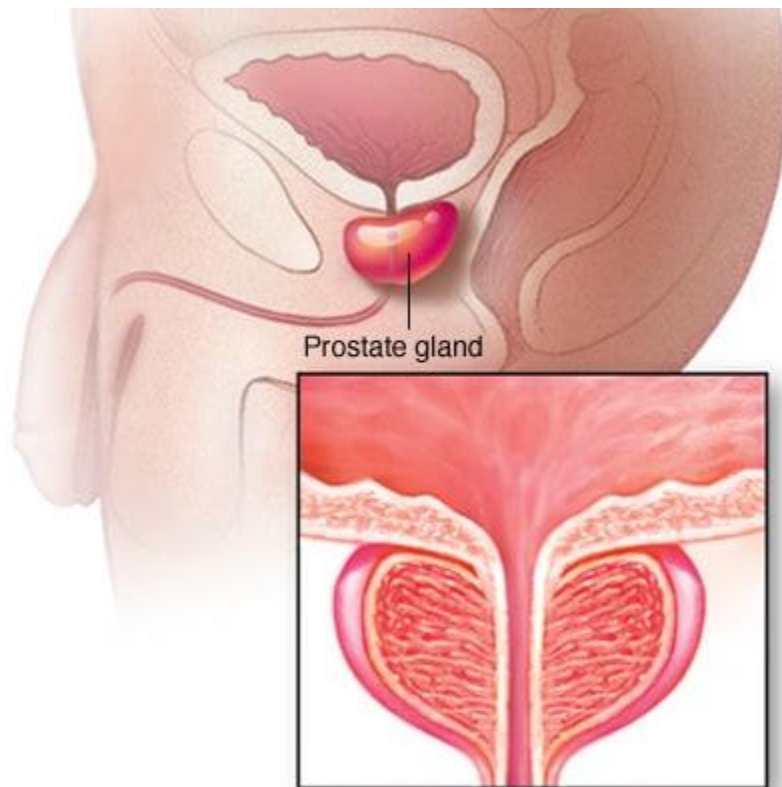
	<b>PSA less than 10</b>	[N0] ή σε άλλο σημείο του σώματος [M0]. Η Ομάδα Βαθμού είναι 1 και το επίπεδο PSA είναι μικρότερο από 10.
<b>IIA</b>	<b>cT1, N0, M0</b>  <b>Grade 1 (Gleason score 6 or less)</b>  <b>PSA at least 10 but less than 20</b>	Ο γιατρός δεν μπορεί να αισθανθεί τον όγκο ή να τον δει με απεικονιστικά μέσα, όπως το διαορθικό υπερηχογράφημα (είτε βρέθηκε κατά τη διάρκεια μιας διουρηθρικής εκτομής του προστάτη (TURP) είτε διαγνώστηκε με διενέργεια βιοψίας με βελόνα για υψηλά επίπεδα PSA) [cT1]. Ο καρκίνος δεν έχει εξαπλωθεί σε κοντινούς λεμφαδένες [N0] ή σε άλλο σημείο του σώματος [M0]. Η Ομάδα Βαθμού είναι 1. Το επίπεδο PSA είναι τουλάχιστον 10 αλλά μικρότερο από 20.
	<b>OR</b>	
	<b>cT2a or pT2, N0, M0</b>  <b>Grade 1 (Gleason score 6 or less)</b>  <b>PSA at least 10 but less than 20</b>	Ο όγκος μπορεί να ψηλαφηθεί με ψηφιακή πρωκτική εξέταση ή να φανεί με απεικονιστικές μεθόδους όπως το διαορθικό υπερηχογράφημα και βρίσκεται στο μισό ή λιγότερο της μίας μόνο πλευράς (αριστερά ή δεξιά) του προστάτη [cT2a]. Ή ο προστάτης έχει αφαιρεθεί με χειρουργική επέμβαση και ο του-όρος εξακολουθούσε να βρίσκεται μόνο στον προστάτη [pT2]. ο καρκίνος δεν έχει εξαπλωθεί σε κοντινούς λεμφαδένες [N0] ή σε άλλο σημείο του σώματος [M0]. Η Ομάδα Βαθμού είναι 1. Το επίπεδο PSA είναι τουλάχιστον 10 αλλά μικρότερο από 20.

	<b>OR</b>	
	<b>cT2b or cT2c, N0, M0</b>  <b>Grade 1 (Gleason score 6 or less)</b>  <b>PSA less than 20</b>	<p>Ο όγκος μπορεί να γίνει αισθητός με ψηφιακή πρωκτική εξέταση ή να φανεί με απεικονιστικές μεθόδους όπως το διαορθικό υπερηχογράφημα. Βρίσκεται σε περισσότερο από το ήμισυ της μιας πλευράς του προστάτη [cT2b] ή και στις δύο πλευρές του προστάτη [cT2c]. Ο καρκίνος δεν έχει εξαπλωθεί σε κοντινούς λεμφαδένες [N0] ή σε άλλο σημείο του σώματος [M0]. Η ομάδα βαθμού είναι 1. Το επίπεδο PSA είναι μικρότερο από 20.</p>
<b>IIB</b>	<b>T1 or T2, N0, M0</b>  <b>Grade 2 (Gleason score 3+4=7)</b>  <b>PSA less than 20</b>	<p>Ο καρκίνος δεν έχει ακόμη εξαπλωθεί εκτός του προστάτη. Μπορεί (ή μπορεί και όχι) να γίνει αισθητός με την ψηφιακή εξέταση του ορθού ή να φανεί με απεικόνιση, όπως το διαορθικό υπερηχογράφημα [T1 ή T2]. Ο καρκίνος δεν έχει εξαπλωθεί σε κοντινούς λεμφαδένες [N0] ή σε άλλο σημείο του σώματος [M0]. Η ομάδα βαθμού είναι 2. Το επίπεδο PSA είναι μικρότερο από 20.</p>
<b>IIC</b>	<b>T1 or T2, N0, M0</b>  <b>Grade 3 or 4 (Gleason score 4+3=7 or 8)</b>  <b>PSA less than 20</b>	<p>Ο καρκίνος δεν έχει ακόμη εξαπλωθεί εκτός του προστάτη. Μπορεί (ή μπορεί και όχι) να γίνει αισθητός με την ψηφιακή εξέταση του ορθού ή να φανεί με απεικόνιση, όπως το διαορθικό υπερηχογράφημα [T1 ή T2]. Ο καρκίνος δεν έχει εξαπλωθεί σε κοντινούς λεμφαδένες [N0] ή σε άλλο σημείο του σώματος [M0]. Η ομάδα</p>

		βαθμού είναι 3 ή 4. Το επίπεδο PSA είναι μικρότερο από 20.
<b>IIIA</b>	<b>T1 or T2, N0, M0</b>  <b>Grade 1 to 4 (Gleason score 8 or less)</b>  <b>PSA at least 20</b>	Ο καρκίνος δεν έχει ακόμη εξαπλωθεί εκτός του προστάτη. Μπορεί (ή μπορεί και όχι) να γίνει αισθητός με την ψηφιακή εξέταση του ορθού ή να φανεί με απεικόνιση, όπως το διαορθικό υπερηχογράφημα [T1 ή T2]. Ο καρκίνος δεν έχει εξαπλωθεί σε κοντινούς λεμφαδένες [N0] ή σε άλλο σημείο του σώματος [M0]. Η ομάδα βαθμού είναι 1 έως 4. Το επίπεδο PSA είναι τουλάχιστον 20.
<b>IIIB</b>	<b>T3 or T4, N0, M0</b>  <b>Grade 1 to 4 (Gleason score 8 or less)</b>  <b>Any PSA</b>	Ο καρκίνος έχει αναπτυχθεί έξω από τον προστάτη και μπορεί να έχει εξαπλωθεί στις ημικύψες [T3], ή έχει εξαπλωθεί σε άλλους ιστούς δίπλα στον προστάτη, όπως ο σφιγκτήρας της ουρήθρας (μυς που βοηθά στον έλεγχο της ούρησης), το ορθό, η ουροδόχος κύστη και/ή το τοίχωμα της πυέλου [T4]. Δεν έχει εξαπλωθεί σε κοντινούς λεμφαδένες [N0] ή σε άλλο σημείο του σώματος [M0]. Η Ομάδα Βαθμού είναι από 1 έως 4 και το PSA μπορεί να έχει οποιαδήποτε τιμή.
<b>IIIC</b>	<b>Any T, N0, M0</b>  <b>Grade 5 (Gleason</b>	Ο καρκίνος μπορεί να αναπτύσσεται ή να μην αναπτύσσεται εκτός του προστάτη και σε κοντινούς ιστούς [οποιοδήποτε T]. Δεν έχει εξαπλωθεί



	<b>score 9 or 10)</b>  <b>Any PSA</b>	σε κοντινούς λεμφαδένες [N0] ή σε άλλα σημεία του σώματος [M0]. Η Ομάδα Βαθμού είναι 5. Το PSA μπορεί να έχει οποιαδήποτε τιμή.
<b>IVA</b>	<b>Any T, N1, M0</b>  <b>Any Grade</b>  <b>Any PSA</b>	Ο όγκος μπορεί να αναπτύσσεται ή να μην αναπτύσσεται σε ιστούς κοντά στον προστάτη [οποιοδήποτε T]. Ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί σε κοντινούς λεμφαδένες [N1] αλλά δεν έχει εξαπλωθεί σε άλλο σημείο του σώματος [M0]. Η Ομάδα Βαθμού μπορεί να είναι οποιαδήποτε τιμή και το PSA μπορεί να είναι οποιαδήποτε τιμή.
<b>IVB</b>	<b>Any T, any N, M1</b>  <b>Any Grade</b>  <b>Any PSA</b>	Ο καρκίνος μπορεί να αναπτύσσεται ή να μην αναπτύσσεται σε ιστούς κοντά στον προστάτη [οποιοδήποτε T] και μπορεί να έχει εξαπλωθεί ή να μην έχει εξαπλωθεί σε κοντινούς λεμφαδένες [οποιοδήποτε N]. Έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος, όπως σε απομακρυσμένους λεμφαδένες, οστά ή άλλα όργανα [M1]. Η Ομάδα Βαθμού μπορεί να είναι οποιαδήποτε τιμή και το PSA μπορεί να είναι οποιαδήποτε τιμή.



© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.

Τα παρακάτω είναι παραδείγματα επιπλοκών που μπορεί να προκύψουν από τον καρκίνο του προστάτη και τις θεραπείες του:

Καρκίνος με μεταστατικό δυναμικό (κάνει μεταστάσεις). Ο καρκίνος του προστάτη έχει τη δυνατότητα να κάνει μεταστάσεις ή να εξαπλωθεί σε γειτονικά όργανα, όπως η ουροδόχος κύστη, ή σε άλλα όργανα ή οστά του σώματος μέσω της κυκλοφορίας του αίματος ή του λεμφικού συστήματος.

Δυσουρία και αιματουρία είναι τα κυριότερα συμπτώματα της νόσου. Τα οστικά άλγη είναι επίσης συμπτώματα οστικών μεταστάσεων και πιθανές παρενέργειες του καρκίνου του προστάτη που έχει εξαπλωθεί στα οστά. Αφού έχει κάνει μετάσταση σε άλλα μέρη του σώματος, ο καρκίνος του προστάτη μπορεί ακόμη να ανταποκριθεί στη θεραπεία και να ελεγχθεί.

## 1.5 Μέθοδοι διάγνωσης

Ο προ-συμπτωματικός έλεγχος είναι μια εξέταση που εντοπίζει άτομα που πάσχουν από καρκίνο πριν εμφανίσουν συμπτώματα της νόσου. Ο προσυμπτωματικός έλεγχος μπορεί να βοηθήσει στην ανίχνευση ορισμένων καρκίνων σε πρώιμα στάδια, όταν είναι πιθανότερο να ανταποκριθούν ευνοϊκά στη θεραπεία. Αυτό ισχύει για ορισμένους τύπους καρκίνου. Μέσω της εξέτασης των επιπέδων του ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA) στο αίμα ενός άνδρα, ο καρκίνος του προστάτη μπορεί συχνά να ανιχνευθεί σε πρώιμο στάδιο. Η δακτυλική εξέταση του ορθού είναι μια πρόσθετη μέθοδος για την ανίχνευση του καρκίνου του προστάτη (DRE).

Εάν γίνει προληπτικός έλεγχος, ο καρκίνος του προστάτη είναι πιθανό να ανακαλυφθεί σε πρώιμο στάδιο, οπότε είναι ευκολότερο να αντιμετωπιστεί. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με την κατάσταση στην οποία δεν γίνεται διαγνωστικός έλεγχος. Παρόλο που αυτό μπορεί να δώσει την εντύπωση ότι ο προσυμπτωματικός έλεγχος για τον καρκίνο του προστάτη είναι πάντοτε μια καλή ιδέα, υπάρχουν ακόμη ορισμένα ζητήματα γύρω από τον προσυμπτωματικό έλεγχο που προκαλούν ασαφή εικόνα για το κατά πόσον τα οφέλη υπερτερούν των κινδύνων για την πλειονότητα των ανδρών.

### 1.5.1. ΑΞΟΝΙΚΗ ΑΝΩ ΚΑΤΩ ΚΟΙΛΙΑΣ ΜΕ ΣΚΙΑΓΡΑΦΙΚΟ

Η ικανότητα των έμπειρων ακτινολόγων να ανιχνεύουν τον καρκίνο του προστάτη σε αξονικές τομογραφίες αποτέλεσε αντικείμενο έρευνας σε διάφορες πρόσφατες μελέτες. Σύμφωνα με τα ευρήματα μιας μελέτης που διεξήχθη από τους Jia et al.<sup>16</sup> σε ένα μικρό δείγμα 27 ασθενών, οι περιοχές εστιακής ενίσχυσης που μοιάζουν με μάζα στην αξονική τομογραφία έχουν άμεση συσχέτιση με νεοπλάσματα του προστάτη (όπως αποκαλύφθηκε με πολυ-παραμετρική μαγνητική τομογραφία και επακόλουθη στοχευμένη βιοψία). Σε μια πιο πρόσφατη μελέτη, οι Huang et al.<sup>17</sup> διερεύνησαν τη χρήση των αξονικών τομογραφιών ενισχυμένων με σκιαγραφικό στην ανίχνευση του καρκίνου της περιφερικής ζώνης του προστάτη. Στην έρευνά τους χρησιμοποίησαν

---

<sup>16</sup> Jia, J. B., Houshyar, R., Verma, S., Uchio, E. & Lall, C. Prostate cancer on computed tomography: a direct comparison with multi-parametric magnetic resonance imaging and tissue pathology. *Eur. J. Radiol.* 85, 261–267 (2016).

<sup>17</sup> Huang, G., Lebovic, G. & Vlachou, P. A. Diagnostic value of ct in detecting peripheral zone prostate cancer. *Am. J. Roentgenol.* 213, 831–835 (2019).

εικόνες από 100 ασθενείς με αποδειγμένο με βιοψία PCa και 100 άτομα ελέγχου. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ακούσια ανακάλυψη μιας εστιακής περιοχής αυξημένης ενίσχυσης στην περιφέρεια του προστάτη μπορεί να αντιπροσωπεύει έναν κλινικά σημαντικό καρκίνο και χρήζει πρόσθετης διερεύνησης με μέτρηση του ειδικού προστατικού αντιγόνου και συσχέτιση με άλλους κλινικούς παράγοντες κινδύνου για καρκίνο του προστάτη.

Αν και πρόκειται για ένα εύρημα υπέρ της χρήσης της αξονικής τομογραφίας για την ανίχνευση του PCa, η έρευνα δείχνει αποτελέσματα μόνο για τον καρκίνο που εντοπίζεται εντός της περιφερικής ζώνης, η οποία αντιπροσωπεύει μόνο το 70% όλων των περιπτώσεων. Αυτός είναι ένας σημαντικός περιορισμός της μελέτης. Οι μελέτες που συζητήθηκαν προηγουμένως έδειξαν ότι η αξονική τομογραφία έχει τη δυνατότητα να χρησιμοποιηθεί στην ανίχνευση του PCa. ωστόσο, απαιτείται πρόσθετη έρευνα για την αντιμετώπιση των μικρών μεγεθών δείγματος και του περιορισμένου πεδίου εφαρμογής του τύπου κατά την αξιολόγηση της δυνατότητας εφαρμογής της αξονικής τομογραφίας στην ανίχνευση του PCa.

### **1.5.2. ΠΟΛΥΠΑΡΑΜΕΤΡΙΚΗ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΚΑΤΩ ΚΟΙΛΙΑΣ**

Η απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού, γνωστή και ως μαγνητική τομογραφία, είναι μια μη επεμβατική τεχνική απεικόνισης που λαμβάνει εικόνες επιπέδων στο εσωτερικό του σώματος χρησιμοποιώντας την αλληλεπίδραση μεταξύ παλμών ραδιοσυχνότητας, ενός ισχυρού μαγνητικού πεδίου και των ιστών του σώματος. Η μαγνητική τομογραφία είναι επίσης γνωστή ως απεικόνιση πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMRI). Όταν πρόκειται για την απεικόνιση μαλακών ιστών, η μαγνητική τομογραφία (MRI) είναι κατά πολύ ανώτερη από άλλες μεθόδους απεικόνισης, όπως η αξονική τομογραφία (CT) και οι υπέρηχοι.<sup>18</sup>

---

<sup>18</sup> Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, Leibel SA, Scardino PT. Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective. Radiology 2007;243:28–53

Η μαγνητική τομογραφία δεν εκθέτει τους ασθενείς σε ακτινοβολία όπως οι ακτίνες Χ και οι αξονικές τομογραφίες. Στην περίπτωση του καρκίνου του προστάτη (PCa), η τεχνική της πολυπαραμετρικής μαγνητικής τομογραφίας (mpMRI) είναι αυτή που συνιστάται να χρησιμοποιείται. Η τεχνική αυτή περιλαμβάνει εικόνες υψηλής ανάλυσης με T2-βαρύτητα (T2W) για την απεικόνιση της ανατομίας του προστάτη, καθώς και δύο λειτουργικές τεχνικές μαγνητικής τομογραφίας: απεικόνιση με διάχυση (DWI) για την απεικόνιση της κυτταρικής πυκνότητας και μαγνητική τομογραφία με δυναμική σκιαγραφική ενίσχυση (DCE-MRI) για την απεικόνιση της αγγείωσης. Οι κλινικές ενδείξεις για την mpMRI του προστάτη περιλαμβάνουν την ανίχνευση και τον εντοπισμό του πρωτοπαθούς καρκίνου του προστάτη για την καθοδήγηση της βιοψίας με μαγνητική τομογραφία (MRDB), την τοπική σταδιοποίηση, την αξιολόγηση της υποψίας υποτροπής του καρκίνου του προστάτη, την ενεργό παρακολούθηση και την τοπική θεραπεία (όπως η χειρουργική επέμβαση, η ακτινοθεραπεία και η εστιακή θεραπεία).<sup>19</sup>

Η απεικόνιση T2W, επίσης γνωστή ως T2WI, αποκαλύπτει τα ανατομικά και μορφολογικά χαρακτηριστικά του προστάτη καθώς και τις μορφολογικές και παθολογικές δομές του. Οι εικόνες T2W λαμβάνονται συνήθως σε τρία διαφορετικά επίπεδα που είναι κάθετα μεταξύ τους (αξονικό, στεφανιαίο και σαγματικό). Οι εικόνες αυτές καταδεικνύουν την ανατομική ζώνη του προστάτη καθώς και τη σχέση του προστάτη με τις δομές που τον περιβάλλουν. Η T2WI είναι η ιδανική μέθοδος για τη διάκριση μεταξύ της περιφερικής ζώνης υψηλού σήματος (PZ), της ετερογενούς μεταβατικής ζώνης μικτού σήματος (TZ) και της κεντρικής ζώνης χαμηλού σήματος (LSZ) (CZ). Το υψηλό σήμα της PZ περιβάλλεται συνήθως από ένα λεπτό υποσθενές χείλος που αντιπροσωπεύει την ψευδοκάψα. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι το υψηλό σήμα προκαλείται από κυστική εκφύλιση που περιέχει μεγάλο όγκο υγρού.

---

<sup>19</sup> Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU – ESTRO – ESUR – SIOG guidelines on prostate cancer 2019. In: European Association of Urology guidelines, editor. Presented at the EAU Annual Congress Barcelona 2019. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology Guidelines Office; 2019

### **1.5.3.ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ**

Ο κύριος σκοπός της εξέτασης αίματος PSA είναι να ανιχνεύει τον καρκίνο του προστάτη σε άνδρες που δεν έχουν συμπτώματα της νόσου. Επιπλέον, είναι μία από τις αρχικές εξετάσεις που διενεργούνται σε άνδρες ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτώματα που θα μπορούσαν να είναι αποτέλεσμα καρκίνου του προστάτη.

Η ποσότητα του PSA που βρίσκεται στο αίμα εκφράζεται ως αριθμός που ονομάζεται νανογραμμάρια ανά χιλιοστόλιτρο (ng/mL). Είναι αλήθεια ότι η αύξηση του επιπέδου PSA συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του προστάτη- ωστόσο, δεν υπάρχει συγκεκριμένο σημείο αποκοπής που να μπορεί να καθορίσει οριστικά εάν ένας άνδρας έχει ή όχι καρκίνο του προστάτη. Κατά τον προσδιορισμό του κατά πόσον ένας άνδρας χρειάζεται ή όχι πρόσθετες εξετάσεις, πολλοί επαγγελματίες του ιατρικού κλάδου χρησιμοποιούν ένα σημείο αποκοπής PSA 4 ng/mL ή υψηλότερο. Ωστόσο, άλλοι ιατροί μπορεί να συνιστούν να ξεκινήσει η διαδικασία σε χαμηλότερο επίπεδο, όπως 2,5 ή 3.

Τα επίπεδα PSA στο αίμα της πλειονότητας των ανδρών που δεν έχουν καρκίνο του προστάτη είναι χαμηλότερα από 4 ng/mL. Ακόμα κι έτσι, ένα επίπεδο χαμηλότερο από 4 δεν αποτελεί σε καμία περίπτωση πειστική απόδειξη ότι ένας άνδρας δεν έχει καρκίνο.

Οι άνδρες που έχουν επίπεδο PSA που εμπίπτει στο εύρος 4 έως 10 (αυτό που συνήθως αναφέρεται ως "οριακό εύρος") έχουν περίπου 1 στις 4 πιθανότητες να αναπτύξουν καρκίνο του προστάτη.

Εάν το PSA είναι μεγαλύτερο από 10, υπάρχει μεγαλύτερη από πενήντα τοις εκατό πιθανότητα ο ασθενής να έχει καρκίνο του προστάτη.

#### **1.5.4.ΣΠΙΝΘΗΡΟΓΡΑΦΗΜΑ ΟΣΤΩΝ**

Δεν είναι ασυνήθιστο οι συμπαγείς όγκοι να εξαπλώνονται στα οστά και περίπου το ογδόντα τοις εκατό αυτών των οστικών μεταστάσεων εμφανίζονται σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, του πνεύμονα ή του προστάτη. Τόσο η κλινική εικόνα των συμπτωμάτων όσο και τα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων μπορούν να εγείρουν την πιθανότητα οστικών μεταστάσεων- ωστόσο, για την οριστική διάγνωση απαιτούνται ακτινογραφικά στοιχεία. Τα οστεοβλαστικά χαρακτηριστικά είναι συνήθως παρόντα στις οστικές μεταστάσεις που προκαλούνται από τον καρκίνο του προστάτη. Τα χαρακτηριστικά αυτά εκδηλώνονται με παθολογική οστική απορρόφηση και σχηματισμό. Όταν πρόκειται για την παρακολούθηση του συνόλου του σκελετού, προτιμώνται οι συμβατικές σαρώσεις οστών, όπως αυτές που πραγματοποιούνται με διφωσφονικό μεθυλένιο σημασμένο με  $^{99m}\text{Tc}$ , έναντι της ακτινογραφίας απλού φιλμ. Η ακτινολογική διάγνωση των οστικών μεταστάσεων μπορεί να είναι δύσκολη, ιδίως σε ασθενείς με χαμηλό φορτίο νόσου. Αυτό οφείλεται στην επικράτηση καλοήθων οστικών αλλοιώσεων που μπορούν να δώσουν την εμφάνιση καρκίνου. Σε σύγκριση με τις προηγμένες μεθόδους απεικόνισης των οστών, όπως η PET, η PET-CT και η μαγνητική τομογραφία, οι συμβατικές σαρώσεις οστών έχουν χαμηλή ευαισθησία και υψηλό ποσοστό ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων (έως και 40%). Αυτοί οι περιορισμοί καθιστούν τις συμβατικές σαρώσεις οστών δύσχρηστες. Το PET, το PET-CT και η μαγνητική τομογραφία θα μπορούσαν ενδεχομένως να βοηθήσουν ή να αντικαταστήσουν τις συμβατικές μεθόδους σάρωσης. Η ακριβής διάγνωση της συμμετοχής των οστών στον καρκίνο του προστάτη είναι απαραίτητη για την αξιολόγηση των επιπτώσεων της θεραπείας στον πρωτοπαθή όγκο, της πρόγνωσης του ασθενούς και της αποτελεσματικότητας των ειδικών για τα οστά θεραπειών που μπορούν να μειώσουν την πιθανότητα μελλοντικής νοσηρότητας που σχετίζεται με τα οστά. Επιπλέον, διαγνωστικά εργαλεία όπως τα νομογράμματα καθιστούν δυνατό τον εντοπισμό ασθενών που είναι πιθανό να εμφανίσουν οστική προσβολή σε κάποιο σημείο κατά την εξέλιξη της νόσου τους. Είναι πιθανό ότι η χρήση τέτοιων εργαλείων θα μπορούσε να μειώσει τον κίνδυνο επιπλοκών βραχυπρόθεσμα καθώς και τον κίνδυνο επιπλοκών μακροπρόθεσμα, μειώνοντας έτσι το κόστος της θεραπείας.

## 1.6 Θεραπευτική προσέγγιση

Όταν πρόκειται για τη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη, η χειρουργική επέμβαση αποτελεί μέρος πολύ-παραγοντικής αντιμετώπισης. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η χειρουργική θεραπεία συνιστάται για περιπτώσεις υψηλού κινδύνου τοπικά προχωρημένου καρκίνου του προστάτη. Οι δύο τύποι χειρουργικής επέμβασης που χρησιμοποιούνται συχνότερα για τη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη είναι γνωστοί ως ριζική προστατεκτομή και ΡΙΖΙΚΗ ΠΡΟΣΤΑΤΕΚΤΟΜΗ ΜΕ πυελική λεμφαδενεκτομή (PLDN). Στο παρελθόν, η ακτινοθεραπεία (RT) δεν είχε την αποτελεσματικότητα που έχει σήμερα δεδομένου ότι η συνολική δόση ήταν αρκετά χαμηλότερη λόγω παλαιών τεχνικών. Επιπλέον σχετιζόταν με υψηλά ποσοστά παρενεργειών .

Σύμφωνα με τον Montie, η αρχική ακτινοθεραπεία (RT) μπορεί να διαδραματίσει κάποιο ρόλο στη θεραπεία του τοπικού καρκίνου του προστάτη υψηλού κινδύνου. Παρακολουθώντας τους συμμετέχοντες για μια περίοδο οκτώ έως δέκα ετών, οι Bill-Axelsson et al. κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η RT μειώνει τους κινδύνους θνησιμότητας ειδικά για την ασθένεια, τη συνολική θνησιμότητα, καθώς και τους κινδύνους μετάστασης και τοπικής εξέλιξης του καρκίνου του προστάτη. Σύμφωνα με την έρευνά τους, η απόλυτη μείωση του κινδύνου θανάτου μετά από 10 χρόνια ήταν μέτρια ωστόσο, οι μειώσεις των κινδύνων μετάστασης και εξέλιξης του τοπικού όγκου ήταν σημαντικές. Οι ασθενείς με Gleason score <8, PSA <20ng/ml και stage cT3a είναι αυτοί που είναι πιθανότερο να ωφεληθούν από τη χειρουργική επέμβαση. Αυτά είναι τα κριτήρια που συνιστώνται σήμερα από την Ευρωπαϊκή Ουρολογική Εταιρεία (5) για τη χειρουργική επέμβαση στον τοπικά προχωρημένο καρκίνο του προστάτη. Αποτελεί κοινή πρακτική να συνιστάται η διενέργεια PLND σε συνδυασμό με RT για ασθενείς που έχουν καρκίνο του προστάτη υψηλού κινδύνου λόγω του γεγονότος ότι το 15-40% των λεμφαδένων-θα έχουν θετικά αποτελέσματα



## ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Μετά τη ριζική προστατεκτομή (ΡΠ), η ακτινοθεραπεία θεωρείται γενικά ως η δεύτερη σημαντικότερη θεραπευτική μέθοδος για τη θεραπεία του εντοπισμένου καρκίνου του προστάτη υψηλού κινδύνου. Τόσο η ακτινοθεραπεία με εξωτερική δέσμη (EBRT) όσο και η βραχυθεραπεία αποτελούν κοινές στρατηγικές θεραπείας για τον καρκίνο του προστάτη. Και οι δύο αυτές θεραπείες έχουν σημειώσει σημαντικές κλινικές και τεχνολογικές εξελίξεις τις τελευταίες δεκαετίες (16). Υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση, η διαδικασία βραχυθεραπείας χαμηλού ρυθμού δόσης (LDRB) περιλαμβάνει τη μόνιμη τοποθέτηση ραδιενεργών σπόρων με χρόνο ημιζωής εξήντα ημερών. Μια μικρή τυχαιοποιημένη μελέτη που συνέκρινε την RT και την LDRB για τον καρκίνο του προστάτη χαμηλού κινδύνου κατέδειξε ισοδύναμα αποτελέσματα, με 5ετή επιβίωση χωρίς βιοχημική υποτροπή 91,7% με βραχυθεραπεία έναντι 91,0% με χειρουργική επέμβαση. Παρά ταύτα, οι δύο θεραπείες προκαλούν διαφορετικά βραχυπρόθεσμα επακόλουθα όσον αφορά τις διαταραχές του ουροποιητικού συστήματος και τις στυτικές λειτουργίες. Τόσο η βραχυθεραπεία όσο και η χειρουργική επέμβαση, όταν εφαρμόζονται για τη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη στη Γαλλία, έχουν συγκρίσιμο προφίλ κόστους.<sup>20</sup>

Η βραχυθεραπεία υψηλής δόσης, επίσης γνωστή ως HDRB, περιλαμβάνει την προσωρινή εισαγωγή εφαρμογέων στον προστάτη. Αυτό γίνεται προκειμένου να εξασφαλιστεί η τροφοδοσία της πηγής υψηλής ενέργειας από διάφορες θέσεις του προστάτη. Με τον τρόπο αυτό, θα παρασχεθεί υψηλή δόση ακτινοβολίας στον αδένα του προστάτη, ενώ θα μειωθεί η δόση που θα παρασχεθεί στην ουροδόχο κύστη και το έντερο. Είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί η HDRB μόνη της ή σε συνδυασμό με την EBRT για τη θεραπεία του καρκίνου. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η HDRB είναι μια αποτελεσματική θεραπευτική στρατηγική για ασθενείς των οποίων η νόσος έχει προχωρήσει σε πιο τοπικά προχωρημένο στάδιο. Κάθε ασθενής που δεν έχει απομακρυσμένες μεταστάσεις και που έχει προσδόκιμο ζωής τουλάχιστον 5 έως 10 έτη μπορεί να επωφεληθεί από την αποτελεσματικότητα της EBRT. Ορισμένες τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν δείξει ότι η αύξηση της δόσης ακτινοβολίας του ασθενούς μέχρι συνολικά 76-78 Gy έχει ευεργετική επίδραση στον βιοχημικό έλεγχο

---

<sup>20</sup> Law AB, McLaren DB. Non-surgical treatment for early prostate cancer. J R Coll Physicians Edinb. 2010;40(4):340–2. doi: 10.4997/JRCPE.2010.419. quiz 342

του όγκου. Το όφελος αυτό έχει επίσης επίδραση στο ποσοστό επιβίωσης ειδικά για τους ασθενείς που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο. Σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο, η πρόσθετη επικουρική αντιανδρογονική θεραπεία έδειξε ευεργετικά αποτελέσματα όταν συνδυάστηκε με EBRT στο πλαίσιο άλλων τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών. Όταν επιλέγεται η θεραπεία του εντοπισμένου καρκίνου του προστάτη με εξωτερική ακτινοθεραπεία (EBRT), όλοι οι άνδρες που πληρούν τα κριτήρια της καθιερωμένης θεραπείας θα πρέπει να λαμβάνουν δόση ακτινοβολίας τουλάχιστον 74 Gy. Ωστόσο, η βέλτιστη δόση της EBRT δεν έχει ακόμη αποπροσδιοριστεί για αυτούς τους ασθενείς και υπάρχει λόγος να αυξηθεί η δόση ακόμη περισσότερο. Ο Pinkawa συνέστησε μια επικουρική θεραπεία εξωτερικής ακτινοβολίας μετά την προστατεκτομή (EBRT) με δόσεις της τάξης των 60-66 Gy με σκοπό τη μείωση του κινδύνου τοπικής υποτροπής και την αύξηση του ποσοστού επιβίωσης.<sup>21</sup>

### **Θεραπεία με δέσμη πρωτονίων**

Μια μορφή θεραπείας εξωτερικής δέσμης ακτινοβολίας (EBRT) που χρησιμοποιεί ιοντίζουσα ακτινοβολία είναι γνωστή ως θεραπεία δέσμης πρωτονίων proton beam therapy (PBT). Σε σύγκριση με άλλους τύπους ακτινοθεραπείας, η ικανότητα της θεραπείας με δέσμη πρωτονίων να εντοπίζει με μεγαλύτερη ακρίβεια τη δόση ακτινοβολίας που χορηγείται είναι το κύριο πλεονέκτημα που προσφέρει αυτή η μορφή θεραπείας. Κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής διαδικασίας, χρησιμοποιείται ένας επιταχυντής σωματιδίων για να κατευθύνει μια δέσμη πρωτονίων προς την περιοχή του όγκου-στόχου.

Η PBT όχι μόνο επιτρέπει μια εξαιρετική κατανομή της δόσης αλλά έχει επίσης το πρόσθετο πλεονέκτημα ότι δεν προκαλεί δόση εξόδου. Λόγω αυτών των ιδιοτήτων, η PBT είναι μια εξαιρετική επιλογή για τη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη. Μια αυξημένη δόση με εξωτερική δέσμη από 12,5 % έως 75,6 % CGE (Cobalt Gray Equivalent) με μια σύμμορφη ενίσχυση πρωτονίων βελτίωσε σημαντικά τον τοπικό έλεγχο του καρκίνου σε ασθενείς με φτωχά διαφοροποιημένους όγκους του

---

<sup>21</sup> Pinkawa M. External beam radiotherapy for prostate cancer. Panminerva Med. 2010;52(3):195–207.

προστάτη, σύμφωνα με τα ευρήματα μιας δοκιμής φάσης III που διεξήχθη από τον Shipley και τους συνεργάτες του. Οι Slater et al. διεξήγαγαν ανάλυση των αποτελεσμάτων της σύμμορφης ακτινοθεραπείας πρωτονίων για τη θεραπεία του εντοπισμένου καρκίνου του προστάτη. Οι ερευνητές έδωσαν έμφαση στη βιοχημική ελευθερία από υποτροπή κατά τη διεξαγωγή της μελέτης τους. Διαπίστωσαν ότι η σύμμορφη ακτινοθεραπεία πρωτονίων οδηγεί σε ποσοστά επιβίωσης χωρίς νόσο με ελάχιστο ποσοστό νοσηρότητας. Οι ασθενείς που διαγιγνώσκονται με καρκίνο του προστάτη έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να επιβιώσουν από τη νόσο χάρη στην πρόοδο της θεραπείας με δέσμη πρωτονίων την τελευταία δεκαετία.<sup>22</sup>

### **Κρυοχειρουργική**

Η κρυοχειρουργική είναι μια θεραπευτική στρατηγική που περιλαμβάνει την υποβολή μη φυσιολογικών ή ασθενών ιστών, όπως οι όγκοι του προστάτη, σε εξαιρετικά χαμηλές θερμοκρασίες προκειμένου να καταστραφούν. Στο πλαίσιο αυτής της μεθόδου θεραπείας, ο ασθενής ιστός ψεκάζεται με το υπέρψυκτο υγρό, το οποίο ψύχεται με τη χρήση υγρού αζώτου ως ψυκτικού διαλύματος. Η εστιακή κρυοθεραπεία έχει αναδειχθεί ως μια λιγότερο νοσηρή επιλογή για τη θεραπεία του εντοπισμένου καρκίνου του προστάτη χαμηλού κινδύνου και είναι προφανώς μια ενδιαφέρουσα ιδέα. Οι Bahn και συν. έκαναν μια αναδρομική ανασκόπηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της μακροχρόνιας εμπειρίας με τη στοχευμένη κρυοαφαίρεση του καρκίνου του προστάτη (TCAP) σε μια σειρά 590 ασθενών που υποβλήθηκαν σε TCAP ως πρωτογενή θεραπεία για εντοπισμένο ή τοπικά προχωρημένο καρκίνο του προστάτη για 7 χρόνια σε ένα κοινοτικό νοσοκομείο. Όλοι οι ασθενείς είχαν διαγνωστεί με καρκίνο του προστάτη. Τα αποτελέσματα της μελέτης παρείχαν επιτακτική επιβεβαίωση ότι η TCAP είναι μια αποτελεσματική θεραπευτική στρατηγική για τις τοπικά περιορισμένες και τοπικά προχωρημένες μορφές καρκίνου του προστάτη. Ασθενείς σε ένα μόνο ίδρυμα που έλαβαν θεραπεία για εντοπισμένο καρκίνο του προστάτη με την τρίτη γενιά κρυοχειρουργικών διαδικασιών υποβλήθηκαν σε διεξοδική ανάλυση από τους Hubosky και συν. Ανέφεραν ότι η επιτυχία της θεραπείας με κρυοχειρουργική

---

<sup>22</sup> Kagan AR, Schulz RJ. Proton-beam therapy for prostate cancer. *Cancer J.* 2010;16(5):405–9. doi: 10.1097/PPO.0b013e3181f8c25d

ποικίλλει ανάλογα με το αποτέλεσμα της θεραπείας, το προφίλ νοσηρότητας και τον ορισμό των παραμέτρων ποιότητας ζωής- ωστόσο, τα αποτελέσματά τους ήταν συγκρίσιμα με τα αποτελέσματα άλλων σειρών όσον αφορά τον βραχυπρόθεσμο έλεγχο του καρκίνου. Η συχνότητα εμφάνισης επιπλοκών ήταν χαμηλή σε αυτή την ομάδα ασθενών στους οποίους διενεργήθηκε κρυοχειρουργική τρίτης γενιάς και οι παράμετροι ποιότητας ζωής της κρυοχειρουργικής τρίτης γενιάς ήταν συγκρίσιμες με εκείνες των σειρών δεύτερης γενιάς. Διαπιστώθηκε ότι η κρυοθεραπεία είχε λιγότερα ερεθιστικά και αποφρακτικά συμπτώματα ούρησης κατά την πρώιμη περίοδο μετά τη θεραπεία σε σύγκριση με τη βραχυθεραπεία και βελτίωσε τη λειτουργία της ούρησης μετά τη θεραπεία. Μετά από μακροχρόνια παρακολούθηση σε μια τυχαίοποιημένη, μελέτη που συνέκρινε την κρυοαφαίρεση με την εξωτερική ακτινοθεραπεία (EBRT) σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη, η τάση ευνοούσε την κρυοαφαίρεση/κρυοχειρουργική.<sup>23</sup>

## **Ορμονική θεραπεία**

Τα ανδρογόνα θεωρούνται η πηγή τροφής για τον επιθετικό καρκίνο του προστάτη. Η διϋ-δροτεστοστερόνη, γνωστή και ως DHT, είναι μια σημαντική παραλλαγή της τεστοστερόνης που βρίσκεται στο κυτταρόλυμα. Η τεστοστερόνη είναι υπεύθυνη για περισσότερο από το 90 % της συστηματικής λειτουργίας των ανδρογόνων. Ο υποδοχέας ανδρογόνων, γνωστός και ως AR, είναι ένας εξαρτώμενος από τον προσδέτη μεταγραφικός παράγοντας που λειτουργεί εντός του πυρήνα των κυττάρων. Τόσο η τεστοστερόνη όσο και η DHT είναι σε θέση να συνδεθούν στον AR με παρόμοιο επίπεδο συγγένειας, παρά το γεγονός ότι η DHT είναι ισχυρότερο ανδρογόνο λόγω δομικών και βιοχημικών διαφορών. Ο προστάτης δεν επηρεάζεται ιδιαίτερα από τα επινεφριδιακά ανδρογόνα όταν αυτά υπάρχουν σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις. Παρόλο που η ενεργοποίηση του υποδοχέα ανδρογόνων (AR) από τα ανδρογόνα είναι η πιο άμεση μέθοδος προώθησης της προστατικής ανάπτυξης, υπάρχει ένας αριθμός υποκατάστατων οδών στον καρκίνο του προστάτη. Αυτές οι

---

<sup>23</sup> Hubosky SG, Fabrizio MD, Schellhammer PF, Barone BB, Tepera CM, Given RW. Single center experience with third-generation cryosurgery for management of organ-confined prostate cancer: critical evaluation of short-term outcomes, complications, and patient quality of life. J Endourol. 2007;21(12):1521-31. doi: 10.1089/end.2007.9875

οδοί καθιστούν δυνατή την ενεργοποίηση, την ενίσχυση, ή την παράκαμψη του AR ακόμη και απουσία διέγερσης από ανδρογόνα, γεγονός που τελικά οδηγεί στην ανάπτυξη του καρκίνου του προστάτη. Η πρώτη γραμμή άμυνας κατά του μεταστατικού καρκίνου του προστάτη θεωρείται η θεραπεία στέρησης ανδρογόνων (ADT), η οποία μπορεί να χορηγηθεί είτε σε ιατρικό είτε σε χειρουργικό πλαίσιο. Η θεραπεία με ανδρογόνα (ADT) έχει γρήγορα και σημαντικά ευεργετικά κλινικά αποτελέσματα σε ασθενείς με συμπτωματικό μεταστατικό καρκίνο του προστάτη. Οι Huggins et al. ανέφεραν τα εξαιρετικά κλινικά αποτελέσματα της καταστολής των επιπέδων τεστοστερόνης στον ορό σε άνδρες με προχωρημένο καρκίνο του προστάτη. Οι άνδρες αυτοί είχαν διαγνωστεί προηγουμένως με καρκίνο του προστάτη. Η κύρια θεραπευτική προσέγγιση περιλαμβάνει την αναστολή μιας ποικιλίας ορμονών, υποδοχέων ή ενζύμων που βρίσκονται κατά μήκος της οδού παραγωγής ανδρογόνων. Αποτελεί κοινή πρακτική η χρήση της ADT ως κύριας θεραπείας για τον καρκίνο του προστάτη, ιδίως σε περιπτώσεις τοπικά προχωρημένης και μεταστατικής νόσου. Επιπλέον, χρησιμοποιείται ως νεοεπικουρική, καθώς και ως επικουρική θεραπεία, σε συνδυασμό είτε με χειρουργική είτε με ακτινοθεραπεία. Όταν χρησιμοποιείται από μόνη της, η ADT δεν είναι αποτελεσματική στη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη- ωστόσο, αποτελεί συχνά τον τρόπο θεραπείας επιλογής για παρηγορητική θεραπεία. Η αναστολή του προστατικού στρώματος εκτός από τον όγκο είναι μια σχετικά νέα έννοια στη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη. Παραδοσιακά, η στόχευση της θεραπείας του καρκίνου τοποθετείται απευθείας στα ίδια τα καρκινικά κύτταρα- ωστόσο, αυτή η προσέγγιση γίνεται όλο και πιο δημοφιλής στη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη. Έχει αποδειχθεί ότι το στρώμα του προστάτη διαδραματίζει υποστηρικτικό ρόλο στον καρκίνο του προστάτη και είναι πιθανόν να διαδραματίζει επίσης ρόλο στην οδήγηση των κυττάρων σε φαινότυπο που είναι καρκινογόνος ή διεισδυτικός.<sup>24</sup>

Η διαιθυλεστυλβεστρόλη ήταν το φάρμακο επιλογής για την επίτευξη στέρησης ανδρογόνων στην αρχή, αλλά η ορμόνη απελευθέρωσης ωχρινότροπου ορμόνης πήρε τελικά τη θέση της (LHRH). Τα οιστρογόνα, οι αγωνιστές και οι ανταγωνιστές της GnRH (γοναδοτροπίνης που απελευθερώνει την ορμόνη), οι αναστολείς των

---

<sup>24</sup> Huggins C, Hodges CI V. Studies on Prostatic Cancer: I. The Effect of Castration, of Estrogen and of Androgen Injection on Serum Phosphatases in Metastatic Carcinoma of the Prostate. J Urology. 2002;168(1):9-12

υποδοχέων ανδρογόνων, οι αναστολείς της 5-άλφα αναγωγής, οι αναστολείς των επινεφριδιακών ανδρογόνων και μερικοί άλλοι τύποι φαρμάκων χρησιμοποιούνται σήμερα για τη θεραπεία ADT. Παρά την ευρεία εφαρμογή της, η θεραπεία στέρησης ανδρογόνων (ADT) είναι ένα πολυσυζητημένο θέμα όσον αφορά το ρόλο της στη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη. Το φαινόμενο της έξαρσης, οι εξάψεις, η απώλεια της λίμπιντο, η στυτική δυσλειτουργία, η κατάθλιψη, η μυϊκή εξασθένηση, η αναιμία και η οστεοπόρωση είναι μερικές από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τους LHRH «Αγωνιστές». Η ADT φάνηκε επίσης ότι μειώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη, ενώ ταυτόχρονα αυξάνει το σωματικό βάρος, τη χοληστερόλη ορού και τα επίπεδα τριγλυκεριδίων. Έχει επίσης αποδειχθεί ότι υπάρχει σημαντικός κίνδυνος για την καρδιά, καθώς η νεοεπικουρική ορμονική θεραπεία που χορηγείται σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τον κίνδυνο θανάτου από όλες τις αιτίες σε άνδρες που έχουν προηγούμενο ιστορικό σχετιζόμενης με στεφανιαία νόσο συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας ή εμφράγματος του μυοκαρδίου. Ωστόσο, η επίδραση αυτή δεν παρατηρήθηκε σε άνδρες που είχαν έναν ή λιγότερους παράγοντες κινδύνου στεφανιαίας νόσου. Ευτυχώς, η αμφοτερόπλευρη ορχεκτομή, η οποία είναι μια χειρουργική επέμβαση που μπορεί να πραγματοποιηθεί ως εξωτερικός ασθενής και περιλαμβάνει την αφαίρεση και των δύο όρχεων, συνδέεται με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από την ιατρική ADT. Με τον ίδιο τρόπο που το κάνουν οι αγωνιστές GnRH, η διμερής ορχεκτομή αυξάνει τον κίνδυνο διαβήτη- ωστόσο, δεν φαίνεται να έχει την ίδια αύξηση του κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου, στεφανιαίας νόσου και καρδιακού θανάτου όπως οι αγωνιστές GnRH.<sup>25</sup>

## **Χημειοθεραπεία**

Στις περισσότερες περιπτώσεις, η χημειοθεραπεία δεν θεωρείται ιδιαίτερα αποτελεσματική θεραπεία για τον καρκίνο του προστάτη. Πριν από τα μέσα της δεκαετίας του '90 του προηγούμενου αιώνα, πολλοί πίστευαν ότι η χημειοθεραπεία δεν προσέφερε κανένα όφελος στη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη. Ωστόσο, μετά από εκείνο το χρονικό σημείο, η χρήση της χημειοθεραπείας σε ασθενείς με

---

<sup>25</sup> Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(27):4448–56. doi: 10.1200/JCO.2006.06.2497

καρκίνο του προστάτη ανθεκτικό σε ορμόνη (HRPC) έδειξε σημαντικές βελτιώσεις στη διαχείριση του πόνου και στην ποιότητα ζωής, εκτός από τη μείωση των επιπέδων του PSA. Πολλά διαφορετικά χημειοθεραπευτικά φάρμακα, όπως η μιτοξαντρόνη, η δοξορουβικίνη, η βινβλαστίνη, η πακλιταξέλη και η δοσεταξέλη, χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του προστάτη. Οι αντινεοπλασματικοί παράγοντες με ανθρακένιο-διόνη, όπως η μιτοξαντρόνη, αντιπροσωπεύονται από τη χημική ονομασία. Οι ασθενείς με προχωρημένο HRPC που λαμβάνουν μιτοξαντρόνη σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη, η οποία είναι γνωστή ως προφάρμακο, εμφανίζουν λιγότερο πόνο και συνολική βελτίωση της ποιότητας ζωής τους- ωστόσο, η πιθανότητα επιβίωσής τους δεν βελτιώνεται. Πρόσφατα διαπιστώθηκε ότι ο συνδυασμός μιτοξαντρόνης και πρεδνιζόνης αποτελεί αποτελεσματική θεραπεία δεύτερης γραμμής για τη μεταστατική HRPC. Ωστόσο, πριν από την πρόσφατη ανάπτυξη μιας θεραπευτικής στρατηγικής που περιλαμβάνει τον συνδυασμό δοσεταξέλης και πρεδνιζόνης, ο οποίος έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την επιβίωση και την περίοδο χωρίς νόσο, ο συνδυασμός αυτός θεωρούνταν η θεραπεία πρώτης γραμμής. Μετά τη λήψη θεραπείας με δοσεταξέλη και πρεδνιζόνη, το ποσοστό επιβίωσης των ανδρών με μεταστατική HRPC βρέθηκε να είναι σημαντικά υψηλότερο από εκείνο των ανδρών που έλαβαν θεραπεία με μιτοξαντρόνη και πρεδνιζόνη, σύμφωνα με μια μελέτη που διεξήχθη πριν από λίγο καιρό. Η δοκεταξέλη είναι ένα καθιερωμένο αντιμιτωτικό και χημειοθεραπευτικό φάρμακο που έχει χρησιμοποιηθεί στην κλινική πράξη. Αυτό το φάρμακο δεσμεύεται στους μικροσωληνίσκους, γεγονός που το κάνει να παρεμβαίνει στον κυτταρικό κύκλο. Επιπλέον, ανακαλύφθηκε ότι αναστέλλει τη διαδικασία απόπτωσης επηρεάζοντας τη φωσφορυλίωση της ογκοπρωτεΐνης bcl-2. Στη θεραπεία της HRPC, έχει χρησιμοποιηθεί εκτενώς η μονοθεραπεία με ανθρακυκλίνες, δοξορουβικίνη ή επιρουβικίνη ή ο συνδυασμός τους με άλλους παράγοντες- ωστόσο, τα αποτελέσματα αυτής της θεραπείας έχουν αμφισβητηθεί.<sup>26</sup>

---

<sup>26</sup> Petrioli R, Fiaschi AI, Francini E, Pascucci A, Francini G. The role of doxorubicin and epirubicin in the treatment of patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Treat Rev.* 2008;34(8):710–8. doi: 10.1016/j.ctrv.2008.05.004

## Διατροφικές στρατηγικές

Ο καρκίνος προκαλείται, όπως και πολλές άλλες ασθένειες, από τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ της γενετικής ευαισθησίας ενός ατόμου και του υπόβαθρου του τρόπου ζωής του, συμπεριλαμβανομένης της διατροφής του. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις είναι υπεύθυνες για το υπόβαθρο του καρκίνου. Η αλλαγή της διατροφής του ατόμου είναι ένας από τους πιο αποτελεσματικούς τρόπους μείωσης του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι ορισμένοι διατροφικοί παράγοντες μπορεί να συνδέονται με χαμηλότερο κίνδυνο, ενώ άλλοι μπορεί να συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο. Επειδή το διαιτητικό λίπος και η χοληστερόλη παίζουν σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη του καρκίνου του προστάτη, η αποφυγή τροφών που έχουν υψηλή περιεκτικότητα και στα δύο μπορεί να βοηθήσει στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του προστάτη ή ακόμη και στην πρόληψή του εντελώς. Σύμφωνα με έρευνα που έγινε από τους Shirai κ.ά., τα -6 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα βρέθηκαν να έχουν επιδράσεις που προάγουν την ανάπτυξη καρκίνου του προστάτη, ενώ έλαια πλούσια σε -3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα βρέθηκαν να αναστέλλουν την ανάπτυξη των όγκων. Σύμφωνα με τα ευρήματα του Freedland και των συνεργατών του, μια κετογονική διαίτα χωρίς υδατάνθρακες μπόρεσε να αναστείλει σημαντικά την εξέλιξη του καρκίνου του προστάτη και να αυξήσει σημαντικά το χρόνο επιβίωσης των ποντικών με ξενομοσχεύματα που είχαν εγχυθεί με κύτταρα LAPC-4. Σε σύγκριση με μια διαίτα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά ή μια δυτική διαίτα, η δραστηριότητα αυτή συνδέθηκε με ευνοϊκές μεταβολές στις ορμόνες του ορού της ινσουλίνης και των ορμονών του άξονα των ινσουλινοειδών αυξητικών παραγόντων (IGF). Οι μελέτες που διεξάγονται στο εργαστήριο σε θρεπτικές ενώσεις αποκαλύπτουν σχεδόν πάντα αντιοξειδωτικές ιδιότητες εκτός από άλλες αντινεοπλασματικές δράσεις. Λαμβάνοντας υπόψη ότι το οξειδωτικό στρες, η έκθεση σε ανδρογόνα και ο παράγοντας ηλικία συμβάλλουν σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του προστάτη, τα διατροφικά υλικά που περιέχουν αντιοξειδωτικά θα έπρεπε να είναι αποτελεσματικά κατά του καρκίνου του προστάτη. Οι ισοφλαβόνες, οι καροτενοειδείς χρωστικές και ιδιαίτερα το λυκοπένιο έχουν προταθεί ως πιθανοί παράγοντες πρόληψης του καρκίνου του προστάτη, σύμφωνα με τα ευρήματα μιας σειράς μελετών που αναλύθηκαν και συνοψίστηκαν από τους Shirai et al. Από την άλλη πλευρά, οι Peters et al. διαπίστωσαν ότι το λυκοπένιο δεν μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του προστάτη. Έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι η



επαρκής πρόσληψη του ανόργανου συστατικού σελήνιο, το οποίο βρίσκεται σε μια ποικιλία τροφίμων, όπως τα ψάρια, το κρέας, τα πουλερικά, τα αυγά, τα γαλακτοκομικά προϊόντα, τα δημητριακά και μερικά άλλα είδη τροφίμων, μπορεί να προσφέρει κάποια προστασία από την ανάπτυξη καρκίνου του προστάτη. Σύμφωνα με τα ευρήματα μιας μετα-ανάλυσης που διεξήχθη από τον Brinkman και τους συναδέλφους του, οι άνδρες που έχουν χαμηλά επίπεδα σεληνίου έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του προστάτη. Σύμφωνα με έρευνα που διεξήχθη από τον Redman και τους συνεργάτες του, το σελήνιο-μεθειονίνη μπόρεσε να αναστείλει την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων του προστάτη DU-145 προκαλώντας απόπτωση. Ωστόσο, υπάρχει κάποια συζήτηση σχετικά με την επίδραση που έχει το σελήνιο σε ανθρώπινες δοκιμές. Σύμφωνα με τα ευρήματα των Meyer et al., οι διατροφικές δόσεις αντιοξειδωτικών βιταμινών (όπως η βιταμίνη E) και μετάλλων (όπως το σελήνιο) μπορούν να βοηθήσουν στη χημειοπροφύλαξη του καρκίνου του προστάτη. Οι Dunn et al. διεξήγαγαν τη μελέτη Selenium and Vit-amin E Cancer Prevention Trial (SELECT) σε 35.533 υγιείς άνδρες αμερικανικής και αφροαμερικανικής καταγωγής. Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι ούτε το σελήνιο ούτε η βιταμίνη E, είτε από μόνα τους είτε σε συνδυασμό, απέτρεψαν τον καρκίνο του προστάτη σε αυτή την ποικιλόμορφη ομάδα ανδρών. Ωστόσο, υπάρχουν ενδείξεις ότι η βιταμίνη D βοηθά τους ασθενείς με καρκίνο του προστάτη να ζήσουν περισσότερο και η βιταμίνη D φάνηκε να αποτελεί σημαντικό παράγοντα μείωσης του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του προστάτη για μεγάλο χρονικό διάστημα. Έχει επίσης προταθεί ότι οι άνδρες που έχουν διαγνωστεί με καρκίνο του προστάτη σε τοπικό στάδιο θα πρέπει να καταναλώνουν πολλή βιταμίνη B-6 προκειμένου να βελτιώσουν τις πιθανότητες επιβιώσής τους από τη νόσο. Σύμφωνα με έρευνα που διεξήχθη από την Αμερικανική Ένωση Διαιτολόγων και τους Διαιτολόγους της Cana-da, οι χορτοφάγοι έχουν μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του προστάτη..<sup>27</sup>

---

<sup>27</sup> Platz EA, Helzlsouer KJ. Selenium, zinc, and prostate cancer. *Epidemiol Rev.* 2001;23(1):93–101

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 Ο ρόλος της ακτινοθεραπείας στη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη

### 2.1 Περιγραφή της προσέγγισης της ακτινοθεραπείας

Η ενεργός επιτήρηση, η ριζική προστατεκτομή, η ακτινοθεραπεία, η ορμονοθεραπεία και η χημειοθεραπεία είναι οι θεραπευτικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται ανάλογα με το στάδιο και την ομάδα κινδύνου της νόσου για τη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη. Ως αποτέλεσμα των εξελίξεων των τελευταίων ετών, διάφοροι τύποι ακτινοθεραπείας, όπως η ακτινοθεραπεία διαμορφωμένης έντασης (IMRT), η ογκομετρικά διαμορφωμένη θεραπεία τόξου (VMAT), η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία σώματος (SBRT), η βραχυθεραπεία (BT) και η θεραπεία πρωτονίων, χρησιμοποιούνται στη θεραπεία διαφόρων τύπων καρκίνου.



Πηγή: <https://www.iatriko.gr/el/content/o-rolis-tis-aktinotharapeias-ston-karkino-toy-prostati?cl=609>

Πολλαπλές θεραπευτικές μέθοδοι μπορεί να είναι εξίσου αποτελεσματικές παρά το γεγονός ότι έχουν λιγότερο από επιθυμητά κλινικά αποτελέσματα, εάν ληφθούν υπόψη αυτές οι επιλογές.

Η κλινική μας πρακτική περιγράφει τα αποτελέσματα που επιτυγχάνονται με την εντατική διαμορφωμένη και καθοδηγούμενη από την εικόνα ακτινοθεραπεία (IG-IMRT), η οποία χρησιμοποιείται στη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη.

Στη θεραπεία του εντοπισμένου καρκίνου του προστάτη, οι συνήθεις θεραπευτικές επιλογές θεωρούνται η χειρουργική επέμβαση και η ακτινοθεραπεία (RT). Μετά από αξιολόγηση από πολλαπλές ειδικότητες της ηλικίας του ασθενούς, της κατάστασης απόδοσης, των συνοδών νοσημάτων, του προσδόκιμου ζωής και των πιθανών παρενεργειών της θεραπείας, ο ασθενής και οι θεράποντες ιατροί του θα πρέπει να λάβουν από κοινού την απόφαση σχετικά με τη θεραπεία. Επιπλέον, ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται ότι μπορεί να απαιτηθεί θεραπεία αποκατάστασης (RT) μετά τη χειρουργική επέμβαση και ότι ο κίνδυνος εμφάνισης παρενεργειών μπορεί επίσης να αυξηθεί.

## **2.2 Είδη και τεχνικές ακτινοθεραπείας**

Η δέσμη ιοντίζουσας ακτινοβολίας που χρησιμοποιείται στην ακτινοθεραπεία με εξωτερικές δέσμες (τηλε-διαθεραπεία- EBRT) παράγεται συνήθως σε ένα μηχάνημα που ονομάζεται γραμμικός επιταχυντής, (tomo-therapy). Αυτός ο τύπος ακτινοθεραπείας είναι επίσης γνωστός ως τηλεθεραπεία. Ο πρωταρχικός μηχανισμός με τον οποίο η ιοντίζουσα ακτινοβολία ασκεί την επίδρασή της είναι η πρόκληση είτε άμεσης είτε έμμεσης βλάβης στην αλυσίδα DNA των καρκινικών κυττάρων. Τα κύτταρα που υπέστησαν βλάβη στο γενετικό τους υλικό αδυνατούν να διαιρεθούν, με αποτέλεσμα να χάνονται μέσω της διαδικασίας της απόπτωσης. Επειδή υπάρχουν φυσιολογικοί ιστοί που περιέχονται μέσα στον ακτινοβολημένο όγκο, η απαραίτητη δόση ακτινοβολίας για τη θεραπεία ενός καρκίνου δεν μπορεί να χορηγηθεί ως εφάπαξ δόση. Αυτό οφείλεται στην παρουσία αυτών των φυσιολογικών ιστών. Η ικανότητα των καρκινικών κυττάρων να διαιρούνται με ταχύτερο ρυθμό από τα κύτταρα των φυσιολογικών ιστών και η ικανότητά τους να επιδιορθώνουν τις βλάβες της ακτινοβολίας είναι δύο από τους παράγοντες που αξιοποιούνται στην ακτινοθεραπεία. Ως αποτέλεσμα, η προκαθορισμένη ποσότητα ακτινοβολίας χορηγείται με τη μορφή ενός αριθμού συνεδριών που λέγονται και κλάσματα. Τα κλάσματα αυτά μπορεί να κυμαίνονται από αρκετά έως δεκάδες. Κατά την ανάπτυξη μιας θεραπευτικής στρατηγικής για έναν συγκεκριμένο ασθενή, είναι απαραίτητο να

καθοριστούν πρώτα οι όγκοι-στόχοι στους οποίους θα χορηγηθεί η συνταγογραφούμενη δόση καθώς και τα κρίσιμα όργανα που θα λάβουν μια όσο το δυνατόν χαμηλότερη δόση. Στη σύμμορφη τρισδιάστατη ακτινοθεραπεία δέσμης ηλεκτρονίων (3DRT:3D conformal radiotherapy), την πιο κοινή μορφή ακτινοθεραπείας για τον καρκίνο του προστάτη, οι όγκοι στόχοι και τα κρίσιμα όργανα καθορίζονται με τη βοήθεια υπολογιστικής τομογραφίας (CT) που πραγματοποιείται κατά το πρώτο στάδιο του σχεδιασμού της θεραπείας.

Η συμβατική ακτινοθεραπεία ήταν η μέθοδος που χρησιμοποιούνταν στην ακτινοθεραπεία των ασθενών με καρκίνο του προστάτη στην πλειονότητα του χρόνου μέχρι τις αρχές της δεκαετίας του 1990. Σε αυτή τη μέθοδο, η θέση του προστάτη προσδιοριζόταν με τη χρήση εικόνων που λαμβάνονταν από τη φλουροσκοπηση. Η ηβική σύμφυση, οι μηριαίες κεφαλές, το ορθό και η ουροδόχος κύστη γέμιζαν με σκιαγραφικό παράγοντα και αυτά τα καθορισμένα ανατομικά σημεία αναφοράς χρησιμοποιούνταν για να διασφαλιστεί η σωστή στόχευση της δέσμης. Επιπλέον, χρησιμοποιήθηκαν πεδία θεραπείας τυποποιημένου μεγέθους. Τα πεδία αυτά ήταν αρκετά μεγάλα ώστε να μειώνεται η πιθανότητα να λείπουν γεωγραφικές πληροφορίες λόγω των περιορισμών που επιβάλλουν οι τεχνικές απεικόνισης. Εξαιτίας αυτού, ήταν απαραίτητο να συμπεριληφθούν μεγάλοι όγκοι των κρίσιμων οργάνων που γειτνιάζουν με τον προστάτη (όπως το ορθό και η ουροδόχος κύστη), εκτός από το λεπτό έντερο, στην περιοχή που ακτινοβολήθηκε. Με τη μέθοδο αυτή ήταν δυνατή η χορήγηση δόσης έως 65 Gy στον προστάτη, η οποία, στη σύγχρονη εποχή, θεωρείται ανεπαρκής. Επιπλέον, υπήρχε συσχέτιση μεταξύ αυτής και μεγαλύτερης πιθανότητας εμφάνισης επιπλοκών που προκαλούνται από την ακτινοβολία σε ζωτικά όργανα. Η συμβατική προσέγγιση επέτρεψε την επίτευξη ικανοποιητικών θεραπευτικών αποτελεσμάτων, παρά τους σημαντικούς περιορισμούς που παρουσίαζε. Τα ποσοστά επιβίωσης ειδικά για τον καρκίνο του προστάτη στα 10 έτη ήταν τα ακόλουθα: 90% για το χαμηλού βαθμού κακοήθειας 75% για το ενδιάμεσου βαθμού κακοήθειας και 50% για το υψηλού βαθμού. Όταν η αξιολόγηση του επιπέδου PSA εφαρμόστηκε για πρώτη φορά στην κλινική πρακτική, πιο πρόσφατες μελέτες διαπίστωσαν ότι το 5ετές ποσοστό επιβίωσης χωρίς βιοχημική υποτροπή ήταν 85% σε ασθενείς με επίπεδο PSA μικρότερο από 4 ng/ml, 55% σε ασθενείς με επίπεδο PSA 4-10 ng/ml, 45% σε ασθενείς με επίπεδο PSA 10-20 ng/ml και 15% σε ασθενείς με βασικό επίπεδο PSA άνω των 20 ng/ml.

Η σύγχρονη πρακτική της τηλεθεραπείας υπέστη πλήρη μεταμόρφωση μετά την ενσωμάτωση της υπολογιστικής τομογραφίας (CT) στη διαδικασία σχεδιασμού της θεραπείας, την ανάπτυξη συστημάτων σχεδιασμού μέσω υπολογιστή και την εφαρμογή προηγμένων τεχνικών λύσεων στους γραμμικούς επιταχυντές. Στη θεραπεία των ασθενών που έχουν καρκίνο του προστάτη, η τεχνική που θεωρείται σήμερα ο χρυσός κανόνας είναι γνωστή ως τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία. Προκειμένου να προσδιοριστεί η περιοχή του σώματος του ασθενούς που πρέπει να υποβληθεί σε θεραπεία, η μέθοδος αυτή χρησιμοποιεί τη χρήση αξονικής τομογραφίας. Βάσει αυτής της εξέτασης, ο ακτινοθεραπευτής-ογκολόγος θα καθορίσει τους λεγόμενους όγκους-στόχους που πρέπει να λάβουν τη συνταγογραφούμενη δόση, καθώς και τα κρίσιμα όργανα στα οποία η δόση πρέπει να μειωθεί στο χαμηλότερο δυνατό επίπεδο. Ο κλινικός όγκος-στόχος (CTV: clinical target volume ) αποτελείται σχεδόν πάντα είτε από τον προστάτη από μόνο του είτε από τον προστάτη μαζί με ένα τμήμα των σπερματικών κύστεων. Προκειμένου να ληφθεί υπόψη η κινητικότητα του προστάτη κατά τη διάρκεια της ακτινοβολήσης και οι ανακρίβειες τοποθέτησης του ασθενούς κατά τη διάρκεια των επόμενων κλασμάτων θεραπείας, προστίθεται ένα σχετικό περιθώριο στον όγκο που περιγράφεται ανωτέρω. Αυτό το περιθώριο είναι συνήθως μεταξύ 5 και 15 χιλιοστών σε μέγεθος. Το προδιαγεγραμμένο επίπεδο ισοδόσης θα πρέπει να περιλαμβάνει τον όγκο-στόχο σχεδιασμού (PTV: planning target volumes)) στο σύνολό του αφού υπολογιστεί. Όσον αφορά την ακτινοθεραπεία για τον καρκίνο του προστάτη, τα πιο σημαντικά κρίσιμα όργανα είναι το ορθό, η ουροδόχος κύστη, το λεπτό έντερο και οι κεφαλές των μηριαίων οστών. Για τη δημιουργία του οριστικού σχεδίου ακτινοθεραπείας χρησιμοποιείται ένα σύστημα σχεδιασμού μέσω υπολογιστή. Το σχέδιο αυτό βασίζεται στον ορισμό των όγκων CTV και PTV, καθώς και των όγκων των κρίσιμων οργάνων, σε επόμενες τομές αξονικής τομογραφίας. Στην τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία, η κατανομή της δόσης ακτινοβολίας μπορεί να ρυθμιστεί σε μεγάλο βαθμό, ώστε να προσαρμόζεται στο σχήμα του όγκου-στόχου. Αυτό γίνεται λαμβάνοντας υπόψη τα ακτινοβολούμενα κρίσιμα όργανα που βρίσκονται σε κοντινή απόσταση. Σε σύγκριση με τη συμβατική τεχνική, ο όγκος των ακτινοβολούμενων κρίσιμων οργάνων μπορεί να μειωθεί κάπου μεταξύ 40 και 50 τοις εκατό χάρη σε αυτή την τεχνική.

Οι μεταβολές στις παραμέτρους της δέσμης ακτινοβολίας που γίνονται κατά τη διαδικασία εκπομπής της σχετίζονται με την ακτινοθεραπεία διαμορφωμένης έντασης (IMRT: Intensity Modulated Radiation Therapy ) καθώς και με άλλες δυναμικές τεχνικές. Κατά τη διάρκεια ενός μόνο κλάσματος ακτινοβολίας, το σχήμα του ακτινοβολουμένου πεδίου υφίσταται συνεχή μετασχηματισμό όταν χρησιμοποιείται η τεχνική IMRT. Εξαιτίας αυτού, είναι δυνατόν να επιτευχθεί σχεδόν οποιαδήποτε επιθυμητή χωρική κατανομή της δόσης εντός του ακτινοβολουμένου όγκου, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα την ενισχυμένη προστασία των ζωτικών οργάνων. Σε σύγκριση με την τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία, η ακτινοθεραπεία διαμορφωμένης έντασης (IMRT) επιτρέπει τη χορήγηση υψηλότερης δόσης ακτινοβολίας στον προστάτη, διατηρώντας παράλληλα δόσεις ανοχής για κρίσιμα όργανα.

Παρόλο που οι τεχνικές EBRT τελειοποιούνται όλο και περισσότερο, γεγονός που καθιστά δυνατή την επίτευξη οποιασδήποτε κατανομής δόσης στην ακτινοβολουμένη περιοχή, εξακολουθεί να υπάρχει το ζήτημα της κίνησης του οργάνου μεταξύ διαδοχικών κλασμάτων θεραπείας, καθώς και ανακρίβειες στην ακριβή αναπαραγωγή της θέσης του ασθενούς κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η ακτινοθεραπεία καθοδηγούμενη από εικόνα, γνωστή και ως IGRT (Image Guided Radiation Therapy), είναι μια πρωτοποριακή μέθοδος θεραπείας που μπορεί να συμβάλει στη μείωση της σοβαρότητας αυτού του προβλήματος. Προϋποθέτει τη διενέργεια ποικίλων απεικονιστικών μελετών στον ασθενή ενώ αυτός βρίσκεται στον θεραπευτικό κρεβάτι αμέσως πριν από κάθε κλάσμα ακτινοβολίας, και σταδιακά καθίσταται συνήθης διαδικασία για τη θεραπεία των ασθενών που πάσχουν από καρκίνο του προστάτη. Οι τεχνικές που χρησιμοποιούνται στην IGRT περιλαμβάνουν, συστήματα που χρησιμοποιούν υπολογιστική τομογραφία θέσης και χρήση δεικτών που τοποθετούνται στο δέρμα του ασθενούς και ανιχνεύονται με υπέρυθρες κάμερες. Όλες αυτές οι τεχνικές χρησιμοποιούνται για τον ακριβή εντοπισμό της θέσης του καρκίνου του προστάτη.

Η ακτινοθεραπεία καθοδηγούμενη με εικόνα καθιστά δυνατή την περαιτέρω προστασία κρίσιμων οργάνων, ενώ παράλληλα αυξάνει τη δόση που χορηγείται στο όργανο που υποβάλλεται σε θεραπεία. Αυτή η τεχνική συνδυάζεται συχνά με διάφορες άλλες μεθόδους ακτινοθεραπείας (IMRT, δυναμικές τεχνολογίες).

Η χρήση της κλασματοποιημένης στερεοτακτικής ακτινοθεραπείας στη θεραπεία ασθενών που πάσχουν από καρκίνο του προστάτη έχει συγκεντρώσει σημαντικό ενδιαφέρον στους κύκλους της ακτινοθεραπείας κατά τη διάρκεια των τελευταίων δέκα ετών. Η χορήγηση πολλών υψηλών δόσεων κλασμάτων στην περιοχή του προστάτη αποτελεί συστατικό στοιχείο της στερεοτακτικής ακτινοθεραπείας. Ως αποτέλεσμα, το χρονικό διάστημα που απαιτείται για τη θεραπεία μειώνεται λίγες μόνον μέρες. Η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία σχετίζεται με την ανάγκη πολύ ακριβούς ακινητοποίησης του ασθενούς, τη χρήση τεχνικών ακτινοθεραπείας με καθοδήγηση εικόνας (συνήθως εμφυτεύονται χρυσά σημάδια-*fiducial* στον προστάτη) και έναν περίπλοκο αλγόριθμο που επιτρέπει τη "παρακολούθηση" της θέσης του όγκου από τη δέσμη ακτινοβολίας. Αυτό γίνεται για την αποφυγή επιπλοκών εντός κρίσιμων οργάνων, οι οποίες μπορούν να αποφευχθούν με την όσο το δυνατόν πιο έγκαιρη ακινητοποίηση του ασθενούς. Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με αυτή τη μέθοδο, τα προκαταρκτικά δεδομένα που αναλύουν την οξεία και όψιμη τοξικότητα καθώς και την επιβίωση χωρίς βιοχημική υποτροπή είναι πολύ ενθαρρυντικά.

Ο δεύτερος τύπος ακτινοθεραπείας ονομάζεται βραχυθεραπεία και είναι η μέθοδος κατά την οποία η πηγή της ιοντίζουσας ακτινοβολίας τοποθετείται μέσα στον ίδιο τον όγκο. Μια ποικιλία ραδιοϊσοτόπων που έχουν παρασκευαστεί ειδικά για ιατρικούς σκοπούς και χρησιμοποιούνται επί του παρόντος σε κλινικές συνθήκες περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, τα Ir-192, J-125, Co-60, Cs-137 και Ru-106. Είναι δυνατή η ακτινοβόληση του υπό θεραπεία οργάνου σε υψηλή συνολική δόση με σημαντικό περιορισμό της δόσης που απορροφάται από παρακείμενα κρίσιμα όργανα κατά τη χρήση βραχυθεραπείας λόγω της σύμμορφης φύσης αυτής της θεραπείας. Αυτό είναι ένα από τα σημαντικότερα πλεονεκτήματα της βραχυθεραπείας. Η ταξινόμηση των μεθόδων βραχυθεραπείας βασίζεται σε μια ποικιλία κριτηρίων, συμπεριλαμβανομένων των ακόλουθων: η μέθοδος εφαρμογής (εντός του σώματος, ενδοκοιλιακή, ενδοδιαδερμική ή επιφανειακή), η διάρκεια παραμονής της πηγής στην περιοχή θεραπείας (προσωρινή έναντι μόνιμης) ή ο ρυθμός δόσης της πηγής που χρησιμοποιείται (LDR = πηγές χαμηλού ρυθμού δόσης- MDR = πηγές μεσαίου ρυθμού δόσης- και HDR = πηγές υψηλού ρυθμού δόσης- πάνω από 12 Gy/h). Η εισαγωγή της τεχνικής της εμφύτευσης ραδιενεργών πηγών και η τεχνική της μεταφόρτισης στην κλινική πρακτική, καθώς και η χρήση συστημάτων σχεδιασμού

της θεραπείας μέσω υπολογιστή και βελτιστοποίησης της κατανομής της δόσης, έχουν συμβάλει στον εκσυγχρονισμό και την αυξανόμενη δημοτικότητα αυτής της υποειδικότητας της ογκολογίας. Άλλες εξελίξεις στην απεικόνιση και την ανακατασκευή εικόνας, όπως η υπερηχογραφία, η υπολογιστική τομογραφία και η μαγνητική τομογραφία, έχουν επίσης συμβάλει στον ακριβή καθορισμό των όγκων-στόχων. Τόσο από μόνη της όσο και σε συνδυασμό με την ακτινοθεραπεία εξωτερικής δέσμης (EBRT), η βραχυθεραπεία HDR (ψηλού ρυθμού δόσης: High Dose Rate) αποτελεί επιλογή για τη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη. Διαφορετικά Ογκολογικά κέντρα θα έχουν διαφορετικά πρωτόκολλα και τα πρωτόκολλα αυτά θα έχουν διαφορετικές απαιτήσεις που πρέπει να πληρούν οι ασθενείς προκειμένου να είναι επιλέξιμοι για βραχυθεραπεία HDR μόνη της ή για συνδυασμένη ακτινοθεραπεία. Σύμφωνα με τις συστάσεις της Αμερικανικής Εταιρείας Βραχυθεραπείας (ABS), η χρήση βραχυθεραπείας HDR μόνο σε περιπτώσεις που βρίσκονται σε πρώιμο στάδιο και έχουν ευνοϊκούς προγνωστικούς παράγοντες (κλινικό στάδιο T1-2a, επίπεδο PSA έως 10 mg/ml, βαθμολογία Gleason όχι μεγαλύτερη από 6).

Η τεχνική της διάμεσης βραχυθεραπείας βασίζεται στην απεικόνιση του προστάτη με υπερήχους (transrectal ultrasound ή TRUS). Η απεικόνιση αυτή πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια της διαδικασίας. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η διαδικασία πραγματοποιείται σε χειρουργείο, ενώ ο ασθενής βρίσκεται υπό την επίδραση υπαραχνοειδούς αναισθησίας. Η απεικόνιση του οργάνου ενσωματώνεται σε ένα σύστημα σχεδιασμού της θεραπείας με υπολογιστή σε πραγματικό χρόνο, το οποίο επιτρέπει τον ακριβή σχεδιασμό τόσο του αριθμού όσο και της θέσης των διαδερμικών οδηγών βελόνων που εισάγονται διαπερινικά. Οι βελόνες αυτές αποτελούν είτε κανάλια για τη διέλευση της πηγής είτε, όπως συμβαίνει με την τεχνική LDR, ένα κανάλι για την εισαγωγή μόνιμων εμφυτευμάτων.



## **Συνδυασμένη ριζική ακτινοθεραπεία**

Σύμφωνα με παρατηρήσεις που έχουν γίνει σε κλινικές συνθήκες, ο συνηθέστερος λόγος για την αναποτελεσματικότητα της ακτινοθεραπείας στη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη είναι η τοπική αποτυχία, δηλαδή η τοπική ή βιοχημική υποτροπή.<sup>28</sup>

Ως άμεση συνέπεια αυτού, εφαρμόστηκαν θεραπευτικά πρωτόκολλα που αύξησαν σταδιακά τη συνολική ποσότητα ιοντίζουσας ακτινοβολίας που χορηγείται σε κλινικές συνθήκες. Ο συνδυασμός εξωτερικής ακτινοθεραπείας (EBRT) και βραχυθεραπείας είναι μια προσέγγιση για την κλιμάκωση της τοπικής δόσης. Τα ευρήματα των μελετών σχετικά με την κλιμάκωση της συνολικής δόσης μέσω του συνδυασμού EBRT και HDR βραχυθεραπείας έχουν δείξει ότι ένας τέτοιος συνδυασμός έχει επίδραση στην αύξηση του ποσοστού τοπικής ίασης, στην παράταση του χρόνου μέχρι τη βιοχημική υποτροπή και στη βελτίωση των ποσοστών συνολικής επιβίωσης.

Το 2005, η Ευρωπαϊκή Ομάδα Βραχυθεραπείας (GEC/ESTRO) και η Ευρωπαϊκή Ουρολογική Εταιρεία (EAU) συνεργάστηκαν για να αναπτύξουν ένα σύνολο τυποποιημένων κριτηρίων που πρέπει να πληρούν οι ασθενείς προκειμένου να είναι επιλέξιμοι για συνδυασμένη ακτινοθεραπεία. Οι ασθενείς που πληρούν τις προϋποθέσεις για συνδυασμένη ακτινοθεραπεία περιλαμβάνουν τοπικό στάδιο μεταξύ T1b και T3b, οποιαδήποτε βαθμολογία Gleason, επίπεδο PSA βάσης μεγαλύτερο από 50 ng/ml και μη ύπαρξη απομακρυσμένων μεταστάσεων. Το προσδόκιμο ζωής μικρότερο των 5 ετών, η συμμετοχή του εξωτερικού σφιγκτήρα του αυχένα της ουροδόχου κύστης και η παρουσία καρκινικών μεταστάσεων σε περιφερειακούς λεμφαδένες ή απομακρυσμένων μεταστάσεων θεωρούνται αντενδείξεις για τη θεραπεία αυτή. Επιπλέον, ως σχετικές αντενδείξεις λαμβάνονται υπόψη τα εξής: όγκος προστάτη μεγαλύτερος από 60 ml, ιστορικό μερικής διουρηθρικής εκτομής του προστάτη εντός των προηγούμενων έξι μηνών πριν από τη θεραπεία, απόσταση μικρότερη από 5 mm μεταξύ του πρωκτικού τοιχώματος και της προσ-τατικής κάψας κατά τη χρήση TRUS, σοβαρά συμπτώματα υποβλεννογόνιας απόφραξης, τεχνικά αδύνατη εμφύτευση (ηβική σύμφυση).

---

<sup>28</sup> Donovan J, Hamdy F, Neal D, et al. Prostate testing for cancer and treatment ( ProtecT) feasibility study. *Health Technol Assess.* 2003; 7(14): 1- 88.

### 2.3 Κριτήρια εφαρμογής της ακτινοθεραπείας

Εάν ένας ασθενής παρουσιάσει οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα, η κλινική διάγνωση του καρκίνου του προστάτη θα πρέπει να θεωρείται πολύ πιθανή: (1) Εάν το επίπεδο PSA είναι μεγαλύτερο από 10 ng/ml, ένας όζος του προστάτη μπορεί να γίνει αισθητός κατά την ψηφιακή εξέταση του ορθού- (2) ανευρίσκεται μάζα στον προστάτη με τη χρήση TRUS, αξονικής τομογραφίας πυέλου ή μαγνητικής τομογραφίας ή ανευρίσκεται υψηλή πρόσληψη με τη χρήση PET-CT.

Οι ασθενείς που έχουν κλινική υποψία ότι πάσχουν από καρκίνο του προστάτη θα πρέπει να υποβάλλονται σε πρόσθετες παθολογικές εξετάσεις.<sup>29</sup>

Απαραίτητο είναι να λαμβάνεται οικογενειακό ιστορικό, για την ύπαρξη συγγενών με Ca προστάτη. Η παρουσία τριών ή περισσότερων ασθενών με καρκίνο του προστάτη σε μια οικογένεια, τρεις γενιές ανδρών ασθενών με καρκίνο του προστάτη και περισσότερα από δύο μέλη της οικογένειας που διαγνώστηκαν με καρκίνο του προστάτη πριν από την ηλικία των 55 ετών θεωρούνται παράγοντες υψηλού κινδύνου για οικογενειακό καρκίνο του προστάτη. Τα άτομα με υψηλό κληρονομικό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του προστάτη θα πρέπει να αρχίσουν τακτικό έλεγχο όταν φτάσουν στην ηλικία των 40 ετών.

Οι συνηθέστερες θεραπείες για τον καρκίνο του προστάτη είναι η ριζική προστατεκτομή, η ακτινοθεραπεία και η ορμονική θεραπεία. Για ορισμένους ασθενείς επιλέγεται η ενεργός παρακολούθηση. Όσον αφορά τον τρόπο ακτινοβολίας, η ακτινοθεραπεία περιλαμβάνει τόσο την εξωτερική ακτινοθεραπεία όσο και την ακτινοθεραπεία με βραχίονα. Για θεραπευτικούς σκοπούς, η ακτινοθεραπεία μπορεί να χωριστεί σε τέσσερις κατηγορίες: ριζική ακτινοθεραπεία, μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία, ακτινοθεραπεία ολιγομεταστάσεων και παρηγορητική ακτινοθεραπεία. Όσον αφορά τη φαρμακευτική θεραπεία, οι νέες ενώσεις της ορμονικής θεραπείας και των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων συνεχίζουν να ξαναγράφουν τις κατευθυντήριες γραμμές της θεραπείας, γεγονός που τελικά οδηγεί σε αποτελεσματικότερη θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του προστάτη.

---

<sup>29</sup> Carter HB, Ferrucci L, Kettermann A, et al. Detection of life-threatening prostate cancer with prostate-specific antigen velocity during a window of curability. J Natl Cancer Inst. 2006; 98(21): 1521-1527.

Οι ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια επιλογής για ενεργητική παρακολούθηση περιλαμβάνουν εκείνους με προσδόκιμο ζωής τουλάχιστον δέκα ακόμη έτη, στάδιο όγκου cT1 ή cT2, επίπεδο PSA μικρότερο από δέκα νανογραμμάρια ανά χιλιοστόλιτρο, GS βιοψίας τουλάχιστον έξι, αριθμό θετικών πυρήνων βιοψίας όχι μεγαλύτερο από δύο και ποσοστό όγκων σε κάθε δείγμα βιοψίας μικρότερο από πενήντα τοις εκατό. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, συνιστάται η διενέργεια DRE (τουλάχιστον μία φορά κάθε έτος), PSA (τουλάχιστον μία φορά κάθε έξι μήνες), mp-MRI και επαναλαμβανόμενης βιοψίας (τουλάχιστον μία φορά κάθε τρία έως πέντε έτη)..<sup>30</sup>

Τα ακόλουθα είναι τα στοιχεία που συνθέτουν την ενεργό επιτήρηση: (1) Πραγματοποίηση επαναληπτικών εξετάσεων του PSA και της DRE κάθε τρεις μήνες για τα πρώτα δύο έτη και στη συνέχεια κάθε έξι μήνες μετά την παρέλευση των δύο αυτών ετών- (2) ολοκλήρωση της πρώτης βιοψίας προστάτη κατά τη διάρκεια της ενεργού επιτήρησης εντός περιόδου δώδεκα μηνών μετά τη διαγνωστική βιοψία. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η αρχική βιοψία μπορεί να παραλείψει ορισμένους όγκους υψηλού βαθμού. Επαναλαμβανόμενες βιοψίες μπορούν να πραγματοποιούνται κάθε 3-5 χρόνια με βάση τον χρόνο διπλασιασμού του PSA, την ταχύτητα του PSA, το άγχος του ασθενούς, την ηλικία και τις μαγνητικές τομογραφίες, εάν τα αποτελέσματα των επαναλαμβανόμενων βιοψιών είναι αρνητικά ή εάν δεν υπάρχει καμία αλλαγή σε σύγκριση με τα αποτελέσματα της αρχικής βιοψίας.

Μετά από επαναλαμβανόμενες βιοψίες, εάν υπάρχει αλλαγή στην παθολογία, όπως αύξηση του GS, του αριθμού των θετικών πυρήνων βιοψίας, του όγκου του όγκου ή της εξέλιξης του σταδίου T, η ενεργός παρακολούθηση θα πρέπει να τροποποιηθεί ώστε να περιλαμβάνει περαιτέρω ενεργό θεραπεία. παρέμβαση.

Το κλινικό στάδιο του όγκου, το προσδόκιμο ζωής του ασθενούς και η συνολική κατάσταση της υγείας του ασθενούς θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τον καθορισμό των ενδείξεων για χειρουργική επέμβαση. Οι ασθενείς θα πρέπει να

---

<sup>30</sup> Steuber T, Budaus L, Walz J, et al. Radical prostatectomy improves progression-free and cancer-specific survival in men with lymph node positive prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a confirmatory study. *BJU Int.* 2011; 107(11): 1755- 1761.

ενημερώνονται ότι, παρόλο που δεν υπάρχει αυστηρό όριο ηλικίας για χειρουργική επέμβαση, ο κίνδυνος χειρουργικών επιπλοκών και θνησιμότητας αυξάνεται μετά την ηλικία των 70 ετών.<sup>31</sup>

#### ***2.4 Μετακτινικές αντιδράσεις και επιπλοκές ακτινοθεραπείας του καρκίνου του προστάτη***

Ο καρκίνος του προστάτη είναι πιθανότερο να εξαπλωθεί στα οστά και στους περιφερειακούς λεμφαδένες παρά σε άλλα όργανα. Η έγκαιρη ανίχνευση μέσω του προσδιορισμού του ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA) (Garin, 2006), καθώς και η δακτυλική δι'ορθική εξέταση, η δι'ορθική υπερηχογραφία (TRUS) και οι βιοψίες υπό την καθοδήγηση TRUS, έχουν συμβάλει σημαντικά στη μείωση της επίπτωσης των μεταστάσεων τα τελευταία χρόνια. Αυτό αποτέλεσε τον πρωταρχικό παράγοντα αυτής της μείωσης (Futterer et al., 2008).

Οι απεικονιστικές τεχνικές είναι χρήσιμες στη διάγνωση ασθενειών γενικά (Lomea and So-ler, 2005), αλλά είναι ιδιαίτερα σημαντικές στην ανίχνευση, τον εντοπισμό, τη σταδιοποίηση και την ανίχνευση τοπικών υποτροπών του PC σε ασθενείς (Futterer et al., 2008). Τα στάδια της νόσου, η ηλικία του ασθενούς και η παρουσία ή απουσία άλλων κλινικών ευρημάτων παίζουν ρόλο στον καθορισμό των θεραπευτικών επιλογών για τον καρκίνο του προστάτη (PC).

---

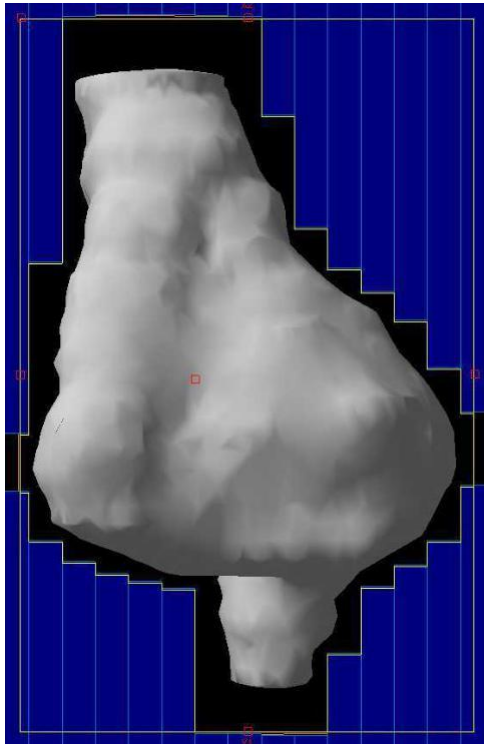
<sup>31</sup> Engel J, Bastian PJ, Baur H, et al. Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer. Eur Urol. 2010; 57(5): 754- 761.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 Σύγχρονες τεχνικές ακτινοθεραπείας και εφαρμοζόμενη δόση**

### ***3.1 Ακτινοθεραπεία Διαμορφούμενης Έντασης (Intensity Modulated Radiotherapy, IMRT)***

Μία από τις σημαντικότερες εξελίξεις που έχουν σημειωθεί στην ογκολογία κατά τη διάρκεια των τελευταίων δέκα ετών είναι η ακτινοθεραπεία με διαμόρφωση της έντασης, γνωστή και ως IMRT. Η ραγδαία ανάπτυξη αυτής της συναρπαστικής θεραπευτικής μεθόδου κατέστη δυνατή χάρη στις εξελίξεις στην τεχνολογία των υπολογιστών καθώς και στις τεχνικές απεικόνισης. Οι έρευνες για τις πιθανές χρήσεις αυτής της νέας προσέγγισης διεξάγονται σήμερα σε σημαντικό αριθμό σε όλο τον κόσμο.

Η ιδανική ακτινοθεραπεία θα συγκέντρωνε μια υψηλή δόση ακτινοβολίας στον όγκο, ενώ θα παρείχε μόνο μια χαμηλή δόση στον φυσιολογικό ιστό που τον περιβάλλει. Υπάρχει άμεση συσχέτιση μεταξύ της δόσης ακτινοβολίας που λαμβάνει ένας ασθενής και της πιθανότητας να ελεγχθεί ο όγκος- ωστόσο, η δόση του όγκου συχνά περιορίζεται από την ανοχή στην ακτινοβολία των δομών που περιβάλλουν τον όγκο. Επειδή προσαρμόζεται στο στόχο με μεγαλύτερη ακρίβεια από ό,τι άλλες τεχνικές, η διαμορφωμένη ΕΝΤΑΣΗΣ ακτινοθεραπεία (IMRT) μπορεί να είναι σε θέση να εξοικονομήσει περισσότερο φυσιολογικό ιστό από ό,τι αυτές οι άλλες μέθοδοι. Αυτό παρέχει τη δυνατότητα τόσο μείωσης της όψιμης τοξικότητας όσο και αύξησης της χορηγούμενης δόσης, τα οποία θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε βελτιωμένο έλεγχο του όγκου και σε βελτιωμένα ποσοστά επιβίωσης. Επιπλέον, αυτό προσφέρει την ευκαιρία να μειωθεί η όψιμη τοξικότητα



Η προηγμένη μέθοδος τρισδιάστατης σύμμορφης ακτινοθεραπείας, γνωστή ως IMRT, είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για όγκους-στόχους που έχουν πολύπλοκα σχήματα ή κοίλες επιφάνειες και βρίσκονται σε κοντινή απόσταση από ακτινοευαίσθητες φυσιολογικές δομές.

Σε σύγκριση με τη σύμμορφη ακτινοθεραπεία, διαθέτει δύο βασικά πρόσθετα χαρακτηριστικά, τα οποία είναι τα εξής

1. Οι δέσμες ακτινοβολίας έχουν ένα άνισα κατανομημένο επίπεδο έντασης.
2. Αντίστροφος σχεδιασμός με τη χρήση συστήματος υπολογιστή.

Σε αντίθεση με άλλους τύπους ακτινοθεραπείας, οι οποίοι χρησιμοποιούν σταθερή ένταση σε ολόκληρη τη δέσμη, αυτή η μέθοδος παράγει ακτινοβολία με μεταβλητή ένταση σε κάθε δέσμη. Επειδή κάθε δέσμη διασπάται σε εκατοντάδες ακτίνες, οι

οποίες έχουν όλα τα δικά τους ξεχωριστά επίπεδα έντασης, είναι δυνατή η κατασκευή εξαιρετικά περίπλοκων σχημάτων με τη χρήση αυτής της μεθόδου. Όταν χρησιμοποιούνται πολλαπλές δέσμες, είναι δυνατόν να δημιουργηθεί μια εξαιρετικά σύμμορφη κατανομή δόσης, η οποία επιτρέπει την ακριβή διαμόρφωση σε έναν καμπύλο στόχο και την περαιτέρω προστασία των φυσιολογικών ιστών. Αυτό επιτυγχάνεται με τη χρήση πολλαπλών ακτίνων.

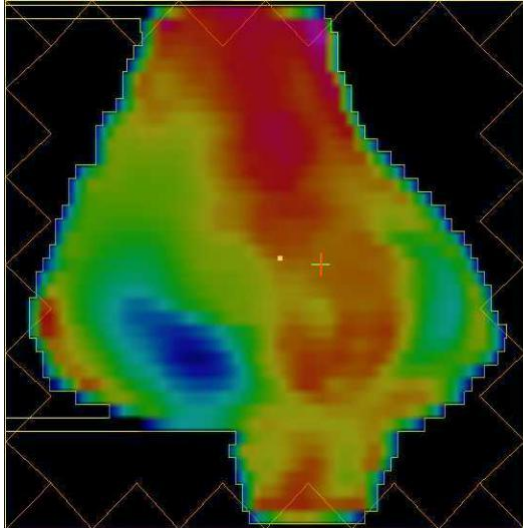
Τα οφέλη από τη χρήση της IMRT:

- Βελτιωμένη συμμόρφωση του στόχου, ιδίως για κοίλους όγκους στόχων
- Μπορεί να παραγάγει σκόπιμη ανομοιογένεια δόσης-δόση-ζωγραφική
- Μειώνει τον κίνδυνο βλάβης των φυσιολογικών ιστών
- Επιτρέπει την κλιμάκωση της δόσης
- Έχει τη δυνατότητα αναπλήρωσης των ιστών που λείπουν.

Καθώς τα Ακτινοθεραπευτικά κέντρα αποκτούν περισσότερη εμπειρία, θα αναπτυχθούν τυποποιημένες ρυθμίσεις πεδίου για χρήση σε συγκεκριμένες περιοχές όγκων. Αυτό θα έχει πιθανότατα ως αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση του χρόνου που δαπανάται για τον συνολικό σχεδιασμό.

Μειονεκτήματα της IMRT:

- Αυξημένη δόση ολικής ακτινοβολήσης του σώματος
- Αυξημένος χρόνος του κλινικού για τη σκιαγράφιση στόχων και οργάνων
- Αυξημένος συνολικός χρόνος σχεδιασμού (αρχικά)



Η χρήση του αντίστροφου σχεδιασμού μέσω υπολογιστή είναι ένα από τα κύρια χαρακτηριστικά που διαφοροποιεί την IMRT από διάφορες άλλες διαδικασίες ακτινοθεραπείας. Η διαμορφωτική ακτινοθεραπεία απαιτεί προσεκτικό σχεδιασμό και βασίζεται στην Εμπειρία και την καλή ανατομική γνώση του ακτινοθεραπευτή-ογκολόγου. Αντίθετα, ο αντίστροφος σχεδιασμός ορίζει το αποτέλεσμα του σχεδίου με βάση τα όρια που τίθενται στη δόση που λαμβάνει η φυσιολογική δομή και ο όγκος. Στη συνέχεια, το σύστημα του υπολογιστή θα κάνει τις απαραίτητες προσαρμογές στις εντάσεις των ακτίνων προκειμένου να εντοπίσει μια διαμόρφωση που να ανταποκρίνεται όσο το δυνατόν καλύτερα στο επιθυμητό σχέδιο.

Ακολουθώντας τη διαδρομή κάθε δέσμης καθώς διέρχεται από τον ασθενή, δημιουργείται μια αρχική κατανομή δόσης. Στη συνέχεια, γίνεται μια μικροσκοπική προσαρμογή στη στάθμιση μιας μεμονωμένης δέσμης και η τροποποίηση αυτή εγκρίνεται εάν οδηγεί σε βελτιωμένη κατανομή. Αυτή η διαδικασία πραγματοποιείται για κάθε δέσμη ακτίνων καθ' όλη τη διάρκεια ενός κύκλου (επανάληψη), η οποία θα πρέπει να οδηγήσει σε ένα βελτιωμένο σχέδιο. Η επαναληπτική διαδικασία εκτελείται πολλές φορές μέχρι να μην υπάρχει πλέον ορατή πρόοδος. Ως συνέπεια αυτού, η ένταση που παράγεται σε κάθε δέσμη ακτίνων βελτιστοποιείται ώστε να παράγει την επιθυμητή κατανομή δόσης.

Προς το παρόν, είναι πιθανό αυτή η διαδικασία σχεδιασμού να διαρκέσει πολύ, επειδή οι προσαρμογές που είναι απαραίτητες για την παραγωγή αποδεκτών σχεδίων δεν είναι προφανείς. Καθώς τα κέντρα αποκτούν περισσότερη εμπειρία, θα



αναπτυχθούν τυποποιημένες ρυθμίσεις πεδίου για χρήση σε συγκεκριμένες περιοχές όγκων. Αυτό θα έχει πιθανότατα ως αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση του χρόνου που δαπανάται για τον συνολικό σχεδιασμό.

Υπάρχουν διεθνείς οδηγίες και πίνακες για την δόση ανοχής κάθε ιστού ξεχωριστά που πρέπει να ακολουθούνται κατά τον σχεδιασμό των πλάνων ακτινοθεραπείας, για τον καθορισμό των ορίων δόσης για τα όργανα που διατρέχουν κίνδυνο, καθώς και για τον προσδιορισμό της απαιτούμενης δόσης που πρέπει να χορηγηθεί στον όγκο-στόχο. Όσον αφορά τις συμβατικές και τις σύμμορφες θεραπείες, οι όγκοι που βρίσκονται σε κοντινή απόσταση από ακτινοευαίσθητες δομές συχνά απαιτούν σχέδια θεραπείας που είναι εξαιρετικά περίπλοκα. Είναι πιθανό ότι η δόση που χορηγείται στον όγκο θα πρέπει να μειωθεί προκειμένου να αποφευχθούν μη ανεκτές όψιμες επιπλοκές. Συχνά είναι απαραίτητο να χωριστεί η διαδικασία θεραπείας σε διάφορες φάσεις, κάθε μία από τις οποίες απαιτεί διαφορετική διάταξη πεδίου από την προηγούμενη φάση. Η IMRT καθιστά δυνατό τον σχεδιασμό διαφορετικών δόσεων σε διαφορετικές περιοχές του σώματος του ασθενούς κατά τη διάρκεια της θεραπείας (γνωστή και ως Treatment planning (πλάνο θεραπείας), η οποία έχει ως αποτέλεσμα μια σκόπιμα ανομοιόμορφη κατανομή της ακτινοβολίας. Είναι δυνατή η βελτίωση πολλαπλών πτυχών της κατάστασης του ασθενούς ταυτόχρονα, γεγονός που καθιστά δυνατή τη θεραπεία του ασθενούς σε μία μόνο φάση. Αυτή η μέθοδος της ταυτόχρονα διαμορφωμένης επιταχυνόμενης ακτινοθεραπείας, γνωστή και ως SMART (simultaneous modulated accelerator radiation therapy), μπορεί να αυξήσει τη δόση που χορηγείται στον όγκο, μειώνοντας ταυτόχρονα το συνολικό χρόνο λήψης της θεραπείας.

Για τους σκοπούς της χορήγησης της IMRT, έχει αναπτυχθεί μια ποικιλία διαφορετικών μεθόδων. Οι πολλαπλών φύλλων συμβολιστές χρησιμοποιούνται στις τμηματικές και δυναμικές τεχνικές IMRT, οι οποίες είναι οι δύο πιο συνηθισμένοι τύποι IMRT (MLC: multilift collimator). Το 1948 αναπτύχθηκε το πρώτο σύστημα MLC για την παροχή δυναμικής σύμμορφης θεραπείας. Σήμερα, όλοι οι σύγχρονοι γραμμικοί επιταχυντές απαιτείται να διαθέτουν αυτό το σύστημα ως βασικό χαρακτηριστικό. Αποτελείται από φύλλα από βολφράμιο που μπορούν να μετακινούνται και να αποκλείουν ένα μέρος του πεδίου ακτινοβολίας. Τα φύλλα έχουν συνήθως πλάτος μεταξύ 5 και 10 χιλιοστών και είναι τοποθετημένα σε

αντίθετα ζεύγη. Στη συνέχεια, είναι σε θέση να τοποθετηθούν υπό τον έλεγχο υπολογιστή για να δημιουργήσουν ένα ακανόνιστο πεδίο που προσαρμόζεται στο σχήμα του όγκου και θωρακίζει τους φυσιολογικούς ιστούς. Χρησιμοποιείται στη διαδικασία της σύμμορφης ακτινοθεραπείας

### ***3.2 Απεικονιστικά Καθοδηγούμενη Ακτινοθεραπεία (Image Guided Radiotherapy, IGRT)***

Η ακτινοθεραπεία καθοδηγούμενη από εικόνα, γνωστή και ως IGRT, αποτελείται από μια μεγάλη ποικιλία σημαντικών εξελίξεων που έγιναν για να επιλυθούν ορισμένα από τα προβλήματα που προκαλούνταν από τις δια- και ενδο-κλασματικές ανατομικές παραλλαγές. Ο στόχος της ακτινοθεραπείας με καθοδήγηση εικόνας ή IGRT είναι η παροχή μιας θεραπείας ακτινοβολίας ακριβώς όπως αυτή σχεδιάστηκε με τη χρήση μιας εικόνας που αποκτήθηκε υπό συνθήκες που προσομοιώνουν τη θεραπεία. Αυτή η εικόνα προσομοίωσης δημιουργεί ένα σημείο αναφοράς της τρισδιάστατης ανατομίας του ασθενούς (με την πιθανή συμπερίληψη πληροφοριών για την αναπνευστική κίνηση του όγκου) για τον σχεδιασμό της θεραπείας βάσει εικόνας καθώς και για την καθοδηγούμενη από την εικόνα παροχή θεραπείας. Ο σχεδιασμός θεραπείας βάσει εικόνας επιτρέπει ακριβέστερη και αποτελεσματικότερη παροχή θεραπείας. Η πρώτη μέθοδος, η οποία χρησιμοποιείται για τον δοσιμετρικό σχεδιασμό, ακολουθεί την ακριβή τρισδιάστατη ανατομία του όγκου καθώς και των φυσιολογικών ιστών, ενώ η δεύτερη μέθοδος επικεντρώνεται κυρίως στην ευθυγράμμιση του όγκου σε σχέση με την εικόνα αναφοράς και τις καθημερινές εικόνες που λαμβάνονται στη μονάδα θεραπείας πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ως αποτέλεσμα αυτών των διακυμάνσεων στη θέση του όγκου κατά τη διάρκεια της καθοδηγούμενης με εικόνα διαδικασίας.

Στο σημερινό επίπεδο της τεχνολογίας του σχεδιασμού και της χορήγησης ακτινοθεραπείας, το οποίο βασίζεται στη χρήση εικόνων αξονικής τομογραφίας, PET και μαγνητικής τομογραφίας που λαμβάνονται πριν από την πορεία των θεραπειών, θεωρείται σιωπηρά ότι η ανατομία του ασθενούς που διακρίνεται από την αρχική απεικόνιση παραμένει στατική καθ' όλη τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας. Η υπόθεση αυτή γίνεται επειδή βασίζεται στη χρήση εικόνων αξονικής τομογραφίας, PET και

μαγνητικής τομογραφίας που αποκτήθηκαν πριν από την πορεία των θεραπειών. Αυτό εκθέτει σημαντικούς όγκους φυσιολογικών ιστών στην ακτινοβολία, πράγμα που δεν είναι επιθυμητό. Λόγω του αυξημένου κινδύνου τοξικότητας των φυσιολογικών ιστών, η χρήση μεγάλων περιθωρίων περιορίζει τη δυνατότητα ασφαλούς χορήγησης υψηλότερων δόσεων για τον όγκο. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα για την υποκλασματική στερεοτακτική ακτινοθεραπεία σώματος (SBRT), στην οποία η υψηλή δόση ανά κλάσμα υπερβαίνει την ικανότητα του φυσιολογικού ιστού για υποθανάτια βλάβη. Επιπλέον, το περιθώριο που απαιτείται για ορισμένους ασθενείς που παρουσιάζουν μεγάλες μεταβολές στόχου μπορεί να υπερβαίνει το περιθώριο που βασίζεται στον πληθυσμό, γεγονός που θα μπορούσε δυνητικά να οδηγήσει σε οριακές αστοχίες. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα όταν χρησιμοποιούνται εξαιρετικά σύμμορφες μέθοδοι, η ακτινοθεραπεία διαμορφωμένης έντασης (IMRT), η ογκομετρικά διαμορφωμένη θεραπεία τόξου (VMAT) και η θεραπεία πρωτονίων.

Η απεικόνιση σε δύο διαστάσεις, γνωστή και ως ακτινογραφική προβολή, γίνεται αρχικά στον εξομοιωτή (simulator) συνήθως με σκοπό τη σωστή τοποθέτηση του ασθενούς σε σχέση με τις δέσμες ακτινοβολίας. Η μορφή ακτινογραφικής απεικόνισης που είναι γνωστή ως ηλεκτρονική απεικόνιση πύλης (EPI) μεγάλης τάσης (MV) είναι αυτή που χρησιμοποιείται συχνότερα.

Για την επαλήθευση της εγκατάστασης ενός ασθενούς, δηλαδή της θέσης της σκελετικής ανατομίας του, η MV απεικόνιση χρησιμοποιεί ακτίνες-χ θεραπείας και έναν απεικονιστή επίπεδης οθόνης άμορφου πυριτίου (a-Si). Άλλες εφαρμογές της MV απεικόνισης περιλαμβάνουν τον έλεγχο των ανοιγμάτων της θεραπευτικής δέσμης πριν από τη θεραπεία και την εκτέλεση in vivo δοσιμετρίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Ως αποτέλεσμα του γεγονότος ότι για την επαλήθευση χρησιμοποιείται η ίδια δέσμη ακτίνων X MV θεραπείας, παρέχει άμεση επαλήθευση της παροχής θεραπείας εντός του πεδίου. Ως αποτέλεσμα, χρησιμεύει ως "χρυσό πρότυπο" για την επικύρωση νέων τεχνικών IGRT. Ο ασθενής θα λάβει υψηλότερη δόση ακτινοβολίας από τη διαδικασία (συνήθως μεταξύ 1 και 5 cGy) και η ποιότητα της εικόνας θα είναι χαμηλότερη ως αποτέλεσμα της μεγάλης συμβολής της σκέδασης Compton από τις υψηλότερες ενέργειες ακτίνων X. Αυτά είναι δύο από τα μειονεκτήματα της MV απεικόνισης. Πρόσφατα, έχουν γίνει διαθέσιμες in-line κάμερες γάμμα χαμηλής

ενέργειας με στόχο χαμηλού ατομικού αριθμού ( $Z$ ) (για παράδειγμα, άνθρακα) που δεν απαιτούν φίλτρο εξομάλυνσης της δέσμης. Αυτές οι κάμερες παράγουν εικόνες πύλης με βελτιωμένη αντίθεση μαλακών ιστών, ενώ ταυτόχρονα μειώνουν τη δόση απεικόνισης.

Η απεικόνιση με kilovoltage (kV) σε δύο διαστάσεις τυπικά εμπίπτει σε μία από τις δύο μεγάλες κατηγορίες. Η IGRT κάνει συχνά χρήση και των δύο. Ο πρώτος τύπος είναι ένα σύστημα απεικόνισης kV που είναι τοποθετημένο σε ένα γραμμικό επιταχυντή (linac) και είναι ορθογώνιο προς τη δέσμη ακτίνων X MV που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία. Τόσο η πηγή ακτίνων X όσο και ο απεικονιστής επίπεδης οθόνης είναι τοποθετημένοι σε βραχίονες που μπορούν να ανασυρθούν. Η απεικόνιση με ακτίνες X σε τάση χιλιοστού παρέχει εικόνες σχεδόν διαγνωστικής ποιότητας. Τα ορθογώνια ζεύγη εικόνων που αντιστοιχίζονται με ψηφιακά ανακατασκευασμένες ακτινογραφίες (DRR) που προέρχονται από την αξονική τομογραφία σχεδιασμού χρησιμοποιούνται συνήθως για τον προσδιορισμό της διόρθωσης της θέσης του ασθενούς όταν χρησιμοποιείται είτε η απεικόνιση kV είτε η απεικόνιση MV. Το δεύτερο είδος συστημάτων απεικόνισης kV είναι αυτά που τοποθετούνται στην οροφή.

Αυτά τα συστήματα είναι ικανά να παράγουν ένα λοξό ορθογώνιο ζεύγος εικόνων για στερεοσκοπική απεικόνιση σε ένα ευρύ φάσμα γωνιών της τράπεζας θεραπείας. Η πλειονότητα των συστημάτων ακτινογραφικής απεικόνισης με ακτίνες X kV είναι εξοπλισμένα με μια λειτουργία φθοριοσκοπικής απεικόνισης που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την παρατήρηση της κίνησης της εσωτερικής ανατομίας ή των σημείων αναφοράς που έχουν εμφυτευθεί.

### ***3.3 Ογκομετρική διαμορφωμένη ακτινοθεραπεία τόξου (VMAT)***

Το 1995, οι Yu et al. δημοσίευσαν την πρώτη περιγραφή της VMAT, η οποία εκείνη την εποχή θεωρήθηκε συγκρίσιμη με την IMRT.

Η ακτινοθεραπεία μπορεί να χορηγηθεί με τη χρήση ενός συμβολόμετρου πολλαπλών φύλλων (MLC), το οποίο μπορεί να αλλάξει δυναμικά το σχήμα του πεδίου θεραπείας καθώς η πύλη περιστρέφεται γύρω από τον ασθενή. Ενώ η step-and-shoot IMRT

διατηρεί τον ρυθμό δόσης σταθερό καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας, η ογκομετρική θεραπεία διαμορφωμένου τόξου (VMAT) έχει τη δυνατότητα να μεταβάλλει τον ρυθμό δόσης, γεγονός που της δίνει τη δυνατότητα να μεταβάλλει την ένταση της δέσμης. Σύμφωνα με την εξήγηση των Bortfeld και Webb, η VMAT έχει το σαφές πλεονέκτημα ότι μπορεί να χορηγήσει ολόκληρη τη θεραπεία με μία μόνο περιστροφή του gantry. Ως αποτέλεσμα, έχει τη δυνατότητα να είναι πιο εύχρηστη από την IMRT. Σε σύγκριση με τις θεραπείες 3DCRT και IMRT, πολλοί συγγραφείς έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι η VMAT έχει υπερ-πρώτη αποδοτικότητα χορήγησης, απαιτώντας λιγότερες MU για την επίτευξη ισοδύναμου επιπέδου δοσιμετρικής ποιότητας.

Στην ιατρική βιβλιογραφία, έχει συζητηθεί το ερώτημα κατά πόσον η VMAT με μία μόνο περιστροφή είναι συγκρίσιμη με την IMRT σταθερού πεδίου στη θεραπεία όγκων-στόχων πολύπλοκου σχήματος στη γυναικολογία. Ο Stielor και οι συνεργάτες του απέδειξαν ότι η VMAT ήταν ανώτερη από την step-and-shoot-IMRT όσον αφορά την παραγωγή σχεδίων θεραπείας με υψηλή συμμόρφωση και ομοιογένεια κατά τη θεραπεία σύνθετων όγκων θεραπείας με μονήρη κύρτωση που σχετίζονται με καρκίνους του πρωκτού. Θα ήταν ωφέλιμο να διερευνηθεί κατά πόσον η VMAT θα μπορούσε να έχει θετικό αντίκτυπο στη θεραπεία γυναικολογικών καρκίνων, επειδή ο όγκος-στόχος σχεδιασμού (PTV) για αυτούς τους καρκίνους είναι συγκρίσιμος με αυτόν των καρκίνων του πρωκτού. Οι Cozzi et al. διεξήγαγαν μια μελέτη σχεδιασμού στην οποία συνέκριναν την αποτελεσματικότητα της VMAT και της IMRT με πέντε πεδία σταθερής θέσης στη θεραπεία ασθενών που πάσχουν από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Τα ευρήματά τους έδειξαν κάλυψη που ήταν συγκρίσιμη με τον όγκο tar-get, ενώ τα σχέδια VMAT παρήγαγαν κάλυψη που ήταν πιο συμμορφούμενη και ομοιογενής. Σε σύγκριση με την IMRT, οι δόσεις που χορηγήθηκαν στο OAR βελτιώθηκαν και υπήρξε μείωση κατά μέσο όρο 12 ποσοστιαίων μονάδων στην ολοκληρωμένη δόση.

### ***3.4 Τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία (3D Conformal Radiotherapy, 3DCRT)***

Η τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία, που αναφέρεται επίσης ως 3D-CRT, έχει γίνει διαθέσιμη σε κλινικές ρυθμίσεις κατά τη διάρκεια της τελευταίας 30 ετίας! Είναι η πρώτη σύμμορφη τεχνική μετά την 2D θεραπεία και για την εποχή της αποτέλεσε επανάσταση. Φυσικά δεν έχει την δυνατότητα να κάνει διαμόρφωση δέσμης και η επιβάρυνση γειτο-νικών δομών είναι αρκετή. Έχει τη δυνατότητα να εξατομικεύει τις επιφάνειες ισοδυνάμων και στις τρεις διαστάσεις με τέτοιο τρόπο ώστε να αντιστοιχούν στο σχήμα του όγκου (γνωστό και ως όγκος-στόχος σχεδιασμού ή PTV). Αυτό μπορεί είτε να μεγιστοποιήσει το θεραπευτικό κέρδος αυξάνοντας τη δόση που χορηγείται στον όγκο, διατηρώντας παράλληλα το ίδιο επίπεδο επιβάρυνσης με "σταθμισμένη κατά όγκο" δόση που παρέχεται στον φυσιολογικό ιστό, είτε να ελαχιστοποιήσει την ποσότητα του φυσιολογικού ιστού που ακτινοβολείται, διατηρώντας παράλληλα το ίδιο επίπεδο δόσης-στόχου. Με κάθε τρόπο, το θεραπευτικό κέρδος μπορεί να μεγιστοποιηθεί. Υπάρχει σημαντική εμπειρία από τη χρήση της 3D-CRT για τη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη, αλλά η χρήση της μεθόδου στον καρκίνο του προστάτη περιορίζεται κυρίως σε μετεγχειρητικές περιπτώσεις

Οι δόσεις ακτινοβολίας που απαιτούνται για τον έλεγχο του όγκου στον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου είναι συχνά σημαντικά υψηλότερες από τη μέγιστη επιτρεπόμενη έκθεση των ευαίσθητων στην ακτινοβολία δομών, όπως ο νωτιαίος μυελός, τα οπτικά νεύρα ή οι σιελογόνοι αδένες. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι οι δομές αυτές είναι πιο ευαίσθητες στις επιδράσεις της ακτινοβολίας από ό,τι άλλα μέρη του σώματος. Κάτι τέτοιο συμβαίνει αρκετά συχνά.

Η διαδικασία χορήγησης ακτινοβολίας σε τρισδιάστατο όγκο με τη βοήθεια των κατάλληλων απεικονιστικών μελετών και του λογισμικού υπολογιστή αναφέρεται ως "τρειςδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία", συντομογραφία "3D-CRT".

Η ανάπτυξη πιο προηγμένων απεικονιστικών μεθόδων, όπως η ελικοειδής αξονική τομογραφία, σε συνδυασμό με πιο προηγμένο λογισμικό σχεδιασμού της θεραπείας για την 3D-CRT επιτρέπει την ακριβέστερη χορήγηση ακτινοβολίας στον προστάτη με την καλύτερη οριοθέτηση και ακινητοποίηση του αδένου. Αυτό είναι ένα από τα οφέλη της ανάπτυξης αυτών των απεικονιστικών μεθόδων και του λογισμικού. Η διαδικασία αυτή χρησιμοποιείται ως θεραπεία για τον καρκίνο του προστάτη. Ως συνέπεια αυτού, τα περιθώρια θεραπείας μειώνονται και ο όγκος του φυσιολογικού ιστού που εκτίθεται σε δόση ακτινοβολίας που είναι κλινικά σημαντική μειώνεται στο μέγιστο δυνατό βαθμό.

Όταν πρόκειται για τη θεραπεία της συμπτωματικής μεταστατικής νόσου των οστών, η συναίνεση μεταξύ των ιατρών είναι ότι η τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία, γνωστή και ως 3D-CRT, αποτελεί το χρυσό πρότυπο.

Παρά τα αποτελέσματα αυτά, ορισμένοι ασθενείς (περίπου σαράντα τοις εκατό) μπορεί να εμφανίσουν εντατικοποίηση του πόνου στην αρχή της ακτινοβολίας λόγω οίδηματος που προκαλείται από τη συμπίεση υγιούς νευρικού ιστού. Αυτό μπορεί να συμβαίνει επειδή το οίδημα προκαλεί αύξηση της πίεσης στα νεύρα. Η εμφάνιση αυτού του φαινομένου, το οποίο αναφέρεται ως έξαρση, είναι πιο συχνή σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με υψηλές δόσεις ανά κλάσμα και εκτεταμένες βλάβες. Από την άλλη πλευρά, οι εξάρσεις δεν αποτελούν αξιόπιστους δείκτες για το πώς θα αντιδράσει ένας ασθενής στην ακτινοβολία.

Η παρουσία σταθερής σπονδυλικής στήλης, επίσης γνωστή ως ιστολογία της νόσου, η συμπίεση σε πολλά επίπεδα, η χειρουργική αντένδειξη ή η μετεγχειρητική επέμβαση ή η αποσυμπιεστική χειρουργική είναι μερικές από τις ενδείξεις ότι η ακτινοβολία θα πρέπει να εξετάζεται ως η πρώτη θεραπευτική επιλογή. Ανάλογα με την Κλινική κατάσταση του ασθενούς και το προσδόκιμο επιβίωσης, η συμβατική ακτινοθεραπεία με μία μόνο δόση ή συμβατικές κλασματοποιήσεις επιτυγχάνει τοπικό έλεγχο στο 60%-92% των περιπτώσεων, πλήρη ανταπόκριση (CR) στο 30%-80% των περιπτώσεων και λειτουργική βελτίωση στο 40%-60% των περιπτώσεων. Το τυπικό χρονικό διάστημα για μια ανταπόκριση είναι τέσσερις εβδομάδες.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 Συμπεράσματα**

Προκειμένου να επιτευχθούν καλύτερα αποτελέσματα μακροχρόνιου βιοχημικού ελέγχου, είναι απαραίτητα υψηλότερα επίπεδα δόσεων ακτινοβολίας. Το πλεονέκτημα αυτό παρατηρήθηκε για όλες τις ομάδες κινδύνου. Φαίνεται ότι απαιτούνται δόσεις 75,6 Gy ως ελάχιστο όριο για τους ασθενείς χαμηλού κινδύνου, ενώ για τους ασθενείς υψηλότερου κινδύνου, δόσεις 81 Gy συσχετίστηκαν με ανώτερο αποτέλεσμα PSA-RFS. Με τις τρέχουσες προσεγγίσεις καθοδηγούμενες από την εικόνα, τις σχολαστικές τεχνικές σχεδιασμού της θεραπείας και την προσοχή στους περιορισμούς της δόσης του φυσιολογικού ιστού, οι μακροπρόθεσμες τοξικότητες στους ασθενείς ήταν χαμηλές, όπως έχουμε ήδη αναφέρει. Η ακτινοβολία υψηλής δόσης μπορεί να πραγματοποιηθεί με ασφάλεια με την IMRT. Οι ασθενείς με νόσο ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου επωφελήθηκαν από τη χρήση ADT (αντι ανδρογονική θεραπεία) μικρής διάρκειας σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία, η οποία οδήγησε σε βελτίωση της μακροπρόθεσμης PSA-RFS τους. Αναγνωρίζουμε ότι οι μεγαλύτερες περιόδους ADT σε ασθενείς υψηλότερου κινδύνου είναι σημαντικές βάσει τυχαιοποιημένων μελετών και αναγνωρίζουμε ότι στο πλαίσιο της κλιμάκωσης της δόσης μπορεί να παρατηρηθούν ακόμη καλύτερα αποτελέσματα από αυτά που έχουν δημοσιευθεί σε αυτές τις μελέτες με ακτινοβολία χαμηλής δόσης. Μας ενθαρρύνουν τα ευρήματα μιας –μελέτης, τα οποία έδειξαν ότι οι υψηλότερες δόσεις ακτινοβολίας σχετίζονται επίσης με μείωση των απομακρυσμένων μεταστάσεων. Τα ευρήματα αυτά αναδεικνύουν τη γνωστή συσχέτιση μεταξύ των αποτελεσμάτων της τοπικής μεταστατικής νόσου και εκείνων της απομακρυσμένης μεταστατικής νόσου, παρατήρηση που είχαμε επισημάνει προηγουμένως.



## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ**

### ***Ελληνόγλωσσες***

### ***Ξενόγλωσσες***

1. Eroschenko, V. and Fiore, M. (2008). DiFiore's Atlas of Histology with Functional Correlations. 11th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, pp.428 - 431.
2. Netter, F. (2014). Atlas of Human Anatomy. 6th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier, pp.361, 362, 374, 381, 386, 394.
3. Sinnatamby, C. and Last, R. (2011). Last's Anatomy. 12th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone/Elsevier, pp.293, 294, 299-300.
4. Standring, S., Borley, N. and Gray, H. (2008). Gray's Anatomy. 40th ed. [Edinburgh]: Churchill Livingstone/Elsevier, pp.1257 - 1258.
5. Hoffman RH. Screening for prostate cancer. UpToDate. 2019. Accessed at <https://www.uptodate.com/contents/screening-for-prostate-cancer>.
6. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer Early Detection. Version 1.2019. Accessed at [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate\\_detection.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate_detection.pdf)
7. National Cancer Institute. Physician Data Query (PDQ). Prostate Cancer Screening. 2019. Accessed at <https://www.cancer.gov/types/prostate/hp/prostate-screening-pdq>
9. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate cancer mortality: Results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)

### ***Διαδικτυακές***

<https://teachmeanatomy.info/pelvis/the-male-reproductive-system/prostate-gland/>

<https://www.webmd.com/men/picture-of-the-prostate>

<https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/the-prostate-gland>

<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/prostate-cancer/symptoms-causes/syc-20353087>

