



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



**ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**Διευθυντής: Καθηγητής κ. ΤΖΩΡΤΖΗΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ**

**Διδακτορική Διατριβή**

**Μεταβολές στον προστάτη αδένα από τη δράση του Serenoa Repens**

υπό

**ΣΑΜΑΡΙΝΑ ΜΙΧΑΗΛ**

**ΟΥΡΟΛΟΓΟΥ**

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2019

© 2019 ΣΑΜΑΡΙΝΑΣ ΜΙΧΑΗΛ

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 202, παράγραφος 2 του Ν.5343/1932).

**Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής** (9<sup>η</sup>/13-02-2019 ΓΣΕΣ):

- 1<sup>ος</sup> Εξεταστής (Επιβλέπων)**      **Γκράβας Σταύρος**  
Καθηγητής Ουρολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου  
Θεσσαλίας
- 2<sup>ος</sup> Εξεταστής**      **Κουκούλης Γεώργιος**  
Καθηγητής Παθολογικής Ανατομικής Ιατρικής Σχολής  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- 3<sup>ος</sup> Εξεταστής**      **Μελέκος Μιχαήλ**  
Ομότιμος Καθηγητής Ουρολογίας Ιατρικής Σχολής  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- 4<sup>ος</sup> Εξεταστής**      **Τζοβάρης Γεώργιος**  
Καθηγητής Γενικής Χειρουργικής Ιατρικής Σχολής  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- 5<sup>ος</sup> Εξεταστής**      **Τζώρτζης Βασίλειος**  
Καθηγητής Ουρολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου  
Θεσσαλίας
- 6<sup>ος</sup> Εξεταστής**      **Καρατζάς Αναστάσιος**  
Επίκουρος Καθηγητής Ουρολογίας Ιατρικής Σχολής  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- 7<sup>ος</sup> Εξεταστής**      **Μπαλογιάννης Ιωάννης**  
Επίκουρος Καθηγητής Γενικής Χειρουργικής Ιατρικής Σχολής  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Είναι αυτονόητο ότι για να έρθει εις πέρας ένα ερευνητικό έργο, δεν αρκεί η προσπάθεια ενός μόνο ανθρώπου, αλλά η συμμετοχή μιας ολόκληρης ομάδας συνεργατών. Θα ήταν, ίσως, η πιο σημαντική παράλειψη τούτου του πονήματος εάν δεν ευχαριστούσα όλους εκείνους που με τον τρόπο τους συνέβαλαν στην ολοκλήρωση αυτής της διδακτορικής διατριβής.

Αναλυτικότερα, ευχαριστώ θερμά:

- Τον Καθηγητή Ουρολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας **κ. Σταύρο Γκράβα**, ο οποίος ήταν και ο εμπνευστής του θέματος αυτής της εργασίας και ο επιβλέπων της εκπόνησής της. Ο **κ. Γκράβας** αποτελεί πρότυπο Πανεπιστημιακού Δασκάλου για μένα, καθώς μου μετέδωσε την πλήρη γνώση του στο αντικείμενο της έρευνάς μου, ενώ δε σταμάτησε να με καθοδηγεί και να με ενθαρρύνει σε όλα τα βήματα αυτής της εκπόνησης. Θεωρώ, ότι μετά από την τόσο δημιουργική συνεργασία μαζί του, η αντίληψή μου για τη διαχείριση της επιστήμης άλλαξε ριζικά.
- Τον **κ. Κουκούλη Γεώργιο**, Καθηγητή Παθολογικής Ανατομικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, ο οποίος αφιέρωσε τον πολύτιμο χρόνο του στην ολοκλήρωση της διατριβής μου, ενώ παράλληλα μου προσέφερε πρόσβαση σ' ένα γνωσιακό χώρο αρκετά μακρινό από το βασικό επιστημονικό μου πεδίο.
- Τον Ομότιμο Καθηγητή Ουρολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας **κ. Μελέκο Μιχαήλ**, ο οποίος μου μετέφερε τη σοφία του πάνω στην Ουρολογία, ενώ παράλληλα συνεισέφερε τα μέγιστα, ώστε να ανδρωθώ επιστημονικά.
- Τα υπόλοιπα μέλη της Επταμελούς Επιτροπής Αξιολόγησης της διατριβής μου, **κ. Τζοβάρα, Τζώρτζη, Καρατζά και Μπαλογιάννη**, οι οποίοι αποδέχτηκαν την πρόσκλησή μου και αφιέρωσαν το χρόνο τους για την αξιολόγηση της εργασίας μου.

- Την Παθολογοανατόμο **κ. Ζαχαρούλη Κωνσταντίνα**, χωρίς τη συνδρομή της οποίας η έρευνα αυτή δε θα είχε ολοκληρωθεί.

- Όλους τους συναδέλφους μου από την **Ουρολογική Κλινική του ΠΓΝ Λάρισας**, οι οποίοι με βοήθησαν δίνοντάς μου το χώρο και το χρόνο για να εργαστώ πάνω στην εκπόνηση της εργασίας αυτής, ενώ παράλληλα με διευκόλυναν να συγκεντρώσω ασθενείς για τη μελέτη μου.

Σαμαρίνας Μιχαήλ

## ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

Ο κ. Σαμαρίνας Μιχαήλ γεννήθηκε στη Λάρισα το 1978. Σπούδασε Ιατρική στο Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, από όπου αποφοίτησε το 2004. Εν συνεχεία, εκπλήρωσε την υποχρεωτική υπηρεσία υπαίθρου και εργάστηκε ως ειδικευόμενος ιατρός Γενικής Χειρουργικής στο Καραμανδάνειο Νοσοκομείο Παίδων Πατρών. Το 2010 ξεκίνησε το ειδικό κομμάτι της ειδικότητας της Ουρολογίας στο Γ.Ν. Λάρισας, την οποία και ολοκλήρωσε στο Πανεπιστημιακό Γ.Ν. Λάρισας το 2015. Εν συνεχεία, έλαβε την υποτροφία της International Continence Society και εκπαιδεύτηκε στη Λειτουργική Ουρολογία και Νευρο-ουρολογία ως fellow στο Functional Urology Department του Universitair Ziekenhuis Gent, Belgium. Από τα μέσα έως το τέλος του 2016 διετέλεσε Ακαδημαϊκός Υπότροφος της Ουρολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Έπειτα και ως τώρα εργάζεται ως Επιμελητής Β' στην Ουρολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας. Παράλληλα, είναι Επιστημονικός Συνεργάτης της Β' Πανεπιστημιακής Ουρολογικής Κλινικής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης. Διαθέτει σημαντικό επιστημονικό έργο με 20 διεθνείς δημοσιεύσεις και ανελλιπή ενεργό παρουσία σε εγχώρια και διεθνή συνέδρια.

# **Μεταβολές στον προστάτη αδένα από τη δράση του *Serenoa Repens***

**ΣΑΜΑΡΙΝΑΣ ΜΙΧΑΗΛ**

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2019

## **ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

1. **Γκράβας Σταύρος** Καθηγητής Ουρολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (**Επιβλέπων**)
2. **Κουκούλης Γεώργιος** Καθηγητής Παθολογικής Ανατομικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
3. **Μελέκος Μιχαήλ** Ομότιμος Καθηγητής Ουρολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Σκοπός:** Σκοπός της μελέτης είναι να εκτιμηθεί η επίδραση του εξανικίου παραγώγου του *Serenoa Repens* (HESr) στην προστατική φλεγμονή σε ασθενείς με διαγνωσμένη φλεγμονή στον προστάτη.

**Υλικό και Μέθοδος:** Οι ασθενείς με χρόνια προστατική φλεγμονή διαγνωσμένη με διορθική βιοψία προστάτη τυχαιοποιήθηκαν είτε λαμβάνοντας HESr (320 mg/day), είτε καμία θεραπεία. Μια δεύτερη βιοψία πραγματοποιήθηκε έξι μήνες αργότερα, σύμφωνα με την καθιερωμένη κλινική πρακτική. Η φλεγμονή εκτιμήθηκε με βάση το Iqani's score και ανοσοϊστοχημικές χρώσεις, χρησιμοποιώντας τα CD3, CD4 και CD8 (για τα T -λεμφοκύτταρα), CD20 (για τα B -λεμφοκύτταρα) και CD163 (για τα μακροφάγα) αντισώματα.

**Αποτελέσματα:** Συνολικά 97 ασθενείς επιλέχθηκαν για ανάλυση. Στην ομάδα του HESr ο μέσος βαθμός φλεγμονής και επιθετικότητας μειώθηκε σημαντικά από 1,55 και 1,55 στο baseline σε 0,79 ( $p=0,001$ ) και 0,87 ( $p=0,001$ ), στη δεύτερη βιοψία αντίστοιχα. Στην ομάδα ελέγχου ο μέσος βαθμός της φλεγμονής ήταν 1,44 στην πρώτη βιοψία και 1,23 στη δεύτερη. Ο μέσος βαθμός επιθετικότητας ήταν 1,09 και 0,89 αντίστοιχα. Δεν αναδείχτηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά ( $p=0,09$  και  $p=0,74$ ). Η μέση μείωση σε όλα τα scores της φλεγμονής ήταν στατιστικά υψηλότερη στους ασθενείς με HESr, συγκρινόμενη με την ομάδα ελέγχου. Η ανοσοϊστοχημική χρώση έδειξε σημαντικές αλλαγές στην έκφραση των υπό ανάλυση αντισωμάτων για τους ασθενείς με HESr, συγκριτικά με την πρώτη βιοψία. Στην ομάδα ελέγχου δε βρέθηκε καμία σημαντική διαφορά κατά τη δεύτερη βιοψία. Η μεταβολή στην έκφραση κάθε αντισώματος στην ομάδα του HESr ήταν στατιστικά σημαντική σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.



**Συμπεράσματα:** Το HESr φαίνεται ότι μειώνει την προστατική φλεγμονή στο επίπεδο των ιστολογικών και ανοσοϊστοχημικών παραμέτρων, σ' αυτή τη συγκεκριμένη ομάδα πληθυσμού.

## ABSTRACT

**Purpose:** To evaluate the effect of hexanic extract of *Serenoa repens* (HESr) on prostatic inflammation in patients with diagnosed prostatic inflammation.

**Methods:** Patients with prostatic inflammation histologically confirmed by TRUS prostatic biopsy were randomized either to receive HESr (320 mg/day) or no treatment. A second biopsy was performed 6 months later according to standard clinical practice. Inflammation was assessed by the Irani's score and immunohistochemical staining using the CD3, CD4 and CD8 (for T-leucocytes), CD20 (for B-leucocytes) and CD163 (for macrophages) antibodies.

**Results:** Overall 97 patients were eligible for analysis. In the HESr group the mean inflammation grading and aggressiveness grading score significantly decreased from 1.55 and 1.55 at baseline to 0.79 ( $p = 0.001$ ) and 0.87 ( $p = 0.001$ ) at the second biopsy, respectively. In the control group the mean inflammation grading score was 1.44 at first biopsy and 1.23 at the second biopsy. The mean aggressiveness gradings core was 1.09 and 0.89, respectively. No statistical significance was found ( $p = 0.09$  and  $p = 0.74$ ). The mean decrease in all inflammation scores was statistically higher in the HESr patients compared to controls. The immunohistochemical staining showed a significant change in the expression of the analyzed antibodies for the HESr patients compared to the first biopsy. In the non-treatment group, no significant difference was found at the second biopsy. The change in expression of each antibody in the HESr group was statistical significant compared to control.

**Conclusions:** HESr seems to reduce prostatic inflammation in terms of histological and immunohistochemical parameters in this specific patients' population.

## Πίνακας περιεχομένων

<b>ΕΝΟΤΗΤΑ Α. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	σελ. 12
Κεφάλαιο 1α. Εισαγωγή	σελ. 12
Κεφάλαιο 1β. Το αντικείμενο και ο σκοπός της μελέτης	σελ. 13
Κεφάλαιο 2. Φυσιολογική ιστολογία του προστάτη αδένα	σελ. 15
Κεφάλαιο 3. Η συσχέτιση της φλεγμονής του προστάτη με την ΚΥΠ	σελ. 16
Κεφάλαιο 3α. Παθολογική φυσιολογία	σελ.16
Κεφάλαιο 3β. Το ανοσοϊστοχημικό πρότυπο της ΚΥΠ	σελ. 17
Κεφάλαιο 3γ. Το φλεγμονώδες πρότυπο της ΚΥΠ	σελ. 19
Κεφάλαιο 3δ. Η προέλευση της χρόνιας φλεγμονής στον προστάτη	σελ. 19
Κεφάλαιο 3ε. Ο ρόλος των κυτοκινών της φλεγμονής	σελ. 22
Κεφάλαιο 3στ. Η χρόνια φλεγμονή και τα συμπτώματα από το κατώτερο ουροποιητικό	σελ. 24
Κεφάλαιο 3ζ. Ο ρόλος της φλεγμονής του προστάτη στη φυσική ιστορία των συμπτωμάτων της ΚΥΠ	σελ. 26
Κεφάλαιο 3η. Οι διαγνωστικές μέθοδοι για τη διάγνωση της χρόνιας προστατικής φλεγμονής	σελ. 32
Κεφάλαιο 3θ. Η σχέση της φλεγμονής του προστάτη αδένα και το μεταβολικού συνδρόμου	σελ. 40
<b>ΕΝΟΤΗΤΑ Β. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	σελ. 42
Κεφάλαιο 1α. Υλικό και μέθοδος	σελ. 42
Κεφάλαιο 1β. Τα καταληκτικά σημεία της μελέτης	σελ. 43
Κεφάλαιο 1γ. Η βιοψία του προστάτη αδένα	σελ. 44
Κεφάλαιο 1δ. Παθολογική ανατομική	σελ. 46
Κεφάλαιο 2. Αποτελέσματα	σελ. 48

Κεφάλαιο 2α. Πρωτεύον καταληκτικό σημείο	σελ. 48
Κεφάλαιο 2β. Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία	σελ. 50
Κεφάλαιο 3. Συζήτηση	σελ. 51
Κεφάλαιο 3α. Σχολιασμός των αποτελεσμάτων	σελ. 51
Κεφάλαιο 3β. Η επίδραση της φλεγμονής του προστάτη στη θεραπεία των συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό	σελ. 55
Κεφάλαιο 3β-1. Οι αλλαγές του τρόπου ζωής	σελ. 56
Κεφάλαιο 3β-2. Οι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5	σελ. 58
Κεφάλαιο 3β-3. Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα	σελ. 60
Κεφάλαιο 3β-4. Τα ανάλογα του υποδοχέα της βιταμίνης D3	σελ. 63
Κεφάλαιο 3β-5. Οι στατίνες	σελ. 64
Κεφάλαιο 3β-6. Ο ρόλος των φυτικών παραγώγων – Φυτοθεραπεία	σελ. 66
Κεφάλαιο 4. Συμπεράσματα	σελ. 70
<b>ΕΝΟΤΗΤΑ Γ. ΠΙΝΑΚΕΣ</b>	σελ. 74
<b>ΕΝΟΤΗΤΑ Δ. ΕΙΚΟΝΕΣ</b>	σελ. 80
<b>ΕΝΟΤΗΤΑ Ε. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ</b>	σελ. 82

## **A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **1α. ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Τα συμπτώματα από το κατώτερο ουροποιητικό είναι αρκετά συχνά μεταξύ των αντρών ηλικίας μεγαλύτερης των 45 ετών και χωρίζονται σε τρεις κύριες κατηγορίες. Αυτά που αφορούν την κατάσταση πλήρωσης της ουροδόχου κύστης, ονομάζονται συμπτώματα αποθήκευσης και είναι η ημερήσια συχνουρία, η νυκτουρία, η επιτακτικότητα και η ακράτεια. Εκείνα που αφορούν τη φάση της ούρησης και είναι η δυσκολία στην έναρξη της ούρησης, η ούρηση χαμηλής ροής, η διακοπτόμενη ούρηση, η σταγονοειδής ούρηση και η ούρηση διπλής ακτίνας. Τέλος, υπάρχουν και τα συμπτώματα που αφορούν τη φάση μετά την ούρηση και είναι το αίσθημα της ατελούς κένωσης της ουροδόχου κύστης και η απώλεια των ούρων μετά την ολοκλήρωση της ούρησης [1, 2]. Στους άντρες τα συμπτώματα από το κατώτερο ουροποιητικό συνήθως αποδίδονται σε απόφραξη, λόγω υποκυστικού κωλύματος (αποφρακτικής αιτιολογίας ούρησης), το οποίο είναι συνήθως αποτέλεσμα της απόφραξης που προκαλεί μια ενδεχόμενη υπερπλασία του προστάτη αδένου, η οποία συνεπάγεται αύξηση του μεγέθους του προστάτη, με αφετηρία μια ιστολογική κατάσταση, γνωστή και ως καλοήθης υπερπλασία του προστάτη (ΚΥΠ). Η αύξηση του μεγέθους του προστάτη αδένου σχετίζεται με την πρόοδο της ηλικίας και φαίνεται να είναι ανδρογόνο-εξαρτώμενη, ενώ σε επίπεδο ιστολογίας, όλη η διαδικασία πηγάζει από τον πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών κυττάρων και των καλοηθών κυττάρων του στρώματος. Παρόλα αυτά, εκτός από τις βασικές αυτές θεωρίες, υπάρχουν και άλλες μελέτες οι οποίες καταδεικνύουν τη συσχέτιση των συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό με άλλες καταστάσεις, που μπορούν να επιφέρουν δυσκολία στην ούρηση, όπως η μείωση της συσταλτικότητας του

εξωστήρα μυός της ουροδόχου κύστης, μεταβολές στον κυστικό αυχένα, καθώς και στις λείες μυϊκές ίνες του προστάτη. Αυτές οι καταστάσεις δεν είναι απόλυτα συνδεδεμένες με το μέγεθος του προστάτη αδένου [3]. Παρόλα αυτά, ο ρόλος της μεγέθυνσης του προστάτη αδένου και του υποκυστικού κωλύματος που αυτή προκαλεί, παραμένει πρωτεύοντας στην ανάπτυξη των συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό.

Επιπλέον, ακόμη πιο πρόσφατες έρευνες έχουν εστιάσει στο ρόλο που θα μπορούσε να ασκήσει η φλεγμονή του προστάτη στην αύξηση του μεγέθους του ίδιου του αδένου και συνεπώς στην ανάπτυξη των συμπτωμάτων, αλλά και στη φυσική ιστορία μιας τέτοιας κατάστασης. Πολλά θεωρητικά μοντέλα και υποθέσεις έχουν προταθεί για τη διαδικασία αυτής της παθογένεσης. Ακόμη περισσότερο, η συσχέτιση του μοντέλου της φλεγμονής με την πρόοδο της ΚΥΠ αποτελεί αντικείμενο της σύγχρονης έρευνας, μέσω της αποσαφήνισης των μοριακών και μεταβολικών μονοπατιών, τα οποία πιστεύεται ότι είναι υπεύθυνα για αυτή τη συσχέτιση.

Παρά το γεγονός, ότι όλες οι συνδετικές γέφυρες μεταξύ των συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό, της ΚΥΠ και της φλεγμονής του προστάτη αδένου δεν είναι ακόμη απόλυτα κατανοητές, φαίνεται ότι υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την αιτιολογική τους συσχέτιση και αλληλεπίδραση.

## **1β. ΤΟ ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΟ ΚΑΙ Ο ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

Κατά συνέπεια, λοιπόν, ο ρόλος της φλεγμονής του προστάτη αδένου στην ανάπτυξη της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη, αλλά και του προστατικού καρκίνου, έχει προσελκύσει το ενδιαφέρον πολλών ερευνητών τα τελευταία χρόνια [4, 5]. Η φλεγμονή στον προστάτη είναι αρκετά συχνό εύρημα των παθολογοανατομικών εξετάσεων, είτε αυτές προέρχονται από τη βιοψία του

προστάτη, είτε από προστατεκτομή. Μάλιστα, μία μελέτη ανέφερε την παρουσία χρόνιας φλεγμονής σε ποσοστό 43% του πλήθους των προστατικών βιοψιών, ενώ στη γνωστή κλινική μελέτη REDUCE, το ποσοστό των ανδρών με χρόνια φλεγμονή στον προστάτη, η οποία συνδυάστηκε με συμπτώματα από το κατώτερο ουροποιητικό λόγω ΚΥΠ, ανήλθε στο 77,4% [4, 6].

Η φλεγμονή του προστάτη μπορεί να αποτελέσει σημαντικό θεραπευτικό στόχο για τη διαχείριση και θεραπεία των συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό στους άντρες. Τα διαθέσιμα δεδομένα ως τώρα υποστηρίζουν τη δυναμική μιας τέτοιας έρευνας, ιδίως πάνω σε παράγοντες και δείκτες που αφορούν αυτή καθαυτή τη φλεγμονή, αλλά και σε αντίστοιχους παράγοντες που την αναστέλλουν. Σημαντικό ρόλο στη σύγχρονη έρευνα πάνω στη φλεγμονή του προστάτη, φαίνεται να έχει η ρύθμιση του φλεγμονώδους περιβάλλοντος του αδένα, με την τροποποίηση και βελτίωση της συμπεριφοράς όλων αυτών των ειδικών φλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών παραγόντων και δεικτών [7].

Το *Serenoa Repens* είναι το πιο ευρέως χρησιμοποιημένο φυτικό παράγωγο για τη θεραπεία των συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό στους άντρες. Πολλά διαφορετικά τέτοια φυτικά εκχυλίσματα ή παράγωγα είναι διαθέσιμα και έχουν κατά καιρούς χρησιμοποιηθεί για το σκοπό αυτό, αλλά το εξανικό λιπιδостερολικό παράγωγο του *Serenoa Repens* (HESr) είναι αυτό που έχει εκτενώς μελετηθεί και στη βασική έρευνα, αλλά και σε επίπεδο κλινικών μελετών. Ο προτεινόμενος μηχανισμός της δράσης του HESr συμπεριλαμβάνει τις αντιφλεγμονώδεις δράσεις και ιδιότητές του, την αντι-ανδρογονική του δραστηριότητα, καθώς επίσης και την ανασταλτική του επιρροή στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων [8]. Όσο αφορά, κυρίως, την αντιφλεγμονώδη του δράση, μελέτες *in vitro* και *in vivo* έχουν ήδη αποδείξει, ότι η επίδραση του HESr στον καταρράκτη του

αραχιδονικού οξέος επιτυγχάνεται με την αναστολή της παραγωγής των προσταγλαδινών και των μεταβολιτών της 5-λιποξυγενάσης του αραχιδονικού οξέος. Πιο συγκεκριμένα, το HESr φαίνεται ότι μπορεί και τροποποιεί τη φλεγμονώδη κατάσταση, μειώνοντας τη διήθηση των B -λεμφοκυττάρων, τα επίπεδα της ιντερλευκίνης 1b και του TNF-a, ενώ παράλληλα αυξάνει την έκφραση γονιδίων που σχετίζονται αρνητικά με τη φλεγμονή, μειώνοντας την έκφραση αυτών που την επάγουν. Επιπλέον, το HESr αναστέλλει τη διήθηση από λευκοκύτταρα στα αρχικά της κιάλας στάδια, κάτι το οποίο επιτυγχάνεται με την παρεμπόδιση της έλξης και προσκόλλησης των μονοκυττάρων και ιδίως των T-λεμφοκυττάρων [8, 9].

Παρόλα αυτά, υπάρχει έλλειψη συγκεκριμένων κλινικών μελετών, που να ερευνούν τη δράση του HESr στη φλεγμονή του προστάτη αδένου. Ως, τώρα, μόνο δύο μελέτες σε ασθενείς έχουν δείξει μείωση των δεικτών της φλεγμονής στον προστάτη, σε δείγματα ούρων και σε παθολογοανατομικά σκευάσματα προστατεκτομής [10, 11].

Το αντικείμενο της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι να αξιολογήσει την επίδραση του HESr στη φλεγμονή του προστάτη αδένου, σε ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με προστατική φλεγμονή μετά από διορθική βιοψία προστάτη, καθοδηγούμενη από υπέρηχο (TRUS guided). Η αξιολόγηση της επίδρασης αυτής είναι βασισμένη σε αποτελέσματα ιστολογικών και ανοσοϊστοχημικών εξετάσεων, εκτιμώντας τις μεταβολές αντίστοιχων παραγόντων και δεικτών.

## **2. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ ΑΔΕΝΑ**

Ο προστάτης αδένου περιλαμβάνει τρεις κύριες αδενικές ζώνες: την περιφερική ζώνη, την κεντρική ζώνη και τη μεταβατική ζώνη, οι οποίες διαφέρουν ιστολογικά και βιολογικά. Η κεντρική ζώνη είναι σχετικά ανθεκτική στην ανάπτυξη



αδενοκαρκινώματος και άλλων νοσημάτων, ενώ η μεταβατική ζώνη αποτελεί την κύρια περιοχή, από όπου αναπτύσσεται η υπερπλασία του προστάτη. Υπάρχουν επίσης και διάφορες μη αδενικές περιοχές, οι οποίες είναι συγκεντρωμένες στην πρόδρομη περιοχή του αδένου. Κάθε αδενική ζώνη έχει ιδιαίτερα αρχιτεκτονικά και στρωματικά χαρακτηριστικά. Σε όλες τις ζώνες, τόσο οι πόροι όσο και τα αδένια περιβάλλονται από αδενικό επιθήλιο. Σε κάθε μία από τις ζώνες αυτές, παρατηρείται και ένα στρώμα από βασικά κύτταρα, κάτω από το εκκριτικό επιθήλιο, καθώς και διάσπαρτα ενδοκρινικά – παρακρινικά κύτταρα. Συχνές παρεκκλίσεις από τη φυσιολογική ιστολογική δομή του προστάτη αποτελούν η μετα-φλεγμονώδης ατροφία, η υπερπλασία των βασικών κυττάρων, η καλοήθης οζώδης υπερπλασία, ή άτυπη αδενωματώδης υπερπλασία και η πορώδης δυσπλασία. Όλες οι παραπάνω καταστάσεις μπορούν να διαγνωστούν μέσω των ιστολογικών παρασκευασμάτων της βιοψίας ή του χειρουργείου του προστάτη και πρέπει να διακρίνονται από το αδενοκαρκίνωμα [12].

### **3. Η ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ ΜΕ ΤΗΝ ΚΥΠ**

#### **3α. ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ**

Ο ιστολογικός τύπος της χρόνιας φλεγμονώδους αντίδρασης στον προστάτη αδένου αποτελεί κοινό εύρημα των αποτελεσμάτων της ιστοπαθολογικής εξέτασης, που απαιτείται μετά από βιοψία προστάτη ή προστατεκτομή [13, 14]. Παρόλα αυτά, όμως, το προτεινόμενο παθοφυσιολογικό μονοπάτι που συνδέει το μοντέλο της φλεγμονής με τα συμπτώματα από το κατώτερο ουροποιητικό και την ΚΥΠ, είναι συνήθως πολυπαραμετρικό και όχι πάντα απόλυτα σαφές.

### **3β. ΤΟ ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΙΚΟ ΠΡΟΤΥΠΟ ΤΗΣ ΚΥΠ**

Η παρουσία των ενεργοποιημένων T -λεμφοκυττάρων στον υπερπλαστικό προστάτη αδένα είναι γνώστη από τις αρχές της δεκαετίας του 1990 και τη διατύπωση της θεωρίας του Theyer [15]. Τα T -λεμφοκύτταρα του περιφερικού αίματος εκφράζουν τον παράγοντα VEGF, αποτελούν ένα δυνητικό μιτωγόνο του επιθηλίου, ενώ παράλληλα εκκρίνουν και άλλους αυξητικούς παράγοντες, όπως οι HB-EGF και bFGF/FGF-2 [14]. Επιπλέον, η παρουσία των T-λεμφοκυττάρων στον προστάτη μπορεί και από μόνη της να ασκεί ένα δυνητικό ρόλο στην υπερπλασία του αδένα, επηρεάζοντας το τοπικό περιβάλλον με την παραγωγή στρωματιών και επιθηλιακών παραγόντων, οι οποίοι μπορούν να προκαλούν προστατική υπερπλασία.

Το ανοσοϊστοχημικό πρότυπο της φλεγμονώδους διαδικασίας στον προστάτη αποτέλεσε αντικείμενο μελέτης για πολλούς ερευνητές. Στη δική τους μελέτη, οι Di Siverio et al [6] εξέτασαν ιστοπαθολογικά 3942 βιοψίες ασθενών, περιγράφοντας καταστάσεις φλεγμονής σε ποσοστό 43% αυτών. Η χρόνια μορφή της φλεγμονής ήταν η προεξάρχουσα (σε ποσοστό 69%). Αν και η σοβαρότητα των συμπτωμάτων περιγραφόταν ως ήπια στις περισσότερες από αυτές τις περιπτώσεις, υπήρξε σαφής συσχέτιση με την ηλικία και τον όγκο του προστάτη αδένα. Σε δύο άλλες μελέτες, οι Irani και Robert [16, 17] πρότειναν μια βαθμονόμηση της προστατικής φλεγμονής, βασισμένοι στην υπόθεση ότι η έκταση των φλεγμονωδών κυττάρων μπορεί να υποδεικνύει το βαθμό της γενικής ιστολογικής βλάβης, που προκαλείται από την επιθετικότητα της φλεγμονής. Οι ταξινομήσεις αυτές, γνωστές και ως Irani's και Robert's score αντίστοιχα, περιγράφονται στον Πίνακα 1.

Ο προστάτης φυσιολογικά εμπεριέχει έναν μικρό αριθμό φλεγμονωδών κυττάρων (λευκοκύτταρα), τα οποία αυξάνονται με την πρόοδο της ηλικίας, ενώ παράλληλα αποτελείται από διάσπαρτα στρωματικά και επιθηλιακά T και B

λεμφοκύτταρα, μακροφάγα και μαστοκύτταρα [18]. Ο φυσιολογικός προστάτης αδένας διηθείται γύρω από την περιαδενική περιοχή, κυρίως από T-λεμφοκύτταρα και πιο συγκεκριμένα από ένα ποσοστό 70% κυττάρων CD8. Στο ινομυώδες στρώμα παρατηρούνται λεμφοειδείς συναθροίσεις, οι οποίες αποτελούνται από B-λεμφοκύτταρα, CD4 T-λεμφοκύτταρα σε ποσοστό πάνω από 50%, ενώ τα CD8 κύτταρα παρατηρούνται σε χαμηλότερη αναλογία [19]. Παρόλα αυτά, στον προστάτη των ενηλίκων αντρών, το πρότυπο της κυτταρικής διήθησης συνήθως περιγράφεται διαφορετικά, κυρίως επειδή είναι παρούσα η φλεγμονώδης διαδικασία. Οι Steiner et al [20] έδειξαν με τη μελέτη τους, ότι οι φλεγμονώδεις διηθήσεις, κυρίως, αποτελούνται από CD3 T-λεμφοκύτταρα, σε ποσοστό 70-80%, ενώ παράλληλα μπορεί να ανευρεθούν και CD19 και CD20 B-λεμφοκύτταρα (10-15%) και μακροφάγα (15%). Παρατηρείται, επίσης, και μια ενδιαφέρουσα μετατροπή των CD8 σε CD4 T-λεμφοκύτταρα και τελικά τα CD4 κύτταρα γίνονται τα επικρατέστερα στις φλεγμονώδεις περιοχές. Η μελέτη του Robert [17] επιβεβαίωσε ακόμη περισσότερο την παραπάνω υπόθεση, καθώς η έρευνα πάνω σε 282 ασθενείς με ΚΥΠ ανέδειξε την παρουσία των T-λεμφοκυττάρων στο 80% των περιπτώσεων, καθώς και ένα ποσοστό 52% αντιγόνο-παρουσιαστικών κυττάρων, όπως τα B-λεμφοκύτταρα, και 82% μακροφάγων.

Μια άλλη κατάσταση, που μοιάζει με την προστατική φλεγμονή είναι η πολλαπλασιαστική φλεγμονώδης ατροφία του προστάτη, η οποία περιεγράφηκε για πρώτη φορά από τους De Marzo et al [21]. Σε αυτή την κατάσταση, το επιθήλιο καθίσταται ατροφικό ή και υπερπλαστικό εξαιτίας αυτής της ατροφίας, κάτι το οποίο συμβαίνει και σε συνδυασμό με τη χρόνια φλεγμονή. Το κύριο χαρακτηριστικό είναι η παρουσία των φλεγμονωδών κυττάρων στην επιθηλιακή και στρωματική περιοχή του προστάτη, καθώς και η στρωματική ατροφία μαζί με ποικίλου βαθμού ίνωση.

### **3γ. ΤΟ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΣ ΠΡΟΤΥΠΟ ΤΗΣ ΚΥΠ**

Το φλεγμονώδες πρότυπο της ΚΥΠ βασίζεται στην έκκριση των κυτοκινών από τα φλεγμονώδη κύτταρα, στην υποξία λόγω των αυξημένων απαιτήσεων του κυτταρικού πολλαπλασιασμού σε οξυγόνο και τελικά την πλήρη καταστροφή του ιστού. Αυτές οι κυτοκίνες εμπλέκονται στη ρύθμιση της ανοσολογικής απάντησης, αλλά επιπλέον μπορούν να αλληλοεπιδρούν με τα στρωματικά και επιθηλιακά κύτταρα του προστάτη αδένου [22].

Ο προστατικός ιστός στην ΚΥΠ βρίθεται από T και B λεμφοκύτταρα, καθώς και μακροφάγα, τα οποία είναι υπεύθυνα για την απελευθέρωση της ιντερλευκίνης 2 (IL-2), καθώς και των παραγόντων IFN- $\gamma$ , and TGF- $\beta$ . Κάτι τέτοιο μπορεί να υποστηρίξει την ινομυώδη ανάπτυξη στην καλοήγη υπερπλασία του προστάτη [23]. Επιπλέον, κάποιες προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες, όπως η ιντερλευκίνη 5 (IL-5) και η INFN- $\gamma$  στα στρωματικά κύτταρα, η ιντερλευκίνη 17 (IL-17) στα T-λεμφοκύτταρα και η ιντερλευκίνη 8 (IL-8) στο επιθήλιο, φαίνονται να είναι αυξημένες στην κατάσταση της ΚΥΠ [22].

Η συγκέντρωση των T-λεμφοκυττάρων βαθμιαία αυξάνεται, λόγω της δράσης των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών και όταν αυτές ξεπεράσουν ένα κρίσιμο κατώφλι, τα περιβάλλοντα κύτταρα θανατώνονται και αντικαθίστανται από ινομυώδη οζίδια [24, 25, 26]. Η συντήρηση και η πρόοδος αυτής της φλεγμονώδους διαδικασίας στον γηράσκοντα προστάτη αδένου ρυθμίζεται από την παρουσία των δενδριτικών κυττάρων [27, 28].

### **3δ. Η ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΣΤΟΝ ΠΡΟΣΤΑΤΗ**

Παρά το γεγονός ότι η συσχέτιση των συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό είναι καλά μελετημένη από διάφορες έρευνες, η ακριβής

παθοφυσιολογική τους σύνδεση δεν είναι ακόμη απόλυτα ξεκάθαρη. Μια πληθώρα παθογόνων μηχανισμών φαίνεται να εμπλέκεται, συμπεριλαμβάνοντας βακτηριακές λοιμώξεις, παλινδρόμηση των ούρων και χημική φλεγμονή, διαιτητικούς παράγοντες, ορμόνες, αυτοάνοση απάντηση, καθώς και ο συνδυασμός αυτών των παραγόντων [29, 30].

Οι ιοί, τα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα και τα Gram θετικά μικρόβια έχουν ανιχνευθεί στον προστάτη και έχουν θεωρηθεί υπεύθυνοι για την κατάσταση της χρόνιας φλεγμονής, η οποία οδηγεί σε συμπτώματα από το κατώτερο ουροποιητικό. Ως εκ τούτου, οι χρόνιες φλεγμονές ή ο αποικισμός από τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων, ο ανθρώπινος ιός του απλού έρπη τύπου 2, η *Neisseria gonorrhoea*, τα *Chlamydia trachomatis*, το *Treponema pallidum*, η *Trichomonas vaginalis* ή ακόμη και το *E.Coli* μπορούν να υπαινίσσονται μια ικανοποιητική σύνδεση μεταξύ της χρόνιας φλεγμονώδους νόσου του προστάτη και των συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό [24, 30, 31].

Ο χημικός ερεθισμός λόγω της παλινδρόμησης των ούρων μπορεί να είναι ένας ακόμη αιτιολογικός παράγοντας, ο οποίος συμβάλλει στην ανάπτυξη της φλεγμονής στον προστάτη αδένα [32]. Σε αυτή την περίπτωση, το φλεγμονώδες μονοπάτι ξεκινά από τα κρυσταλλικά ούρα, τα οποία μπορούν να αναγνωριστούν από την χρώση κυττάρων, τα οποία δεσμεύουν την κασπάση-1, η οποία ενεργοποιεί το NALP3, ένα πολυπρωτεϊνικό σύμπλοκο, το οποίο εμφανίζεται στα λευκοκύτταρα και ιδιαίτερα στα μακροφάγα [33]. Το επόμενο βήμα είναι η διέγερση της παραγωγής των κυτοκινών και της εισόδου περισσότερων φλεγμονωδών κυττάρων.

Η παρουσία στον προστάτη αδένα του ανθρώπινου αμυλώδους (*corpora amylacea*) έχει θεωρηθεί ως ένας ακόμη πιθανός παράγοντας, που επάγει την τοπική φλεγμονή [34, 35]. Στην πράξη, τα *corpora amylacea* συχνά ανευρίσκονται

προσκολλημένα στο κατεστραμμένο επιθήλιο, προκαλώντας τοπική φλεγμονώδη διήθηση.

Η βλάβη στον προστάτη που έχει προκληθεί τα προαναφερόμενα αίτια, μπορεί να οδηγήσει στην καταστροφή των επιθηλιακών κυττάρων του προστάτη και στη συνέχεια να προκαλέσει μια ανοσολογική αντίδραση, απελευθερώνοντας ανοσολογικά αντιγόνα. Αυτό βασίζεται στην υπόθεση ότι κάποιες πρωτεΐνες του προστάτη δεν είναι φυσιολογικά ανεκτές από το ανοσοποιητικό σύστημα και όταν αυτές απελευθερώνονται, μια αυτοάνοση διαδικασία – απάντηση ξεκινά [13, 18].

Η αλληλεπίδραση μεταξύ των γενετικών ορμονών του φύλου με το ανοσοποιητικό σύστημα είναι, επίσης, γνωστή και μπορεί να αποτελεί το κλειδί της ενεργοποίησης των λεμφοκυττάρων στον προστατικό ιστό. Τα οιστρογόνα θεωρούνται ευρέως ως προ-φλεγμονώδεις ορμόνες, οι οποίες εμπλέκονται στην ευπάθεια για φλεγμονή, με το να ρυθμίζουν την παραγωγή της IFN- $\gamma$  στα λεμφοκύτταρα [36]. Επιπλέον, τα οιστρογόνα επάγουν τη συγκέντρωση των CD4 (τύπος Th1) T-λεμφοκυττάρων, ως απάντηση στο αντιγόνο και επιπλέον διεγείρουν την παραγωγή των Th2 αντιφλεγμονωδών κυτοκινών (IL-4, TGF- $\beta$ ). Αυτές οι ουσίες είναι συχνά παρούσες στα οζίδια της ΚΥΠ. Ακόμη, οι ιντερλευκίνες IL-4 και IL-3 υπερεκφράζονται στην προχωρημένη ΚΥΠ, ενώ είναι γνωστό ότι αυξάνουν την παραγωγή της 3b-υδροξυδεϋδρογονάσης/ ισομεράσης τύπου 1 (3b-HSD) από το επιθήλιο του προστάτη, ενός βασικό καταλύτη του μεταβολισμού των ανδρογόνων [37].

Ο ρόλος των διαιτητικών παραγόντων, όπως οι πλούσιες τροφές σε ζωικά λίπη, έχει ερευνηθεί σε ζωικά μοντέλα, αναδεικνύοντας μια πληθώρα μεταβολών στον προστάτη αδένα, με το ρόλο των μασοκυττάρων και των μακροφάγων να είναι προεξάρχων εντός του προστάτη [38, 39].

Η βασική υπόθεση, που όλοι οι παραπάνω μηχανισμοί υποστηρίζουν, είναι η ανάπτυξη της χρόνιας επιθηλιακής βλάβης του προστάτη. Συνεπώς, κάτι τέτοιο μπορεί να διευκολύνει την ανάπτυξη της φλεγμονώδους απάντησης, αυξάνοντας τη φλεγμονώδη διήθηση στον προστάτη.

### **3ε. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΚΥΤΟΚΙΝΩΝ ΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ**

Οι προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες απελευθερώνονται από τα κύτταρα της φλεγμονής, ενώ παράλληλα πιθανότατα επάγουν την έκφραση της κυκλοξυγενάσης-2 (COX-2) στην ΚΥΠ, η οποία σχετίζεται με αύξηση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού [40, 41]. Επίσης, υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η ιντερλευκίνη-7 (IL-7), ένας προαγωγός της αύξησης της COX-2, υπερκεφράζεται σε ασθενείς με ΚΥΠ και κυρίως παράγεται από τα T-λεμφοκύτταρα, ενώ αυτή η διαδικασία απαιτεί και την παρουσία επιπρόσθετων παραγόντων, όπως η ιντερλευκίνη-23 (IL-23) [27, 42]. Το μονοπάτι αυτό, το οποίο συμπεριλαμβάνει αυτές τις δύο ιντερλευκίνες και την αλληλεπίδρασή τους, εμπλέκεται στην προώθηση της φλεγμονώδους απάντησης στην καλοήγη υπερπλασία του προστάτη.

Στη μελέτη των Penna et al [29], φάνηκε ότι σε δείγματα ιστών από ασθενείς με ΚΥΠ, τα στρωματικά κύτταρα παρουσιάζουν μια αντιγονική δραστηριότητα, διεγείροντας τα CD4 Tα-λεμφοκύτταρα να παράγουν IFN-γ και IL-17. Το επόμενο βήμα είναι η προώθηση παραγωγής των ιντερλευκινών 8 και 6 και τελικά της παραγωγής του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών τύπου 2 (FGF-2). Αυτή θα μπορούσε να είναι η σύνδεση των αυτοάνοσης απάντησης και δραστηριότητας των στρωματικών κυττάρων με τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό στον προστάτη αδένα [43].

Ο πιθανός ρόλος του TGF-β στη φλεγμονή του προστάτη έχει, επίσης, ερευνηθεί. Ο αυξητικός αυτός παράγοντας δεν είναι τίποτε άλλο, παρά μια κυτοκίνη της φλεγμονής, η οποία ρυθμίζει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση στην καλοήγη υπερπλασία του προστάτη. Στη μελέτη των Desczaeud et al [44], ο ρόλος της πρωτεΐνης του υποδοχέα II του TGF-β (TGFBRII) αξιολογήθηκε σε 231 ασθενείς με ΚΥΠ. Τα αποτελέσματα ανέδειξαν μια σημαντική συσχέτιση του TGFBRII με το μέγεθος του προστάτη και της αντίστοιχης φλεγμονής. Ξεκάθαρα, η έκφραση αυτής της πρωτεΐνης ήταν πιο προφανής στις περιπτώσεις, όπου τα CD4 T-λεμφοκύτταρα ήταν σε υψηλή συγκέντρωση εντός του προστάτη.

Η τοπική υποξία πιθανολογείται ότι ασκεί κι αυτή ένα ρόλο στη φλεγμονή του προστάτη αδένου και επιπλέον στην ανάπτυξη στην ΚΥΠ. Οι αντιδραστικές ρίζες οξυγόνου (ROS) φαίνεται να απελευθερώνονται σε καταστάσεις υποξίας, οδηγώντας στην επιπλέον παραγωγή αυξητικών παραγόντων, αντιδρώντας με τα επιθηλιακά και τα στρωματικά κύτταρα, καταλήγοντας εν τέλει στη μεγέθυνση όλου του αδένου [24]. Οι κύριοι αυξητικοί παράγοντες, που εμπλέκονται σε μια τέτοια κατάσταση, είναι ο FGF-7, ο TGF-2, ο FGF-2 και η IL-8 [43].

Στη μελέτη των Taoka et al, σε ιστούς με προστάτη σε υπερπλασία, αναδείχτηκαν σημαντικά χαμηλά επίπεδα του αναστολέα της κυτοκίνης-1 των μακροφάγων (MIC-1), ιδίως στα δείγματα με την παρουσία φλεγμονής. Αυτή η κυτοκίνη μπορεί να εκφράζεται ή και να αυξάνεται και σε ένα φυσιολογικό προστάτη αδένου [45].

Είναι μάλλον προφανές, ότι μια σαφής αιτία και μια αποτελεσματική συσχέτιση μεταξύ της φλεγμονής στον προστάτη και της ΚΥΠ δεν είναι ακόμη απόλυτα κατανοητή και τεκμηριωμένη. Η δραστηριότητα των T-λεμφοκυττάρων στο φλεγμονώδες πρότυπο μπορεί να επάγει τον πολλαπλασιασμό των στρωματικών και



των επιθηλιακών κυττάρων. Επιπροσθέτως, η ιστική καταστροφή και η χρόνια, επαναλαμβανόμενη επούλωση της καταστροφής αυτής αποτελούν παράγοντες που οδηγούν τελικά σε χαρακτηριστικά οζίδια της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη.

### **3στ. Η ΧΡΟΝΙΑ ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΚΑΙ ΤΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΟ ΚΑΤΩΤΕΡΟ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟ**

Υπάρχουν διάφορες μελέτες, οι οποίες έχουν ερευνήσει την πιθανή συσχέτιση μεταξύ της χρόνιας φλεγμονής του προστάτη αδένου και της ανάπτυξης των συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό (Πίνακας 2).

Στη στατιστική ανάλυση μιας υπο-ομάδας ασθενών από τη γνωστή κλινική μελέτη MEDICAL THERAPY of PROSTATE SYMPTOMS (MTOPS), η παρουσία της χρόνιας προστατικής φλεγμονής βρέθηκε σε ποσοστό 40% ανάμεσα στις βιοψίες εισόδου (baseline) και πιο ειδικά, σε άντρες με υψηλότερες τιμές PSA, αλλά και σε αυτούς με μεγαλύτερα μεγέθη προστάτη [46]. Στη μελέτη των Nickel et al [4] αναλύθηκαν δεδομένα από 8224 ασθενείς, ηλικίας 50-75 ετών, οι οποίοι είχαν ήδη συμπεριληφθεί στην κλινική μελέτη REDUCTION by DUTASTERIDE of PROSTATE CANCER EVENTS (REDUCE) και είχαν αρνητική βιοψία προστάτη έως και έξι μήνες πριν την εισαγωγή τους στη μελέτη. Στην αρχή αυτής της μελέτης (baseline), το 15,4% των ασθενών παρουσίασε οξεία φλεγμονή, το 77,6% χρόνια φλεγμονή, ενώ μόνο το 21,6% δεν εμφάνισε καθόλου φλεγμονώδη στοιχεία. Στην επιλεγμένη ομάδα ασθενών για τη μελέτη των Nickel et al, το 77,6% των δειγμάτων παρουσίασε φλεγμονή είτε οξεία, είτε χρόνια. Η σοβαρότητα της φλεγμονής σε κάθε ένα από τα δείγματα, εκτιμήθηκε από τα αποτελέσματα της ιστοπαθολογικής εξέτασης με βάση την παρακάτω βαθμονόμηση: καθόλου φλεγμονή (0), ήπια φλεγμονή (1), μέτρια φλεγμονή (2), σοβαρή φλεγμονή (3). Οι ασθενείς με χρόνια

φλεγμονή βρέθηκε να έχουν προστάτες με μεγαλύτερο μέγεθος, σε σχέση με εκείνους που δεν εμφάνιζαν αντίστοιχα ιστοπαθολογικά ευρήματα (46,5 έναντι 43,4 ml αντίστοιχα). Κάτι τέτοιο είχε σαν αποτέλεσμα τη θετική συσχέτιση μεταξύ του μεγέθους του προστάτη αδένου και της αντίστοιχης φλεγμονής ( $p < 0,001$ ). Η σοβαρότητα των συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό εκτιμήθηκε με βάση το International Prostate Symptoms Score (IPSS). Ο μεγαλύτεροι σε ηλικία άντρες και εκείνοι με υψηλότερο βαθμό προστατικής φλεγμονής, αποδείχτηκε ότι είχαν υψηλότερο IPSS ( $p < 0,001$ ), ενώ η χρόνια φλεγμονή συσχετίστηκε στατιστικά με συμπτώματα, όπως η νυκτουρία, η συχνουρία, η επιτακτικότητα και η επιτακτική ακράτεια. Αν και αυτές οι συσχετίσεις αποδείχτηκαν στατιστικά σημαντικές, η κλινική τους σημασία ήταν μάλλον ασθενική, κάτι το οποίο πιθανότατα οφείλεται στα κριτήρια εισόδου των ασθενών στη μελέτη αυτή. Πιο συγκεκριμένα, οι νεότεροι σε ηλικία ασθενείς, εκείνοι με πολύ υψηλό IPSS (πάνω από 25), καθώς και αυτοί με  $IPSS > 20$  υπό θεραπεία με  $\alpha$ -blocker, είχαν εξαρχής αποκλειστεί.

Η μελέτη των Robert et al [17] προχώρησε ένα βήμα παραπάνω και εκτίμησε την φλεγμονή του προστάτη αδένου χρησιμοποιώντας κυτταρολογικές και ανοσοϊστοχημικές παραμέτρους. Η έρευνα αυτή συμπεριέλαβε 282 ασθενείς, οι οποίοι είχαν αντιμετωπιστεί χειρουργικά για επιπλεγμένη ή και για συμπτωματική καλοήγη υπερπλασία του προστάτη. Η αξιολόγηση των συμπτωμάτων βασίστηκε και εδώ στο IPSS, ενώ ο βαθμός της φλεγμονώδους αντίδρασης καθορίστηκε με τη συνδρομή των κυτταρολογικών και των ανοσοϊστοχημικών παραγόντων. Οι κυτταρολογικές παράμετροι ήταν τα λεμφοκύτταρα, τα μακροφάγα και η διήθηση από πολυπύρρηνα λευκοκύτταρα, καθώς και τρεις διαφορετικές αδενωματώδεις μεταπλασίες: η αδενική ατροφία, η αδενική καταστροφή και η ιστική ίνωση. Από την άλλη, οι ανοσοϊστοχημικοί δείκτες περιλάμβαναν τα CD3, CD4 και CD8 σημασμένα

T-λεμφοκύτταρα, τα σημασμένα με CD20 B -λεμφοκύτταρα και τα αντίστοιχα σημασμένα με CD163 μακροφάγα. Οι μέσες τιμές των scores της φλεγμονής χρησιμοποιήθηκαν ως κατώφλια, ώστε να διαχωριστούν οι ασθενείς με χαμηλού από εκείνους με υψηλού βαθμού φλεγμονή. Οι ασθενείς με υψηλού βαθμού φλεγμονή εμφάνισαν υψηλότερο IPSS (21 έναντι 12 αντίστοιχα), καθώς και μεγαλύτερο μέγεθος του προστάτη (77cc έναντι 62cc αντίστοιχα), από εκείνους με χαμηλού βαθμού φλεγμονή. Επιπλέον παρατηρήθηκε, ότι οι ασθενείς με υψηλότερο δείκτη φλεγμονής είχαν περισσότερες πιθανότητες να αντιμετωπιστούν με ανοιχτή προστατεκτομή (62% έναντι 43%), πιθανότητα λόγω του μεγαλύτερου μεγέθους του προστάτη αδένου. Επιπλέον, περισσότεροι ασθενείς με υψηλό βαθμό προστατικής φλεγμονής είχαν ήδη υποβληθεί σε μια τουλάχιστο διορθική βιοψία προστάτη, σε σχέση με εκείνους με χαμηλού βαθμού φλεγμονή (37,6% έναντι 23,9% αντίστοιχα). Αυτός μπορεί να είναι και ένας από τους βασικούς περιορισμούς της εν λόγω μελέτης, μιας και οι διορθικές βιοψίες προστάτη είναι γνωστό, ότι ευθύνονται για το βακτηριακό αποικισμό του προστάτη αδένου και μπορούν με αυτόν τον τρόπο να προκαλέσουν μια τοπική ανοσιακή απάντηση.

Παρά το γεγονός ότι αυτές οι μελέτες έχουν μειονεκτήματα και περιορισμούς, δείχνουν να ενισχύουν τα υπάρχοντα δεδομένα για την υπόθεση ότι η φλεγμονή στον προστάτη αδένου μπορεί να συνεισφέρει στην ανάπτυξη και την επιδείνωση των συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό.

### **3ζ. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ ΣΤΗ ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΩΝ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ ΤΗΣ ΚΥΠ**

Η χρόνια φλεγμονή στο προστάτη αδένου θα μπορούσε να αποτελεί μια σημαντική υπόθεση για τη φυσική ιστορία της εξέλιξης της καλοήθους υπερπλασίας

του προστάτη. Η πρόοδος της ΚΥΠ χαρακτηρίζεται συνήθως από την επιδείνωση των σχετικών συμπτωμάτων με την πάροδο του χρόνου και αρκετές φορές με την εμφάνιση μιας επείγουσας ουρολογικής παθολογίας, της επίσχεσης των ούρων.

Για να μπορέσουμε να αξιολογήσουμε την επίδραση της φλεγμονής του προστάτη στην επιδείνωση των συμπτωμάτων, απαιτούνται προοπτικές μελέτες. Οι πιο σημαντικές από αυτές που έχουν ήδη εκπονηθεί, είναι οι κλινικές δοκιμές MTOPS και REDUCE. Τα δεδομένα από τη μελέτη MTOPS έχουν πρόσφατα δημοσιευθεί. Η βαθμονόμηση της φλεγμονής βασίστηκε στους κυτταρικούς δείκτες CD45, CD4, CD8 και CD68 στις βιοψίες από τη μεταβατική ζώνη του προστάτη 859 ασθενών, από την υπο-μελέτη των βιοψιών της MTOPS [46]. Η πρόοδος των συμπτωμάτων εκτιμήθηκε ως επιδείνωση, όταν καταγράφηκε μια αύξηση τεσσάρων ή περισσότερων μονάδων σε σχέση με το baseline, σύμφωνα με το score συμπτωμάτων της Αμερικανικής Ουρολογικής Εταιρείας (AUASS). Τα CD4 κύτταρα φάνηκε να είναι ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας. Μετά από μια μέση τιμή παρακολούθησης πέντε ετών, οι ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή φλεγμονή στη βιοψία προστάτη εμφάνισαν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο επιδείνωσης των συμπτωμάτων, όταν συγκρίθηκαν με εκείνους που δεν παρουσίασαν φλεγμονή στην αντίστοιχη βιοψία (CD4, HR 1.86, p= 0,01).

Στη αντίστοιχη στατιστική επεξεργασία στη μελέτη REDUCE και με μια μέση τιμή παρακολούθησης τους 41,4 μήνες, ένας συνολικός αριθμός 2659 ασθενών συμπεριλήφθηκε στη μελέτη για τη φυσική ιστορία των συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό, εξαιτίας της ΚΥΠ. Μια post hoc ανάλυση αξιολόγησε τη σημασία της σοβαρότητας της χρόνιας φλεγμονής στο baseline, αποδεικνύοντας μια ασθενή συσχέτιση της μέτριας και σοβαρής φλεγμονής με την ανάπτυξη ή και την

επιδείνωση των συμπτωμάτων αυτών, σε ένα πολυπαραγοντικό μοντέλο επεξεργασίας.

Από την άλλη πλευρά, οι Kulac et al [47] αξιολόγησαν ασθενείς με αποδεδειγμένη, από διορθική βιοψία προστάτη, φλεγμονή στην περιφερική ζώνη. Ο πληθυσμός που επιλέχθηκε για ανάλυση, συμμετείχε στον placebo άξονα της κλινικής μελέτης Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT). Τα αποτελέσματα από αυτήν την case-control επεξεργασία, δεν κατάφεραν να αποδείξουν μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της παρούσας φλεγμονής στον ληφθέντα με βιοψία προστατικό ιστό και της επίπτωσης ή της επιδείνωσης των συμπτωμάτων. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός, ότι το ποσοστό της παρουσίας της φλεγμονής στους ιστούς ήταν μεγαλύτερο στις περιπτώσεις της επιδείνωσης των ήπιων συμπτωμάτων, σε σχέση με το control group, ιδιαίτερα όταν η αξιολόγηση περιορίστηκε στους άντρες με τουλάχιστο ένα βιοπτικό δείγμα με φλεγμονή (cases 10,1%, controls 4,6%,  $p=0,06$ ). Βέβαια, για τους ασθενείς με IPSS < 8, η επιδείνωση των συμπτωμάτων δε διέφερε ανάμεσα στην ομάδα περιστατικών με φλεγμονή και στην ομάδα ελέγχου. Οι περιορισμοί αυτής της ανάλυσης περιλάμβαναν τον ίδιο το χαρακτήρα της μελέτης (case-control study), την εκτίμηση της φλεγμονής μόνο σε τρεις τυχαία επιλεγμένες βιοψίες της περιφερικής ζώνης του προστάτη και το γεγονός ότι η οι βιοψίες πραγματοποιήθηκαν στο τέλος της μελέτης και δεν αποτέλεσαν κριτήριο εισόδου και στοιχείο του baseline της.

Όπως προαναφέρθηκε, μια από τις πιο ανεπιθύμητες και επείγουσες καταστάσεις που μπορεί να συσχετίζονται με την ΚΥΠ, αποτελεί η οξεία επίσχεση των ούρων. Πολλές μελέτες έχουν έρθει για να αξιολογήσουν και αυτή την κατάσταση. Οι Tuncel et al [48] μελέτησαν 98 ασθενείς, ηλικίας 43-88 ετών, οι οποίοι είχαν αντιμετωπιστεί με διουρηθρική ή και ανοιχτή προστατεκτομή. Οι

ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες. Η μία συμπεριέλαβε τους ασθενείς με οξεία επίσχεση ούρων και η άλλοι τους ασθενείς με συμπτώματα από το κατώτερο ουροποιητικό. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων, όσο αφορά το μέγεθος του προστάτη αδένου. Η ιστοπαθολογική εξέταση έδειξε ότι η φλεγμονή στον προστάτη ήταν καταστροφική, όχι μόνο για τα επιθηλιακά, αλλά και για τα στρωματικά κύτταρα. Η προστατική φλεγμονή αποδείχθηκε σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα των ασθενών με οξεία επίσχεση ούρων, συγκρινόμενη με αυτή των ασθενών με συμπτώματα από το κατώτερο ουροποιητικό (54,7% έναντι 28,9% αντίστοιχα). Μάλιστα, φάνηκε να είναι ο μόνος προδιαθεσικός παράγοντας για την οξεία επίσχεση ούρων. Στην πραγματικότητα, ο κίνδυνος για την εμφάνιση επίσχεσης ήταν 3,03 φορές μεγαλύτερος σε ασθενείς με φλεγμονή του προστάτη αδένου.

Η κλινική μελέτη MTOPS ήταν η πρώτη διπλή τυφλή placebo-controlled μελέτη, η οποία εκτίμησε την επίδραση των θεραπειών στον κίνδυνο επιδείνωσης της ΚΥΠ σε άντρες με μέτρια ή σοβαρά συμπτώματα. Η μέση παρακολούθηση ήταν 4,5 χρόνια και το πρωτεύον αποτέλεσμα ήταν η αξιολόγηση του κινδύνου για τη συνολική κλινική πρόοδο της νόσου. Οι υπο-αναλύσεις της MTOPS τροφοδότησαν με αρκετά δεδομένα για το ρόλο της χρόνιας προστατικής φλεγμονής. Οι Roehrborn et al [49] ανέφεραν μια συσχέτιση μεταξύ της φλεγμονής και του υψηλότερου κινδύνου για εμφάνιση οξείας επίσχεσης ( $p= 0,003$ ), στην ανάλυση μιας υπο-ομάδας 544 ασθενών, οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε βιοψία προστάτη, όπου είχε αναδειχθεί φλεγμονή του αδένου.

Οι Torkko et al ανασκόπησαν, επίσης, την MTOPS και επεξεργάστηκαν δεδομένα από 859 ασθενείς, οι οποίοι είχαν συμπεριληφθεί σε μια υπο-μελέτη των βιοψιών προστάτη [46]. Αποδείχθηκε, ότι οι ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή φλεγμονή

στη μεταβατική ζώνη του προστάτη, είχαν περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν οξεία επίσχεση των ούρων, όταν αυτοί συγκρίθηκαν με ασθενείς που είχαν βιοψία προστάτη αρνητική για φλεγμονή. Ενδιαφέρον στοιχείο είναι ακόμη, ότι η φλεγμονή συσχετίστηκε ακόμη πιο ισχυρά με την οξεία επίσχεση ή και με την ακράτεια ούρων, παρά με την αύξηση του AUASS (διακύμανση HR από 2,39 έως 3,08). Ακόμη περισσότερο, υψηλότερος κίνδυνος επιδείνωσης των συμπτωμάτων αποδείχτηκε στους ασθενείς, οι οποίοι στο βασικό ιστορικό τους είχαν αναφέρει τη χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών ή στεροειδών φαρμάκων.

Στη δική τους μελέτη, οι Nickel et al [50] επαναξιολόγησαν στατιστικά τους ασθενείς της κλινικής μελέτης REDUCE, οι οποίοι είχαν τυχαιοποιηθεί στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Οι 262 από αυτούς, σε σύνολο 4109 που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, εμφάνισαν επίσχεση ούρων. Επιπλέον, σε 221 ασθενείς από τους 2659 με συμπτώματα από το κατώτερο ουροποιητικό σχετιζόμενα με την ΚΥΠ, εμφανίστηκε και οξεία επίσχεση, μετά από μια μέση τιμή παρακολούθησης ίση με 48,4 μήνες. Η χρόνια φλεγμονή στο baseline συσχετίστηκε με μικρότερο χρονικό διάστημα μέχρι την εμφάνιση της επίσχεσης σε όλη την ομάδα εικονικού φαρμάκου, καθώς και στους ασθενείς που στο baseline είχαν συμπτώματα και ΚΥΠ. Αναφέρθηκε, ακόμη, ότι η χρόνια φλεγμονή στο baseline συσχετίστηκε με κλινικά σημαντικό αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης επίσχεσης ούρων (HRs: 1,6 και 1,8 στο πολυπαραγοντικό και μονοπαραγοντικό μοντέλο ανάλυσης, αντίστοιχα). Αν και αυτή η στατιστική επεξεργασία αποτελεί τη μεγαλύτερη και μακροσκελέστερη διαθέσιμη ανάλυση ως τώρα, δεν πρέπει να αγνοηθεί ότι ο βασικός της περιορισμός αφορά το γεγονός πως πρόκειται για μια post hoc ανάλυση μιας κλινικής μελέτης για την πρόληψη του καρκίνου του προστάτη, με σύγχρονο τον αποκλεισμό των ασθενών με σοβαρή ΚΥΠ, ένεκα των κριτηρίων εισαγωγής στη μελέτη.

Οι Mishra et al [51] μελέτησαν, επίσης, τη συσχέτιση των συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό και της οξείας επίσχεσης των ούρων με τη φλεγμονή του προστάτη αδένου. Αξιολόγησαν 374 ασθενείς με πλήρη δεδομένα, οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε διουρηθρική εκτομή του προστάτη και ταξινομήθηκαν σύμφωνα με την ένδειξη που είχαν για χειρουργείο (είτε οξεία επίσχεση, είτε μόνο συμπτώματα). Οξεία, αλλά και χρόνια φλεγμονή βρέθηκε σε ποσοστό 70% των ασθενών με οξεία επίσχεση και σε 45% των ασθενών με συμπτώματα. Αυτά τα αποτελέσματα ευθυγραμμίζονται πλήρως με εκείνα και άλλων μελετών, επιβεβαιώνοντας τη στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ φλεγμονής του προστάτη αδένου και της οξείας επίσχεσης ούρων ( $p < 0,001$ ). Ο βασικός περιορισμός αυτής της μελέτης ήταν ο αναδρομικός της χαρακτήρας, αλλά και η παρουσία του ουροκαθετήρα, ο οποίος θα μπορούσε να αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα εμφάνισης υψηλότερου βαθμού φλεγμονής στα περιστατικά με οξεία επίσχεση. Παρόλα αυτά, αν και η παρουσία του ουροκαθετήρα, ως αξιολογήσιμη μεταβλητή, συσχετίστηκε ισχυρά με την εμφάνιση της φλεγμονής στον προστάτη, σε πιο εκτενή στατιστική επεξεργασία αποδείχτηκε, ότι ο παρατεταμένος χρονικά καθετηριασμός δε συσχετίστηκε με υψηλότερου συχνότητα εμφάνισης της φλεγμονής.

Όλες οι προαναφερόμενες μελέτες ξεκάθαρα υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η φλεγμονή στον προστάτη αδένου συσχετίζεται με την παρουσία υψηλότερων δεικτών βαρύτητας συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό, με μεγαλύτερα μεγέθη προστάτη και τελικά μπορεί να επάγει την πρόοδο της καλοήθους υπερπλασίας στο επίπεδο των σοβαρών συμπτωμάτων και της οξείας επίσχεσης των ούρων.



### **3η. ΟΙ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΠΡΟΣΤΑΤΙΚΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ**

Μέχρι τη δεδομένη χρονική στιγμή, η μόνη ακριβής μέθοδος για τη διάγνωση της χρόνιας φλεγμονής στον προστάτη αδένα παραμένει η βιοψία του προστάτη. Προφανώς, η βιοψία προστάτη δεν μπορεί να είναι μέθοδος διάγνωσης για οποιονδήποτε ασθενή αναφέρει συμπτώματα από το κατώτερο ουροποιητικό, οφειλόμενα σε ΚΥΠ. Κατά συνέπεια, πρέπει να καταφύγουμε στην εύρεση κάποιων έμμεσων παραμέτρων, η παρουσία των οποίων μπορεί να υπαινίσσεται την ύπαρξη της προστατικής φλεγμονής. Τέτοια παράμετρος μπορεί να είναι η αξιολόγηση της σοβαρότητας των συμπτωμάτων με βάση το IPSS, η πτωχή ανταπόκριση στη φαρμακευτική θεραπεία, το ιατρικό ιστορικό λοιμώξεων του ουροποιητικού και το μεγάλο μέγεθος του προστάτη αδένα [31]. Η σοβαρότητα και το είδος των συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό μπορεί να αποτελέσει ένα χρήσιμο εργαλείο, ώστε να αναγνωριστεί η φλεγμονή εντός του προστάτη κι αυτό υποδεικνύεται από διάφορες μελέτες [18, 44]. Έτσι, στη μελέτη του Nickel, η οποία συνιστά υπο-ανάλυση του πληθυσμού της REDUCE, καθώς και σε εκείνη του Robert [17], η συσχέτιση αυτή έχει ικανοποιητικά αποδειχτεί. Μάλιστα, φαίνεται ότι τα συμπτώματα αποθήκευσης (συμπεριλαμβανομένων της συχνουρίας, της νυκτουρίας, της επιτακτικότητας και της επιτακτικής ακράτειας) και το υψηλότερο IPSS είναι πιθανότερο να συνυπάρχουν σε ασθενείς με φλεγμονή του προστάτη.

Επιπλέον εργαστηριακές παράμετροι, αφορούν τις επασβεστώσεις στον προστάτη αδένα και τους βιοδείκτες στα ούρα, το αίμα και το σπερματικό πλάσμα. Αυτές οι παράμετροι αναλύονται παρακάτω. Στην πραγματικότητα, μόνο ένας αποτελεσματικός συνδυασμός της αξιολόγησης αυτών των παραμέτρων, θα

μπορούσε να έχει ως αποτέλεσμα την αρκετά βάσιμη υποψία, ότι η φλεγμονή του προστάτη είναι το αίτιο που κρύβεται πίσω από το ιστορικό των συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό.

#### **- Ο ρόλος των βιοδεικτών**

Οι βιοδείκτες είναι πιθανότατα η πιο ενδιαφέρουσα παράμετρος, η οποία αξίζει να μελετηθεί και σε ερευνητικό επίπεδο. Κατά καιρούς και σε διάφορες μελέτες, έχει εκτιμηθεί η σημασία διαφόρων από αυτούς. Οι Bardan et al [52] πραγματοποίησαν μια ανασκόπηση όλων των διαθέσιμων βιοδεικτών, συμπεριλαμβάνοντας τα λευκά αιμοσφαίρια, την ιντερλευκίνη 1a, την ιντερλευκίνη 1b, την ιντερλευκίνη 2, την ιντερλευκίνη 4, την ιντερλευκίνη 6, την ιντερλευκίνη 8, την ιντερλευκίνη 13, την ιντερλευκίνη 15, την ιντερλευκίνη 17, την ιντερλευκίνη 18, την ιντερλευκίνη 23, την ιντερφερόνη-γ, τον μετατρεπτικό αυξητικό παράγοντα α, τον μετατρεπτικό αυξητικό παράγοντα β, τον αυξητικό παράγοντα των ινοβλαστών τύπου 2, τη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, το διαλυτό υποδοχέα νέκρωσης όγκου τύπου II, τη φωσφολιπάση A2, τη χημειοτακτική πρωτεΐνη των μονοκυττάρων τύπου 1, τη μαλονική αλδεϋδη, τον επαγωγίμο συν-διεγέρτη των T-λεμφοκυττάρων (ICOS) μαζί με το αντιγόνο 4 σχετιζόμενο με τα κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα, το μόριο ενδοκυττάριας προσκόλλησης-1 μαζί με το συνδέτη CD40, καθώς και την ισοπροστάνη 8.

Από όλους τους παραπάνω, οι πιο υποσχόμενοι και σε κλινικό επίπεδο είναι:

- Η ιντερλευκίνη 8, η οποία προσελκύει και ενεργοποιεί τα πυρηνόφιλα και βασεόφιλα T-λεμφοκύτταρα, ενώ εμφανίζει και προ-αγγειογεννητική δραστηριότητα. Οι Penna et al, εκτίμησαν τα επίπεδα οχτώ κυτοκινών και εννέα χυμοκινών στο σπερματικό πλάσμα 83 αντρών, η οποίοι έπασχαν από χρόνια φλεγμονή του

προστάτη, σύνδρομο χρόνιου πυελικού άλγους και ΚΥΠ. Κατέληξαν, λοιπόν, στο συμπέρασμα ότι τα επίπεδα της ιντερλευκίνης 8 στο σπερματικό πλάσμα ήταν ο πιο αξιόπιστος και μάλιστα προγνωστικός παράγοντας για τη διάγνωση της προστατικής φλεγμονής [53]. Επιπροσθέτως, η ιντερλευκίνη 8 βρέθηκε ότι εκφράζεται *in situ* από τα στρωματικά και επιθηλιακά κύτταρα του προστάτη. Τα επίπεδα της ιντερλευκίνης 8 συσχετίστηκαν ακόμη και με το IPSS, αλλά και τα αντίστοιχα επίπεδα του PSA, αυξάνοντας έτσι την αξία της ως βιοδείκτη για την φλεγμονή του προστάτη αδένου.

Οι Liu et al [54] εκτίμησαν την προστατική φλεγμονή σε 44 ασθενείς, οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε χειρουργείο για ΚΥΠ. Και σε αυτήν την περίπτωση, τα επίπεδα της ιντερλευκίνης 8 στο σπερματικό πλάσμα, σε ασθενείς που έπασχαν από ΚΥΠ και φλεγμονή του προστάτη, αποδείχτηκαν υψηλότερα από εκείνα των ασθενών, οι οποίοι εμφάνιζαν μόνο ΚΥΠ. Η ευαισθησία και η ειδικότητα της ιντερλευκίνης 8 στο σπερματικό πλάσμα, όσο αφορά τη διάκριση της προστατικής φλεγμονής σε συνδυασμό με ΚΥΠ από την απλή ΚΥΠ, ήταν 85,7% και 91,3% αντίστοιχα. Υψηλότερα επίπεδα ιντερλευκίνης 8 αναφέρθηκαν, ακόμη, σε προστατικά εκκρίματα των ασθενών με ΚΥΠ, με βακτηριακή προστατίτιδα και με χρόνια προστατίτιδα ή σύνδρομο χρόνιου πυελικού άλγους [55]. Σε μια άλλη μελέτη, τα υψηλά επίπεδα της ιντερλευκίνης 8 στο σπερματικό πλάσμα συσχετίστηκε με κλινικά, αλλά και με υπερηχογραφικά ευρήματα προστατικής φλεγμονής σε ασθενείς με ΚΥΠ, συμπεριλαμβανομένων των επασβεστώσεων εντός του προστάτη, της ανομοιογένειας της δομής του αδένου και της αυξημένης αιματικής ροής [56]. Από τα παραπάνω μπορεί να εξαχθεί ως συμπέρασμα, ότι υπάρχουν αρκετά δεδομένα που μπορούν να υποστηρίξουν το ρόλο της ιντερλευκίνης 8 στη διάγνωση της προστατικής φλεγμονής σε ασθενείς με ΚΥΠ.

- Ο ICOS είναι ένας υποδοχέας T-λεμφοκυττάρων στη κυτταρική επιφάνεια, ο οποίος ανιχνεύεται σε υψηλές συγκεντρώσεις στα ούρα και φαίνεται να ασκεί σημαντικό ρόλο στην κυτταρική σήμανση, της ανοσιακή απάντηση, το κυτταρικό πολλαπλασιασμό, συνθέτοντας έτσι ένα προφίλ ενός δυνητικά χρήσιμου βιοδείκτη για τη διάγνωση της φλεγμονής του προστάτη. Οι Robert et al [57] συνέλεξαν δείγματα ιστών και ούρων από 90 ασθενείς μετά από χειρουργείο για ΚΥΠ. Σε αυτή τη μελέτη, η έκφραση 96 γονιδίων συγκρίθηκε με βάση μια ιστολογική βαθμονόμηση της φλεγμονής του προστάτη, βασισμένη στην πυκνότητα και την συρροή των λεμφοζιδίων. Στην πραγματικότητα, η έκφραση των τεσσάρων από αυτά εκτιμήθηκε σε ολόκληρο το δείγμα και αφορούσε τα CCR7, CD40LG, CTLA4, και ICOS. Αποδείχτηκε ότι η μέγιστη ροή των ούρων και ο υπολειπόμενος όγκος των ούρων μετά από ούρηση συσχετίστηκαν ισχυρά με τα υψηλά επίπεδα του ICOS στα ούρα. Κατά συνέπεια, τα επίπεδα αυτής της πρωτεΐνης στα ούρα θα μπορούσαν να αποτελέσουν μετρήσιμο δείκτη της φλεγμονής του προστάτη.

- Τα υψηλά επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο παρουσίας της ΚΥΠ στην κλινική μελέτη Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT). Αυτό το εύρημα ήταν ανεξάρτητο από οποιοδήποτε άλλο, που μπορεί να βρέθηκε παράλληλα, συμπεριλαμβανομένων του δείκτη μάζας σώματος, του καπνίσματος ή της ηλικίας. Παρόλα αυτά, οι υψηλές συγκεντρώσεις της CRP στον ορό δεν είχαν ευθεία συσχέτιση με τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό στους ασθενείς με ΚΥΠ [58]. Πρόσφατα, δύο ακόμη μελέτες διερεύνησαν τη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της CRP του ορού με τα συμπτώματα που οφείλονται στην ΚΥΠ. Σε δείγμα 4265 υγείων Κορεατών, η CRP συσχετίστηκε ως ανεξάρτητος παράγοντας με συμπτώματα αποθήκευσης, μετά από στατιστική προσαρμογή με την ηλικία, το δείκτη μάζας σώματος και τον όγκο του

προστάτη. Κάτι τέτοιο κατέδειξε ότι η υποκλινική φλεγμονή μπορεί να κατέχει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία των συμπτωμάτων αποθήκευσης [59]. Τα επίπεδα της CRP του ορού σχετίστηκαν με τα κυρίαρχα συμπτώματα από το κατώτερο ουροποιητικό και σε μια ακόμη μελέτη 853 ασθενών με γνωστή ΚΥΠ, αναδεικνύοντας και εδώ την παρουσία της χρόνιας φλεγμονής του προστάτη [60].

- Μερικοί ακόμη γνώριμοι και μελετημένοι παράγοντες σχετιζόμενοι με την προστατική φλεγμονή, όπως τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα, φαίνεται να ασκούν σημαντικό ρόλο, όπως φαίνεται και από τις αντίστοιχες έρευνες. Οι Fujita et al [61] ανέδειξαν τη σημασία των επιπέδων της χημειοτακτικής πρωτεΐνης των μονοκυττάρων-1 (MCP-1) στις εκκρίσεις του προστάτη. Φάνηκε, λοιπόν, ότι τα υψηλά επίπεδα της MCP-1 συσχετίστηκαν με μεγάλο μέγεθος του προστάτη, καθώς και με την έκφραση του δείκτη των μακροφάγων CD68. Α υτό, πιθανότατα, υπαινίσσεται και τη σύνδεση της MCP-1 και των μακροφάγων στην ανάπτυξη της φλεγμονής του προστάτη. Βέβαια, τα επίπεδα της MCP-1 μπορούν να ανιχνευθούν με την μέθοδο ELISA και αυτή η πρωτεΐνη θα μπορούσε να αποτελέσει δυνητικά έναν σημαντικό βιοδείκτη για τη διάγνωση της προστατικής φλεγμονής και ίσως και για τη θεραπεία της ίδιας της ΚΥΠ. Στην πράξη, μάλιστα, το εξανικό λιπιδостερολικό παράγωγο του *Serenoa Repens* αναστέλλει την έκφραση της MCP-1 από τα κύτταρα του προστάτη, μπλοκάροντας έτσι τα βήματα-κλειδιά για τον καταρράκτη της φλεγμονώδους αντίδρασης. Αυτή η θεωρία έχει πλήρως τεκμηριωθεί από την *in vitro* μελέτη των Latil et al [62].

#### **- οι συνυπάρχουσες επασβεστώσεις στον προστάτη**

Οι ασθενείς με ΚΥΠ συχνά διαγιγνώσκονται με τη συνύπαρξη επασβεστώσεων εντός του προστάτη και μάλιστα φαίνεται ότι αυτό το εύρημα

αυξάνεται με την πρόοδο της ηλικίας [63], υποδηλώνοντας έτσι και έναν πιθανό ρόλο στην παθογένεια της ΚΥΠ. Παρόλα αυτά, δεν είναι και τόσο σπάνιο ακόμη και σε άντρες νεότερους από 50 ετών, οι οποίοι μπορεί να αναφέρουν συμπτωματολογία από το κατώτερο ουροποιητικό [64]. Μια εύλογη υπόθεση θα μπορούσε να είναι, ότι οι μεταβολές του προστατικού υγρού που προκαλείται από λοιμώξεις ή φλεγμονώδεις νόσους στους νέους άντρες, μπορούν να οδηγήσουν στο σχηματισμό επασβεστώσεων στον προστάτη. Με τη σειρά τους, αυτές μπορεί να προκαλούν απόφραξη των ενδοπροστατικών πόρων και έτσι επιπλέον επαγωγή της φλεγμονώδους διαδικασίας. Επιπροσθέτως, η παρουσία των επασβεστώσεων μπορεί να είναι αποτέλεσμα προηγούμενων λοιμώξεων, οδηγώντας έτσι σε μια χρόνια φλεγμονώδη διαδικασία, με τελικά υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης ΚΥΠ. Η εύκολη και μη επεμβατική χρήση του διορθικού υπερήχου για τη διάγνωση των επασβεστώσεων του προστάτη, θα μπορούσε να τις ορίσει ως χρήσιμο δείκτη για τη διάγνωση της φλεγμονής του αδένου.

Στη μελέτη των Shoskes et al [63] αξιολογήθηκε η σημασία των επασβεστώσεων στον προστάτη, οι οποίες ανιχνεύθηκαν με διορθικό υπέρηχο σε 47 ασθενείς, που έπασχαν από σύνδρομο χρόνιου πυελικού άλγους. Τα συμπτώματα ήταν ανεξάρτητα από την παρουσία των επασβεστώσεων, ενώ οι ασθενείς με επασβεστώσεις είχαν παρόμοιο ηλικιακό προφίλ, καθώς και παρόμοια μεγέθη προστάτη, συγκρινόμενοι με αυτούς χωρίς επασβεστώσεις. Στον αντίποδα, οι ασθενείς με επασβεστώσεις είχαν συμπτώματα για μακρύτερο χρονικό διάστημα, ενώ είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν βακτήρια στο προστατικό τους υγρό. Κατά συνέπεια, και εδώ οι επασβεστώσεις στον προστάτη μπορούν να συσχετιστούν με τη χρόνια προστατική φλεγμονή. Σε μια άλλη μελέτη [65], 101 ασθενείς με λίθους εντός του προστάτη εκτιμήθηκαν σύμφωνα με το μέγεθος του προστατικού λίθου. Έτσι, μικρότερες πολλαπλές επασβεστώσεις συγκρίθηκαν με μεγάλους, πιο

χονδροειδείς λίθους. Βρέθηκε, λοιπόν, ότι η σοβαρότητα των συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό και η χρόνια προστατίτιδα ή το σύνδρομο χρόνιου πυελικού άλγους, σχετίζεται περισσότερο με τους μεγαλύτερους λίθους.

Από την άλλη πλευρά, όμως, οι Kim et al [66] δεν μπόρεσαν στη δική τους μελέτη να επιβεβαιώσουν τα προαναφερόμενα συμπεράσματα. Στη μελέτη αυτή, ερευνήθηκε η σχέση μεταξύ της χρόνιας προστατικής φλεγμονής με τους λίθους στον προστάτη, καθώς και με κλινικές παραμέτρους της ΚΥΠ σε 225 ασθενείς, που υπεβλήθησαν σε διουρηθρική προστατεκτομή για ΚΥΠ. Το πρότυπο της φλεγμονής βαθμονομήθηκε από 0 έως 3. Το μέγεθος του προστάτη και το IPSS βρέθηκαν να αυξάνονται, ακολουθώντας την αύξηση του βαθμού της φλεγμονής. Παρά ταύτα, όμως, η παρουσία λίθων εντός του προστάτη δεν εμφάνισε καμιά σημαντική συσχέτιση με τη χρόνια φλεγμονή, στα ιστολογικά παρασκευάσματα που μελετήθηκαν, ούτε και με τις κλινικές παραμέτρους της ΚΥΠ.

Παρά, λοιπόν, το γεγονός ότι οι επασβεστώσεις στον προστάτη φαίνεται να έχουν έναν δυνητικό ρόλο στην έναρξη του καταρράκτη της φλεγμονής εντός του αδένου, ο ακριβής παθοφυσιολογικός μηχανισμός χρειάζεται να ερευνηθεί περισσότερο.

#### ***- το ιατρικό ιστορικό των χρόνιων λοιμώξεων του ουροποιητικού***

Οι λοιμώξεις του ουροποιητικού μπορεί να αποτελούν ακόμη μια αιτία ιστικής καταστροφής μέσω του μηχανισμού της φλεγμονής στον προστάτη αδένου. Η ανάπτυξη της οξείας ή της χρόνιας προστατίτιδας μπορεί να επιφέρει και την έναρξη και την πρόοδο των συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό. Η συσχέτιση της λοίμωξης από γονόρροια σε άντρες κάτω των 30 ετών με την παρουσία των ανάλογων συμπτωμάτων, είναι πολύ καλά τεκμηριωμένη [67]. Μια συστηματική

ανασκόπηση δεδομένων από 10617 ασθενείς, έδειξε ότι οι άντρες με ιστορικό προστατίτιδας είχαν σημαντικά πιο αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης συμπτωμάτων σχετιζόμενα με την ΚΥΠ [68]. Σε μια ακόμη μελέτη, οι Nickel et al [69], εξέτασαν τα δεδομένα από 5597 ασθενείς του πληθυσμού της μελέτης REDUCE. Ο Δείκτης των Συμπτωμάτων της Χρόνιας Προστατίτιδας (CPSI) χρησιμοποιήθηκε για να εκτιμηθούν τα συμπτώματα, που υπαινίσσονταν τη φλεγμονή. Οι ασθενείς, συνήθως, ανέφεραν πόνο και αίσθημα καύσου, δυσκολία στην έναρξη της ούρησης, επιτακτικότητα, πόνο στο πέος και στους όρχεις ή ακόμη και επώδυνες εκσπερματώσεις. Οι περιπτώσεις ασθενών με οξεία προστατίτιδα αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Η κατανομή της φλεγμονώδους κατάστασης ήταν παρόμοια στους ασθενείς με ή χωρίς συμπτώματα, που υποδηλώνουν προστατίτιδα. Σημαντικές συσχετίσεις αναδείχτηκαν μεταξύ της μέσης χρόνιας φλεγμονής και του συνολικού score στο CPSI, καθώς και στα επί μέρους scores για τα συμπτώματα από το ουροποιητικό και την ποιότητα ζωής, αλλά η πραγματική κλινική σημασία αποδείχτηκε μικρή. Κατά συνέπεια, η κλινική σύνδεση του CPSI και της χρόνιας φλεγμονής δεν επιβεβαιώθηκε ξεκάθαρα.

Στο ζωικό μοντέλο έρευνας των Lee et al [70], το βακτηριακό παθογόνο E.Coli-1677 φάνηκε να επάγει τη φλεγμονή στον προστάτη αδένα και την επίδραση αυτής στο ατομικό μοντέλο ούρησης των ενήλικων ποντικών, τα οποία εξετάστηκαν. Τα ποντίκια με προστατική φλεγμονή αποδείχτηκε ότι είχαν σημαντικά αυξημένη επίπτωση συχνουρίας και μείωση του όγκου της ούρησης, όταν αυτά συγκρίθηκαν με τα αντίστοιχα ποντίκια χωρίς προστατική φλεγμονή.



### **30. Η ΣΧΕΣΗ ΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ ΑΔΕΝΑ ΚΑΙ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ**

Η σχέση του μεταβολικού συνδρόμου και της ΚΥΠ έχει ερευνηθεί τελευταία σε αρκετά ευρεία κλίμακα. Έχει ήδη αποδειχτεί ότι τα συστατικά του μεταβολικού συνδρόμου, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, η υπέρταση, η υπερινσουλιναίμια και η δυσλιπιδαιμία συνδέονται απευθείας με την προ-φλεγμονώδη κατάσταση, το οξειδωτικό stress και την προ-ίνωση [71-73]. Επιπροσθέτως, το μεταβολικό σύνδρομο, συσχετίζεται και με τα αυξημένα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης και των ιντερλευκινών 1b, 6 και 8, του TNF-a, αντικατοπτρίζοντας με αυτόν τον τρόπο την αλληλεπίδρασή του με το γενικότερο φλεγμονώδες πρότυπο [74]. Ο φλεγμένων λιπώδης ιστός μπορεί να εξηγήσει αυτή τη γενικότερη φλεγμονώδη ακολουθία, καθώς η παχυσαρκία προκαλεί την μεγέθυνση των λιπωδών κυττάρων και την απελευθέρωση χυμοκινών, οδηγώντας με αυτόν τον τρόπο στην τελική διήθηση του λιπώδους ιστού από πληθώρα μακροφάγων [75].

Διάφορες μελέτες και πειράματα έχουν αποδείξει ότι η πλούσια σε ζωικά λίπη διαίτα αυξάνει την έκφραση της ιντερλευκίνης 6 εντός του προστάτη αδένου. Αυτό ακολουθείται από τη ενεργοποίηση και κάποιων ακόμη παραγόντων όπως ο Stat-3 και ο NF-κB/p65, οι οποίοι επίσης σχετίζονται με την προστατική φλεγμονή [76, 77]. Μια κλινική μελέτη συστήνει ότι η κεντρική παχυσαρκία προωθεί την ανάπτυξη της ιστοπαθολογικής φλεγμονής του προστάτη, αυξάνοντας παράλληλα τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό [78]. Διάφοροι βιοδείκτες έχουν μελετηθεί και παράλληλα έχει αξιολογηθεί και η πρακτική τους σημασία για τη συσχέτιση του μεταβολικού συνδρόμου και της φλεγμονής του προστάτη. Οι πιο σημαντικοί από αυτούς είναι και τα επίπεδα στον ορό των ιντερλευκινών 1b, 6 και 8, του TNF-a, καθώς επίσης και του μεταβολίτη της προσταγλαδίνης E2 (PGE-M) στα

ούρα, της F2-ισοπροστάνης (F2iP) και του μεταβολίτη της F2-ισοπροστάνης (F2iP-M). Όλες αυτές οι παράμετροι σχετίστηκαν με τις μεταβολές στα μετρήσιμα μεγέθη του σώματος των ασθενών και ιδίως με το λόγο waist-hip (WHR). Ο παράγοντας αυτός είναι γνωστό, ότι μπορεί να συνεκτιμήσει το σωματικό λίπος, το βάρος και το ύψος. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το μέγεθος του προστάτη δεν είχε συσχέτιση με τις προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες, τους δείκτες PGE-M, F2iP και F2iP-M, τα scores της φλεγμονώδους κατάστασης ή τη διήθηση από τα κύτταρα της ανοσιακής απάντησης του οργανισμού. Αντίθετα, ό μως, η σοβαρότητα της φλεγμονής του προστατικού ιστού συσχέτιστηκε ισχυρά με την παρουσία συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό. Τελικά, φάνηκε ότι οι άντρες με μεγαλύτερο WHR είχαν υψηλότερες πιθανότητες να έχουν μια σοβαρή φλεγμονώδη βλάβη του προστατικού ιστού ( $p= 0,02$ ), ενώ ο υψηλότερος WHR σχετίστηκε ισχυρότερα με την παρουσία σοβαρότερων συμπτωμάτων ( $p= 0,03$ ), για τους εξεταζόμενους ασθενείς με προστατική φλεγμονή.

Κατά συνέπεια, μια πιθανή σύνδεση του μεταβολικού συνδρόμου και της φλεγμονής του προστάτη αδένου μπορεί να υποστηριχθεί. Στην πραγματικότητα, η διήθηση από μακροφάγα και η δράση των κυτοκινών και η σύνδεσή αυτών με την παχυσαρκία και το μεταβολικό σύνδρομο, είναι αυτή που μπορεί να συνεισφέρει στη ανάπτυξη ενός φλεγμονώδους μοντέλου στον προστάτη αδένου στους ασθενείς με ΚΥΠ. Έτσι, αυτοί οι ασθενείς μπορεί να θεωρηθεί ότι έχουν υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης προστατικής φλεγμονής, λόγω της ίδιας της μεταβολικής του διαταραχής. Παρόλα αυτά, βέβαια, η σύνδεση του μεταβολικού συνδρόμου με την καλοήγη υπερπλασία του προστάτη και τη χρόνια φλεγμονώδη νόσο του προστάτη, απαιτεί πιθανότατα τη χρήση περισσότερων κλινικών παραμέτρων, ώστε να τεκμηριωθεί πληρέστερα [79, 80].

## **B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **1α. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ**

Στην παρούσα μελέτη εισήχθησαν ασθενείς, οι οποίοι είχαν ιστολογικά επιβεβαιωμένη φλεγμονή του προστάτη μετά από διορθική βιοψία αυτού. Οι βιοψίες του προστάτη έγιναν με βάση τις κλασσικές ενδείξεις της βιοψίας, οι οποίες είναι το αυξημένο PSA ή/ και η θετική δακτυλική εξέταση. Οι ασθενείς αυτοί τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες: η Ομάδα Α περιέλαβε τους ασθενείς που έλαβαν HESr σε δόση 320mg κάθε μέρα για διάστημα 6 μηνών, ενώ η Ομάδα Β περιέλαβε ασθενείς, οι οποίοι δεν έλαβαν καμία θεραπεία. Η τυχαιοποίηση των ασθενών έγινε με τη χρήση κεντρικού ηλεκτρονικού online τυχαιοποιητή (<http://www.randomizer.org>). Η δεύτερη – επαναληπτική βιοψία προστάτη πραγματοποιήθηκε βασισμένη στις ίδιες αρχές (εμμένοντα υψηλά επίπεδα PSA ή θετική δακτυλική εξέταση ή παρουσία ASAP – atypical small acinar proliferation - στην αρχική βιοψία), κατόπιν συζήτησης και σύστασης στους ασθενείς. Κριτήρια αποκλεισμού από την παρούσα μελέτη ήταν η προηγηθείσα θεραπευτική χρησιμοποίηση οποιουδήποτε φυτικού παραγώγου ή αναστολέα της 5α-ρεδοκτάσης, το ιστορικό ακτινοθεραπείας στην πύελο, το αναφερόμενο ιστορικό διουρηθρικής προστατεκτομής ή ενδοκυστικών εγχύσεων για αντιμετώπιση καρκίνου της ουροδόχου κύστης, καθώς και οι ασθενείς με μόνιμο ουροκαθετήρα. Επιπροσθέτως, οι ασθενείς που ανευρέθηκαν με καρκίνο του προστάτη κατά την επαναληπτική διορθική βιοψία, αποκλείστηκαν αυτόματα από την παρούσα μελέτη.

## **1β. ΤΑ ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η εκτίμηση και αξιολόγηση των μεταβολών, από την βάση έως το τέλος, στο συνολικό Irani's score, αλλά και στα επιμέρους scores της ιστολογικής διαβάθμισης της φλεγμονής και της επιθετικότητας των κυττάρων. Το προαναφερόμενο Irani's score ταξινομεί την προστατική φλεγμονή με βάση την επέκταση των φλεγμονωδών κυττάρων και την επίδρασή τους στον προστατικό ιστό. Μία κλίμακα τεσσάρων βαθμίδων χρησιμοποιείται για τη βαθμονόμηση της φλεγμονής (0-καθόλου φλεγμονώδη κύτταρα, 1-διάσπαρτη διήθηση από φλεγμονώδη κύτταρα, 2-ανομοιόμορφα λεμφοειδή οζίδια και 3-μεγάλες φλεγμονώδεις περιοχές με ομοιόμορφη φλεγμονώδη διήθηση) και της επιθετικότητας της βλάβης (0-χωρίς επαφή των φλεγμονωδών κυττάρων και του αδενικού επιθηλίου, 1-επικοινωνία μεταξύ της κυτταρικής φλεγμονώδους διήθησης και του αδενικού επιθηλίου, 2-ξεκάθαρη αλλά περιορισμένη – λιγότερο από το 25% του εξεταζόμενου παρασκευάσματος – διάσπαση του αδενικού επιθηλίου, 3-διάσπαση του αδενικού επιθηλίου σε ποσοστό μεγαλύτερο από το 25% του εξεταζόμενου παρασκευάσματος) [9].

Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία της μελέτης αφορούν αλλαγές, από τη βάση έως το τέλος αυτής, σε ανοσοϊστοχημικούς παράγοντες της φλεγμονής στον προστάτη αδένα, οι οποίες ελέγχθηκαν με τη βοήθεια ειδικών χρώσεων. Εφαρμόστηκαν ανοσοϊστοχημικές χρώσεις για την αξιολόγηση της οξείας και χρόνιας φλεγμονής, χρησιμοποιώντας τα αντισώματα CD3, CD4, CD8, CD20 και CD163.

Η παρούσα μελέτη είχε γίνει ήδη αποδεκτή από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας, ενώ είχε υποβληθεί για έγκριση στην Australian and New Zealand Clinical Trial Registry (ANZCTR), έχοντας λάβει τον

σχετικό κωδικό έγκρισης εκπόνησης (ID: ACTRN12613000888763). Όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη είχαν ενημερωθεί πλήρως για το σκοπό και τον τρόπο εκτέλεσής της, για τη χρησιμοποίηση και τη δράση του *Serenoa Repens* και τέλος είχαν όλοι υπογράψει το σχετικό έντυπο συγκατάθεσης για τη συμμετοχή τους.

#### **1γ. Η ΒΙΟΨΙΑ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ ΑΔΕΝΑ**

Η βιοψία του προστάτη αδένου είναι μια κλασσική επεμβατική διαδικασία στη σύγχρονη ουρολογία, η οποία γίνεται με συγκεκριμένες ενδείξεις και σκοπό έχει την ανάδειξη ή όχι του καρκίνου του προστάτη, στους ασθενείς, που πληρούν τα κριτήρια για να υποβληθούν σε αυτή. Οι ενδείξεις για να πραγματοποιηθεί η συγκεκριμένη μικροεπέμβαση είναι ίδιες με αυτές, που μπορούν να υπαινίσσονται καρκίνο προστάτη, δηλαδή το υψηλό PSA ή κάποια αξιολογημένη προς τα πάνω μεταβολή του σε σχέση με το ιστορικό του κάθε αρρώστου, καθώς και η θετική δακτυλική εξέταση. Οι δύο παραπάνω εξετάσεις, εργαστηριακές και κλινικές, αποτελούν τη βάση του screening για τον καρκίνο του προστάτη και οφείλουν να γίνονται σε κάθε άντρα ασθενή πάνω από 50 ετών, μία φορά κάθε χρόνο, εκτός από ειδικές περιπτώσεις, όπου η παρακολούθηση μπορεί να αρχίσει νωρίτερα ή να επαναλαμβάνεται συχνότερα.

Το καθαρά επεμβατικό κομμάτι της βιοψίας προστάτη στηρίζεται στη λήψη των σχετικών δειγμάτων με τη βοήθεια του διορθικού υπερήχου. Πρόκειται για μια ειδικά διαμορφωμένη υπερηχογραφική κεφαλή, η οποία εισέρχεται μέσω του κατώτερου ορθικού σωλήνα και απεικονίζει τον προστάτη αδένου. Στην κεφαλή αυτή, προσαρμόζεται ειδικός οδηγός, μέσω του οποίου εισέρχεται η βελόνη λήψης βιοψιών και τα τεμάχια λαμβάνονται με τη βοήθεια ειδικού πιστολιού (biopsy gun) από τις διάφορες περιοχές – ζώνες του προστάτη. Δεδομένου ότι η πλειονότητα των

προστατικών καρκίνων εμφανίζεται στην περιφερική ζώνη του αδένου, η λήψη των βιοψιών εστιάζεται ως επί το πλείστον στην περιοχή αυτή, χωρίς όμως να παραλείπεται και η λήψη δειγμάτων από το μεταβατική και την κεντρική ζώνη του προστάτη. Συνήθως, με τη βοήθεια της διορθικής βελόνης και απεικόνισης, λαμβάνονται δώδεκα τεμάχια από τον προστάτη, έξι από κάθε λοβό. Σε περιπτώσεις επαναλαμβανόμενων βιοψιών, αλλά και σε αδένες με αρκετά μεγάλο μέγεθος, ο αριθμός των δειγμάτων μπορεί να είναι και μεγαλύτερος, προς όφελος του πληρέστερου διαγνωστικού αποτελέσματος.

Ο ασθενής τοποθετείται είτε σε θέση λιθοτομής, είτε σε πλάγια θέση, οπωσδήποτε πάντως σε μια θέση, όπου η είσοδος της διορθικής κεφαλής είναι το δυνατόν ευκολότερη και η απεικόνιση του προστάτη ευκρινέστερη. Η διαδικασία γίνεται με τη χρήση τοπικής εναπόθεσης gel ξυλοκαΐνης, ως τοπικό αναισθητικό, ενώ η διακοπή λήψης αντιπηκτικών φαρμάκων είναι επιβεβλημένη. Επιπλέον, απαιτείται προετοιμασία του ασθενούς με λήψη αντιβιοτικής αγωγής, συνήθως σε σχήματα 1-3 ημερών, ως προφυλακτική μέθοδο για την αποφυγή των λοιμώξεων μετά την πραγματοποίηση της βιοψίας. Η διαδικασία της βιοψίας του προστάτη αδένου είναι συνήθως σύντομη και οι μείζονες επιπλοκές αυτής (κυρίως ουροσήψη, και μεγάλες αιμορραγίες από το ορθό και το ουροποιητικό) εμφανίζονται σε χαμηλά ποσοστά.

Πέραν της αναδείξεως του καρκίνου του προστάτη, τα αποτελέσματα της ιστοπαθολογικής εξέτασης μπορούν να αποκαλύψουν και άλλου είδους ιστολογικές αλλοιώσεις, όπως η ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (PIN και HGPIIN, ανάλογα με το βαθμό εμφάνισής της), καταστάσεις που μπορεί να θεωρηθούν ως προάγγελοι της ύπαρξης του καρκίνου (ASAP), καθώς και φλεγμονή του προστάτη. Ανάλογα με το αποτέλεσμα της εξέτασης, αλλά και ανάλογα με τις τιμές του PSA και τα ευρήματα της δακτυλικής εξέτασης, ο ασθενής μπορεί να τεθεί σε στενή παρακολούθηση και να

υποβληθεί ακόμη και σε επαναληπτικές βιοψίες προστάτη, ότ αν αυτό θα κριθεί αναγκαίο.

## **1δ. ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ**

Το υλικό, που χρησιμοποιήθηκε για παθολογοανατομική εξέταση, βασίστηκε στην κλασσική λήψη 12 τυχαίων τεμαχιδίων από τον προστάτη αδένα με τον κλασσικά συστηνόμενο τρόπο της διορθικής βιοψίας. Τα τεμάχια αυτά τοποθετήθηκαν και διατηρήθηκαν σε ρυθμιζόμενο διάλυμα φορμαλίνης 10%, κατόπιν ενσωματώθηκαν σε ειδικά blocks παραφίνης και τελικά αποκόπηκαν σε μικρότερα κομμάτια, μέγιστης διαμέτρου 3mm. Η προστατική φλεγμονή εκτιμήθηκε και βαθμολογήθηκε σύμφωνα με το ήδη αναφερόμενο Irani's score, τόσο για τον ιστολογικό βαθμό της φλεγμονώδους διήθησης (η έκταση των φλεγμονωδών κυττάρων στον προστατικό ιστό, διακύμανση 0-3), όσο και για την επιθετικότητα της βλάβης (η επίδραση των φλεγμονωδών κυττάρων στο προστατικό ιστό, διακύμανση 0-3). Επιπροσθέτως, η ανοσοϊστοχημική εκτίμηση των ίδιων τεμαχιδίων του προστάτη πραγματοποιήθηκε με βάση τη χρησιμοποίηση ειδικών αντισωμάτων για τα φλεγμονώδη κύτταρα. Έτσι, λοιπόν, διατέθηκαν το αντίσωμα CD3 (rabbit polyclonal AbA0452; antigen retrieval pH6; 1/300; Dako), το CD4 (mouse monoclonal Ab clone 4B12; antigen retrieval EDTA pH8; 1/20; Novocastra-Menarini) και το CD8 mouse monoclonal Ab clone C8/144B; antigen retrieval pH9; 1/200; Dako), αντισώματα ειδικά για την ανίχνευση των T -λεμφοκυττάρων. Για την ανίχνευση των B -λεμφοκυττάρων, χρησιμοποιήθηκε το αντίσωμα CD20 (mouse monoclonal Ab clone L26; antigen retrieval pH6; 1/500; Dako), ενώ τέλος, για την ανίχνευση των μακροφάγων, το αντίσωμα CD163 (mouse monoclonal Ab clone10D6; antigen retrieval pH6; 1/800; Novocastra-Menarini). Η έκφραση καθενός από αυτά τα

αντισώματα στον προστατικό ιστό βαθμολογήθηκε από το 0 έως το 3, ανάλογα με το βαθμό της φλεγμονής και βασισμένη στην πυκνότητα και την έκταση του ιστού, που ήταν σε φλεγμονώδη κατάσταση (0= καθόλου φλεγμονή, 1= ήπια φλεγμονή, 2= μέτρια φλεγμονή, 3= σοβαρή φλεγμονή).

Τα πλακίδια από τις βιοψίες του προστάτη αδένα με τις χρώσεις αιματοξυλίνης – ιοσίνης, καθώς και εκείνα με τις ανοσοϊστοχημικές χρώσεις μελετήθηκαν και ανασκοπήθηκαν από δύο ανεξάρτητους παθολογοανατόμους, οι οποίοι δεν είχαν γνώση για το ποιοι ασθενείς, τις βιοψίες των οποίων εξέτασαν, λάμβαναν ή όχι θεραπεία με HESr. Στην περίπτωση που στα αποτελέσματα της παθολογοανατομικής εξέτασης των δύο υπήρξε διαφωνία, μια τρίτη ανάλυση έλαβε χώρα και εν τέλει το αποτέλεσμα αυτής ήταν εκείνο, που χρησιμοποιήθηκε στην τελική στατιστική επεξεργασία.

Εκτιμήθηκε ότι, ως σημαντική διαφορά στη βαθμολόγηση της φλεγμονής, θα έπρεπε να λαμβάνεται το 25%, ενώ ένα μέγεθος δείγματος 50 ασθενών σε καθένα από τους δύο άξονες της μελέτης, απαιτείται ώστε να της προσδοθεί η απαραίτητη δυναμική της τάξεως του 90%. Η δυναμική της μελέτης υπολογίστηκε με βάση τα ήδη υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα και με τη χρήση ειδικού power calculator (Sample Size Calculator, <https://clincalc.com/stats/samplesize.aspx>). Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων βασίστηκε στη χρήση του προγράμματος στατιστικής επεξεργασίας SPSS v21.0, ενώ οι περισσότερες από τις απαιτούμενες επιμέρους αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με τη μέθοδο Wilcoxon Test για μη παραμετρικά δείγματα. Για τον έλεγχο της στατιστικής σημαντικότητας χρησιμοποιήθηκε ο δείκτης p και ιδιαίτερα ως στατιστικά σημαντική διαφορά σε σύγκριση δύο ή περισσότερων παραμέτρων, θεωρήθηκε εκείνη όπου η τιμή του δείκτη ήταν μικρότερη από 0,05. Επιπλέον, έγινε έλεγχος παραμετρικότητας του δείγματος με



βάση την ακολουθία της καμπύλης κανονικής κατανομή των Gauss-Laplace και το δείγμα ανεδείχθη ως μη παραμετρικό.

## **2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

Συνολικά, 110 άντρες ασθενείς ολοκλήρωσαν τη μελέτη και εν τέλει οι 97 από αυτούς κρίθηκαν επιλέξιμοι για να ενταχθούν στη διαδικασία της στατιστικής επεξεργασίας. Οι δεκατρείς ασθενείς που αποκλείστηκαν από την τελική ανάλυση, ήταν εκείνοι που εντοπίστηκαν με καρκίνο του προστάτη αδένα στην δεύτερη βιοψία.

Η ομάδα των ασθενών που έλαβε HESr (Ομάδα Α) συμπεριέλαβε τελικά 49 ασθενείς, με μέσο όρο ηλικίας τα 71,4 έτη (διακύμανση 56-77), ενώ η ομάδα των ασθενών που δεν έλαβε καμία θεραπεία (Ομάδα Β) συμπεριέλαβε αντίστοιχα 48 ασθενείς, με μέσο όρο ηλικίας τα 68,7 έτη (διακύμανση 58-74). Η μέση τιμή του PSA στην πρώτη βιοψία προστάτη για την Ομάδα Α ήταν 6,6ng/ml (διακύμανση 2,3-15), ενώ αντίστοιχα για την Ομάδα Β ήταν 5,5ng/ml (διακύμανση 2,3-13,5). Ο Πίνακας 3 περιγράφει τα χαρακτηριστικά εκκίνησης (baseline) των ασθενών και των δύο ομάδων, συμπεριλαμβάνοντας και τις ιστοπαθολογικές και ανοσοϊστοχημικές παραμέτρους, όπως αυτές προέκυψαν από την πρώτη βιοψία προστάτη.

### **2α. ΠΡΩΤΕΥΟΝ ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΟ ΣΗΜΕΙΟ**

Το μέσο score βαθμολόγησης της φλεγμονής για την ομάδα ασθενών που έλαβε HESr ήταν 1,55 (μέση τιμή= 2,0) κατά την πρώτη βιοψία, ενώ μειώθηκε στο 0,79 (μέση τιμή= 1,0) μετά από τη θεραπεία. Αντίστοιχα, το μέσο score βαθμολόγησης της επιθετικότητας για την ίδια ομάδα ασθενών ήταν 1,55 (μέση τιμή= 2,0) κατά την πρώτη βιοψία μειούμενο στο 0,87 (μέση τιμή= 1,0) μετά τη δεύτερη βιοψία προστάτη. Η διαφορά ανάμεσα στα δύο scores αποδείχτηκε στατιστικά

σημαντική ( $p= 0,0001$  και για τις δύο συγκρίσεις). Στους ασθενείς της δεύτερης ομάδας, οι οποίοι δεν έλαβαν καμία θεραπεία, μέσο score βαθμολόγησης της φλεγμονής ήταν 1,44 (μέση τιμή= 1) κατά την πρώτη βιοψία προστάτη και 1,23 (μέση τιμή= 1,0) κατά τη δεύτερη βιοψία. Στην ομάδα αυτή, το μέσο score βαθμολόγησης της επιθετικότητας ήταν 1,09 (μέση τιμή= 1,0) και 0,89 (μέση τιμή= 1,0) κατά την πρώτη και δεύτερη βιοψία προστάτη αντίστοιχα. Η στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων αυτών για την Ομάδα Β δεν ανέδειξε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των αποτελεσμάτων, τόσο για τη φλεγμονώδη διήθηση, όσο και για την επιθετικότητα της βλάβης. Οι αντίστοιχες τιμές στατιστικής αξιολόγησης των δειγμάτων ήταν  $p= 0,09$  και  $p= 0,74$ , για την κάθε μια από τις δύο παραμέτρους. Αξιολογήθηκε, επίσης, και η συνολική μείωση του Irani's score στην κάθε ομάδα ασθενών ξεχωριστά και φάνηκε ότι στην ομάδα που έλαβε HESr, η συνολική μείωση των παραμέτρων μεταξύ των δύο βιοψιών ήταν στατιστικά σημαντική ( $p= 0,001$ ). Αντίθετα, στην ομάδα που δεν έλαβε καμία θεραπεία η συνολική μείωση των ίδιων παραμέτρων ήταν πολύ μικρή και ως εκ τούτου η στατιστική σημαντικότητά της, μη αξιολογήσιμη ( $p= 0,52$ ). Πιο αναλυτικά, τα παραπάνω αναφερόμενα αποτελέσματα, περιγράφονται στον Πίνακα 4.

Συγκρίνοντας, επιπλέον, και τις δύο ομάδες ασθενών μεταξύ τους, η μέση μείωση όλων των παραμέτρων της φλεγμονής (βαθμός φλεγμονώδους διήθησης, βαθμός επιθετικότητας της βλάβης και συνολικό Irani's score) αποδείχτηκε στατιστικά σημαντική στην ομάδα ασθενών που έλαβε HESr, κάτι που δεν αναδείχτηκε στην ομάδα ασθενών που δεν έλαβε καμία θεραπεία (Πίνακας 4).

Τα ζεύγη εικόνων 1-2 και 3-4 απεικονίζουν ενδεικτικά δείγματα βιοψιών από τον ίδιο ασθενή κατά την πρώτη βιοψία προστάτη και έξι μήνες μετά τη λήψη HESr,

οπότε και πραγματοποιήθηκε η δεύτερη – επαναληπτική βιοψία. Από την απεικόνιση αυτών των δειγμάτων καταγράφεται μείωση στη φλεγμονή του προστάτη αδένου.

## **2β. ΔΕΥΤΕΡΕΥΟΝΤΑ ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ**

Η ανοσοϊστοχημική χρώση των δειγμάτων ανέδειξε σημαντικές αλλαγές στη έκφραση των ειδικών αντισωμάτων για τα T-λεμφοκύτταρα (CD3, CD4 και CD8), των ειδικών αντισωμάτων για τα B-λεμφοκύτταρα (CD20), καθώς και των ειδικών αντισωμάτων για τα μακροφάγα (CD163), όσο αφορά την ομάδα των ασθενών που έλαβε HESr για διάστημα έξι μηνών, συγκρίνοντας τα αποτελέσματα της πρώτης και της επαναληπτικής βιοψίας προστάτη. Όπως ήταν αναμενόμενο, στην ομάδα ασθενών που δεν έλαβε καμία θεραπεία, καμία σημαντική διαφορά στην έκφραση των παραπάνω αντισωμάτων δεν παρατηρήθηκε, μελετώντας και αναλύοντας στατιστικά τα αποτελέσματα της πρώτης και της δεύτερης βιοψίας προστάτη. Τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης και επεξεργασίας όλων των δειγμάτων και των δύο ομάδων ασθενών, παρουσιάζονται στον Πίνακα 5. Συγκρίθηκαν, επιπροσθέτως, και οι ανοσοϊστοχημικές μεταβολές ανάμεσα στα στις δύο ομάδες. Η μεταβολή στην έκφραση του κάθε αντισώματος ήταν στατιστικά σημαντική ( $p < 0,05$ ) στην ομάδα ασθενών που έλαβε HESr, συγκριτικά με την ομάδα ασθενών που δεν έλαβε καμία θεραπεία (Πίνακας 5).

Ένα ενδιαφέρον στοιχείο που προέκυψε από τα την επεξεργασία των αποτελεσμάτων ήταν μια σχετική αύξηση της έκφρασης των αντισωμάτων CD3, CD4, CD8, CD20 και CD163, κατά τη δεύτερη βιοψία προστάτη στην ομάδα των ασθενών που δεν έλαβε θεραπεία. Πιο συγκεκριμένα, το CD3 βρέθηκε αυξημένο σε 14 ασθενείς (ποσοστό 29,1%), το CD4 σε 10 ασθενείς (ποσοστό 20,8%), το CD8 επίσης σε 10 ασθενείς (ποσοστό 20,8%), το CD20 σε 11 ασθενείς (ποσοστό 22,9%)

και το CD163 επίσης σε 11 ασθενείς (ποσοστό 22,9%). Από την άλλη πλευρά, μόνο σε έναν ασθενή της ομάδας που έλαβε θεραπεία με HESr (ποσοστό 2,04%), παρατηρήθηκε μια τέτοιου είδους αύξηση και μάλιστα μόνον στην έκφραση του αντισώματος CD3. Όλοι οι υπόλοιποι ασθενείς είτε παρέμειναν σταθεροί, είτε στην πλειοψηφία τους εμφάνισαν μείωση της έκφρασης των εξεταζόμενων αντισωμάτων.

### **3. ΣΥΖΗΤΗΣΗ**

#### **3α. ΣΧΟΛΙΑΣΜΟΣ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ**

Στην παρούσα τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη, η επίδραση του HESr στη φλεγμονή του προστάτη αδένου των ασθενών διερευνήθηκε χρησιμοποιώντας εξειδικευμένα ιστολογικά και ανοσοϊστοχημικά κριτήρια. Φαίνεται, πως αυτή η μελέτη είναι η πρώτη ως τώρα σε ανθρώπους, οι οποίοι υπεβλήθησαν σε δύο βιοψίες προστάτη (κατά την είσοδό τους στη μελέτη και κατά το τέλος αυτής).

Στο ήδη προαναφερόμενο Irani's score, το μερικό αποτέλεσμα της βαθμονόμησης της φλεγμονής αντανάκλα στην έκταση των φλεγμονωδών κυττάρων, ενώ το μερικό αποτέλεσμα της ιστολογικής επιθετικότητας βαθμονομεί την επίδραση, που προκαλείται από φλεγμονώδη κύτταρα στον προστατικό ιστό [16]. Τα αποτελέσματά απέδειξαν ότι η θεραπεία με HESr είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση όλων των παραπάνω scores (ιστολογική βαθμονόμηση, βαθμονόμηση της επιθετικότητας της φλεγμονής και το άθροισμα αυτών), κατά τη δεύτερη βιοψία προστάτη. Η διαφορά στη βελτίωση της φλεγμονής ήταν επίσης σημαντική στην ομάδα ασθενών, που έλαβε HESr, μετά από την αντίστοιχη σύγκριση με τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου. Τα δεδομένα αυτά αποδεικνύουν για πρώτη φορά, ότι η θεραπεία με HESr όχι μόνο μειώνει τη έκταση, αλλά και την επιθετικότητα της φλεγμονής στον προστατικό ιστό και μάλιστα, στον ίδιο ασθενή.

Στην ως τώρα βιβλιογραφία, υπάρχουν λίγα μόνο δεδομένα, με βάση τα οποία μπορούν να γίνουν μόνο έμμεσες συγκρίσεις, λόγω της ποικιλομορφίας στο σχεδιασμό των μελετών, αλλά και του συμμετέχοντος πληθυσμού. Μια πολυκεντρική, open label, πιλοτική μελέτη συμπεριέλαβε 35 ασθενείς, οι οποίοι υπεβλήθησαν σε χειρουργείο του προστάτη (διουρηθρική προστατεκτομή ή ανοιχτή επέμβαση) [17]. Οι δεκαέξι ασθενείς, που ελάμβαναν HESr για 3 μήνες προ του χειρουργείου, συγκρίθηκαν με τους 19 ασθενείς, οι οποίοι δεν έλαβαν καμία θεραπεία για τουλάχιστο τρεις εβδομάδες προ της επεμβάσεως. Τα ιστολογικά παρασκευάσματα εξετάστηκαν για τους δείκτες φλεγμονώδους διήθησης CD-3, CD-20 και CD-68. Στην ομάδα ασθενών που έλαβε HESr αναφέρθηκε μια σημαντική μείωση των B -λεμφοκυττάρων, η οποία αντικατοπτρίστηκε στη μείωση των σημασμένων με CD20 κυττάρων σε ποσοστό 36,24%. Παράλληλα, βρέθηκε και αξιοσημείωτη μείωση των επιπέδων της ιντερλευκίνης 1b, καθώς και του παράγοντα νέκρωσης του όγκου (TNF)-a [17]. Μια άλλη τυχαίοποιημένη μελέτη συμπεριέλαβε 206 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με HESr σε δόση 320mg/day ή ταμσουλοσίνη 0,4mg για τρεις μήνες, με σκοπό να αξιολογηθούν οι αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες του HESr [81]. Από τους ασθενείς αυτούς λήφθηκε δείγμα ούρων μετά από δακτυλική εξέταση, η οποία αναλύθηκε για τα επίπεδα MCP1/CCL2, την πρωτεΐνη 10/C-X-C επαγόμενη από την ιντερφερόνη-γ, τη χυμοκίνη 10 και τον παράγοντα αναστολής της μετανάστευσης των μακροφάγων (MIF). Όλοι αυτοί οι δείκτες βρέθηκαν σημαντικά μειωμένοι στην ομάδα ασθενών, που έλαβαν HESr [81].

Τα αντισώματα CD3, CD4, CD8 και CD20 είναι τα πιο συχνά χρησιμοποιημένα για τον χαρακτηρισμό των ανοσοκυττάρων στα ιστικά παρασκευάσματα, ενώ το αντίσωμα CD163 εκφράζεται στους περισσότερους από

τους υπο πληθυσμούς των ώριμων μακροφάγων των ιστών. Οι Robert et al μελέτησαν τη φλεγμονή του προστάτη αδένου σε ιστική μικροανάλυση, μετά από την καθιερωμένη τεχνική χρώσης και ανοσοϊστοχημείας [17]. Οι πλειονότητα των ασθενών βρέθηκε να έχει φλεγμονώδη κύτταρα, τα οποία διηθούσαν του ιστούς με καλοήγη υπερπλασία προστάτη. Οι δείκτες των T-λεμφοκυττάρων ήταν τα CD3 σημασμένα κύτταρα, των B-λεμφοκυττάρων τα CD20 και των μακροφάγων τα CD163. Όλοι οι προαναφερόμενοι δείκτες βρέθηκαν σε υψηλά ποσοστά στα δείγματα των ασθενών με ΚΥΠ. Αντίστοιχα, το ποσοστό των T-λεμφοκυττάρων κυμάνθηκε στο 81%, των B-λεμφοκυττάρων στο 52% και των μακροφάγων στο 82%. Στην παρούσα μελέτη, εκτιμήσαμε και τη μεταβολή της έκφρασης αυτών των ανοσοϊστοχημικών δεικτών και αναδείχθηκε μια σημαντική μείωση σε όλες αυτές τις ανοσοϊστοχημικές παραμέτρους. Στη μελέτη του Vela-Navarrete, η μείωση των B-λεμφοκυττάρων αναδείχθηκε επίσης, αλλά δε φάνηκε καμία μεταβολή στον αριθμό των T-λεμφοκυττάρων και των μακροφάγων, στους ασθενείς που έλαβαν HESr πριν το χειρουργείο [10]. Παρόλα αυτά, σ' αυτή την τελευταία μελέτη, η θεραπεία με HESr δόθηκε μόνο για τρεις μήνες, ενώ η χορήγηση στη δική μελέτη περιελάμβανε εξαμηνιο θεραπευτικό σχήμα, ενώ και ο πληθυσμός που εντάχθηκε στη μελέτη ήταν διαφορετικός.

Ένα ακόμη ενδιαφέρον εύρημα αποτέλεσε το γεγονός, ότι το score της φλεγμονής παρουσίασε αύξηση στο 25% των ασθενών (12 από τους 48) της ομάδας ελέγχου, ενώ μόνο το 6,1% των ασθενών (3 από τους 49), που έλαβαν HESr, εμφάνισαν αύξηση του συνολικού Irani's score κατά τη δεύτερη βιοψία. Αντίστοιχα ήταν και τα ευρήματα που αφορούσαν τους ανοσοϊστοχημικούς δείκτες, αφού σημειώθηκε αύξησή τους στην ομάδα ασθενών που δεν έλαβε καμία θεραπεία (ποσοστό των ασθενών για το CD3 29,1%, το CD4 20,8%, το CD8 20,8%, το CD20

22,9% και το CD163 22,9%, αντίστοιχα). Από την άλλη πλευρά, μόνο ένας ασθενής της ομάδας που έλαβε HESr παρουσίασε μια αύξηση κατά τη δεύτερη βιοψία και μάλιστα μόνο για το δείκτη CD3. Αυτά τα αποτελέσματα οδηγούν στη διαπίστωση, ότι η φλεγμονή του προστάτη αδένου φαίνεται να προχωρά με την πάροδο του χρόνου και έτσι επιβεβαιώνουν τις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες του HESr.

Δυο πρόσφατες συστηματικές ανασκοπήσεις αξιολόγησαν, επίσης, την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του HESr [81, 82]. Η πρώτη συστηματική ανάλυση χρησιμοποίησε δεδομένα μόνο από τυχαιοποιημένες μελέτες, ενώ η δεύτερη από αυτές συμπεριέλαβε και πάλι τυχαιοποιημένες μελέτες, αλλά και μελέτες παρατήρησης. Και οι δύο μελέτες απέδειξαν ότι το HESr ήταν αποτελεσματικό, όσο αφορά τη αύξηση της ταχύτητας ροής των ούρων σε άντρες με μεγεθυμένο προστάτη αδένου, ενώ παράλληλα διαπιστώθηκε βελτίωση των συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό και της νυκτουρίας, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Επιπλέον, οι δύο ανασκοπήσεις αυτές επιβεβαίωσαν ότι το HESr είχε συγκρίσιμα και βελτιωτικά αποτελέσματα στα συμπτώματα με την ταμσουλοσίνη και με τη βραχείας διάρκειας θεραπεία με φιναστερίδη [81, 82]. Καμία ασφαλής συσχέτιση μεταξύ της κλινικής βελτίωσης και της φλεγμονής του προστάτη αδένου δεν μπορεί να διατυπωθεί, λόγω της φύσης του σχεδιασμού των μελετών αυτών.

Ο κύριος περιορισμός της παρούσας μελέτης είναι ότι οι συμμετέχοντες ανήκουν σε μια συγκεκριμένη ομάδα ασθενών, οι οποίοι εμφανίζονται με αυξημένες τιμές του PSA ή ακόμη έχουν θετική δακτυλική εξέταση. Διαφορετικά, όμως, οι ασθενείς δε θα μπορούσαν να είναι επιλέξιμοι για να υποβληθούν σε βιοψία προστάτη. Επιπροσθέτως, στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με επιβεβαιωμένη φλεγμονή στον προστάτη από την πρώτη βιοψία. Παρόλα αυτά, όμως, η μελέτη μας συμβάλλει στην πληρέστερη κατανόηση της δράσης του HESr σε κλινικό επίπεδο και

δίνει το ερέθισμα για την εκπόνηση νέων και μεγαλύτερων κλινικών δοκιμών, οι οποίες απαιτούνται για να εκτιμηθεί το αν και με ποιον τρόπο, μπορεί η αντιμετώπιση της προστατικής φλεγμονής να φανεί αξιοποιήσιμη και στην καθημερινή κλινική πράξη. Οι κατευθύνσεις των μελλοντικών ερευνών θα μπορούσαν να εστιάσουν στο ποια από τα baseline χαρακτηριστικά των ασθενών μπορούν να προβλέψουν τη θεραπευτική απάντηση και εν τέλει στο αν οι ασθενείς με σοβαρότερη φλεγμονή στον προστάτη αδένα, όντως βιώνουν μεγαλύτερη κλινική βελτίωση με τη θεραπεία με HESr, όσο αφορά την ανακούφισή τους από τα συμπτώματα του κατώτερου ουροποιητικού.

### **3β. Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ ΑΠΟ ΤΟ ΚΑΤΩΤΕΡΟ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟ**

Στις μέρες μας, το φλέγον ζήτημα είναι κατά πόσο η θεραπεία της φλεγμονής του προστάτη αδένα, θα μπορούσε να αποτελέσει έναν νέο θεραπευτικό στόχο για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό. Οι κατευθυντήριες γραμμές πίσω από αυτό το ερώτημα είναι οι ποικίλες συσχετίσεις μεταξύ της προστατικής φλεγμονής και της ΚΥΠ, οι περιπτώσεις των ασθενών με συμπτώματα που συνδέονται με την ΚΥΠ ή ακόμη και η οξεία επίσχεση των ούρων, καταστάσεις οι οποίες είναι ανθεκτικές στη φαρμακευτική αγωγή. Με βάση αυτά, λοιπόν, θα μπορούσε να αξιολογηθεί η δυνητικά αρνητική επίδραση της φλεγμονής του προστάτη αδένα στις ήδη υπάρχουσες συμβατικές θεραπευτικές προσεγγίσεις. Αυτή η υπόθεση υποστηρίχτηκε από τη μελέτη του Kwon [83], στην οποία συμπεριλήφθηκαν 82 ασθενείς με ΚΥΠ, όπως αυτή τεκμηριώθηκε μετά από διορθική βιοψία προστάτη. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των βιοψιών, οι ασθενείς



τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες. Η μία ομάδα περιέλαβε τους ασθενείς με χαμηλού βαθμού φλεγμονή, ενώ οι άλλοι εκείνους με υψηλά επίπεδα φλεγμονής. Όλοι οι ασθενείς ελάμβαναν από πριν θεραπεία για ΚΥΠ και ήταν υπό τακτική παρακολούθηση για έναν χρόνο. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, αξιολογήθηκαν το IPSS, τα συμπτώματα αποθήκευσης, καθώς και ερωτηματολόγια σχετικά με την ποιότητα ζωής των ασθενών. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι οι ασθενείς με χαμηλού βαθμού φλεγμονή στον προστάτη ανταποκρίθηκαν καλύτερα στη θεραπευτική αγωγή, ενώ παράλληλα το 9,1% των ασθενών με υψηλού βαθμού προστατική φλεγμονή χρειάστηκε να υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση, καθώς η ανταπόκριση στη φαρμακευτική αγωγή κρίθηκε ανεπαρκής, ενώ κάποιοι από αυτούς οδηγήθηκαν σε κατάσταση οξείας επίσχεσης των ούρων. Αυτά τα πρωταρχικά αποτελέσματα μπορούν να διεγείρουν το ερέθισμα για περισσότερη έρευνα, όσο αφορά το ρόλο της προστατικής φλεγμονής στην αποτελεσματικότητα της φαρμακευτικής αγωγής, ειδικότερα σε ασθενείς με μεγάλο μέγεθος προστάτη και κατά συνέπεια πρότυπο φλεγμονής υψηλότερου βαθμού.

Πιο κάτω θα αναλυθούν οι διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές για την αντιμετώπιση της φλεγμονής του προστάτη αδένου, καθώς και η επίδραση αυτών στη δυναμική θεραπεία των συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό.

### **3β-1. ΟΙ ΑΛΛΑΓΕΣ ΤΟΥ ΤΡΟΠΟΥ ΖΩΗΣ**

Η θεωρία που προτείνει τη συσχέτιση του μεταβολικού συνδρόμου με την επαγωγή της φλεγμονής στην προστάτη αδένου και εν τέλει με την ανάπτυξη της ΚΥΠ, έχει ήδη αναλυθεί πιο πάνω. Αυτή η υπόθεση αρκεί από μόνη της για να ενισχυθεί η αντίληψη ότι στην αντιμετώπιση της φλεγμονής του προστάτη, πιθανότατα να έχουν θέση και οι αλλαγές των καθημερινών συνηθειών. Η ρύθμιση,

λοιπόν, της καθημερινής ζωής μπορεί να συμπεριλαμβάνει τη φυσική δραστηριότητα και άθληση, καθώς και τη δίαιτα πτωχή σε ζωικά λίπη. Κάτι τέτοιο, μπορεί να αποτελέσει τη θεραπευτική επιλογή πρώτης γραμμής σε ασθενείς που πάσχουν από συμπτώματα του κατώτερου ουροποιητικού, σχετιζόμενα με την ΚΥΠ. Η σωματική άσκηση έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια σωματικού βάρους, αυξάνοντας παράλληλα την αιματική ροή στα αγγεία, ενώ επαναφέρει σε κανονικά επίπεδα τις συγκεντρώσεις των λιπιδίων και λιποπρωτεϊνών του ορού. Τελικά οφέλη από την παραπάνω κανονικοποίηση είναι η πρόληψη των καρδιαγγειακών επεισοδίων, αλλά και η ανακούφιση από τα συμπτώματα από το ουροποιητικό. Πιο ειδικά, σε μια μετα-ανάλυση, όπου αξιολογήθηκε η επίδραση της φυσικής δραστηριότητας στα συμπτώματα από το κατώτερο ουροποιητικό, οι Parsons et al [84] απέδειξαν ότι, συγκρινόμενοι με τους άντρες που κάνουν καθιστική ζωή, ο συνολικός στατιστικός κίνδυνος (OR) για ανάπτυξη συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό και ΚΥΠ ήταν σημαντικά μικρότερος για τους άντρες, που ασκούσαν. Πιο συγκεκριμένα, ο συνολικός κίνδυνος ήταν 0,70 για άντρες με μικρού βαθμού σωματική άσκηση ( $p=0,14$ ), 0,74 για τους άντρες με μέτριου βαθμού άσκηση ( $p=0,005$ ) και 0,74 για τους άντρες που ασκούσαν σε έντονο βαθμό ( $p=0,006$ ). Σε μια προοπτική μελέτη πάνω σε 93 εθελοντές με τιμές PSA 4-10ng/ml και καρκίνο του προστάτη με Gleason Score μικρότερο του 7, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες. Η μία ομάδα συμπεριέλαβε εκείνους που επέλεξαν τις σημαντικές αλλαγές στον καθημερινό τρόπο ζωής τους, ενώ η άλλη ομάδα όσους συνέχισαν την κλασική καθημερινότητά τους. Η αλλαγή του τρόπου ζωής επέφερε μια σημαντική μείωση στο σωματικό βάρος και τη βελτίωση της δυσλιπιδαιμίας, ενώ αυτοί οι παράγοντες συνδυάστηκαν και σχετίστηκαν με αξιοσημείωτη μείωση της τιμής του PSA. Το γεγονός αυτό θεωρήθηκε ενδεικτικό της αντιφλεγμονώδους δραστηριότητας, ενισχύοντας την

υπόθεση για την συσχέτιση του μεταβολικού συνδρόμου και της φλεγμονής του προστάτη αδένου [85].

### **3β-2. ΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΦΩΣΦΟΔΙΕΣΤΕΡΑΣΗΣ ΤΥΠΟΥ 5 (PDE5Is)**

Η πολύ καλά τεκμηριωμένη συσχέτιση μεταξύ των συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό και της στυτικής δυσλειτουργίας έχει προκαλέσει το ερέθισμα για περισσότερη έρευνα πάνω στο δυνητικό ρόλο, που μπορεί να ασκεί η χρήση των PDE5Is στη θεραπεία τους. Διάφορες μελέτες και κλινικές δοκιμές πάνω σ' αυτή τη δράση των PDE5Is έχουν ήδη πραγματοποιηθεί, ενώ δεδομένα από τις αντίστοιχες συστηματικές ανασκοπήσεις έχουν αποδείξει τη βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων από το ουροποιητικό, σε συνδυασμό βέβαια με τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας [86, 87]. Παρά ταύτα, η βελτίωση στην ταχύτητα ροής των ούρων φαίνεται να είναι αμελητέα. Κατά συνέπεια, η χρήση των PDE5Is συστήνεται στους ασθενείς με μέτρια έως σοβαρά συμπτώματα από το κατώτερο ουροποιητικό με ή χωρίς την παρουσία της στυτικής δυσλειτουργίας. Με βάση τα σύγχρονα δεδομένα, μόνο η θεραπεία με ταδαλαφίλη στη δόση των 5mg μία φορά ημερησίως έχει λάβει την απαραίτητη άδεια για τη θεραπεία των συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό [88].

Ενδιαφέρον είναι επίσης το γεγονός, ότι ο ακριβής μηχανισμός δράσης των PDE5Is δεν είναι ακόμη πλήρως διευκρινισμένος, παρόλο που η κλινική χρησιμότητα αυτών των φαρμάκων για τη θεραπεία των συμπτωμάτων του ουροποιητικού είναι αποδεκτή και διάφορες υποθέσεις και θεωρίες για το μηχανισμό δράσης τους έχουν ήδη διατυπωθεί. Υπάρχει συσσώρευση δεδομένων, που υποστηρίζουν ότι οι PDE5Is μπορούν να βελτιώσουν την οξυγόνωση του κατώτερου ουροποιητικού, να επιφέρουν τη χαλάρωση των λείων μυϊκών ινών στον προστάτη και την ουροδόχο κύστη, να

έχουν αρνητικά ρυθμιστική δράση στον πολλαπλασιασμό του στρώματος στο κατώτερο ουροποιητικό και ακόμη να μειώσουν τη δραστηριότητα των προσαγωγών νευρικών ινών στην ουροδόχο κύστη, μέσω του μονοπατιού νιτρικού οξειδίου – κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (NO/cGMP) και της σηματοδότησης της RhoA/Rho-kinase [86].

Πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν, επίσης, ότι οι PDE5Is μπορούν να καταστείλουν τη φλεγμονή του προστάτη αδένου. Σ' ένα μη γονιδιακό ζωικό μοντέλο, το οποίο περιλάμβανε κουνέλια σε δίαιτα πλούσια σε ζωικά λίπη, μελετήθηκε η σύνδεση του μεταβολικού συνδρόμου και των αλλαγών στον προστάτη. Σε αυτό το πειραματικό επίπεδο, η χορήγηση της ταδαλαφίλης είχε σαν αποτέλεσμα την άμβλυνση της προστατικής φλεγμονής και της διήθησης από λευκοκύτταρα, καθώς και τη μείωση της υπο-οξυγόνωσης και ίνωσης (αναλογία μυϊκός/ ινώδης ιστός) [89]. Μια *in vitro* μελέτη αξιολόγησε την επίδραση της ταδαλαφίλης και της βαρδαναφίλης στην έκκριση ιντερλευκίνης 8, η οποία προκαλείται τόσο από τον TNF- $\alpha$ , όσο και από τη μεταβολική διέγερση στα κύτταρα των μυοϊνοβλαστών σε άντρες με ΚΥΠ. Και η ταδαλαφίλη, αλλά και η βαρδαναφίλη περιόρισαν σημαντικά την έκκριση της ιντερλευκίνης 8, από οποιοδήποτε μονοπάτι διέγερσης κι αν προερχόταν αυτή [90]. Επιπροσθέτως, ο αποκλεισμός της PDE5 είχε σαν αποτέλεσμα στην προς τα κάτω ρύθμιση της έκφρασης και έκκρισης της πρωτεΐνης 10 – επαγόμενης από την ιντερφερόνη  $\gamma$ , η οποία αποτελεί σημαντικό φλεγμονώδη παράγοντα, που προσελκύει τα φλεγμονώδη λευκοκύτταρα και προάγει την ανάπτυξη της ΚΥΠ. Αυτά τα ευρήματα συνηγορούν υπέρ της αντιφλεγμονώδους δράσης των αναστολέων της PDE5 σε ανθρώπινα κύτταρα των μυοϊνοβλαστών του προστάτη, με πιθανότερο μηχανισμό αυτό της ενεργοποίησης του σήματος cGMP/ πρωτεΐνης κινάσης [90].

Παρόλα αυτά, ό μως, οι κλινικές μελέτες δεν έχουν ακόμη εξειδικευμένα ερευνήσει το ρόλο των PDE5Is στους άντρες με συμπτώματα από το κατώτερο ουροποιητικό και προστατική φλεγμονή, παρά τον ως τώρα τα υποστηρικτικά και πολλά υποσχόμενα προκλινικά δεδομένα.

### **3β-3. ΤΑ ΜΗ ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΦΑΡΜΑΚΑ (ΜΣΑΦ)**

Ο πρωταρχικός μηχανισμός δράσης των ΜΣΑΦ είναι η αναστολή της δράσης των ενζύμων της κυκλοξυγενάσης (COX-1 και 2) στον καταρράκτη του αραχιδονικού οξέος, έχοντας σαν αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων της προσταγλαδίνης. Τα ένζυμα COX-1 και 2 εκφράζονται στον προστατικό ιστό των ασθενών με ΚΥΠ [91]. Η αυξημένη έκφραση της COX-2 έχει συσχετιστεί με την αύξηση του μεγέθους του προστάτη, μέσω της αύξησης της σύνθεσης των προσταγλαδινών, οι οποίες είναι σημαντικές για τη λειτουργία και ανάπτυξη των λείων μυϊκών ινών, αλλά και των αυξημένων επιπέδων του αντι-αποπτωτικού γονιδίου Bcl-2, που προκαλεί τη μείωση του κυτταρικού θανάτου στον προστατικό ιστό [40, 91]. Σε μια προκλινική μελέτη, η ιβουπροφένη, ένα ευρέως χρησιμοποιημένο ΜΣΑΦ, πέτυχε τη μείωση στην ικανότητα επιβίωσης των κυττάρων και την επαγωγή της απόπτωσης των κυτταρικών σειρών της ΚΥΠ [92]. Οι Altavilla et al [93] μελέτησαν τα αποτελέσματα της χρήσης του φλαβοκοξιδίου, ενός διπλού αναστολέα της COX-2 και της 5-λιποξυγενάσης σε πειραματικό μοντέλο ανάπτυξης της ΚΥΠ. Το φλαβοκοξίδιο μείωσε το βάρος του προστάτη αδένα και περιόρισε την υπερπλασία του, όχι μόνο μέσω του κλασσικού αντιφλεγμονώδους μονοπατιού, αλλά και μέσω της επαγωγής της απόπτωσης.

Διάφορες έρευνες έχουν μελετήσει την κλινική επίδραση των ΜΣΑΦ είτε ως μονοθεραπεία, είτε και σε συνδυαστικά θεραπευτικά σχήματα για τη διαχείριση των

συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό. Μια μετα-ανάλυση από τρεις τυχαιοποιημένες μελέτες, οι οποίες συνέκριναν αντιφλεγμονώδη φάρμακα με το εικονικό φάρμακο, αλλά και με άλλες θεραπείες για την ΚΥΠ έχει πρόσφατα δημοσιευτεί. Τα ΜΣΑΦ που μελετήθηκαν ήταν η ροφεκοξίμη, η σελεκοξίμη και η τενοξικάμη. Συνολικά, 183 ασθενείς με συμπτώματα από το κατώτερο ουροποιητικό, οφειλόμενα σε ΚΥΠ, έλαβαν θεραπεία με ΜΣΑΦ για μια περίοδο από 4-24 εβδομάδες. Μια σημαντική βελτίωση στο IPSS – weighted mean difference (WMD) ίση με 2.89 – και μια οριακή, αλλά κλινικά σημαντική αύξηση στη μέγιστη ταχύτητα ροής των ούρων (WMD= 0.89mL/s) φάνηκε στα αποτελέσματα αυτών των συγκρίσεων. Αξιοσημείωτο είναι, επίσης, ότι δεν αναφέρθηκε καμία απόσυρση από το συγκεκριμένο θεραπευτικό σχήμα, λόγω κάποιας ανεπιθύμητης ενέργειας, κάτι που συνηγορεί υπέρ τους επιθυμητού ασφαλούς προφίλ αυτών των φαρμάκων [94]. Ένα άλλο ΜΣΑΦ, η δικλοφενάκη σε δόση των 50mg, ελέγχθηκε για την αποτελεσματικότητά της έναντι της νυκτουρίας και της νυχτερινής πολουρίας σε μια μικρή, προοπτική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, placebo-controlled crossover μελέτη [95]. Ο μέσος αριθμός των νυχτερινών ουρήσεων μειώθηκε από 2,8 στις 2,3 και 2,7 για τη δικλοφενάκη και το εικονικό φάρμακο αντίστοιχα ( $p < 0,004$  μεταξύ των δύο θεραπειών). Η δικλοφενάκη, ακόμη, φάνηκε να μειώνει σημαντικά τη μέση αναλογία ημερήσια προς νυχτερινή διούρηση, όταν συγκρίθηκε με το εικονικό φάρμακο.

Μια άλλη μελέτη διερεύνησε την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της φλουρβιπροφένης, ενός ακόμη αναστολέα της COX-2, και της αλφουζοσίνης. Μελετήθηκε η δράση του καθενός φαρμάκου ξεχωριστά, αλλά και ο συνδυασμός αυτών στη θεραπεία των συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό [96]. Μετά από τέσσερις εβδομάδες, το IPSS και ο υπολειπόμενος όγκος των ούρων μετά από ούρηση μειώθηκαν σημαντικά σε όλες τις ομάδες της μελέτης. Παρόλα αυτά, η

μέγιστη ταχύτητα της ροής των ούρων βελτιώθηκε σημαντικά μόνο στην ομάδα της συνδυαστικής θεραπείας.

Παρά τα υποσχόμενα αποτελέσματα από τις ήδη υπάρχουσες μελέτες, όσο αφορά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια, το βασικό μειονέκτημα ως τώρα είναι το μικρό διάστημα παρακολούθησης των ασθενών, ιδιαίτερα αν λάβουμε υπόψιν τα ερωτηματικά που προκύπτουν από τη μακροχρόνια δράση των ΜΣΑΦ, όπως το προφίλ των παρενεργειών τους και την πιθανή συνοσηρότητα που προκαλούν στην νεφρική και την καρδιαγγειακή λειτουργία.

Βασιζόμενοι στα παραπάνω ευρήματα, θα μπορούσαμε να περιμένουμε ότι η χρήση των ΜΣΑΦ θα μπορούσε να καθυστερήσει και να παρεμποδίσει την ανάπτυξη της ΚΥΠ. Παρόλα αυτά, τα δεδομένα που αφορούν την συσχέτιση της χρήσης αυτών των φαρμάκων και τον κίνδυνο για ΚΥΠ, είναι μάλλον αντικρουόμενα. Οι Schenk et al [97] εξέτασαν την επίδραση των ΜΣΑΦ στην περίπτωση της ΚΥΠ, χρησιμοποιώντας δεδομένα από 4735 άντρες χωρίς ΚΥΠ στο baseline του άξονα του εικονικού φαρμάκου στην κλινική μελέτη Prostate Cancer Prevention Trial. Δε βρέθηκαν ενδείξεις που να υποστηρίζουν τη σύνδεση των ΜΣΑΦ με τον κίνδυνο εμφάνισης ΚΥΠ. Το εντυπωσιακό είναι, ότι υπάρχουν άλλες μελέτες που υποστηρίζουν ότι οι άντρες που λαμβάνουν ΜΣΑΦ έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΚΥΠ [98, 99]. Πρόσφατα, δημοσιεύτηκε και μια πληθυσμιακή μελέτη βασισμένη σε 74754 άντρες χωρίς υπερπλασία προστάτη στο baseline. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, οι άντρες που έλαβαν ΜΣΑΦ εμφάνισαν υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης ΚΥΠ, συγκρινόμενοι με αυτούς που δεν έλαβαν αντιφλεγμονώδη. Ο κίνδυνος που παρατηρήθηκε συνδέθηκε με τη διάρκεια της χρήση των ΜΣΑΦ, αν και η αύξηση αυτού του κινδύνου καταγράφηκε κυρίως σε δοσολογικά σχήματα χαμηλής ποσότητας και μικρής διάρκειας χρήσης των φαρμάκων [100].

### **3β-4. ΤΑ ΑΝΑΛΟΓΑ ΤΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΑ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D3 (VDRAs)**

Τα στρωματικά κύτταρα του προστάτη αδένος εκφράζουν τον υποδοχέα της βιταμίνης D (VDR), ο οποίος αυξάνεται, όταν το περιβάλλον του εκτίθεται σε φλεγμονώδη διέγερση [74]. Η ελοκαλσιτόλη είναι ένα συνθετικό παράγωγο της βιταμίνης D3, το οποίο ρυθμίζει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την απόπτωση, μέσω της πρόσδεσής του στον VDR. Δεδομένα από προκλινικές μελέτες έδειξαν ότι η ελοκαλσιτόλη μειώνει τον πολλαπλασιασμό των στρωματικών κυττάρων, έχοντας ως στόχο τη μείωση της δραστηριότητας των αυξητικών παραγόντων του προστάτη αδένος. Κάτι τέτοιο επιτυγχάνεται με τη δέσμευση του ανδρογονικού υποδοχέα και έτσι αναστέλλεται η παραγωγή των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών και χυμοκινών σε ανθρώπινες κυτταρικές σειρές με καλοήγη υπερπλασία προστάτη [101].

Η αποτελεσματικότητα της ελοκαλσιτόλης στην υπεραστική απόφραξη έχει, επίσης, μελετηθεί σε αρουραίους, οι οποίοι έλαβαν ημερησία θεραπεία με 150μg/kg για 14 ημέρες. Η ελοκαλσιτόλη δεν απέτρεψε την υπερτροφία του τοιχώματος της ουροδόχου κύστης, αλλά μείωσε τη συσταλτικότητα του εξωστήρα μυός στους αποφραγμένους αρουραίους, σαν αποτέλεσμα του αυξημένου βάρους της ουροδόχου κύστης [102]. Σε κλινικό επίπεδο, μια φάσης II, διπλή – τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη, ελεγχόμενη και με εικονικό φάρμακο, συμπεριέλαβε 119 ασθενείς με ΚΥΠ. Οι ασθενείς της μίας ομάδας έλαβαν BXL628, σε δόση 150μg ημερησίως, ενώ οι ασθενείς της άλλης ομάδας έλαβαν εικονικό φάρμακο. Τα αποτελέσματα αποκάλυψαν μια στατιστικά σημαντική μείωση στο μέγεθος του προστάτη για την ομάδα την ελοκαλσιτόλης, συγκρινόμενη με το εικονικό φάρμακο, χωρίς όμως να βρεθεί κάποια σημαντική διαφορά στα συμπτώματα από το κατώτερο ουροποιητικό και στη μέγιστη ροή των ούρων. Η συνολικά υπολογισμένη θεραπευτική διαφορά



ανάμεσα στις δύο ομάδες έφτασε το 7,22% [103]. Η αποτελεσματικότητα των τριών θεραπευτικών επιλογών με βάση την ελοκασιτόλη στο επίπεδο του IPSS, της μέγιστης ροής των ούρων και της μείωσης του μεγέθους του προστάτη, αξιολογήθηκε μετά από θεραπευτικό σχήμα έξι μηνών. Η ελοκασιτόλη σε δόση 150μg ημερησίως αναγνωρίστηκε ως η ιδανική δόση, η οποία μπόρεσε να επιτύχει μια στατιστικά σημαντική μείωση του μεγέθους του προστάτη αδένου, καθώς και βελτίωση των κλινικών παραμέτρων, όπως το IPSS και η ροή των ούρων, πάντα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο [104]. Παρόλα αυτά και παρά τα ως τώρα δεδομένα, τα οποία συστήνουν τους VDRs ως μια δυννητική θεραπευτική επιλογή για τη θεραπεία της προστατικής φλεγμονής με απώτερο στόχο τη βελτίωση των συμπτωμάτων από το ουροποιητικό σχετικά με την ΚΥΠ, προς το παρόν δεν υπάρχει διαθεσιμότητα τέτοιου είδους σκευασμάτων.

### **3β-5. ΟΙ ΣΤΑΤΙΝΕΣ**

Οι στατίνες αποτελούν τη βασική φαρμακευτική επιλογή για τη θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας, με στόχο να μειώσουν τον κίνδυνο των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Μπορούν, επίσης, να μειώσουν την ίνωση στην ουροδόχο κύστη και στον προστάτη αδένου, μέσω της ρύθμισης της έκφρασης του αυξητικού παράγοντα του συνδετικού ιστού, της αυξημένης απόπτωσης, του μειωμένου κυτταρικού πολλαπλασιασμού στο επιθήλιο στο προστάτη και στο στρώμα του και τέλος, μέσω της αύξησης της αιματικής ροής προς το κατώτερο ουροποιητικό [105]. Ακόμη περισσότερο, οι στατίνες μπορούν να μειώσουν το βάρος του προστάτη, να διασπάσουν τη μικροσκοπική δομή του προστατικού ιστού και να μειώσουν τα επίπεδα στον ορό της ιντερλευκίνης 6 και του IGF-1, σε *in vivo* μοντέλα. Σε μια προκαταρκτική κλινική δοκιμή φάσης 2, τυχαιοποιημένη και με ομάδα ελέγχου με εικονικό φάρμακο,

ελέγχθηκε η δράση των στατινών στη θεραπεία των συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό, προκαλούμενα από την ΚΥΠ. Στη μελέτη αυτή, χρησιμοποιήθηκε η ατορβαστατίνη σε δόση 80mg για 26 εβδομάδες και φάνηκε να μην είναι αποτελεσματική στη βελτίωση των συμπτωμάτων, στη μείωση του μεγέθους του προστάτη και στη μέγιστη ροή των ούρων [106].

Παρόλα αυτά, σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη, η οποία συμπεριέλαβε 791 ασθενείς με ΚΥΠ, η χορήγηση σε μια ομάδα ασθενών, για έναν χρόνο, στατινών μαζί με α-blocker φάνηκε να μειώνει σημαντικά το PSA και το μέγεθος του προστάτη, όταν συγκρίθηκε με την ομάδα ασθενών, που έλαβε μόνο α-blockers [107].

Σε μια άλλη τυχαιοποιημένη μελέτη με 135 ασθενείς, οι οποίοι λάμβαναν θεραπεία με συμβαστατίνη, ατορβαστατίνη ή εικονικό φάρμακο για ένα χρόνο, η χρήση των στατινών μείωσε τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων, αλλά και της ιντερλευκίνης 6 στον όρο. Παρουσιάστηκε, επίσης, βελτίωση του IPSS και μείωση του μεγέθους του προστάτη. Ενδιέφεραν προκαλεί το γεγονός, ότι η μείωση του μεγέθους του προστάτη ήταν απόλυτα συνδεδεμένη με τη μείωση των τριγλυκεριδίων και της ιντερλευκίνης 6, αλλά και την αύξηση της HDL χοληστερόλης [108]. Κατά συνέπεια, η μείωση της φλεγμονής του προστάτη αδένου, μέσω του ελέγχου της δυσλιπιδαιμίας, θα μπορούσε να αποτελεί μια θεραπευτική επιλογή για τη βελτίωση των συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό, σε ασθενείς που πάσχουν από ΚΥΠ και μεταβολικό σύνδρομο.

### **3β-6. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΦΥΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ – ΦΥΤΟΘΕΡΑΠΕΙΑ**

Η παρούσα μελέτη είχε ως σκοπό να αξιολογήσει τη θεραπευτική δυναμική του *Serenoa Repens*, ενός καλά μελετημένου φυτικού παραγώγου, στη θεραπεία της φλεγμονής του προστάτη αδένου, μέσω της πλήρους μελέτης του τρόπου δράσης του. Μελετήθηκαν, για το σκοπό αυτό, οι μεταβολές σε διάφορες ιστοπαθολογικές και ανοσοϊστοχημικές παραμέτρους και δείκτες από παρασκευάσματα βιοψιών του προστάτη του ίδιου ασθενούς, πριν και μετά τη θεραπεία.

Στην παρούσα μελέτη, πέραν των ήδη αναλυμένων ευρημάτων σε επίπεδο ιστολογίας και ανοσοϊστοχημείας, δε θα μπορούσε να παραληφθεί μια αξιολόγηση της επίδρασης του HESr στις δύο ομάδες των ασθενών και σε κλινικό επίπεδο. Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων ανέδειξε ξεκάθαρα την σημαντική βελτίωση στο IPSS των ασθενών της ομάδας με HESr μετά από την εξάμηνη θεραπεία ( $p < 0001$ ), κάτι που δεν αποδείχτηκε για τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου. Η μεταβολή στη μέγιστη τιμή της ροής των ούρων ήταν στατιστικά μη σημαντική και στις δύο ομάδες ασθενών. Σε επί μέρους αναλύσεις που έγιναν στους ασθενείς και των δύο ομάδων, ανάλογα και με το αν λάμβαναν ή όχι θεραπεία με  $\alpha$ -blocker, φάνηκε ότι η δράση του HESr τόσο σε πλήρως παύει ασθενείς, όσο και σ' εκείνους όπου χρησιμοποιήθηκε ως add-on θεραπεία, είναι ευεργετική ως προς τη βελτίωση του IPSS. Μια συνοπτική περιγραφή της επεξεργασίας των κλινικών δεδομένων, φαίνεται στους Πίνακες 6 και 7. Τα αποτελέσματα, που ήδη έχουν παρουσιαστεί πιο πάνω, θα μπορούσαν να αποτελέσουν εφαλτήριο για περισσότερη έρευνα και σε καθημερινές κλινικές παραμέτρους.

Με τα προϋπάρχοντα δεδομένα, τα οποία χρονολογούνται από εικοσαετίας, διάφορα φυτοθεραπευτικά σκευάσματα έχουν κατά καιρούς χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία των συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό στους άντρες. Μάλιστα,

υπολογίζεται, ότι ο αριθμός των φυτικών παραγώγων, που χρησιμοποιήθηκαν για το σκοπό αυτό, είναι σχεδόν τριάντα [109]. Σε επίπεδο *in vitro*, τα φυτικά παράγωγα μπορεί να έχουν αντιφλεγμονώδη δραστηριότητα, αλλά και αντι-ανδρογονική και οιστρογονική επίδραση, προ-αποπτωτικές ιδιότητες και τέλος ακόμη και placebo δράση [109]. Παρόλα αυτά, αυτά τα φυτοθεραπευτικά σκευάσματα δεν έχουν όλα μελετηθεί στο ίδιο επίπεδο κι έτσι αποτελούν μια ετερογενή ομάδα με ποικίλες τεχνικές εκχύλισης και διαφορετικές συγκεντρώσεις των ενεργών τους συστατικών. Κατά συνέπεια, ακόμη και τα αποτελέσματα των μετα-αναλύσεων θα πρέπει να ερμηνεύονται με ιδιαίτερη προσοχή, ενώ δεν μπορούν πραγματοποιηθούν και ασφαλείς συγκρίσεις. Επί του παρόντος, οι κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ουρολογικής Εταιρείας, στο κεφάλαιο των μη νευρογενών συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό στους άντρες, δεν κάνουν καμία ιδιαίτερη σύσταση για τη φυτοθεραπεία ως θεραπευτική επιλογή στα συμπτώματα αυτά. Αυτό στηρίζεται στην ετερογένεια των προϊόντων που κυκλοφορούν, αλλά κυρίως στην περιορισμένη ποιότητα και τους μεθοδολογικούς περιορισμούς των ήδη δημοσιευμένων κλινικών δοκιμών και μετα-αναλύσεων [88].

Το *Serenoa Repens* είναι το πιο κοινό φυτικό παράγωγο, το οποίο έχει χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία των συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό στους άντρες. Πολλά διαφορετικά παράγωγα είναι διαθέσιμα, αλλά το εξανικό λιπιδостερολικό παράγωγο του *Serenoa Repens* (HESr) έχει εκτενώς μελετηθεί και σε επίπεδο βασικής έρευνας, αλλά και σε επίπεδο κλινικών δοκιμών. Όσο αφορά την αντιφλεγμονώδη δράση του, το HESr βρέθηκε ότι δρα σε διαφορετικά επίπεδα του καταρράκτη του αραχιδονικού οξέος, παρεμποδίζοντας τη σύνθεση των προσταγλαδινών (μπλοκάροντας την παραγωγή της φωσφολιπάσης A2) και την παραγωγή των μεταβολιτών της 5-λιποξυγενάσης του αραχιδονικού οξέος [9]. Το

HESr μπορεί, ακόμη, να ρυθμίσει τη φλεγμονώδη κατάσταση μειώνοντας τα επίπεδα των B-λεμφοκυττάρων, της ιντερλευκίνης 6 και του TNF- $\alpha$ , αλλά και αυξάνοντας την έκφραση των αντιφλεγμονωδών γονιδίων [9]. Έχει, επίσης, αποδειχτεί ότι το HESr παρεμποδίζει τη διήθηση από λευκοκύτταρα στα πρώτα κιόλας στάδια αυτής, με το να ρυθμίζει ανασταλτικά τη δράση της MCP-1/CCL2 και της έκφρασης του μορίου της προσκόλλησης των αγγειακών κυττάρων-1 (VCAM-1) στον ανθρώπινο προστατικό ιστό και τα κύτταρα των αγγείων σε φλεγμονώδες περιβάλλον [62].

Σε μια πολυκεντρική κλινική μελέτη, οι ασθενείς με ΚΥΠ τυχαιοποιήθηκαν, έτσι ώστε να λαμβάνουν είτε HESr σε δόση 160mg για διάστημα τριών μηνών προ του χειρουργείου (διουρηθρική εκτομή του προστάτη ή ανοιχτή αφαίρεση αυτού), είτε καμία θεραπεία [10]. Τα ιστικά παρασκευάσματα λήφθηκαν την ώρα του χειρουργείου και κατόπιν αναλύθηκαν για τους αντίστοιχους δείκτες φλεγμονής και διήθησης (CD3, CD20 και CD68), αλλά και για τις ιστολογικές μορφές της φλεγμονής. Η συσχέτιση που ανευρέθηκε ήταν σημαντική και αφορούσε τη μείωση των επιπέδων των B -λεμφοκυττάρων, της ιντερλευκίνης 1b και του TNF- $\alpha$ . Παράλληλα, αναδείχτηκε και η βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων με βάση το IPSS, στην ομάδα των ασθενών που έλαβε HESr [10].

Μια τυχαιοποιημένη μελέτη συμπεριέλαβε 209 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν είτε HESr σε δόση 320mg ημερησίως, είτε ταμσουλοσίνη 0,4mg για 3 μήνες, ώστε να αξιολογηθούν οι αντιφλεγμονώδεις δραστηριότητες του φαρμάκου [11]. Από τους ασθενείς αυτούς συλλέχθηκε δείγμα ούρων μετά από δακτυλική εξέταση και τελικά εξήχθη το mRNA των κυττάρων από τα επιθηλιακά κύτταρα του προστάτη στο baseline και μετά από θεραπεία τριών μηνών με HESr. Στην ομάδα ασθενών που έλαβε HESr παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση των φλεγμονωδών παραγόντων τρεις μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Οι παράγοντες αυτοί ήταν ο

MCP-1/CCL2, η επαγόμενη από την ιντερφερόνη- $\gamma$  πρωτεΐνη 10/C-X-C χυμοκίνη 10, και ο παράγοντας αναστολής της μετανάστευσης των μακροφάγων (MIF). Μια επιπλέον υπο-ανάλυση στη μελέτη αυτή, έδειξε μεγαλύτερη μείωση στο IPSS στους ασθενείς που έλαβαν HESr και είχαν παράλληλα υπερέκφραση του MIF στο baseline, συγκρινόμενοι με αυτούς που δεν υπερέκφραζαν τον MIF [11]. Τα αποτελέσματα αυτά προτείνουν ακόμη, ότι οι βιοδείκτες της φλεγμονής μπορεί να αναγνωρίσουν αυτούς τους ασθενείς, οι οποίοι θα ωφεληθούν περισσότερο από τη θεραπεία με HESr.

Σε μια αναθεωρημένη αναφορά της Cochrane database, ανασκοπήθηκαν 30 τυχαιοποιημένες μελέτες, οι οποίες συμπεριέλαβαν 5222 άντρες και όλα τα παρασκευάσματα με βάση το *Serenoa Repens* [110]. Η μέση παρακολούθηση κυμάνθηκε από τέσσερις έως εξήντα εβδομάδες. Οι μελετητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το *Serenoa Repens* δεν υπερείχε του εικονικού φαρμάκου, της φιναστερίδης ή της ταμσουλοσίνης, όσο αφορά τη βελτίωση στο IPSS, τη μέγιστη ροή των ούρων και τη μείωση του μεγέθους του προστάτη. Παρόλα αυτά, ακόμη και η παρόμοια βελτίωση στις παραμέτρους του IPSS και της ροής των ούρων στη σύγκριση με την ταμσουλοσίνη και τη φιναστερίδη, θα μπορούσε να ερμηνευτεί και ως μια θεραπευτική ισοτιμία. Μια πολύ πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση ανέλυσε μόνο τις διαθέσιμες τυχαιοποιημένες μελέτες, βασισμένες στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του HESr [81]. Βρέθηκε ότι το HESr ήταν αποτελεσματικό, όσο αφορά τη βελτίωση των συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό και την ταχύτητα ροής των ούρων, σε ασθενείς με μεγέθυνση του προστάτη αδένου, μετά από σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Αυτή η συστηματική ανασκόπηση επιβεβαίωσε ακόμη, ότι το HESr παρουσίασε αποτελεσματικότητα συγκρίσιμη με την ταμσουλοσίνη και τη βραχύχρονη δράση της φιναστερίδης, όσο

αφορά τη βελτίωση των συμπτωμάτων. Αυτή η πρόσφατη ανάλυση αναδεικνύει την ετερογένεια στη βιολογική δραστηριότητα των φυτοθεραπευτικών σκευασμάτων, ακόμη και όταν αυτά αποτελούν εκχύλισμα από το ίδιο φυτό. Κατά συνέπεια, είναι λογικό ότι μια και μοναδική σύσταση για όλα τα διαθέσιμα φυτοθεραπευτικά παράγωγα δεν μπορεί να υφίσταται. Αυτό που θα είχε περισσότερη αξία, θα ήταν μια τέτοιου είδους σύσταση να αφορά ξεχωριστά τα προϊόντα που έχουν την ίδια ταυτοποιημένη και αξιολογημένη τεχνική παραγωγής, αλλά και παρόμοια αναλογία στο περιεχόμενο των ενεργών συστατικών τους.

#### **4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ**

Τα τελευταία χρόνια παρουσιάζονται ολοένα και περισσότερες βιβλιογραφικές αναφορές, οι οποίες υποστηρίζουν ότι η φλεγμονή στον προστάτη αδένα φαίνεται να έχει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια και τη φυσική ιστορία της καλοήθους υπερπλασίας του. Μεταβολικοί, ανοσολογικοί ή και συνδυαστικοί μηχανισμοί θα μπορούσαν να είναι υπεύθυνοι για αυτήν τη συσχέτιση. Οι άντρες με συμπτώματα από το κατώτερο ουροποιητικό, τα οποία σχετίζονται με την ΚΥΠ και τη χρόνια προστατική φλεγμονή, ίσως θα πρέπει να θεωρούνται ως ασθενείς υψηλού κινδύνου για την επιδείνωση των συμπτωμάτων τους, αλλά και για την εμφάνιση της οξείας επίσχεσης ούρων κατά τη διάρκεια της παρακολούθησής τους.

Η παρούσα μελέτη ήταν επικεντρωμένη στην κατανόηση των υποκείμενων μηχανισμών της φλεγμονής στον προστάτη και στην μεταβολή των συγκεκριμένων ιστολογικών και ανοσοϊστοχημικών παραμέτρων, μέσα από την αξιολόγηση της δράσης του Hexanic Extract of *Serenoa Repens*. Οι ασθενείς που επιλέχθηκαν και τελικά ολοκλήρωσαν τη μελέτη, υποβλήθηκαν σε δύο βιοψίες προστάτη, με βάση το υψηλό του PSA ή/ και την παρουσία θετικής δακτυλικής εξέτασης. Τελικά,

αποδείχτηκε ότι η θεραπεία με HESr για το χρονικό διάστημα των έξι μηνών προκάλεσε στατιστικά σημαντική μείωση των παραμέτρων της φλεγμονής, και συγκεκριμένα συνέβαλε στη μείωση των ιστολογικών παραμέτρων που περιλαμβάνονται στο Irani's score, αλλά και σε όλους τους ανοσοϊστοχημικούς δείκτες που αφορούν τη δράση των κυττάρων της φλεγμονής. Επιπλέον, η μείωση αυτή αποδείχτηκε στατιστικά σημαντική, όταν οι ασθενείς της ομάδας που έλαβε HESr συγκρίθηκαν με εκείνους της ομάδας χωρίς καμία θεραπεία.

Το επόμενο βήμα πως τα συμπεράσματα αυτά μπορούν να ενσωματωθούν στην καθημερινή κλινική πράξη. Είναι λογικό να υποθέσει κανείς ότι η φλεγμονή του προστάτη θα μπορούσε να αποτελέσει ξεχωριστό στόχο των νεότερων θεραπευτικών επιλογών, για την ακόμη πιο αποτελεσματική αντιμετώπιση των συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό. Τα φαρμακευτικά σκευάσματα, τα οποία στοχεύουν στον έλεγχο του φλεγμονώδους περιβάλλοντος στον προστάτη, θα μπορούσαν ακόμη να χρησιμοποιηθούν ως προφυλακτικοί παράγοντες για την ανάπτυξη των νοσημάτων του αδένα. Υπάρχουν όμως σημαντικοί προβληματισμοί. Στις μέρες μας, η βιοψία του προστάτη παραμένει η μοναδική μέθοδος για τη για διάγνωση και τον καθορισμό του φλεγμονώδους προτύπου του. Επίσης, ο ιδανικός διαγνωστικός βιοδείκτης δεν έχει ακόμη καθιερωθεί και η ανάπτυξη μιας εύκολης, μη επεμβατικής και ευαίσθητης μεθόδου για τον εντοπισμό και τη βαθμονόμηση της φλεγμονής, θα μπορούσε να αποτελεί το αντικείμενο μελέτης των μελλοντικών ερευνών.

Φάνηκε, ακόμη, ότι υπάρχουν διάφορες κατηγορίες φαρμάκων υπό διερεύνηση, ενώ παρατηρήθηκε μια ποικιλομορφία στην πρόοδο και την ωριμότητα των μελετών, που συνοδεύουν κάθε προτεινόμενη θεραπευτική αγωγή. Μερικά από αυτά τα μόρια έχουν αποδείξει τη θεραπευτική τους αποτελεσματικότητα σε προκλινικές μελέτες, αλλά ακόμη απαιτείται και η επιβεβαίωσή τους σε καθημερινό,



κλινικό επίπεδο. Άλλες ουσίες, έχουν εκτιμηθεί και σε κλινικό επίπεδο, αλλά φαίνεται να έχουν αρκετό δρόμο ακόμη μέχρι να αφομοιωθούν πλήρως στην κλινική πρακτική. Στον αντίποδα, φάρμακα όπως η ταδαλαφίλη ή το Serenoa Repens, έχουν ήδη χρησιμοποιηθεί στην καθ' ημέρα πράξη, αλλά δεν είναι ακόμη ξεκάθαρο κατανοητό σε τι οφείλεται η αποτελεσματικότητά τους και ποια η έκταση των αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων τους, δεδομένου ότι έχουν προταθεί διάφορες θεωρίες για το μηχανισμό της δράσης τους. Επιπλέον και οι αλλαγές του τρόπου ζωής θα πρέπει να συστήνονται στους ασθενείς με συμπτώματα από το κατώτερο ουροποιητικό.

Τα δεδομένα που παρουσιάστηκαν υποστηρίζουν ακόμη περισσότερο την ανάγκη για την έρευνα πάνω σε παράγοντες μπορούν να αλλάξουν και να βελτιώσουν το φλεγμονώδες περιβάλλον του προστάτη. Απαιτούνται πιο ισχυρά δεδομένα, τα οποία να προέρχονται από υψηλού επιπέδου μελέτες και με αρκετά μακροχρόνια παρακολούθηση, έτσι ώστε να αποφασιστεί η δυνητική θέση των νεότερων θεραπειών, εκτιμώντας δύο σημαντικές παραμέτρους, την ασφάλεια και την ανθεκτικότητά τους. Έως τώρα, γνωρίζουμε ότι η παθογένεια των συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό είναι πολυπαραγοντική και κατά συνέπεια τα επόμενα λογικά ερευνητικά βήματα, θα μπορούσαν να περιλαμβάνουν τις ήδη εφαρμοσμένες θεραπευτικές επιλογές μαζί με τις νεοφερμένες κατηγορίες φαρμάκων. Οι κλινικές δοκιμές, οι οποίες θα ερευνήσουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των α-blockers ή των 5ARIs, σε συνδυασμό με φάρμακα τα οποία έχουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, θα μπορούσε να αποτελεί την άμεση προτεραιότητα των ερευνητών. Στο μέλλον, η πιο σημαντική και κρίσιμη ερευνητική κατεύθυνση θα μπορούσε να αποτελέσει, εκτός από τους μοριακούς βιοδείκτες και η αναγνώριση κλινικών βιοδεικτών, όπως το μεταβολικό σύνδρομο. Με τον τρόπο αυτό, θα ήταν δυνατή η

εκτίμηση της φλεγμονώδους κατάστασης του προστάτη στους ασθενείς με συμπτώματα από το ουροποιητικό. Κάτι τέτοιο, θα συνέβαλε την ιδανική επιλογή της θεραπείας για κάθε ασθενή, εξατομικεύοντας το θεραπευτικό σχήμα, ώστε να επιτυγχάνεται η μεγαλύτερη δυνατή αποτελεσματικότητα.

Εν τέλει, η έρευνα για την ιδανική αντιμετώπιση των συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό θα συνεχίζεται, έως ότου η εντόπιση των αιτιών τους, να μπορεί να καθορίσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας για τον κάθε ασθενή.

## Γ. ΠΙΝΑΚΕΣ

**Πίνακας 1:** Ιστολογική βαθμονόμηση και επιθετικότητα της προστατικής φλεγμονής από τους Irani et al και Robert et al [16, 17]

<b>Irani's score</b>					
<i>Διαβάθμιση φλεγμονής</i>					
0	χωρίς φλεγμονώδη κύτταρα				
1	διάσπαρτη φλεγμονώδης κυτταρική διήθηση				
2	μη συρρέοντα φλεγμονώδη οζίδια				
3	μεγάλες φλεγμονώδεις περιοχές με συρρέουσα διήθηση				
<i>Επιθετικότητα</i>					
0	χωρίς επαφή μεταξύ φλεγμονωδών κυττάρων και αδενικού επιθηλίου				
1	επαφή μεταξύ φλεγμονωδών κυττάρων και αδενικού επιθηλίου				
2	ξεκάθαρη, αλλά περιορισμένη - <25% του εξεταζόμενου υλικού – καταστροφή του αδενικού επιθηλίου				
3	καταστροφή του αδενικού επιθηλίου >25% του εξεταζόμενου υλικού				
<b>Robert's score</b>					
<i>κυτταρολογική διαβάθμιση</i>			<i>ανοσοϊστοχημική διαβάθμιση</i>		
λεμφοκύτταρα	0	καθόλου	CD3	0	καθόλου
	1	χαμηλή		1	χαμηλή
	2	υψηλή		2	υψηλή
μακροφάγα	0	απόντα	CD4	0	καθόλου
	1	παρόντα		1	χαμηλή
				2	υψηλή
πολυπύρρηνα	0	απόντα	CD8	0	καθόλου
	1	παρόντα		1	χαμηλή
				2	υψηλή
ατροφία	0	απούσα	CD20	0	καθόλου
	1	παρούσα		1	χαμηλή
				2	υψηλή
καταστροφή	0	απούσα	CD163	0	καθόλου
	1	παρούσα		1	χαμηλή
				2	υψηλή

**Πίνακας 2:** Μελέτες που αξιολογούν τη συσχέτιση μεταξύ της χρόνιας προστατικής φλεγμονής και της προόδου των συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό, λόγω ΚΥΠ

Μελέτη	Πληθυσμός	Εκτίμηση των συμπτωμάτων	Συμπέρασμα
Nickel et al. [4, 69]	8224 ασθενείς από τη μελέτη REDUCE	IPSS	η χρόνια φλεγμονή σχετίστηκε με τον όγκο προστάτη και το IPSS
Robert et al. [17]	282 ασθενείς χειρουργημένοι για ΚΥΠ	IPSS, όγκος προστάτη	η χρόνια φλεγμονή σχετίστηκε με μεγαλύτερο όγκο προστάτη με το IPSS και με μεγαλύτερο κίνδυνο για ανοιχτό χειρουργείο
Tuncel et al. [48]	92 ασθενείς χειρουργημένοι με TURP	επίσχεση ούρων	η επίσχεση ούρων ήταν συχνότερη σε ασθενεί με φλεγμονή
Roerhborn et al. [49]	544 ασθενείς της μελέτης MTOPS	επίσχεση ούρων	η φλεγμονή σχετίστηκε με μεγαλύτερο μέγεθος προστάτη και υψηλότερο κίνδυνο για επίσχεση ούρων
Mishra et al. [51]	374 ασθενείς χειρουργημένοι με TURP	επίσχεση ούρων	η επίσχεση ούρων σχετίστηκε με περισσότερη φλεγμονή και με τον όγκο του προστάτη
Torkko et al. [46]	859 ασθενείς της μελέτης MTOPS	IPSS	η φλεγμονή σχετίστηκε με πρόοδο των συμπτωμάτων και επίσχεση ούρων
Nickel et al. [50]	4109 ασθενείς από τη μελέτη REDUCE	IPSS	η χρόνια φλεγμονή σχετίστηκε με υψηλότερο IPSS και μεγαλύτερο κίνδυνο για επίσχεση ούρων
Kulac et al.	357 ασθενείς της μελέτης PCPT	IPSS	Η πρόοδος για IPPS < 8 δε διέφερε μεταξύ της ομάδας με φλεγμονή και της ομάδας ελέγχου

*ΚΥΠ: καλοήθης υπερπλασία προστάτη, IPSS: international prostatic symptoms score, MTOPS: medical therapy of prostatic symptoms, REDUCE: reduction by dutasteride of prostate cancer events trial, PCPT: prostate cancer prevention trial*

**Πίνακας 3:** Τα χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την είσοδό τους στη μελέτη (baseline)

	<b>Ομάδα HESr</b>	<b>Ομάδα ελέγχου</b>	<b>p value</b>
Ηλικία mean (SD)	71,40 (4,28)	68,70 (4,15)	0,1
PSA mean (SD)	6,64 (2,12)	5,54 (1,87)	0,09
Βαθμός φλεγμονής median (IQR)	2,00 (1,00)	1,00 (1,00)	0,201
Βαθμός επιθετικότητας median (IQR)	2,00 (1,00)	1,00 (0,00)	0,09
Συνολικό Irani's score median (IQR)	3,00 (2,00)	2,00 (1,00)	0,1
CD3 median (IQR)	2,00 (0,00)	2,00 (1,00)	0,193
CD4 median (IQR)	1,00 (1,00)	1,00 (1,00)	0,683
CD8 median (IQR)	2,00 (0,00)	2,00 (1,00)	0,184
CD20 median (IQR)	2,00 (1,00)	2,00 (1,00)	0,528
CD163 median (IQR)	1,00 (1,00)	2,00 (1,00)	0,237

*SD: standard deviation, IQR: interquartile range*

**Πίνακας 4:** Τα ιστολογικά ευρήματα σύμφωνα με το Irani's score στην πρώτη και δεύτερη βιοψία προστάτη

	Αριθμός ασθενών	Βαθμός φλεγμονής Median (IQR) Mean (SD)	Βαθμός επιθετικότητας Median (IQR) Mean (SD)	Συνολικό Irani's score Median (IQR) Mean (SD)
<b>Ομάδα HESr</b>				
Βιοψία 1	49	2,00 (1,00) 1,55 (0,54)	2,00 (1,00) 1,55 (0,71)	3,00 (2,00) 3,10 (0,98)
Βιοψία 2	49	1,00 (0,50) 0,79 (0,49)	1,00 (0,50) 0,87 (0,59)	2,00 (1,00) 1,67 (1,03)
p value		0,001	0,001	0,001
<b>Ομάδα ελέγχου</b>				
Βιοψία 1	48	1,00 (1,00) 1,44 (0,54)	1,00 (0,00) 1,09 (0,49)	2,00 (1,00) 2,52 (0,82)
Βιοψία 2	48	1,00 (1,00) 1,23 (0,78)	1,00 (0,00) 0,89 (0,53)	2,00 (1,00) 2,11 (1,21)
p value		0,09	0,74	0,52
<b>δ (βιοψία 1 – βιοψία 2)</b>				
Ομάδα HESr	49	1,00 (1,00) 0,75 (0,69)	1,00 (1,00) 0,68 (0,94)	1,00 (1,50) 1,43 (1,35)
Ομάδα ελέγχου	48	0,00 (1,00) 0,21 (0,89)	0,00 (1,00) 0,20 (0,79)	0,00 (2,50) 0,41 (1,51)
p value		0,001	0,009	0,001

*SD: standard deviation, IQR: interquartile range*

**Πίνακας 5:** Ανοσοϊστοχημικές μεταβολές μεταξύ της πρώτης και δεύτερης βιοψίας προστάτη

	<b>Αριθμός ασθενών</b>	<b>CD3</b> Median (IQR) Mean (SD)	<b>CD4</b> Median (IQR) Mean (SD)	<b>CD8</b> Median (IQR) Mean (SD)	<b>CD20</b> Median (IQR) Mean (SD)	<b>CD163</b> Median (IQR) Mean (SD)
<b>Ομάδα HESr</b>						
Βιοψία 1	49	2,00 (0,00) 1,98 (0,59)	1,00 (1,00) 1,45 (0,50)	2,00 (0,00) 2,06 (0,59)	2,00 (1,00) 1,78 (0,62)	1,00 (1,00) 1,55 (0,61)
Βιοψία 2	49	1,00 (0,00) 1,04 (0,54)	1,00 (1,00) 0,78 (0,51)	1,00 (1,00) 0,84 (0,62)	1,00 (0,50) 0,79 (0,49)	1,00 (1,00) 0,53 (0,54)
p value		< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<b>Ομάδα ελέγχου</b>						
Βιοψία 1	48	2,00 (1,00) 1,81 (0,61)	1,00 (1,00) 1,39 (0,49)	2,00 (1,00) 1,89 (0,72)	2,00 (1,00) 1,69 (0,75)	2,00 (1,00) 1,69 (0,47)
Βιοψία 2	48	2,00 (1,00) 1,64 (0,98)	1,00 (1,00) 1,23 (0,78)	2,00 (1,75) 1,73 (1,07)	2,00 (1,00) 1,46 (0,82)	2,00 (0,00) 1,63 (0,73)
p value		0,137	0,144	0,165	0,106	0,503
<b>δ (βιοψία 1 – βιοψία 2)</b>						
Ομάδα HESr	49	1,00 (0,00) 0,94 (0,63)	1,00 (1,00) 0,67 (0,59)	1,00 (1,50) 0,94 (0,80)	1,00 (0,00) 0,98 (0,66)	1,00 (0,00) 1,02 (0,69)
Ομάδα ελέγχου	48	0,00 (1,00) 0,17 (0,78)	0,00 (1,00) 0,17 (0,78)	0,00 (2,00) -0,04 (1,24)	0,00 (1,00) 0,22 (0,99)	0,00 (0,00) 0,06 (0,86)
p value		< 0,001	0,002	< 0,001	< 0,001	< 0,001

*SD: standard deviation, IQR: interquartile range*

**ΠΙΝΑΚΑΣ 6:** Μεταβολές κλινικών παραμέτρων μεταξύ των δύο βιοψιών προστάτη

	N	Range	Minimum	Maximum	Mean	p value
<b>Ομάδα HESr</b>						
<i>IPSS βιοψία 1</i>	49	14,00	8,00	22,00	16,6122	< 0,001
<i>IPSS βιοψία 2</i>	49	14,00	8,00	22,00	13,9184	
<i>Qmax βιοψία 1</i>	20	6,00	8,00	14,00	11,1000	0,765
<i>Qmax βιοψία 2</i>	20	4,00	9,00	13,00	11,0500	
<b>Ομάδα ελέγχου</b>						
<i>IPSS βιοψία 1</i>	48	14,00	8,00	22,00	16,7917	p> 0,05
<i>IPSS βιοψία 2</i>	48	14,00	8,00	22,00	16,0833	
<i>Qmax βιοψία 1</i>	29	8,00	7,00	15,00	10,9655	p> 0,05
<i>Qmax βιοψία 2</i>	29	3,00	9,00	12,00	10,2069	

*IPSS: international prostatic symptoms score, Qmax: μέγιστη ροή των ούρων (ml/sec)*

**ΠΙΝΑΚΑΣ 7:** Μεταβολή του IPSS μεταξύ των δύο βιοψιών προστάτη στους ασθενείς με HESr, ανάλογα με τη λήψη ή όχι α-blocker

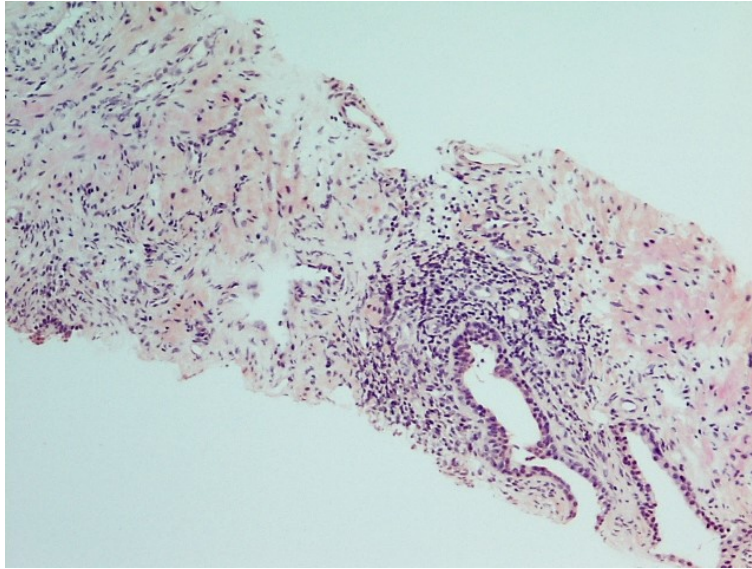
	N	Range	Minimum	Maximum	Mean	p value
<b>Ασθενείς χωρίς α-blocker στο baseline</b>						
<i>IPSS βιοψία 1</i>	25	6,00	16,00	22,00	19,7600	p= 0,001
<i>IPSS βιοψία 2</i>	25	12,00	8,00	20,00	16,4000	
<b>Ασθενείς με α-blocker στο baseline</b>						
<i>IPSS βιοψία 1</i>	24	12,00	8,00	20,00	13,3333	p= 0,006
<i>IPSS βιοψία 2</i>	24	14,00	8,00	22,00	11,3333	

*IPSS: international prostatic symptoms score*



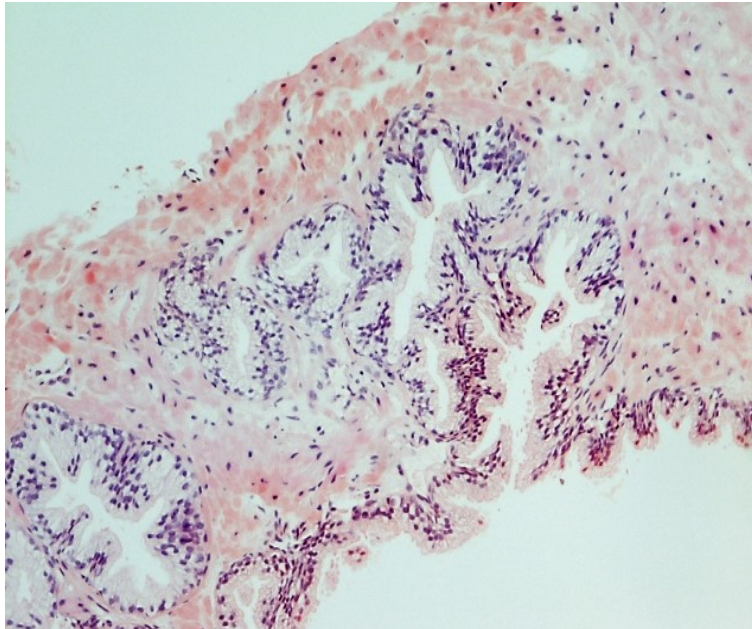
## Δ. ΕΙΚΟΝΕΣ

### Εικόνα 1:



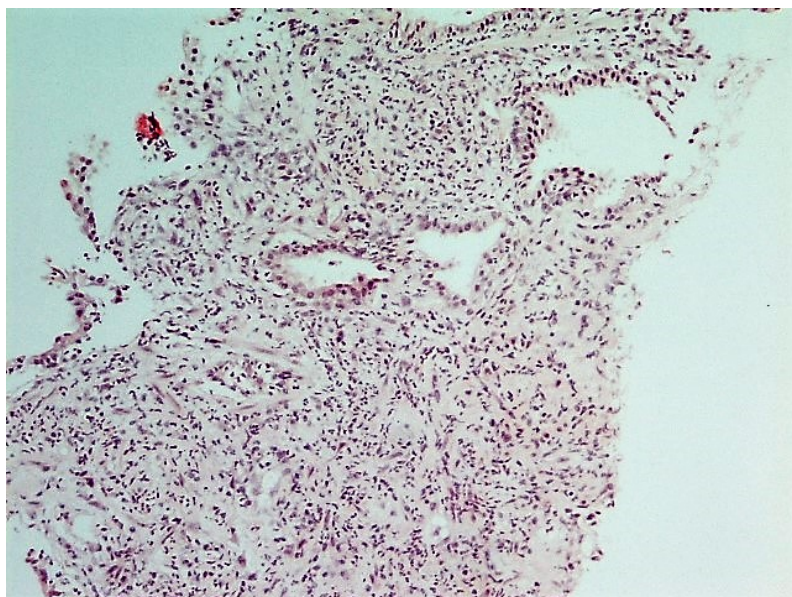
*Χρώση αιματοξυλίνης-ιοσίνης σε βιοψία προστάτη με φλεγμονώδη διήθηση βαθμού 2 και βαθμού επιθετικότητας 2, σύμφωνα με το Irani's score (10x)*

### Εικόνα 2:



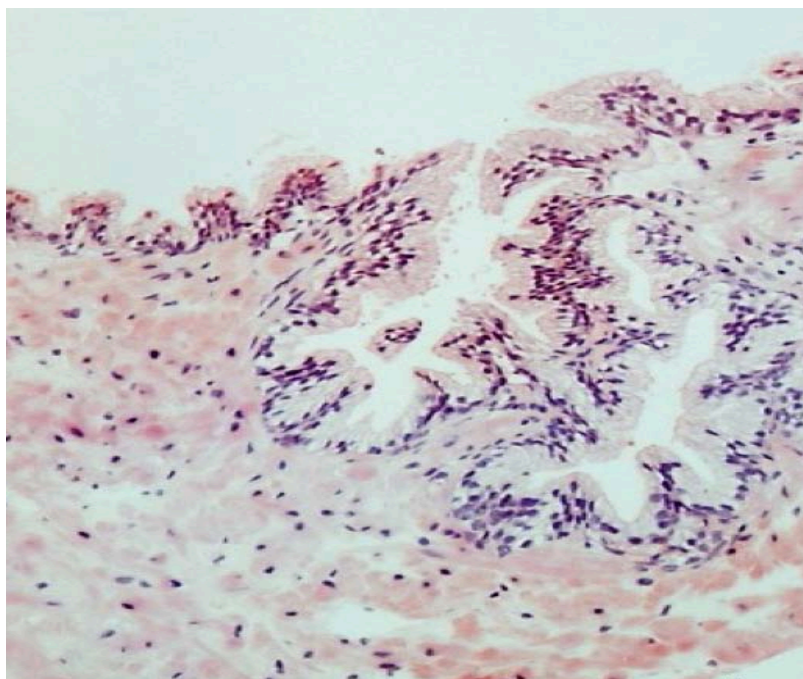
*Χρώση αιματοξυλίνης-ιοσίνης σε βιοψία προστάτη με φλεγμονώδη διήθηση βαθμού 1 και βαθμού επιθετικότητας 0, σύμφωνα με το Irani's score (10x). Το δείγμα είναι από τον ίδιο ασθενή της εικόνας 1, μετά από θεραπεία 6 μηνών με HESr*

### **Εικόνα 3:**



*Χρώση αιματοξυλίνης-ιοσίνης σε βιοψία προστάτη με φλεγμονώδη διήθηση βαθμού 1 και βαθμού επιθετικότητας 3, σύμφωνα με το Irani's score (10x)*

### **Εικόνα 4:**



*Χρώση αιματοξυλίνης-ιοσίνης σε βιοψία προστάτη με φλεγμονώδη διήθηση βαθμού 0 και βαθμού επιθετικότητας 1, σύμφωνα με το Irani's score (10x). Το δείγμα είναι από τον ίδιο ασθενή της εικόνας 3, μετά από θεραπεία 6 μηνών με HESr*

## **E. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ**

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardization of terminology in lower urinary tract function: report from the standardization sub-committee of the International Continence Society. *Urology* 2003;61(1):37–49.
2. Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A et al. EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *Eur Urol* 2013;64(1):118–40. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.03.004>.
3. Nickel JC, Downey J, Young I et al. Asymptomatic inflammation and/or infection in benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 1999;84:976–81.
4. Nickel JC, Roehrborn CG, O’Leary MP et al. The relationship between prostate inflammation and lower urinary tract symptoms: examination of baseline data from the REDUCE trial. *Eur Urol* 2008;54(6):1379–1384
5. De Nunzio C, Kramer G, Marberger M et al. The controversial relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: the role of inflammation. *Eur Urol* 2011;60:106–117
6. Di Silverio F, Gentile V, De Matteis A et al. Distribution of inflammation, pre-malignant lesions, incidental carcinoma in histologically confirmed benign prostatic hyperplasia: a retrospective analysis. *Eur Urol* 2003;43:164–175
7. Samarinas M, Gacci M, de la Taille A et al. Prostatic inflammation: a potential treatment target for male LUTS due to benign prostatic obstruction. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* <https://doi.org/10.1038/s41391-018-0039-8>
8. Buck AC Is there a scientific basis for the therapeutic effects of Serenoa repens in benign prostatic hyperplasia? Mechanisms of action. *J Urol* 2004;172:1792–1799

9. De la Taille A Therapeutic approach: the importance of controlling prostatic inflammation. *Eur Urol Suppl* 2013;12:116–122
10. Vela Navarrete R, Garcia Cardoso JV, Barat A, et al. BPH and inflammation: pharmacological effects of permixon on histological and molecular inflammatory markers. Results of a double blind pilot clinical assay. *Eur Urol* 2003;44:549–555
11. Latil A, Pétrissans MT, Rouquet J et al. Effects of hexanic extract of *Serenoa repens* (Permixon® 160 mg) on inflammation biomarkers in the treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 2015;75(16):1857–1867
12. McNeal JE Normal histology of the prostate. *Am J Surg Pathol*. 1988 Aug;12(8):619-33.
13. Robert G, Descazeaud A, Allory Y, et al. Should we investigate prostatic inflammation for the management of benign prostatic hyperplasia? *Eur Urol Suppl* 2009;8:879–86.
14. Schatteman PHF, Hoekx L, Wyndaele JJ, et al. Inflammation in prostate biopsies of men with- out prostatic malignancy or clinical prostatitis: correlation with total serum PSA and PSA density. *Eur Urol* 2000;37:404–12.
15. Theyer G, Kramer G, et al. Phenotypic characterization of infiltrating leukocytes in benign prostatic hyperplasia. *Lab Invest* 1992;66(1):96–107.
16. Irani J, Levillain P, Goujon JM, et al. Inflammation in benign prostatic hyperplasia: correlation with prostate specific antigen value. *J Urol* 1997;157:1301–3.

17. Robert G, Descazeaud A, Nicolaiew N, et al. Inflammation in benign prostatic hyperplasia: a 282 patients' immunohistochemical analysis. *Prostate* 2009;69:1774–80.
18. De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 2007;7:256–69.
19. Di Carlo E, Magnasco S, D'Antuono T, et al. The prostate-associated lymphoid tissue (PALT) is linked to the expression of homing chemokines CXCL13 and CCL21. *Prostate* 2007;67:1070–80.
20. Steiner GE, Stix U, Handisurya A, et al. Cytokine expression pattern in benign prostatic hyperplasia infiltrating T cells and impact of lymphocytic infiltration on cytokine mRNA profile in prostatic tissue. *Lab Invest* 2003;83:1131–46.
21. De Marzo AM, Marchi VL, Epstein JI, et al. Proliferative inflammatory atrophy of the prostate: implications for prostatic carcinogenesis. *Am J Pathol* 1999;155:1985–92.
22. Briganti A, Capitanio U, Suardi N, et al. Benign prostatic hyperplasia and its aetiologies. *Eur Urol Suppl* 2009;8:865–71.
23. Kramer G, Steiner GE, et al. Increased expression of lymphocyte-derived cytokines in benign hyperplastic prostate tissue, identification of the producing cell types, and effect of differentially expressed cytokines on stromal cell proliferation. *Prostate* 2002;52(1):43–58.
24. Kramer G, Marberger M. Could inflammation be a key component in the progression of benign prostatic hyperplasia? *Curr Opin Urol* 2006;16:25–9.
25. Nickel JC. Inflammation and benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am* 2008;35:109–15.

26. Handisurya A, Steiner GE, Stix U, et al. Differential expression of interleukin-15, a pro-inflammatory cytokine and T-cell growth factor, and its receptor in human prostate. *Prostate* 2001;49:251–62.
27. Kramer G, Mitteregger D, et al. Is benign prostatic hyperplasia (BPH) an immune inflammatory disease? *Eur Urol* 2007;51(5):1202–16.
28. Ja'hnisch H, Fussel S, Kiessling A, et al. Dendritic cell-based immunotherapy for prostate cancer. *Clin Dev Immunol* 2010;2010:493–517.
29. Penna G, Fibbi B, Amuchastegui S, et al. Human benign prostatic hyperplasia stromal cells as inducers and targets of chronic immuno-mediated inflammation. *J Immunol* 2009;182:4056–64.
30. Penna G, Fibbi B, Maggi M, et al. Prostate autoimmunity: from experimental models to clinical counterparts. *Expert Rev Clin Immunol* 2009;5:577–86.
31. Gandaglia G, Briganti A, Gontero P, et al. The role of chronic prostatic inflammation in the pathogenesis and progression of benign prostatic hyperplasia (BPH). *BJU Int* 2013;112 (4):432–41.
32. Sciarra A, Di Silverio F, Salciccia S, et al. Inflammation and chronic prostatic diseases: evidence for a link? *Eur Urol* 2007;52:964–72.
33. Martinon F, Petrilli V, Mayor A, et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* 2006;440:237–41.
34. Sciarra A, Mariotti G, Salciccia S, et al. Prostate growth and inflammation. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2008;108:254–60.
35. Drachenberg CB, Papadimitriou JC. Prostatic corpora amylacea and crystalloids: similarities and differences on ultrastructural and histochemical studies. *J Submicrosc Cytol Pathol* 1996;28:141–50.

36. Djavan B, Eckersberger E, Espinosa G, et al. Complex mechanisms in prostatic inflammatory response. *Eur Urol Suppl* 2009;8:872–8.
37. Gingras S, Moriggl R, Groner B, et al. Induction of 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase/ delta5-delta4 isomerase type 1 gene transcription in human breast cancer cell lines and in normal mammary epithelial cells by interleukin-4 and interleukin-13. *Mol Endocrinol* 1999;13:66–81.
38. Borowsky AD, Dingley KH, Ubick E, et al. Inflammation and atrophy precede prostatic neoplasia in a PhIP-induced rat model. *Neoplasia* 2006;8:708–15.
39. Narayanan NK, Nargi D, Horton L, et al. Inflammatory processes of prostate tissue microenvironment drive rat prostate carcinogenesis: preventive effects of celecoxib. *Prostate* 2009;69:133–41.
40. Wang W, Bergh A, et al. Chronic inflammation in benign prostate hyperplasia is associated with focal upregulation of cyclooxygenase-2, Bcl-2, and cell proliferation in the glandular epithelium. *Prostate* 2004;61(1):60–72.
41. Wang L, Yang JR, Yang LY, et al. Chronic inflammation in benign prostatic hyperplasia: implications for therapy. *Med Hypotheses* 2008;70:1021–3.
42. Steiner GE, Newman ME, Paikl D, et al. Expression and function of pro-inflammatory interleukin IL-17 and IL-17 receptor in normal, benign hyperplastic, and malignant prostate. *Prostate* 2003;56:171–82.
43. Castro P, Xia C, et al. Interleukin-8 expression is increased in senescent prostatic epithelial cells and promotes the development of benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 2004;60 (2):153–9.
44. Descazeaud A, Weinbreck N, Robert G, et al. Transforming growth factor beta-receptor II protein expression in benign prostatic hyperplasia is

- associated with prostate volume and inflammation. *BJU Int* 2011;108(2 Pt 2):E23–8.
45. Taoka R, Tsukuda F, et al. Association of prostatic inflammation with down-regulation of macrophage inhibitory cytokine-1 gene in symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2004;171(6 Pt. 1):2330–5.
46. Torkko KC, Wilson RS, Smith EE, et al. Prostate biopsy markers of inflammation are associated with risk of clinical progression of benign prostatic hyperplasia: findings from the MTOPS study. *J Urol* 2015;194(2):454–61.
47. Kulac I, Gumuskaya B, Drake CG, et al. Peripheral zone inflammation is not strongly associated with lower urinary tract symptom incidence and progression in the placebo arm of the prostate cancer prevention trial. *Prostate* 2016;76(15):1399–408.
48. Tuncel A, Uzun B, Eruyar T, et al. Do prostatic infarction, prostatic inflammation and prostate morphology play a role in acute urinary retention? *Eur Urol* 2005;48:277–84.
49. Roehrborn CG, Kaplan SA, Noble WD, et al. The impact of acute or chronic inflammation in baseline biopsy on the risk of clinical progression of BPH. Results from the MTOPS study. In: *AUA Meeting; 2005. Abstract 1277*
50. Nickel JC, Roehrborn CG, Castro-Santamaria R, et al. Chronic prostate inflammation is associated with severity and progression of benign prostatic hyperplasia, lower urinary tract symptoms and risk of acute urinary retention. *J Urol* 2016;196(5):1493–8.



51. Mishra VC, Allen DJ, Nicolaou C, et al. Does intraprostatic inflammation have a role in the pathogenesis and progression of benign prostatic hyperplasia? *BJU Int* 2007;100:327–31.
52. Bardan R, Dumache R, Dema A, et al. The role of prostatic inflammation biomarkers in the diagnosis of prostate diseases. *Clin Biochem* 2014;47(10–11):909–15.
53. Penna G, Mondaini N, Amuchastegui S, et al. Seminal plasma cytokines and chemokines in prostate inflammation: interleukin 8 as a predictive biomarker in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2007;51:524–33.
54. Liu L, Li Q, Han P, et al. Evaluation of interleukin-8 in expressed prostatic secretion as a reliable biomarker of inflammation in benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2009;74:340–4.
55. Hochreiter WW, Nadler RB, Koch AE, et al. Evaluation of the cytokines interleukin 8 and epithelial neutrophil activating peptide 78 as indicators of inflammation in prostatic secretions. *Urology* 2000;56(6):1025–9.
56. Lotti F, Corona G, Mancini M, et al. Ultrasonographic and clinical correlates of seminal plasma interleukin-8 levels in patients attending an andrology clinic for infertility. *Int J Androl* 2011;34:600–13.
57. Robert G, Smit F, Hessels D, et al. Biomarkers for the diagnosis of prostatic inflammation in benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 2011;71:1701–9.
58. Schenk JM, Kristal AR, Neuhaus ML, et al. Biomarkers of systemic inflammation and risk of incident, symptomatic benign prostatic hyperplasia:

- results from the prostate cancer prevention trial. *Am J Epidemiol* 2010;171:571–82.
59. Kim JH, Doo SW, Yang WJ, et al. Association between high-sensitivity C-reactive protein and lower urinary tract symptoms in healthy Korean populations. *Urology* 2015;86(1):139–44.
60. Hung S-F, Chung S-D, Kuo H-C. Increased serum C-reactive protein level is associated with increased storage lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *PLoS ONE* 2014;9:e85588.
61. Fujita K, Ewing CM, Getzenberg RH, et al. Monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1/CCL2) is associated with prostatic growth dysregulation and benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 2010;70:473–81.
62. Latil A, Libon C, Templier M, et al. Hexanic lipidosterolic extract of *Serenoa repens* inhibits the expression of two key inflammatory mediators, MCP-1/CCL2 and VCAM-1, in vitro. *BJU Int* 2012;110:E301–7.
63. Shoskes DA, Lee CT, Murphy D, et al. Incidence and significance of prostatic stones in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology* 2007;70:235–8.
64. Bock E, Calugi V, Stolfi V, et al. Calcifications of the prostate: a transrectal echographic study. *Radiol Med* 1989;77:501–3.
65. Geramoutsos I, Gyftopoulos K, Perimenis P, et al. Clinical correlation of prostatic lithiasis with chronic pelvic pain syndromes in young adults. *Eur Urol* 2004;45:333–8.

66. Kim SH, Jung KI, Koh JS, et al. Lower urinary tract symptoms in benign prostatic hyperplasia patients: orchestrated by chronic prostatic inflammation and prostatic calculi? *Urol Int* 2013;90:144–9.
67. Sutcliffe S, Giovannucci E, De Marzo AM, et al. Sexually transmitted infections, prostatitis, ejaculation frequency, and the odds of lower urinary tract symptoms. *Am J Epidemiol* 2005;162(9):898–906.
68. Krieger JN, Lee SWH, Jeon J, et al. Epidemiology of prostatitis. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31:85–90.
69. Nickel JC, Roehrborn CG, O’Leary MP, et al. Examination of the relationship between symptoms of prostatitis and histological inflammation: baseline data from the REDUCE chemoprevention trial. *J Urol* 2007;178:896–901.
70. Lee S, Yang G, Bushman W. Prostatic inflammation induces urinary frequency in adult mice. *PLoS ONE* 2015;10(2):e0116827.
71. Abdollah F, Briganti A, Suardi N, et al. Metabolic syndrome and benign prostatic hyperplasia: evidence of a potential relationship, hypothesized etiology, and prevention. *Korean J Urol* 2011;52:507–16.
72. Devaraj S, Singh U, Jialal I. Human C-reactive protein and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol* 2009;20(3):182.
73. Fagerberg B, Behre CJ, Wikstrand J, et al. C-reactive protein and tumor necrosis factor-alpha in relation to insulin-mediated glucose uptake, smoking and atherosclerosis. *Scand J Clin Lab Investig* 2008;68(7):534–41.
74. Fibbi B, Penna G, Morelli A, et al. Chronic inflammation in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. *Int J Androl* 2010;33(3):475–88.

75. Kalyani RR, Dobs AS. Androgen deficiency, diabetes, and the metabolic syndrome in men. *Current opinion in endocrinology. Diabetes Obes* 2007;14(3):226–34.
76. Shankar E, Vykhovanets EV, Vykhovanets OV, et al. High-fat diet activates pro-inflammatory response in the prostate through association of Stat-3 and NF-κB. *Prostate* 2012;72 (3):233–43.
77. Vykhovanets EV, Shankar E, Vykhovanets OV, et al. High-fat diet increases NF-κB signaling in the prostate of reporter mice. *Prostate* 2011;71(2):147–56.
78. Fowke JH, Koyama T, Fadare O, et al. Does inflammation mediate the obesity and BPH relationship? An epidemiologic analysis of body composition and inflammatory markers in blood, urine, and prostate tissue, and the relationship with prostate enlargement and lower urinary tract symptoms. *PLoS ONE* 2016;11(6):e0156918.
79. Vignozzi L, Gacci M, Maggi M. Lower urinary tract symptoms, benign prostatic hyperplasia and metabolic syndrome. *Nat Rev Urol* 2016;13(2):108–19.
80. De Nunzio C, Aronson W, Freedland SJ, et al. The correlation between metabolic syndrome and prostatic diseases. *Eur Urol* 2012;61(3):560–70.
81. Novara G, Giannarini G, Alcaraz A et al. Efficacy and safety of hexanic lipidosterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon) in the treatment of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Urol Focus* 2016;2(5):553–561.
82. Vela-Navarrete R, Alcaraz A, Rodríguez-Antolín A et al. Efficacy and safety of a hexanic extract of *Serenoa repens* (Permixon®) for the treatment of lower

- urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. 2018;BJU Int. <https://doi.org/10.1111/bju.14362>.
83. Kwon YK, Choe MS, Seo KW, et al. The effect of intraprostatic chronic inflammation on benign prostatic hyperplasia treatment. *Korean J Urol* 2010;51:266–70.
84. Parsons JK, Kashefi C. Physical activity, benign prostatic hyperplasia, and lower urinary tract symptoms. *Eur Urol*. 2008;53:1228–35.
85. Ornish D, Weidner G, Fair WR, et al. Intensive lifestyle changes may affect the progression of prostate cancer. *J Urol*. 2005;174:1065–9.
86. Gacci M, Andersson KE, Chapple C, et al. Latest evidence on the use of phosphodiesterase type 5 inhibitors for the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*. 2016;70:124–33.
87. Gacci M, Corona G, Salvi M, et al. A systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with  $\alpha$ -blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*. 2012;61:994–1003.
88. Gravas S, Bach T, Drake M, et al. Guidelines on the management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS), incl. benign prostatic obstruction (BPO). <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Management-of-non-neurogenic-male-LUTS-2016.pdf>. Accessed 15 Nov 2017.

89. Morelli A, Comeglio P, Filippi S, et al. Mechanism of action of phosphodiesterase type 5 inhibition in metabolic syndrome-associated prostate alterations: an experimental study in the rabbit. *Prostate*. 2013;73:428–41.
90. Vignozzi L, Gacci M, Cellai I, et al. PDE5 inhibitors blunt inflammation in human BPH: a potential mechanism of action for PDE5 inhibitors in LUTS. *Prostate*. 2013;73:1391–402.
91. Kirschenbaum A, Klausner AP, Lee R, et al. Expression of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in the human prostate. *Urology*. 2000;56:671–6.
92. Minnery CH, Getzenberg RH. Benign prostatic hyperplasia cell line viability and modulation of JM-27 by doxazosin and ibuprofen. *J Urol*. 2005;174:375–9.
93. Altavilla D, Minutoli L, Polito F, et al. Effects of flavocoxid, a dual inhibitor of COX and 5-lipoxygenase enzymes, on benign prostatic hyperplasia. *Br J Pharmacol*. 2012;167:95–108.
94. Kahokehr A, Vather R, Nixon A, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for lower urinary tract symptoms in benign prostatic hyperplasia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BJU Int*. 2013;111:304–11.
95. Addla SK, Adeyoju AB, Neilson D, et al. Diclofenac for treatment of nocturia caused by nocturnal polyuria: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Eur Urol*. 2006;49:720–6.
96. Gokkaya GS, Aktas BK, Ozden C, et al. Flurbiprofen alone and in combination with alfuzosin for the management of lower urinary tract symptoms. *Cent Eur J Urol*. 2015;68:51–56.

97. Schenk M, Calip GS, Tangen CM, et al. Indications for and use of nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of incident, symptomatic benign prostatic hyperplasia: results from the prostate cancer prevention trial. *Am J Epidemiol.* 2012;176:156–63.
98. Meigs JB, Mohr B, Barry MJ, et al. Risk factors for clinical benign prostatic hyperplasia in a community- based population of healthy aging men. *J Clin Epidemiol.* 2001;54:935–44.
99. Kang D, Andriole GL, van de Vooren RC, et al. Risk behaviours and benign prostatic hyperplasia. *BJU Int.* 2004;93:1241–5.
100. Nygård LH, Talala K, Taari K, et al. The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on risk of benign prostatic hyperplasia. *Prostate.* 2017;77:1029–35.
101. Adorini L, Penna G, Amuchastegui S, et al. Inhibition of prostate growth and inflammation by the vitamin D receptor agonist BXL-628 (elocalcitol). *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;103:689–93.
102. Schroder A, Colli E, Maggi M, et al. Effects of a vitamin D(3) analogue in a rat model of bladder outlet obstruction. *BJU Int.* 2006;98:637–42.
103. Colli E, Rigatti P, Montorsi F, et al. BXL628, a novel vitamin D3 analog arrests prostate growth in patients with benign prostatic hyperplasia: a randomized clinical trial. *Eur Urol.* 2006;49:82–86.
104. Montorsi F, Colli E. Elocalcitol in the treatment of BPH: a multicenter, randomized, placebo-controlled phase IIb clinical trial. *J Urol.* 2008;179(Suppl):700–1. (abstract 2035)

105. Zhang X, Zeng X, Dong L, et al. The effects of statins on benign prostatic hyperplasia in elderly patients with metabolic syndrome. *World J Urol.* 2015;33:2071–7.
106. Mills IW, Crossland A, Patel A, Ramonas H. Atorvastatin treatment for men with lower urinary tract symptoms and benign prostatic enlargement. *Eur Urol.* 2007;52:503–9.
107. Lee SH, Park TJ, Bae MH, et al. Impact of treatment with statins on prostate-specific antigen and prostate volume in patients with benign prostatic hyperplasia. *Korean J Urol.* 2013;54:750–5.
108. Zhang X, Shen F, Dong L, et al. Influence and pathophysiological mechanisms of simvastatin on prostatic hyperplasia in spontaneously hypertensive rats. *Urol Int.* 2013;91:467–73.
109. Keehn A, Lowe FC. Complementary and alternative medications for benign prostatic hyperplasia. *Can J Urol.* 2015;22(Suppl 1): 18–23.
110. Tacklind J, Macdonald R, Rutks I, et al. *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD001423.