



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΥΓΕΙΑΣ**
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ
ΣΠΟΥΔΩΝ**
**«ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΛΑΣΣΟΝΟΣ
ΠΥΕΛΟΥ ΚΑΙ ΠΕΡΙΝΕΟΥ»**



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Στοχευμένες θεραπείες ως επιλογή για αντιμετώπιση κλινικά
εντοπισμένου καρκίνου του προστάτη**

Γεώργιος Κοτρονόπουλος

Ειδικευόμενος ουρολογίας

Α' Πανεπιστημιακή Ουρολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών

Λαϊκό Νοσοκομείο

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Βασίλειος Τζώρτζης, Καθηγητής Ουρολογίας-Διευθυντής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
-Επιβλέπων Καθηγητής

Σταύρος Γκράβας, Αν. Καθηγητής Ουρολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας-Μέλος
Τριμελούς Επιτροπής

Αναστάσιος Καρατζάς, Επ. Καθηγητής Ουρολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας-
Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Αθήνα, 2021



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΥΓΕΙΑΣ**

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ
ΣΠΟΥΔΩΝ**

**«ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΛΑΣΣΟΝΟΣ
ΠΥΕΛΟΥ ΚΑΙ ΠΕΡΙΝΕΟΥ»**



**Focal therapies as potential therapeutic options in patients with
clinically localised prostate cancer**

Πίνακας περιεχομένων

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	3
ABSTRACT	4
A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	5
B. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	6
1. Επιδημιολογία.	6
2. Παθολογία.	7
3. Διάγνωση- σταδιοποίηση.	9
4. Θεραπεία.	10
Γ. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	12
1. High intensity focused ultrasound (HIFU)	14
2. Κρυοθεραπεία.....	15
3. Φωτοδυναμική θεραπεία (PDT)	16
4. Ηλεκτροκαυτηρίαση (IRE).....	17
5. Laser θερμοθεραπεία (LITT).....	18
Δ. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.	20
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ- ΑΡΘΡΟΓΡΑΦΙΑ	22

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο καρκίνος του προστάτη αποτελεί το δεύτερο συχνότερο καρκίνο στους άνδρες με πιθανότητα εμφάνισης αναλογικά αυξανόμενη με την ηλικία. Η διενέργεια προληπτικού ελέγχου σε ολοένα και μικρότερες ηλικίες έχει οδηγήσει στην ανάδειξη λιγότερο επιθετικών μορφών καρκίνου του προστάτη. Η υποψία του καρκίνου του προστάτη τίθεται μέσω ελέγχου του PSA και της δακτυλικής εξέτασης και η διάγνωση οριστικοποιείται μέσω βιοψίας του προστάτη. Η ιστολογική εξέταση της βιοψίας καθορίζει την επιθετικότητα της νόσου, η οποία, σε συνδυασμό με τις απεικονιστικές εξετάσεις, θα κατατάξει τον κάθε ασθενή σε συγκεκριμένη ομάδα, η οποία χρήζει ανάλογης θεραπείας. Οι ενδεδειγμένες θεραπείες για τον καρκίνο του προστάτη διαχωρίζονται στη ριζική προστατεκτομή, την ακτινοβολία, τον ανδρογονικό αποκλεισμό και τις επιμέρους θεραπείες σχετικές με τη μεταστατική νόσο, οι οποίες εφαρμόζονται ανάλογα με τα χαρακτηριστικά της νόσου στον εκάστοτε ασθενή. Τα τελευταία χρόνια, για τους ασθενείς με χαμηλού κινδύνου καρκίνο του προστάτη, έχει ενταχθεί η αντιμετώπιση με ενεργό παρακολούθηση χωρίς τη διενέργεια περαιτέρω θεραπείας, μέχρι να παρουσιαστεί εξέλιξη της νόσου. Σε αυτή την ομάδα ασθενών υπάγονται εκείνοι οι οποίοι θα χρειαστούν επιθετικότερη θεραπεία, χωρίς όμως η διενέργεια της ριζικής προστατεκτομής να καθίσταται αναγκαία. Πλέον, διαφαίνεται ότι στη θεραπεία του προστάτη ανοίγονται νέοι ορίζοντες με την εφαρμογή στοχευμένων θεραπειών. Ως στοχευμένες θεραπείες ορίζονται οι θεραπείες εκείνες, οι οποίες στοχεύουν σε συγκεκριμένη περιοχή για να περιορίσουν, ή και να εξαλείψουν, τον προστατικό καρκινικό ιστό. Οι στοχευμένες θεραπείες που χρησιμοποιούνται στο πλαίσιο κλινικών δοκιμών είναι οι ακόλουθες: η high intensity focused ultrasound (εφεξής: HIFU), η κρυοθεραπεία, η φωτοδυναμική θεραπεία [vascular-targeted photodynamic therapy (εφεξής: PDT)], η ηλεκτροκαυτηρίαση [irreversible electroporation (εφεξής: IRE)] και η laser θερμοθεραπεία [laser interstitial thermotherapy (εφεξής: LITT)].

Λέξεις-κλειδιά: προστάτης, τοπικά εντοπισμένος καρκίνος, στοχευμένες θεραπείες

ABSTRACT

Prostate cancer is the second most common type of cancer diagnosed in men and its prevalence is rising along with age. The increased frequency of the routine prostate checkups by younger men has led to less aggressive types of cancer being diagnosed. The results of the PSA test and the rectal prostate examination define if prostate biopsy is needed; the latter will confirm whether prostate cancer exists or not. Furthermore, the histological evaluation of the biopsy will define the level of aggressiveness of the disease, which, along with the radiological findings, is able to classify the patient to a risk group and, thus to be provided by the most suitable treatment. The most common used treatments of the prostate cancer are the radical prostatectomy, the radiation, the androgen deprivation therapy and the metastatic prostate cancer treatments. Nowadays, the most suitable treatment for the low risk prostate cancer patients is the active surveillance without any further radical treatment, as far as the disease does not progress to a further stage. Focal therapies will become an alternative treatment for the group of low risk prostate cancer patients. Focal therapies are defined as the ablation of a specific targeted area of the diseased prostate. Types of focal therapies that have been applied to clinical trials are the high intensity focused ultrasound (HIFU), the cryotherapy, the vascular targeted photodynamic therapy, the electroporation and the laser interstitial thermotherapy.

Key-words: prostate cancer, focal therapies, low risk prostate cancer patients

A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.

Ο καρκίνος του προστάτη συνίσταται στη μη ελεγχόμενη αύξηση καρκινικών κυττάρων του προστάτη αδένου. Εντοπίζεται κυρίως στη περιφερική ζώνη του προστάτη και μπορεί να εμφανίσει μεταστάσεις στους επιχώριους λεμφαδένες, τα οστά και τους πνεύμονες. Αποτελεί το δεύτερο συχνότερο καρκίνο στους άνδρες και η πιθανότητα εμφάνισής του αυξάνεται ανάλογα με την ηλικία, με μέση ηλικία εμφάνισης τα εξήντα έξι (66) έτη. Με την πάροδο των χρόνων, ο καρκίνος του προστάτη εμφανίζεται σε όλο και μικρότερες ηλικίες, κυρίως λόγω της τάσης του ανδρικού πληθυσμού, στο πλαίσιο της πρόληψης, να προβαίνει αφενός σε έλεγχο του προστατικού αντιγόνου (Prostate-Specific Antigen, εφεξής «PSA»), αφετέρου σε δακτυλική εξέταση.

Κατά τη διάγνυσή του, ο καρκίνος του προστάτη δύναται να εμφανιστεί από τοπικά εντοπισμένους έως μεταστατικούς. Ανάλογα με το στάδιο επιθετικότητάς του και την εντόπισή του, προτείνεται η ανάλογη θεραπεία. Τα τελευταία χρόνια, λαμβάνοντας υπόψη ότι έχει παρατηρηθεί αύξηση ελέγχων του PSA, εμφανίζονται όλο και συχνότερα οι λιγότερο επιθετικές και περισσότερο εντοπισμένες μορφές του, οι οποίες χρήζουν και τις ανάλογες, όσο το δυνατόν λιγότερο παρεμβατικές, θεραπείες. Στην αντιμετώπιση του καρκίνου του προστάτη συμπεριλαμβάνεται η ενεργητική παρακολούθηση, η ριζική προστατεκτομή, η ακτινοβολία, ο ανδρογονικός αποκλεισμός και η χημειοθεραπεία.

Λίαν προσφάτως, έλαβε χώρα προσπάθεια ένταξης στοχευμένων θεραπειών στην αντιμετώπιση του καρκίνου του προστάτη. Ενδεικτικά, αναφέρονται το HIFU (High Intensity Focused Ultrasound), η κρυοθεραπεία και η στοχευμένη φωτοδυναμική θεραπεία. Η εμφάνιση των στοχευμένων θεραπειών κατέστη αναγκαία, καθότι, τα τελευταία χρόνια, η υπερδιάγνωση του καρκίνου του προστάτη είχε, πολύ συχνά, ως αποτέλεσμα την υπερθεραπεία αυτού. Δηλαδή, η προταθείσα και εν τέλει πραγματοποιηθείσα ριζική αντιμετώπισή του, είχε ως συνέπεια τις επιπλοκές των ριζικών θεραπειών, όπως είναι η ακράτεια και η στυτική δυσλειτουργία. Ωστόσο, ενδεχομένως αυτές να μπορούσαν ν' αποφευχθούν, σε περίπτωση που ο καρκίνος αντιμετωπιζόταν με ηπιότερα μέσα και διαφορετικές μορφές θεραπείας.

B. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Επιδημιολογία.

Ο καρκίνος του προστάτη (Prostate Cancer, εφεξής «PCa») αποτελεί τον δεύτερο συχνότερο καρκίνο στον ανδρικό πληθυσμό και το πέμπτο συχνότερο αίτιο θανάτων παγκοσμίως, με περισσότερες από ένα εκατομμύριο νέες περιπτώσεις και περισσότερους από τριακόσιες πενήντα χιλιάδες θανάτους το 2020. Η ηλικία αποτελεί τον σημαντικότερο παράγοντα εμφάνισης καρκίνου του προστάτη, καθώς με την αύξηση της ηλικίας, μεγαλώνει και η επίπτωση του PCa, με συχνότητα εμφάνισης της τάξεως του 60% σε ηλικίες μεγαλύτερες των ογδόντα (80) ετών και μέση ηλικία διάγνωσης τα εξήντα έξι (66) έτη. Η μέση ηλικία διάγνωσης άρχισε να μειώνεται με τον συστηματικό προληπτικό έλεγχο με PSA, όπου, κατά τη διάγνωση, το 80% των περιπτώσεων θα εμφανίσουν μόνο τοπική νόσο, ενώ η πιθανότητα εμφάνισης μεταστατικής νόσου μειώθηκε κατά 75% κατά τη διάγνωση. Η μεταβολή αυτή είχε ως αντίκτυπο τη βελτίωση της πενταετούς επιβίωσης των ασθενών με πρωτοεμφανιζόμενο καρκίνο του προστάτη.

Το οικογενειακό ιστορικό και η εθνικότητα φαίνεται να σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης PCa, με τους αφροαμερικανούς να εμφανίζουν συχνότερα και πιο επιθετικό PCa. Άλλοι αιτιολογικοί παράγοντες αποτελούν η παχυσαρκία, οι διατροφικές συνήθειες αλλά και οι επαναλαμβανόμενες προστατίτιδες.¹ Σχετικά με το οικογενειακό ιστορικό, επιδημιολογικά δεδομένα αναδεικνύουν αυξημένη πιθανότητα ατόμων να εμφανίσουν καρκίνο του προστάτη, όταν συγγενικό πρόσωπο πρώτου βαθμού ανέπτυξε καρκίνο του προστάτη, της τάξεως του 60%, και σε μικρότερες ηλικίες. Έχουν ενοχοποιηθεί γονίδια, όπως τα BRCA1 και BRCA2, όπου προστατικός καρκίνος σχετιζόμενος κυρίως με BRCA2 εμφανίζει αυξημένη πιθανότητα να είναι τοπικά εκτεταμένος και να υπάρχει μεταστατική νόσος κατά τη διάγνωση.

¹ Βλ. Prashanth Rawla, Epidemiology of Prostate Cancer, World Journal of Oncology, Vol. 10(2), σελ. 63-89.

2. Παθολογία.

Η συχνότερη μορφή προστατικού καρκίνου αποτελεί το αδενοκαρκίνωμα, το οποίο εμφανίζεται στο 95% των περιπτώσεων. Το υπόλοιπο 5% περιλαμβάνει το δευτεροπαθές καρκίνωμα μεταβατικού επιθηλίου, το σάρκωμα, το καρκίνωμα με νευροενδοκρινή συνιστώσα. Προπομπός του προστατικού καρκινώματος είναι η προστατική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (prostatic intraepithelial neoplasia, εφεξής «PIN»), η οποία διαχωρίζεται σε low-grade PIN (LGPIN) και high-grade PIN (HGPIN).²

Το αδενοκαρκίνωμα του προστάτη διαχωρίζεται σύμφωνα με την κατηγοριοποίηση κατά TNM, όπου T αποτελεί η τοπική επέκταση της νόσου. Σε T1 και T2 νόσο ο καρκίνος του προστάτη θεωρείται τοπικά εντοπισμένος, ενώ αντίθετα τοπικά εκτεταμένος σχετίζεται με T3 και T4 νόσο. Η T1 νόσος ανευρίσκεται μετά τυχαία μετά από διουρηθρική ή και διακυστική προστατεκτομή(T1a/b) και από αύξηση του PSA(T1c), ενώ η T2 νόσος σχετίζεται μετά από έλεγχο με δακτυλική εξέταση. Το αδενοκαρκίνωμα του προστάτη στο 85% των περιπτώσεων παρουσιάζει πολυεστιακή νόσο, όπου συνήθως ανευρίσκεται μία βασική εστία νόσου και πολλές μικρές, δευτερεύουσες εστίες μη κλινικά σημαντικές κατά τη διάγνωση.

Ο καρκίνος του προστάτη θα εμφανίσει μεταστάσεις κυρίως σε λεμφαδένες και οστά και στη συνέχεια σε πνεύμονα, ήπαρ και ουροδόχο κύστη. Βασικότεροι λεμφαδένες εμφάνισης αποτελούν οι λαγόνιοι, έσω και έξω, και στη συνέχεια οι λεμφαδένες στη πορεία της κοινής λαγονίου αρτηρίας. Η επιθετικότητα και διαφοροποίηση του καρκίνου του προστάτη διαχωρίζεται σύμφωνα με παθολογοανατομικά δεδομένα, και

² Σημειώνεται ότι η εμφάνιση LGPIN σχετίζεται με την ίδια πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου του προστάτη με τον γενικό πληθυσμό. Η ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ HGPIN και καρκίνου του προστάτη φαίνεται με την παρουσία κοινών βιοδεικτών και τον αυξημένο αριθμό πολυεστιακού προστατικού αδενοκαρκινώματος κατά την εμφάνιση του, όταν σε προηγούμενη ιστολογική είχε εμφανιστεί HGPIN. Η πιθανότητα για εμφάνιση καρκίνου του προστάτη σε δεύτερη βιοψία σε ένα χρόνο μετά τη πρώτη, όπου είχε αναδειχθεί HGPIN, κυμαίνεται μεταξύ 20-30%. Το 80% των καρκίνων που θα αναδειχθούν θα είναι Gleason Score 6. Σύμφωνα με τα δεδομένα, αυξημένη υποψία, άρα και παρακολούθηση για καρκίνο του προστάτη μετά από εμφάνιση HGPIN, θα υπάρξει σε νεότερους ασθενείς που ανέδειξαν πολυεστιακή εμφάνιση PIN στη πρώτη βιοψία.

πιο συγκεκριμένα το Gleason Score (εφεξής «GS»). Το GS αποτελεί το άθροισμα των δύο συχνότερων και χειρότερα διαφοροποιημένων εστιών (patterns) που θα βρεθούν σε μία ιστολογική εξέταση του προστάτη. Τα patterns διαχωρίζονται σε καλώς διαφοροποιημένα, με βαθμολόγηση 1, έως πλήρως αδιαφοροποίητα, με βαθμολόγηση 5. Κλινικά σημαντικός καρκίνος του προστάτη θεωρείται όταν εμφανίζει GS 6 και άνω, με GS 6 να έχει τη καλύτερη πρόγνωση, καθώς σχετίζεται με μηδαμινά ποσοστά εμφάνισης εξωπροστατικής νόσου και λεμφαδενικών μεταστάσεων. Η κατηγοριοποίηση σε GS επηρεάζει το θεραπευτικό πλάνο, το οποίο συσχετίζεται τόσο με την ύπαρξη λεμφαδενικών ή άλλων μεταστάσεων, όσο και με την ύπαρξη εξωπροστατικής νόσου.³

³ Βλ. *Campbell et al.*, *Pathology of prostatic neoplasia*, *Campbell-Walsh-Wein Urology*, σελ. 3506-3513.

3. Διάγνωση- σταδιοποίηση.

Ο καρκίνος του προστάτη σπανίως διαγιγνώσκεται λόγω εκδήλωσης συμπτωμάτων και συχνότερα μέσω ελέγχου PSA ή δακτυλικής εξέτασης. Η ολοένα και συχνότερη διενέργεια ελέγχου του PSA έχει βοηθήσει στην διάγνωση καρκίνου του προστάτη σε πρωιμότερα στάδια. Αρχικά, το PSA δεν αποτελεί απόλυτα ειδικό για τη νόσο, καθώς μπορεί να αυξηθεί και άλλες παθολογικές καταστάσεις. Παλαιότερα, τιμή PSA άνω του 4ng/ml θεωρείτο ως δείκτης πιθανής κακοήθειας του προστάτη και αποτελούσε ένδειξη για τη λήψη βιοπτικού υλικού από τον προστάτη για τη διάγνωση καρκίνου. Πλέον, είναι γνωστό ότι οι χαμηλές τιμές PSA δεν αποκλείουν την ύπαρξη καρκίνου του προστάτη. Επιπλέον εξετάσεις που έχουν χρησιμοποιηθεί για να βελτιώσουν τη διαγνωστική ακρίβεια αποτελούν το PSA doubling time, PSA density, PSA velocity, αλλά, και το πλέον εφαρμόσιμο, που είναι ο λόγος ελεύθερου κυκλοφορούντος PSA προς το ολικό PSA. Εκτός του PSA, βασική διαγνωστική εξέταση είναι η δακτυλική εξέταση του προστάτη, η οποία από μόνη της μπορεί να θέσει πολύ ισχυρή υποψία ύπαρξης καρκίνου του προστάτη και ανάγκη διενέργειας βιοψίας.

Η επιβεβαίωση της διάγνωσης του καρκίνου του προστάτη μπορεί να γίνει μόνο με βιοψία από τον προστάτη, η οποία γίνεται διορθικά κατευθυνόμενη με υπέρηχο με στόχευση αντιπροσωπευτικών βιοψιών χαρτογράφησης από περιοχές της περιφερικής ζώνης του προστάτη. Πλέον, πολύ σημαντικό εργαλείο που μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη αποτελεί η πολυπαραμετρική μαγνητική τομογραφία, κατά την οποία χρησιμοποιούνται διαφορετικές ακολουθίες και μπορούν να αναδειχθούν ύποπτες περιοχές και να θέσουν πολύ ισχυρή υποψία, αλλά και να βοηθήσουν στη διενέργεια κατευθυνόμενων βιοψιών στις ύποπτες περιοχές.⁴

Μετά τη λήψη βιοψιών και την επιβεβαίωση ύπαρξης καρκίνου του προστάτη, οι ασθενείς κατηγοριοποιούνται σε ένα εκ των τριών risk group, αναλόγως της τιμής του PSA, του GS και του κλινικού T, το οποίο θα ανευρεθεί από τη θετική ή μη δακτυλική, σε χαμηλού, μέσου και υψηλού κινδύνου ασθενείς. Σε χαμηλού κινδύνου

⁴ Βλ. *Jean-Luc Descotes*, Diagnosis of prostate cancer, *Asian Journal of Urology* 2019, Vol. 6(2) , σελ. 129-136.

ασθενείς δεν απαιτείται περαιτέρω έλεγχος για την ύπαρξη μεταστατικών εστιών. Αντίθετα, οι ασθενείς μέσου και υψηλού κινδύνου θα χρειαστούν περαιτέρω σταδιοποίηση με αξονική τομογραφία άνω-κάτω κοιλίας για εντοπισμό λεμφαδένων, αλλά και ολόσωμο σπινθηρογράφημα οστών για εντοπισμό πιθανών οστικών μεταστάσεων.⁵

4. Θεραπεία.

Η θεραπεία του καρκίνου του προστάτη μπορεί να διαχωριστεί αναλόγως την τοπική επέκταση της νόσου, την ύπαρξη ή όχι μεταστάσεων και την ομάδα κινδύνου στην οποία υπάγεται κάθε ασθενής. Επίσης, σημαντικό ρόλο διαδραματίζει το προσδόκιμο δεκαετούς επιβίωσης, προκειμένου να καθοριστεί το θεραπευτικό πλάνο και η αντίστοιχη θεραπεία που πρέπει θα δοθεί.

Σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου και με τοπικά περιορισμένη νόσο με προσδόκιμο επιβίωσης μεγαλύτερο της δεκαετίας, ως gold standard αντιμετώπιση θεωρείται η ενεργός παρακολούθηση με τακτικό έλεγχο του PSA, η δακτυλική εξέταση, οι επαναληπτικές λήψεις βιοψιών και ο απεικονιστικός επανέλεγχος με πολυπαραμετρική μαγνητική του προστάτη. Εναλλακτική αντιμετώπιση σε αυτή την ομάδα ασθενών συνιστά η ριζική προστατεκτομή ή η ακτινοθεραπεία.⁶

Σε ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου, οι δύο βασικοί τρόποι αντιμετώπισης είναι η ριζική προστατεκτομή, με ή χωρίς λεμφαδενικό καθαρισμό, και η ακτινοθεραπεία με την πιθανή συγχορήγηση ανδρογονικού αποκλεισμού, με εξίσου σημαντικά αποτελέσματα.⁷ Εναλλακτικοί τρόποι αντιμετώπισης αυτών των ασθενών αποτελούν

⁵ Βλ. EAU Guidelines, Prostate Cancer, Diagnostic evaluation, section 5.3.

⁶ Βλ. *Hamdy, F.C., et al.* 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2016. 375: 1415.

⁷ Βλ. *Hatzinger, M., et al.* [The history of prostate cancer from the beginning to DaVinci]. *Aktuelle Urol*, 2012. 43: 228.

η ενεργός παρακολούθηση με συγκεκριμένα κριτήρια εισαγωγής και οι στοχευμένες θεραπείες που μπορούν να διενεργηθούν σε επίπεδο κλινικών δοκιμών.⁸

Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, η ριζική προστατεκτομή με λεμφαδενικό καθαρισμό και η ακτινοβολία αποτελούν τους βασικούς τρόπους αντιμετώπισης. Η επιλογή της χορήγησης ορμονοθεραπείας διαφοροποιείται αναλόγως τη νόσο του κάθε ασθενούς.⁹

Επόμενη κατηγορία ασθενών αποτελούν εκείνοι με τοπικά εκτεταμένη νόσο και πιθανή λεμφαδενική διήθηση. Οι ασθενείς εκείνοι αντιμετωπίζονται είτε με ριζική προστατεκτομή και λεμφαδενικό καθαρισμό, είτε με ακτινοθεραπεία και πιθανή συγχρόνη ανδρογονικού αποκλεισμού.¹⁰

Τελευταία κατηγορία ασθενών αποτελούν εκείνοι με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη, ο οποίος διαχωρίζεται σε ορμονοευαίσθητο ή ορμονοάντοχο. Σε ορμονοευαίσθητο καρκίνο, η αντιμετώπιση συνίσταται στη χορήγηση ανδρογονικού αποκλεισμού, με τη πιθανή συγχρόνηση ARAT ή δοσιταξέλης, αν είναι high risk/high volume mCSPC, και συγχρόνηση ακτινοβολίας ή και AAP, αν είναι low risk/low volume mCSPC. Οι περιπτώσεις ορμονοάντοχου καρκίνου του προστάτη αντιμετωπίζονται με θεραπεία με ARAT, με εναλλακτικές επιλογές την δοσιταξέλη, το ράδιο 223 ή και τη καμπασιταξέλη και την εναλλαγή της θεραπείας, αναλόγως τα χαρακτηριστικά της νόσου.¹¹

⁸ Βλ. *Van der Poel, H.G., et al.* Focal Therapy in Primary Localised Prostate Cancer: The European Association of Urology Position in 2018. *Eur Urol*, 2018. 74: 84.

⁹ Βλ. *Joseph, D., et al.* Radiation Dose Escalation or Longer Androgen Suppression to Prevent Distant Progression in Men With Locally Advanced Prostate Cancer: 10-Year Data From the TROG 03.04 RADAR Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2020. 106: 693.

¹⁰ Βλ. *Moris, L., et al.* Benefits and Risks of Primary Treatments for High-risk Localized and Locally Advanced Prostate Cancer: An International Multidisciplinary Systematic Review. *Eur Urol*, 2020. 77: 614.

¹¹ Βλ. *Malone Sh., et al.* Management algorithms for metastatic prostate cancer, *Can Urol Assoc J*. 2020 Feb; 14(2): 50–60.

Γ. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.

Ο καρκίνος του προστάτη αποτελεί μια πολυδιάστατη νόσο με αρκετές εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές, οι οποίες, σε μεγάλο ποσοστό, μπορούν να χρησιμοποιηθούν συνδυαστικά. Ο μεγάλος προβληματισμός, τη δεδομένη στιγμή, αφορά στους ασθενείς με χαμηλού ρίσκου καρκίνο του προστάτη, οι οποίοι θα μπορούσαν να αποφύγουν τη ριζική προστατεκτομή και να ενταχθούν σε λιγότερο επεμβατική μορφή θεραπείας, η οποία θα τους παρέχει καλή ποιότητα ζωής και μειωμένη πιθανότητα εξέλιξης της νόσου, σε σχέση με την ενεργό παρακολούθηση ή να αποτελεί το μεταβατικό στάδιο πριν τη διενέργεια ριζικής προστατεκτομής. Σε αυτόν τον τομέα, έχουν ενταχθεί οι στοχευμένες θεραπείες του κλινικά εντοπισμένου καρκίνου του προστάτη, ιδιαίτερα μετά την επιτυχή -και ολοένα περισσότερο χρησιμοποιούμενη- ένταξη της πολυπαραμετρικής μαγνητικής στον απεικονιστικό έλεγχο του καρκίνου του προστάτη.¹²

Την τελευταία δεκαετία, η ενεργός παρακολούθηση αποτελεί την πρώτη επιλογή σε ασθενείς με πολύ χαμηλό και χαμηλό ρίσκο καρκίνο του προστάτη, με αποτέλεσμα τη μείωση της υπερθεραπείας και των επιπλοκών από μια ριζικότερη θεραπεία, η οποία, τη δεδομένη χρονική στιγμή της διάγνωσης, θα μπορούσε να αποφευχθεί. Ωστόσο, όπως παρατηρήθηκε και στη μελέτη PROTECT, περίπου το 50% των ασθενών σε ενεργό παρακολούθηση θα χρειαστούν ριζικότερη θεραπεία, λόγω εξέλιξης της νόσου. Επιπροσθέτως, ορισμένοι ασθενείς θα ξεφύγουν από το όριο της τοπικά εντοπισμένης νόσου και θα χαθεί η ευκαιρία για ριζική θεραπεία. Ένα σημαντικό ερώτημα που τίθεται είναι το πώς θα γίνει καλύτερη η διαστρωμάτωση των ασθενών που θα βρεθούν υπό ενεργό παρακολούθηση, ώστε να μη χαθεί η ευκαιρία για ριζική θεραπεία. Η ομάδα αυτή των ασθενών, οι οποίοι βρίσκονται σε ενεργό παρακολούθηση και ενδέχεται να ενταχθούν στο πλαίσιο ριζικής θεραπείας,

¹² Βλ. Wysock J., et al. Multi-parametric MRI imaging of the prostate—implications for focal therapy, *Transl Androl Urol.* 2017 Jun; 6(3): 453–463.

αποτελούν τη βάση στην οποία θα στηριχθούν οι στοχευμένες θεραπείες, ως θεραπευτική επιλογή του εντοπισμένου καρκίνου του προστάτη.¹³

Οι στοχευμένες θεραπείες έχουν ως στόχο να καταστρέψουν τη περιοχή του όγκου με όσο το δυνατόν λιγότερες επιπλοκές και να διατηρήσουν τους γύρω μη καρκινικούς ιστούς. Σκοπός είναι να διατηρηθεί η στυτική λειτουργία και η καλή λειτουργία της ούρησης και της κένωσης, μέσω διατήρησης των αγγειονευρωδών δεματίων, του σφιγκτήρα, της ουρήθρας και του εντέρου, οι οποίες πιθανόν να διαταραχθούν με τη διενέργεια μιας ριζικότερης θεραπείας. Ο μεγάλος προβληματισμός έγκειται στην πολυεστιακή ανάπτυξη του καρκίνου του προστάτη, καθότι οι στοχευμένες θεραπείες εφαρμόζονται κυρίως σε μονήρεις εστίες ή εστίες που βρίσκονται στον ένα λοβό του προστάτη.¹⁴

Μία στρατηγική επιλογή αποτελεί η αντιμετώπιση της μεγαλύτερης εστίας και η παρακολούθηση των μικρότερων εστιών, οι οποίες το πιθανότερο δεν θα επηρεάσουν την επιβίωση σχετικά με τη νόσο σε βάθος δεκαετίας. Το όριο για κλινικά σημαντική εστία θεωρείται η εστία με μέγεθος 0,5ml.¹⁵ Ο τρόπος με τον οποίο λειτουργεί η στοχευμένη θεραπεία συνίσταται στον εντοπισμό και στοχοποίηση της συγκεκριμένης περιοχής, όπου βρίσκεται η μεγαλύτερη εστία και οι μικρότερες δορυφόρες αυτής. Η ημιεκτομή (hemi-ablation) του προστάτη, συμπεριλαμβανομένου του όγκου, αποτελεί τον συνηθέστερο τρόπο αντιμετώπισης σε εντοπισμένο καρκίνο. Μία εναλλακτική επιλογή αποτελεί η αφαίρεση (ablation) ποσοστού μεγαλύτερου του

¹³ Hayes M., et al. Primary Focal Therapy for Localized Prostate Cancer: A Review of the Literature, Oncology, ONCOLOGY Vol 35, Issue 5, Pages: 261-268.

¹⁴ Mouraviev V., et al. Understanding the pathological features of focality, grade and tumour volume of early-stage prostate cancer as a foundation for parenchyma-sparing prostate cancer therapies: active surveillance and focal targeted therapy. BJU Int. 2011;108(7):1074–1085.

¹⁵ Stamey T.A., et al. Localized prostate cancer. Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. Cancer. 1993;71(3 Suppl.):933–938.

50% του προστατικού λοβού, τύπου hockey stick. Όσο ριζικότερη η αφαίρεση, τόσο οι επιπλοκές πλησιάζουν εκείνες της ριζικής προστατεκτομής.¹⁶

Οι κυριότερες τεχνικές που χρησιμοποιούνται για την στοχευμένη θεραπεία και οι οποίες θα αναλυθούν αμέσως κατωτέρω είναι το high intensity focused ultrasound (εφεξής: HIFU), η κρυοθεραπεία, η φωτοδυναμική θεραπεία [vascular-targeted photodynamic therapy (εφεξής: PDT)], η ηλεκτροκαυτηρίαση [irreversible electroporation (εφεξής: IRE)], η laser θερμοθεραπεία [laser interstitial thermotherapy (εφεξής: LITT)].¹⁷

1. High intensity focused ultrasound (HIFU).

Η τεχνική HIFU χρησιμοποιεί τα κύματα υπερήχου μέσω ενός μετατροπέα και προκαλεί υπερθέρμανση του ιστού. Οι θερμοκρασίες που χρησιμοποιούνται φτάνουν έως τους 100°C και δημιουργούν μικροφυσσαλίδες, οι οποίες προκαλούν μηχανική καταστροφή της κυτταρικής μεμβράνης και κυτταρική νέκρωση. Πρώτα τοποθετείται ουροκαθετήρας για 1-2 εβδομάδες, με σκοπό την αποφυγή επίσχεσης, λόγω του οιδήματος του προστάτη, ή για 2-3 ημέρες αν έχει προηγηθεί διουρηθρική προστάτη. Μετά τη διενέργεια σχετικής έρευνας, φάνηκε ότι, με τη χρήση του HIFU οι ασθενείς παρουσίασαν στυτική δυσλειτουργία σε ποσοστό 0-50% και ακράτεια ούρων 0-48% σε χρονικό διάστημα από 6 μήνες έως 10,6 έτη.¹⁸ Ποσοστό ύψους 8% παρουσίασε θετική επαναληπτική βιοψία με gleason score μεγαλύτερο του 3+3. Επίσης, μια συγκριτική μελέτη μεταξύ HIFU και ρομποτικής προστατεκτομής (εφεξής:RALP) ανέδειξε συντομότερο χρόνο επιστροφής της εγκράτειας στον ένα

¹⁶ Karavitakis M., et al. Histological characteristics of the index lesion in whole-mount radical prostatectomy specimens: implications for focal therapy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2011;14(1):46–52.

¹⁷ Βλ. Lodeizen O., et al. Ablation energies for focal treatment of prostate cancer, *World J Urol.* 2019 Mar;37(3):409-418.

¹⁸ Βλ. Golan R et al. (2017) Partial gland treatment of prostate cancer utilizing high-intensity focused ultrasound in the primary and salvage setting: a systematic review. *J Urol.* <https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.03.137>.

μήνα με τη χρήση του HIFU (82% έναντι 40% RALP), με τη διαφορά στη διατροφή να είναι σημαντικά μικρότερη (94,5% έναντι 91% RALP). Επιπλέον, οι ασθενείς με HIFU παρουσίασαν χαμηλότερα ποσοστά στυτικής δυσλειτουργίας, δηλαδή ανάγκη για PDE5 (20% έναντι 44% RALP). Η ανάγκη για συμπληρωματική θεραπεία κυμαινόταν στις ίδιες τιμές μεταξύ των δύο ομάδων (7/55 HIFU έναντι 6/55 RALP).¹⁹ Σύμφωνα με το σύνολο των δεδομένων, η τεχνική HIFU φαίνεται να έχει χαμηλά ποσοστά υποτροπών και πολύ καλή διατήρηση της στυτικής λειτουργίας και της εγκράτειας. Ωστόσο, η τεχνική παρουσιάζει περιορισμούς, καθώς οποιαδήποτε παθολογία του ορθού μπορεί να επηρεάσει τη τεχνική. Επίσης, ασβεστώσεις του προστάτη μπορούν να προκαλέσουν ακουστική σκιά και δυσχέρεια στην λειτουργία των κυμάτων του υπερήχου.²⁰

2. Κρυοθεραπεία.

Η κρυοθεραπεία λειτουργεί μέσω της ψύξης και της παγόλυσης στη περιοχή-στόχο, με σκοπό την κυτταρική καταστροφή και, δευτερευόντως, την αγγειακή καταστροφή. Ο κυτταρικός θάνατος επιτυγχάνεται στους -40° C. Μέσω της ψύξης δημιουργείται αγγειακή στάση, αγγειοσύσπαση και υποξία. Η επακόλουθη παγόλυση προκαλεί τραυματισμό του ενδοθηλίου των αγγείων, με αποτέλεσμα περαιτέρω δημιουργία θρόμβων και καταστροφή του ιστού-στόχου.²¹ Για την κρυοθεραπεία, χρησιμοποιούνται βελόνες που τοποθετούνται διαπερινεϊκά στο σημείο-στόχο σε απόσταση μικρότερη ή ίση με 20mm και η διαδικασία απαιτεί δύο κύκλους ψύξης και παγόλυσης, με τη βοήθεια υπερήχου. Μικροσυσσκευές μέτρησης της θερμοκρασίας τοποθετούνται μεταξύ του προστάτη και του ορθού, αλλά και στην ουρήθρα, για αποφυγή τραυματισμού των γύρω ιστών. Το αγγειονευρώδες δεμάτιο μπορεί να παρουσιάσει ιστική καταστροφή κατά τη διάρκεια της κρυοθεραπείας. Μετά τη

¹⁹ Βλ. *Albisinni S et al.* (2017) Comparing high-intensity focal ultrasound hemiablation to robotic radical prostatectomy in the management of unilateral prostate cancer: a matched-pair analysis. *J Endourol* 31:14–19.

²⁰ Βλ. *Ganzer R. et al.* Which technology to select for primary focal treatment of prostate cancer? – European Section of Urotechnology (ESUT) position statement. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2018;21(2):175-186. doi:10.1038/s41391-018-0042-0.

²¹ Βλ. *Hofmann NE, Bischof JC* (2002) The cryobiology of cryosurgical injury. *Urology* 60:40–49.

διαδικασία, τοποθετείται καθετήρας, ο οποίος αφαιρείται μετά από μερικές ημέρες.²² Η μεγαλύτερη μελέτη σχετική με τη κρυοθεραπεία αφορούσε 1160 ασθενείς, στους οποίους διενεργήθηκε στοχευμένη κρυοθεραπεία. Επαναληπτική βιοψία διενεργήθη με την αύξηση του PSA, το οποίο συνέβη στο 14% των ασθενών και από αυτούς το 26% παρουσίασε καρκίνο του προστάτη, με τη πλειοψηφία των βιοψιών να αναδεικνύουν Gleason score 6. Εγκράτεια παρουσίασε το 98,4% και αυτόματες στύσεις το 58,1%. Επίσης, 1 στους 1160 εμφάνισε ορθο-ουρηθρικό συρίγγιο.²³ Μία συστηματική ανασκόπηση σχετικά με την κρυοθεραπεία διενεργήθη από τον Valerio et al. με 11 μελέτες. Στην ανασκόπηση φάνηκε ότι από τους ασθενείς στους οποίους έγινε επαναληπτική βιοψία, το 5,4% ανέδειξε κλινικά σημαντικό καρκίνο του προστάτη. Το 98% είχε εγκράτεια μετά τη κρυοθεραπεία και τις συχνότερες επιπλοκές αποτελούσαν η επίσχεση και οι ουρολοιμώξεις. Τα ουρηθρικά στενώματα και τα ορθο-ουρηθρικά συρίγγια ήταν πολύ σπάνια, σε ποσοστό 0-2,1%.²⁴ Φαίνεται ότι η κρυοθεραπεία μέχρι στιγμής παρουσιάζει ελπιδοφόρα αποτελέσματα και αναμένονται περισσότερα από μελέτες που βρίσκονται σε εξέλιξη, ώστε να διαμορφωθούν τα κριτήρια επιλογής των ασθενών που θα χρήζουν αντιμετώπιση της νόσου με κρυοθεραπεία.

3. Φωτοδυναμική θεραπεία (PDT).

Η φωτοδυναμική θεραπεία (PDT) λειτουργεί μέσω χρήσης laser στην περιοχή του όγκου, το οποίο συμβάλλει στην έκλυση ριζών οξυγόνου που οδηγούν σε αγγειακή νέκρωση της περιοχής μεταξύ 24-48 ωρών.²⁵ Ένας καθετήρας με οπτική ίνα τοποθετείται διαπερινεϊκά στην περιοχή-στόχο, με καθοδήγηση υπερήχου · έχει δε προηγηθεί η τοποθέτηση ουροκαθετήρα. Ο καθετήρας με την οπτική ίνα πρέπει να

²² Βλ. *Gangi A et al.* (2012) Percutaneous MR-guided cryoablation of prostate cancer: initial experience. *Eur Radiol* 22:1829–1835.

²³ Βλ. *Ward JF, Jones JS* (2012) Focal cryotherapy for localized prostate cancer: a report from the national Cryo On-Line Database (COLD) registry. *BJU Int* 109:1648–1654.

²⁴ Βλ. *Valerio M et al.* (2017) New and established technology in focal ablation of the prostate: a systematic review *Eur Urol* 71:17–34.

²⁵ Βλ. *Windahl T, Andersson SO, Lofgren L* (1990) Photodynamic therapy of localised prostatic cancer. *Lancet* 336:1139.

απέχει τουλάχιστον 5mm από το ορθό, την ουρήθρα και τον σφιγκτήρα. Μετά από την τοποθέτηση της ίνας, εγχύεται η φωτοευαίσθητη ουσία ενδοφλέβια και η οπτική ίνα προκαλεί στην περιοχή την έκλυση των ριζών οξυγόνου. Το 2017, παρουσιάστηκε μια συγκριτική μελέτη, η οποία αποτύπωνε τη σύγκριση φωτοδυναμικής θεραπείας και ενεργούς παρακολούθησης σε ασθενείς με Gleason 6(3+3).²⁶ Σε χρονικό διάστημα δύο (2) ετών, το 28% των ασθενών της φωτοδυναμικής θεραπείας παρουσίασε εξέλιξη της νόσου, έναντι ποσοστού 58% των ασθενών της ενεργούς παρακολούθησης. Επίσης, το 49% των ασθενών της φωτοδυναμικής θεραπείας είχε αρνητική επαναληπτική βιοψία, έναντι ποσοστού 14% των ασθενών της ενεργούς παρακολούθησης. Η στυτική δυσλειτουργία αποτυπώθηκε σε ποσοστό 1% και στις δύο ομάδες. Μία αδυναμία της τεχνικής αποτελεί η αποφυγή της έκθεσης στο ηλιακό φως τουλάχιστον για 48ώρες μετά τη διαδικασία.

Η φωτοδυναμική θεραπεία έχει παρουσιάσει αρκετά καλά βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα από ογκολογικής και λειτουργικής άποψης, καθώς φαίνεται ότι μπορεί να καθυστερήσει τη πρόοδο της νόσου σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου, ενώ περισσότερες μελέτες αναμένονται να ολοκληρωθούν και να αναδείξουν κατά πόσο η φωτοδυναμική θεραπεία μπορεί να ενταχθεί ως μέσο αντιμετώπισης ασθενών με χαμηλού κινδύνου καρκίνο του προστάτη.

4. Ηλεκτροκαυτηρίαση (IRE).

Η ηλεκτροκαυτηρίαση (IRE) λειτουργεί μέσω ηλεκτρικών παλμών που προκαλούν κυτταρικό θάνατο, καταστρέφοντας την κυτταρική μεμβράνη. Η καυτηρίαση μπορεί να είναι είτε αναστρέψιμη είτε μη αναστρέψιμη, όπου, στη δεύτερη περίπτωση, το κύτταρο καταλήγει σε απόπτωση.^{27,28} Τοποθετούνται μέχρι έξι ηλεκτρόδια μέσω

²⁶ Βλ. *Azzouzi A, et al., E. M. P. S. G. Padeliporfin vascular-targeted photodynamic therapy versus active surveillance in men with lowrisk prostate cancer (CLIN1001 PCM301): an open-label, phase 3, randomised controlled trial. Lancet Oncol 2:181–191.*

²⁷ Βλ. *Mir L (2001) Therapeutic perspectives of in vivo cell electropermeabilization. Bioelectrochemistry 53:1–10.*

βελόνης περινεϊκά στη περιοχή-στόχο σε απόσταση 5mm από το ορθό, την ουρήθρα και τον σφιγκτήρα, για αποφυγή κάκωσης. Απαιτείται πλήρης μυϊκή παράλυση, για την αποφυγή σπασμών. Επιπλέον, τοποθετείται ουροκαθετήρας, ο οποίος παραμένει για περισσότερες από 24 ώρες μετά την επέμβαση. Μελέτες σχετικά με την ηλεκτροκαυτηρίαση έχουν ιδιαίτερος ικανοποιητικά αποτελέσματα σχετικά με την εγκράτεια, τη στύση και τη λειτουργικότητα του εντέρου,^{29,30} ενώ, το μέγιστο πλεονέκτημα της μεθόδου αυτής συνίσταται στα εξαιρετικά λειτουργικά αποτελέσματα. Μία συγκριτική μελέτη σε 50 άνδρες σχετικά με τη τεχνική IRE και τη ρομποτική προστατεκτομή ανέδειξε καλύτερα λειτουργικά αποτελέσματα με την IRE στο ένα έτος, αλλά και μεγαλύτερα ποσοστά υποτροπής (29%) σε σχέση με τη ρομποτική προστατεκτομή.³¹ Η ανάγκη για περισσότερες και μεγαλύτερου εύρους μελέτες είναι απαραίτητες για να καθορίσουν το ρόλο της IRE στον καρκίνο του προστάτη και τα κριτήρια εισαγωγής ασθενών σε αυτό τον τύπο θεραπείας.

5. Laser θερμοθεραπεία (LITT).

Η laser θερμοθεραπεία (LITT) συνίσταται στην καταστροφή του ιστού μέσω θερμικής ενέργειας, η οποία μπορεί να είναι συνεχόμενη ή διακοπτόμενη, με τη συνεχόμενη να δίνει λιγότερο έλεγχο στη στόχευση της περιοχής και στην καταστροφή και γειτονικών ιστών.³² Η θερμοθεραπεία επιτυγχάνεται μέσω trocar και μαγνητικής καθοδήγησης. Λίγες μελέτες υπάρχουν σχετικά με τη laser θερμοθεραπεία και αυτές αναφέρουν εξαιρετικά ποσοστά εγκράτειας και στυτικής λειτουργίας με θετικές επαναληπτικές βιοψίες σε ποσοστό 10%. Αναμένονται μελέτες

²⁸ Βλ. *Al-Sakere B et al.* (2007) Tumor ablation with irreversible electroporation. *PLoS One* 2:1–8.

²⁹ Βλ. *Ting F. et al.*, Focal irreversible electroporation for prostate cancer: functional outcomes and short-term oncological control. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 1:46–52.

³⁰ *Valerio M et al.* (2014) Initial assessment of safety and clinical feasibility of irreversible electroporation in the focal treatment of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 17:343–347.

³¹ Βλ. *Scheltema MJ et al.* Pair-matched patient-reported quality of life and early oncological control following focal irreversible electroporation versus robot-assisted radical prostatectomy. *World J Urol.* 2018;36(9):1383-1389. doi:10.1007/s00345-018-2281-z.

³² Βλ. *Welch A, van GM* (2011) Optical-thermal response of laser-irradiated tissue. Springer, Netherlands. <https://doi.org/10.1007/978-90-481-8831-4>.

σχετικά με τη συγκεκριμένη θεραπεία και τα αποτελέσματά της στον καρκίνο του προστάτη.

TABLE. **Oncologic Outcomes of Focal Therapies by Modality**

Mode	Authors and year	Prospective (p) or retrospective (r)	Patients	Highest GGG	Follow-up	Primary outcome	Rate of outcome
Focal HIFU	Guillamier et al (2018)	p	625	2	56 mo	FFS	88% at 5 y
	Tourinho-Barbosa et al (2020)	p	190	3	45 mo	FFS*	54% at 5 y
	Abreu et al (2020)	r	100	4	18 mo	FFS	73% at 2 y
Focal cryotherapy	Shah et al (2019)	p	122	3	28 mo	FFS	93% for intermediate risk and 85% for high risk at 3 y
	Tourinho-Barbosa et al (2020)	p	119	3	45 mo	FFS*	56% at 5 y
	Oishi et al (2019)	r	160	5	40 mo	TFS	85% at 5 y
Focal PDT	Azzouzi et al (2017)	p	206	1	24 mo	Treatment failure	28% at 24 mo (compared with 58% in active surveillance)
	Lebdai et al (2017)	p	82	1	68 mo	PFS	76% at 80 mo
Focal IRE	Blazevski et al (2020)	p	123	3	36 mo	FFS	97% at 3 yr
	Scheltema et al. (2018)	r	50	3	12 mo	Residual csPCa at follow-up biopsy	29.5% at 12 mo
HDR brachytherapy	Peters et al (2019)	p	30	3	48 mo	BCDFS	70% at 4 y
	King et al (2018)	r	354	2	8.6 y	Metastasis, PCSM	15.7% and 8.2% at 12 y (intermediate risk only)
FLA	Eggner et al (2016)	p	27	2	12 mo	Residual cancer at follow-up biopsy	37% at 12 mo (11% in field)
	Chao et al (2018)	p	34	3	24 mo	Residual cancer at follow-up biopsy	40% at 24 mo (all in field)
Focal RFA	Orczyk et al (2020)	p	20	3	12 mo	Residual csPCa at follow-up biopsy	20% at 6 mo (all in field)
Partial prostatectomy	Villers et al (2017)	p	17	3	24 mo	Local recurrence-free survival	67% at 3 y
Focal TULSA	Antinnen et al (2019)	p	6	4	3 wk	Histological destruction of tissue	100% in field

BCDFS, biochemical disease-free survival; csPCa, clinically significant prostate cancer; FFS, failure-free survival; FLA, focal laser ablation; GGG, Gleason grade group; HDR, high dose rate; HIFU, high-intensity focused ultrasound; IRE, irreversible electroporation; PCSM, prostate cancer-specific mortality; PDT, photodynamic therapy; PFS, progression-free survival; RFA, radiofrequency ablation; TFS, treatment-free survival; TULSA, transurethral ultrasound ablation.

*Includes retreatment.

Δ. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.

Η ριζική αντιμετώπιση του καρκίνου του προστάτη να μεν μειώνει την πιθανότητα υποτροπής και το θάνατο σχετιζόμενο με τον καρκίνο, ωστόσο οδηγεί σε μακροχρόνιες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως είναι η ακράτεια και η στυτική δυσλειτουργία. Χαρακτηριστικά αναφέρεται ότι, σε βάθος δεκαπενταετίας, ποσοστό έως 18% των ασθενών στους οποίους εφαρμόστηκε ριζική αντιμετώπιση παρουσίασε ως σχετική επίπτωση της ριζικής αντιμετώπισης την ακράτεια και ποσοστό 43% την σεξουαλική δυσλειτουργία.³³ Η ενεργός παρακολούθηση, η οποία πλέον χρησιμοποιείται σε μεγάλο βαθμό σε ασθενείς με χαμηλού ρίσκου καρκίνο του προστάτη, προσφέρει σημαντικά οφέλη σχετικά με τη λειτουργικότητα, αλλά αυξάνει την πιθανότητα προόδου της νόσου μέχρι την οριστική θεραπεία. Οι στοχευμένες θεραπείες είναι εκείνες οι οποίες θα προσφέρουν τη λύση σε ασθενείς στους οποίους αφενός η ενεργός παρακολούθηση δεν αποτελεί θεραπευτική επιλογή, αφετέρου δε η διαταραχή της λειτουργικότητάς τους ως αποτέλεσμα της ριζικής θεραπείας θα επηρέαζε σημαντικά την ποιότητα ζωής τους. Στις στοχευμένες θεραπείες η διατήρηση της εγκράτειας και της στύσης παρατηρείται σε πολύ υψηλότερα ποσοστά, εν συγκρίσει με τις υπόλοιπες θεραπείες, ακόμα και στη ρομποτική προστατεκτομή. Σημειώνεται ότι ο προβληματισμός που τίθεται έγκειται στο γεγονός της έλλειψης σχετικών μελετών με μακροχρόνια αποτελέσματα. Η πλειονότητα των εκπονηθεισών μελετών σχετικά με τις στοχευμένες θεραπείες παρουσιάζουν αυτές σε βάθος πενταετίας, κατά την οποία παρατηρούνται, όπως είναι αναμενόμενο στην ομάδα ασθενών χαμηλού και ενδιάμεσου κινδύνου, υψηλά ποσοστά επιβίωσης σχετιζόμενη με τη νόσο.

Επιπλέον προβληματισμός αποτελεί η συσχέτιση στοχευμένων θεραπειών με αυξημένες επιπλοκές κατά τη διενέργεια ριζικής προστατεκτομής, καθώς έχει ήδη προηγηθεί παρέμβαση στην περιοχή του προστάτη. Σε μία μελέτη με 45 άνδρες φάνηκε ότι, το 1/3 των ασθενών στους οποίους εφαρμόστηκε ριζική προστατεκτομή και είχαν ήδη υποβληθεί σε HIFU, χρειάστηκε επιπλέον ακτινοβολία ή ανδρογονικό

³³ Βλ. *Resnick MJ, Koyama T, Fan KH, et al. Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. N Engl J Med. 2013;368(5):436-445. doi:10.1056/NEJMoa1209978.*

αποκλεισμό στο ένα έτος, ενώ το 65% παρουσίασε εγκράτεια, ήτοι ποσοστό χειρότερο σε σχέση με την απευθείας διενέργεια ριζικής προστατεκτομής.³⁴

Το μεγάλο στοίχημα των στοχευμένων θεραπειών του καρκίνου του προστάτη είναι ο ακριβής προσδιορισμός των χαρακτηριστικών της ομάδας των ασθενών με καρκίνο του προστάτη που θα πληροί τα κριτήρια για αντιμετώπιση με αυτού του τύπου θεραπείες. Από τα μέχρι στιγμής δεδομένα, ιδανικοί ασθενείς είναι εκείνοι με χαμηλού ή μέσου κινδύνου καρκίνο του προστάτη και με μονήρη νόσο στον έναν λοβό μεγέθους μέχρι 3ml.³⁵ Εν κατακλείδι, κρίνεται αναγκαίο να εκπονηθούν περαιτέρω σχετικές μελέτες, καθότι, έως τώρα, στις κατευθυντήριες οδηγίες οι στοχευμένες θεραπείες διενεργούνται μόνο στο πλαίσιο κλινικών δοκιμών.

³⁴ Βλ. *Thompson JE, et al.* Pathological findings and magnetic resonance imaging concordance at salvage radical prostatectomy for local recurrence following partial ablation using high intensity focused ultrasound. *J Urol.* 2019;201(6):1134-1143. doi:10.1097/ju.000000000000135.

³⁵ Βλ. *Tay KJ, Scheltema MJ, Ahmed HU, et al.* Patient selection for prostate focal therapy in the era of active surveillance: an International Delphi Consensus Project. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2017;20(3):294-299. doi:10.1038/pcan.2017.8.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ- ΑΡΘΡΟΓΡΑΦΙΑ

- *Albisinni S et al.* (2017) Comparing high-intensity focal ultrasound hemiablation to robotic radical prostatectomy in the management of unilateral prostate cancer: a matched-pair analysis. *J Endourol* 31:14–19.
- *Al-Sakere B et al.* (2007) Tumor ablation with irreversible electroporation. *PLoS One* 2:1–8.
- *Azzouzi A, et al., E. M. P. S. G.* Padeliporfin vascular-targeted photodynamic therapy versus active surveillance in men with lowrisk prostate cancer (CLIN1001 PCM301): an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2:181–191.
- *Campbell et al.*, Pathology of prostatic neoplasia, *Campbell-Walsh-Wein Urology*, σελ. 3506-3513.
- *Descotes Jean-Luc*, Diagnosis of prostate cancer, *Asian Journal of Urology* 2019, Vol. 6(2) , σελ. 129-136.
- EAU Guidelines, Prostate Cancer, Diagnostic evaluation, section 5.3.
- *Gangi A et al.* (2012) Percutaneous MR-guided cryoablation of prostate cancer: initial experience. *Eur Radiol* 22:1829–1835.
- *Ganzer R. et al.* Which technology to select for primary focal treatment of prostate cancer? – European Section of Urotechnology (ESUT) position statement. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2018;21(2):175-186. doi:10.1038/s41391-018-0042-0
- *Golan R et al.* (2017) Partial gland treatment of prostate cancer utilizing high-intensity focused ultrasound in the primary and salvage setting: a systematic review. *J Urol.* <https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.03.137>.
- *Hamdy, F.C., et al.* 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2016. 375: 1415.
- *Hatzinger, M., et al.* [The history of prostate cancer from the beginning to DaVinci]. *Aktuelle Urol*, 2012. 43: 228.
- *Hayes M., et al.* Primary Focal Therapy for Localized Prostate Cancer: A Review of the Literature, *Oncology, ONCOLOGY* Vol 35, Issue 5, Pages: 261-268.
- *Hofmann NE, Bischof JC* (2002) The cryobiology of cryosurgical injury. *Urology* 60:40–49.

- *Joseph, D., et al.* Radiation Dose Escalation or Longer Androgen Suppression to Prevent Distant Progression in Men With Locally Advanced Prostate Cancer: 10-Year Data From the TROG 03.04 RADAR Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2020. 106: 693.
- *Karavitakis M., et al.* Histological characteristics of the index lesion in whole-mount radical prostatectomy specimens: implications for focal therapy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2011;14(1):46–52.
- *Lodeizen O., et al.* Ablation energies for focal treatment of prostate cancer, *World J Urol.* 2019 Mar;37(3):409-418.
- *Malone Sh., et al.* Management algorithms for metastatic prostate cancer, *Can Urol Assoc J.* 2020 Feb; 14(2): 50–60.
- *Mir L* (2001) Therapeutic perspectives of in vivo cell electroporation. *Bioelectrochemistry* 53:1–10.
- *Moris, L., et al.* Benefits and Risks of Primary Treatments for High-risk Localized and Locally Advanced Prostate Cancer: An International Multidisciplinary Systematic Review. *Eur Urol*, 2020. 77: 614.
- *Mouraviev V., et al.* Understanding the pathological features of focality, grade and tumour volume of early-stage prostate cancer as a foundation for parenchyma-sparing prostate cancer therapies: active surveillance and focal targeted therapy. *BJU Int.* 2011;108(7):1074–1085.
- *Prashanth Rawla*, Epidemiology of Prostate Cancer, *World Journal of Oncology*, Vol. 10(2), σελ. 63-89.
- *Resnick MJ, Koyama T, Fan KH, et al.* Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013;368(5):436-445. doi:10.1056/NEJMoa1209978.
- *Scheltema MJ et al.* Pair-matched patient-reported quality of life and early oncological control following focal irreversible electroporation versus robot-assisted radical prostatectomy. *World J Urol.* 2018;36(9):1383-1389. doi:10.1007/s00345-018-2281-z.
- *Stamey T.A., et al.* Localized prostate cancer. Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *Cancer.* 1993;71(3 Suppl.):933–938.
- *Tay KJ, Scheltema MJ, Ahmed HU, et al.* Patient selection for prostate focal therapy in the era of active surveillance: an International Delphi Consensus

Project. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2017;20(3):294-299. doi:10.1038/pcan.2017.8.

- *Thompson JE, et al.* Pathological findings and magnetic resonance imaging concordance at salvage radical prostatectomy for local recurrence following partial ablation using high intensity focused ultrasound. *J Urol.* 2019;201(6):1134-1143. doi:10.1097/ju.000000000000135.
- *Ting F. et al.,* Focal irreversible electroporation for prostate cancer: functional outcomes and short-term oncological control. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 1:46–52.
- *Valerio M et al.* (2014) Initial assessment of safety and clinical feasibility of irreversible electroporation in the focal treatment of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 17:343–347.
- *Valerio M et al.* (2017) New and established technology in focal ablation of the prostate: a systematic review *Eur Urol* 71:17–34.
- *Van der Poel, H.G., et al.* Focal Therapy in Primary Localised Prostate Cancer: The European Association of Urology Position in 2018. *Eur Urol*, 2018. 74: 84.
- *Ward JF, Jones JS* (2012) Focal cryotherapy for localized prostate cancer: a report from the national Cryo On-Line Database (COLD) registry. *BJU Int* 109:1648–1654.
- *Welch A, van GM* (2011) Optical-thermal response of laser-irradiated tissue. Springer, Netherlands. <https://doi.org/10.1007/978-90-481-8831-4>.
- *Windahl T, Andersson SO, Lofgren L* (1990) Photodynamic therapy of localised prostatic cancer. *Lancet* 336:1139.
- *Wysock J, et al.* Multi-parametric MRI imaging of the prostate—implications for focal therapy, *Transl Androl Urol.* 2017 Jun; 6(3): 453–463.