

ACTUALITĂȚI ÎN DIAGNOSTICUL CANCERULUI DE PROSTATĂ

The latest news in the diagnosis of prostate cancer

Conf. Dr. Valentin Ambert

Spitalul Clinic de Urologie „Prof. Dr. Th. Burghel”, București

REZUMAT

În țările din vestul Europei și în Statele Unite, cancerul de prostată (CP) este cel mai diagnosticat cancer nonepitelial al bărbatului, reprezentând 25% dintre cazurile de cancer „de novo” diagnosticate la bărbați și 9% dintre cazurile de deces prin cancer.

Introducerea antigenului prostatic specific (P.S.A.) ca metodă de screening, în anul 1988, a schimbat radical epidemiologia CP, prin creșterea progresivă a numărului de cazuri de CP diagnosticate în stadii „precoce”.

European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) a constatat scăderea cu aproximativ 20% a mortalității datorate CP prin folosirea PSA-ului ca test de screening la 162.000 de bărbați asimptomatici cu vârste cuprinse între 55 și 69 de ani.

În cadrul Clinicii de Urologie a Spitalului Clinic „Prof. Dr. Th. Burghel” incidența CP, comparativ cu alte localizări neoplazice urinare, îl plasează pe locul al doilea după cancerul vezicii urinare și înaintea tumorilor renale maligne.

Principalele mijloace de diagnostic ale CP sunt: tușeul rectal, determinarea nivelului seric al antigenului specific prostatic, ecografia transrectală și puncția prostatică multiplă, ecoghidată transrectal.

Cuvinte cheie: cancer de prostată, incidență, antigen prostatic specific, tușeu rectal, ecografie transrectală, puncție biopsie prostatică

ABSTRACT

In countries of Western Europe and the United States, prostate cancer (PC) is the most diagnosed cancer nonepithelial of man, representing 25% of cases of cancer diagnosed “de novo” in men and 9% of the cases of death by cancer.

Introduction of prostatic specific antigen (PSA) as a method of screening, in 1988, changed radically the epidemiology of CP by progressive increase in the number of cases of CP diagnosed in “early stages”.

European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) has been found to decrease by about 20% of mortality due to CP using PSA as a screening test to 162 000 men asymptomatic with ages ranging between 55 and 69 years.

In the Clinic of Urology Clinical Hospital “Prof. Dr. Th. Burghel”, the incidence of CP compared to other cancers places it in second place after bladder cancer and before renal malignant tumors.

The principal means of diagnosis of CP are: rectal examination, the level of prostatic specific antigen seric, transrectal echography and prostate biopsy.

Key words: prostate cancer, incidence, prostatic specific antigen, digital rectal examination, transrectal ultrasound, prostate biopsy

În țările din vestul Europei și în Statele Unite, cancerul de prostată (CP) este cel mai diagnosticat cancer nonepitelial al bărbatului, reprezentând 25% dintre cazurile de cancer „de novo” diagnosticate la bărbați și 9% dintre cazurile de deces prin cancer (1). În Statele Unite numărul cazurilor de CP a

fost, în anul 2009, de 192.280 (rata incidenței 158/100.000), cu o mortalitate de 27.360 de cazuri.

Cea mai scăzută incidență a CP a fost observată în Asia (8,2‰ în India, 6‰ în Japonia și 2‰ în China). Comparativ cu SUA, incidența CP este de 120 de ori mai mică în China (10,11).

Adresa de corespondență:

Conf. Dr. Valentin Ambert, Spitalul Clinic de Urologie „Prof. Dr. Th. Burghel”, Șos. Panduri Nr. 20, București

Introducerea antigenului prostatic specific (P.S.A.) ca metodă de screening, în anul 1988, a schimbat radical epidemiologia CP, prin creșterea progresivă a numărului de cazuri de CP diagnosticate în stadii „precoce“.

Conform datelor furnizate de Centrul de Statistică Medicală al Ministerului Sănătății în anul 2001, numărul de cancere de prostată, diagnosticate „de novo“, în România (incidența), a fost de 1.860 de cazuri. În același an, CP a fost principala cauză, înscrisă pe certificatul de deces a 1.512 bărbați (7).

În anul 2004 incidența CP a ajuns la valoarea de 21,01% ceea ce plasează țara noastră printre țările cu o valoare medie a incidenței CP, luând în considerare țările central și est-europene. În 2006, incidența CP a atins o valoare de 22,82%, și creșterea se înregistrează în continuare. (1) (Fig. 1)

Dinamica cazurilor noi de CP în perioada 2000-2006 (12), în funcție de grupa de vârstă, este redată în Tabelul 1.

În anul 2008, incidența CP în România a fost de 30,67/100.000 locuitori, cea mai mare creștere fiind înregistrată la grupa de vârstă 45-64 ani (Fig. 2).

În cadrul Clinicii de Urologie a Spitalului Clinic „Prof. Dr. Th. Burghel“ incidența CP, comparativ cu alte localizări neoplazice urinare, îl plasează pe locul al doilea după cancerul vezicii urinare și înaintea tumorilor renale maligne (Fig. 3).

Atât incidența, cât și mortalitatea înregistrează actual, în țara noastră, o curbă ascendentă, dar din rațiuni diferite.

TABELUL 1. Evoluția în timp a cazurilor de cancer al prostatei nou diagnosticate, în funcție de vârstă

Anul	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Grupa de vârstă							
Total	1860	2393	2250	2215	2221	2264	2401
0-4 ani	0		0	0	0	0	0
5-9 ani			0	0	0	0	0
10-14 ani	0	0	0	0	0	0	0
15-19 ani			0	0	0	0	0
20-24 ani	0	0	0	0	0	0	0
25-29 ani		0	0	0	0	0	0
30-34 ani		0	0	0	0	0	0
35-39 ani	7	2	0	1	0	0	2
40-44 ani	14	13	2	1	3	1	1
45-49 ani	40	48	14	19	16	7	22
50-54 ani	64	88	44	71	37	54	43
55-59 ani	169	206	71	78	86	100	111
60-64 ani	331	434	196	177	162	195	202
65-69 ani	457	571	396	383	360	352	398
70-74 ani	414	556	520	492	540	503	528
75-79 ani	205	252	521	529	557	512	580
80-84 ani	117	159	319	328	333	364	327
85 + ani	38	60	166	136	126	173	183

Astfel, dacă creșterea incidenței o putem asocia cu posibilitățile mai mari de diagnostic (tușeul rectal, P.S.A.-ul seric, ecografia transrectală) și cu o informare mai bună a populației, creșterea mortalității poate fi asociată, în continuare, cu stabilirea diagnosticului de CP în stadii tardive. Cu alte cuvinte, putem spune că, în prezent, protocolul standard de investigații și urmărire, propus de Asociația Europeană de Urologie, pentru

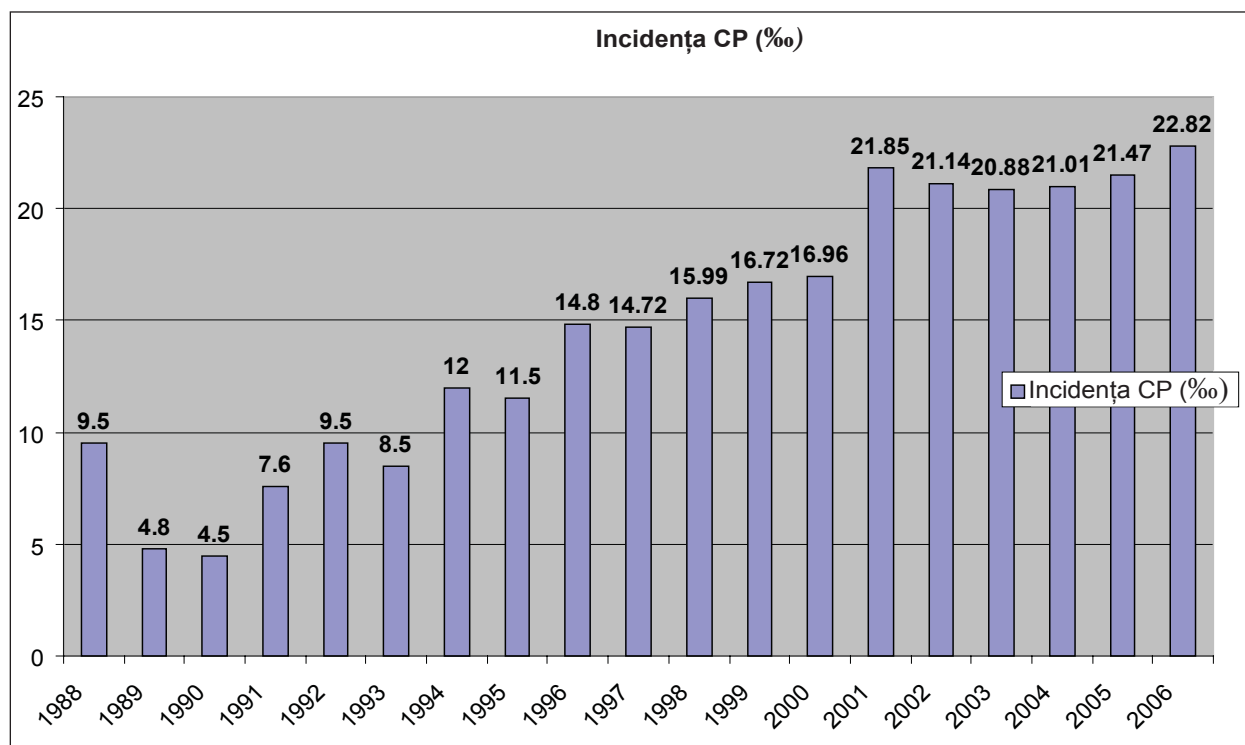


FIGURA 1. Incidența anuală a CP, în România, la 100.000 locuitori (1988-2006) (1).

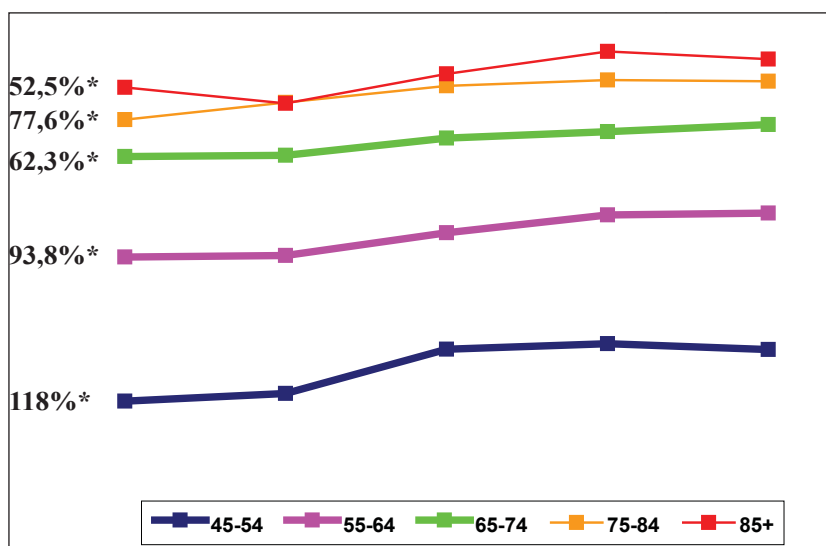


FIGURA 2. Creșterea semnificativă a incidenței CP, în perioada 1985-2007, în special la grupa de bărbați între 45-64 de ani

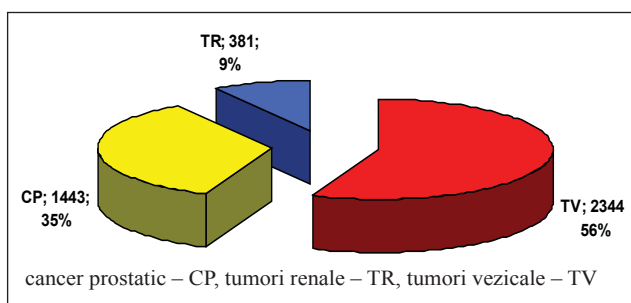


FIGURA 3. Incidența CP comparativ cu alte localizări neoplazice (statistică pe 4.168 cazuri de afecțiuni maligne ale aparatului urinar, operate în Clinica de Urologie „Prof. Dr. Th. Burghel“ în perioada 1988-2006

diagnosticul CP într-un stadiu clinic care să permită aplicarea unei terapii radicale, nu este respectat în totalitate.

European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) a constatat scăderea cu aproximativ 20% a mortalității datorate CP prin folosirea PSA-ului ca test de screening la 162.000 de bărbați asimptomatici cu vârste cuprinse între 55 și 69 de ani (14).

Aproape 90% dintre urologi și mai puțin de 55% dintre medicii de familie recomandă, în mod curent, dozarea P.S.A.-ului seric, la pacienții peste 50 de ani, cu sau fără simptomatologie urinară joasă.

O altă explicație posibilă ar fi lipsa echipamentului tehnic necesar (ecograf cu transducer transrectal, în timp real, ace de puncție de unică folosință etc.) pentru stabilirea diagnosticului.

Printre județele cu incidența anuală cea mai mare a CP (în medie peste 70 de cazuri de CP) se numără: Arad, Bacău, Neamț și Dolj. Județele în care se înregistrează cea mai scăzută incidență anuală a CP sunt: Covasna, Ialomița, Gorj și Satu Mare (7).

În privința mortalității, județele în care se înregistrează cele mai puține decese anuale (sub 15 cazuri) sunt: Călărași, Ialomița, Sălaj și Tulcea. Cu peste 50 de decese înregistrate anual se află județele Iași și Timiș (7).

În cadrul celor mai frecvente afecțiuni maligne ale sexului masculin, CP ocupă, în România, locul al III-lea, după cancerul pulmonar (5.937 cazuri/an) și cancerul gastric (2.170 cazuri/an).

În conformitate cu protocolul Asociației Europene de Urologie, Asociația Română de Urologie și Consiliul Național al Prostatai recomandă ca fiecare bărbat peste 50 ani să facă, în fiecare an, un examen clinic complet, care să cuprindă tușeul rectal (TR) și o dozare serică a P.S.A.-ului seric total.

Pentru bărbații cu risc crescut de CP (istoric familial de CP înregistrat la rude de gradul I-II) această verificare ar trebui să înceapă la 40 de ani. Dacă, la acești pacienți, valoarea P.S.A.-ului seric este ≤ 1 ng/ml, determinarea poate fi făcută la 2 ani. Dacă P.S.A.-ul are o valoare între 1-2,5 ng/ml determinarea se va face anual, iar dacă P.S.A.-ul are valori $\geq 2,5$ ng/ml puncția biopsie prostatică este indicată.

Riscul pacienților din această grupă crește de 2-5 ori pentru un singur caz și de 5-8 ori dacă două sau mai multe cazuri, de CP, au fost diagnosticate printre rudele de gradul întâi. Riscul este mai crescut dacă aceste rude au fost diagnosticate la o vârstă tânără. Debutul CP la o vârstă tânără pare a fi în relație directă cu genele alele autosomal dominante. Această asociere se observă în doar 9% din toate CP, dar în 45% din cele ce apar la bărbații cu vârsta sub 55 de ani (2).

Printre factorii de risc ai CP, rasa (afroamericani au cea mai mare incidență a CP), istoricul familial (rude de gradul I-II) și vârsta sunt cei mai importanți.

Antecedentele legate de infecțiile prostatice cronice sau afecțiunile cu transmitere sexuală pot contribui la dezvoltarea CP.

Conform datelor, în țara noastră, incidența CP crește exponențial cu vârsta. Astfel, 70% din CP sunt diagnosticate după vârsta de 65 de ani. De asemenea, incidența CP în stadiul asimptomatic crește odată cu vârsta. Se apreciază că 60% dintre bărbații peste 70 de ani și 80% dintre cei aflați în decada a opta de viață au CP histologic (3). Cu toate că screening-ul cu ajutorul P.S.A.-ului a diagnosticat CP la un număr important de bărbați tineri, afecțiunea continuă să fie considerată ca aparținând vârstnicilor.

Alți factori de risc, aflați într-o strânsă asociere cu apariția CP, sunt grăsimile alimentare nesaturate, carnea roșie și nivelul testosteronului seric. Este posibil ca nivelul grăsimilor alimentare să crească riscul de CP prin influențarea nivelului de testosteron. Testosteronul (T) este esențial pentru creșterea normală a prostatei și are un rol foarte important în fazele incipiente ale celor mai multe CP. Relația existentă între CP și T este evidențiată de faptul că CP apare pe fondul scăderii valorilor T seric, iar CP cu grad înalt de diferențiere este însoțit, aproape întotdeauna, de valori scăzute ale T seric. Odată inițiat procesul de carcinogeneză prostatică, el va fi influențat în mod evident de androgeni și, din acest motiv, într-o primă fază, se suprimă androgenii, iar pacienții cu CP confirmat au contraindicație de terapie substitutivă cu T. Studiile clinice au demonstrat că T seric nu activează focarele latente sau leziunile preneoplazice de CP (4).

O importanță deosebită trebuie acordată CP latent, academic, ocult, deoarece 14% dintre bărbații cu hipogonadism (vârsta medie 64 ani), care au P.S.A. și TR normale au CP la puncție prostatică (5).

American Cancer Society arată că, dintre pacienții diagnosticați cu CP, în 2005, aproximativ 99% supraviețuiesc la 5 ani, 92% la 10 ani și 61% la 15 ani. Majoritatea CP sunt diagnosticate actual în stadiul T1c, și doar 4,4% se găsesc în stadiul local avansat (9).

Din datele statistice furnizate de CNP (6), rezultă că, anual, în România, în fiecare dintre clinicile și serviciile de urologie, sunt îngrijiți, în medie, un număr de 200 pacienți cu CP.

Numărul cazurilor nou diagnosticate cu CP este în medie ≥ 1.500 cazuri pe an (1). În anul 2004, numărul cazurilor noi de CP diagnosticate în România a fost de 1.921 de cazuri (6).

În cadrul afecțiunilor maligne ale bărbatului matur, tratate în serviciile și clinicile de urologie din România, CP ocupă locul al doilea, după tumorile

vezicii urinare. Trebuie ținut cont însă că un număr important de cazuri de tumori vezicale aparțin sexului feminin. Dacă luăm în considerație acest fapt, CP poate ocupa primul loc.

În monografia publicată în 1977, dedicată diagnosticului CP, E. Proca arată că 75% dintre pacienții cu CP au fost diagnosticați „într-un stadiu depășit, tratamentul fiind doar paleativ, iar la 7,8%, starea locală a descurajat orice tentativă terapeutică”.

Principalele mijloace de diagnostic ale CP sunt: tușeul rectal, determinarea nivelului seric al antigenului specific prostatic, ecografia transrectală (E.T.R.), puncția prostatică multiplă, ecoghidată transrectal (PEM).

Tușeul rectal este o explorare subiectivă ce depinde de experiența examinatorului. Dar chiar și pentru cei mai experimentați urologi această metodă are o sensibilitate scăzută, 57-68%, și o specificitate de 44-98%, în diagnosticul CP. Doar jumătate din CP pot fi diagnosticate cu ajutorul TR și din acestea aproape jumătate se găsesc, în momentul diagnosticului, în stadii avansate, fără resurse terapeutice curative.

TR subestimează stadiile localizat și local-avansat ale CP și are o valoare predictivă pozitivă foarte mică (9-12%) pentru pacienți cu PSA < 4 ng/ml. Carvalhal și col. pe 2.703 pacienți cu PSA < 4 ng/ml, arată faptul că TR a diagnosticat CP la: 5% dintre pacienții cu P.S.A. între 0-1 ng/ml; 14% cu valori ale P.S.A.-ului între 1-2,5 ng/ml; la 30% dintre pacienții cu P.S.A. între 2,5-4 ng/ml.

La valori scăzute ale P.S.A.-ului seric, 9 din 10 biopsii prostatice, a căror indicație a fost stabilită pe baza TR, vor fi negative.

Studiile clinice au arătat că TR reprezintă o „barieră” pentru aproximativ 22% dintre pacienții ce se prezintă pentru prima oară la screening-ul pentru depistarea CP, fiind o metodă greu acceptată de pacienți. Din acest motiv, TR-ul nu este indicat în prima fază a screening-ului populațional pentru CP, deoarece scade semnificativ participarea, crescând costurile și consumul de timp.

Cu toate acestea, TR rămâne o explorare de bază a examenului fizic standard. Datele obținute cu ajutorul TR, atunci când acesta este considerat „suspect”, pot fi utile în vederea explorării ecografice și a puncției prostatice.

Nivelul seric al P.S.A.-ului s-a dovedit a fi singurul test non-invaziv cu cea mai mare sensibilitate în diagnosticul CP. Probabilitatea de CP crește odată cu valoarea P.S.A.-ului seric și poate atinge 50% pentru valori de peste 10 ng/ml. Cu toate acestea, 25% dintre bărbații cu CP au valori sub 4 ng/ml ale P.S.A.-ului seric.

Se poate vorbi deja de o „eră P.S.A.“ în diagnosticul CP, caracterizată prin:

- o scădere a vârstei medii a pacienților diagnosticați cu CP;
- procentul pacienților cu CP, aflați în stadiul metastatic, a scăzut de la 14,1-19,8% în perioada 1988-1989 la 3,3% în 1998 (8);
- valoarea P.S.A.-ului în momentul diagnosticului a scăzut de la 11,8 ng/ml în 1990 la 6,3 ng/ml în 1998 (8);
- supraviețuirea la 5 ani, CP specifică, a crescut în perioada 1989-1998 astfel: 81,7% – 1988-1991; 92,5% – 1992-1994; 98,3% – 1995-1998 (8).

Dacă urmărim incidența CP, în funcție de valorile P.S.A.-ului seric, se poate concluziona că, pentru acest test, nu există valori limită (Tabelul 2).

TABELUL 2. Incidența cancerului de prostată în funcție de valoarea P.S.A.-ului seric

P.S.A. seric	Incidența CP
0-0,5 ng/ml	6,6%
0,6-1 ng/ml	10,1%
1,1-2 ng/ml	17%
2,1-3 ng/ml	23,9%
3,1-4 ng/ml	26,9%

Un procent semnificativ de pacienți (23,1%), din populația generală, cu valori ale PSA < 4 ng/ml și TR fără suspiciuni, pot avea CP, între care 20,5% cancere de grad înalt (13). Aceasta sugerează ca valoarea P.S.A.-ului total rămâne factorul de risc independent cel mai important în predicția CP.

Într-o epocă în care diagnosticul CP „nepalpabil“ este preponderent, valoarea P.S.A.-ului total rămâne indicația principală pentru punția biopsie prostatică.

În țara noastră, introducerea în diagnosticul CP la începutul anilor '90 a P.S.A.-ului seric, și mai apoi a ecografiei transrectale cu punție sextantă echoghidată (ETR-PEM), a schimbat oarecum soarta acestor pacienți. S-a putut trece în sfârșit la aplicarea unui tratament cu viză curativă pentru CP.

Analiza datelor statistice, referitoare la diagnosticul CP arată că dozarea P.S.A.-ului seric este posibilă și utilizabilă actual în toate orașele mari din România, în timp ce ETR-PEM este aplicată doar în 25% dintre acestea.

Metodele actuale de screening ale cancerului de prostată (CP) se bazează pe combinația dintre P.S.A. și TR. Dacă apare suspiciunea de CP, se indică ETR-PEM. Toate aceste investigații pot *diagnostica CP* în proporție de aproximativ 90% la bărbați care prezintă, de fapt, diseminare extraprostatică (15).

Urina reprezintă un mediu lichid bogat în biomarkeri, care este ușor de obținut (neinvaziv) și care poate conține celule neoplazice exfoliate sau componente prostatice care pot indica prezența CP.

De mare utilitate în diagnosticul CP sunt markerii genetici, atât cei ADN, cât și cei ARN.

Gena glutation-S transferază P1 (GSTP-1) aparține unei familii de enzime implicate în protecția ADN împotriva radicalilor liberi. În cazul CP apare o reducere a exprimării genei GSTP-1 datorită hipermetilării; acest fenomen reprezintă alterarea genomică cea mai frecvent apărută în CP (> 90%) precum și în stadii preneoplazice precum HGPIN (high grade prostate epitelial neoplasia) (70%) (16). GSTP-1 apare rareori în țesutul prostatic sănătos, fiind detectat prin metoda MSP (methylation specific PCR). Goessl și colab. (17) au raportat detectarea GSTP-1 în urină a 36% dintre pacienții cu CP, cu o specificitate de 100%, în timp ce alții au înregistrat rezultate mai puțin promițătoare (18-20). Aceste rate scăzute de detectare ar putea fi îmbunătățite prin realizarea unui masaj prostatic înainte de urinare, fapt ce a condus la creșterea sensibilității la 73% și a specificității la 98% (21).

Un alt biomarker analizat actual este 8-OhdG (8 hidroxideoxiguanozina), agent implicat în stresul celular oxidativ ce apare în multe afecțiuni, inclusiv procese neoplazice. Concentrații crescute au fost detectate prin metoda ELISA în urina pacienților cu CP și cancer al vezicii urinare (22). Totuși, acest marker nu a fost suficient cercetat.

DD3 (PCA3) este gena ARN cea mai specifică pentru CP, fiind prezentă în peste 95% dintre tumorile prostatice primare sau în determinările secundare prostatice (23, 24). DD3 este localizat la nivelul cromozomului 9 și apare exclusiv în celulele epiteliale prostatice. RT-PCR realizată pe sedimentul urinar după masaj prostatic a arătat o sensibilitate a DD3 de 66% și o specificitate de 89% pentru CP (25).

Agentul AMACR (α metil acilcoenzima A racemaza), cunoscut și sub numele P504S, este localizat pe cromozomul 5 și este stimulat atât de ARN, cât și de nivelul proteinelor.

De curând s-a detectat un nou biomarker, beta15 timozina (TB-15), care este o proteină urinară. Un singur studiu s-a publicat în legătură cu folosirea acestui marker pentru detectarea CP (26). Același grup de studiu a găsit o metodă ELISA pentru detectarea acestei proteine în urină. TB-15 este un marker țintă, lipsind la adultul sănătos și multiplicându-se în țesutul malign al adenomului de prostată sau în cancerul de sân. Expresia TB-15 se corelează pozitiv cu o creștere a motilității și potențialului metastatic al liniei de celule canceroase prostatice.

Valoarea prag de determinare în urină o reprezintă 40 ng/ml. Autorii acestui studiu au demonstrat și o creștere a sensibilității diagnosticului prin folosirea combinată a TB-15 și a PSA (TB-15>40 și PSA>2,5ng/ml sau PSA≤2,5 și TB-15>90).

Diagnosticul de certitudine al CP, puncția biopsie prostatică se realizează actual prin puncționarea directă, ghidată digital în toate clinicile și serviciile de urologie, în timp ce puncția echoghidată transrectal, poate fi efectuată doar în 90% dintre clinicile universitare (2).

Citodiagnosticul prin puncție aspirativă, este utilizat doar de 2 din cele 12 clinici (16,6%) care au răspuns unui chestionar inițiat de CNP (6).

Dacă dotarea tehnică necesară pentru diagnosticul CP are încă mari lacune, stabilirea unui algoritm investigațional optim, bazat în principal pe: TR, PSA și ETR-PEM se impune.

Problema care se ridică este dacă diagnosticul precoce al CP, într-o fază utilă din punct de vedere terapeutic, reprezintă un obiectiv spre care tindem atât timp cât nu există metode care să reușească să facă diferența între pacienții cu CP diagnosticat precoce, care necesită doar supraveghere și cei care necesită intervenție agresivă.

În rezolvarea acestei dileme există în literatură argumente, cât și contraargumente.

Simpla înșirare a acestora are, după părerea noastră, două deficiențe majore: nu ar fi niciodată obiectivă, purtând totdeauna amprenta autorului și a doua este didactică, dar nu este practică.

În prezent, în România există unele reticențe în privința utilității diagnosticului „precoce” al CP.

Cu toate acestea, dacă CP este diagnosticat când este limitat la glandă, pacientul are o stare de sănătate bună, cu o speranță de viață de cel puțin 10 ani și actul operator este efectuat profesional, atunci:

- incontinența urinară este neglijabilă;
- potența poate fi tratată, dacă nu poate fi salvată;
- mortalitatea poate fi virtual inexistentă.

În lipsa unor factori de comorbiditate, până în prezent, nici o altă modalitate de tratament a CP nu s-a dovedit a asigura o așa de mare probabilitate de curabilitate sau de supraviețuire fără metastaze, decât prostatectomia radicală.

Luând în considerație toate acestea, este necesar să ne întrebăm:

- există în prezent o experiență practică semnificativă în tratamentul radical al CP, în România? (puțin peste 1.000 de cazuri de prostatectomie radicală, operate clasic în ultimii 5 ani, în România);

- de ce avem încă așa de puține cazuri de CP diagnosticate în stadii localizate, cu indicație de tratament radical?

Deși utilizate în clinicile universitare și în spitalele județene, atât P.S.A.-ul, cât și ETR nu au contribuit în mod semnificativ la creșterea numărului de cazuri de CP diagnosticate în stadii localizate. Principalele explicații ar fi:

- lipsa unei selecții a pacienților investigați, utilizarea irațională, fără indicație corectă, a celor două metode (la pacienți prea vârstnici sau prea tineri);
- lipsa din protocol a puncției ecoghidate multiple; 10-12 puncții (PEM) care să înlocuiască clasică puncție sextantă;
- lipsa unor criterii clare, de apreciere a agresivității evolutive a CP diagnosticat.

Este unanim acceptată opinia că eforturile trebuie direcționate către identificarea formelor de CP semnificative, localizate la glandă, în așa fel încât prostatectomia radicală să fie efectuată fără pierderea continenței și/sau a potenței, sau oricare altă afectare a calității vieții.

Accentul se pune pe identificarea CP la pacienții tineri, în faza în care tratamentul curativ este posibil. Dincolo de acest interval, întârzierea diagnosticului reduce speranța de viață a acestor pacienți.

Aceasta nu înseamnă că aceleași precauții nu vor trebui extinse și la pacienții vârstnici; la acești pacienți însă, prezența unor factori de comorbiditate (boli cardiovasculare), trebuie luată în calcul și alegerea tratamentului trebuie adaptată fiecărui caz în parte după o discuție cu pacientul asupra avantajelor și dezavantajelor.

În ultimă instanță, trebuie identificați acei pacienți ce au șansa cea mai mare de a beneficia de pe urma aplicării metodelor și testelor de diagnostic precoce a CP.

În prezent, diagnosticul CP este stabilit în proporție de peste 95% dintre cazuri de medicul urolog și în celelalte cazuri de oncolog. În ceea ce privește tratamentul, acesta este aplicat, în funcție de stadiul clinic al CP, atât de medicul urolog, cât și de oncolog și/sau radioterapeut.

Nu există în prezent un standard asupra ceea ce trebuie făcut pentru epuizarea tuturor eforturilor raționale în scopul diagnosticării CP. Acest fapt, este ilustrat de apariția a numeroase ghiduri de diagnostic ale CP, fără să existe o părere unanim acceptată asupra a ceea ce este necesar să fie făcut. Pacienții însă vor trebui informați că mijloacele de diagnostic ale CP nu sunt total inofensive.

În acest context, expunerea unei analize obiective a experienței din România din ultimii 15 ani, în

domeniul diagnosticului CP, nu poate fi decât benefică pentru toți medicii urologi, medicii de familie sau de alte specialități, cei ce sunt interesați de îmbunătățirea diagnosticului CP și răspunzând de aplicarea, la nivel național, a protocoalelor de investigații (Ministerul Sănătății) sau cei ce susțin

financiar aceste programe (Casa de Asigurări de Sănătate). Nu în ultimul rând, această experiență poate fi utilă, din punct de vedere didactic, medicilor de familie sau medicilor de alte specialități care, din diferite motive, au nevoie de o informare documentată în acest domeniu.

BIBLIOGRAFIE

1. **Jemal A., Siegel R., Ward E., et al.** – Cancer Statistics, 2009. *CA Cancer J. Clin.* 2009; 225-249;
2. **Carter B.S., Beaty T.H., Steinberg G.D. et al.** – Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992-89: 3367-71;
3. **Pienta K.J., Esper P.C.** – Risk factors for prostate cancer. *Ann. Intern. Med* 1993; 118: 793-803;
4. **Morgentaler et. al.** – *JAMA*, 276 1996;
5. **Sattar A.A.** – J.U ROL 1995;
6. **Ambert V.** – Date statistice privind situația diagnosticului pentru cancerul de prostată în România. Rez. chestionar, pub. Rev. Prostata Nr. 2, pag: 2-4, 2000;
7. **Centrul de Calcul și Statistică Sanitară a Ministerului Sănătății Publice** – Date statistice privind cancerul de prostată - 2002;
8. **Epstein J.I. et al.** – Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of non – palpable (stage T1c) prostate cancer. *J. Am. Med. Assoc.* 1995, 271, 368-74;
9. **Cooperberg M.R., Moul J.W., Carroll P.R.** – The changing face of prostate cancer. *J. Clin Oncol* 2005; 23:8141-8151;
10. **Globocan, 2002** – Cancer Incidence, Prevalance and Mortality Worldwide. 2004.
11. **Jemal A., Murray T., Ward E., Samuels A., Tiwari R.C., Ghafoor A. et al.** – Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2005;55:10-30;
12. **Centrul de Calcul și Statistică al Ministerului Sănătății** – Date statistice privitoare la cancerul prostatei – 2000-2006;
13. **Sascha A.A. et al.** – Contemporary Prostate Cancer Prevalence among T1c Biopsy Referred Men with a Prostate – Specific Antigen Level < 4 ng/ml. *Eur. Urol.* 53 (2008) 750-757;
14. **Schroder FH et al.** – *NEJM* 360: 1320, 2009;
15. **Partin A.W., Osterling J.E.** – The clinical usefulness of prostate specific antigen: update 1994. *J Urol* 1994; 152:1358-68.
16. **Harden S.V., Guo Z., Epstein J.L., Sidransky D.** – Quantitative GSTP1 methylation clearly distinguishes benign prostatic tissue and limited prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 2003;169: 1138-42.
17. **Goessl C., Krause H., Muller M. et al.** – Fluorescent methylation-specific polymerase chain reaction for DNA-based detection of prostate cancer in bodily fluids. *Cancer Res* 2000; 60: 5941-5.
18. **Cairns P., Esteller M., Hernan J.G. et al.** – Molecular detection of prostate cancer in urine by GSTP1 hypermethylation. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 2727-30.
19. **Jeronimo C., Usadel R., Henrique R. et al.** – Quantitative GSTP1 hypermethylation in bodily fluids of patients with prostate cancer. *Urology* 2002; 60: 1131-5.
20. **Gonzalzo M.L., Pavlovich C.P., Lee S.M., Nelson W.G.** – Prostate cancer detection by GSTP1 methylation. Analysis of postbiopsy urine specimens. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 2673-2.
21. **Goessl C., Muller M., Heicappell R. et al.** – DNA-based detection of prostate cancer in urine after prostatic massage. *Urology* 2001; 58: 335-8.
22. **Chiou C.C., Chang P.Y., Chan E.C., Wu T.L., Tsao K.C., Wu J.T.** – Urinary 8-hydroxydeoxyguanosine and its analogs as DNA marker of oxidative stress: development of an ELISA and measurement in both bladder and prostate cancers. *Clin Chim Acta* 2003; 334: 87-94.
23. **Bussemakers M.J., van Bokhoven A, Verhaegh G.W. et al.** – DD3: a new prostate specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res* 1999; 59:5975-9.
24. **de Kok J.B., Verhaegh G.W., Roelofs R.W. et al.** – DD3 (PCA3), a very sensitive and specific marker to detect prostate tumours. *Cancer Res* 2002; 62: 2695-8.
25. **Fradet Y., Saad F., Aprikian A. et al.** – uPM3, a new molecular urine test for the detection of prostate cancer. *Urology* 2004; 64: 311-6.
26. **Hutchinson L.M., Chang E.L., Becker C.M. et al.** – Use of Thymosin β 15 as a urinary biomarker in human prostate cancer. *Prostate* 2005; 64: 116-27.