

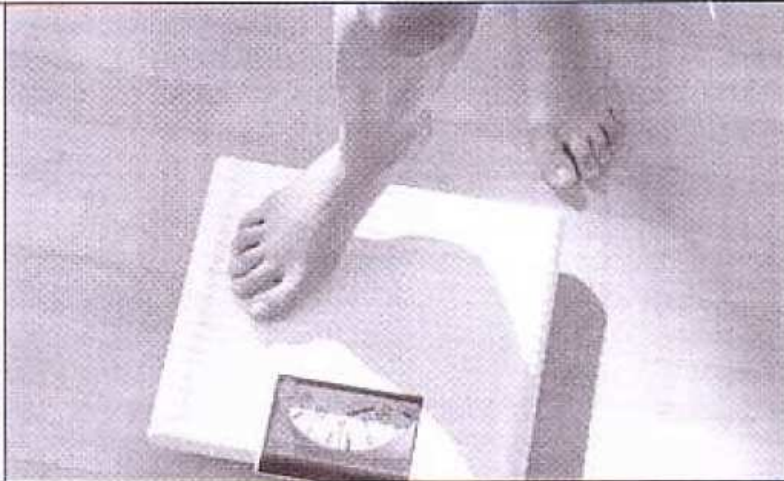
MEDICAL ▶ express

Έτος 140 ■ Τεύχος 136 ■ ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2005

ΚΥΡΙΟ ΑΡΘΡΟ



Μ. ΓΟΥΣΙΩΤΗΣ Α.Ε.
ΑΓ. ΝΙΚΟΛΑΟΥ 102
166 74 ΓΛΥΦΑΔΑ
e-mail: ptalid@votref.gr



Παχυσαρκία ως παράγων
στεφανιαίας νόσου: αναθεώρηση;

ΙΔΕΕΣ ΚΑΙ ΣΚΕΨΕΙΣ

- > Οι δαπάνες υγείας στον προϋπολογισμό του 2006
- > Τηλε-δίκες και δημοκρατία

ΑΦΙΕΡΩΜΑ

- > Καρκίνος του Προστάτη Παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά και θεραπευτική προσέγγιση

ΣΥΝΤΟΜΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ

- > Αξιολόγηση της τεχνητής αναπνοής
- > «Βραχεία φυσικοθεραπεία» για την αυχεναλγία
- > Διάρροια από E. coli

ΣΤΗΝ ΥΠΕΡΤΑΣΗ...

ΈΧΕΙ ΤΟ "ΠΑΝΩ ΧΕΡΙ"

NEO Co-Diovan[®] 12.5/160
Enalapril + Amlodipine

Ενισχυμένη δράση και προστασία

Για περισσότερες πληροφορίες επικοινωνήστε με τον αντιπρόσωπο και διανομέα

NOVARTIS

Αντιπρόσωπος Α.Ε.Ε.Ε.
Τηλ: 210 612 1100
Fax: 210 612 1101
www.novartis.gr
www.novartis.com

ΚΑΡΦΑΚΩΣΙΔΕΣ ΣΤΕΦΑΝΙΔΗΣ & ΥΙΟΙ Α.Ε.Β.Ε.

LESCOL^{XL} 80 mg
FLUVASTATIN SODIUM

NOVARTIS

Κεντρικά Γραφεία Α.Ε.Ε.Ε.
Τηλ: 210 612 1100
Fax: 210 612 1101
www.novartis.gr

Γραφείο Διανομής
Πατρ. Καραγιάννη 179
115 28 Κολωνάκι
Τηλ: 210 42 03 09

ΦΑΡΜΑΚΟΒΙΟΦΑΡΜΑΚΑ: 210 3668812

Για περισσότερες πληροφορίες επικοινωνήστε με τον αντιπρόσωπο και διανομέα

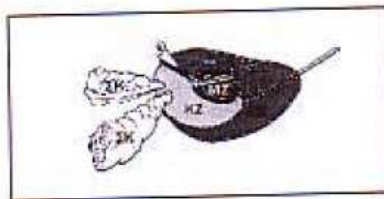
Καρκίνος του Προστάτη Παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά και θεραπευτική προσέγγιση

Δρ. Αθανάσιος Χ. Μπαντής/
Ουρολόγος, Επιμελητής Β' Ε.Σ.Υ
Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου
Αλεξανδρούπολης

Το 98% των κακοήθων άγκων του προστάτη είναι αδενοκαρκινώματα. Το υπόλοιπο 2% αποτελείται από σπάνια νεοπλασμάτα όπως επιδερμοειδές καρκίνωμα, αδενοκυτταρικό καρκίνωμα, μεταβατικού τύπου καρκίνωμα, καρκινοειδής όγκος, ενδομητριοειδές καρκίνωμα, ραβδομυοσάρκωμα μικτά καρκινώματα (συνδυασμός καρκινωμάτων μεταβατικού τύπου και αδενοκαρκινώματα). Το 75% των αδενοκαρκινωμάτων προέρχεται από την περιφερική ζώνη του προστάτη, το 15-20% από την κεντρική ζώνη και το 10-15% από την μεταβατική ζώνη, σύμφωνα με την ιστολογική διαίρεση του προστάτη κατά Mc Neal. (Εικόνα 1) Ο καρκίνος του προστάτη εμφανίζει πολυεστιακότητα σε ποσοστό μεγαλύτερο του 85%².

Η εξάπλωση του καρκίνου του προστάτη γίνεται κατά συνέχεια ιστού, δια της λεμφικής και της αιματικής οδού. Μπορεί να επεκταθεί με διάσπαση της κάψας του και να διηθήσει κατά συνέχεια ιστού τις σπερματοδόχες κύστες και σπανιότερα την ουροδόχο κύστη και το ορθό. Παράτι ο προστάτης στερείται διακεκριμένης κάψας, ο όρος διάσπαση της κάψας χρησιμοποιείται συχνότερα για να περιγράψει την εξάπλωση του καρκίνου έξω από τον προστάτη προς το περιπροστατικό λίπος^{3,4}.

Οι συχνότερες δια της λεμφικής οδού μεταστατικές εστίες του προστατικού καρκίνου εντοπίζονται στους επιχώριους λεμφαδένες και πιο συχνά σε αυτούς, οι οποίοι βρίσκονται στον περιπροστατικό συνδετικό ιστό. Οι δια της αιματικής οδού μεταστάσεις εκφράζονται πιο συχνά με τη μορφή μεταστάσεων στα οστά, με προεξάρχοντα τα οστά της λεκάνης, τους σπόνδυλους και το κраниόν. Άλλα όργανα στα οποία μεθίσταται ο καρκίνος του προστάτη είναι οι πνεύμονες, ενώ σπανιότερα



Εικόνα 1: Οι ανατομικές ζώνες του προστάτη κατά JE Mc Neal. MZ: Μεταβατική ζώνη, KZ: Κεντρική ζώνη, PZ: Περιφερική ζώνη. (Prostate 2:35-49,1981)

προσβάλλεται το ήπαρ και τα επινεφρίδια⁵.

Εκτός από το στάδιο της νόσου το άλλο παθολογοανατομικό χαρακτηριστικό που έχει μεγάλη προγνωστική σημασία είναι ο βαθμός διαφοροποίησης (grade) του καρκίνου. Από τα διάφορα συστήματα ταξινόμησης του βαθμού διαφοροποίησης του καρκίνου του προστάτη εκείνο που έχει επικρατήσει είναι το σύστημα Gleason. Το σύστημα Gleason βασίζεται αποκλειστικά στην αρχιτεκτονική ανάπτυξη που έχει το καρκίνωμα και δεν λαμβάνει υπ' όψη τα κυτταρολογικά χαρακτηριστικά των καρκινικών κυττάρων⁶.

Το σύστημα αυτό, ορίζει, δύο βαθμούς διαφοροποίησης σε κάθε περιοχή του προστατικού καρκίνου, με βάση το μεγαλύτερο και το μικρότερο βαθμό διαφοροποίησης στην συγκεκριμένη εστία. Σύμφωνα με το σύστημα αυτό υπάρχουν 5 βαθμοί διαφοροποίησης, έτσι ώστε σε κάθε περιοχή του προστατικού καρκίνου να υπάρχει ένα άθροισμα των δύο βαθμών διαφοροποίησης, το Gleason score (Εικόνα 2). Εάν μόνον ένα στοιχείο προεξάρχει, τότε αυτό διπλασιάζεται ώστε και πάλι να είναι δυνατή η εξαγωγή ενός συνολικού αθροίσματος κατά Gleason⁵.

Όγκοι με χαμηλό Gleason score 2 έως 4 χαρακτηρίζονται ως καλώς διαφοροποιημένα αδενοκαρκινώματα, τα οποία τείνουν να έχουν μικρό μέγεθος και μικρή μεταστατική δυναμική. Όγκοι με Gleason score 8 έως 10 χαρακτηρίζονται ως χαμηλής διαφοροποιήσεως αδενοκαρκινώματα

τα οποία συνήθως είναι μεγάλα σε μέγεθος και έχουν μεγάλη μεταστατική δυναμική.

Το προεγχειρητικό Gleason score σχετίζεται άμεσα με τη διήθηση της προστατικής κάψας, των σπερματοδόχων κύστεων, των πυελικών λεμφαδένων καθώς και με την εμφάνιση απομακρυσμένων μεταστάσεων⁷.

Το PSA θεωρείται ειδικός προστατικός αλλά όχι ειδικός καρκινικός δείκτης⁷⁻¹¹, αφού έχει αποδειχθεί ότι βρίσκεται αυξημένο και σε άλλες παθήσεις, πλην του καρκίνου του προστάτη¹². Τέτοιες καταστάσεις είναι η καλοήθης υπερπλασία και οι διάφορες φλεγμονές. Οι μετρήσεις επίσης επηρεάζονται μετά από επεμβατικούς χειρισμούς όπως το διορθικό υπερηχογράφημα και η βιοψία του προστάτη και η διουρηθρική προστατεκτομή. Η κυστεοσκόπηση και η δακτυλική εξέταση φαίνεται ότι αφήνουν ανεπηρέαστες τις τιμές του PSA^{13,14}. Μετά όμως την εφαρμογή θεραπευτικής αγωγής για τον καρκίνο του προστάτη και κατά την παρακολούθηση των ασθενών, στο ειδικό προστατικό αντιγόνο θεωρείται ειδικός καρκινικός δείκτης. Αυτό γίνεται ιδιαίτερα εμφανές, μετά από ριζική προστατεκτομή, όταν σίικνευεται PSA στον ορό πάνω από κάποιο σταθερή τιμή, η οποία ορίζεται σαν όριο κατάδειξης υπολειπόμενης νόσου (RCDL), υποδηλώνει δε υποτροπή του καρκίνου (βιοχημική υποτροπή) ακόμη και επί απουσίας κλινικής ή και απεικονιστικής εμφανούς υποτροπής¹⁵.

Ο ρόλος του PSA στην διάγνωση του καρκίνου του προστάτη: Η σχέση του PSA με την διάγνωση του καρκίνου του προστάτη έχει καθορισθεί κυρίως μέσα από μελέτες πληθυσμιακού προσυμπτωματικού ελέγχου (screening test) στις οποίες χρησιμοποιήθηκε ως κριτήριο για την λήψη βιοψιών, η τιμή του PSA, τα ευρήματα της δακτυλικής εξέτασης και ενίοτε, τα ευρήματα του διορθικού υπερηχογραφήματος και ο συνδυασμός αυτών^{16,17}. Τα συμπεράσματα τα οποία εξήχθησαν από την πλειονότητα των μελετητών είναι ότι το PSA, μόνο του, αποτελεί πιο ευαίσθητο δείκτη από ότι μόνη της η δακτυλική εξέταση ή

Αφιέρωμα



Εικόνα 2: Σχηματική αναπαράσταση της αρχιτεκτονικής ανάπτυξης του προστάτη σύμφωνα με το σύστημα Gleason.



Εικόνα 3α: Παρουσίαση της πρώτης περινεϊκής ριζικής προστατεκτομής από τον H. Young και τους συνεργάτες του το 1905 στην Αμερικανική Ουρολογική Εταιρεία στην Βαλτιμόρη των ΗΠΑ.



Εικόνα 3β: Χειρουργικό παρασκεύασμα ριζικής προστατεκτομής.

από μόνο του το διορθικό υπερηχογράφημα για την διάγνωση του καρκίνου του προστάτη^{23,24}. Σήμερα η δακτυλική εξέταση μαζί με την τιμή του PSA του ορού αποτελούν για τους περισσότερους ερευνητές, τον καλλίτερο συνδυασμό εξετάσεων «πρώτης γραμμής», στην προσυμπτωματική διάγνωση του καρκίνου του προστάτη²⁵.

Στάδιοποίηση του καρκίνου του προστάτη:

Με την σταδιοποίηση επιτυγχάνεται αφ'ενός ο καθορισμός της πρόγνωσης και αφ'ετέρου κατευθύνεται η θεραπευτική αγωγή ορθολογιστικά βασισμένη στην ακριβή έκταση της νόσου. Η έκταση της νόσου συσχετίζεται άμεσα με την πρόγνωση σε αρχικά διαγνωσμένο καρκίνο του προστάτη. Οι συνιστώσες που λαμβάνονται υπόψη για την εκτίμηση της έκτασης της νόσου στους ασθενείς με καρκίνο του προστάτη, είναι η δακτυλική εξέταση του προστάτη, οι καρκινικοί δείκτες του ορού του αίματος, ο βαθμός κακοηθείας (grade), ο απεικονιστικός έλεγχος και ο λεμφαδενικός καθορισμός των επιχώριων λεμφαδένων^{26,27}.

Το σύστημα TNM²⁸, όπως αυτό τροποποιήθηκε το 1992²⁹ και το σύστημα Jewett-Whitmore³⁰ είναι τα χρησιμοποιούμενα, σήμερα, συστήματα σταδιοποίησης για τον καρκίνο του προστάτη. Σύμφωνα με το σύστημα TNM, κάθε μη ψηλαφητός όγκος που διαπιστώνεται με κάποια απεικονιστική μέθοδο ταξινομείται ως T2. Αντίστοιχα εάν, μη ψηλαφητός προστατικός καρκίνος ανακαλυφθεί με βιοψία δια βελόνης λόγω υψηλού PSA τότε ταξινομείται ως T1c^{28,30}.

Θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου

Ο καρκίνος του προστάτη στα αρχικά του στάδια θεωρείται δυνητικά ίσισμη νόσος με την προϋπόθεση ότι η εφαρμοζόμενη

θεραπευτική αγωγή εξασφαλίζει την πλήρη αφαίρεση του προστάτη ή την καταστροφή όλων των προστατικών κυττάρων, καλοήθων και καρκινικών. Ιστορικά η πρώτη μορφή θεραπείας που εφαρμόστηκε στον καρκίνο του προστάτη ήταν η περινεϊκή ριζική προστατεκτομή, δηλαδή πλήρη αφαίρεση του προστάτη αδένα μαζί με τις σπερματοδόχες κύστεις και τις σπερματοδόχους ληκύθους, με χειρουργική προσπέλαση που γίνονταν διά του περινέου. Αυτή η επέμβαση περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1866 στην Γερμανία από τον Kuhler³¹. Το 1905 τροποποιήθηκε και έγινε πρακτικά πιο εφικτή από τον H. Young³², (Εικόνα 3α), ενώ αργότερα το 1939 έγιναν και άλλες τροποποιήσεις της μεθόδου από τον Belt και τον Vest³³.

Το 1947 ο Millin περιέγραψε την οπισθοβηχική προσπέλαση για την ριζική προστατεκτομή. Μέχρι το τέλος της δεκαετίας του 70 η ριζική προστατεκτομή δεν ήταν ιδιαίτερα δημοφιλής επέμβαση λόγω των σοβαρών επιπλοκών που είχε. Οι κυριότερες από αυτές ήταν η διεγχειρητική αιμορραγία, η μετεγχειρητική ακράτεια των ούρων και η ανικανότητα. Αυτό είχε σαν αποτέλεσμα να εξευρεθούν άλλες μορφές θεραπευτικής αγωγής, που χρησιμοποιούντο ήδη ευρέως, όπως η ακτινοθεραπευτική αγωγή και η ορμονοθεραπεία³⁴.

Στα τέλη της δεκαετίας του 1970 ο P. Walsh³⁵ περιέγραψε μια σειρά από τεχνικές τροποποιήσεις στην οπισθοβηχική ριζική προστατεκτομή που βασίστηκαν στις ανατομικές μελέτες που είχε διεξάγει και που ελάττωναν σημαντικά τον κίνδυνο της διεγχειρητικής αιμορραγίας και της μετεγχειρητικής ακράτειας και ανικανότητας. Λόγω της εξοικείωσης των ουρολόγων με την ανατομία της οπισθοβηχικής προσπέλασης και του γεγονότος ότι με την προσπέλαση αυτή ο

πυελικός λεμφαδενικός καθαρισμός, που συμβάλλει στην σταδιοποίηση της νόσου, μπορεί να γίνεται στον ίδιο χειρουργικό χρόνο, κάτι που δεν επιτρέπει η περινεϊκή προσπέλαση. Γρήγορα η οπισθοβηχική ριζική προστατεκτομή υιοθετήθηκε από μεγάλη μερίδα των ουρολόγων (Εικόνα 3β). Σήμερα η επέμβαση αυτή θεωρείται από πολλούς η θεραπεία εκλογής για τον κλινικά εντοπισμένο καρκίνο του προστάτη.

Από τη δεκαετία του 1960 και μετά η ακτινοθεραπευτική αγωγή είχε γίνει αρκετά δημοφιλής στην αντιμετώπιση του εντοπισμένου καρκίνου του προστάτη. Ατία γι' αυτό αποτέλεσε η ανακάλυψη του γραμμικού επιταχυντού που επιτρέπει τη χορήγηση ακτινοβολίας υψηλής ενεργείας η οποία έχει την ιδιότητα να επικεντρώνεται στους εν τω βάθει ιστούς με παράλληλη διαφύλαξη των επιφανειακών ιστών³⁶.

Με την εξέλιξη των συστημάτων σταδιοποίησης του καρκίνου του προστάτη και την επίγνωση του αργού χρόνου αναδιπλασιασμού που παρουσιάζει, μία άλλη θεραπευτική προσέγγιση άρχισε να εφαρμόζεται η οποία εξοικονομεί να ισχύει μέχρι και σήμερα, για το πολύ αρχικά στάδια (στάδιο A1 ή T1) του καρκίνου. Αυτή συνίσταται στην αναμονή και παρακολούθηση χωρίς τη χορήγηση καμίας θεραπευτικής αγωγής μέχρι της εμφάνισης συμπτωματικής νόσου, (watchful waiting)³⁷.

Σήμερα η ριζική προστατεκτομή και η ακτινοθεραπευτική αγωγή αποτελούν τις δύο κυριότερες μορφές θεραπείας για τα αρχικά στάδια του καρκίνου του προστάτη. Άλλη θεραπευτική αγωγή όπως, η ενδοιστική ακτινοθεραπεία (βραχυθεραπεία) ή η κρυοθεραπεία, αναφέρονται ως εναλλακτικές μορφές θεραπείας. Αυτές εφαρμόζονται, προς το παρόν τουλάχιστον, στην μειοψηφία (6%) των ασθενών με κλινικά εντο-

πομένο καρκίνο του προστάτη στις ΗΠΑ⁴¹.

Το μεγαλύτερο ορόσημο στη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη, που σπέρνει άλλωστε και το βραβείο Nobel στους Huggins and Hodges το 1941, ήταν η ανακάλυψη της ανδρογονικής εξάρτησης του καρκίνου του προστάτη και η καθιέρωση της στέρισης ανδρογόνων υπό τη μορφή ορμονοθεραπείας⁴².

Σήμερα η ορμονοθεραπεία χρησιμοποιείται στη θεραπευτική αγωγή του προχωρημένου και μεταστατικού καρκίνου. Στις περιπτώσεις αυτές η θεραπευτική αγωγή έχει μόνο ανακουφιστικό ρόλο. Όσον αφορά τον τρόπο της ορμονοθεραπείας τα πρόγματα δεν έχουν αλλάξει πολύ από την εποχή των Huggins and Hodges και στηρίζεται στην χειρουργική και φαρμακευτική αποστέρηση των ανδρογόνων. Έχει παρατηρηθεί ότι ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο που υποβάλλονται σε ορμονοθεραπεία παρουσιάζουν εξέλιξη της νόσου με μέσο χρόνο 12-18 μήνες από την έναρξη της ορμονοθεραπείας. Το στάδιο αυτό είναι το πιο προχωρημένο και χαρακτηρίζεται ως ορμονοαπόδοτος καρκίνος. Οι θεραπευτικές επιλογές έχουν αποκλειστικά ανακουφιστικό χαρακτήρα και συνίστανται σε ορμονοθεραπευτικά σχήματα δεύτερης και τρίτης γραμμής μόνο τους ή σε συνδυασμό με διάφορα σχήματα κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας. Άλλες θεραπευτικές αγωγές που μελετώνται είναι οι διάφοροι τύποι ανοσοθεραπείας. Ασχέτως όμως με τον τύπο της θεραπευτικής αγωγής που επιλέγεται, η μέση επιβίωση των ασθενών με ορμονοαπόδοτο καρκίνο του προστάτη είναι μικρή και υπολογίζεται σε 6-12 μήνες^{43,44}.

Βιβλιογραφία

1. Stamey TA and McNeal JE: Adenocarcinoma of the prostate. *Cambell's Urology* 6th ed. Philadelphia, WB Saunders:1162,1992.
2. McNeal JE: The zonal anatomy of the prostate. *Prostate* 2:35-49,1981.
3. Whitmore WF Jr: Symposium on hormones and cancer therapy: hormone therapy in prostatic cancer. *Am J Med* 21:697-713,1956.
4. Gleason DF and Mellinger GT: Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 131:690-93,1974.
5. Jewett HJ: The present status of radical prostatectomy for stages A and B prostatic cancer. *Urol Clin Nord Amer* 2:105-24,1975.
6. Gleason DF: Histologic grading and clinical staging of prostate cancer. In *Urologic Pathology: The prostate*. Lea and Febiger; New York pp 171-98, 1977.
7. Lange P, Ercole C, Lighter J et al: The serum prostate specific antigen determinations before and

after radical prostatectomy. *J Urol* 141:873-9,1989.

8. Ou YC, Chen JT, Yang CR et al: Predicting prostate specific antigen failure after radical retroperic prostatectomy for T1c prostate cancer. *J Clin Oncol* 22(12):536-42,2002.

9. Pound CR, Partin AW, Epstein JI et al: Prostate-specific antigen after anatomic retroperic prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control. *Urol Clin N Amer* 24(2):395-406, 1997.

10. Neufelder EZ and Soloway MS: PSA failure after radical prostatectomy. *Urology* 61(1):30-6, 2003.

11. Goldrath DE and Messing EM: Prostate specific antigen: Not detectable despite tumor progression after radical prostatectomy. *J Urol* 142:1082-7,1989.

12. Liebman BD, Dillinglogil O, Wheeler TM et al: Distant metastasis after radical prostatectomy in patients without an elevated serum prostate specific antigen level. *Cancer* 76:2530-4,1995.

13. Freedland SJ, Kane CJ, Presti JC et al: Comparison of preoperative prostate specific antigen density and prostate specific antigen for predicting recurrence after radical prostatectomy: results from the search data base. *J Urol* 169(3):969-73, 2003.

14. Tchetgen MBN and Oesterling JE: The effect of prostatitis, urinary retention, ejaculation, and ambulation on the serum prostate-specific antigen concentration. *Urol Clin N America*. 24: 2 283-91, 1997.

15. Delveioti C, Alivizatos G, Stavropoulos NJ, et al: Influence of digital examination, cystoscopy, transrectal ultrasonography and needle biopsy on the concentration of prostate-specific antigen. *Urol Int* 53:186-90,1994.

16. Andriole GL and Catalona WJ: Using PSA to screen for prostate cancer. *The Washington University experience*. *Urol Clin N Amer*. 20: 647-52,1993.

17. Catalona WJ, Hudson MA, Scardino PT et al: Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: Receiver V operating characteristic curves. *J Urol* 152: 2037-42, 1994.

18. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FK et al: Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 151:1283-7,1994.

19. A multicenter study on the detection of prostate cancer by digital rectalexamination and prostate-specific antigen in men with or without urinary symptoms. Cooperative Group for Diagnosis of Prostate Cancer. *Eur Urol* 32(2): 133-9, 1997.

20. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW et al: Prostate Specific Antigen: A decade of discovery. What we have learned and where we are going. *J Urol*; 162: 293-306, 1999.

21. Catalona WJ: Screening for prostate cancer: enthusiasm. *Urology*. 42:113-8,1995.

22. Benson MC, Whang IS, Pantuck A et al: Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hyperthrophy and prostate cancer. *J Urol part 2*. 147:817-20,1992.

23. Han M, Partin AW, Zahurk M et al: Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *Urol* 169(2):517-23, 2003.

24. Catalona WJ : Informed consent for prostate-specific antigen screening. *Urology* 61(1):17-9, 2003.

25. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TJ et al: Measurement of prostate-specific antigen in serum

as a screening test for prostate cancer. *New Engl J Med* 324:1156-60,1991.

26. Babaian RJ, Miyashita H, Evans RB, et al: Early detection program for prostate cancer: results and identification of high-risk patient population. *Urology* 37:193-8, 1991.

27. Braver MK, Beatie J, Wener MH, et al: Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen: results of the second year. *J Urol* 150:106-12, 1993.

28. Labrie F, DuPont A, Suburu R, et al: Serum prostate-specific antigen as pre-screening test for prostate cancer. *J Urol part 2*,147:846-50, 1992.

29. Freedland SJ, Sutter ME, Dorey F et al: Defining the ideal cutpoint for determining PSA recurrence after radical prostatectomy. *Prostate-specific antigen*. *Urology* 61(2):365-9, 2003.

30. Sedelaar JP, DeLaRosette JJ, Beerlage HP et al: Transrectal ultrasound imaging of the prostate: review and perspectives of recent developments. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2(5/6):241-52,1999.

31. Cam K, Yucel S, Turkeri L et al: Accuracy of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: histopathological correlation to matched prostatectomy specimens. *Int J Urol* 9(5):257-60,2002.

32. Paulson DF: The prognostic role of lymphadenectomy in adenocarcinoma of the prostate. *Urol Clin North Amer* 7:615-18,1980.

33. Petros JA and Catalona WJ: Lower incidence of unsuspected lymph node metastases in 521 consecutive patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 147:1574-85,1992.

34. Wallace DM, Chisolm GD, Hendry WF et al: TNM classification for urological tumors (UICC)-1974. *Br J Urol* 47:1-12,1975.

35. Scroder FH, Hermanek P, Denis L et al: The TNM classification of prostate cancer. *Prostate* 4 (suppl): 129-38,1992.

36. Jewett HJ: The present status of radical prostatectomy for stages A and B prostatic cancer. *Urol Clin Nord Amer* 2:105-24,1975.

37. Kuhler H: Uber prostatavergrosterungen. *Deutsh Klin* 18:458,1866.

38. Young HH: The early diagnosis and radical cure of carcinoma of the prostate. Being a study of 40 cases and presentation of a radical operation which was carried out in four cases. *Johns Hopkins Hospital* 16:315-21,1905.

39. Belt E: Radical perineal prostatectomy in early carcinoma of the prostate. *J Urol* 48:287-97,1942.

40. Millin P: Retroperic prostatectomy: New extravesical technique: report on 20 cases. *Lancet* i:693,1945.

41. Walsh PC: Anatomic radical retroperic prostatectomy. *Campbell's Urology* 7th (eds) Philadelphia WB Saunders pp. 2565,1997.

42. Bigshaw MA, Cox RS and Hancock SL: Control of prostate cancer with radiotherapy: Long term results. *J Urol* 152:1781-5,1994.

43. Huggins C and Hodges CV: Studies on prostate cancer: The effect of estrogen and the androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1:293-7,1941.

44. Huggins Cd, Stevens RE, Hodges CV et al: Studies of prostate cancer II. The effect of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg* 43:209-13,1941.

45. Shroder FH: Endocrine treatment of prostate cancer. *Campbell's Urology* 7th ed Philadelphia WB Saunders pp:2627,1997. *