

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΠΣΕ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ  
2001 – 2002

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ  
Δρ. ΑΡΒΑΝΙΤΗΣ

ΘΕΜΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ  
«ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΩΝ ΤΙΜΩΝ ΣΤΟΝ ΟΡΟ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ ΤΟΥ  
ΕΙΔΙΚΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΙΚΟΥ ΑΝΤΙΓΟΝΟΥ (PSA) ΜΕ ΤΟ ΒΑΘΜΟ  
ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΕΩΣ ΚΑΤΑ GLEASON ΤΟΥ  
ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ»

ΠΑΝΤΕΛΑΚΗΣ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ ΕΠΙΛΟΓΗΣ  
ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ  
Ημερομ. .... 201/2/2002  
Αριθ. Πρωτ. .... 2454

αρ. εισ. 4/2002



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗΣ & ΠΛΗΡΟΦΟΡΗΣΗΣ  
ΕΙΔΙΚΗ ΣΥΛΛΟΓΗ «ΓΚΡΙΖΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ»**

Αριθ. Εισ.: 2189/1  
Ημερ. Εισ.: 31/1/2003  
Δωρεά:  
Ταξιθετικός Κωδικός: ΠΤ-ΠΣΕ-ΙΒ  
2002  
ΠΑΝ

## Περιεχόμενα

|   |       |
|---|-------|
| 1. Εισαγωγή.....  | 2-22  |
| 1. (α) Στοιχεία ανατομικής προστάτη.....                                    | 2-6   |
| 1. (β) Ιστολογία προστάτη.....  | 7-10  |
| 1. (γ) Αδενοκαρκινώματα προστάτη.....                                       | 11-14 |
| 1. (δ) Ταξινόμηση διαφοροποίησης του αδενοκαρκινώματος του<br>προστάτη..... | 15-16 |
| 1. (ε) Ειδικό προστατικό αντιγόνο.....                                      | 17-22 |
| 2. Υλικό.....   | 23    |
| 3. Μέθοδος.....   | 24-28 |
| 4. Αποτελέσματα.....  | 29-31 |
| 5. Συζήτηση.....  | 32    |
| 6. βιβλιογραφία.....  | 33    |



## Περίληψη

Η εργασία αυτή έχει σκοπό να συσχετίσει δύο παραμέτρους, που λαμβάνονται υπόψη προκειμένου να πιστοποιηθεί η παρουσία αδενοκαρκινώματος του προστάτη. Έτσι, επιχειρείται η συσχέτιση στον ορό του αίματος του ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA) με τον βαθμό διαφοροποίησεως κατά Gleason. Ξεκινώντας στην εισαγωγή της εργασίας καταγράφονται στοιχεία ανατομικής ,ιστολογίας του προστάτη, γενικά χαρακτηριστικά για τη διαφοροποίηση του αδενοκαρκινώματος του προστάτη κατά Gleason καθώς και η φύση του ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA) .

Έχοντας αναπτύξει τα παραπάνω, ασχολούμαστε με τη συλλογή και την επεξεργασία των δειγμάτων προς εξέταση και εξασφαλίζοντας αρκετό υλικό ξεκινάμε την βιοχημική διαδικασία προκειμένου να προσδιορίσουμε την τιμή του (PSA) .

Ο προσδιορισμός του (PSA) επιτυγχάνεται χρησιμοποιώντας μια ανοσοϊστοχημική μέθοδο, η οποία βασίζεται στο φαινόμενο ανοσοφθορισμού, που αναλύεται στα πλαίσια της εργασίας .Μετά τον προσδιορισμό, ακολουθεί η στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων και ο σχολιασμός αυτών .

Έτσι μπορούμε εν τάχη να σχολιάσουμε τα αποτελέσματα της στατιστικής επεξεργασίας συμπεραίνοντας, ότι η συσχέτιση του (PSA) και της διαφοροποίησεως των αδενοκαρκινωμάτων σύμφωνα με την

κλίμακα Gleason δεν συμβαδίζει, ενώ πολλές φορές κατά την διάρκεια της συσχέτισης παρατηρήθηκε μεγάλη ασυμφωνία μεταξύ της κλίμακας και των τιμών του (PSA) πράγμα που μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι το (PSA) δεν μπορεί να αποτελέσει μοναδικό γνώμονα για την ύπαρξη ή μη κακοήθειας του προστάτη....

### Summary

The purpose of this paper is to correlate the two parameters necessary in order to verify the presence of CAP (Prostate Carcinoma). Under the above perspective, the levels of PSA (Prostate Specific Antigen) are measured in serum and then it is assayed with the use of Gleason differential scale. In the introductory part of the paper prostate anatomy and histology as well as general characteristics concerning CAP progression as provided by Gleason's scale are being analyzed. The nature of PSA is also one of the prevalent features of the first sections.

Following the above, PSA assay, method and the necessary material are being described in order for the description of the procedure to be complete. After that, the full description of the chemical base of the immunoanalytical method used for the determination of PSA levels in serum is being described. Statistic analysis is one of the last parts

concerning the completion of the papers approach on PSA determination, as is its commentary.

The final chapter refers to the conclusion of Gleason scale study of PSA level in accordance to Prostate Adenal Cancer Differentiation level. The results show that there is no steady pattern between the PSA levels and Gleason scale. Thus, the conclusion drawn is that PSA immunoassay cannot be used as a solely method for the positive verification of Adenal Carcinoma in Prostate.

## Εισαγωγή

### ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

Ο προστάτης είναι ένας εξωκρινής αδένας το έκκριμα του οποίου χύνεται στην ουρήθρα και διεγείρει τις κινήσεις τον σπερματοζωαρίων.

Έχει το σχήμα και το μέγεθος ενός κάστανου με τη βάση προς τα πάνω και την κορυφή προς τα κάτω, δηλαδή προς το περίνεο. Βρίσκεται στην ελάσσονα πύελο, κάτω από την ουροδόχο κύστη στο χώρο μεταξύ ουροδόχου κύστης και ορθού εντέρου.

Μέσα από τον προστάτη περνούν η ουρήθρα και πίσω τις οι δυο εκσπερματιστικοί πόροι

**Ο προστάτης** παράγει ένα λεπτόρευστο, αδιαφανές, αλκαλικό έκκριμα το οποίο μεταξύ των άλλων περιέχει όξινη φωσφατάση. Βρίσκεται μεταξύ της βάσης της ουροδόχου κύστης και του εν τω βάθει εγκάρσιου μυός του περινέου πίσω από την ηβική σύμφυση και μπροστά από το ορθό, δια μέσου του οποίου ψηλαφάται. Τον προστάτη διασχίζει η *προστατική μοίρα της ουρήθρας* και οι δύο *εκσπερματιστικοί πόροι* που εκβάλλουν σ' αυτήν.

Ο προστάτης περιβάλλεται από ινώδη κάψα. Έξω από την κάψα υπάρχει ινώδες έλυτρο, το οποίο αποτελεί μέρος της περισπλάγγχιας

πυελικής περιτονίας. Εμφανίζει βάση, κορυφή, πρόσθια επιφάνεια, οπίσθια επιφάνεια και δύο πλάγιες επιφάνειες.

Παρακάτω αναλύονται οι επί μέρους επιφάνειες του προστάτη.

### **Άνω Επιφάνεια Προστάτη**

Η βάση του προστάτη συνεχίζεται με τον αυχένα της ουροδόχου κύστης. Οι μυϊκές ίνες περνούν από το ένα όργανο προς το άλλο χωρίς διακοπή. Η ουρήθρα εισέρχεται στο κέντρο της βάσης του προστάτη.

Εικ.1

### **Κάτω Επιφάνεια Προστάτη**

Η κορυφή του προστάτη βρίσκεται στην άνω επιφάνεια του ουρογεννητικού διαφράγματος. Η ουρήθρα εξέρχεται από την πρόσθια επιφάνεια του προστάτη, ακριβώς πάνω από την κορυφή του.

Εικ.1

### **Πρόσθιες Επιφάνειες Προστάτη**

Η πρόσθια επιφάνεια του προστάτη έρχεται σε σχέση με την ηβική σύμφυση, από την οποία χωρίζεται με το *εξωπεριτοναϊκό λίπος*, που βρίσκεται στον οπισθοηβικό χώρο του Retzius. Το ινώδες έλυτρο του προστάτη συνδέεται με την οπίσθια επιφάνεια των ηβικών οστών με τους *ηβοπροστατικούς συνδέσμους*. Οι σύνδεσμοι αυτοί βρίσκονται



εκατέρωθεν της μέσης γραμμής και αποτελούν παχύνσεις της πυελικής περιτονίας. Εικ.1

### **Οπίσθιες Επιφάνειες Προστάτη**

Η οπίσθια επιφάνεια του προστάτη έρχεται σε στενή σχέση με την πρόσθια επιφάνεια της κοπροδόχου ληκύθου και χωρίζεται απ' αυτήν με το *οπισθοκυστικό διάφραγμα (ευθυπροστατική περιτονία του (Denonvillier)*. Το διάφραγμα αυτό σχηματίζεται κατά την εμβρυϊκή ζωή από τη σύμφυση των τοιχωμάτων του κάτω άκρου του ευθυκυστικού κολπώματος του περιτοναίου, το οποίο αρχικά εκτείνεται προς τα κάτω μέχρι το τενόντιο κέντρο του περινέου. Εικ.1

### **Πλάγιες Επιφάνειες Προστάτη**

Οι πλάγιες επιφάνειες του προστάτη περιβάλλονται από τις πρόσθιες ίνες του ανελκτήρα του πρωκτού καθώς αυτές πορεύονται προς τα πίσω αρχίζοντας από τα ηβικά οστά.

Οι *εκσπερματιστικοί πόροι* διαπερνούν το άνω μέρος της οπίσθιας επιφάνειας του προστάτη και εκβάλλουν στην προστατική ουρήθρα, στα πλάγια του στομίου του *προστατικού κόλπου*.

Ο προστάτης διαιρείται ατελώς σε 5 λοβούς. Ο *πρόσθιος λοβός* ή *ισθμός* βρίσκεται μπροστά από την ουρήθρα και δεν έχει αδένες. Ο *μέσος λοβός* έχει σχήμα σφηνοειδές, περιέχει πολλούς αδένες και βρίσκεται ανάμεσα στην ουρήθρα και στους εκσπερματιστικούς πόρους. Η άνω του επιφάνεια σχετίζεται με το κυστικό τρίγωνο. Ο *οπίσθιος λοβός* βρίσκεται πίσω από την ουρήθρα και κάτω από τους εκσπερματιστικούς πόρους και περιέχει, επίσης, αδένες. Ο *δεξιός* και *αριστερός πλάγιος λοβός* βρίσκονται εκατέρωθεν της ουρήθρας και χωρίζεται ο ένας από τον άλλο με αβαθή κάθετη αύλακα της οπίσθιας επιφάνειας του προστάτη. Οι πλάγιοι λοβοί περιέχουν πολλούς αδένες.

Ο προστάτης παράγει λεπτόρευστο, γαλακτώδες υγρό, που περιέχει κιτρικό οξύ και όξινη φωσφατάση, και το οποίο προστίθεται στο σπερματικό υγρό κατά την εκσπερμάτιση. Οι λείες μυϊκές ίνες της κάψας και του στρώματος συστέλλονται και το έκκριμα των αδένων φέρεται στην προστατική μοίρα της ουρήθρας.

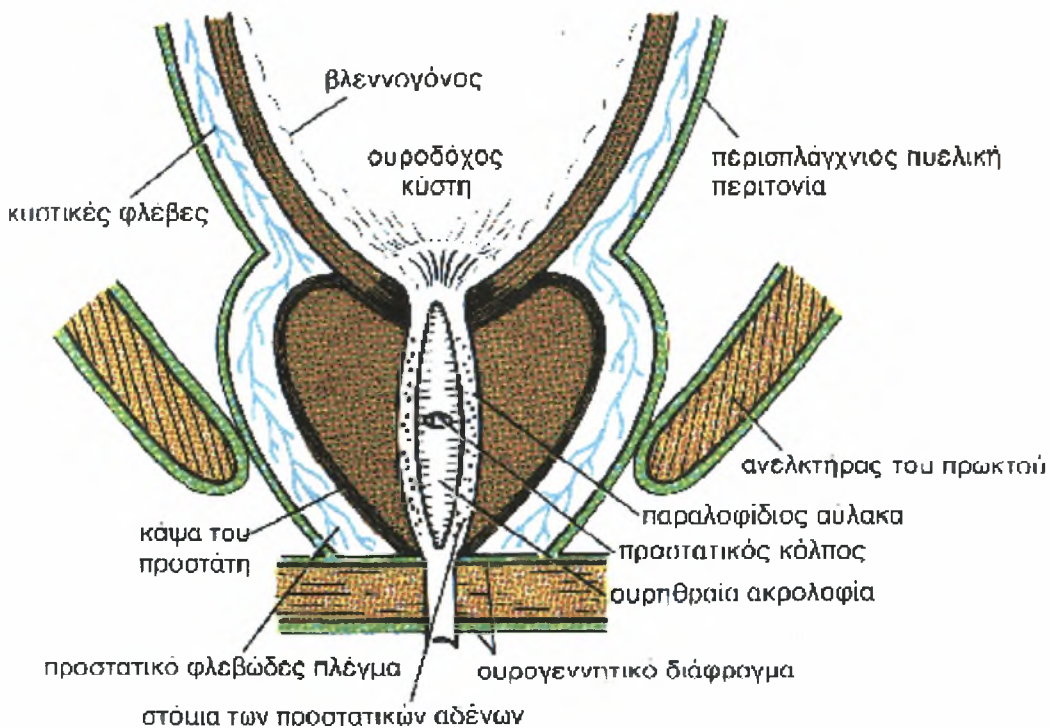
Το προστατικό έκκριμα είναι αλκαλικό και εξουδετερώνει το όξινο περιβάλλον του κολεού.

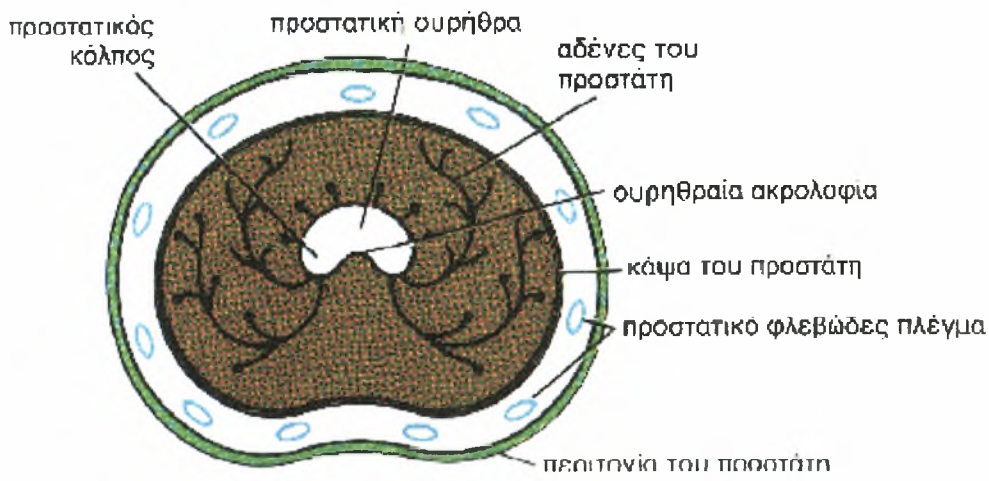
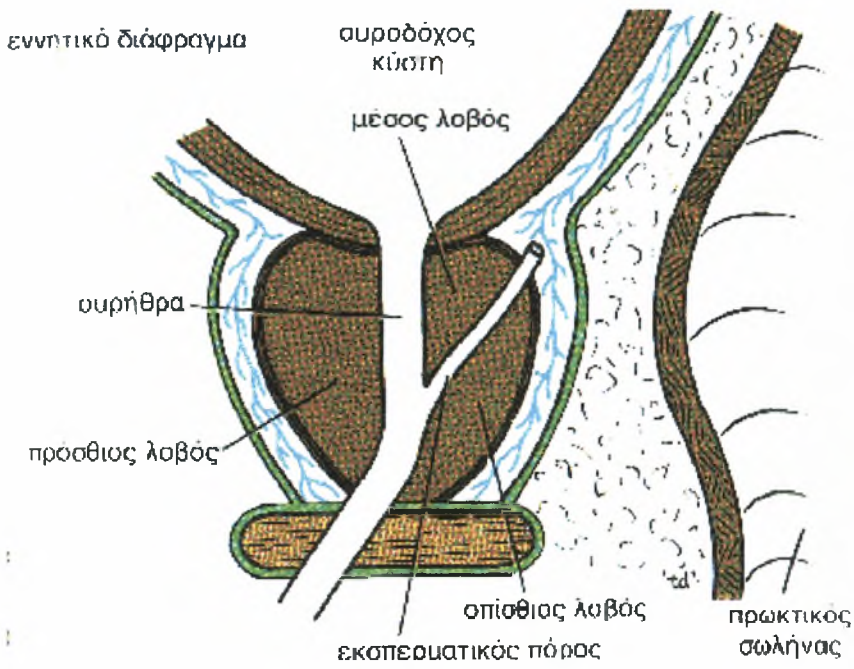
Η *αρτηριακή αιμάτωση του προστάτη* προέρχεται από κλάδους της κάτω κυστικής και της μέσης αιμορροϊδικής αρτηρίας. Οι *φλέβες* σχηματίζουν το *περιπροστατικό φλεβώδες πλέγμα*, το οποίο βρίσκεται ανάμεσα στην κάψα του προστάτη και στο ινώδες έλυτρο. Το προστατικό πλέγμα δέχεται την εκβολή της εν τω βάθει ραχιαίας φλέβας του πέους

και πολυάριθμες κυστικές φλέβες και εκβάλλει στις έσω λαγόνιες φλέβες.

Τα λεμφαγγεία από τον προστάτη εκβάλλουν στα έσω λαγόνια λεμφογάγγλια. Η νέρωση του προστάτη γίνεται από τα κάτω υπογάστρια πλέγματα. Εικ.1

Εικόνα.1





### Ιστολογία Προστάτη

**Ο προστάτης\*** αποτελεί συλλογή 30-50 διακλαδισμένων σωληνοκυψελοειδών αδένων, των οποίων οι πόροι αδειάζουν στην προστατική ουρήθρα. Ο προστάτης παράγει προστατικό υγρό και το αποθηκεύει στο εσωτερικό του για εξώθηση κατά την εκσπερμάτιση. Περιβάλλεται από ινοελαστικό περίβλημα πλούσιο σε λεία μυϊκά κύτταρα. Αυτή η κάψα στέλνει διαφράγματα που διεισδύουν στον αδένα και τον χωρίζουν σε λοβούς που είναι δυσδιάκριτοι στον ώριμο άρρενα. Τους αδένες περιβάλλει εξαιρετικά πλούσιο ινομυώδες στρώμα.

Οι αδένες του προστάτη — **βλεννογόνιοι, υποβλεννογόνιοι** και **κύριοι αδένες** — είναι διαταγμένοι σε τρεις ομόκεντρες περιοχές γύρω από την ουρήθρα. Το επιθήλιο είναι συνήθως μονόστιβο κυλινδρικό ή ψευδοπολύστιβο. Το μονόστιβο κυλινδρικό συναντάται στους κύριους αδένες, ενώ το ψευδοπολύστιβο είναι χαρακτηριστικό των βλεννογόνιων και υποβλεννογόνιων αδένων. Αυτά τα κύτταρα είναι εξαρτημένα από ανδρογόνα και παρουσιάζουν χαρακτηριστικά πρωτεΐνοεκκριτικών κυττάρων.

*Το εκκριτικό προϊόν του προστάτη περιέχει αμυλάση, πρωτεολυτικά ένζυμα (συμπεριλαμβανομένης της ινωδολυσίνης), κιτρικό οξύ, όξινη φωσφατάση και λιπίδια. Η δραστηριότητα της όξινης φωσφατάσης είναι αυξημένη στο αίμα αρρώστων με καρκίνο του προστάτη. Η μέτρηση της δραστηριότητας αυτού του ενζύμου είναι σημαντική τόσο για τη*

διάγνωση αυτού του όγκου όσο και για την παρακολούθηση των αποτελεσμάτων της θεραπείας.

Οι κύριοι αδένες συμμετέχουν περισσότερο στον όγκο του προστατικού εκκρίματος. Για άγνωστους λόγους — συχνά μετά την ηλικία των 40 ετών — οι βλεννογόνοι και υποβλεννογόνοι αδένες αρχίζουν να υπερτρέφονται. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μερική ή ολική απόφραξη της ουρήθρας.

Μικρά σφαιρικά σωμάτια γλυκοπρωτεϊνικής σύνθεσης με διάμετρο 0,2-2 mm, παρατηρούνται συχνά στον αυλό των προστατικών αδένων. Ονομάζονται **προστατικά συγκρίμματα ή αμυλώδη σώματα**. Αυτά τα σώματα είναι συχνά αποτιτανωμένα. Η σημασία τους δεν έχει κατανοηθεί, αλλά ο αριθμός τους αυξάνει με τη ηλικία.

**Οι βολβοουρηθραίοι αδένες (αδένες του Cowper)**, με διάμετρο 3-5 mm, εντοπίζονται κοντά στο μεμβρανώδες τμήμα της ουρήθρας και αδειάζουν εκεί. Είναι σωληνοκυψελιδικοί αδένες που επενδύονται με βλεννοεκκριτικό μονόστιβο κυλινδρικό επιθήλιο. Στα διαφράγματα που χωρίζουν κάθε αδένα σε λοβούς, βρίσκονται γραμμωτά και λεία μυϊκά κύτταρα. Το έκκριμα είναι διαυγές-βλεννώδες και λειτουργεί σαν γλυστερή ουσία.

\* Ο προστάτης είναι ο μεγαλύτερος επικουρικός αδένας. Το έκκριμα του όπως και το έκκριμα των σπερματοδόχων κύστεων

χρησιμεύει σαν διαλυτικό και μεταφορικό μέσο του σπέρματος. 16-32 απεκκριτικοί πόροι εκβάλλουν ανεξάρτητοι στη δεξιά και αριστερή πλευρά του σπερματικού λοφιδίου. Η μορφή των αδένων είναι ανώμαλη με εναλλαγή κοιλοτήτων που μερικές φορές παίρνουν τη μορφή κύστεων και στενών διακλαδισμένων σωληνίσκων. Τα τυφλά άκρα των εκκριτικών τμημάτων είναι μερικές φορές στενότερα από τους απεκκριτικούς πόρους. Σε πολλές θέσεις προβάλλουν προς τον αυλό θηλές και πτυχές που στηρίζονται σε λεπτή στοιβάδα συνδετικού ιστού. Οι προσεκβολές αυτές σε τομές δίνουν την εικόνα απομονωμένων νησιδίων που βρίσκονται μέσα στις κοιλότητες και επενδύονται από επιθήλιο. Ο βασικός υμένας είναι δυσδιάκριτος. Το επιθήλιο του αδένα στηρίζεται σε ινοελαστικό στρώμα που περιέχει πολυάριθμα αιμοφόρα αγγεία. Μετά από ορχεκτομή τα επιθηλιακά κύτταρα του προστάτη μικραίνουν και χάνουν τα εκκριτικά κοκκία τους. Η ένεση τεστοστερόνης αποκαθιστά στα κύτταρα τη μορφή και τη λειτουργικότητα τους. Η νεύρωση του αδένα γίνεται από πλέγματα και αμύελες νευρικές ίνες που συνδέονται με μικρά συμπαθητικά γάγγλια. Αισθητικές νευρικές απολήξεις διαφόρων ειδών είναι διάσπαρτες στο μεσοκυττάριο συνδετικό ιστό. Στο επιθήλιο έχουν περιγραφεί ελεύθερες νευρικές απολήξεις. Ο **προστατικός κόλπος**, που εκβάλλει στο σπερματικό λοφίδιο μπορεί να αποτελεί μικρό επικουρικό αδένα του γεννητικού συστήματος. Πρόκειται για τυφλή κύστη με επιθήλιο, πολυάριθμες πτυχές και αδenoειδείς

εγκολπώσεις. Στους ηλικιωμένους άνδρες ο προστάτης αποτελεί το πιο συνηθισμένο όργανο που αναπτύσσει κακοήθη όγκο. Εξάλλου, άνδρες ηλικίας 80 ετών πάσχουν σε ποσοστό 80% από υπερτροφία προστάτη. Παλαιότερα χώριζαν τον προστάτη σε μέσο, πλάγιο και οπίσθιο λοβό. Σήμερα μερικοί περιγράφουν μια κεντρική και μια περιφερική ζώνη του οργάνου. Στην κεντρική ζώνη το συνδετικό υπόστρωμα είναι πυκνότερο, η διακλάδωση των πόρων είναι πιο περίπλοκη, το επιθήλιο πιο τονισμένο και οι σακοειδείς σχηματισμοί πιο μεγάλοι με προέχοντα ενδοαυλικά διαφράγματα. Στην περιφερική ζώνη το συνδετικό υπόστρωμα είναι χαλαρότερο, το σύστημα των πόρων απλούστερο και οι σακοειδείς σχηματισμοί με τα διαφράγματα λιγότερο αναπτυγμένοι. Οι αδένες που είναι γύρω από την ουρήθρα βλεννογόνοι και υποβλεννογόνοι, είναι οντογονικά και λειτουργικά διαφορετικοί από τους κύριους αδένες. Οι βλεννογόνοι αδένες εκβάλλουν στην προστατική μοίρα της ουρήθρας, ενώ οι υποβλεννογόνοι στα πλάγια τοιχώματα της. Τέλος, οι κύριοι αδένες εκβάλλουν στη σπαραγγώδη μοίρα της ουρήθρας.

### **Αδενοκαρκινώματα Προστάτη**

Το καρκίνωμα του προστάτη είναι μία σημαντική και συχνή μορφή κακοήθους εξεργασίας στους άνδρες και απαντά με αυξανόμενη συχνότητα πάνω από την ηλικία των 55 ετών.



Το καρκίνωμα του προστάτη αντιστοιχεί σε αδενοκαρκίνωμα με ποικίλους βαθμούς διαφοροποίησης που εξορμάται από τα προστατικά, αδένια της περιφερικής ζώνης του αδένα. Η τοπική επέκταση αναμένεται λοιπόν να συμβεί διαμέσου της προστατικής κάψας, προτού ο όγκος να επεκταθεί εσωτερικά προς την ουρήθρα. Γι' αυτό το λόγο, οι προσπάθειες να ληφθεί βιοπτικό υλικό μέσω της διουρηθρικής οδού για διάγνωση κακοήθειας πιθανόν να δώσουν ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα. Αντίθετα μία βιοψία με βελόνα από την εξωτερική μοίρα του αδένα διαμέσου του ορθού δίνει σαφώς επιτυχέστερα αποτελέσματα.

Η αιτιοπαθγένεια αυτής της μορφής καρκίνου παραμένει αδιευκρίνιστη και παρότι τα νεοπλάσματα αυτά υπόκεινται συχνά σε ενδοκρινικό έλεγχο με την τεστοστερόνη, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία ότι η ενδοκρινική ανισορροπία συνιστά πρωτογενή παθογενετικό παράγοντα. Καθώς δεν έχει καθοριστεί σαφώς κάποιος τέτοιος παράγοντας δεν μπορεί να γίνει πρόληψη για το συγκεκριμένο καρκίνο και έτσι οι προσπάθειες στρέφονται προς την έγκαιρη διάγνωση της νόσου σε πρώιμα στάδια.

Λόγω της περιφερικής του εντόπισης ο καρκίνος του προστάτου έχει αρκετά προχωρήσει, πριν ο ασθενής αναπτύξει δυσουρικά ενοχλήματα λόγω απόφραξης της ουρήθρας. Έτσι πολλοί όγκοι παραμένουν ασυμπτωματικοί στο επίπεδο της πρωτοπαθούς τους εστίας ακόμα και όταν υπάρχουν γενικευμένες μεταστάσεις. Με βάση τη συμπεριφορά

τους τα προστατικά καρκινώματα μπορούν να υποδιαιρεθούν σε τρεις ομάδες:

1. Διηθητικά προστατικά καρκινώματα.. Έχουν κλινική σημασία καθώς επεκτείνονται τοπικά και μεθίστανται.

2. Λανθάνοντα καρκινώματα προστάτου Εντοπίζονται, μικρές εστίες καλά διαφοροποιημένου .καρκινώματος συνήθως τυχαία σε δείγματα ηλικιωμένων ανδρών. Οι καρκίνοι αυτοί φαίνεται ότι παραμένουν περιορισμένοι στον προστάτη για μεγάλο διάστημα.

3. Υποκλινικά καρκινώματα τα οποία δεν φανερώνονται κλινικά στην πρωτοπαθή τους εντόπιση αλλά έχουν ήδη δώσει μεταστάσεις.

Μακροσκοπικά τα καρκινώματα του προστάτου εμφανίζονται ως διάχυτες περιοχές συμπαγούς, λευκάζοντος ιστού που αναγνωρίζονται ανάμεσα στο ινομύδες προστατικό στρώμα. Η παραμόρφωση του αδένου και η επέκταση έξω από τη προστατική κάψα είναι συχνά ευρήματα και διαμορφώνεται τελικά μία συμπαγής σκληρή μάζα που μπορεί να γίνει αντιληπτή κατά την δακτυλική εξέταση του ορθού. Ιστολογικά οι περισσότερες περιπτώσεις διαθέτουν ένα διαφοροποιημένο σωληνώδες πρότυπο ανάπτυξης (όγκοι καλής πρόγνωσης), ενώ λιγότερα νεοπλάσματα χαρακτηρίζονται από ομάδες κυττάρων χαμηλής διαφοροποίησης που δε διαθέτουν κάποια αδενικά γνωρίσματα, (φτωχής πρόγνωσης όγκοι).

Παρακάτω αναφέρονται οι συχνότερες μεταστάσεις του καρκίνου του προστάτη.

Το καρκίνωμα του προστάτου μεθίσταται στα οστά και στους λεμφαδένες και διηθεί την βάση της ουροδόχου κύστης.

Τα προστατικά καρκινώματα επεκτείνονται με τρεις κύριες οδούς:

1. Κατά συνέχεια ιστού: στην βάση της ουροδόχου κύστης και σε παρακείμενους ιστούς. Η επέκταση αυτή προκαλεί συμπίεση της ουρήθρας (δυσουρία) και πιθανόν να αποφραχθούν οι ουρητήρες με επακόλουθο την υδρονέφρωση.

2. Η λεμφογενής διασπορά: στους πνευλικούς και παρα-αορτικούς λεμφαδένες.

3. Αιματογενής διασπορά: στα οστά. Οι οστικές μεταστάσεις από το καρκίνωμα του προστάτη είναι τις περισσότερες φορές σκληρυντικού τύπου με παραγωγή οστού (ακτινογραφικά πυκνωτικές) παρά οστεολυτικού τύπου με καταστροφή του οστίτη ιστού.

Μερικές φορές η πρώτη εκδήλωση της νόσου οφείλεται στην μεταστατική διασπορά όπως π.χ. συμπίεση του νωτιαίου μυελού μετά από σπονδυλικές μεταστάσεις. Η παθολογοανατομική διάγνωση του μεταστατικού καρκινώματος του προστάτη στηρίζεται στην

ανοσοϊστοχημική ανίχνευση του ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA) και της προστατικής όξινης φωσφατάσης σε βιοπτικό υλικό. Οι δείκτες αυτοί μπορούν να χρησιμοποιηθούν και στον ορό με ιδιαίτερα αυξημένες τιμές στην μεταστατική νόσο.

Καθώς πολλά προστατικά καρκινώματα στηρίζουν την ανάπτυξη τους στην τεστοστερόνη, η ορχεκτομή ή η χορήγηση οιοτρογονικών σκευασμάτων ή αγωνιστών του παράγοντα έκλυσης της ωχρινοποιητικής ορμόνης μπορεί να προκαλέσουν υποστροφή του όγκου.



## Ταξινόμηση Διαφοροποιήσεως Του Αδενοκαρκινώματος Του Προστάτη Κατά Gleason

Ο βαθμός διαφοροποιήσεως έχει θεσπιστεί προκειμένου να κατηγοριοποιούνται τα υπό εξέταση περιστατικά. Έτσι σύμφωνα με ιστολογικές παραμέτρους δίνονται κάποιες τιμές (scores) οι οποίες ταυτοποιούν την κατάσταση του ασθενούς. Παρακάτω παρουσιάζονται οι βαθμοί διαφοροποιήσεως όπως αυτοί καθορίστηκαν από τον Gleason.

Στην Ευρώπη για τη σταδιοποίηση του προστατικού καρκίνου χρησιμοποιείται κυρίως το σύστημα (TNM) ενώ στην Αμερική χρησιμοποιούν ένα δικό τους, σύστημα σταδιοποίησης.

**Βαθμός 1:** Διακριτοί, ομοιόμορφοι σωληνώδεις σχηματισμοί κατά εστίες με σαφή όρια.

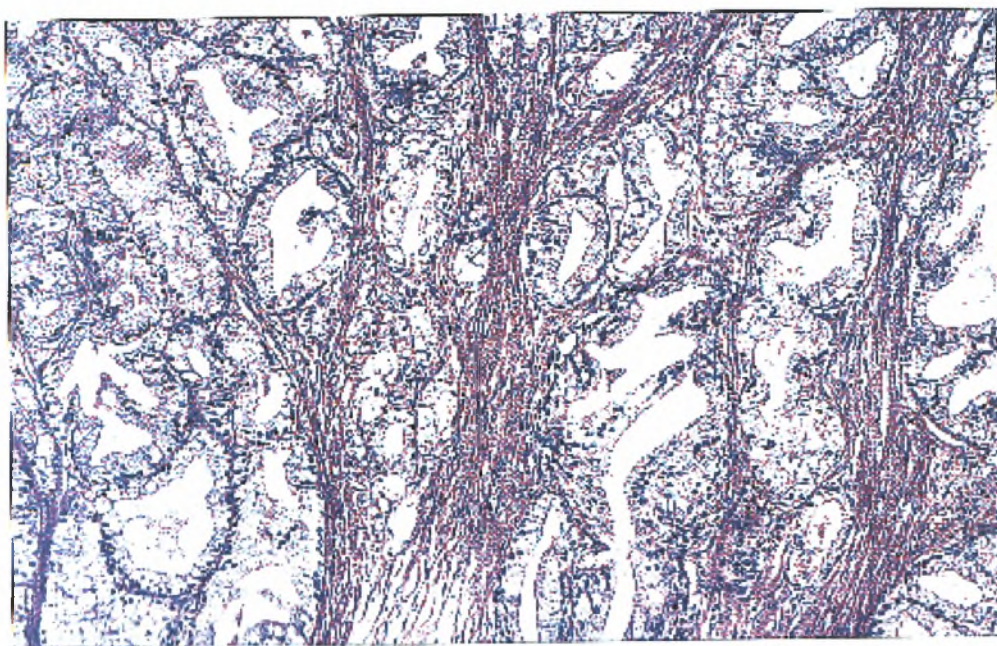
**Βαθμός 2:** Λιγότερο ομοιόμορφοι σωληνώδεις σχηματισμοί σε εστίες με κάπως ασαφή όρια.

**Βαθμός 3:** Σωληνώδεις σχηματισμοί ποικίλου σχήματος και μεγέθους. Ασαφή όρια των εστιών. Ενίοτε ηθμοειδής ή θηλώδης διαμόρφωση.

**Βαθμός 4:** Εστίες με ασαφή όρια και σαφώς διηθητική ανάπτυξη. Ποικίλου σχήματος και μεγέθους σωληνώδεις συρρέοντες σχηματισμοί με ή χωρίς διαυγείς κυτταρικούς χαρακτήρες.

**Βαθμός 5:** Αδιαφοροποίητο αναπλαστικό καρκίνωμα.

Εικ.1 Στην εικόνα αυτή φαίνεται ένα αδenoκαρκίνωμα προστάτου μέσης διαφοροποίησης από επιθηλιακά κύτταρα με διαυγές πρωτόπλασμα που σχηματίζουν σωληνοειδής σχηματισμούς.



---

Φωτογραφία από Alan Stevens & James Lowe παθολογική ανατομία ..

## Ειδικό προστατικό αντιγόνο (PSA)

Το PSA είναι μια γλυκοπρωτεΐνη με μοριακό βάρος 34.000 Daltons και απαρτίζεται από μια πολυπεπτιδική αλυσίδα 240 αμινοξέων. Εντοπίζεται στα επιθηλιακά κύτταρα των αδενίων και των πόρων του προστάτη αλλά και στο σπέρμα.

Οι φυσιολογικές τιμές του PSA σε νέους άνδρες είναι από 0-4 ng/ml. Το γεγονός ότι υπάρχει επικάλυψη στις τιμές του PSA μεταξύ καλοήθους υπερπλασίας και αδenoκαρκινώματος, οδήγησε στην προσπάθεια ανεύρεσης πιο ειδικών και ευαίσθητων δεικτών με βάση την τιμή του PSA. Έγινε λοιπόν συσχέτιση του PSA με την ηλικία (age specific), με το ρυθμό αύξησης του ανά έτος (PSA velocity) και με το βάρος του προστατικού ιστού (PSA density).

Σε μελέτες που έχουν γίνει έχει βρεθεί ότι και στην καλοήγη υπερτροφία του προστάτη αυξάνεται το PSA, ανάλογα με το μέγεθος της υπερτροφίας. Για κάθε γραμμάριο αδενώματος, η αύξηση του PSA είναι 0,3 ng/ml. Η παραγωγή του PSA σε περιπτώσεις προστατικού αδenoκαρκινώματος εξαρτάται από το μέγεθος του όγκου, αλλά και από το βαθμό διαφοροποίησης του νεοπλάσματος. Στα μέσα της δεκαετίας του '80, η πεποίθηση ήταν ότι η τιμή του PSA στον ορό του αίματος επηρεάζεται από τη δακτυλική εξέταση, από την κυστεοσκόπηση, από το διορθικό υπερηχογράφημα και από τη βιοψία του προστάτη. Σήμερα, η

διεθνής βιβλιογραφία αλλά και η εμπειρία, έχει αποδείξει ότι η τιμή του PSA επηρεάζεται σημαντικά μόνον από τη βιοψία του προστάτη αδένου. Θα πρέπει να τονισθεί ότι η βασική χρησιμότητα του PSA σήμερα είναι η παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου μετά από την εφαρμογή κάποιου θεραπευτικού σχήματος. Έχει δηλαδή αποδειχθεί ότι, μετά από ριζική προστατεκτομή σε αρρώστους με προστατικό καρκίνο στα αρχικά στάδια, οι τιμές του PSA θα πρέπει να πέσουν κάτω από 0,4 ng/ml μέσα σε 3-5 εβδομάδες από την επέμβαση. Άρρωστοι που έχουν υπολειπόμενη νόσο, μετά από μια τέτοια επέμβαση, θα έχουν υψηλότερες τιμές PSA στη μετεγχειρητική περίοδο. Ασθενείς που υφίστανται ακτινοβολίες ως θεραπεία φανερώνουν μια μείωση των τιμών του PSA, χωρίς όμως ποτέ οι τιμές αυτές να πέφτουν τόσο χαμηλά όσο μετά από μια ριζική προστατεκτομή. Σε αρρώστους με μεταστατικό καρκίνο που υφίστανται κάποιον ορμονικό χειρισμό έχει επίσης παρατηρηθεί πτώση στις τιμές του PSA, και ο ρυθμός της πτώσης των τιμών αυτών συνδέεται άμεσα με την πρόγνωση της νόσου. Όταν δε μετά από κάποια θεραπεία παρατηρήσουμε αύξηση της τιμής του PSA, αυτό σημαίνει ότι η νόσος πλέον δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία και αυτή η αύξηση της τιμής του PSA στον ορό του αίματος είναι δυνατόν να προηγείται 2-6 μήνες από την κλινική εμφάνιση της επιδείνωσης της νόσου. Σε όλες τις μελέτες που υπάρχουν και όπου έχει γίνει σύγκριση του PSA με την προστατική όξινη φωσφατάση, βρέθηκε πως το PSA ως δείκτης του προστατικού



καρκίνου έχει μεγαλύτερη ευαισθησία από αυτή της όξινης φωσφατάσης και οι τιμές του PSA αντανακλούν πολύ πιστότερα την κλινική εικόνα των αρρώστων αυτών.

Έχει προσδιορισθεί ότι η τιμή του PSA αυξάνει κατά 0,04 ng/ml ανά έτος στα άτομα χωρίς καρκίνωμα πραότατου (Cap) και κατά 0,2 ng/ml σε άνδρες με καλοήγη υπερπλασία του προστάτη (BPH). Έτσι ορίστηκαν τα ανώτατα όρια του PSA σύμφωνα με την ηλικία (Oesterling).

Ηλικία 40-49 ετών ανώτερο όριο PSA = 2,5 ng/ml

50-59 ετών 3,5 ng/ml

60-69 ετών 4,5 ng/ml

70-79 ετών 6,5 ng/ml

Σε ασθενείς με αυξημένο PSA και αρνητικές βιοψίες, η αναγκαιότητα για νέες βιοψίες στη διάρκεια του επανελέγχου μπορεί να προσδιοριστεί με τη χρήση του PSA velocity και του PSA density,

*PSA Velocity*: Εκφράζει την αύξηση της τιμής

του PSA στον ορό ανά έτος, Έχει προσδιοριστεί ότι η τιμή του PSA σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη αυξάνει κατά 0,75 ng/ml περισσότερο ανά έτος.

*PSA Density*: Είναι η ανά g βάρος προστατικού ιστού τιμή του PSA του ορού του αίματος (το βάρος υπολογίζεται με το διορθικό υπερηχογράφημα).

Ο προσδιορισμός του PSA-D είναι χρήσιμος στις εξής περιπτώσεις:

1. Σε ασθενείς με μεγάλου βαθμού προστάτη, στους οποίους η αύξηση του PSA μπορεί να οφείλεται σε BPH.
2. Σε ασθενείς με αρνητικές βιοψίες, το PSA των οποίων κατά τη διάρκεια του follow up τείνει να αυξηθεί.

Έτσι αν η τιμή του PSA-D είναι μεταξύ 0,1-0,15 υπάρχει πιθανότητα ύπαρξης καρκίνου σε ένα 15%, ενώ αν η τιμή του PSA-D >0,15 τότε υπάρχει Cap σε ποσοστό 60%.

Τελευταία, βρέθηκε πως το PSA στον ορό κυκλοφορεί σε δύο διαφορετικές μοριακές μορφές, μια ελεύθερη και μια δεσμευμένη (κυρίως με α1-αντιχυμοθρυψίνη και α2-μακροσφαιρίνη). Στη συνέχεια αποδείχθηκε ότι το δεσμευμένο PSA είναι σημαντικά υψηλότερο στους ασθενείς με καρκίνο του προστάτη από ό,τι στους ασθενείς με καλοήγη υπερπλασία. Επίσης το αναλογικός ελεύθερο PSA (ο λόγος ελεύθερου προς ολικό, free/total PSA ή PSA Ratio) είναι υψηλότερο στην καλοήγη υπερπλασία. Σήμερα, στην κλινική πράξη, τείνει να καθιερωθεί το 20% ως ποσοστό αναφοράς του αναλογικού ελεύθερου PSA, Η κύρια προσφορά του φαίνεται ότι δεν είναι τόσο στη διαφοροδιάγνωση του

καρκίνου από την καλοήγη υπερπλασία όσο στον καθορισμού του διαγνωστικού αλγορίθμου σε ασθενείς με PSA μεταξύ 4-10 ng/ml. Στους ασθενείς αυτούς, όταν το αναλογικό ελεύθερο PSA είναι λιγότερο από 20% πρέπει ο έλεγχος να συμπληρώνεται με διορθικό υπερηχογράφημα και κατευθυνόμενη βιοψία του προστάτη. Αν το αναλογικό ελεύθερο PSA είναι μεγαλύτερο από 20%, τότε οι ασθενείς μπορούν να τίθενται σε πρωτόκολλο παρακολούθησης. Η τακτική αυτή μειώνει τον αριθμό των άσκοπα εκτελούμενων βιοψιών του προστάτη χωρίς να μειώνει τον αριθμό των καρκίνων που ανακαλύπτονται.

Παρακάτω γράφονται τα χαρακτηριστικά καθώς και η αξιολόγηση των τιμών του PSA:

#### Χαρακτηριστικά του PSA

- Είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που βοηθά στη ρευστοποίηση του σπέρματος
- Παράγεται αποκλειστικά από το επιθήλιο του προστάτη
- Οι φυσιολογικές τιμές είναι <4 ng/ml.
- Ανευρίσκεται αυξημένο στο 25% των ασθενών με καλοήγη υπερπλασία του προστάτη
- Αυξάνεται η τιμή του σταδιακά, με την ηλικία και το μέγεθος του καρκίνου.

#### Αξιολόγηση των τιμών του PSA:

|                       |
|-----------------------|
| Αξιολόγηση τιμών PSA. |
| Τιμή PSA ng/ml        |

|   |   |
|---|---|
| 0,5-4 ng/ml                                   | φυσιολογικές τιμές                                |
| 4-10 ng/ml                                    | 20% πιθανότητα να υπάρχει<br>προστατικός καρκίνος |
| >10 ng/ml                                     | 50% πιθανότητα να υπάρχει<br>προστατικός καρκίνος |
| Αύξηση της αρχικής τιμής<br>κατά 20% ανά έτος | πρέπει να γίνει βιοψία                            |

## Υλικό

Για τους σκοπούς αυτής της εργασίας χρησιμοποιήθηκε ο ορός αίματος τριάντα διαφορετικών δειγμάτων, από ασθενείς της ευρύτερη περιοχή της Θεσσαλίας ηλικίας από 62 έως 80 ετών (το ηλικιακό εύρος του δείγματος, είναι αποτέλεσμα τυχαίας επιλογής και όχι σκόπιμης διαλογής με βάση τα ηλικιακά δεδομένα των ασθενών). Από το βιοπτικό υλικό των ασθενών αυτών, προσδιορίστηκε το σκορ στην κλίμακα διαφοροποίησης Gleason, από τον Δρ. Αρβανίτη, καθηγητή του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Το εύρος των τιμών της κλίμακας, κυμαίνεται από 1 έως και 5.

## Μέθοδος Μέτρησης PSA

### Προσοχή

Η μετρούμενη τιμή της tPSA μπορεί να διαφέρει σημαντικά ανάλογα με τη διαδικασία μέτρησης που χρησιμοποιήθηκε. Για τον λόγο αυτόν τα εργαστηριακά ευρήματα πρέπει πάντα να συνοδεύονται από κάποιο σχόλιο στο οποίο θα αναφέρεται ο τρόπος μέτρησης του tPSA που χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση του δείγματος. Οι τιμές του tPSA δειγμάτων ασθενών που προκύπτουν με διαφορετικές μεθόδους μέτρησης, δεν είναι άμεσα συγκρίσιμες. Αντίθετα, απευθείας συσχετίσή

τους μπορεί να είναι η αιτία διαγνωστικών λαθών. Σε περίπτωση αλλαγής της μεθόδου εκτίμησης του ολικού PSA κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης της πορείας ενός ασθενή, όλες οι καινούργιες τιμές PSA που προκύπτουν θα πρέπει να επιβεβαιώνονται με ταυτόχρονη χρήση και μέτρηση του δείγματος με την παλιά μέθοδο.

### **Ενδεδειγμένη χρήση.**

Η Elecsys tPSA μέθοδος, είναι μία ποσοτική in vitro διαγνωστική μέθοδος για την εκτίμηση του συνολικού PSA (total PSA, tPSA), στον ορό ή στο πλάσμα του αίματος. Συνήθως χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με DRE (Digital Recta Examination) προκειμένου να ανιχνευθεί ο καρκίνος του προστάτη σε άνδρες 50 χρονών και άνω. Η βιοψία του προστάτη είναι απαραίτητη προκειμένου να γίνει η διάγνωση της νόσου. Η μέτρηση του tPSA ενδείκνυται επιπλέον ως βοήθημα κατά την παρακολούθηση ασθενών με διαγνωσμένο καρκίνο.

Η μέθοδος του ηλεκτροχημικού ανοσοφθορισμού (ECLIA) πραγματοποιήθηκε στον αναλυτή του εργαστηρίου του αιμοδυναμικού τμήματος του πανεπιστημιακού νοσοκομείου Λάρισας, υπό την καθοδήγηση και γενική εποπτεία της διευθύντριας και ιατρού μικροβιολόγου κ. Κανζανού.

## Περίληψη αρχής μεθόδου

Το ειδικό προστατικό αντιγόνο (**prostate specific antigen or PSA**) είναι μία γλυκοπρωτεΐνη μοριακού βάρους 30.000-34.000 daltons που έχει παρόμοια δομή και με την αδενική καλικρεΐνη και εμφανίζει δράση σερινικής κινάσης.

Η πρωτεολυτική λειτουργία του PSA στο αίμα παρεμποδίζεται από τη μη αναστρέψιμη συμπλοκοποίηση με πρωτεϊνικούς αναστολείς όπως α1-αντιχυμοθρυψίνη, α2-μακρογλοβίνη καθώς και με άλλες πρωτεΐνες οξείας φάσεως. Παρόλο που η μεγαλύτερη συγκέντρωση του PSA βρίσκεται συμπλοκοποιημένη στο αίμα, το 30% βρίσκεται σε ελεύθερη μορφή μη εμφανίζοντας όμως πρωτεολυτική δράση.

Αυξημένη συγκέντρωση του PSA του ορού είναι γενικά ένδειξη παθολογίας του προστάτη (προστατίτιδα, υπερπλασία ή καρκίνωμα).

Το PSA βρίσκεται και στην ευρύτερη περιοχή της ουρήθρας, σε πρωκτικούς αδένες, καθώς και σε ιστούς του στήθους ή σε καρκίνο του στήθους. Το PSA μπορεί να ανιχνευθεί ακόμη και μετά από ολική προστατεκτομή.

Η κύρια περιοχή που δραστηριοποιείται η μέτρηση του PSA είναι η παρακολούθηση ασθενών με καρκίνο του προστάτη ή κατά τη διάρκεια ορμονοθεραπείας.

Η κλήση της πτώσης του επιπέδου του PSA μετά από χειρουργική επέμβαση (προστατεκτομή) ή ορμονοθεραπεία, παρέχει πληροφορίες για την κατάσταση και το βαθμό επιτυχίας σε κάθε περίπτωση.

Πτώση του επιπέδου του PSA είναι θετικός δείκτης για την πορεία του περιστατικού και την επιτυχία της θεραπείας. Παρ' όλα αυτά, υπάρχουν και άλλες καταστάσεις που μπορούν να προκαλέσουν αύξηση των επιπέδων PSA όπως είναι η φλεγμονή, ή τραύματα. Τα δύο μονοκλωνικά αντιγόνα που χρησιμοποιούνται, αναγνωρίζουν το PSA και το PSA-AST σε ισομοριακή βάση.

Παρακάτω θα αναλυθεί η τεχνολογία που χρησιμοποιείται από την παρούσα μέθοδο προκειμένου να προσδιοριστεί το συνολικό PSA.

Όπως προαναφέρθηκε, η μέθοδος στηρίζεται στη συμπλοκοποίηση Ρουθινίου (Ruthenium) με το PSA.

Η λειτουργία της μεθόδου ECL (Electrochemiluminescent) βασίζεται στη χρήση ενός συμπλόκου τρις(διπυριδυλ)-ρουθινίου(II)  $[Ru(bpy)_3^{2+}]$  και τριπροπυλαμίνης (TPA). Το τελικό χημειοφωσφορίζων προϊόν σχηματίζεται κατά το στάδιο της ανίχνευσης.

Οι αντιδράσεις χημειοφωσφορισμού που οδηγούν στην εκπομπή του φωτός από το σύμπλοκο του ρουθινίου επάγονται ηλεκτρικά και όχι χημικά. Αυτό επιτυγχάνεται με εφαρμογή τάσης στα ανοσολογικά σύμπλοκα (συμπεριλαμβάνοντας και το σύμπλοκο ρουθινίου) που προσκολλώνται στα καλυμμένα με στρεπταβιδίνη μικροσφαιρίδια. Το



πλεονέκτημα του ηλεκτρικά επαγόμενου φαινομένου είναι ότι το σύνολο της αντίδρασης υπάγεται σε ακριβή έλεγχο.

Τώρα θα αναπτυχθεί αναλυτικότερα το πρωτόκολλο της μεθόδου που χρησιμοποιήθηκε και τα μόρια που συμμετέχουν στη συγκεκριμένη μέθοδο .

Η (ECL) Electrochemiluminescent ηλεκτροχημειοφθορισμός χρησιμοποιείται στη συγκεκριμένη μέθοδο είναι γνωστό ότι λαμβάνει χώρα με πολυάριθμα μόρια συμπεριλαμβανομένων προσδέματα ρουθινίου, οσμίου, ρενίου, καθώς και άλλων στοιχείων.

Η (ECL) είναι μια διαδικασία, κατά την οποία υψηλής ‘αντιδραστικότητας’ μόρια δημιουργούνται από μια σειρά σταθερών προδρόμων πάνω στην επιφάνια ενός ηλεκτροδίου, παράγοντας φως το οποίο και μετράται .

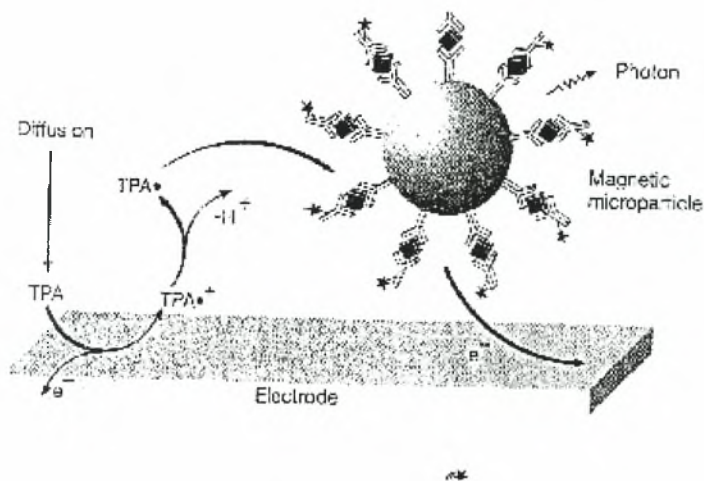
Το τελικό χημειοφωταυγές προϊόν του ρουθινίου και του TPA μορφοποιείται και καταμετράται κατά την διάρκεια του τελευταίου βήματος της μεθόδου.

Η αντίδραση του ECL πραγματοποιείται πάνω στην επιφάνεια του ηλεκτροδίου, όπου τα δύο μόρια που συμμετέχουν -το TPA και το σύμπλοκο ρουθινίου- παραμένουν σταθερά όσο η τάση δεν εφαρμόζεται πάνω στο ηλεκτρόδιο. Η εφαρμοζόμενη τάση πάνω στο ηλεκτρόδιο δημιουργώντας ηλεκτρικό πεδίο προκαλεί την αντίδραση όλων των στοιχείων.

Η τριπροπιλαμινη (TPA) οξειδώνεται στο ηλεκτρόδιο απελευθερώνοντας ένα ηλεκτρόνιο και έτσι μετασχηματίζεται ένα ενδιάμεσο τριπροπιλαμίνης (τριπροπιλαμινική ρίζα), όπου στη συνέχεια αντιδρά απελευθερώνοντας ένα πρωτόνιο.

Από την άλλη το σύμπλοκο ρουθινίου απελευθερώνει ένα ηλεκτρόνιο στην επιφάνεια του ηλεκτροδίου, έτσι οξειδώνεται παίρνοντας τη μορφή κατιόντος του ρουθινίου, κατιόν το οποίο αποτελεί το δεύτερο αντιδραστικό συστατικό για την ακόλουθη χημειοφωταυγή αντίδραση με τη ρίζα του TPA.

Σχ1



Η ρίζα του TPA και το κατιόν ρουθινίου αντιδρούν μεταξύ τους ανάγοντας το ρουθίνιο. Την ίδια στιγμή το προαναφερθέν μόριο βρίσκεται σε μια μεταβατική διεγερμένη κατάσταση, της οποίας το κύριο χαρακτηριστικό είναι η αστάθεια. Η κατάσταση στην οποία έχει μεταπέσει το μόριο είναι φθίνουσα και καθώς επανέρχεται στην αρχική

του κατάσταση εκπέμπει ένα φωτόνιο στα 620nm, που είναι και το αποτέλεσμα το οποίο μετράται .

Στη συνέχεια παρουσιάζεται το παρασκευαστικό πρωτόκολλο.

Πρόκειται για μία αντίδραση sandwich συνολικής διάρκειας 18 λεπτών κατατετημημένη σε τέσσερις διακριτές φάσεις.

### **1<sup>η</sup> Φάση-Επώαση**

- 1) 20 ml δείγματος
- 1) βυτινυλιομένο μονόκλωνο PSA
- 1) μονόκλωνο PSA μαρκαρισμένο με ρουθίνιο.

### **2<sup>η</sup> Φάση-Επώαση**

Προσθήκη μικροσφαιριδίων καλυμμένων με στρεπταβιδίνη. Το σύνολο δένεται με την υγρή φάση μέσω της αντίδρασης βιοτίνης και στρεπταβιδίνης.

### **3<sup>η</sup> Φάση**

Το μείγμα που προέρχεται από την επώαση, παγιδεύεται στην επιφάνεια ενός ηλεκτροδίου όπου και προσδιορίζεται φωτομετρικά.

### **4<sup>η</sup> Φάση**

Ο φωτομετρικός προσδιορισμός της 3<sup>ης</sup> φάσης λογαριθμείται και παρίσταται μαθηματικά σε γράφημα.

## Αποτελέσματα-Συζήτηση

Μετά την πειραματική διαδικασία παραλάβαμε 30 τιμές PSA από 30 διαφορετικούς ασθενείς. Στα πλαίσια της στατιστικής επεξεργασίας των παραπάνω δειγμάτων υπολογίστηκαν και χρησιμοποιήθηκαν οι μέσοι των τιμών PSA. Έτσι παρακάτω αναφέρονται οι μέσοι όροι PSA σε συσχέτιση με την ηλικία καθώς και η σχέση της κλίμακας Gleason με τον μέσο όρο του PSA.

Στους πίνακες που ακολουθούν (πίνακας 1 και πίνακας 2) φαίνονται τα όσα περιγράφηκαν παραπάνω.

**Πίνακας 1. Μ.Ο. PSA σε σχέση με κλίμακα Gleason.**

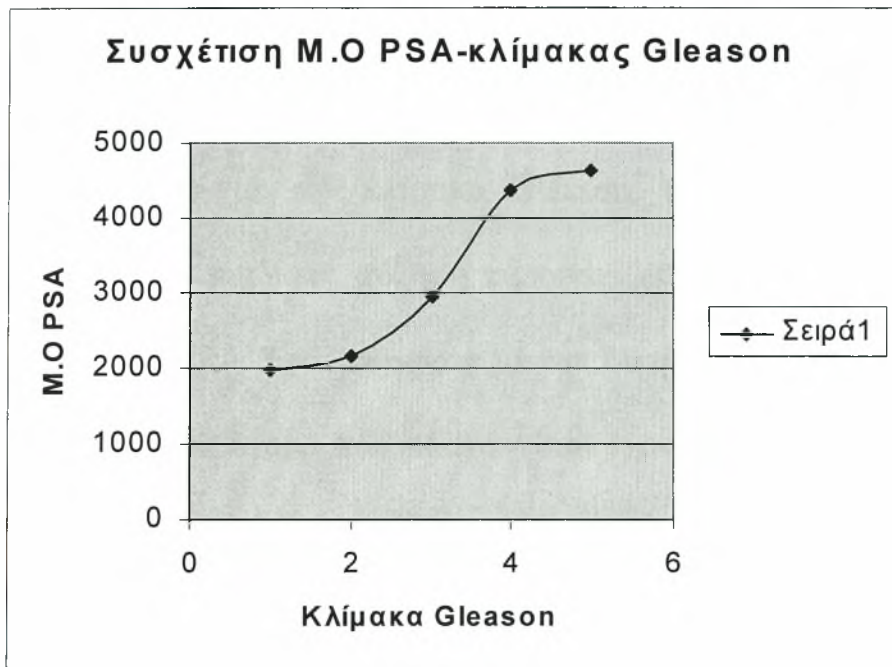
| <b>Μέσος όρος PSA<br/>(ng/ml)</b> | <b>Κλίμακα Gleason</b> |
|-----------------------------------|------------------------|
| <b>2</b>                          | <b>1</b>               |
| <b>2.17</b>                       | <b>2</b>               |
| <b>2.95</b>                       | <b>3</b>               |
| <b>4.36</b>                       | <b>4</b>               |
| <b>4.637</b>                      | <b>5</b>               |

**Πίνακας 2. Σχέση ηλικίας με Μ.Ο. PSA.**

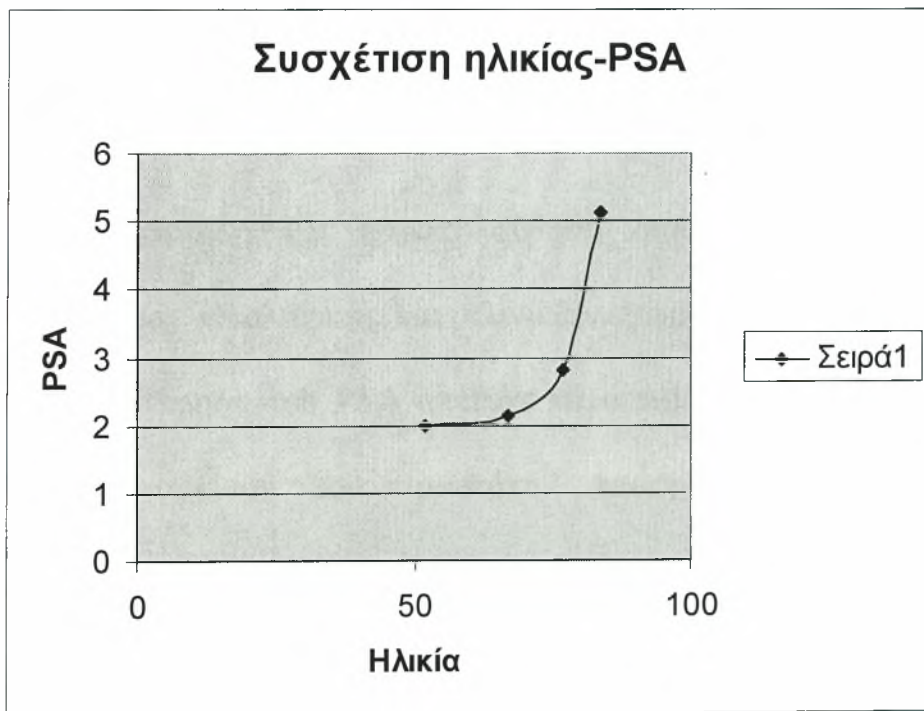
| <b>Ηλικία</b> | <b>Μέσος όρος PSA<br/>(ng/ml)</b> |
|---------------|-----------------------------------|
| <b>62</b>     | <b>2</b>                          |
| <b>64</b>     | <b>2,17</b>                       |
| <b>67</b>     | <b>2,95</b>                       |
| <b>77</b>     | <b>4,36</b>                       |
| <b>84</b>     | <b>4,637</b>                      |

**Τα δεδομένα που βρίσκονται στους παραπάνω πίνακες απεικονίζονται γραφικά στα διαγράμματα 1 και 2.**

Διάγραμμα 1.



Διάγραμμα 2.



## Συζήτηση.

Η στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων αποδεικνύει ότι το PSA (prostate specific antigen) αυξάνεται ακολουθώντας μια σιγμοειδή καμπύλη σε σχέση με την κλίμακα Gleason, όπως παρίσταται στο διάγραμμα 1. Μια σταδιακή αύξηση παρουσιάζεται και στη συσχέτιση της ηλικίας με το PSA. Έτσι σύμφωνα με την καμπύλη παρατηρείται μια αύξηση του PSA σε άτομα που πάσχουν και έχουν μεγαλύτερη ηλικία. Φαίνεται λοιπόν ότι υπάρχει μια συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας, των τιμών του PSA και την κλίμακα Gleason. Κάτι τέτοιο βέβαια δεν είναι απόλυτο, μιας και ευρέθησαν που διαφωνούν με τα παραπάνω, όπως μεγάλο σκορ στην κλίμακα Gleason με μικρές τιμές PSA. Επομένως συμπεραίνουμε ότι η μέτρηση του PSA είναι μια καλή κλινική συγκατάθεση όσον αφορά την παρουσία Ca προστάτου, αλλά για την απόλυτη πιστοποίηση και παρακολούθηση απαιτούνται και άλλοι παράμετροι όπως ιστολογικές και κλινικές εξετάσεις. Αυτοί είναι οι λόγοι που η μέτρηση του PSA απέτυχε να εκτιμήσει με ακρίβεια την έκταση του καρκίνου του προστάτη. Αποτελεί βέβαια πρώιμη παρατήρηση της νόσου, αλλά καθώς τα επίπεδά του αυξομειώνονται σε άλλες παθήσεις όπως η αδеноματώδης υπερπλασία του προστάτη και σε

φλεγμονές τύπου προστατίτιδας δεν είναι ικανό να παρακολουθήσει και να καταγράψει με ευαισθησία και ειδικότητα την πορεία της νόσου.

### **BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

*Anberg, A.:* The ultrastructure of the human spermatozoon. Acta obstet, gy-nec. scand. Suppl. 2 (1957) 1-133

*Bargmann, W.:* Niere und ableitende Harnwege. In: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. VII/5, hrsg. von W. Bargmann. Springer, Berlin 1978

*Bargmann, W., K. Fleischhauer, A. Knoop:* Über die Morphologie der Milchsekretion. Z. Zellforsch. 53 (1960) 545-568

*Baur, R.:* Morphometry of the Placental Exchange Area. Advanc. Anat., Em-bryol., Cell Biol. 53 (1977) 1-70

*Beck, L.:* Morphologie und Funktion der Muskulatur der weiblichen Harnröhre. Enke, Stuttgart 1969

*Bryan, J.H.D., J.J. Wolosewick:* Sper-matogenesis revisited, I u. II. Z. Zellforsch. 112 (1971) 333-349, 138 (1973) 155-169

*Christensen, A. K., D. W. Fawcett:* The fine structure of the interstitial cells of the mouse testis. Amer. J. Anat. 118 (1966) 551-571

*Dabelow, A.:* Die Milchdrüse. In: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Erg. zu Bd. 111/1, hrsg. von W. Bargmann. Springer, Berlin 1957

*Dalton, A.J., F.*

*Haguenau:* Ultrastructure of the Kidney. Academic Press, New York 1967



- Ferner, H., A. Gisel, H. v. Hayek, W. Krause, Ch. Zaki:* Die Anatomie der Harn- und Geschlechtsorgane. In: Handbuch der Urologie, Bd. 1, hrsg. von C. E. Alken, V. W. Dix, W. E. Goodwin, E. Wildbolz. Springer, Berlin 1969
- Frangenheim, H., H.-J. Lindemann:* Die Laparoskopie in der Gynäkologie, Chirurgie und Pädiatrie, 3. Aufl. Thieme, Stuttgart 1977
- G<7 Vernet, S.:* Morphology and Function of Vesico-prostatico-urethral Mus-culature. Canova, Treviso 1968
- Gorgas, K.:* Struktur und Innervation des juxtaglomerulären Apparates der Ratte. *Ergebn. Anat. Entwickl.-Gesch.* 54(1978) 1-83
- Grosser, O., R. Ortman:* Grundriß der Entwicklungsgeschichte des Menschen, 7. Aufl. Springer, Berlin 1970
- v. Hayek, H.:* Die Entwicklung der Harn-und Geschlechtsorgane. In: Handbuch der Urologie, Bd. 1, hrsg. von C.E. Alken, V. W. Dix, W. E. Goodwin, E. Wildbolz. Springer, Berlin 1969
- Holstein, A.-F.:* Morphologische Studien am Nebenhoden des Menschen. Thieme, Stuttgart 1969
- Horstmann, E., H.-E. Stegner:* Tube, Vagina und äußere weibliche Geschlechtsorgane. In:Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Erg. zu Bd. VII/1, hrsg. von W. Bargmann. Springer, Berlin 1966
- Kr/z, W.:* Der architektonische und funktionelle Aufbau der Ratteriniere. *Z. Zellforsch.* 82 (1967) 495-535
- v. Kügelgen, A., B. Kuhlo, W. Kuhlo. Kl.-J. Otto:* Die Gefäßarchitektur der Niere, Thieme, Stuttgart 1959
- Langman, J.:* Medizinische Embryologie 5. Aufl. Thieme, Stuttgart 1977
- Lenz, W.:* Medizinische Genetik, 4. Aufl. Thieme, Stuttgart 1978
- Ludwig, H., H. Metzger:* The Human Female Reproductive Tract. A Scanning Electron Microscopic Atlas. Springer, Berlin 1976
- Martins, H., K. Droysen:* Atlas der gynäkologischen Anatomie. Thieme, Stuttgart 1960
- Meißel, P., D. E. Apitzsch:* Atlas der Nie-renangiographie. Springer, Berlin 1978

- Netter, F. H.:* Farbatlanten.-der Medizin, Bd. II: Niere und Harnwege. Thieme, Stuttgart 1976
- Netter, F. H.:* Farbatlanten der Medizin, Bd. III Genitalorgane. Thieme, Stuttgart 1978
- Norris, H. J., A. T. Hertig, M. R. Abeil:* The Uterus (by 23 authors). Williams & Wilkins, Baltimore 1973
- Overzier, C.:* Die Intersexualität. Thieme, Stuttgart 1961
- Pernkopf, E., A. Pichler:* Systematische und topographische Anatomie des weiblichen Beckens. In: Biologie und Pathologie des Weibes, hrsg. von *L. Seitz, A.J. Amreich.* Urban & Schwarzenberg, Berlin 1953
- Rouiller, Ch., A. F. Muller:* The Kidney. Morphology, Biochemistry, Physiology, Bd. I-IV. Academic Press, New York 1969-1971
- Schmidt-Matthiesen, H.:* Das normale menschliche Endometrium. Thieme, Stuttgart 1963
- Shettles, L. G.:* Ovum Humanum. Urban & Schwarzenberg, München 1960
- Tonutti, E., O. Weller, E. Schuchardt, E. Heinke:* Die männliche Keimdrüse. Thieme, Stuttgart 1960
- Ulrich, K.J.:* Das Gegenstromsystem im Nierenmark. Schattauer, Stuttgart 1962
- Vorherr, H.:* The Breast. Morphology, Physiology, and Lactation. Academic Press, New York 1974
- Watzka, M.:* Weibliche Genitalorgane. In: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Erg. zu Bd. VII/1, hrsg. von *W. Bargmann.* Springer, Berlin 1966
- Wetzstein, R., K. H. Renn:* Zur Anordnung der glatten Muskulatur im Corpus uteri des Menschen. Anat. Anz. 126 Erg. H. (1970) 461-468
- Woodruff, J.D., C.J. Pauerstein:* The Fallopian Tube. Williams & Wilkins, Baltimore 1969
- Zuckerman, Sir S.:* The Ovary. Academic Press, New York 1962
- 1 Henttu P, Vihko P. Prostate-specific Antigen and Human Glanflular Kallikrein: Two Kallikreins of the Human Prostate. Ann Med 1994;26:157-164.

- 2 Tewari PC, Bluestein BI. Multiple forms of prostate specific antigen and the **influences of** immunoassay design on their measurement in patient serum. *J Clin Ligand Assay*, 18 1995;3:186-196.
- 3 Zhang WM, Leinonen J, Kalkkinen N, Dowell B, Stenman UH. Purification and Characterization of Different Molecular Forms of Prostate-Specific Antigen in Human Seminal Fluid. *Clin Chem* 1995;41/ 11:1567-1573.
- 4 Prestigiacomo AF, Stamey TA. Clinical usefulness of free and complexed PSA. *Clin Lab Invest* 1995;55 Suppl 221:32-34.
- 5 Partin AW, et al. Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. *J Urol* 1990;143:747-752.
- 6 Scher HI, Kelly WK. Flutamide withdrawal syndrome: its impact on clinical trials in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:1566-1572.
- 7 Semjonow A, Brandt B, Oberpenning F, Hertle L. Discrepancies in assays impair the interpretation of prostate-specific antigen. *Urology* 1995;34:303-315.
- 8 Partin AW, Pound CR, Clemens JQ, Epstein JI, Walsh PC. Serum PSA after anatomical radical prostatectomy. The Hopkins experience after 10 years. *Urol Clin North Am* 1993;20:713-725.
- 9 Blijenberg BG, Eman I, Boeve ER, Moessner E, Uhl W. The Analytical and Clinical Performance of the New Boehringer Mannheim Enzymun-Test PSA Assay for Prostate-Specific Antigen. *Eur J Clin Biochem* 1995;33:383-392.
- 10 Mettlin C, et al. Relative sensitivity and specificity of serum prostate specific antigen (PSAi level compared with age-referenced PSA, PSA Density, and PSA-Change. *Cancer* 1994;74:1615-1620.
- 11 Stamey TA, Second Stanford conference on international standardization of prostate-specific antigen immunoassays: September 1 and 2, 1994. *Urology* 1995;45:173-184.
- 12 Data on file at Roche.

13 Passing H, Bablok W. A New Biometrical Procedure for Testing the Equality of Measurements from Two Different Analytical Methods, J Clin Chem Clin Biochem 1983;21:709-720.

14 Passing H, Bablok W. Comparison of Several Regression Procedures for Method Comparison Studies and Determination of Sample Sizes. J Clin Chem Clin Biochem 1984;22:431-445.

15 Bablok W et al. A General Regression Procedure for Method Transformation. J Clin Chem Clin Biochem 1988;26:783-790.

16 Van Duijnhoven HLP, Perqueriauz NCV, van Zon JPHM, Blankenstein MA. Large discrepancy between prostate specific antigen results from different assays during longitudinal follow-up of a prostate cancer patient. Clin Chem 1996;42:637-641.

17 Wians FH. The "Correct" PSA Concentration. Clin Chem 1996;42:1882-1885

18 Cohen RJ, Haffejee Z, Steele GS, Nayler SJ. Advanced Prostate Cancer With Normal Serum Prostate-Specific Antigen Values. Arch Pathol Lab Med 1994;118:1123-1126.

\* For more detailed information, please consult the operators' manuals for MODULAR ANALYTICS E170, Elecsys 1010 and 2010, the product information on Elecsys total PSA and the package inserts for the system reagents, total PSA CalSet, PreciControl Tumor Marker and Diluent Universal.

Elecsys, CalCneck and Enzymun-Test are trademarks of a member of the Roche Group. All other trademarks are the property of their respective holders.

DE = Significant additions or changes. Changes to reagent barcode test parameters which have already been read in should be edited manually.

© 2001 Roche Diagnostics

Afzelius BA et al: Lack of dynein arms in immotile

human spermatozoa. J Cell Biol 1975- **66**: 225. Dail WG: Autonomic control of penile erectile tissue.

Pages 340-344 in: *Experimental Brain Research*.

Series 16, Springer-Verlag, 1987.

Fawcett DW: The mammalian spermatozoon. *Dev Biol*

1975; **44**: 394. Hafez ESE, Spring-Mills E (editors): *Accessory Glands of*

the Mole Reproductive Tract Fww ^tbot Sc\et\ce

Publishers, 1979. Johnson AD, Gomes WR (editors): *The Testis*. Vols 1-4.

Academic Press, 1970-1977. Stambough R, Buckley J: Identification and subcellular

localization of the enzymes affecting penetration

of the zona pellucida of rabbit spermatozoa. *J*

*Reprod Fertil* 1969; **19**: 423. Tindall DJ et al: Structure and biochemistry of the Sertoli

cell. *Int Rev Cytol* 1985; **94**: 127. Trainer TD: Histology of the normal testis. *Am J Surg*

*Pathol* 1987; **11**: 797.

1. CATALONA WJ, SMITH OA, RATLIF TL, DODD KM, Co-PLÉN DE, YUAN JJ, PETROS JA, ADRIOLE GL: Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med*, 1991, 324:

1156-1161.

2. COONER WH: Prostate-specific antigen, digital rectal examination, and transrectal ultrasonic examination of the prostate in prostate cancer detection. *Monographs in Urology*, 1991, 12: 3.

3. CARTER HB, PEARSON JD, METTER EJ: Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease *JAMA*, 1992, 267: 2215-2221.

4. CATALONA WJ: Management of cancer of the prostate. *N Engl J Med*, 1994, 331: 996-1004.

5. MIDDLETON RG: Radical prostatectomy for localized prostate cancer. *Semin Urol*, 1983, 1: 229-236.

6. ZELEFSKY MJ, LIEBEL SA, FUKS Z: Conventional external beam radiation therapy for prostatic cancer: where do we go from here? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1993, 26: 365-367.

7. GLEASON DF, VETERANS ADMINISTRATION COOPERATIVE UROLOGICAL RESEARCH GROUP: Histologic grading and clinical staging of prostatic carcinoma In: Tan-nenbaum M, ed *Urologic pathology: the prostate Philadelphia: Lea & Fabiger*, 1977, 171-198.

8. EPSTEIN BE, HANKS GE: Prostate cancer: evaluation and radiotherapeutic management. CA Cancer'J Clin, 1992, 42: 223-240.

9. WHITMORE WF JR, WARNER JA, THOMPSON IM JR: Expectant management of localized prostatic cancer. Cancer 1991, 67:1096-1096.

10. LAWTON CA, WON M, PILEPICH MV, ASBELL SO, SHIP-LEY WV, HANKS GE, Cox JD, PEREZ CA, SAUSE WT, DOGGETT SR: Long-term treatment sequelae following external beam irradiation for adenocarcinoma of the prostate: analysis of RTOG studies 7506 and 7706 In J Radiat Oncol Biol Phys, 1991, 21:935-939.

11. HUDES GR, GREENBERG R, KRIGEL RL: Phase II study of estramustine and vinblastine, two microtubule inhibitors, in hormone-refractory prostate cancer. J Clin Oncol 1992, 10:1754-1761.

Ουρολογία – Κωνσταντίνος Α. Δημόπουλος

Richard S. Snell, M.D., Ph.D. – Κλινική Ανατομική

Leslie P. Gartner, James L. Hiatt – Εγχειρίδιο Ιστολογίας

Π. Δάβαρης και Μέλη ΔΕΠ Παθολογικής Ανατομικής – Ειδική παθολογική

Ανατομική

Alan Stevens MBBS FRCPath, Hamew Lowe BmedSci BMBS DM MRCPath –

Παθολογική Ανατομική



| ΛΗΞΗ | ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ ΔΑΝΕΙΖΟΜΕΝΟΥ |
|------|----------------------------|
|      |                            |
|      |                            |
|      |                            |
|      |                            |
|      |                            |

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ

~~Τηλ. 74.760-61~~ ΛΑΡΙΣΑ

2410-565077  
565078



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



004000057252