

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ – ΤΟΜΕΑΣ ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΚΟΥΚΟΥΛΗΣ

ΠΑΝΕΠ. ΕΤΟΣ: 2009-2010

ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ ΑΔΕΝΑ ΚΑΙ
ΠΡΟΣΤΑΤΙΚΗ ΕΝΔΟΕΠΙΘΗΛΙΑΚΗ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑ
ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΙΚΗ ΚΑΙ ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ

ΦΩΤΕΙΝΗ Σ. ΚΑΡΑΣΑΒΒΙΔΟΥ
ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΛΑΡΙΣΑ 2010

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΚΟΥΚΟΥΛΗΣ
ΙΩΑΝΝΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΔΗΣ
ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ ΤΖΩΡΤΖΗΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
ΕΠ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

Η ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΚΟΥΚΟΥΛΗΣ
ΜΙΧΑΗΛ ΜΕΛΕΚΟΣ
ΙΩΑΝΝΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΔΗΣ
ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ ΤΖΩΡΤΖΗΣ
ΜΑΡΙΑ ΙΩΑΝΝΟΥ
ΣΠΥΡΙΔΩΝ ΠΟΥΡΝΑΡΑΣ
ΜΑΡΙΑ ΣΑΜΑΡΑ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
ΕΠ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
ΕΠ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ
ΕΠ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
ΛΕΚΤΟΡΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΜΗΜΑΤΟΣ
Ο ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΜΑΛΙΖΟΣ

Στους γονείς μου

Ελένη Καρασαββίδου

Στυλιανό Καρασαββίδη

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	7
-----------------------	----------

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ ΑΔΕΝΑ	10
Ανατομικά πρότυπα του αδένου	11
2. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΙΣΤΟΛΟΓΙΑΣ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ ΑΔΕΝΑ	14
3. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ ΑΔΕΝΑ	18
4. ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ	19
5. ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ ΑΔΕΝΑ (ACINAR)	20
• Ορισμός	20
• Επιδημιολογία	20
• Αιτιολογικοί παράγοντες	22
• Κλινικά στοιχεία	24
• Ιστοπαθολογικά ευρήματα	26
• Ιστολογικοί υπότυποι	28
• Βαθμός διαφοροποίησης κατά την κλίμακα Gleason	31
• Ανοσοϊστοχημικοί διαγνωστικοί δείκτες	34
• Μοριακές / Γενετικές αλλαγές	38
• Προγνωστικοί παράγοντες	40
6. ΠΡΟΣΤΑΤΙΚΗ ΕΝΔΟΕΠΙΘΗΛΙΑΚΗ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑ	50
• Ορισμός	50
• Επιδημιολογία	50
• Συχνότητα στα παρασκευάσματα	50
• Συσχέτιση υψηλόβαθμης ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας και Αδενοκαρκινώματος	51
• Κλινικά στοιχεία	52
• Ιστοπαθολογικά ευρήματα	53
• Αρχιτεκτονικά πρότυπα	53
• Ιστολογικοί υπότυποι	53
• Γενετικές αλλαγές	55
• Πρόγνωση	56

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ	59
ΥΛΙΚΟ – ΜΕΘΟΔΟΙ	60
• Ασθενείς – δείγματα	60
• Ανοσοϊστοχημεία ΡΤΟV-1	61
• Ανοσοϊστοχημεία Ρ504S/ΑΜΑCΡ	62
• Ανοσοϊστοχημεία κερατίνες 34βΕ12	62
• Αξιολόγηση ανοσοϊστοχημικών χρώσεων	63
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	63
• Πίνακας 1	65
• Πίνακας 2	66
• Φωτογραφίες	67
ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	82
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	86
SUMMARY	88
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	90

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Το αδενοκαρκίνωμα του προστάτη αδένου είναι ο δεύτερος σε θνησιμότητα καρκίνος στους άνδρες μετά τον καρκίνο του πνεύμονα. Η υψηλόβαθμη προστατική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (HPIN) αποτελεί την πλέον παραδεκτή προκαρκινωματώδη αλλοίωση, με μορφολογικές και γενετικές αλλαγές παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται στον καρκίνο. Η κλινική της σημασία έγκειται στο ότι η παρουσία της σε υλικό βιοψίας στην οποία δεν υπάρχει αδενοκαρκίνωμα, συνεπάγεται αυξημένο κίνδυνο ανεύρεσης καρκίνου (μέσος όρος 30%) σε επόμενες βιοψίες.

Η διάγνωση τόσο του αδενοκαρκινώματος του προστάτη αδένου όσο και της HPIN, τίθεται από την ιστοπαθολογική εξέταση.

Τα τελευταία χρόνια, ο προληπτικός έλεγχος των ανδρών με την μέτρηση του PSA του ορού, οδήγησε σε αύξηση του αριθμού των βιοψιών του προστάτη αδένου, με σκοπό την έγκαιρη διάγνωση του αδενοκαρκινώματος.

Η ιστοπαθολογική ωστόσο, διάγνωση αυτών των αλλοιώσεων, βασιζόμενη αποκλειστικά σε μορφολογικά χαρακτηριστικά, ενέχει δυσκολίες, ιδιαίτερα σε βιοψικά υλικά και όταν η ύποπτη περιοχή είναι μικρής έκτασης. Σημαντική σε αυτές τις περιπτώσεις είναι η συμβολή της ανοσοϊστοχημείας.

Επιπρόσθετα, έως σήμερα δεν υπάρχουν γενετικές αλλαγές ή ανοσοϊστοχημικοί δείκτες που όταν εκφράζονται στην υψηλόβαθμη ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ανεύρεσης αδενοκαρκινώματος.

Τις τελευταίες δεκαετίες πληθώρα ερευνών εστιάζουν στην αναζήτηση διαγνωστικών και προγνωστικών δεικτών του αδενοκαρκινώματος και της υψηλόβαθμης ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας. Μέρος αυτού του σημαντικού προβληματισμού αποτέλεσε και το θέμα της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

Αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω όλους όσους συνέβαλαν στην πραγματοποίηση της παρούσας διατριβής.

Τον καθηγητή και διευθυντή του εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής, του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, κ. Γεώργιο Κουκούλη, επιστημονικό υπεύθυνο της διατριβής, που μου έδωσε την ευκαιρία να ασχοληθώ με ένα τόσο ενδιαφέρον θέμα και συνέβαλε καθοριστικά στην ολοκλήρωση της διατριβής.

Ευχαριστώ επίσης θερμά τα μέλη της τριμελούς επιτροπής, τον καθηγητή

κ. Ιωάννη Στεφανίδη και τον επίκουρο καθηγητή κ. Βασίλειο Τζώρτζη.

Για την πολύτιμη τεχνική υποστήριξη ευχαριστώ τους τεχνολόγους κ. Χρυσούλα Γαλάνη, κ. Μαρία Νέτσικα και κ. Ανέστη Σουμελίδη.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ ΑΔΕΝΑ

Ο προστάτης αδένας είναι αδενομυώδες όργανο που βρίσκεται στην ελάσσονα πύελο, πίσω από την ηβική σύμφυση, μπροστά από τη λήκυθο του απευθυσμένου και κάτω από την ουροδόχο κύστη. Απαντάται αποκλειστικά στους άρρενες, έχει μέγεθος και σχήμα κάστανου, βάρος 18-25 γραμμ., μήκος 3-3,5 εκ., πλάτος 4 εκ. και ύψος 2 εκ. (1).

Εμφανίζει κορυφή, βάση και τέσσερις επιφάνειες, πρόσθια, οπίσθια και δύο πλάγιες. Η κορυφή βρίσκεται προς τα κάτω, έρχεται σε σχέση με την άνω περιτονία του ουρογεννητικού διαφράγματος και συνάπτεται με το ουρογεννητικό τρίγωνο. Η βάση στρέφεται προς τα πάνω, συμφύεται με τον αυχένα της ουροδόχου κύστης και εμφανίζει τρεις εγκάρσιες ζώνες: την πρόσθια που την διαπερνά η ουρήθρα, την οπίσθια που την διαπερνούν οι δυο εκσπερματιστικοί πόροι και τη μέση που αντιστοιχεί στο μέσο λοβό και γειτνιάζει με το κυστικό τρίγωνο. Η οπίσθια επιφάνεια είναι κυρτή και φέρει επιμήκη αύλακα που διαιρεί τον αδένα σε δυο λοβούς, τον αριστερό και δεξιό, χωρίζεται από το ορθό με τις σπερματοδόχες κύστεις, την περιτονία του Denonviller και τα ορογονικά στοιχεία του δουλγασείου χώρου. Η πρόσθια επιφάνεια είναι επίπεδη και στερείται αδενικών στοιχείων. Ο χώρος που σχηματίζεται ανάμεσα στον προστάτη και στην ηβική σύμφυση ονομάζεται προκυστικός ή οπισθοηβικός ή χώρος του Retzius. Στον χώρο αυτών βρίσκονται οι ηβοπροστατικοί σύνδεσμοι και το φλεβικό πλέγμα του Santorini (2).

Ο προστάτης περιβάλλεται από αληθή κάψα, μια λεπτή ινομυώδη επένδυση που περιβάλλει τον αδένα και από ψευδή, ατελή κάψα, που αποτελεί μέρος του σπλαχνικού πετάλου της ενδοπυελικής περιτονίας. Η ψευδής κάψα συνέχεται προς τα κάτω με την άνω περιτονία του ουρογεννητικού διαφράγματος, ενώ προς τα πίσω, αποτελεί τμήμα της ευθυπροστατικής περιτονίας (Denovilliers), η οποία χωρίζει την ουροδόχο κύστη, τις σπερματοδόχους κύστεις και τον προστάτη από το ορθό (3,4).

Αγγειώνεται από κλάδους της κάτω κυστικής, της μέσης και έσω αιμορροϊδικής, καθώς και της έσω αιδοϊκής αρτηρίας. Οι κάτω κυστικές αρτηρίες εκφύονται από το πρόσθιο στέλεχος της έσω λαγόνιας αρτηρίας και διανέμουν κλάδους στον ουρητήρα, τις σπερματοδόχους κύστεις, το σπερματικό πόρο και τον προστάτη. Στον προστάτη εισέρχονται από τις πλάγιες επιφάνειες και ονομάζονται προστατικές αρτηρίες. Διακλαδίζονται σε δύο κλάδους, τον ανιών, που είναι ο κύριος κλάδος του αδένα και τον κατιών (5,6).

Οι φλέβες εκβάλλουν στο πλέγμα του Santorini, που βρίσκεται στον ηβοπροστατικό χώρο και σχηματίζεται από την ένωση των φλεβών του πέους (εν τω βάθη ραχιαία φλέβα του πέους) και του προστάτη. Αυτό με τη σειρά του, εκβάλλει στην υπογάστριο φλέβα (7,8). Επίσης, μέρος του φλεβικού αίματος αποχετεύεται με την αιμορροϊδική φλέβα και με ελεύθερες αναστομώσεις (πλέγμα του Batson) προς τις φλέβες των λαγονίων οστών και των ιερών και οσφυϊκών σπονδύλων (9,10).

Η νεύρωση είναι πλούσια, αποτελούμενη από συμπαθητικές νευρικές απολήξεις που προέρχονται από τα κάτω υπογάστρια και παρασυμπαθητικές που προέρχονται από τα πυελικά σπλαχνικά νεύρα (I2-I4) (11,12).

Η λεμφική αποχέτευση αρχίζει μέσα στον αδένα, γύρω από κάθε αδένιο με ένα πλέγμα λεμφαγγείων. Τα λεμφαγγεία ενώνονται με τα γειτονικά και σχηματίζουν το ενδοπροστατικό λεμφικό δίκτυο. Στο επίπεδο της προστατικής κάψας σχηματίζεται το περιπροστατικό λεμφικό πλέγμα. Οι διάφορες περιοχές του προστάτη αποχετεύουν σε διάφορες ομάδες λεμφοαγγλίων. Το οπίσθιο και άνω τμήμα της οπίσθιας επιφάνειας παροχετεύει στην ομάδα των έξω λαγονίων λεμφοαγγλίων. Το οπίσθιο και κάτω τμήμα της οπίσθιας επιφάνειας εκβάλλει στα λεμφογάγγλια που βρίσκονται στα πλάγια του ακρωτηρίου των μαιευτήρων, το κάτω τμήμα του αδένα παροχετεύει στην ομάδα των υπογαστρίων ενώ το πρόσθιο τμήμα παροχετεύει στην ομάδα των υπογαστρίων που είναι κοντά στο αρχικό τμήμα της έσω λαγονίου αρτηρίας (13,14).

Ανατομικά πρότυπα του αδένα

Το 1902, οι Albarran και Motz (15) περιέγραψαν για πρώτη φορά τους περιουρηθρικούς αδένες, οι οποίοι βρίσκονται ανάμεσα στις ίνες, στο έσω επίμηκες μυϊκό στρώμα της ουρήθρας, μεταξύ του σπερματικού λοφιδίου και του αυχένα της κύστης. Το 1906, ο Home (16) περιγράφει έναν λοβό, που τον ονομάζει μέσο, γιατί βρισκόταν ανάμεσα από τον δεξιό και αριστερό. Το 1912, ο Lowsley (17) περιέγραψε τον προστάτη να αποτελείται από πέντε λοβούς βασιζόμενος σε παρατηρήσεις πάνω σε προστάτες εμβρύων. Το 1948 οι Huggins και Webster (18) περιέγραψαν την ύπαρξη ενός οπίσθιου λοβού. Παρατήρησαν ότι ο λοβός αυτός ατροφούσε μετά τη χορήγηση οιστρογόνων και ότι είναι το σημείο ανάπτυξης του προστατικού καρκίνου. Το 1953, η λεπτομερή μελέτη των προστατικών αδένων και των πόρων τους, οδήγησε τον Gill Vernet να διαχωρίσει τον προστάτη σε τρία τμήματα: το άνω, που σχηματίζεται από αδένες που βρίσκονται γύρω από το εγγύς

τμήμα της ουρήθρας και των οποίων οι εκκριτικοί πόροι εκβάλλουν σε αυτήν κεντρικότερα του προστατικού λοφιδίου, το ουραίο ή κάτω τμήμα, του οποίου τα λοβίδια βρίσκονται κάτω από το προστατικό λοφίδιο και οι πόροι εκβάλλουν στο περιφερικό τμήμα της ουρήθρας και τέλος, ένα μικρό σε όγκο, ενδιάμεσο τμήμα, του οποίου οι εκκριτικοί πόροι εκβάλλουν στα πλάγια των εκσπερματικών πόρων, στο ύψος του σπερματικού λοφιδίου (19). Το 1954, ο Franks (20) υποστήριξε ότι η ύπαρξη των πέντε λοβών όπως περιγράφεται από τον Lowsley ανευρίσκεται μόνο σε εμβρυϊκούς προστάτες. Ο ίδιος περιέγραψε την ύπαρξη ενός εσωτερικού αδένου που περιβάλλει την ουρήθρα και ενός εξωτερικού. Σύμφωνα με τον Franks ο εσωτερικός αδένου είναι το σημείο ανάπτυξης της καλοήθους υπερπλασίας.

Αρχικά το 1968 (21) και κατόπιν το 1978 (22) ο McNeal εισήγαγε μια νέα θεώρηση για την ανατομική του προστάτη. Περιγράφει τον προστάτη να αποτελείται από πέντε διαφορετικές ζώνες οι οποίες φαίνεται να έχουν διαφορετικά μορφολογικά, λειτουργικά και παθολογικά χαρακτηριστικά. Το μοντέλο αυτό όπως επιβεβαιώθηκε αργότερα και από άλλους συγγραφείς είναι σήμερα ευρέως αποδεκτό. Ο McNeal (23) σε αντίθεση με προηγούμενους συγγραφείς, που χρησιμοποιούσαν μόνο εγκάρσιες τομές στο ύψος του σπερματικού λοφιδίου, χρησιμοποίησε οβελιαίες και πλάγιες τομές (στο επίπεδο των εκκριτικών πόρων) καθώς και εγκάρσιες (κατά τον άξονα της εγγύς ουρήθρας) με αποτέλεσμα να κατανοήσει καλύτερα την ανατομική και ιστολογική δομή του προστάτη. Σύμφωνα με το πρότυπο η ουρήθρα παριστά το ανατομικό στοιχείο αναφοράς και διαχωρίζει τον προστάτη σε ένα πρόσθιο ινομυώδες τμήμα και ένα οπίσθιο αδενώδες. Το αδενώδες τμήμα υποδιαιρείται σε τέσσερις ζώνες (24,25).

Η προστατική ουρήθρα λίγο πριν από το σπερματικό λοφίδιο σχηματίζει γωνία 35° περίπου. Με τον τρόπο αυτό, χωρίζεται σε δυο ίσα μέρη, την εγγύς και την άπω, με μήκος 15 mm περίπου έκαστο.

Το αδενώδες τμήμα χωρίζεται: στην μεταβατική ζώνη, που αποτελείται από δυο μικρές συμμετρικές μάζες αδενικού ιστού, στα πλάγια της εγγύς ουρήθρας, που αποτελούν το 5% της αδενικής μάζας. Οι εκκριτικοί πόροι των αδενίων της ζώνης εκβάλλουν στο σπερματικό λοφίδιο πίσω από την εκβολή των εκσπερματιστικών πόρων. Τα αδένια της ζώνης αυτής είναι παρόμοια με της περιφερικής, είναι όμως μικρότερα σε αριθμό και περιβάλλονται από ένα πυκνό ινομυώδες στρώμα. Σύμφωνα με τον McNeal είναι το πιθανότερο σημείο ανάπτυξης της καλοήθους

υπερπλασίας. Το ποσοστό ανάπτυξης αδενοκαρκινώματος στη ζώνη αυτή είναι 10% - 20% .

Η ζώνη των περιουρηθρικών αδένων, αποτελεί τμήμα της μεταβατικής ζώνης, και είναι η μικρότερη από τις περιοχές του προστάτη. Περιβάλλει την εγγύς ουρήθρα, στο εσωτερικό του προπροστατικού σφιγκτήρα. Αποτελείται από ελάχιστα αδένια, λιγότερο από 1% του αδένια, με λεπτούς εκκριτικούς πόρους.

Η κεντρική ζώνη αποτελεί το 25% περίπου του αδένια. Έχει σχήμα πυραμίδας με την βάση να σχηματίζει την βάση του προστάτη ενώ, η κορυφή καταλήγει στο σπερματικό λοφίδιο. Σχηματίζεται από μεγάλους ανισομεγέθεις αδένες που περιβάλλονται από πυκνό στρώμα. Διαπερνάται σε όλο το μήκος της από τους εκσπερματιστικούς πόρους. Οι εκκριτικοί πόροι των αδενίων εκβάλλουν στο σπερματικό λοφίδιο πλάγια από τους εκσπερματιστικούς. Υπολογίζεται πως στην ζώνη αυτή αναπτύσσονται 10% - 15% των προστατικών καρκίνων. Σύμφωνα με τον McNeal η ζώνη αυτή έχει κοινά αρχιτεκτονικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά με τις σπερματοδόχες κύστεις και αυτό πιθανώς να οφείλεται στην κοινή εμβρυϊκή καταγωγή τους από του πόρους του Wolff .

Η περιφερική ζώνη αντιπροσωπεύει το 75% του αδενώδους ιστού. Είναι ένας επίπεδος δίσκος που περιβάλλει σχεδόν σε όλο το μήκος της την κεντρική ζώνη (εκτός από την άνω οπίσθια επιφάνεια). Αποτελείται από μικρούς σφαιρικούς αδένες που περιβάλλονται από χαλαρό ινομυώδες στρώμα, οι εκκριτικοί τους πόροι εκβάλλουν στην περιφερική ουρήθρα. Είναι το σημείο ανάπτυξης του 70% περίπου των προστατικών καρκίνων (26,27).

Η πρόσθια ινομυώδης ζώνη, έχει σχήμα ασπίδας και σχηματίζεται από ένα πυκνό ινομυώδες στρώμα που εκτείνεται στην πρόσθια επιφάνεια του προστάτη. Στον αυχένα της κύστης οι ίνες της ζώνης αυτής διαπλέκονται με τις ίνες του προπροστατικού σφιγκτήρα και του εξωστήρα μυ, ενώ στην κορυφή του προστάτη διαπλέκονται με τις ίνες του γραμμωτού σφιγκτήρα της ουρήθρας. Αποτελεί το ένα τρίτο περίπου της μάζας του προστάτη και δεν διαδραματίζει κανένα ρόλο στη φυσιολογία ή στην παθολογία του προστάτη αδένια.

2. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΙΣΤΟΛΟΓΙΑΣ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ ΑΔΕΝΑ

Ο προστάτης αδένας περιβάλλεται από λεπτή ινώδη κάψα κάτω από την οποία υπάρχει παχιά στιβάδα από λείες μυϊκές ίνες. Από την εσωτερική επιφάνεια αυτής ξεκινούν ινομυώδη διαφραγμάτια που χωρίζουν τον προστάτη σε 30-50 λόβια. Κάθε λόβιο περιλαμβάνει 30-50 σύνθετους σωληνοκυψελοειδείς αδένες που εκβάλλουν στην προστατική μοίρα της ουρήθρας με πολλούς εκφορητικούς πόρους. Οι δύο μεγαλύτεροι πόροι εκβάλλουν στις πλευρές του σπερματικού λοφιδίου, ενώ πολλοί μικρότεροι εκβάλλουν στις παραλοφίδες αύλακες (28).

Οι αδένες διατάσσονται σε τρεις ομόκεντρες ομάδες γύρω από την ουρήθρα: **α.** ομάδα έσω περιουρηθρικών ή βλεννογόνιων **β.** ομάδα έξω περιουρηθρικών ή υποβλεννογόνιων και **γ.** κύριοι αδένες της περιφερικής ζώνης (29).

Το αδενικό στοιχείο αποτελείται από τα εξής είδη κυττάρων: τα εκκριτικά επιθηλιακά κύτταρα, τα βασικά κύτταρα, διάσπαρτα νευροενδοκρινή κύτταρα και μεταβατικό επιθήλιο (30).

Τα εκκριτικά επιθηλιακά κύτταρα αποτελούν τον κύριο τύπο κυττάρων του προστάτη αδένου, η ανάπτυξή τους εξαρτάται από τα ανδρογόνα και παράγουν προστατικό ειδικό αντιγόνο (PSA), όξινη προστατική φωσφατάση (PAP) και άλλα ένζυμα. Η PAP και το PSA παράγονται από τα εκκριτικά κύτταρα όλων των πόρων και αδενοκυψελών, όλων των ζωνών. Το πεψινογόνο II, ο ενεργοποιητής του πλασμινογόνου των ιστών και η λακτοφερίνη παράγονται μόνο από τους πόρους και τις αδενοκυψέλες της κεντρικής ζώνης (31,32,33). Χρώσεις για τις λεκτίνες της βασικής μεμβράνης δείχνουν διαφορετικά αποτελέσματα μεταξύ της κεντρικής και περιφερικής ζώνης (34). Ο ιδιαίτερος βιολογικός ρόλος των κυττάρων της κεντρικής ζώνης ανταποκρίνεται στα ιδιαίτερα μορφολογικά χαρακτηριστικά τους (21,22,35). Συγκριτικά με τις άλλες ζώνες έχουν κυτταρόπλασμα περισσότερο βασίφιλο και κοκκώδες. Τα κυλινδρικά κύτταρα συσσωρεύονται και περιέχουν πυρήνες διογκωμένους, τοποθετημένους σε διαφορετικά επίπεδα, παρέχοντας την εικόνα ψευδοπολύστιβου επιθηλίου. Τα κυτταροπλασματικά όρια προς τον αυλό των αδένων είναι ομαλά με παρουσία μεμονωμένων κατά τόπους κυττάρων να προβάλλουν εντός αυτού. Σε αντίθεση, τα εκκριτικά κύτταρα της περιφερικής ζώνης, της μεταβατικής ζώνης και των περιουρηθρικών αδένων έχουν μικρότερους πυρήνες, τοποθετημένους

σχετικά ομοιόμορφα, στη βάση των κυττάρων. Τα κύτταρα είναι κυλινδρικά με απαλό κυτταρόπλασμα και περισσότερο ομαλά όρια προς τον αυλό (36).

Το μεταβατικό επιθήλιο που επενδύει την προστατική μοίρα της ουρήθρας και επεκτείνεται, σε ποικίλει έκταση, στους κύριους προστατικούς πόρους, διαφέρει από το ουροθήλιο της ουροδόχου κύστης διότι δεν περιλαμβάνει τα επιπολής ομπρελοειδή κύτταρα. Το κυτταρόπλασμα των κυττάρων όλων των στιβάδων είναι λίγο ενώ το επιπολής επιθήλιο είναι μονόστιβο κυλινδρικό, ανάλογο με το εκκριτικό επιθήλιο της περιφερικής ζώνης, θετικό στα αντισώματα PAP και PSA (36, 37).

Τα βασικά κύτταρα είναι μικρά, αποπλατυσμένα κύτταρα, τοποθετημένα παράλληλα στη βασική μεμβράνη (36,38). Ανοσοϊστοχημικά, είναι θετικά στις κερατίνες υψηλού μοριακού βάρους (π.χ. μίγμα κερατινών 34βE12, κερατίνες 5,6) ανοσοχρώση η οποία στην πλειοψηφία των περιπτώσεων είναι αρνητική στο αδενοκαρκίνωμα (39,40). Στην κεντρική ζώνη είναι περισσότερα και οι πυρήνες τους μεγαλύτεροι, συγκριτικά με τις υπόλοιπες ζώνες. Δεν είναι μυοεπιθηλιακά όπως στο μαστό διότι με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο δεν περιέχουν μυϊκά ινίδια (38). Ανακαλύφθηκε ότι έχουν τη δυνατότητα να συμπεριφέρονται σαν πολυδύναμα αρχέγονα κύτταρα τα οποία ωριμάζουν προς εκκριτικά (41,42).

Τα ενδοκρινή-παρακρινή κύτταρα ή κύτταρα του συστήματος APUD (amine precursor uptake and decarboxylation) κατανέμονται διάσπαρτα, ανομοιόμορφα, μεμονωμένα, σε όλες τις ζώνες του προστάτη αδένου. Είναι πλούσια σε κοκκία που περιέχουν σεροτονίνη και ειδική νευρονική ενολάση (43,44). Υποπληθυσμός αυτών των κυττάρων περιέχει ποικιλία πεπτιδικών ορμονών όπως σωματοστατίνη, καλσιτονίνη και μπομπεσίνη (43,45). Είναι τοποθετημένα επάνω στο βασικό στίχο κυττάρων, μεταξύ των εκκριτικών κυττάρων, χωρίς να προβάλλουν στον αυλό και συχνά έχουν δενδριτικές κυτταροπλασματικές προεκβολές. Στο φυσιολογικό προστάτη συνήθως δεν είναι εμφανή μικροσκοπικά εκτός εάν γίνουν ειδικές ανοσοϊστοχημικές χρώσεις (36). Όπως παρόμοια κύτταρα σε άλλα όργανα, περιστασιακά δίνουν γένεση στο μικροκυτταρικό καρκίνωμα (46). Ο ακριβής τους ρόλος δεν είναι εξακριβωμένος ωστόσο, πιθανότατα έχουν παρακρινή δράση, ανταποκρινόμενα σε νευρικά ερεθίσματα.

Οι πόροι των προστατικών αδενίων στο απομακρυσμένο τμήμα τους, επενδύονται από ψηλό κυλινδρικό επιθήλιο με μεγάλη εκκριτική ικανότητα, στο εγγύς τμήμα, αυτό γίνεται προοδευτικά κυβοειδές και τελικά μεταπίπτει σε χαμηλό κυλινδρικό, με μη εξακριβωμένη εκκριτική ικανότητα. Η διαφορά αυτή στη δομή και

λειτουργία του επιθηλίου φαίνεται να οφείλεται στην αλληλεπίδραση με το προστατικό στρώμα μέσω πεπτιδικών αυξητικών παραγόντων (36).

Το στρώμα του προστάτη είναι ινομώδες, με υπεροχή των λείων μυϊκών ινών. Ο συνδετικός ιστός είναι λιγότερος και στην πραγματικότητα διατάσσεται κατά δεσμίδες μεταξύ των λείων μυϊκών ινών, δημιουργώντας το υπόστρωμα που περιέχει τα αγγεία και τα νεύρα (36).

Οι λείες μυϊκές ίνες διατάσσονται ως εξής: ακριβώς κάτω από την ινώδη κάψα υπάρχει μια παχιά στιβάδα η οποία διαμορφώνει ένα έλυτρο για τον προστατικό αδένα. Γύρω από την ουρήθρα υπάρχει μια δεύτερη κυκλοτερής, παχιά στιβάδα, που προς τα επάνω συνεχεται με την εσωτερική στιβάδα του μυϊκού χιτώνα της ουροδόχου κύστης ενώ προς τα κάτω αναμιγνύεται με τις ίνες που περιβάλλουν το μεμβρανώδη χιτώνα της ουρήθρας. Μεταξύ αυτών των στιβάδων, στο υπόλοιπο στρώμα του προστάτη, υπάρχουν διαπλεκόμενες, παχιές δεσμίδες λείων μυϊκών ινών. Στο τμήμα του προστάτη αδένα που βρίσκεται μπροστά από την ουρήθρα ο μυϊκός ιστός είναι ιδιαίτερα παχύς και υπάρχουν λίγα έως καθόλου αδένια. Αντιθέτως, στο τμήμα του προστάτη αδένα που βρίσκεται πίσω από την ουρήθρα υπάρχει μεγάλη απόκλιση στη πυκνότητα του ινομώδους στρώματος, το οποίο είναι πυκνότατο προς τη βάση του οργάνου - κοντά στην ουροδόχο κύστη - και περισσότερο χαλαρό στην κορυφή. Απότομη αλλαγή στη μορφολογία του στρώματος παρατηρείται μεταξύ της κεντρικής και περιφερικής ζώνης καθώς και μεταξύ της περιφερικής και μεταβατικής ζώνης. Το στρώμα στη μεταβατική ζώνη αποτελείται από συμπαγείς δεσμίδες λείων μυϊκών ινών, μορφολογία που έρχεται σε αντίθεση με το παρακείμενο χαλαρό στρώμα της περιφερικής ζώνης (36).

Η αληθής προστατική κάψα καλύπτει το μεγαλύτερο τμήμα της εξωτερικής επιφάνειας του προστάτη. Ωστόσο, η προστατική κάψα δεν μπορεί να θεωρηθεί έως μια απόλυτα καθορισμένη ανατομική δομή παρά μόνο στην εξωτερική της επιφάνεια. Αποτελείται από την εσωτερική στιβάδα λείων μυϊκών ινών διατασσόμενων κυρίως εγκαρσίως και την εξωτερική κολλαγόνων ινών. Η αναλογία, ποσότητά τους και η διάταξή τους εμφανίζουν διακυμάνσεις, από περιοχή σε περιοχή. Οι μυϊκές ίνες της εσωτερικής στιβάδας μεταπίπτουν στις λείες μυϊκές ίνες του στρώματος με αποτέλεσμα να μην υπάρχει σαφής διαχωρισμός τους, μικροσκοπικά ή μακροσκοπικά (47).

Η απόσταση των τελικών αδενοκυψελών από την επιφάνεια του προστάτη ποικίλει, από περιοχή σε περιοχή, ακόμη και στον ίδιο προστάτη. Επιπρόσθετα, η αναλογία και διάταξη των κολλαγόνων ινών είναι ευμετάβλητη εκτός από την επιφανειακή στιβάδα η οποία αποτελεί μια λεπτή συνεχόμενη μεμβράνη που καλύπτει όλον τον προστάτη.

Στην κορυφή υπάρχει απουσία της κάψας στην πρόσθια και προσθιοπλάγια επιφάνεια.

Για την αξιολόγηση της διήθησης της προστατικής κάψας από αδenoκαρκίνωμα, σε παρασκευάσμα ριζικής προστατεκτομής, λόγω της ιδιαιτερότητας της ανατομικής της δομής, δεν υπάρχουν αξιόπιστα κριτήρια που να αφορούν στο βάθος διήθησης. Για το λόγω αυτό προγνωστική σημασία έχει μόνο η πλήρης διάσπαση της κάψας, στοιχείο που πρέπει να αναφέρεται στα παθολογοανατομικά πορίσματα (48,49).

3. ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΠΑΓΚΟΣΜΙΑΣ ΟΡΓΑΝΩΣΗΣ ΥΓΕΙΑΣ (WHO 2004) ΓΙΑ ΤΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ ΑΔΕΝΑ

Τα νεοπλάσματα του προστάτη αδένος σύμφωνα με την κατάταξη της παγκόσμιας οργάνωσης υγείας (WHO) του 2004 (50) ταξινομούνται ως εξής:

Επιθηλιακά

Αδενικά

Αδενοκαρκίνωμα κλασικό (acinar)
Αδενοκαρκίνωμα των μεγάλων πόρων (ductal)

Ουροθηλιακά

Ουροθηλιακό καρκίνωμα

Από πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο

Αδενοπλακώδες καρκίνωμα
Καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο

Από βασικά κύτταρα

Αδένωμα
Καρκίνωμα

Νευροενδοκρινή

Νευροενδοκρινής διαφοροποίηση σε αδενοκαρκίνωμα
Καρκινοειδές
Μικροκυτταρικό καρκίνωμα
Παραγαγγλιώμα
Νευροβλάστωμα

Μεσεγχυματικά

Λειομυοσάρκωμα
Ραβδομυοσάρκωμα
Χονδροσάρκωμα
Αγγειοσάρκωμα
Κακώθης ινώδες ιστοκύττωμα
Κακώθης όγκος των ελύτρων των περιφερικών νεύρων
Αιμαγγείωμα
Χόνδρωμα
Λειομύωμα
Κοκκιοκυτταρικός όγκος
Αιμαγγειοπερικύττωμα
Μονήρης ινώδης όγκος

Αιμοποιητικού

Λεμφώματα
Λευχαιμίες

Σπάνια

Κυσταδένωμα
Νεφροβλάστωμα (Wilms tumour)
Ραβδοειδής όγκος
Όγκοι από γεννητικά κύτταρα
Λεκιθικού ασκού
Σεμίνωμα
Εμβρυϊκό καρκίνωμα και τεράτωμα
Χοριοκαρκίνωμα
Διαυγοκυτταρικό καρκίνωμα
Μελάνωμα

Μεταστατικά

4. ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΚΑΚΟΗΘΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ ΑΔΕΝΑ ΚΑΤΑ TNM 2004

Πρωτοπαθής όγκος

TX : Ο πρωτοπαθής όγκος δεν μπορεί να εκτιμηθεί

T0: Δεν υπάρχει ενδεικτικό σημείο όγκου

T1: Μη ψηλαφητός και μη απεικονιζόμενος όγκος

T1a τυχαίο εύρημα διουρηθρικής, < 5% του εκταμένου ιστού

T1b τυχαίο εύρημα διουρηθρικής, > 5% του εκταμένου ιστού

T1c διαπιστώνεται σε βιοψία λόγω αυξημένου PSA

T2 : Όγκος περιορισμένος στον προστάτη

T2a ο όγκος καταλαμβάνει τον ένα λοβό του προστάτη

T2b ο όγκος καταλαμβάνει και τους δύο λοβούς του προστάτη

T3 : Ο όγκος διασπά την προστατική κάψα

T3a διάσπαση της κάψας (μονόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη)

T3b διήθηση σπερματοδόχων κύστεων

T4 : Ο όγκος διηθεί άλλα όργανα εκτός των σπερματοδόχων κύστεων

T4a διήθηση αυχένα κύστης, έξω σφιγκτήρα, ορθού

T4b διήθηση ανελκτήρα μυός, καθηλωμένος στα πυελικά τοιχώματα

Περιοχικοί λεμφαδένες

NX : Δεν έχει εκτιμηθεί η λεμφαδενική μετάσταση

N0: Δεν υπάρχει λεμφαδενική μετάσταση

N1: Μετάσταση σε ένα λεμφαδένα μέγιστης διαμέτρου 2 εκ.

N2: Μετάσταση σε ένα λεμφαδένα μ. διαμέτρου μεγαλύτερης των 2 εκ. αλλά μικρότερης των 5 εκ., ή διήθηση πολλών λεμφαδένων μ. διαμέτρου όχι μεγαλύτερης των 5 εκ.

N3: Μετάσταση σε λεμφαδένα μεγαλύτερο των 5 εκ.

Μεταστάσεις

MX: Δεν έχει γίνει εκτίμηση για μεταστάσεις

M0: Δεν διαπιστώνονται μεταστάσεις

M1a: Μετάσταση σε μη περιοχικούς λεμφαδένες

M1b: Οστικές μεταστάσεις

M1c : Μετάσταση σε άλλα όργανα (ήπαρ, πνεύμονες κ.λ.π.)

5. ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ ΑΔΕΝΑ (ACINAR)

Ορισμός

Διηθητικό κακόηθες επιθηλιακό νεόπλασμα αποτελούμενο από εκκρινικά κύτταρα (50).

Επιδημιολογία

Το αδενοκαρκίνωμα του προστάτη αδένου είναι ο πρώτος σε συχνότητα καρκίνος στους άνδρες των δυτικών κοινωνιών και ο δεύτερος σε θνησιμότητα καρκίνος μετά τον καρκίνο του πνεύμονα (51,52,53).

Η συχνότητα και θνησιμότητα έχουν αυξηθεί τις τελευταίες 2 δεκαετίες. Η αύξηση της συχνότητας οφείλεται εν μέρει στη πρόωμη διάγνωση λόγω της ενημέρωσης του κοινού για τη νόσο και της χρησιμοποίησης νέων διαγνωστικών μεθόδων όπως η μέτρηση του PSA του ορού και του υπερηχογραφήματος του προστάτη αδένου (54,55,56,57).

Το 16% των ανδρών ηλικίας άνω των 50 ετών στις ΗΠΑ θα εμφανίσει κλινική νόσο, αλλά μόνο το 2,9% θα πεθάνει από αυτή. Τα αντίστοιχα ποσοστά για την Ευρώπη είναι 7% και 1,3%. Συνολικά, το 1% του ανδρικού πληθυσμού παγκοσμίως πεθαίνει από καρκίνο του προστάτη (58).

Υπάρχει γεωγραφική κατανομή στη συχνότητα και θνησιμότητα της νόσου. Η συχνότητα αυτή είναι σαφώς μικρότερη στις Ασιατικές χώρες (0,8 περιπτώσεις ανά 100.000 άνδρες στη Σαγκάη της Κίνας) απ' ό,τι στην Ευρώπη και τις ΗΠΑ (100,2 περιπτώσεις ανά 100.000 στην Καλιφόρνια). Στις Ευρωπαϊκές χώρες, η νόσος είναι λιγότερο συχνή στη Μεσόγειο απ' ό,τι στη Βόρεια Ευρώπη. Μεγάλη διαφορά υπάρχει και στη συχνότητα της νόσου ανάλογα με τη φυλή. Στους Αφροαμερικανούς, για παράδειγμα, ο καρκίνος του προστάτη εμφανίζεται συχνότερα και μάλιστα σε πιο προχωρημένα στάδια απ' ό,τι στους λευκούς, με αποτέλεσμα και η θνητότητα από τη νόσο να είναι μεγαλύτερη. Για το λόγο αυτό, οι μαύροι της Αμερικής αποτελούν ομάδα υψηλού κινδύνου (59,60,61).

Η συχνότητα του λανθάνοντα καρκίνου είναι πολύ υψηλή και αυξάνεται με την ηλικία. Κάθε δεκαετία της ζωής ουσιαστικά διπλασιάζει τη συχνότητα εμφάνισης, από το 30% στους άνδρες των 50 ετών έως το 70% περίπου εκείνων των 80. Οι περιπτώσεις λανθάνοντος καρκινώματος αποτελούν στην πραγματικότητα μια μορφή αβλαβούς καρκινώματος, διαφορετική από την κλινική νόσο (62). Σε υλικό

νεκροτομών το ποσοστό είναι μεγαλύτερο του 80% στην 9^η δεκαετία της ζωής. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι τα καρκινώματα που ανευρίσκονται σε υλικό νεκροτομών ή σε ριζικές κυστεοπροστατεκτομές λόγω καρκινώματος της ουροδόχου κύστης δεν διαφέρουν μορφολογικά από τον κλινικά εκδηλωμένο καρκίνο, απλά είναι μικρού μεγέθους και καλά διαφοροποιημένα γι' αυτό δεν είναι κλινικά σημαντικά.

Η συχνότητα σε υλικά νεκροτομών είναι η ίδια παντού και δεν υπάρχουν γεωγραφικές, εθνικές ή φυλετικές διαφορές. Φαίνεται λοιπόν, ότι η έναρξη της νόσου είναι κοινή αλλά η εξέλιξή του διαφέρει μεταξύ των λαών και επηρεάζεται από διάφορους αιτιολογικούς παράγοντες (58).

Αντίθετα, η συχνότητα του κλινικά εμφανούς προστατικού καρκίνου είναι 30 φορές υψηλότερη στους έγχρωμους άνδρες της Β. Αμερικής από ότι στους Ιάπωνες και 120 φορές υψηλότερη από ότι στους Κινέζους που ζουν στη Σαγκάη (63). Πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι η επίπτωση του προστατικού καρκίνου είναι υψηλή στους Αφρο-Αμερικάνους (188/100.000 το χρόνο), μέση για τους λευκούς Αμερικάνους (139/100.000 το χρόνο) και χαμηλή στους Αμερικάνους Ασιατικής προέλευσης (Ιάπωνες: 39/100.000 το χρόνο, Κινέζοι: 28/100.000 το χρόνο) (64,65). Όσον αφορά την επιβίωση, σε μια μελέτη της Αμερικανικής Αντικαρκινικής Εταιρείας που συνέκρινε την πενταετή επιβίωση μεταξύ λευκών και μαύρων ανάλογα με το στάδιο της νόσου, έδειξε πως οι λευκοί Αμερικάνοι έχουν μεγαλύτερη επιβίωση από ότι οι Αφρο-αμερικάνοι. Η πενταετής επιβίωση των λευκών ήταν 89% ενώ των Αφρο-αμερικάνων 73%. Αναλυτικά, στον εντοπισμένο καρκίνο η επιβίωση των λευκών ήταν 100% ενώ των Αφρο-αμερικάνων 91%, στον τοπικά προχωρημένο 94% έναντι 80% και στον μεταστατικό 31% έναντι 25%. Σε μια παρόμοια μελέτη των Pienta και συν., βρέθηκε ότι μειονέκτημα στην επιβίωση παρουσίαζαν μόνο οι Αφρο-αμερικάνοι ηλικίας κάτω των 70 ετών, μετά την ηλικία αυτή λευκοί και μαύροι παρουσίαζαν την ίδια επιβίωση (66).

Μια μεγάλης σημασίας παρατήρηση, ανάδειξε ότι ενώ οι γηγενείς Ασιάτες έχουν μικρό κίνδυνο ανάπτυξης προστατικού καρκίνου, ο κίνδυνος αυξάνεται σημαντικά σε αυτούς που μεταναστεύουν στη Δύση, παρόλο που παραμένει χαμηλότερος από τους ιθαγενείς κατοίκους (67) και ότι, δεύτερης και τρίτης γενεάς Ασιάτες εγκατεστημένοι στη Δύση παρουσιάζουν αύξηση της συχνότητας εμφάνισης προστατικού καρκίνου (68). Επίσης, φαίνεται πως οι Αφρικανοί που ζουν στην Αφρική έχουν μικρότερη επίπτωση της νόσου από ότι οι μετανάστες στην Αμερική (69). Οι επιδημιολογικές μεταβολές στη συχνότητα εμφάνισης του προστατικού

καρκίνου που παρατηρούνται σε πληθυσμούς μεταναστών συμβαίνουν αρκετά γρήγορα, καταδεικνύοντας περιβαλλοντικούς και διαιτητικούς παράγοντες μάλλον, παρά γενετικούς, ως υπεύθυνους για την πρόκληση και βιολογική αφύπνιση λανθανόντων καρκίνων.

Αιτιολογικοί παράγοντες

Στην αιτιολογία του καρκίνου του προστάτη υπεισέρχονται διάφοροι παράγοντες, όπως η ηλικία και η ορμονική κατάσταση, καθώς και γενετικοί και περιβαλλοντολογικοί παράγοντες που αλληλεπιδρούν μεταξύ τους. Οι διαπιστωμένοι παράγοντες κινδύνου είναι η ηλικία, η φυλή και η κληρονομικότητα. Στους πιθανούς παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνονται οι διατροφικές συνήθειες και η ορμονική κατάσταση του άνδρα, ενώ ορισμένα επαγγέλματα εμπλέκονται δυνητικά με την ανάπτυξη της νόσου.

Όπως προαναφέρθηκε η συχνότητα του καρκίνου του προστάτη αυξάνεται με την ηλικία. Είναι πιθανό, ότι η αναλογική αυτή σχέση οφείλεται στην έκθεση για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα ενός ατόμου στους αιτιολογικούς παράγοντες της νόσου. Το 95% των καρκίνων διαγιγνώσκεται σε άνδρες ηλικίας 45-89 ετών, με μέση ηλικία διάγνωσης τα 72 χρόνια.

Διατροφή πλούσια σε ζωικά λίπη (και μάλιστα κεκορεσμένα) και πτωχή σε φυτικές ίνες ευνοεί την εμφάνιση του καρκίνου, επειδή, ενδεχομένως, αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα της χοληστερόλης για τη σύνθεση των ανδρογόνων. Αντίθετα, η πλούσια σε φυτικές ίνες διατροφή των κατοίκων των Ασιατικών χωρών, η οποία περιέχει περισσότερα φυτοοιστρογόνα που ελαττώνουν τα επίπεδα των ανδρογόνων, δρα ευεργετικά, ελαττώνοντας τον κίνδυνο του καρκίνου (70-74).

Η ελαττωμένη πρόσληψη ολικής θερμιδικής ενέργειας και κεκορεσμένων λιπαρών οξέων (όπως του κόκκινου κρέατος), η αυξημένη κατανάλωση λαχανικών και η πρόσληψη με την τροφή ορισμένων βιταμινών (όπως E και D), μικροθρεπτικών ουσιών και ιχνοστοιχείων (σεληνίου, λυκοπένης, πρωτεϊνών της σόγιας) και πιθανόν ω-6-πολυακόρεστων οξέων (όπως του α-λινολενικού που αποτελεί συστατικό των ιχθυελαίων) έχουν, ενδεχομένως, όλα προστατευτικό ρόλο (75-85).

Ο βιολογικός ρόλος της βιταμίνης Α στη διαφοροποίηση των κυττάρων καθώς και η σχέση της με διάφορους τύπους καρκίνων έχει ευρέως μελετηθεί. Επιδημιολογικές μελέτες δεν κατάφεραν ακόμη να ξεδιαλύνουν τον ρόλο της βιταμίνης Α στην καρκινογένεση του προστάτη. Έτσι, κάποιες αναφέρουν την μείωση του καρκίνου σε αυξημένη πρόσληψη ενώ, άλλες αναφέρουν το αντίθετο. Μια από τις θεωρίες που εξηγεί τα αντικρουόμενα ευρήματα των διαφόρων μελετών είναι ότι η φυτικής προέλευσης βιταμίνη ασκεί προστατευτικό ρόλο ενώ, η ζωικής όχι. Στην Ιαπωνία και σε άλλες χαμηλού κινδύνου περιοχές, η μεγαλύτερη πηγή πρόσληψης της βιταμίνης είναι τα λαχανικά ενώ στις Η.Π.Α. είναι το ζωικό λίπος (86).

Ο πιθανός προστατευτικός ρόλος της βιταμίνης D στην ανάπτυξη του προστατικού καρκίνου βασίστηκε στις παρατηρήσεις ότι η θνησιμότητα από το αδενοκαρκίνωμα του προστάτη είναι αντιστρόφως ανάλογη με την έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία, ότι το ποσοστό αυξάνει με την ηλικία όπου είναι γνωστό πως οι ηλικιωμένοι παρουσιάζουν έλλειμμα βιταμίνης D, και ότι το ποσοστό του καρκίνου είναι επίσης αυξημένο στους μαύρους, όπου γνωρίζουμε ότι έχουν ελαττωμένες συγκεντρώσεις βιταμίνης D στο ορό (205). Ο ρόλος αυτός φαίνεται ότι ενισχύεται και από πειραματικά δεδομένα, τα αποτελέσματα των οποίων ωστόσο, δεν έτυχαν ευρείας αποδοχής (87-90).

Σε επιδημιολογική μελέτη με μεγάλο αριθμό δείγματος, άνδρες που λάμβαναν βιταμίνη E σημείωσαν σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό προστατικού καρκίνου (34%) σε σχέση με τον πληθυσμό που λάμβανε placebo. Τα ευρήματα αυτά συνηγορούν για πιθανή αρνητική συσχέτιση μεταξύ συμπληρωματικής πρόσληψης βιταμίνης E και ανάπτυξης προστατικού καρκινώματος. Μελέτες που συσχετίζουν τη πρόληψη ιχνοστοιχείων (όπως σελήνιο ή κάδμιο) και ανάπτυξης προστατικού καρκινώματος, δεν έδειξαν σταθερή συσχέτιση μεταξύ των δυο παραγόντων (91,92,93).

Είναι γνωστό, ότι ο καρκίνος του προστάτη είναι πολύ σπάνιος στους ευνούχους, γεγονός που μπορεί να αποδοθεί στην έλλειψη ανδρογόνων. Η τεστοστερόνη δρα στην προαγωγική φάση της καρκινογένεσης, η δε απόσυρση των ανδρογόνων προκαλεί μαζική απόπτωση των καρκινικών κυττάρων. Επειδή λοιπόν ο καρκίνος του προστάτη προάγεται από την τεστοστερόνη και επειδή η φυτική διαίτα, από μόνη της, ελαττώνει τα επίπεδα της τεστοστερόνης, ο συνδυασμός της φυλής (οι μαύροι έχουν μεγαλύτερες τιμές τεστοστερόνης από τους λευκούς) και της διαίτας

μπορεί να προβλέψει μέρος του επιδημιολογικού εύρους του καρκίνου του προστάτη (58).

Από πολύ νωρίς είχε διαπιστωθεί ότι υπάρχει οικογενειακή προδιάθεση για τον καρκίνο του προστάτη. Ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου σε πρώτου βαθμού συγγενείς ασθενών είναι διπλάσιος και αυξάνεται ανάλογα με τον αριθμό των προσβεβλημένων ατόμων στην οικογένεια και με την μικρότερη ηλικία εμφάνισης. Οι Issacs και συν. (94), ανέπτυξαν την πληρέστερη θεωρία όσον αφορά τις γενετικές αλλοιώσεις στον καρκίνο του προστάτη. Αναφέρουν, ότι τα εμπλεκόμενα χρωματοσώματα είναι τα 8p, 17p και 16q, η αλλοιωμένη μεθυλίωση του DNA στο χρωμόσωμα 17p, η E-Cadherin, καθώς και τα ογκογονίδια p53 και RB. Οι Smith και συν (95), μελέτησαν το γονιδίωμα οικογενειών, στην Αμερική και Σουηδία, που έπασχαν από καρκίνο και βρήκαν μια μικρή περιοχή στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 1 που πιθανώς να εμπλέκεται στο 1/3 περίπου των νεοπλασιών. Η περιοχή αυτή (1q 24-25) ονομάστηκε HPC1 (Hereditary Prostate Cancer 1).

Επιδημιολογικές μελέτες δεν έχουν διαπιστώσει σταθερή συσχέτιση του καρκίνου του προστάτη με αφροδίσια νοσήματα, με τις σεξουαλικές συνήθειες, με το κάπνισμα ή την απολίνωση των σπερματικών πόρων. Εργαζόμενοι σε βιομηχανίες ελαστικών που εκτίθενται σε υψηλά επίπεδα καδμίου φαίνεται ότι έχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου (58,96,97,98).

ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Συμπτώματα και κλινική εξέταση

Πολλές φορές, ο καρκίνος του προστάτη δεν εμφανίζει συμπτώματα και αποτελεί τυχαίο εύρημα στη δακτυλική εξέταση. Άλλες φορές, η νόσος διαγιγνώσκεται μετά από διορθική βιοψία του αδένα, λόγω αυξημένου PSA, ή σε υλικό προστατεκτομής για καλοήγη υπερπλασία. Είναι όμως δυνατό ο ασθενής να παρουσιάσει κλινική συμπτωματολογία με αποφρακτικού και ερεθιστικού τύπου ενοχλήματα από την ούρηση, παρόμοια με εκείνα της ΚΥΠ. Στις περιπτώσεις αυτές δεν είναι ξεκάθαρο εάν η συμπτωματολογία οφείλεται στον καρκίνο ή στη συνυπάρχουσα καλοήγη υπερπλασία. Πάντως, ο καρκίνος του προστάτη που αναπτύσσεται στην περιφερική ζώνη, πρέπει να αποκτήσει σημαντικό μέγεθος για να προκαλέσει τα προαναφερθέντα συμπτώματα. Σπανιότερα ο καρκίνος του προστάτη μπορεί να εκδηλωθεί με

αιματοουρία, επώδυνη εκσπερμάτιση, αιμοσπερμία ή περινεϊκό άλγος. Τέλος, σε προχωρημένο στάδιο με μεταστάσεις, ο ασθενής μπορεί να προσέλθει με αδυναμία και καταβολή, με οστικά άλγη (κυρίως στη σπονδυλική στήλη, τη λεκάνη και τα άκρα), με παραπληγία από συμπίεση του νωτιαίου μυελού, με παθολογικά κατάγματα, ή ακόμη και με ουραιμία από αμφοτερόπλευρη ουρητηροϋδρονέφρωση, λόγω διήθησης του αυχένα της κύστης και των ουρητήρων (58,99).

Κλινικά σημεία

Αλλαγές του σχήματος, της συμμετρίας και της σύστασης του προστάτη, όπως εκτιμώνται με τη δακτυλική εξέταση σε άνδρες μεγαλύτερους των 50 ετών, πρέπει να δημιουργεί υποψίες ύπαρξης κακοήθειας. Επειδή τα αδενοκαρκινώματα προκαλούν έντονη αντίδραση του στρώματος του αδένου, η νεοπλασματική περιοχή είναι σκληρής σύστασης. Εντοπισμένη σκληρία στη δακτυλική εξέταση έχει 30% πιθανότητα να είναι καρκίνος, αν όμως η σκληρία είναι πιο εκτεταμένη και συνδυάζεται με ασυμμετρία και απώλεια των ορίων του αδένου, τότε η πιθανότητα της νεοπλασίας είναι πολύ υψηλότερη. Το ελάχιστο μέγεθος που πρέπει να έχει μια κακοήθεια ώστε να γίνει αντιληπτή με τη δακτυλική εξέταση είναι 0,2 ml. Η διαφορική διάγνωση μιας ψηλαφητής σκληρίας στον προστάτη πρέπει να γίνει από άλλα νοσήματα που προκαλούν μεταβολές της σύστασης του αδένου, όπως η χρόνια προστατίτιδα, η φυματιώδη προστατίτιδα, η κοκκιωματώδη προστατίτιδα και η λιθίαση του προστάτη (58).

Διαγνωστική προσέγγιση

Η αύξηση του επιπολασμού καθώς και της ετήσιας επίπτωσης του προστατικού καρκίνου, την τελευταία δεκαετία, εν μέρει εξηγούνται από την βελτίωση των δυνατοτήτων έγκαιρης διάγνωσης, με την εισαγωγή στην κλινική πράξη, πέρα της δακτυλικής δια του ορθού εξέτασης (digital rectal examination, DRE), του ειδικού προστατικού αντιγόνου (prostate specific antigen, PSA) και της διορθικής βιοψίας με την βοήθεια των υπερήχων (transrectal ultrasonography, TRUS) (100-107).

Στους ασυμπτωματικούς ασθενείς άνω των 50 ετών (ή άνω των 40 σε αυτούς με οικογενειακό ιστορικό), η ετήσια δακτυλική εξέταση συνιστά την πιο λογική προσέγγιση στον έλεγχο του πληθυσμού. Η χρησιμοποίηση άλλων μεθόδων για το μαζικό έλεγχο ασυμπτωματικού πληθυσμού αποτελεί θέμα διαφωνιών, κυρίως ως προς το υψηλό τους κόστος. Ωστόσο, το PSA έχει γίνει πλέον παγκοσμίως εξέταση ρουτίνας. Οι συμπτωματικοί ασθενείς, δηλαδή αυτοί που προσέρχονται με συμπτώματα από το κατώτερο ουροποιητικό, πρέπει, εκτός από τη δακτυλική, να υποβάλλονται και σε εξέταση PSA, επειδή στη διαφορική διάγνωση τίθεται και ο καρκίνος του προστάτη. Επί θετικών ευρημάτων, ακολουθεί η κατευθυνόμενη με διορθικό υπερηχογράφημα βιοψία προστάτη (58, 100-107).

ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Η μορφολογία του αδενοκαρκινώματος του προστάτη αδένου ποικίλει, από το καλά διαφοροποιημένο χαρακτηριζόμενο από σαφείς αδενικούς σχηματισμούς έως το χαμηλής διαφοροποίησης, που σε ορισμένες περιπτώσεις είναι δύσκολο να ταυτοποιηθεί ως προστατικής προέλευσης. Κοινό χαρακτηριστικό σε όλες τις περιπτώσεις είναι η παρουσία ενός τύπου κυττάρου και η απουσία βασικών κυττάρων.

Η ιστοπαθολογία του και ο διαχωρισμός του από τα φυσιολογικά αδένια στηρίζεται στο συνδυασμό αρχιτεκτονικών, πυρηνικών, κυτταροπλασματικών χαρακτηριστικών καθώς και στοιχείων που παρατηρούνται στον αυλό των αδενίων.

Αρχιτεκτονικά χαρακτηριστικά

Στο αδενοκαρκίνωμα παρατηρούνται αδένια τα οποία έχουν πυκνότερη διάταξη συγκριτικά με τα φυσιολογικά. Τα νεοπλασματικά αδένια διατάσσονται άτακτα. Η παρουσία αδενίων χωρίς αρχιτεκτονική δομή, διαχωριζόμενα ανομοιόμορφα από λείες μυϊκές ίνες είναι ενδεικτικό διηθητικής ανάπτυξης. Επίσης τυπικό χαρακτηριστικό αποτελεί η ανάπτυξη άτυπων μικρών αδενίων μεταξύ φυσιολογικών αδένων. Η παρουσία ηθμοειδών σχηματισμών, η σύντηξη αδενίων και οι υποτυπώδεις αδενικοί σχηματισμοί είναι πρότυπα ανάπτυξης που εύκολα διαφοροδιαγιγνώσκονται από τα φυσιολογικά αδένια.

Η διάταξη των νεοπλασματικών κυττάρων σε νησίδες, δοκίδες καθώς και η ύπαρξη μεμονωμένων νεοπλασματικών κυττάρων παρατηρείται στα χαμηλής διαφοροποίησης αδενοκαρκινώματα (50).

Χαρακτηριστικά των πυρήνων

Στη πλειονότητα των περιπτώσεων υπάρχει διόγκωση των πυρήνων και εμφανή πυρήνια. Υπάρχουν ωστόσο περιπτώσεις αδενοκαρκινώματος που οι πυρήνες είναι διογκωμένοι και υπερχρωματικοί χωρίς εμφανή πυρήνια ή σπανιότερα περιπτώσεις που οι πυρήνες είναι μικροί και βαθυχρωματικοί, χωρίς πυρήνια.

Σε γενικά πλαίσια ακόμη και σε χαμηλής διαφοροποίησης αδενοκαρκινώματα υπάρχει ήπια πυρηνική πολυμορφία ενώ σπανίως, σε περιπτώσεις αδενοκαρκινώματος χαμηλής διαφοροποίησης, παρατηρείται έντονη πυρηνική πολυμορφία. Οι μιτώσεις είναι σπάνιες στα καλά διαφοροποιημένα αδενοκαρκινώματα και συχνές στα χαμηλής διαφοροποίησης (50).

Κυτταροπλασματικά χαρακτηριστικά

Στα καλής διαφοροποίησης αδενοκαρκινώματα τα νεοπλασματικά αδένια έχουν ομαλούς αυλούς και το κυτταρόπλασμα είναι απαλό, ηωσινόφιλο, παρόμοιο με τα φυσιολογικά αδένια. Η παρουσία αμφίφιλου κυτταροπλάσματος είναι στοιχείο συνηγορητικό υπέρ καρκινώματος (50).

Χαρακτηριστικά, στο κυτταρόπλασμα των νεοπλασματικών κυττάρων δεν παρατηρείται λιποφουσκίνη, εύρημα απαντώμενο σε φυσιολογικά αδένια (108).

Στοιχεία που παρατηρούνται στον αυλό των αδενίων

Στοιχείο που παρατηρείται συχνότερα στα καλής διαφοροποίησης καρκινώματα είναι τα κρυσταλλοειδή, τα οποία ωστόσο, δεν είναι παθογνωμονικό εύρημα εφόσον μπορεί να ανεβρεθούν και σε καλοήθεις καταστάσεις συχνότερη από τις οποίες είναι η αδένωση (109,110).

Στοιχείο που συνηγορεί υπέρ αδενοκαρκινώματος αποτελεί επίσης η παρουσία στον αυλό των αδενίων άμορφου ηωσινόφιλου ακυτταρικού εκκρίματος ή η ύπαρξη βασίφιλης βλέννης (111).

Αντιθέτως, τα αμυλοειδή σωματίδια είναι συχνότερα απαντώμενα στα φυσιολογικά αδένια και σπανίως στο αδενοκαρκίνωμα (109).

Μορφολογικά χαρακτηριστικά παθολογικά αδενοκαρκινώματος

Υπάρχουν τρία μορφολογικά χαρακτηριστικά τα οποία δεν έχουν παρατηρηθεί σε φυσιολογικά αδένια παρά μόνο σε αδενοκαρκινώματα.

Αυτά είναι: **α)** η περινευρική διήθηση η οποία είναι διαγνωστική όταν είναι κυκλοτερής, **β)** τα κολλαγονώδη μικροοζία και **γ)** οι σπειραματόμορφοι σχηματισμοί (112).

Χαρακτηριστικά του στρώματος

Στο κλασικό αδενοκαρκίνωμα του προστάτη αδένια δεν παρατηρείται δεσμοπλασία ή μυξοειδής εκφύλιση του στρώματος. Επίσης δεν υπάρχει φλεγμονώδης αντίδραση (50).

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΙ ΥΠΟΤΥΠΟΙ ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ

Οι κάτωθι περιγραφόμενοι ιστολογικοί υπότυποι τυπικά παρατηρούνται σε συνδυασμό με το κλασικό αδενοκαρκίνωμα.

Ωστόσο, σε βιοπτικό υλικό μπορεί να είναι ο μοναδικός ανευρισκόμενος τύπος.

1. Ατροφικός τύπος

Πρόκειται για σπάνιο τύπο, χαρακτηριζόμενο από νεοπλασματικά κύτταρα με ελάχιστο κυτταρόπλασμα, που μιμείται την καλοήγη ατροφία αδενίων. Η διαφορική διάγνωση από την τελευταία γίνεται λόγω της διηθητικής ανάπτυξης μεταξύ φυσιολογικών αδένων, την παρουσία άτυπων πυρήνων με εμφανή πυρήνια καθώς και την συχνή συνύπαρξη μη ατροφικού κλασικού αδενοκαρκινώματος.

Σε αντίθεση, η καλοήγη ατροφία έχει λοβιώδη διάταξη, με την ύπαρξη συνήθως ενός κεντρικά τοποθετημένου διατεταμένου ατροφικού αδένια γύρω από τον οποίο διατάσσονται μικρότερα, συρρέοντα ατροφικά αδένια.

Θα πρέπει επίσης, ο ατροφικός τύπος να διαχωρισθεί από το κλασικό αδενοκαρκίνωμα με ατροφικού τύπου αλλοιώσεις λόγω ορμονοθεραπείας (50,113).

2. Ψευδοϋπερπλαστικός

Ο τύπος αυτός μιμείται τα φυσιολογικά αδένια λόγω της παρουσίας μεγάλων διακλαδιζόμενων αδένων με ενδοαυλικές θηλές. Η διαφορική διάγνωση στηρίζεται στην πυκνή διάταξη των αδένων, στα τυπικά πυρηνικά χαρακτηριστικά των νεοπλασματικών κυττάρων τα οποία δεν παρατηρούνται στα παρακείμενα

φυσιολογικά αδένια καθώς και στην απουσία βασικών κυττάρων, εύρημα που συχνά πρέπει να επιβεβαιωθεί ανοσοϊστοχημικά (50, 114,115).

Αν και μορφολογικά είναι καλά διαφοροποιημένο αδενοκαρκίνωμα, μπορεί να συνοδεύεται από κλασικό αδενοκαρκίνωμα ενδιάμεσου βαθμού κακοήθειας και να εμφανίσει επιθετική βιολογική συμπεριφορά (50).

3. Αδενοκαρκίνωμα με αφρώδες κυτταρόπλασμα

Χαρακτηρίζεται από κύτταρα με άφθονο αφρώδες κυτταρόπλασμα και μικρούς βαθυχρωματικούς πυρήνες. Αν και το κυτταρόπλασμα έχει ξανθωμάτωση όψη δεν περιέχει λιποειδή αλλά κενοτόπια (116).

Στοιχεία που βοηθούν στη διάγνωση αδενοκαρκινώματος είναι η παρουσία αδενίων με πυκνή διάταξη, το διηθητικό πρότυπο ανάπτυξης και η παρουσία ηωσινόφιλου ακυτταρικού εκκρίματος στον αυλό των αδενίων (117). Στις περισσότερες περιπτώσεις συνυπάρχει κλασικό αδενοκαρκίνωμα το οποίο συχνά είναι υψηλού βαθμού κακοήθειας.

Το αδενοκαρκίνωμα με αφρώδες κυτταρόπλασμα φαίνεται πως είναι καλύτερα να κατατάσσεται στα ενδιάμεσου βαθμού κακοήθειας (50).

4. Βλεννώδες αδενοκαρκίνωμα και αδενοκαρκίνωμα από κύτταρα «δίκηνη σφραγιστήρα δακτυλίου»

Είναι σπάνιος τύπος. Βλεννώδες χαρακτηρίζεται το αδενοκαρκίνωμα του προστάτη αδένια όταν τουλάχιστον στο 25% της έκτασης του όγκου παρατηρούνται λίμνες εξοκυττάριας βλέννης μέσα στις οποίες υπάρχουν νεοπλασματικά κύτταρα, συχνά με τη μορφή ηθμοειδών σχηματισμών. Η παρουσία κυττάρων «δίκηνη σφραγιστήρα δακτυλίου», με ενδοκυττάρια βλέννη, είναι σπάνια στο αδενοκαρκίνωμα του προστάτη αδένια σε αντίθεση με το αδενοκαρκίνωμα της ουροδόχου κύστης (50, 118,119). Σε ορισμένα καρκινώματα παρατηρούνται κύτταρα που ομοιάζουν με κύτταρα σφραγιστήρα δακτυλίου στα οποία ωστόσο τα κυτταροπλασματικά κενοτόπια δεν περιέχουν βλέννη (120). Στις περιπτώσεις που πιστοποιείται η ύπαρξη ενδοκυττάριας βλέννης θα πρέπει να αποκλεισθεί η περίπτωση να πρόκειται για αδενοκαρκίνωμα μη προστατικής προέλευσης, Στις περιπτώσεις αυτές απαιτούνται κλινικές πληροφορίες και ο συνδυασμός των μορφολογικών και ανοσοϊστοχημικών ευρημάτων.

Το βλεννώδες αδενοκαρκίνωμα του προστάτη αδένου έχει επιθετική βιολογική συμπεριφορά. Σε μελέτη με τα περισσότερα περιστατικά, 7 από τους 9 ασθενείς απεβίωσαν από τη νόσο, με μέσο όρο ζωής τα 5 έτη. Δεν ανταποκρίνεται στην ορμονοθεραπεία συγκριτικά με το κλασικό αδενοκαρκίνωμα, μεθίσταται στα οστά και συνοδεύεται από υψηλές τιμές PSA ορού (118,119).

5. Από κύτταρα με ογκοκυτταρικούς χαρακτήρες

Σπανίως το αδενοκαρκίνωμα του προστάτη αδένου χαρακτηρίζεται από κύτταρα με άφθονο, κοκκώδες, ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα και πυρήνες στρογγυλούς ή ωοειδείς βαθυχρωματικούς. Τα κύτταρα ανοσοϊστοχημικά είναι έντονα θετικά στο PSA. Με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο η μορφολογία του κυτταροπλάσματος οφείλεται στην παρουσία άφθονων μιτοχονδρίων. Στις περιπτώσεις αυτού του τύπου έχουν αναφερθεί αδενοκαρκινώματα υψηλού βαθμού κακοήθειας κατά Gleason, υψηλό PSA ορού καθώς και μεταστάσεις με την ίδια μορφολογία (121,122).

6. Ομοιάζον με λεμφοεπιθηλίωμα

Πρόκειται για αδιαφοροποίητο καρκίνωμα χαρακτηριζόμενο από νεοπλασματικά κύτταρα διατασσόμενα σε συγκυτιακές ομάδες με συνοδές έντονες λεμφοκυτταρικές φλεγμονώδεις διηθήσεις. Τα νεοπλασματικά κύτταρα ανοσοϊστοχημικά εμφανίζουν έντονη θετικότητα στο PSA.

Μπορεί να συνυπάρχει κλασικό αδενοκαρκίνωμα.

Ο *in situ* υβριδισμός για την ανίχνευση του ιού Epstein-Barr είναι αρνητικός.

Η κλινική σημασία αυτού του τύπου είναι αβέβαιη (50,123).

7. Σαρκωματώδες (καρκινοσάρκωμα)

Υπάρχει διχογνωμία στη βιβλιογραφία όσο αφορά τις έννοιες σαρκωματοειδές καρκίνωμα και καρκινοσάρκωμα. Ορισμένοι θεωρούν πως πρόκειται για διαφορετικές οντότητες ενώ άλλοι τις ενοποιούν. Είναι σπάνιο κακόηθες νεόπλασμα με κακή πρόγνωση. Αποτελείται από διπλό κυτταρικό πληθυσμό: καρκίνωμα και κακόηθες μεσεγχυματικό στοιχείο (124,125). Μπορεί να αποτελεί πρωτοπαθές νεόπλασμα ή να αναπτυχθεί σε δεύτερο χρόνο, σε ασθενή με αδενοκαρκίνωμα που υποβλήθηκε σε ακτινοθεραπεία ή ορμονοθεραπεία (126).

Μακροσκοπικά έχει εικόνα σαρκώματος. Μικροσκοπικά, το επιθηλιακό στοιχείο αποτελείται από αδενοκαρκίνωμα ποικίλου συνδυασμένου βαθμού κακοήθειας κατά

Gleason και το ατρακτοκυτταρικό στοιχείο συνήθως είναι μη ειδικό. Ωστόσο, μπορεί να υπάρχει οστεοσάρκωμα, χονδροσάρκωμα, ραβδομυοσάρκωμα, αγγειοσάρκωμα, λειομυοσάρκωμα, λιποσάρκωμα ή ποικίλου τύπου διαφοροποίηση προς ετερόλογα μεσεγχυματικά στοιχεία. Το σαρκωματοειδές καρκίνωμα πρέπει να διαχωρίζεται από τη σπάνια περίπτωση καρκινώματος με μεταπλαστικά στοιχεία οστού ή χόνδρου στο στρώμα. Ανοσοϊστοχημικά, τα επιθηλιακά στοιχεία είναι θετικά στο PSA και στο μίγμα κερατινών ενώ τα ατρακτοκυτταρικά εμφανίζουν ποικίλη θετικότητα στις κερατίνες και σε μεσεγχυματικούς δείκτες ανάλογα με το στοιχείο που συμμετέχει. Το PSA του ορού συνήθως είναι στα φυσιολογικά πλαίσια ενώ συχνά τη στιγμή της διάγνωσης υπάρχουν λεμφαδενικές και αιματογενείς μεταστάσεις. Το ποσοστό 5ετούς επιβίωσης είναι χαμηλότερο του 40% (50).

Βαθμός διαφοροποίησης κατά την κλίμακα Gleason

Υπάρχουν πολλά συστήματα διαβάθμισης του βαθμού κακοήθειας. Τα κύρια στοιχεία διαφωνίας μεταξύ αυτών είναι αν θα πρέπει να αξιολογείται το αρχιτεκτονικό πρότυπο ανάπτυξης, η κυτταρική ατυπία, ο συνδυασμός των δυο προαναφερθέντων καθώς και αν η διαφοροποίηση θα πρέπει να στηρίζεται στο πρωτεύον πρότυπο ανάπτυξης ή στο χαμηλότερης διαφοροποίησης, ανεξάρτητα από την έκταση που καταλαμβάνει.

Το σύστημα που επικράτησε είναι η διαβάθμιση κατά Gleason που προτάθηκε από τον Donald F. Gleason και που από το 1993 προτείνεται από την παγκόσμια οργάνωση υγείας (WHO) (127).

Η διαβάθμιση κατά Gleason στηρίζεται μόνο στο αρχιτεκτονικό πρότυπο ανάπτυξης και δεν λαμβάνει υπόψη την κυτταρική ατυπία (128,129). Η κυτταρική ατυπία έχει συμπεριληφθεί σε άλλα συστήματα ωστόσο, δεν έχει αποδειχθεί πως έχει ανεξάρτητη προγνωστική σημασία (130).

Στην κλίμακα του Gleason υπάρχουν 5 διαβαθμίσεις - πρότυπα ανάπτυξης και αφορούν το κλασικό αδενοκαρκίνωμα.

Στα πρότυπα 1, 2 και 3 υπάρχει παρουσία αδενικών σχηματισμών σε όλη την έκταση του όγκου και διατήρηση της πολικότητας των κυττάρων. Στο πρότυπο 4 υπάρχει μερική απώλεια της πολικότητας και στο πρότυπο 5 πλήρης απώλεια της πολικότητας και απουσία αδενικών σχηματισμών.

Στο αδενοκαρκίνωμα του προστάτη αδένου συνήθως παρατηρείται έντονη μορφολογική ετερογένεια και συνεπώς περισσότερα του ενός πρότυπα ανάπτυξης. Ο

συνδυασμένος βαθμός κακοήθειας κατά Gleason προκύπτει από πρόσθεση του πρωτεύοντος και δευτερεύοντος προτύπου ανάπτυξης. Εάν υπάρχει μόνο ένα πρότυπο ανάπτυξης τότε αυτό διπλασιάζεται. Σε υλικό ριζικής προστατεκτομής προτείνεται για το άθροισμα του συνδυασμένου βαθμού κακοήθειας να προστίθεται το πρωτεύον και δευτερεύον πρότυπο ανάπτυξης και στην έκθεση να αναφέρεται το τριτεύον πρότυπο ανάπτυξης. Σε βιοπτικό υλικό προτείνεται να προστίθεται το πρωτεύον και το χειρότερο πρότυπο ανάπτυξης έστω και αν αυτό αφορά μικρή εστία.

Ο συνδυασμένος βαθμός κακοήθειας 2 και 3 σπανίως απαντώνται διότι το πρότυπο ανάπτυξης 1 είναι σπάνιο. Επίσης συνδυασμένος βαθμός κακοήθειας 4 είναι σπάνιος διότι το πρότυπο ανάπτυξης 2 συνήθως συνοδεύεται και από πρότυπο 3. Οι συνδυασμένοι βαθμοί κακοήθειας 2 έως 4 προτείνεται να μην αναγράφονται σε βιοπτικό υλικό ενώ μπορεί να παρατηρηθούν σε υλικό διουρηθρικής προστατεκτομής, στη μεταβατική ζώνη του προστάτη αδένου (131,132).

Συνηθέστεροι συνδυασμένοι βαθμοί κακοήθειας είναι οι 6 και 7.

Οι διαφορετικοί υπότυποι προστατικού αδενοκαρκινώματος συνήθως παρατηρούνται σε συνδυασμό με το κλασικό αδενοκαρκίνωμα. Σε περίπτωση που καταλαμβάνουν μικρή έκταση του συνολικού καρκινώματος προτείνεται η διαβάθμιση να γίνεται μόνο για το κλασικό αδενοκαρκίνωμα. Εάν αποτελούν το πρωτεύον στοιχείο οι απόψεις είναι αμφιλεγόμενες ωστόσο επικρατεί η άποψη να αναφέρεται απλώς ο υπότυπος και να μη γίνεται διαβάθμιση κατά Gleason.

Gleason πρότυπο 1

Χαρακτηρίζεται από καλά περιγεγραμμένο όζο αποτελούμενο από αδένια με πυκνή διάταξη που δεν διηθούν το παρακείμενο φυσιολογικό προστατικό παρέγχυμα. Τα αδένια είναι κυρίως μεσαίου μεγέθους, σχετικά ομοιόμορφα.

Το πρότυπο αυτό είναι σπάνιο, συνήθως απαντάται στη μεταβατική ζώνη και όταν υπάρχει καταλαμβάνει μικρό ποσοστό οπότε δεν συμμετέχει στο συνολικό Gleason score.

Gleason πρότυπο 2

Αποτελείται από στρογγυλά ή ωοειδή αδένια με ομαλούς αυλούς. Τα αδένια είναι κυρίως μεσαίου μεγέθους αλλά εμφανίζονται περισσότερο ανισομεγέθη και όχι τόσο ομοιόμορφα όσο στο πρότυπο 1. Σε περιφερική θέση παρατηρείται διηθητική ανάπτυξη.

Το πρότυπο αυτό συνήθως απαντάται στη μεταβατική ζώνη αλλά περιστασιακά και στην περιφερική ζώνη.

Gleason πρότυπο 3

Είναι το συνηθέστερο πρότυπο ανάπτυξης. Τα αδένια έχουν διηθητικό πρότυπο ανάπτυξης και συχνά διηθούν μεταξύ φυσιολογικών αδένων. Τα αδένια ποικίλουν σε μέγεθος, είναι ανομοιόμορφα και ανισομεγέθη. Συνήθως υπάρχουν μικρά αδένια αλλά δεν είναι σπάνια η παρουσία μεγάλων νεοπλασματικών αδένων. Οι αυλοί είναι ανοιχτοί. Το ηθμοειδές πρότυπο είναι σπανιότερο. Τα ηθμοειδή αδένια έχουν ομαλή περιφέρεια και διαχωρίζονται από την υψηλόβαθμη ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία με ηθμοειδές πρότυπο ανάπτυξης λόγω της ύπαρξης βασικών κυττάρων στην τελευταία.

Gleason πρότυπο 4

Παρατηρείται σύντηξη αδενίων, ηθμοειδείς σχηματισμοί ή υποτυπώδεις αδενικοί σχηματισμοί. Στις ομάδες με τη σύντηξη αδενίων δεν παρατηρείται στρώμα μεταξύ αυτών και τα όρια είναι ανώμαλα και διηθητικά. Οι ηθμοειδείς σχηματισμοί είναι συχνότεροι στο πρότυπο 4 και χαρακτηρίζονται από ανώμαλο περίγραμμα.

Το «υπερνεφροειδές» πρότυπο που περιγράφηκε από τον Gleason χαρακτηρίζεται από σύντηξη αδενίων με επιθήλιο διαυγές ή πολύ ασθενώς βαμμένο.

Gleason πρότυπο 5

Υπάρχουν συμπαγείς ομάδες, νησίδες ή μεμονωμένα κύτταρα που διηθούν το στρώμα. Αυλοί διακρίνονται σε σπάνιες θέσεις. Στο κέντρο των συμπαγών ομάδων μπορεί να υπάρχει φαγεσωρικού τύπου νέκρωση.

ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

Ειδικό προστατικό αντιγόνο (PSA)

Αποτελεί χρήσιμο ανοσοϊστοχημική δείκτη προστατικής διαφοροποίησης. Εκφράζεται στο κυτταρόπλασμα των εκκριτικών κυττάρων των φυσιολογικών προστατικών αδένων, σε όλες τις ζώνες του προστάτη αδένου ενώ δεν εκφράζεται στα βασικά κύτταρα, στο επιθήλιο των σπερματοδόχων κύστεων, στους εκσπερματικούς πόρους και στο ουροθήλιο. Εκφράζεται στα περισσότερα αδενοκαρκινώματα, συχνά με ετερογένεια της θετικής έκφρασης από πεδίο σε πεδίο του ίδιου όγκου, ανεξάρτητα από την ιστολογική διαβάθμιση (133,134). Οι περισσότερες μελέτες δείχνουν πως η θετικότητα ελαττώνεται ανάλογα με την αύξηση της ιστολογικής διαβάθμισης κατά Gleason, με συνέπεια ένα μικρό ποσοστό καρκινωμάτων χαμηλής διαφοροποίησης να είναι αρνητικά ή ελάχιστα θετικά στο PSA (135).

Το PSA είναι χρήσιμος ανοσοϊστοχημικός δείκτης στη διαφορική διάγνωση πρωτοπαθούς αδενοκαρκινώματος από μεταστατικά καρκινώματα στον προστάτη. Είναι σημαντικός ανοσοϊστοχημικός δείκτης για το καθορισμό της προστατικής προέλευσης στις περιπτώσεις διερεύνησης μεταστατικού καρκινώματος άγνωστης πρωτοπαθούς εστίας.

Βοηθά επίσης στη διαφορική διάγνωση από καλοήθεις καταστάσεις που μιμούνται το προστατικό καρκίνωμα όπως είναι το επιθήλιο της σπερματοδόχου κύστης / εκσπερματικών πόρων, το νεφρογενές αδένωμα, τα υπολείμματα του μεσονεφρικού πόρου, οι αδένες του Cowper, η κοκκιωματώδης προστατίτιδα και η μαλακοπλακία. Αν και το μονοκλωνικό αντίσωμα είναι αρνητικό στις σπερματοδόχους κύστες με το πολυκλωνικό έχει παρατηρηθεί περιστασιακή θετικότητα (136). Βοηθά επίσης στη διαφορική διάγνωση της ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας από την υπερπλασία βασικών κυττάρων και την μεταβατικού τύπου μεταπλασία.

Η μειονότητα καρκινωμάτων υψηλού βαθμού κακοήθειας είναι αρνητική στο PSA αν και ορισμένα από αυτά εκφράζουν το mRNA PSA. Ορισμένα αδενοκαρκινώματα χάνουν την αντιγονικότητά τους μετά από ανδρογονικό αποκλεισμό ή μετά από ακτινοθεραπεία. Σε αυτές τις περιπτώσεις μπορεί να παρατηρηθεί θετικότητα στο PSMA (ειδικό μεμβρανικό προστατικό αντιγόνο) και στους υποδοχείς ανδρογόνων. Εξωπροστατικοί ιστοί που μπορεί να είναι θετικοί στο PSA είναι ουρηθρικοί και περιουρηθρικοί αδένες ανδρών και γυναικών, κυστική και αδενική κυστίτιδα, αδένες του πρωκτού στους άνδρες, υπολείμματα του ουραχού και τα ουδετερόφιλα

πολυμορφοπύρηνια. Θετική έκφραση έχει επίσης παρατηρηθεί σε ποικίλη έκταση και ένταση και σε νεοπλάσματα ή ογκομορφες αλλοιώσεις μη προστατικής προέλευσης όπως στο αδενοκαρκίνωμα της ουρήθρας και περιουρηθρικών αδένων στις γυναίκες, στο αδενοκαρκίνωμα της ουροδόχου κύστης, στη νόσος Paget του πέους, σε νεοπλάσματα των σιελογόνων αδένων σε άνδρες (πολύμορφο αδένωμα, βλεννοεπιδερμοειδές καρκίνωμα, αδενοκυστικό καρκίνωμα, καρκίνωμα των πόρων), στο καρκίνωμα μαστού, στο ώριμο τεράτωμα και σε ορισμένα νεφρογενή αδενώματα (133,134,137).

Ειδική προστατική όξινη φωσφατάση (PSAP)

Το πολυκλωνικό αντίσωμα είναι περισσότερο ευαίσθητο αλλά λιγότερο ειδικό σε σχέση με το μονοκλωνικό. Το PSA και PSAP έχουν παρόμοια διαγνωστική χρησιμότητα (133,137). Ένα μικρό ποσοστό αδενοκαρκινωμάτων του προστάτη αδένου είναι θετικά μόνο σε ένα από τους δύο δείκτες. Συνήθως το PSAP χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις που υπάρχει υπόνοια πως πρόκειται για αδενοκαρκίνωμα του προστάτη αδένου αλλά το PSA είναι αρνητικό.

Εξωπροστατικοί ιστοί που εκφράζουν το PSAP είναι τα νησίδια του παγκρέατος, τα ηπατοκύτταρα, τα τοιχωματικά κύτταρα του στομάχου, ορισμένα επιθηλιακά κύτταρα των ουροφόρων σωληναρίων και τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηνια.

Νεοπλάσματα εξωπροστατικής προέλευσης που μπορεί να είναι θετικά στο PSAP είναι ορισμένοι νευροενδοκρινείς όγκοι όπως όγκοι των νησιδίων του παγκρέατος και καρκινοειδή του γαστρεντερικού, το καρκίνωμα του μαστού, το αδενοκαρκίνωμα της ουροδόχου κύστης, το κλοακογενές καρκίνωμα του πρωκτού, τα νεοπλάσματα των σιελογόνων αδένων στους άνδρες και το ώριμο τεράτωμα (133,137).

Υψηλού μοριακού βάρους κερατίνες 34βE12 (κυτοκερατίνες-903)

Τα εκκριτικά κύτταρα καθώς και τα βασικά κύτταρα των προστατικών αδένων εμφανίζουν θετικότητα σε μεγάλο εύρος αντισωμάτων για τις κερατίνες χαμηλού μοριακού βάρους. Ωστόσο, μόνο τα βασικά κύτταρα είναι θετικά στις κερατίνες υψηλού μοριακού βάρους (39).

Το μίγμα κερατινών υψηλού μοριακού βάρους, κλώνος 34βE12, αναγνωρίζει κερατίνες 57 και 66 kilodalton της επιδερμίδας (stratum corneum) με αριθμούς Moll 1, 5, 10 και 14. Χρησιμοποιείται ευρέως ως ανοσοϊστοχημικός δείκτης των βασικών κυττάρων σε τομές κύβων παραφίνης (39,50,138,139,140).

Το αντίσωμα εμφανίζει θετικότητα στο πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο, στο ουροθήλιο, βρογχικό επιθήλιο, θύμο, ορισμένα επιθήλια του εντέρου και πόρων (όπως στο μαστό, πάγκρεας, χοληδόχο πόρο, σιελογόνους αδένες, ιδρωτοποιοί αδένες, αθροιστικοί πόροι του νεφρού) καθώς και στο μεσοθήλιο.

Επίσης ως δείκτης για τα βασικά κύτταρα έχει χρησιμοποιηθεί το μονοκλωνικό αντίσωμα για τις κερατίνες 5 και 6.

Στο διηθητικό αδενοκαρκίνωμα του προστάτη αδένος απουσιάζουν τα βασικά κύτταρα. Η πιστοποίηση απουσίας των βασικών κυττάρων με ανοσοϊστοχημικούς δείκτες κρίνεται συχνά απαραίτητη στην καθημερινή πράξη διότι βοηθά στη διαφορική διάγνωση του αδενοκαρκινώματος από αλλοιώσεις που το μιμούνται όπως είναι η άτυπη αδένωση, η σκληρυντική αδένωση, τα ατροφικά αδένια, η μετατροφική υπερπλασία και η ατυπία μετά από ακτινοβολία.

Η αξιολόγηση της έκφρασης του αντισώματος πρέπει να γίνεται πάντοτε σε συνδυασμό με τα μορφολογικά ευρήματα εφόσον η απουσία βασικών κυττάρων ως μεμονωμένο εύρημα δεν θέτει διάγνωση αδενοκαρκινώματος. Σε μικρές ομάδες φυσιολογικών μικρών αδενίων έχει παρατηρηθεί διακεκομμένος στίχος ή απουσία βασικών κυττάρων. Σπανίως μεμονωμένα νεοπλασματικά κύτταρα σε αδενοκαρκίνωμα του προστάτη μπορεί να είναι θετικά στις κερατίνες 34βΕ12. (50,137).

p63

Πρόκειται για πυρηνική πρωτεΐνη που κωδικοποιείται από γονίδιο που εδράζεται στο χρωμόσωμα 3q27-29 και είναι ομόλογη του p53. Ρυθμίζει την ανάπτυξη του επιθηλίου στο δέρμα, τον τράχηλο, το μαστό και το ουροθήλιο. Ειδικοί ισότοποι εκφράζονται στα βασικά κύτταρα του προστάτη και του βρόγχου, στα εφεδρικά κύτταρα του ενδοτραχήλου και των παγκρεατικών πόρων, στα μυοεπιθηλιακά κύτταρα του μαστού, των σιελογόνων αδένων και των αποκρινών / εκκρινών αδένων του δέρματος καθώς και στο ουροθήλιο και το πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο (141). Το p63 στον προστάτη έχει παρόμοια εφαρμογή με αυτή των κερατινών υψηλού μοριακού βάρους (138). Πλεονεκτεί έναντι αυτών διότι βάφει ορισμένα βασικά κύτταρα που είναι αρνητικά στις κερατίνες 34βΕ12. Επηρεάζεται λιγότερο από τις θερμικού τύπου αλλοιώσεις και ως χρώση εμφανίζει λιγότερο ψευδώς θετικό υπόστρωμα (50).

a-Methyl-CoA racemase (AMACR)

Πρόκειται για πολυκλωνικό και μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της κυτταροπλασματικής πρωτεΐνης α-Methylacyl-coenzyme A (CoA) racemase (AMACR, P504S) (142,143,144). Το mRNA της πρωτεΐνης βρέθηκε ότι υπερεκφράζεται στο αδενοκαρκίνωμα του προστάτη αδένου (143,144). Σε ανοσοϊστοχημικές μελέτες βρέθηκε πως ποσοστό 80% των αδενοκαρκινωμάτων έδειξαν θετικότητα (145). Το αδενοκαρκίνωμα με αφρώδες κυτταρόπλασμα, το ατροφικού τύπου, το ψευδοϋπερπλαστικό καθώς και το κλασικό αδενοκαρκίνωμα μετά από θεραπεία εμφανίζουν ελαττωμένη θετικότητα (146). Το AMACR δεν είναι ειδικό για το καρκίνωμα του προστάτη αδένου. Θετικότητα παρατηρήθηκε στην οζώδη υπερπλασία (12%), στα ατροφικά αδένια, στην υψηλόβαθμη ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (>90%) και στην άτυπη αδένωση (17,5%) (144,145).

Η αξιολόγηση της χρώσης πάντα πρέπει να αξιολογείται σε συνδυασμό με τα μορφολογικά ευρήματα στην Η/Ε καθώς την ανοσοϊστοχημική έκφραση ενός δείκτη για τα βασικά κύτταρα.

Θετικότητα στο αντίσωμα έχει παρατηρηθεί σε εξωπροστατικής προέλευσης καρκινώματα όπως είναι το ουροθηλιακό καρκίνωμα και το αδενοκαρκίνωμα του παχέος εντέρου (50).

Υποδοχείς ανδρογόνων (AR)

Πρόκειται για σύμπλεγμα πρωτεϊνών που δεσμεύουν τα ανδρογόνα, με πυρηνική εντόπιση στα εκκριτικά, βασικά κύτταρα καθώς και κύτταρα του στρώματος του προστάτη αδένου.

Η ενεργοποιημένη πρωτεΐνη δρα ως μεταγραφικός παράγοντας και μεσολαβεί στην πραγματοποίηση κυτταρικών ενεργειών που σχετίζονται με τα ανδρογόνα. Υπάρχει μονοκλωνικό και πολυκλωνικό αντίσωμα για τομές κύβων παραφίνης. Η πυρηνική θετικότητα δεν διαχωρίζει την ενεργοποιημένη από την μη ενεργοποιημένη πρωτεΐνη.

Θετικότητα έχει επίσης καταδειχθεί σε ποσοστό 42,5% υψηλόβαθμης ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας. Τα περισσότερα διηθητικά αδενοκαρκινώματα του προστάτη αδένου είναι θετικά.

Σε μια μελέτη βρέθηκε πως σε ποσοστό 85% των καρκινωμάτων στα οποία δεν είχε προηγηθεί θεραπεία υπήρχε θετικότητα, σε ποσοστό μεγαλύτερο του 50% των

νεοπλασματικών κυττάρων. Η ετερογένεια της θετικότητας αυξανόταν ανάλογα με την αύξηση του ιστολογικού βαθμού κακοήθειας και του παθολογοανατομικού σταδίου. Σε ορισμένες μελέτες αναφέρεται ελάττωση ή απώλεια θετικότητας στα ορμονοανεξάρτητα αδενοκαρκινώματα, στοιχείο που υποδεικνύει πως ένας μηχανισμός ανθεκτικότητας στην ορμονοθεραπεία μπορεί να είναι η απώλεια των υποδοχέων ανδρογόνων. Ωστόσο, αρνητικότητα στο αντίσωμα μπορεί να παρατηρηθεί και σε ορμονοευαίσθητους καρκίνους οπότε η ανοσοϊστοχημική έκφραση του αντισώματος δεν μπορεί να διαχωρίζει τους ορμονοευαίσθητους από τους ορμονοανθεκτικούς καρκίνους (50,147,148).

ΜΟΡΙΑΚΕΣ / ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΑΛΛΑΓΕΣ

Οικογενείς περιπτώσεις

Παρατηρήσεις που έγιναν τη δεκαετία του 1950 από τους Morganί και συν. αναφέρουν την αυξημένη προσβολή από καρκίνο του προστάτη σε μέλη της ίδιας οικογένειας. Στοιχεία που ενισχύουν αυτή την άποψη είναι η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης προστατικού καρκίνου σε δίδυμα μονοωοζυγωτικά σε σχέση με τα διζυγωτικά, όπως αναφέρεται σε μελέτη από τη Σουηδία, Δανία και Φιλανδία. Όταν ένας συγγενής πρώτου βαθμού έχει αναπτύξει τη νόσο, ο κίνδυνος εμφάνισης διπλασιάζεται, εάν οι συγγενείς είναι δυο, τότε η πιθανότητα εμφάνισης πενταπλασιάζεται και τέλος, εάν είναι τρεις, η πιθανότητα ανάπτυξης είναι 97%. Πρόσφατα, οι Issacs και συν. (99), ανέπτυξαν την πληρέστερη θεωρία όσον αφορά τις γενετικές αλλοιώσεις στον καρκίνο του προστάτη. Αναφέρουν, ότι τα εμπλεκόμενα χρωμοσώματα είναι τα 8p, 17p και 16q, η αλλοιωμένη μεθυλίωση του DNA στο χρωμόσωμα 17p, η E-Cadherin, καθώς και τα ογκογονίδια p53 και RB. Οι Smith και συν (100), μελέτησαν το γονιδίωμα οικογενειών, στην Αμερική και Σουηδία, που έπασχαν από καρκίνο και βρήκαν μια μικρή περιοχή στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 1 που πιθανώς να εμπλέκεται στο 1/3 περίπου των νεοπλασιών. Η περιοχή αυτή (1q 24-25) ονομάστηκε HPC1 (Hereditary Prostate Cancer 1).

Σποραδικές περιπτώσεις

Οι συχνότερες χρωμοσωμικές αλλαγές που παρατηρούνται στο καρκίνωμα του προστάτη αδένου είναι οι απώλειες στα χρωμοσώματα 1p, 6q, 8p, 10q, 13q, 16q και 18q καθώς και οι απόκτηση γενετικού υλικού στα χρωμοσώματα 1q, 2p, 7, 8q, 18q

και Xq (149, 150, 151). Πολυάριθμα γονίδια εμπλέκονται στην εξέλιξη του καρκινώματος.

Αλλοιώσεις στη μεθυλίωση του DNA, όπως η υπερμεθυλίωση μιας περιοχής του χρωμοσώματος 17p που οδηγεί σε απενεργοποίηση του αντίστοιχου ογκοκατασταλτικού γονιδίου ή η απώλεια του γονιδίου GSTP 1 (glutathione s-transferase p 1) φαίνεται να αποτελούν πρώιμες βλάβες στην καρκινογένεση (152,153).

Το ομοιωτικό γονίδιο NKX3.1 (NK3 transcription factor homolog A) που εδράζεται στο χρωμόσωμα 8p21 επίσης εμπλέκεται στη καρκινογένεση του προστάτη. Σε πρόσφατη μελέτη φαίνεται πως ελαττωμένη έκφρασή του σχετίζεται με την εξέλιξη του προστατικού καρκινώματος (154, 155).

Το PTEN (phosphatase and tensin homolog) κωδικοποιεί τη φωσφατάση που δρα έναντι πρωτεϊνών και λιπιδίων. Εμφανίζει συχνά αλλοιώσεις στον προστατικό καρκίνο. Πιστεύεται πως το PTEN ρυθμίζει το μονοπάτι της φωσφατιδιλινοσιτόλης 3'-κινάση/πρωτεϊνική κινάση B (PI3/Akt) οπότε σε περιπτώσεις μεταλλάξεων ή άλλων γενετικών αλλαγών προκαλείται ανάπτυξη αδενοκαρκινώματος (156,157). Οι μεταλλάξεις είναι σπανιότερες απ' ότι αρχικά πιστευόταν ενώ ελαττωμένη δράση του PTEN προκύπτει και από απώλεια του ενός αλληλίου (158).

Ποικίλα επίσης άλλα γονίδια σχετίζονται με την καρκινογένεση όπως το p27 και η E-cadherin. Μεταλλάξεις του p53 συμβαίνουν σε προχωρημένα στάδια της νόσου και σε μεταστατική νόσο (159,160,161,162).

Άλλη συχνή γενετική αλλαγή είναι η βράχυνση των τελομερών η οποία γενικότερα οδηγεί σε γενετική αστάθεια (163).

Τελευταία σε πολυάριθμες μελέτες επιχειρείται η ανεύρεση των γονιδιακών αλλοιώσεων που χαρακτηρίζουν τον προστατικό καρκίνο. Μεταξύ αυτών ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα AMACR, hepsin, KLF6 (Kruppel-like factor 6/COPEB) και EZH2 (Enhancer of zeste homolog 2).

Το AMACR (alpha-methylacyl-CoA racemase) είναι ένζυμο που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη βιοσύνθεση των χολικών οξέων και στη β-οξειδωση της αλυσίδας των λιπαρών οξέων. Η έκφραση της πρωτεΐνης AMACR είναι απορρυθμισμένη στον προστατικό καρκίνο (142,143,144).

Η hepsin υπερεκφράζεται σε εντοπισμένα ή μεταστατικά καρκινώματα συγκριτικά με καλοήγησ αλλοιώσεις ή τον φυσιολογικό προστατικό ιστό. Επίσης αυξημένη ανοσοϊστοχημική έκφραση έχει παρατηρηθεί και στην ενδοεπιθηλιακή

προστατική νεοπλασία, γεγονός που δείχνει πως η απορύθμιση της *hepsin* συμβαίνει στα αρχικά στάδια της καρκινογένεσης (164).

Ο *KLF6* (Kruppel-like παράγοντας 6) είναι μεταγραφικός παράγοντας του ψευδαργυρικού δακτυλίου και είναι μεταλλαγμένος σε υποομάδα ασθενών με προστατικό καρκίνο (165).

Ο *EZH2* (Enhancer of zeste homolog 2), μέλος της οικογένειας των «polycomb» γονιδίων, είναι μεταγραφικός υποδοχέας με ενεργό ρόλο στην εμβρυογένεση. Όπως τεκμηριώθηκε με τις μεθόδους cDNA και ανάλυση TMA, υπερεκφράζεται στις επιθετικές μορφές καρκίνου, όπως στον μεταστατικό ορμονοάντοχο ή στην τοπική νόσο με υψηλό κίνδυνο βιοχημικής υποτροπής μετά από ριζική προστατεκτομή (166).

Οι υποδοχείς ανδρογόνων παίζουν κρίσιμο ρόλο στην ανάπτυξη του προστατικού καρκινώματος. Είναι γνωστό από δεκαετίες ότι η αναστολή της παραγωγής των ανδρογόνων οδηγεί σε γρήγορη μείωση της ανάπτυξης του αδενοκαρκινώματος, με σημαντική κλινική απάντηση. Ωστόσο, αυτή η απάντηση διαρκεί περιορισμένο χρονικό διάστημα διότι στη συνέχεια το αδενοκαρκίνωμα καθίσταται ορμονοάντοχο. Πολυάριθμες μεταλλάξεις έχουν καταγραφεί στο γονίδιο του υποδοχέα των ανδρογόνων (167,168,169).

ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Το κολέγιο των Αμερικανών παθολογοανατόμων (CAP) προτείνει την κατάταξη των προγνωστικών δεικτών σε τρεις κατηγορίες:

Κατηγορία 1: παράγοντες με σημαντική προγνωστική σημασία, που κατευθύνουν την παρακολούθηση των ασθενών και τις θεραπευτικές παρεμβάσεις. Εδώ υπάγονται η τιμή του PSA, η ιστολογική διαφοροποίηση (Gleason score), το στάδιο κατά TNM και η διήθηση ή μη των ορίων εκτομής.

Κατηγορία 2: παράγοντες που έχουν μελετηθεί βιολογικά και κλινικά αλλά η προγνωστική τους σημασία αναμένεται να τεκμηριωθεί μελλοντικά.

Περιλαμβάνονται ο συνολικός όγκος του καρκινώματος, ο ιστολογικός υπότυπος και η πλοειδία του DNA.

Κατηγορία 3: όλοι οι παράγοντες που δεν έχουν επαρκώς μελετηθεί.

Περιλαμβάνονται η περινευρική διήθηση, η νευροενδοκρινής διαφοροποίηση, μικροαγγειακή πυκνότητα, πυρηνικοί χαρακτήρες (άλλοι από την πλοειδία), δείκτες πολλαπλασιασμού και μοριακοί δείκτες όπως ογκογονίδια και κατασταλτικά γονίδια.

PSA του ορού

Η τιμή του PSA του ορού αποτελεί τον παράγοντα κλειδί τόσο στη διάγνωση όσο και στην παρακολούθηση των ασθενών με προστατικό καρκίνο (170). Η τιμή του τη στιγμή της διάγνωσης είναι σημαντικός δείκτης που κατατάσσει του ασθενείς σε ομάδες με διαφορετική προγνωστική σημασία (171). Σύμφωνα με πρόσφατες αναφορές, προγνωστική σημασία έχουν οι υψηλές τιμές του PSA διότι σχετίζονται σημαντικά με τον συνολικό όγκο του καρκινώματος και προδικάζουν δυσμενή πορεία (172). Τα τελευταία ωστόσο χρόνια είναι συχνή η ομάδα ασθενών, με μέτρια αύξηση του PSA, με τιμές που κυμαίνονται από 2 έως 9 ng/ml, τιμές που παρατηρούνται και σε καλοήθους παθήσεις του προστάτη αδένου όπως η υπερπλασία. Σε αυτή την ομάδα δεν βρέθηκε συσχέτιση της τιμής του PSA με τον συνολικό όγκο του καρκινώματος, την ιστολογική διαφοροποίηση και την συνολική πρόγνωση (172). Πάντως, μετά από τις θεραπευτικές παρεμβάσεις η τιμή του PSA του ορού είναι ο δείκτης παρακολούθησης, απαραίτητος για τον έλεγχο υποτροπής της νόσου.

Στάδιο 1a και 1b.

Ο κίνδυνος εξέλιξης της νόσου στην 4ετία, σε ασθενείς σταδίου T1a είναι χαμηλός (2%). Ωστόσο, το 16-25% των ασθενών αυτού του σταδίου που δεν υποβλήθηκαν σε θεραπεία παρουσίασαν κλινική εξέλιξη στα επόμενα 8 με 10 έτη παρακολούθησης. Οι όγκοι σταδίου T1b εμφανίζουν περισσότερη ετερογένεια όσον αφορά στη διαφοροποίηση, εντόπιση και έκταση του νεοπλασματος, συγκριτικά με τους όγκους σταδίου T2. Οι όγκοι σταδίου T1b συνήθως είναι καλύτερης διαφοροποίησης και εντοπιζόμενοι στη μεταβατική ζώνη συγκριτικά με τους ψηλαφητούς όγκους. Επίσης επειδή εντοπίζονται κεντρικά μπορεί να καταλάβουν μεγάλη έκταση πριν επεκταθούν εξωπροστατικά ενώ οι όγκοι σταδίου T2 εντοπίζονται περιφερικά και εύκολα επεκτείνονται εξωπροστατικά ακόμη και αν το καρκίνωμα καταλαμβάνει μικρή έκταση (27, 173,174,175).

Στάδιο 2

Οι περισσότεροι προγνωστικοί δείκτες για τα καρκινώματα αυτού του σταδίου προκύπτουν από τη προσεκτική παθολογοανατομική εκτίμηση του παρασκευάσματος ριζικής προστατεκτομής.

Παθολογοανατομική εκτίμηση: είναι σημαντική διότι θα δώσει όλες τις απαραίτητες πληροφορίες για τη διαφοροποίηση και τη σταδιοποίηση. Το παρασκεύασμα της ριζικής προστατεκτομής βάφεται εξωτερικά σε όλη την έκταση με χρωστική ώστε να μπορούν να εκτιμηθούν τα όρια εκτομής. Η κορυφή και η βάση διαχωρίζονται και λαμβάνονται τομές παράλληλες προς την ουρήθρα. Η νεότερη οδηγία είναι να λαμβάνεται όλος ο προστάτης προς ιστοπαθολογική εξέταση αλλά μόνο το 12% των παθολογοανατόμων ακολουθεί αυτή την οδηγία λόγω του υψηλού κόστους και της έλλειψης χρόνου, με αποτέλεσμα να θυσιάζεται η ευαισθησία αναγνώρισης της εξωπροστατικής επέκτασης ή των θετικών ορίων εκτομής (131, 176, 177,178).

Ιστολογική διαφοροποίηση (Gleason)

Πολυάριθμες μελέτες επιβεβαιώνουν ότι η διαβάθμιση κατά Gleason αποτελεί ισχυρό προγνωστικό δείκτη τόσο όσον αφορά στην πρόγνωση της φυσικής πορείας της νόσου όσο και στη πιθανότητα υποτροπής μετά από ριζική προστατεκτομή ή ακτινοθεραπεία. Το Gleason score 2 έως 4 συμπεριφέρεται με παρόμοιο τρόπο και πρέπει να αποτελεί ενιαία προγνωστική ομάδα. Για τον ίδιο λόγο ομαδοποιείται και το Gleason score 8 έως 10. Το Gleason score 7 αποτελεί ξεχωριστή οντότητα με πρόγνωση ενδιάμεση μεταξύ των Gleason score 5-6 και 8-10. Ωστόσο, το Gleason score 7 στο οποίο έχει πρωτεύον στοιχείο 4 έχει χειρότερη πρόγνωση από αυτό που έχει πρωτεύον στοιχείο 3.

Εξωπροστατική επέκταση

Ως εξωπροστατική επέκταση ορίζεται η επέκταση του αδενοκαρκινώματος στους περιπροστατικούς ιστούς. Ο προστάτης αδένας δεν έχει σαφή κάψα αν και οπισθοπλάγια υπάρχει στιβάδα ινώδους ιστού που διαχωρίζει τον προστάτη από τους γύρω ιστούς. Στη κορυφή και στις υπόλοιπες θέσεις του οργάνου δεν υπάρχει σαφής διαχωρισμός από τους γύρω ιστούς. Όταν το καρκίνωμα εκτείνεται εξωπροστατικά συνήθως συνοδεύεται από δεσμοπλαστικό στρώμα.

Μελέτες δείχνουν πως έχει προγνωστική σημασία ο διαχωρισμός της εξωπροστατικής επέκτασης σε εστιακή και μη εστιακή (50,179).

Διήθηση σπερματοδόχων κύστεων

Σε πολυάριθμες μελέτες η διήθηση των σπερματοδόχων κύστεων είναι σημαντικός παράγοντας. Οι Ohori και συν. έχουν περιγράψει τρεις μηχανισμούς

διήθησης: 1) επέκταση μέσω των εκσπερματικών πόρων. 2) επέκταση από τη βάση του προστάτη αδένος χωρίς να υπάρχει άλλο στοιχείο εξωπροστατικής επέκτασης ή μέσω του λιπώδους ιστού που βρίσκεται γύρω από τον προστάτη και τις σπερματοδόχες κύστεις. 3) ως ανεξάρτητη εστία καρκινώματος που δεν συνδέεται με το καρκίνωμα που εντοπίζεται στον προστάτη αδένος.

Σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις όταν υπάρχει διήθηση των σπερματοδόχων κύστεων συνυπάρχει εξωπροστατική επέκταση. Σε λίγες ωστόσο, περιπτώσεις ενώ υπάρχει διήθηση των σπερματοδόχων κύστεων δεν ανευρίσκεται εξωπροστατική επέκταση. Η διήθηση σε αυτές τις περιπτώσεις είναι μικρής έκτασης ή εστιακή σε ενδοπροστατικό τμήμα της σπερματοδόχου. Αυτοί οι ασθενείς φαίνεται πως έχουν καλή πρόγνωση παρόμοια με αυτή των ασθενών χωρίς διήθηση των σπερματοδόχων, γεγονός που οδήγησε ορισμένους ειδικούς να αμφισβητούν την χρησιμότητα αναφοράς της διήθησης της σπερματοδόχου όταν δεν τεκμηριώνεται συνυπάρχουσα εξωπροστατική επέκταση (180,181).

Λεμφαδενικές μεταστάσεις

Οι μεταστάσεις τους πυελικούς λεμφαδένες σχετίζεται με φτωχή πρόγνωση. Το ποσοστό ωστόσο, λεμφαδενικών μεταστάσεων έχει ελαττωθεί και περιορίζεται στο 1%-2%. Η μείωση αυτή οφείλεται αφενός στην ευρεία χρήση του PSA αφετέρου στην προσεκτική επιλογή ασθενών που θα οδηγηθούν σε ριζική προστατεκτομή. Ειδικές τεχνικές που μπορούν να ακολουθηθούν για τη διαπίστωση μεταστάσεων είναι η ανοσοϊστοχημεία, η RT-PCR για το PSA αλλά αυτές δεν γίνονται πάντα στην καθημερινή πράξη. Διάφορες προγνωστικές παράμετροι που έχουν προταθεί είναι η αξιολόγηση της διαφοροποίησης κατά Gleason στη μετάσταση, ο αριθμός των θετικών λεμφαδένων, ο συνολικός όγκος του καρκινώματος, η διάμετρος της μεταστατικής εστίας, η πλοειδία του DNA και η επέκταση του καρκινώματος στους ιστούς γύρω από τους λεμφαδένες. Οι μελέτες ωστόσο που αφορούν τις ανωτέρω παραμέτρους είναι αντικρουόμενες γι' αυτό και δεν εφαρμόζονται στην καθημερινότητα.

Στην σπάνια περίπτωση που υπάρχει θετικός λεμφαδένας στους ιστούς γύρω από τον προστάτη, ακόμη και χωρίς την ύπαρξη θετικών πυελικών λεμφαδένων, προδικάζεται δυσμενής έκβαση (182,183).

Κατάσταση χειρουργικών ορίων εκτομής

Η διήθηση των χειρουργικών ορίων εκτομής σημαίνει πως ο όγκος δεν έχει αφαιρεθεί πλήρως και συνεπώς έχει δυσμενή προγνωστική σημασία. Διαχωρίζεται σε αμφίβολη, εστιακή ή εκτεταμένη. Η τελευταία σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση. Συνήθως η θέση της διήθησης των χειρουργικών ορίων είναι και η θέση της εξωπροστατικής επέκτασης ωστόσο σε ποσοστό 9% - 62% των περιπτώσεων αναφέρεται διήθηση χειρουργικών ορίων χωρίς να συνυπάρχει εξωπροστατική επέκταση (50,177).

Περινευρικές διηθήσεις

Οι περινευρικές διηθήσεις είναι συχνές σε παρασκευάσματα ριζικής προστατεκτομής σε ποσοστό 75-84%, ωστόσο δεν φαίνεται να αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη, γι' αυτό και δεν είναι απαραίτητο να αναγράφονται στις εκθέσεις. Σε μια μελέτη υποστηρίζεται πως η μέγιστη διάμετρος των περινευρικών διηθήσεων είναι ανεξάρτητος δείκτης που σχετίζεται με τη βιοχημική υποτροπή μετά από ριζική προστατεκτομή, όμως αυτή η παρατήρηση θα πρέπει να τεκμηριωθεί πριν εφαρμοσθεί στην καθημερινή πράξη.

Πολυάριθμες μελέτες έχουν καταδείξει την προγνωστική σημασία των περινευρικών διηθήσεων στις βιοψίες. Η παρουσία τους προμηνύει αυξημένο κίνδυνο εξωπροστατικής επέκτασης στην ριζική προστατεκτομή, αλλά δεν έχει αποδειχθεί πως έχουν ανεξάρτητη προγνωστική σημασία που να υπερτερεί έναντι της διαφοροποίησης ή της τιμής του PSA. Υποστηρίζεται πως έχουν σχέση με την εξέλιξη της νόσου μετά από ακτινοθεραπεία ή ριζική προστατεκτομή. Εν κατακλείδι η παρουσία περινευρικών διηθήσεων σε βιοπτικό υλικό θα πρέπει να αναγράφεται στις εκθέσεις (50).

Συνολικός όγκος νεοπλάσματος (tumor volume)

Ο συνολικός όγκος του καρκινώματος υπολογίζεται συνήθως με τη μέθοδο πλέγματος (grid) αν και ακριβέστερη μέθοδος είναι με υπολογιστική επιπεδομετρία (computer planimetric). Ο συνολικός όγκος του καρκινώματος έχει προγνωστική σημασία και σχετίζεται με άλλες παθολογοανατομικές παραμέτρους. Ωστόσο, σε μεγάλες μελέτες δεν αποδείχθηκε ανεξάρτητος δείκτης υποτροπής του PSA που να υπερτερεί έναντι της διαφοροποίησης, του σταδίου ή των θετικών χειρουργικών ορίων.

Όσον αφορά στις βιοψίες έχουν προταθεί ποικίλες μέθοδοι όπως: 1) αριθμός βιοπτικών κυλίνδρων που είναι θετικοί 2) συνολικά χιλιοστά του καρκινώματος σε όλους τους θετικούς κυλίνδρους 3) ποσοστό καρκινώματος σε κάθε κύλινδρο 4) συνολικό ποσοστό του καρκινώματος.

Δεν έχει αποδειχθεί υπεροχή κάποιας από τις ανωτέρω μεθόδους.

Εκτεταμένη κατάληψη των κυλίνδρων βιοψίας από το καρκίνωμα σχετίζεται με δυσμενή πρόγνωση. Ωστόσο, η περιορισμένη παρουσία καρκινώματος σε βιοψία δεν έχει προγνωστική σημασία διότι λόγω της φύσης του υλικού μπορεί να μην αντανακλά το σύνολο της έκτασης του αδενοκαρκινώματος.

Προτεινόμενη μέθοδος είναι να αναφέρεται το σύνολο των θετικών βιοψιών και το ποσοστό ή το μήκος κατάληψή τους (50).

Νεοπλασματικά έμβολα σε λεμφαγγεία σε ριζική προστατεκτομή

Τα ποσοστά παρουσίας λεμφαγγειακής διήθησης κυμαίνονται από 14% - 53%. Η απόκλιση αυτή πιθανότατα οφείλεται στα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για την αναγνώριση των λεμφαγγείων. Πολλοί δεν συνιστούν την τεκμηρίωσή τους ανοσοϊστοχημικά αλλά η ύπαρξη κενών χώρων γύρω από το καρκίνωμα λόγω τεχνικής αλλοίωσης (artifact) είναι συχνή. Αν και αρκετές μελέτες υποστηρίζουν πως η παρουσία εμβόλων σε λεμφαγγεία σε μονοπαραγοντική ανάλυση έχει προγνωστική σημασία μόνο δύο μελέτες υποστηρίζουν την προγνωστική της σημασία σε πολυπαραγοντική ανάλυση (50,184).

Μοριακοί δείκτες και πυρηνική μορφομετρία

Αν και στις περισσότερες μελέτες υποστηρίζεται πως η πλοειδία του DNA θα μπορούσε να έχει κλινική σημασία, σε μικρότερο αριθμό μελετών που ωστόσο, περιλαμβάνουν μεγάλο αριθμό ασθενών, δεν έχει βρεθεί ανεξάρτητη προγνωστική σημασία.

Ο καρκίνος του προστάτη, γενικά, έχει χαμηλά επίπεδα κυτταρικού πολλαπλασιασμού, αφού λιγότερο του 5% των κυττάρων του πολλαπλασιάζονται καθημερινά. Έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες τεχνικές για την εκτίμηση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού που περιλαμβάνουν: την κυτταρομετρία ροής, τον καθορισμό του τμήματος της S φάσης, τη σήμανση με βρωμοδεοξουριδίνη και την ανοσοϊστοχημική χρώση για το πυρηνικό αντιγόνο κυτταρικού πολλαπλασιασμού (PCNA) και το Ki-67. Η προγνωστική αξία του κυτταρικού πολλαπλασιασμού έχει

εξεταστεί σε διάφορες μελέτες αλλά με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Μερικοί ερευνητές έχουν ανακοινώσει θετική συσχέτιση με το στάδιο και τη διαφοροποίηση, ενώ άλλοι όχι. Η ετερογένεια που υπάρχει μέσα στον όγκο δημιουργεί προβλήματα στη μετάφραση των αποτελεσμάτων.

Η απόπτωση είναι ο προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος και αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα τόσο της εξέλιξης, όσο και της ανταπόκρισης της νόσου στη θεραπεία. Επειδή ο καρκίνος του προστάτη δεν χαρακτηρίζεται από ιδιαίτερα αυξημένο κυτταρικό πολλαπλασιασμό, η ανάπτυξη και πρόοδος του όγκου γίνεται κυρίως με την αναστολή της απόπτωσης. Η ρύθμιση της απόπτωσης είναι πολυπαραγοντική και γίνεται μέσω κυτταρικών και μοριακών μηχανισμών. Έχουν διαπιστωθεί πολλά γονίδια και πρωτεΐνες που εμπλέκονται στη ρύθμιση αυτή. Στους ενεργοποιητές της απόπτωσης περιλαμβάνονται ογκογονίδια (π.χ. το *c-myc*) και ογκοκατασταλτικά γονίδια (όπως το *p53*), κυτταρικοί προαγωγοί (όπως το ασβέστιο και τα μιτοχόνδρια) και οι κασπάσες. Στους αναστολείς της απόπτωσης περιλαμβάνονται το ογκογονίδιο *bcl-2*, ο αυξητικός παράγοντας της ινσουλίνης (IGF), οι αναστολείς της απόπτωσης (IAPs) και οι ιντεγκρίνες.

Τα πρωτο-ογκογονίδια είναι φυσιολογικά κυτταρικά γονίδια, τα οποία κωδικοποιούν πρωτεΐνες που ρυθμίζουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και τη φυσιολογική κυτταρική διαφοροποίηση. Μεταλλάξεις αυτών των γονιδίων οδηγούν στα ογκογονίδια, η ενεργοποίηση των οποίων προκαλεί μεταβολές των φυσιολογικών κυτταρικών μηχανισμών με αποτέλεσμα την έκφραση του κακοήθους φαινότυπου. Έχουν μελετηθεί αρκετά ογκογονίδια (*c-myc*, *ras*, *c-cis*, *c-fos*, *c-erbB-2*, *bcl-2*) και η σημασία τους στη πρόοδο του καρκίνου του προστάτη. Από αυτά, προγνωστική σημασία φαίνεται να έχουν τα *c-myc*, *bcl-2* και *c-erb-2*.

Το *c-myc* ογκογονίδιο φαίνεται να υπερεκφράζεται στον καρκίνο του προστάτη διαφόρων ιστολογικών διαβαθμίσεων. Ενίσχυση του *c-myc* παρουσιάζεται σε μερικές καρκινικές σειρές που χαρακτηρίζονται από χαμηλή διαφοροποίηση.

Το HER-2/neu (*c-erbB-2*) είναι μέλος της οικογένειας των υποδοχέων των επιδερμικών αυξητικών παραγόντων της τυροσίνης-κινάσης και υπερεκφράζεται στον καρκίνο του μαστού και των ωθηκών. Για τον καρκίνο του προστάτη υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις. Σε μερικές μελέτες διαπιστώθηκε η υπερέκφρασή του σε όγκους υψηλού grade και σταδίου και με ανευλοειδία. Τελευταίες παρατηρήσεις

δείχνουν ότι το HER-2/neu εμπλέκεται στην εμφάνιση της ορμονοανθεκτικότητας της νόσου.

Το ογκογονίδιο bcl-2, που χαρτογραφείται στο 18q21 χρωμόσωμα, κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη που έχει την δυνατότητα να αποκλείει την οδό της απόπτωσης. Στο φυσιολογικό προστατικό ιστό, η πρωτεΐνη εκφράζεται μόνον στα βασικά επιθηλιακά κύτταρα και όχι στα εκκριτικά αδενικά κύτταρα. Στον ορμονοανθεκτικό καρκίνο, η έκφραση του bcl-2 είναι σημαντικά αυξημένη, γεγονός που υποδηλώνει ότι τα αυξημένα επίπεδά της ίσως παρέχουν στα προστατικά κύτταρα τη δυνατότητα να επιβιώνουν σε περιβάλλον χωρίς ανδρογόνα. Σε μελέτες ριζικών προστατεκτομών, η ανοσοϊστοχημική έκφραση του bcl-2 αποτελεί προγνωστικό παράγοντα της βιοχημικής υποτροπής.

Τα κατασταλτικά γονίδια των όγκων λειτουργούν ως ρυθμιστές του κυτταρικού κύκλου, ελέγχοντας τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Τα γονιδιακά τους προϊόντα απουσιάζουν ή αδρανοποιούνται στα καρκινικά κύτταρα, επιτρέποντας τον ανεξέλεγκτο κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Πολύ σημαντικά επίσης, είναι τα κατασταλτικά γονίδια της μετάστασης που ελέγχουν τις συνδέσεις μεταξύ των κυττάρων και εμποδίζουν την διασπορά και τη μετάσταση. Στον καρκίνο του προστάτη, όπως και σε πολλούς άλλους όγκους, η αδρανοποίηση των ογκοκατασταλτικών γονιδίων αποτελεί τον συχνότερο μηχανισμό της προόδου της νόσου.

Από τα ογκοκατασταλτικά γονίδια, περισσότερο έχει μελετηθεί το p53. Η φυσιολογική πρωτεΐνη p53 (wild type) συμμετέχει στον έλεγχο του κυτταρικού κύκλου, ρυθμίζοντας τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Ειδικότερα, διακόπτει τον κυτταρικό κύκλο στη G1 φάση, επιτρέποντας τον έλεγχο του γονιδιώματος και τη διόρθωση των πιθανών μεταγραφικών λαθών. Όταν υπάρχουν σοβαρές βλάβες οδηγεί τα κύτταρα σε απόπτωση, δρώντας σαν «μοριακός αστυνόμος». Μεταλλάξεις του γονιδίου της p53 πρωτεΐνης που χαρτογραφείται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 17, είναι η συχνότερη γενετική αλλαγή στους καρκίνους. Η απώλεια του ογκοκατασταλτικού αυτού γονιδίου μπορεί να προκαλέσει δυσλειτουργία του κυτταρικού κύκλου, ελαττωματική διόρθωση των βλαβών του DNA και επιλεκτικό

πολλαπλασιασμό που έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό και την πρόοδο του όγκου. Ο ρόλος της p53 πρωτεΐνης και η προγνωστική της σημασία στον καρκίνο του προστάτη δεν είναι ακόμα σαφής. Σε πολλές μελέτες έχει διαπιστωθεί συσχέτιση της μετάλλαξης του p53 γονιδίου με τη πρόοδο της νόσου, με τις μεταλλάξεις να εμφανίζονται ως απώτερα συμβάντα της ανάπτυξης του καρκίνου. Άλλες όμως μελέτες δεν έχουν επιβεβαιώσει αυτά τα συμπεράσματα και προτείνουν ότι αυτές οι ανωμαλίες της p53 ίσως είναι ένα πρώιμο συμβάν στην εξέλιξη του καρκίνου. Αναμφίβολα, θα πρέπει να μελετηθούν μεγαλύτερες ομάδες ασθενών, ώστε να καθοριστεί με μεγαλύτερη ακρίβεια η προγνωστική αξία της p53 στον καρκίνο του προστάτη.

Ελάττωση ή απουσία της έκφρασης της E-cadherin έχει βρεθεί στο 30-50% των κλινικά εντοπισμένων καρκίνων του προστάτη και, γενικά, μεταβολές της στο 70% των μεταστατικών όγκων. Μελέτες έχουν δείξει μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της ελαττωμένης ανοσοϊστοχημικής έκφρασης της E-cadherin και του αυξημένου ιστολογικού βαθμού διαφοροποίησης, του προχωρημένου κλινικού σταδίου και της παρουσίας μεταστάσεων κατά τη στιγμή της διάγνωσης.

Ελαττωμένη έκφραση του KAI 1 γονιδίου (11p), το οποίο κωδικοποιεί μία διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη που εμπλέκεται στις αλληλεπιδράσεις κυττάρου-κυττάρου και κυττάρου-εξωκυττάριας θεμέλιου ουσίας, φαίνεται να αυξάνει τη μεταστατική δυνατότητα του καρκίνου του προστάτη. Η KAI 1 πρωτεΐνη βρίσκεται στα αδενικά επιθηλιακά κύτταρα του φυσιολογικού και καλοήθους υπερπλαστικού προστατικού ιστού. Ελάττωσή της παρατηρείται σε πάνω από το 70% των πρωτοπαθών και μη υποβληθέντων σε θεραπεία καρκίνων του προστάτη. Η έκφραση του KAI 1 - mRNA είναι ελαττωμένη σε προχωρημένους όγκους, σε αντίθεση με τα χαμηλού grade πρωτοπαθή νεοπλάσματα που έχουν αυξημένη έκφραση.

Έχει προταθεί ότι το CD44 γονίδιο που εμπλέκεται στην ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων και στην προσκόλλησή τους στη θεμέλιο ουσία, παίζει σημαντικό ρόλο στη μετάσταση διαφόρων νεοπλασμάτων. Επανεισαγωγή του γονιδίου σε καρκινικές κυτταρικές σειρές μεταστατικού καρκινώματος, όπου η έκφρασή του είναι ελαττωμένη, καταστέλλει τη μεταστατική δυνατότητα αυτών των κυττάρων. Έχει διαπιστωθεί, ότι το 60% των πρωτοπαθών καρκινωμάτων του προστάτη εκφράζουν έντονα ή μέτρια το CD44, ενώ η ανιχνεύσιμη έκφραση του είναι παρούσα μόνο στο

14% των λεμφαδενικών μεταστάσεων. Γενικά πιστεύεται, ότι η ελαττωμένη έκφραση της πρωτεΐνης σχετίζεται με τη πρόοδο του καρκίνου σε μεταστατικό στάδιο (185,186).

Στάδια T3 και T4

Το 50% - 60% αυτών των ασθενών έχουν ήδη λεμφαδενικές μεταστάσεις τη στιγμή της διάγνωσης. Ποσοστό μεγαλύτερο του 50% θα αποκτήσουν μεταστάσεις μέσα στην επόμενη 5ετία ενώ το 75% θα πεθάνει από τη νόσο στην επόμενη 10ετία. Απομακρυσμένες μεταστάσεις εμφανίζονται στην 5ετία, στο 85% των ασθενών που έχουν ήδη λεμφαδενικές μεταστάσεις και δεν πήραν θεραπεία. Από τους ασθενείς με απομακρυσμένες μεταστάσεις η θνησιμότητα είναι 15% στην 3ετία, 80% στην 5ετία και 90% στην δεκαετία. Από τους ασθενείς που η νόσος υποτροπίασε μετά ορμονοθεραπεία οι περισσότεροι πεθαίνουν σε ποικίλο χρονικό διάστημα (50).

Προγνωστικοί παράγοντες στη μεταστατική νόσο

Αρκετές μελέτες έχουν επικεντρωθεί στην ανεύρεση παραγόντων που μπορούν να προβλέψουν την έκβαση της μεταστατικής νόσου. Μελέτη της Ευρωπαϊκής Οργάνωσης Έρευνας και Θεραπείας του Καρκίνου (EORTC) διαπίστωσε ότι η γενική κατάσταση του ασθενούς, τα επίπεδα της αλκαλικής φωσφατάσης, το στάδιο και η συνύπαρξη καρδιαγγειακής νόσου αποτελούν σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες. Άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι σημαντικοί, επίσης, παράγοντες είναι τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης και ο αριθμός και η εντόπιση των οστικών μεταστάσεων. Ασθενείς με επίπεδα αιμοσφαιρίνης <10 g/dl και περισσότερες από 6 μεταστατικές εστίες έχουν δυσμενέστερη πρόγνωση. Στον ορμονοανθεκτικό καρκίνο, επίπεδα PSA >100 ng/ml, υψηλή αλκαλική φωσφατάση και υψηλή LDH δείχνουν κακή έκβαση της νόσου. Η σημασία των επιπέδων τεστοστερόνης πριν τη θεραπεία αποτελεί ακόμα αντικείμενο συζητήσεων (58).

6. ΠΡΟΣΤΑΤΙΚΗ ΕΝΔΟΕΠΙΘΗΛΙΑΚΗ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑ

Ορισμός

Ως προστατική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία χαρακτηρίζεται ο πολλαπλασιασμός και δυσπλασία επιθηλιακών κυττάρων σε προϋπάρχοντες προστατικούς πόρους, αδένες και κυψέλες (50).

Πρόσφατα, ο όρος προστατική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία χωρίς επιθετικό προσδιορισμό αναφέρεται στην υψηλόβαθμη (187).

Επιδημιολογία

Επιδημιολογικά υπάρχουν λίγα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με την υψηλόβαθμη (HGPIIN) διότι η αλλοίωση έχει περιγραφεί σχετικά πρόσφατα. Η συχνότητα σε λευκούς και μαύρους είναι ίδια και αυξάνεται με την ηλικία. Σε άνδρες ηλικίας μεταξύ 40-49 ετών η συχνότητα είναι 15,2%, μεταξύ 50-59 ετών 24%, 60-69 ετών 47,3%, 70-79 ετών 58,4% και μεταξύ 80-89 ετών 70%. Αфро-Αμερικανοί και Βραζιλιάνοι έχουν υψηλότερο ποσοστό (περίπου 50%) από τους Καυκάσιους ενώ οι Ασιάτες χαμηλότερο ποσοστό.

Σε μελέτες που αφορούν νεκροτομικό υλικό αναφέρουν ότι η HGPIIN παρατηρείται σε νεαρούς άνδρες, η συχνότητά της αυξάνεται με την ηλικία και υπάρχει ισχυρή συσχέτιση με τον καρκίνο. Σε μελέτη νεκροτομικού υλικού με 652 προστάτες, και υψηλό ποσοστό νεαρών ανδρών, οι Sakr και συν. διαπίστωσαν HGPIIN σε 7, 26, 46, 72, 75 και 91% Αφροαμερικανών μεταξύ 3^{ης} και 8^{ης} δεκαετίας συγκριτικά με 8, 23, 29, 49, 53 και 67% των Καυκάσιων. Σχετικά με την έκταση της αλλοίωσης αυτή ήταν περισσότερο εκτεταμένη στους Αφρο-Αμερικανούς απ' ότι στους Καυκάσιους. Σε μελέτη 180 ανδρών Αφρικανών - Βραζιλιάνων και Λευκών - Βραζιλιάνων, ηλικίας μεγαλύτερης των 40 ετών, η HGPIIN ήταν περισσότερο εκσεσημασμένη και διάχυτη στους νεαρούς Αφρικανούς - Βραζιλιάνους σε σχέση με τους Λευκούς - Βραζιλιάνους (50,188,189,190).

Συχνότητα της υψηλόβαθμης ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας σε παρασκευάσματα

Βιοπτικό υλικό

Υπάρχουν σημαντικές αποκλίσεις στις αναφορές της HGPIIN σε βιοπτικό υλικό. Αυτό οφείλεται σε ποικίλους λόγους όπως οι πληθυσμιακές ομάδες που εξετάζονται, η εθνικότητα και η συχνότητα παρακολούθησης, η απόκλιση μεταξύ των

παθολογοανατόμων εφόσον υπάρχει υποκειμενικότητα στην διάγνωση και απουσία αυστηρών διαγνωστικών κριτηρίων, το είδος της τεχνικής επεξεργασίας του ιστού όπως ο τρόπος μονιμοποίησης, το πάχος των τομών και η ποιότητα της χρώσης και τέλος ο αριθμός των ληφθέντων βιοψιών.

Στη πλειοψηφία των μεγάλων μελετών αναφέρεται ποσοστό 4-6%. Σε ευρωπαϊκές και ιαπωνικές μελέτες το ποσοστό στις βιοψίες είναι ελαφρώς χαμηλότερο (191-193).

Υλικό διουρηθρικής προστατεκτομής (TURP)

Σε αυτό το είδος του υλικού η παρουσία HGPIN είναι σπάνια. Υπάρχουν μόνο δυο μελέτες που αναφέρουν ποσοστά 2,3% και 2,8% (194).

Παρασκεύασμα ριζικής προστατεκτομής - ριζικής κυστεκτομής

Τα ποσοστά HGPIN σε υλικό ριζικής προστατεκτομής είναι ιδιαίτερος υψηλά και κυμαίνονται από 85% έως 100%. Οι Troncoso και συν. σε μελέτη με 100 περιστατικά ριζικής κυστεκτομής αναφέρουν την παρουσία HGPIN και καρκινώματος σε ποσοστά 49% και 61%, αντίστοιχα. Οι Wiley και συν. σε μελέτη με 48 περιστατικά ριζικής κυστεκτομής που έγινε για λόγους άλλους εκτός του προστατικού καρκινώματος, αναφέρουν την παρουσία HGPIN και καρκινώματος σε ποσοστά 83% και 46%, αντίστοιχα. Σε αυτή τη μελέτη η παρουσία εκτεταμένης HGPIN υποδηλώνει αυξημένη πιθανότητα ύπαρξης αδενοκαρκινώματος (195-199).

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ HGPIN ΚΑΙ ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ

Η υψηλόβαθμη ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία και ο καρκίνος του προστάτη έχουν παρόμοια μορφολογικά - κυτταρολογικά ευρήματα.

Η συχνότητα και έκταση των αλλοιώσεων αυξάνεται με την ηλικία (200).

Υπάρχει αυξημένη συχνότητα και έκταση της HGPIN σε προστάτες με καρκίνο.

Η συνύπαρξη HPIN – καρκίνου ανέρχεται σε ποσοστό 73-85% ενώ η ύπαρξη HPIN χωρίς να υπάρχει καρκίνος υπολογίζεται σε ποσοστό 32% (195-199,201).

Η HGPIN όπως και το αδενοκαρκίνωμα, είναι πολυεστιακή (72%) με συχνότερη εντόπιση στην περιφερική ζώνη, κοντά στον καρκίνο (199).

Ιστολογικά, έχει περιγραφεί μετάπτωση από την HGPIN σε αδενοκαρκίνωμα (202).

Μοριακά και γενετικά παρατηρούνται παρόμοιες αλλοιώσεις με αυτές που υπάρχουν στον καρκίνο (203).

Η HGPIN περισσότερο σχετίζεται με αδενοκαρκινώματα μετρίου και υψηλού βαθμού κακοήθειας (199,204,205).

Υπάρχουν λίγα στοιχεία που συσχετίζουν την παρουσία και την έκταση της HGPIN στον προστάτη και το παθολογοανατομικό στάδιο του καρκίνου. Υποστηρίζεται ότι ο συνολικός όγκος της HGPIN αυξάνεται αυξανόμενου του σταδίου, με σημαντική σχέση μεταξύ HGPIN και του αριθμού των λεμφαδένων με μετάσταση.

Η HGPIN προϋπάρχει του καρκινώματος τουλάχιστον 10 ή περισσότερα έτη (50).

ΜΟΡΙΑΚΕΣ – ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΟΜΟΙΟΤΗΤΕΣ HGPIN ΚΑΙ ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ

Συγκριτικά με τον καρκίνο αποτελεί το πρωϊμότερο κοινά αποδεκτό στάδιο καρκινογένεσης.

Έχει παρόμοιες μορφολογικές, βιοχημικές και γενετικές αλλαγές με τον καρκίνο αλλά σε μορφολογικό επίπεδο δεν παρατηρείται διάσπαση της βασικής μεμβράνης (50).

ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Η HGPIN δεν προκαλεί ουσιαστική αύξηση του PSA του ορού, δεν αναγνωρίζεται απεικονιστικά ή ψηλαφητικά και επίσης δεν αναγνωρίζεται μακροσκοπικά.

Υπερηχογραφικά πρόκειται για υποηχοϊκές περιοχές παρόμοιες με τις περιοχές του καρκίνου. Ο μόνος τρόπος διάγνωσης είναι η βιοψία (50).

ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Υπάρχουν δύο βαθμοί ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας, η χαμηλόβαθμη (LGPIN) και η υψηλόβαθμη (HGPIN) που αντικατέστησαν το παλαιότερο τριβάθμιο σύστημα διαβάθμισης. Η χαμηλόβαθμη αντιστοιχεί στην παλαιότερη PIN 1 και η υψηλόβαθμη στις παλαιότερες PIN 2 και PIN 3.

Η διάκριση της χαμηλόβαθμης από την υψηλόβαθμη ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία στηρίζεται στη βαρύτητα των αρχιτεκτονικών και κυτταρολογικών αλλοιώσεων. Στην χαμηλόβαθμη υπάρχει πολλαπλασιασμός, συνωστισμός και στιβαδοποίηση των εκκριτικών κυττάρων. Οι πυρήνες είναι διογκωμένοι, με φυσιολογική χρωματίνη και ορισμένοι έχουν μικρά συνήθως δυσδιάκριτα πυρήνια. Ο στίχος των βασικών κυττάρων διατηρείται.

Πολλοί συγγραφείς προτείνουν να μην αναγράφεται στα πορίσματα η χαμηλόβαθμη PIN διότι υπάρχει δυσκολία διαφορικής διάγνωσης από το καλόηθες, το υπερπλαστικό επιθήλιο και την αντιδραστική ατυπία. Επιπλέον δεν αναφέρεται αυξημένο ποσοστό ανεύρεσης καρκίνου σε περιπτώσεις με χαμηλόβαθμη PIN.

Η υψηλόβαθμη ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία χαρακτηρίζεται από πολλαπλασιασμό, συνωστισμό και στιβαδοποίηση των εκκριτικών κυττάρων, αύξηση του μεγέθους των πυρήνων, αδρή κατανομή της χρωματίνης και εμφανή πυρήνια. Η HGPIN μπορεί να αναγνωρισθεί σε χαμηλή μεγέθυνση λόγω της βασίφιλης χρώσης των δυσπλαστικών κυττάρων. Ο στίχος των βασικών κυττάρων συχνά είναι ασυνεχής.

Αρχιτεκτονικά πρότυπα της HGPIN

Σε ιστοπαθολογικό επίπεδο χαρακτηρίζεται από ιδιαίτερα αρχιτεκτονικά και κυτταρολογικά χαρακτηριστικά. Υπάρχουν 4 πρότυπα ανάπτυξης:

α) το επίπεδο, **β)** το θυσανωτό, **γ)** το θηλώδες και **δ)** το ηθμοειδές.

Το θυσανωτό είναι το συχνότερο και αποτελεί το 97% των περιπτώσεων.

Στις περισσότερες περιπτώσεις συνυπάρχουν περισσότερα του ενός πρότυπα.

Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει:

- 1) Αδένες από την κεντρική ζώνη του προστάτη αδένα
- 2) Σπερματοδόχες κύστεις - εκσπερματικούς πόρους
- 3) Αντιδραστική ατυπία όπως παρατηρείται στη φλεγμονή, έμφρακτο ή μετά από ακτινοβολία.
- 4) Μεταπλασία μεταβατικού τύπου και πλακώδης μεταπλασία.
- 5) Υπερπλασία οζώδης με θηλές, ηθμοειδούς τύπου, άτυπη υπερπλασία βασικών κυττάρων.
- 6) Καρκίνωμα ηθμοειδές, καρκίνωμα των μεγάλων πόρων, αδενοκυστικό και ουροθηλιακό με παζετοειδή διασπορά.

Ιστολογικοί υπότυποι

Από κύτταρα «δίκηνη σφραγιστήρα δακτυλίου».

Πρόκειται για εξαιρετικά σπάνιο υπότυπο. Αναφέρονται μόνο τρεις προπτώσεις στη διεθνή βιβλιογραφία. Σε όλες τις περιπτώσεις συνυπήρχε διηθητικό καρκίνωμα από κύτταρα «δίκηνη σφραγιστήρα δακτυλίου». Τα κενοτόπια των κυττάρων είναι

αρνητικά στις χρώσεις βλέννης όπως είναι η βλεννοκαρμίνη, η Alcian blue και η Pas (206).

Βλεννώδης υπότυπος.

Πρόκειται για σπάνιο υπότυπο. Αναφέρονται μόνο πέντε περιπτώσεις στη διεθνή βιβλιογραφία. Παρατηρείται ενδοαυλικά, συμπαγής, βασίφιλη βλέννη που πιέζει το επιθήλιο με αποτέλεσμα την δημιουργία επίπεδου προτύπου ανάπτυξης. Συνοδεύεται από την παρουσία τυπικού διηθητικού αδενοκαρκινώματος (με συνδυασμένο βαθμό κακοήθειας κατά Gleason 5-7) αλλά όχι από βλεννώδες αδενοκαρκίνωμα (206).

Από κύτταρα με αφρώδες κυτταρόπλασμα.

Αναφέρονται μόνο δυο περιπτώσεις στη διεθνή βιβλιογραφία. Παρατηρούνται μεγάλα αδένια με θηλώδεις σχηματισμούς, που επαλείφονται από κύτταρα με μικρούς βαθυχρωματικούς πυρήνες και ξανθωμάτωδες κυτταρόπλασμα. Στη μια περίπτωση συνυπήρχε τυπικό διηθητικό αδενοκαρκίνωμα, με συνδυασμένο βαθμό κακοήθειας κατά Gleason 3+3=6, αλλά όχι αδενοκαρκίνωμα από κύτταρα με αφρώδες κυτταρόπλασμα (207).

Ανάστροφο πρότυπο ανάπτυξης.

Ο ανάστροφος ή «hobnail» υπότυπος χαρακτηρίζεται από θυσανωτό ή μικροθηλώδες πρότυπο με πολικότητα των δυσπλαστικών πυρήνων προς τον αυλό των αδένων. Η συχνότητα του είναι χαμηλότερη του 1% των περιπτώσεων PIN. Σε 6 από τις 15 αναφερόμενες βιβλιογραφικά περιπτώσεις συνυπήρχε τυπικό διηθητικό αδενοκαρκίνωμα, με συνδυασμένο βαθμό κακοήθειας κατά Gleason 6-7 (208).

Νευροενδοκρινές μικροκυτταρικό πρότυπο.

Πρόκειται για εξαιρετικά σπάνιο υπότυπο. Στο κέντρο αδένων με τυπικά τα πρότυπα ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας, παρατηρούνται νευροενδοκρινή, μικρά κύτταρα, ενίοτε με παρουσία ροζετοειδών σχηματισμών. Σε μια περίπτωση συνυπήρχε διηθητικό μικροκυτταρικό καρκίνωμα. Τα κύτταρα αυτά είναι θετικά ανοσοϊστοχημικά στη χρωμογρανίνη και συναπτοφυσίνη και με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο περιλαμβάνουν νευροενδοκρινή κοκκία (206).

Ενδοπορικό καρκίνωμα.

Ο όρος ενδοπορικό καρκίνωμα είναι αμφισβητούμενος διότι υπάρχει αλληλοεπικάλυψη των μορφολογικών ευρημάτων με την ηθμοειδή υψηλόβαθμη ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία και δεν μπορεί να διαχωριστεί από τη διασπορά καρκινικών κυττάρων σε φυσιολογικούς αδένες. Και οι τρεις ανωτέρω αλλοιώσεις χαρακτηρίζονται από την παρουσία δυσπλαστικών κυττάρων σε αδένες που διατηρούν το βασικό στίχο κυττάρων. Εύρημα που όταν υπάρχει διαχωρίζει το ενδοπορικό καρκίνωμα από την ηθμοειδή HGPIN, είναι η παρουσία κεντρικής, πηκτικού τύπου νέκρωσης.

Στα υλικά που προέρχονται από ριζική προστατεκτομή συνήθως δεν υπάρχει πρόβλημα διότι συνυπάρχει τυπικό διηθητικό αδenoκαρκίνωμα.

Πρόβλημα διαφορικής διάγνωσης προκύπτει σε βιοπτικά υλικά καθώς και σε υλικά από διουρηθρική προστατεκτομή. Στις περιπτώσεις αυτές όταν δεν συνυπάρχει διηθητικό αδenoκαρκίνωμα οι ειδικοί υποστηρίζουν πως πρέπει να αναφέρεται ως υψηλόβαθμη ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία και να τονίζεται πως πρέπει να επαναληφθεί η βιοψία. Ορισμένοι ειδικοί προτείνουν τον όρο «ενδοπορικό καρκίνωμα», όταν η αλλοίωση παρατηρείται σε βιοπτικό υλικό, εφόσον πιστεύουν πως σε περισσότερο υλικό θα συνυπάρχει αδenoκαρκίνωμα και πρέπει να ακολουθηθεί θεραπεία (50,209,210).

ΜΟΡΙΑΚΕΣ /ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΑΛΛΑΓΕΣ

Κληρονομικότητα.

Δεν υπάρχουν στοιχεία που να τεκμηριώνουν πως η ύπαρξη και η έκταση της υψηλόβαθμης ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας είναι αυξημένη σε άτομα με οικογενειακό ιστορικό προστατικού καρκίνου (211).

Γονιδιακές αλλαγές

Έχει παρόμοιες γενετικές αλλαγές με τον καρκίνο. Συχνά στην ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία παρατηρείται αύξηση ή μείωση του γενετικού υλικού σε κεντρομερική περιοχή του χρωμοσώματος 8, συχνά με απώλεια στο 8p και αύξηση στο 8q. Συχνή γενετική ανωμαλία αποτελεί η αύξηση γενετικού υλικού στα χρωμοσώματα 10, 7, 12 και Y. Άλλες περιοχές με απώλεια γενετικού υλικού που παρατηρούνται τόσο στον καρκίνο όσο και στην ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία είναι τα χρωμοσώματα 10q, 16q και 18q. Η ύπαρξη ανευπλοειδίας με τη μέθοδο FISH κυμαίνεται σε ποσοστό 50-70%. Αν

και οι γενετικές ανωμαλίες γενικά είναι περισσότερες στον καρκίνο υπάρχουν περιπτώσεις που εστίες HGPIN έχουν περισσότερες γενετικές ανωμαλίες από τον παρακείμενο καρκίνο. Επίσης, στην HGPIN έχει παρατηρηθεί αστάθεια γενετικού υλικού, όπως αυτή αποδεικνύεται από την απώλεια των τελομερών. Ενεργοποίηση της τελομεράσης παρατηρείται στο 16% της HGPIN και στο 85% των διηθητικών αδενοκαρκινωμάτων και ίσως αποτελεί σημαντικό βιολογικό παράγοντα στην προστατική καρκινογένεση (50,212, 213).

Γονίδια που σχετίζονται με τη παθογένεια της ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας.

Τόσο στο αδενοκαρκίνωμα όσο και στην HGPIN παρατηρείται μείωση των δεικτών NKX3.1 και p27 (154,155,214,215).

Μετάλλαξη του p53 και υπερέκφρασης της πρωτεΐνης έχει αναφερθεί τουλάχιστον σε ορισμένες HGPIN (216).

Παρατηρείται υπερέκφραση του ογκογονιδίου C-MYC καθώς και του PSCA σε επίπεδο mRNA (217).

Στο 70% των περιπτώσεων παρατηρείται υπερμεθυλίωση του GSTP1 (218). Η συνθετάση των οξειδίων των λιπιδίων (FAS), οι αναστολείς της οποίας είναι τοξικές για τον προστάτη, υπερεκφράζεται στην PIN και στο καρκίνωμα (219,220).

Η bcl-2 πρωτεΐνη είναι θετική σε ορισμένες τουλάχιστον περιπτώσεις (221).

Επίσης το AMACR εκφράζεται σε ορισμένες PIN (143,222).

ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Σε βιοπτικό υλικό.

Η κλινική σημασία της HGPIN έγκειται στο ότι η παρουσία της σε υλικό βιοψίας συνεπάγεται αυξημένο κίνδυνο ανεύρεσης καρκίνου σε επόμενες βιοψίες, τα επόμενα 3 έτη. Ο κίνδυνος αυτός μειώνεται όταν οι βιοψίες είναι περισσότερες από 6. Ωστόσο, δεν αναφέρεται αυξημένο ποσοστό ανεύρεσης καρκίνου σε περιπτώσεις με χαμηλόβαθμη PIN.

Ο μέσος όρος ανεύρεσης αδενοκαρκινώματος σε επόμενη βιοψία μετά από διάγνωση HGPIN σε βιοψία είναι 30%, ενώ το ποσοστό ανεύρεσης αδενοκαρκινώματος είναι 20% μετά από φυσιολογικό βιοπτικό υλικό και 16% μετά από διάγνωση χαμηλόβαθμης ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας (191,223,224).

Το υψηλότερο ποσοστό αδενοκαρκινωμάτων (80-90%) διαγιγνώσκεται μετά την πρώτη επαναληπτική βιοψία (223). Σε ποσοστό που κυμαίνεται από 5% έως 43% διαγιγνώσκεται HGPIN και στην επαναληπτική βιοψία (223,224,225).

Η συνύπαρξη HGPIN / ASAP (άτυπων αδενίων ύποπτων αλλά όχι απόλυτα διαγνωστικών για αδενοκαρκίνωμα) συνεπάγεται ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο ανεύρεσης καρκίνου σε ποσοστό περίπου 53%, σε σχέση με τη διάγνωση μόνο HGPIN (225).

Τα χωριστά πρότυπα ανάπτυξης της ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας δεν φαίνεται πως έχουν διαφορετική προγνωστική σημασία.

Δεν υπάρχουν γενετικές ανωμαλίες ή ανοσοϊστοχημικοί δείκτες που όταν εκφράζονται στην HGPIN να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ανεύρεσης αδενοκαρκινώματος (50).

Τα πρωτόκολλα παρακολούθησης, στις περιπτώσεις μεμονωμένης HGPIN σε βιοψία, συστήνουν επανάληψη της βιοψίας στο επόμενο εξάμηνο, ανεξάρτητα από την τιμή του PSA ή τα ευρήματα της δακτυλικής εξέτασης. Το σχήμα πρέπει να περιλαμβάνει τουλάχιστον 6 βιοψίες από όλη την έκταση του προστάτη, διότι η παρουσία HGPIN συνεπάγεται αυξημένο κίνδυνο παρουσίας αδενοκαρκινώματος σε όλη την έκταση του προστάτη αδένου (226, 227).

Σήμερα δεν υπάρχουν θεραπευτικά πρωτόκολλα για τις περιπτώσεις με διάγνωση HGPIN χωρίς συνοδό αδενοκαρκίνωμα (50).

Σε υλικό διουρηθρικής προστατεκτομής.

Αρκετές μελέτες υποστηρίζουν πως η ύπαρξη HGPIN σε υλικό διουρηθρικής προστατεκτομής υποδηλώνει αυξημένο κίνδυνο ανεύρεσης αδενοκαρκινώματος ενώ μακροχρόνια μελέτη από την Νορβηγία δεν βρίσκει συσχέτιση.

Σε νεαρό άνδρα η ύπαρξη HGPIN συνιστά λήψη βιοψιών ώστε να αποκλεισθεί η περίπτωση αδενοκαρκινώματος της περιφερικής ζώνης.

Σε ηλικιωμένο άνδρα με φυσιολογική τιμή PSA ορού, συνιστάται παρακολούθηση.

Αρκετοί παθολογοανατόμοι προχωρούν σε λήψη πολυάριθμων βαθύτερων τομών από τον κύβο παραφίνης στον οποίο βρέθηκε η HGPIN καθώς και σε λήψη όλου του υπολειπόμενου παραληφθέντος υλικού σε περίπτωση που αυτό δεν έγινε εξ' αρχής (228).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το αδενοκαρκίνωμα του προστάτη αδένου είναι ο δεύτερος σε θνησιμότητα καρκίνος στους άνδρες μετά τον καρκίνο του πνεύμονα. Η υψηλόβαθμη προστατική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (HPIN) αποτελεί την πλέον παραδεκτή προκαρκινωματώδη αλλοίωση, με μορφολογικές και γενετικές αλλοιώσεις παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται στον καρκίνο. Η κλινική της σημασία έγκειται στο ότι η παρουσία της σε υλικό βιοψίας στην οποία δεν υπάρχει αδενοκαρκίνωμα, συνεπάγεται αυξημένο κίνδυνο ανεύρεσης καρκίνου (μέσος όρος 30%) σε επόμενες βιοψίες.

Η διάγνωση τόσο του αδενοκαρκινώματος του προστάτη αδένου όσο και της HPIN τίθεται από την ιστοπαθολογική εξέταση.

Τα τελευταία χρόνια, ο προληπτικός έλεγχος των ανδρών με την μέτρηση του PSA του ορού, οδήγησε σε αύξηση του αριθμού των βιοψιών του προστάτη αδένου, με σκοπό την έγκαιρη διάγνωση του αδενοκαρκινώματος.

Η ιστοπαθολογική ωστόσο, διάγνωση αυτών των αλλοιώσεων, βασιζόμενη αποκλειστικά σε μορφολογικά χαρακτηριστικά, ενέχει δυσκολίες, ιδιαίτερα σε βιοψικά υλικά και όταν η ύποπτη περιοχή είναι μικρής έκτασης. Σημαντική σε αυτές τις περιπτώσεις είναι η συμβολή της ανοσοϊστοχημείας και συγκεκριμένα ο συνδυασμός του αντισώματος P504S (AMACR) και ενός δείκτη των βασικών κυττάρων (συνήθως του μίγματος κερατινών υψηλού μοριακού βάρους 34βE12 ή του p63), που χρησιμοποιούνται πλέον στην καθημερινή διαγνωστική διαδικασία.

Αν και έντονη θετικότητα το αντίσωμα P504S (AMACR) παρατηρείται σε υψηλά ποσοστά στο αδενοκαρκίνωμα και στην HPIN (κατά μέσο όρο 80% και 90%, αντίστοιχα) ωστόσο, δεν είναι ειδικός δείκτης διότι έντονη θετικότητα έχει παρατηρηθεί στην οζώδη υπερπλασία (12%), σε ατροφικά αδένια και στην αδένωση (17,5%) (143-146).

PTOV-1 (prostate tumor overexpressed-1) ονομάζεται ένα πρόσφατα ανακαλυφθέν γονίδιο και η πρωτεΐνη που κωδικοποιεί, που βρέθηκε ότι υπερεκφράζεται στο αδενοκαρκίνωμα του προστάτη αδένου (229). Σε ανοσοϊστοχημική μελέτη βρέθηκε ότι το PTOV-1 εμφανίζει έντονη θετικότητα στο αδενοκαρκίνωμα του προστάτη αδένου (σε ποσοστό 71%) και στην HPIN (80%) ενώ είναι αρνητικό ή ασθενώς θετικό στα προστατικά αδένια από φυσιολογικούς προστάτες αδένες και στην καλοήγη υπερπλασία του προστάτη αδένου (230).

Σκοπός της μελέτης μας ήταν να αξιολογήσουμε την ανοσοϊστοχημική έκφραση του PTOV-1 στο αδενοκαρκίνωμα του προστάτη αδένου, στην HPIN και στον φυσιολογικό προστάτη αδένου. Επίσης, να συγκρίνουμε τα αποτελέσματα με την ανοσοϊστοχημική έκφραση του P504S (AMACR).

ΥΛΙΚΟ – ΜΕΘΟΔΟΙ

Ασθενείς και δείγματα.

Μελετήσαμε ανοσοϊστοχημικά την έκφραση των αντισωμάτων PTOV-1, P504S/AMACR και κερατινών υψηλού μοριακού βάρους 34bE12, σε 68 περιπτώσεις αδενοκαρκινώματος του προστάτη αδένου, 68 ανδρών. Οι 41 περιπτώσεις αφορούσαν υλικά ριζικής προστατεκτομής και οι 27 βιοψιών προστάτη αδένου.

Όλες οι περιπτώσεις προέρχονται από το παθολογοανατομικό εργαστήριο του πανεπιστημίου Θεσσαλίας, μεταξύ των ετών 2001 και 2007.

Σε κανέναν από τους ασθενείς δεν είχε προηγηθεί ορμονοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία.

Η ηλικία των ανδρών κυμαινόταν από 53 έως 75 έτη (μέση ηλικία 64 έτη).

Η τιμή του PSA του ορού κυμαινόταν από 2,8 έως 23,9 ng/ml (μέση τιμή 7,36 ng/ml).

Από τις περιπτώσεις ριζικής προστατεκτομής, 5 ασθενείς ήταν σταδίου T2a, 4 ασθενείς ήταν σταδίου T2b, 16 ήταν T2c, 4 ήταν T3a, 9 ήταν T3b και 3 T3c.

Όλες οι περιπτώσεις ήταν κλασικό αδενοκαρκίνωμα του προστάτη αδένου. Σε 5 από τις 41 περιπτώσεις των ριζικών προστατεκτομών, συνυπήρχε ο υπότυπος αδενοκαρκίνωμα με αφρώδες κυτταρόπλασμα.

Ο συνδυασμένος βαθμός κακοήθειας κατά την κλίμακα του Gleason στις ριζικές προστατεκτομές ήταν: 6 (3+3) σε 11 περιπτώσεις, 7 (3+4) σε 13 περιπτώσεις, 7 (4+3) σε 12 περιπτώσεις, 8 (3+5) σε 4 περιπτώσεις και 9 (4+5) σε 1 περίπτωση.

Ο συνδυασμένος βαθμός κακοήθειας κατά την κλίμακα του Gleason στις βιοψίες ήταν: 6 (3+3) σε 8 περιπτώσεις, 7 (3+4) σε 7 περιπτώσεις, 7 (4+3) σε 6 περιπτώσεις, 8 (4+4) σε 3 περιπτώσεις και 9 (4+5) σε 3 περιπτώσεις.

Σε 31 από τις 41 περιπτώσεις ριζικών προστατεκτομών καθώς και σε 20 από τις 27 περιπτώσεις των βιοψικών υλικών συνυπήρχε υψηλόβαθμη ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (HPIN).

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν και 10 περιπτώσεις φυσιολογικού προστάτη αδένου, από 10 ριζικές κυστεοπροστατεκτομές που έγιναν λόγω ουροθηλιακού

καρκινώματος. Στις περιπτώσεις αυτές δεν συνυπήρχε αδenoκαρκίνωμα του προστάτη αδένου.

Όλα τα παρασκευάσματα μονιμοποιήθηκαν σε buffer φορμαλίνης 10% και εμπεδώθηκαν σε κύβους παραφίνης.

ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΕΙΑ

Για το PTOV-1

Ως πρωτογενές αντίσωμα χρησιμοποιήθηκε το μονοκλωνικό αντίσωμα ποντικού, με κωδικό παραγωγής NCL-PTOV-1, κλώνος 17C6, της εταιρείας NOVOCASTRA, σε αραίωση 1: 100.

Το αντίσωμα δίνει θετικότητα σε μεμβράνη και κυτταρόπλασμα και διατίθεται μόνο για έρευνα.

Ακολούθησαν τα παρακάτω στάδια:

1. Μερική αποπαραφίνωση μετά από επώαση των τομών κύβων παραφίνης 4μm, στον κλίβανο, στους 60⁰, για 15 λεπτά.
2. Αποπαραφίνωση ολική σε ξυλόλη και ενυδάτωση σε κατιόντα διαλύματα αλκοόλης (100⁰, 100⁰, 96⁰, 80⁰, 70⁰).
3. Έκπλυση με απεσταγμένο H₂O.
4. Για τη δέσμευση της ενδογενούς υπεροξειδάσης, οι τομές επώασθηκαν σε διάλυμα του υπεροξειδίου του υδρογόνου (H₂O₂ 3%), για 10 λεπτά.
5. Η αποκάλυψη των αντιγονικών επιτόπων επιτεύχθηκε σε υδατόλουτρο, στους 96⁰C, μετά από εμβάπτιση των τομών σε pH9, για 40 λεπτά.
6. Στη συνέχεια οι τομές επώασθηκαν ολονυχτίως, στους 4⁰C, με το πρωτογενές αντίσωμα.
7. Διαδοχικές εκπλύσεις με buffer TBST, συνολικά 5 φορές.
8. Επώαση του δευτερογενούς αντισώματος (Envision, DAKO), για 30 λεπτά.
9. Εφαρμογή του χρωμογόνου DAB, για 10 λεπτά.
10. Χρώση με αιματοξυλίνη Harris για 1 λεπτό.
11. Αφυδάτωση σε ανιούσα σειρά αλκοόλης (70⁰, 80⁰, 96⁰, 100⁰, 100⁰).
12. Κάλυψη με βάλσαμο του Καναδά.

\

Για το P504S / AMACR

Ως πρωτογενές αντίσωμα χρησιμοποιήθηκε το πολυκλωνικό κουνελιού, της εταιρείας BIOCARE Medical, Concord, CA, USA, σε αραιώση 1: 50.

Ακολούθησαν τα παρακάτω στάδια:

1. Μερική αποπαραφίνωση μετά από επώαση των τομών κύβων παραφίνης 4μm, στον κλίβανο, στους 60⁰, για 15 λεπτά.
2. Αποπαραφίνωση ολική σε ξυλόλη και ενυδάτωση σε κατιόντα διαλύματα αλκοόλης (100⁰, 100⁰, 96⁰, 80⁰, 70⁰).
3. Έκπλυση με απεσταγμένο H₂O.
4. Για τη δέσμευση της ενδογενούς υπεροξειδάσης, οι τομές επώασθηκαν σε διάλυμα του υπεροξειδίου του υδρογόνου (H₂O₂), για 10 λεπτά.
5. Η αποκάλυψη των αντιγονικών επιτόπων επιτεύχθηκε σε υδατόλουτρο, στους 95⁰C, μετά από εμβάπτιση των τομών σε pH9, για 40 λεπτά.
6. Ακολούθησε επώαση του πρωτογενούς αντισώματος για 30 λεπτά.
7. Ξέπλυμα των τομών με TBST.
8. Επώαση του δευτερογενούς αντισώματος (Envision, DAKO), για 30 λεπτά.
9. Εφαρμογή του χρωμογόνου DAB, για 10 λεπτά.
10. Χρώση με αιματοξυλίνη Harris για 1 λεπτό.
11. Αφυδάτωση σε ανιούσα σειρά αλκοόλης (70⁰, 80⁰, 96⁰, 100⁰, 100⁰).
12. Κάλυψη με βάλσαμο του Καναδά.

Για τις κερατίνες 34βE12

Ως πρωτογενές αντίσωμα χρησιμοποιήθηκε μίγμα μονοκλωνικών αντισωμάτων ποντικού που αναγνωρίζουν τις κερατίνες υψηλού μοριακού βάρους (YMB) 68, 58, 56,5 και 50 KD που αντιστοιχούν στους τύπους 1, 5, 10 και 14 (κλώνος 34βE12), BIOGENEX, προαραιωμένο.

Ακολούθησαν τα παρακάτω στάδια:

1. Μερική αποπαραφίνωση μετά από επώαση των τομών κύβων παραφίνης 4μm, στον κλίβανο, στους 60⁰, για 15 λεπτά.
2. Αποπαραφίνωση ολική σε ξυλόλη και ενυδάτωση σε κατιόντα διαλύματα αλκοόλης (100⁰, 100⁰, 96⁰, 80⁰, 70⁰).
3. Έκπλυση με απεσταγμένο H₂O.
4. Τοποθέτηση πεψίνης, σε κλίβανο 37⁰, για 10 λεπτά.
5. Έκπλυση με buffer TBST.

6. Η αποκάλυψη των αντιγονικών επιτόπων επιτεύχθηκε σε φούρνο μικροκυμάτων 680 Watt, μετά από εμβάπτιση των τομών σε pH6, για 10 λεπτά.
7. Επάωση του πρωτογενούς αντισώματος για 30 λεπτά.
8. Διαδοχικές εκπλύσεις με buffer TBST, συνολικά 5 φορές.
9. Επάωση του δευτερογενούς αντισώματος (Envision, DAKO), για 30 λεπτά.
10. Εφαρμογή χρωμογόνου DAB, για 10 λεπτά.
11. Χρώση με αιματοξυλίνη Harris για 1 λεπτό.
12. Αφυδάτωση σε ανιούσα σειρά αλκοόλης (70⁰, 80⁰, 96⁰, 100⁰, 100⁰).
13. Κάλυψη με βάλσαμο του Καναδά.

Αξιολόγηση των ανοσοϊστοχημικών χρώσεων

Για το PTOV-1 ως θετικά θεωρήθηκαν τα κύτταρα που έδειξαν κυτταροπλασματική και μεμβρανική χρώση. Η ένταση της χρώσης χαρακτηρίστηκε ως 0 όταν ήταν πλήρως αρνητική, +1 όταν υπήρχε ήπια θετικότητα, +2 μέτρια θετικότητα και +3 έντονη θετικότητα.

Για το P504S (AMACR) θετικές θεωρήθηκαν οι περιπτώσεις με κυτταροπλασματική ανοσοθετικότητα. Η ένταση της χρώσης χαρακτηρίστηκε ως 0 όταν ήταν πλήρως αρνητική, +1 όταν υπήρχε ήπια θετικότητα, +2 μέτρια θετικότητα και +3 έντονη θετικότητα.

Η ανοσοχρώση για το μίγμα κερατινών υψηλού μοριακού βάρους 34βE12 αξιολογήθηκε ως θετική κυτταροπλασματική ή αρνητική και χρησιμοποιήθηκε για την επισφράγιση της διάγνωσης του αδενοκαρκινώματος και της HPIN.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματα φαίνονται στους πίνακες 1 και 2.

Η στατιστική ανάλυση έγινε με το Man Whitney test.

Υψηλό ποσοστό έντονης κυτταροπλασματικής χρώσης του PTOV-1 παρατηρήθηκε στα αδενοκαρκινώματα, με ποσοστά 70,73% στις ριζικές προστατεκτομές και 77,7% στις βιοψίες προστάτη ενώ σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις (100% και 92,69%, στις ριζικές προστατεκτομές και στις βιοψίες προστάτη, αντίστοιχα) η ένταση ήταν μέτρια έως έντονη.

Δεν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ της ιστολογικής διαφοροποίησης όπως αυτή εκφράζεται με το συνδυασμένο βαθμό κακοήθειας κατά Gleason και της έντασης της θετικότητας.

Στις περιοχές όπου υπήρχε ο υπότυπος αδενοκαρκίνωμα με αφρώδες κυτταρόπλασμα, η χρώση ήταν ασθενώς κυτταροπλασματική.

Σε όλες τις περιπτώσεις η ανοσοχρώση ήταν ανομοιογενής και η θετικότητα ήταν κυτταροπλασματική και μεμβρανική.

Στις περιπτώσεις των βιοπτικών υλικών, σε ποσοστό 48,14% στα αδενοκαρκινώματα και 90% στην HPIN > 70% των κυττάρων είχαν έντονη ανοσοχρώση για το PTOV-1. Αντιθέτως, τα ποσοστά για το P504S ήταν 44,4% και 15%, αντίστοιχα.

Στις περιπτώσεις ριζικών προστατεκτομών, σε ποσοστό 34,14% στα αδενοκαρκινώματα και 41,93% στην HPIN > 70% των κυττάρων είχαν έντονη ανοσοχρώση για το PTOV-1. Τα ποσοστά για το P504S ήταν 53,65% και 12,9%, αντίστοιχα.

Δεν βρέθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά ως προς την ένταση της χρώσης μεταξύ του PTOV-1 και του P504S, στα αδενοκαρκινώματα.

Στατιστικώς σημαντική διαφορά ($p < 0.001$) παρατηρήθηκε μεταξύ του PTOV-1 και του P504S στην HPIN, τόσο στα παρασκευάσματα ριζικών προστατεκτομών όσο και των βιοψιών. Τα ποσοστά έντονης θετικότητας στην HPIN του PTOV-1 και του P504S ήταν στις ριζικές προστατεκτομές 87.09% και 58.06%, αντίστοιχα και στις βιοψίες 100% και 40%, αντίστοιχα.

Σε όλα τα περιστατικά, σε θέσεις παρακείμενες του αδενοκαρκινώματος υπήρχαν ορισμένα μορφολογικά φυσιολογικά αδένια που εξέφραζαν μέτρια ή έντονη κυτταροπλασματική θετικότητα.

Το PTOV-1 ήταν αρνητικό ή ασθενώς κυτταροπλασματικά θετικό στις τομές από τον φυσιολογικό προστάτη αδένια που επιλέχθηκαν από υλικά ριζικών κυστεκτομών.

Έντονη θετικότητα του κυτταροπλάσματος παρατηρήθηκε επίσης στα βασικά κύτταρα, στην υπερπλασία βασικών κυττάρων, στα λεμφοκύτταρα, στο ενδοθήλιο των αγγείων καθώς και στα περιφερικά νεύρα.

Πίνακας 1. Ριζικές προστατεκτομές

	Αριθμός περιπτώσεων με ποσοστό >70%	% ποσοστό	Αριθμός περιπτώσεων με ποσοστό >70%	% ποσοστό	Αριθμός περιπτώσεων με ποσοστό >70%	% ποσοστό
	Μέτρια ένταση		Έντονη ένταση		Μέτρια + Έντονη ένταση	
Ca PTOV-1	12/41	29.27%	14/41	34.14%	26/41	63.41%
HPIN PTOV-1	3/31	9.67%	13/31	41.93%	16/31	51.61%
Ca P504S	0	0	22/41	53.65%	22/41	53.65%
HPIN P504S	1/31	3.23%	4/31	12.9%	5/31	16.13%

	Αριθμός περιπτώσεων	% ποσοστό	Αριθμός περιπτώσεων	% ποσοστό	Αριθμός περιπτώσεων	% ποσοστό
	Μέτρια ένταση		Έντονη ένταση		Μέτρια + Έντονη ένταση	
Ca PTOV-1	37/41	90.24%	29/41	70.73%	41/41	100%
HPIN PTOV-1	21/31	67.74%	27/31	87.09%	30/31	96.77%
Ca P504S	0	0	36/41	87.8%	36/41	87.8%
P504S HPIN	1/31	3.23%	18/31	58.06%	19/31	61.29%

	Mean	St Dev	St Err	Median	Mean	St Dev	St Err	Median
	Μέτρια ένταση				Έντονη ένταση			
Ca PTOV-1	42.927	29.601	4.623	40	40.244	33.80	5.28	30
HPIN PTOV-1	29.032	27.124	4.872	20	52.903	31.748	5.702	60
Ca P504S	0	0	0	0	61.026	31.102	4.980	70
HPIN P504S	0	0	0	0	24.516	29.193	5.243	20

Ca: αδενοκαρκίνωμα HPIN: υψηλόβαθμη ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία

Ca PTOV-1 (έντονη) vs P504S (έντονη): p>0.005

Ca PTOV-1 (μέτρια) vs P504S (μέτρια): p<0.001

HPIN PTOV-1 (έντονη) vs P504S (έντονη): p<0.001

HPIN PTOV-1 (μέτρια) vs P504S (μέτρια): p>0.05

Πίνακας 2. Βιοψίες προστάτη αδένος

	Αριθμός περιπτώσεων με ποσοστό >70% κυττάρων	% ποσοστό	Αριθμός περιπτώσεων με ποσοστό >70% κυττάρων	% ποσοστό	Αριθμός περιπτώσεων με ποσοστό >70% κυττάρων	% ποσοστό
	Μέτρια ένταση		Έντονη ένταση		Μέτρια + Έντονη ένταση	
Ca PTOV-1	5/27	18.5%	13/27	48.14%	18/27	66.67%
HPIN PTOV-1	1/20	5.0%	18/20	90%	19/20	95%
Ca P504S	2/27	7.4%	12/27	44.4%	14/27	51.8%
HPIN P504S	1/20	5.0%	3/20	15.0%	4/20	20.0%

	Αριθμός περιπτώσεων	% ποσοστό	Αριθμός περιπτώσεων	% ποσοστό	Αριθμός περιπτώσεων	% ποσοστό
	Μέτρια ένταση		Έντονη ένταση		Μέτρια + Έντονη ένταση	
Ca PTOV-1	14/27	51.8%	21/27	77.7%	26/27	92.69%
HPIN PTOV-1	4/20	20%	20/20	100%	20/20	100%
Ca P504S	5/27	18.5%	21/27	77.77%	23/27	85.1%
HPIN P504S	2/20	10.0%	8/20	40.0%	9/20	45.0%

	Mean	St Dev	St Err	Median	Mean	St Dev	St Err	Median
	Μέτρια ένταση				Έντονη ένταση			
Ca PTOV-1	53.571	29.51	7.88	45	57.04	41.49	7.98	60
HPIN PTOV-1	7.50	19.70	4.40	0	92.50	19.70	4.41	100
Ca P504S	10.385	25.68	5.04	0	55.38	39.823	7.81	50
HPIN P504S	8.88	26.76	20.00	0	20.00	32.14	7.37	0

Ca: αδενοκαρκίνωμα HPIN: υψηλόβαθμη ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία

Ca PTOV-1 (μέτρια) vs P504S (μέτρια): p<0.001

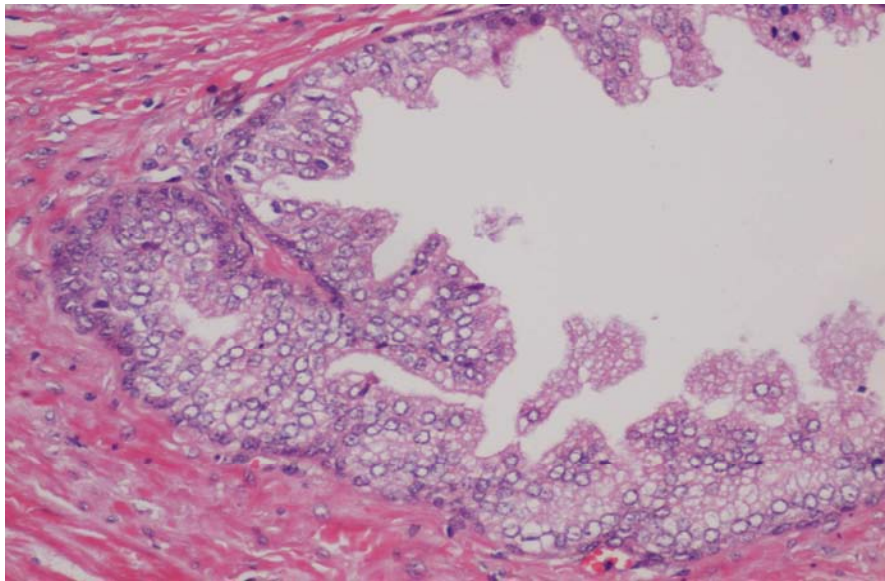
Ca PTOV-1 (έντονη) vs P504S Ca (έντονη): p>0.05

Ca PTOV-1 (μέτρια + έντονη) vs P504S (high): p>0.05

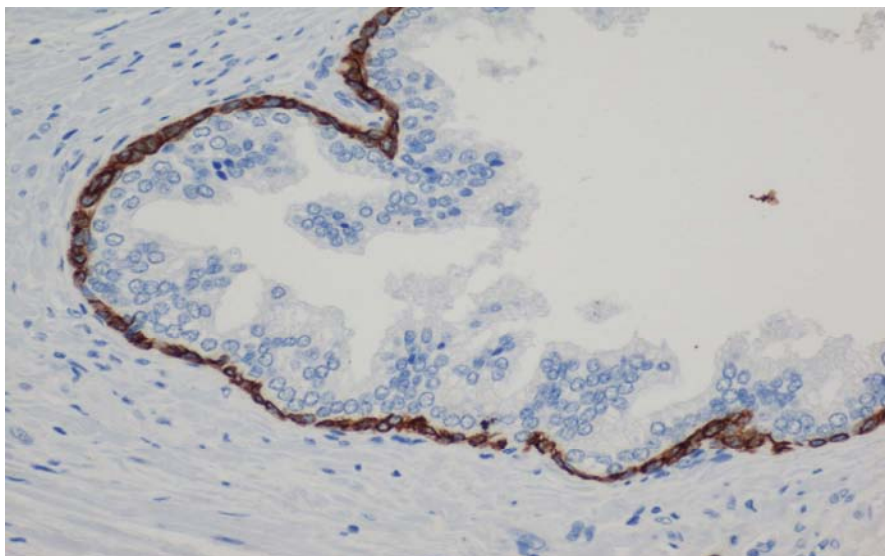
HPIN PTOV-1 (μέτρια) vs P504S (μέτρια): p>0.05

HPIN PTOV-1 (έντονη) vs P504S HPIN (έντονη): p<0.001

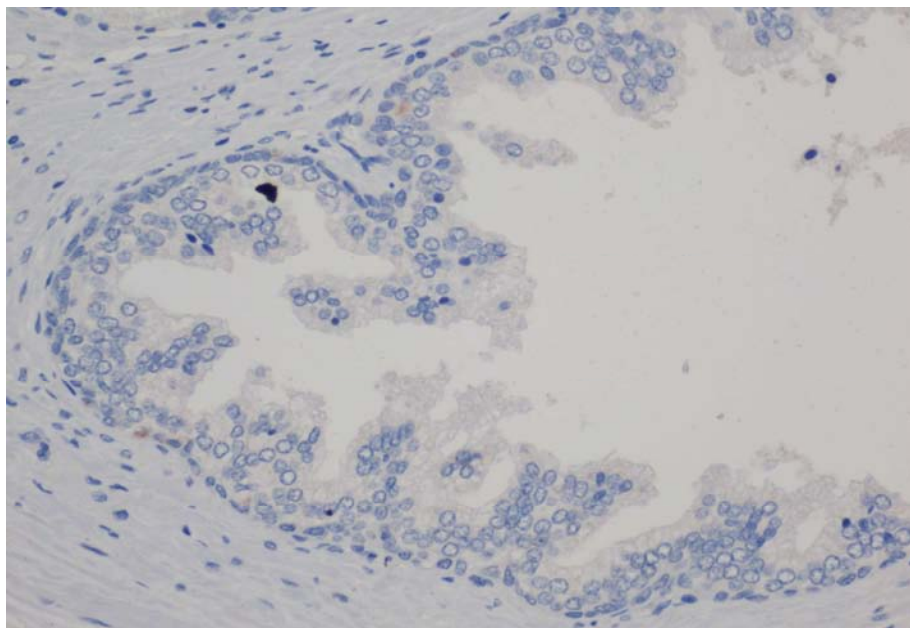
ΦΩΤΟΓΡΑΦΙΕΣ



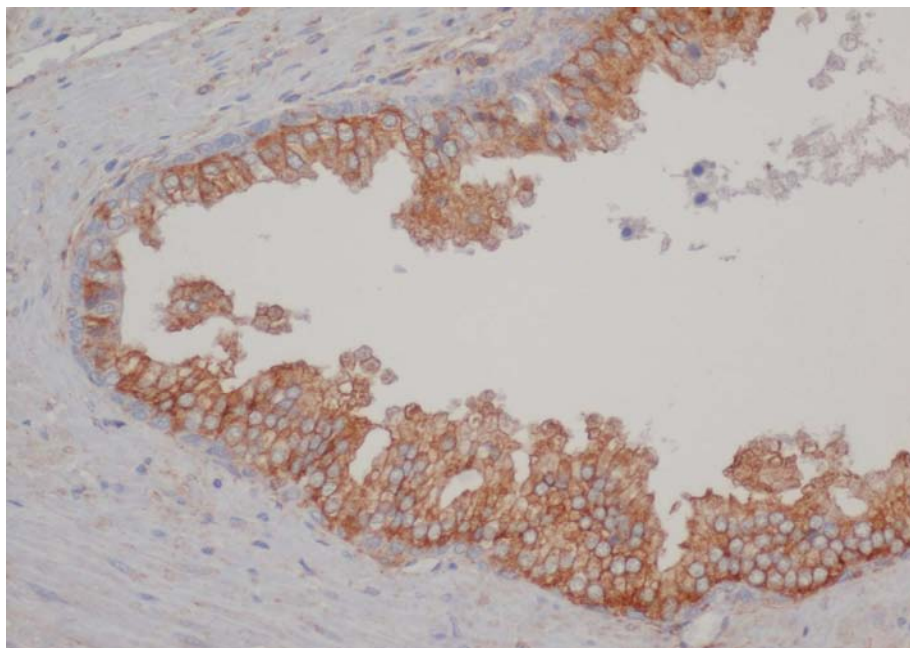
ΕΙΚΟΝΑ 1. Αδένας με υψηλόβαθμη ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία
H/EX400



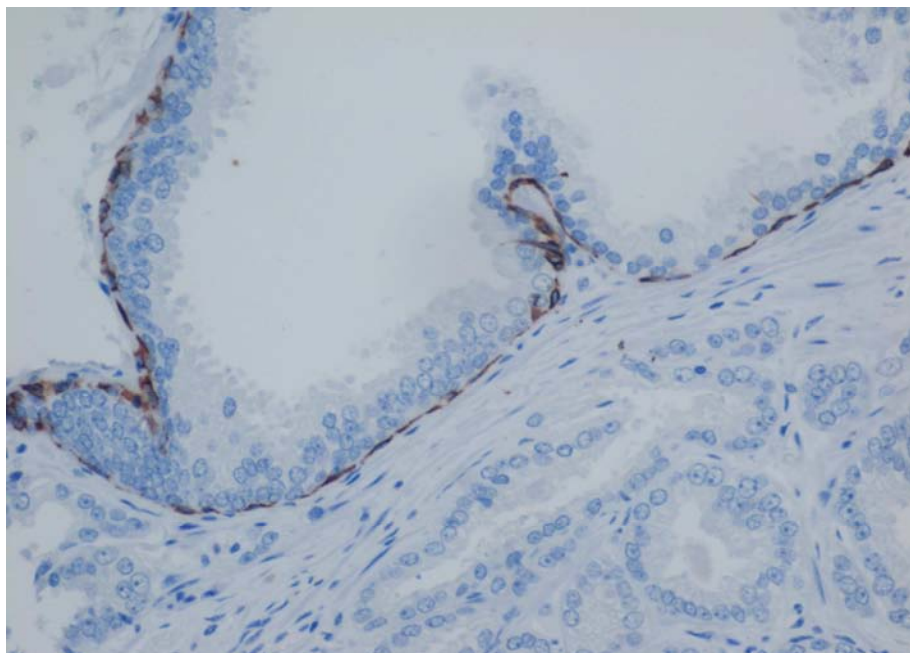
ΕΙΚΟΝΑ 2. Η ίδια περίπτωση με την εικόνα 1. Ανοσοϊστοχημική χρώση για τις
κερατίνες υψηλού μοριακού βάρους 34βE12, με τις οποίες διαπιστώνεται η παρουσία
των βασικών κυττάρων. 34βE12X400



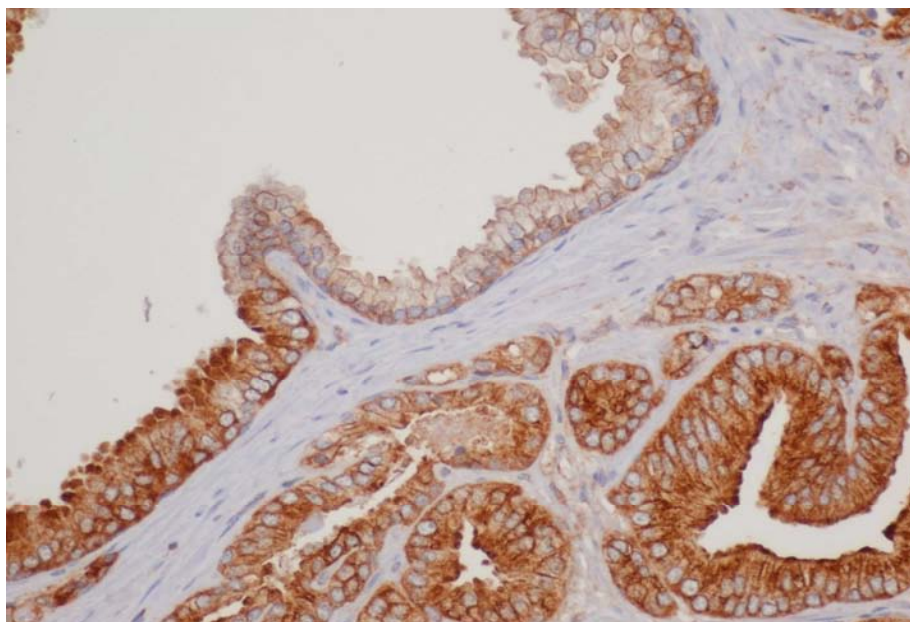
ΕΙΚΟΝΑ 3. Η ίδια περίπτωση με την εικόνα 1. Ανοσοϊστοχημική χρώση για το P504S/AMACR στην οποία παρατηρείται αρνητικότητα. P504SX400



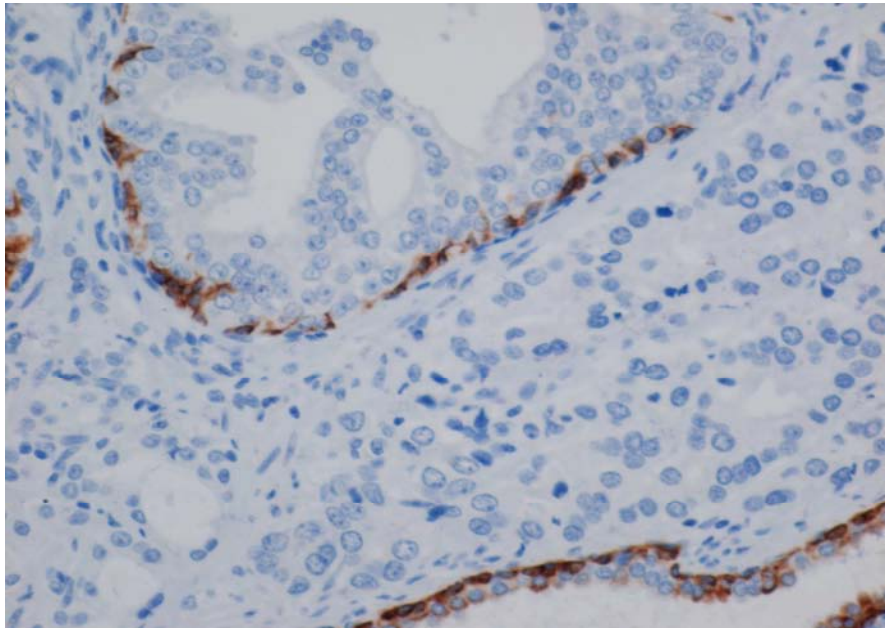
ΕΙΚΟΝΑ 4. Η ίδια περίπτωση με την εικόνα 1. Ανοσοϊστοχημική χρώση για το PTOV-1 στην οποία παρατηρείται έντονη κυτταροπλασματική χρώση. PTOV-1X400



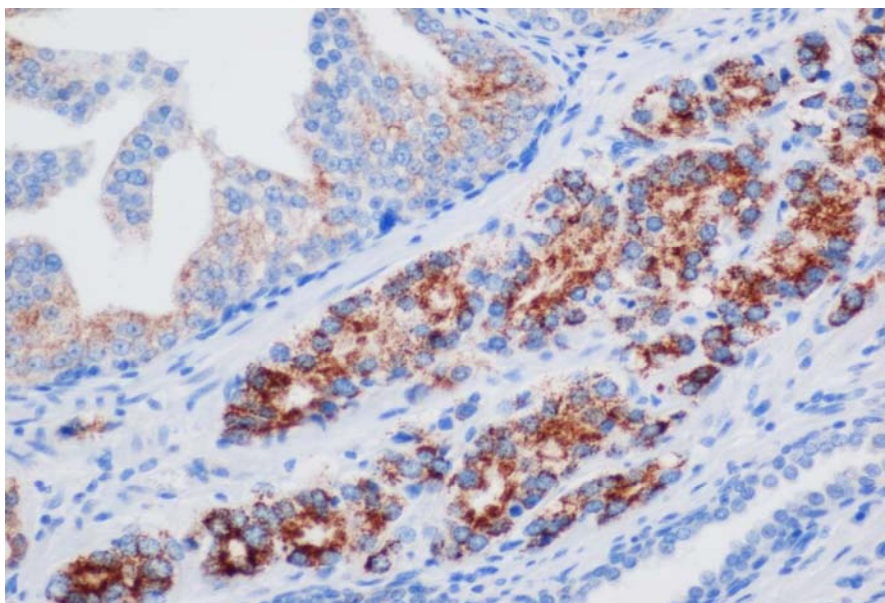
ΕΙΚΟΝΑ 5. Αδένας με HPIN και αδενοκαρκίνωμα. Η HPIN εντοπίζεται στο αριστερό ήμισυ του αδένα ενώ στον υπόλοιπο αδένα τα κύτταρα είναι φυσιολογικά. Ανοσοϊστοχημική χρώση για τις κερατίνες υψηλού μοριακού βάρους 34βΕ12, με τις οποίες διαπιστώνεται η παρουσία των βασικών κυττάρων στην HPIN και απουσία τους στο αδενοκαρκίνωμα. 34βΕ12Χ400



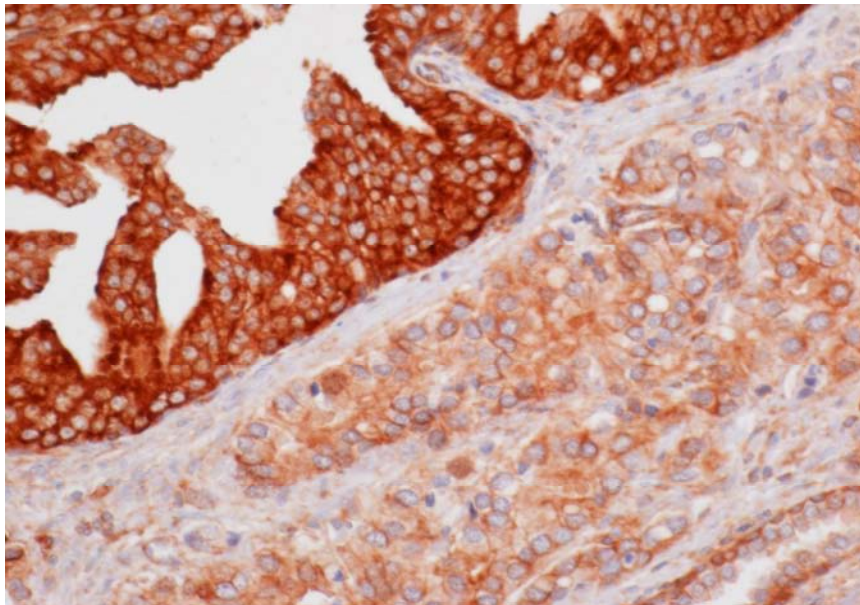
ΕΙΚΟΝΑ 6. Η ίδια περίπτωση με την εικόνα 5. Ανοσοϊστοχημική χρώση για το PTOV-1 στην οποία παρατηρείται έντονη κυτταροπλασματική χρώση στη περιοχή της HPIN και του αδενοκαρκινώματος και ασθενής στη θέση με τη φυσιολογική μορφολογία των κυττάρων. PTOV-1Χ400



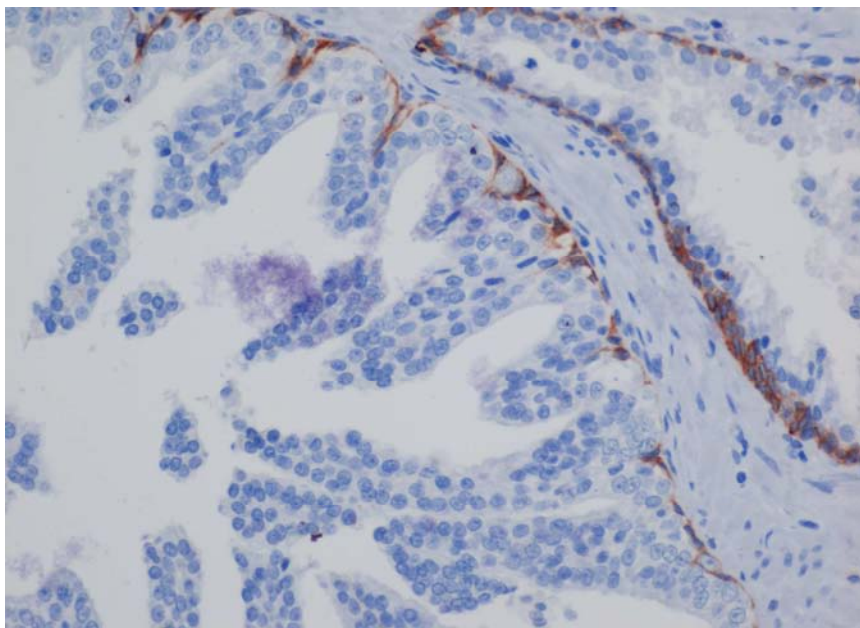
ΕΙΚΟΝΑ 7. Αδενοκαρκίνωμα του προστάτη αδένου, με παρουσία HPIN (επάνω τμήμα της εικόνας) και τμήμα φυσιολογικού αδένου (κάτω τμήμα της εικόνας). Ανοσοϊστοχημική χρώση για τις κερατίνες 34βΕ12 με την οποία διαπιστώνεται απουσία βασικών κυττάρων στο αδενοκαρκίνωμα, διακεκομμένος στίχος βασικών κυττάρων στην HPIN και άθικτος στίχος στο φυσιολογικό αδένου. 34βΕ12Χ200.



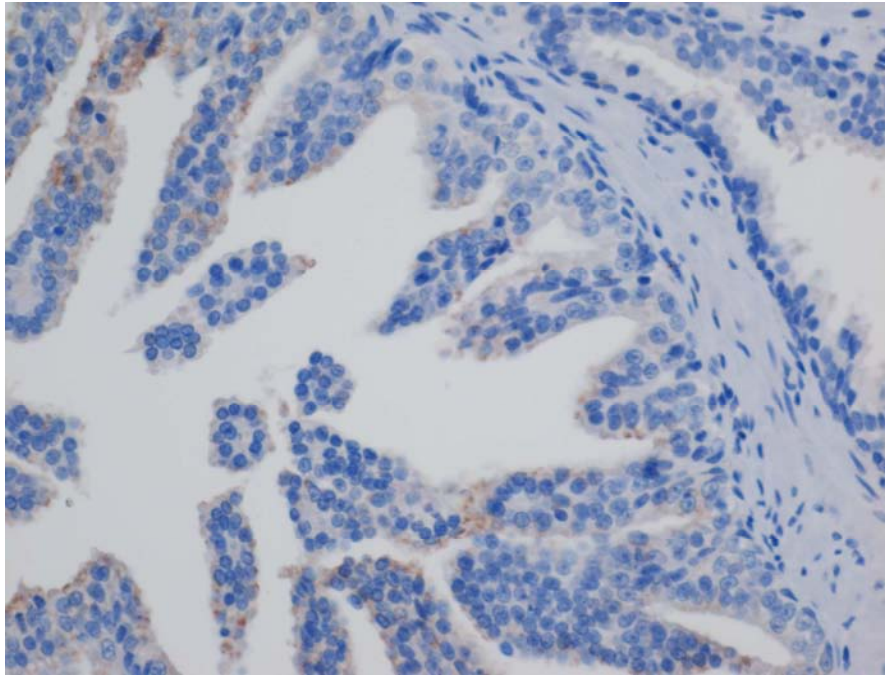
ΕΙΚΟΝΑ 8. Ίδια περίπτωση με την εικόνα 7. Ανοσοϊστοχημική χρώση για το P504S. Παρατηρείται έντονη κυτταροπλασματική θετικότητα στο αδενοκαρκίνωμα, ασθενής στην HPIN και αρνητικότητα στο φυσιολογικό αδένου. P504SX200.



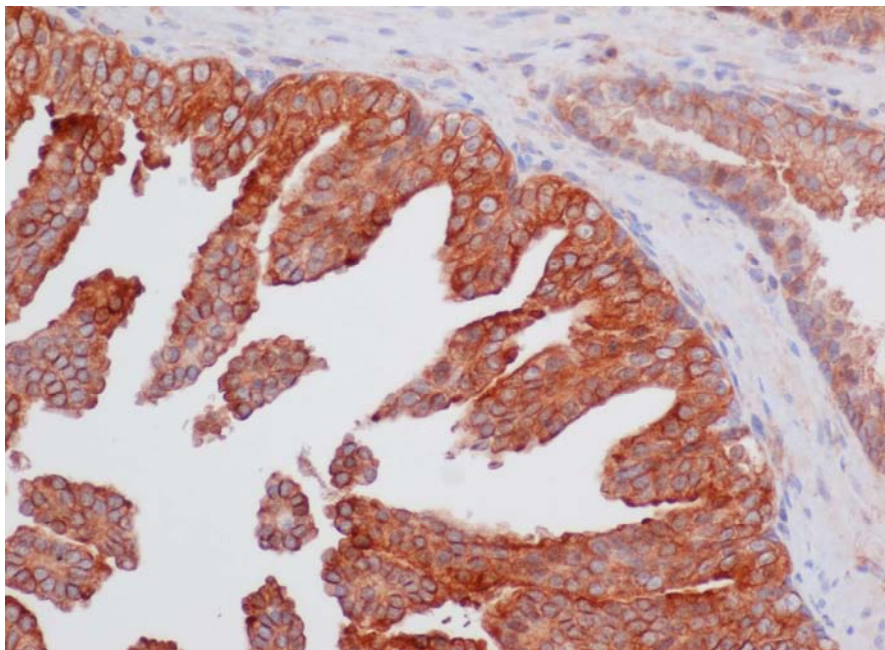
ΕΙΚΟΝΑ 9. Ίδια περίπτωση με την εικόνα 7. Ανοσοϊστοχημική χρώση για το PTOV-1. Παρατηρείται έντονη κυτταροπλασματική θετικότητα στην HPIN, μέτρια στο αδενοκαρκίνωμα και ήπια στο φυσιολογικό αδέν. PTOV-1X200.



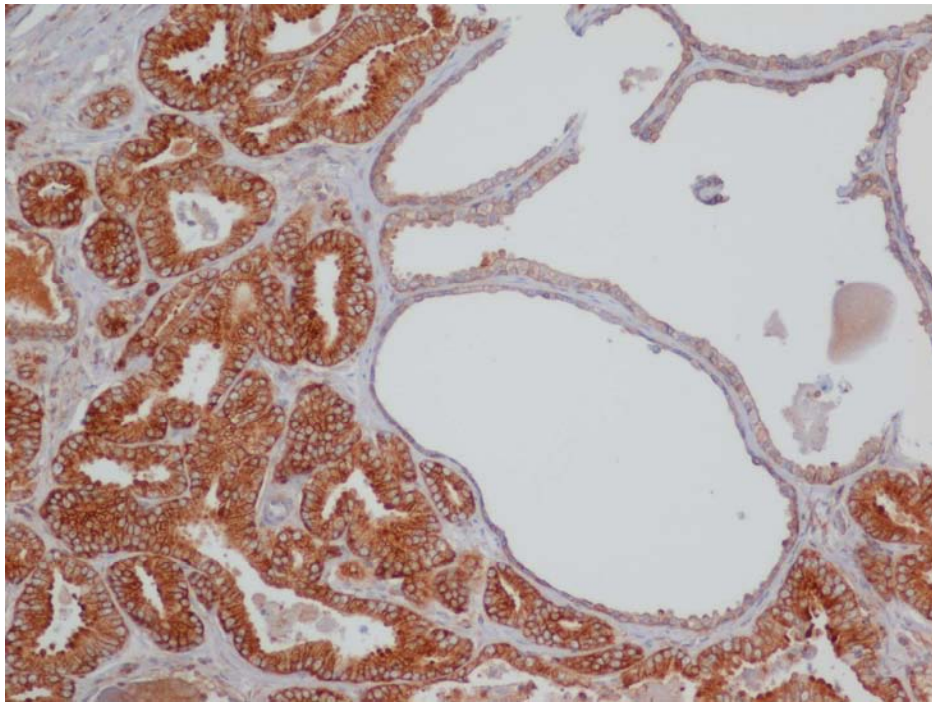
ΕΙΚΟΝΑ 10. Αδένας με HPIN (αριστερά) και φυσιολογικός αδένας (δεξιά). Ανοσοϊστοχημική χρώση για τις κερατίνες 34βE12 με την οποία διαπιστώνεται διακεκομμένος στίχος βασικών κυττάρων στην HPIN και άθικτος στίχος στο φυσιολογικό αδέν. 34βE12X200.



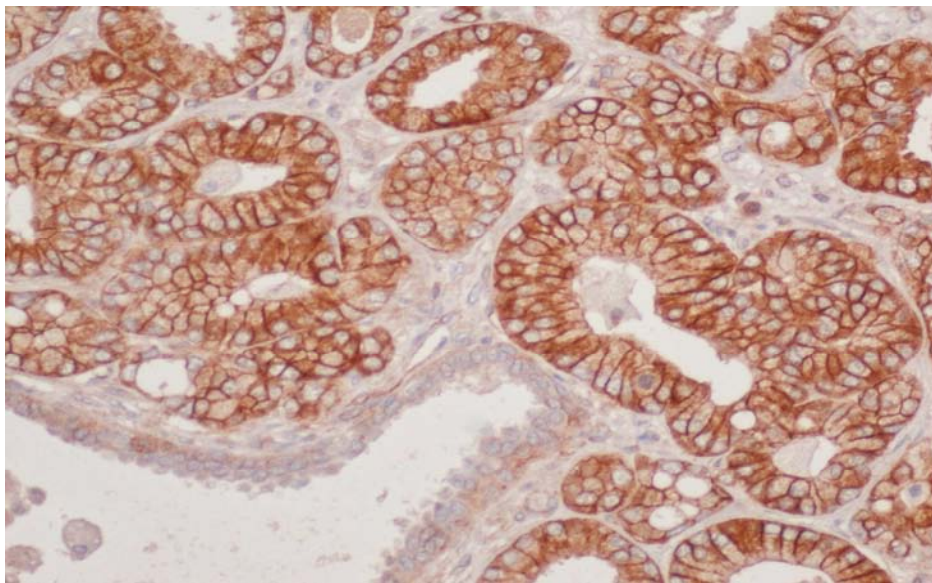
ΕΙΚΟΝΑ 11. Ίδια περίπτωση με την εικόνα 10. Ανοσοϊστοχημική χρώση για το P504S. Παρατηρείται ασθενής θετικότητα στην HPIN και αρνητικότητα στο φυσιολογικό αδένα. P504SX200.



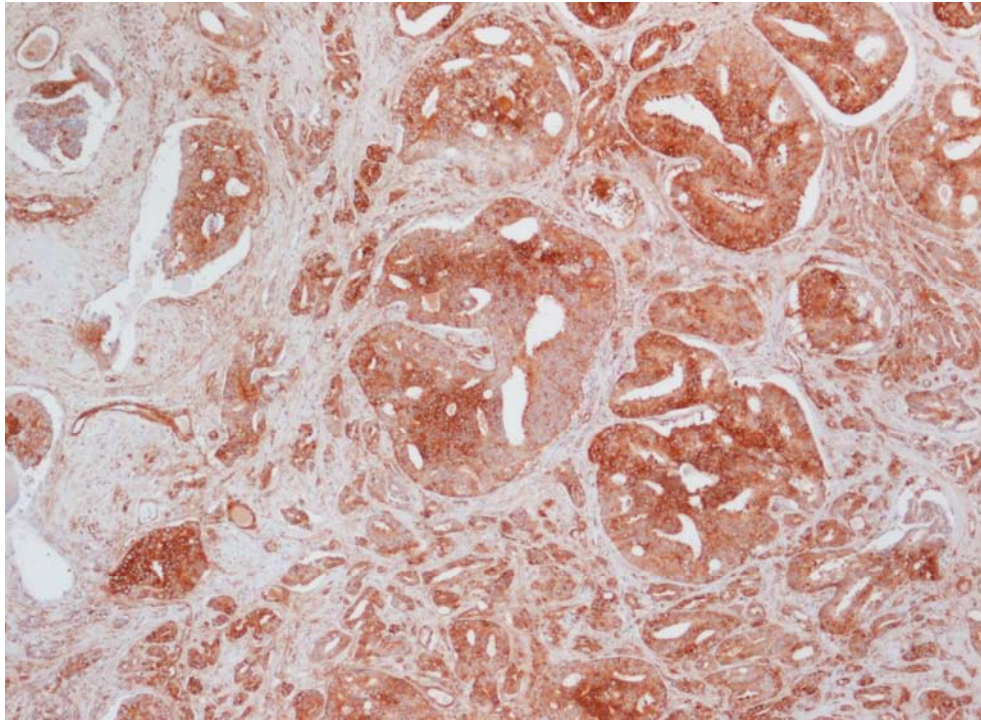
ΕΙΚΟΝΑ 12. Ίδια περίπτωση με την εικόνα 10. Ανοσοϊστοχημική χρώση για το PTOV-1. Παρατηρείται έντονη κυτταροπλασματική θετικότητα στην HPIN και ασθενής στο φυσιολογικό αδένα. PTOV-1X200.



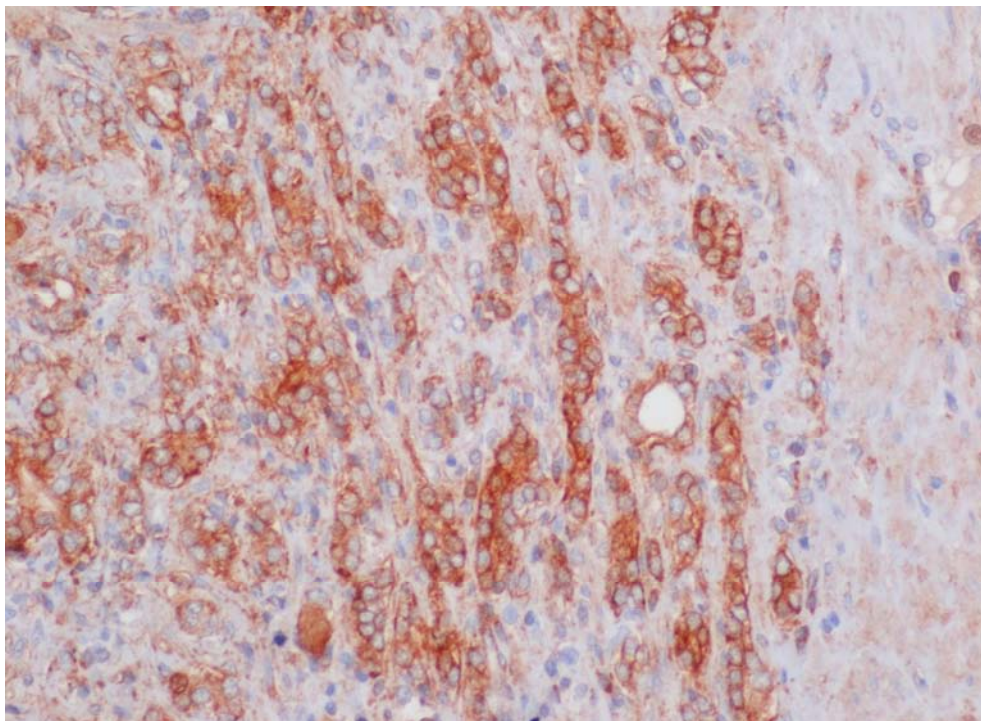
ΕΙΚΟΝΑ 13. Αδενοκαρκίνωμα με πρότυπο ανάπτυξης κατά Gleason 3. Ανοσοϊστοχημική χρώση για το PTOV-1. Έντονη θετικότητα, κυτταροπλασματική με επίταση στη κυτταροπλασματική μεμβράνη. Ασθενής θετικότητα στα φυσιολογικά αδένια. PTOV-1X200.



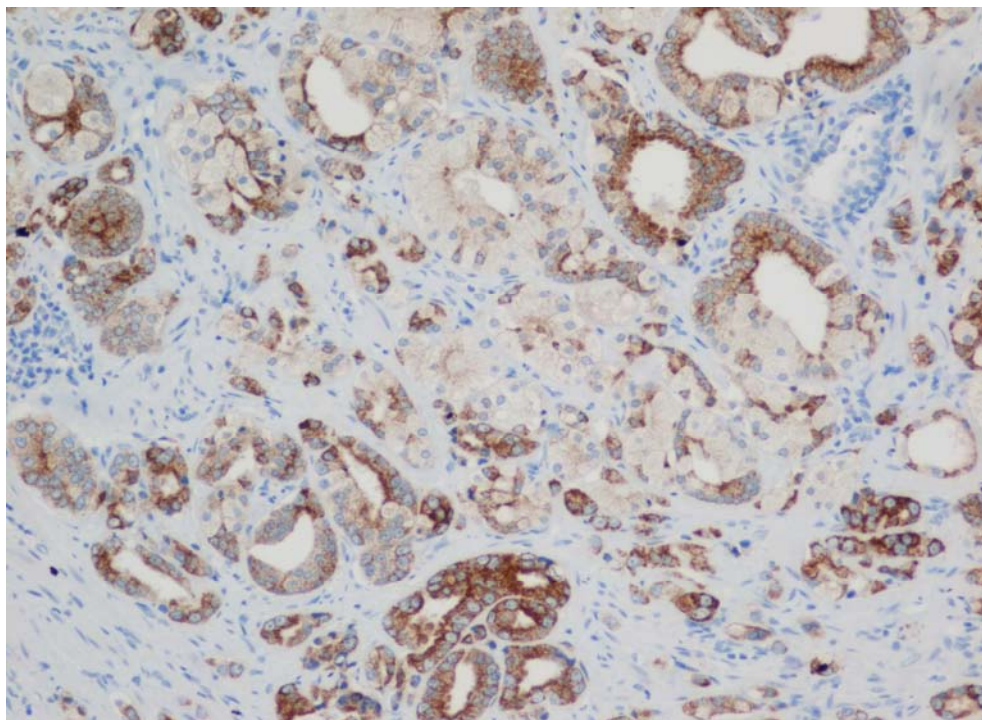
ΕΙΚΟΝΑ 14. Αδενοκαρκίνωμα με πρότυπο ανάπτυξης κατά Gleason 3. Ανοσοϊστοχημική χρώση για το PTOV-1. Έντονη θετικότητα, κυτταροπλασματική με επίταση στη κυτταροπλασματική μεμβράνη. PTOV-1X400.



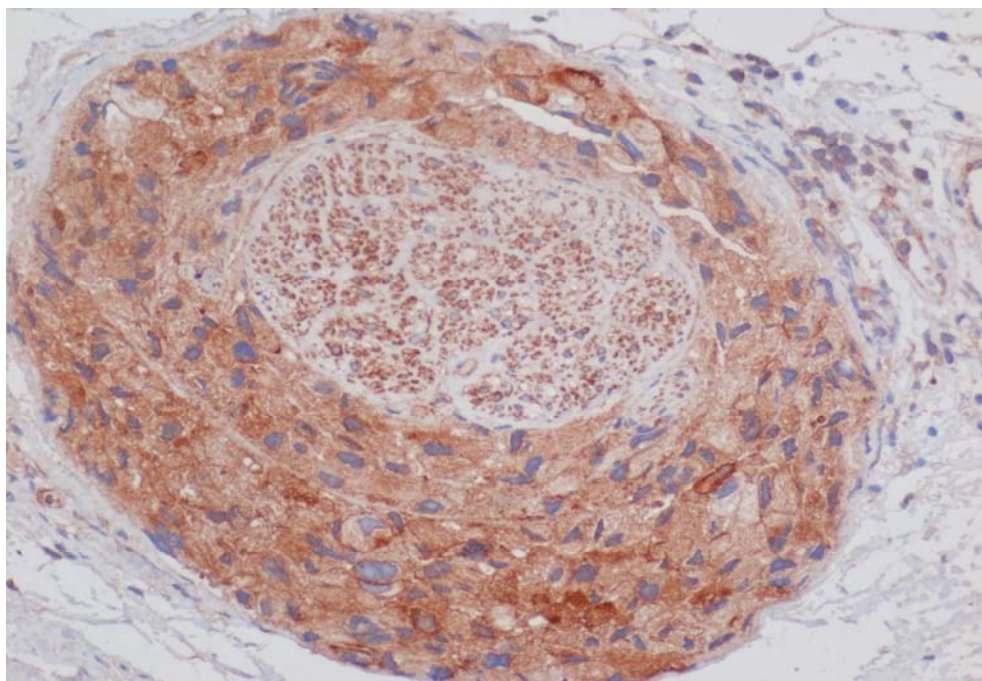
ΕΙΚΟΝΑ 15. Αδενοκαρκίνωμα με πρότυπο ανάπτυξης κατά Gleason 4 και 5. Ανοσοϊστοχημική χρώση για το PTOV-1. Μέτρια έως έντονη κυτταροπλασματική θετικότητα. PTOV-1X200



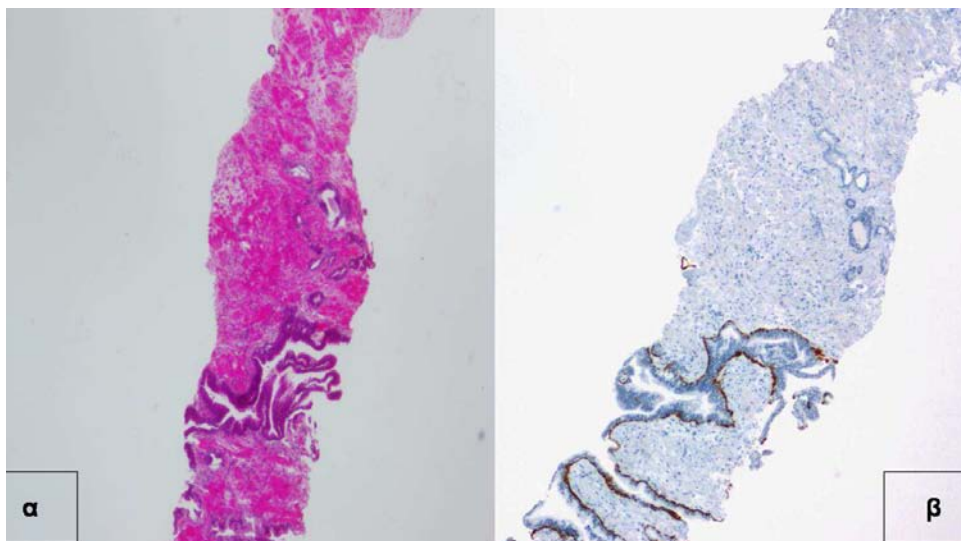
ΕΙΚΟΝΑ 16. Αδενοκαρκίνωμα με πρότυπο ανάπτυξης κατά Gleason 5. Ανοσοϊστοχημική χρώση για το PTOV-1. Μέτρια έως έντονη κυτταροπλασματική θετικότητα. PTOV-1X200



ΕΙΚΟΝΑ 17. Αδενοκαρκίνωμα με πρότυπο ανάπτυξης κατά Gleason 3. Συνυπάρχει ο υπότυπος «με αφρώδες κυτταρόπλασμα» στον οποίο η ανοσοϊστοχημική χρώση για το PTOV-1 είναι ασθενής σε αντίθεση με τα υπόλοιπα νεοπλασματικά αδένια όπου είναι μέτρια έως έντονα θετική. PTOV-1X200.

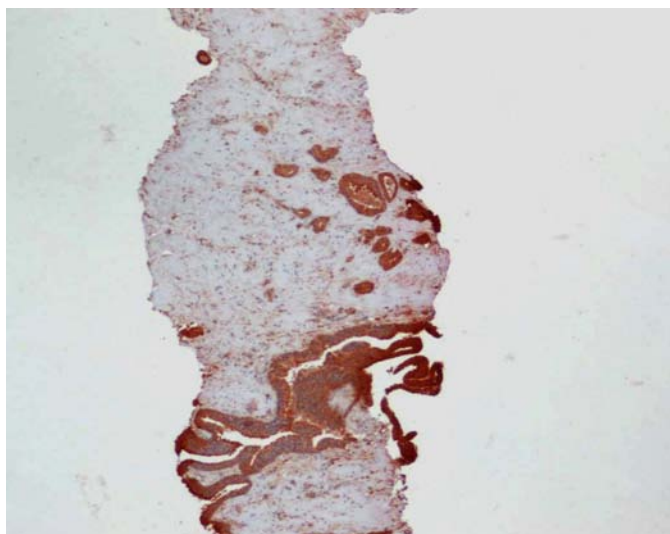


ΕΙΚΟΝΑ 18. Περινευρική διήθηση. Ανοσοϊστοχημική χρώση για το PTOV-1 με έντονη θετικότητα στα νεοπλασματικά κύτταρα και στο νεύρο. PTOV-1X400.

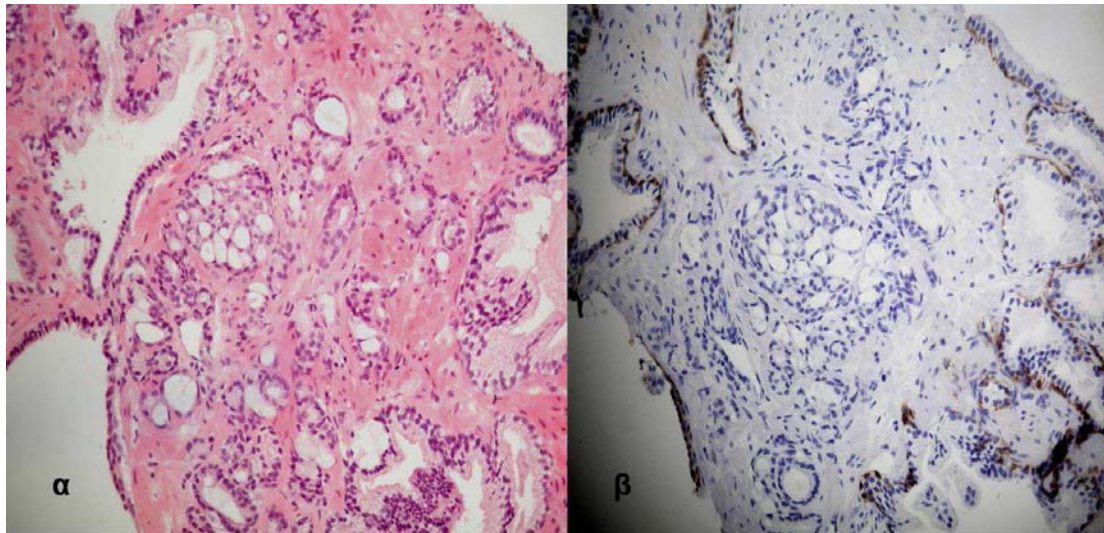


ΕΙΚΟΝΑ 19. Βιοψία προστάτη αδένα με HPIN και εστία αδενοκαρκινώματος με πρότυπο ανάπτυξης κατά Gleason 3.

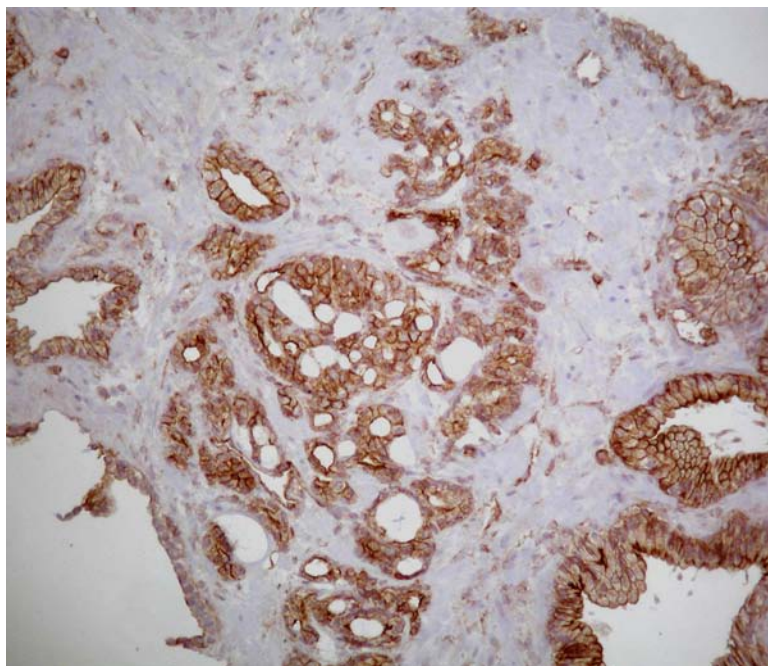
α. Η/ΕΧ100 β. Ανοσοϊστοχημική χρώση κερατίνες 34βΕ12Χ100



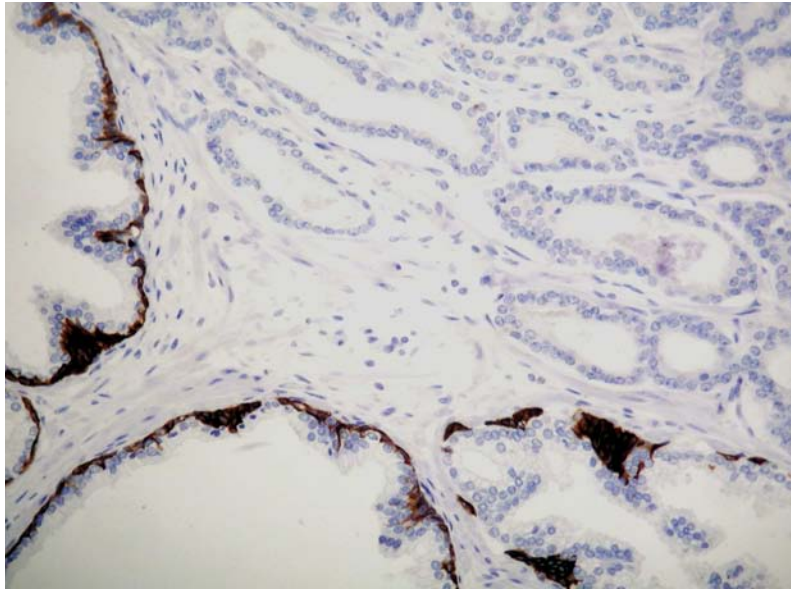
ΕΙΚΟΝΑ 20. Ίδια περίπτωση με την εικόνα 19. Ανοσοϊστοχημική χρώση για το ΡΤΟV-1. Έντονη θετικότητα στην HPIN και στην εστία αδενοκαρκινώματος. ΡΤΟV-1Χ100.



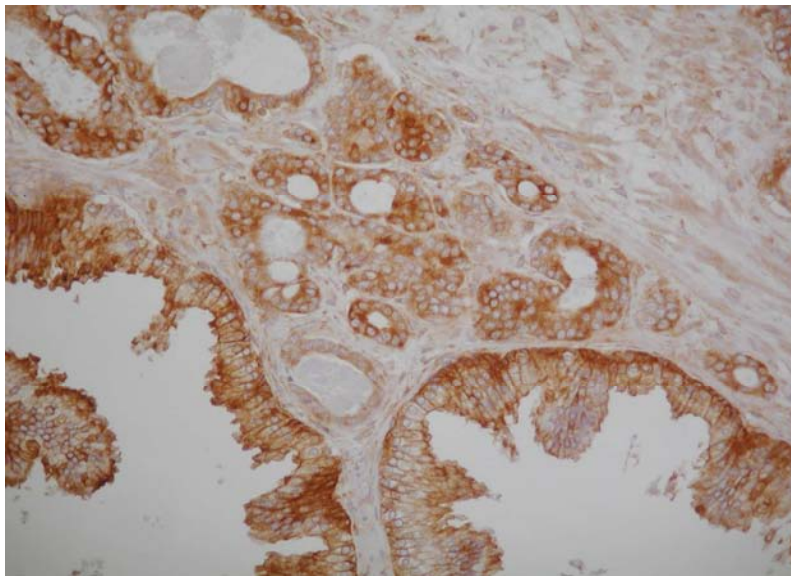
ΕΙΚΟΝΑ 21. Βιοψία προστάτη αδέν. Αδενοκαρκίνωμα με πρότυπο ανάπτυξης κατά Gleason 4. Το αδενοκαρκίνωμα αναπτύσσεται μεταξύ φυσιολογικών αδενίων.
α. Η/ΕΧ100 β. Ανοσοϊστοχημική χρώση κερατίνες 34βΕ12Χ100.



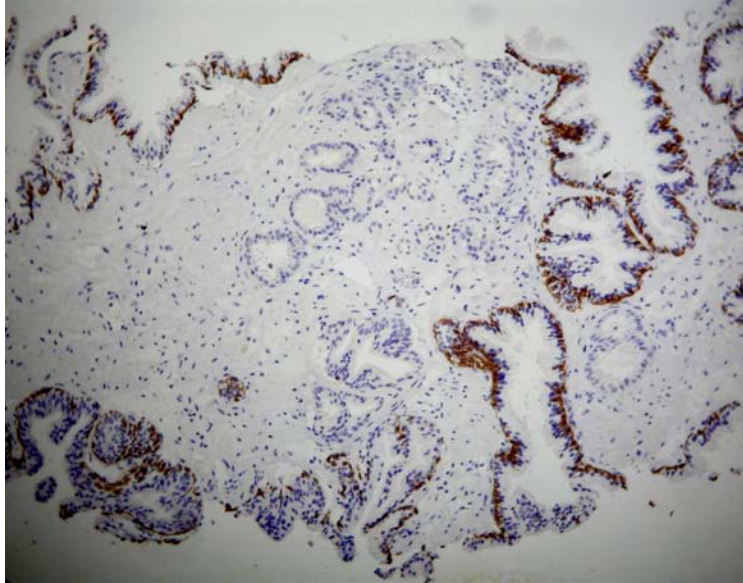
ΕΙΚΟΝΑ 22. Ίδια περίπτωση με την εικόνα 21. Ανοσοϊστοχημική χρώση για το ΡΤΟV-1. Έντονη κυτταροπλασματική χρώση με επίταση στην κυτταροπλασματική μεμβράνη, στο αδενοκαρκίνωμα και στα παρακείμενα φυσιολογικά αδένια.
ΡΤΟV-1Χ200.



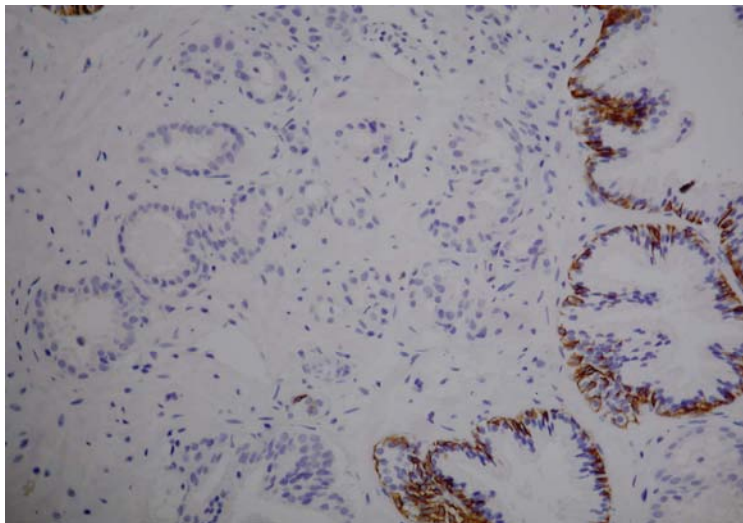
ΕΙΚΟΝΑ 23. Αδενοκαρκίνωμα με πρότυπο ανάπτυξης κατά Gleason 3. Στο κάτω ήμισυ αναγνωρίζονται φυσιολογικά αδένια. Ανοσοϊστοχημική χρώση κερατίνες 34βE12X200.



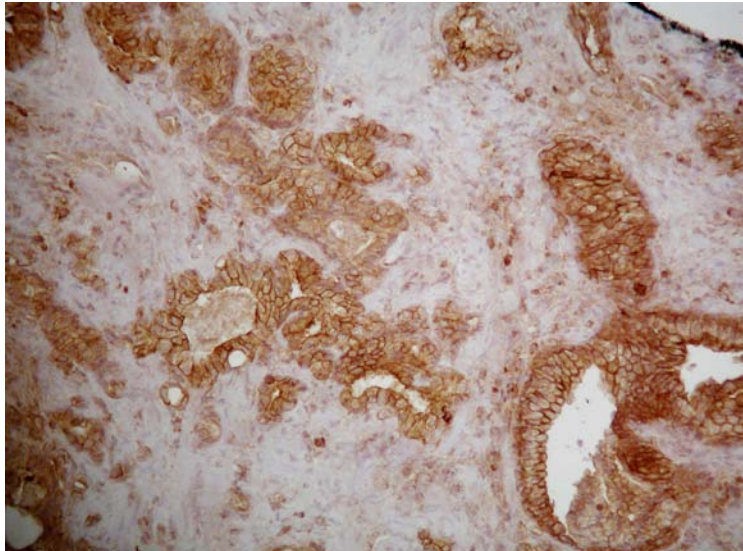
ΕΙΚΟΝΑ 24. Ίδια περίπτωση με την εικόνα 23. Ανοσοϊστοχημική χρώση για το ΡΤΟV-1. Έντονη κυτταροπλασματική χρώση με επίταση στην κυτταροπλασματική μεμβράνη, στο αδενοκαρκίνωμα και στα παρακείμενα φυσιολογικά αδένια. ΡΤΟV-1X200.



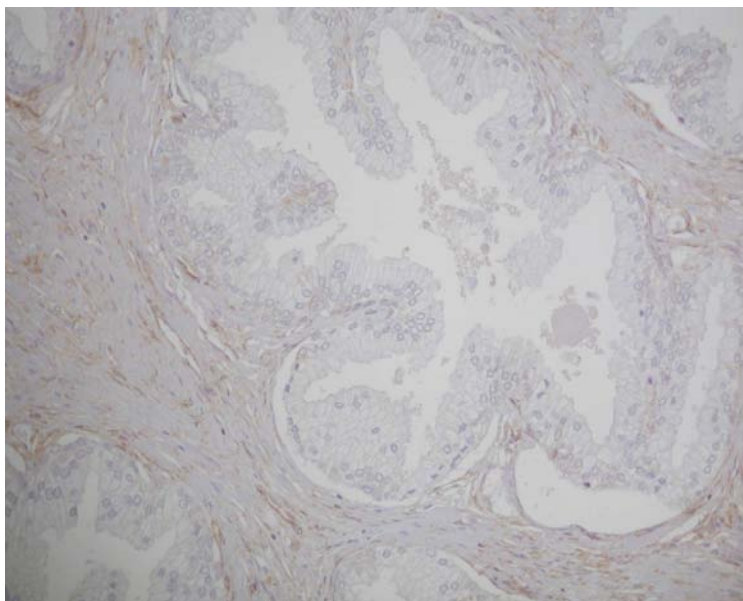
ΕΙΚΟΝΑ 25. Βιοψία προστάτη αδένος. Αδενοκαρκίνωμα με πρότυπο ανάπτυξης κατά Gleason 3. Το αδενοκαρκίνωμα αναπτύσσεται μεταξύ φυσιολογικών αδενίων. Αναγνωρίζεται επίσης αδένος με HPIN. Ανοσοϊστοχημική χρώση κερατίνες 34βE12X100.



ΕΙΚΟΝΑ 26. Ίδια περίπτωση με την εικόνα 25. Ανοσοϊστοχημική χρώση κερατίνες 34βE12X200.



ΕΙΚΟΝΑ 27. Ίδια περίπτωση με την εικόνα 25. Ανοσοϊστοχημική χρώση για το PTOV-1. Έντονη κυτταροπλασματική χρώση με επίταση στην κυτταροπλασματική μεμβράνη, στο αδενοκαρκίνωμα και στα παρακείμενα φυσιολογικά αδένια.
PTOV-1X200



ΕΙΚΟΝΑ 28. Τομή από φυσιολογικό προστάτη αδένια.
Ανοσοϊστοχημική χρώση για το PTOV-1. Αρνητικότητα στο αδενικό επιθήλιο.
Ήπια θετικότητα στο ενδοθήλιο αγγείων.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

PTOV-1 γονίδιο

PTOV-1 (prostate tumor overexpressed-1) ονομάζεται ένα πρόσφατα ανακαλυφθέν γονίδιο και η πρωτεΐνη που κωδικοποιεί, που βρέθηκε ότι υπερεκφράζεται στο αδενοκαρκίνωμα του προστάτη αδένου (229).

Η χρωμοσωμική περιοχή όπου εντοπίζεται το PTOV-1 είναι η 19q13.3-13.4. Οι Benedit και συν., διαπίστωσαν ότι το ανθρώπινο γονίδιο PTOV-1 αποτελείται από 12 εξόνια, από τα οποία τα εξόνια 3-6 κωδικοποιούν τα πρώτα από τα επαναλαμβανόμενα PTOV ομόλογα μπλοκ και τα εξόνια 7-11 τα δεύτερα επαναλαμβανόμενα ομόλογα μπλοκ (229).

Με τη μέθοδο του φθορίζοντα *in situ* υβριδισμού (FISH), το γονίδιο PTOV-1 προσδιορίστηκε στην περιοχή 19q13.3-q1, σε χρωμοσώματα που βρισκόταν σε μετάφαση (229).

Η χρωμοσωμική περιοχή 19q13.3-13.4, στην οποία εδράζεται το PTOV-1, περιλαμβάνει πολλά γονίδια η έκφραση των οποίων μπορεί να ρυθμισθεί από τα ανδρογόνα. Αρκετά από αυτά τα γονίδια και οι αντίστοιχες πρωτεΐνες τους, εμπλέκονται στη καρκινογένεση του προστάτη και άλλων ορμονοεξαρτώμενων όγκων. Περιλαμβάνονται τα γονίδια *bax-2*, *proteases prostate specific antigen*, *kallikrein 1*, *prostatic kallikrein 2*, *TLSP*, *nes1* και *zyme/neurosin* (231, 232, 233). Σε μελέτη των Benedit και συν. αποδεικνύεται πως η έκφραση του PTOV-1 μπορεί να ρυθμισθεί από τα ανδρογόνα. Χρησιμοποιήθηκε η σειρά LNCaP από καρκινικά προστατικά κύτταρα εξαρτώμενα από τα ανδρογόνα. Όταν η καλλιέργεια των κυττάρων αυτών γινόταν σε περιβάλλον με χαμηλά επίπεδα ανδρογόνων η έκφραση του PTOV-1 mRNA ήταν χαμηλή. Αντιθέτως, η έκθεσή τους σε 50nM DHT (5- α -dihydroxytestosterone) συνοδευόταν από αύξηση των επιπέδων του PTOV-1 mRNA (229).

PTOV-1 πρωτεΐνη

Η πρωτεΐνη PTOV-1 απαντάται στους ανθρώπους, στα τρωκτικά και στις μύγες και αποτελείται από δυο επαναλαμβανόμενες συστοιχίες με 151 και 147 αμινοξέα, ισχυρά σχετιζόμενες μεταξύ τους (66% ταυτοποίηση, 79% ομοιότητα), που συνδέονται με ένα βραχύ συνδεσμικό πεπτίδιο. Δευτερογενής ανάλυση της δομής αποκαλύπτει πως δεν υπάρχει σημαντική ομοιότητα με τις ήδη γνωστές πρωτεϊνικές

δομές. Εξαίρεση αποτελεί η περιοχή PTOV του γονιδίου PTOV-1 της *Drosophila* που μοιάζει σημαντικά με την β -tubulin και την απαντώμενη στους προκαρυωτικούς οργανισμούς πρωτεΐνη FtsZ που σχετίζεται με την tubulin.

Η περιοχή PTOV ανευρίσκεται επίσης στην πρωτεΐνη PTOV-2/ARC92 και πρόσφατα ονομαζόμενη ως ACID-1, η οποία βρέθηκε πως είναι σημαντική πρωτεΐνη των συμπλεγμάτων των διαμεσολαβητών για την επιστράτευση των ενεργοποιητών του βασικού μεταγραφικού μηχανισμού (229).

PTOV-1 στους ιστούς

Ανάλυση με Northern blotting για το PTOV-1 σε mRNA από φυσιολογικούς ανθρώπινους ιστούς, έδειξε μονά αντίγραφα των 1.8Kb, στον εγκέφαλο, στην καρδιά, στους σκελετικούς μύες, στους νεφρούς και στο ήπαρ.

Ο φυσιολογικός προστάτης αδένας καθώς και ο ιστός από την καλοήγη υπερπλασία του προστάτη, εκφράζει χαμηλά επίπεδα PTOV-1, όπως καταδεικνύεται με τις μεθόδους Western blotting και RT-PCR. Αντιθέτως, αυξημένα επίπεδα mRNA βρέθηκαν στο αδενοκαρκίνωμα του προστάτη αδένος καθώς και στη περιφερική φυσιολογική ζώνη που περιβάλλει τις νεοπλασματικές περιοχές (229).

PTOV-1 και κυτταρικός πολλαπλασιασμός

Παρόλο που η ακριβής δραστηριότητα της πρωτεΐνης δεν είναι γνωστή, το γεγονός ότι υπερεκφράζεται στα αδενοκαρκινώματα του προστάτη αδένος, είναι στοιχείο που υποδεικνύει πως το γονίδιο και η πρωτεΐνη διαδραματίζουν ρόλο στη βιολογική συμπεριφορά αυτών των καρκινωμάτων. Τα κάτωθι ευρήματα είναι υποστηρικτικά αυτής της υπόθεσης: Οι Santamaria και συν. το 2003, παρατήρησαν πως η υπερέκφραση του PTOV-1 στα αδενοκαρκινώματα σχετίζεται με την κατάσταση πολλαπλασιασμού τους. Σε μελέτη τους βρέθηκε πως υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ υψηλής έκφρασης του PTOV-1 και αυξημένου μιτωτικού δείκτη όπως αυτός εκφράζεται ανοσοϊστοχημικά με το Ki67 και μάλιστα σε αυτές τις περιπτώσεις υπάρχει πυρηνική εντόπιση της πρωτεΐνης. Στη δικής μας μελέτη το αντίσωμα δίνει θετικότητα σε κυτταρόπλασμα και κυτταροπλασματική μεμβράνη, οπότε δεν παρατηρήθηκε πυρηνική χρώση.

Σε καλλιέργειες προστατικών κυττάρων παρατηρήθηκε πως στα καρκινικά προστατικά κύτταρα που βρίσκονται σε στάδιο ηρεμίας το PTOV-1 εντοπίζεται στο κυτταρόπλασμα ενώ μετά από ενεργοποίησή τους μετατοπίζεται μερικώς στον

πυρήνα. Η εξωγενής υπερέκφραση σεσημασμένου PTOV-1 (exogenous overexpression of tagged PTOV-1) εισάγει τα κύτταρα στην S φάση του κυτταρικού κύκλου και συνοδεύεται από αυξημένα επίπεδα κυκλίνης D1, εύρημα το οποίο υποδεικνύει πως το PTOV-1 συνεισφέρει στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και κατά συνέπεια σχετίζεται με τη βιολογική τους συμπεριφορά (229).

PTOV-1 και flotillin-1

Επίσης οι Santamaria και συν. το 2005, παρατήρησαν πως το PTOV-1 για να συμμετέχει στη ρύθμιση του πολλαπλασιασμού των κυττάρων απαιτεί την παρουσία της flotillin-1, πρωτεΐνης που μεταφέρει τα λιπίδια (lipid raft protein flotillin-1). Οι δυο πρωτεΐνες συνυπάρχουν στην κυτταρική μεμβράνη και στον πυρήνα και ελάττωση ή αύξηση των δυο πρωτεϊνών συνεπάγεται αναστολή ή επαγωγή, αντίστοιχα του κυτταρικού πολλαπλασιασμού (234).

PTOV-1 και κυκλική ακετυλοτρανσφεράση AMP

Πολύ πρόσφατα βρέθηκε πως το PTOV-1 δεσμεύεται με το p300/δραστικό στοιχείο δέσμευσης της πρωτεΐνης κυκλική ακετυλοτρανσφεράση AMP (acetyltransferase cyclic AMP-responsive element binding protein/p300) και ενεργοποιεί άμεσα τη μεταγραφή γονιδίων (235).

PTOV-1 και ανοσοϊστοχημεία

Σε ανοσοϊστοχημική μελέτη των Santamaria και συν. το 2003, βρέθηκε ότι το PTOV-1 εμφανίζει έντονη θετικότητα στο αδενοκαρκίνωμα του προστάτη αδένου (σε ποσοστό 71%) και στην HPIN (80%) ενώ είναι αρνητικό στα προστατικά αδένια του φυσιολογικού προστάτη καθώς και στην καλοήγη υπερπλασία του προστάτη αδένου (230).

Στη μελέτη μας σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις αδενοκαρκινώματος (100% στις ριζικές προστατεκτομές και 92,69% στις βιοψίες) παρατηρήθηκε μέτρια έως έντονη κυτταροπλασματική και μεμβρανική θετικότητα. Όπως διαπιστώθηκε στη μελέτη των Santamaria και συν., αλλά και στην δικής μας, η ανοσοχρώση ήταν ανομοιόμορφη τόσο στο αδενοκαρκίνωμα όσο και στις περιπτώσεις HPIN.

Στατιστικώς σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε μεταξύ της έντονης θετικότητας του PTOV-1 και του P504S στην HPIN, στοιχείο που υποστηρίζει πως το PTOV-1

είναι περισσότερο αξιόπιστος ανοσοϊστοχημικός δείκτης για τη διάγνωση της HPIN συγκριτικά με το P504S.

Επίσης η έντονη θετικότητα στην HPIN σε περιπτώσεις που συνυπάρχει αδενοκαρκίνωμα είναι εύρημα που προφανώς έχει κλινική σημασία. Έως σήμερα, δεν υπάρχουν γενετικές αλλαγές ή ανοσοϊστοχημικοί δείκτες που όταν εκφράζονται στην HGPIN να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ανεύρεσης αδενοκαρκινώματος. Όπως υποστηρίζεται και σε πρόσφατη μελέτη του 2008, των Morote και συν., η θετικότητα στην HPIN σε βιοψίες που δεν υπάρχει αδενοκαρκίνωμα, θα πρέπει να οδηγεί τους ασθενείς σε συντομότερη επανάληψη της βιοψίας (236).

Επίσης σε όλες τις περιπτώσεις παρατηρήθηκε μέτρια ή/και έντονη θετικότητα σε ορισμένα αδένια με φυσιολογικά μορφολογικά χαρακτηριστικά, σε θέσεις παρακείμενες του αδενοκαρκινώματος, εύρημα που συμφωνεί με τις παρατηρήσεις των Benedit και συν. το 2001.

Αντιθέτως, στις περιπτώσεις φυσιολογικού προστατικού ιστού ή προστάτη με καλοήγη υπερπλασία, από ριζικές κυστεοπροστατεκτομές, τα φυσιολογικά αδένια ήταν αρνητικά ή εμφάνισαν ασθενή θετικότητα.

Ενδεχομένως, το PTOV-1 να αποτελέσει ανοσοϊστοχημικό δείκτη, η παρουσία του οποίου όταν παρατηρείται σε φυσιολογικά αδένια, σε βιοψία στην οποία δεν υπάρχει αδενοκαρκίνωμα, να θέτει υπόνοια συνύπαρξης αδενοκαρκινώματος και κατά συνέπεια να οδηγεί τον ασθενή σε στενή παρακολούθηση και επανάληψη της βιοψίας.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

PTOV-1 (prostate tumor overexpressed-1) ονομάζεται ένα πρόσφατα ανακαλυφθέν γονίδιο και η πρωτεΐνη που κωδικοποιεί, που βρέθηκε ότι υπερεκφράζεται στο αδενοκαρκίνωμα του προστάτη αδένου.

Σκοπός

Σκοπός της μελέτης μας ήταν να αξιολογήσουμε την ανοσοϊστοχημική έκφραση του PTOV-1 στο αδενοκαρκίνωμα του προστάτη αδένου, στην HPIN και στον φυσιολογικό προστάτη αδένου. Επίσης να συγκρίνουμε τα αποτελέσματα με την ανοσοϊστοχημική έκφραση του P504S (AMACR).

Ασθενείς - Μέθοδοι

Μελετήσαμε ανοσοϊστοχημικά την έκφραση των αντισωμάτων PTOV-1, P504S/AMACR και κερατινών υψηλού μοριακού βάρους 34bE12, σε 68 περιπτώσεις αδενοκαρκινώματος του προστάτη αδένου, 68 ανδρών. Οι 41 περιπτώσεις αφορούσαν υλικά ριζικής προστατεκτομής και οι 27 βιοψίες προστάτη αδένου.

Όλες οι περιπτώσεις ήταν κλασικό αδενοκαρκίνωμα του προστάτη αδένου. Ο συνδυασμένος βαθμός κακοήθειας κατά την κλίμακα του Gleason στις ριζικές προστατεκτομές και στις βιοψίες, κυμαινόταν από 6 έως 9.

Σε 31 από τις 41 περιπτώσεις ριζικών προστατεκτομών καθώς και σε 20 από τις 27 περιπτώσεις των βιοψικών υλικών συνυπήρχε υψηλόβαθμη ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (HPIN).

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν και 10 περιπτώσεις φυσιολογικού προστάτη αδένου, από 10 ριζικές κυστεκτομές που έγιναν για ουροθηλιακό καρκίνωμα.

Για το PTOV-1 ως θετικά θεωρήθηκαν τα κύτταρα που έδειξαν κυτταροπλασματική και μεμβρανική χρώση. Η ένταση της χρώσης χαρακτηρίστηκε ως 0 όταν ήταν πλήρως αρνητική, +1 όταν υπήρχε ήπια θετικότητα, +2 μέτρια θετικότητα και +3 έντονη θετικότητα.

Για το P504S (AMACR) θετικές θεωρήθηκαν οι περιπτώσεις με κυτταροπλασματική ανοσοθετικότητα. Η ένταση της χρώσης χαρακτηρίστηκε ως 0 όταν ήταν πλήρως αρνητική, +1 όταν υπήρχε ήπια θετικότητα, +2 μέτρια θετικότητα και +3 έντονη θετικότητα.

Αποτελέσματα

-Σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις αδενοκαρκινώματος (100% και 92,69%, στις ριζικές προστατεκτομές και στις βιοψίες προστάτη, αντίστοιχα) η ένταση ήταν μέτρια έως έντονη.

-Σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις HPIN (96,77% και 100%, στις ριζικές προστατεκτομές και στις βιοψίες προστάτη, αντίστοιχα) η ένταση ήταν μέτρια έως έντονη.

-Δεν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ της ιστολογικής διαφοροποίησης όπως αυτή εκφράζεται με το συνδυασμένο βαθμό κακοήθειας κατά Gleason και της έντασης της θετικότητας.

-Στατιστικώς σημαντική διαφορά ($p < 0.001$) παρατηρήθηκε μεταξύ της έντονης ανοσοχρώσης του PTOV-1 και του P504S στην HPIN, τόσο στα παρασκευάσματα ριζικών προστατεκτομών όσο και των βιοψιών.

-Σε όλα τα περιστατικά, σε θέσεις παρακείμενες του αδενοκαρκινώματος υπήρχαν ορισμένα μορφολογικά φυσιολογικά αδένια που εξέφραζαν μέτρια ή έντονη κυτταροπλασματική θετικότητα.

-Το PTOV-1 ήταν αρνητικό ή ασθενώς κυτταροπλασματικά θετικό στις τομές από τον φυσιολογικό προστάτη αδένια που επιλέχθηκαν από υλικά ριζικών κυστεκτομών.

Συμπεράσματα

- Τα ευρήματά μας υποστηρίζουν πως το PTOV-1 είναι περισσότερο αξιόπιστος ανοσοϊστοχημικός δείκτης για τη διάγνωση της HPIN συγκριτικά με το P504S.

-Τα ευρήματά μας υποδεικνύουν ότι η θετικότητα του PTOV-1 στην HPIN, σε βιοψίες που δεν υπάρχει αδενοκαρκίνωμα, θα πρέπει να οδηγεί τους ασθενείς σε συντομότερη επανάληψη της βιοψίας.

- Ενδεχομένως, το PTOV-1 να αποτελέσει ανοσοϊστοχημικό δείκτη, η παρουσία του οποίου όταν παρατηρείται σε φυσιολογικά αδένια, σε βιοψία στην οποία δεν υπάρχει αδενοκαρκίνωμα, να θέτει υπόνοια συνύπαρξης αδενοκαρκινώματος και κατά συνέπεια να οδηγεί τον ασθενή σε στενή παρακολούθηση και επανάληψη της βιοψίας.

SUMMARY

PTOV-1 (prostate tumor overexpressed-1) is a recently identified novel gene and protein, found to be one of the genes most discriminant between normal and carcinomatous prostate. Few previous studies exist regarding immunohistochemical expression of PTOV-1 in prostate cancer.

Purpose

The aim of our study was to investigate the immunohistochemical expression of PTOV-1 in normal prostate, in prostate adenocarcinomas and in high grade prostate intraepithelial neoplasia (HPIN), and to compare the results with that of AMACR/P504S.

Material-Methods

We examined the expression of PTOV-1, AMACR/P504S and high-molecular-weight cytokeratin 34bE12, in 68 specimens of prostate adenocarcinomas from 68 men (41 from radical prostatectomies and 27 from needle core biopsies). All the cases were ordinary acinar adenocarcinoma. The Gleason combined score assigned to the radical prostatectomy specimens ranged from 6 to 9. The Gleason combined score assigned to the needle biopsy specimens ranged from 6 to 9. In 31 of the 41 cases from radical prostatectomies and in 20 of the 27 cases from needle biopsies there was coexistent HPIN.

PTOV-1 positive samples were defined as those showing a cytoplasmic or/and membrane pattern of staining. PTOV-1 immunoreactivity was measured as negative, weakly positive, moderately positive and strongly positive.

AMACR/P504S positive samples were defined as those showing a cytoplasmic pattern of staining. AMACR/P504S immunoreactivity was graded as negative, weakly positive, moderately positive and strongly positive.

Results

- Almost all the cases of adenocarcinoma (100% in cases from radical prostatectomies and 92,69% from needle core biopsies) showed moderate and strong cytoplasmic staining.

- Almost all the cases of the HPIN lesions (96,77% from radical prostatectomies and 100% from needle core biopsies) showed moderate and strong cytoplasmic staining.

- There was no obvious association between carcinoma differentiation (as defined by combined Gleason score) and the level of PTOV-1 expression.

- In all adenocarcinoma cases, some areas of morphologically normal cells adjacent to carcinoma showed moderate or strong cytoplasmic staining.
- PTOV-1 was negative or showed weak cytoplasmic staining in normal prostate glandular epithelial cells in cases obtained from cystoprostatectomy specimens for bladder tumor without prostate cancer.
- Statistically important correlation was found of moderate and strong PTOV-1 staining versus moderate and strong P504S staining ($p < 0,001$).

Conclusions

- Our results indicate that PTOV-1 is highly specific immunohistochemical marker for prostate malignancy.
- PTOV-1 is more sensitive immunohistochemical marker than P504S, for the diagnosis of HPIN.
- The overexpression of PTOV-1 in isolated HPIN lesions in a prostate needle biopsy without concomitant cancer, could generate suspicion of undiagnosed cancer and indicate the need to repeat the biopsy.
- More importantly, the clinical significans of PTOV-1overexpression in morphologically benign glands in peripheral areas to adenocarcinoma is important. PTOV-1 moderate or strong positive in benign glands in needle biopsy negative for carcinoma could also prompt repetition of the biopsy.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Σάββας Α.: Επίτομη Ανατομική του ανθρώπου. Εκδοτικός οίκος Αφών Κυριακίδη, Θεσσαλονίκη, Τόμος Α, 411-413, 1989.
2. Άγιος Α. Περιγραφική και Εφαρμοσμένη Ανατομική. Θεσσαλονίκη: University Studio Press, Τόμος Β. Τα σπλάγχνα.1997
3. Krongrad A.: Prostate anatomy. In Lepor H. Prostate Diseases. Saunders Philadelphia. pp 17-27, 2000
4. Udeh F.N.: Structure and architecture of the prostatic capsule. Int Urol Nephrol 14:35, 1982
5. Clegg E.J.: The arterial supply of the human prostate and seminal vesicles. J Anat 89:209, 1955
6. Flocks R.H.: The arterial distribution within the prostate gland: Its role in transurethral prostatic resection. J Urol 37:524, 1937
7. Fitzpatrick T.J.: Venography of the deep dorsal venous and valvular systems. J Urol 111:518, 1974
8. Breza J., Aboseif S.R., Bradley R.O. et al: Detailed anatomy of penile neurovascular structures: surgical significance. J Urol 141:437, 1989
9. Batson O.V.: The vertebral vein system. Am J Roentgenol 78:195, 1957
10. Batson O.V.: Function of vertebral veins and their role in the spread of metastases. Ann Surg 112:138, 1940
11. Higgins J.R.A. and Gosling J.A.: Studies on the structure and intrinsic innervation of the normal human prostate. Prostate (sup) 2:5, 1989
12. Villers A., McNeal J.E., Redwine E.A., et al.: The role of perineural space invasion in the local spread of prostatic carcinoma. J Urol 142:763, 1989
13. Furusato M., Mostofi F.K.: Intraprostatic lymphatics in man: Light and ultrastructural observations. Prostate 1:15, 1980
14. Golimbu M., Morales P., Al-Askari S., and Brown J.: Extended pelvic lymphadenectomy for prostatic cancer. J Urol 121:617, 1979
15. Albarran J., Motz B.: Contribution a l'etude d'anatomie macroscopique de la prostata hypertrophiee. Ann Mal Org Urin 20: 769, 1902
16. Home A. Anatomy of the human prostate gland. J Anat 3:34, 1906
17. Lowsley O.S.: The gross anatomy of the human prostate gland and contiguous structures. Surg Gynec & Obst. 20 :183, 1915

18. Huggins C., Webster W.O.: Duality of human prostate in response to estrogen. *J Urol* 59:258, 1948
19. Gil Vernet S.: *Patologia Urogenital: Biología y patología de la prostata*. Editorial Paz Montalvo, Madrid, vol 1, book 2, pp 1-72, 1953
20. Franks L.M.: Benign nodular hyperplasia of the prostate: A review. *Ann R Coll Surg Engl* 14:92, 1954
21. McNeal J.E.: Regional morphology and pathology of the prostate. *Am J Clin Pathol* 49:347-357, 1968
22. McNeal J.E.: Origin and evolution of benign prostatic enlargement. *Invest Urol* 15:340-345, 1978
23. McNeal J.E.: Anatomy of the prostate: A historical survey of divergent views. *Prostate* 1:3, 1980
24. McNeal J.E.: The prostate gland: Morphology and pathobiology. *Monogr Urol* 9: 3, 1983
25. McNeal J.E., Stamey T.A., Hodge K.K.: The prostate gland: Morphology, pathology, ultrasound anatomy. *Monogr Urol* 9: 36-54, 1988
26. McNeal J.E.: Origin and development of carcinoma in the prostate. *Cancer* 23:24-34, 1969
27. McNeal J.E.: Stage A versus stage B adenocarcinoma of the prostate: Morphological comparison and biological significance. *J Urol* 139:61-65, 1988
28. Bostwick D.G., Dundore P.A.: Normal anatomy and histology. In *Biopsy pathology of the prostate*. Chapman & Hall Medical. pp 1-23, 1997
29. Hinman F. Jr., *Atlas of urosurgical anatomy*, Saunders Philadelphia, 345:388, 1993
30. Hutch J.A., Rambo O.N. Jr.: A study of the anatomy of the prostate, prostatic urethra and urinary sphincter system. *J Urol* 104:443, 1970
31. Reese JH, McNeal JE, Redwine KA, et al.: Differential distribution of pepsinogen II between the zones of the human prostate and the seminal vesicle. *J Urol* 136:1148-1152, 1986.
32. Reese JH, McNeal JE, Redwine EA, et al.: Tissue type plasminogen activator as a marker for functional zones within the human prostate gland. *Prostate* 12:47-53, 1988.
33. Reese JH, McNeal JE, Goldenberg L, et al.: Distribution of lactoferrin in

- the normal and inflamed human prostate: an immunohistochemical study. *Prostate* 20:73-85, 1992.
34. McNeal JE, Leav I, Alroy J, et al.: Differential lectin staining of central and peripheral zones of the prostate and alterations in dysplasia. *Am J Clin Pathol* 89:41-48, 1988.
 35. McNeal JE: Age-related changes in the prostatic epithelium associated with carcinoma. In Griffiths K, Pierrepoint CG (eds): *Some Aspects of the Aetiology and Biochemistry of Prostatic Cancer*. Cardiff: Tenovus Publications, 1970, pp 23-32.
 36. Stacey E. Mills: *Histology for Pathologist*. Editions Lippincott Williams and Wilkins, 3rd edition, 2007, pp 923-942.
 37. McNeal JE: Developmental and comparative anatomy of the prostate. In Crayhack J, Wilson J, Scherbenske M (eds): *Benign Prostatic Hyperplasia*. Washington, DC: Department of Health, Education and Welfare, 1976; DHEW#(NIH)76-1113:1-10.
 38. Mao P, Angrist A: The line structure of the basal cell of the human prostate. *Lab Invest* 15:1768-1782, 1966.
 39. Brawer MK, Peehl DM, Stamey TA, et al.: Keratin immunoreactivity in the benign and neoplastic human prostate. *Cancer Res* 45:3663-3667, 1985.
 40. Bostwick DG, Brawer MK: Prostatic intraepithelial neoplasia and early invasion in prostate cancer. *Cancer* 59:788-794, 1987.
 41. Dermer GB: Basal cell proliferation in benign prostatic hyperplasia. *Cancer* 41:1857-1862, 1978.
 42. Cleary KR, Choi HY, Ayala AG: Basal cell hyperplasia of the prostate. *Am J Clin Pathol* 80:850-854, 1983.
 43. Di Sant'Agnese PA, de Mesy Jensen KL: Somatostatin and/or somatostatin-like immunoreactive endocrine-paracrine cells in the human prostate gland. *Arch Pathol Lab Med* 108:693-696, 1984.
 44. Di Sant'Agnese PA, de Mesy Jensen KL, Churkian CV: Human prostatic endocrine-paracrine (APUD) cells: Distributional analysis with a comparison of serotonin and neuron-specific enolase immunoreactivity and silver stains. *Arch Pathol Lab Med* 109:607-612, 1985.
 45. Di Sant'Agnese PA: Calcitonin-like immunoreactive and bombesin-like immunoreactive endocrine-paracrine cells of the human prostate. *Arch*

- Pathol Lab Med 110:412-415, 1986.
46. Ro JV, Tetu B, Ayala AC, et al.: Small cell carcinoma of the prostate: II. Immunohistochemical and electron microscopic studies of 18 cases. *Cancer* 59:977-982, 1987.
 47. Ayala AC, Rae YR, Babaian R, et al.: The prostatic capsule: Does it exist?: Its importance in the staging and treatment of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol* 13:21-27, 1989.
 48. McNeal JE, Villers A, Redwine EA, et al.: Capsular penetration in prostate cancer: Significance for natural history and treatment. *Am J Snrg Pathol* 14:240-247, 1990.
 49. McNeal JE, Bostwick DC, Kindrachuk RA, et al.: Patterns of progression in prostate cancer. *Lancet* 1:60-63, 1986.
 50. Eble J.N., Sauter G., Epstein J.I., Sesterhenn I.A. (Eds.): *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. IARC Press: Lyon 2004, pp 160-198.
 51. Wynder E, Gori G. Contribution of the environment to cancer incidence: an epidemiological study. *J Natl Cancer Inst* 1977, 58: 825-832
 52. Greenlee R.T., Murray T., Boldern S., Wingo P.A.: *Cancer statistics 2001*. *CA Cancer J Clin* 51:15, 2001
 53. Parkin DM (2001). *Global cancer statistics in the year 2000*. *Lancet Oncol* 2:533-543.
 54. Demers RY, Swanson GM, Weiss LK, Kau TY. Increasing incidence of cancer of the prostate. *Arch Intern Med* 1994; 154:1211-1216.
 55. Mettlin C.: *Changes in patterns of prostate cancer care in the United States: Results of American College of Surgeons Commission on Cancer studies, 1974-1993*. *Prostate* 32:221, 1997.
 56. Schroder FH: Prostate cancer: to screen or not to screen? *Br Med J* 306: 407, 1993.
 57. *Cancer Facts & Figures-2002*, American Cancer Society (ACS), Atlanta, Georgia, 2002
 58. Μελέκος Μ.Δ.: *Σύγχρονη ουρολογία*. Εκδόσεις Πασχαλίδη, 2006, σελ. 485-508.

59. Coleman M.P., Esteve J., Gridley G. Et al.: Trends in cancer incidence and mortality. IARC Sci Pub No. 121. Lyon 1993
60. Winkelstein W. Jr., Ernster V.L.: Epidemiology and etiology. In Murphy G.P. (ed): Prostatic Cancer. Littleton, Mass, PSG, pp 1, 1979
61. Boyle P.: Prostate cancer 2000: Evolution of an epidemic of unknown origin. In Prostate Cancer 2000, Denis L. (ed), Springer-Verlag, Heidelberg, pp 5, 2000
62. Breslow N, Chan CE, Dhom G, Drury RAB, Franks LM, Gellei B, Lee YS, Lundberg S, Sparke B, Sternby NH, Tulinius H. Latent carcinoma of the prostate at autopsy in seven areas. *Int J Cancer*, 20: 680, 1977
63. Dhom G. Epidemiology of hormone-dependent tumors. In Voigt KD, Knabbe C eds. *Endocrine dependent tumors*, New York Raven Press, pp. 1, 1991
64. Pienta KJ, Esper PE. Risk factors for prostate cancer. *Ann Intern Med* 118: 793-803, 1993.
65. Wingo PA, Bolden S, Tong T, Parker SL, Martin LM, Heath CW Jr. *Cancer Statistics for African Americans*, 1996. *CA* 46: 113-126.
66. Pienta K.J., Demers R., Hoff M., Kau T.Y., Montie J.E., Severson R.: The effect of age and race on the survival of men with prostate cancer in the metropolitan Detroit tri-country area 1973 – 1987. *Urology* 45: 93, 1995
67. Yu H, Harris RE, Gao Y, Gao R, Wynder EL. Comparative epidemiology of cancers of the colon, rectum, prostate and breast in Shanghai, China versus the United States. *Int J Epidemiol* 20: 76-81, 1991
68. Shimizu H, Ross RK, Bernstein L, Yatani R, Henderson BE, Mack TM. Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *Br J Cancer*, 63: 963, 1991.
69. Waterhouse J., Muir C., Shamugaratnam K. et al.: *Cancer Incidence in Five Continents*, publication 42, vol 6. Lyon, France, International Agency for Research in Cancer, 1982
70. Miller AB, Berrino F, Hill M, Pietinen P, Riboli E, Wahrendorf J. Diet in the aetiology of cancer: a review. *Eur J Cancer* 30A: 207, 1994
71. Rose DP. Dietary fiber, phytoestrogens and breast cancer. *Nutrition* 8: 47, 1990
72. Fair WR, Fleshner NE, Heston W. Cancer of the prostate: a nutritional disease? *Urology* 50 (6): 840, 1997.

73. Skrabanek P. Invited viewpoints. *Eur J Cancer*, 30A: 220, 1994
74. Clinton SK, Palmer SS, Spriggs CE, Visek WJ. Growth of Dunning transplantable prostate adenocarcinomas in rats fed diets with various fat contents. *J Nutr*, 118: 908, 1988
75. Rose D.P.: Dietary fatty acids and prevention of hormone-responsive cancer. *Proc Soc Exp Biol Med*, 216(2): 224, 1997
76. Pienta K.J., Goodson J.A., Esper P.S.: Epidemiology of prostate cancer: Molecular and environmental clues. *Urology* 48: 676, 1996
77. Giovannucci E., Rimm E.B., Colditz G.A. et al: A prospective study of dietary fat and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 85:1571, 1993
78. Hirayama T.: Life-style and cancer: from epidemiological evidence to public behavior change to mortality reduction of target cancers. *Monographs Natl Cancer Inst* 12: 65, 1992
79. Setchell K.D.R., Aldecreutz H.: Mammalian lignans and phytoestrogens. Recent studies on their formation, metabolism and biological role in health and disease. In Rowland IR (ed) *Role of gut flora in toxicity and cancer*, pp. 315 London Academic Press, 1988
80. Miksicek R.J.: Commonly occurring plant flavonoids have estrogenic activity. *Molec Pharmacol* 44: 37, 1993
81. Rosenblum ER, Campbell IM, Van Thiel DH, Gavalier JS. Isolation and identification of phytoestrogens from beer. *Alcoholism, Clin Exp Res*, 1992; 16: 843-5.
82. Price KR, Fenwick GR. Natural occurring oestrogens in food - a review. *Food Add Contam* 2:73, 1985
83. Thompson LU, Robb P, Serraino M, Cheung F. Mammalian lignan production from various foods. *Nutr Cancer* 16: 43, 1991.
84. Finlay E.M.H., Wilson D.W., Aldecreutz H. et al.: The identification and measurement of 'phyto-oestrogens' in human saliva, plasma, breast aspirate or cyst fluid, and prostatic fluid using gas chromatography-mass spectrometry. *J Endocrinol* 129 (suppl): 49, 1991
85. Setchell K.D.R., Borriello S.P., Hulme P. et al: Non-steroidal oestrogens of dietary origin: possible roles in hormone-dependent disease. *Am J Clin Nutr* 40: 569, 1984

86. Slawin K, Kadmon D, Park SH, Scardino PT, Anzano M, Sporn MB, Thompson TC. Dietary ferentinide, a synthetic retinoid, decreases the tumor incidence and the tumor mass of ras+myc-induced carcinomas in the mouse prostate reconstitution model. *Cancer Res* 53: 4461, 1993
87. Hanchette C.L., Schwartz G.G.: Geographic patterns of prostate cancer mortality: evidence for a protective effect of ultraviolet radiation. *Cancer* 70: 2861, 1992
88. Peehl D.M., Skowronski R.J., Leung G.K. et al: Anti-proliferative effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on primary cultures of human prostate cells. *Cancer Res* 54:805, 1994
89. Skowronski R.J., Peehl D.M., Feldman D.: Vitamin D and prostate cancer: 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors and actions in human prostate cancer cell lines. *Endocrinology* 132:1952, 1993
90. Corder E.H., Guess H.A., Hulka B.S.: Vitamin D and prostate cancer: a prediagnostic study with stored sera. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2:467, 1993
91. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group: The effect of vitamin E and beta-carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 330: 1029, 1994
92. Clark L.C., Combs D.F. Jr., Turnbull B.W. et al.: For the National Prevention of Cancer Study Group: Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin: a randomized controlled trial. *JAMA* 276: 1957, 1996
93. Whelan P., Walker B.E., Kelleher J.: Zinc, vitamin A, and prostatic cancer. *Br J Urol* 55:525, 1983
94. Isaacs W.B., Bova G.S., Morton R.A. et al: Molecular biology of prostate cancer. *Semin Oncol* 21:514, 1994
95. Smith J.R., Freije D., Carpten J.D. et al: Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. *Science* 274:1371, 1996
96. Honda G.D., Berbstein L., Ross K.: Vasectomy, cigarette smoking, and age at first sexual intercourse as risk factors for prostate cancer in middle-age men. *Br J Cancer* 57:326, 1988

97. Healy B.: From the National Institutes of Health: Does vasectomy cause prostate cancer? *JAMA* 269:2620, 1993
98. Giovannucci E., Ascheiro A., Rimm E.B. et al: A prospective cohort study of vasectomy and prostate cancer in US men. *JAMA* 269:873, 1993
99. Vetrosky D. and White G.L.Jr: Prostate cancer: clinical perspectives. *Am Assoc Occupational Health Nurses J*, 46:434, 1998
100. Ross K.S., Pearson J.D., Guess H.A. et al: Rational PSA screening strategies for prostate cancer: Computer simulations of age ranges, PSA cutoffs, and testing intervals. *J Urol* 161:210, 1999
101. Pearson J.D., Landis P., Fozard J.L. et al: When is PSA testing no longer necessary? *J Urol* 159:178, 1998
102. American Medical Association. AMA report 9 of the Council of Scientific Affairs.: Screening and Early Detection of Prostate Cancer. Report 9-a-00:1, 2000
103. Advisory Committee on Cancer Prevention: Recommendations on cancer screening in the European Union. *Eur J Cancer* 36:1473, 2000
104. Schroder F.H., van der Maas P., Beemsterboer P. et al: Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 90:1817, 1998
105. Carvalhal G.F., Smith D.S., Mager D.E. et al: Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/ml or less *J Urol* 161:835, 1999
106. Catalona W.J., Richie J.P., Ahmann F.R. 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, 1994
107. Cooner W.H., Mosley B.R., Rutherford C.L.Jr. et al: Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol* 143:1146, 1994
108. Brennick JB, O'Connell JX, Dickersin GR, Pilch BZ, Young RH. Lipofuscin pigmentation (so-called "melanosis") of the prostate. *Am J Surg Pathol* 18:446-454, 1994.

109. Ro JY, Ayala AG, Ordonez NG, Cartwright JJr, Mackay B. Intraluminal crystalloids in prostatic adenocarcinoma. Immunohistochemical, electron microscopic, and x-ray microanalytic studies. *Cancer* 57: 2397-2407, 1986.
110. Gaudin P.B., Epstein J.I. Adenosis of the prostate. Histologic features in transurethral resection specimens. *Am J Surg Pathol* 18: 863-870, 1994.
111. Epstein J.I. Diagnostic criteria of limited adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy. *Hum Pathol* 26: 223-229, 1995.
112. Baisden B.L., Kahane H, Epstein J.I. Perineural invasion, mucinous fibroplasia, and glomerulations: diagnostic features of limited cancer on prostate needle biopsy. *Am J Surg Pathol* 23: 918-924, 1999.
113. Egan A.J., Lopez – Beltran A., Bostwick D.G. Prostatic adenocarcinoma with atrophic features: malignancy mimicking a benign process. *Am J Surg Pathol* 21: 931-935, 1997.
114. Humphrey P.A., Kaleem Z., Swanson P.E., et al. Pseudohyperplastic prostatic adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 22: 1239-1246, 1998.
115. Levi A.W., Epstein J.I. Pseudohyperplastic prostatic adenocarcinoma on needle biopsy and simple prostatectomy. *Am J Surg Pathol* 24: 1039-1046, 2000.
116. Tran T.T., Sengupta E., Vang X.J. Prostatic foamy gland carcinoma with aggressive behavior: clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural analysis. *Am J Surg Pathol* 25: 618-623, 2001.
117. Nelson R.S., Epstein J.I. Prostatic carcinoma with abundant xanthomatous cytoplasm. Foamy gland carcinoma. *Am J Surg Pathol* 20: 419-426, 1996.
118. Saito S., Iwaki H. Mucin-producing carcinoma of the prostate: review of 88 cases. *Urology*: 141-144, 1999.
119. Ro J.Y., Grignon D.J., Ayala AG, et al. Mucinous adenocarcinoma of the prostate: histochemical and immunohistochemical studies. *Hum Pathol* 21: 593-600, 1990.
120. Ro JY, el-Naggar A, Ayala AG, et al. Signet-ring-cell carcinoma of the prostate. Electron-microscopic and immunohistochemical studies of eight cases. *Am J Surg Pathol* 12: 453-460, 1988.
121. Ordonez N.G., Ro J.Y., Ayala A.G. Metastatic prostatic carcinoma presenting as an oncocytic tumor. *Am J Surg Pathol* 16: 1007-1012, 1992.

122. Pinto J.A., Gonzalez J.E., Granadillo M.A. Primary carcinoma of the prostate with diffuse oncocytic changes. *Histopathology* 25: 286-288, 1994.
123. Randolph T.L., Amin M.B., Ro J.Y., Ayala A.G. Histologic variants of adenocarcinoma and other carcinomas of prostate: pathologic criteria and clinical significance. *Mod Pathol* 10: 612-629, 1997.
124. Reuter V.E. Sarcomatoid lesions of the urogenital tract. *Semin Diagn Pathol* 10: 188-201, 1993.
125. Shannon R.L., Ro J.Y., Grignon D.J., et al. Sarcomatoid carcinoma of the prostate. A clinicopathologic study of 12 patients. *Cancer* 69: 2676-2682, 1992.
126. Poblet E., Gomez-Tierno A., Alfato L. Prostatic carcinosarcoma: a case originating in a previous ductal adenocarcinoma of the prostate. *Pathol Res Pract* 196: 569-572, 2000,
127. Murphy G.P., Busch C., Abrahamsson P.A., et. al. Histopathology of localized prostate cancer. Consensus Conference on Diagnosis and Prognostic Parameters in Localized Prostate Cancer. Stockholm Sweden, May 12-13, 1993. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 162: 7-42, 1994.
128. Gleason D.F. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep* 50: 125-128, 1966.
129. Gleason D.F. Histologic grading and clinical staging of prostatic carcinomas. In: *Urologic Pathology: The Prostate*, M Tannenbaum, ed. Lea and Feibiger: Philadelphia, 1977.
130. Mostofi F.K., Sesterhenn I., Sobin L.H. International Histological Classification of Tumours. *Histological Typing of Prostate Tumours*. WHO: Geneva, 1980.
131. Sakr W.A., Wheeler T.M., Blute M., et al. Staging and reporting of prostate cancer—sampling of the radical prostatectomy specimen. *Cancer* 78: 366-368, 1996.
132. Epstein J.I. Gleason score 2-4 adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy: a diagnosis that should not be made. *Am J Surg Pathol* 24: 477-478, 2000.
133. Epstein J.I. PSA and PAP as immunohistochemical markers in prostate cancer. *Urol Clin North Am* 20: 757-770, 1993.
134. Nadji M, Tabei SZ, Castro A, et. al. Prostatic-specific antigen: an immunohistologic marker for prostatic neoplasms. *Cancer* 48:1229-1232, 1981.
135. Goldstein N.S. Immunophenotypic characterization of 225 prostate

- adenocarcinomas with intermediate or high Gleason scores. *Am J Clin Pathol* 117: 471-477, 2002.
- 136.** Varma M., Morgan M., Janasi B., et al. Polyclonal anti-PSA is more sensitive but less specific than monoclonal anti-PSA: Implications for diagnostic prostatic pathology. *Am J Clin Pathol* 118: 202-207, 2002.
- 137.** Young R.H., Strigley J.R., Amin M.B., et al. Tumors of the prostate gland, Seminal Vesicles, Male Urethra and Penis (fascicle 28). 3rd Edition. AFIP: Washington, DC, 2000.
- 138.** Shah R.B., Zhou M., LeBlanc M., Snyder M., Rubin M.A. Comparison of the basal cell-specific markers, 34betaE12 and p63, in the diagnosis of prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 26:1161-1168, 2002.
- 139.** Moll R., Franke W.W., Schiller D.L., et al. The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell* 31: 11-24, 1982.
- 140.** Hedrick L., Epstein J.I. Use of keratin 903 as an adjunct in the diagnosis of prostate carcinoma. *Am J Surg Pathol* 13: 389-396, 1989.
- 141.** Kaufmann O., Fietze E., Mengs J., et.al. Value of p63 and cytokeratin 5/6 as immunohistochemical markers for the diagnosis of poorly differentiated and undifferentiated carcinomas. *Am J Surg Pathol* 116: 823-830, 2001.
- 142.** Jiang Z, Woda B.A., Rock K.L., et. al. P504S: a new molecular marker for the detection of prostate carcinoma. *Am J Surg Pathol* 25: 1397-1404, 2001.
- 143.** Xu J, Stolk JA, Zhang X, Silva SJ, Houghton RL, Matsumura M, Vedvick TS, Leslie KB, Badaro R, Reed SG. Identification of differentially expressed genes in human prostate cancer using subtraction and microarray. *Cancer Res* 60: 1677-1682, 2000.
- 144.** Zhou M, Chinnaiyan AM, Kleer CG, Lucas PC, Rubin M.A. Alpha-Methylacyl-CoA racemase: a novel tumor marker over-expressed in several human cancers and their precursor lesions. *Am J Surg Pathol* 26: 926-931, 2002.
- 145.** Jiang Z, Wu C.L., Woda B.A., et al. P504S/ alpha-Methylacyl-CoA race-mase: a useful marker for diagnosis of small foci of prostatic carcinoma on needle biopsy. *Am J Surg Pathol* 26: 1169-1174, 2002.
- 146.** Zhou M., Jiang Z., Epstein J.I. Expression and diagnostic utility of alpha-methylacyl-CoA-racemase (P504S) in foamy gland and pseudohyperplastic

- prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 21:772-778, 2003.
- 147.** Takeda H, Akakura K, Masai M, Akimoto S, Yatani R, Shirnazaki J. Androgen receptor content of prostate carcinoma cells estimated by immunohistochemistry is related to prognosis of patients with stage D2 prostate carcinoma. *Cancer* 77: 934-940, 1996.
- 148.** Magi-Galluzi C., Xu X., Hlatky L., et al. Heterogeneity of androgen receptor content in advanced prostate cancer. *Mod Pathol* 10: 839-845, 1997.
- 149.** Joos S., Bergerheim U.S., Pan Y., et al. Mapping of chromosomal gains and losses in prostate cancer by comparative genomic hybridization. *Genes Chromosomes Cancer* 14: 267-276, 1995.
- 150.** Nupponen N.N., Kakkola L., Koivisto P., et al. Genetic alternations in hormone-refractory recurrent prostate carcinomas. *Am J Surg Pathol* 153: 141-148, 1998.
- 151.** Visakorpi T., Kallioniemi A.H., Syvanen A.C., et al. Genetic changes in primary and recurrent prostate cancer by comparative genomic hybridization. *Cancer Res* 55: 342-347, 1995.
- 152.** Lee W.H., Morton R.A., Epstein J.I., et al. Cytidine methylation of regulatory sequences near the pi-class glutathione S-transferase gene accompanies human prostatic carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 11733-11737, 1994.
- 153.** Lin X., Tascilar M., Lee W.H., et al. GSTP1 CpG island hypermethylation is responsible for the absence of GSTP1 expression in human prostate cancer cells. *Am J Surg Pathol* 159, 1815-1826, 2001.
- 154.** Kim M.J., Bhatia-Gaur R., Banach-Petrosky W.W., et al. Nkx3.1 mutant mice recapitulate early stages of prostate carcinogenesis. *Cancer Res* 62: 2999-3004, 2002.
- 155.** Voeller H.J., Augustus M., Madike V., et al. Coding region of NKX3.1, a prostate-specific homeobox gene on 8p21, is not mutated in human prostate cancers. *Cancer Res* 57: 4455-4459, 1997.
- 156.** Steck PA, Pershouse MA, Jasser SA, et al. Identification of a candidate tumour suppressor gene, MMAC1, at chromosome 10q23.3 that is mutated in multiple advanced cancers. *NatGenet* 15: 356-362, 1997.
- 157.** Wu X, Senechal K, Neshat MS, et al. The PTEN/MMAC1 tumor suppressor phosphatase functions as a negative regulator of the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 15587-15591, 1998.
- 158.** Kwabi-Addo B., Giri D., Schmidt K., et al. Haploinsufficiency of the PTEN tumor

- suppressor gene promotes cancer progression. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 11563-11568, 2001.
- 159.** Yang RM, Naitoh J, Murphy M, et al. Low p27 expression predicts poor disease-free survival in patients with prostate cancer. *J Urol* 159: 941-945, 1998.
- 160.** Otto T, Rembrink K, Goepel M, et al. E-cadherin: a marker for differentiation and invasiveness in prostatic carcinoma. *Urol Res* 21:359-362, 1993.
- 161.** Umbas R, Schalken JA, Aalders TW, et al. Expression of the cellular adhesion molecule E-cadherin is reduced or absent in high-grade prostate cancer. *Cancer Res* 52:5104-5109, 1992.
- 162.** Heidenberg H.B., Sesterhenn I.A., Gaddipati J.P., et al. Alterations of the tumor suppressor gene p53 in a high fraction of hormone refractory prostate cancer. *J Urol* 154: 414-421, 1995.
- 163.** Scmmerfeld H.J., Meeker A.K., Piatyszek M.A., et al. Telomerase activity: a prevalent marker of malignant human prostate tissue. *Cancer Res* 56: 218-222, 1996.
- 164.** Stanley T.A., Warrington J.A., Caldwell M.C., et al. Molecular genetic profiling of Gleason grade 4/5 prostate cancers compared to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 166: 2171-2177, 2001.
- 165.** Narla G., Heath K.E., Reeves H.L., et al. KLF6, a candidate tumor suppressor gene mutated in prostate cancer. *Science* 294: 2563-2566, 2001.
- 166.** Varambally S., Dhanasekaran S.M., Zhou M., et al. The polycomb group protein EZH2 is involved in progression of prostate cancer. *Nature* 419: 624-629, 2002.
- 167.** Yong E.L., Lim J., Qi W., Ong V., Mifsud A. Molecular basis of androgen receptor diseases. *Ann Med* 32:15-22, 2000.
- 168.** Trapman J., Cleutjens K.B. (1997). Androgen-regulated gene expression in prostate cancer. *Semin Cancer Biol* 8: 29-36, 1997.
- 169.** Schoenberg M.P., Hakimi J.M., Wang S, et al. Microsatellite mutation (CAG24—>1B) in the androgen receptor gene in human prostate cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 198: 74-80, 1994.
- 170.** Smith D.S., Catalona W.J.. The nature of prostate cancer detected through prostate specific antigen based screening. *J Urol* 152: 1732-1736, 1994.
- 171.** Partin A.W., Mangold L.A., Lamm D.M., et al. Contemporary update of

- prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology* 58: 843-848, 2001.
- 172.** Stamey TA, Johnstone IM, McNeal JE, et al. Preoperative serum prostate specific antigen levels between 2 and 22 ng/ml correlate poorly with post-radical prostatectomy cancer morphology: prostate specific antigen cure rates appear constant between 2 and 9 ng/ml. *J Urol* 167: 103-111, 2002.
- 173.** Eble J.N., Epstein J.I. Stage A carcinoma of the prostate. In: *Pathology of the prostate, Seminal Vesicles, and Male urethra*, DG Bostwick, LM Roth, eds. Churchill Livingstone: New York, pp 61-82, 1990.
- 174.** Christensen W.N., Partin A.W., Walsh P.C., et al. Pathologic findings in clinical stage A2 prostate cancer. Relation of tumor volume, grade, and location to pathologic stage. *Cancer* 65: 1021-1027, 1990.
- 175.** Greene D.R., Wheeler T.M., Egawa S., et al. A comparison of the morphological features of cancers arising in the transition zone and in the peripheral zone of the prostate. *J Urol* 146: 1069-1076, 1991.
- 176.** True L.D. Surgical pathology examination of the prostate gland. Practice survey by American society of clinical pathologists. *Am J Clin Pathol* 102: 572-579, 1994.
- 177.** Mazzucchelli R., Santinelli A., Lopez-Beltran A., et al. Evaluation of prognostic factors in radical prostatectomy specimens with cancer. *Urol Int* 68: 209-215, 2002.
- 178.** Sehdev A.E., Pan C.C., Epstein J.I. Comparative analysis of sampling methods for grossing radical prostatectomy specimens performed for nonpalpable (stage T1c) prostatic adenocarcinoma. *Hum Pathol* 32: 494-499, 2001.
- 179.** Wheeler TM, Dilliogluligil O, Kattan MW, et al. Clinical and pathological significance of the level and extent of capsular invasion in clinical stage T1-2 prostate cancer. *Hum Pathol* 29:856-862, 1998.
- 180.** Ohori M, Scardino PT, Lapin SL, et al. The mechanisms and prognostic significance of seminal vesicle involvement by prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 17: 1252-1261, 1993.
- 181.** Tefilli MV, Gheiler EL, Tiguert R, et al. Prognostic indicators in patients with seminal vesicle involvement following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 160:802-806, 1998.
- 182.** Sgrignoli AR, Walsh PC, Steinberg GD, et al. Prognostic factors in men with stage D1 prostate cancer: identification of patients less likely to have

- prolonged survival after radical prostatectomy. *J Urol* 152: 1077-1081, 1994.
- 183.** Steinberg G.D., Epstein J.I., Piantadosi S., Walsh P.C. Management of stage D1 adenocarcinoma of the prostate: the Johns Hopkins experience 1974 to 1987. *J Urol* 144: 1425-1432, 1990.
- 184.** Salomao D.R., Graham S.D., Bostwick D.G. Microvascular invasion in prostate cancer correlates with pathologic stage. *Arch Pathol Lab Med* 119:1050-1054, 1995.
- 185.** Montironi R. Prognostic factors in prostate cancer. *BMJ* 322: 378-379, 2001.
- 186.** Epstein J.I. Pathological assessment of the surgical specimen, *Urol Clin North Am* 28: 567-594, 2001.
- 187.** David Bostwick and Junqi Qian. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Mod Pathol* 17: 360-379, 2004.
188. Oyasu R., Bahnson R.R., Nowels K., Garnett J.E. Cytological atypia in the prostate gland: frequency, distribution and possible relevance to carcinoma. *J Urol* 135:959-962, 1986.
189. Sakr W.A., Grignon D.J., Haas G.P. Pathology of premalignant lesions and carcinoma of the prostate in African-American men. *Semin Urol Oncol* 16: 214-220, 1998.
190. Sakr W.A. Prostatic intraepithelial neoplasia: A marker for high-risk groups and a potential target for chemoprevention. *Eur Urol* 35: 474-478, 1999.
191. O'dowd G.J., Miller M.C., Orozco R., Veltri R.W. Analysis of repeated biopsy results within 1 year after a non-cancer diagnosis. *Urology* 55: 553-559, 2000.
192. Wills M.L., Hamper U.M., Partin A.W., Epstein J.I. Incidence of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in sextant needle biopsy specimens. *Urology* 49: 367-373, 1997.
193. Noguchi M, Yahara J, Koga H, Nakashima O, Noda S. Necessity of repeat biopsies in men for suspected prostate cancer. *Int J Urol* 6: 7-12, 1993.
194. Pacelli A., Bostwick D.G. Clinical significance of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in transurethral resection specimens. *Urol* 50:355-359, 1997.
195. Perachino M, di Ciolo L, Barbetti V, et al. Results of rebiopsy for sus

- pected prostate cancer in symptomatic men with elevated PSA levels. *Eur Urol* 32: 155-159, 1997.
196. Wiley EL, Davidson P, McIntire DD, Sagalowsky AI (1997). Risk of concurrent prostate cancer in cystoprostatectomy specimens is related to volume of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Urology* 49:692-696.
 197. Quinn B.O., Cho K.R., Epstein J.I. Relationship of severe dysplasia to stage B adenocarcinoma of the prostate. *Cancer* 65:2328-2337, 1990.
 198. Troncoso P, Babaian RJ, Ro JV, et al. Prostatic intraepithelial neoplasia and invasive prostatic adenocarcinoma in cystoprostatectomy specimens. *Urology* 34: 52-56, 1989.
 199. Qian J, Wollan P, Bostwick D.G. The extent and multicentricity of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in clinically localized prostatic adenocarcinoma. *Hum Pathol* 28:143-148, 1997.
 200. Sakr W.A., Haas G.P., Cassin B.F., Pontes J.E., Crissman J.D. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol* 150:379-385, 1993.
 201. Oyasu R., Bahnson R.R., Nowels K., Garnett J.E. Cytological atypia in the prostate gland: frequency, distribution and possible relevance to carcinoma. *J Urol* 135:959-962, 1986.
 202. **McNeal J.E., Villers A., Redwine E.A., et al. Microcarcinoma in the prostate : its association with duct-acinar dysplasia. *Hum Pathol* 22: 644-652, 1991.**
 203. Qian J., Jenkins R.B., Bostwick D.G. Detection of chromosomal anomalies and c-myc gene amplification in the cribriform pattern of prostatic intraepithelial neoplasia and carcinoma by fluorescence in situ hybridization. *Mod Pathol* 10:1113-1119, 1997.
 204. Sakr WA, Macoska JA, Benson P, et al. Allelic loss in locally metastatic, multisampled prostate cancer. *Cancer Res* 54:3273-3277, 1994.
 205. **Montironi R., Thompson D., Bartels P.H., et al. Premalignant lesions of the prostate. In: *Recent Advances in Histopathology*, DG Lowe, JCE Underwood, eds. Churchill Livingstone: Edinburg, pp 147-172, 1999.**
 206. Reyes A.O., Swanson P.E., Carbone J.M., Humphrey P.A. Unusual histologic types of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *AmJ Surg Pathol* 21: 1215-1222, 1997.

207. **Berman D.M., Yang J., Epstein J.I. Foamy gland high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. Am J Surg Pathol 24: 140-144, 2000.**
208. **Argani P. Epstein J.I. Inverted (hobnail) high-grade intraepithelial neoplasia (PIN): report of 15 cases of a previously undescribed pattern of high-grade PIN. Am J Surg Pathol 25: 1534-1539, 2001.**
209. Rubin MA, de La Taille A, Bagiella E, et al. Cribriform carcinoma of the prostate and cribriform prostatic intraepithelial neoplasia: incidence and clinical implications. Am J Surg Pathol 22: 840-848, 1998.
210. Wilcox G, Soh S, Chakraborty S, et al. Patterns of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia associated with clinically aggressive prostate cancer. Hum Pathol 29: 1119-1123, 1998.
211. **Bastacky S.I., Wojno K.J., Walsh P.C., et al. Pathological features of hereditary prostate cancer. J Urol 153: 987-992, 1995.**
212. Qian J, Bostwick DG, Takahashi S, et al. Chromosomal anomalies in prostatic intraepithelial neoplasia and carcinoma detected by fluorescence in situ hybridization. Cancer Res 55: 5408-5414, 1995.
213. Scmmerfeld H.J., Meeker A.K., Piatyszek M.A., et al. Telomerase activity: a prevalent marker of malignant human prostate tissue. Cancer Res 56: 218-222, 1996.
214. Schneider A, Brand T, Zweigerdt R, Arnold H. Targeted disruption of the Nkx3.1 gene in mice results in morphogenetic defects of minor salivary glands: parallels to glandular duct morphogenesis in prostate. Mech Dev 95:163-174, 2000.
215. **Lloyd R.V., Erickson L.A., Jin L., et al. p27Kip1 : a multifunctional cyclin-dependent kinase inhibitor with prognostic significance in human prostate. Am J Surg Pathol 154: 313-323, 1999.**
216. Yasunaga Y, Shin M, Fujita MQ, et al. Different patterns of p53 mutations in prostatic intraepithelial neoplasia and concurrent carcinoma: analysis of microdissected specimens. Lab Invest 78: 1275-1279, 1998.
217. Reiter RE, Gu Z, Watabe T, Thomas G, et al. Prostate stem cell antigen: a cell surface marker overexpressed in prostate cancer. Proc Natl Acad Sci USA 95: 1735-1740, 1998.
218. Nelson CP, Kidd LC, Sauvageot J, et al. Protection against 2-hydroxyamino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine cytotoxicity and DNA adduct formation in human prostate by glutathione S-transferase PI. Cancer Res 61:103-109, 2001.
219. Shurbaji MS, Kuhajda FP, Pasternack GR, et al. Expression of oncogenic

- antigen 519 (OA-519) in prostate cancer is a potential prognostic indicator. *Am J Clin Pathol* 97: 686-691, 1992.
220. Swinnen J.V., Roskams T., Joniau S., et al. Overexpression of fatty acid synthase is an early and common event in the development of prostate cancer. *Int J Cancer* 98: 19-22, 2002.
221. **Bostwick D.G., Pacelli A., Lopez-Beltran A. Molecular biology of prostatic intraepithelial neoplasia. *Prostate* 29: 117-134, 1996.**
222. Beach R, Gown AM, de Peralta-Venturina MN, et al. P504S immunohistochemical detection in 405 prostatic precimens including 376 18-gauge needle biopsies. *Am J Surg Pathol* 26: 1588-1596, 2002.
223. **Kronz J.D., Allan C.H., Shaikh A.A., et al. Predicting cancer following a diagnosis of high grade intraepithelial neoplasia on needle biopsy. *Am J Surg Pathol* 25: 1079-1085, 2001.**
224. **Davidson D., Bostwick D.G., Qian J., et al. Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma: predictive accuracy in needle biopsies. *J Urol* 154: 1295-1299, 1995.**
225. **Kronz J.D., Shaikh A.A., Epstein J.I., et al. High-grade intraepithelial neoplasia with adjacent small atypical glands on prostate biopsy. *Hum Pathol* 32: 389-395, 2001.**
226. **Langer J.E., Rovners E.S., Coleman B.G., et al. Strategy for repeat biopsy for patients with prostatic intraepithelial neoplasia detected by prostate needle biopsy. *J Urol* 155: 228-231, 1996.**
227. Shepherd D, Keetch DW, Humphrey PA, et al. Repeat biopsy strategy in men with isolated prostatic intraepithelial neoplasia on prostate needle biopsy. *J Urol* 156: 460-462, 1996.
228. Pacelli A., Bostwick D.G. Clinical significance of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in transurethral resection specimens. *Urology* 50:355-359, 1997.
229. Benedit P., Paciucci R., Thomson MT., et al. PTOV1, a novel protein overexpressed in prostate cancer containing a new class of protein homology blocks. *Ongene* 20: 1455-1464, 2001.
230. Santamaria A., Fernandez L.P., Farre X., et al. PTOV1, a novel protein overexpressed in prostate cancer, shuttles between the cytoplasm and the nucleus and promotes entry into the S phase of the cell division cycle. *Am J Pathol* 162: 897-905, 2003.

231. Diamandis E.P., Yousef G.M., Luo I., et al. The new human kallikrein gene family: implications in carcinogenesis. *Trends Endocrinol Metab* 11 : 54-60, 2000.
232. Johnson M.I., Robinson M.C., Marsh C., et al. Expression of Bcl-2, Bax, and p53 in high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and localized prostate cancer: relationship with apoptosis and proliferation. *Prostate* 37: 223-229, 1998.
233. Yousef G.M., Luo L.Y., Scherer S.W., et al. Molecular characterization of zyme/protease M/neurosin (PRSS9), a hormonally regulated kallikrein-like serine protease. *Genomics* 62: 251-259, 1999.
234. Santamaria A., Castellanos E., Gomez V., et al. PTOV1 enables the nuclear translocation and mitogenic activity of flotillin-1, a major protein of lipid rafts. *Mol Cell Biol* 25(5): 1900-1911, 2005.
235. Lee H.K., Park UH, Kim E.J., et al. MED 25 is distinct from TRAP220/MED1 in cooperating with CBP for retinoid receptor activation. *EMBO J* 26:3545-3557, 2007.
236. Morote J., Fernandez S., Alana L., et al. PTOV1 expression predicts prostate cancer in men with isolated High-grade prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsy. *Clin Cancer Res* 14(9) : 2617-2622, 2008.