

Χρόνια φλεγμονή και αδενοκαρκίνωμα του προστάτη: μύθος ή πραγματικότητα;

ΓΙΑΝΝΗΣ ΛΙΛΗΣ¹, ΚΩΣΤΗΣ ΓΥΦΤΟΠΟΥΛΟΣ²

¹Βιολόγος, ²Ουρολόγος, Επικ. Καθηγητής Ανατομικής Πανεπιστημίου Πατρών

Τα παραπάνω στοιχεία, σε συνδυασμό με τις γνωστές δημογραφικές μεταβολές προς μια υπέργερη κοινωνία, έχουν οδηγήσει τους επιδημιολόγους να προβλέψουν μια δραματική αύξηση τόσο του αριθμού των περιστατικών, όσο και της θνησιμότητας εξαιτίας του καρκίνου του προστάτη έως το έτος 2020¹. Το ερευνητικό ενδιαφέρον έχει στραφεί στη δυνατότητα πρόληψης της νόσου και στη διερεύνηση των μοριακών μηχανισμών που θα μπορούσαν να διαλευκάνουν την έναρξη και την εξέλιξη του προστατικού καρκίνου. Τελευταία, ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει συγκεντρώσει η πιθανή συσχέτιση της φλεγμονής (οξείας και κυρίως χρόνιας) με την καρκινογένεση στον προστάτη.

Ήδη από το 1863 ο Rudolf Virchow παρατήρησε λευκοκύτταρα σε νεοπλαστικούς ιστούς και πρότεινε μια σύνδεση μεταξύ της φλεγμονής και του καρκίνου. Ανέφερε χαρακτηριστικά ότι η λεμφοδικτυωτή διήθηση (lymphoreticular infiltrate) αντανακλούσε την προέλευση του καρκίνου στα σημεία της χρόνιας φλεγμονής. Πράγματι, ενώ η οξεία φλεγμονή αποτελεί μέρος του αμυντικού συστήματος του οργανισμού, η χρόνια φλεγμονή φαίνεται να οδηγεί σε διάφορες ασθένειες, ανάμεσα στις οποίες συγκαταλέγεται και ο καρκίνος². Αρκετά προφλεγμονώδη γονιδιακά προϊόντα φαίνεται να συμμετέχουν στην καταστολή της απόπτωσης, την αύξηση της αγγειογένεσης και του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, στη δημιουργία μεταστάσεων και στη διευκόλυνση της διηθήσεως του όγκου. Στα γονιδιακά αυτά προϊόντα ανήκουν μέλη της υπερικογένειας του TNF, οι IL-1a, IL-1b, IL-6, IL-8, IL-18, χημοκίνες, η MMP-9, ο VEGF, η COX-2, και η 5-LOX. Η έκφραση όλων αυτών των γονιδίων ρυθμίζεται κυρίως από το μεταγραφικό παράγοντα NF-κΒ, ο οποίος είναι ενεργός στους περισσότερους όγκους και επάγεται από διάφορα καρκινογόνα (όπως ο καπνός του τσιγάρου), ιικές πρωτεΐνες (HIV-tat, HIV-nef, HIV-vpr, KHSV, EBV-LMP1, HTLV1-tax, HPV, HCV και HBV), χημειοθεραπευτικούς παράγοντες και την ακτινοβολία γ.

Οι τρεις βασικοί μηχανισμοί της φλεγμονής στην καρκινογένεση περιλαμβάνουν: 1. πρόκληση κυτταρικής και γενετικής βλάβης κυρίως μέσω οξειδωτικών μηχανισμών, 2. ενεργοποίηση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού για να αντικατασταθούν τα κύτταρα που έχουν υποστεί βλάβη και 3. δημιουργία μικροπεριβάλλοντος που «βρίθει» από κυτοκίνες που προάγουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, τη νεο-αγγειογένεση και διευκολύνουν τη δημιουργία μεταστάσεων (Εικόνα 1).

Συχνά στην κλινική πράξη, εκφράζεται η αγωνία ασθενών με χρόνια προστατίτιδα για το εάν η κατάστασή τους εγκυμονεί κινδύνους για περαιτέρω εξέλιξη σε καρκίνο του προστάτη. Η απάντηση στο ερώτημα αν η φλεγμονή του αδένου συνδέεται άμεσα με τον προστατικό καρκίνο δεν είναι

Το καρκίνωμα του προστάτη αποτελεί μείζον και κλιμακούμενο πρόβλημα υγείας σε παγκόσμια κλίμακα. Σε πολλά ανεπτυγμένα κράτη, ο καρκίνος του προστάτη αποτελεί τη συνηθέστερη κακοήθεια στον ανδρικό πληθυσμό και τη δεύτερη αιτία θανάτου από καρκίνο, μετά τον καρκίνο του πνεύμονα. Παράγοντες που φαίνεται να επιτείνουν το πρόβλημα είναι ο δυτικός τρόπος ζωής και διαίτας, ο μεγάλος αριθμός σεξουαλικών συντρόφων, καθώς και η τάση η πρώτη σεξουαλική επαφή να συντελείται σε όλο και μικρότερη ηλικία.

απλή. Υπάρχουν όμως άφθονα στοιχεία που κάνουν αυτή τη σύνδεση παραπάνω από πιθανή.

Ανατομική συσχέτιση

Η συσχέτιση της χρόνιας προστατίτιδας με το αδενοκαρκίνωμα του προστάτη υποστηρίζεται λογικά από την ανατομία του οργάνου. Το αδενοκαρκίνωμα, που προέρχεται από τα εκκριτικά κύτταρα του προστάτη, αποτελεί τη συνηθέστερη κακοήθεια, με ποσοστό 95% επί του συνόλου των περιστατικών. Αν και ο καρκίνος μπορεί να επηρεάσει καθεμία ή ακόμα και όλες της ανατομικές ζώνες του προστάτη, η πλειονότητα των κακοηθειών (ποσοστό μεγαλύτερο από το 70%) πιστεύεται ότι προέρχεται από τους αδένες της περιφερικής ζώνης. Παρόλα αυτά, είναι συχνά δύσκολο να εξακριβωθεί το ακριβές σημείο από το οποίο ξεκίνησε ο όγκος, αφού μπορεί εύκολα να εισβάλει στις γειτονικές ανατομικές ζώνες.

Οι πόροι των αδενίων της κεντρικής ζώνης συνενώνονται με την ουρήθρα στο σπερματικό λοφίδιο και η κατεύθυνση με την οποία είναι ανεπτυγμένοι φαίνεται να τους καθιστά ως ένα σημείο απρόσβλητου στην ενδοπροστατική ουρηθική παλινδρόμηση. Σε αντίθεση, η γωνία εκβολής των πόρων της περιφερικής ζώνης επιτρέπει την ενδοπροστατική ουρηθική παλινδρόμηση (Εικόνα 2). Το παραπάνω γεγονός, σύμφωνα με έρευνες, παίζει σημαντικό ρόλο, τόσο ως δίοδος μόλυνσης στη βακτηριακή προστατίτιδα, όσο και ως αίτιο της φλεγμονώδους διαδικασίας στη μη βακτηριακή προστατίτιδα, λόγω π.χ. χημικής φλεγμονής από παλινδρόμηση ούρων. Επίσης, όπως προαναφέρθηκε, η πλειονότητα των αδενοκαρκινωμάτων απαντάται στην περιφερική ζώνη, η οποία αποτελεί και το κατ'έξοχην ανατομικό διαμέρισμα του προστάτη όπου εντοπίζονται στοιχεία χρόνιας φλεγμονής. Παρομοίως, προκαρκινικές βλάβες όπως η προστατική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία απαντούν συχνά στην περιφερική ζώνη, σε στενή γειτνίαση με περιοχές χρόνιας φλεγμονής και αδενοκαρκινώματος¹.

Επιδημιολογική συσχέτιση

Πολλές επιδημιολογικές μελέτες φαίνεται να υποστηρίζουν μια πιθανή συσχέτιση ανάμεσα στην προστατίτιδα και τον καρκίνο του προστάτη. Στη μελέτη Olmsted Country ερευνήθηκαν 409 περιστατικά με διάγνωση προστατικού καρκινώματος και 803 άτομα που χρησιμοποιήθηκαν ως ομάδα ελέγχου από το 1980 έως το 1996. Το odds ratio (OR) καρκινώματος σε άνδρες με οποιο-

δήποτε τύπο προστατίτιδας ήταν 1,7. Η εκτίμηση του σχετικού κινδύνου για την οξεία βακτηριακή προστατίτιδα ήταν 2,5, για τη χρόνια βακτηριακή προστατίτιδα 1,6, ενώ για το χρόνιο πυελικό σύνδρομο πόνου (CPPS) 0,9^{3,4}. Σε μελέτη που αφορούσε ανάλυση αντιπροσωπευτικού δείγματος 5821 ανδρών ηλικίας ≥65 ετών βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ του αναφερόμενου (από τους ίδιους τους ασθενείς) ιστορικού προστατίτιδας και του ιστορικού καρκινώματος στον προστάτη με OR 5,4⁵. Σε μια μετα-ανάλυση 11 μελετών από το 1971 έως το 1996, κατά τις οποίες ερευνήθηκε η πιθανή συσχέτιση ανάμεσα στον καρκίνο του προστάτη και την προστατίτιδα, υπήρχε πράγματι μεγαλύτερος κίνδυνος, με OR 1,8. Οι εκτιμήσεις του σχετικού κινδύνου έδειξαν ότι αυτός είναι υψηλότερος ανάμεσα σε άνδρες με ιστορικό σύφιλης (OR 2,3) και γονόρροιας (OR 1,3)⁶.

Παρόλα αυτά, η αιτιότητα σε αυτές τις επιδημιολογικές μελέτες είναι ασαφής, επειδή ενδεχόμενοι παράγοντες σύγχυσης, όπως οι στατιστικές αποκλίσεις λόγω λάθους ανάκλησης της πληροφορίας ή εσφαλμένης ανίχνευσης, δεν μπορούν να αποκλειστούν. Επίσης, η ασυμπτωματική προστατίτιδα (NIH category IV) δεν εκτιμήθηκε σε αυτές και άλλες παρόμοιες επιδημιολογικές έρευνες. Αυτό φαίνεται να προκαλεί σύγχυση, καθώς είναι προφανές πως ασθενείς με συμπτωματική προστατίτιδα θα αναζητούν ιατρική βοήθεια συχνότερα, άρα και η πιθανότητα ανίχνευσης του καρκίνου του προστάτη είναι υψηλότερη σε σχέση με άτομα που πάσχουν από ασυμπτωματική προστατίτιδα.

Εντοπισμός βακτηρίων σε δείγματα προστάτη

Σε μια μελέτη, αποστειρωμένες βιοψίες προστάτη παραλήφθηκαν κατά τη διάρκεια ριζικών προστατεκτομών από 107 ασθενείς με καρκίνο του προστάτη και από 170 ασθενείς με CPPS με περινεϊκή βιοψία. Τα δείγματα εξετάστηκαν για 16S rRNA. Βακτηριακές αλληλουχίες DNA εντοπίστηκαν στο 19,6% των ασθενών με καρκίνο του προστάτη και σε ποσοστό 46,4% σε αυτούς με CPPS. Στα βακτήρια αυτά συμπεριλαμβάνονταν παθογόνα του ουρογεννητικού, άλληλοι γνωστοί μικροοργανισμοί, καθώς και βακτηριακές αλληλουχίες που δεν είχαν αναφερθεί στο παρελθόν. Έτσι, βακτηριακές αλληλουχίες DNA μπορούν να αναγνωρισθούν στον ιστό του προστάτη από πολλούς ασθενείς, αλλά οι ρυθμοί βακτηριακού εντοπισμού στον ιστό του προστάτη φαίνεται να διαφέρουν ανάμεσα στους πληθυσμούς, με υψηλότερους

ρυθμούς ανάμεσα στους ασθενείς με CPPS σε σχέση με τους ασθενείς με προστατικό καρκίνωμα⁷.

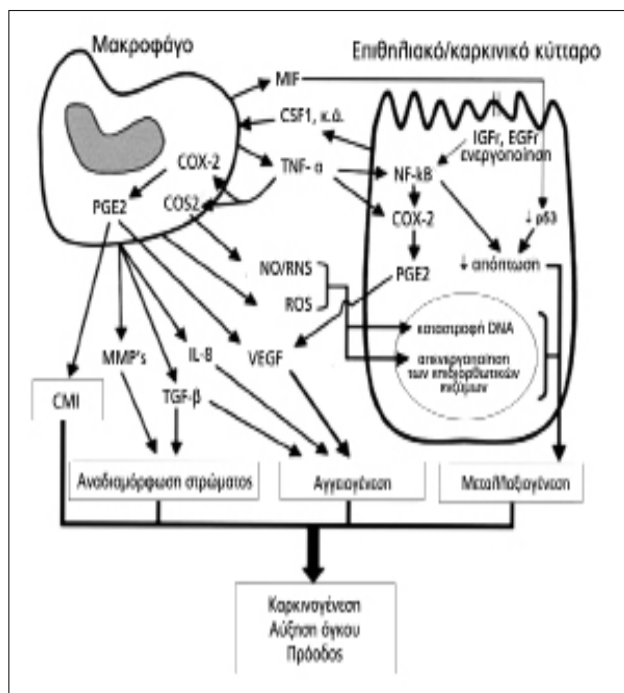
Σε μια άλλη ανάλυση, 28 δείγματα προστάτη προερχόμενα από δωρητές, ασθενείς με καρκίνο του προστάτη ή BPH, εξετάστηκαν για την ύπαρξη βακτηριακών 16S rRNA αλληλουχιών γονιδίων με PCR. Ανιχνεύθηκε εστιακή και ετερογενής κατανομή της φλεγμονής και της μόλυνσης στα δείγματα των ολικών προστατεκτομών. Στις ομάδες με BPH και καρκίνο του προστάτη υπήρχε σημαντική συσχέτιση της φλεγμονής με τα θετικά ευρήματα από την PCR. Η παρουσία βακτηρίων ή/και φλεγμονής στα δείγματα ολικών προστατεκτομών ήταν μια εντοπισμένη διαδικασία. Η συμφωνία ανάμεσα στη φλεγμονή και τα θετικά αποτελέσματα από την PCR στα δείγματα ολικών προστατεκτομών προτείνει ότι τα βακτήρια πολλές φορές μπορεί να παίζουν κάποιο ρόλο στην ιστολογική φλεγμονώδη προστατίτιδα που προκαλείται από βακτήρια και εντοπίζεται μέσω του 16S rRNA⁸.

Σε ένα μοντέλο χρόνιας βακτηριακής προστατίτιδας που προκλήθηκε από E.coli σε ποντικούς, αναδείχθηκε ότι η χρόνια φλεγμονή που προκαλείται από βακτηριακή μόλυνση προκαλεί ποικίλους βαθμούς άτυπης υπερπλασίας και σοβαρή δυσπλασία στον προστάτη. Αυτή η αντιδραστική υπερπλασία και δυσπλασία εμφανίστηκε 12 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό και συσχετίστηκε με έντονη χρώση για οξειδωτικές βλάβες στο DNA και αυξημένη έκφραση του Ki-67, ενός δείκτη πολλαπλασιασμού επιθηλιακών κυττάρων⁹. Συμπερασματικά, υπάρχουν στοιχεία που υποδηλώνουν ότι η χρόνια βακτηριακή προστατική μόλυνση και φλεγμονή μπορεί να οδηγήσει σε νεοπλαστικές μεταβολές του ιστού του προστάτη. Πιθανώς και άλλοι μικροοργανισμοί, πέρα από τα γνωστά ουροπαθογόνα, μπορεί να παίζουν σημαντικό ρόλο.

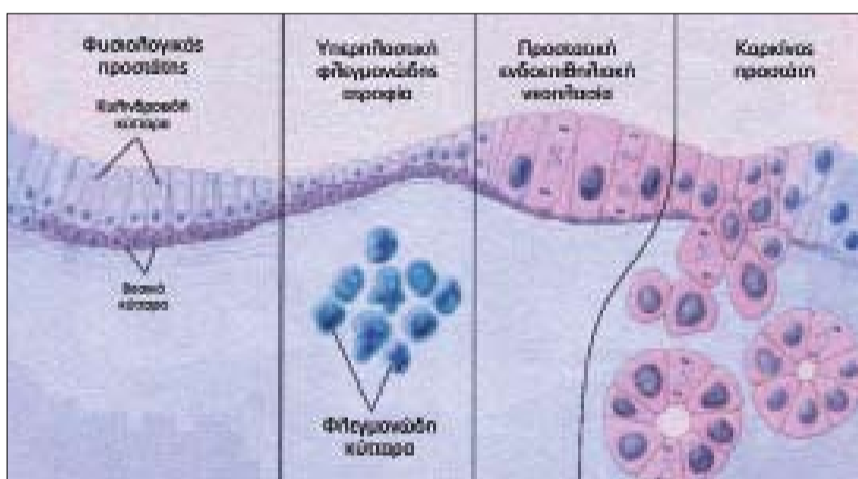
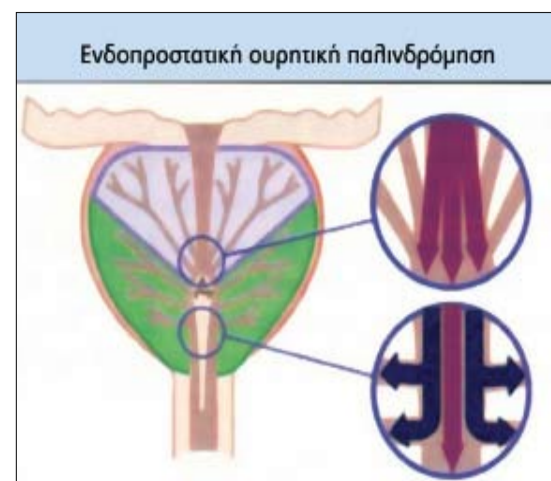
Εντοπισμός ιικών παθογόνων σε δείγματα προστάτη

Ο πιθανός ρόλος των ιών σε σχέση με τη χρόνια φλεγμονή και την καρκινογένεση στον προστάτη δεν είναι πλήρως διευκρινισμένος. Σε μια μελέτη υλικού ασθενών με αδενοκαρκίνωμα του προστάτη, πραγματοποιήθηκε γονιδιωματική σάρωση για ιικές αλληλουχίες με τη χρήση DNA μικροσυστοιχιών, συνθεθειμένων από ολιγονουκλεοτίδια, που αντιστοιχούσαν στις πιο διατηρημένες αλληλουχίες όλων των γνωστών ιών. Παρατηρήθηκε η ύπαρξη αλληλουχιών γ-ρετροϊών σε 7 από τα 11

Εικόνα 1. Φλεγμονώδεις μηχανισμοί που εμπλέκονται στην καρκινογένεση, την ανάπτυξη του όγκου και τη μετάσταση. Παρουσιάζεται ο κεντρικός ρόλος των μακροφάγων στην ανάπτυξη του όγκου, μέσω της πρόκλησης κυτταρικής και γενετικής βλάβης με τη δημιουργία οξειδωτικών παραγόντων (NOS / ROS), καθώς και η συμμετοχή πολλοπλάτων μορίων που επάγουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, τη νεοαγγειογένεση και τη δημιουργία μεταλλάξεων (CMI, cell mediated immunity).



Εικόνα 2. Η κατεύθυνση με την οποία είναι ανεπτυγμένοι οι πόροι της κεντρικής και περιφερικής ζώνης του προστάτη αδένου. Η διεύθυνση των πόρων της κεντρικής ζώνης τους καθιστά ως ένα σημείο απρόσβλητους στην ενδοπροστατική ουρτική παλινδρόμηση, σε αντίθεση με τους πόρους της περιφερικής ζώνης.



Εικόνα 3. Ο ρόλος της PIA ως προκαρκινικής αλλοίωσης που σχετίζεται με τη χρόνια φλεγμονή. Η καταστολή προστατευτικών μηχανισμών πιθανώς οδηγεί σε δημιουργία PIN. Επιπλέον διαδικασίες, όπως της μεθυσίας, της απώλειας προστατευτικών μηχανισμών, καθώς και άλλων επιγενετικών βλαβών, σχετίζονται με την ανάπτυξη και τη μετάσταση του αδενοκαρκινώματος.

Γενετική συσχέτιση

Είναι γνωστό ότι ο καρκίνος του προστάτη απαντάται συχνότερα σε ορισμένες οικογένειες²⁴. Έτσι, μέσω διαφόρων μελετών, προτάθηκε η γενετική συνεισφορά στον κίνδυνο του προστατικού καρκινώματος. Οι μελέτες περιλάμβαναν: 1. αναλύσεις διαχωρισμού και μελέτες σύνδεσης για τον οικογενή καρκίνο του προστάτη, οι οποίες υπέδειξαν συγκεκριμένα γονίδια που προσέδιδαν επιδεκτικότητα στη νόσο, 2. μελέτες διδύμων στις οποίες, συγκρίνοντας περιστατικά προστατικού καρκινώματος μεταξύ μονοζυγωτικών και διζυγωτικών διδύμων, αποκαλύφθηκε η εντονότερη κληρονομικότητα του προστατικού καρκινώματος από κάθε άλλη κακοήθεια στον άνθρωπο^{25,26}. Αλλά τι αποτελέσματα θα μπορούσε να έχει η φλεγμονή στη γενετική επιδεκτικότητα στον καρκίνο του προστάτη; Η φλεγμονή ή/και η μόλυνση του προστάτη μπορεί να περιπλέξουν την έρευνα για την ανεύρεση γονιδίων επιδεκτικότητας. Για παράδειγμα, η έκθεση πολλών μελών μιας οικογένειας σε ένα μολυσματικό παράγοντα που αυξάνει τον κίνδυνο προστατικής καρκινογένεσης μπορεί να μιμηθεί τη γενετική προδιάθεση. Επιπροσθέτως, εάν άνδρες με οικογενή προδιάθεση φλεγμονής στον προστάτη εξετάζονται εντατικότερα για ενδεχόμενο καρκίνο, το φαινόμενο αυτό μπορεί να ελαχιστοποιήσει τη γενετική συνεισφορά στον κίνδυνο καρκινώματος παράγοντας φαινοτυπικές μιμήσεις, ή αυτό καθαυτό να μοιάζει με γενετική ευαισθησία στον καρκίνο του προστάτη. Παρόλα αυτά, εάν η φλεγμονή του προστάτη ή/και η μόλυνση συμβάλει στην ανάπτυξη καρκίνου του προστάτη, τα παράγωγα κάποιων υποψήφιων για ευαισθησία στον καρκίνο γονιδίων μπορεί να συμμετέχουν στην απόκριση του ξενιστή στη μόλυνση ή ως προστασία του ξενιστή εναντίον κυτταρικών και γενετικών βλαβών, που διαμεσολαμβάνονται από φλεγμονώδεις οξειδωτικές ουσίες.

δείγματα ομόζυγων Arg462Gln ατόμων, ενώ σε άτομα ετερόζυγα για το Arg462Gln και ομόζυγα για τον άγριο τύπο (wild type) γονιδίου η αναλογία ήταν 1 προς 8.

Σε μια πιο εκτεταμένη μελέτη 86 όγκων, το ιικό γονιδίωμα εντοπίστηκε στο 40% των ομόζυγων ατόμων, ενώ όσον αφορά τα ετερόζυγα και τα άτομα με γονίδια άγριου τύπου, μόνο το 1,5% έφερε το ιικό γονιδίωμα. Αυτός ο νέος ιός έχει στενή σχέση με τους ιούς της xenotrophic murine leukaemia και για το λόγο αυτό ονομάστηκε xenotrophic murine leukaemia-related virus. Είναι ενδιαφέρον ότι οι ιικές αλληλοουσίες εντοπίστηκαν στο 1% των κυττάρων του στρώματος, κυρίως σε ινοβλάστες και αιμοποιητικά στοιχεία που βρίσκονταν σε περιοχές γεινιάσεως με το καρκίνωμα, αλλά όχι σε επιθηλιακά κύτταρα¹⁰. Το εύρημα αυτό υπογραμμίζει τον πιθανό ρόλο των κυττάρων του στρώματος στο μικροπεριβάλλον της προστατικής καρκινογένεσης, με την παραγωγή σημάτων πολλαπλασιασμού ή μέσω επαγωγής του οξειδωτικού στρες.

Ένα ερώτημα παραμένει για τον πιθανό ρόλο γνωστών ογκογόνων ιών, όπως ο HPV. Οι Human papilloma viruses αποτελούν τα πιο κοινά σεξουαλικά μεταδιδόμενα ιοπαθογόνα και έχουν σχετιστεί με αρκετά καρκινώματα στον άνθρωπο, όπως το καρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας. Φαίνεται ότι μακροχρόνια μόλυνση από αυτή την ομάδα των ιών είναι απαραίτητη για την εξέλιξη προκαρκινικών βλαβών στον τράχηλο και το ορθό σε διηθητικά καρκινώματα^{11,12,13}. Πολλές πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι υψηλού κινδύνου μέλη της οικογένειας των HPV είναι παρόντα και σε άλλους καρκινικούς ιστούς, πέραν του τραχήλου, όπως π.χ. του μαστού^{14,15,16,17}. Επιπλέον

αναφέρεται έντονη συσχέτιση μεταξύ της ύπαρξης των ογκο-πρωτεϊνών E6/E7 των HPV και του διηθητικού καρκινώματος του μαστού¹⁶. Η υπόθεση ότι οι ογκογόνοι HPV εμπλέκονται στην παθογένεση του καρκίνου του προστάτη αποτελεί πεδίο έντονων διαφωνιών. Μόλις το 1990, οι McNicol και Dodd ανέφεραν ότι οι HPV τύποι 16 και 18 είναι παρόντες σε φυσιολογικούς αλλήλα και καρκινικούς προστατικούς ιστούς. Από τότε ένας αυξανόμενος αριθμός μελετών αναφέρει τον εντοπισμό υψηλού κινδύνου HPV σε προστατικούς καρκινικούς ιστούς με τη χρήση Southern Blot αλλήλα και PCR¹⁸. Παρόλα αυτά, πολλές είναι οι αναλύσεις που προτείνουν την αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στην ύπαρξη των HPV στον προστάτη και την ανάπτυξη καρκινώματος^{19,20,21}. Αλλιώς, είναι πραγματικότητα ότι δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα ακλόνητα στοιχεία που να υποδηλώνουν ότι οι υψηλού κινδύνου HPV έχουν τη δυνατότητα να επηρεάσουν φυσιολογικά κύτταρα του προστάτη, για το λόγο αυτό οι μολύνσεις από HPV και η σχέση τους με την εξέλιξη του προστατικού καρκινώματος δεν έχουν ακόμα διασαφηνισθεί. Θα ήταν χρήσιμο οι μελλοντικές έρευνες να εστιάσουν στη δυνατότητα του γενετικού υλικού του ιού να εισάγεται στο γονιδίωμα των φυσιολογικών κυττάρων του προστάτη και εάν αυτό είναι ικανό να προκαλέσει την ακοήθη εξαίληξη συγκεκριμένων γονιδίων.

Ιστολογική συσχέτιση

Πολλεστιακές περιοχές επιθηλιακής ατροφίας ανευρίσκονται συχνά σε δείγματα ριζικών προστατεκτομών. Πολλές από αυτές τις περιοχές, που σχετίζονται με χρόνια φλεγμονή, αποτελούνται από διηθήσεις CD3-θετικών T-λεμφοκυττάρων, με ποικίλους

αριθμούς μακροφάγων, που περικλείονται από στρώμα και επιθηλιακό ιστό. Επίσης, οι περιοχές αυτές περιέχουν επιθηλιακά κύτταρα με υψηλό δείκτη πολλαπλασιασμού στην εκκριτική στοιβάδα και μειωμένη έκφραση του p27 (Kip1), εύρημα που θυμίζει έντονα την υψηλού επιπέδου προστατική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (prostate intraepithelial neoplasia - PIN). Επειδή οι κυτταρικοί πληθυσμοί των αλλοιώσεων αυτών παρουσιάζουν έντονο πολλαπλασιασμό, σχετίζονται με τη φλεγμονή και έχουν διακριτή μορφολογία αναγνωριζόμενη ως προστατική ατροφία, προτάθηκε ο όρος πολλαπλασιαστική φλεγμονώδης ατροφία (proliferative inflammatory atrophy - PIA). Αυξημένα επίπεδα έκφρασης της Bcl-2 μπορεί να είναι υπεύθυνα για το μικρό αποπτωτικό ρυθμό που απαντάται στην PIA, κάτι που αλλιώς είναι σύμφωνο με το συμπέρασμα ότι η PIA είναι μια αναγεννητική αλλοίωση²².

Οι περιοχές με αλλοιώσεις PIA παρουσιάζουν μορφολογική μετάπτωση σε υψηλού βαθμού PIN, που θεωρείται μια απευθείας προκαρκινική βλάβη, τουλάχιστον ως high-grade PIN.

Σε μια μελέτη κατά την οποία έγινε αποτίμηση 5.510 δειγμάτων ριζικών προστατεκτομών, οι περιοχές με αλλοιώσεις PIA ήταν σημαντικά συχνότερες στην περιφερική μοίρα του προστάτη και σε περιοχές παρακείμενες προστατικών καρκινωμάτων, από τις απλές ατροφικές αλλοιώσεις. Ο αριθμός των πολλαπλασιαζόμενων πυρήνων φαίνεται να αυξάνεται σημαντικά από τις καλοήθεις περιοχές (1,2%), σε αυτές, με απλή ατροφία (2,7%), με PIA (3,6%), με high grade PIN (6,1%) και τέλος, στις περιοχές με καρκίνο (12%)²³.

⇒ αλληλομόρφο Arg462Gln του RNase L σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου. Οι άνδρες που ήταν ετερόζυγοι για το αλληλομόρφο αντιμετώπιζαν 50% μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του προστάτη από αυτούς που δεν έφεραν το αλληλομόρφο, ενώ για τα ομόζυγα άτομα ο κίνδυνος ήταν διπλάσιος. Όπως τα Glu256X και Met11le, το αλληλομόρφο Arg462Gln κωδικοποιεί μια ανενεργό μορφή του ενζύμου RNase L. Παρόλο που οι ακριβείς μηχανισμοί με τους οποίους ανωμαλίες σε ένα επαγόμενο από ιντερφερόνη μονοπάτι αποδόμησης του RNA μπορεί να οδηγήσουν σε καρκίνο του προστάτη δεν έχουν εξακριβωθεί πλήρως, μελέτες σε RNase L-ποντίκια έχουν αποκαλύψει μειωμένη αντιική δράση της ιντερφερόνης-α και ανεπάρκεια στην επαγωγή της απόπτωσης²⁸.

Το MSR1, το οποίο κωδικοποιεί υπομονάδες ενός ετεροτριμερούς υποδοχέα των μακροφάγων, ικανό να προσδέσει εκτός των άλλων (π.χ. οξειδωμένες λιποπρωτεΐνες του ορού) λιποπολυσακχαρίτες Gram (-) βακτηρίων, έχει επίσης αναγνωριστεί ως ένα υποψήφιο γονίδιο ευπάθειας στον καρκίνο του προστάτη. Αποτελέσματα μελετών έδειξαν ότι το MSR1 μπορεί να είναι υπεύθυνο για την ευπάθεια τόσο Αφρικανών-Αμερικανών όσο και ατόμων ευρωπαϊκής καταγωγής. Για την περαιτέρω εκτίμηση του ρόλου του MSR1 στην ευαισθησία στον καρκίνο του προστάτη, μελετήθηκαν πέντε ακόμα κοινές παραλλαγές του γονιδίου σε 301 ασθενείς μη κληρονομικού καρκίνου του προστάτη στους οποίους είχε χορηγηθεί θεραπεία και σε 250 άτομα που χρησιμοποιήθηκαν ως ομάδα ελέγχου και τα οποία συμμετείχαν σε προγράμματα σάρωσης για την ασθένεια. Υπήρξαν σημαντικές διαφορές στις συχνότητες των αλληλομόρφων και των απλοτύπων ανάμεσα στους ασθενείς και την ομάδα ελέγχου για κάθε μια από τις πέντε παραλλαγές. Τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν ότι το MSR1 ίσως να αποτελεί σημαντικό παράγοντα για την καρκινογένεση στον προστάτη²⁸.

Ο λιποπολυσακχαριδικός υποδοχέας Toll-like receptor 4 (TLR4) κατέχει κεντρική θέση στα σηματοδοτικά μονοπάτια της εγγενούς ανοσολογικής αντίδρασης εναντίον μολύνσεων από Gram (-) βακτήρια και αποτελεί σημαντικό υποψήφιο φλεγμονώδες γονίδιο. Μια συστηματική γενετική ανάλυση των παραλλαγών του TLR4 πραγματοποιήθηκε ανάμεσα σε 1383 ασθενείς με πρόσφατα διαγνωσμένο καρκίνο του προστάτη και σε 780 άτομα που χρησιμοποιήθηκαν ως ομάδα ελέγχου. Υπήρξε συσχέτιση ανάμεσα σε μια αλληλομορφική παραλλαγή (11.381G/C) στην 3'-αμετάφραστη περιοχή του TLR4 γονιδίου και στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου στον προστάτη. Η συχνότητα διαφορετικών γονότυπων (CG ή CC) ήταν σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς (24,1%) από την ομάδα ελέγχου (19,7%, p=0,02). Η συχνότητα διαφορετικών γονότυπων ήταν ακόμα υψηλότερη ανάμεσα σε πάσχοντα άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών (26,3%). Συγκρινόμενοι με τους άνδρες που είχαν τον wild-type γονότυπο αυτού του μονοουκληοτιδικού πολυμορφισμού (GG), αυτοί με τους CG ή CC γονότυπους είχαν 26% μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του προστάτη και 39% μεγαλύτερο κίνδυνο πρώιμης εμφάνισης της νόσου (πριν την ηλικία των 65)²⁹.

Άλλες γενετικές επιδημιολογικές μελέτες εμπλέκουν αρκετά πολυμορφικά αλλη-

Η απάντηση στο ερώτημα αν η φλεγμονή του αδένου συνδέεται άμεσα με τον προστατικό καρκίνο δεν είναι απλή. Υπάρχουν όμως άφθονα στοιχεία που κάνουν αυτή τη σύνδεση παραπάνω από πιθανή

λομόρφα γονίδια που κωδικοποιούν οξειδωτικά, αμυντικά ένζυμα, καθώς και άλλα που κωδικοποιούν φλεγμονώδεις κυτοκίνες με τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου στον προστάτη.

Συμπερασματικά, υπάρχουν έμμεσα στοιχεία που υποδεικνύουν ότι γενετικές αλλαγές σε γονίδια που παίζουν προστατευτικό ρόλο στη φλεγμονή μπορεί να ευθύνονται για την καρκινογένεση στον προστάτη, καθώς τροποποιούν την άμυνα του ξενιστή-ασθενή.

Συσχέτιση στο μοριακό επίπεδο.

Το χαρακτηριστικό γνώρισμα της μοριακής παθογένεσης του καρκίνου του προστάτη, που υποδεικνύει ένα ρόλο στη φλεγμονή κατά την προστατική καρκινογένεση, είναι η απενεργοποίηση του ενζύμου GSTP1 στα σωματικά κύτταρα. Το GSTP1 κωδικοποιεί μια γλυταθειόνη-S-τρανσφεράση, που είναι υπεύθυνη για την αποτοξίνωση καρκινογόνων και φλεγμονωδών οξειδωτικών μέσων στα κύτταρα του προστάτη. Το GSTP1 φυσιολογικά εκφράζεται μόνο στα βασικά κύτταρα του προστατικού επιθηλίου. Η έκφραση του GSTP1 αυξάνεται αξιοπρόσεκτα σε περιπτώσεις φλεγμονής στον προστάτη και αποτελεί ένδειξη κυτταρικού οξειδωτικού στρες.

Αλληλοιώσεις PIA αυξάνουν σημαντικά την έκφραση του GSTP1, ενώ καρκινικές και PIN αλληλοιώσεις παρουσιάζουν αξιοσημείωτη μείωση της έκφρασης, που οφείλεται σε απενεργοποίηση της μεταγραφής, λόγω υπερμεθυλίωσης της νησίδας CpG του GSTP1. Η τελευταία αποτελεί την πιο κοινή σωματική γονιδιωματική μεταβολή στον καρκίνο του προστάτη στον άνθρωπο. Η μη έκφραση του GSTP1 είναι χαρακτηριστική των καρκινικών κυττάρων του προστάτη in vivo, με την υπερμεθυλίωση της νησίδας CpG του GSTP1 να θεωρείται υπεύθυνη για τη μη έκφραση του GSTP1 στα καρκινικά κύτταρα. Ίσως η απενεργοποίηση του GSTP1 καθιστά τα κύτταρα του προστάτη ευάλωτα σε επιπλέον γονιδιωματικές μεταβολές που οφείλονται σε ηλεκτρονιόφιλα ή οξειδωτικά καρκινογόνα, που παρέχουν ένα επιλεκτικό πλεονέκτημα ανάπτυξης³⁰.

Οι αλληλοιώσεις PIA στον προστάτη χαρακτηρίζονται από ατροφικά αλληλοπολλαπλασιαζόμενα προστατικά επιθηλιακά κύτταρα, που συχνά εντοπίζονται κοντά σε ενεργοποιημένα φλεγμονώδη κύτταρα. Τα κύτταρα PIA παρουσιάζουν τυπικά γνωρίσματα κυττάρων που βρίσκονται σε κατάσταση στρες όπως η αυξημένη έκφραση των GSTP1, GSTA1, και COX-2, όπως επίσης και χαρακτηριστικά κυττάρων τα οποία βρίσκονται σε μια μεταβατική κατάσταση διαφοροποίησης ανάμεσα σε βασικά επιθηλιακά κύτταρα και κυλινδρικά εκκριτικά κύτταρα. Η συντριπτι-

κή πλειονότητα των πολυπλασιαστικών επιθηλιακών κυττάρων του φυσιολογικού προστάτη βρίσκονται στο βασικό τμήμα, με πολλούς άθικτους γονιδιωματικούς προστατευτικούς μηχανισμούς. Για το λόγο αυτό, τα βασικά κύτταρα προστατεύονται καλά από τις επιπτώσεις των γονιδιωματικών βλαβών και της γονιδιωματικής αστάθειας. Το μοντέλο των βλαστοκυττάρων που προτάθηκε από τους De Marzo et al υποδηλώνει ότι το προστατικό καρκίνωμα ξεκινά από τη μη φυσιολογική αύξηση του ρυθμού αντιγραφής των παροδικά πολυπλασιαστικών κυττάρων στο εκκριτικό τμήμα, που δεν είναι καλά προστατευμένα από τις αλληλοιώσεις του DNA³¹.

Το μοντέλο που προτείνεται σήμερα είναι ότι η PIA αποτελεί μια πρόδρομη αλλοίωση, που σχετίζεται με τη χρόνια φλεγμονή. Η καταστολή προστατευτικών μηχανισμών, όπως του GSTP1, πιθανώς οδηγεί σε δημιουργία PIN, η οποία με τη σειρά της αποτελεί μια προκαρκινική αλλοίωση (Εικόνα 3). Επιπλέον, διαδικασίες μεθυλίωσης, απώλειας προστατευτικών γονιδίων (π.χ. tumor suppressor genes) και άλλων επιγενετικών βλαβών σχετίζονται με την εξέλιξη και τη μετάσταση του όγκου.

Συμπεράσματα

Εάν εξεταστούν τα στοιχεία από τις επιδημιολογικές, ανατομικές, ιστολογικές, μοριακές και γενετικές μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί στον καρκίνο του προστάτη, συγκλίνουμε στην υπόθεση ότι η φλεγμονή ή/και η μόλυνση μπορεί να αποτελέσουν αιτία καρκινογένεσης. Βακτήρια ή/και ιοί είναι πιθανό να αποτελούν τους μολυσματικούς εκκινητές ενός φλεγμονώδους καταρράκτη.

Αρκετά γονιδιακά προϊόντα, π.χ. RNase L, MSR1 ή TLR4 επηρεάζουν την ευαισθησία των κυττάρων του προστάτη σε λοιμογόνους παράγοντες. Η επακόλουθη χρόνια φλεγμονή παράγει οξειδωτικά στοιχεία και μπορεί έτσι να επάγει κυτταρικές και γονιδιωματικές βλάβες. Μια νέα παθομορφολογική αλληλοίωση, η PIA, ίσως αποτελεί σύνδεσμο μεταξύ της προστατίτιδας και του καρκινώματος του προστάτη. Η απώλεια της αποτοξινωτικής λειτουργίας του GSTP1 κατά τη μετάβαση από την PIA στην PIN οδηγεί σε αυξημένη ευαισθησία των κυττάρων του προστάτη σε γονιδιωματικές βλάβες από φλεγμονώδη οξειδωτικά παράγωγα.

Εντούτοις, το αρχικό ερώτημα παραμένει αναπάντητο, καθώς δεν είναι απόλυτη η συσχέτιση της φλεγμονής με τον προστατικό καρκίνο.

Θα πρέπει λοιπόν, μέχρι την έλευση νεότερων δεδομένων, να έχουμε μια αυξημένη ευαισθησία όσον αφορά στη χρόνια προστατίτιδα και πιθανώς να είμαστε πιο «επιθετικοί» στην προσπάθεια της εξήγησής της με χρήση αντιβιοτικών, αντιφλεγμονωδών (π.χ. NSAIDs) και αντιοξειδωτικών παραγόντων.

Βιβλιογραφία

- Roger S Kirby MD FRCS, Timothy J Christmas MD FRCS, Michael K Brawer MD, 1996; Prostate Cancer, Mosby.
- Fran Balkwill, Alberto Mantovani: Inflammation and cancer: back to Virchow?, The Lancet 2001; 357:539-45.
- Florian ME Wagenlehner, Johny E Elkahwaji, Ferran Algaba, Truls Bjerklund-Johansen, Kurt G Naber, Rudolf Hartung and Wolfgang Weidner: The role of inflammation and infection in the pathogenesis of prostate carcinoma. BJU International 2007; 100:733-37.
- Roberts RO, Bergstrahl EJ, Bass SE, Lieber MM, Jacobsen SJ. Prostatitis as a risk factor for prostate cancer. Epidemiology 2004; 15:93-99.

- Daniels NA, Ewing SK, Zmuda JM, Wilt TJ, Bauer DC. Correlates and prevalence of prostatitis in a large community-based cohort of older men. Urology 2005; 66:964-70.
- Dennis LK, Lynch CF, Torner JC. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. Urology 2002; 60:78-83.
- Krieger JN, Riley DE, Vesella RL, Miner DC, Ross SO, Lange PH. Bacterial DNA sequences in prostate tissue from patients with prostate cancer and chronic prostatitis. J Urol 2000; 164:1221-8.
- Hochreiter WW, Duncan JL, Schaeffer AJ. Evaluation of the bacterial flora of the prostate using a 16S rRNA gene based polymerase chain reaction. J Urol 2000; 163:127-30.
- Elkahwaji JE, Zhong W, Hopkins WJ, Bushman W. Chronic bacterial infection and inflammation incite reactive hyperplasia in a mouse model of chronic prostatitis. Prostate 2006; 67:14-21.
- Urisman A, Molinaro RJ, Fischer N et al. Identification of a novel Gamma retrovirus in prostate tumors of patients homozygous for R462Q RNase L variant. Plos Pathog 2006; 2:e25.
- Granlund M, Sorbe B, Sigurdardottir S, Karlsson M. HPV-DNA, vascular space invasion, and their impact on the clinical outcome in early-stage cervical carcinomas. Int J Gynecol Cancer 2004; 14:896-902.
- Zuna RE, Allen RA, Moore WE, Mattu R, Dunn ST. Comparison of human papillomavirus genotypes in high-grade squamous intraepithelial lesions and invasive cervical carcinoma: evidence for differences in biologic potential of precursor lesions. Mod Pathol 2004; 17:1314-22.
- Varnal AD, Bollmann M, Griefingholt H, et al. HPV in anal squamous cell carcinoma and anal intraepithelial neoplasia. Impact of HPV analysis of anal lesions on diagnosis and prognosis. Int J Colorectal Dis 2006; 21:135-42.
- Kan CY, Iacopetta BJ, Lawson JS, Whitaker NJ. Identification of human papillomavirus DNA gene sequences in human breast cancer. Br J Cancer 2005; 93:946-8.
- de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. Virology 2004; 324:17-27.
- Yasmeen A, Ricciardi R, Kassab A, Bismar TA, Al Moustafa AE. High-risk HPVs in human breast cancer and normal mammary tissues. Breast 2007; 16:445.
- Yasmeen A, Bismar TA, Kandouz M, Foulkes WD, Desprez PY, Al Moustafa AE. E6/E7 of HPV type 16 promotes cell invasion and metastasis of human breast cancer cells. Cell Cycle 2007; 6:2038-42.
- Al Moustafa AE. Involvement of human papillomavirus infections in prostate cancer progression. Medical hypothesis 2008; 71:209-11.
- May M, Kalisch R, Hoschke B, Juretzek T, Wagenlehner F, Brookman-Amisshah S, Spivak I, Braun KP, Bär W, Helke C. Detection of papillomavirus DNA in the prostate: a virus with underestimated clinical relevance? Urologe A 2008; 47:846-52.
- Strickler HD, Burk R, Shah K, Viscidi R, Jackson A, Pizarro G, Bertoni F, Schiller JT, Manns A, Metcalf R, Qu W, Goedert JJ. Multifaceted study of human papillomavirus and prostate carcinoma. Cancer 1998; 82:1118-25.
- Wideroff L, Schottenfeld D, Carey TE, Beals T, Fu G, Sakr W, Sarkar W, Schork A, Grossman HB, Shaw MW. Human papillomavirus DNA in malignant and hyperplastic prostate tissue of black and white males. Prostate 1996; 28:117-23.
- De Marzo AM, Marchi VL, Epstein JI, Nelson WG. Proliferative inflammatory atrophy of the prostate: implications for prostatic carcinogenesis. Am J Pathol 1999; 155:1985-92.
- Shah R, Mucci NR, Amin A, Macoska JA, Rubin MA. Postatrophic hyperplasia of the prostate gland: neoplastic precursor or innocent bystander? Am J Pathol 2001; 158:1767-73.
- Morganti G, Gianferrari L, Cresseri A, Arrigoni G, Lovati G. Clinico-statistical and genetic research on neoplasms of the prostate. Acta Genet Stat Med 1956-57; 6:304-15.
- Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh PC. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. Proc Natl Acad Sci USA 1992; 89:33-67.
- Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer - analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark and Finland. N Engl J Med 2000; 343:78.
- Carpten J, Nupponen N, Isaacs S, Sood R, Robbins C, Xu J et al. Germline mutations in the ribonuclease L gene in families showing linkage with HPC1. Nat Genet 2002; 30:181.
- De Marzo AM, De Marzo AM, DeWeese TL, Isaacs WB. The role of inflammation in the pathogenesis of prostate cancer. The Journal of Urology 2004; 172:S6-S12.
- Zheng SL, Gustusson-Balter K, Chang B et al. Sequence variants of toll-like receptor 4 are associated with prostate cancer risk: results from the Cancer Prostate in Sweden Study. Cancer Res 2004; 64:2918-22.
- Lin X, Taschilar M, Lee WH et al. GSTP1 CpG island hypermethylation is responsible for the absence of GSTP1 expression in human prostate cancer cells. Am J Pathol 2001; 159:1815-26.
- De Marzo AM, Nelson WG, Meeker AK, Coffey DS. Stem cell features of benign and malignant prostate epithelial cells. J Urol 1998; 160:2381-92.