

Ανασκόπηση του προστατικού αδενοκαρκινώματος

Γ. Σ. ΠΑΡΑΝΥΧΙΑΝΑΚΗΣ¹, Α. ΜΠΟΥΡΔΟΥΜΗΣ²

¹Χειρουργός Ουρολόγος, ΙΚΑ Ηρακλείου, Ηράκλειο Κρήτης,

²Ειδ. Ιατρός Ουρολογίας, Ουρολογική Κλινική Σισμανόγλειου Νοσοκομείου, Αθήνα

A' Μέρος

Ο καρκίνος του προστάτη αναγνωρίζεται σήμερα, ως ένα από τα κύρια ιατρικά προβλήματα που αντιμετωπίζει ο ανδρικός πληθυσμός. Στην ασθένεια οφείλεται το 9% των θανάτων από καρκίνο στους άνδρες. Ο προστάτης αδένας βρίσκεται στην ελάχισσα πύελο και αποτελεί το πιο συχνό όργανο στο οποίο μπορεί να ανευρεθεί παθολογική διεργασία σε άνδρες άνω της ηλικίας των 50. Ουσιαστικά, όλοι οι άνδρες άνω των 50 έχουν κάποιο βαθμού ιστολογικές αλλοιώσεις στον προστάτη. Ο πιο συνηθισμένος τύπος αλλοίωσης είναι η οζώδης υπερπλασία¹.

Χάρη στην εξέλιξη της ιατρικής επιστήμης έχει σημειωθεί αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης, κυρίως λόγω της πρόληψης, της πρώιμης διάγνωσης και της αποτελεσματικότερης θεραπείας των περισσότερων παθολογικών νοσημάτων και νεοπλασμάτων. Έτσι, η προστατική νεοπλασία γίνεται περισσότερο κλινικά σημαντική, καθώς αυξάνονται οι πιθανότητες εντόπισής του σε γηραιότερους, αλλά υγιέστερους ασθενείς, ενώ μπορεί να προσβάλλει άτομα, ακόμα και από την πέμπτη δεκαετία της ζωής. Η ιδιομορφία του καρκίνου του προστάτη στηρίζεται επίσης, στο γεγονός ότι η επίπτωση της νόσου αυξάνεται με την αύξηση της ηλικίας, σε αντίθεση με τα περισσότερα νεοπλάσματα και στην ιδιαίτερη βιολογική συμπεριφορά του όγκου που ποικίλλει από ασθενή σε ασθενή και κυμαίνεται από κλινικά ασυμπτωματική ως ραγδαία εξελισσόμενη θανατηφόρο νόσο.

Η ανάπτυξη καρκίνου του προστάτη στους άνδρες αποτελεί τη δεύτερη αιτία θνητότητας από κακοήθη νεοπλάσματα παγκοσμίως, υπολογίζεται δε ότι στην επόμενη 20ετία η θνητότητα θα σημειώσει ραγδαία αύξηση. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, ο καρκίνος του προστάτη έρχεται δεύτερος στη συχνότητα διάγνωσης μετά τον καρκίνο του πνεύμονα

Επιδημιολογία - Αιτιολογία

Η ανάπτυξη καρκίνου του προστάτη στους άνδρες αποτελεί τη δεύτερη αιτία θνητότητας από κακοήθη νεοπλάσματα παγκοσμίως, υπολογίζεται δε ότι στην επόμενη 20ετία η θνητότητα θα σημειώσει ραγδαία αύξηση (Διάγραμμα 1). Στις Ηνωμένες Πολιτείες, ο καρκίνος του προστάτη έρχεται δεύτερος

στη συχνότητα διάγνωσης μετά τον καρκίνο του πνεύμονα².

Η επίπτωση του προστατικού αδενοκαρκινώματος παρουσιάζει αυξητική τάση τα τελευταία χρόνια. Αποτελέσματα ερευνών συγκλίνουν στη διαπίστωση ότι σε βάθος χρόνου ο καρκίνος του προστάτη θα ξεπεράσει σε συχνότητα τα περισσότερα νεο-

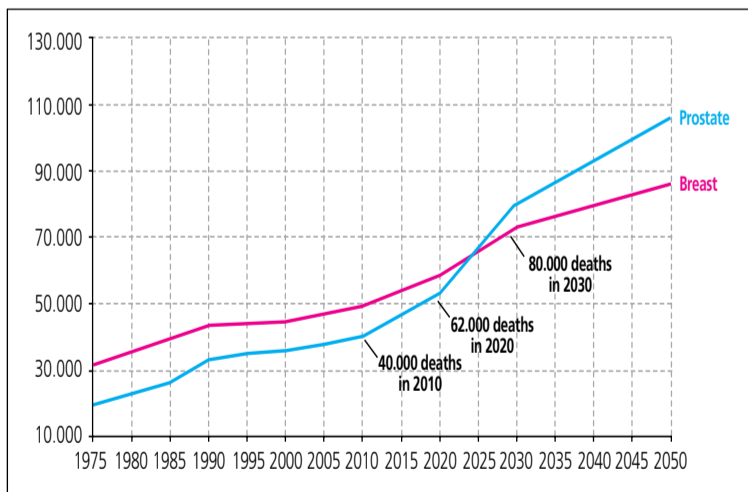
πλάσματα, όπως του μαστού και του παχέος εντέρου (Διάγραμμα 2).

Πάνω από 300.000 καινούριες περιπτώσεις διαγιγνώσκονται κάθε έτος στις Ηνωμένες Πολιτείες και περίπου 40.000 ασθενείς τελικά υποκύπτουν από την ασθένεια².

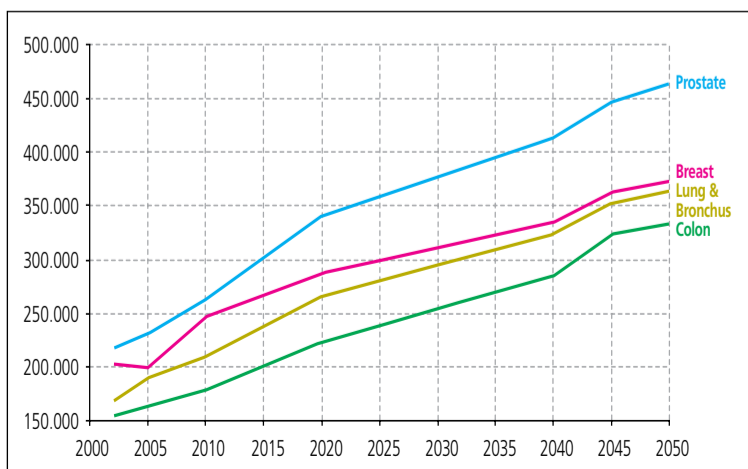
Εκτιμάται ότι, σε παγκόσμια κλίμακα, περίπου το 50% των ανδρών μετά την ηλικία των 50 ετών παρουσιάζουν κάποιο στάδιο της νόσου και πρακτικά όλοι οι άνδρες άνω των 80 ετών παρουσιάζουν τουλάχιστον μικροσκοπικές ενδείξεις προστατικού νεοπλάσματος²⁻⁷ (Πίνακας 1).

Η κορύφωση της επίπτωσης εντοπίζεται μεταξύ 65-75 ετών, με το 75% των ασθενών να διαγιγνώσκονται μεταξύ 65-80 ετών⁸.

Πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες ανέδειξαν την ύπαρξη κληρονομικότητας του καρκίνου του προστάτη⁹⁻¹². Η ύπαρξη συγγενούς πρώτου βαθμού στην οικογένεια με αδενοκαρκίνωμα συνδέεται με αυξημένη συχνότητα ανάπτυξης καρκίνου στα υπόλοιπα αρσενικά μέλη, που συχνότερα παρου-



Διάγραμμα 1. Δημογραφική καμπύλη θνητότητας που συγκρίνει τα νεοπλάσματα του προστάτη και του μαστού σε βάθος χρόνου.



Διάγραμμα 2. Συγκριτική πρόβλεψη του επιπολασμού διαφόρων νεοπλασμάτων.

Πίνακας 1. Ποσοστό ασθενών με λανθάνοντα καρκίνο σε σχέση με την ηλικία

Ηλικία (έτη)	Ποσοστό (%)
<50	Ασυνήθιστο, αλλά αυξανόμενο
50-60	30-50
60-70	50-60
70-80	60-70
>80	>70-80

Πίνακας 2. Προστατικά νεοπλάσματα

Επιθηλιακά νεοπλάσματα	
Αδενοκαρκίνωμα	Αδενοπλάκωδες
Καρκίνωμα των αδενικών πόρων	Ογκοκυτταρικό
Βλενωδές (κοιλοειδές)	Μικροκυτταρικό
Αδενοκυστικό	PIN (in situ carcinoma)
Ενδομητριοειδές	Μεταβατικό
Καρκινοσάρκωμα	Σαρκοματώδες
Πλάκωδες	Καρκινοειδές
Βασικοκυτταρικό	Βασσαλοειδές
Μη Επιθηλιακά νεοπλάσματα	
Μεσεγχυματικό Ραβδομυοσάρκωμα, Λειομυοσάρκωμα	Μεταστατικό Λέμφωμα, Λευχαιμία
Βλαστικών κυττάρων	Κοκκιοκυτταρικό σάρκωμα

⇒ σιάζουν ιστολογικές αλλοιώσεις, ακόμα και απουσία συμπτωμάτων και σε μικρότερη ηλικία. Πρόσφατη αναφορά συνδέει τον οικογενή προστατικό καρκίνο με το χρωμόσωμα 1 με αυτοσωμικό επικρατών τύπο κληρονομικότητας¹¹. Αρκετοί χρωμοσωμικοί επίτοποι (8p, 10q, 13q, 16q, 17p, 18q) έχουν ερευνηθεί όπου δύναται να εμπλέκονται κατασταλτικά ογκογονίδια σε σχέση με νεοπλασία στον προστάτη.

Είναι σημαντικό επίσης να τονίσουμε εδώ, αναφορικά με τη γενετική σύσταση του νεοπλασματος, πως ανεξάρτητα θεραπείας, η επανεμφάνιση του όγκου θα είναι πιο συχνή, όπου αρχικά η γονιδιακή ανάλυση του όγκου ανέδειξε τετραπλοειδία παρά φυσιολογικό ποσοστό DNA (διπλοειδικό)^{13,14}.

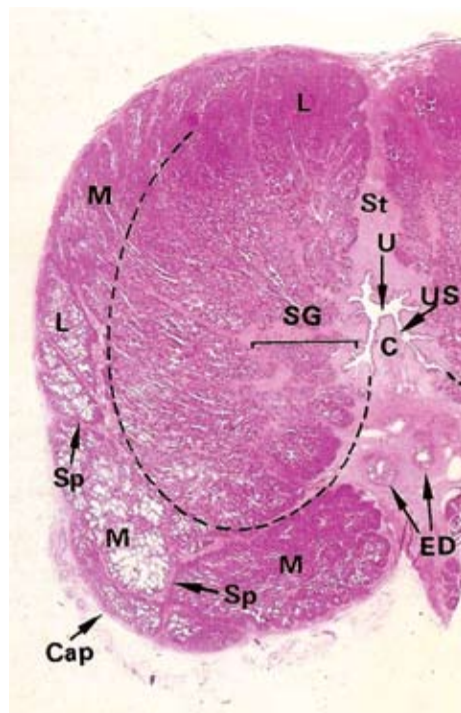
Δεν υπάρχει σαφής φυλετικός επιπολασμός του καρκίνου του προστάτη. Για άγνωστους ακόμα λόγους, ο ασιατικός πληθυσμός φέρει το μικρότερο κίνδυνο ανάπτυξης του νεοπλασματος και ακολουθείται με αυξητική τάση από τους Καυκάσιους και κατόπιν από τη μαύρη φυλή. Χαρακτηριστικό του καρκίνου του προστάτη είναι το γεγονός ότι μετανάστες από χώρες χαμηλού κινδύνου σε χώρες υψηλού κινδύνου και αντίστροφα, αποκτούν τους δείκτες θνησιμότητας της νέας χώρας¹⁵.

Η επιρροή ενδοκρινικών παραγόντων έχει μελετηθεί διεξοδικά και αναδεικνύεται από τα παρακάτω γεγονότα: Τα περισσότερα νεοπλασμάτα είναι ορμονοεξαρτώμενα (ανδρογόνα)^{16,17}. Ευνουχισμένοι άνδρες δεν αναπτύσσουν νεοπλασματικές αλλοιώσεις^{8,18}. Υπάρχει ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου μετά από μακροχρόνια εξωγενή λήψη οιστρογόνων ή/και ανδρογόνων^{17,19,20}.

Συμπεράσματα από επιδημιολογικές μελέτες που αφορούν περιβαλλοντολογικούς, διαιτητικούς και λοιμώδεις παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη καρκίνου του προστάτη είναι αμφιλεγόμενα και συνεπώς δεν χρησιμεύουν για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων^{8,21-23}.

Παθολογική ανατομική του αδενοκαρκινώματος του προστάτη²⁴

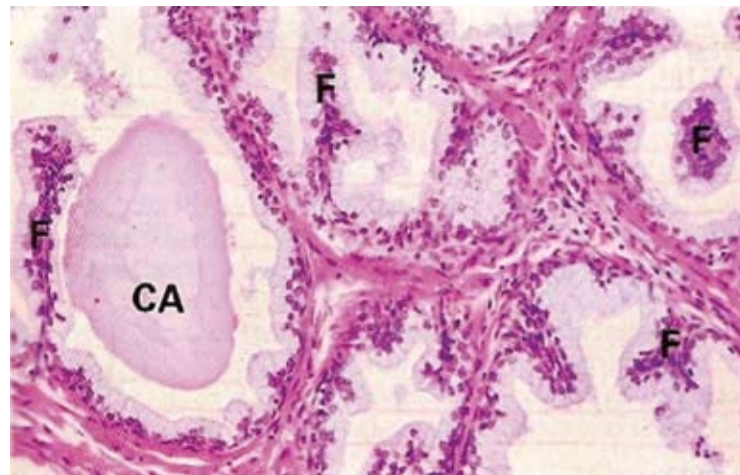
Ο προστάτης αδένος αποτελείται από αδενικό και συνδετικό ιστό που περιβάλλεται από κάψα. Το αδενικό στοιχείο παράγει μικρές ποσότητες υγρού που αποβάλλονται ταχέως κατά διάφορα χρονικά διαστήματα.



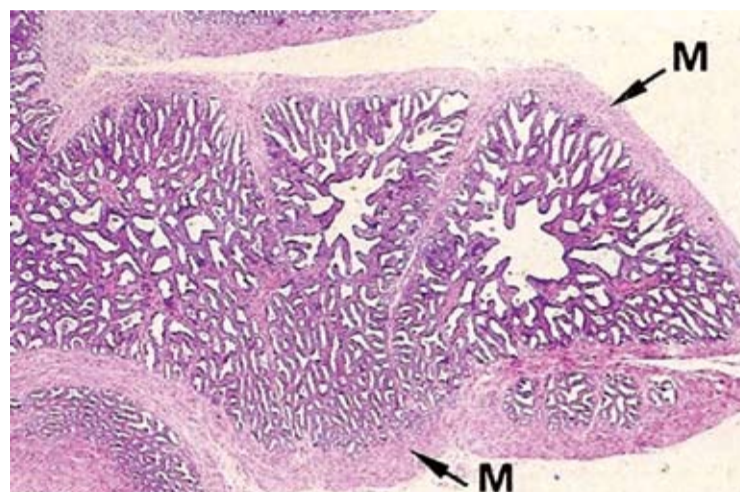
Εικόνα 1. (H & E). Ιστολογικό παρασκεύασμα του φυσιολογικού προστάτη αδένος.

L: Λοβίδιο, M: Κύρια αδενίδια, St: Στρώμα, U: Ουρήθρα, SG: Υποβλενογόνο αδένες (περιουρηθρικοί), C: Λοφίδιο, US: Ουρηθρικός κόλπος, Sp: Διαφραγμάτια, Cap: Κάψα, Ed: Εκσπερματικός πόρος.

Διακρίνονται αδενικά λοβία (αδενοκυψέλες με τον εκφορητικό τους πόρο) και συρρέοντες εκφορητικοί πόροι, μεγαλύτερου μεγέθους. Κατά την περιφερική και μεταβατική ζώνη του αδένος, οι πόροι και οι αδενοκυψέλες έχουν διάμετρο 0,15-0,3 χιλ., ενώ κατά την κεντρική ζώνη η διάμετρος των στοιχείων αυτών φτάνει τα 0,6 χιλ. Τα αδενικά λοβία της κεντρικής ζώνης διαχωρίζονται από ίνες λείου μυϊκού ιστού που καθίστανται πυκνότερες κατά τα περιφερικά και μεταβατικά τμήματα του αδένος (Εικόνα 1). Οι αδενοκυψέλες αποτελούνται από αδενοκύτταρα, υψηλά κυλινδρικά, που αφορίζονται από τη βασική μεμβράνη από ένα στοιχείο βασικών κυττάρων, αποπλάτυσμένων, με ελάχιστο κυτταρόπληγμα, που αναδεικνύονται με ειδικές ανοσοϊστοχημικές χρωστικές (π.χ. αντικερατίνη 34βΕ12α). Θεωρούνται η στοιβάδα αναγέννησης του αδενικού επιθηλίου και είναι εμφανή κατά τη



Εικόνα 2. (H & E). Αδενικό επιθήλιο. Διακρίνονται τα αμυλοειδή σωμάτια (CA) και η αναδίπλωση του επιθηλίου (F).



Εικόνα 3. (H & E, x10). Σπερματοδόχος κύστη. M: Μυϊκή στοιβάδα.

διαδικασία της βασικοκυτταρικής υπερπλασίας που χαρακτηρίζει συνήθως την αδενική υπερπλασία του προστάτη. Μεταξύ των αδενικών κυττάρων αναγνωρίζονται σπάνια ενδοκρινή-παρακρινή κύτταρα, που παράγουν πεπτιδικές ορμόνες (Εικόνα 2).

Τα αδενικά κύτταρα συνεισφέρουν άφθονα προϊόντα στο έκκριμα του προστάτη, όπως PSA (Prostatic Specific Antigen), PAP (Prostatic Acid Phosphatase), Πεψινογόνο II, διάφορα άλλα ένζυμα και πρωτεογλυκάνες.

Πρόδρομες μορφές²⁴

A. Άτυπη αδενωμάτωδης υπερπλασία (άτυπη υπερπλασία, αδένωση, άτυπη αδένωση)

Μικροσκοπικά είναι μια εντοπισμένη υπερπλασία μικρών αδενίων με άτυπα κυτταρικά και πυρηνικά χαρακτηριστικά και παρουσία μικρών πυρηνίσκων.

Η διαφορική διάγνωση από καλή διαφοροποιημένο αδενοκαρκίνωμα είναι δυσχερής και στηρίζεται στην παρουσία ακέραιας ή έστω κατακερματισμένης βασικής μεμβράνης και διάμετρο πυρηνίων <1μm. Η ανοσοϊστοχημική διερεύνηση της ειδικής κερατίνης των βασικών κυττάρων 34βΕ12 αναδεικνύει τη βασική μεμβράνη. Η παρουσία άτυπης αδενικής υπερπλασίας σε τυχαία τομή δείγματος προστάτη απαιτεί την πλήρη διερεύνηση του υλικού και εξέταση αυτού σε πολλαπλές ιστολογικές τομές. Η βιολογική σημασία της αλλοίωσης αυτής είναι ακόμα ασαφής, αλλά συνιστάται η παρακολούθηση του ασθενούς.

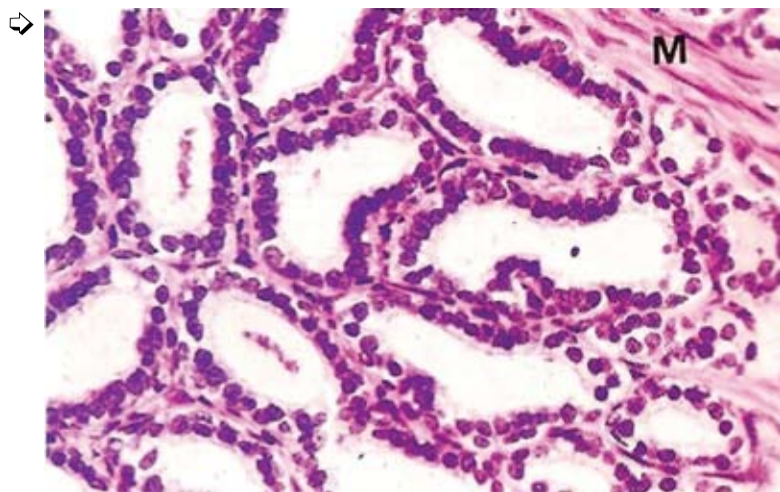
B. Προστατική Ενδοεπιθηλιακή Νεοπλασία²⁴ (Prostatic Intraepithelial Neoplasia - PIN)

Ο όρος PIN (in situ carcinoma) περιγράφει

Πίνακας 3. Συνοπτική παρουσίαση διαφόρων συστημάτων διαφοροποίησης

Gleason	Mostofi	MDAH*
1. Ομοιόμορφοι μικροί αδένες σε λοβίδια	I. Καλώς διαφοροποιημένοι αδένες με ήπια πυρηνική αναπλασία.	1. 75-100% του όγκου σχηματίζει αδένες
2. Παρόμοια με 1, ανομοιόμορφα	II. Αδένες με μέτρια πυρηνική αναπλασία.	2. 50-75% του όγκου σχηματίζει αδένες
3. Ανομοιομορφία, διθητική τάση, ηθμοειδείς ή θηλώδεις σχηματισμοί.	III. Εκσεσημασμένη πυρηνική αναπλασία ή απουσία αδενικών σχηματισμών.	3. 25-50% του όγκου σχηματίζει αδένες.
4. Ανομοιομορφία, διθητική τάση, κύτταρα ομοιάζοντα του υπερνεφρώματος.		4. 0-25% όγκου σχηματίζει αδένες.
5. Διθητική τάση, αναπλαστικά κύτταρα, κακή διαφοροποίηση.		
Bocking	Gaeta	Broders
1. Ομοιόμορφοι αδένες χωρίς πυρηνική αναπλασία	I. Καλά σχηματισμένοι αδένες με μικρούς πυρήνες και αδιάκριτους πυρηνίσκους.	1. 75-100% του όγκου σχηματίζει αδένες
2. Πολύμορφοι, ανομοιόμορφοι αδένες, με διαφόρων μεγεθών πυρηνίσκους.	II. Αδένες με πολύμορφους πυρήνες και προέχοντες πυρηνίσκους.	2. 50-75% του όγκου σχηματίζει αδένες.
3. Απουσία αδένων, μεγάλοι πυρήνες με πυρηνίσκους.	III. Διθητική μορφή, ηθμοειδής ή σμηγματόμορφη, +/- αδένες με πολύμορφους πυρήνες και προέχοντες πυρηνίσκους.	3. 25-50% του όγκου σχηματίζει αδένες.
	IV. Απουσία αδένων, πολύμορφοι πυρήνες με προέχοντες πυρηνίσκους σε μίτωση >3/ πεδίο.	4. 0-25% του όγκου σχηματίζει αδένες.

*M. D. Anderson Hospital.



Εικόνα 4. (H & E, x320). Σπερματοδόχος κύστη. Μ: Μυϊκή στοιβάδα.



Εικόνα 5. (H & E x200). Υψηλός βαθμός PIN. Διακρίνεται η ύπαρξη βασικής κυτταρικής στοιβάδας.



Εικόνα 6. (H & E x400). Χαμηλός βαθμός PIN. Προεξέχοντες πυρηνίσκοι και διάσπαρτα βασικά κύτταρα.

νώματος. Η ανάπτυξη αδενοκαρκινώματος δεν προϋποθέτει την προγενέστερη ύπαρξη ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας²⁴.

• **Χαμηλός βαθμός PIN (PIN 1) (Εικόνα 6)**

Ιστολογικά χαρακτηρίζεται από εστιακές άτυπες αλλοιώσεις του επιθηλίου και παρουσία επιμυκισμένων πυρηνίων με πυρηνίσκους. Η έντονη παρουσία πυρηνίσκων αποτελεί διαφοροδιαγνωστικό κριτήριο υψηλού έναντι χαμηλού βαθμού PIN. Η διαφορική διάγνωση από την άτυπη αδενική υπερπλασία είναι εξαιρετικά δυσχερής.

Αδενοκαρκίνωμα

Μακροσκοπικά χαρακτηριστικά^{24,28}

Το 70% των αδενοκαρκινωμάτων του προστάτη ανευρίσκεται στην περιφερική ζώνη του. Οι αρχόμενες αλλοιώσεις εντοπίζονται ως κακώς περιγεγραμμένες υποκάπιες μάζες. Επί της αναπτύξεως του νεοπλασματος κατά το οπίσθιο τμήμα του αδένος, μονήρης ή πολλαπλοί όζοι προβάλλουν προς το ορθό χωρίς να διηθούν συνήθως την περιτονία του Denonvillier. Η εμφάνιση είναι παρόμοια και για όγκους του πλάγιου τοιχώματος. Η σύσταση των όζων είναι συνήθως σκληρή και κατά την εγκάρσια διατομή της περιοχής διακρίνονται συμπαγείς, ασαφείς, οζώδεις περιοχές, χροιάς λευκόφαινης ή υποκίτρινης (Εικόνα 7Α, Β).

Η περαιτέρω ανάπτυξη του όγκου προσβάλλει γειτονικές περιοχές προστατικού παρεγχύματος, οι οποίες διηθούν διαχύτα και το νεόπλασμα τελικά προβάλλει στην περιοχή της ουρήθρας και του τριγώνου έμπροσθεν, ή διηθεί τους περιπροστατικούς ιστούς όπισθεν. Νέκρωση του νεοπλασματος παρατηρείται σπάνια, εκτός αν ο όγκος είναι ευμεγέθης. Αναγνωρίζεται πλέον ότι το 80%

του καρκίνου του προστάτη (αδενοκαρκίνωμα σε ποσοστό 99%) προέρχεται από τον έξω αδένος. Το 60-70% των περιπτώσεων εντοπίζεται στην περιφερική ζώνη, με 10-20% στη μεταβατική ζώνη και 5-10% στην κεντρική ζώνη (Σχήμα 1-3). Σε παρασκευάσματα μετά από ριζική προστατεκτομή αναγνωρίζονται συχνά πολλαπλές εστίες με ποικιλία διαφοροποίησης.

Μικροσκοπικά χαρακτηριστικά^{24,28}

Στην πλειοψηφία τους τα αδενοκαρκινώματα του προστάτη προέρχονται από τις αδενοκυψέλες και μόνο περί το 0,4-0,8% από τους πόρους. Περί το 5% των όγκων έχουν μικτή εικόνα, από πόρους και λοβία. Η χαρακτηριστική αρχιτεκτονική δομή σχηματίζεται από συστοιλία αδενοκυψελών με το επιθήλιο σε μονή στοιβάδα (Εικόνα 8). Η βασική στιβαρή κυτταρική στοιβάδα απουσιάζει και αυτό αποτελεί χαρακτηριστικό διηθητικού καρκίνου. Ξεχωρίζουν οι ευμεγέθεις πωσινόφιλοι πυρηνίσκοι και το άφθονο βασεόφιλο κυτταρόπλασμα. Τα κύτταρα σχηματίζουν δέσμες ή μεμονωμένες νησίδες. Τα καλά διαφοροποιημένα νεοπλασματα περιορίζονται σε ένα λοβίδιο και είναι μικρά σε μέγεθος. Τα κακώς διαφοροποιημένα νεοπλασματα χαρακτηρίζονται από την απουσία σχηματισμού αδενικών πόρων και αυλού και την παρουσία σαφώς αναπλαστικών κυττάρων.

Άλλες μορφές καρκινώματος του προστάτη, που από πολλούς θεωρούνται ως έκφραση ποικιλομορφίας του αδενοκαρκινώματος, είναι:

- Πορογενές ή ενδομυριοειδές αδενοκαρκίνωμα (0,8%), που συνήθως αφορά την προστατική μοίρα της ουρήθρας στην περιοχή του λοβιδίου και εμφανίζεται με αποφρακτικά συμπτώματα λόγω της εξω-

την ενδοαυλική επέκταση του πολλαπλασιασμού αδενικού επιθηλίου που χαρακτηρίζεται από φάσμα δυσπλαστικών και άτυπων εξεργασιών του αδενικού στοιχείου των αδενοκυψελών και των πόρων. Το 1965, ο McNeal²⁵ περιέγραψε την πιθανή προκαρκινική διάθεση της αλλοίωσης. Το 1986, σε συνεργασία με τον Bostwick²⁶ περιέγραψε ένα σύστημα ταξινόμησης τριών (3) βαθμίδων (PIN 1 - ήπια δυσπλασία, PIN 2 - μέτρια δυσπλασία, PIN 3 - σοβαρή δυσπλασία). Σταδιακά, η ταξινόμηση έλαβε πιο απλή μορφή²⁷, με κριτήριο τα κυτταρολογικά χαρακτηριστικά και πλέον διακρίνονται 2 βαθμοί, που συμπεριλαμβάνουν την παιδιότερη άποψη:

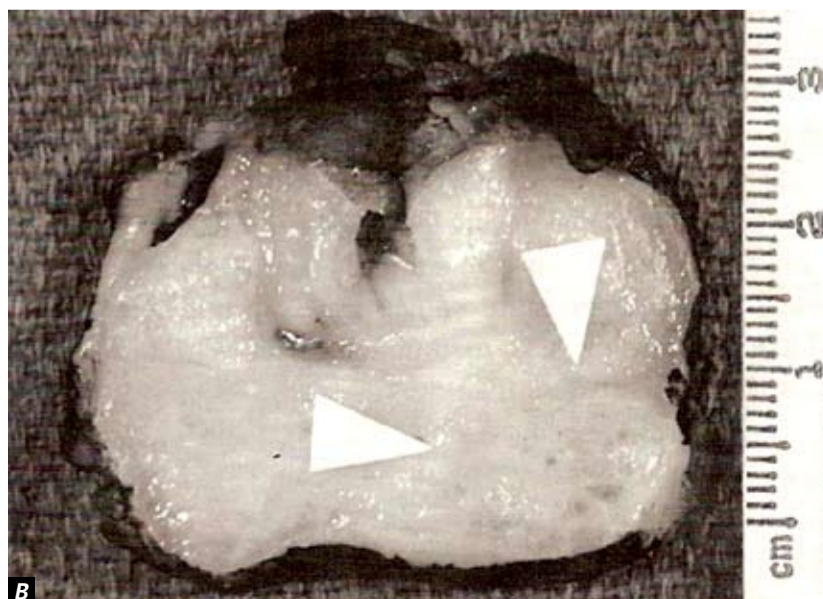
• **Υψηλός βαθμός PIN (PIN 2 / PIN 3) (Εικόνα 5)**

Θεωρείται η πρόδρομη μορφή διηθητικού καρκινώματος και χαρακτηρίζεται από

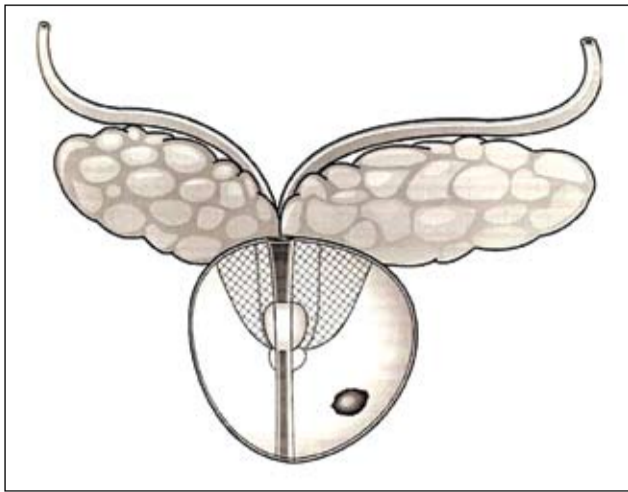
μεγάλη διόγκωση των πυρηνίων με εμφάνιση προεχόντων πυρηνίσκων. Απαιτείται η αναγνώριση βασικής στοιβάδας κυττάρων που περικλείει τα αναπλαστικά κύτταρα και η παρουσία της είναι απαραίτητη για το διαχωρισμό από διηθητικό καρκίνο. Η ανοσοϊστοχημική διερεύνηση της βασικής μεμβράνης επιτρέπει την αναγνώρισή της (HMW κερατίνη)²⁸.

Διακρίνονται 4 αρχιτεκτονικοί τύποι PIN που περιγράφονται ως θυσανοειδείς, μικροθηλώδεις, ηθμοειδείς, επίπεδο²⁹ και συχνά παρατηρούνται σε μικρές μορφές. Η αλλοίωση επεκτείνεται μέσω των εκφορητικών πόρων και αντικαθιστά το εκκριτικό επιθήλιο με διατήρηση των κυττάρων της βασικής στοιβάδας.

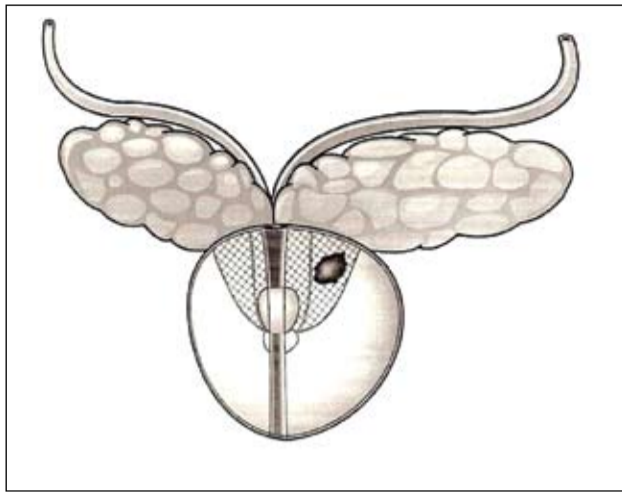
Η παρουσία υψηλόβαθμου PIN δεν αποτελεί αιτία αυξημένων επιπέδων του PSA, αλλά καθιστά αναγκαία την περαιτέρω διερεύνηση προς αποκλεισμό αδενοκαρκι-



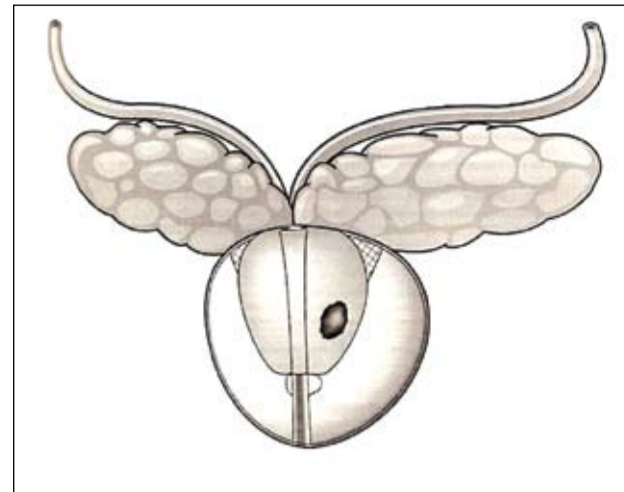
Εικόνα 7. Α. Χειρουργικό παρασκεύασμα. **Β.** Μακροσκοπική άποψη αδενοκαρκινώματος.



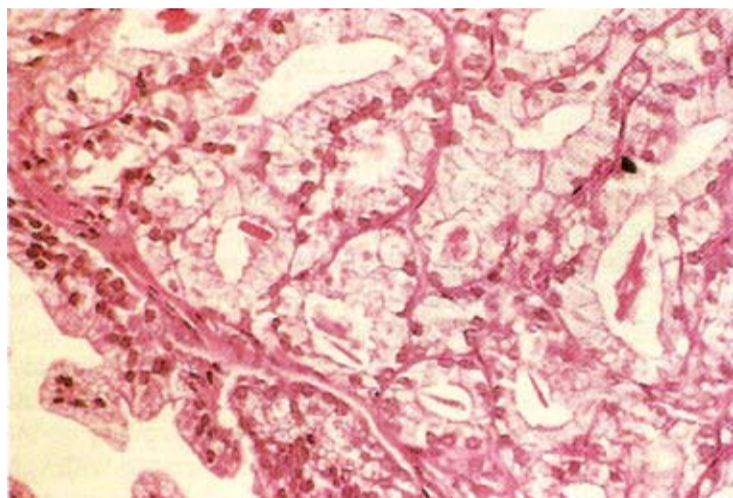
Σχήμα 1. Όγκος της περιφερικής ζώνης.



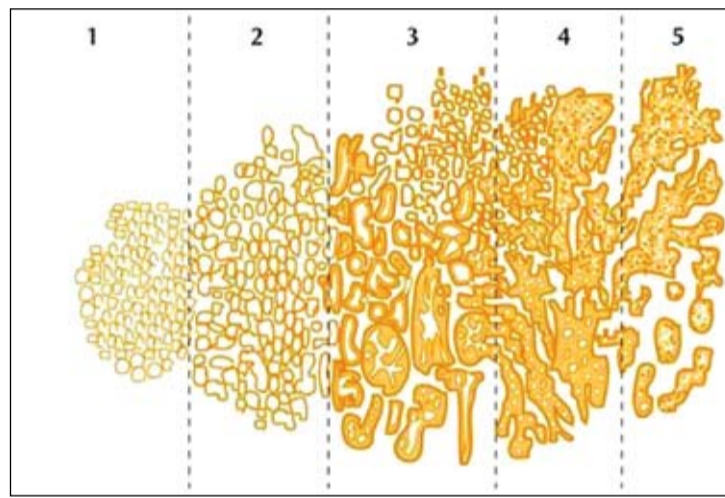
Σχήμα 2. Όγκος της κεντρικής ζώνης.



Σχήμα 3. Όγκος μεταβατικής ζώνης.



Εικόνα 8. Καλώς διαφοροποιημένο αδενοκαρκίνωμα με τη χαρακτηριστική κατ'εφαπτομένη διάταξη των αδένων (back-to-back).



Σχήμα 4. Τα χαρακτηριστικά του συστήματος Gleason.

φυτικής τάσης του όγκου. Έχει επιθετική συμπεριφορά, με πρόγνωση παρόμοια του αδενοκαρκινώματος.

- Πλακώδες ή αδενοπλακώδες καρκίνωμα (1,7-2,2%), που απαντάται μετά ορμονο-/ακτινοθεραπεία, με πτωχή πρόγνωση.
- Σαρκωματώδες καρκίνωμα, τύπος σπάνιος με κακή πρόγνωση. Προέρχονται από οποιοδήποτε στοιχείο συνδετικού ιστού του αδένου και δε διαφέρουν από τα σαρκώματα διαφορετικών ανατομικών εντοπίσεων. Απαντάται σχεδόν στους μισούς ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα κατόπιν ορμονο-ακτινοθεραπείας.
- Βλενώδες (κοιλοειδές) καρκίνωμα, επίσης σπάνιος τύπος που δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία. Βλενώδης διαφοροποίηση παρατηρείται εστιακά και σε κοινά αδενοκαρκινώματα.
- Νευροενδοκρινές (μικροκυτταρικό) καρκίνωμα. Σπάνιος τύπος που συνοδεύεται από παρανεοπλασματικό σύνδρομο με κακή πρόγνωση και ταχεία εξέλιξη.
- Αδενοκυστικό, Βασαλλοειδές, Λεμφοεπιθηλιωματώδες, Ογκοκυτταρικό καρκίνωμα. Είναι εξαιρετικά σπάνιοι όγκοι με αβέβαιη κλινική συμπεριφορά και παρόμοια ιστολογική δομή με τους ομώνυμους όγκους άλλων ανατομικών θέσεων, όπως η τραχηλική χώρα (σιελογόνοι αδένες - αδενοκυστικό καρκίνωμα).

Οι συχνότεροι μη επιθηλιακοί όγκοι του προστάτη είναι οι μεσεγχυματικοί όγκοι (ραβδομυοσάρκωμα³⁰, λειομυοσάρκωμα³¹). Αμφότεροι παρουσιάζονται σε όλες τις ηλικίες, αλλά συνήθως το ραβδομυοσάρκωμα απαντάται σε νεότερους και το λειομυοσάρκωμα σε γηραιότερους ασθενείς. Η πρόγνωση είναι κακή, καθώς σχεδόν πάντα ο βαθμός διαφοροποίησης είναι χαμηλός.

Οι συχνότεροι μη επιθηλιακοί όγκοι του προστάτη είναι οι μεσεγχυματικοί όγκοι (ραβδομυοσάρκωμα, λειομυοσάρκωμα). Αμφότεροι παρουσιάζονται σε όλες τις ηλικίες, αλλά συνήθως το ραβδομυοσάρκωμα απαντάται σε νεότερους και το λειομυοσάρκωμα σε γηραιότερους ασθενείς. Η πρόγνωση είναι κακή, καθώς σχεδόν πάντα ο βαθμός διαφοροποίησης είναι χαμηλός

Λέμφωμα του προστάτη³² παρουσιάζεται σε ηλικίες 30-86 ετών, με συμπτώματα διόγκωσης και αποφρακτικής ουροπάθειας. Έχουν αναφερθεί όλοι οι τύποι, συμπεριλαμβανομένου και του Hodgkin, με παρόμοια ιστολογική εικόνα. Η πρόγνωση είναι πτωχή και η μέση επιβίωση κυμαίνεται από 2-44 μήνες. Μεταστατικοί όγκοι στον προστάτη είναι σπάνιοι, με συχνότερους τα λεμφώματα και τις λευχαιμίες³². Άλλοι όγκοι με δυνατότητα μετάστασης στον προστάτη είναι το μελάνωμα, το σεμίνωμα και τα αδενοκαρκινώματα του πνεύμονα και του γαστρεντερικού. Οι όγκοι του προστάτη συνοψίζονται στον Πίνακα 2.

Διαφοροποίηση του αδενοκαρκινώματος του προστάτη - Σύστημα Gleason³³

Η αξιολόγηση του βαθμού διαφοροποίησης του προστατικού αδενοκαρκινώματος βρέθηκε να σχετίζεται πλήρως με σχεδόν όλες τις παραμέτρους της νόσου, όπως ενζυματική δραστηριότητα, τοπική εξέλιξη, μεταστάσεις σε λεμφαδένες και οστά, καθώς επίσης και με την ανταπόκριση στη

θεραπεία. Έχουν αναπτυχθεί κατά καιρούς πάνω από 10 συστήματα διαφοροποίησης του όγκου, το πλέον αποδεκτό όμως και αυτό που χρησιμοποιείται σε παγκόσμια κλίμακα στις μέρες μας είναι το σύστημα Gleason, κατά το οποίο λαμβάνεται υπ' όψιν η ετερογένεια του νεοπλασματος. Το σύστημα χρησιμοποιεί δυο τιμές²⁸, που προκύπτουν από τη βαθμολόγηση της συχνότερης ιστολογικής διαφοροποίησης που αναγνωρίζεται και της αμέσως επόμενης σε συχνότητα επί του όγκου (Σχήμα 4). Ο τελικός βαθμός διαφοροποίησης του όγκου είναι το άθροισμα των δυο διαφορετικών βαθμολογιών. Μειονέκτημα της μεθόδου αυτής είναι ότι δε λαμβάνει υπ' όψιν άλλες ιστολογικές δομές που παρατηρούνται και ότι στηρίζεται σε αρχιτεκτονικά κριτήρια χωρίς να συνυπολογίζει κυτταρολογικά/πυρηνικά χαρακτηριστικά που έχουν προγνωστική σημασία³⁴.

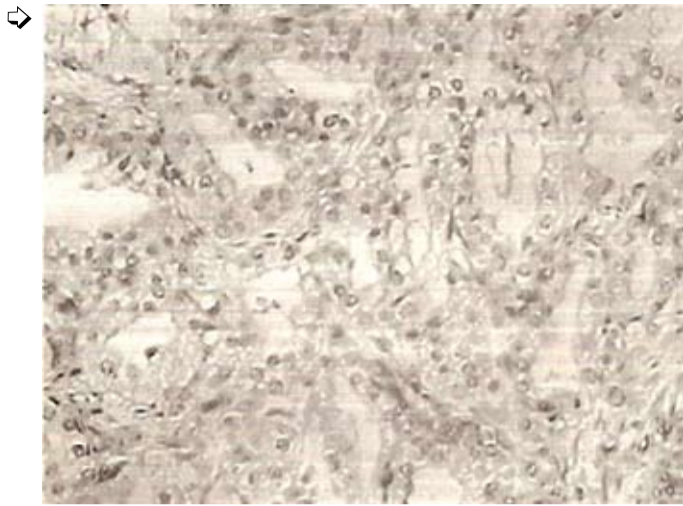
Οι τιμές κυμαίνονται από 1 μέχρι 5, συνολικά το άθροισμα κυμαίνεται από 2 μέχρι 10. Καλώς διαφοροποιημένοι όγκοι βαθμολογούνται από 2-4, μέτρια διαφοροποιημένοι όγκοι από 5-6 και πτωχά διαφοροποιημένοι

όγκοι από 8-10. Για περιπτώσεις με άθροισμα 7 έχει περιγραφεί πως σημαντικότερο ρόλο στην πρόγνωση του νεοπλασματος παίζει η πρώτη τιμή του αθροίσματος^{35,36}. Έτσι, πρωτογενής βαθμός 4 φέρει καλύτερη πρόγνωση από πρωτογενή βαθμό 3.

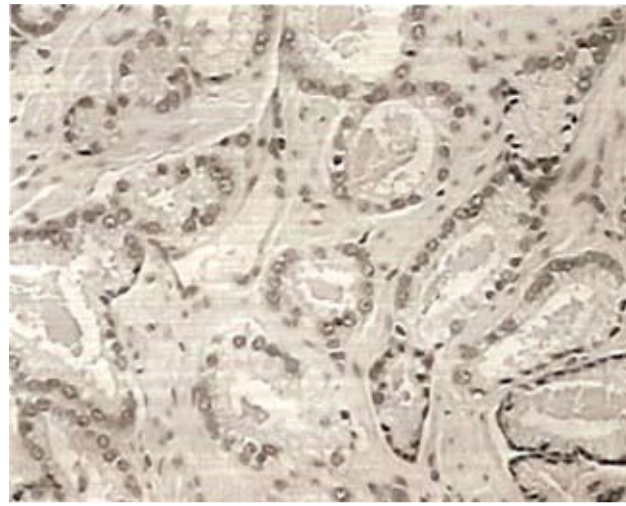
Η βαθμολόγηση στο σύστημα Gleason γίνεται με βάση τα παρακάτω ιστολογικά χαρακτηριστικά (Εικόνες 9-13):

- Βαθμός 1- Μικροί, ομοιόμορφοι, καλά σχηματισμένοι, μεμονωμένοι αδενικοί σχηματισμοί, με ελάχιστο ενδιάμεσο ιστό.
- Βαθμός 2- Χαρακτηρίζεται από μειούμενη ομοιομορφία αλλά διατήρηση της μεμονωμένης διάταξης των αδένων.
- Βαθμός 3- Χαρακτηρίζεται από μεμονωμένους και ομάδες συρρεόντων νεοπλασματικών αδένων που διατάσσονται σε ηθμοειδείς ή θηλώδεις σχηματισμούς.
- Βαθμός 4- Χαρακτηρίζεται από ατελή σχηματισμό αδένων και παρατηρείται διάχυτη διήθηση του στρώματος από δοκίδες και μάζες νεοπλασματικού επιθηλίου.
- Βαθμός 5- Χαρακτηρίζεται από αδιαφοροποίητους νεοπλασματικούς σχηματισμούς, αναπλαστικά κύτταρα με διηθητικό χαρακτήρα.

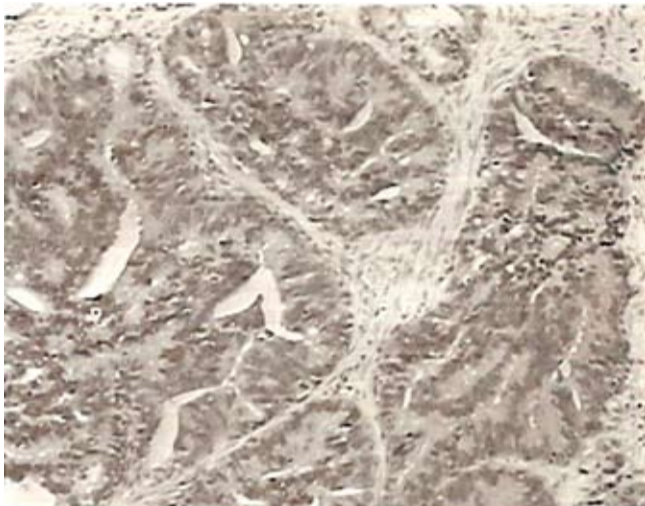
Ένα αρκετά δημοφιλές σύστημα διαφοροποίησης που ήταν σε χρήση είναι το σύστημα Mostofi³⁷, το οποίο αποτελεί συνδυασμό ιστολογικής μορφολογίας και κυτταρικής αναπλασίας. Άλλα συστήματα διαφοροποίησης είναι το MDAH, των Bocking et al.³⁸, των Gaeta et al.³⁹ και του Broders⁴⁰. Συνοπτικά, τα διάφορα συστήματα διαφοροποίησης παρουσιάζονται στον Πίνακα 3. Να σημειωθεί ότι για να μπορεί να αξιολογηθεί ο όγκος, πρέπει να απαντάται σε >5% του δείγματος της βιοψίας, η οποία θα πρέπει να λαμβάνεται με βελόνη ή από χειρουργικό



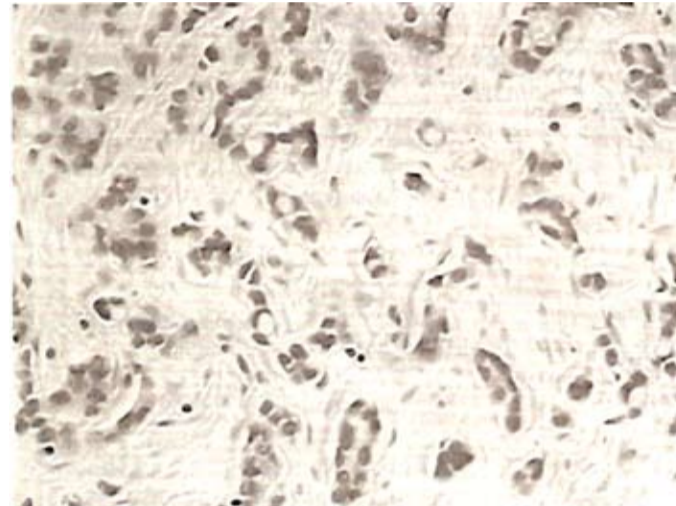
Εικόνα 9. (H & E x200). Βαθμός Gleason 1. Αδένες κατ'εφαπτομένη, κυτταρολογικά στοιχεία κακοήθειας.



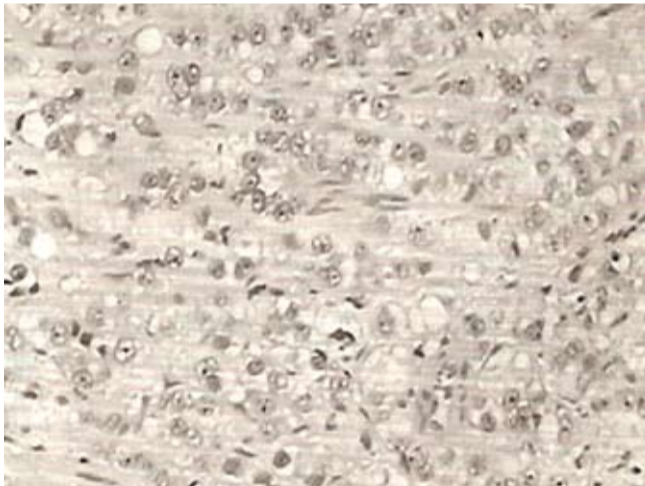
Εικόνα 10. (H & E x200). Βαθμός Gleason 2. Ανομοιομόρφοι αδένες και αύξηση του ενδιάμεσου ιστού.



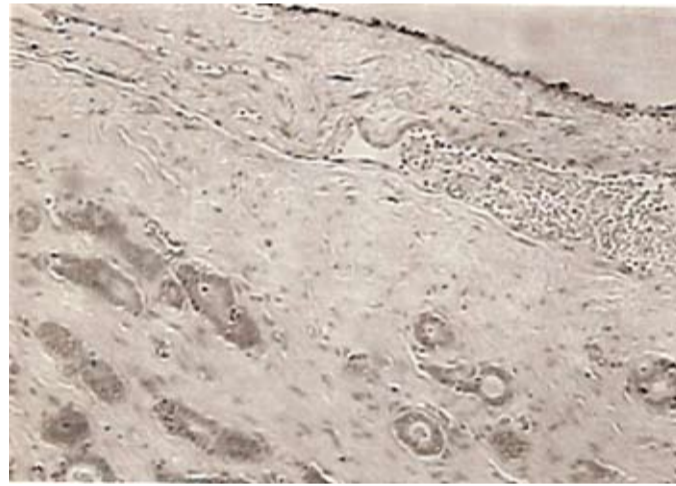
Εικόνα 11. (H & E x200). Βαθμός Gleason 3. Ηθμοειδής σχηματισμός με εκσεσημασμένη επιθηλιακή υπερπλασία.



Εικόνα 12. (H & E x200). Βαθμός Gleason 4. Ανομοιομόρφος όγκος που εισβάλλει στον ενδιάμεσο ιστό.



Εικόνα 13. (H & E x200). Βαθμός Gleason 5. Διάχυτη διήθηση των καρκινικών κυττάρων. Σημειώνεται η απουσία αδενικών πόρων.



Εικόνα 14. (H & E x100). Διήθηση της κάψας. Παρατηρούνται οι αδένες που διηθούν το ινομυώδες στρώμα.

παρασκευάσμα. Κυτταρολογικό υλικό δεν μπορεί να αξιολογηθεί.

Εξάπλωση του όγκου - Μετάσταση

Η πιθανότητα εξάπλωσης και μετάστασης του όγκου είναι ευθέως ανάλογη με το μέγεθος και τη διαφοροποίησή του. Μικροί και καλά διαφοροποιημένοι όγκοι (βαθμός 1 και 2) περιορίζονται στον αδένα, ενώ μεγαλύτεροι όγκοι (>4cm³) ή χαμηλής διαφοροποίησης (βαθμός 4 και 5) είναι πιο διηθητικοί τοπικά και μεθίστανται συχνότερα⁴¹.

Η διήθηση της κάψας του αδένα είναι πολύ συχνό φαινόμενο, με αναφορές να υποστηρίζουν μέχρι και έως 90% (Εικόνα 14). Η ύπαρξη πραγματικής κάψας έχει αμφισβητηθεί και πλέον αναγνωρίζεται ότι ο προστάτης φέρει εξωτερική στοιβάδα ινομυώδους ιστού που αναφέρεται ως κάψα. Ασθενείς με εστιακή διήθηση της κάψας έχουν προγνωστικό προσδόκιμο μεταξύ νόσου περιορισμένης στον αδένα και νόσου που διαπερνά την κάψα⁴². Διάτρηση της

κάψας αποτελεί διεργασία που συμβαίνει σε προχωρημένη νόσο και επιφέρει κακή πρόγνωση.

Περινευρική διήθηση με εξάπλωση του όγκου κατά μήκος του περινευρίου συμβαίνει παράλληλα με τη διήθηση και διάτρηση της κάψας (Εικόνα 15). Το περινεύριο αναγνωρίζεται ως οδός χαμηλής αντίστασης στην εξάπλωση της νόσου, γεγονός που επιβεβαιώνεται τόσο σε υλικό βιοψίας διαλεπτής βελόνης, όσο και σε χειρουργικά παρασκευάσματα μετά ριζική προστατεκτομή⁴³. Τοπικά προχωρημένη νόσος μπορεί να προβάλλει στην περιοχή του τριγώνου της ουροδόχου κύστης, με αποτέλεσμα αποφρακτικού τύπου συμπτωματολογία (ουρητήρας). Η περιτονία του Denonvillier αποτελεί ισχυρό φραγμό οπίσθια και καθιστά την ανάμειξη του ορθού σπάνια.

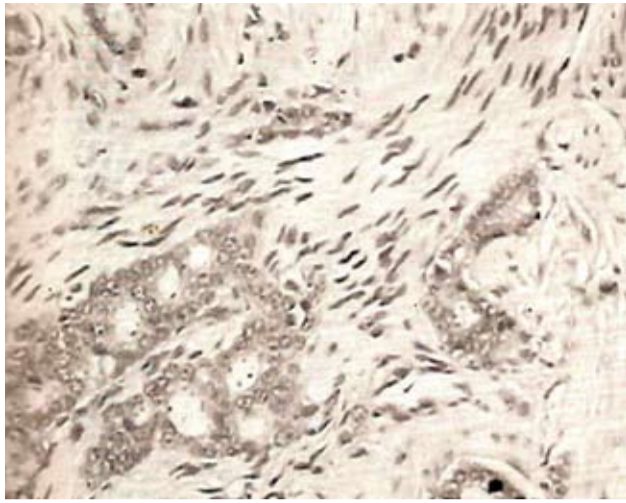
Διήθηση των σπερματοδόχων κύστεων (Εικόνα 16) σχετίζεται με κακή πρόγνωση και είναι γνωστό ότι αυτοί οι όγκοι είναι ευμεγέθεις, χαμηλής διαφοροποίησης, με μεγάλη επίπτωση εξωκακικής επέκτασης και

λεμφαδενικών μεταστάσεων⁴⁴. Η διήθηση των κύστεων συμβαίνει συχνότερα κατά συνέχεια ιστού. Ο όγκος μπορεί να διηθείσει από τους εκσεσημαστικούς πόρους ή αφού έχει προηγουμένως διαπεράσει την κάψα, ενώ είναι δυνατή η ανεύρεση μεμονωμένων νησιδίων νεοπλασίας και χωρίς την επίδειξη άμεσης συνέχειας με τον όγκο στον αδένα. Η διήθηση των κύστεων μετά από διάτρηση της κάψας συνδέεται με υψηλότερο κίνδυνο λεμφαδενικών μεταστάσεων⁴⁴.

Η έκταση της διήθησης της κάψας καθορίζει σε μεγάλο βαθμό και τα χειρουργικά όρια εκτομής κατά τη ριζική προστατεκτομή, καθώς σημειώνεται σημαντική διακύμανση όσον αφορά την πρόγνωση⁴². Η παρουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων σχετίζεται με ευρεία εξάπλωση του όγκου (Εικόνες 17, 18). Η πρώτη εντόπιση βρίσκεται συνήθως στους πυελικούς λεμφαδένες και συγκεκριμένα στην άλυσσο των θυροειδικών λεμφαδένων, από όπου ο όγκος περνάει στους οπισθοπεριτοναϊκούς λεμφαδένες (δια των κοινών λαγόνιων λεμφαδένων στους προίε-

ρούς και κατόπιν στους παρα-αορτικούς). Ο συνολικός επιπολασμός των λεμφαδενικών μεταστάσεων φτάνει το 40%⁴⁵. Περιστασιακά, ενοπίζονται προσβεβλημένοι οι υπερδιαφραγματικοί λεμφαδένες, που μπορεί να αποτελούν και το πρώτο σημείο της νόσου, με διήθηση του αριστερού υπερκλειθριδίου ή μεσοθωρακικού λεμφαδένα. Σε αυτές τις περιπτώσεις πρόκειται για όγκο χαμηλής διαφοροποίησης.

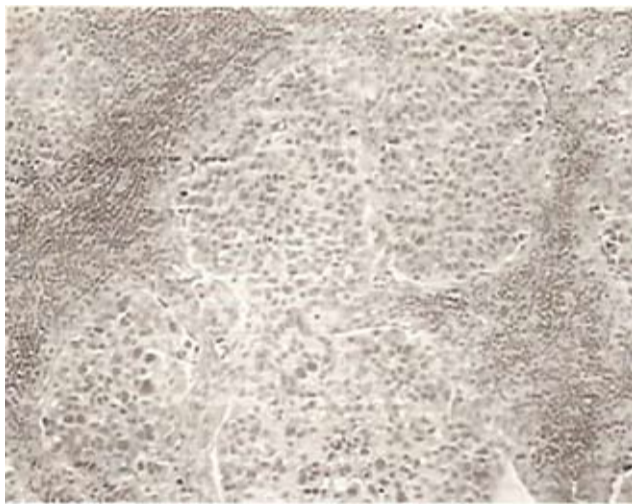
Οι οστικές μεταστάσεις είναι μονήρεις ή πολλαπλές. Συνήθεστερα, πρόκειται για οστεοβλαστικού τύπου εντοπίσεις, αλλά ενδέχεται επίσης να είναι μικτού ή καθαρά οστεολυτικού τύπου. Όταν είναι εκτεταμένες, συνοδά ευρήματα αποτελούν η υπασβεστιαίμια, η υποφωσφαταιμία και αυξημένα επίπεδα αλκαλικής φωσφατάσης. Οποιοδήποτε οστό του σκελετού μπορεί να προσβληθεί. Με φθίνουσα σειρά, οι συχνότερες εστίες των οστικών μεταστάσεων του καρκίνου του προστάτη είναι το εγγύς τμήμα του μηριαίου οστού, η οστέινη πύελος και η οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, το ιερό



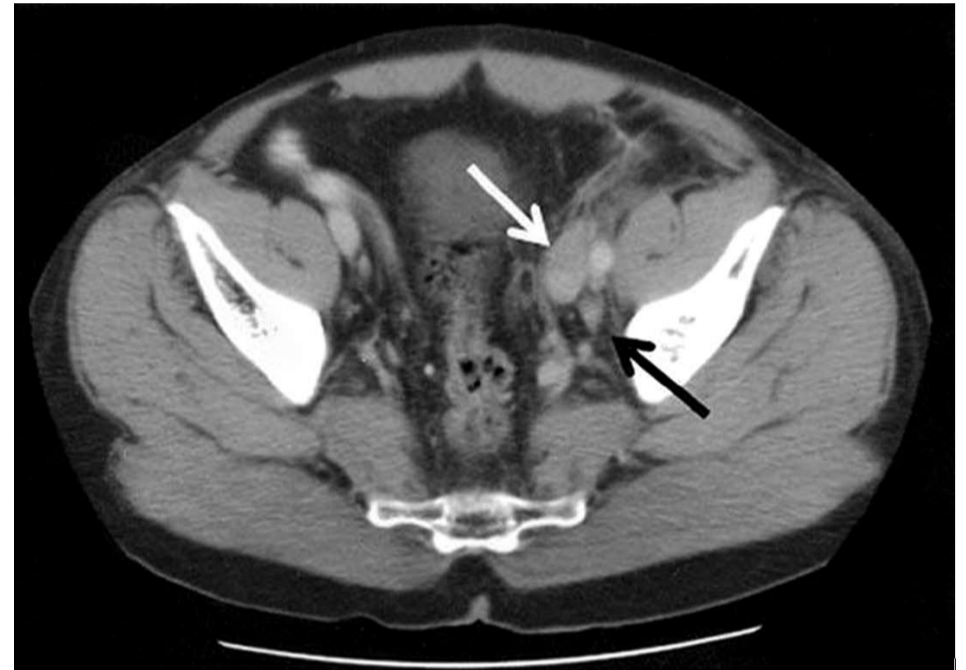
Εικόνα 15. (H & E x200). Περινευρική διήθηση, γύρω και διαμέσω του νεύρου.



Εικόνα 16. (H & E x200). Διήθηση των σπερματοδόχων κύστεων.



Εικόνα 17. (H & E x100). Λεμφαδενική μετάσταση.



Εικόνα 18. Αξονική τομογραφία της ελάσσονος πυέλου που αναδεικνύει διογκωμένους λεμφαδένες (βέλη). Η ευαισθησία της μεθόδου κρίνεται ικανοποιητική για εντοπισμό λεμφαδένων μέχρι 10mm.

οστούν, η θωρακική μοίρα της σπονδυλικής στήλης, οι πλευρές, το στέρνο, το κρανίο και το βραχιόνιο οστό⁴⁶. Οι μεταστάσεις στη σπονδυλική στήλη προκαλούν πιεστικά φαινόμενα στο νωτιαίο μυελό. Σπληαχνικές μεταστάσεις συχνότερα εντοπίζονται στον πνεύμονα, το ήπαρ και τα επινεφρίδια. Μεταστάσεις στο Κ.Ν.Σ. είναι αποτέλεσμα επέκτασης του όγκου κατά συνέχεια από κρανιακές εστίες.

Η εξάπλωση της νόσου ακολουθεί γενικά μια καθορισμένη πορεία. Αρχικά, πρόκειται για μια μικρή, καλώς διαφοροποιημένη αλλοίωση. Με την αύξηση σε μέγεθος, ο όγκος γίνεται αναπλαστικός. Όγκοι της περιφερικής ζώνης εξαπλώνονται εντός της ζώνης και κατόπιν διηθούν τους εκπερματικούς πόρους και τις σπερματοδόχους κύστες. Ακολουθεί ο έσω αδένας και η διήθηση των αγγειοενωδών δωματίων και των περιπροστατικών ιστών.

Η πρώιμη διάγνωση συνεπάγεται την άσκηση θεραπευτικής αγωγής νωρίτερα και τη βελτίωση της πρόγνωσης του ασθενή⁴⁷. Ο καρκίνος του προστάτη είναι συχνός, αλλά όχι το ίδιο συχνά θανατηφόρος. Γενικές παραδοχές για τη νόσο βοηθούν στον αρτιότερο σχεδιασμό θεραπευτικής προσέγγισης. Για παράδειγμα, η πρόγνωση είναι χειρότερη για μεγάλο μέγεθος όγκου κατά τη διάγνωση. Μικροσκοπικοί όγκοι είναι λιγότερο σημαντικοί από όγκους μεγέθους >5mm, καθώς οι μικρότεροι όγκοι έχουν γενικότερα καλύτερη διαφοροποίηση και ο βαθμός διαφοροποίησης έχει αποδειχθεί ότι συσχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με το μέγεθος και τις μεταβολές του. Μεγαλύτεροι σε μέγεθος όγκοι επεκτείνονται συχνότερα πέραν των ορίων του αδένος, αλλά όχι όλοι, και έχουν χειρότερη πρόγνωση, όπως και οι αναπλαστικοί όγκοι.

Ο απεικονιστικός έλεγχος αποτελεί συμπληρωματικό μέσο διάγνωσης και διερεύνησης της νόσου. Η δακτυλική εξέταση του ορθού και η μέτρηση των επιπέδων του ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA) και των κλασμάτων του στο αίμα θα πρέπει πάντα να προηγούνται.

Βιβλιογραφία

1. Isaacs JT and Coffey DS: Etiology and disease process of benign prostatic hyperplasia. Prostate 1989; 2:35-50.
2. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA: Cancer statistics, 1996. CA Cancer J Clin 1996; 34:344-346.
3. Boring C, Squires T, Tong T: Cancer statistics, 1991. CA Cancer J Clin 1991; 41:19-36.
4. Boring C, Squires T, Tong T: Cancer statistics, 1993. CA Cancer J Clin 1993; 43:7-26.
5. Silverberg E: Statistical and epidemiological data on urologic cancer. Cancer 1987; 60:692-717.
6. Silverberg E, Lubera J: Cancer statistics, 1989. CA Cancer J Clin 1989; 39:3-20.
7. Wingo PA, Tong T, Bolden S: Cancer statistics, 1995. CA Cancer J Clin 1995; 45:8-30.
8. Wynder E, Mabuchi K, Whitmore W, Jr.: Epidemiology of cancer of the prostate. Cancer 1971; 28:344-360.
9. Arason A, Barkard R, Egilsson V: Linkage analysis of chromosome 17q markers and breast-ovarian cancer in Icelandic families, and possible relationship with prostatic cancer. Am J Hum Genet 1993; 52:711-717.
10. Carter B, Bova G, Beaty T, Steinberg G, Childs B, Isaacs W, Walsh P: Hereditary prostate cancer: Epidemiologic and clinical features. J Urol 1993; 150:797-802.
11. Carter B, Beaty T, Steinberg G, Childs B, Walsh P: Mendelian inheritance of familial prostate cancer. Proc Natl Acad Sci USA 1992; 89:3367-3371.
12. Tulinius H, Egilsson V, Olafsd G, Sigvaldson H: Risk of prostate, ovarian and endometrial cancer among relatives of women with breast cancer. Br Med J 1992; 305:855-857.
13. Ross JS, Figge H, Bui HX, et al: Prediction of pathologic stage and post prostatectomy disease recurrence by DNA ploidy analysis of initial needle biopsy specimens of prostate cancer. Cancer 1994; 74: 2811-2818.
14. Ross JS, Figge H, Bui HX, et al: E-cadherin expression in prostatic carcinoma biopsies: Correlation with tumor grade, DNA content, pathologic stage and clinical outcome. Mod Pathol 1994; 7: 835-840.
15. Dunn J, Jr.: Cancer epidemiology in populations of the United States- emphasis on Hawaii and California-and Japan. Cancer Res 1975; 35:3240-3245.
16. Leitenberger A, Altwein J: Efficacy and discriminative ability of PSA as a tumor marker. Eur Urol 1990; 17:12-16.
17. Noble R: The development of prostatic adenocarcinoma in

18. Ghanadian R, Pua K, O' Donohue E: Serum testosterone and dihydrotestosterone in carcinoma of the prostate. Br J Cancer 1979; 39:369-399.
19. Badalament RA, York JP, Drago JR: Two year experience with transrectal prostatic ultrasound. In vivo 1990; 4: 325-326.
20. Hamalainen E, Adlercreutz H, Puska P, Pietinen P: Diet and serum hormone in healthy men. J Steroid Biochem 1984; 20:459-464.
21. Kerr W, Keresteci A, Mayoh H: The distribution of zinc within the normal prostate. Cancer 1960; 13:550-554.
22. Kipling M, Waterhouse J: Cadmium and prostatic carcinoma. Lancet 1967; 1:730-731.
23. Schuman L, Mandel J, Blackard C, Bauer H, Scarlett J, McHugh R: Epidemiologic study of prostate cancer: Preliminary report. Cancer Treat Rep 1977; 61:181-186.
24. Walsh, Retik, Vaughan, Wein: Campbell's Urology, 8th Ed., Vol. 4, 2002; 86:3025-3034.
25. McNeal J: Morphogenesis of prostatic carcinoma. Cancer 1965; 18:1659-1666.
26. McNeal J: The prostate and prostatic urethra: A morphologic synthesis. J Urol 1972; 107:1008-1016.
27. McNeal J, Bostwick DG: Intraductal dysplasia: A pre-malignant lesion of the prostate. Hum Path 1986; 17:64-71.
28. Tanagho, McAninch: Smith's Urology, 15th Ed., 23:399-417.
29. Bostwick DG, Amin MB, Dundore BM, Schultz DS: Architectural patterns of high grade prostatic intraepithelial neoplasia. Hum Path 1993; 24: 298-301.
30. Kins DG, Finney RP: Embryonal rhabdomyosarcoma of the prostate. J Urol 1977; 117:88-90.
31. Spencer J, Golding S: CT evaluation of node status at presentation of prostatic carcinoma. Br J Radiol 1992; 65:199-201.
32. Bostwick DG, Mann RB: Malignant lymphomas involving the prostate. A study of 13 cases. Cancer 1985; 9: 595-609.
33. Gleason D and The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: Histologic Grading and Clinical Staging of Prostatic Carcinoma, 1977, Lea and Febiger, Philadelphia.
34. Rifkin MD, Ross JS, Figge H, Del Sario AD, Jennings TA: Prediction of pathologic stage: DNA ploidy analysis and histologic grading using a comparison of ultrasound and guided prostatic needle biopsy and radical prostatectomy

- specimens. Radiology 1994; 193:315.
35. McNeal JE et al: Histologic differentiation, cancer volume and pelvic node metastases in adenocarcinoma of the prostate. Cancer 1990b; 66:1225.
36. Epstein JI et al: Prediction of progression following radical prostatectomy: A multivariate analysis of 721 men with long term follow-up. Am J Surg Path, 1996; 20:286.
37. Mostofi F: Grading of prostatic carcinoma. Cancer Chemoth Rep, Part 1, 1975; 59:111-117.
38. Bocking A, Kiehn J, Heinzel-Wach M: Combined histologic grading of prostatic carcinoma. Cancer 1982; 50:288-294.
39. Gaeta J, Asirwatham J, Miller G, Murphy G: Histologic grading of primary prostatic cancer: A new approach to a new problem. J Urol, 1980; 123:689-693.
40. Broders AC: Epithelium of the genitourinary organs. Ann Surg 1922; 75:574.
41. McNeal JE et al: Capsular penetration in prostate cancer: Significance for natural history and treatment. Am J Surg Path 1990a; 14:240.
42. Epstein JI, Pizov G, Walsh P: Correlation of pathologic findings with progression after radical retropubic prostatectomy. Cancer 1993; 71:3582-3593.
43. Bastacky SI, Walsh PC, Epstein JC: Relationship between perineural tumor invasion on needle biopsy and radical prostatectomy capsular penetration in clinical stage B carcinoma of the prostate. Am J Surg Path, 1993; 17:336-341.
44. Ohori AM, Scardino PT, Lapin SL, Seale-Hawkins C, et al: The mechanisms and prognostic significance of seminal vesicle involvement by prostate cancer. Am J Surg Path 1993; 17:1252-1261.
45. Fowler JJ, Whitmore WJ: The incidence and extent of pelvic lymph node metastases in apparently localized prostatic cancer. Cancer 1981; 47:2941-2945.
46. Saitoh H et al: Metastatic patterns of prostatic cancer: Correlation between sites and number of organs involved. Cancer 1984; 54: 3078.
47. Schroeder F, Blom J, Hop W, Mostofi F: Incidental carcinoma of the prostate treated by total prostatectomy. The prognostic impact of microscopic tumor extension and grade. World J Urol 1983; 1:15-23.