



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

**Η ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΟΥ Ε_c ΠΕΠΤΙΔΙΟΥ ΤΗΣ ΙΣΟΜΟΡΦΗΣ IGF1E_c
ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**Νεκτάριος Αλεβιζόπουλος
Ιατρός**

ΑΘΗΝΑ, 2023

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

**Η ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΟΥ Ε_c ΠΕΠΤΙΔΙΟΥ ΤΗΣ ΙΣΟΜΟΡΦΗΣ IGF1Ε_c
ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Νεκτάριος Αλεβιζόπουλος

Ιατρός

ΜΕΛΗ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

Αθανάσιος Αρμακόλας, Αναπληρωτής Καθηγητής Πειραματικής Φυσιολογίας, ΕΚΠΑ (Επιβλέπων)

Αντώνιος Χατζηγεωργίου, Αναπληρωτής Καθηγητής Πειραματικής Φυσιολογίας, ΕΚΠΑ

Αναστάσιος Φιλίππου, Αναπληρωτής Καθηγητής Πειραματικής Φυσιολογίας, ΕΚΠΑ

ΑΦΙΕΡΩΣΗ

Αφιερώνω την παρούσα ερευνητική μελέτη στους γονείς μου.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τον επιβλέποντα Καθηγητή **κ. Αρμακόλα Αθανάσιο** (Αναπληρωτή Καθηγητή Πειραματικής Φυσιολογίας, ΕΚΠΑ), ο οποίος, με τη συνεχή καθοδήγησή του συνέβαλε σημαντικά στο να ολοκληρωθεί η παρούσα διατριβή. Τον ευχαριστώ ιδιαίτερα για την ευκαιρία που μου έδωσε, για τις πολύτιμες συμβουλές του και για την υποστήριξή του καθόλη τη διάρκεια εκπόνησης της παρούσας διατριβής.

Επίσης, θα ήθελα να εκφράσω ιδιαίτερες ευχαριστίες στα υπόλοιπα μέλη της επιτροπής **κ. Αντώνιο Χατζηγεωργίου** (Αναπληρωτή Καθηγητή Πειραματικής Φυσιολογίας, ΕΚΠΑ) και τον **κ. Αναστάσιο Φιλίππου** (Αναπληρωτή Καθηγητή Πειραματικής Φυσιολογίας, ΕΚΠΑ) για την εμπιστοσύνη που μου έδειξαν και την αμέριστη συνδρομή τους για ολοκλήρωση αυτού του πονήματος.

Επιπλέον με την παρούσα ευκαιρία θα ήθελα να εκφράσω την απεριόριστη εκτίμηση και ευγνωμοσύνη προς την κα **Κωνσταντίνα Πετράκη**, Διευθύντρια του Παθολογοανατομικού Τμήματος του Νοσοκομείου Metropolitan. Η βοήθεια και συμπαράσταση που απλόχερα προσέφερε η κα. Πετράκη ήταν καθοριστική σε όλη την διάρκεια και σε όλα τα στάδια πραγματοποίησης της εργασίας. Χωρίς την πολύτιμη συμβολή της η παρούσα διατριβή δεν θα μπορούσε να έχει ολοκληρωθεί.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή **κ. Μιχάλη Κουτσιλιέρη** για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε με την ανάθεση διεκπεραίωσης της διδακτορικής διατριβής. Ήταν μεγάλη μου τιμή ,η δυνατότητα που μου έδωσε να ενταχθώ στην ερευνητική του ομάδα και να γνωρίσω το άρτια οργανωμένο Τμήμα του Εργαστηρίου Πειραματικής Φυσιολογίας.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ (ΣΥΝΟΠΤΙΚΟ)

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΕΩΣ: 9-8-1972

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΕΣ ΣΠΟΥΔΕΣ: Απόφοιτος Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, 1997

ΛΗΨΗ ΤΙΤΛΟΥ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ: 2-7-2009

ΙΑΤΡΙΚΗ ΠΡΟΥΠΗΡΕΣΙΑ

Ως ειδικευόμενος

30-8-2000 έως 16-5-2005: Ειδικευόμενος στο Παθολογικό Τμήμα του Νοσοκομείου «Ο Ευαγγελισμός».

1-3-2006 έως 1-2-2007: Ειδικευόμενος στο Ογκολογικό Τμήμα του Νοσοκομείου «Royal Marsden Anticancer Centre». Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού οστών σε κακοήθειες των Συμπαγών οργάνων

30-2-2007 έως 16-5-2009: Ειδικευόμενος στο Ογκολογικό Τμήμα του Νοσοκομείου «Ο Ευαγγελισμός».

Ως ειδικευμένος

1-9-2009 έως σήμερα: Επιμελητής Α Παθολογικής Ογκολογίας στο Ογκολογικό Τμήμα «ΓΝΑ ο Ευαγγελισμός».

ΜΕΛΟΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΕΤΑΙΡΕΙΩΝ

Διεθνών

European Social Medical Oncology (ESMO)

Ελληνικών

Ελληνική Εταιρεία Παθολόγων Ογκολόγων (ΕΟΠΕ)

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ- ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

Α. Τίτλος Μεταπτυχιακού Προγράμματος ΕΚΠΑ για την Προαγωγής Ψυχικής Υγείας- Πρόληψης Ψυχικών διαταραχών

Τίτλος: «Ο ρόλος της Πνευματικότητας και της Θρησκευτικότητας στη διαχείριση της κακοήθους νόσου». Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών.

B. 2000 έως σήμερα: Συνερευνητής σε πλειάδα κλινικών ερευνών ογκολογικής κατευθυνσης.

Γ. Ανακοινώσεις σε συνέδρια και επιστημονικές συγκεντρώσεις

I. Ξενόγλωσσες ανακοινώσεις: **90**

II. Ελληνικές ανακοινώσεις: **264**

Δ. Δημοσιεύσεις: 34

I. Πλήρεις δημοσιεύσεις σε περιοδικά: **20**

Iα. Ξένα περιοδικά: 34

Iβ. Ελληνικά περιοδικά: **20**

II. Δημοσιεύσεις υπό μορφήν περιλήψεων σε περιοδικά: **160**

IIα. Ξενόγλωσσα περιοδικά: 140

IIβ. Ελληνικά περιοδικά: 20

E. ΛΟΙΠΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ – ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΕΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ

- Συμβολή στη συγγραφή ιατρικών βιβλίων
- Συμμετοχή στο σώμα κριτών για δημοσίευση εργασιών σε ξένα και ελληνικά περιοδικά,
- Συμμετοχή στην συντακτική επιτροπή επιστημονικών περιοδικών.
- Συμμετοχή σε ερευνητικά προγράμματα.

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

A. Ως εκπαιδευόμενος (30 παρακολουθήσεις)

I. Παρακολούθηση συνεδρίων (με πιστοποιητικό παρακολουθήσεως):
300

Iα. Ξένων: 180

Iβ. Ελληνικών: **120**

B. Ως εκπαιδευτής

I. Συμμετοχή σε στρογγυλές τράπεζες, σεμινάρια, μαθήματα & ημερίδες

II. Συμμετοχή σε μεταπτυχιακά προγράμματα στην Ιατρική Σχολή του

Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών και Πανεπιστήμιο
Δυτικής Αττικής και Ιατρικής Σχολής Κρήτης.

III. Συντονισμός ημερίδων, συμμετοχή σε προεδρία συνεδρίων (ξένων και
ελληνικών), ενδονοσοκομειακά μαθήματα (Νοσοκομεία Σισμανόγλειο και
Ευαγγελισμός), συμμετοχή στο πρόγραμμα εκπαίδευσης ειδικευομένων
ιατρών (Νοσοκομεία Σισμανόγλειο και Ευαγγελισμός), συμμετοχή στην
διοργάνωση σεμιναρίων και συνεδρίων (ελληνικών)

ΛΟΙΠΑ ΠΡΟΣΩΝΤΑ

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

Γερμανικά

Αγγλικά

ΓΝΩΣΕΙΣ Η/Υ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	9
----------------------	----------

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΡΟΣΤΑΤΗ.....	13
1.1 Επιδημιολογικά δεδομένα	13
1.2 Μοριακή βιολογία του καρκίνου του προστάτη	15
2. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	20
2.1 Ηλικία.....	20
2.2 Οικογενειακό ιστορικό	20
2.3 Διατροφή και αλκοόλ.....	21
2.4 Γενετικοί παράγοντες	24
2.5 Έκθεση σε χημικά και φάρμακα	24
2.6 Άλλοι παράγοντες	26
3. ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ.....	28
3.1 Σύστημα βαθμολόγησης κατά Gleason (Gleason Score – Grade Group)	28
3.2 Προστατική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (PIN).....	32
3.3 Σταδιοποίηση.....	33
4. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ.....	35
4.1 Προσυμπτωματικός Έλεγχος.....	35
4.1.1 Δακτυλική Εξέταση, Ειδικό Προστατικό Αντιγόνο.....	35
4.2 Διορθικό Υπερηχογράφημα	38
4.3 Πολυπαραμετρική Μαγνητική Τομογραφία	39
4.4 Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων και αξονική τομογραφία	40
4.5 Βιοψία προστάτη.....	42
4.6 Νεότεροι βιοδείκτες πλάσματος	45
4.7 Νεότεροι βιοδείκτες ούρων	46

4. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ	47
5.1 Ενεργή επιτήρηση.....	47
5.2 Εστιακή θεραπεία κατάλυσης	48
5.3 Ορμονική θεραπεία	49
5.4 Ακτινοθεραπεία	50
5.5 Κρυοχειρουργική.....	52
5.6 Χημειοθεραπεία	52
5. Εc ΠΕΠΤΙΔΙΟ ΤΗΣ ΙΣΟΜΟΡΦΗΣ IGF1Ec	54
6.1 Το Εc πεπτιδίο της ισομορφής IGF1Ec σε σχέση με τον καρκίνο του προστάτη.....	56
6.2 Συσχέτιση του πεπτιδίου Εc με το φαινόμενο της επιθηλιακής μεσεγχυματικής μετάβασης.....	57
6.3 Συσχέτιση του πεπτιδίου Εc με τη μετάσταση του καρκίνου του προστάτη.....	58

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΣΚΟΠΟΣ.....	62
2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	62
3. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	64
4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	65
5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	68
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	73
ABSTRACT	75
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	77
ΠΙΝΑΚΕΣ-ΓΡΑΦΗΜΑΤΑ-ΕΙΚΟΝΕΣ.....	95
ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ-ΑΡΤΙΚΟΛΕΞΑ.....	105

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του προστάτη (ΚΠ) είναι σήμερα η συχνότερη νεοπλασία και η δεύτερη αιτία θανάτου από κακοήθεις νόσους στον άνδρα. Ο πλήρης ανδρογονικός αποκλεισμός αποτέλεσε επαναστατική θεραπευτική προσέγγιση με συμπτωματική βελτίωση έως και του 70-80% των ασθενών με μεταστατική νόσο. Ατυχώς, η ανταπόκριση της νόσου είναι μόνον παροδική, καθώς όλα σχεδόν τα καρκινώματα καθίστανται ορμονοάντοχα και υποτροπιάζουν μετά διάμεσο χρόνο 24 μηνών επί αρχικών απομακρυσμένων μεταστάσεων και 36 μηνών επί μόνον λεμφαδενικών μεταστάσεων.¹

Τα τελευταία χρόνια, έχουν εγκριθεί αρκετές νέες επιλογές για τη θεραπεία του ανθεκτικού στον μεταστατικό ευνουχισμό καρκίνου του προστάτη (Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer-mCRPC): ο αναστολέας του CYP17 abiraterone, ο ανταγωνιστής του υποδοχέα ανδρογόνων (Androgen Receptor - AR) enzalutamide, η ταξάνη cabazitaxel, η ανοσοθεραπεία sipuleucel-T, και το άλφα-εκπομπό radium-223 για άνδρες με οστικές μεταστάσεις.^{2,3}

Η μετάπτωση από τον ανδρογονοεξαρτώμενο στον ανδρογονοάντοχο φαινότυπο έχει κλινική σημαντικότητα, δεδομένου ότι ο δεύτερος είναι πολύ επιθετικός, οι ασθενείς δεν ανταποκρίνονται σε ορμονικούς χειρισμούς και η διάμεση επιβίωσή τους δεν υπερβαίνει τους εννέα μήνες. Ένας μεγάλος αριθμός μοριακών μηχανισμών είναι υπεύθυνος για την μετάβαση στο ορμονοάντοχο στάδιο. Ο ανδρογονικός υποδοχέας και τα μονοπάτια μεταγωγής των μηνυμάτων του εμπλέκονται στους περισσότερους από αυτούς τους μηχανισμούς, αλλά και άλλες γενετικές αλλαγές, όπως η ενεργοποίηση ογκογονιδίων ή/και η απενεργοποίηση ογκοκατασταλτικών γονιδίων, μπορεί να συμβάλλουν στον ορμονοανθεκτικό φαινότυπο.^{4,5}

Ο ρόλος των ανδρογόνων στην γένεση και την εξέλιξη του ΚΠ είναι καθοριστικός και ως εκ τούτου ο AR αποτελεί τον κύριο θεραπευτικό στόχο στα αρχικά στάδια της νόσου.⁶

Η μετάβαση στο ανδρογονοανεξάρτητο στάδιο φαίνεται ότι επιτυγχάνεται μέσω της συνεργασίας πολλών μηχανισμών. Το μονοπάτι μεταγωγής σημάτων του AR παραμένει ενεργές κατά την διάρκεια της μεταβάσεως των

προστατικών καρκινικών κυττάρων στο ορμονοάντοχο στάδιο, αλλά συγχρόνως και άλλα μονοπάτια μεταγωγής σημάτων είναι ενεργή, διεγείροντας τα κύτταρα να πολλαπλασιασθούν. Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η γενετική αστάθεια είναι η κύρια αιτία για την διαφυγή των κυττάρων από τον έλεγχο της οδού του AR και την απόκτηση ενός λίαν επιθετικού φαινοτύπου. Διάφοροι μηχανισμοί μπορούν να καθοδηγήσουν την αντίσταση στη θεραπεία σε μόρια αντι-AR. Από αυτή την άποψη, οι εξαρτώμενοι από το AR και οι ανεξάρτητοι μηχανισμοί αντίστασης μπορούν να διακριθούν εντός της οδού AR.^{7,8}

Η μέχρι σήμερα απουσία αξιόπιστων διαγνωστικών και προγνωστικών δεικτών καθώς και δραστικών θεραπευτικών σχημάτων για τον ορμονοανθεκτικό καρκίνο, δυσχεραίνουν την αντιμετώπιση της νόσου. Καινούργια φάρμακα εμφανίζονται στο προσκήνιο, με στόχο την εκλεκτική καταστολή ενεργοποιημένων μονοπατιών μεταγωγής σημάτων.^{9,10}

Είναι προφανές ότι η αποτελεσματική στοχευμένη θεραπεία (targeted therapy) απαιτεί την εξατομικευμένη ανάλυση κάθε όγκου, ώστε να επιλεγεί το κατάλληλο θεραπευτικό σχήμα. Τα τελευταία χρόνια, το «θεραπευτικό τοπίο» αλλάζει λόγω της εμφάνισης νέων στοχευμένων θεραπειών διαφορετικών μοριακών υποτύπων.^{11,12}

Η σωματομεδίνη C ή αλλιώς ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας-1 ή αυξητικός παράγοντας ομοιάζων στην ινσουλίνη-1 (Insulin-like growth factor 1-IGF-1) είναι ένας αυξητικός παράγοντας ο οποίος ρυθμίζει την ανάπτυξη των σκελετικών μυών, σχετίζεται σημαντικά με την οντότητα της μυϊκής μάζας, την ανάπτυξη δύναμης και τον εκφυλισμό. Η παραγωγή IGF-1 παίζει σημαντικό ρόλο στην επούλωση και τη συντήρηση των μυών. Προκλινικά πειράματα έδειξαν ότι ο IGF-1 αποτρέπει την υπερβολική φλεγμονώδη επέκταση που προκαλείται από τοξίνες και αυξάνει την ικανότητα πολλαπλασιασμού των μυϊκών δορυφορικών κυττάρων.^{13,14}

Ο IGF-1 κωδικοποιείται από το γονίδιο IGF-1 (από έξι εξόνια), το οποίο μπορεί να δημιουργήσει πολλαπλά ετερογενή μεταγραφήματα μέσω ενός εναλλακτικού μηχανισμού συναρμογής. Οι μεταγραφές IGF-1 διαφέρουν στις C-τερματικές επεκτάσεις, γνωστές ως περιοχή E (εξόνια 5 και 6), η οποία μπορεί να περιέχει είτε εξόνιο 5 (μεταγραφή IGF-IEb) είτε εξόνιο 6 (μεταγραφή

IGF-1Ea). Ένα τρίτο μεταγράφημα IGF-1, το IGF-1Ec, μπορεί επίσης να δημιουργηθεί με την εισαγωγή, πριν από το εξόνιο 6, 49 ζευγών βάσεων που αποτελούν μέρος του εξονίου 5. Ο ώριμος IGF-1, ένα πεπτιδίο 70 αμινοξέων, κωδικοποιείται από τα εξόνια 3 και 4 και αντιπροσωπεύει το κοινό βιοδραστικό προϊόν όλων των μεταγραφών IGF-1 (2). Ο ώριμος IGF-1 διαθέτει ισχυρό παράγοντα δραστηριότητας για ανάπτυξη και επιβίωση, για σχεδόν όλους τους τύπους κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των ανθρώπινων προστατικών καρκινικών κυττάρων (κύτταρα PCa) (1, 2, 3, 4, 5, 6 σαββανή). Ωστόσο, ο ώριμος IGF-1 δεν είναι το μόνο βιοδραστικό προϊόν του γονιδίου IGF-I αφού η βιοδραστικότητα έχει επίσης συσχετιστεί με τον τομέα E, ιδιαίτερα της μεταγραφής IGF-1Ec (1, 7).

Υπάρχει ένα αυξανόμενο ενδιαφέρον για τον πιθανό ρόλο της εκφράσεως του IGF-1Ec στη μυϊκή δυστροφία, την μυϊκή υπερτροφία, την αναδιαμόρφωση των μυών μετά από μηχανική υπερφόρτωση και την προκαλούμενη από άσκηση βλάβη των σκελετικών μυών, καθώς και στη διαδικασία αναδιαμόρφωσης του μυοκαρδίου, μετά από έμφραγμα σε αρουραίους λόγω πειραματικής απολινώσεως της στεφανιαίας αρτηρίας (1, 8, 9). Για να καταστεί δυνατός ο περαιτέρω χαρακτηρισμός της μοριακής φυσιολογίας και της διαφορικής έκφρασης του μεταγράφου IGF-1Ec σε επίπεδο πρωτεΐνης, ένα ειδικό μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του IGF-1Ec παρήχθη από το εργαστήριό μας. Στην παρούσα μελέτη διερευνάται η έκφραση του πεπτιδίου της ισομορφής IGF1Ec στον καρκίνο προστάτου με στόχο την θεραπευτική προσέγγιση αυτού.

Στο **πρώτο μέρος** της παρούσας διδακτορικής διατριβής γίνεται προσπάθεια να παρουσιαστούν οι κυριότερες έννοιες που αφορούν τον καρκίνο του προστάτη, τα επιδημιολογικά στοιχεία της νόσου, την αιτιοπαθογένεια, τη διάγνωση και τη θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου. Τέλος, γίνεται αναφορά στην ισομορφή IGF1Ec ως παράγοντα επιδιορθώσεως και στη σχέση του με τον καρκίνο του προστάτη.

Στο **δεύτερο μέρος** παρουσιάζεται ο σκοπός της μελέτης, το υλικό, η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε, η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων, η συζήτηση και τα συμπεράσματα που προκύπτουν από την παρούσα μελέτη.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

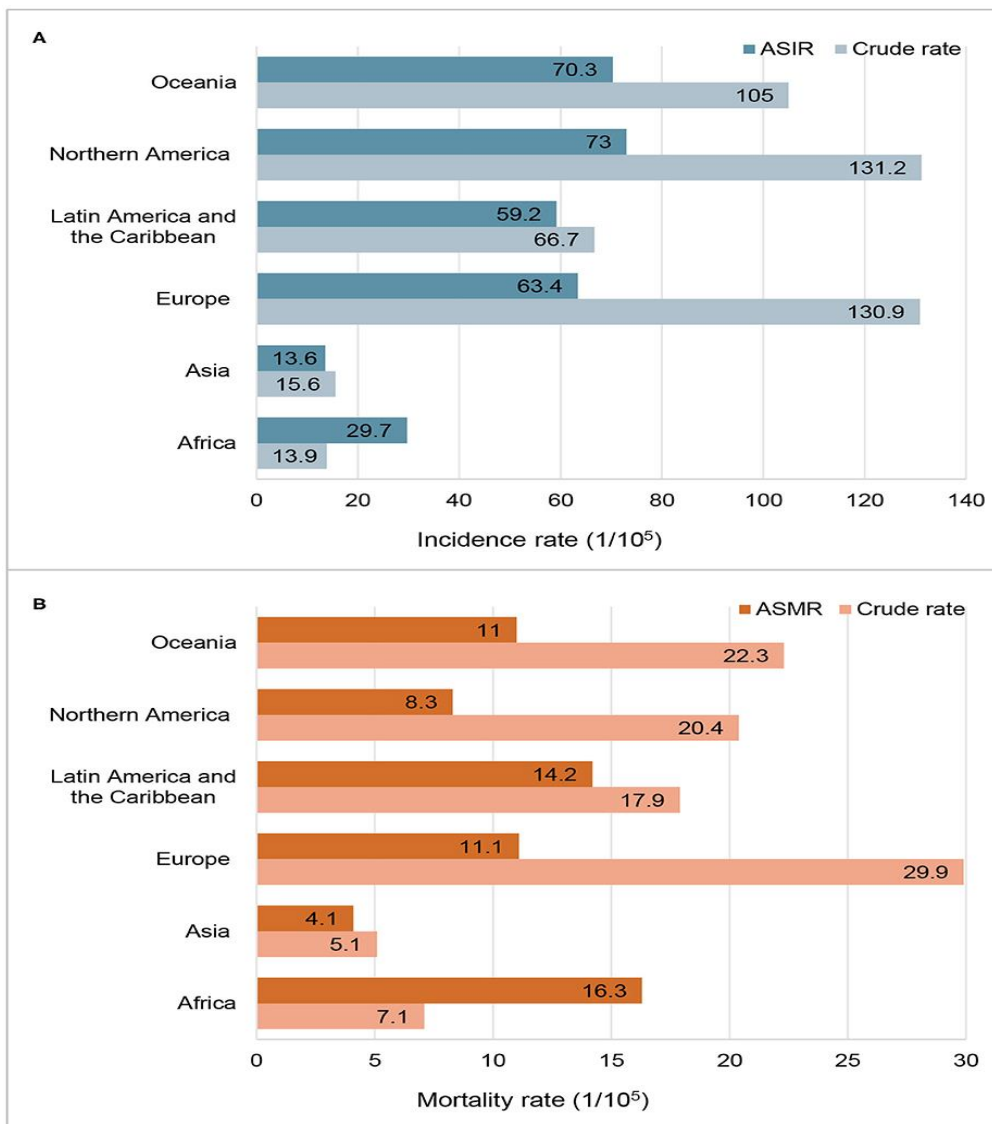
1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

1.1 Επιδημιολογικά δεδομένα

Ο καρκίνος του προστάτη (ΚΠ) αποτελεί τη συχνότερη μορφή καρκίνου στους άνδρες στην Ευρώπη και τη δεύτερη κύρια αιτία θανάτου στους άνδρες στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (ΗΠΑ). Είναι η δεύτερη πιο συχνή κακοήθεια (μετά τον καρκίνο του πνεύμονα) στους άνδρες παγκοσμίως, μετρώντας 1.276.106 νέες περιπτώσεις και προκαλώντας 358.989 θανάτους (3,8% όλων των θανάτων που προκαλούνται από καρκίνο στους άνδρες) το 2018.¹⁸

Στις ΗΠΑ το συνολικό ποσοστό 5ετούς επιβίωσης είναι 99% ενώ είναι πιο συχνός στους Αφροαμερικανούς. Τα ποσοστά θνησιμότητας από καρκίνο του προστάτη σύμφωνα με το Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου και έτσι όπως αναφέρονται στις βάσεις δεδομένων Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER), υπολογίζονται ως θάνατοι/100.000 πληθυσμό και ισχύουν τα εξής: 42,0: Έγχρωμοι, 20,1: Γενικός πληθυσμός, 19,4: Ινδιάνοι της Αμερικής, 18,7: Λευκοί (Καυκάσιοι), 16,5: Ισπανόφωνοι, 8,8: Ασιάτες.^{19,20}

Το 2020 διαγνώσθηκαν 1.414.249 νέες περιπτώσεις καρκίνου του προστάτη και καταγράφηκαν 375.000 θάνατοι σε όλο τον κόσμο (άτομα με μέση ηλικία τα 80 έτη), όπως φαίνεται στην παρακάτω εικόνα. Σε παγκόσμιο επίπεδο, ο καρκίνος του προστάτη είναι η πιο συχνά διαγνωσθείσα κακοήθεια (7,3%) σε περισσότερο από το 50% των χωρών. Το 99% όλων των καρκίνων του προστάτη εμφανίζονται σε άτομα άνω των 50 ετών και μπορεί να είναι αρκετά επιθετικός όταν εμφανίζεται σε νεότερους άνδρες. Ο καρκίνος του προστάτη είναι ασυνήθιστος σε άνδρες κάτω των 45 ετών (0,5% όλων των νεοδιαγνωσθέντων περιπτώσεων καρκίνου του προστάτη). Η πλειονότητα των νέων περιπτώσεων διαγιγνώσκεται σε άνδρες από 65 έως 74 ετών (38,2%), με διάμεση ηλικία (κατά τη διάγνωση) τα 66 έτη.²¹⁻²³



Επίπτωση και θνησιμότητα του καρκίνου του προστάτη το 2020 ανά ήπειρο. (A) Ποσοστό επίπτωσης, (B) Ποσοστό θνησιμότητας.²⁴

Ο καρκίνος του προστάτη εμφανίζεται πιο συχνά στον ανεπτυγμένο κόσμο με τη συχνότητα εμφάνισης να αυξάνεται ραγδαία τις τελευταίες δύο δεκαετίες, κυρίως στην Ευρώπη όπου ο καρκίνος του προστάτη είναι ο τρίτος πιο διαγνωσμένος καρκίνος μετά τον καρκίνο του μαστού και του παχέος εντέρου. Στο Ηνωμένο Βασίλειο, είναι η δεύτερη πιο κοινή αιτία θανάτου από καρκίνο στους άνδρες μετά τον καρκίνο του πνεύμονα, παρόμοια με την κατάσταση στις Ηνωμένες Πολιτείες. Στις χώρες με πολύ υψηλά ποσοστά όπως είναι η Σουηδία ή η Φιλανδία, η επίπτωση έχει αρχίσει να μειώνεται τα τελευταία 3-4 χρόνια. Η περιοχή της Βαλτικής έχει τα υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας από καρκίνο του προστάτη γεγονός που αντανακλά πραγματική

αύξηση του κινδύνου και απαιτεί περαιτέρω παρακολούθηση και εφαρμογή νέων στρατηγικών από τους αρμόδιους φορείς υγείας. Υπάρχουν όμως, χώρες που έχουν υψηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο όπως η Αγγλία, η Ουαλία και η Τσεχία στις οποίες παρατηρείται μείωση της θνησιμότητας από καρκίνο του προστάτη.^{25,26}

Σύμφωνα με τα στατιστικά δεδομένα, πάνω από το 80% των ανδρών θα αναπτύξει καρκίνο του προστάτη μέχρι την ηλικία των 80 ετών, ο οποίος θα είναι αργής ανάπτυξης, και σχετικά ακίνδυνος. Μέχρι το 2025 αναμένεται να αυξηθεί ο αριθμός των επιζώντων από καρκίνο του προστάτη από 3 εκατομμύρια που ήταν το 2015 σε 4 εκατομμύρια.²⁷

Στην Ελλάδα, έχει αναπτυχθεί σε μεγάλο βαθμό το εθνικό μητρώο καρκίνου που επιτρέπει τον πιο ακριβή σχεδιασμό των υπηρεσιών υγείας της χώρας και την αξιολόγηση των προγραμμάτων πρόληψης και ελέγχου του καρκίνου. Ο καρκίνος του προστάτη στην Ελλάδα αποτελεί έναν από τους πιο συνηθισμένους καρκίνους (13,49%). Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, ο προσυμπτωματικός έλεγχος που πραγματοποιείται για την ανίχνευση του καρκίνου του προστάτη είναι ο προσδιορισμός της τιμής του ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA - Prostate-Specific Antigen) που πραγματοποιείται σε άνδρες ηλικίας 55 έως 69 ετών, ο οποίος μπορεί να αποτρέψει περίπου 1,3 θανάτους από καρκίνο του προστάτη σε διάστημα περίπου 13 ετών ανά 1000 άνδρες που ελέγχονται.^{21,23}

1.2 Μοριακή βιολογία του καρκίνου του προστάτη

Η μοριακή βιολογία του καρκίνου του προστάτη είναι υπό διερεύνηση και αναμένεται να αποκαλύψει πολλές πληροφορίες για τους μοριακούς μηχανισμούς καρκινογένεσης. Οι μελέτες που πραγματοποιούνται μπορούν να βοηθήσουν την επιστημονική κοινότητα όχι μόνο να αναπτύξουν στρατηγικές πρόληψης, αλλά να συμβάλλουν και στη σταδιοποίηση/ταξινόμηση του όγκου. Οι περισσότεροι καρκίνοι του προστάτη διατηρούν κάποια αδενική δομή και ταξινομούνται ως αδενοκαρκίνωμα. Ο πρώτος που ανιχνεύθηκε ιστολογικά είναι η προστατική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (Prostatic Intraepithelial Neoplasia - PIN) που χαρακτηρίζεται από πάχυνση του επιθηλίου και απώλεια βασικών στοιβάδων. Το PIN υψηλής

ποιότητας είναι άμεσος πρόδρομος του αδενοκαρκινώματος, αλλά όχι πάντα. Κατά τη διάρκεια όμως, της ζωής του ατόμου μπορεί να μεσολαβήσουν γονιδιωματικές αλλοιώσεις και να εξελιχθεί σε όγκο του προστάτη που μπορεί να δώσει και μετάσταση.²⁸

Το καρκίνωμα του προστάτη είναι μια διαδικασία που εξελίσσεται σε πολλά στάδια όχι μόνο σε φαινοτυπικό επίπεδο αλλά και γονιδιακό. Το ένα τρίτο των καρκινωμάτων του προστάτη δίνουν μετάσταση σε τοπικούς λεμφαδένες και περιφερικά όργανα, όπως οστά (το πιο συχνό), ήπαρ και πνεύμονες. Οι μεταστάσεις των οστών εμφανίζονται συχνότερα ως οστεοβλαστικές βλάβες με μικτά οστεολυτικά χαρακτηριστικά, που προκαλούν έντονο πόνο, υπερασβεστιαϊμία και συχνά κατάγματα.²⁹

Τα καρκινώματα περιέχουν ή αναπτύσσουν κύτταρα που συνεχίζουν να αναπτύσσονται κατά τη διάρκεια της γονιδιακής εξάντλησης των ορμονών. Η διεθνής βιβλιογραφία δείχνει ότι η μείωση των ανδρογόνων είναι μια διαδικασία που εντάσσεται σε πολλές θεραπείες και αποτελεί τον βασικό πυλώνα της θεραπείας σε προχωρημένα στάδια της νόσου. Η αναστολή των ενδοκαρκινικών ανδρογόνων από ορμονικούς παράγοντες αποτελεί τη νεότερη θεραπευτική προσέγγιση της νόσου.³⁰⁻³²

Γενεσιολογία

Ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του προστάτη επηρεάζεται από το γενετικό υπόβαθρο του κάθε ατόμου, την εθνικότητα, και το οικογενειακό ιστορικό. Συνήθως, όσα άτομα έχουν κληρονομικότητα αναπτύσσουν κακοήθειες από μικρή ηλικία που εξελίσσονται με πολύ γρήγορους ρυθμούς και κινδυνεύουν περισσότερο από υποτροπή μετά από χειρουργική επέμβαση. Υπάρχουν τρεις κύριοι τύποι χρωμοσωμικών μεταλλάξεων που οδηγούν σε έναρξη και εξέλιξη του καρκίνου του προστάτη: γενετικά γονίδια προδιάθεσης, σωματικές μεταλλάξεις που ενισχύουν ογκογονίδια και σωματικές μεταλλάξεις που οδηγούν σε απώλεια λειτουργίας (loss-of-function) γονιδίων.³³

Μεταλλάξεις, δομικές αλλοιώσεις και γονιδιακές ρυθμιστικές αλλαγές σε πολυάριθμους γονιδιακούς τόπους έχουν συσχετιστεί με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του προστάτη. Μία από τις πρώτες γενετικές αλλοιώσεις

στον καρκίνο του προστάτη είναι η υπερέκφραση του ογκογονιδίου ERG, η οποία εκδηλώνεται σε πάνω από το 50% των καρκίνων του προστάτη και συγκεκριμένα το ένα TMPRSS2 αλληλόμορφο χάνει τον υποκινητή του και ένα ERG αλληλόμορφο τον διεκδικεί. Η οικογένεια γονιδίων TMPRSS2-ETS και ειδικά τα γονίδια TMPRSS2-ERG, TMPRSS2ETV1/4 προωθούν την καρκινική κυτταρική ανάπτυξη. Συγκεκριμένα, η μετατόπιση TMPRSS2-ERG στο χρωμόσωμα 21 έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με κακή πρόγνωση ασθενών. Γονίδια σημαντικά για την εξέλιξη του καρκίνου του προστάτη αλλάζουν την ταυτότητα του διαμερίσματος χρωματίνης και αυτές οι αλλαγές συνοδεύονται από ενεργοποίηση μεταγραφής.³⁴

Οι διαγραφές συνήθως οδηγούν σε περιφερειακή απώλεια λειτουργίας των γονιδίων. Διαγραφή χρωμοσωμικών τμημάτων εντοπίζεται σε όγκους πρώιμου σταδίου, ενώ οι διπλασιασμοί εμφανίζονται καθώς αναπτύσσεται ο όγκος, επιδεινώνοντας περαιτέρω τον πολλαπλασιασμό και την ανάπτυξή του. Μεταλλάξεις στο γονίδιο BRCA2 έχει παρατηρηθεί ότι σχετίζονται με πιο επιθετικής μορφής καρκίνο του προστάτη, μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης μεταστάσεων και μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου από την νόσο. Από την άλλη μεταλλάξεις στο γονίδιο HOXB13 σχετίζονται με 2-8 φορές αύξηση του κινδύνου εμφάνισης κληρονομικού καρκίνου του προστάτη. Επιπλέον, σε μοριακές μελέτες έχει παρατηρηθεί τριπλάσιος κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του προστάτη σε περιπτώσεις μεταλλάξεων γονιδίων που ευθύνονται για το σύνδρομο Lynch (κληρονομικός μη πολυποειδής καρκίνος του παχέος εντέρου) που χαρακτηρίζεται από ισχυρό οικογενειακό ιστορικό πολλαπλών καρκίνων συμπεριλαμβανομένων του καρκίνου του παχέος εντέρου, ωοθηκών, καρκίνο της μήτρας, γαστρικό καρκίνο και σημηματογόνο αδενοκαρκίνωμα.^{35,36}

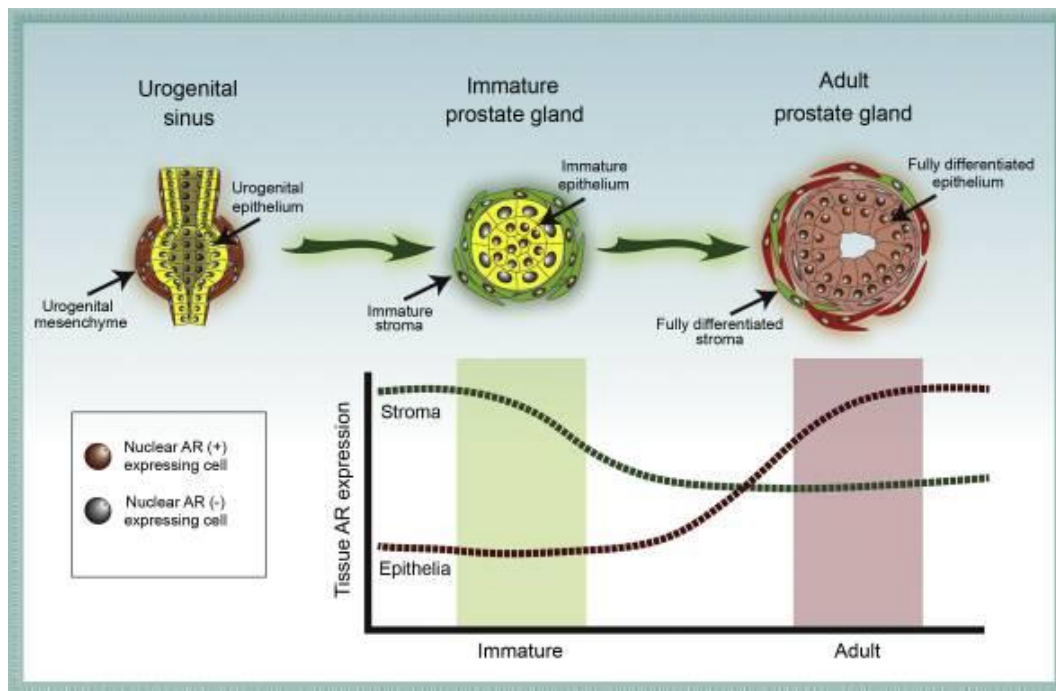
Οι συγχωνεύσεις γονιδίων είναι επίσης πολύ κοινές και συμβαίνουν λόγω χρωμοσωμικών ανακατατάξεων. Πάνω από 100 πολυμορφισμοί μεμονωμένων νουκλεοτιδίων και άλλα γονίδια έχουν συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του προστάτη. Αυτά περιλαμβάνουν: κληρονομικό γονίδιο καρκίνου του προστάτη 1, διάφορους υποδοχείς ανδρογόνων και βιταμίνης D, HPC1, HPC2, HPCX, CAPB, ομόλογο mutL 1 (MLH1), ομόλογα mutS 2 και 6 (MSH2 και MSH6, αντίστοιχα), αυξημένος μεταμειωτικός διαχωρισμός 2 (PMS2), homeobox B13 (HOXB13), σημείο ελέγχου κινάση 2 (CHEK2),

νιβρίνη (NBN), πρωτεΐνη C-τερματικής ελικάσης 1 που αλληλεπιδρά με BRCA1 (BRIP1), μεταλλαγμένη τελααγγειεκτασία αταξίας (ATM), οικογένεια γονιδίων TMPRSS2-ETS. Τα TMPRSS2-ERG και TMPRSS2-ETV1/4, τα οποία όλα τείνουν να προάγουν την ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων.^{35,36}

Οι μεταλλάξεις P53 στον εντοπισμένο καρκίνο του προστάτη είναι σχετικά σπάνιες και εμφανίζονται συχνότερα σε μεταστατική νόσο. Το P53 θεωρείται γενικά ογκοκατασταλτικό γονίδιο. Η δραστηριότητά του παράγει την πρωτεΐνη p21, η οποία επιβραδύνει την κυτταρική διαίρεση. Η απώλεια της δραστηριότητας του p53 μειώνει την ευαισθησία του όγκου στα ανδρογόνα, αυξάνει τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων του προστάτη και προάγει την ανάπτυξη του όγκου. Στα καρκινικά κύτταρα το γονίδιο TP53 συχνά μεταλλάσσεται ή χάνεται λόγω της διαγραφής του χρωμοσώματος 17, ενώ στα φυσιολογικά κύτταρα το γονίδιο είναι άθικτο.³⁷

Υποδοχέας ανδρογόνων

Η διατήρηση της δομικής και λειτουργικής ακεραιότητας του προστάτη εξαρτάται πλήρως από τα ανδρογόνα των όρχεων. Ο υποδοχέας ανδρογόνων είναι ένας μοριακά ενεργοποιούμενος υποδοχέας στεροειδούς ορμόνης (ligand activated steroid hormone receptor) που παίζει κρίσιμο ρόλο στην ανάπτυξη της φυσιολογικής λειτουργίας του προστάτη. Πρόκειται για την πρωτεΐνη 110-kDa και το γονίδιο που την κωδικοποιεί βρίσκεται στη χρωμοσωμική θέση Xq11-Xq12. Η κύρια πηγή ανδρογόνων, δηλαδή η τεστοστερόνη, προέρχεται από την έκκριση των όρχεων.³⁸



Έκφραση υποδοχέα ανδρογόνου σε τύπους προστατικών κυττάρων κατά την ανάπτυξη.³⁸

Η ανάπτυξη του προστάτη ξεκινά με την ανάπτυξη ενός ουρογεννητικού κόλπου, ακολουθούμενη από επέκταση των προστατικών οφθαλμών που σχηματίζουν έναν ανώριμο προστατικό αδέν. Ο ενήλικος προστάτης αδένας περιέχει πλήρως διαφοροποιημένα στρωματικά και επιθηλιακά διαμερίσματα που σχηματίζουν ένα ώριμο και λειτουργικό όργανο. Το AR εκφράζεται αρχικά σε ένα μόνο ποσοστό του μεσεγχύματος του ουρογεννητικού κόλπου. Τα επιθηλιακά κύτταρα αποκτούν έκφραση AR καθ' όλη τη διάρκεια της ανάπτυξης, ενώ μόνο ένα υποσύνολο στρωματικών κυττάρων (π.χ. ινοβλάστες και λεία μυϊκά κύτταρα) διατηρούν την έκφραση AR στον ενήλικο προστάτη, σχεδόν όλα τα επιθηλιακά κύτταρα του αυλού εκφράζουν AR.³⁸

2. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

2.1 Ηλικία

Ένας από τους πιο γνωστούς παράγοντες κινδύνου εμφάνισης του καρκίνου του προστάτη είναι η ηλικία. Η συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του προστάτη αυξάνεται με την ηλικία και σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία αποτελεί την πιο συχνή κακοήθεια μεταξύ των ηλικιωμένων ανδρών. Υπάρχει μια σύνδεση μεταξύ της ηλικίας, της διάγνωσης και της επιλογής στη θεραπεία.³⁹⁻⁴¹

Η διάμεση ηλικία εμφάνισης του καρκίνου του προστάτη είναι τα 66 έτη. Ένας στους 22 άνδρες ηλικίας 60-69 ετών και 1 στους 13 ηλικίας ≥ 70 ετών θα διαγνωσθούν με καρκίνο του προστάτη. Επιπλέον, η ηλικία παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην επιβίωση του ασθενή καθώς οι πιο ηλικιωμένοι ασθενείς δεν λαμβάνουν επιθετική θεραπεία λόγω των πιθανών συννοσηροτήτων ή της σωματικής αδυναμίας που πιθανόν να νιώθουν κατά την έναρξη της θεραπείας.⁴²

2.2 Οικογενειακό ιστορικό

Το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου σχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του προστάτη.^{43,44} Τα τελευταία χρόνια, διάφορες μελέτες (όπως η μελέτη REDUCE) συνδέουν τον καρκίνο του προστάτη με άλλους καρκίνους στην οικογένεια. Το θετικό οικογενειακό ιστορικό, ιδίως όταν η διάγνωση αφορά σε συγγενή πρώτου βαθμού, έχει συσχετιστεί με αυξημένο κατά δύο ή τρεις φορές κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του προστάτη.^{45,46}

Ο κληρονομικός καρκίνος του προστάτη αφορά σε οικογένειες με ισχυρό ιστορικό της νόσου που πληρούν τα παρακάτω κριτήρια John's Hopkins:⁴⁷

1. τρεις ή περισσότερους συγγενείς πρώτου βαθμού που έχουν διαγνωστεί με PrCa,
2. τρεις διαδοχικές γενιές με τη νόσο ή
3. τουλάχιστον δύο συγγενείς που έχουν διαγνωστεί με πρώιμη έναρξη PrCa (δηλαδή, πριν από την ηλικία των 56 ετών)

2.3 Διατροφή και αλκοόλ

Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, ο καρκίνος του προστάτη συνδέεται όχι μόνο με τον Δυτικό τρόπο διατροφής και την παχυσαρκία αλλά και με την εξέλιξη της νόσου ή/και της υποτροπής της, ενώ από τα αποτελέσματα των μελετών φαίνεται ότι οι παχύσαρκοι άνδρες έχουν χειρότερη πρόγνωση. Στα παχύσαρκα άτομα προκαλείται μια χρόνια συστηματική φλεγμονή η οποία μπορεί να ενισχύει την ανάπτυξη του καρκίνου μέσω διαφόρων μηχανισμών που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα του ατόμου.⁴⁸⁻⁵⁰

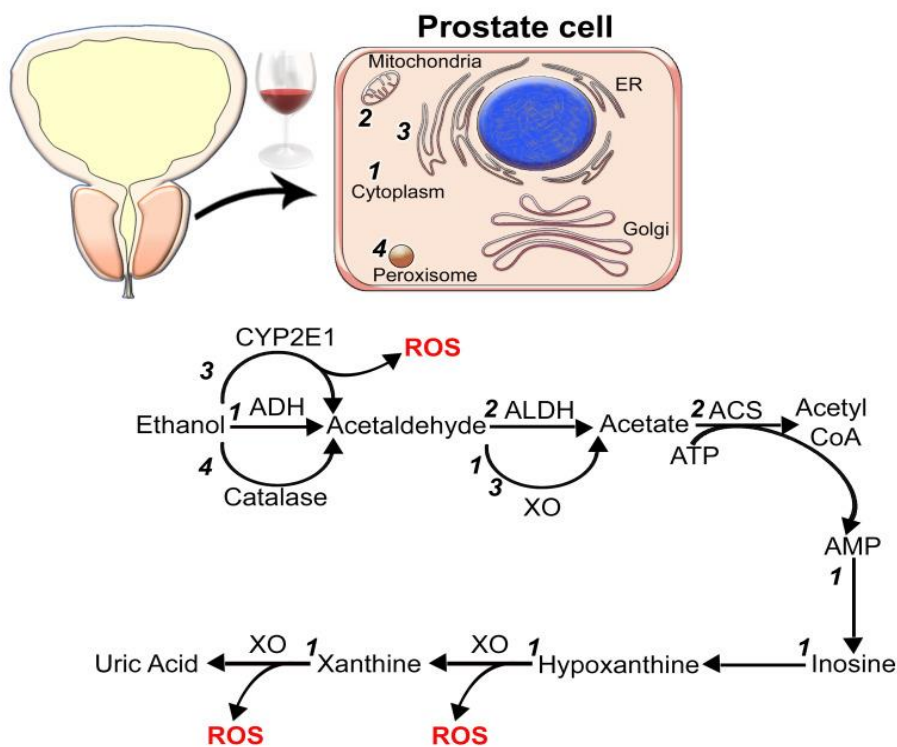
Η δίαιτα που περιλαμβάνει υψηλής περιεκτικότητας κορεσμένα λιπαρά ή υδατάνθρακες μπορεί να αλλάξει το προφίλ των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος και τα ουδετερόφιλα που σχετίζονται με τον όγκο, προάγουν τον καρκίνο του προστάτη.^{51,52} Η παχυσαρκία οδηγεί σε υπερινσουλιαιμία και αύξηση του αυξητικού παράγοντα IGF-1 που προάγει την ανάπτυξη πολλών τύπου καρκίνου. Η υπερινσουλιαιμία ως συνέπεια του μη υγιεινού τρόπου διατροφής συμβάλλει στη φλεγμονή των ιστών που σε συνδυασμό με τη δυσλιπιδαιμία θεωρούνται παράγοντες που προκαλούν αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας από καρκίνο.⁵³ Επιπλέον, η συχνή κατανάλωση κόκκινου κρέατος, γαλακτοκομικών και κορεσμένων λιπαρών έχουν αρνητικές συνέπειες στην εξέλιξη της νόσου. Η πρόσληψη λίπους σχετίζεται επίσης, αρνητικά με την πρωτεΐνη-3 που δεσμεύει τον αυξητικό παράγοντα τύπου ινσουλίνης (IGFBP-3, Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein 3).⁵⁴

Η σχέση μεταξύ της κατανάλωσης του αλκοόλ και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του προστάτη έχει αναφερθεί από πολλούς επιστήμονες υγείας. Οι επιπτώσεις της κατανάλωσης αλκοόλ στη συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του προστάτη παραμένουν υπό διερεύνηση από την επιστημονική κοινότητα και έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές μελέτες που δείχνουν ότι η μέτρια έως υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ έχει θετική συσχέτιση με την ανάπτυξη του καρκίνου προστάτη.⁵⁵

Οι Brunner et al.,⁵⁶ διερεύνησαν τις συσχετίσεις των γενετικών παραλλαγών στα γονίδια που μεταβολίζουν το αλκοόλ με τη συχνότητα εμφάνισης και την επιβίωση του καρκίνου του προστάτη. Αναλύθηκαν δεδομένα από 23.868 άνδρες με καρκίνο του προστάτη και 23.051 μάρτυρες

από 25 μελέτες στο πλαίσιο της διεθνούς PRACTICAL Consortium. Βρέθηκε ότι οι παραλλαγές στα γονίδια που μεταβολίζουν το αλκοόλ συσχετίστηκαν με τη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη. Υπάρχει όμως και η αντίθετη άποψη των επιστημόνων που υποστηρίζουν ότι η κατανάλωση αλκοόλ και πιο συγκεκριμένα του κόκκινου κρασιού, θα μπορούσε να αποτρέψει ή να επιβραδύνει την ανάπτυξη του όγκου του προστάτη.⁵⁷ Αυτό όμως που φαίνεται να σηματοδοτεί μια διαφορά στα αποτελέσματα των μελετών είναι τα επίπεδα κατανάλωσης του αλκοόλ (ποτήρια/ημέρα).⁵⁵ Σε μια μελέτη κοόρτης το δείγμα αποτέλεσαν 11.372 φινλανδικά δίδυμα ζευγάρια του ίδιου φύλου που γεννήθηκαν πριν από το 1958, με 30 ετή παρακολούθηση (από το 1981 έως το 2012). Τα δίδυμα ζευγάρια επιλέχθηκαν από το Κεντρικό Μητρώο Πληθυσμού της Φινλανδίας το 1974. Κατά τη διάρκεια της μελέτης σημειώθηκαν 601 περιστατικά καρκίνου του προστάτη και 110 θάνατοι από καρκίνο του προστάτη. Αξιολογήθηκε η συσχέτιση μεταξύ της εβδομαδιαίας πρόσληψης αλκοόλ και των προτύπων υπερβολικής κατανάλωσης αλκοόλ με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του προστάτη αλλά και θνησιμότητας σε σχέση με τη νόσο. Βρέθηκε ότι η τακτική κατανάλωση αλκοόλ και τα πρότυπα υπερβολικής κατανάλωσης αλκοόλ μπορεί να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του προστάτη.⁵⁸

Το γενετικό υπόβαθρο του ατόμου και πως επιδρά το αλκοόλ στον καρκίνο μπορεί να εξηγηθεί από τη λειτουργική διακύμανση των γονιδίων του μεταβολισμού του αλκοόλ. Η αιθανόλη (EtOH) οξειδώνεται κυρίως από την αφυδρογονάση της κυτοσολικής αλκοόλης (ADH) σε ακεταλδεΐδη (ACH). Στη συνέχεια, το ACH μετατρέπεται σε οξικό στα μιτοχόνδρια από την αφυδρογονάση της αλδεΐδης (ALDH). Η ACH εκκινεί την καρκινογένεση σχηματίζοντας προϊόντα προσθήκης με πρωτεΐνες και DNA και προκαλώντας μεταλλάξεις, όπως φαίνεται στην παρακάτω εικόνα.⁵⁹



Μεταβολισμός αλκοόλ στα κύτταρα του προστάτη. Η κύρια ενζυματική διάσπαση του EtOH προκαλείται από την αλκοολική αφυδρογονάση (ADH) και την αφυδρογονάση της αλδεΐδης (ALDH).⁵⁹

Ένας πιθανός σύνδεσμος μεταξύ αλκοόλης και PCa είναι μέσω της επίδρασης της αιθανόλης (EtOH) και των μεταβολιτών του στο επίπεδο της τεστοστερόνης. Τα υψηλά επίπεδα κυκλοφορούσας τεστοστερόνης αποδεικνύονται ότι σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο PCa.^{55,59}

2.4 Γενετικοί παράγοντες

Το γενετικό υπόβαθρο έχει βρεθεί ότι συμβάλλει σημαντικά στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του προστάτη, με το 10-20% των περιπτώσεων να αναμένεται να εμφανιστούν σε κληρονομικό/οικογενειακό πλαίσιο. Οι ασθενείς με γενετικό ή κληρονομικό καρκίνο του προστάτη τείνουν να αναπτύσσουν τις κακοήθειες τους σε μικρότερη ηλικία, έχουν πιο γρήγορη εξέλιξη, είναι πιο πιθανό να είναι τοπικά προχωρημένοι και έχουν υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής μετά την επέμβαση. Ο κληρονομικός καρκίνος του προστάτη έχει την υψηλότερη κληρονομικότητα από κάθε άλλο σημαντικό καρκίνο στους άνδρες. Ένα οικογενειακό ιστορικό κληρονομικού καρκίνου του μαστού και των ωοθηκών ή του συνδρόμου Lynch (ήταν προηγουμένως γνωστό ως κληρονομικός μη-πολυποδισιακός Καρκίνος του Παχέος Εντέρου) αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου του προστάτη, υποδηλώνοντας μια γενετική σύνδεση. Οι άνδρες με συγγενή πρώτου βαθμού (πατέρα ή αδελφό) με καρκίνο του προστάτη έχουν διπλάσιο κίνδυνο από τον γενικό πληθυσμό. Στις ΗΠΑ, οι μαύροι άνδρες προσβάλλονται συχνότερα από τους λευκούς ή τους Ισπανόφωνους άνδρες και είναι πιο θανατηφόρο στους μαύρους.

Μελέτες δείχνουν ότι η κληρονομικότητα και οι μεταλλάξεις της βλαστικής σειράς των BRCA1 και BRCA2 μπορεί να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη PCa, συμβάλλοντας περίπου στο 57% των περιπτώσεων. Τα γονίδια BRCA είναι ογκοκατασταλτικοί παράγοντες που εμπλέκονται στην επιδιόρθωση του DNA. Η ικανότητα ενός κυττάρου να διατηρεί τη σταθερότητα του γονιδιώματος είναι ζωτικής σημασίας για τον έλεγχο της ογκογένεσης. Οι σωματικές μεταλλάξεις συμβαίνουν ως αποτέλεσμα σφαλμάτων στους μηχανισμούς επιδιόρθωσης του DNA ή ως άμεση απόκριση στο στρες και συνήθως συμβαίνουν κατά τη διαδικασία γήρανσης.^{60,61} Τα ελαττώματα στην επιδιόρθωση του DNA είναι κοινά σε διαφορετικούς τύπους καρκίνου και αυτές οι αλλαγές μπορούν να αξιοποιηθούν θεραπευτικά.⁶²

2.5 Έκθεση σε χημικά και φάρμακα

Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου του περιλαμβάνουν την έκθεση σε φυτοφάρμακα ή σε χημικές ουσίες που διαταράσσουν το

ενδοκρινικό σύστημα, μπορεί να συμβάλουν στον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου. Τα πρόσθετα νιτρικών και νιτρωδών αλάτων στο επεξεργασμένο κρέας μπορούν να σχηματίσουν καρκινογόνες νιτροζαμίνες στο ανθρώπινο σώμα σε μια διαδικασία που ονομάζεται ενδογενής νιτρίωση. Το πόσιμο νερό μπορεί επίσης να είναι πηγή έκθεσης στα νιτρικά.^{63,64} Η Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των Ηνωμένων Πολιτειών και η Υπηρεσία Προστασίας του Περιβάλλοντος εκτιμούν ότι περισσότερες από 10.000 χημικές ουσίες προστίθενται άμεσα ή έμμεσα στην ανθρώπινη αλυσίδα εφοδιασμού τροφίμων. Τις τελευταίες δεκαετίες, υπάρχει αυξανόμενη ανησυχία σχετικά με την ανθρώπινη έκθεση σε χημικές ουσίες που προκαλούν ενδοκρινικές διαταραχές και τις τοξικές τους επιπτώσεις στον καρκίνο και τις χρόνιες ασθένειες. Η συγκεκριμένη ανησυχία αντικατοπτρίζεται στον μεγάλο αριθμό επιστημονικών δημοσιεύσεων.⁶⁵

Η έκθεση στο Agent Orange αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης αρκετών κακοηθειών των μαλακών ιστών. Το «Agent Orange» είναι η κωδική ονομασία για ένα από τα φυτοκτόνα και αποφυλλωτικά που χρησιμοποιήθηκαν από το Στρατό των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής, για την απογύμνωση των δασών του Βιετνάμ. Το πρόγραμμα είχε το όνομα Επιχείρηση Ranch Hand και διήρκεσε από το 1961 μέχρι το 1971. Σχεδόν το 10% του πρώην Νοτίου Βιετνάμ ψεκάστηκε με φαινοξυ-ζιζανιοκτόνα ως μέρος της εκστρατείας των Ηνωμένων Πολιτειών στο Βιετνάμ. Περίπου 19 εκατομμύρια γαλόνια Agent Orange ψεκάστηκαν ξεκινώντας το 1962, ο ψεκασμός εντατικοποιήθηκε το 1967 και συνεχίστηκε μέχρι το 1971. Τα φαινοξυ-ζιζανιοκτόνα συνήθως είχαν μολυνθεί από 2,3,7,8-τετραχλωροδιβενζο-π-διοξίνη (TCDD) από τις πιο τοξικές και ογκογόνες ανθρωπογενείς χημικές ουσίες. Όλοι οι βετεράνοι της εποχής του πολέμου του Βιετνάμ ταξινομήθηκαν είτε ως εκτεθειμένοι (n = 6214) είτε ως μη εκτεθειμένοι (n = 6930) στο Agent Orange. Τα άτομα που εκτέθηκαν στο Agent Orange είχαν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του προστάτη, ανέπτυξαν τη νόσο σε μικρότερη ηλικία και είχαν μια πιο επιθετική παραλλαγή από τους μη εκτεθειμένους.⁶⁶ Η έκθεση στο Agent Orange συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο θανάτου σε άνδρες που λάμβαναν θεραπεία στέρησης ανδρογόνων για προχωρημένο καρκίνο του προστάτη και δεν φαινόταν να σχετίζεται με χειρότερα ογκολογικά αποτελέσματα.⁶⁷

2.6 Άλλοι παράγοντες

Σεξουαλική Δραστηριότητα

Η σεξουαλική δραστηριότητα μπορεί να επηρεάσει την παθογένεια του καρκίνου του προστάτη με διάφορους τρόπους, συμπεριλαμβανομένων του κινδύνου σεξουαλικά μεταδιδόμενων λοιμώξεων και της πιθανής επίδρασης των κατακρατούμενων καρκινογόνων ουσιών εντός των προστατικών κυττάρων. Η σεξουαλική δραστηριότητα και οι σεξουαλικά μεταδιδόμενες λοιμώξεις είναι μεταξύ των παραγόντων που βρίσκονται υπό εξέταση, με αμφιλεγόμενα ευρήματα μέχρι σήμερα. Οι πολλαπλοί σεξουαλικοί σύντροφοι κατά τη διάρκεια της ζωής του ατόμου ή η έναρξη της σεξουαλικής δραστηριότητας νωρίς στη ζωή αυξάνουν τον κίνδυνο καρκίνου του προστάτη. Η συχνή εκσπερμάτιση μπορεί να μειώσει τον συνολικό κίνδυνο καρκίνου του προστάτη, αλλά η μείωση της συχνότητας εκσπερμάτισης δεν σχετίζεται με αντίστοιχη αύξηση της συχνότητας εμφάνισης προχωρημένης νόσου.⁶⁸

Λοιμώξεις

Οι λοιμώξεις μπορεί να σχετίζονται με τη συχνότητα εμφάνισης και την ανάπτυξη καρκίνου του προστάτη. Η χρόνια φλεγμονή είναι πλέον γνωστό ότι συμβάλλει σε διάφορες μορφές καρκίνου του ανθρώπου, με περίπου το 20% των καρκίνων ενηλίκων να αποδίδονται σε χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις που προκαλούνται από μολυσματικούς παράγοντες, χρόνιες μη μολυσματικές φλεγμονώδεις ασθένειες ή/και άλλους περιβαλλοντικούς παράγοντες. Η χρόνια φλεγμονή θεωρείται πλέον ως «χαρακτηριστικό ενεργοποίησης» του ανθρώπινου καρκίνου. Ένας τέτοιος πιθανός περιβαλλοντικός παράγοντας είναι η ανάπτυξη χρόνιας φλεγμονής στον προστάτη λόγω μιας σειράς πιθανών αιτιών, συμπεριλαμβανομένων λοιμώξεων, διαιτητικών παραγόντων, ορμονικών αλλαγών ή / και άλλων άγνωστων περιβαλλοντικών εκθέσεων. Το σύνδρομο χρόνιου πυελικού πόνου (Chronic Pelvic Pain Syndrome-CPPS) χωρίζεται στις ακόλουθες τέσσερις κατηγορίες, οι τρεις πρώτες από τις οποίες αφορούν άνδρες με συμπτώματα ασθένειας: (I) οξεία βακτηριακή προστατίτιδα II) χρόνια βακτηριακή προστατίτιδα (III) χρόνια προστατίτιδα / CPPS και (IV) ασυμπτωματική φλεγμονώδης προστατίτιδα.⁶⁹

Ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) έχει προταθεί επίσης ότι παίζει ρόλο στη συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του προστάτη και ότι μπορεί να υπάρχει μια πιθανή παθογενετική σχέση μεταξύ της λοίμωξης από HPV και του αυξημένου κινδύνου PC.^{70,71}

3. ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ

3.1 Σύστημα βαθμολόγησης κατά Gleason (Gleason Score – Grade Group)

Το κλασσικό κυψελιδικό αδενοκαρκίνωμα του προστάτου αποτελεί το 95-98% των προστατικών νεοπλασιών και ως εκ τούτου έχει ταυτιστεί με τον όρο 'καρκίνος προστάτη' (ΚΠ). Η μορφολογία του ΚΠ κυμαίνεται μεταξύ του σχηματισμού αδενικών σχηματισμών προσομοιαζόντων των καλοήθων προστατικών αδενίων και αδιαφοροποίητων νεοπλασμάτων, δυσκόλως ταυτοποιουμένων ως προερχόμενα από τον προστάτη. Η απώλεια της στοιβάδας των βασικών κυττάρων είναι χαρακτηριστικό εύρημα στον ΚΠ. Ο συγκερασμός αρχιτεκτονικών, πυρηνικών, κυτταροπλασματικών και αυλικών στοιχείων συντελεί στην διάγνωση του ΚΠ και στην διαφορική διάγνωσή του από καλοήθεις καταστάσεις. Η αύξηση του μεγέθους του πυρήνα και η παρουσία προεχόντων πυρηνίων αποτελούν συχνά ευρήματα. Η ενδοαυλική ανεύρεση κρυσταλλοειδών και ακυτταρικών ηωσινοφίλων ή βλεννώδων εκκρίσεων, η περινευριδιακή διήθηση και η βλεννώδης ινοπλασία του υποστρώματος είναι ενδεικτικά, όχι όμως παθογνωμονικά, στοιχεία κακοηθείας.⁷²⁻⁷⁴

Το αδενοκαρκίνωμα του προστάτη διαθέτει μοναδικό εύρος βιολογικής και ιστολογικής κακοηθείας. Ο ιστολογικός βαθμός κακοηθείας σχετίζεται με την βιολογική συμπεριφορά και είναι το κυριότερο μορφολογικό στοιχείο, το οποίο πρέπει να καθορίζει ο παθολογοανατόμος σε κάθε περίπτωση. Έχουν προταθεί πολλά συστήματα διαβαθμίσεως της ιστολογικής κακοηθείας, με απώτερο σκοπό πάντοτε την αξιόπιστη προγνωστική αξία. Τα περισσότερα βασίζονται στον βαθμό της αδενικής διαφοροποίησεως: στο ένα άκρο του φάσματος παρατηρείται μικρή απόκλιση από τις φυσιολογικές κυψελίδες και στο άλλο άκρο δεν αναγνωρίζεται αδενική μορφολογία. Η κυτταρική μορφολογία και η μιτωτική δραστηριότητα αναφέρονται επίσης στην μορφολογική αξιολόγηση της ιστολογικής κακοηθείας και συμπεριλαμβάνονται σε μερικές ταξινομήσεις. Επειδή η κυτταρική ατυπία συμβαδίζει με την αδενική αποδιαφοροποίηση, ένα σύστημα το οποίο αναφέρεται στον βαθμό της

διαφοροποιήσεως, θεωρείται αξιόπιστο για τον καθορισμό της ιστολογικής κακοήθειας στον ΚΠ.⁷⁵⁻⁷⁷

Το κατά Gleason σύστημα είναι το πλέον αποδεκτό σήμερα. Μια ομάδα επιστημόνων (Veterans Administration Cooperative Urological Research Group-VACURG) αξιολόγησε περισσότερους από 4.0000 ασθενείς 20 νοσοκομείων, κατά το χρονικό διάστημα 1960-1975, σε προοπτική κλινική μελέτη ελέγχου με τυχαία κατανομή και ανέπτυξε το κατά Gleason σύστημα διαβαθμίσεως ιστολογικής κακοήθειας στον ΚΠ. Τα ιστολογικά πρότυπα καταχωρήθηκαν με βάση την έκταση της αδενικής διαφοροποιήσεως και το πρότυπο αναπτύξεως του όγκου στο στρώμα. Η προσεκτική μελέτη και η παρακολούθηση του μεγάλου αριθμού των ασθενών της μελέτης, επέτρεψε την ανάπτυξη συστήματος εκτιμήσεως της ιστολογικής κακοήθειας, το οποίο στηρίχτηκε σε στατιστικά στοιχεία. Έτσι κατ' αρχάς αναφέρθηκαν εννέα ιστολογικά πρότυπα και πολύ αργότερα συγχωνεύτηκαν σε πέντε (Gleason Patterns – GP) με βάση την βιολογική συμπεριφορά της νόσου, εκφραζόμενης από την ειδική θνησιμότητα για τον καρκίνο: 1, 2, 3 (A, B, C), 4 (A, B) και 5 (A, B). Το σύστημα πρωτοδημοσιεύτηκε το 1966, τελειοποιήθηκε το 1974 και το 1977 και χρησιμοποιείται πλέον ευρέως και επιτυχώς με μικρές τροποποιήσεις. Η τελευταία ενημερωτική τροποποίηση έγινε το 2005 σε συνάντηση ειδικών, υπό την αιγίδα της ISUP βασίστηκε σε αλλαγές οι οποίες προέκυψαν από την πρόοδο στην διάγνωση και την πρόγνωση του καρκίνου του προστάτου. Σε πρόσφατη δημοσίευση ο Epstein αναφερόμενος στο 2017 ISUP consensus conference, υποστηρίζει τις τροποποιήσεις βάσει των αποτελεσμάτων μεταγενεστέρων μελετών. Τα επόμενα έτη μέχρι σήμερα έχουν γίνει αρκετές ανασκοπήσεις βασιζόμενες στις μελέτες του Epstein.⁷⁷⁻⁸¹

Η ομάδα VACURG παρατήρησε ότι 50% των μελετηθέντων όγκων είχαν περισσότερα του ενός GP, και ότι η βιολογική κακοήθεια σχετιζόταν στενότερα με το μέσο GP παρά με το χειρότερο. Συγκεκριμένα, ασθενείς με όγκους χαρακτηριζόμενους από δυο διαφορετικά GP, είχαν ειδική για τον καρκίνο θνησιμότητα, κυμαινόμενη μεταξύ εκείνης των ασθενών με όγκους με τα δυο GP. Τα ευρήματα αυτά οδήγησαν στην δημιουργία του Gleason Score (GS), το οποίο είναι το άθροισμα (χωρίς διαίρεση) των δυο G, του πρωτεύοντος (επικρατέστερου) και του δευτερεύοντος, και έχει τιμές 2-10. Επί παρουσίας ενός GP, αυτό διπλασιάζεται. Εάν το χαμηλότερο GP είναι <5%, δεν

υπολογίζεται στο GS. Τα τελευταία έτη έχουν απαλειφθεί το GP1 και το GP2, καθώς θεωρούνται βάσει ανοσοϊστοχημικών μελετών καλοήθεις αλλοιώσεις (αδένωση).^{76,77}

Επί παρουσίας περισσότερων των δυο GP, εφαρμόζονται αλγόριθμοι, οι οποίοι διαφέρουν στα διάφορα παθολογοανατομικά υλικά. Στην *βιοψία διαβελόνης καθώς και στην διουρηθρική και υπερηβική προστατεκτομή*, το πρωτεύον GG είναι το επικρατέστερο και το δευτερεύον το υψηλότερο, ανεξαρτήτου ποσότητας. Αντιθέτως χαμηλότερα GP, εκφραζόμενα σε ποσοστό <5% δεν αναφέρονται. Διαφορετικά GS σε χωριστά αποσταλέντα δείγματα (συνήθως από τους δυο λοβούς), αναφέρονται καθώς η πρόγνωση καθορίζεται από το υψηλότερο. Στην *ριζική προστατεκτομή (ΡΠ)*, το πρωτεύον GP είναι το επικρατέστερο και το δευτερεύον το αμέσως συχνότερο. Εάν υπάρχει υψηλότερο GP σε μικρότερο ποσοστό από το πρωτεύον και το δευτερεύον GP, αυτό αναφέρεται ως τριτεύον GP. Και επί παρουσίας δυο GP, εκ των οποίων το υψηλότερο είναι <5%, αυτό αναφέρεται ως τριτεύον GP και το GS υπολογίζεται από τον διπλασιασμό του πρωτεύοντος GP. Ορισμένοι ειδικοί περιορίζουν την αναφορά σε τριτεύον GP, μόνο όταν αυτό καταλαμβάνει <5% του νεοπλάσματος ενώ το συμπεριλαμβάνουν στο GS ως δευτερεύον GP, επί παρουσίας του >5%. Σε πολυεστιακό προστατικό καρκίνωμα, αποδίδεται ξεχωριστό GS σε κάθε εμφανή νεοπλασματική εστία και η πρόγνωση καθορίζεται από το υψηλότερο. Επί προηγηθείσης εισαγωγικής θεραπείας με ανδρογονικό αποκλεισμό, κατά κανόνα δεν εφαρμόζεται GS.^{79,80}

Η συμφωνία του GS σε ΚΠ σε βιοπτικό υλικό με αυτό της ριζικής προστατεκτομής, κυμαίνεται από 41% σε καρκινώματα GS 2-4 και 8-10, έως 88% σε καρκινώματα GS 5-7. Εκτιμάται ότι στην βιοψία, το GS υποεκτιμάται στο 33-45% και υπερεκτιμάται στο 4-32% των περιπτώσεων ΚΠ. Παρατηρείται μικρότερη αξιοπιστία σε ΚΠ μικρής εκτάσεως, αλλά καλή συσχέτιση και σε μικρές βιοψίες. Συχνό λάθος στις βιοψίες, αποτελεί η αξιολόγηση του GS καρκινωμάτων με αδενικούς σχηματισμούς ως 2-4 αντί 6.⁷⁶⁻⁸⁰

Το GS ΚΠ στην βιοψία, αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για το παθολογοανατομικό στάδιο και την υποτροπή μετά την ΡΠ ή/και την ΑΘ,

και για την ανταπόκριση στην ορμονοθεραπεία. Αποτελεί ισχυρό προγνωστικό δείκτη σε συνδυασμό με το μέγεθος, και σχετίζεται με κάθε μεταβλητή έχουσα σχέση με την βιολογική συμπεριφορά του όγκου. Είναι επίσης η ισχυρότερη σχετιζόμενη παράμετρος με την συνολική και ειδική για τον καρκίνο θνησιμότητα. Η 15-ετής, ειδική για τον καρκίνο θνησιμότητα για άνδρες με ΚΠ GS 2-4, 5, 6, 7, και 8-10 ανέρχεται, σε 4-7%, 6-11%, 18-30%, 42-70% και 60-87%, αντιστοίχως και εξαρτάται από την ηλικία.⁷⁶⁻⁸⁰

Σε ασθενείς με ΚΠ από πρακτικής απόψεως το GS δεν καθορίζει, αλλά απλώς μπορεί να επηρεάσει τις θεραπευτικές αποφάσεις. Χαρακτηριστικά, ασθενείς με κλινικώς εντοπισμένο καρκίνο και $GS \geq 8$ στην βιοψία, χρήζουν ενδεδειγμένου προεγχειρητικού ελέγχου, καθώς η ανεύρεση λεμφαδενικών μεταστάσεων αποκλείει την ΡΠ. Έχει παρατηρηθεί ότι στις μεταστάσεις, ο ΚΠ διατηρεί το GS της πρωτοπαθούς βλάβης και ότι οι περισσότερες μεταστατικές εστίες αφορούν καρκινώματα μέσης διαφοροποίησης. Η εξέλιξη δηλαδή του κλινικού σταδίου δεν συνοδεύεται από εξέλιξη του ιστολογικού βαθμού κακοήθειας. Το GS είναι και στο παρασκεύασμα της ΡΠ ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας. Το ποσοστό του χαμηλής διαφοροποίησης καρκινώματος (GG4 και GG5) πρέπει να αναφέρεται όπως και στην βιοψία, καθώς έχει δική του ξεχωριστή προγνωστική αξία και σύμφωνα με διάφορες μελέτες αποτελεί τον ισχυρότερο προγνωστικό δείκτη εξέλιξης της νόσου και ειδικής επιβίωσης του ασθενούς από τον καρκίνο. Τα ευρήματα αυτά εν μέρει έρχονται σε αντίθεση με την βασική αρχή του Gleason, ότι το ΚΠ συμπεριφέρεται συμφώνως με τον μέσο ιστολογικό βαθμό κακοήθειάς του. Το τριτεύον GG5 σε GS7 (ανεξαρτήτως αν το πρωτεύον GG είναι 3 ή 4) σε ΡΠ, είναι ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας και πρέπει να αναφέρεται.⁷⁶⁻⁸⁰

Η πυρηνική ατυπία σχετίζεται άμεσα με το GS. Ο μιτωτικός δείκτης είναι χαμηλός στον ΚΠ και αυξημένη μιτωτική δραστηριότητα συνοδεύει συνήθως μόνον αμετάπλαστα καρκινώματα.

Η Διεθνής Κοινότητα Ουροπαθολογοανατόμων (International Society of Urological Pathologists – ISUP) με εισηγητή τον J Epstein πρότεινε ένα νέο 5βάθμιο σύστημα grading του προστατικού καρκίνου βασισμένο στο Gleason Score. Το σύστημα αυτό ονομάστηκε Grade Group και βασίστηκε σε μια

μελέτη καρκίνου προστάτου που περιελάμβανε >20.000 ασθενείς με ριζική προστατεκτομή και >5000 ασθενείς με ακτινοθεραπεία. Παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά όσον αφορά στην βιοχημική υποτροπή μεταξύ των ασθενών με Gleason Score 7 και πρωτεύον pattern 3 και των ασθενών με Gleason Score 7 και πρωτεύον pattern 4 καθώς και μεταξύ ασθενών με Gleason Score 8 και των ασθενών με Gleason Score 9. Βάσει αυτών των αποτελεσμάτων το Grade Group περιέλαβε τις εξής ομάδες: Grade Group 1, Grade Group 2, Grade Group 3, Grade Group 4 και Grade Group 5 με την ακόλουθη αντιστοίχιση με το Gleason Score.

Gleason score 6 (3+3)	Grade Group 1
Gleason score 7 (3+4)	Grade Group 2
Gleason score 7 (4+3)	Grade Group 3
Gleason score 8 (4+4)	
(3+5)	
(5+3)	Grade Group 4
Gleason score 9-10	Grade Group 5

Το σύστημα αυτό ψηφίστηκε από την ISUP το 2014 (consensus 90%) και ενσωματώθηκε στην WHO το 2016 και ακολούθως το 2022.⁷⁷⁻⁸⁰

3.2 Προστατική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (PIN)

Πρώτος ο McNeal περιέγραψε την PIN ως μια οντότητα την δεκαετία του '60. Στη δεκαετία του '80, χαρακτηρίστηκε ακριβέστερα, αποκαλούμενη ενδοπορική δυσπλασία και υποκατηγοριοποιήθηκε σε τρεις βαθμούς. Το 1987, οι Bostwick και Brawer πρότειναν τον όρο PIN, ο οποίος αναφέρεται στο προδιηθητικό άκρο μιας μορφολογικής αλληλουχίας άτυπων κυτταρικών αλλαγών μέσα σε προστατικούς πόρους και κυψελίδες. Το 1989 συστήθηκε η συγχώνευση των δυο βαθμών PIN σε δύο: χαμηλόβαθμη PIN (low grade PIN - PIN1) και υψηλόβαθμη PIN (high grade PIN - PIN2 και PIN3). Η PIN αποτελείται από προστατικά αδένια (κυψελίδες ή πόρους) με αρχιτεκτονική καλοήθους αλλοιώσεως, επενδύομενα από εκκριτικά κύτταρα με φάσμα κυτταρικής ατυπίας, κυμαινόμενο από λεπτές αλλαγές έως και αλλαγές όμοιες καρκινικών κυττάρων). Ακέραια ή διασπασμένη στοιβάδα βασικών κυττάρων-

βασική μεμβράνη περιβάλλει πάντοτε αυτή την αλλοίωση. Η διάκριση μεταξύ χαμηλόβαθμης και υψηλόβαθμης PIN βασίζεται σε κυτταρολογικά χαρακτηριστικά και κυρίως στην παρουσία εμφανών πυρηνίων στην υψηλόβαθμη PIN. Η HG PIN συχνά συνοδεύεται από διαταραχή της ενδοπορικής αρχιτεκτονικής. Το 'φαινόμενο ωριμάνσεως' στην υψηλόβαθμη PIN αναφέρεται σε καλοηθέστερη κυτταρολογική εικόνα των πυρήνων προς το κέντρο της αλλοιώσεως. Αυξανόμενης της επιθηλιακής υπερπλασίας, εμφανίζονται περιπλοκότερα αρχιτεκτονικά πρότυπα, όπως γέφυρες και ηθμοειδείς σχηματισμοί. Η διάγνωση της HG PIN μπορεί να βασίζεται σε εξεσημασμένη πολυμορφία, εμφανή μεγέθυνση των πυρήνων και υπερχρωμασία. Αναγνωρίζονται διάφορα πρότυπα αναπτύξεως PIN: επίπεδο, θησανωτό, μικροθηλώδες και ηθμοειδές. Το θησανωτό πρότυπο είναι το συχνότερο, παρόν στο 97% των περιπτώσεων, παρά ότι οι περισσότερες περιπτώσεις έχουν πολλαπλά πρότυπα. Σπάνιοι υπότυποι της HG PIN περιλαμβάνουν PIN με στοιχεία σφραγιστήρος δακτυλίου, μικροκυτταρικού τύπου νευροενδοκρινή PIN, PIN με βλεννώδη στοιχεία, αφρώδη PIN, και PIN με ανεστραμμένους πυρήνες.⁸²⁻⁸⁴

Η PIN συσχετίζεται με τον προστατικό καρκίνωμα σε επίπεδο μορφομετρικών, γενετικών και μοριακών χαρακτηριστικών.⁸²⁻⁸⁴

3.3 Σταδιοποίηση

Η σταδιοποίηση είναι απαραίτητη για την επιλογή των ασθενών για πρώιμη συστηματική παρέμβαση, την ανταπόκριση τους στην θεραπεία, την πρόβλεψη της πορείας της νόσου και την πρόβλεψη της επιβίωσης του ασθενούς. Το σύστημα που σήμερα επικρατεί διεθνώς είναι το σύστημα Tumor Node Metastasis – TNM. Το κλινικό TNM περιλαμβάνει και το τελευταίο παθολογοανατομικό TNM του 2017.⁸⁰⁻⁸¹

- Το «T» (Tumor) μπορεί να είναι 1 μέχρι 4 όπου το ένα είναι ένας μικροσκοπικός (περιορισμένος στον προστάτη) καρκίνος και το 4 είναι εκείνος που εκτείνεται σε γειτονικούς του προστάτη ιστούς.
- Το «N» (Node) που σημαίνει λεμφαδένας. Μπορεί να είναι μηδέν (N0) όταν δεν υπάρχουν μεταστάσεις σε λεμφαδένες μέχρι N3 που υποδηλώνει ευμεγέθεις μεταστάσεις σε λεμφαδένες.

- Το «M» (Metastasis) καταγράφεται από M0, χωρίς μεταστάσεις μέχρι M1 που σημαίνει μεταστάσεις σε απομακρυσμένους λεμφαδένες (M1a), στα οστά (M1b), σε άλλα απομακρυσμένα όργανα όπως πχ στο συκώτι, κλπ. (M1c).

Στάδιο T1

Στο πρώιμο στάδιο ο καρκίνος είναι τόσο μικρός που δεν μπορεί να ανιχνευτεί με την δακτυλική εξέταση από το ορθό, αλλά βρίσκεται μόνο με την διορθική βιοψία που εκτελείται λόγω του αυξημένου PSA, είτε ανευρίσκεται τυχαία στην παθολογοανατομική εξέταση που διενεργείται μετά από διουρηθρική προστατεκτομή.

Στάδιο T2

Ο καρκίνος του προστάτη είναι ψηλαφητός κατά την δακτυλική εξέταση, αλλά είναι ακόμη περιορισμένος μέσα στον προστάτη και δεν έχει διασπάσει την κάψα του.

Στάδιο T3 (a,b)

Ο καρκίνος επεκτείνεται έξω από τον προστάτη και μπορεί να έχει διηθήσει τις σπερματοδόχες κύστεις.

Στάδιο T4

Ο καρκίνος του προστάτη έχει επεκταθεί σε γειτονικά όργανα όπως π.χ. ορθό, ουροδόχο κύστη και μύες της πυέλου.⁸¹

4. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

4.1 Προσυμπτωματικός Έλεγχος

4.1.1 Δακτυλική Εξέταση, Ειδικό Προστατικό Αντιγόνο

Τις τελευταίες δεκαετίες έχουν σημειωθεί πολύ σημαντικά βήματα στη θεραπεία του καρκίνου και ανάμεσα σε αυτά είναι: η απεικόνιση, η ακτινοβολία, η χημειοθεραπεία, η ριζική χειρουργική εκτομή και τα προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου.⁸⁵⁻⁸⁸

Ο καρκίνος του προστάτη είναι ο πιο συχνός καρκίνος στους άνδρες στο Ηνωμένο Βασίλειο. Οι κατευθυντήριες γραμμές του National Institute for Health and Care Excellence (NICE) για την αναγνώριση του ύποπτου καρκίνου, συνιστούν τη διενέργεια ψηφιακής ορθικής εξέτασης σε ασθενείς με συμπτώματα από το ουροποιητικό σύστημα και την επείγουσα παραπομπή για περαιτέρω διερεύνηση εάν ο προστάτης φαίνεται κακοήθης. Το καρκίνωμα του προστάτη αντιπροσωπεύει το 10% όλων των μη δερματικών κακοηθειών στους άνδρες, που εμφανίζεται στο 10% των ατόμων άνω των 60 ετών. Το 60 έως 70% των περιπτώσεων εμφανίζει τοπική επέκταση ή διακριτές μεταστάσεις. Ως εκ τούτου, η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία είναι επιτακτική ανάγκη και διευκολύνονται καλύτερα με τη λήψη βιοψίας νωρίς στην πορεία των ύποπτων ανωμαλιών του προστάτη.⁸⁹

Οποιαδήποτε μορφή προσυμπτωματικού ελέγχου στοχεύει στη μείωση της συνολικής θνησιμότητας και στη βελτίωση της μελλοντικής ποιότητας ζωής ενός ατόμου. Ο προσυμπτωματικός έλεγχος για τον καρκίνο του προστάτη αποτελεί το επίκεντρο της συζήτησης μεταξύ της ευρύτερης επιστημονικής κοινότητας. Καθώς ο καρκίνος του προστάτη συμβάλλει σε σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα, ο προσυμπτωματικός έλεγχος μέσω της ψηφιακής ορθικής εξέτασης (DRE), της εξέτασης ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA) ή και των δύο έχει γίνει ο βασικός άξονας της κλινικής πρακτικής. Τα πιο επιτυχημένα προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου του καρκίνου οδηγούν στον εντοπισμό πρόδρομων βλαβών. Πολύ χαρακτηριστικά παραδείγματα είναι ο εντοπισμός της ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας τραχήλου (Cervical Intraepithelial Neoplasia - CIN) με

προσυμπτωματικό έλεγχο καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και ο εντοπισμός των πολύποδων παχέος εντέρου με προσυμπτωματικό έλεγχο καρκίνου του παχέος εντέρου. Η έγκαιρη έναρξη της θεραπείας της πρόδρομης βλάβης στις παραπάνω περιπτώσεις οδηγεί σε μείωση της επίπτωσης διηθητικού καρκίνου με την πάροδο του χρόνου.⁹⁰

Όσον αφορά στον καρκίνο του προστάτη, η εμφάνιση του ειδικού προστατικού αντιγόνου (Prostate-Specific Antigen - PSA) βοήθησε στην έγκαιρη ανίχνευση του καρκίνου προστάτη και στην έγκαιρη θεραπεία. Το PSA είναι μια γλυκοπρωτεΐνη και εκφράζεται τόσο από τον φυσιολογικό όσο και από τον νεοπλασματικό ιστό του προστάτη. Η απόλυτη τιμή του PSA ορού είναι χρήσιμη για τον προσδιορισμό της έκτασης του καρκίνου του προστάτη και την αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη.⁹¹

Στη διεθνή βιβλιογραφία παρουσιάζονται μεταanalύσεις και πρωτότυπες μελέτες που έχουν διερευνήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της εξέτασης του ειδικού προστατικού αντιγόνου όσον αφορά τον έλεγχο ενός ατόμου για καρκίνο του προστάτη. Ο προσυμπτωματικός έλεγχος για καρκίνο του προστάτη οδηγεί σε μια μικρή μείωση της θνησιμότητας λόγω της νόσου σε διάστημα 10 ετών, αλλά δεν επηρεάζει τη συνολική θνησιμότητα. Οι κλινικοί ιατροί που εξετάζουν τον προσυμπτωματικό έλεγχο με βάση το PSA σε συνεργασία με τους ασθενείς πρέπει να σταθμίσουν αυτά τα οφέλη έναντι των πιθανών βραχυπρόθεσμων και μακροπρόθεσμων βλαβών του προσυμπτωματικού ελέγχου, συμπεριλαμβανομένων των επιπλοκών από τις βιοψίες και την επακόλουθη θεραπεία, καθώς και τον κίνδυνο υπερδιάγνωσης και υπερθεραπείας.⁹²

Επιπλέον, υπάρχει η δυνατότητα ελέγχου της παρουσίας δύο μοριακών «πατρών» που προσδιορίζουν την παρουσία καρκινικών κυττάρων του προστάτη στον μυελό και στο αίμα. Ο ένας είναι το PSA ο άλλος το PSNA. Πρόκειται για το ειδικό προστατικό αντιγόνο και το ειδικό προστατικό αντιγόνο μεμβράνης. Το ειδικό για τον προστάτη αντιγόνο χρησιμοποιείται ως διαγνωστικός δείκτης για τον καρκίνο του προστάτη. Παράγεται από εκκριτικά επιθηλιακά κύτταρα στον προστάτη και είναι μια ρυθμιζόμενη από ανδρογόνο πρωτεάση σερίνης που εκφράζεται τόσο σε καλοήγη όσο και σε κακοήγη

προστατικό ιστό. Το PSA είναι ένας από τους παλαιότερους προστατικούς δείκτες που χρησιμοποιείται στην ανοσοϊστοχημεία (IHC) για να επιβεβαιώσει ότι ένα μεταστατικό καρκίνωμα είναι προστατικής προέλευσης. Έχει αποδειχθεί ευρέως ότι το PSA έχει υψηλή ειδικότητα για το PCa, αλλά ότι η έκφρασή του τείνει επίσης να μειώνεται με την εξέλιξη του καρκίνου. Η έκφραση του PSA μπορεί να απουσιάζει σε περίπου 5% των ασθενών με υψηλού βαθμού PCa και απομακρυσμένες μεταστάσεις, καθώς και σε περίπου 10% των λεμφαδένων μεταστάσεων.⁹³

Υπάρχει, όμως, η ανησυχία στην επιστημονική κοινότητα για πιθανή συνεχιζόμενη υπερθεραπεία καρκίνων χαμηλού κινδύνου, υπερδιάγνωση, επιπλοκές από «περιττές βιοψίες», το υποτιθέμενο «περιορισμένο» πραγματικό όφελος επιβίωσης από την έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία και την πραγματική αξία της οριστικής θεραπείας που προορίζεται να θεραπεύσει. Για το λόγο αυτό, οι συστάσεις για τη δοκιμή PSA που δίνονται αφορούν άνδρες ηλικίας από 45 έως 50 ετών και να συνεχίζονται μέχρι την ηλικία των 70 έως 75 ετών μετά από συζήτηση σχετικά με τα οφέλη και τους πιθανούς κινδύνους αλλά και πώς θα διαμορφωθεί η διαδικασία λήψης απόφασης για τη θεραπεία. Μέχρι σήμερα, ο προσυμπτωματικός έλεγχος PSA έχει βοηθήσει στην ανίχνευση του PCa σε εκατομμύρια άνδρες σε όλο τον κόσμο.⁹⁴

Την τελευταία δεκαετία, αναπτύχθηκαν νέα εργαλεία προσυμπτωματικού ελέγχου που καθιστούν τον κλασικό έλεγχο που βασίζεται μόνο σε PSA μια ξεπερασμένη στρατηγική. Εφαρμόζονται συνδυαστικά με τον έλεγχο PSA, της λήψης ιστορικού και τη χρήση προηγμένων τεχνικών ανίχνευσης είναι η μαγνητική τομογραφία και η στοχευμένη βιοψία μπορεί να μειώσει την υπερδιάγνωση. Επιπλέον, νέοι βιοδείκτες καθίστανται διαθέσιμοι και θα επιτρέψουν περαιτέρω βελτιώσεις στη διαστρωμάτωση κινδύνου.⁹⁵

Η επιλογή της κατάλληλης ηλικίας για την εφαρμογή ενός προγράμματος προσυμπτωματικού ελέγχου (για παράδειγμα προσυμπτωματικός έλεγχος σε ηλικίες 55-59 ετών), μαζί με την ενεργή παρακολούθηση των ανδρών με όγκους χαμηλού κινδύνου μπορεί να εξοικονομήσει πόρους στο σύστημα υγείας της κάθε χώρας ενώ αντίθετα, αν επιλεγούν λάθος ηλικίες υπάρχει σημαντική οικονομική επιβάρυνση για το σύστημα υγείας.⁹⁶

4.2 Διορθικό Υπερηχογράφημα

Η έγκαιρη ανίχνευση του καρκίνου του προστάτη είναι ζωτικής σημασίας, καθώς το ποσοστό 5ετούς επιβίωσης μειώνεται από σχεδόν 100% για ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με τοπικό ή περιφερειακό καρκίνο του προστάτη σε 30% για ασθενείς των οποίων ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί σε άλλα όργανα. Διάφοροι βιοδείκτες, με το ειδικό προστατικό αντιγόνο (PSA) να είναι το πιο κοινό, μπορούν να βοηθήσουν στον έλεγχο και τη διάγνωση ασθενών με καρκίνο του προστάτη, αλλά οι βιοψίες προστάτη εξακολουθούν να απαιτούνται για την οριστική διάγνωση του καρκίνου. Υπάρχουν διάφορες τεχνικές για την λήψη των δειγμάτων βιοψίας με την κάθε τεχνική να παρουσιάζει μειονεκτήματα και πλεονεκτήματα. Το βασικό πλεονέκτημα είναι ότι δεν καταστρέφονται οι γύρω δομές. Η πιο κοινή και μακροχρόνια τεχνική καθοδηγούμενης βιοψίας είναι η διορθική-υπερηχογραφική κατευθυνόμενη βιοψία (TRUS- transrectal ultrasound).⁹⁷ Το διορθικό υπερηχογράφημα και η κατευθυνόμενη με υπερήχους βιοψία προστάτη είναι το τρέχον εργαλείο για την ανίχνευση του καρκίνου του προστάτη. Πρόκειται για μια μη επεμβατική εξέταση που γίνεται με ειδικό μηχάνημα υπερήχων, στο οποίο έχει προσαρμοστεί ειδική κεφαλή που επιτρέπει την απεικόνιση του προστάτη.⁹⁸

Οι ενισχυμένες μέθοδοι υπερήχων (EUM), συμπεριλαμβανομένου του έγχρωμου και power Doppler, της ενίσχυσης αντίθεσης, της απεικόνισης αρμονικής και αναπλήρωσης φλας και της ελαστογραφίας έχουν δείξει βελτιωμένη ανίχνευση καρκίνου του προστάτη.⁹⁹

Η πρώτη φορά που έγινε χρήση του διουρηθρικού υπερηχογραφήματος για την εκτίμηση του προστάτη ήταν το 1963 από τους Takahashi και Ouchi, με αρκετά μειονεκτήματα, καθώς η τεχνολογία των υπερήχων βρισκόταν ακόμη σε πρώιμο στάδιο. Με την πάροδο των ετών και την εξέλιξη της τεχνολογίας, το διουρηθρικό υπερηχογράφημα κατέλαβε κυρίαρχη θέση στην διερεύνηση της προστατικής παθολογίας. Στα μέσα της δεκαετίας του 1980 η εισαγωγή της κεφαλής των 7 MHz καθιέρωσε τον υπέρηχο στην κατηγορία με τα πιο σημαντικά εργαλεία των ουρολόγων. Ωστόσο, παρά τις τεχνολογικές προόδους στους ανιχνευτές ευρείας ζώνης υψηλής συχνότητας, ο υπέρηχος σε κλίμακα του γκρι έχει ακρίβεια μόνο 50-60% με θετική προγνωστική αξία τόσο χαμηλή όσο 6% για την ανίχνευση του

καρκίνου του προστάτη. Η ακρίβειά του για τοπική σταδιοποίηση είναι επίσης σχετικά χαμηλή.^{100,101}

Τις τελευταίες τρεις δεκαετίες, η βιοψία του προστάτη με καθοδήγηση με υπερήχους θεωρείται η τεχνική εκλογής καθώς είναι μια καλά ανεκτή από τον ασθενή και γρήγορη διαδικασία που μπορεί να διεξαχθεί υπό τοπική αναισθησία στο εξωτερικό ιατρείο. Ωστόσο, σχετίζεται με μια σχετικά χαμηλή ειδικότητα περίπου 30% και ενέχει κίνδυνο 5% ουροσηψίας.¹⁰²

4.3 Πολυπαραμετρική Μαγνητική Τομογραφία

Η επιτυχής διαχείριση του καρκίνου του προστάτη απαιτεί έγκαιρη ανίχνευση, κατάλληλη εκτίμηση κινδύνου και βέλτιστη θεραπεία. Η απεικόνιση έχει γίνει πιο σημαντική στη διάγνωση, την τοπική σταδιοποίηση και την παρακολούθηση της θεραπείας του καρκίνου του προστάτη και οι πρόσφατες εξελίξεις στις τεχνολογίες απεικόνισης, ιδιαίτερα η μαγνητική τομογραφία (MRI) και η PET/CT, μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντικές βελτιώσεις στην ανίχνευση και σταδιοποίηση της βλάβης. Η απεικόνιση είναι ένα ισχυρό εργαλείο επειδή οι περισσότερες τεχνικές απεικόνισης είναι μη ή ελάχιστα επεμβατικές και μπορούν να παρέχουν δυναμικά δεδομένα σε πραγματικό χρόνο και επαναλαμβανόμενες παρατηρήσεις. Ο ρόλος της μαγνητικής τομογραφίας (MRI) στη διαχείριση του καρκίνου του προστάτη έχει αυξηθεί με την πρόοδο της τεχνολογίας. Παίζει πολύ σημαντικό ρόλο, όχι μόνο στη σταδιοποίηση αλλά και στη διάγνωση. Επιπλέον, παίζει ρόλο στην ενεργητική επιτήρηση, στο σχεδιασμό της θεραπείας, στην αξιολόγηση της βιοχημικής υποτροπής και της μετάστασης.¹⁰³

Η απεικόνιση του προστάτη επηρεάζεται από την ισχύ του μαγνήτη η οποία είναι συνήθως 1,5 tesla (T). Όμως, διατίθενται και μηχανήματα μαγνητικής τομογραφίας 3.0 T και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για απεικόνιση καρκίνου του προστάτη. Η κλινική αποτελεσματικότητα αυτών των δύο σαρωτών μαγνητικής τομογραφίας συγκρίθηκε στη διάγνωση της νόσου και στη βελτίωση της διαχείρισης της νόσου.¹⁰⁴

Η μαγνητική τομογραφία ξεκίνησε να χρησιμοποιείται για την τοπική σταδιοποίηση επιβεβαιωμένων καρκίνων του προστάτη και για την εκτίμηση τυχόν εξωκαψικής επέκτασης της νόσου, δηλαδή επέκτασης του καρκίνου

πέραν των ορίων του προστάτη, εύρημα που προφανώς σχετίζεται με φτωχότερη πρόγνωση. Επιπλέον, η μαγνητική τομογραφία χρησιμοποιείται για την τακτική παρακολούθηση ασθενών που έχουν διαγνωσθεί με χαμηλής κακοήθειας, αργά εξελισσόμενο καρκίνο που περιορίζεται εντός των ορίων του προστάτη (active surveillance), καθώς και για την παρακολούθηση-επανελέγχο ασθενών που υποβλήθηκαν σε ριζική προστατεκτομή (ολική αφαίρεση δηλαδή του προστάτη λόγω καρκίνου), αλλά παρουσιάζουν εκ νέου αύξηση των τιμών του PSA.¹⁰³

Το πρωτόκολλο που εφαρμόζεται σήμερα, αναφέρεται ως πολυπαραμετρική μαγνητική τομογραφία του προστάτη (multiparametric MRI-mpMRI), που περιλαμβάνει λεπτές τομές σε τρία επίπεδα σε ακολουθία T2 βαρύτητας υψηλής ευκρίνειας, εγκάρσιες τομές με την τεχνική της μοριακής διάχυσης (diffusion-weighted imaging/DWI) και δυναμικό έλεγχο του προστάτη μετά την ενδοφλέβια χορήγηση παραμαγνητικής-σκιαγραφικής ουσίας (dynamic contrast-enhanced MRI), όπου μελετάται το πρότυπο σκιαγραφικής ενίσχυσης των ύποπτων βλαβών που εντοπίζονται. Η αξιολόγηση των αλλοιώσεων του προστάτη γίνεται κατά PI-RADS (Prostate Imaging-Reporting and Data System), με βαθμονόμηση από το 1 έως και το 5. Οι βλάβες που χαρακτηρίζονται κατά PI-RADS 1 και 2 έχουν πολύ μικρή και μικρή πιθανότητα αντίστοιχα να σχετίζονται με κλινικά σημαντικό καρκίνο του προστάτη, ενώ οι βλάβες που χαρακτηρίζονται 4 και 5 έχουν μεγάλη και πολύ μεγάλη πιθανότητα αντίστοιχα να σχετίζονται με κλινικά σημαντικό προστατικό καρκίνο. Οι βλάβες που αξιολογούνται ως 3 κατά PI-RADS θεωρούνται ενδιάμεσης υποψίας για κλινικά σημαντικό καρκίνο του προστάτη και η θεραπευτική τους προσέγγιση ποικίλλει. Σημαντική εξέλιξη τα τελευταία χρόνια αποτελεί η τεχνική της βιοψίας του προστάτη με την υβριδική απεικόνιση (fusion imaging), που συνδυάζει μέσω ειδικού συστήματος GPS τις υπερηχογραφικές εικόνες με τις αντικειμενικές και ακριβέστερες εικόνες της μαγνητικής τομογραφίας. Συνιστάται η χρήση πολυπαραμετρικής μαγνητικής τομογραφίας για την αποφυγή περιπτώσεων βιοψιών. Όταν εκτελείται βιοψία, πρέπει να προσφέρεται ένας συνδυασμός στοχευμένων και συστηματικών βιοψιών.¹⁰⁵

4.4 Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων και αξονική

τομογραφία

Το σπινθηρογράφημα οστών (bone scan) χρησιμοποιείται συνήθως για τον εντοπισμό οστικών μεταστάσεων, ενώ το (Positron Emission Tomography and Computed Tomography – PET-CT) μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση, σταδιοποίηση ή επανασταδιοποίηση ασθενών με καρκίνο του προστάτη, καθώς και για τον εντοπισμό ύποπτων εστιών υποτροπής της νόσου σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία και παρουσιάζουν εκ νέου αυξημένες τιμές PSA. Οι αξονικές τομογραφίες έχουν πολλούς περιορισμούς στην εξέταση ασθενών για υποτροπή. Είναι φτωχά για την ανίχνευση μεταστάσεων ή υποτροπών του καρκίνου του προστάτη σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα PSA. Οι σαρώσεις PET λειτουργούν συνδυάζοντας έναν δείκτη ιστού με ένα ραδιενεργό ισότοπο που εκπέμπει ποζιτρόνια. Ο ραδιοσυνδετήρας χορηγείται στον ασθενή και ο δείκτης ιστών συνδέεται με την κακοήθεια-στόχο. Το ραδιοϊσότοπο απελευθερώνει ποζιτρόνια που μπορούν να αναγνωριστούν με απεικόνιση πυρηνικής σάρωσης. Αυτή η εικόνα μπορεί να τοποθετηθεί σε αξονική τομογραφία ή μαγνητική τομογραφία για να καταδείξει με σαφήνεια την ακριβή ανατομική θέση οποιουδήποτε ιστού στόχου που εκπέμπει ποζιτρονίων, που θα αντιπροσώπευε μετάσταση ή κακοήγη υποτροπή. Σε σύγκριση με τις συμβατικές ακτινολογικές τεχνικές (CT και MRI), οι τομογραφίες εκπομπής ποζιτρονίων (PET) φαίνεται να είναι πολύ πιο ακριβείς, ιδιαίτερα εξειδικευμένες, και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση πολύ μικρών ποσοτήτων μεταστατικής ή υποτροπιάζουσας κακοήθους νόσου ακόμη και σε σχετικά χαμηλά επίπεδα PSA.¹⁰⁶

Οι σαρώσεις PSMA PET/MRI φαίνεται να είναι, διαγνωστικά τουλάχιστον, ισοδύναμες με την απεικόνιση PSMA PET/CT. Το ειδικό για τον προστάτη μονοκλωνικό αντίσωμα (PSMA) είναι μια γλυκοπρωτεΐνη κυτταρικής επιφάνειας υδρολάσης φυλλικού οξέος που έχει αποδειχθεί ότι συσχετίζεται με την παρουσία PCa. Η ακριβής σταδιοποίηση των ασθενών με PCa είναι σημαντική για τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων. Αν και δεν έχει υιοθετηθεί τακτικά, το PSMA PET/CT είναι μια νέα τεχνική σάρωσης ολόκληρου του σώματος που επιτρέπει την απεικόνιση του PCa με υψηλή αντίθεση με βελτιωμένη διαγνωστική απόδοση, κυρίως σε μεταστατική νόσο. Ενώ οι τρέχουσες ουρολογικές οδηγίες εξακολουθούν να τηρούν τις σαρώσεις οστών και την ολική αξονική τομογραφία σώματος, οι σύγχρονες

ουρολογικές συστάσεις υποστηρίζουν τη χρήση απεικόνισης PSMA από εντοπισμένο καρκίνο του προστάτη υψηλού κινδύνου έως μεταστατική νόσο ανθεκτική στον ευνουχισμό.^{106,107}

4.5 Βιοψία προστάτη

Η έγκαιρη και ακριβής ανίχνευση του καρκίνου του προστάτη είναι κρίσιμη για την κατάλληλη διαχείριση των ασθενών. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η βιοψία προστάτη είναι το αρχικό μέσο για τη διάγνωση. Οι διαπερινεϊκές βιοψίες υπό την καθοδήγηση των δακτύλων ήταν το πιο κοινό μέσο ανίχνευσης του καρκίνου του προστάτη έως ότου εισαχθούν οι διορθικές βιοψίες υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση. Το 1989, οι συστηματικές εξάντα βιοψίες υπό την καθοδήγηση του διορθικού υπερήχου έφεραν επανάσταση στην ικανότητα των επιστημόνων να ανιχνεύουν τον καρκίνο του προστάτη. Υπάρχουν πολλά συστηματικά πρωτόκολλα βιοψίας. Αρχικά, όταν αναπτύχθηκε η διορθική βιοψία προστάτη, χρησιμοποιούσε ένα μοτίβο εξάντας, με 3 πυρήνες που λαμβάνονται από κάθε πλευρά του προστάτη.^{108, 109}

Διορθική εκτεταμένη συστηματική βιοψία

Η συστηματική βιοψία με βελόνα καθοδηγούμενη από το διορθικό υπερηχογράφημα (TRUS) είναι η πιο αξιόπιστη μέθοδος, επί του παρόντος, για τη διασφάλιση της ακριβούς δειγματοληψίας προστατικού ιστού σε άνδρες που θεωρούνται υψηλού κινδύνου για καρκίνο του προστάτη με βάση τα ευρήματα DRE και PSA. Πολλά εναλλακτικά πρωτόκολλα βιοψίας έχουν εξεταστεί με μελέτες που υποδηλώνουν ότι η ευαισθησία μπορεί να αυξηθεί αυξάνοντας τον αριθμό των πυρήνων βιοψίας που λαμβάνονται. Περαιτέρω στοιχεία, συμπεριλαμβανομένης μιας μεγάλης συστηματικής ανασκόπησης, έχουν προτείνει ότι οι 10-12 πυρήνες φαίνεται να είναι ο βέλτιστος αριθμός, σε αυτό που ονομάζεται εκτεταμένη βιοψία, και που έχει γίνει πλέον το πρότυπο φροντίδας.¹⁰⁸

Διορθική βιοψία κορεσμού

Η διορθική βιοψία κορεσμού αναπτύχθηκε ως απάντηση σε ασθενείς με υψηλή κλινική υποψία καρκίνου του προστάτη που είχαν υποβληθεί σε πολλαπλές αρνητικές βιοψίες. περιλαμβάνει τη λήψη πολύ μεγαλύτερου

αριθμού πυρήνων, συνήθως μεταξύ 20–30. Τα πρωτόκολλα κορεσμού βιοψίας προστάτη έχουν αναπτυχθεί για τη βελτίωση του ποσοστού ανίχνευσης του καρκίνου του προστάτη (PCa), ιδιαίτερα στο πλαίσιο επαναλαμβανόμενων βιοψιών.¹⁰⁹

Βιοψία χαρτογράφησης διαπερινεϊκού προτύπου

Η βιοψία ιστού μπορεί να ληφθεί χρησιμοποιώντας είτε διορθική κατευθυνόμενη με υπερήχους βιοψία (TRUS-biopsy) είτε διαπερινεϊκή βιοψία προστάτη (TPP-biopsy). Η βιοψία TRUS είναι η πιο συχνά προσφερόμενη παγκοσμίως καθώς μπορεί να πραγματοποιηθεί σε κλινικό περιβάλλον με τοπική αναισθησία. Οι διαπερινεϊκές βιοψίες αρχικά αναπτύχθηκαν χρησιμοποιώντας την τεχνική grid και stepper για τη διεξαγωγή συστηματικής βιοψίας κορεσμού του προστάτη υπό γενική αναισθησία. Αυτή η τεχνική χρησιμοποιεί τον οδηγό βελόνας βραχυθεραπείας που αναπτύχθηκε για την εισαγωγή ραδιενεργών σπόρων και αποτελείται από ένα πλέγμα διάτρητο με οπές για να περάσει μια βελόνα σε απόσταση 5 mm. Εάν γίνεται δειγματοληψία ολόκληρου του αδένα, αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τη λήψη 50-70 πυρήνων. Οι ασυμπτωματικοί ασθενείς θα πρέπει να είναι καλά ενημερωμένοι για την πιθανότητα υπερδιάγνωσης και υπερθεραπείας όταν υποβάλλονται σε προσυμπτωματικό έλεγχο για καρκίνο του προστάτη. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε προληπτικό έλεγχο θα πρέπει να έχουν προσδόκιμο ζωής μεγαλύτερο από 10-15 χρόνια.

Σχέδια διαπερινεϊκής βιοψίας

Για να μειωθεί ο αριθμός των πυρήνων που λαμβάνονται, υπάρχουν διάφορα σχήματα βιοψίας που χρησιμοποιούν το πλέγμα και το stepper. Το σύστημα Ginsberg ορίστηκε το 2013 για να το τυποποιήσει. Ο αριθμός των δειγμάτων πυρήνων εξαρτάται από το μέγεθος του προστάτη, αλλά σε γενικές γραμμές χωρίζει τον προστάτη σε τρεις τομείς σε κάθε πλευρά, πρόσθιο, μεσαίο και οπίσθιο, με τέσσερις πυρήνες να λαμβάνονται από τον καθένα και επιπλέον πυρήνες από έναν βασικό τομέα που χρησιμοποιούνται σε μεγάλους προστάτες συνολικά 24 ή 32 πυρήνες αντίστοιχα. Το σχήμα Ginsburg έχει αποδειχθεί ότι αποδίδει υψηλά ποσοστά ανίχνευσης καρκίνου. Για την καλύτερη διευκόλυνση των διαπερινεϊκών βιοψιών με τοπική αναισθησία, έχουν περιγραφεί εναλλακτικές τεχνικές.

Διαπερινεϊκή τεχνική με ελεύθερο χέρι

Αυτές περιλαμβάνουν την τεχνική ελεύθερου χεριού με την οποία γίνεται μία μόνο παρακέντηση με βελόνα εισαγωγής και στις δύο πλευρές του περινέου και η βελόνα βιοψίας περνά μέσα από αυτήν, αφαιρώντας έτσι την ανάγκη για πολλαπλές παρακεντήσεις δέρματος. Τυπικά, το τοπικό αναισθητικό διηθείται στο δέρμα με μια βελόνα 23 ή 25 διαμετρημάτων, μετά την οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί μια λεπτότερη σπονδυλική βελόνα για να διεισδύσει στον υποδόριο ιστό, το μυϊκό διάφραγμα και τον χώρο γύρω από την κορυφή του προστάτη όπως περιγράφηκε προηγουμένως. Ο αριθμός των πυρήνων που λαμβάνονται με τη χρήση αυτής της τεχνικής ποικίλλει με ορισμένους συγγραφείς να λαμβάνουν μικρότερο αριθμό πυρήνων παρόμοιο με μια διορθική βιοψία και άλλους να ακολουθούν το πρωτόκολλο Ginsberg.¹¹⁰

ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΕΣ ΒΙΟΨΙΕΣ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

Τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί πολλές μέθοδοι με βάση την πολυπαραμετρική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού για τη λήψη βιοψίας. Η στοχευμένη βιοψία ενισχύει την ανίχνευση του προστάτη όπως και η ρομποτική βιοψία καθοδηγούμενη από σύντηξη διορθικού υπερήχου-mpMRI (TRUS-MR).¹¹²⁻¹¹⁴

4.6 Νεότεροι βιοδείκτες πλάσματος

4K score

Στα πρώτα 20 χρόνια της εποχής του PSA, ο προσυμπτωματικός έλεγχος για καρκίνο του προστάτη μείωσε επιτυχώς τη θνησιμότητα από καρκίνο του προστάτη, αλλά οδήγησε σε σημαντικά προβλήματα υπερδιάγνωσης και υπερθεραπείας. Ως αποτέλεσμα, πολλοί άνδρες υποβάλλονται σε περιττές βιοψίες προστάτη και υπερβολική θεραπεία νωθρού καρκίνου, προκειμένου να σωθεί ένας άνδρας από τον θάνατο από καρκίνο του προστάτη. Μια νέα εξέταση αίματος γνωστή ως 4Kscore® Test (OPKO Lab, Nashville, TN) ενσωματώνει μια ομάδα τεσσάρων βιοδεικτών πρωτεΐνης καλλικρεΐνης (ολικό PSA, ελεύθερο PSA, άθικτο PSA και πεπτιδάση 2 που σχετίζεται με την ανθρώπινη καλλικρεΐνη) και άλλες κλινικές πληροφορίες σε αλγόριθμο που συνυπολογίζει την ηλικία του ασθενή, την παρουσία ή απουσία οζιδίων που ανιχνεύονται με δακτυλική εξέταση (DRE) και τα αποτελέσματα της προηγούμενης βιοψίας, εάν υπάρχουν και υπολογίζει την πιθανότητα κινδύνου για εύρεση καρκίνου αυξημένης επιθετικότητας (Gleason Score ≥ 7) σε περίπτωση που είχε διεξαχθεί βιοψία.¹¹⁵

Το 4Kscore Test είναι ένα in vitro σύστημα διαγνωστικών δοκιμών που έχει σχεδιαστεί για να αξιολογεί την πιθανότητα επιθετικού καρκίνου του προστάτη σε έναν ασθενή μετρώντας τις συγκεντρώσεις τεσσάρων πρωτεϊνών (ολικό PSA, ελεύθερο PSA, άθικτο PSA και καλλικρεΐνη 2) στο δείγμα αίματος ενός ασθενούς. Είναι μια εξέταση αίματος που προσδιορίζει με ακρίβεια τον κίνδυνο επιθετικού καρκίνου του προστάτη και μειώνει σημαντικά τις βιοψίες προστάτη και τη σχετική υπερδιάγνωση και υπερθεραπεία του νωθρού καρκίνου. Ένα αποτέλεσμα δοκιμής χαμηλού 4Kscore ($< 7,5\%$) συνήθως υποδεικνύει ότι η βιοψία προστάτη μπορεί να αναβληθεί με ασφάλεια.¹¹⁶

Το τεστ 4Kscore ενδείκνυται για άνδρες που δεν έχουν υποβληθεί ποτέ σε βιοψία προστάτη (δηλαδή, δεν έχουν υποβληθεί σε βιοψία) ή έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη βιοψία χωρίς ανίχνευση καρκίνου. Το τεστ 4Kscore περιλαμβάνεται στις οδηγίες κλινικής πρακτικής του Εθνικού Δικτύου

Καρκίνου για την έγκαιρη ανίχνευση του καρκίνου του προστάτη. Το τεστ 4Kscore έχει συμπεριληφθεί στις κατευθυντήριες οδηγίες για το Εθνικό Ολοκληρωμένο Δίκτυο Καρκίνου Έγκαιρης Ανίχνευσης Καρκίνου του Προστάτη από το 2015.¹¹⁷

Επιπλέον, η χρήση του τεστ 4Kscore για την καθοδήγηση των αποφάσεων για τη βιοψία προστάτη μειώνει σημαντικά το κόστος για το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης, ενώ βελτιώνει την ποιότητα της φροντίδας των ασθενών. Το τεστ 4Kscore παρέχει βελτιωμένη ποιότητα φροντίδας αποφεύγοντας τις περιττές βιοψίες προστάτη και τις επακόλουθες μεταγενέστερες θεραπείες, τις επιπλοκές και το υψηλό κόστος.¹¹⁸

4.7 Νεότεροι βιοδείκτες ούρων

Το τεστ ούρων PCA3 (αντιγόνο 3 του καρκίνου του προστάτη) είναι ίσως το καλύτερο συμπλήρωμα του PSA ορού για την πρόβλεψη του αποτελέσματος της βιοψίας και έχει αποδείξει την κλινική του σημασία ξεπερνώντας τις προγνωστικές ικανότητες των παραδοσιακών βιοδεικτών ορού.¹¹⁹

Τα ούρα είναι ένα ιδανικό σωματικό υγρό για την ανίχνευση πρωτεϊνικών δεικτών του CaP και αναδεικνύονται ως πιθανή πηγή για την ανακάλυψη βιοδεικτών. Βιοδείκτες που βασίζονται σε γονίδια στα ούρα όπως το αντιγόνο-3 για τον καρκίνο του προστάτη (PCA3) και τα γονίδια για τη διαμεμβρανική πρωτεάση σερίνη-2 (TMPRSS2) και τη γλουταθειόνη S-τρανσφεράση P (GSTP1) έχουν αναπτυχθεί και αξιολογηθεί τις τελευταίες δεκαετίες. Μεταξύ αυτών των βιοδεικτών, το PCA3 των ούρων είναι ο μόνος εγκεκριμένος από τον FDA στις ΗΠΑ για κλινική χρήση.¹²⁰

Η μελέτη των microRNA ούρων (miRNAs) είναι ένας άλλος αναπτυσσόμενος τομέας για τη διερεύνηση βιοδεικτών για την επίτευξη πρόβλεψης του CaP πριν από τη βιοψία, ώστε να συμβάλει στην έγκαιρη ανίχνευση. Η ανάπτυξη πρωτομικών τεχνικών που βασίζονται στη φασματομετρία μάζας (MS) έχει πυροδοτήσει νέες αναζητήσεις για νέους δείκτες πρωτεΐνης για πολλές ασθένειες συμπεριλαμβανομένου του CaP. Οι βιοδείκτες ούρων για το CaP αντιπροσωπεύουν μια πολλά υποσχόμενη εναλλακτική λύση ή μια προσθήκη στους παραδοσιακούς βιοδείκτες.¹²⁰⁻¹²³

4. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Η πρώτη απόφαση για τη διαχείριση του καρκίνου του προστάτη είναι να καθοριστεί εάν χρειάζεται κάποια θεραπεία. Ο καρκίνος του προστάτη (ειδικά οι όγκοι χαμηλού βαθμού), συχνά αναπτύσσεται τόσο αργά που δεν απαιτείται θεραπεία, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε εκείνους με συννοσηρότητες που εύλογα θα περιόριζαν το προσδόκιμο ζωής σε 10 επιπλέον χρόνια ή λιγότερο.

5.1 Ενεργή επιτήρηση

Πολλές περιπτώσεις χαμηλού κινδύνου μπορούν πλέον να παρακολουθούνται με ενεργή επιτήρηση. Οι ασθενείς υπό ενεργό επιτήρηση απαιτείται συνήθως να κάνουν τακτικές, περιοδικές εξετάσεις PSA και τουλάχιστον μία επιπλέον βιοψία 12 έως 18 μήνες μετά την αρχική διάγνωση. Η ενεργός επιτήρηση είναι κατάλληλη για άνδρες με καρκίνο του προστάτη χαμηλού βαθμού (Gleason 3+3=6 ή λιγότερο με PSA μικρότερο από 20) και καρκίνους περιορισμένου μεγέθους. Ορισμένοι όγκοι μεσαίου βαθμού (Gleason 3+4=7) μπορεί επίσης να πληρούν τις προϋποθέσεις. Ο σκοπός της στενής παρακολούθησης είναι να εντοπιστούν οι ασθενείς, συνήθως περίπου το 25% του συνόλου, που θα αυξήσουν σημαντικά τα επίπεδα PSA. Υπολογίζεται ότι μόνο το 32% έως 49% των επιλέξιμων ασθενών με καρκίνο του προστάτη χαμηλού κινδύνου βρίσκονται επί του παρόντος σε πρωτόκολλο ενεργού επιτήρησης στις Ηνωμένες Πολιτείες.

Τοπική νόσος

Σε εντοπισμένη νόσο, θα πρέπει να γίνει κατανοητό ότι για την πλειοψηφία των ασθενών, η επιλογή θεραπείας έχει πολύ μικρή διαφορά στη συνολική επιβίωση για τουλάχιστον τα επόμενα δέκα χρόνια. Επομένως, οριστική θεραπεία θα πρέπει να προσφέρεται μόνο σε εκείνους τους ασθενείς που εύλογα αναμένεται να ζήσουν άλλα δέκα χρόνια ή περισσότερο με βάση την ηλικία και τις συννοσηρότητες. Η οριστική θεραπεία της εντοπισμένης νόσου περιλαμβάνει πλέον ακτινοθεραπεία (εξωτερική δέσμη ή/και βραχυθεραπεία τοποθέτηση ραδιενεργών σπόρων), ριζική προστατεκτομή και κρυοθεραπεία (συνήθως προορίζεται για αποτυχίες ακτινοθεραπείας). Η ακτινοθεραπεία

τείνει να έχει πολύ λιγότερες παρενέργειες (περίπου 50% λιγότερες) από τη χειρουργική επέμβαση ριζικής προστατεκτομής, με πολύ παρόμοια συνολική επιβίωση. Επειδή η οριστική θεραπεία μπορεί να έχει σημαντικές παρενέργειες όπως στυτική δυσλειτουργία και ακράτεια ούρων, οι συζητήσεις συχνά επικεντρώνονται στην εξισορρόπηση των στόχων της θεραπείας (πιθανή θεραπεία του καρκίνου, δυνατότητα αυξημένης επιβίωσης, ψυχολογικά «απαλλαγή από τον καρκίνο») με τους κινδύνους του τρόπου ζωής αλλαγές (παρενέργειες της θεραπείας, επιπλοκές, κόστος, πιθανή έλλειψη τελικού οφέλους επιβίωσης και αμφισβητήσιμη βελτίωση της ποιότητας ζωής από το να μην κάνεις τίποτα).

5.2 Εστιακή θεραπεία κατάλυσης

Η πλειοψηφία των ανδρών με καρκίνο του προστάτη (PCa) παρουσιάζουν εντοπισμένη νόσο. Ασθενείς με προσδόκιμο ζωής >10 έτη αντιμετωπίζονται είτε μέσω μιας πολιτικής αναβολής ενεργού θεραπείας (δηλαδή ενεργητική επιτήρηση, είτε θεραπευτικά με ριζική προστατεκτομή, ριζική ακτινοθεραπεία και βραχυθεραπεία. Σε άνδρες με νόσο χαμηλού κινδύνου, έχει αποδειχθεί παρακολούθηση να έχει ισοδύναμα ογκολογικά αποτελέσματα με θεραπευτικές θεραπείες στα 10 χρόνια, αν και η μεταστατική εξέλιξη, αν και γενικά σπάνια, είναι πιο συχνή.¹²⁴

Η εστιακή αφαιρετική θεραπεία μπορεί να χρησιμοποιήσει οποιαδήποτε από μια σειρά αφαιρετικών ενεργειών, συμπεριλαμβανομένων των μικροκυμάτων, της κρυοθεραπείας, του λέιζερ, του εστιασμένου υπερήχου υψηλής έντασης (HIFU) κ.λπ., για την ακριβή αντιμετώπιση μιας εντοπισμένης κακοήθους προστατικής βλάβης. Οι αφαιρετικές θεραπείες έχουν συνήθως χαμηλότερο κόστος και ουσιαστικά λιγότερες παρενέργειες από την παραδοσιακή οριστική θεραπεία με ολόκληρους αδένες.

- Το *Εστιασμένο Υπερηχογράφημα Υψηλής Έντασης* είναι μια τοπική μέθοδος θεραπείας που χρησιμοποιεί εστιασμένο υπερηχογράφημα για τη θέρμανση και την αφαίρεση του προστατικού ιστού, συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων κακοήθων βλαβών.
- Η *εστιακή αφαίρεση με λέιζερ* χρησιμοποιεί ίνες λέιζερ για τη θέρμανση και καταστρέφει τα οζίδια του καρκίνου του προστάτη με βάση την

απεικόνιση μαγνητικής τομογραφίας με χρήση στόχευσης καθοδηγούμενης από MRI-Fusion.

- Η εστιακή κατάλυση του καρκίνου του προστάτη είναι μια εξελισσόμενη θεραπευτική στρατηγική που καταστρέφει μια προκαθορισμένη περιοχή (ή στόχο) του προστάτη που φιλοξενεί τον κλινικά σημαντικό καρκίνο. Ένας αριθμός πηγών ενέργειας έχει διερευνηθεί για εστιακή αφαίρεση του προστάτη, συμπεριλαμβανομένης της κρυοθεραπείας, του εστιασμένου υπερήχου υψηλής έντασης (HIFU), της φωτοδυναμικής θεραπείας, και της αφαίρεσης με λέιζερ.

Η αποτελεσματική εστιακή αφαίρεση με λέιζερ για τη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη απαιτεί (1) ακριβή παροχή της ενέργειας λέιζερ στον ιστό-στόχο, (2) επαρκή θερμική καταστροφή για την αξιόπιστη καταστροφή του ιστού στόχου και (3) ελάχιστη θερμική καταστροφή στους περιβάλλοντες ιστούς και στα νευροαγγειακά δομές. Η καταστροφή του ιστού προκαλείται από θερμική μετατροπή εστιασμένης ηλεκτρομαγνητικής ενέργειας, η οποία αυξάνει τη θερμοκρασία των ιστών προκαλώντας πηκτική νέκρωση.¹²⁵

5.3 Ορμονική θεραπεία

Ο προστάτης αδένας εξαρτάται από τα ανδρογόνα για την ανάπτυξη και την ανάπτυξη με τη θεραπεία γοναδικής στέρησης ανδρογόνων (ADT) να λειτουργεί ως ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας. Η τυπική φροντίδα για τον εντοπισμένο καρκίνο του προστάτη περιλαμβάνει χειρουργική επέμβαση, ακτινοβολία και ενεργή επιτήρηση.¹²⁶

Το 1941, ο ουρολόγος Charles Huggins MD από το Πανεπιστήμιο του Σικάγο ανακάλυψε ότι η στέρηση ανδρογόνων (ευνουχισμός) θα προκαλούσε εξάλειψη των ανδρικών ορμονών (ανδρογόνων) ατροφία των αδένων του προστάτη και υποχώρηση του καρκίνου του προστάτη. Του απονεμήθηκε το Βραβείο Νόμπελ Ιατρικής το 1966 για αυτήν την ανακάλυψη που αποτελεί τη βάση για όλες τις ορμονικές θεραπείες (βασισμένες στη στέρηση τεστοστερόνης) που χρησιμοποιούνται στον καρκίνο του προστάτη. Αυτή ήταν η πρώτη αποτελεσματική συστηματική θεραπεία για τον καρκίνο του προστάτη, και εξακολουθεί να είναι εξαιρετικά χρήσιμη για την ύφεση του καρκίνου. Αυτή η ευεργετική ορμονική επίδραση τυπικά διαρκεί κατά μέσο όρο

περίπου δύο χρόνια, αλλά σχεδόν όλοι οι καρκίνοι του προστάτη τελικά θα ξεφύγουν και θα αναπτυχθούν ξανά.¹²⁶

5.4 Ακτινοθεραπεία

Η ακτινοθεραπεία είναι μια καθιερωμένη θεραπευτική επιλογή για άνδρες με εντοπισμένο καρκίνο του προστάτη. Η ακτινοβολία στις πολλαπλές της μορφές χρησιμοποιείται ως οριστική θεραπεία για άνδρες με καρκίνο του προστάτη. Η ακτινοβολία, συνήθως με τη μορφή ακτίνων Χ, ηλεκτρονίων ή πρωτονίων, αλληλεπιδρά με φυσιολογικό και κακοήγη ιστό, προκαλώντας βλάβη στο DNA. Αυτή η βλάβη επιδιορθώνεται κατά προτίμηση σε φυσιολογικό ιστό σε σχέση με όγκους, δημιουργώντας μια θεραπευτική αναλογία. Μετά τη θεραπεία του προστάτη με ακτινοβολία, το PSA τυπικά μειώνεται σε χαμηλό επίπεδο σε διάστημα μηνών έως ετών.¹²⁷

Οι κατευθυντήριες γραμμές PCa για το Εθνικό Ολοκληρωμένο Δίκτυο Καρκίνου (NCCN) περιλαμβάνουν μια ποικιλία τρόπων ακτινοθεραπείας ως μέρος του προτύπου φροντίδας για την οριστική θεραπεία της PCa:

Ασθενείς πολύ χαμηλού κινδύνου (T1c, βαθμολογία Gleason ≤ 6 , PSA < 10 ng/mL, λιγότεροι από 3 πυρήνες βιοψίας προστάτη θετικοί, $\leq 50\%$ καρκίνος σε κάθε πυρήνα, πυκνότητα PSA <0,15 ng/mL/g) με προσδόκιμο ζωής ≥ 20 χρόνια, θεραπεία εξωτερικής ακτινοβολίας (EBRT) ή βραχυθεραπεία (BT).

Ασθενείς χαμηλού κινδύνου (T1–T2a, βαθμολογία Gleason ≤ 6 , PSA < 10 ng/mL) με προσδόκιμο ζωής ≥ 10 έτη, EBRT ή BT.

Ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου (T2b–T2c ή βαθμολογία Gleason 7 ή PSA 10 – 20 ng/mL), EBRT \pm 4 έως 6 μήνες θεραπείας στέρησης ανδρογόνων (ADT) \pm BT ή BT μόνο.

Ασθενείς υψηλού κινδύνου (T3a ή βαθμολογία Gleason 8 – 10 ή PSA > 20 ng/mL) EBRT + 2 έως 3 έτη ADT ή EBRT + BT \pm 2 έως 3 έτη ADT.

Ρυθμιζόμενη ακτινοθεραπεία με καθοδηγούμενη ένταση (IG-IMRT)

Η προσέγγιση της ακτινοθεραπείας είναι διαθέσιμη για περισσότερο από μια δεκαετία. Χρησιμοποιεί πολλαπλές δέσμες ακτινοβολίας που τέμνονται εντός του όγκου στόχου. Η δόση ακτινοβολίας από μια μεμονωμένη

δέσμη διαμορφώνεται για να μεγιστοποιήσει την εναπόθεση ενέργειας εντός του όγκου. Επιπλέον, έχουμε χρησιμοποιήσει εμφυτευμένους δείκτες που επιτρέπουν τον καθημερινό εντοπισμό του προστάτη χρησιμοποιώντας ακτινογραφίες διαγνωστικής ποιότητας.

Η ακτινοθεραπεία με δέσμη πρωτονίων αξιοποιεί μια μοναδική φυσική ιδιότητα πρωτονίων υψηλής ενέργειας που παράγονται από ένα κυκλοτρόνιο. Τα επιταχυνόμενα φορτισμένα σωματίδια ταξιδεύουν μέσω του ιστού μέχρι να φτάσουν σε ένα βάθος που καθορίζεται από την ενέργειά τους. Μόλις φτάσουν σε αυτό το βάθος, το υπόλοιπο της δόσης ακτινοβολίας εναποτίθεται σε μια απότομη κορυφή Bragg χωρίς δόση να υπερβαίνει αυτό το σημείο. Όταν χρησιμοποιούνται πολλαπλές δέσμες πρωτονίων, δημιουργείται μια πολύ έντονη και στενή κατανομή δόσης ακτινοβολίας. Αυτή η μέθοδος είναι ιδιαίτερα ελκυστική όταν οι όγκοι βρίσκονται σε άμεση γειτνίαση με ευαίσθητα όργανα. Το PCa είναι μία από τις πιο κοινές ενδείξεις στις οποίες χρησιμοποιείται η θεραπεία με πρωτόνια.

Μια εναλλακτική λύση στη θεραπεία με εξωτερική ακτινοβολία είτε με ακτίνες Χ είτε με πρωτόνια είναι η χρήση εμφυτευμένων ραδιενεργών πηγών (βραχυθεραπεία) απευθείας στον προστάτη αδένα.

Η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία σώματος (SBRT) είναι μια εξαιρετικά ομοιόμορφη και ακριβής μέθοδος παροχής θεραπείας ακτινοβολίας εξαιρετικά υψηλής δόσης. Αυτή η τεχνική που ονομάζεται επίσης Στερεοτακτική Αφαιρετική Ακτινοθεραπεία (SABR), θα αφαιρέσει τον κακοήγη ιστό σε μόλις πέντε θεραπείες που χορηγούνται σε διάστημα 1-2 εβδομάδων. Αυτός ο επιταχυνόμενος προγραμματισμός είναι ελκυστικός για τους ασθενείς λόγω της ευκολίας του για τους ασθενείς κατά την παραδοσιακή πορεία ακτινοβολίας που διαρκεί 5 έως 8 εβδομάδες καθημερινών θεραπειών.

Ένα νέο προϊόν έχει λάβει έγκριση από τον FDA για περαιτέρω βελτίωση των αποτελεσμάτων των ανδρών που λαμβάνουν θεραπευτική ακτινοθεραπεία. Μια βιοαποικοδομήσιμη υδρογέλη, το SpaceOAR™, εγχέεται διαπερινεϊκά στον προορθικό χώρο και αυξάνει την απόσταση μεταξύ του πρόσθιου ορθού και του οπίσθιου ορίου του προστάτη.^{128,129}

5.5 Κρυοχειρουργική

Μια τεχνική θερμικής αφαίρεσης, η κρυοεκτομή προκαλεί καταστροφικά αποτελέσματα στον επιδιωκόμενο ιστό-στόχο μέσω εξαγωγής θερμότητας. Έχει μακρά ιστορία ως αποδεκτή αφαιρετική θεραπεία ολικών αδένων για PCa και εισήχθη για πρώτη φορά ως εναλλακτική θεραπεία για τους ασθενείς που είναι ακατάλληλοι για πρωτεύοντα μέσα θεραπείας. Η κρυοκατάλυση έχει επίσης υποστεί συνεχή τεχνολογική ανάπτυξη με βελτίωση των χρησιμοποιούμενων συσκευών και της σχετικής απεικόνισης. Εφαρμόζεται ως επιλογή για εστιακή θεραπεία με PCa, η κρυοθεραπεία συνεχίζει να μελετάται με διάφορες πτυχές, συμπεριλαμβανομένης της ιδανικής επιλογής ασθενούς και της βέλτιστης μετεγχειρητικής διαχείρισης που δεν έχουν ακόμη καθοριστεί.^{130,131}

5.6 Χημειοθεραπεία

Στη δεκαετία του 1940, ο Δρ Τσαρλς Χάγκινς και ο Δρ. Κλάρενς Χότζες ήταν οι πρώτοι που απέδειξαν ότι η αμφοτερόπλευρη ορχεκτομή ή η θεραπεία με οιστρογόνα είχε ως αποτέλεσμα τη συρρίκνωση των όγκων του προστάτη μειώνοντας τα επίπεδα τεστοστερόνης και προκαλώντας ευνουχισμό. Έκτοτε, η θεραπεία κατάλυσης ανδρογόνων είναι ο βασικός άξονας της θεραπείας της PCa. Αρχικά, οι περισσότεροι ασθενείς ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία αφαίρεσης ανδρογόνων ή θεραπεία στέρησης ανδρογόνων (ADT), αλλά έγιναν ανθεκτικοί με τον καιρό και ανέπτυξαν θανατηφόρα νόσο. Οι περισσότεροι ασθενείς θα είχαν ασθένειες μαλακών ιστών που αφορούν τον προστάτη και τους λεμφαδένες, όπου δεν θα μπορούσαν να μετρηθούν εύκολα, μαζί με εκτεταμένες οστικές μεταστάσεις. Υπέφεραν ως επί το πλείστον από πόνο στα οστά που όταν εντοπιζόταν συνήθως ανταποκρίνονταν παροδικά στην ακτινοθεραπεία. Τα αποφρακτικά συμπτώματα αντιμετωπίστηκαν με διουρηθρική εκτομή. Ήταν οι ασθενείς με γενικευμένο οστικό πόνο στους οποίους η αποτελεσματική ανακούφιση ήταν δύσκολη και έτσι προέκυψε η ανάγκη για κλινικές δοκιμές χημειοθεραπείας σε αυτούς τους επιλεγμένους ασθενείς. Σήμερα εκτός από τη δοσεταξέλη, πλειάδα χημειοθεραπευτικών παραγόντων συμπεριλαμβανομένου της μιτοξανδρόνης, της καμπασιταξέλης και της πακλιταξέλης ευρίσκονται στο θεραπευτικό αλγόριθμο διαχείρισης του καρκίνου του προστάτη σε ασθενείς

σε διάφορες γραμμές θεραπείας (ορμονοευαίσθητη νόσο, μεταστατική
ευνουχοαντοχο νόσο ,παρηγορητική αγωγή) καρκινοπαθών.¹³²

5. Εc ΠΕΠΤΙΔΙΟ ΤΗΣ ΙΣΟΜΟΡΦΗΣ IGF1Ec

Ο καρκίνος του προστάτη είναι μια σύνθετη ασθένεια που πλήττει εκατομμύρια άνδρες παγκοσμίως, κυρίως σε περιοχές με υψηλό δείκτη ανθρώπινης ανάπτυξης. Οι ασθενείς με εντοπισμένη νόσο με χαμηλό έως ενδιάμεσο κίνδυνο υποτροπής έχουν γενικά ευνοϊκή έκβαση με συνολική επιβίωση 99% για 10 έτη, εάν η νόσος ανιχνευθεί και αντιμετωπιστεί σε πρώιμο στάδιο. Οι βασικές γενετικές αλλοιώσεις περιλαμβάνουν συγχωνεύσεις του TMPRSS2 με γονίδια της οικογένειας ETS, ενίσχυση του ογκογονιδίου MYC, διαγραφή ή/και μετάλλαξη των PTEN και TP53 και, σε προχωρημένη νόσο, ενίσχυση ή/και μετάλλαξη του υποδοχέα ανδρογόνων (AR).¹³⁸

Ο ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας 1 (IGF-1) είναι ένας βασικός μεσολαβητής στην ανθρώπινη φυσιολογία και παθοφυσιολογία, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου. Ο υποδοχέας IGF-1 τύπου I (IGF-1R) μεσολαβεί στις επιδράσεις του IGF-1 ενεργοποιώντας δύο σημαντικούς ενδοκυτταρικούς καταρράκτες σηματοδότησης: το μονοπάτι της φωσφατιδυλινοσιτόλης-3-κινάσης/AKT-κινάσης (PI3K/AKT) και το μονοπάτι της κινάσης Raf/κινάσης πρωτεϊνών που ενεργοποιούνται με μιτογόνο (Raf/MAPK).^{139,140}

Η εξαρτώμενη από τον IGF-1R σηματοδότηση ρυθμίζει ένα ευρύ φάσμα κυτταρικών αποκρίσεων, συμπεριλαμβανομένου του κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Ο IGF-1 μπορεί να δράσει τόσο ως αυξητικός παράγοντας ικανότητας, διεγείροντας τη "μετάβαση από G0 σε G1" των ήρεμων/αδρανών κυττάρων, όσο και ως αυξητικός παράγοντας προόδου, διεγείροντας τη "μετάβαση από G1 σε G2" των σωματικών κυττάρων στον κυτταρικό κύκλο.^{141,142}

Με την εναλλακτική ωρίμανση των εξονίων 5 και 6, το ανθρώπινο *igf1* παράγει τρία μετάγραφα, συγκεκριμένα τα IGF-1Ea, IGF-1Eb και IGF-1Ec.¹⁴⁰

Δεδομένου ότι περιέχουν τα εξόνια 3 και 4, όλα μπορούν να παράγουν ώριμο IGF-1. Ωστόσο, η μετάφραση αυτών των μεταγράφων παράγει διαφορετικά πεπτίδια της δομής E, δηλαδή Ea, Eb και Ec. Είναι, επομένως, πιθανό ότι η προτιμησιακή έκφραση του IGF-1Ec που ανιχνεύεται σε

διάφορες πειραματικές ρυθμίσεις μετά από ιστική βλάβη υποστηρίζει την ανάγκη του τραυματισμένου ιστού για ένα βοηθητικό του IGF-1, τη βιοδραστικότητα που σχετίζεται με τον Ec.^{143,144}

Πράγματι, αρκετές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει ότι το συνθετικό πεπτιδίο Ec του ανθρώπου (hEc) και το πεπτιδίο E του ποντικού (mE) [προϊόν της περιοχής E του μεταγράφου IGF-1Eb του *igf1* του ποντικού] διαθέτουν μιτογόνο, αγγειογενετική και μεταναστευτική δράση αυξητικού παράγοντα *in vitro*. Ο ρόλος του IGF-1 ως ισχυρού παράγοντα ανάπτυξης και επιβίωσης στον ανθρώπινο καρκίνο είναι εδώ και καιρό διαπιστωμένος. Το γονίδιο IGF-1 παράγει πολλαπλά ετερογενή μεταγράμματα, τα οποία καταλήγουν στην ώριμη μορφή του IGF-1.^{145,146}

Πρόσφατες μελέτες έχουν υποδείξει την προνομιακή έκφραση της ισομορφής IGF-1Ec στον καρκίνο του προστάτη.¹⁴³

ενώ η εξωγενής χορήγηση ενός συνθετικού πεπτιδίου 24 αμινοξέων του COO-τελικού τμήματος της ισομορφής Ec (τμήματα των εξονίων 5 και 6 του γονιδίου IGF-1), έχει συσχετιστεί με στατιστικά σημαντική αύξηση του πολλαπλασιασμού σε κύτταρα καρκίνου του προστάτη PC-3 και LNCaP.¹⁴³

Έχει προταθεί ότι οι επιδράσεις αυτού του συνθετικού PEc παράγονται από την κίνηση που ρυθμίζεται από το εξωκυτταρικό σήμα (ERK) αλλά όχι από την Akt, προωθώντας την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων του προστάτη *in vitro*.¹⁴³

Σε αντίθεση με τον IGF-1, οι επιδράσεις του PEc δεν διαμεσολαβούνται μέσω του υποδοχέα IGF-1 (IGF-1R), του υποδοχέα ινσουλίνης (IR) ή οποιουδήποτε από τους υβριδικούς υποδοχείς (IGF-1R/IR).^{143,147}

Μηχανιστικά, το συνθετικό PEc έχει προταθεί ότι εμπλέκεται στη μετανάστευση και εισβολή μεσεγχυματικών κυττάρων ποντικού.¹⁴⁸⁻¹⁵¹ Παρά τα στοιχεία αυτά, ορισμένες μελέτες παρουσιάζουν αντιφατικά αποτελέσματα όσον αφορά τη δράση του συνθετικού PEc στα μυϊκά κύτταρα.^{151,152}

6.1 Το Ec πεπτιδίο της ισομορφής IGF1Ec σε σχέση με τον καρκίνο του προστάτη

Τα επίπεδα έκφρασης του IGF-1Ec εξετάστηκαν σε τυχαία επιλεγμένα τμήματα καρκίνου του προστάτη. Σε μια εργασία που πραγματοποιήθηκε στη χώρα μας εξετάστηκαν εβδομήντα οκτώ ασθενείς με καρκίνο του προστάτη και η μέση ανοσοϊστοχημική έκφραση του IGF-1Ec βρέθηκε σημαντικά χαμηλότερη σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη σταδίου \leq IIb (AJCC) σε σύγκριση με τους ιστούς ασθενών σταδίου III και IV ($p < 0,004$). Η μέση έκφραση του IGF1Ec ήταν σημαντικά χαμηλότερη στους όγκους του προστάτη σταδίου IIa-IIb σε σύγκριση με με το στάδιο III (η μέση έκφραση του IGF1Ec ήταν 101,3 έναντι 144,7, $p = 0,005$). Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με εκείνα που περιγράφηκαν προηγουμένως και υποδηλώνουν ότι η έκφραση του IGF-1Ec σχετίζεται με το στάδιο του καρκίνου του προστάτη. Η υπερέκφραση του πεπτιδίου Ec οδηγεί σε αυξημένο πολλαπλασιασμό στα κύτταρα PC-3.^{143,153}

Έτσι επιλέχθηκε η κυτταρική σειρά καρκίνου του προστάτη PC-3 άγριου τύπου (wtPC-3), η οποία εκφράζει μόνο μια μικρή ποσότητα IGF-1Ec σε σύγκριση με τα καρκινικά κύτταρα του προστάτη LNCaP και με τα ανθρώπινα επιθηλιακά κύτταρα του προστάτη (HPrEc υπό συνθήκες ιστοκαλλιέργειας).¹⁴³

Δημιουργήθηκαν κύτταρα PC-3 που υπερεκφράζουν PEc (PC-3PEc) και τα συγκρίναμε με τα κύτταρα μάρτυρα άγριου τύπου PC-3 (mPC-3). Τα κύτταρα mPC-3 συγκρίθηκαν με κύτταρα PC-3 άγριου τύπου όσον αφορά τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και τη φωσφορυλίωση της ERK1/2 και δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές διαφορές.

Το PEc προκαλεί πολλαπλασιασμό PC-3 μέσω ενός αυτοκρινικού/παρακρινικού τρόπου δράσης

Για να προσδιοριστεί εάν η PEc στα κύτταρα PC-3PEc γίνεται εξωκυτταρική, τα επίπεδα PEc εξετάστηκαν στα μέσα ενημέρωσης των κυττάρων PC-3PEc και των κυττάρων mPC-3 με ανάλυση πολλαπλών αντιδράσεων (MRM). Διαπιστώθηκε ότι τα κύτταρα PC-3PEc εκκρίνουν

σημαντική ποσότητα P_{Ec} σε αντίθεση με τα κύτταρα mPC-3.¹⁴³

6.2 Συσχέτιση του πεπτιδίου E_c με το φαινόμενο της επιθηλιακής μεσεγχυματικής μετάβασης

Τα κύτταρα PC-3P_{Ec} που αναπτύχθηκαν *in vitro* παρουσίασαν μορφολογία που έμοιαζε με ινοβλάστη στο φωτεινό μικροσκόπιο σε σύγκριση με τα επιθηλιακά κύτταρα mPC-3. Πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι το μονοπάτι του IGF-1 επάγει το φαινόμενο της EMT μέσω του υποδοχέα IGF-1 (IGF-1R) ρυθμίζοντας την πρωτεΐνη 1 (ZEB1) που δεσμεύει τον ενισχυτή δακτύλιο ψευδαργύρου στα κύτταρα καρκινώματος του προστάτη, η οποία διεγείρεται από τη φωσφορυλίωση της ERK1/2.¹⁵⁴⁻¹⁵⁶

Η ZEB1 καταστέλλει την E-καδερίνη και εμπλέκεται στην περαιτέρω συμπίκνωση της χρωματίνης και στη σίγαση των γονιδίων.¹⁵⁷⁻¹⁵⁹

Η απώλεια της E-κανθερίνης συνδέεται με αυξημένη μετανάστευση και εισβολή όγκων τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*. Η μείωση της E-κανθερίνης πραγματοποιείται βαθμιαία και η αύξηση της βιμεντίνης, ξεκινάει από τις 48 ώρες, συγχρονισμένα, με κορύφωση της επίδρασης εντός 72 ωρών.¹⁶⁰ Η επεξεργασία των κυττάρων PC-3P_{Ec} με το αντίσωμα anti-P_{Ec} (χορήγηση στο μέσο) οδηγεί στην αντιστροφή του μεσεγχυματικού φαινότυπου (αύξηση της έκφρασης της E-cadherin και μείωση της έκφρασης της vimentin) στις 24 ώρες. Το εύρημα αυτό ενισχύει την ιδέα του αυτοκρινικού/παρακρινικού τρόπου δράσης της P_{Ec}. Επιπρόσθετα τα κύτταρα PC-3P_{Ec} παρουσίασαν υπερπενταπλάσια αύξηση του επιπέδου έκφρασης του ZEB1 σε σύγκριση με τα κύτταρα mPC-3. Από την άλλη πλευρά, έχει επίσης προταθεί ότι, στον καρκίνο, η EMT μπορεί επίσης να προαχθεί από την άμεση επίδραση της cdc6 (κύκλος κυτταρικής διαίρεσης 6), μιας πρωτεΐνης που εμπλέκεται στον μηχανισμό αδειοδότησης της αντιγραφής, στον τόπο E-κανθερίνης, ως μοριακός διακόπτης.¹⁶⁰

Στα κύτταρα PC-3 IGF-1R KD έχει διαπιστωθεί ότι, αν και η εξωγενής χορήγηση IGF-1 δεν επηρέασε την έκφραση του ZEB1, η εξωγενής χορήγηση P_{Ec} αύξησε την έκφραση του ZEB1. Τα δεδομένα αυτά υποδηλώνουν ότι το P_{Ec} επάγει την EMT στα κύτταρα PC-3 μέσω ενός διαφορετικού μορίου υποδοχέα εκτός του IGF-1R. Επιπλέον, η αποσιώπηση του IGF-1R στα

κύτταρα PC-3PEc δεν επηρέασε τον μεσεγχυματικό φαινότυπό τους (μορφολογία και τα πρότυπα της E-καντερίνης και της βιμεντίνης). Η επίδραση του PEc στην ικανότητα μετανάστευσης των καρκινικών κυττάρων του προστάτη mPC-3 εξετάστηκε επίσης με δοκιμασίες μετανάστευσης, όπου εξετάστηκαν τα κύτταρα PC-3PEc και τα κύτταρα mPC-3 υπό την επίδραση του εξωγενούς συνθετικού PEc. Παρατηρήθηκε ότι τα κύτταρα PC-3PEc παρουσίασαν αυξημένο ρυθμό μετανάστευσης σε σύγκριση με τα κύτταρα mPC-3 παρόμοιο με αυτόν των κυττάρων mPC-3 υπό την επίδραση του εξωγενούς συνθετικού PEc. Παρατηρήθηκε επίσης ότι και στις δύο περιπτώσεις (κύτταρα PC3PEc και κύτταρα mPC-3 μετά τη χορήγηση PEc) η αντι-IGF-1Ec αντίσωμα οδήγησε σε μείωση του ρυθμού μετανάστευσής τους.¹⁴³

6.3 Συσχέτιση του πεπτιδίου Ec με τη μετάσταση του καρκίνου του προστάτη

Η υποδόρια έγχυση κυττάρων mPC-3 σε ποντίκια SCID σχετίζεται κυρίως με μεταστάσεις στους λεμφαδένες.¹⁶¹ Περίπου το 80% των ανδρών διαγιγνώσκονται με οργανικά περιορισμένη νόσο, το 15% με τοπικές μεταστάσεις και το 5% με απομακρυσμένες μεταστάσεις. Οι άνδρες που διαγιγνώσκονται με νόσο σε προχωρημένο στάδιο (απομακρυσμένες μεταστάσεις) έχουν φτωχή συνολική επιβίωση μόλις 30% στα 5 έτη.¹⁶² Η έγκαιρη ανίχνευση της τοπικής νόσου μπορεί επίσης να έχει καθοριστικό ρόλο στις προσπάθειες αύξησης του προσδόκιμου ζωής των ασθενών με καρκίνο του προστάτη, προλαμβάνοντας επίσης την εμφάνιση μεταστατικής νόσου.¹⁶³ Επιπλέον, η προσαρμογή της θεραπείας στους άνδρες που είναι πιθανό να ωφεληθούν από την άμεση οριστική θεραπεία και σε εκείνους που δεν είναι, παραμένει μια βασική κλινική πρόκληση.

Ο καρκίνος του προστάτη είναι ο συχνότερος καρκίνος στους ηλικιωμένους άνδρες. Τα κύτταρα εντός του προστάτη συχνά δημιουργούν όγκους, τις περισσότερες φορές στο μέσο και στο τέλος της ζωής. Ο ενήλικας ανθρώπινος προστάτης μπορεί να διαιρεθεί σε κεντρική, μεταβατική και περιφερική ζώνη, ενώ περιέχει επίσης ινομυώδεις και περιουρηθρικές

περιοχές. Στους νεαρούς ενήλικες άνδρες, η περιφερική ζώνη αποτελεί >70% του προστατικού αδενικού ιστού και συμβάλλει τα μέγιστα στη φυσιολογική λειτουργία του προστάτη. Αποτελεί επίσης την πιο συχνή περιοχή προέλευσης των νεοπλασιών στον ηλικιωμένο προστάτη, καθώς σχεδόν το 80% των όγκων του προστάτη προέρχονται από την περιοχή αυτή.^{164,165}

Δεν υπάρχουν θεραπευτικές θεραπείες για τον μεταστατικό καρκίνο του προστάτη. Η συνηθέστερη θεραπεία για την υποτροπιάζουσα νόσο είναι ο χειρουργικός ή ιατρικός ευνουχισμός. Ωστόσο, συνηθέστερα, οι ασθενείς εξελίσσονται και αναπτύσσουν ανθεκτική στον ευνουχισμό, μεταστατική ανάπτυξη.¹⁶⁶⁻¹⁶⁸

Τα αποτελέσματά υποδηλώνουν ότι το P_{Ec} είναι ένα βασικό μόριο στην ανάπτυξη και επιβίωση του όγκου και εμπλέκεται επίσης στο φαινόμενο της επιθηλιακής μεσεγχυματικής μετάβασης (EMT) των καρκινικών κυττάρων του προστάτη που οδηγεί σε μεταστάσεις. Σε μια έρευνα που πραγματοποιήθηκε με πειραματόζωα ποντίκια διαπιστώθηκε ότι η ενδογενής υπερπαραγωγή P_{Ec} στα κύτταρα PC-3 σχετίζεται με αυξημένο πολλαπλασιασμό με οδηγό την ERK1/2 (παρόμοιο με την εξωγενή χορήγηση P_{Ec}) και το σχηματισμό μεγαλύτερων όγκων σε ποντίκια SCID σε σύγκριση με εκείνους που δημιουργούνται από τα κύτταρα mPC-3. Επιπλέον, το γεγονός ότι η P_{Ec} γίνεται εξωκυτταρική και οι βιολογικές της επιδράσεις αναστέλλονται από το αντίσωμα anti-IGF-1_{Ec}, υποδηλώνει έναν αυτοκρινή/παρακρινή τρόπο δράσης. Η σημασία της P_{Ec} στην ανάπτυξη και εξέλιξη των όγκων υποδεικνύεται επίσης από τον εμβολιασμό των κυττάρων PC-3 IGF-1_{Ec} KD, όπου μόνο δύο από τα 10 (20%) ποντίκια ανέπτυξαν ψηλαφητούς όγκους δέκα εβδομάδες μετά την υποδόρια ένεση. Τα στοιχεία μας δείχνουν επίσης ότι η έκφραση του P_{Ec} σχετίζεται με το φαινόμενο EMT. Η χορήγηση εξωγενούς P_{Ec} σε κύτταρα mPC-3, καθώς και η υπερέκφραση και η έκκριση P_{Ec} από κύτταρα PC-3P_{Ec}, επάγουν την έκφραση της βιμεντίνης και καταστέλλουν την έκφραση της E-κανθερίνης. Αυτά τα αποτελέσματα *in vitro* ήταν συνεπή στους όγκους που προκλήθηκαν από mPC-3 και PC-3P_{Ec} σε ποντίκια SCID. Επιπλέον, αν και ο IGF-1 επάγει την EMT με τρόπο που περιλαμβάνει την ERK1/2 ενεργοποίηση και την έκφραση του ZEB1 μέσω του IGF-1R, το P_{Ec} φαίνεται να προκαλεί την ίδια επίδραση, αλλά χρησιμοποιώντας ένα ανεξάρτητο IGF-1R μηχανισμό. Περαιτέρω *in vivo*

αποδείξεις για τη συμμετοχή του P_{Ec} στη μεταστατική διαδικασία του καρκίνου του προστάτη προέκυψαν από την ορθοτοπική έγχυση αθάντων κυττάρων HPr_{Ec}P_{Ec} σε ποντίκια SCID, όπου τέσσερα από τα επτά ποντίκια παρουσίασαν μεταστάσεις στους εγγύς ιστούς. Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με εκείνα που προέκυψαν από την ανοσοϊστοχημική ανάλυση όγκων από ασθενείς με καρκίνο του προστάτη, όπου η ισομορφή IGF-1_{Ec} βρέθηκε να σχετίζεται θετικά με το στάδιο και τον βαθμό του καρκίνου του προστάτη. Οι παρατηρήσεις αυτές παρέχουν νέες γνώσεις στη βιολογία του καρκίνου του προστάτη, σύμφωνα με τις οποίες, το πεπτίδιο E (P_{Ec}) που προκύπτει από την πρωτεολυτική διάσπαση της ισομορφής IGF-1_{Ec} επάγει την εξέλιξη, τη μετάσταση και την επιδιόρθωση του καρκίνου του προστάτη. Σύμφωνα με αυτό, το πεπτίδιο E_c μπορεί να είναι ένας ελκυστικός υποψήφιος στόχος για τη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη χωρίς να επηρεάζει τις δράσεις του ώριμου IGF-1.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσης μελέτης είναι να διερευνήσουμε εάν η ανοσοέκφραση του IGF-1Ec σχετίζεται με τις προγνωστικές παθολογοανατομικές παραμέτρους στον καρκίνο του προστάτη, εξετάζοντας έτσι το ενδεχόμενο συμμετοχής του ως μια πιθανή μελλοντικά υποσχόμενη στοχευμένη θεραπευτική προσέγγιση στην μεταστατική ορμονοάντοχη νόσο.

2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Υλικό

Ανασκοπήθηκε αρχειακό ιστολογικό υλικό ρομποτικών ριζικών προστατεκτομών ασθενών στους οποίους δεν είχε προηγηθεί ανδρογονικός αποκλεισμός ή άλλη ορμονική θεραπεία. Η ανασκόπηση έγινε με την βοήθεια της παθολογοανατόμου Κωνσταντίνας Πετράκη. Οι χειρουργικές επεμβάσεις είχαν πραγματοποιηθεί στο ίδιο νοσοκομείο από τον ουρολόγο κ. Βασίλειο Πουλάκη και τα χειρουργικά παρασκευάσματα είχαν μελετηθεί στο Παθολογοανατομικό Τμήμα του Θεραπευτηρίου Metropolitan. Επιλέγησαν δύο ομάδες ασθενών: Ομάδα Α: 50 ασθενείς με προστατικό αδενοκαρκίνωμα Grade Group 1 ή 2 (Gleason Score 6 ή Gleason Score 7a με pattern 3 >90%) και Ομάδα Β: 50 ασθενείς με προστατικό αδενοκαρκίνωμα Grade Group 5 (Gleason Score 9 ή Gleason Score 10). Το εύρος ηλικίας των ασθενών ήταν από από 43 έως 80 έτη, ενώ ο μέσος όρος ηλικίας ήταν 64,25 έτη. Ακολούθησε επανεκτίμηση και επιλογή αντιπροσωπευτικών ιστολογικών πλακιδίων. Στην συνέχεια επελέγησαν οι αντίστοιχοι κύβοι παραφίνης.

Μέθοδοι

Κόπηκαν τομές από τους αντίστοιχους κύβους παραφίνης σε αντικειμενοφόρες πλάκες super frost. Σε πλατφόρμα Ventana BenchMark ULTRA ακολούθησε ανοσοοιστοχημεία με χρήση του μονοκλωνικού αντισώματος έναντι του IGF1Ec σε αραιώση 1:50. Το αντίσωμα αναπτύχθηκε στο Εργαστήριο της Φυσιολογίας του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Έγινε σταντάρισμα του μονοκλωνικού αντισώματος

έναντι του IGF1Ec σε τομές γραμμωτού μυϊκού ιστού και άλλων ιστών καθώς και σε καλοήθη και κακοήθη προστατικό ιστό. Ως θετικός μάρτυρας χρησιμοποιήθηκε κυρίως γραμμωτός μυϊκός ιστός και ήπαρ. Ως αρνητικοί μάρτυρες χρησιμοποιήθηκαν τομές χωρίς την εφαρμογή του πρωτογενούς αντισώματος. Ακολούθησε μικροσκοπική μελέτη του υλικού. Παρατηρήθηκε κυτταροπλασματική κοκκώδης έκφραση του αντισώματος και αξιολογήθηκε ως grade 1 (ασθενής ένταση), grade 2 (μέτρια ένταση) και grade 3 (ικανή ένταση).

Εφαρμόσθηκε το H scoring σύστημα, το οποίο ενσωματώνει την έκταση και την ένταση της ανοσοχρώσεως (ημιποσοτική ανάλυση της ανοσοεκφράσεως της πρωτεΐνης). Ειδικότερα, το ποσοστό των θετικών κυττάρων μετρήθηκε σε κάθε τομή και πολλαπλασιάστηκε με το 1, 2 και 3, αντιστοίχως (score 1= ποσοστό καρκινώματος με grade 1 ένταση ανοσοχρώσεως x 1, score 2= ποσοστό νεοπλάσματος με grade 2 ένταση ανοσοχρώσεως x 2, score 3= ποσοστό νεοπλάσματος με grade 3 ένταση ανοσοχρώσεως x 3). Ένα συνολικό (total) score μεταξύ 0 και 300 υπολογίσθηκε για κάθε περίπτωση (total score = score 1 + score 2 + score 3). Οι τιμές επίσης κατηγοροποιήθηκαν σε πέντε επίπεδα (0-50, 51-100, 101-150, 151-200, 201-300).

Έγινε φωτογράφιση με ψηφιακή κάμερα αντιπροσωπευτικών εικόνων ανοσοεκφράσεως σε φυσιολογικό προστατικό αδενικό ιστό και σε προστατικούς καρκίνους.

Έγινε καταγραφή σε πρόγραμμα excel των ιστολογικών παραμέτρων (Gleason score, Grade group, ηθμοειδές πρότυπο, εξωπροστατική επέκταση, καρκινικό φορτίο, εγχειρητικά όρια, διήθηση σπερματοδόχων κύστεων, μετάσταση στους λαγόνιους λεμφαδένες και παθολογοανατομικό στάδιο) καθώς και των αποτελεσμάτων της μικροσκοπήσεως της ανοσοϊστοχημικής μελέτης του IGF1Ec και για τις δύο Ομάδες A και B.

Χρησιμοποιήθηκε η τελευταία έκδοση της WHO για τον προσδιορισμό των Gleason Score/ Grade Group (WHO/ISUP 2022). Επίσης το παθολογοανατομικό στάδιο καθορίσθηκε βάσει της τελευταίας TNM εκδόσεως (8^η έκδοση AJCC 2017) και για την στατιστική αξιολόγηση τα αποτελέσματα ομαδοποιήθηκαν σε πέντε κατηγορίες: pT2Nx/N0, pT3aNx/N0,

pT3aN1, pT3bNx/N0, pT3bN1. Τα θετικά εγχειρητικά όρια καθορίστηκαν ως pT2+ και ως pT3+ αναλόγως εάν αυτά αφορούσαν σε θέση χωρίς εκτομή περιπροστατικού λίπους ή σε θέση εξωπροστατικής επεκτάσεως αντιστοίχως.

Δημιουργήθηκαν συγκριτικοί πίνακες των δύο Ομάδων (A & B) και των ιστολογικών παραμέτρων με τα αποτελέσματα της ανοσοϊστοχημικής μελέτης. Ακολούθησε στατιστική μελέτη για την ανάδειξη της συσχέτισης της IGF1Ec ανοσοεκφράσεως με τις δύο Ομάδες και τις ιστολογικές παραμέτρους.

3. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Πραγματοποιήσαμε τόσο ποιοτικές όσο και ποσοτικές αναλύσεις για να διερευνήσουμε τη συσχέτιση της IGF1Ec εκφράσεως με τις ανεξάρτητες μεταβλητές ενδιαφέροντος. Στην πρώτη περίπτωση, η έκφραση του IGF1Ec αναλύθηκε ως μια κατηγορική μεταβλητή σε μια τακτική κλίμακα με πέντε διαφορετικά επίπεδα (0-50, 51-100, 101-150, 151-200, 201-300), ενώ στην δεύτερη περίπτωση η έκφραση του IGF1Ec αναλύθηκε ως συνεχής μεταβλητή σε αναλογική κλίμακα (0-300). Στην ποιοτική ανάλυση σχεδιάστηκαν πίνακες συχνοτήτων. Η δοκιμή Mann-Whitney U και η δοκιμή Kruskal-Wallis χρησιμοποιήθηκαν για τη σύγκριση της IGF1Ec εκφράσεως για μεταβλητές με 2 ομάδες και με >2 ομάδες, αντιστοίχως. Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε μια τακτική λογιστική παλινδρόμηση. Οι λόγοι πιθανοτήτων (odds ratios - ORs) και τα διαστήματα εμπιστοσύνης 95% (confidence intervals - CIs) χρησιμοποιήθηκαν για τη σύνοψη των αποτελεσμάτων, με ένα OR >1 να υποδηλώνει θετική συσχέτιση της ανεξάρτητης μεταβλητής με την έκφραση του IGF1Ec. Στην ποσοτική ανάλυση, η έκφραση του IGF1Ec συνοψίστηκε για κάθε ομάδα χρησιμοποιώντας περιγραφική στατιστική (μέση και τυπική απόκλιση). Η μέση έκφραση του IGF1Ec συγκρίθηκε με τη χρήση του student's t-test και της αναλύσεως διακυμάνσεως μονής κατευθύνσεως (ANOVA) για μεταβλητές με 2 ομάδες και με >2 ομάδες, αντιστοίχως. Η στατιστική σημασία ορίστηκε σε $p < 0,05$ και όλες οι τιμές p ήταν δύο ουρών. Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας STATA IC 16.0 (StataCorp LLC, College Station, Texas).

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Το καλόηθες προστατικό αδενικό επιθήλιο δεν παρουσίασε IGF1Ec ανοσοέκφραση (Εικόνα 1). Στα καρκινώματα του προστάτου παρατηρήθηκε κοκκώδης κυτταροπλασματική, ποικίλλης εντάσεως (ασθενής - grade 1, μέτρια - grade 2, ικανή – grade 3) και κατανομής IGF-1Ec ανοσοέκφραση (Εικόνες 2, 3, 4, 5).

Η συσχέτιση της IGF1Ec ανοσοεκφράσεως με τις δύο Ομάδες καθώς και με τις ιστολογικές παραμέτρους έδειξε τα ίδια αποτελέσματα με τον ποιοτικό και τον ποσοτικό έλεγχο της στατιστικής μελέτης.

Συσχέτιση της IGF1Ec ανοσοεκφράσεως με τον ιστολογικό βαθμό κακοηθείας: Grade Group και Gleason Score (Πίνακες 1, 2, 3, 10 & 11, Γράφημα 1 & Γράφημα 2).

Παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική θετική συσχέτιση της ανοσοεκφράσεως του IGF1Ec με τον ιστολογικό βαθμό κακοηθείας του προστατικού καρκινώματος ($p < 0,001$). Αναλυτικότερα ο IGF1Ec έδειξε στατιστικώς σημαντική υψηλότερη έκφραση στα καρκινώματα με υψηλότερο Gleason Score και υψηλότερο Grade Group. Αναμενόμενη ήταν και η στατιστικώς σημαντική θετική συσχέτιση της ανοσοεκφράσεως του IGF1Ec με τις δύο Ομάδες ($p < 0,001$). Ο IGF1Ec έδειξε στατιστικώς σημαντική υψηλότερη έκφραση στην ομάδα B, δηλαδή στα υψηλού ιστολογικού βαθμού κακοηθείας (Gleason Score 9 & 10 – Grade Group 5) προστατικά αδενοκαρινώματα.

Συσχέτιση της IGF1Ec ανοσοεκφράσεως με την παρουσία ηθμοειδούς αρχιτεκτονικού προτύπου (Πίνακες 4, 10 & 11).

Η παρουσία ηθμοειδούς αρχιτεκτονικού προτύπου στον καρκίνο του προστάτου αναφέρεται στην βιβλιογραφία ως ανεξάρτητος κακός προγνωστικός παράγοντας και προτείνεται να ενσωματωθεί στον προσδιορισμό του ιστολογικού βαθμού κακοηθείας. Στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική θετική συσχέτιση της ανοσοεκφράσεως του IGF1Ec με την παρουσία ηθμοειδούς αρχιτεκτονικού προτύπου ($p < 0,001$).

Συσχέτιση της IGF1Ec ανοσοεκφράσεως με την παρουσία εξωπροστατικής επεκτάσεως (Πίνακες 5, 10 & 11).

Παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική θετική συσχέτιση της ανοσοεκφράσεως του IGF1Ec με την παρουσία εξωπροστατικής επεκτάσεως ($p < 0,001$). Σε προστατικά αδενοκαρκινώματα με εξωπροστατική επέκταση παρατηρήθηκε υψηλότερη έκφραση του IGF1Ec απ' ότι σε καρκινώματα με ενδοπροστατική εντόπιση.

Συσχέτιση της IGF1Ec ανοσοεκφράσεως με την παρουσία διηθήσεως των σπερματοδόχων κύστεων (Πίνακες 6, 10 & 11).

Παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική θετική συσχέτιση της ανοσοεκφράσεως του IGF1Ec με την διηθήσεως των σπερματοδόχων κύστεων ($p < 0,001$). Σε προστατικά αδενοκαρκινώματα με διήθηση των σπερματοδόχων κύστεων παρατηρήθηκε υψηλότερη έκφραση του IGF1Ec απ' ότι σε καρκινώματα με απουσία διηθήσεως αυτών.

Συσχέτιση της IGF1Ec ανοσοεκφράσεως με την παρουσία μεταστάσεων στους λαγόνιους λεμφαδένες (Πίνακες 7, 10 & 11).

Παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική θετική συσχέτιση της ανοσοεκφράσεως του IGF1Ec με την παρουσία μεταστάσεων στους λαγόνιους λεμφαδένες ($p < 0,001$). Επί παρουσίας λεμφαδενικών μεταστάσεων τα προστατικά αδενοκαρκινώματα παρουσίασαν υψηλότερη έκφραση του IGF1Ec απ' ότι καρκινώματα με αρνητικούς λαγόνιους λεμφαδένες.

Συσχέτιση της IGF1Ec ανοσοεκφράσεως με το παθολογοανατομικό στάδιο (Πίνακες 8, 10 & 11, και Γράφημα 3).

Παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική θετική συσχέτιση της ανοσοεκφράσεως του IGF1Ec με το παθολογοανατομικό στάδιο ($p < 0,001$). Η αύξηση του παθολογοανατομικού σταδίου συνοδεύτηκε με αύξηση της εκφράσεως του IGF1Ec στο προστατικό αδενοκαρκίνωμα.

Συσχέτιση της IGF1Ec ανοσοεκφράσεως με το καρκινικό φορτίο (Πίνακες 10 & 11).

Παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική θετική συσχέτιση της ανοσοεκφράσεως του IGF1Ec με καρκινικό φορτίο ($p < 0,001$). Αυξανόμενου του καρκινικού φορτίου παρατηρήθηκε υψηλότερη έκφραση του IGF1Ec στο καρκίνωμα.

Συσχέτιση της IGF1Ec ανοσοεκφράσεως με εγχειρητικά όρια του όγκου (Πίνακες 9, 10 & 11).

Παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική θετική συσχέτιση της ανοσοεκφράσεως του IGF1Ec με τα εγχειρητικά όρια ($p < 0,001$). Επί θετικών εγχειρητικών ορίων παρατηρήθηκε υψηλότερη έκφραση του IGF1Ec στο προστατικό καρκίνωμα απ' ότι επί αρνητικών εγχειρητικών ορίων. Επίσης η διαφορά εκφράσεως ήταν στατιστικώς σημαντική μεταξύ pT2+ και pT3+ εγχειρητικών ορίων. Αναλυτικότερα επί θετικών εγχειρητικών ορίων σε θέση εξωπροστατικής επεκτάσεως η IGF1Ec ανοσοέκφραση ήταν υψηλότερη απ' ότι επί θετικών εγχειρητικών ορίων σε θέση χωρίς την παρουσία περιπροστατικού λίπους.

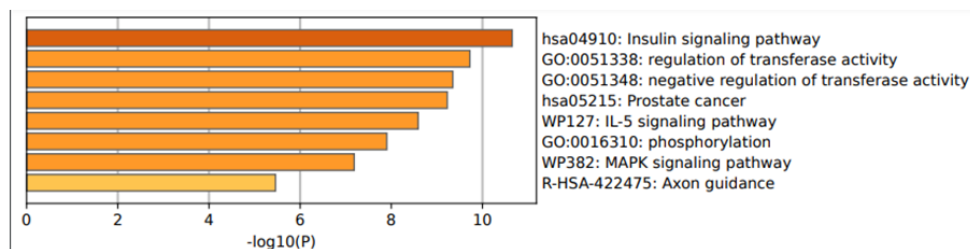
5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα εργασία διερεύνησε την ανοσοϊστοχημική έκφραση του IGF-1Ec σε καρκινώματα προστάτη και έδειξε τη θετική συσχέτιση της έκφρασής του με προγνωστικές κλινικό-παθολογοανατομικές παραμέτρους. Παλαιότερες ερευνητικές εργασίες έχουν ασχοληθεί και υπαινιχτεί τον ρόλο του IGF-1Ec στην βιολογία του καρκίνου. Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που σκοπεύει να αποτυπώσει την ανοσοϊστοχημική έκφραση του IGF1Ec σε καρκινώματα προστάτη χαμηλού (Grade Group 1 και Grade Group 2 με ποσοστό pattern 3>90% - Ομάδα Α) και υψηλού ιστολογικού βαθμού κακοήθειας (Grade Group 5 – Ομάδα Β), παραλείποντας τα καρκινώματα ενδιάμεσης κακοήθειας (Grade Group 2 με pattern 3<90%, Grade Group 3 και Grade Group 4). Για πρώτη φορά χρησιμοποιήθηκε σε ανοσοϊστοχημική μελέτη καρκίνου προστάτη το μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του IGF1Ec, το οποίο παρήχθη στο Εργαστήριό μας (Πειραματική Φυσιολογία ΕΚΠΑ). Στην μελέτη μας τεκμηριώθηκε και με ποιοτική και με ποσοτική στατιστική μελέτη ισχυρώς στατιστικώς σημαντική υψηλότερη IGF-1Ec ανοσοέκφραση στην Ομάδα Β απ' ότι στην Ομάδα Α. Επίσης ισχυρή στατιστικώς σημαντική θετική συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ της IGF-1Ec ανοσοεκφράσεως και όλων των ιστολογικών παραμέτρων στους καρκίνους του προστάτη του υλικού της μελέτης μας.¹⁵³

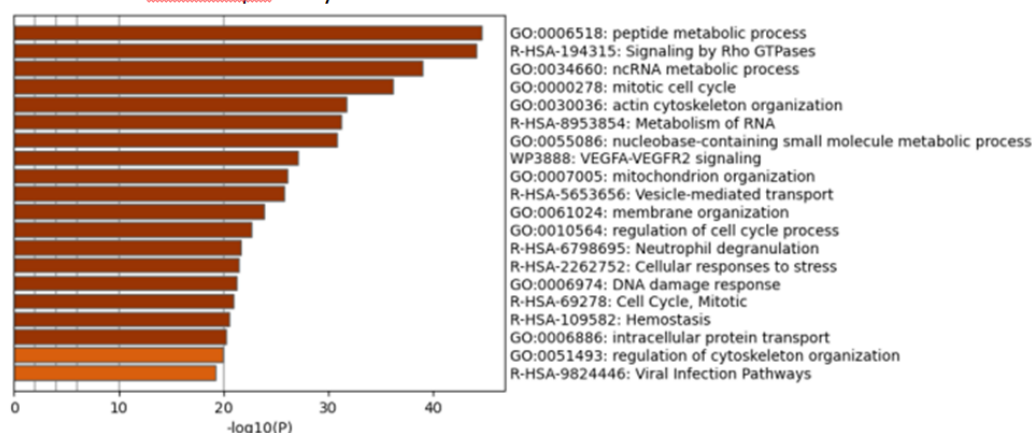
Η αξιοπιστία των αποτελεσμάτων μας από την παθολογοανατομική και ανοσοϊστοχημική μελέτη των καρκίνων προστάτη με υψηλή έκφραση του IGF-1 Ec ,επιβεβαιωθήκαν και με τη βοήθεια πλατφορμών βιοπληροφορικής με συμπληρωματικές μελέτες σε συστοιχίες proteomics και phosphoproteomics, που έγιναν στο εργαστήριο Πειραματικής Φυσιολογίας του ΕΚΠΑ. Συγκεκριμένα, παρουσιάζεται πιο εμπεδωμένα η επίδραση του πεπτιδίου PEc στη φωσφορυλίωση του υποστρώματος σε κυτταρικές σειρές καρκίνου του προστάτη. Ειδικότερα, παρατηρείται, ότι η ανάλυση φωσφοπρωτεϊμικών κυττάρων wt PC-3 του PC-3PEc υποδεικνύει τις διαφορές στο πρότυπο φωσφορυλίωσης της πρωτεΐνης, γεγονός που αντανακλάται και στις διαφορές που παρουσιάζονται στην ανάλυση proteomics. Η συμπληρωματική επακόλουθη ανάλυση Metascape, δείχνει ότι οι σηματοδοτικοί οδοί που ρυθμίζονται προς τα πάνω σε σχέση με τη φωσφορυλίωση στις κυτταρικές

σειρές που υπερεκφράζουν PEc είναι : της ινσουλίνης, της MAPK και της IL-5 (συμμετέχουν τόσο η MAPK όσο και η ERK 1/2) , δηλαδή τα μονοπάτια τα σηματοδοτικά συντήρησης και ευόδωσης της καρκινογενετικής διαδικασίας (όπως αποτυπώνεται στην παρακάτω εικόνα).¹⁶⁹

Phosphoproteomics metascape analysis



Proteomics metascape analysis



Η συμπληρωματική αυτή μελέτη αποτελεί ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα εφαρμογής και της στρατηγικής των νεότερων πολλαπλών - ομικών τεχνολογιών και της δυνατότητας να χαρτογραφούν ολιστικά τη βιολογική ετερογένεια, εστιάζοντας στην κλινική της σημασία, δίχως να «παραπλανείται» από τον βιολογικό θόρυβο και ενισχύει την στατιστική σημαντικότητα των αναδειχθέντων ευρημάτων με την ενσωμάτωση των αναδυόμενων πλεονεκτημάτων που προσφέρει η βιοπληροφορική και τα δεδομένα της.¹⁷⁰

Η όλη αυτή προσπάθεια προήλθε από τις ολοένα αυξανόμενες ενδείξεις που συγκλίνουν στο σημαντικό ρόλο του άξονα IGF στη βιολογία του καρκίνου, την εξέλιξη και την μεταναστευτική ικανότητα. Ο παθοφυσιολογικός ρόλος του IGF άξονα στην καρκινογένεση παρουσιάζεται σύνθετος και πολυπαραγοντικά εμπλεκόμενος καθότι διαφορετικά συστατικά του IGF συστήματος φαίνεται να διαδραματίζουν άλλοτε άλλο κυρίαρχο ή μη ρόλο σε κάποιους τύπους καρκίνους έναντι άλλων. Ως γνωστόν, το σύστημα των IGFs

αποτελείται από τους υποδοχείς (IGF-1R, IGF-2R, δύο ισομορφές του υποδοχέα της ινσουλίνης και υβρίδια IGF-1R:IR), τα πεπτίδια (IGF-1, IGF-2 και ινσουλίνη) και τουλάχιστον έξι IGFbps υψηλής συγγένειας. Οι IGFs κυκλοφορούν κυρίως σε ένα σύμπλοκο IGF:IGFBP-3:ALS (Acid Labile Subunit). Η απελευθέρωση των IGFs από τις IGFbps λαμβάνει χώρα μέσω πρωτεόλυσης των IGFbps ή σύνδεσης με την εξωκυττάρια ουσία . Οι IGFbps μπορούν όμως να δρουν ανεξάρτητα από τους IGFs, μέσω άγνωστων μέχρι τώρα υποδοχέων και τα διάφορα μετάγραφα του γονιδίου μπορεί να εξασκούν τις δράσεις τους μέσω της σύνδεσης τους στους υποδοχείς του συστήματος και των ιστών που τους φέρουν.^{171,172}

Ο IGF-1 ειδικότερα, αποτελεί όμως ένα μόριο ιδιαίτερης σημασίας για τον άνθρωπο καθώς κατέχει σημαντικό ρόλο τόσο στην φυσιολογική ανάπτυξη όσο και στην εμβρυική και μεταγεννητική περίοδο. Καθοριστικής σημασίας ωστόσο ,φαίνεται να είναι και ο ρόλος του στον καρκίνο. Η λειτουργία και ο τρόπος δράσης του έχουν μελετηθεί εκτενώς στην βιβλιογραφία και φαίνεται να δρα ενισχυτικά στην εξέλιξη των καρκίνων μαστού και προστάτη και την εκδήλωση των χαρακτηριστικών τους όπως κυτταρικός πολλαπλασιασμός, διήθηση, μετανάστευση κτλ, χωρίς να απουσιάζουν σε μερικές περιπτώσεις και αντικρουόμενα δεδομένα.

Η δραστηριότητα του IGF-1 μεσολαβείται από υψηλή ικανότητα σύνδεσης στον IGF-1R έναν υποδοχέα τυροσινικής κινάσης, ενώ ο IGF-IIIR υποδοχέας μη τυροσινικής κινάσης, διαμεσολαβεί κυρίως στην απαρχή και προώθηση μεταβολικών διεργασιών. Ο IGF-1 μπορεί να δράσει τόσο μέσω χαλαρής σύνδεσης στον υποδοχέα ινσουλίνης (INSR; A and B isoforms), αλλά και μέσω του υβριδικού υποδοχέα IGF-IR/INSR, που συντίθεται από τον INSR συνδεόμενο με τον IGF-1R.

Από τα διάφορα μετάγραφα του γονιδίου IGF -1, οι μελέτες έχουν επικεντρωθεί στον εν δυνάμει ρόλο της E domain του IGF-IEc μεταγράφου, που είναι ένα βιοδραστικό προϊόν που υπερεκφράζεται σε ιστούς και κυτταρικές σειρές καρκίνου του προστάτη και επάγει τον πολλαπλασιασμό . Ο ακριβής μηχανισμός που το IGF-1Ec ρυθμίζει την ανάπτυξη καρκίνου προστάτη παραμένει μη πλήρως διασαφηνισμένος.^{171,172}

Σε αυτή την μελέτη επιβεβαιώνουμε ότι το πεπτίδιο PEc (24 αμινοξέα

στο καρβοξυτελικό άκρο της IGF-1Ec προ-ισομορφής) έχει ρόλο ως μόριο κλειδί στην εξέλιξη του καρκίνου του προστάτη και στην μεταστατικότητα. Βασίζεται στην ήδη υπάρχουσα σχετική βιβλιογραφία που υποστηρίζει ότι η ενδογενής παραγωγή του PEc σε κύτταρα PC3 σχετίζεται με αυξημένο πολλαπλασιασμό μέσω του ERK μονοπατιού όπως άλλωστε παρατηρείται πειραματικά και με την εξωγενή χορήγηση PEc. Ενισχύεται και με τα ήδη δημοσιευμένα πειράματα που δεικνύουν ότι, η υπερέκφραση του PEc σε PC3 κύτταρα εμπλέκεται στον σχηματισμό μεγαλύτερων in vivo όγκων σε σχέση με τους όγκους που δημιουργήθηκαν σε SCID ποντίκια μετά από την εισαγωγή wt PC3 κυττάρων. Επιπλέον, το γεγονός ότι το PEc βγαίνει εξωκυτάρια και οι επιδράσεις του καταστέλλονται μετά από έκθεση σε θρεπτικό υλικό εμπλουτισμένο με αντίσωμα anti-PEc μας οδηγεί επιπλέον και στο συμπέρασμα ότι η δράση του είναι αυτοκρινής/ παρακρινής.^{171,172}

Θεωρητικό υπόβαθρο από προηγούμενες μελέτες ,ότι η ισομορφή IGF-1Ec εκφράζεται σε μυϊκό ιστό μετά από μηχανική βλάβη και προηγείται της επιδιόρθωσης από δορυφόρα κύτταρα¹⁷³⁻¹⁷⁵ αποτελεί έρεισμα της υπαινισσόμενης ερμηνείας για την εμπλοκή του στη βιολογία του καρκίνου. Στους όγκους τα μεσεγχυματικά κύτταρα (MSCs) που προέρχονται από τον μυελό των οστών, επιστρατεύονται ως γνωστόν, ώστε να δημιουργηθεί το κατάλληλο υποστηρικτικό υπόστρωμα, ένα φαινόμενο που περιλαμβάνει ενδοκρινή και παρακρινή σηματοδοτικά μονοπάτια. Αυτό το φαινόμενο που παρατηρείται και στην επιδιόρθωση του μυϊκού ιστού μετά από τραυματισμό γίνεται με τη διαμεσολάβηση της έκφρασης του Pec. Έτσι το PEc πεπτίδιο φαίνεται τοιουτοτρόπως δρώντας, να είναι το μόριο κλειδί και στην διαδικασία επιδιόρθωσης του όγκου που προκαλείται μετά από καταστροφή της ανοσολογικής απόκρισης εκτός από την διαμεσολάβηση του στα σηματοδοτικά μονοπάτια ERK. Το πεπτίδιο PEc που απελευθερώνεται από τα κύτταρα του όγκου φαίνεται να προσελκύει τα ανθρώπινα μεσεγχυματικά κύτταρα και να επάγει την διεισδυτική τους ικανότητα ενώ θεωρείται αδιαμφισβήτητη η εμπλοκή του στο φαινόμενο EMT (epithelial-mesenchymal transition), όπως στη δυνατότητα επαγωγής της έκφρασης της Vimentin και της καταστολής στην έκφραση της E-cadherin γεγονός που,υπογραμμίζει τον τρόπο που αυτό το πρωτεϊνικό προϊόν ενέχεται στην εξέλιξη, μετάσταση και επιδιόρθωση του καρκίνου του προστάτη. Σύμφωνα με τα παραπάνω, το PEc

πεπτιδίο αποτελεί ελκυστικό υποψήφιο μόριο ώστε να στοχεύσουμε στην θεραπεία του καρκίνου του προστάτη χωρίς να επηρεάσουμε την δράση του ώριμου IGF-1, μιας και τα προστατικά επιθηλιακά κύτταρα δεν εκφράζουν την ισομορφή IGF-1Ec.

Η βιβλιογραφία φαίνεται να δείχνει ότι η δράση των εκ του IGF προερχόμενων πεπτιδίων εξαρτάται άμεσα από τον κυτταρικό τύπο, αφού έχει συνδεθεί με διαφορετική δράση και έκφραση σε διάφορους καρκίνους (όπως μαστού, νεφρού, ενδομήτριου, θυρεοειδή, παχέος εντέρου). Η έκφραση του IGF-1Ec είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με τη βιολογική συμπεριφορά του καρκίνου του προστάτου όπως επιβεβαιώνει και η παρούσα μελέτη. Πιστεύουμε επίσης, ότι η χρήση του μονοκλωνικού έναντι του πολυκλωνικού αντισώματος έναντι του IGF1Ec, το οποίο χρησιμοποιήθηκε στο παρελθόν σε άλλες μελέτες ισχυροποιεί επιπλέον τα ευρήματά μας.¹⁵³ Παραμένει να εξακριβωθεί η συνεργική δράση του IGF1Ec με άλλα σηματοδοτικά μονοπάτια (όπως του PTEN, p53) με την ελπίδα ανάδειξης θεραπευτικών στόχων βάσει του ανοσοφαινοτυπικού και μοριακού προφίλ με δυνατότητα στρατηγικής αντιμετώπισης με ειδικά στοχευτικά αντισώματα.^{171,172}

Στην μελέτη μας αποδείξαμε ότι η IGF-1Ec ανοσο- έκφραση σχετίζεται με τα πιο επιθετικά καρκινώματα όπως τεκμηριώνεται στατιστικά στην Ομάδα Β. Δύναται να υποδεικνύει μια μελλοντική υποσχόμενη στοχευμένη θεραπευτική προσέγγιση στον μεταστατικό ορμονοάντοχο προστατικό καρκίνο.¹⁶⁹

Οποσδήποτε μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες απαιτούνται για να παρέχουν ακόμη μεγαλύτερης ασφάλειας αποτέλεσμα για την συσχέτιση της έκφρασης του IGF-1Ec στα προστατικά καρκινώματα. Η συνδυαστική τους αξιολόγηση με τα ερευνητικά πειραματικά δεδομένα της κλινικής εφαρμογής των ειδικών αντισωμάτων Ec, μπορεί να διασαφηνίσουν πλήρως την συσχέτιση της IGF-1Ec ανοσοέκφρασης, με τα δεδομένα της βιοπληροφορικής και την αποτελεσματικότητα της δράσης των εξειδικευμένων αντισωμάτων στόχευσης του πεπτιδίου Ec.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή και Σκοπός

Ο καρκίνος του προστάτου (ΚΠ) είναι ο δεύτερος πιο συχνά διαγνωσμένος καρκίνος στους άνδρες. Σε αντίθεση με την χαμηλού ιστολογικού βαθμού κακοηθείας σε αυξημένη θνησιμότητα. Ο insulin-like growth factor 1 (IGF-1) είναι ένας αυξητικός παράγοντας που ρυθμίζει την ανάπτυξη των γραμμωτών μυών. Πρόσφατα στοιχεία υποδηλώνουν ένα ρόλο για τον IGF-1Ec, μια παραλλαγή μεταγραφής του IGF-I, στην βιολογία του καρκίνου.

Σκοπός της παρούσης μελέτης είναι να διερευνήσει εάν η έκφραση του IGF-1Ec σχετίζεται με ιστολογικές παραμέτρους του καρκίνου του προστάτου, προκειμένου να συμπεριληφθούν νέες στοχευμένες προσεγγίσεις στην θεραπεία.

Υλικό και μέθοδοι

Εξετάστηκε το αρχεϊακό υλικό από δείγματα ριζικής προστατεκτομής ασθενών που δεν είχαν υποστεί ανδρογονικό αποκλεισμό ή άλλη ορμονοθεραπεία. Επιλέχθηκαν δύο ομάδες ασθενών: Ομάδα Α: 50 ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα προστάτου Grade Group 1 ή 2 (Gleason Score 6 ή Gleason Score 7 με pattern 3 >90%) και Ομάδα Β: 50 ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα του προστάτου Grade Group 5 (Gleason Score 9 ή Gleason Score 10). Ακολούθησε επαναξιολόγηση των ιστολογικών πλακιδίων και επιλογή αντιπροσωπευτικών. Στην συνέχεια επιλέχθησαν οι αντίστοιχοι κύβοι παραφίνης. Το μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του IGF1Ec τυποποιήθηκε σε τομές γραμμωτού μυϊκού ιστού και άλλων ιστών καθώς και σε καλοήθη και κακοήθη προστατικό ιστό.

Κόπηκαν τομές από τους αντίστοιχους κύβους παραφίνης σε super frost αντικειμενοφόρες πλάκες. Πραγματοποιήθηκε ανοσοϊστοχημεία σε πλατφόρμα Ventana BenchMark ULTRA χρησιμοποιώντας μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του IGF1Ec σε αραιώση 1:50. Κυρίως γραμμωτός μυϊκός και ηπατικός ιστός χρησιμοποιήθηκαν ως θετικοί μάρτυρες. Τομές χωρίς την εφαρμογή του πρωτογενούς αντισώματος χρησιμοποιήθηκαν ως αρνητικοί μάρτυρες. Ακολούθησε μικροσκοπική μελέτη του υλικού. Παρατηρήθηκε κυτταροπλασματική κοκκώδης έκφραση του αντισώματος και βαθμολογήθηκε

ως βαθμού 1 (ασθενής ένταση), βαθμού 2 (μέτρια ένταση) και βαθμού 3 (ισχυρή ένταση).

Εφαρμόστηκε το σύστημα βαθμολογήσεως H, το οποίο ενσωματώνει την έκταση και την ένταση της ανοσοχρώσεως (ημιποσοτική ανάλυση ανοσοεκφράσεως πρωτεΐνης). Συγκεκριμένως, το ποσοστό των θετικών κυττάρων μετρήθηκε σε κάθε ιστολογική τομή και πολλαπλασιάστηκε με 1, 2 και 3, αντιστοίχως (score 1= ποσοστό με βαθμού 1 ένταση x 1, score 2= ποσοστό με βαθμού 2 ένταση x 2, score 3= ποσοστό με βαθμού 3 ένταση x 3). Μια συνολική βαθμολογία μεταξύ 0 και 300 υπολογίστηκε για κάθε περίπτωση (total score = score 1+ score 2 +score 3).

Αποτελέσματα

Το φυσιολογικό επιθήλιο του προστάτου ήταν αρνητικό ή επέδειξε ήπια κυτταροπλασματική έκφραση IGF-IEc, ενώ ο καρκίνος του προστάτου εμφάνισε ήπια έως ισχυρή κυτταροπλασματική ανοσοέκφραση.

Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση ($p < 0,05$) της ανοσοεκφράσεως του IGF1Ec με παραμέτρους ιστολογικών παραμέτρων (Gleason Score, Grade Group,, ηθμοειδές αρχιτεκτονικό πρότυπο, εξωπροστατική επέκταση, καρκινικό φορτίου, εγχειρητικά όρια, διήθηση σπερματοδόχων κύστεων και μετάσταση λαγονίων λεμφαδένων).

Επιπλέον, υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p < 0,05$) μεταξύ της IGF1Ec ανοσοεκφράσεως στα χαμηλού (Ομάδα A) και στα υψηλού ιστολογικού βαθμού κακοηθείας καρκινώματα (Ομάδα B) [στατιστικά σημαντική υψηλότερη έκφραση στην Ομάδα B].

Συμπεράσματα

Τα παρόντα δεδομένα καταδεικνύουν ότι ο IGF-IEc εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό στον Grade Group 5 τοπικοπεριοχικώς προχωρημένο καρκίνο του προστάτου και επομένως θα μπορούσε να είναι μια πολλά υποσχόμενη στοχευμένη προσέγγιση στο θεραπευτικό πάνελ.

ABSTRACT

Introduction and Objectives

Prostate cancer (PCa) is the second most commonly diagnosed cancer in men. In contrast to localized low grade disease, locally advanced and metastatic PCa leads to increased mortality. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) is a growth factor that regulates the development of striated muscle. Recent evidence suggests a role for the insulin-like growth factor-1Ec (IGF-IEc) transcript variant in cancer biology.

The aim of the present study is to investigate whether IGF-IEc expression is associated with prostate cancer histologic parameters, in order to involve in the treatment new therapeutic targeted approaches.

Materials and Methods

Archive material from radical prostatectomy specimens of patients naïve to androgen blockade or other hormone therapy were reviewed. Two groups of patients were selected: Group A: 50 patients with prostatic adenocarcinoma Grade Group 1 or 2 (Gleason Score 6 or Gleason Score 7 with pattern 3 >90%) and Group B: 50 patients with prostatic adenocarcinoma Grade Group 5 (Gleason Score 9 or Gleason Score 10). This was followed by re-evaluation of the histological slides and selection of representative ones. Then the corresponding paraffin blocks were selected. Monoclonal antibody against IGF1Ec was standardized in sections of striated muscle tissue and other tissues as well as in benign and malignant prostatic tissue.

Sections were cut from the corresponding paraffin blocks on super frost slides. Immunohistochemistry was performed on a Ventana BenchMark ULTRA platform using a monoclonal antibody against IGF1Ec at a dilution of 1:50. Mainly striated muscle and liver tissue were used as positive control. Sections without the application of the primary antibody were used as negative controls. This was followed by a microscopic study of the material. Cytoplasmic granular expression of the antibody was observed and graded as grade 1 (weak intensity), grade 2 (moderate intensity) and grade 3 (strong intensity).

The H scoring system was applied, which integrates the extent and the intensity of the immunostaining (semiquantitative analysis of protein

immunoexpression). Specifically, the percentage of positive cells was measured in each section and multiplied by 1, 2 and 3, respectively (score 1= percentage with grade 1 intensity x 1; score 2= percentage with grade 2 intensity x 2; score 3= percentage with grade 3 intensity X 3). A total score between 0 and 300 was calculated for each case (total score = score 1 + score 2 + score 3).

Results

Normal prostate epithelium was negative or demonstrated mild IGF-IEc cytoplasmic expression, whereas prostate cancer exhibited mild to strong cytoplasmic immunoexpression.

A statistically significant positive correlation ($p < 0,05$) of IGF1Ec immunoexpression with histological parameters (Gleason score, Grade group, cribriform pattern, extraprostatic extension, tumor volume, surgical margins, seminal vesicles invasion and pelvic lymph node metastasis) was observed.

Furthermore there was a statistically significant difference ($p < 0,05$) between IGF1Ec immunoexpression in low (Group A) and high grade carcinoma (Group B) [statistically significant higher expression in Group B].

Conclusions

The present data demonstrate that IGF-IEc is highly expressed in GG 5 locally advanced prostate cancer and therefore could be a promising targeted approach in the therapeutic panel.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Silberstein JL, Pal SK, Lewis B, Sartor O. Current clinical challenges in prostate cancer. *Transl Androl Urol.* 2013;2(3):122-136. doi:10.3978/j.issn.2223-4683.2013.09.03.
2. Nuhn P, De Bono JS, Fizazi K, et al. Update on Systemic Prostate Cancer Therapies: Management of Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer in the Era of Precision Oncology. *Eur Urol.* 2019;75(1):88-99. doi:10.1016/j.eururo.2018.03.028.
3. Crawford ED, Higano CS, Shore ND, Hussain M, Petrylak DP. Treating Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer: A Comprehensive Review of Available Therapies. *J Urol.* 2015;194(6):1537-1547. doi:10.1016/j.juro.2015.06.106.
4. Wadosky KM, Koochekpour S. Molecular mechanisms underlying resistance to androgen deprivation therapy in prostate cancer. *Oncotarget.* 2016;7(39):64447-64470. doi:10.18632/oncotarget.10901.
5. Karantanos T, Evans CP, Tombal B, Thompson TC, Montironi R, Isaacs WB. Understanding the mechanisms of androgen deprivation resistance in prostate cancer at the molecular level. *Eur Urol.* 2015;67(3):470-479. doi:10.1016/j.eururo.2014.09.049.
6. Brooke GN, Bevan CL. The role of androgen receptor mutations in prostate cancer progression. *Curr Genomics.* 2009;10(1):18-25. doi:10.2174/138920209787581307
7. Aurilio G, Cimadamore A, Mazzucchelli R, et al. Androgen Receptor Signaling Pathway in Prostate Cancer: From Genetics to Clinical Applications. *Cells.* 2020;9(12):2653. Published 2020 Dec 10. doi:10.3390/cells9122653
8. Antonarakis ES, Armstrong AJ, Dehm SM, Luo J. Androgen receptor variant-driven prostate cancer: clinical implications and therapeutic targeting. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2016;19(3):231-241. doi:10.1038/pcan.2016.17.
9. Nakazawa M, Antonarakis ES, Luo J. Androgen receptor splice variants in the era of enzalutamide and abiraterone. *Horm Cancer.* 2014;5(5):265-273. doi:10.1007/s12672-014-0190-1.
10. Lu C, Brown LC, Antonarakis ES, Armstrong AJ, Luo J. Androgen receptor variant-driven prostate cancer II: advances in laboratory investigations.

- Prostate Cancer Prostatic Dis. 2020;23(3):381-397. doi:10.1038/s41391-020-0217-3.
11. Sorrentino C, Di Carlo E. Molecular Targeted Therapies in Metastatic Prostate Cancer: Recent Advances and Future Challenges. *Cancers (Basel)*. 2023;15(11):2885. doi:10.3390/cancers15112885.
 12. Hernando Polo S, Moreno Muñoz D, Rosero Rodríguez AC, Silva Ruiz J, Rosero Rodríguez DI, Couñago F. Changing the History of Prostate Cancer with New Targeted Therapies. *Biomedicines*. 2021;9(4):392. doi:10.3390/biomedicines9040392.
 13. Ahmad SS, Ahmad K, Lee EJ, Lee YH, Choi I. Implications of Insulin-Like Growth Factor-1 in Skeletal Muscle and Various Diseases. *Cells*. 2020;9(8):1773. doi:10.3390/cells9081773.
 14. Ikemoto-Uezumi M, Uezumi A, Tsuchida K, et al. Pro-Insulin-Like Growth Factor-II Ameliorates Age-Related Inefficient Regenerative Response by Orchestrating Self-Reinforcement Mechanism of Muscle Regeneration. *Stem Cells*. 2015;33(8):2456-2468. doi:10.1002/stem.2045.
 15. Brahmkhatri VP, Prasanna C, Atreya HS. Insulin-like growth factor system in cancer: novel targeted therapies. *Biomed Res Int*. 2015;2015:538019. doi:10.1155/2015/538019
 16. Yu H, Rohan T. Role of the insulin-like growth factor family in cancer development and progression. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(18):1472-1489. doi:10.1093/jnci/92.18.1472.
 17. Rosenzweig SA, Atreya HS. Defining the pathway to insulin-like growth factor system targeting in cancer. *Biochem Pharmacol*. 2010;80(8):1115-1124. doi:10.1016/j.bcp.2010.06.013.
 18. Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. *World J Oncol*. 2019;10(2):63-89. doi:10.14740/wjon1191.
 19. Brawley OW. Trends in prostate cancer in the United States. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2012;2012(45):152-156. doi:10.1093/jncimonographs/lgs035.
 20. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25(1):16-27. doi:10.1158/1055-9965.EPI-15-0578.
 21. US Preventive Services Task Force, Grossman DC, Curry SJ, et al. Screening for Prostate Cancer: US Preventive Services Task Force

- Recommendation Statement [published correction appears in JAMA. 2018 Jun 19;319(23):2443]. JAMA. 2018;319(18):1901-1913. doi:10.1001/jama.2018.3710.
22. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660.
23. Patsea E, Kaklamanis L, Batistatou A; Hellenic Society of Pathology. The first report of a 5-year period cancer registry in Greece (2009-2013): a pathology-based cancer registry. *Virchows Arch.* 2018;472(4):677-682. doi:10.1007/s00428-017-2287-8.
24. Wang L, Lu B, He M, Wang Y, Wang Z, Du L. Prostate Cancer Incidence and Mortality: Global Status and Temporal Trends in 89 Countries From 2000 to 2019. *Front Public Health.* 2022;10:811044. Published 2022 Feb 16. doi:10.3389/fpubh.2022.811044
25. Bray F, Lortet-Tieulent J, Ferlay J, Forman D, Auvinen A. Prostate cancer incidence and mortality trends in 37 European countries: an overview. *Eur J Cancer.* 2010;46(17):3040-3052. doi:10.1016/j.ejca.2010.09.013
26. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [published correction appears in *CA Cancer J Clin.* 2020 Jul;70(4):313]. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492
27. DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64(4):252-271. doi:10.3322/caac.21235
28. Testa U, Castelli G, Pelosi E. Cellular and Molecular Mechanisms Underlying Prostate Cancer Development: Therapeutic Implications. *Medicines (Basel).* 2019;6(3):82. Published 2019 Jul 30. doi:10.3390/medicines6030082.
29. Wang G, Zhao D, Spring DJ, DePinho RA. Genetics and biology of prostate cancer. *Genes Dev.* 2018;32(17-18):1105-1140. doi:10.1101/gad.315739.118

30. Dai C, Heemers H, Sharifi N. Androgen Signaling in Prostate Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2017;7(9):a030452. doi:10.1101/cshperspect.a030452.
31. Culig Z, Santer FR. Androgen receptor signaling in prostate cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2014;33(2-3):413-427. doi:10.1007/s10555-013-9474-0
32. Sharifi N. New agents and strategies for the hormonal treatment of castration-resistant prostate cancer. *Expert Opin Investig Drugs.* 2010;19(7):837-846. doi:10.1517/13543784.2010.494178
33. Zhang KQ, Salzman SA, Reding DJ, Suarez BK, Catalona WJ, Burmester JK. Genetics of prostate cancer. *Clin Med Res.* 2003;1(1):21-28. doi:10.3121/cmr.1.1.21.
34. San Martin R, Das P, Dos Reis Marques R, et al. Chromosome compartmentalization alterations in prostate cancer cell lines model disease progression. *J Cell Biol.* 2022;221(2):e202104108. doi:10.1083/jcb.202104108.
35. Stephan C, Jung K. Advances in Biomarkers for PCa Diagnostics and Prognostics-A Way towards Personalized Medicine. *Int J Mol Sci.* 2017;18(10):2193. Published 2017 Oct 20. doi:10.3390/ijms18102193.
36. Gandhi J, Afridi A, Vatsia S, et al. The molecular biology of prostate cancer: current understanding and clinical implications. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2018;21(1):22-36. doi:10.1038/s41391-017-0023-8.
37. Wang H, Guo M, Wei H. et al. Targeting p53 pathways: mechanisms, structures, and advances in therapy. *Sig Transduct Target Ther* 2023;8: 92. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01347-1>.
38. Vickman RE, Franco OE, Moline DC, Vander Griend DJ, Thumbikat P, Hayward SW. The role of the androgen receptor in prostate development and benign prostatic hyperplasia: A review. *Asian J Urol.* 2020;7(3):191-202. doi:10.1016/j.ajur.2019.10.003.
39. Clark R, Vesprini D, Narod SA. The Effect of Age on Prostate Cancer Survival. *Cancers (Basel).* 2022;14(17):4149. Published 2022 Aug 27. doi:10.3390/cancers14174149.
40. Bechis SK, Carroll PR, Cooperberg MR. Impact of age at diagnosis on prostate cancer treatment and survival. *J Clin Oncol.* 2011;29(2):235-241. doi:10.1200/JCO.2010.30.2075.

41. Lehrer S, Rhoenstein PH. The 5-year relative survival of older patients with prostate cancer is insignificantly different from the 5-year survival of all men of a similar age. *Cancer*. 2020;126(11):2718. doi:10.1002/cncr.32788.
42. Bernard B, Burnett C, Sweeney CJ, Rider JR, Sridhar SS. Impact of age at diagnosis of de novo metastatic prostate cancer on survival. *Cancer*. 2020;126(5):986-993. doi:10.1002/cncr.32630.
43. Barber L, Gerke T, Markt SC, et al. Family History of Breast or Prostate Cancer and Prostate Cancer Risk. *Clin Cancer Res*. 2018;24(23):5910-5917. doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-0370.
44. Taitt HE. Global Trends and Prostate Cancer: A Review of Incidence, Detection, and Mortality as Influenced by Race, Ethnicity, and Geographic Location. *Am J Mens Health*. 2018;12(6):1807-1823. doi:10.1177/1557988318798279.
45. Ren ZJ, Cao DH, Zhang Q, et al. First-degree family history of breast cancer is associated with prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2019;19(1):871. Published 2019 Sep 2. doi:10.1186/s12885-019-6055-9.
46. Thomas JA 2nd, Gerber L, Moreira DM, et al. Prostate cancer risk in men with prostate and breast cancer family history: results from the REDUCE study (R1). *J Intern Med*. 2012;272(1):85-92. doi:10.1111/j.1365-2796.2011.02504.x.
47. Brandão A, Paulo P, Teixeira MR. Hereditary Predisposition to Prostate Cancer: From Genetics to Clinical Implications. *Int J Mol Sci*. 2020 Jul 16;21(14):5036. doi: 10.3390/ijms21145036.
48. Matsushita M, Fujita K, Nonomura N. Influence of Diet and Nutrition on Prostate Cancer. *Int J Mol Sci*. 2020;21(4):1447. Published 2020 Feb 20. doi:10.3390/ijms21041447.
49. Fujita K, Hayashi T, Matsushita M, Uemura M, Nonomura N. Obesity, Inflammation, and Prostate Cancer. *J Clin Med*. 2019;8(2):201. Published 2019 Feb 6. doi:10.3390/jcm8020201.
50. Hayashi T, Fujita K, Matsushita M, Nonomura N. Main Inflammatory Cells and Potentials of Anti-Inflammatory Agents in Prostate Cancer. *Cancers (Basel)*. 2019;11(8):1153. Published 2019 Aug 12. doi:10.3390/cancers11081153.

51. Hatano K, Fujita K, Nonomura N. Application of Anti-Inflammatory Agents in Prostate Cancer. *J Clin Med*. 2020;9(8):2680. Published 2020 Aug 18. doi:10.3390/jcm9082680M
52. Hayashi T, Fujita K, Nojima S, et al. High-Fat Diet-Induced Inflammation Accelerates Prostate Cancer Growth via IL6 Signaling. *Clin Cancer Res*. 2018;24(17):4309-4318. doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-0106.
53. Zhang AMY, Wellberg EA, Kopp JL, Johnson JD. Hyperinsulinemia in Obesity, Inflammation, and Cancer [published correction appears in *Diabetes Metab J*. 2021 Jul;45(4):622]. *Diabetes Metab J*. 2021;45(3):285-311. doi:10.4093/dmj.2020.0250.
54. Szabo Z, Koczka V, Marosvolgyi T, et al. Possible Biochemical Processes Underlying the Positive Health Effects of Plant-Based Diets-A Narrative Review. *Nutrients*. 2021;13(8):2593. Published 2021 Jul 28. doi:10.3390/nu13082593.
55. Zhao J, Stockwell T, Roemer A, Chikritzhs T. Is alcohol consumption a risk factor for prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2016;16(1):845. Published 2016 Nov 15. doi:10.1186/s12885-016-2891-z.
56. Brunner C, Davies NM, Martin RM, et al. Alcohol consumption and prostate cancer incidence and progression: A Mendelian randomisation study. *Int J Cancer*. 2017;140(1):75-85. doi:10.1002/ijc.30436.
57. Hong S, Khil H, Lee DH, Keum N, Giovannucci EL. Alcohol Consumption and the Risk of Prostate Cancer: A Dose-Response Meta-Analysis. *Nutrients*. 2020;12(8):2188. Published 2020 Jul 23. doi:10.3390/nu12082188.
58. Dickerman BA, Markt SC, Koskenvuo M, Pukkala E, Mucci LA, Kaprio J. Alcohol intake, drinking patterns, and prostate cancer risk and mortality: a 30-year prospective cohort study of Finnish twins. *Cancer Causes Control*. 2016;27(9):1049-1058. doi:10.1007/s10552-016-0778-6.
59. Macke AJ, Petrosyan A. Alcohol and Prostate Cancer: Time to Draw Conclusions. *Biomolecules*. 2022;12(3):375. Published 2022 Feb 28. doi:10.3390/biom12030375.
60. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(1):7-30. doi:10.3322/caac.21590.

61. Crocetto F, Barone B, Caputo VF, Fontana M, de Cobelli O, Ferro M. BRCA Germline Mutations in Prostate Cancer: The Future Is Tailored. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(5):908. Published 2021 May 19. doi:10.3390/diagnostics11050908.
62. Boussios S, Rassy E, Moschetta M, et al. BRCA Mutations in Ovarian and Prostate Cancer: Bench to Bedside. *Cancers (Basel)*. 2022;14(16):3888. Published 2022 Aug 11. doi:10.3390/cancers14163888.
63. Schmidt S. Nitrates and Prostate Cancer: Long-Term Drinking Water Exposures Associated with Risk of Tumors. *Environ Health Perspect*. 2023;131(5):54003. doi:10.1289/EHP12925.
64. Iwasaki M, Itoh H, Sawada N, Tsugane S. Exposure to environmental chemicals and cancer risk: epidemiological evidence from Japanese studies. *Genes Environ*. 2023;45(1):10. Published 2023 Mar 22. doi:10.1186/s41021-023-00268-3.
65. Alwadi D, Felty Q, Roy D, Yoo C, Deoraj A. Environmental Phenol and Paraben Exposure Risks and Their Potential Influence on the Gene Expression Involved in the Prognosis of Prostate Cancer. *Int J Mol Sci*. 2022;23(7):3679. Published 2022 Mar 27. doi:10.3390/ijms23073679.
66. Chamie K, De Vere White RW, Lee D, Ok JH, Ellison LM. Agent Orange exposure, Vietnam War veterans, and the risk of prostate cancer. *Cancer*. 2008;113(9):2464-2470. doi:10.1002/cncr.23695.
67. Etheridge T, Liou JI, Downs TM, Abel EJ, Jarrard DF, Richards KA. The Impact of Agent Orange Exposure on Prostate Cancer Outcomes. *J Urol*. 2019;201(4):742-750. doi:10.1016/j.juro.2018.10.005.
68. Kotb AF, Beltagy A, Ismail AM, Hashad MM. Sexual activity and the risk of prostate cancer: Review article. *Arch Ital Urol Androl*. 2015 Sep 30;87(3):214-5. doi: 10.4081/aiua.2015.3.214. PMID: 26428643.
69. Sfanos KS, De Marzo AM. Prostate cancer and inflammation: the evidence. *Histopathology*. 2012 Jan;60(1):199-215. doi: 10.1111/j.1365-2559.2011.04033.x. PMID: 22212087; PMCID: PMC4029103.
70. Moghoofoei M, Keshavarz M, Ghorbani S, et al. Association between human papillomavirus infection and prostate cancer: A global systematic review and meta-analysis. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2019;15(5):e59-e67. doi:10.1111/ajco.13124

71. Yang L, Xie S, Feng X, Chen Y, Zheng T, Dai M, Zhou CK, Hu Z, Li N, Hang D. Worldwide Prevalence of Human Papillomavirus and Relative Risk of Prostate Cancer: A Meta-analysis. *Sci Rep.* 2015 Oct 6;5:14667. doi: 10.1038/srep14667. PMID: 26441160; PMCID: PMC4594101.
72. Braunhut BL, Punnen S, Kryvenko ON. Updates on Grading and Staging of Prostate Cancer. *Surg Pathol Clin.* 2018;11(4):759-774. doi:10.1016/j.path.2018.07.003.
73. Montironi R, Santoni M, Mazzucchelli R, et al. Prostate cancer: from Gleason scoring to prognostic grade grouping. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2016;16(4):433-440. doi:10.1586/14737140.2016.1160780.
74. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL; ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(9):1228-1242. doi:10.1097/01.pas.0000173646.99337.b1.
75. Tonry C, Finn S, Armstrong J, Pennington SR. Clinical proteomics for prostate cancer: understanding prostate cancer pathology and protein biomarkers for improved disease management. *Clin Proteomics.* 2020;17(1):41. Published 2020 Nov 20. doi:10.1186/s12014-020-09305-7.
76. Tagai EK, Miller SM, Kutikov A, et al. Prostate Cancer Patients' Understanding of the Gleason Scoring System: Implications for Shared Decision-Making. *J Cancer Educ.* 2019;34(3):441-445. doi:10.1007/s13187-018-1320-1.
77. Chen N, Zhou Q. The evolving Gleason grading system. *Chin J Cancer Res.* 2016;28(1):58-64. doi:10.3978/j.issn.1000-9604.2016.02.04.
78. Wood DE. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines for Lung Cancer Screening. *Thorac Surg Clin.* 2015;25(2):185-197. doi:10.1016/j.thorsurg.2014.12.003.
79. Virgo KS, Rumble RB, de Wit R, et al. Initial Management of Noncastrate Advanced, Recurrent, or Metastatic Prostate Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2021;39(11):1274-1305.
80. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2017;71(4):630-642.

81. Cheng L, Montironi R, Bostwick DG, Lopez-Beltran A, Berney DM. Staging of prostate cancer. *Histopathology*. 2012;60(1):87-117. doi:10.1111/j.1365-2559.2011.04025.x.
82. Offermann A, Joerg V, Hupe MC, et al. CDK19 as a diagnostic marker for high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Hum Pathol*. 2021;117:60-67. doi:10.1016/j.humpath.2021.07.006.
83. Zhou M. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia, PIN-like carcinoma, ductal carcinoma, and intraductal carcinoma of the prostate. *Mod Pathol*. 2018;31(S1):S71-S79. doi:10.1038/modpathol.2017.138.
84. Ynalvez LA, Kosarek CD, Kerr PS, et al. Atypical small acinar proliferation at index prostate biopsy: rethinking the re-biopsy paradigm. *Int Urol Nephrol*. 2018;50(1):1-6. doi:10.1007/s11255-017-1714-8
85. Armah HB, Parwani AV. Atypical adenomatous hyperplasia (adenosis) of the prostate: a case report with review of the literature. *Diagn Pathol*. 2008;3:34. Published 2008 Aug 12. doi:10.1186/1746-1596-3-34.
86. Enciu M, Aşchie M, Boşoteanu M, Chisoi A. Atypical adenomatous hyperplasia of the prostate mimicking adenocarcinoma lesion: case report and literature review. *Rom J Morphol Embryol*. 2012;53(4):1093-1096.
87. Debela DT, Muzazu SG, Heraro KD, et al. New approaches and procedures for cancer treatment: Current perspectives. *SAGE Open Med*. 2021;9:20503121211034366. Published 2021 Aug 12. doi:10.1177/20503121211034366
88. Valentini V, Boldrini L, Mariani S, Massaccesi M. Role of radiation oncology in modern multidisciplinary cancer treatment. *Mol Oncol*. 2020;14(7):1431-1441. doi:10.1002/1878-0261.12712.
89. Jones D, Friend C, Dreher A, Allgar V, Macleod U. The diagnostic test accuracy of rectal examination for prostate cancer diagnosis in symptomatic patients: a systematic review. *BMC Fam Pract*. 2018;19(1):79. Published 2018 Jun 2. doi:10.1186/s12875-018-0765-y.
90. Loud JT, Murphy J. Cancer Screening and Early Detection in the 21st Century. *Semin Oncol Nurs*. 2017;33(2):121-128. doi:10.1016/j.soncn.2017.02.002.

91. Adhyam M, Gupta AK. A Review on the Clinical Utility of PSA in Cancer Prostate. *Indian J Surg Oncol.* 2012;3(2):120-129. doi:10.1007/s13193-012-0142-6
92. Ilic D, Djulbegovic M, Jung JH, et al. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2018;362:k3519. Published 2018 Sep 5. doi:10.1136/bmj.k3519.
93. Queisser A, Hagedorn SA, Braun M, Vogel W, Duensing S, Perner S. Comparison of different prostatic markers in lymph node and distant metastases of prostate cancer. *Mod Pathol.* 2015;28(1):138-145. doi:10.1038/modpathol.2014.77.
94. Cabarkapa S, Perera M, McGrath S, Lawrentschuk N. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen: A guide to the guidelines. *Prostate Int.* 2016;4(4):125-129. doi:10.1016/j.pnil.2016.09.002.
95. Van Poppel H, Albrecht T, Basu P, Hogenhout R, Collen S, Roobol M. Serum PSA-based early detection of prostate cancer in Europe and globally: past, present and future. *Nat Rev Urol.* 2022;19(9):562-572. doi:10.1038/s41585-022-00638-6.
96. Heijnsdijk EAM, Bangma CH, Borràs JM, et al. Summary statement on screening for prostate cancer in Europe. *Int J Cancer.* 2018;142(4):741-746. doi:10.1002/ijc.31102.
97. Panzone J, Byler T, Bratslavsky G, Goldberg H. Transrectal Ultrasound in Prostate Cancer: Current Utilization, Integration with mpMRI, HIFU and Other Emerging Applications. *Cancer Manag Res.* 2022;14:1209-1228. Published 2022 Mar 22. doi:10.2147/CMAR.S265058
98. Ghai S, Toi A. Role of transrectal ultrasonography in prostate cancer. *Radiol Clin North Am.* 2012;50(6):1061-1073. doi:10.1016/j.rcl.2012.08.007
99. Trabulsi EJ, Sackett D, Gomella LG, Halpern EJ. Enhanced transrectal ultrasound modalities in the diagnosis of prostate cancer. *Urology.* 2010;76(5):1025-1033. doi:10.1016/j.urology.2010.05.022.
100. Harvey CJ, Pilcher J, Richenberg J, Patel U, Frauscher F. Applications of transrectal ultrasound in prostate cancer. *Br J Radiol.* 2012;85 Spec No 1(Spec Iss 1):S3-S17. doi:10.1259/bjr/56357549.

101. Lopes PM, Sepúlveda L, Ramos R, Sousa P. The role of transrectal ultrasound in the diagnosis of prostate cancer: new contributions. *Radiol Bras.* 2015;48(1):7-11. doi:10.1590/0100-3984.2013.0010.
102. Nafie S, Wanis M, Khan M. The Efficacy of Transrectal Ultrasound Guided Biopsy Versus Transperineal Template Biopsy of the Prostate in Diagnosing Prostate Cancer in Men with Previous Negative Transrectal Ultrasound Guided Biopsy. *Urol J.* 2017;14(2):3008-3012.
103. Fernandes MC, Yildirim O, Woo S, Vargas HA, Hricak H. The role of MRI in prostate cancer: current and future directions. *MAGMA.* 2022;35(4):503-521. doi:10.1007/s10334-022-01006-6.
104. Ghafoori M, Alavi M, Aliyari Ghasabeh M. MRI in prostate cancer. *Iran Red Crescent Med J.* 2013;15(12):e16620. doi:10.5812/ircmj.16620.
105. Demirel HC, Davis JW. Multiparametric magnetic resonance imaging: Overview of the technique, clinical applications in prostate biopsy and future directions. *Turk J Urol.* 2018;44(2):93-102. doi:10.5152/tud.2018.56056.
106. Hoffman A, Amiel GE. The Impact of PSMA PET/CT on Modern Prostate Cancer Management and Decision Making-The Urological Perspective. *Cancers (Basel).* 2023;15(13):3402. Published 2023 Jun 29. doi:10.3390/cancers15133402.
107. Bouchelouche K, Tagawa ST, Goldsmith SJ, Turkbey B, Capala J, Choyke P. PET/CT Imaging and Radioimmunotherapy of Prostate Cancer. *Semin Nucl Med.* 2011;41(1):29-44. doi:10.1053/j.semnuclmed.2010.08.005.
108. Shariat SF, Roehrborn CG. Using biopsy to detect prostate cancer. *Rev Urol.* 2008;10(4):262-280.
109. Kato T, Komiya A, Morii A, Iida H, Ito T, Fuse H. Analysis of repeated 24-core saturation prostate biopsy: Inverse association between asymptomatic histological inflammation and prostate cancer detection. *Oncol Lett.* 2016;12(2):1132-1138. doi:10.3892/ol.2016.4693.
110. Thomson A, Li M, Grummet J, Sengupta S. Transperineal prostate biopsy: a review of technique. *Transl Androl Urol.* 2020;9(6):3009-3017. doi:10.21037/tau.2019.12.40.
111. Moe A, Hayne D. Transrectal ultrasound biopsy of the prostate: does it still have a role in prostate cancer diagnosis?. *Transl Androl Urol.* 2020;9(6):3018-3024. doi:10.21037/tau.2019.09.37.

112. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet*. 2017;389(10071):815-822. doi:10.1016/S0140-6736(16)32401-1.
113. Ho H, Yuen JS, Cheng CW. Robotic prostate biopsy and its relevance to focal therapy of prostate cancer. *Nat Rev Urol*. 2011;8(10):579-585. Published 2011 Sep 20. doi:10.1038/nrurol.2011.131.
114. Maris B, Tenga C, Vicario R, et al. Toward autonomous robotic prostate biopsy: a pilot study. *Int J Comput Assist Radiol Surg*. 2021;16(8):1393-1401. doi:10.1007/s11548-021-02437-7.
115. Punnen S, Pavan N, Parekh DJ. Finding the Wolf in Sheep's Clothing: The 4Kscore Is a Novel Blood Test That Can Accurately Identify the Risk of Aggressive Prostate Cancer. *Rev Urol*. 2015;17(1):3-13.
116. Bhattu AS, Zappala SM, Parekh DJ, Punnen S. A 4Kscore Cut-off of 7.5% for Prostate Biopsy Decisions Provides High Sensitivity and Negative Predictive Value for Significant Prostate Cancer. *Urology*. 2021;148:53-58. doi:10.1016/j.urology.2020.11.008.
117. Carroll PR, Parsons JK, Andriole G, et al. NCCN Guidelines Insights: Prostate Cancer Early Detection, Version 2.2016. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016;14(5):509-519. doi:10.6004/jnccn.2016.0060.
118. Voigt JD, Dong Y, Linder V, Zappala S. Use of the 4Kscore test to predict the risk of aggressive prostate cancer prior to prostate biopsy: Overall cost savings and improved quality of care to the us healthcare system. *Rev Urol*. 2017;19(1):1-10. doi:10.3909/riu0753.
119. Ploussard G, de la Taille A. Urine biomarkers in prostate cancer. *Nat Rev Urol*. 2010;7(2):101-109. doi:10.1038/nrurol.2009.261.
120. Wu D, Ni J, Beretov J, et al. Urinary biomarkers in prostate cancer detection and monitoring progression. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;118:15-26. doi:10.1016/j.critrevonc.2017.08.002.
121. Remmers S, Roobol MJ. Personalized strategies in population screening for prostate cancer. *Int J Cancer*. 2020;147(11):2977-2987. doi:10.1002/ijc.33045.

122. Farha MW, Salami SS. Biomarkers for prostate cancer detection and risk stratification. *Ther Adv Urol.* 2022;14:17562872221103988. Published 2022 Jun 14. doi:10.1177/17562872221103988.
123. Duffy MJ. Biomarkers for prostate cancer: prostate-specific antigen and beyond. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(3):326-339. doi:10.1515/cclm-2019-0693.
124. Bates AS, Ayers J, Kostakopoulos N, et al. A Systematic Review of Focal Ablative Therapy for Clinically Localised Prostate Cancer in Comparison with Standard Management Options: Limitations of the Available Evidence and Recommendations for Clinical Practice and Further Research. *Eur Urol Oncol.* 2021;4(3):405-423. doi:10.1016/j.euo.2020.12.008.
125. Lee T, Mendhiratta N, Sperling D, Lepor H. Focal laser ablation for localized prostate cancer: principles, clinical trials, and our initial experience. *Rev Urol.* 2014;16(2):55-66.
126. Desai K, McManus JM, Sharifi N. Hormonal Therapy for Prostate Cancer. *Endocr Rev.* 2021;42(3):354-373. doi:10.1210/endrev/bnab002.
127. Martin NE, D'Amico AV. Progress and controversies: Radiation therapy for prostate cancer. *CA Cancer J Clin.* 2014;64(6):389-407. doi:10.3322/caac.21250.
128. Gay HA, Michalski JM. Radiation Therapy for Prostate Cancer. *Mo Med.* 2018;115(2):146-150.
129. Wu YY, Fan KH. Proton therapy for prostate cancer: current state and future perspectives. *Br J Radiol.* 2022;95(1131):20210670. doi:10.1259/bjr.20210670.
130. Kotamarti S, Polascik TJ. Focal cryotherapy for prostate cancer: a contemporary literature review. *Ann Transl Med.* 2023;11(1):26. doi:10.21037/atm-21-5033.
131. Chin YF, Lynn N. Systematic Review of Focal and Salvage Cryotherapy for Prostate Cancer. *Cureus.* 2022;14(6):e26400. Published 2022 Jun 28. doi:10.7759/cureus.26400.
132. Nader R, El Amm J, Aragon-Ching JB. Role of chemotherapy in prostate cancer. *Asian J Androl.* 2018;20(3):221-229. doi:10.4103/aja.aja_40_17.

133. Quinn DI, Sandler HM, Horvath LG, Goldkorn A, Eastham JA. The evolution of chemotherapy for the treatment of prostate cancer. *Ann Oncol.* 2017;28(11):2658-2669. doi:10.1093/annonc/mdx348.
134. Boulos S, Mazhar D. The evolving role of chemotherapy in prostate cancer. *Future Oncol.* 2017;13(12):1091-1095. doi:10.2217/fon-2016-0464.
135. Chowdhury S, Bjartell A, Lumen N, et al. Real-World Outcomes in First-Line Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: The Prostate Cancer Registry. *Target Oncol.* 2020;15(3):301-315. doi:10.1007/s11523-020-00720-2.
136. Liu JM, Lin CC, Liu KL, et al. Second-line Hormonal Therapy for the Management of Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: a Real-World Data Study Using a Claims Database. *Sci Rep.* 2020;10(1):4240. Published 2020 Mar 6. doi:10.1038/s41598-020-61235-4.
137. Eule CJ, Hu J, Al-Saad S, et al. Outcomes of Second-Line Therapies in Patients With Metastatic de Novo and Treatment-Emergent Neuroendocrine Prostate Cancer: A Multi-Institutional Study. *Clin Genitourin Cancer.* 2023;21(4):483-490. doi:10.1016/j.clgc.2023.04.008.
138. Hjelmborg JB, Scheike T, Holst K, et al. The heritability of prostate cancer in the Nordic Twin Study of Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(11):2303-2310. doi:10.1158/1055-9965.EPI-13-0568.
139. Philippou A, Halapas A, Maridaki M, Koutsilieris M. Type I insulin-like growth factor receptor signaling in skeletal muscle regeneration and hypertrophy. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2007;7(3):208-218.
140. Philippou A, Maridaki M, Pneumaticos S, Koutsilieris M. The complexity of the IGF1 gene splicing, posttranslational modification and bioactivity. *Mol Med.* 2014;20(1):202-214. Published 2014 May 7. doi:10.2119/molmed.2014.00011.
141. Ma QL, Yang TL, Yin JY, et al. Role of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in regulating cell cycle progression. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009;389(1):150-155. doi:10.1016/j.bbrc.2009.08.114.
142. Mairet-Coello G, Tury A, DiCicco-Bloom E. Insulin-like growth factor-1 promotes G(1)/S cell cycle progression through bidirectional regulation of cyclins and cyclin-dependent kinase inhibitors via the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway in developing rat cerebral cortex. *J Neurosci.*

- 2009;29(3):775-788. doi:10.1523/JNEUROSCI.1700-08.2009.
143. Armakolas A, Philippou A, Panteleakou Z, et al. Preferential expression of IGF-1Ec (MGF) transcript in cancerous tissues of human prostate: evidence for a novel and autonomous growth factor activity of MGF E peptide in human prostate cancer cells. *Prostate*. 2010;70(11):1233-1242. doi:10.1002/pros.21158.
 144. Kuo YH, Chen TT. Novel activities of pro-IGF-I E peptides: regulation of morphological differentiation and anchorage-independent growth in human neuroblastoma cells. *Exp Cell Res*. 2002;280(1):75-89. doi:10.1006/excr.2002.5628.
 145. Dai Z, Wu F, Yeung EW, Li Y. IGF-IEc expression, regulation and biological function in different tissues. *Growth Horm IGF Res*. 2010;20(4):275-281. doi:10.1016/j.ghir.2010.03.005.
 146. Matheny RW Jr, Nindl BC, Adamo ML. Minireview: Mechano-growth factor: a putative product of IGF-I gene expression involved in tissue repair and regeneration. *Endocrinology*. 2010;151(3):865-875. doi:10.1210/en.2009-1217.
 147. Milingos DS, Philippou A, Armakolas A, et al. Insulinlike growth factor-1Ec (MGF) expression in eutopic and ectopic endometrium: characterization of the MGF E-peptide actions in vitro. *Mol Med*. 2011;17(1-2):21-28. doi:10.2119/molmed.2010.00043.
 148. Matheny RW Jr, Nindl BC, Adamo ML. Minireview: Mechano-growth factor: a putative product of IGF-I gene expression involved in tissue repair and regeneration. *Endocrinology*. 2010;151(3):865-875. doi:10.1210/en.2009-1217.
 149. Collins JM, Goldspink PH, Russell B. Migration and proliferation of human mesenchymal stem cells is stimulated by different regions of the mechano-growth factor prohormone. *J Mol Cell Cardiol*. 2010;49(6):1042-1045. doi:10.1016/j.yjmcc.2010.09.017.
 150. Cui H, Yi Q, Feng J, Yang L, Tang L. Mechano growth factor E peptide regulates migration and differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells. *J Mol Endocrinol*. 2014;52(2):111-120. Published 2014 Jan 30. doi:10.1530/JME-13-0157.
 151. Fornaro M, Hinken AC, Needle S, et al. Mechano-growth factor

- peptide, the COOH terminus of unprocessed insulin-like growth factor 1, has no apparent effect on myoblasts or primary muscle stem cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2014;306(2):E150-E156. doi:10.1152/ajpendo.00408.2013.
152. Brisson BK, Barton ER. Insulin-like growth factor-I E-peptide activity is dependent on the IGF-I receptor. *PLoS One.* 2012;7(9):e45588. doi:10.1371/journal.pone.0045588.
153. Savvani A, Petraki C, Msaouel P, Diamanti E, Xoxakos I, Koutsilieris M. IGF-IEc expression is associated with advanced clinical and pathological stage of prostate cancer. *Anticancer Res.* 2013;33(6):2441-2445.
154. Graham TR, Zhou HE, Odero-Marah VA, et al. Insulin-like growth factor-I-dependent up-regulation of ZEB1 drives epithelial-to-mesenchymal transition in human prostate cancer cells [published correction appears in *Cancer Res.* 2008 May 15;68(10):4012]. *Cancer Res.* 2008;68(7):2479-2488. doi:10.1158/0008-5472.CAN-07-2559.
155. Zhou HE, Odero-Marah V, Lue HW, et al. Epithelial to mesenchymal transition (EMT) in human prostate cancer: lessons learned from ARCaP model. *Clin Exp Metastasis.* 2008;25(6):601-610. doi:10.1007/s10585-008-9183-1.
156. Peinado H, Olmeda D, Cano A. Snail, Zeb and bHLH factors in tumour progression: an alliance against the epithelial phenotype?. *Nat Rev Cancer.* 2007;7(6):415-428. doi:10.1038/nrc2131.
157. Ohira T, Gemmill RM, Ferguson K, et al. WNT7a induces E-cadherin in lung cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(18):10429-10434. doi:10.1073/pnas.1734137100.
158. Spaderna S, Schmalhofer O, Hlubek F, et al. A transient, EMT-linked loss of basement membranes indicates metastasis and poor survival in colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2006;131(3):830-840. doi:10.1053/j.gastro.2006.06.016.
159. Grootclaes ML, Frisch SM. Evidence for a function of CtBP in epithelial gene regulation and anoikis. *Oncogene.* 2000;19(33):3823-3828. doi:10.1038/sj.onc.1203721.
160. Sideridou M, Zakopoulou R, Evangelou K, et al. Cdc6 expression represses E-cadherin transcription and activates adjacent replication origins. *J Cell Biol.* 2011;195(7):1123-1140. doi:10.1083/jcb.201108121.

161. Bastidel C, Bagnis C, Mannoni P, Hassoun J, Bladou F. A Nod Scid mouse model to study human prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2002;5(4):311-315. doi:10.1038/sj.pcan.4500606.
162. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(1):7-30. doi:10.3322/caac.21442.
163. Sammon JD, Abdollah F, D'Amico A, et al. Predicting Life Expectancy in Men Diagnosed with Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2015;68(5):756-765. doi:10.1016/j.eururo.2015.03.020.
164. Timms BG. Prostate development: a historical perspective. *Differentiation.* 2008;76(6):565-577. doi:10.1111/j.1432-0436.2008.00278.x.
165. Zlotta AR, Egawa S, Pushkar D, et al. Prevalence of prostate cancer on autopsy: cross-sectional study on unscreened Caucasian and Asian men. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(14):1050-1058. doi:10.1093/jnci/djt151.
166. Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB. Prostate cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(4):366-381. doi:10.1056/NEJMra021562.
167. Strobe SA, Andriole GL. Prostate cancer screening: current status and future perspectives. *Nat Rev Urol.* 2010;7(9):487-493. doi:10.1038/nrurol.2010.120.
168. Guillonneau B. Prostate cancer: new treatments for localized tumours-what matters first?. *Nat Rev Urol.* 2012;9(8):414-415. doi:10.1038/nrurol.2012.133.
169. Armakolas A., Stathaki M., Alevizopoulos N., Petraki C., Agrogiannis G., Chatzinikita E., Koutsilieris M. Anti-PEc: Introduction of a novel monoclonal antibody into our arsenal against prostate cancer. *Cancers* 2022; 1-26 (Unpublished data)
170. Kornberg Z, Chou J, Feng FY, Ryan CJ. Prostate cancer in the era of "Omic" medicine: recognizing the importance of DNA damage repair pathways. *Ann Transl Med.* 2018;6(9):161. doi:10.21037/atm.2018.05.06
171. Kotsifaki A, Alevizopoulos N, Dimopoulou V, Armakolas A. Unveiling the Immune Microenvironment's Role in Breast Cancer: A Glimpse into Promising Frontiers. *Int J Mol Sci.* 2023;24(20):15332. Published 2023 Oct 18. doi:10.3390/ijms242015332.
172. Alevizopoulos N, Armakolas A, Philippou A, Antonios C. Ec Peptide of the IGF-1Ec Isoform in Relation to Prostate Cancer: Brief Review and Latest

Data. *J Community Med Public Health* 2023 7: 376.
doi: <https://doi.org/10.29011/2577-2228.100376>.

173. Hill M, Goldspink G. Expression and splicing of the insulin-like growth factor gene in rodent muscle is associated with muscle satellite (stem) cell activation following local tissue damage. *J Physiol*. 2003;549(Pt 2):409-418. doi:10.1113/jphysiol.2002.035832.
174. Hill M, Wernig A, Goldspink G. Muscle satellite (stem) cell activation during local tissue injury and repair. *J Anat*. 2003;203(1):89-99. doi:10.1046/j.1469-7580.2003.00195.x.
175. Dai Z, Wu F, Yeung EW, Li Y. IGF-IEc expression, regulation and biological function in different tissues. *Growth Horm IGF Res*. 2010;20(4):275-281. doi:10.1016/j.ghir.2010.03.005.

ΠΙΝΑΚΕΣ-ΓΡΑΦΗΜΑΤΑ-ΕΙΚΟΝΕΣ

Πίνακας 1. Συσχέτιση της IGF1Ec εκφράσεως με τις δύο ομάδες

	0-50	51-100	101-150	151-200	≥201	Σύνολο
Ομάδα A	30	9	10	0	1	50
Ομάδα B	4	3	0	8	35	50
Σύνολο	34	12	10	8	36	100

Mann-Whitney U test: $p < 0.001$

Πίνακας 2. Συσχέτιση της IGF1Ec εκφράσεως με το Grade Group.

	0-50	51-100	101-150	151-200	≥201	Σύνολο
Grade Group 1	4	0	1	0	0	5
Grade Group 2	26	9	9	0	1	45
Grade Group 5	4	3	0	8	35	50
Σύνολο	34	12	10	8	36	100

Kruskal-Wallis test: $p < 0.001$

Πίνακας 3. Συσχέτιση της IGF1Ec εκφράσεως με το Gleason score.

	0-50	51-100	101-150	151-200	≥201	Σύνολο
Gleason Score 6	4	0	0	0	0	4
Gleason Score 7a	26	9	10	0	1	46
Gleason Score 9	4	3	0	8	35	50
Σύνολο	34	12	10	8	36	100

Kruskal-Wallis test: $p < 0.001$

Πίνακας 4. Συσχέτιση της IGF1Ec εκφράσεως με την παρουσία ηθμοειδούς αρχιτεκτονικού προτύπου.

	0-50	51-100	101-150	151-200	≥201	Σύνολο
Απουσία	24	6	7	1	2	40
Παρουσία	10	6	3	7	34	60
Σύνολο	34	12	10	8	36	100

Mann-Whitney U test: $p < 0.001$

Πίνακας 8. Συσχέτιση της IGF1Ec εκφράσεως με την παρουσία εξωπροστατικής επεκτάσεως.

	0-50	51-100	101-150	151-200	≥201	Σύνολο
Απουσία	14	3	2	0	0	19
Παρουσία	20	9	8	8	36	81
Σύνολο	34	12	10	8	36	100

Mann-Whitney U test: $p < 0.001$

Πίνακας 5. Συσχέτιση της IGF1Ec εκφράσεως με την παρουσία διηθήσεως των σπερματοδόχων κύστεων.

	0-50	51-100	101-150	151-200	≥201	Σύνολο
Απουσία	33	10	10	3	11	67
Παρουσία	1	2	0	5	25	33
Σύνολο	34	12	10	8	36	100

Mann-Whitney U test: $p < 0.001$

Πίνακας 6. Συσχέτιση της IGF1Ec εκφράσεως με την παρουσία μεταστάσεως λαγονίων λεμφαδένων.

	0-50	51-100	101-150	151-200	≥201	Σύνολο
Απουσία	10	3	2	2	8	25
Παρουσία	1	2	0	5	26	34
Σύνολο	11	5	2	7	34	59

Mann-Whitney U test: $p < 0.001$

Πίνακας 7. Συσχέτιση της IGF1Ec εκφράσεως με το παθολογοανατομικό στάδιο.

	0-50	51-100	101-150	151-200	≥201	Σύνολο
pT2Nx/N0	14	3	2	0	0	19
pT3aNx/N0	19	7	8	1	6	41
pT3aN1	0	0	0	2	5	7
pT3bNx/N0	0	0	0	2	3	5
pT3bN1	1	2	0	3	22	28
Σύνολο	34	12	10	8	36	100

Kruskal-Wallis test: $p < 0.001$

	0-50	51-100	101-150	151-200	≥201	Σύνολο
Αρνητικά	31	9	6	4	15	65
Θετικά (pT2+)	2	2	4	0	6	14
Θετικά (pT3+)	1	1	0	4	15	21
Σύνολο	34	12	10	8	36	100

Kruskal-Wallis test: $p < 0.001$

Μεταβλητή	OR	95% CI	p-value	Εξήγηση
Ομάδες	47.33	15.98-140.14	<0.001	Πιθανότητα υψηλότερης IGF1Ec εκφράσεως στην Ομάδα Β σε σύγκριση με την Ομάδα Α
Grade group	3.49	2.46-4.96	<0.001	Πιθανότητα υψηλότερης IGF1Ec εκφράσεως επί αυξήσεως του Grade Group κατά 1
Gleason score	1.92	1.38-2.45	<0.001	Πιθανότητα υψηλότερης IGF1Ec εκφράσεως επί αυξήσεως του Gleason Score κατά 1
Ηθμοειδές αρχιτεκτονικό πρότυπο	10.79	4.65-25.06	<0.001	Πιθανότητα υψηλότερης IGF1Ec εκφράσεως στην παρουσία ηθμοειδούς αρχιτεκτονικού προτύπου
Εξωπροστατική επέκταση	10.67	3.55-35.12	<0.001	Πιθανότητα υψηλότερης IGF1Ec εκφράσεως επί εξωπροστατικής επέκτασης
Διήθηση σπερματοδόχων κύστεων	19.64	7.29-52.93	<0.001	Πιθανότητα υψηλότερης IGF1Ec εκφράσεως επί διήθησεως των σπερματοδόχων κύστεων
Μετάσταση λαγονίων λεμφαδένων	9.18	2.98-28.26	<0.001	Πιθανότητα υψηλότερης IGF1Ec εκφράσεως επί λεμφαδενικών μεταστάσεων
Παθολογοανατομικό στάδιο	3.31	2.31-4.73	<0.001	Πιθανότητα υψηλότερης IGF1Ec εκφράσεως επί αυξήσεως του παθολογοανατομικού σταδίου κατά 1
Καρκινικό φορτίο	1.05	1.02-1.09	<0.001	Πιθανότητα υψηλότερης IGF1Ec εκφράσεως επί αυξήσεως του καρκινικού φορτίου κατά 1%
Εγχειρητικά όρια όγκου	3.30	1.98-5.05	<0.001	Πιθανότητα υψηλότερης IGF1Ec εκφράσεως επί διηθήσεως των εγχειρητικών ορίων κατά 1

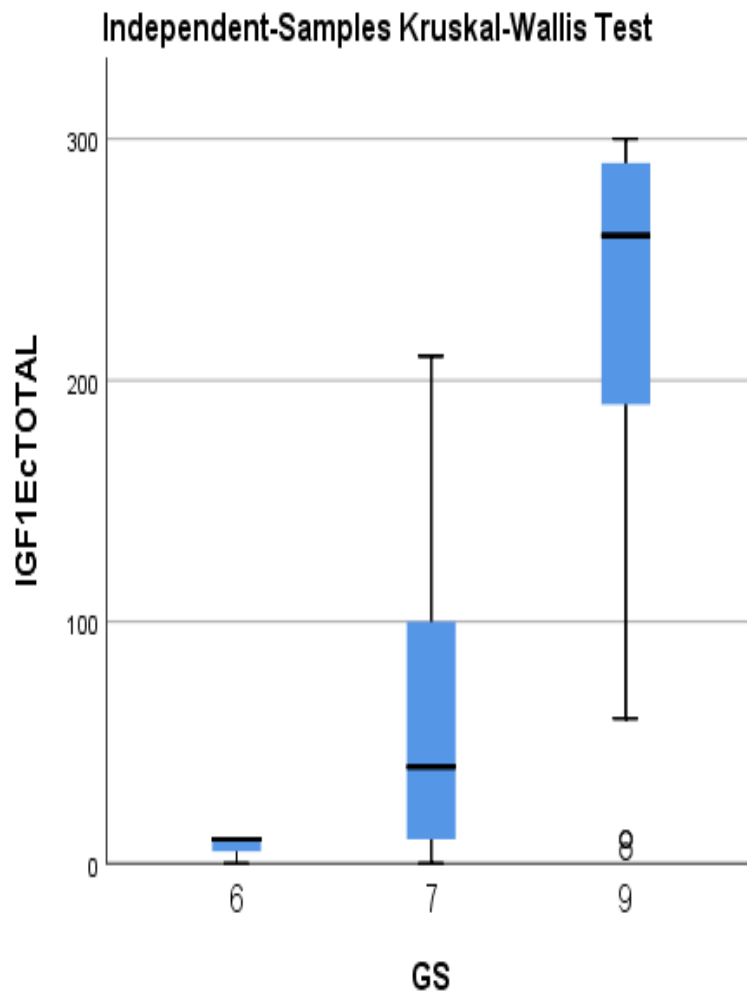
Πίνακας 11. Ποσοτική έκφραση του IGF1Ec.

Μεταβλητή	Mean IGF1Ec (Μέση)	SD (Τυπική απόκλιση)	p-value
Ομάδα			
Ομάδα A	52.2	52.7	
Ομάδα B	224.7	86.5	<0.001 ^a
Grade Group			
Grade Group 1	30.0	50.5	
Grade Group 2	54.7	52.9	
Grade Group 5	224.7	86.5	<0.001 ^b
Gleason score			
Gleason Score 6	7.5	5.0	
Gleason Score 7a	56.1	53.2	
Gleason Score 9	224.7	86.5	<0.001 ^b
Ηθμοειδές αρχιτεκτονικό πρότυπο			
Απουσία	60.7	74.0	
Παρουσία	190.3	103.3	<0.001 ^a
Εξωπροστατική επέκταση			
Απουσία	38.7	45.7	
Παρουσία	161.9	110.4	<0.001 ^a
Διήθηση σπερματοδόχων κύστεων			
Απουσία	86.7	89.1	
Παρουσία	243.5	74.7	<0.001 ^a
Μετάσταση λαγονίων λεμφαδένων			
Απουσία	121.3	74.3	
Παρουσία	239.8	213.8	<0.001 ^a
Παθολογοανατομικό στάδιο			
pT2Nx/N0	38.7	45.8	
pT3aNx/N0	86.0	87.4	
pT3aN1	221.4	41.0	
pT3bNx/N0	234.0	43.4	
pT3bN1	245.2	79.5	<0.001 ^b
Εγχειρητικά όρια νεοπλασματος			
Αρνητικά	101.1	102.6	
Θετικά (pT2+)	163.6	102.1	
Θετικά (pT3+)	237.4	81.3	<0.001 ^b

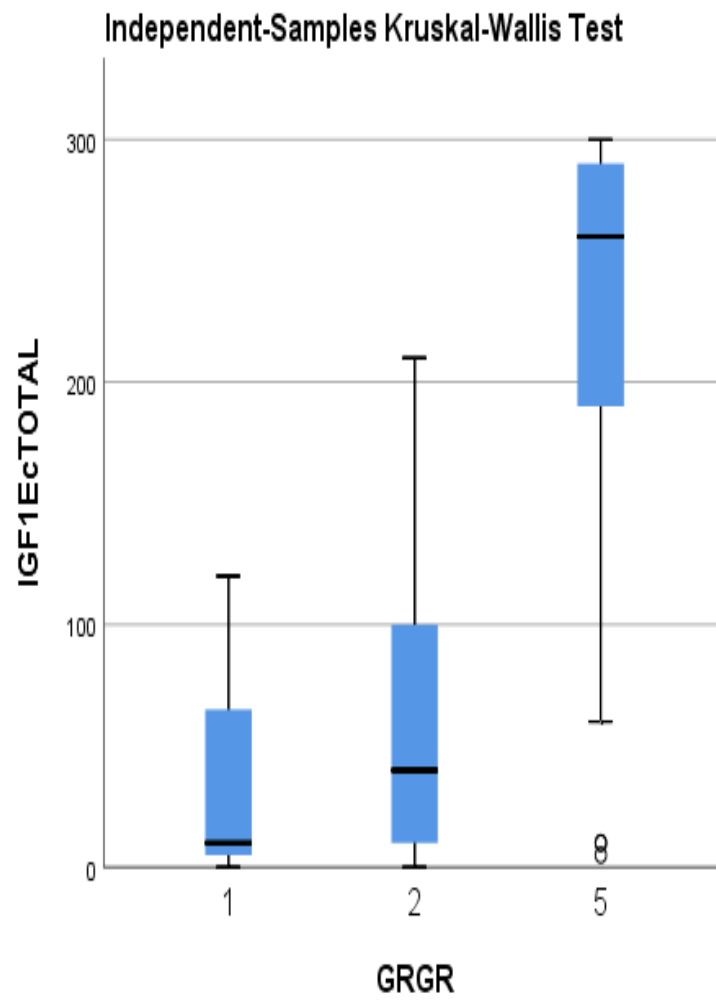
^a Student's t-test; ^b One-way analysis of variance (ANOVA)

ΓΡΑΦΗΜΑΤΑ

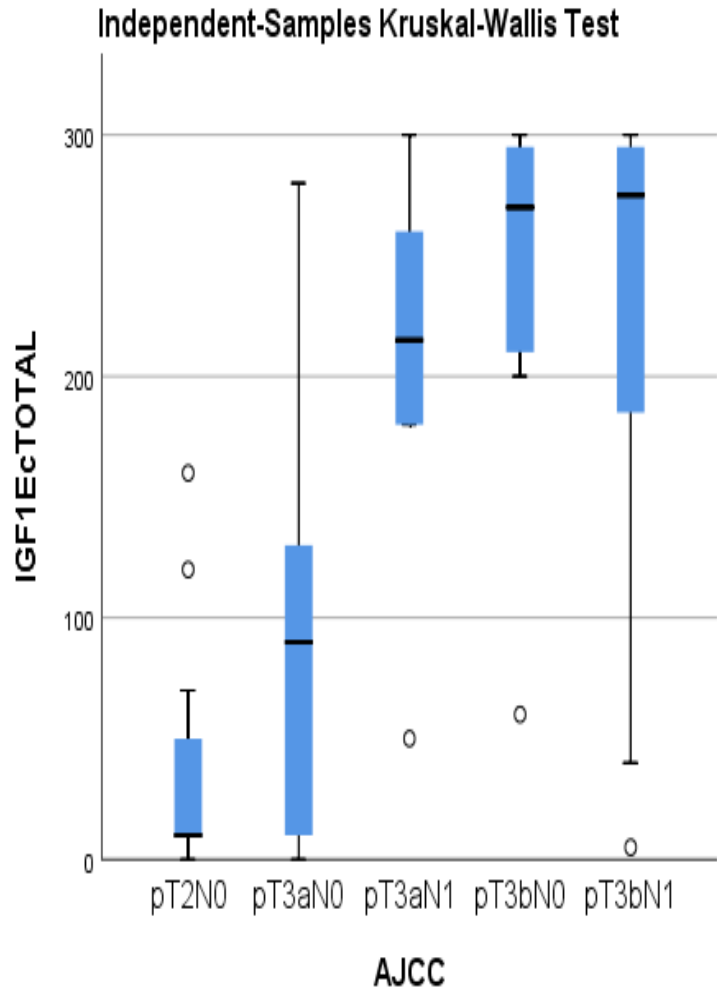
Γράφημα 1: Συσχέτιση της IGF-1Ec ανσοσέκφρασης με το Gleason Score.



Γράφημα 2: Συσχέτιση της IGF-1Ec ανοσοέκφρασης με το Grade Group.

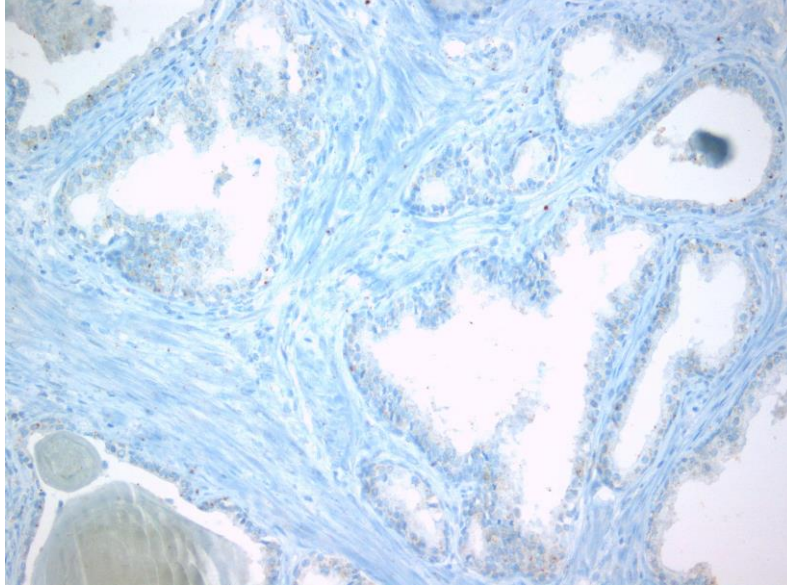


Γράφημα 3: Συσχέτιση της IGF-1Ec ανοσοέκφρασης με το Παθολογοανατομικό Στάδιο.

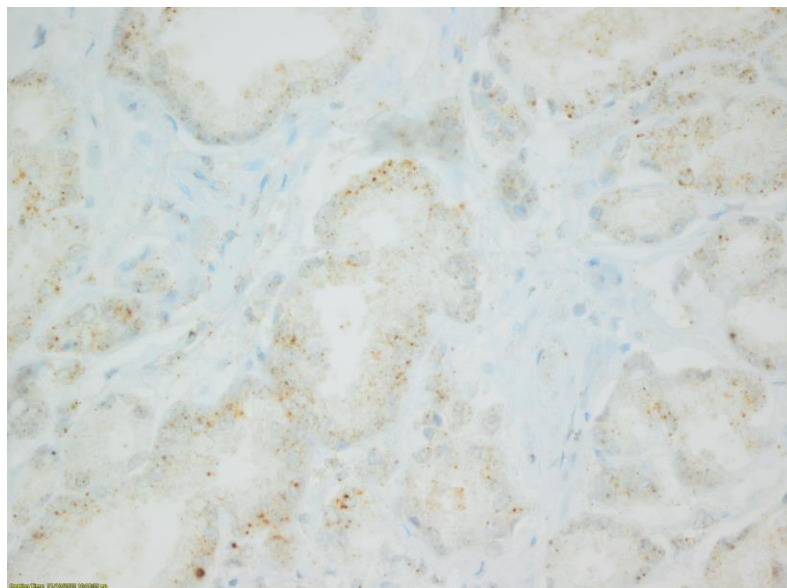


ΕΙΚΟΝΕΣ

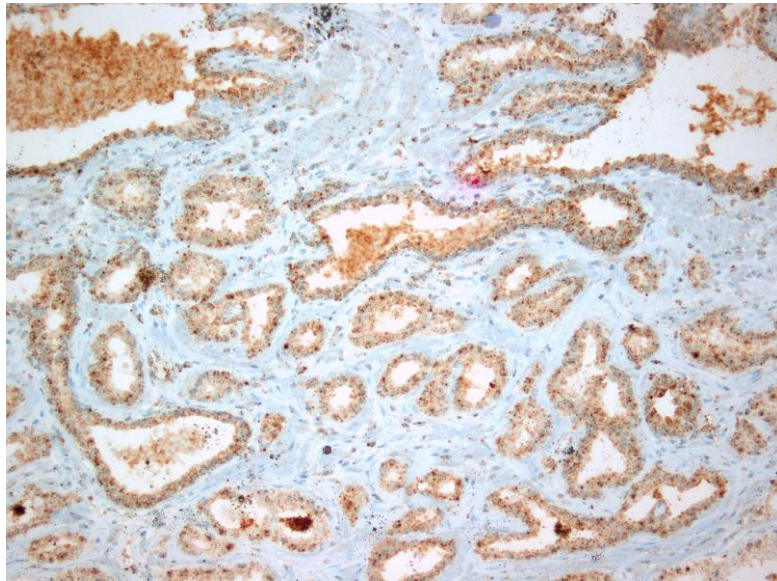
Εικόνα 1. Απουσία IGF1Ec ανοσοέκφρασης στο καλόηθες προστατικό επιθήλιο (x200).



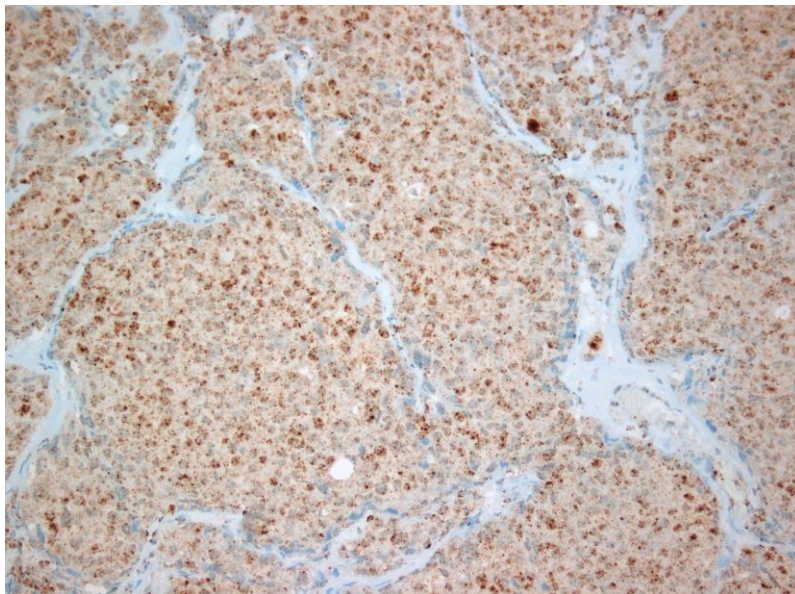
Εικόνα 2. Ασθενούς εντάσεως (grade 1) κοκκώδης κυτταροπλασματική IGF1Ec ανοσοέκφραση σε Gleason Score 6 – Grade Group 1 προστατικό καρκίνωμα [ομάδα A] (x200).



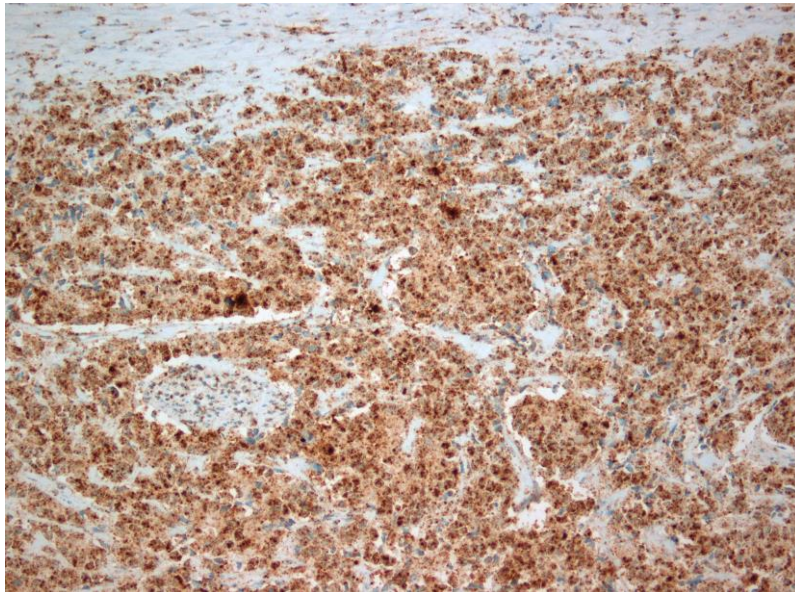
Εικόνα 3. Μετρίας εντάσεως (grade 2) κοκκώδης κυταροπλασματική IGF1Ec ανοσοέκφραση σε Gleason Score 6 – Grade Group 1 προστατικό καρκίνωμα [ομάδα Α] (x200).



Εικόνα 4. Μετρίας εντάσεως (grade 2) κοκκώδης κυταροπλασματική IGF1Ec ανοσοέκφραση σε Gleason Score 9 – Grade Group 5 προστατικό καρκίνωμα [ομάδα Β] (x200).



Εικόνα 5. Ικανής εντάσεως (grade 3) κοκκώδης κυτταροπλασματική IGF1Ec ανοσοέκφραση σε Gleason Score 9 – Grade Group 5 προστατικό καρκίνωμα [ομάδα Β] (x200).



ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ-ΑΡΤΙΚΟΛΕΞΑ

Στα ελληνικά

ΚΠ: Καρκίνος Προστάτη

ΗΠΑ: Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής

Στα αγγλικά

mCRPC: Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer-

AR: Androgen Receptor

SEER: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program

PSA: Prostate-Specific Antigen

PIN: Prostatic Intraepithelial Neoplasia

IGFBP-3: Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein 3

CPPS: Chronic Pelvic Pain Syndrome

HPV: Human Papillomavirus

VACURG: Veterans Administration Cooperative Urological Research Group

GP: Gleason Patterns

NICE: National Institute for Health and Care Excellence

TRUS: Transrectal Ultrasound

mpMRI: multiparametric MRI

DWI: diffusion-weighted imaging

PET-CT: Positron Emission Tomography and Computed Tomography