

### 3. Συσχετίσεις της καλοήθους υπερπλασίας με τον καρκίνο του προστάτη.

Κ. Σταματίου<sup>1</sup>, Ν. Γαλαριώτης<sup>1</sup>, Μ. Ολυμπίτης<sup>1</sup>, Ν. Πιέρης<sup>1</sup>, Ν. Τεπελένης<sup>2</sup>,  
Β. Σαββαΐδου<sup>2</sup>, Α. Ζίζη Σερμπετζόγλου<sup>2</sup>, Ε. Μιχαήλ<sup>1</sup>, Κ. Μπόβης<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ουρολογική Κλινική, «Τζάνειο» ΓΝΠ

<sup>2</sup> Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομίας, «Τζάνειο» ΓΝΠ

#### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Αν και υπάρχουν επιδημιολογικές και παθογενετικές ομοιότητες μεταξύ της καλοήθους υπερπλασίας και του καρκίνου, είναι δύσκολο να καθοριστεί εάν η καλοήθης υπερπλασία του προστάτη είναι παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη καρκίνου γιατί η συχνότητα και των δύο παθήσεων αυξάνει με το γήρας και συνυπάρχουν συχνά. Στα πλαίσια της διερεύνησης της συχνότητας του λανθάνοντα καρκίνου του προστάτη συσχετίζουμε την παρουσία ιστολογικού αδενοκαρκινώματος του προστάτη με την καλοήθη ιστολογική προστατική υπερτροφία στο υλικό αυτοψίας.

**Λέξεις ευρητηριασμού:** Λανθάνων καρκίνος, καλοήθης υπερτροφία.

#### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Παρόλες τις επιδημιολογικές και παθογενετικές ομοιότητες μεταξύ της καλοήθους υπερπλασίας και του καρκίνου του προστάτη είναι δύσκολο να συσχετιστούν οι δύο παθήσεις και να καθοριστεί εάν η καλοήθης υπερπλασία είναι παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη καρκίνου γιατί οι δύο παθήσεις συνυπάρχουν και αλληλοκαλύπτονται καιτοι έχουν διαφορετική βιολογική συμπεριφορά.

Καθότι οι μελέτες της επιδημιολογικής νεκροψίας παρέχουν ένα ακριβές μέτρο της συχνότητας και επιτρέπουν και τον συσχετισμό πολλαπλών ασθενειών και με δεδομένη την καλοήθη συμπεριφορά των λανθανόντων καρκινωμάτων επιχειρείται ο συσχετισμός του ιστολογικού λανθάνοντα καρκίνου του προστάτη με την καλοήθη υπερπλασία.

Ως λανθάνοντα καρκινώματα του προστάτη ορίστηκαν όσα βρέθηκαν ως τυχαίο εύρημα κατά την νεκροτομή δεν διαγνώστηκαν κλινικά κατά την διάρκεια της ζωής του φέροντος, δεν σχετίζονταν με το θάνατο του φέροντος, δεν ήταν ψηλαφητά στην προ της νεκροψίας δακτυλική εξέταση του προστάτη και δεν έδειχναν τάση για τοπική επέκταση, και μετάσταση στην παθολογο-ανατομική μελέτη.

Απο ό,τι ξέρουμε, υπάρχουν λίγες μελέτες νεκροψίας που δημοσιεύονται σήμερα, και ελάχιστες με θέμα τον συσχετισμό των δύο παθήσεων.

#### Σκοπός

Η παρούσα μελέτη ερευνά τη συχνότητα της καλοήθους ιστολογικής προστατικής υπερπλασίας και του ιστολογικού αδενοκαρκινώματος του προστάτη στο υλικό αυτοψίας στον ελληνικό ανδρικό πληθυσμό και συζητούνται οι πιθανοί συσχετισμοί μεταξύ τους.

#### Υλικό

Τα στοιχεία λήφθηκαν από 212 νεκροτομικά παρασκευάσματα προστάτη τα οποία ελήφθησαν από άνδρες ηλικίας μεταξύ 30 και 98 ετών που πέθαναν από νοσήματα εκτός καρκινώματος του προστάτη

Μέθοδος: Ολόκληρος ο προστάτης και οι σπερματοδόχοι κύστες αφαιρέθηκαν. Το παρασκευάσμα ζυγίστηκε, μετρήθηκε σε τρεις διαστάσεις (μήκος, ύψος, πλάτος) αριθμήθηκε και καταχωρήθηκε. Η επιφάνεια των δύο λοβών χρωματίστηκε με διαφορετικά χρώματα. Το δείγμα βυθίστηκε για τρεις μέρες σε διάλυμα φορμόλης 10%. Αφού αφαιρέθηκαν οι σπερματοδόχες κύστες, η βάση και η κορυφή με εγκάρσια τομή, ο υπόλοιπος αδένας διαιρέθηκε με κάθετη τομή σε δύο τεμάχια (Δεξιό και αριστερό). Όλα τα προαναφερόμενα τμήματα τεμαχίστηκαν κατά διαστήματα 4mm σε φέτες. Οι φέτες αυτές αφυδατώθηκαν, καθαρίστηκαν σε ξυλόλιο και εμβαπτίστηκαν σε παραφίνη. Κάθε πλακίδιο καταχωρήθηκε ανά προστάτη, λοβό και περιοχή

και εξετάστηκε από έναν ειδικό παθολόγο. Αξιολογήθηκε η παρουσία καρκίνου και υψηλόβαθμης ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας. Η διάγνωση του προστατικού καρκίνου βασίστηκε στα κριτήρια που περιγράφονται στο σύστημα ταξινόμησης WHO [1]. Τα περιστατικά καρκίνου ταξινομήθηκαν ιστολογικά- από δύο παθολόγο-ανατόμους - σύμφωνα με το σύστημα Gleason. Σε κάθε θετικό δείγμα ορίστηκαν τα πρωτεύοντα και τα δευτερεύοντα Gleason grades. Στους πολυεστιακούς όγκους η μεγαλύτερη εστία θεωρήθηκε ως όγκος δείκτης και με βάση το Gleason score αυτής βαθμολογήθηκε συνολικά ο καρκίνος. Το μέγεθος των όγκων υπολογίστηκε με μέθοδο πλέγματος. Ως καλοήθης υπερπλασία καθορίστηκε η διεύρυνση του προστάτη εκ του πολλαπλασιασμού και των αδενικών και των στρωματικών στοιχείων, όπως αναφέρεται στο διεθνή κώδικα νόσων (ICD 10th edition code N40). Η διάγνωση ιστολογικού BPH βασίστηκε σε έναν συνδυασμό ιστολογικών χαρακτηριστικών γνωρισμάτων και στο βάρος του αδένου [2].

#### Αποτελέσματα

Σύμφωνα με τα ευρήματα, η εμφανιζόμενη συχνότητα του ιστολογικού προστατικού αδενοκαρκινώματος στον πληθυσμό μελέτης μας ήταν 18,8%, ενώ η εμφανιζόμενη συχνότητα της ιστολογικής καλοήθους προστατικής υπερπλασίας ήταν 65,5%. Και οι δύο οντότητες παρουσίασαν ανάλογη με την ηλικία επικράτηση. Αν και η πλειοψηφία των εξεταζομένων προστατών (περισσότεροι από τα δύο τρίτα) είχαν μεγαλύτερο από το φυσιολογικό ανώτατο βάρος, είναι χαρακτηριστικό ότι οι περισσότεροι λανθάνοντες καρκίνοι βρέθηκαν συχνότερα στους μεγάλους (> 50cc) παρά στους μέσους (25-50cc) ή μικρού μεγέθους (<. 25cc) προστάτες. Είναι αξιοπρόσεκτο ότι τα αδενοκαρκινώματα μικρού μεγέθους παρουσιάζουν αυξανόμενη συχνότητα στους προστάτες μέσου μεγέθους (25 - 50cc), ενώ τα μεγαλύτερα, είναι διαμοιρασμένα στους μεγάλους και μέσου μεγέθους προστάτες (25-50 και άνω των 50 cc). (Πίνακας 1)

Οι παραμετρικές συσχετίσεις μεταξύ μεγέθους όγκου-και μεγέθους προστάτη στα μονοεστιακά λανθάνοντα καρκινώματα δεν αναδεικνύουν σημαντικά στατιστική συσχέτιση ( $P>0.001$  ή Sig. 2-tailed=0.395).

**Πίνακας 1:** Κατανομή ομάδων μεγέθους όγκου ανα ομάδες μεγέθους προστάτη

Μέγεθος προστάτη	Μέγεθος όγκου <1cc	Μέγεθος όγκου >1 cc
Λιγότερο από 25cc	5	0
25 έως 50 cc	10	2
Περισσότερο από 50 cc	14	9
Σύνολο	29	11

Παρόμοια, και οι μη παραμετρικές συσχετίσεις μεταξύ μεγέθους νεοπλασματικού όγκου και μεγέθους προστάτη στα μονοεστιακά λανθάνοντα καρκινώματα δεν αναδεικνύουν την ύπαρξη σημαντικά στατιστικής συσχέτισης ( $P>0.001$  ή Sig. 2-tailed=0.190). Αντίθετα, στα πολυεστιακά λανθάνοντα καρκινώματα οι παραμετρικές συσχετίσεις μεγέθους νεοπλασματικού και μεγέθους προστάτη αναδεικνύουν σημαντικά στατιστική τάση συσχέτισης (Sig. 2-tailed =0.005). Οι μη παραμετρικές συσχετίσεις μεταξύ μεγέθους νεοπλασματικού όγκου και μεγέθους προστάτη επιβεβαιώνουν το παραπάνω αποτέλεσμα (Sig. 2-tailed =0.005).

Από 40 λανθάνοντες καρκίνους, το 85% (35 περιπτώσεις) προέρχονταν από την περιφεριακή ζώνη και μόνο 15% από τη μεταβατική ζώνη. Οι καρκίνοι των δυο αυτών ομάδων δεν εμφανίζουν σημαντικές διαφορές στον βαθμό ιστολογικής διαφοροποίησης και το μέγεθος.

Από την ταξινόμηση των ευρημάτων προκύπτει ότι οι μεγαλύτεροι σε μέγεθος προστάτες εμφανίζουν μεγαλύτερη αναλογία όγκων μέσης και χαμηλής διαφοροποίησης. Ωστόσο, καθώς ο αριθμός των προστατών μεγέθους μικρότερου από 25cc είναι πολύ μικρός αλλά και τα νεοπλάσματα με Gleason score υψηλότερο ή ίσο με 7 είναι σπάνια, δεν προέκυψε καμία στατιστικά σημαντική σχέση μεγέθους προστάτη αδένου και του ιστολογικού σταδίου του περιεχομένου καρκίνου ( $P=0.92$ ).

(Πίνακας 2)

**Πίνακας 2:** Κατανομή του Gleason score ανα ομάδες μεγέθους προστάτη αδένου

Μέγεθος προστάτη	Gleason score 3	Gleason score 4	Gleason score 5	Gleason score 6	Gleason score 7
Λιγότερο από 25cc	1	2	0	0	0
25 έως 50 cc	2	6	4	3	0
Περισσότερο από 50 cc	5	7	3	2	5

Από τα 40 λανθάνοντα καρκινώματα τα 36 (90%) κατελάμβαναν όγκο μικρότερο από το 5% του συνολικού όγκου του προστάτη και θα κατατάσσονταν στο στάδιο T1a σύμφωνα με το σύστημα σταδιοποίησης TNM εάν διαγιγνώσκονταν κατά τη διάρκεια της ζωής. Αν και όλοι οι T1b όγκοι βρέθηκαν σε προστάτες μεγέθους μεγαλύτερου από 25cc και οι περισσότεροι σε προστάτες μεγέθους μεγαλύτερου από 50cc, επειδή η πλειοψηφία των λανθανόντων καρκίνων (T1a και T1b) βρέθηκαν σε μέτριου και μεγάλου μεγέθους προστάτες η συσχέτιση όγκου αδένα και κλινικού σταδίου προέκυψε στατιστικά ασήμαντη ( $P > 0.001$  στην παραμετρική και στη μη παραμετρική ανάλυση). Η συσχέτιση όγκου αδένα και βιολογικής συμπεριφοράς είναι στατιστικά ασήμαντη ( $P > 0.001$  στην παραμετρική όσο και στη μη παραμετρική ανάλυση). (Πίνακας 3)

Πίνακας 3: Κατανομή όγκων σταδίου T1β ανα ομάδες μεγέθους προστάτη			
Μέγεθος προστάτη	Θετικά δείγματα	Όγκοι σταδίου T1β	Αναλογία (%)
Λιγότερο από 25cc	5	0	0
25 έως 50 cc	12	1	8,3
Περισσότερο από 50 cc	23	3	13

### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η ιδέα ότι υπάρχει κάποια σχέση μεταξύ της καλοήθους υπερπλασίας και του προστατικού καρκίνου έχει αποτελέσει το αντικείμενο πολλών μελετών και μεγάλης συζήτησης. Υπάρχουν διάφορες ομοιότητες μεταξύ της καλοήθους υπερπλασίας προστάτου (BPH) και του λανθάνοντα καρκίνου. Και οι δύο δείχνουν μια παράλληλη αύξηση στην επικράτηση με την ηλικία σύμφωνα με τις μελέτες αυτοψίας. [3-5] και οι δύο απαιτούν τα ανδρογόνα για την αύξηση και την εξέλιξη τους ενώ, και οι δύο υποστρέφουν με την αγωγή με αντιανδρογόνα. Οι περισσότεροι καρκίνοι προκύπτουν σε προστάτες με συνυπάρχουσα καλοήγη υπερτροφία (83.3%) [6], ενώ πολλοί λανθάνοντες καρκίνοι ανευρίσκονται τυχαία σε ένα σημαντικό αριθμό παρασκευασμάτων διουρηθρικών προστατεκτομών (TURP) Επιπλέον η ιστολογική καλοήγη υπερπλασία και ο λανθάνων καρκίνος είναι πολύ συχνότεροι από τις προφανείς κλινικές μορφές τους [7], και οι δύο είναι κοινοί στην Μαύρη φυλή, ενώ είναι σπάνιοι στους

ασιάτες [8]. Οι Kolonel et al [9] διαπίστωσαν ότι στα άτομα ηλικίας μικρότερης από 70 έτη, οι περισσότεροι που πάσχουν από προστατικό καρκίνο είχαν παράλληλα καλοήγη υπερπλασία σε μεγαλύτερο ποσοστό από ότι ο πληθυσμός ελέγχου, ενώ στους ασθενείς με καλοήγη υπερπλασία ο σχετικός κίνδυνος για νόσηση από προστατικό καρκίνο είναι 13,5[10].

Η θετική συσχέτιση μεταξύ του μεγέθους του αδένα και της παρουσίας καρκίνου υποστηρίζεται από την διαπίστωση μεγαλύτερου όγκου προστάτη στους άνδρες με αφηλάφητο (ιστολογικό) καρκίνο σε σχέση με τον κλινικό καρκίνο [11-14]. Κατά τους Bostwick et al. [6], τα αδενοκαρκινώματα βρίσκονται σε προστάτες μεγάλου μεγέθους σε υψηλό ποσοστό (83.3%) ωστόσο, αυτό μπορεί να σχετίζεται με την συνεισφορά της καλοήθους υπερτροφίας στην αύξηση του PSA και την επακόλουθη διάγνωση μέσω της αύξησης του. Κατά τους Uzzo et al. και Miyake et al. οι καρκίνοι αναπτύσσονται το ίδιο στους προστάτες μικρού, μέτριου και μεγάλου μεγέθους αλλά βρίσκονται ευκολότερα σε εκείνους με μικρό μέγεθος [15,16]. Αυτό ίσως να αποτελεί την πιθανότερη ερμηνεία της στατιστικά σημαντικής συσχέτισης του μεγέθους των (πολυεστιακών) όγκων με το μεγαλύτερο μέγεθος προστατικού αδένα στην παρούσα νεκροτομική μελέτη.

Το μέγεθος του προστάτη σχετίζεται με την σταδιοποίηση πιθανότατα για τεχνικούς λόγους: Επειδή η ποσοστολόγηση στην σταδιοποίηση των τυχαίων καρκινωμάτων εξαρτάται απ'την ποσότητα του ιστού που έχει αφαιρεθεί, είναι πιθανό το μέγεθος του αδένα να καθυστερεί την διάγνωση ή να αλλοιώνει την αναλογία μεγέθους προστάτη και μεγέθους αδένα υποβαθμίζοντας ή υπερτονίζοντας την κλινική σημασία των ιστολογικών νεοπλασμάτων [17]. Έτσι οι προστάτες μεγαλύτερου μεγέθους αλλοιώνουν την σταδιοποίηση και όγκοι μεγαλύτερου μεγέθους κατατάσσονται στο στάδιο T1a, γεγονός που εξηγεί το σημαντικό ποσοστό ανεύρεσης υπολοιπούμενου όγκου στην ριζική προστατεκτομή σε χειρουργημένους από καλοήγη υπερπλασία. Επιπλέον, το παραπάνω γεγονός εξηγεί το εύρος της διακύμανσης του ποσοστού (2% έως 16%) και του χρόνου (3 έως 15 έτη) των όγκων σταδίου T1a που παρουσιάζει εξελικτική πορεία μετά την διάγνωση [18]. Επίσης έχει αποδειχτεί ότι σε άνδρες με μεγάλους προστάτες οι συνήθεις εξαπλές βιοψίες δεν επιτυγχάνουν να αναδείξουν τον καρκίνο: το 22% των ασθενών που υποβάλλονται σε

επανάληψη της βιοψίας του προστάτη έχουν καρκίνο και από αυτούς περισσότερο από 90% αντιστοιχεί σε όγκους προστάτη μεταξύ 35 και 50 cm<sup>3</sup> [19,20]. Αντίθετα όμως κατά τους οι Ng et al: οι προστάτες μικρότερου μεγέθους και βάρους εμφανίζουν μεγαλύτερη συχνότητα της εξωπροστατικής επέκτασης, περινευρικής διήθησης ή διήθησης σπερματοδόχων κύστεων [21].

Παρότι στην παρούσα νεκροτομική μελέτη δεν διαπιστώθηκε καμία διαφορά στα μορφολογικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα διαφορά για τους όγκους μεταβατικής ζώνης σε ότι αφορά το μέσο βαθμό διαφοροποίησης και το μέγεθος [22], αναφέρεται από ορισμένους συγγραφείς ότι ακόμα και οι μεγαλύτεροι σε μέγεθος όγκοι της μεταβατικής ζώνης είναι λιγότερο επιθετικοί [23], πιθανώς γιατί όσο μεγαλύτερος είναι ο αδένας τόσο μεγαλύτερη είναι η απόσταση τους από την περιφερική ζώνη οπότε το ποσοστό διήθησης είναι μικρότερο.

Το εύρημα του μεγαλύτερου ποσοστού καλώς διαφοροποιημένων νεοπλασμάτων μεταξύ των προστατών μεσαίου και μικρού μεγέθους δεν μπόρεσε ούτε να επιβεβαιωθεί στατιστικά ούτε να εξηγηθεί. Η μεγάλη υπερπλασία θα μπορούσε να εκτρέπει προς την κατεύθυνση των μικρών

λανθανόντων καρκινωμάτων λόγω της υποαγείωσης που προκαλεί η συμπίεση της περιφερικής ζώνης από την υπερπλασία ενώ η ήπια υπερπλασία μπορεί να εκτρέπει στην κατεύθυνση των μεγάλων αδιαφοροποίητων καλώς αγγειούμενων νεοπλασμάτων. Ωστόσο, συγκρίσεις της BPH με διαφόρου βαθμού ιστολογικής διαφοροποίησης καρκίνου του προστάτη βασισμένες στον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα και στις πυρηνικές μορφές αποπτωτικών σωματίων δεν βρήκαν καμία σχέση του βαθμού της υπερτροφίας με το μέγεθος του όγκου και το Gleason score [24,25].

### **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ**

Ενα αξιοπρόσεκτο εύρημα αυτής της νεκροτομικής μελέτης είναι η στατιστικά σημαντική συσχέτιση της καλοήθους υπερτροφίας με το μέγεθος των πολυεστιακών λανθανόντων καρκινωμάτων.

Μεγαλύτερου εύρους μελέτες πιθανώς να ενισχύσουν περισσότερο της υπόνοιες συσχέτισμού μεταξύ της καλοήθους υπερπλασίας και του λανθάνοντα καρκίνου.

### **SUMMARY**

Even the epidemiologic and pathogenetic resemblances between benign hyperplasia and cancer, it is difficult to determine whether benign prostatic hyperplasia is a risk factor for prostate cancer because both are common diseases in men as they age and coexist. Upon the investigation on the frequency of latent prostatic cancer, we correlate the presence of histological adenocarcinoma with benign prostatic hyperplasia in the material of autopsy.

**Keywords:** Latent cancer, benign prostatic hyperplasia.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sesterhenn IA. Prostate and testis tumor. AFIP Genitourinary pathology: WHO Classification of tumors pathology and genetics of the tumors of the urinary system and male genital organs. WHO 2003. Washington, USA
2. Montironi R, Mazzuccheli R, Kwast T. Morphological assesment of radical prostatectomy specimens. A protocol with clinical relevance. *Virch. Arch.* 2003;442:211-217.
3. Takahashi S, Shirai T, Hasegawa R, et al. Latent prostatic carcinomas found at autopsy in men over 90 years old. *Jpn J Clin Oncol.* 1992;22(2):117-21.
4. Berry S, Coffey D, Walsh P, et al. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J. Urol.* 1984;132:474-9
5. Schutze U. Latent prostatic carcinoma -an autopsy study of men over 50 years of age. *Zentralbl Allg Pathol.* 1984;129(4):357-64.
6. Bostwick DG, Cooner WH, Denis L, et al. The association of benign prostatic hyperplasia and cancer of the prostate. *Cancer.* 1992 ;70(1 Suppl):291-301.
7. Fitzpatrick FM, Krane R. The prostate. Ed. Logman Group. 237 –247. Int. Ed. 1989.
8. Muir CS, Nectoux J, Staszewski J. The epidemiology of prostate cancer. Geographical distribution and time-trends. *Acta Oncol.* 1991;30:133-40.
9. Kolonel LN, Yoshizawa CN, Hankin JH. Diet and prostatic cancer: a case-control study in Hawaii. *Am J Epidemiol.* 1988;127:999-1012.
10. Mishina T, Watanabe H, Araki H, et al. Epidemiological study of prostatic cancer by matched-pair analysis. *Prostate.* 1985;6:423-46.
11. Potosky AL, Miller BA, Albertsen PC, et al. The role of increasing detection in the rising incidence of prostate cancer. *JAMA* 1995;273:548-552.
12. Feneley MR, Landis P, Simon I. Today men with prostate cancer have larger prostates. *Urology* 2000;56:193-6.
13. Rullis I, Shaeffer JA, Lilien OM. Incidence of prostatic carcinoma in the elderly. *Urology.* 1975;6(3):295-7.
14. Hradec E, Jarolim L, Motlik K. Carcinoma of the prostate in specimens removed for benign hyperplasia. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 1980;55:193-6.
15. Uzzo RG, Wei JT, Waldbaum RS et al: The influence of prostate size on cancer detection. *Urology* 1995;46:831.
16. Miyake H, Sakai I, Harada K, et al. Clinicopathological features of prostate cancer in Japanese men diagnosed on repeat transrectal ultrasound-guided biopsy. *Int J Clin Oncol.* 2005;10(1):30-4.
17. Sheldon CA, Williams RD, Fraley EE. Incidental carcinoma of the prostate: A review of the literature and critical reappraisal of classification. *J. Urol.* 1980;124:626
18. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al: Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: Results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994b;151:1283.
19. Basillote J, Armenakas N, Hochberg D, et al. Influence of prostate volume in the detection of prostate cancer. *Cancer* 2002;61:163
20. Ekane A. Is one set of sextant biopsies enough to rule out prostate cancer? A prospective study on the influence of transition and total prostate volumes on prostate cancer yield. Urological cancer abstracts from AUA 95th annual meeting August 2000 Atlanta Georgia.
21. Ng JC, Koch MO, Daggy JK, et al Perineural invasion in radical prostatectomy specimens: lack of prognostic significance. *J Urol.* 2004 ;172(6 Pt 1):2249-51
22. Noguchi M, Stamey TA, Neal JE, Yemoto CE. An analysis of 148 consecutive transition zone cancers: clinical and histological characteristics. *J Urol.* 2000;163(6):1751-5
23. McNeal JE. Cancer volume and site of origin of adenocarcinoma in the prostate: relationship to local and distant spread. *Hum Pathol.* 1992; 23(3):258-66.
24. Trapeznikova MF, Shibaev AN, Kazantseva IA, et al . Vascular endothelial growth factor in patients with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Vestn Ross Akad Med Nauk.* 2005;(5): 14-6.
25. Choi NG, Sohn JH, Park HW. Apoptosis and nuclear shapes in benign prostate hyperplasia and prostate adenocarcinoma: comparison with and relation to Gleason score. *Int J Urol.* 1999;6(1):13-8.