

ХИСТОПАТОЛОШКА КОМПАРАТИВНА АНАЛИЗА ПРОСТАТИЧНЕ ИНТРАЕПИТЕЛНЕ НЕОПЛАЗИЈЕ И АДЕНОКАРЦИНОМА ПРОСТАТЕ У БИОПСИЈСКОМ МАТЕРИЈАЛУ

Прељевић И.¹, Кнежевић М.², Станковић В.², Михајловић З²

¹Здравствени центар Нови Пазар, Одељење за Патологију,

²Одељење за Патологију, Клинички Центар, Крагујевац

HISTOPATHOLOGICAL COMPARATIVE ANALYSIS OF THE PROSTATIC INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA AND PROSTATIC CARCINOMA IN THE BIOPSY SPECIMENS

Прељевић И.¹, Кнежевић М.², Станковић В.², Михајловић З²

Health center Novi Pazar, Department of pathology
Department of pathology, Clinical center, Kragujevac

SUMMARY

Prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) is putative premalignant lesions of the prostate. This lesion has role as precursor of prostatic carcinoma (PC), predictive role for PC and high coexists with PC. Existed two grade of PIN: low grade PIN (LGPIN) and high grade PIN (HGPN). PC is most important malignancy in man and has high mortality in male. The aim of research was to investigate morphological comparative patterns of HGPN and PC. We analyzed biopsy material of 299 cases (cs). We used histopathological methods of investigation. We found HGPN in 42 cs (14.0%) with mean age 66.3 y and PC in 35 cs (11.7%) with mean age 70.7 y. HGPN was most frequently in the seventh decade of life (54.8%), and PC in the eighth decade (45.4%). Four common pattern of HGPN were identified: tufting (78.6%), micropapillary (72.8%), cribriform (16.6%) and flat (9.5%). In 21 from 35 cs (60%) with PC was coexistent HGPN. HGPN we found in the periferial part in the 22 cs. (52.4%) and in the periurethral part of the prostate in the 12 Cs. (28.6%). HGPN were multicentric in the 22 cs. (52.4%), in the 15 cs. (68.2%) in the periferial part, and in the 7 cs (31.8%) in the periurethral part of the prostate. PC in the 22 cs (62.9%) was localized in the periferial, and in the 7 cs in the periurethral portion of the prostate. PC was multicentric in 28.6%. Important histological patterns for distinction HGPN i PC are: disruption of basal cell layer, perineural invasion, mitotic figures, multiple nucleoli, collagenous micronodules, infiltrative growth. HGPN and PC we found in sufficient percentage. Both lesion were most frequently multicentric, periferial localisation and coexistent. Because of that these lesions needed serious clinical and histological investigations for patients.

Key words: High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia (HGPN), Prostatic Carcinoma (PC).

САЖЕТАК

Аденокарцином простате (АП) је значајан узрок морталитета код мушкараца. Најважнији прекурсор АП је простатична интраепителна неоплазија (ПИН). Постоје два степена ПИН: нискостепени (НСПИН) и високостепени (ВСПИН). Постоји значајна удруженост ВСПИН и АП. Циљ истраживања био је да у биопсијском материјалу ткива простате упоредо анализирамо, значајне хистопатолошке карактеристике ВСПИН и АП. Анализиран је биопсијски материјал 299 пацијената. Примењене су патоморфолошке методе истраживања. АП је нађен у 35 сл. (11.7%) са просечном старосћу пацијента (ПСТ) од 70.7 год., а ВСПИН у 42 (14.0%), са ПСТ 66.3 год. Највећа учесталост ВСПИН била је седма деценија (54.8%), а код АП осма деценија (45.4%). Нађена су 4 хистолошка облика ВСПИН: ресичасти (78.6%), микропапиларни (72.8%), крибриформни (16.6%) и плоснат (9.5%). ВСПИН нађен је у периферном делу у 22 сл. (52.4%), а у периуретралном делу простате у 12 сл. (28.6%). ВСПИН је био мултицентричан у 22 сл. (52.4%), у 15 (68.2%) у периферном, а у 7 (31.8%) у периуретралном делу простате. АП је у 22 сл. (62.9%) био локализован у периферном, а у 7 (20%) у периуретралном делу простате. ВСПИН удружен са АП нађен је у 21 сл. (60%), а преосталих 21 у случајевима без АП (7.9%). АП је био мултицентричан у 28.6%. Значајни хистолошки параметри за разликовање ВСПИН и АП су: фрагментирани базални ћелијски слој, перинеурална инвазија, митозе, проминентни и мултипни нуклеолуси, колагени микронодулуси и инвазивни раст. ВСПИН и АП, су нађени у значајном проценту, обе лезије су најчешће локализоване у периферним деловима простате, често су мултицентричне и у значајном проценту удружене. Налаз ВСПИН захтева неопходно клиничко и хистопатолошко праћење пацијента.

Кључне речи: Високо степена простатична интраепителна неоплазија, Аденокарцином простате.

УВОД

Карцином простате као узрок смрти од тумора међу мушкарцима, заузима друго место, после карцинома плућа. Он је редак пре педесете године старости и показује пораст инциденце са старашћу пацијента (13, 21, 22). Најчешћи хистолошки тип карцинома простате је аденокарцином простате (АП). Други ређи типови карцинома су: планоцелуларни, аденоцистични, аденосквамозни, дуктални, ендометриоидни, базоцелуларни, муцинозни карцином, карцином прелазног епитела, ситно ацинарни карцином, карциноид и неуроендокрини тумори.

У стручној литератури и у практичном раду, најприхваћенија је класификација АП по Gleason у, која се базира на слици раста АП. Постоји пет градуса (од 1 до 5), базирани на архитектурном изгледу. Како се код карцинома простате може наћи у великом проценту више од једног хистолошког типа, одређује се Gleason - скор за дати тумор. Наиме, структура која је доминантна у видном пољу анализираниог карцинома означава се примарном структуром и оцењује бројевима од 1 до 5. Тип који је мање заступљен у анализираниом пољу означава се секундарном структуром и такође се оцењује од 1 до 5. Gleason-ов скор се одређује за анализирани аденокарцином оцењивањем хистолошке грађе примарне структуре и секундарне структуре карцинома. Gleason-ов скор у оцењивању карцинома простате креће се од 2 до 10. При чему је минимални степен малигнитета по Gleason-овој класификацији 2 (1-1), а максимални 10 (5-5).

Простатична интраепителна неоплазија (ПИН) означава дисплазију епитела и сматра се најважнијим прекурсором карцинома простате, специјално карцинома високог степена (6, 15). Описана су два типа ПИН-а: нискостепени (НСПИН) и високостепени (ВСПИН) (3).

ВСПИН се сматра највероватнијим прекурсором канцера периферне зоне простате (6). Сви фенотипски и генотипски подаци подржавају премалигну природу ВСПИН (23). Клинички значај препознавања ВСПИН се базира на његовој сигнификантној удружености са АП. Такође, ВСПИН је јако предиктиван за АП и његово откривање у биопсији простате захтева праћење пацијента у смислу тражења конкурентног карцинома. Постоје четири хистолошка типа ВСПИН-а (мада већина случајева има мултипни изглед): ресичаст (најчешћи), микропапиларни, крибриформни и равани.

ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА

Циљ истраживања је био да у биопсијском и оперативном материјалу ткива простате урадимо компаративну анализу хистолошких и цитолошких карактеристика ВСПИН и аденокарцинома простате.

Циљ је био да се у склопу овога анализирају следеће морфолошке карактеристике:

- инциденца и старосни узраст пацијената са ВСПИН и АП
- најчешћи морфолошки изглед код ВСПИН
- архитектурна и цитолошка компаративна анализа ВСПИН и АП

- топографска локализација у простати ВСПИН и АП

- удруженост ВСПИН и АП
- диференцијација ВСПИН-а и крибриформног карцинома високог градуса специјално у интермедијарној зони између Gleason-овог градуса 3+3=6 и Gleason-овог градуса 3+4=7 карцинома.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

У двогодишњем периоду на Уролошкој клиници КЦ Крагујевац, оперисано је 299 пацијената због обољења простате. Код 78 сл. (26.1%) урађена је простактетомија, у 135 сл. (45.1%) трансуретрална ресекција (ТУР) и у 86 сл. урађена је биопсија простате (28.8%). У 42 сл. радило се о једном биопсијском узорку добијеном иглом, а у 32 сл. урађене су две биопсије иглом означене да су узете по једна из левог и десног лобуса простате. Од 86 сл. у 12 сл радило се о секстант биопсијама. Истраживачки рад је обављен у Центру за патологију КЦ-а Крагујевац.

Добијени узорци ткива простате фиксирани су у 4% пуферованом формалину, затим калуљени у парафинске блокове и сечени на микротому у хистолошке препарате дебљине 4 до 6 микрометра. Примењене су стандардна метода бојења хематоксилин еозин, као и хистохемијске методе Van Gieson, Masson i PAS.

Од сваког биопсијског калуца рађено је пет хистолошких пресека. ТУР узорци су калуљени у броју од 2-5 калуца, зависно од количине биопсијског материјала. Код узорака простактетомије узимана су три исечка из периуретралног дела простате и пет исечка из периферног дела простате. Од сваког укалуљеног исечка рађено је по пет хистолошких препарата.

У статистичкој обради резултата коришћен је Studentov T тест за два независна узорка.

Коришћени су следећи дијагностички критеријуми за ВСПИН: пролиферативне промене епитела унутар ацинуса, нуклеарно увећање и хиперхромазија, преклапање једара или псеудострагификација, проминентни нуклеолуси, фрагментација базалног ћелијског слоја.

За класификацију АП користили смо Gleason-ову класификацију.

РЕЗУЛТАТИ

У двогодишњем периоду на Уролошкој клиници КЦ Крагујевац оперисано је од болести простате 299 пацијената, просечне старости 69.9 година. У 6 сл. нисмо имали податке о старости пацијента. Старосна дистрибуција пацијената дата је на Табели 1. Код ВСПИН старосна дистрибуција се кретала: у 1 сл. (2.4%), пета деценија живота, у 3 сл. (7.1%) шеста деценија, у 23 сл. (54.8%) седма деценија, у 14 сл. (33.3%) осма деценија и у 1 сл. (2.4%) девета. Код АП старосна дистрибуција је била: у 2 сл. (6.1%) шеста деценија, у 14 сл. (42.2%) седма деценија, у 15 сл. (45.4%) осма деценија и у 2 сл. (6.1%) девета деценија.

АП нађен је у 35 сл. (11.7%) са просечном старашћу пацијента од 70.7 год. ВСПИН нађен је у 42 сл.

Табела 1. - Старосна дистрибуција пацијената са високо степеним пин и аденокарциномом простате.

Старосна дистрибуција	Патолошка лезија	Број	%
41-50	ВСПИН	1	2.4
	АП	0	0.0
51-60	ВСПИН	3	7.1
	АП	2	6.1
61-70	ВСПИН	23	54.8
	АП	14	42.4
71-80	ВСПИН	14	33.3
	АП	15	45.4
81-90	ВСПИН	1	2.4
	АП	2	6.1

(14.0%), са просечном староснџу пацијената 66.3 год. Код 42 сл ВСПИН нашли смо следеће хистолошке типове: у 33 сл., ресичасти тип (78.6%), микропапиларни у 31 сл. (72.8%), крибриформни у 8 сл. (19.0%) и аплатиран (плџоснат) у 6 сл. (14.3%).

Од 35 сл. АП, 15 сл. (42.8%) је имало Gleason скор 2-5, 15 сл. (42.8%) Gleason скор 6-7 и 5 сл. (14.4%) Gleason скор 8-10.

Није нађена никаква корелација између хистолошког типа ВСПИН и Gleason-овог скорa аденокарцинома простате.

На Табели 2 дата је локализација ВСПИН и АП према врсти узорака простате. Најчешћа локализација ВСПИН је била у периферним деловима простате у 29 сл. (69.0%) (4 простактетомије и 25 у биопсијама), док је у периуретралном делу нађен у 13 сл. (31.0%) (2 простактетомија и 11 ТУР). АП је такође био најчешће локализован у периферним деловима простате (3 простактетомије и 19 биопсија) у 22 сл. (62.8%), док је у периуретралном делу (1 простактетомија и 12 ТУР) био у 13 сл. (37.2%).

У нашем материјалу у узорцима ткива простате ВСПИН је био мултицентричан у 22 сл. (52.4%). У 15 сл. (68.2%) у периферним деловима простате, а у 7 сл. (31.8%) у периуретралном делу простате, што је била статистички значајна разлика ($p < 0.05$).

У 21. сл. (60%) истовремено су нађени ВСПИН и АП, чија је заједничка локализација у периферним деловима нађена у 13 сл. (61.9%), а у 8 сл. (38.1%) периуретрална локализација. ВСПИН код случајева са карциномом је нађен у 21 сл. (60%), док је преосталих 21 сл., ВСПИН нађен у случајевима без карцинома (7.9%). АП је у 28.6% сл., био мултицентричан у периферном делу простате.

На Табели 3 дати су упоредни хистолошки параметри ВСПИН и АП Gleason скор 6 (3+3) и 7 (3+4). У свим случајевима ВСПИН постојало је цитолошко увећање једара, проминентни нуклеолуси и увећани нуклеолуси. Налаз је исти и за АП, с том значајном разликом да смо код АП у сваком случају налазили ћелије са повећаним бројем нуклеолуса (2 и више нуклеолуса) у неким фокусима. Код ВСПИН само у 12 сл. (28.6%) нашли смо фокусе где су ћелије имале повећани број нуклеолуса. У свим случајевима АП постојала су поља јасно инвазивног раста. Код ВСПИН у 8 сл. (10%) нађени су фокуси симулираног инвазивног раста који су се огледали у дисрупцији базалног ћелијског слоја у ацинусима на месту ацинарног потискивања према споља са стварањем glandуларних пупољака. Оваква слика микроинвазије нађена у 8 сл. на великом увећању постојала је у свим хистолошким типовима ВСПИН. Перинеурална инвазија нађена је код АП у високом проценту случајева (21/35 или 60%). Луминални кристалоиди су били заступљени у минорном броју случајева код ВСПИН (4.7%) док су код АП нађени у 46.7%. Митозе нису нађене код ВСПИН, а код АП у 20% сл. Код ВСПИН постоји базални ћелијски слој који је у високом проценту дисконтинуитетан, али код АП нема базалног ћелијског слоја. У 2 сл. нашли смо колагене микродуле у простати код АП (5.7%).

Код 17 сл. била је урађена претходна биопсија простате са налазом ВСПИН. У поновној биопсији од ових 17 сл. нађен је АП у 7 сл. (46.7%).

У узорцима ткива простате отстрањеним због бенигне хиперплазије простате, без клиничких и лабораторијских знакова, који би исказали сумњу у смислу постојања аденокарцинома простате, нашли смо у 4 сл. аденокарцином. Од 35 сл. АП у 4 сл. (12.6%) радило се о инциденталном АП простате.

Табела 2. - Локализација високо степеног пин и аденокарцинома простате према врсти узорка ткива простате.

Врста узорка простате		ВСПИН		ПИН + АП		АП	
		Бр. сл.	%	Бр. сл.	%	Бр. сл.	%
простактетомија	периферни	4	9.5	3	14.3	3	8.6
	периуретрални	2	4.7	1	4.8	1	2.8
ТУР		11	26.2	7	33.3	12	34.3
биопсија - 1 узорак		5	12.0	0	0.0	3	8.6
биопсија - 2 узорка (леви и десни лобус)		12	28.6	5	23.8	11	31.4
секстант биопсија		8	19.0	5	23.8	5	14.3
Укупно		42	100	21	100	35	100

Табела 3. - Упоредна анализа патохистолошких карактеристика случајева са високо степеним пин и аденокарциномом простате глеасон скор 6 -7.

Хистолошке карактеристике	ВСПИН - 42 сл.		АП - 15 сл.		
	Бр. сл.	%	Бр. сл.	%	
Архитектурни Изглед	Ресичаст	33	78.6	диференцијално зачајан Глеасон Скор 6	
	Микропапиларни	31	72.8		
	Крибриформни	8	19.0		
	Аплатиран	6	14.3		
Цитолошки Изглед	Увећана једра	42	100.0	15	100.0
	Варијација величине и облика	42	100.0	15	100.0
	Проминентни нуклеолуси	42	100.0	15	100.0
	Увећани нуклеолуси	42	100.0	15	100.0
	Повећан број нуклеолуса	12	28.6	15	100.0
Локализација	Периферни део	29	69.0	22/35	62.8
	Периуретрални део	13	31.0	13/35	37.2
Инвазивни раст	8	10.0	15	100.0	
Перинеурална инвазија	Одсутна		21/35	60.0	
Дисрупција базал. ћелијског слоја	25	59.5	Одсут. базални слој		
Мултицентричност	22	52.4	2/7	28.6	
Кристалоиди	2	4.7	7	46.7	
Колагени микронодулуси	0	0.0	3	20.0	
Митозе	0	0.0	3	20.0	
Парцијално захватање жлезда	32	76.2	0	0.0	

Они се ретко срећу и специфични су за АП, јер се не налазе у бенигној простати и код ВСПИН. У литератури њихова инциденца се креће око 13%.

ДИСКУСИЈА

Објављена инциденца ВСПИН самог варира од 0.7 до 20% (4, 7, 18, 19). Највећу серију имао је Orozco et al. (19) са 62.537 пацијената од којих је 4.1% имало ВСПИН и Novis et al. (18) са 15.753 пацијената од којих је 3.9% имало ВСПИН. Zigeuner RE et al. (26) налазе од 2422 оперисаних пацијената карцином простате у 314 сл. (13%). Инциденца инциденталног карцинома била је 6.4%. У данашњој PSA ери инциденца инциденталног карцинома је преполовљена, због савремених дијагностичких метода. Такође, дошло је до сигнификантног скока у дијагностици АП код млађих особа поготову код пацијента између 50-60 год., што се објашњава квалитетним скринингом на АП (14).

Већина студија указује да је инциденца и раширеност ВСПИН-а везана за старост пацијента, и расте са годинама старости (13, 21, 22). Аутопсијске студије, са пресецима целе масе простате код старијих пацијената показале су да преваленца ВСПИН-а у простати са карциномом расте са старосну, предатирајући појаву карцинома више од 5 год. (13). Студије код младих људи откриле су да је ВСПИН први пут виђен код мушкараца у њиховим двадесетим и тридесетим (9% и 22%), и у 40% мушкараца у четвртој деценији и претходе појави карцинома више од 10 година (21). Већина фокуса ВСПИН код младих мушкараца су ниског градуса, са растућом фреквенцијом ВСПИН са напредовањем го-

дина. Волумен ВСПИН-а такође расте са старосну пацијента. Временом код мушкараца у 80 години инциденца ПИН-а је 70% (14). Lee et al. (13) су анализирали 256 пацијената који су имали урађену биопсију простате вођену ултразвуком и идентификовали 103 пацијента са карциномом и додатних 27 који су имали ВСПИН и карцином. Просечна старост оних са ПИН била је 65 година, док је просечна старост оних са карциномом била 70 година.

У нашем материјалу код ВСПИН старосна дистрибуција се кретала: у 1 сл. (2.4%), пета деценија живота, у 3 сл. (7.1%) шеста деценија, у 23 сл. (54.8%) седма деценија, у 14 сл. (33.3%) осма деценија и у 1 сл. (2.4%) девета. Код АП старосна дистрибуција је била: у 2 сл. (6.1%) шеста деценија, у 14 сл. (42.2%) седма деценија, у 15 сл. (45.4%) осма деценија и у 2 сл. (6.1%) девета деценија. АП нађен је у 35 сл. (11.7%) са просечном старосну пацијента од 70.7 год. ВСПИН нађен је у 42 сл. (14.0%), са просечном старосну пацијената 66.3 год. Види се да је највећа инциденца ВСПИН у односу на АП деценију раније, а просечна старост за ВСПИН је 4 године мања, што је сагласно подацима у литератури. У нашем материјалу инциденца инциденталног АП била је већа него у радовима других аутора објављеним задњих пет година и износила је 12.6% (4 сл.).

Bostwick et al. (3) у анализи ВСПИН, налазе четири хистолошка типа ВСПИН (обично мултипног изгледа у сваком случају): ресичасте у 87%, микропапиларни у 85%, крибриформни у 23% и равани у 28% сл. Градус АП није био сигнификантно удружен ни са једним изгледом ПИН-а.

У нашој хистолошкој анализи ВСПИН, сагласно подацима у литератури налазимо такође четири хистолошка типа ВСПИН. Код 42 сл ВСПИН нашли смо следеће хистолошке типове: у 33 сл ресичасти тип, у 78.6%, микропапиларни у 31 сл. (72.8%), кривриформни у 8 сл. (19.0%) и аплагиран (пљоснат) у 6 сл. (14.3%). Такође, сагласно другим ауторима није нађена корелација између хистолошког типа ВСПИН и Gleason скога АП.

ВСПИН је јако удружен са простатичним карциномом, сагласно свим доступним подацима. Учесталост ПИН а у простати са карциномом је сигнификантно већа него у простати без карцинома (8, 9, 13), поготову код мушкараца изнад 50 година старости (82% према 43%). Такође, у простати са карциномом, просечан волумен ВСПИН-а расте са растом патолошког стадијума, Gleason-овог градуса и перинеуралном инвазијом (9).

Davidson et al. (8) у својој ретроспективној студији 100 пацијената са ВСПИН и 112 биопсија без ВСПИН, мачиране у клиничком стадијуму, годинама старости и серумском ПСА, налазе карцином у 35% субсеквентних биопсија код мушкараца са ВСПИН у поређењу са 13% код мушкараца без ВСПИН (контролна група). Друге серије су такође нашле високе предиктивне вредности ВСПИН за карцином. Ови подаци имају јаку удруженост ВСПИН и аденокарцинома и индикују да је потребно озбиљно дијагностичко праћење.

Сагласно подацима у литератури и у нашем материјалу налазимо да је ВСПИН код случајева са карциномом нађен у 21 сл. (60%), док је преосталих 21 сл. ВСПИН нађен у случајевима без карцинома (7.9%). Такође, у нашем материјалу у 17 сл., била је урађена раније биопсија простате са налазом ВСПИН. У поновној биопсији од ових 17 сл. нађен је АП у 7 сл. (46.7%), што одговара налазима других аутора.

Периферна зона је одговорна за 75-80% од свих карцинома простате, и такође најчешће место локације ВСПИН (5, 16). У раду Qian et al. (23) 63% документованих ВСПИН било је у периферној зони, 36% било је нађено у периферној и прелазној зони и само 1% био је нађен самостално у прелазној зони. Прелазна зона која је периуретрална и зона где настаје БХП, одговорна је за 20-25% карцинома простате (20). ВСПИН је присутан у око 37% ових пацијената (10). Већина од ових ареа прелазне зоне садржи ВСПИН и карцином нађени у узорцима радикалне простактетомије. Ово подразумева да ВСПИН, могући прекурсор карцинома, може бити одговоран за већину карцинома насталих у прелазној зони (10). Ови карциноми се дијагностикују од патолога у узорцима ткива добијених у време трансуретралне ресекције простате или у хируршким одстрањеним аденомима урађеним као резултат суспектних БХП (20).

Обично у биопсијским узорцима ПИН захвата појединачни ацинус или малу групу ацинуса. Када је цела простата доступна за анализу мултипна поља ВСПИН-а могу бити идентификована (3, 5).

McNeal et al. (16) су анализирали 104 простате добијене радикалном простактетомијом због аденокар-

цинома. У 88 сл. могла је да буде анализирана тачна локализација карцинома, у 68% настао је у периферној зони, 24% настало у прелазној зони и 8% је настало у централној зони.

Од 42 сл. са ВСПИН његова најчешћа локализација је била у периферним деловима простате у 29 сл. (69.0%) (4 простактетомије и 25 у биопсијама), док је у периуретралном делу нађен у 13 сл. (31.0%) (2 простактетомија и 11 ТУР). АП је такође био најчешће локализован у периферним деловима простате (3 простактетомије и 19 биопсија) у 22 сл. (62.8%), док је у периуретралном делу (1 простактетомија и 12 ТУР) био у 13 сл. (37.2%).

ВСПИН и АП су најчешће мултицентрични (3, 5, 16, 25). Bostwick (5) налази да је ВСПИН био мултицентричан у 72% узорака простате код простактетомија са АП. Периферна зона простате је место најчешће локализације АП и ВСПИН (70%). АП и ВСПИН су фреквентно мултицентрични у периферној зони (5, 16). ВСПИН је мултицентричан у 72% радикалних простактетомија са карциномом, укључујући 63% оних који обухватају нон транситионал зону (5). АП и ВСПИН су фреквентно мултицентрични у периферној зони, индикујући ефекат сличан са мултицентричношћу уротелног карцинома мокраћне бешике. У нашем материјалу у узорцима ткива простате ВСПИН је био мултицентричан у 22 сл. (52.4%). У 15 сл. (68.2%) у периферним деловима простате, а у 7 сл. (31.8%) у периуретралном делу простате, што је била статистички значајна разлика ($p < 0.05$). Такође, АП је у 28.6% сл., био мултицентричан у периферном делу простате.

Везано за цитолошки изглед АП, најважнији у већини случајева су нуклеарно и нуклеоларно увећање (11). Практично свака појединачна ћелија има очљив нуклеолус. Присуство два или више нуклеолуса у појединачној ћелији су стварно дијагностички патогномични за АП. Нуклеолуси се налазе у практично свим ћелијама. Нуклеоларна величина је добар индикатор карцинома када се пореди са бенигним лезијама. Кристалоиди и луминални муцин се често виде у већој количини код ПК (12, 24). Кристалоиди су игличасте еозинofilне структуре које се налазе у добро и средње диферентованом карциному и они нису специфични за ПК. Муцин се често види у ацинусима АП. Овај муцин се може бојити са Alcian blue, док нормални простатични епител садржи PAS реактивни неутрални муцин. Опет, кисели мицини нису специфични за АП. Колагени микронодулуси су специфични али ретки налаз у АП (1). То су нодуларне масе еозинofilне фибриларне строге која се импадира на ацинарне лумене. Они су присутни у муцин-продукуюћим аденокарциномима и резултирају од екстравазације киселих муцина у строгу. Они нису присутни у бенигним лезијама или у ПИН. Њихова фреквенција у АП се процењује да је 13% (1).

Перинеурална инвазија је снажан индикатор малигнитета али није увек патогномична, јер изузетно ретко може да се догоди у бенигној простати (2).

Дисрупција базалног ћелијског слоја је присутна у 56% пацијената са ВСПИН и обично се налазе у

жлездама у суседству инвазивног карцинома (3). Количина дисрупције корелира са ВСПИН. Више од трећине базалног ћелијског слоја је изгубљено у 52% фокуса који садрже ВСПИН.

Присуство проминентних нуклеолуса, често мултипних, је типично за ВСПИН (11). На периферији ВСПИН, базални ћелијски слој је обично неупадљив и може бити тешко да се визуализује на светлосном микроскопу. Дисконтинуитет базалног ћелијског слоја је карактеристичан налаз у око половини ациноса са ВСПИН и често захтева имунохистохемијске студије.

У свим случајевима ВСПИН постојало је цитолошко увећање једара, проминентни нуклеолуси и увећани нуклеолуси. Налаз је исти и за АП, с том значајном разликом да смо код АП у сваком случају налазили ћелије са повећаним бројем нуклеолуса (2 и више нуклеолуса) у неким фокусима. Код ВСПИН само у 12 сл. (28.6%) нашли смо фокусе где су ћелије имале повећани број нуклеолуса. У свим случајевима АП постојала су поља јасно инвазивног раста. Код ВСПИН у 8 сл. (10%) нађени су фокуси симулираног инвазивног раста због ацинарног потискавања према споља са стварањем glandularних пупољака. Оваква слика микроинвазије нађена у 8 сл. на великом увећању постојала је у свим хистолошким типовима ВСПИН. Перинеурална инвазија нађена је код АП у високом проценту случајева (21/35 или 60%). Луминални кристалоиди су код АП нађени у 46.7%. Митозе код АП у 20% сл. Код ВСПИН постоји базални ћелијски слој који је у високом проценту дисконтинуитетан, али код АП нема базалног ћелијског слоја.

У 2 сл. нашли смо колагене микронодуле у простати код АП (5.7%). Они се ретко срећу и специфични су за АП, јер се не налазе у бенигној простати и код ВСПИН.

ЗАКЉУЧАК

Учесталост ВСПИН у простати са карциномом била је сигнификантно већа него у простати без карцинома.

Постоји сигнификантна удруженост између ВСПИН и АП. Пацијенти са ВСПИН имају повећан ризик за налаз карцинома на поновљеним биопсијама.

Постоји четири хистолошка облика ВСПИН: ресичаст (најчешћи), микропапиларни, крибриформни и раван.

Највећа учесталост ВСПИН била је седма деценија живота, а за АП осма деценија. Просечна старост ВСПИН била је мања него код АП.

Најчешће место локализације ВСПИН и АП је периферна зона.

АП и ВСПИН су фреквентно мултицентрични, и то најчешће у периферној зони.

Значајни параметри за разликовање ВСПИН и АП Gleason skor 6-7, је интактни или фрагментирани базални ћелијски слој код ВСПИН (АП га нема), присуство проминентних нуклеолуса често мултипних код АП, перинеурална инвазија, митозе, колагени микронодулуси, инвазивни раст.

ЛИТЕРАТУРА

- Arangelovich V, Tretiakova M, SenGupta E et al. (2003). Pathogenesis and significance of collagenous micronodules of the prostate. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.*, 11 (1): 15-9.
- Bismar TA, Lewis JS Jr, Volmer RT, Humphrey PA. (2003). Multiple measures of carcinoma extent versus perineural invasion in prostate needle biopsy tissue in prediction of pathologic stage a screening population. *Am J Surg Pathol*, 27 (4):432-40.
- Bostwick DG, Amin MB, Dundore P, et al. (1993) Architectural patterns of high grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Hum Pathol*, 24:298-310.
- Bostwick DG, Qian J, Frankel K. (1996) The incidence of high grade prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsies. *JUrol*, 154: 1791-1794.
- Bostwick DG, Shan A, Qian J, et al. (1998) Independent origin of multiple foci of prostatic intraepithelial neoplasia: comparison with matched foci of prostate carcinoma. *Cancer*, 83: 1995-2002.
- Bostwick DG. (1995) High grade prostatic intraepithelial neoplasia. The most likely precursor of prostatic cancer. *Cancer*, 75:1823-1836.
- Brossner C, Winterholer A, Roehlich M et al. (2003) Distribution of prostate carcinoma foci within the peripheral zone: analysis of 8.062 prostate biopsy cores. *World J Urol*, 21(3): 163-6.
- Davidson D, Bostwick DG, Qian J, et al. (1995) Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma: Predictive accuracy in needle biopsies. *J Urol*, 154: 1295-1299.
- Eicherberger LA, Koch MO, Daggy JK et al. (2003) Predicting tumor volume in radical prostatectomy specimens from patients with prostate cancer. *Am J Clin Pathol*, 120(3): 386-91.
- Harvei S, Skjorten FJ, Robsahm TE, et al. (1998) Is prostatic intraepithelial neoplasia in the transition/central zone a true precursor of cancer? A long-term retrospective study in Norway. *Br J Cancer*, 78: 46-49.
- Helppap B. (1988) Observations on the number, size and location of nucleoli in hyperplastic and neoplastic prostate disease. *Histopathology*, 13:203-211.
- Henneberry J, Kahane H, Humphrey P et al. (1997) The significance of intraluminal crystalloids in benign prostatic glands on needle biopsy. *Am J Surg. Pathol*, 21: 725-728.
- Lee F, Torp-Pedersen ST, Carroll JT, et al. (1989) Use of transrectal ultrasound and prostate-specific antigen in diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia. *Urology*, (Suppl) 24:4-8.
- Lowe FC, Gibert SM, Kahane H. (2003) Evidence of increased prostate cancer detection in men aged 50 to 59: a review of 324.684 biopsies performed between 1995 and 2001. *Urology*, 62(6): 1045-9.
- McNeal JE, Bostwick DG: (1986) Intraductal dysplasia: a premalignant lesion of the prostate. *Hum. Pathol*, 17 (1): 64-71.
- McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. (1988) Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am J Surg Pathol*, 12(12): 897-906.
- Montironi R, Magi Galluzzi C, Diamanti L, et al. (1993) Prostatic intra-epithelial neoplasia. Qualitative and quantitative analyses of the blood capillary architecture on thin tissue sections. *Path Res Pract*, 189; 542-548.
- Novis DA, Zarbo RJ, Valenstein PA. (1999) Diagnostic uncertainty expressed in prostate needle biopsies. *A College of*

- American Pathologists Q-probes Study of 15.753 prostate needle biopsies in 332 institutions. *Arch Pathol Lab Med*, 123(8): 687-92.
19. Orozco R, O Dowd G, Kunnel B. (1998) Observations on pathology trends in 62.537 prostate biopsies obtained from urology private practices in the United States. *Urology*, 51 (2): 186-95.
 20. Pacelli A, Bostwick DG: (1997) The clinical significance of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in transurethral resection specimens. *Urology*, 50: 355-359.
 21. Sakr WA, Haas GP, Cassin BJ et al. (1993). The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *JUrol*, 150: 379-385.
 22. Qian J, Wollan P, Bostwick DG. (1997) The extent and multicentricity of high grade prostatic intraepithelial neoplasia in clinically localized prostatic adenocarcinoma. *Hum Pathol*, 17 (1): 72-79.
 23. Quian J, Jenkins RB, Bostwick DG. (1998) Determination of gene and chromosome dosage in prostatic intraepithelial neoplasia and carcinoma. *Anal Quant Cytol Histol*, 20: 373-380.
 24. Ro J, Grignon D, Troncoso P et al. (1988) Intraluminal crystalloids and whole-organ sections of prostate. *Prostate*, 13: 233-239.
 25. Wills ML, Hamper UM, Partin AW, et al: (1997) Incidence of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in sextant needle biopsy specimens. *Urology*, 49: 367-373.
 26. Zigeuner RE, Lipsky K, Riedler I et al. (2003). Did the rate of incidental prostate cancer change in the era of PSA testing? A retrospective study of 1127 patients. *Urology*, 62 (3): 451-5.