

## ПЕРИАЦИНАРНЕ ПУКОТИНЕ У АДЕНОКАРЦИНОМУ ПРОСТАТЕ, ПРОСТАТИЧНОЈ ИНТРАЕПИТЕЛНОЈ НЕОПЛАЗИЈИ И БЕНИГНОЈ ХИПЕРПЛАЗИЈИ ПРОСТАТЕ

Ванчетовић-Мијовић М.<sup>1</sup>, Вукићевић Д.<sup>1</sup>, Митић Н.<sup>1</sup>, Кнежевић М.<sup>2</sup>, Ђерковић Б.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт за патологију, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

<sup>2</sup>Одељење за патологију и судску медицину КЦ Крагујевац

## PERIACINAR CLEFTINGS IN PROSTATIC ADENOCARCINOMA, PROSTATIC INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA AND BENIGN HYPERPLASIA OF PROSTATE

Ванчетовић-Мијовић М.<sup>1</sup>, Вукићевић Д.<sup>1</sup>, Митић Н.<sup>1</sup>, Кнежевић М.<sup>2</sup>, Ђерковић Б.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute of pathology, Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica

<sup>2</sup>Department of pathology and forensic medicine Clinical center of Kragujevac

### SUMMARY

Diagnosis of different pathohistological diseases of prostate in the most cases based on common benignant and malignant characteristics. The presence of periacinar cleftings (PC) is an additional criterion favouring prostatic adenocarcinoma. The aim of our work was to examine the presence of PC around glands in prostatic adenocarcinoma (PA), prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) and benign hyperplasia of prostate (BHP) and to determinate specificity and sensitiveness for their presence in PA. We analysed biopsy material of Institute of pathology, Medical faculty Priština and Department of pathology and forensic medicine Clinical center of Kragujevac from beginning of 2007. till the end of 2008. According to the presence and extent of PC, analysed on high power field (400x), glands were classified as: group 1 - glands without PC or with PC affecting 50% of gland circumference; group 2 - glands with PC affecting >50% gland circumference in <50% examined glands and group 3 - glands with PC affecting >50% gland circumference in 50% examined glands. By the analyse of our material we found PC around glands in PA, PIN and BHP: the most glands in PA were group 2 (34 or 48,6%) and group 3 (31 or 44,3%), in PIN group 1 (12 or 60%) and group 2 (8 or 40%), in BHP glands at all 100% cases were group 1. We found sensitiveness 92,9% and specificity 73,3% for glands with PC at prostatic adenocarcinoma, which indicate that periacinar cleftings represent a reliable criterion in diagnosis prostatic adenocarcinoma.

**Key words:** periacinar cleftings; prostatic adenocarcinoma; prostatic intraepithelial neoplasia; benign hyperplasia of prostate

### САЖЕТАК

Дијагностиковање различитих патохистолошких промена у простати у највећем броју случајева базира се на сигурним бенигним, односно малигним карактеристикама. Периацинарне пукотине (ПП) сврставају се у помоћне дијагностичке критеријуме и описују се као несигурне малигне карактеристике. Циљ нашег рада био је да се утврди присуство ПП у аденокарциному простате (АДКП), простатичној интраепителној неоплазији (ПИН) и бенигној хиперплазији простате (БХП), као и да се утврди специфичност и сензитивност за њихову појаву у аденокарциному простате. Испитиван је биопсијски материјал Института за патологију Медицинског факултета у Приштини и Одељења за патологију и судску медицину КЦ Крагујевац од почетка 2007. до краја 2008. године. На основу присуства и обима ПП, прегледаних на великом микроскопском повећању (400x), жлезде су сврстане у 3 групе: група 1 - жлезде без периаинарних пукотина или код којих су периаинарне пукотине присутне у 50% жлездане циркумференције; група 2 - жлезде са периаинарним пукотинама присутним у >50% жлездане циркумференције, а налазе се у <50% присутних жлезда и група 3 - жлезде са периаинарним пукотинама присутним у >50% жлездане циркумференције, а налазе се у 50% присутних жлезда. Анализа података показала је да се ПП налазе у жлездама сва три патохистолошка ентитета: највећи број жлезда у АДКП припада групи 2 (у 34 или 48,6%) и групи 3 (у 31 или 44,3%), у ПИН-у групи 1 (у 12 или 60%) и групи 2 (у 8 или 40%), у БХП-у жлезде у свих 100% случајева припадају групи 1. Доказана је и сензитивност од 92,9% и специфичност од 73,3% за присуство жлезда са периаинарним пукотинама код аденокарцинома простате, што наводи на закључак да су ПП важан помоћни дијагностички критеријум који говори у прилог аденокарцинома простате.

**Кључне речи:** периаинарне пукотине; аденокарцином простате; простатична интраепителна неоплазија; бенигна хиперплазија простате

## УВОД

Болести простате у одраслих мушкараца веома су ретке пре 50-е године. Са навршеном 5-ом деценијом живота, а нарочито са сваком следећом деценијом, прогресивно расте број оболелих од бенигне хиперплазије простате (као најчешће болести простате), док се простатична интраепителна неоплазија и карцином простате почињу јављати око деценију касније. Несумњиво највећи значај међу поменутих болестима простате припада карциному.

Карцином простате је шести најчешћи карцином на свету (14). То је најчешћи дијагностиковани малигни тумор мушкараца у САД-у и одговоран је за око 10% смрти од карцинома у истој популацији. У Србији је карцином простате око 30% чешћи него претходних десет година и после карцинома плућа и колона, налази се на трећем месту по учесталости.

То је малигнитет мушкараца претежно старијих од 50 година. У медицини влада став да би сви мушкарци када би живели довољно дуго, после 110 или 120 година умрли од овог малигнитета.

Према хистолошкој класификацији тумора простате који је предложила СЗО, разликују се следећи типови (2, 3): епителијални, неуроендокрини, простатични стромални, мезенхимни, хематолимфоидни, мезовити и метастатски тумори.

Највећи број тумора простате чине епителијални тумори. Аденокарцином простате који припада тој групи је најчешћи и чини 98% свих примарних малигних тумора простате. Остали хистолошки типови су веома ретки.

Конвенционални аденокарцином простате је порекла ацинуса и дуктуса и захвата мале и жлезде средње величине. Може имати различит хистолошки изглед који зависи од степена диференцијације, према коме постоји добро, средње и слабо диферентован аденокарцином простате. Код добро диферентованог аденокарцинома простате жлезде су веома сличне бенигним жлездама, док је код слабо диферентованог аденокарцинома простате некада веома тешко утврдити простатично порекло. Карциномске жлезде неправилног су облика и размештене су у строми без некаквог реда, често са израженим "back to back" феноменом. Једна од најважнијих карактеристика је да су жлезде обложене једним редом малигних епителних ћелија различитог степена атипичности уз обавезно непостојање базалног ћелијског слоја.

Архитектуралне карактеристике. Бенигне простатичне жлезде показују тенденцију циркумскриптног нодуларног распореда код бенигне хиперплазије, радијалног ређања око уретре или чак дисперзног распореда у периферној зони (13). За разлику од њих, малигне простатичне жлезде су изразито неправилног распореда. Оне су међусобно распоређене перпендикуларно и неправилно су одвојене сноповима глатких мишићних ћелија. Једна од важнијих карактеристика је и присусство малих атипичних жлезда смештених између великих бенигних жлезда.

Губитком glandуларне диференцијације, тј. повећањем Gleason score-а, долази до умножавања атипичних ћелија и преграђивања жлезди са стварањем секундарних и терцијарних лумена, што жлездама даје слику крибриформности. Тада долази и до фузионисања атипичних жлезданих формација, што доприноси стварању слике која се значајно разликује у односу на бенигна стања. Слабо диферентован аденокарцином простате карактерише присуство солидних ћелијских поља, трака или/и појединачних туморских ћелија. На овим архитектуралним карактеристикама заснива се и основа Gleason grading система.

Малигне ћелије имају коцкаст или цилиндрични изглед и могу бити згомилане у више редова. Цитоплазма им је светла или тамно обојена, вакуолизована, зрнаста или изразито еозинофилна и у њој се налазе различите количине простатичне киселе фосфатазе, простатичног специфичног антигена и других маркера. Једра малигних ћелија су плеоморфна и хиперхроматична са једним или више проминентних једараца.

Нуклеарне карактеристике. Једра у аденокарциному простате могу да варирају од нејасно до типично малигних. Типично, степен нуклеарне атипичности корелира са степеном архитектуралне диференцијације, мада постоје и изузеци. Код већине аденокарцинома простате једра су увећана, проминентних једараца, која некада могу бити и увећана, хиперхроматична. Међусобно су једра различите величине и облика. Веома ретко, код слабо диферентованих аденокарцинома простате, може да постоји ограничен једарни полиморфизам. Митотске фигуре су релативно честе код аденокарцинома високог хистолошког градуса, док су ретке код аденокарцинома ниског хистолошког градуса.

Цитоплазматске карактеристике. Жлезде аденокарцинома простате имају дискретне луминалне ивице без таласасте или набране цитоплазме. За разлику од њих, бенигне жлезде сличне величине имају неправилну луминалну површину са малим папиларним пулоцима према лумену. Папиларни пулоци нису апсолутно сигуран знак бенигнитета, јер се некада могу видети и у малигним жлездама. Код добро диферентованог аденокарцинома простате цитоплазма ћелија које облажу жлезде је претежно светла и веома слична цитоплазми бенигних жлезда. Неопластичне жлезде имају амфифилну цитоплазму, која може бити користан дијагностички критеријум за малигнитет. Цитоплазма ћелија аденокарцинома простате свих хистолошких градуса, типично садржи липофусцин, за разлику од бенигних жлезда (1).

Интралуминалне карактеристике. У лумену жлезда аденокарцинома простате вишег степена диференцијације веома често се налазе простатични кристалоиди, док се код истих нижег степена диференцијације виђају ретко (7, 15). То су густе еозинофилне, кристалу сличне структуре, различитих геометријских облика. Кристалоиди се не могу сматрати за сигуран знак малигнитета, али је чињеница да се чешће налазе у малигним, него бенигним жлездама. Код атипичне аденоматозне хиперплазије, такође, веома често могу да се виде интралуминални кристалоиди, што представља проблем у диференцијалној дијагнози овог ентитета (5).



Интралуминалне ружичасте ацелуларне густе структуре муцинозног садржаја, које се јасно виде на стандардним хематоксилин-еозин препаратима, су још једна од карактеристика која се често налази у аденокарциномима простате вишег степена диференцијације (4). *Congrega amyulasea*, која су важна карактеристика бенигне хиперплазије простате, веома ретко могу да се виде у аденокарциному простате (15).

Стромалне карактеристике. Обичан аденокарцином простате има дезмопластичну или миксоидну строму, мада њене карактеристике нису ни од каквог значаја у постављању дијагнозе малигнитета, иако неки аутори сматрају да може да буде од значајне помоћи (16). Обично се у строми код аденокарцинома простате не налазе запаљенски инфилтрати.

Периацинарне ретракционе пукотине (енг.: *periacinar retraction cleftings*). У савременој литератури, као и у налазима појединих аутора као несигурне малигне, али карактеристике од помоћи за разликовање малигних од неких бенигну стања, нарочито за разликовање карцинома простате од постатрофичне хиперплазије на игленим биопсијама, помињу се и тзв. периацинарне ретракционе пукотине (енг.: *periacinar retraction cleftings*) (8, 9, 10, 11, 12, 17). Периацинарне пукотине представљају "празне просторе" или халое око жлезда и могу се сматрати за помоћни дијагностички критеријум ако су присутне у више од половине жлезда и ако при томе захватају најмање 1/2, а сигурније 2/3 циркумференције жлезде (18, 11).

Периацинарне пукотине у неопластичним жлездама простате први описује Halpert на аутопсијској студији (6). Varma (18) и Krušlin (11) предлажу да се о периацинарним пукотинама говори у контексту значајних помоћних критеријума. Young (19) говори о снажној удружености аденокарцинома Gleason 3 хистолошког градуса и проминентних периацинарних пукотина и овај феномен проглашава за артефакт. Tomas и сар. (16) настанак периацинарних пукотина приписују недостатку базалног ћелијског слоја и промена у строми који су присутни у простатичном аденокарциному, те их не сматрају за обичне артефакте. Такође, и они наводе да се најизраженије стромалне промене, као и проминентне пукотине, управо налазе у аденокарциному Gleason 3 хистолошког градуса.

Krušlin и сар. (12) налазе да су периацинарне пукотине које су присутне у бар 50% циркумференције жлезда, готово ексклузивно карактеристика неопластичних жлезда простате. У атрофичним жлездама налази се неупоредиво ређе, и тада захвата мање од 50% циркумференције жлезде. Krušlin и сар. (9) не налазе периацинарне пукотине у ПИН-у.

Сходно томе, периацинарне пукотине су према томе колику жлездану циркумференцију захватају и колико процената присутних жлезда поседује значајне периацинарне пукотине, подељене у 3 групе:

Група 1 - жлезде без периацинарних пукотина или код којих су периацинарне пукотине присутне у 50% жлездане циркумференције,

Група 2 - жлезде са периацинарним пукотинама присутним у > 50% жлездане циркумференције, а налазе се у < 50% присутних жлезда и

Група 3 - жлезде са периацинарним пукотинама присутним у > 50% жлездане циркумференције, а налазе се у 50% присутних жлезда.

Простатична интраепителна хиперплазија (ПИН). То је присуство дисплазичних промена у секреторном епителу претходно постојећих жлезда и дуктуса простате. Раније је поменути степен дисплазије градиран у 3 степена (градус I, II и III). Данас се за ове прекурсорне лезије аденокарцинома простате употребљава термин простатична интраепителна хиперплазија (ПИН), која се дели на 2 градуса:

- PIN лаког степена (енг.: *low grade PIN*, *LG PIN*), раније означавао као PIN градус I и

- PIN тешког степена (енг.: *high grade PIN*, *HG PIN*), раније означавао као PIN градус II и III.

Клинички је од већег значаја HG PIN лезија јер се она у простати веома често налази удружена са карциномом. LG PIN лезија има ограничен практични значај, али и поред тога овакве пацијенте треба клинички пратити.

Микроскопски изглед HG PIN. Дисплазични епител у претходно постојећим ацинусима и дуктусима је хиперхроматичан и базофилан због поремећеног нуклео-цитоплазматског односа.

Описано је око 15 различитих типова, али према Bostwick-у постоје 4 хистолошка облика HG PIN лезија: ресичаст (енг.: *tufting*), микропапиларни, крибриформни и заравњен (енг.: *flat*). Прва два наведена облика су чешћа од друга два.

Архитектоника дисплазичних епителних ћелија је у HG PIN лезијама поремећена са веома израженом стратификацијом.

Једра у ћелијама HG PIN лезија увећана су у величини ћелија, а наглашена је и једарна атипичност.

Базални ћелијски слој је очуван, али његов континуитет на појединим местима може бити прекинут.

Строма простате око HG PIN лезија нема специфичне особености. Може бити целуларнија, тј. хиперпластична или је инфилтрисана запаљенским инфилтратима.

Генерално у ПИН лезијама нема архитектурне, тј. хистолошке атипичности, док је цитолошка атипичност евидентна.

Инвазивни аденокарцином простате може хистолошки да личи на разне форме раста HG PIN лезија. Међутим код инвазивног аденокарцинома простате поремећена је хистолошка архитектура и недостаје диференцијација базалних ћелија. Због тога свака HG PIN лезија која на малом микроскопском повећању не показује јасну архитектуру или није сасвим јасно да ли постоји базални ћелијски слој, мора бити разјашњена имунохистохемијским бојењем на цитокератин.

Простатична интраепителна неоплазија је премалигна или преканцерозна лезија која представља део једног континуираног морфолошког процеса ћелијских промена из кога временом може да настане инвазивни карцином простате.

До данас није утврђено да ли ПИН лезије остају као такве или временом може да дође до њихове регресије, као и да ли временом обавезно прогредирају у карцином. Већина аутора сматра да ће ПИН ако се остави без контроле, прогредирати у карцином.

На основу савремених сазнања сматра се да је НГ PIN факултативна, али не и обавезна преканцерозна лезија.

Бенигна хиперплазија простате представља нодуларно увећање простате, које доводи до сужења простатичног дела уретре. Јавља се веома често после 50. године живота, док је пре тога веома ретка. Учесталост се повећава са старењем, тако да се бенигна хиперплазија простате налази код око 75% мушкараца старости од 70 до 80 година. На аутопсији се налази у чак око 90% мушкараца исте старости. Код Корејанаца и Јапанаца хиперплазија простате није тако честа.

Узрок још увек није познат, али сматра се да настаје као резултат хормонског дисбаланса. Претпоставља се да настаје као последица релативног вишка естрогена или дејства дихидротестостерона.

Умножене су и жлезде и строма простате, при чему је хиперплазија жлезданих елемената доминантнији налаз. Умножене жлезде су округластог или овалног облика, мада могу бити и неправилне. Обложене су увек дворедним, некада псеудостратификованим епителом без атипичности. Поједине жлезде могу бити цистично проширене и испуњене аморфним садржајем или ћелијским детритусом, а некада и са типичним папиларним експанзијама према лумену, при чему папиларни издаци у свом средишњем делу увек имају строму. Секреторне епителне ћелије које се налазе према лумену су ПСА позитивне, док базални ћелијски слој показује имунореактивност на кератин високе молекуларне масе. У лумену умножених жлезда могу се наћи и согра амуласеа. Строма је, такође, умножена и често прожета мононуклеарним запаљенским инфилтратима.

Клиничка слика: компликације због постојања нодуларне хиперплазије простате настају због сужења лумена простатичног дела уретре. Због наведеног, прањвења мокраћне бешике може бити и значајно отежано. Да би се савладало сужење уретре долази до хипертрофије глатких мишићних ћелија мокраћне бешике, које је у почетној фази довољно да надомести сужење. Међутим, са прогресијом болести долази до декомпензације, односно инсуфицијенције овако настале хипертрофичне мускулатуре, због чега се јавља осећај непотпуно испражњене мокраћне бешике са ретенцијом урина, што додатно ствара изврстан медијум за размножавање бактерија и уринарне инфекције. Повећан притисак у мокраћној бешици преноси се на уретере и бубрежне карлице и у њима, такође, настаје дилатација. Ретко хиперплазија простате може бити прањена и хематуријом.

На крају треба нагласити да бенигна хиперплазија простате није премалигна лезија и да не постоји сигнификантна повезаност са карциномом простате.

## ЦИЉ РАДА

Основни циљ овог рада је утврђивање присуства периацинарних пукотина у аденокарциному простате, простатичној интраепителној неоплазији и бенигној хиперплазији простате, као и утврђивање њихове специфичности и сензитивности за аденокарцином простате.

## МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ РАДА

У истраживању је коришћен биопсијски материјал Института за патологију Медицинског факултета у Приштини и Одељења за патологију и судску медицину КЦ Крагујевац и клинички и биохемијски подаци Клинике за урологију КЦ Крагујевац од почетка јануара 2007. године до краја децембра 2008. године.

Истраживање је обухватило 100 мушкараца лечених и биоптираних на Клиници за урологију КБЦ Приштина, Одељењу за урологију ЗЦ Косовска Митровица и Клиници за урологију КЦ Крагујевац. Материјал за хистопатолошку анализу добијен је игленом биопсијом или радикалном простатектомијом.

Испитаници су подељени у 3 групе:

1. Седамдесет пацијената са хистопатолошком дијагнозом аденокарцинома простате.
2. Двадесет пацијената са хистопатолошком дијагнозом простатичне интраепителне неоплазије (ПИН).
3. Десет пацијената са хистопатолошком дијагнозом бенигне хиперплазије простате (БХП).

Пацијенти из друге и треће групе били су контролне групе.

Хистопатолошка дијагноза аденокарцинома простате (укључујући и Gleason score), простатичне интраепителне неоплазије и бенигне хиперплазије простате постављена је на рутинским микроскопским препаратима. У ту сврху ткиво је фиксирано у 10% формалину, калупљено у парафинским блоковима, резано на микротому у више пресека и бојено методом хематоксилин-еозин.

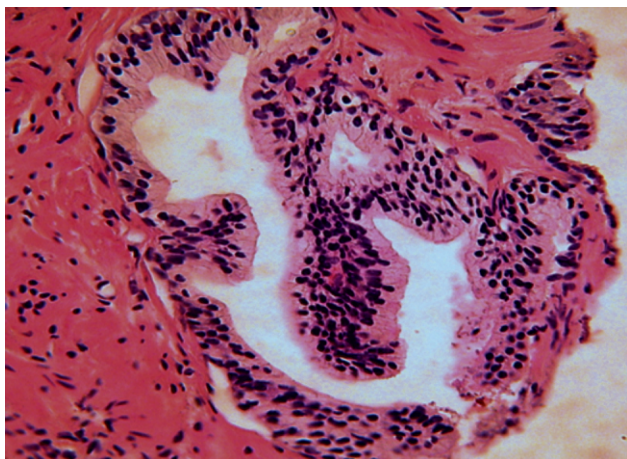
Резултати добијени у току истраживања приказани су графички и табеларно, илустровани аутентичним микрофотографијама, као и статистички обрађени одговарајућим тестовима.

## РЕЗУЛТАТИ РАДА

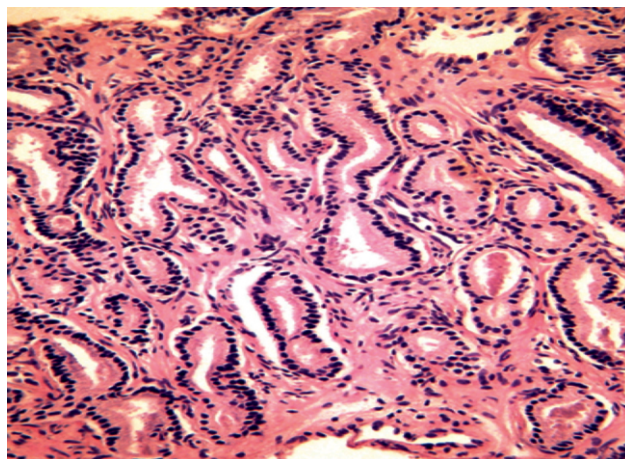
Периацинарне ретракционе пукотине (енг.: periacinar retraction cleftings) у савременој литератури, као и у налазима појединих аутора описују се као несигурне малигне, али карактеристике од помоћи за разликовање малигну од неких бенигну стања, нарочито за разликовање карцинома простате од постатрофичне хиперплазије на игленим биопсијама. Периацинарне пукотине представљају „празне просторе“ или халое око жлезда и могу се сматрати за помоћни дијагностички критеријум ако су присутне у више од половине жлезда и ако при томе захватају најмање 1/2, а сигурније 2/3 циркумференције жлезде.

У овом истраживању периацинарне пукотине (ПП), које су се могле сматрати за помоћни дијагностички критеријум, налазиле су се како код аденокарцинома простате (слике 2, 3, 4 и 5), тако и код простатичне интраепителне неоплазије (слика 1). У свим случајевима бенигне хиперплазије простате, периацинарне пукотине нису биле присутне или су биле редак налаз и при том нису захватале значајни ниво жлездане циркумференције.

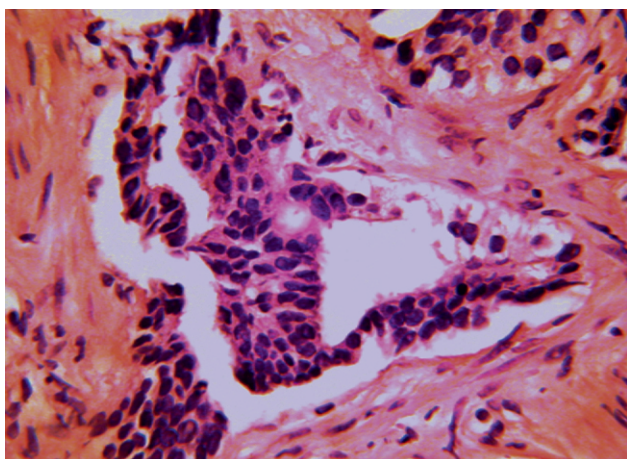




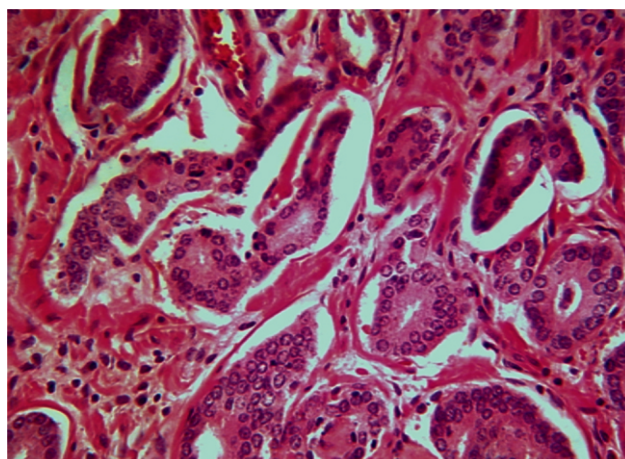
**Слика 1.** *HP* у *HG PIN*-у  
(Биопсија бр. 2034/08). *ХЕ*, 400х.



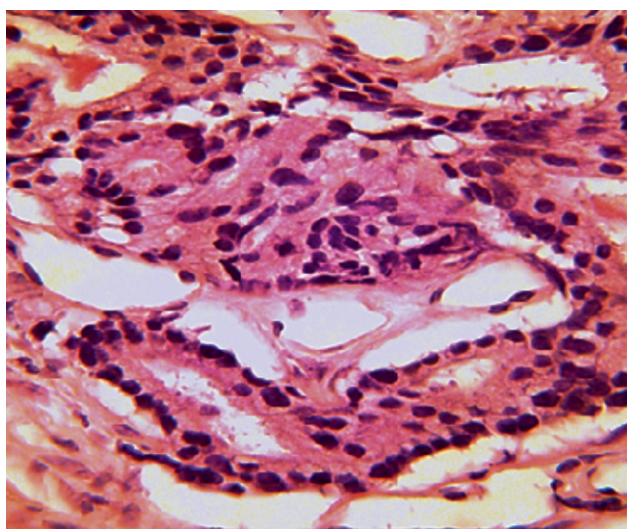
**Слика 4.** *HP* у *Gleason* г*ра*дусу 3  
(Биопсија бр. 5907/07). *ХЕ*, 200х.



**Слика 2.** *HP* у *Gleason* г*ра*дусу 4  
(Биопсија бр. 1515/08). *ХЕ*, 400х.



**Слика 5.** *HP* у *Gleason* г*ра*дусу 3  
(Биопсија бр. 1208/07). *ХЕ*, 400х.



**Слика 3.** *HP* у *Gleason* г*ра*дусу 4  
(Биопсија бр. 2951/08). *ХЕ*, 400х.

На табели 1 и графикону 1 приказана је расподела пацијената према присуству периацинарних пукотина у жлездама у односу на аденокарцином простате, ПИН и БХП. Упоређењем расподела између група доказано је да постоји разлика (Kruskal Wallis test, Chi-Square=45,017,  $p < 0,001$ ).

Код аденокарцинома простате са статистички једнаком вероватноћом (44%–49%) налазиле су се жлезде са периацинарним пукотинама присутним у више од 50% жлездане циркумференције у мање од 50% присутних жлезда (група 2) или више или једнако од 50% присутних жлезда (група 3). Жлезде без периацинарних пукотина (група 1) биле су редак догађај у групи испитаника са аденокарциномом простате.

Насупрот овог налаза, код простатичне интраепителне неоплазије у овом истраживању као највећа вероватноћа установљено је присуство жлезда без периацинарних пукотина (група 1) или су периацинарне пукотине биле присутне у мање од 50% жлездане циркумференције (60% случајева) (група 2). Статистички се не



разликује вероватноћа да су жлезде са периацинарним пукотинама присутним у више од 50% жлездана циркумференције и да се налазе у мање од 50% присутних жлезда (40% случајева) (група 2) (Студентов т-тест,  $t=0,91$ ,  $p=0,19$ ).

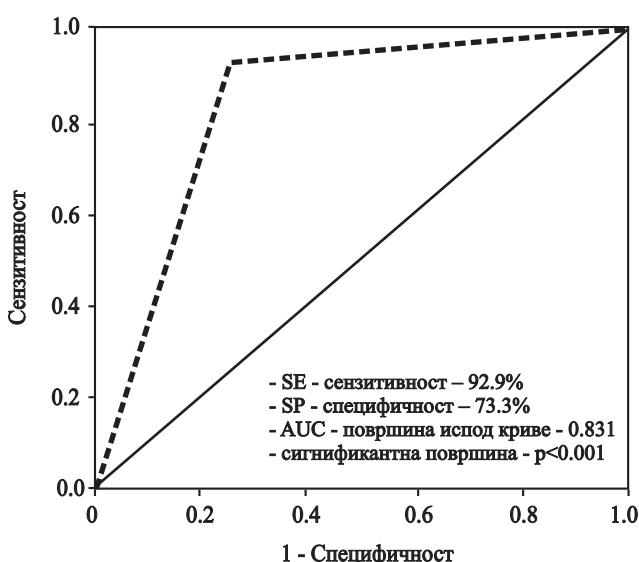
Код бенигне хиперплазије у 100% случајева жлезде су биле без периацинарних пукотина или су периацинарне пукотине присутне у мање или једнако 50% жлездана циркумференције (група 1).

Статистичким тестирањем се утврђује да између групе са простатичном интраепителном неоплазијом и групе са бенигом хиперплазијом постоји разлика у вероватноћи појаве периацинарних пукотина у жлездама (Mann-Whitney U,  $U=60,00$ ,  $p=0,02$ ).

**Табела 1.** Присуство периацинарних пукотина у жлездама простате.

Периацинарне пукотине	Аденокарцином простате		Простатична интраепителна неоплазија		Бенигна хиперплазија простате	
	Број	%	Број	%	Број	%
1	5	7.1	12	60.0	10	100.0
2	34	48.6	8	40.0	0	0
3	31	44.3	0	0	0	0
Укупно	10:27	37.04	1:5	20.0	11:32	34.4

- 1 - жлезде без периацинарних пукотина или код којих су периацинарне пукотине присутне у 50% жлездана циркумференције
- 2 - жлезде са периацинарним пукотинама присутним у > 50% жлездана циркумференције, а налазе се у < 50% присутних жлезда
- 3 - жлезде са периацинарним пукотинама присутним у > 50% жлездана циркумференције, а налазе се у 50% присутних жлезда



Аденокарцином простате - присуство жлезда са периацинарним пукотинама у > 50% жлездана циркумференције

**Графикон 1.** Карактеристике параметара ROC криве за аденокарцином простате.

Претходно утврђена значајност присуства жлезда са периацинарним пукотинама код аденокарцинома простате у наставку анализе допуњена је и потврђена одређивањем карактеристика ROC криве (Receiver Operating Characteristic Curve) која представља однос сензитивности и специфичности за присуство жлезда са периацинарним пукотинама у више од > 50% жлездана циркумференције (графикон 1).

Такође на графикону 1 приказане су карактеристике параметара где се доказује да је сензитивност од 92,9% и специфичност од 73,3% за присуство жлезда са периацинарним пукотинама, код аденокарцинома простате, оптимална комбинација, јер је површина испод криве (AUC=0.831) статистички значајна ( $p < 0,001$ ).

## ДИСКУСИЈА

Периацинарне ретракционе пукотине (енг.: periacinar retraction cleftings). У савременој литератури, као и у налазима појединих аутора као несигурне малигне, али карактеристике од помоћи за разликовање малигних од неких бенигну стања, нарочито за разликовање карцинома простате од постатрофичне хиперплазије на игленим биопсијама, помињу се и тзв. периацинарне ретракционе пукотине (енг.: periacinar retraction cleftings) (8, 9, 10, 11, 12, 17). Периацинарне пукотине представљају "празне просторе" или халое око жлезда и могу се сматрати за помоћни дијагностички критеријум ако су присутне у више од половине жлезда и ако при томе захватају најмање 1/2, а сигурније 2/3 циркумференције жлезде (18, 11).

Krušlin и сар. (12) налазе да су периацинарне пукотине које су присутне у бар 50% циркумференције жлезда, готово ексклузивно карактеристика неопластичних жлезда простате. Сходно томе, периацинарне пукотине су према томе колику жлездану циркумференцију захватају и колику процената присутних жлезда поседује значајне периацинарне пукотине, подељене у 3 групе (при чему су патохистолошки препарати прегледани на великом микроскопском повећању од 400x):

Група 1 - жлезде без периацинарних пукотина или код којих су периацинарне пукотине присутне у 50% жлездана циркумференције,

Група 2 - жлезде са периацинарним пукотинама присутним у > 50% жлездана циркумференције, а налазе се у < 50% присутних жлезда и

Група 3 - жлезде са периацинарним пукотинама присутним у > 50% жлездана циркумференције, а налазе се у 50% присутних жлезда.

Анализирањем присуства и особина периацинарних пукотина и упоређењем расподела између група доказано је да постоји разлика између аденокарцинома простате, простатичне интраепителне неоплазије и бенигне хиперплазије простате (Kruskal Wallis test, Chi-Square=45,017,  $p < 0,001$ ).

Код аденокарцинома простате са статистички једнаком вероватноћом (44%-49%) налазе се жлезде са периацинарним пукотинама присутним у > 50% жлездана циркумференције, а налазе се у < 50% присутних жлезда (група 2) и жлезде са периацинарним пукотина-

ма присутним у > 50% жлездане циркумференције, а налазе се у 50% присутних жлезда (група 3).

Редак је догађај да су жлезде у АДКП без периацинарних пукотина или код којих су периацинарне пукотине присутне у 50% жлездане циркумференције (група 1).

Насупрот овом налазу, код простатичне интраепителне неоплазије највећа је вероватноћа да су жлезде без периацинарних пукотина или су периацинарне пукотине присутне у мање или једнако 50% жлездане циркумференције (60% случајева) (група 1). Статистички се не разликује вероватноћа да су жлезде са периацинарним пукотинама присутним у више од 50% жлездане циркумференције и да се налазе у мање од 50% присутних жлезда (40% случајева) (група 2) (Студентов т-тест,  $t=0,91$ ,  $p=0,19$ ).

Код бенигне хиперплазије у 100% случајева жлезде су без периацинарних пукотина или су периацинарне пукотине присутне у мање или једнако 50% жлездане циркумференције (група 1). Статистичким тестирањем се утврђује да између групе са простатичном интраепителном неоплазијом и групе са бенижном хиперплазијом постоји разлика у вероватноћи појаве периацинарних пукотина у жлездама (Mann-Whitney U,  $U=60,00$ ,  $p=0,02$ ).

Добијени резултати су у складу са налазима многих аутора (8, 9, 10, 11, 12, 17).

Добијени резултати су допуњени и одређивањем специфичности и сензитивности за присуство жлезда са значајним периацинарним пукотинама у АДКП, при чему са статистичком значајношћу од  $p < 0,001$ , сензитивност износи 92,9%, а специфичност 73,3%. Наведени резултати говоре у прилог томе да би се периацинарне пукотине могле схватити као значајни помоћни критеријум за постављање дијагнозе карцинома простате.

## ЗАКЉУЧАК

На основу добијених резултата може се закључити:

Периацинарне пукотине налазе се и код аденокарцинома простате, као и код простатичне интраепителне неоплазије и бенигне хиперплазије простате. Код аденокарцинома простате ретка је појава да су жлезде без периацинарних пукотина или су периацинарне пукотине присутне у 50% жлездане циркумференције (група 1). Највећи број жлезда у аденокарциному простате припада групама 2 и 3.

Сензитивност од 92,9% и специфичност 73,3% одређују присуство жлезда са значајним периацинарним пукотинама код аденокарцинома простате.

Периацинарне пукотине се могу сврстати у помоћне критеријуме када је у питању дијагностиковање аденокарцинома простате.

## ЛИТЕРАТУРА

- Brennick JB, O'Connell JX, Dickersin GR, Pilch BZ, Young RH: Lipofuscin pigmentation (so-called "melanosis") of the prostate. *Am J Surg Pathol* 18: 446-454, 1994.
- Eble JN, Epstein JI: Stage A carcinoma of the prostate. In: *Pathology of the Prostate, Seminal Vesicles, and Male Urethra*, DG Bostwick, LM Roth, eds. Churchill Livingstone: New York, 1990, pp. 61-82.
- Eble JN, Sauter G, Epstein J et al: Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs, WHO Classification of Tumours, IARC, 2002, 159-214.
- Epstein JI: Diagnostic criteria of limited adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy. *Hum Pathol* 1995, 26: 223-229.
- Gaudin PB, Epstein JI: Adenosis of the prostate. Histologic features in transurethral resection specimens. *Am J Surg Pathol* 1994, 18: 863-870.
- Halpert B, Sheehan EA, Schmalhorst WR et al: Carcinoma of the prostate: a survey of 5000 autopsies. *Cancer* 1963, 16: 735-42.
- Holmes EJ: Crystalloids of prostatic carcinoma: relationship to Bence-Jones crystals. *Cancer* 1997, 39: 2073-2080.
- Krušlin B: Periacinarne пукотине у карциному простате, 4. Hrvatski kongres patologa i sudskih medicinara sa međunarodnim učešćem, Osijek, 25-28. septembra, 2008.
- Krušlin B, Tomas D, Cviko A, Cupic H, Odak LJ, Belicza M: Periacinar clefting and P63 immunostaining in prostatic intraepithelial neoplasia and prostatic carcinoma. *Pathology & Oncology Research* 2006, vol 12, 4: 205-209.
- Krušlin B, Tomas D, Rogatsch H, Novosel I, Cupic H, Belicza M, Kraus O, Mikuz G: Periacinar clefting in the prostatic needle core biopsies: an important diagnostic criterion or a simple artifact?. *Virchows Archiv* 2003, 443, 4: 524-527.
- Krušlin B, Novosel I, Reljic A, Cupic H, Spajic B, Belicza M: Periacinar clefting-like spaces in prostatic needle core biopsies (abstract). *Acta clin Croat* 2003, 41: 175.
- Krušlin B, Tomas D, Rogatsch H et al: Correlation of periacinar retraction clefting in needle core biopsies and corresponding prostatectomy specimens of patients with prostatic adenocarcinoma. *Int J Surg Pathol* 2005, 13: 67-72.
- McNeal JE, Price HM, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA: Stage A versus stage B adenocarcinoma of the prostate: morphological comparison and biological significance. *J Urol* 1988, 139: 61-65.
- Parker DM.: Global cancer statistics in year 2000. *Lancet Oncol* 2001; 2:533-543.
- Ro JY, Ayala AG, Ordonez NG, Cartwright JJr, Mackay B: Intraluminal crystalloids in prostatic adenocarcinoma. Immunohistochemical, electron microscopic, and x-ray microanalytic studies. *Cancer* 1986, 57: 2397-2407.
- Tomas D, Krušlin B: The potential value of (myo)blastic stromal reaction in the diagnosis of prostate adenocarcinoma. *The Prostate* 2004, 64: 324-31.
- Ulapec M, Tomas D, Ensinger C, Cupic H, Belicza M, Mikuz G, Krušlin B: Periacinar retraction clefting in proliferative prostatic atrophy and prostatic adenocarcinoma. *J Clin Pathol* 2007, 60: 1098-1101.
- Varma M, Lee MW, Tamboli P et al: Morphological criteria for the diagnosis of prostatic adenocarcinoma in needle biopsy specimens. A study of 250 consecutive cases in a routine pathology practice. *Arch Pathol Lab Med* 2002, 126: 554-61.
- Young RH, Srigley JR, Amin MB, Ulbright TM, Cubilla AL (2000). *Tumors of the Prostate Gland, Seminal Vesicles, Male Urethra and Penis (fascicle 28)*. 3rd Edition. AFIP: Washington, DC.