



Morfološki markeri sekretorne aktivnosti adenokarcinoma prostate

Morphological markers of secretory activity in prostatic adenocarcinoma

Ljubinka Janković-Veličković*, Vuka Katić*, Ivan Ignjatović†

Klinički centar, *Institut za patologiju, †Klinika za urologiju, Niš

Apstrakt

Uvod/Cilj. Većina tumora prostate kod odraslih muškaraca su adenokarcinomi (AKP). Histološka dijagnoza karcinoma prostate zasniva se na prisustvu infiltrativnog rasta, krupnih nukleolusa, kao i odsustvu bazalnih ćelija. Poslednjih godina posebna pažnja pridaje se ispitivanju sadržaja u lumenima kancerskih žlezda. Cilj ovog rada bio je utvrđivanje učestalosti intralumenskih (kristaloidi, bazofilna sekrecija i distenzija lumena) i ekstracelularnih markera sekretorne aktivnosti AKP, kao i utvrđivanje tipa mucinske sekrecije. **Metode.** Mikromorfološkom i histoemijskom (*Periodic Acid Schiff* – PAS, *High Iron Diamine/Alcian blue* – HID/AB pH 2,5) analizom obuhvaćeno je 96 bolesnika kod kojih je utvrđena diferencijalnost karcinoma prostate po Gleasonu, kao i prisustvo ispitivanih markera sekretorne aktivnosti. **Rezultati.** Kod AKP utvrđeno je prisustvo distenzije lumena, kristaloida, bazofilne sekrecije i ekstracelularnih mucina kod 53,12%/30,2%/26,04%/8,3%. Svi morfološki znaci nađeni su u AKP Gleasonovog gradusa 1–4A. Utvrđeno je signifikantno prisustvo kristaloida ((G1+G2)/G4 $p < 0,05$; G3/G4A $p < 0,05$), bazofilne sekrecije (G3/G2 $p < 0,05$; G3/G4A $p < 0,05$) i ekstracelularnih mucina (G3/G4A $p < 0,001$). Povezanost ispitivanih morfoloških markera sa sekrecijom kiselih i neutralnih mucina bila je signifikantna ($p < 0,0001$). **Zaključak.** Intralumenski i ekstracelularni markeri sekretorne aktivnosti kod AKP signifikantno su praćeni mešovitom mucinskom sekrecijom sa predominacijom kiselih mucina.

Ključne reči:

prostata, neoplazme; adenokarcinom; mucini; imunohistohemija; patologija; dijagnoza, diferencijalna.

Abstract

Background/Aim. The vast majority of prostatic tumors developing in adult males are adenocarcinomas (ACP). Histological diagnosis of prostate cancer relies on the infiltrative growth pattern, presence of macronucleoli, and absence of basal cell layer. In the last few years a special attention has been focused on investigation of cancerous glands lumen content. The aim of the study was to determine the presence of intraluminal (crystalloids, blue-tanged mucinous secretions and distension of glands) and extracellular markers of pathological secretions in ACP, as well as the type of intraluminal and extracellular mucinous secretions. **Methods.** Micromorphological and histochemical (PAS, HID-AB pH 2.5) analysis was done in 96 patients to determine differentiation by Gleason and markers of secretory activity. **Results.** In ACP neoplastic gland's distension (53.12%), crystalloids (30.2%), basophilic secretions (26.04%) and presence of extracellular mucins (8.3%) were found. All morphological signs were detected in carcinoma of Gleason grade 1-4A. There was significant presence of crystalloids ((G1+G2)/G4 $p < 0.05$; G3/G4A $p < 0.05$), basophilic secretions (G3/G2 $p < 0.05$; G3/G4A $p < 0.05$) and extracellular mucins (G3/G4A $p < 0.001$). The association of these morphological features with neutral and acidic mucins secretion was statistically significant ($p < 0.0001$). **Conclusion.** This study showed that intraluminal and extracellular markers of secretory activity in ACP were significantly more often associated by mixed type of mucin secretion with predominance of sialomucins.

Key words:

prostatic neoplasms; adenocarcinoma; mucins; pathology; diagnosis differential.

Uvod

Većina tumora prostate koji nastaju kod odraslih muškaraca su adenokarcinomi. Prevažno mesto za razvoj klasičnog adenokarcinoma prostate (AKP) su duktusi i acinusi perifernog prostata^{1,2}. U perifernoj zoni nalazi se oko

70% žlezdanog tkiva prostate. Ona obuhvata posteriorni, lateralni i apeksni region i okružuje distalni uretralni segment. Karcinom prostate (KP) kod 75% slučajeva razvija se upravo u ovoj zoni i to najčešće u blizini kapsule prostate. Tranzitorna zona lokalizovana je u okolini proksimalnog uretralnog segmenta i u njoj nastaje oko 20% karcinoma, koje je teško

otkriti zbog čestog javljanja fibromuskularne hiperplazije i drugih benignih stanja u ovoj zoni. Centralna zona lokalizovana je na bazi prostate i u njoj se javlja oko 5% KP². Adenokarcinomi poreklom iz acinusa čine 98% svih karcinoma prostate. Histološka dijagnoza ovih karcinoma primarno se zasniva na karakterističnom izgledu žlezdanih formacija^{3,4}.

Za određivanje diferentovanosti adenokarcinoma prostate koristi se Gleasonov sistem, koji je najbolje dokumentovan i sa najširoom primenom. Zasniva se na kriterijumima arhitekturne diferencijacije, koja se odnosi na izgled žlezdanih formacija, njihov međusobni odnos, kao i odnos sa okolnom stromom. Prvi originalni opis ovog gradus sistema datira iz 1966. i 1967. godine i podrazumevao je postojanje pet Gleason gradusa, da bi 1974. i 1977. godine doživeo modifikacije i dopune u Gleason gradusu 3, 4 i 5. Tada je Gleason gradus 4 opisan kao nepravilni infiltrativni, fuzionisani žlezdani tumor sa svetlim ćelijama koje podsećaju na hipernefroidni bubrega. Gleason gradusni sistem je 1992–2005. godine u gradusu 3 obuhvatao deskriptivnu kategoriju 3A, 3B i 3C; u gradusu 4, 4A (male, srednje i velike žlezde koje su međusobno spojene i čine trake, lance ili polja infiltrativnog rasta) i 4B (slična arhitektura sa svetlim hipernefroidnim tumorskim ćelijama) i gradusu 5, 5A (sa centralnom nekrozom) i 5B (anaplastični karcinom u nepravilnim trakama)⁵. Najnovija modifikacija ovog gradus sistema iz 2005. godine vraća Gleason gradus 3, 4 i 5 bez upotrebe oznaka⁶.

U dijagnostici AKP tri najznačajnija histološka kriterijuma su infiltrativni rast, prisustvo krupnih nukleolusa i odsustvo bazalnih ćelija^{3,4}.

U literaturi, pored dijagnostičkih, opisani su i brojni pomoćni dijagnostički kriterijumi od kojih su samo nekoliko apsolutno specifični za KP. Do većine kriterijuma došlo se analizom materijala dobijenog transuretralnom resekcijom (TUR) ili prostatektomijom³. Poslednjih godina posebna pažnja pridaje se ispitivanju sadržaja u lumenu neoplastičkih žlezdi. Prostatični kristaloidi su intralumenske, eozinofilne, refraktilne strukture, različitog oblika i veličine. Mogu imati igličast, štapičast, romboidni, prizmatični ili heksagonalni oblik^{3,4,7,8}. Svetlosnomikroskopski, razlikuju se od prostatičnih konkremenata ili *corpora amilacea*, koji imaju izgled koncentričnih lamelnih telašaca⁹. Mikroanalizom hemijskog sastava kristaloida nađeno je prisustvo neorganskog sumpora i natrijuma¹⁰. Kristaloidi se vrlo često javljaju kod KP i opisani su kao potencijalni indikatori maligniteta. Međutim, njihovo prisustvo pokazano je i u nodularnoj hiperplaziji prostate i atipičnoj adenomatoznoj hiperplaziji (AAH)^{3,4,7,8}. U lumenu se zajedno sa kristaloidima može vrlo često naći i amorfni, eozinofilni materijal^{3,9}.

Na klasičnim hematoksilin-eozin preparatima u lumenu kancerskih žlezda može se uočiti i plavkasta sekrecija, što upućuje na prisustvo mucina^{3,4}. Poznato je da tokom maligne transformacije dolazi do velikih kvalitativnih i kvantitativnih promena u karbohidratnim lancima mucina koji se nalaze na površini ćelija. Neki autori istakli su kvantitativne razlike u sekreciji mucina između karcinoma prostate i normalnog tkiva^{11,12}.

Različiti oblici izražene sekretorne aktivnosti mogu izazvati proširenje lumena, nalikujući atrofičnoj formi AKP.

Prisustvo mucina može biti jedan od mogućih razloga za pojavu distenzije lumena kancerskih žlezda¹¹.

Izuzetan dijagnostički značaj intralumenskih i ekstralumenskih markera sekretorne aktivnosti kod AKP, kao i retki podaci u našoj literaturi, razlozi su za ovo proučavanje. Cilj ovog rada bio je utvrđivanje učestalosti intralumenskih (kristaloidi, bazofilna sekrecija i distenzija lumena) i ekstrakelularnih markera sekretorne aktivnosti kod AKP, kao i utvrđivanje tipa mucinske sekrecije.

Metode

Ispitivanjem su obuhvaćeni bolesnici sa AKP. Materijal za analizu dobijen je transvezikalnom prostatektomijom, transuretralnom resekcijom prostate ili punkcionom biopsijom. Mikromorfološka analiza ovog materijala urađena je na standardnim hematoksilin-eozin (HE) preparatima. Za određivanje diferencijacije AKP korišćen je Gleasonov sistem, koji podrazumeva utvrđivanje primarnog (dominantnog histološkog nalaza u KP), sekundarnog gradusa (drugog po zastupljenosti) čije su vrednosti 1–5, kao i ukupnog Gleasonovog skora (vrednosti 2–10).

Analiza prisustva kristaloida, bazofilne sekrecije i distenzije lumena vršena je prema Gleasonovim gradusima. Tkivni uzorci su fiksirani 10% rastvorom formaldehida u trajanju od 24 časa. Tkivo je rutinski obrađivano, kalupljeno u parafinu i sečeno na mikrotomu debljine 4 μm. Nakon deparafinacije i prevođenja kroz različite koncentracije alkohola, preparati su bojeni klasičnom HE metodom.

Za dokazivanje mucina korišćene su dve metode: kombinovana histohemijska metoda (*High Iron Diamine/Alcian blue* – HID/AB) pH 2,5, koja istovremeno boji sulfomucine i sijalomucine, kao i *Periodic Acid Schiff* (PAS) metoda, kojom se dokazuju neutralni mucini.

Statistička analiza dobijenih rezultata vršena je pomoću softverskog paketa *Statcalc*. Procena značajnosti utvrđenih razlika za atributna obeležja vršena je χ^2 testom. Razlike su smatrane značajnim za $p < 0,05$.

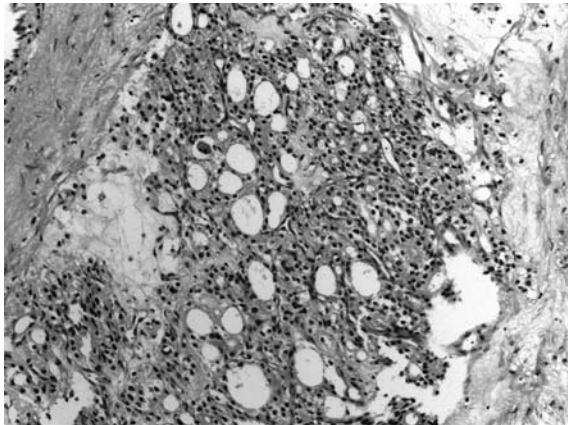
Rezultati

Mikromorfološkom i histohemijskom analizom obuhvaćeno je 96 bolesnika sa AKP. Prosečna starost ispitivanih bolesnika bila je 69,29±6,32 godina; najmlađi bolesnik je imao 48 godina, a najstariji 84 godine. Najveći broj ispitanika (88,5%) bio je u 7. i 8. deceniji života.

Materijal za analizu dobijen je punkcijskom biopsijom prostate (22 bolesnika), transvezikalnom prostatektomijom (13 bolesnika) i transuretralnom resekcijom prostate (61 bolesnik). Prosečne vrednosti Gleasonovog skora iznosile su 7,62. Patohistološka analiza 96 AKP pokazala je prisustvo različitih morfoloških manifestacija koje ukazuju na postojanje sekretorne aktivnosti. Kod 65 (67,7%) KP verifikovani su pojedini ili svi analizirani oblici intralumenske sekrecije, tj. prisustvo kristaloida, bazofilne sekrecije i distenzije lumena, dok je kod 31 (32,3%) KP nalaz bio negativan.

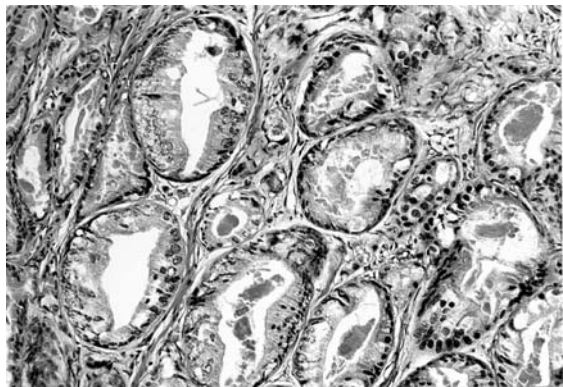
Distenzija lumena kancerskih žlezda učestali je nalaz kod AKP i verifikovana je kod 51 (53,12%) KP. Kancerske

žlezde pokazivale su proširenje lumena i glatku konturu luminalne ivice neoplastičkih ćelija. U proširenim lumenima uočeno je prisustvo bazofilnog sekreta, kristaloida, kao i pojava sitnozrnastog amornog materijala (slika 1). Kod pojedinih analiziranih slučajeva, u proširenim lumenima nije uočeno prisustvo bilo kakvog materijala, te se pristupilo mucinohistohemijskim proučavanjima.



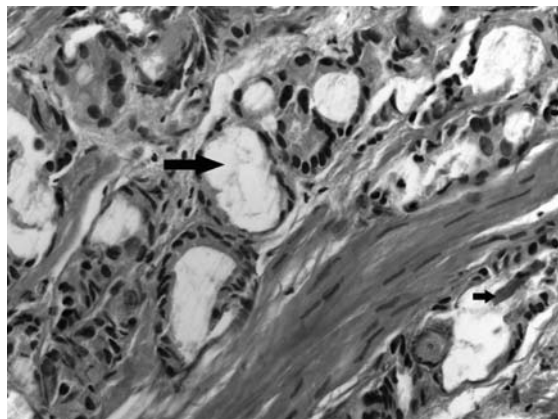
Sl. 1 – Distenzija lumena kancerskih žlezda kod Gleasonovog gradusa 4A i diskretan zrnast materijal u njima (HE, 200 ×)

Kod 29 (30,2%) bolesnika uočeni su kristaloidi u vidu guste eozinofilne materije u lumenima kancerskih žlezda (slika 2). Kristaloidi su bili jedini morfološki znak sekretorne aktivnosti kod 11 KP, dok su kod 18 slučajeva bili udruženi sa bazofilnom sekrecijom i/ili distenzijom lumena i ekstracelularnim mucinima.



Sl. 2 – Intraglandularni kristaloidi kod karcinoma prostate Gleasonovog gradusa 2 (HE, 250 ×)

Bazofilna intralumenska sekrecija (slika 3) verifikovana je u 25 (26,04%) KP, uz distenziju lumena i sa kristaloidima.



Sl. 3 – Bazofilna sekrecija (veća strelica), distenzija lumena i kristaloid (manja strelica) kod karcinoma prostate Gleasonovog gradusa 3A (HE, 250 ×)

Pored intralumenske, verifikovana su i manja polja ekstracelularne sekrecije (mucinozna polja) kod 8 (8,3%) KP Gleasonovog gradusa 3 i 4A.

Opisane morfološke promene nađene su u KP Gleasonovog gradusa 1–4A, a nije ih bilo kod „hipernejfroidnog“ AKP i Gleasonovog gradusa 5. Zastupljenost pojedinih morfoloških markera sekretorne aktivnosti u zavisnosti od Gleasonovog gradusa prikazana je u tabeli 1.

Kristaloidi su otkriveni kod Gleasonovog gradusa 1–4A, sa statistički značajnom razlikom ($p < 0,001$). U dobro i umereno diferentovanim kancerskim žlezdama statistički je značajno češća pojava kristaloida nego u loše diferentovanim žlezdama ((G1+G2)/G4 $p < 0,05$; G3/G4A $p < 0,05$); signifikantna razlika nije uočena između G1/G2 $p > 0,05$ i (G1+G2)/G3 $p > 0,05$.

Bazofilna intralumenska sekrecija nađena je kod Gleasonovog gradusa 2, 3 i 4A sa statistički signifikantnom razlikom ($p < 0,01$). Analiza bazofilne sekrecije između gradusa dala je takođe signifikantnu razliku uz dominantno prisustvo ove promene kod gradusa 3; 3/2 ($p < 0,05$) i 3/4A ($p < 0,05$).

Distenzija lumena nađena kod Gleasonovog gradusa 3 i 4A nije bila statistički značajna.

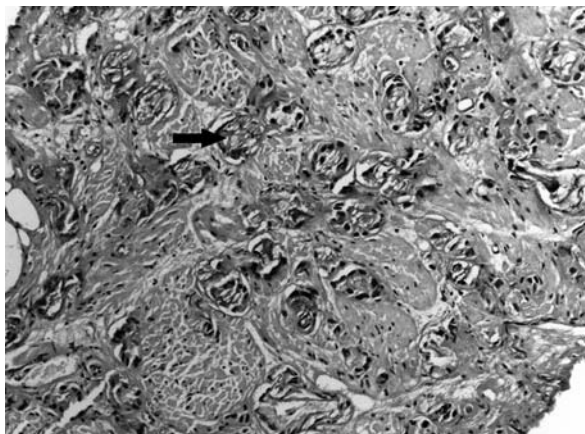
Ekstracelularni mucini verifikovani su kod Gleasonovog gradusa 3 i 4A uz postojanje signifikantne razlike ($p < 0,001$), tj. ekstracelularni mucini češći su kod Gleasonovog gradusa 4A.

Tabela 1

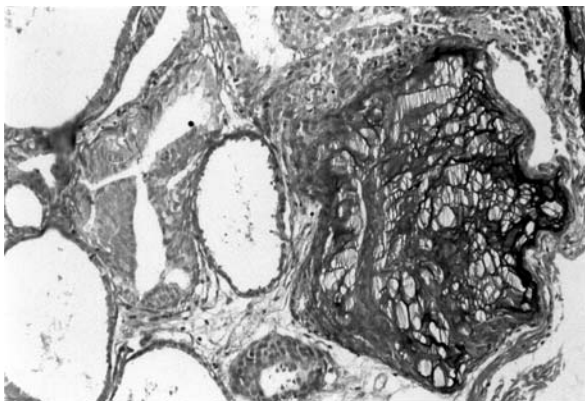
Zastupljenost pojedinih morfoloških markera sekretorne aktivnosti i distenzije lumena kod karcinoma prostate u zavisnosti od Gleasonovog gradusa

Gleasonov gradus	Kristaloidi		Distenzija lumena		Ekstracelularni mucini		Bazofilna sekrecija	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Gradus 1 (n=8)	2	25	0	0	0	0	0	0
Gradus 2 (n=15)	8	53,3	0	0	0	0	2	13,3
Gradus 3 (n=97)	28	28,9	57	58,7	2	2,06	33	34,02
Gradus 4A (n=31)	1	3,2	16	51,6	6	19,35	3	9,67
	$p < 0,001$		$p > 0,05$		$p < 0,001$		$p < 0,01$	

Mucinohistohemijsko ispitivanje 96 KP pokazalo je prisustvo kisele mucinske sekrecije kod 62 (64,58%) KP (slika 4) i neutralne kod 41 (42,7 %) KP (slika 5).



Sl. 4 – Karcinom prostate Gleasonovog gradusa 3B sa intraglandulnom sekrecijom sijalomucina (strelica – svetlo plava polja) i prisutnom infiltracijom vrata mokraćne bežike (High Iron Diamine/Aleian blue, 250 ×)



Sl. 5 – Karcinom prostate Gleasonovog gradusa 3A sa kancerskom žlezdom proširenog lumena u kome se nalazi penušava Periodic Acid Shift pozitivna sekrecija (PAS, 250 ×)

Sekrecija mucina imala je fokalni karakter. Prisustvo i distribucija sekrecije neutralnih i kiselih mucina kod KP prikazani su u tabeli 2. Između ove dve grupe statistički je češća pojava kisele i neutralne mucinske sekrecije kod KP sa kristaloi-

dima, bazofilnom i ekstracelularnom sekrecijom, kao i distenzijom lumena ($p < 0,0001$). U ovoj grupi bila je dominantna sekrecija sijalomucina, s obzirom da je bila prisutna kod svih mucinohistohemijski pozitivnih karcinoma, tj. 54/65 (83,07%), dok je istovremeno prisustvo sulfomucina registrovano kod četiri (6,15%) KP. Kiseli mucini najčešće su bili prisutni zajedno sa neutralnim mucinima 38/65 (58,46%); 16/65 (24,62%) KP imali su izolovanu kiselu sekreciju, dok je kod 11/65 (16,92%) nalaz bio negativan. Karcinomi prostate kod kojih nisu bili uočeni morfološki znaci sekretorne aktivnosti takođe su pokazivali prisustvo mucina intralumenski, tj. verifikovana je kiselu mucinska sekrecija kod 8/31 (25,8%), neutralna kod 3/31 (9,67%), dok je nalaz bio negativan kod 20/31 (64,5%) KP. U kiselu mucinsku sekreciju dominirali su sijalomucini (sedam KP), dok je izolovano prisustvo sulfomucina registrovano kod jednog bolesnika. Zastupljenost mešovite i izolovane kisele mucinske sekrecije u ispitivanim grupama prikazana je u tabeli 2; signifikantna razlika nije bila prisutna.

Diskusija

Mucini su visokomolekulski glikoproteini sa velikim sadržajem O glikozida, vezanih za karbohidrate. Promene u glikozilaciji glikoproteina prisutnih na membrani ćelije često se javljaju zajedno sa onkogenom transformacijom¹¹⁻¹³. Normalno i hiperplastičko tkivo prostate odlikuje se oskudnom neutralnom sekrecijom u citoplazmi sekretornih ćelija, lumenima duktusa i žlezda prostate. Klasičan adenokarcinom prostate konvencionalno se ne opisuje kao karcinom koji produkuje mukus. Međutim, većina AKP pokazuje izvestan stepen produkcije manje količine mucina koja se može verifikovati kod 60–90%, zavisno od primenjene histohemijske metode bojenja^{2, 3, 12}. U analiziranom materijalu dve trećine KP (64,58%) pokazuje intralumensku, a ređe ekstracelularno prisustvo mucina.

Važno je razlikovati mucinozni KP od klasičnog acinarnog karcinoma koji pokazuje fokalnu produkciju mucina. Obilna sekrecija ekstracelularnih mucina, sa pojavom jezera osobina je mucinoznog (koloidnog) KP¹⁴⁻¹⁷. Pojedini autori ističu da se ne radi o posebnoj varijanti tumora, već o klasičnom AKP perifernog porekla, čije dobro diferentovane ćelije sekretuju mukus¹⁸. Podaci iz literature o prognozi mu-

Tabela 2

Distribucija sekrecije neutralnih i kiselih mucina kod karcinoma prostate

Morfološki znaci sekrecije kod karcinoma prostate	HID-AB (+) mucini		PAS (+) mucini		Kisela-neutralna sekrecija		Izolovana kiselu sekrecija	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Odsutni (n=31)	8	25,8	3	9,67	3	9,67	5	16,13
Prisutni (n=65)	54	83,07	38	58,46	38	58,46	16	24,62
Ukupno (n=96)	62	64,58	41	42,7	41	42,7	21	21,87
	$\chi^2 = 30,10$ $p < 0,0001$		$\chi^2 = 20,42$ $p < 0,0001$		n.s.		n.s.	

HID-AB – High Iron diamine-Alcian blue; PAS – Periodic Acid Schiff

cinoznih AKP su kontroverzni. Ro i sar.¹⁸ su analizom 12 mucinoznih karcinoma dali odgovore na mnoge protivurečnosti vezane za obilnu produkciju mucina. Kod ovih karcinoma registrovane su metastaze (najčešće u kostima, zatim limfnim nodusima i plućima) i porast serumskog PSA. Svi su, pored obilja ekstracelularnih mucina (25–75% tumorskog volumena), pokazivali i histološku sliku koja je odgovarala klasičnom AKP sa mucinima u lumenima pojedinih žlezda.

U diferencijalnoj dijagnozi (DDg) mukusprodukujućih KP, pored konvencijalnog AKP, treba isključiti i sekundarne adenokarcinome koji su obično kolorektalnog porekla (metastatsko ili direktno širenje). Takođe, DDg treba isključiti i mukusprodukujući urotelni tip adenokarcinoma, koji nastaje u prostatičnoj uretri ili proksimalnim velikim duktusima prostate¹⁹.

Danas je moguće, korišćenjem markera MUC1, otkriti ćelijski fenotip kod KP. Molekulska ispitivanja ekspresije MUC1 gena kod AKP pokazala su povećanje ekspresije, aberantnu ekspresiju, a rede gubitak ekspresije. Povećanje MUC1 imunoreaktivnosti nađeno je kod većine AKP^{20, 21}.

Prisustvo intralumenskih kiselih mucina je od značajne pomoći u dijagnostici AKP. Sijalo (embrionski) i sulfatisani mucini prisutni su u kancerskim žlezdama kod 64,58 % i na klasičnim HE preparatima, ukoliko su obilni, imaju bazofilni – plavkasti izgled, što je u saglasnosti sa prethodnim ispitivanjem²².

Kiseli mucini nisu specifični samo za KP, već se mogu videti kod prostatične intraepitelne neoplazme (PIN), atipične adenomatozne hiperplazije (AAH), sklerozirajuće adenoze, hiperplazije bazalnih ćelija, i izuzetno retko, kod nodularne hiperplazije prostate³. Luna-More i sar.²³ ističu da 84,6% AKP i 77,3% AAH pokazuju izvestan stepen izmenjene sekretorne aktivnosti. Relativna incidencija neutralnih mucina kod AKP/AAH bila je 61,5%/77,3%, kiselih mucina 80%/54,5%, eozinofilnih kristaloida 25,4%/50% i mešovite sekrecije kod 57%/36%. Međutim, intralumenska bazofilna sekrecija na HE preparatima jako je specifična za AKP. Varma i sar.³ opisuju pojavu plavičaste intralumenske sekrecije kod 52% AKP dijagnostikovanih u biopsiji tankom iglom. Međutim, ovu morfološku promenu nisu otkrili kod AAH, sklerozirajuće adenoze i u hiperplastičkim žlezdama, uz zaključak da je prisustvo intralumenske bazofilne sekrecije veoma koristan kriterijum za dijagnostiku KP, sa specifičnošću 100% i relativnom senzitivnošću 52%.

Najčešća morfološka promena koja se javlja zbog intralumenskog prisustva mucina je distenzija lumena kancerskih žlezda. Ovu morfološku promenu registrovali smo kod Gleasonovog gradusa 3 i 4A sa jednakom verovatnoćom.

Prisustvo intralumenskih kristaloida kod AKP prvi put su opisali Honnenberry i sar.²⁴ 1977. god. koji su u seriji od 335 bolesnika sa AKP našli kristaloide unutar malignih acinusa kod 23%. Intralumenski kristaloidi otkriveni su dominantno kod dobro i umereno diferentovanih KP kod 30,2%, dok su Christian i sar.⁹ našli kristaloide kod 14%. Druge studije pokazale su različitu učestalost kristaloida, koja se kreće od 10–64,5%, gde je najveća učestalost nađena u materijalu sa autopsije i cistoprostatektomije³. Kristaloidi su nađeni ne samo kod „kliničkog karcinoma“ već i kod latentnog KP (62%)²⁵. Ponovnom biopsijom bolesnika kod kojih su

primenom inicijalne biopsije ustanovljene benigne žlezde sa kristaloidima, nije potvrđena signifikantna učestalost KP u odnosu na ovaj morfološki znak²⁴.

Prisustvo kristaloida opisano je i u pljuvačnoj žlezdi, ovarijumu i dojci¹⁰. Kod karcinoma dojke kristaloidi su nađeni u duktusima sa intraduktusnim karcinomom i atipičnom hiperplazijom, a nisu uočena u normalnim duktusima i acinusima. Imunohistohemijski bili su negativni na keratin, aktin, kapa i lambda lance, ali se površina prebojavala sa epitel-membrana antigenom (EMA). Posmatrani elektronskim mikroskopom, kristaloidi nisu posedovali membranu i bili su sastavljeni od gustog materijala. Analiza hemijskog sastava pokazala je odsustvo minerala, dok je prisustvo sumpora ukazalo na proteinsku prirodu¹⁰.

Poslednjih godina istaknut je još jedan morfološki znak intralumenske sekrecije kod AKP – prisustvo amorfnog, eozinofilnog materijala. Sreće se u 53–100% KP, dok se izuzetno retko vidi u benignim žlezdama. Ovaj materijal često se sreće zajedno sa kristaloidima. Nije utvrđena njegova tačna priroda, uz dilemu da li je u pitanju prava sekrecija ili manifestacija ćelijske nekroze⁹.

Corpora amylacea su lumenski sekretori koji se javljaju u benignim acinusima prostate kod oko 25% muškaraca starosti 20–40 godina. Retko se javljaju u KP (0,4%) i obično su udruženi sa intralumenskim mucinima, kristaloidima i proteinskim debrijem, što je pokazalo ispitivanje Christiana i sar.⁹.

Manje fokuse ekstracelularnih mucina registrovali smo pretežno kod Gleasonovog gradusa 4A i bili su udruženi sa distenzijom lumena i intralumenskim mucinima, što je potvrđeno histohemijski. Ekstracelularna sekrecija davala je ponekad kribriformni izgled Gleasonovom gradusu 4A.

Prema novim preporukama iz 2005. Gleason gradus 4 je bez posebnih oznaka. Njime su obuhvaćene fuzionisane mikroacinusne žlezde, slabo definisane žlezde sa retkim lumenima, velike kribriformne žlezde, kribriformne žlezde sa iregularnim konturama i hipernefroidni izgled. Takođe, postignuta je saglasnost da grupu AKP sa fokalnim ekstracelularnim mucinima ne treba uvek graduisati kao Gleason skor 4 + 4 = 8, već treba zanemariti fokalne ekstravazate mucina i odrediti gradus tumora na osnovu prisutne arhitekture. U radu je korišćen Gleason gradusni sistem iz 1992. s obzirom da hipernefroidni AKP ne pokazuje sekretornu aktivnost, dok je ona registrovana u ostalim opisanim formama gradusa 4⁶.

Ispitivanja drugih autora pokazuju da u kontaktu kiselih ekstracelularnih mucina i strome nastaje promena tipa kolagenih mikronodula. Kolageni mikronoduli mikroskopski imaju izgled nodularnog eozinofilnog materijala koji je prisutan u stromi prostate i vrši pritisak na okolne neoplastičke žlezde. U Gleasonovom gradusu 3 javlja se karakterističan „polumesečasti“ izgled malignih acinusa. Prisustvo kolagenih mikronodula u jezercima ekstracelularnih mucina ponekad dovodi do formiranja karcinoma „pseudo gradusa 3“ od preostalih kribriformnih žlezda. Kolageni mikronoduli prisutni su kod oko 13% AKP u materijalu dobijenom prilikom radikalne prostatektomije i u oko 0,6% AKP iglene biopsije prostate. Njihovo prisustvo nije uočeno u benignom epitelu i introepitelnoj neoplaziji prostate, te može biti od značajne pomoći u dijagnostici AKP^{3, 4, 26, 27}.

Zaključak

Ovim istraživanjem potvrđeno je prisustvo kristaloida, distenzije lumena, bazofilne sekrecije i ekstracelularnih mucina kod adenokarcinoma prostate, tj. morfoloških mar-

kera koji ukazuju na postojanje sekretorne aktivnosti. Morfološki markeri sekretorne aktivnosti registrovani su kod Gleasonovog gradusa 1–4A – ispitivane promene značajno su češće praćene sekrecijom mucina, sa predominacijom sialomucina.

L I T E R A T U R A

1. *Rosai J*. Male reproductive system. Prostate and seminal vesicles. In: *Rosai J*, editor. Ackermans surgical pathology. 8th ed. St. Louis: Mosby; 1995. p. 1221–56.
2. *Qian J, Bostwick DG*. The extent and zonal location of prostatic intraepithelial neoplasia and atypical adenomatous hyperplasia: relationship with carcinoma in radical prostatectomy specimens. *Pathol Res Pract* 1995; 191(9): 860–7.
3. *Varma M, Lee MW, Tamboli P, Zarbo RJ, Jimenez RE, Salles PG*, et al. Morphologic criteria for the diagnosis of prostatic adenocarcinoma in needle biopsy specimens. A study of 250 consecutive cases in a routine surgical pathology practice. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126(5): 554–61.
4. *Epstein JI*. Diagnosis and reporting of limited adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy. *Mod Pathol* 2004; 17(3): 307–15.
5. *Gleason DF*. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Hum Pathol* 1992; 23(3): 273–9.
6. *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): 1228–42.
7. *Bostwick DG, Meiers I*. Atypical small acinar proliferation in the prostate: clinical significance in 2006. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130(7): 952–7.
8. *Chevillat JC, Reznicek MJ, Bostwick DG*. The focus of "atypical glands, suspicious for malignancy" in prostatic needle biopsy specimens: incidence, histologic features, and clinical follow-up of cases diagnosed in a community practice. *Am J Clin Pathol* 1997; 108(6): 633–40.
9. *Christian JD, Lamm TC, Morrow JF, Bostwick DG*. Corpora amyloidea in adenocarcinoma of the prostate: incidence and histology within needle core biopsies. *Mod Pathol* 2005; 18(1): 36–9.
10. *Ro JY, Ngadiman S, Sabin A, Sneige N, Ordonez NG, Cartwright J Jr*, et al. Intraluminal crystalloids in breast carcinoma. Immunohistochemical, ultrastructural, and energy-dispersive x-ray element analysis in four cases. *Arch Pathol Lab Med* 1997; 121(6): 593–8.
11. *McNeal JE, Alroy J, Villers A, Redvine EA, Freiberg FS, Stamey TA*. Mucinous differentiation in prostatic adenocarcinoma. *Hum Pathol* 1991; 22(10): 979–88.
12. *Allsbrook WC Jr, Simms WW*. Histochemistry of the prostate. *Hum Pathol* 1992; 23(3): 297–305.
13. *Kuwabara H, Uda H, Takenaka I*. Immunohistochemical detection of sialosyl-Tn antigen in carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1997; 80(3): 456–9.
14. *Grignon DJ*. Unusual subtypes of prostate cancer. *Mod Pathol* 2004; 17(3): 316–27.
15. *Saito S, Iwaki H*. Mucin-producing carcinoma of the prostate: review of 88 cases. *Urology* 1999; 54(1): 141–4.
16. *Saez C, Japon MA, Conde AF, Poveda MA, Luna-More S, Segura DI*. Sialomucins are characteristically O-acylated in poorly differentiated and colloid prostatic adenocarcinomas. *Mod Pathol* 1998; 11(12): 1193–7.
17. *Angeles RM, Engel G, Weisenberg E*. A rare prostatic tumor in a 48-year-old man. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129(11): e202–3.
18. *Ro JY, Grignon DJ, Ayala AG, Fernandez PL, Ordonez NG, Wisniewski KI*. Mucinous adenocarcinoma of the prostate: histochemical and immunohistochemical studies. *Hum Pathol* 1990; 21(6): 593–600.
19. *Curtis MW, Evans AJ, Strigley JR*. Mucin-producing urothelial-type adenocarcinoma of prostate: report of two cases of a rare and diagnostically challenging entity. *Mod Pathol* 2005; 18(4): 585–90.
20. *Ho SB, Niehans GA, Lyftogt C, Yan PS, Chernitz DL, Gum ET*, et al. Heterogeneity of mucin gene expression in normal and neoplastic tissues. *Cancer Res* 1993; 53(3): 641–51.
21. *O'Connor JC, Julian J, Lim SD, Carson DD*. MUC1 expression in human prostate cancer cell lines and primary tumors. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2005; 8(1): 36–44.
22. *Veličković Lj*. From the current aspect of prostatic carcinoma diagnostics. Beograd: Zadužbina Andrejević; 2001. (Serbian)
23. *Luna-More S, Florez P, Ayala A, Diaz F, Santos A*. Neutral and acid mucins and eosinophil and argyrophil crystalloids in carcinoma and atypical adenomatous hyperplasia of the prostate. *Pathol Res Pract* 1997; 193(4): 291–8.
24. *Henneberry JM, Kabane H, Humphrey PA, Keetch DW, Epstein JI*. The significance of intraluminal crystalloids in benign prostatic glands on needle biopsy. *Am J Surg Pathol* 1997; 21(6): 725–8.
25. *Selman SH*. "Latent" carcinoma of the prostate: a medical misnomer? *Urology* 2000; 56(4): 708–11.
26. *Thorson P, Vollmer RT, Arcangeli C, Keetch DW, Humphrey PA*. Minimal carcinoma in prostate needle biopsy specimens: diagnostic features and radical prostatectomy follow-up. *Mod Pathol* 1998; 11(6): 543–51.
27. *Baisden BL, Kabane H, Epstein JI*. Perineural invasion, mucinous fibroplasia, and glomerulations: diagnostic features of limited cancer on prostate needle biopsy. *Am J Surg Pathol* 1999; 23(8): 918–24.

Rad je primljen 24. IV 2007.