

# ZNAČAJ PERIACINUSNIH PUKOTINA KAO POMOĆNOG KRITERIJUMA U DIJAGNOZI ADENOKARCINOMA PROSTATE GLEASON SCORE-A 7 (3+4) I GLEASON SCORE-A 7 (4+3) I NJIHOV ODNOS PREMA PARAMETRIMA OD PREDIKTIVNOG ZNAČAJA

## AUTORI

Mijović M.<sup>1</sup>, Vukićević D.<sup>1</sup>, Đerković B.<sup>1</sup>, Nedeljković V.<sup>1</sup>, Vitković L.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institut za patologiju, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

<sup>2</sup> Institut za histologiju, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

## KORESPONDENT

MILICA MIJOVIĆ

*Institut za patologiju, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica*

✉ milicavancetovic@yahoo.com

## SAŽETAK

Dijagnostikovanje različitih patohistoloških promena u prostati u najvećem broju slučajeva bazira se na sigurnim benignim, odnosno malignim karakteristikama. Periacinusne pukotine (PP) spadaju u pomoćne dijagnostičke kriterijume i opisuju se kao nesigurne maligne karakteristike. Na osnovu prisutstva i obima PP, pregledanih na velikom mikroskopskom povećanju (400x), žlezde su svrstane u 3 grupe: grupa 1-žlezde bez periacinarnih pukotina ili kod kojih su periacinarne pukotine prisutne u  $\leq 50\%$  žlezdane cirkumferencije; grupa 2-žlezde sa periacinarnim pukotinama prisutnim u  $> 50\%$  žlezdane cirkumferencije, a nalaze se u  $< 50\%$  prisutnih žlezda i grupa 3-žlezde sa periacinarnim pukotinama prisutnim u  $> 50\%$  žlezdane cirkumferencije, a nalaze se u  $\geq 50\%$  prisutnih žlezda. Cilj našeg rada bio je da se utvrdi značaj prisustva PP u adenokarcinomu prostate (ADKP) Gleason score-a 7(3+4) i 7(4+3) i da se korelacionom analizom njihovog odnosa prema parametrima od prediktivnog značaja (preoperativne vrednosti serumskog prostata specifičnog antigena, tumorski volumen, klinički stadijum i stepen fokalne neuroendokrine diferencijacije) utvrdi postojanje razlike u njihovoj pojavi u navedenim ADKP. Istraživanje je obuhvatilo 33 ADKP Gleason score-a 7, odnosno 26 (78,79%) ADKP 7(3+4) i 7 (21,21%) ADKP 7(4+3). Kod ADKP Gleason 7(3+4) periacinusne pukotine se češće javljaju kod tumora koji su manji, bolje diferentovani (stvaraju više PSA), koji se dijagnostikuju u manje uznapredovalim kliničkim stadijumima i koji pokazuju manji stepen fokalne neuroendokrine diferencijacije. Kod ADKP Gleason 7(4+3) periacinusne pukotine se češće javljaju kod tumora kod kojih se stvara manja količina serumskog PSA (slabije diferentovani) i kod tumora koji su dijagnostikovani u uznapredovalim kliničkim stadijumima. Periacinusne pukotine predstavljaju češći nalaz kod adenokarcinoma prostate Gleason score-a 7(4+3) koji imaju goru prognozu, što PP svrstava u red važnih pomoćnih kriterijuma za dijagnozu adenokarcinoma prostate.

**Ključne reči:** Periacinusne pukotine, Adenokarcinom prostate, Gleason score, klinički stadijum, neuroendokrini diferencijacija

## UVOD

Bolesti prostate u odraslih muškaraca veoma su retke pre 50-e godine, sa izuzetkom zapaljenja prostate. Sa navršenom petom, a naročito sa svakom sledećom decenijom, progresivno raste broj obolelih od benigne hiperplazije prostate, kao njene najčešće bolesti, dok se prostatična intraepitelna neoplazija i karcinom prostate počinju javljati oko deceniju kasnije. Nesumnjivo najveći značaj među pomenutim bolestima prostate pripada karcinomu.

Karcinom prostate je šesti najčešći karcinom na svetu [24]. To je najčešći dijagnostikovani maligni tumor muškaraca u SAD-u i odgovoran je za oko 10% smrti od karcinoma u istoj populaciji. U Srbiji je karcinom pros-

tate oko 30% češći nego prethodnih deset godina i posle karcinoma pluća i kolona, nalazi se na trećem mestu po učestalosti. To je malignitet muškaraca pretežno starijih od 50 godina.

Prema histološkoj klasifikaciji tumora prostate koji je predložila SZO, razlikuju se sledeći tipovi [5, 6]: epitelijalni, neuroendokrini, prostatični stromalni, mezenhimni, hematolimfoidni, mešoviti i metastatski tumori. Najveći broj tumora prostate čine epitelijalni tumori. Adenokarcinom prostate koji pripada toj grupi je najčešći i čini 98% svih primarnih malignih tumora prostate. Ostali histološki tipovi su veoma retki.

Konvencionalni adenokarcinom prostate je porekla acinusa i duktusa i zahvata male i žlezde srednje veličine. Može imati različit histološki izgled koji zavisi

od stepena diferencijacije. Kod dobro diferentovanog adenokarcinoma prostate žlezde su veoma slične benignim žlezdama, dok je kod slabo diferentovanog adenokarcinoma prostate nekada veoma teško utvrditi prostatično poreklo. Karcinomske žlezde nepravilnog su oblika i nalaze se u stromi bez nekakvog reda, često sa izraženim "back to back" fenomenom. Jedna od najvažnijih karakteristika je da su žlezde obložene jednim redom malignih epitelnih ćelija različitog stepena atipije uz obavezno nepostojanje bazalnog ćelijskog sloja. Za sigurnu dijagnozu adenokarcinoma prostate postoje jasno definisane arhitekturne, jedarne, citoplazmatske, intraluminalne i stromalne karakteristike.

Arhitekturne karakteristike. Benigne prostatične žlezde pokazuju tendenciju cirkumskriptnog nodularnog rasporeda kod benigne hiperplazije, radijalnog ređanja oko uretre ili čak disperznog rasporeda u perifernoj zoni [20]. Za razliku od njih, maligne prostatične žlezde su izrazito nepravilnog rasporeda. One su međusobno raspoređene perpendikularno i nepravilno su odvojene snopovima glatkih mišićnih ćelija. Jedna od važnijih karakteristika je i prisustvo malih atipičnih žlezda smeštenih između velikih benignih žlezda.

Gubitkom glandularne diferencijacije, tj. povećanjem Gleason score-a, dolazi do umnožavanja atipičnih ćelija i pregrađivanja žlezdi sa stvaranjem sekundarnih i tercijarnih lumena, što žlezdama daje sliku kribiformnosti. Tada dolazi i do fuzionisanja atipičnih žlezdanih formacija, što doprinosi stvaranju slike koja se značajno razlikuje u odnosu na benigna stanja. Slabo diferentovan adenokarcinom prostate karakteriše prisustvo solidnih ćelijskih polja, traka ili/i pojedinačnih tumorskih ćelija. Na ovim arhitekturnim karakteristikama zasniva se i osnovna Gleason grading sistema.

Maligne ćelije imaju kockast ili cilindrični izgled i mogu biti zgomilane u više redova. Citoplazma im je svetla ili tamno obojena, vakuolizovana, zrnasta ili izrazito eozinofilna i u njoj se nalaze različite količine prostatične kisele fosfataze, prostatičnog specifičnog antigena i drugih markera. Jedra malignih ćelija su pleomorfna i hiperhromatična sa jednim ili više prominentnih jedaraca.

Jedarne karakteristike. Jedra u adenokarcinomu prostate mogu da variraju od nejasno do tipično malignih. Tipično, stepen nuklerne atipije korelira sa stepenom arhitekturne diferencijacije, mada postoje i izuzeci. Kod većine adenokarcinoma prostate jedra su uvećana, prominentnih jedaraca, koja nekada mogu biti i uvećana, hiperhromatična. Međusobno su jedra različite veličine i oblika. Veoma retko, kod slabo diferentovanih adenokarcinoma prostate, može da postoji ograničen jedarni polimorfizam. Mitotske figure su relativno česte kod adenokarcinoma visokog histološkog gradusa, dok su retke kod adenokarcinoma niskog histološkog gradusa.

Citoplazmatske karakteristike. Žlezde adenokarcinoma prostate imaju diskretne luminalne ivice bez talasaste ili nabrane citoplazme. Za razliku od njih, benigne žlezde slične veličine imaju nepravilnu luminalnu površinu sa malim papilarnim pupoljcima prema lumen. Papilarni pupoljci nisu apsolutno siguran znak benigniteta, jer se nekada mogu videti i u malignim žlezdama. Kod dobro diferentovanog adenokarcinoma prostate citoplazma ćelija koje oblažu žlezde je pretežno svetla i veoma slična citoplazmi benignih žlezda. Neoplastične žlezde imaju amfofilnu citoplazmu, koja može biti koristan dijagnostički kriterijum za malignitet. Citoplazma

ćelija adenokarcinoma prostate svih histoloških gradusa, tipično sadrži lipofuscin, za razliku od benignih žlezda [2].

Intraluminalne karakteristike. U lumenu žlezda adenokarcinoma prostate višeg stepena diferencijacije veoma često se nalaze prostatični kristaloidi, dok se kod istih nižeg stepena diferencijacije viđaju retko [10, 26]. To su guste eozinofilne, kristalu slične strukture, različitih geometrijskih oblika. Kristaloidi se ne mogu smatrati za siguran znak maligniteta, ali je činjenica da se češće nalaze u malignim, nego benignim žlezdama. Kod atipične adenomatozne hiperplazije, takođe, veoma često mogu da se vide intraluminalni kristaloidi, što predstavlja problem u diferencijalnoj dijagnozi ovog entiteta [8].

Intraluminalne ružičaste acelularne guste strukture mucinoznog sadržaja, koje se jasno vide na standardnim hematoksilin-eozin preparatima, su još jedna od karakteristika koja se često nalazi u adenokarcinomima prostate višeg stepena diferencijacije [7]. Corpora amylacea, koja su važna karakteristika benigne hiperplazije prostate, veoma retko mogu da se vide u adenokarcinomu prostate [26].

Stromalne karakteristike. Običan adenokarcinom prostate ima dezmodoplastičnu ili mikroidnu stromu, mada njene karakteristike nisu ni od kakvog značaja u postavljanju dijagnoze maligniteta, iako neki autori smatraju da može da bude od značajne pomoći [29]. Obično se u stromi kod adenokarcinoma prostate ne nalaze zapaljenski infiltrati.

U novijoj literaturi kao važan pomoćni dijagnostički kriterijum pominju se i periacinusne retrakcione pukotine [12,13,14,15,16,22,30].

Periacinusne retrakcione pukotine (eng.: periacinar retraction cleftings). U savremenoj literaturi, kao i u nalazima pojedinih autora kao nesigurne maligne, ali karakteristike od pomoći za razlikovanje malignih od nekih benignih stanja, naročito za razlikovanje karcinoma prostate od postatrofične hiperplazije na iglenim biopsijama, pominju se i tzv. periacinusne retrakcione pukotine (eng.: periacinar retraction cleftings) [12,13,14,15,16,30]. Periacinusne pukotine predstavljaju „prazne prostore“ ili haloe oko žlezda i mogu se smatrati za pomoćni dijagnostički kriterijum ako su prisutne u više od polovine žlezda i ako pri tome zahavataju najmanje 1/2, a sigurnije 2/3 cirkumferencije žlezde [15,31].

Periacinusne pukotine u neoplastičnim žlezdama prostate prvi opisuje Halpert na autopsijskoj studiji [9]. Varma [31] i Krušlin [15] predlažu da se o periacinusnim pukotinama govori u kontekstu značajnih pomoćnih kriterijuma. Young [32] govori o snažnoj udruženosti adenokarcinoma Gleason 3 histološkog gradusa i prominentnih periacinusnih pukotina i ovaj fenomen proglašava za artefakt. Tomas i sar. [29] nastanak periacinusnih pukotina pripisuju nedostatku bazalnog ćelijskog sloja i promena u stromi koji su prisutni u prostatičnom adenokarcinomu, te ih ne smatraju za obične artefakte. Takođe, i oni navode da se najizraženije stromalne promene, kao i prominentne pukotine, upravo nalaze u adenokarcinomu Gleason 3 histološkog gradusa.

Krušlin i sar. [16] nalazi da su periacinusne pukotine koje su prisutne u bar 50% cirkumferencije žlezda, gotovo ekskluzivno karakteristika neoplastičnih žlezda prostate. U atrofičnim žlezdama nalazi se neuporedivo ređe, i tada zahvata manje od 50% cirkumferencije žlezde. Krušlin i sar. [13] ne nalaze periacinusne pukotine u PIN-u.

Shodno tome, periacinusne pukotine su prema tome koliko žlezdanu cirkumferenciju zahvataju i koliko procenata prisutnih žlezda poseduje značajne periacinusne pukotine, podeljene u 3 grupe:

Grupa 1 - žlezde bez periacinusnih pukotina ili kod kojih su periacinusne pukotine prisutne u  $\leq 50\%$  žlezdane cirkumferencije,

Grupa 2 - žlezde sa periacinusnim pukotinama prisutnim u  $> 50\%$  žlezdane cirkumferencije, a nalaze se u  $< 50\%$  prisutnih žlezda i

Grupa 3 - žlezde sa periacinusnim pukotinama prisutnim u  $> 50\%$  žlezdane cirkumferencije, a nalaze se u  $\geq 50\%$  prisutnih žlezda.

Kao važan pomoćni dijagnostički kriterijum periacinusne pukotine nalaze se u žlezdama adenokarcinoma prostate sa senzitivnošću od 92,9% i specifičnošću od 73,3% [22].

Parametri od prediktivnog značaja su brojni. U najvažnije spadaju preoperativne vrednosti ukupnog serumskog prostata specifičnog antigena, tumorski volumen, klinički stadijum, Gleason score i stepen fokalne neuroendokrine diferencijacije [21].

Kada je Gleason score kao prognostički parametar u pitanju postoje nesumnjivi dokazi da adenokarcinomi prostate Gleason score-a 7 imaju različitu prognozu u zavisnosti od toga da li su 7 (3+4) ili 7 (4+3). Goru prognozu imaju karcinomi prostate Gleason score-a 7 (4+3) [1,4,11,17,19,21,25,27,28]. Takođe, adenokarcinomi prostate Gleason score-a 7 (4+3) pokazuju značajniju ekspresiju markera fokalne NED i smanjenu pozitivnost na androgen nego adenokarcinomi prostate Gleason score-a 7 (3+4), iz čega proizilazi zaključak da adenokarcinomi prostate Gleason score-a 7 (3+4) imaju bolju prognozu [23].

## CILJ RADA

Osnovni cilj ovog rada je utvrđivanje značaja prisustva periacinusnih pukotina kao pomoćnog dijagnostičkog kriterijuma u adenokarcinomu prostate Gleason score-a 7 (3+4) i Gleason score-a 7 (4+3) i njihovog odnosa prema parametrima od prediktivnog značaja (preoperativne vrednosti serumskog prostata specifičnog antigena, tumorski volumen, klinički stadijum i stepen fokalne neuroendokrine diferencijacije).

## MATERIJAL I METODE

Nakon dobijanja saglasnosti Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Prištini sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici u istraživanju je korišćen biopsijski materijal Instituta za patologiju Medicinskog fakulteta u Prištini i Odeljenja za patologiju i sudsku medicinu KC Kragujevac i klinički i biohemijski podaci Klinike za urologiju KBC Priština - Gračanica, Odeljenja za urologiju ZC Kosovska Mitrovica i Klinike za urologiju KC Kragujevac.

Istraživanje je obuhvatilo 70 muškaraca lečenih u navedenim zdravstvenim ustanovama, među kojima je kod njih 33 dijagnostikovano adenokarcinomom Gleason score-a 7. Preoperativne vrednosti ukupnog serumskog PSA određene su metodom Tandem-R i izražene su u ng/ml. Granična vrednost za pojavu patoloških promena bila je 4 ng/ml. Tumorski volumen određen je ultrazvučnim pre-

gledom pacijenata sa adenokarcinomom prostate i izražen u ml. Klinički stadijum određen je na osnovu kliničkog pregleda, transrektalnog ultrazvučnog pregleda, radiografskog pregleda, kompjuterizovane tomografije i magnetne rezonance, kao i makroskopskog i mikroskopskog pregleda dostavljenih materijala nakon radikalne prostatektomije.

Histopatološka dijagnoza adenokarcinoma prostate postavljena je na rutinskim mikroskopskim preparatima. U tu svrhu tkivo je fiksirano u 10% formalinu, kalupljeno u parafinskim blokovima, rezano na mikrotomu u više preseka i bojeno metodom hematoksilin-eozin (HE). Osim patohistološke dijagnoze adenokarcinoma prostate na rutinskim mikroskopskim preparatima određen je i Gleason score na osnovu standardizovanih procedura. Na istim preparatima interpretirane su i periacinusne pukotine, na osnovu čega je izvršena njihova klasifikacija u jednu od tri grupe.

Gotovi parafinski blokovi sa najrepresentativnijim uzorcima adenokarcinoma prostate korišćeni su za imunohistochemijska bojenja, tj. za analizu nivoa ekspresije tumorskih markera: hromogranin A, serotonin i sinaptofizin. Procedura je sprovedena u skladu sa protokolarnom recepturom [18].

Primenom odgovarajućih monoklonalnih ili poloklonalnih antitela specifičnih za određene vrste receptora lokalizovane u jedru ili citoplazmi, moguća je vizuelizacija kompleksa antigen-antitela, a samim tim i određivanje broja ćelija koje su ekspimirale tumorski antigen, kao i nivo te ekspresije.

U tu svrhu korišćena su antitela:

- za hromogranin - DAKO Code No M0869 DAK-A3, razblaženje 1:800, za pozitivnu kontrolu korišćeno tkivo karcinoida;

- za serotonin - DAKO Code No M0758 5HT-H209), razblaženje 1:20, za pozitivnu kontrolu korišćeno tkivo želuca;

- za sinaptofizin - DAKO Code No M0776 SY38, razblaženje 1:10, za pozitivnu kontrolu korišćeno tkivo endokrinog pankreasa.

Vrednost ekspresije određena je metodom "H skora", izražena je procentualno na najmanje 100, a optimalno preko 500, preko milimetarske mrežice, izbrojanih tumorskih ćelija, sa konačnim svrstavanjem nivoa ekspresije u 4 grupe: negativna (do 10 % pozitivnih ćelija), slabo+ (10-40 % pozitivnih ćelija), umereno+ (40-90% pozitivnih ćelija) i jako+ (>90 % pozitivnih ćelija) [18].

pozitivnost na neuroendokrine (NE) ćelije određena je na osnovu izbrojanih pozitivnih NE ćelija na 10 polja velikog uvećanja (PVU) - 400x. Na osnovu toga rezultati su svrstani u dve grupe: NE-negativnu - kod koje ne postoje NE pozitivne ćelije ili ih ima  $<10/10PVU$  i NE- pozitivnu - kod koje ih ima  $>10/10PVU$  [3].

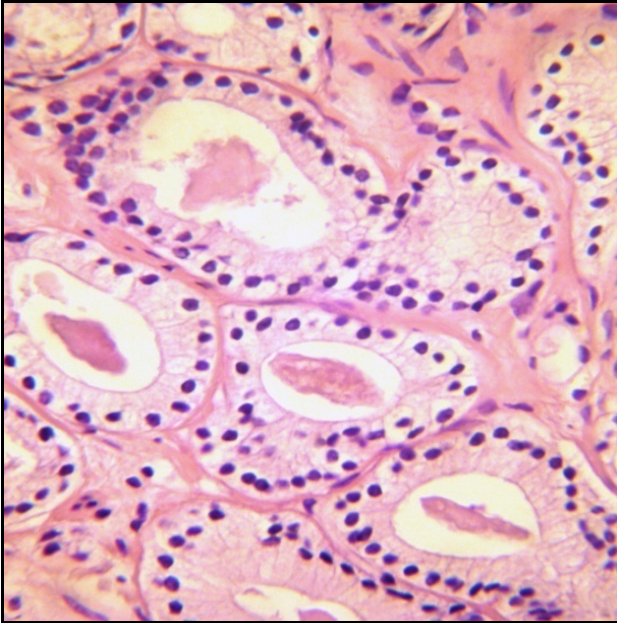
Stepen fokalne neuroendokrine diferencijacije (NED) određen je na osnovu imunoreaktivnosti, pri čemu je NED svrstana u tri grupe: slabo izražena NED - kod koje postoji imunoreaktivnost jednog antitela, umereno izražena NED - kod koje postoji imunoreaktivnost dva antitela i jako izražena NED - kod koje postoji imunoreaktivnost sva tri antitela.

Rezultati dobijeni u toku istraživanja prikazani su tabelarno, ilustrovani autentičnim mikrofotografijama, kao i statistički obrađeni odgovarajućim testovima.

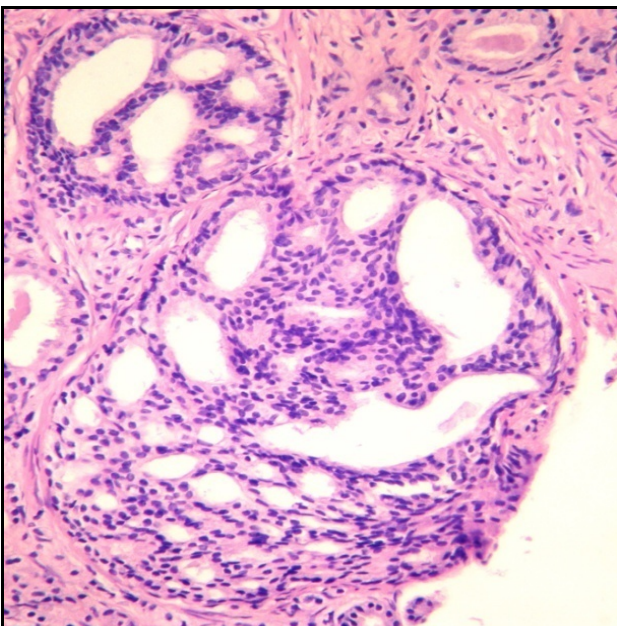
## REZULTATI

Istraživanje je obuhvatilo 70 pacijenata sa adenokarcinomom prostate, među kojima je kod njih 33 dijagnostikovano Gleason score 7. Kod 26 (78,79%) pacijenata dijagnostikovano je adenokarcinom prostate Gleason score-a 7 (3+4), dok je kod 7 (21,21%) pacijenata dijagnostikovano adenokarcinom prostate Gleason score-a 7 (4+3) (Slika 1 i 2).

Slika 1. Gleason gradus 3  
(Biopsija br. 3998/08). HE, 200x



Slika 2. Gleason gradus 4  
(Biopsija br. 4414/08). HE, 100x



Preoperativne vrednosti ukupnog serumskog prostata specifičnog antigena. Kao jedna od primarnih

dijagnostičkih procedura, kod svih ispitivanih netretiranih pacijenata, određena je preoperativna vrednost ukupnog serumskog prostata specifičnog antigena - PSA (ng/ml). Dobijeni rezultati prikazani su na Tabeli 1.

Raspodela preoperativnih vrednosti serumskog PSA pokazuje da je vrednost do 10 ng/ml zastupljena u manje od 10% slučajeva, a približno jednako u svakom sledećem desetojedinичnom intervalu do 40 ng/ml vrednosti serumskog PSA. Skoro jedna polovina pacijenata sa adenokarcinomom prostate (46,16% kod Gleason score-a 7 (3+4) i 42,85% kod Gleason score-a 7 (4+3)) imala je vrednost serumskog PSA >40 ng/ml, što se ne razlikuje značajno u odnosu na broj pacijenata u ostalim intervalnim grupama (Studentov t-test,  $t=0,49$ ;  $r=0,314$ ).

**Tumorski volumen.** Prosečni volumen svih adenokarcinoma prostate Gleason score 7 bio je 47,3±30,39 ml (maks=183 ml; min=10 ml). Najveći broj pacijenata (53,85% kod Gleason score-a 7 (3+4) i 42,86% kod Gleason score-a 7 (4+3)) imao je karcinom prostate u intervalu veličine 21-40 ml. Značajno je manja verovatnoća da je karcinom bio u ostalim intervalnim veličinama (Studentov t-test,  $t=3,81$ ;  $p<0,001$ ) (Tabela 2).

**Klinički stadijum** je u ispitivanih pacijenata određen kliničkim, ultrazvučnim, makroskopskim i mikroskopskim pregledom. Dobijeni rezultati prikazani su na Tabeli 3. U ispitivanom uzorku pacijenata iz ovog istraživanja najčešći klinički stadijum bio je D2 (42,31% kod Gleason score-a 7 (3+4) i 57,14% kod Gleason score-a 7 (4+3)), zatim B3 (26,29% kod Gleason score-a 7 (3+4)), C1 (14,29% kod Gleason score-a 7 (4+3)) i C2 (19,23% kod Gleason score-a 7 (3+4)). Verovatnoća pojave ovih stadijuma karcinoma se statistički ne razlikuje (Studentov t-test,  $t=1,89$ ;  $p=0,058$ ). Ostali stadijumi adenokarcinoma zastupljeni su sa manjom verovatnoćom (3,03%-6,06%).

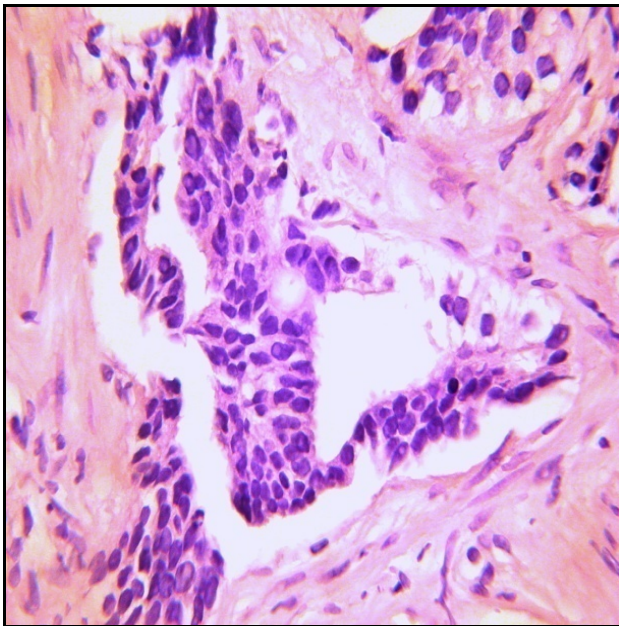
**Stepen fokalne neuroendokrine diferencijacije (NED).** Stepen fokalne neuroendokrine diferencijacije (NED) određen je na osnovu imunoreaktivnosti na hromogranin, serotonin i sinaptofizin, pri čemu je NED svrstana u tri grupe: slabo izražena NED-kod koje postoji imunoreaktivnost jednog antitela, umereno izražena NED-kod koje postoji imunoreaktivnost dva antitela i jako izražena NED-kod koje postoji imunoreaktivnost sva tri antitela. Dobijeni rezultati prikazani su na tabeli 4. Ne postoji razlika u zastupljenosti određenog stepena neuroendokrine diferencijacije (Studentov t-test,  $t=1,15$ ,  $p=0,12$ ).

Periacinusne retrakcione pukotine (eng.: periacinar retraction cleftings) u savremenoj literaturi, kao i u nalazima pojedinih autora opisuju se kao nesigurne maligne, ali karakteristike od pomoći za razlikovanje malignih od nekih benignih stanja, naročito za razlikovanje karcinoma prostate od postatrofične hiperplazije na iglenim biopsijama. Periacinusne pukotine predstavljaju „prazne prostore“ ili haloe oko žlezda i mogu se smatrati za pomoćni dijagnostički kriterijum ako su prisutne u više od polovine žlezda i ako pri tome zahavataju najmanje 1/2, a sigurnije 2/3 cirkumferencije žlezde.

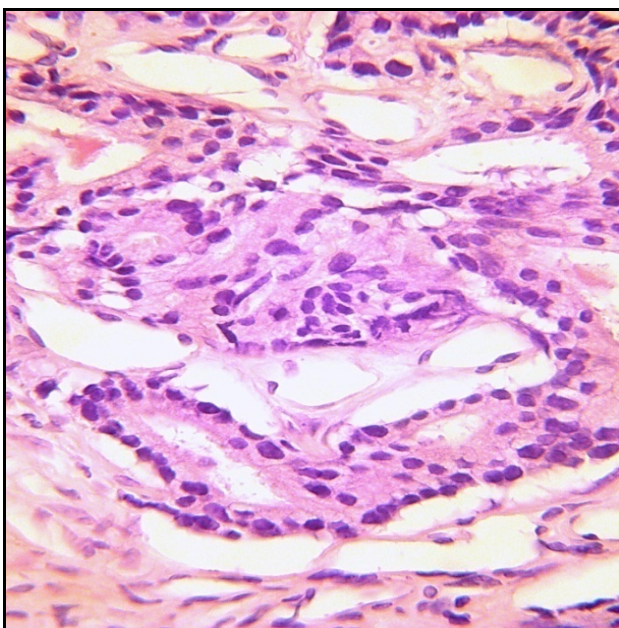
Na Tabeli 5 prikazani su dobijeni rezultati interpretacije i klasifikacije periacinusnih pukotina kod adenokarcinoma prostate dominantnog Gleason gradusa 3 i gradusa 4.

Periacinusne pukotine (PP), koje su se mogle smatrati za pomoćni dijagnostički kriterijum prikazane su na originalnim mikrofotografijama adenokarcinoma prostate (Slika 3, 4, 5 i 6).

Slika 3. PP u Gleason gradusu 4 (Biopsija br. 1515/08). HE, 400x

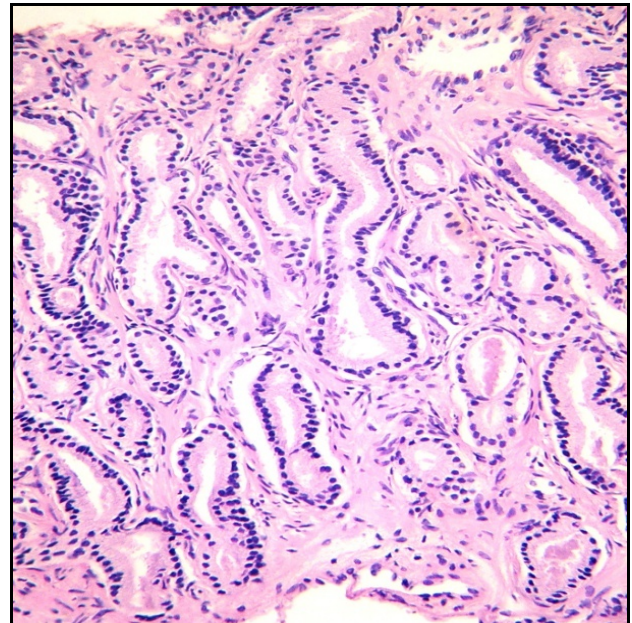


Slika 4. PP u Gleason gradusu 4 (Biopsija br. 2951/08). HE, 400x

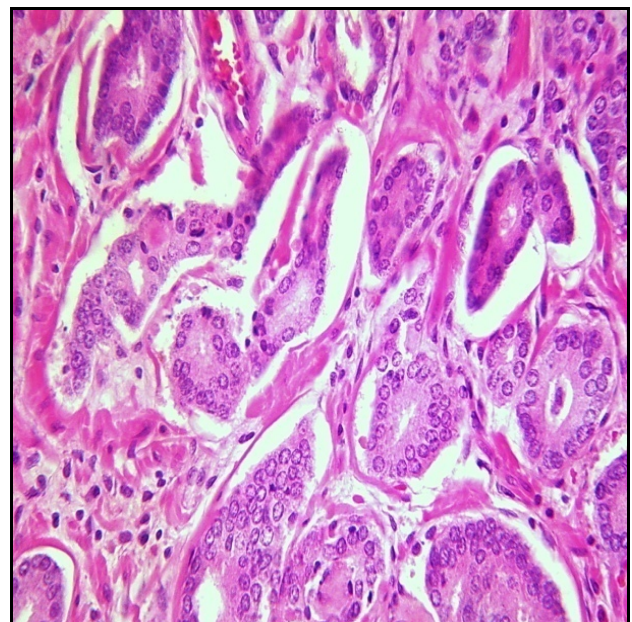


cije. U slučaju ove grupe signifikantna pozitivna korelacija postoji između sinaptofizina i serotonina i hromogranina (0,533 i 0,459). Svi ovi pojedinačni markeri neuroendokrine diferencijacije u visokoj su i značajnoj povezanosti prema stepenu neuroendokrine diferencijacije.

Slika 5. PP u Gleason gradusu 3 (Biopsija br. 5907/07). HE, 200x



Slika 6. PP u Gleason gradusu 3 (Biopsija br. 1208/07). HE, 400x



Kod ispitivanih adenokarcinoma prostate sa statistički jednakom verovatnoćom (38%-53% za Gleason score 7 (3+4) i 42%-57% za Gleason score 7 (4+3)) nalazile su se žlezde sa periacinusnim pukotinama prisutnim u više od 50% žlezdane cirkumferencije u manje od 50% prisutnih žlezda (grupa 2) ili više ili jednako od 50% prisutnih žlezda (grupa 3). Žlezde bez periacinusnih pukotina (grupa 1) bile su redak događaj u grupi ispitanika sa adenokarcinomom prostate prvog dominantnog Gleason gradusa 3, odnosno 4.

**Korelaciona analiza prognostičkih parametara.** Dobijeni rezultati prikazani su na Tabeli 6 i Tabeli 7. Specifičnost korelacije između parametara odnosi se na uzajamnu vezu parametara neuroendokrine diferencija-

Na tabeli 7 prikazana je korelaciona matrica parametara u grupi ispitanika sa Gleason score-om 7 (4+3), kod kojih je prvi dominantni histološki gradus bio 4, a drugi dominantni histološki gradus 3. U istraživanju, takvih adenokarcinoma bilo je 7 od ukupno 33.

Tabela 1. Raspodela preoperativnih vrednosti ukupnog serumskog prostata specifičnog antigena kod adenokarcinoma prostate Gleason score-a 7

Serumski PSA (ng/ml)	Adenokarcinom prostate Gleason score 7			
	Gleason score 7 (3+4)		Gleason score 7 (4+3)	
	N	%	N	%
4-10	2	7,69	/	/
11-20	4	15,38	1	14,29
21-30	5	19,23	2	28,57
31-40	3	11,54	1	14,29
>40	12	46,16	3	42,85
UKUPNO	26	100	7	100

Tabela 2. Raspodela vrednosti volumena adenokarcinoma prostate Gleason score-a 7

Tumorski volumen (ml)	Adenokarcinom prostate Gleason score 7			
	Gleason score 7 (3+4)		Gleason score 7 (4+3)	
	N	%	N	%
Do 20	3	11,54	/	/
21-40	14	53,85	3	42,86
41-60	5	19,23	2	28,57
>60	4	15,38	2	28,57
UKUPNO	26	100	7	100

Tabela 3. Klinički stadijum adenokarcinoma prostate Gleason score-a 7

Klinički stadijum	Adenokarcinom prostate Gleason score 7			
	Gleason score 7 (3+4)		Gleason score 7 (4+3)	
	N	%	N	%
B1	/	/	/	/
B2	2	7,69	/	/
B3	7	26,92	/	/
C1	/	/	2	28,57
C2	5	19,23	1	14,29
C3	1	3,85	/	/
D2	11	42,31	4	57,14
UKUPNO	26	100	7	100

U slučajevima obrnutih veličina dominantnih histoloških gradusa Gleason score-a 7, u odnosu na prethodno razmatranu tabelu, uočljiva je pojava visoke proporcionalne povezanosti stepena neuroendokrine diferencijacije i imunohistohemijskog bojenja na hromogranin (0,764) i sinaptofizin (0,764).

## DISKUSIJA

Istraživanje je obuhvatilo 33 adenokarcinoma prostate Gleason score-a 7, odnosno 26 (78,79%) ADKP Gleason 7 (3+4) i 7 (21,21%) ADKP Gleason 7 (4+3). Dobijeni rezultati u skladu su sa nalazima autora, koji u 75% svih Gleason score-ova 7 nalaze adenokarcinome prvog dominantnog histološkog gradusa 3 [19, 21].

Kod netretiranih pacijenata određene su preoperativne vrednosti ukupnog serumskog prostata specifičnog antigena (PSA). Normalne vrednosti ukupnog PSA u serumu menjaju se tokom života. Do 50-e godine normalne su vrednosti do 2,5 ng/ml, a zatim se ova granica povećava i za muškarce preko 70-e godine iznosi 6,5 ng/ml [21]. Tako je primećeno da vrednosti ukupnog serumskog PSA visoko koreliraju sa godinama starosti [21]. Od strane nekih autora predloženo je da vrednosti normalnog ukupnog serumskog PSA budu relativne i da zavise od godina starosti. Tako je predloženo da se kao normalne vrednosti ukupnog serumskog PSA za osobe mlađe od 50

godina uzimaju vrednosti PSA<2,5 ng/ml, za osobe od 50-60 godina vrednosti PSA<3,5 ng/ml, za osobe od 60-70 godina vrednosti PSA<4,5 ng/ml i za osobe od 70-80 godina vrednosti PSA<6,5 ng/ml. Osim toga, navode se i podaci da su vrednosti serumskog PSA uvek više kod Crnaca nego Belaca iste starosti [21].

Vrednosti serumskog PSA od 4 ng/ml za osobe između 50-e i 70-e godine smatraju se kao indikativne za opravdanu sumnju na karcinom prostate. Upravo ta granična vrednost bila je naše opredeljenje za istu sumnju. Međutim, čak i kod pacijenata sa serumskim PSA manjim od 4 ng/ml, nalazi se karcinom prostate u preko 35% kao intraprostatični, što pokazuje da serumski PSA ne može realno biti idealno sredstvo za skrining i rano otkrivanje karcinoma [21].

U našem istraživanju prosečna preoperativna vrednost ukupnog serumskog PSA kod osoba sa adenokarcinomom prostate bila je 97,49 ng/ml (maks=960,4 ng/ml; min=6 ng/ml). Prosečne vrednosti serumskog PSA kod obolelih od ADKP u ovom istraživanju u skladu su sa podacima iz literature [21].

Ultrazvučnim pregledom određen je i volumen tumora (izražen u ml) kod ADKP. U ovom istraživanju prosečan volumen ADKP Gleason 7 bio je 47,29±30,39 ml (maks=183 ml; min=10 ml), što je u saglasnosti sa nalazima drugih autora [21]. Prema podacima iz literature (grupe iz Stanforda) za tumor zapremine 0,5 ml potrebno je 12 godina da dostigne zapreminu od 4 ml, kada postaje sposoban za metastatsko širenje. U principu, što

je tumor u trenutku dijagnoze veći, većeg volumena, to je njegov dalji razvoj brži. Kod većine pacijenata u ovom istraživanju (53,85%, odnosno 42,86%) ADKP bio je u intervalu veličine 21-40 ml, sa statistički značajnom razlikom u odnosu na druge intervalne veličine (Studentov t-test,  $t = 3,81$ ;  $r < 0,001$ ).

Kliničkim i ultrazvučnim pregledom kod svih pacijenata sa ADKP određen je i klinički stadijum. Rezultati u ovom istraživanju pokazali su da je najveći broj ovog maligniteta - 11 (42,31%), odnosno 4 (57,14%) dijagnostikovani u stadijumu D i to svi slučajevi u stadijumu D2, sa verifikovanim udaljenim hematogenim metastazama najčešće u predelu kičme i rebara (u preko 75% ispitivanih pacijenata u ovom stadijumu).

Zatim sledi po učestalosti pojave klinički stadijum B (podrazumeva intraprostatični karcinom bez proboja kapsule), koji je dijagnostikovani kod 9 (37,61%) pacijenata. U toj grupi najčešće je dijagnostikovani stadijum B3 - u 7 pacijenata, tj. u 26,92% od ukupnog broja pacijenata.

ADKP u kliničkom stadijumu C (kod koga postoji bilateralni proboj kapsule, sa ili bez zahvatanja semenih vezikula) dijagnostikovani su u 6 (23,08%), odnosno 3 (42,86%) pacijenata. U toj grupi najčešće je dijagnostikovani klinički stadijum C2, odnosno C1.

U ovom istraživanju ADKP najčešće je dijagnostikovani u stadijumu D, odnosno kada su pacijenti već imali udaljene hematogene metastaze, ali bez statistički značajne razlike u odnosu na druge kliničke stadijume (Studentov t-test,  $t = 1,89$ ;  $p = 0,058$ ).

Ostali stadijumi karcinoma zastupljeni su sa znatno manjom verovatnoćom (3,85-7,69%).

Dobijeni podaci u mnogome jesu razočaravajući jer se većina ispitivanih pacijenata lekaru javila u trenutku postojanja udaljenih hematogenih metastaza, kada su mogućnosti da do izlječenja dođe skoro nikakve. U zemljama sa razvijenim skriningom, ovakvi slučajevi postali su retkost, jer se karcinom prostate najčešće otkriva još u stadijumu A ili B [21].

Ovo je samo još jedan u nizu dokaza da treba uložiti mnogo veći trud kada je u pitanju zdravstvena prosvetćenost muškaraca, naročito posle 50. godine života, kao i potrebu za ranim skriningom, kada je ovaj malignitet u pitanju, jer različiti klinički stadijumi karcinoma prostate nose različit rizik za progresiju bolesti.

Stadijum A1 nosi nizak rizik od 2% za progresiju bolesti u četvorogodišnjem periodu, a ako se dijagnostikovani karcinom prostate ne leči onda taj rizik raste na 16-25% u narednih 8-10 godina [21]. Tumori A2 stadijuma su heterogeniji u pogledu gradusa, lokalizacije i tumorskog volumena, nego što su to karcinomi prostate stadijuma B. Karcinomi prostate stadijuma A2 obično su nižeg tumorskog gradusa i lokalizovani su pretežno u tranzicionoj zoni. Korelacija između tumorskog volumena i stadijuma razlikuje se, takođe, zato što karcinomi centralne zone mogu dostići veći volumen, pre nego što postanu klinički palpabilni.

Za razliku od njih, karcinomi prostate stadijuma B počinju da se šire van prostate i kad im je volumen mnogo manji [21]. Ova slaba korelacija između tumorskog volumena i stadijuma, u vezi je i sa nižim tumorskim gradusom A2 karcinoma prostate. Pacijenti sa karcinomom prostate kliničkog stadijuma B su kandidati za radikalnu prostatektomiju.

Stadijumi C i D podrazumevaju tretman radioterapijom, pri čemu se nikada ne pristupa radikalnoj prostatektomiji. Oko 50-60% pacijenata C stadijuma već ima metastaze u regionalnim limfnim čvorovima u trenutku postavljanja dijagnoze. Više od 50% ovih pacijenata razvija metastaze u narednih 5 godina, a oko 75% njih umre u sledećih 10 godina. Udaljene metastaze se pojavljuju u okviru 5 godina u više od 85% pacijenata sa metastazama u regionalnim limfnim žlezdama, koji nisu ni na kakvoj terapiji. U pacijenata sa udaljenim metastazama, smrtni ishod je gotovo neizbežan u oko 15% u naredne 3 godine, u 80% u narednih 5 godina, odnosno u 90% u narednih 10 godina. Pacijenti kod kojih se nakon hormonske terapije razvije recidiv, umiru u sledećih nekoliko godina.

Slični podaci rezultat su i ovog istraživanja. Naime, u toku dvogodišnjeg trajanja istraživanja i prikupljanja materijala za analizu, dobijeni su podaci o smrtnom ishodu 3 (20%) pacijenata od ukupno 15 sa kliničkim stadijumom D, u prvih 12 meseci od momenta postavljanja dijagnoze.

Periacinusne retrakcije pukotine. U savremenoj literaturi, kao i u nalazima pojedinih autora kao nesigurne maligne, ali karakteristike od pomoći za razlikovanje malignih od nekih benignih stanja, naročito za

Tabela 4. Stepen neuroendokrine diferencijacije u adenokarcinomu Gleason score-a 7

Neuroendokrina diferencijacija	Adenokarcinom prostate Gleason score 7			
	Gleason score 7 (3+4)		Gleason score 7 (4+3)	
	N	%	N	%
Slabo izražena	10	38,46	2	28,57
Umereno izražena	12	46,15	2	28,57
Jako izražena	4	15,38	3	42,85
UKUPNO	26	100	7	100

Tabela 5. Prisustvo periacinusnih pukotina u žlezdama adenokarcinoma prostate prvog dominantnog Gleason gradusa 3 i Gleason gradusa 4

Periacinusne pukotine	Adenokarcinom prostate Gleason score 7			
	Gleason score 7 (3+4)		Gleason score 7 (4+3)	
	N	%	N	%
Grupa 1	2	7,69	/	/
Grupa 2	14	53,58	3	42,86
Grupa 3	10	38,46	4	57,14
UKUPNO	26	100	7	100

Grupa 1 - žlezde bez periacinarnih pukotina ili kod kojih su periacinarnne pukotine prisutne u  $\leq 50\%$  žlezdane cirkumferencije;  
 Grupa 2 - žlezde sa periacinarnim pukotinama prisutnim u  $> 50\%$  žlezdane cirkumferencije, a nalaze se u  $< 50\%$  prisutnih žlezda;  
 Grupa 3 - žlezde sa periacinarnim pukotinama prisutnim u  $> 50\%$  žlezdane cirkumferencije, a nalaze se u  $\geq 50\%$  prisutnih žlezda

Tabela 5. Korelaciona matrica uzajamne zavisnosti svih ispitivanih parametara adenokarcinoma prostate Gleason score-a 7 (3+4) (N=26)

Parametar		HR	SER	SIN	NED	Tv	Kst	Pp	PSA
HR	kk	1	0.259	<b>0.459**</b>	<b>0.797*</b>	0.086	0.068	-0.031	-0.081
	p	.	0.201	0.018	0	0.675	0.741	0.882	0.695
SER	kk	0.259	1	<b>0.533**</b>	<b>0.572*</b>	0.093	-0.134	0.297	-0.04
	p	0.201	.	0.005	0.002	0.653	0.515	0.141	0.844
SIN	kk	<b>0.459*</b>	<b>0.533**</b>	1	<b>0.867*</b>	0.151	0.109	0.296	0.016
	p	0.018	0.005	.	0	0.462	0.596	0.142	0.94
NED	kk	<b>0.797**</b>	<b>0.572**</b>	<b>0.867**</b>	1	0.175	0.072	0.198	-0.082
	p	0	0.002	0	.	0.392	0.727	0.332	0.691
Tv	kk	0.086	0.093	0.151	0.175	1	0.055	0.137	0.253
	p	0.675	0.653	0.462	0.392	.	0.788	0.506	0.212
Kst	kk	0.068	-0.134	0.109	0.072	0.055	1	-0.358	0.252
	p	0.741	0.515	0.596	0.727	0.788	.	0.072	0.215
Pp	kk	-0.031	0.297	0.296	0.198	0.137	-0.358	1	-0.228
	p	0.882	0.141	0.142	0.332	0.506	0.072	.	0.263
PSA	kk	-0.081	-0.04	0.016	-0.082	0.253	0.252	-0.228	1
	p	0.695	0.844	0.94	0.691	0.212	0.215	0.263	.

kk - Spearman-ov koeficijent korelacije, \* p < 0.05, \*\*p < 0.01 - signifikantan kk  
HR-IHH bojenje na hromogranin A; SER-IHH bojenje na serotonin; SIN-IHH bojenje na sinaptofizin; NED-stepen neuroendokrine diferencijacije; Tv-tumorski volumen; Kst-klinički stadijum; Pp-periacinusne pukotine; PSA-preoperativne vrednosti ukupnog serumskog PSA.

Tabela 6. Korelaciona matrica uzajamne zavisnosti svih ispitivanih parametara adenokarcinoma prostate Gleason score-a 7 (4+3) (N=7)

Parametar		HR	SER-	SIN	NED	Tv	Kst	Pp	PSA
HR	kk	1	.	0.167	<b>0.764*</b>	0.722	-0.15	0.167	0.144
	p	.	.	0.721	0.046	0.067	0.749	0.721	0.758
SER-	kk	.	1	.	.	.	.	.	.
	p	.	.	.	.	.	.	.	.
SIN	kk	0.167	.	1	<b>0.764*</b>	0.144	-0.15	-0.167	.
	p	0.721	.	.	0.046	0.758	0.749	0.721	.
NED	kk	<b>0.764*</b>	.	<b>0.764*</b>	1	0.567	-0.196	0	-0.189
	p	0.046	.	0.046	.	0.184	0.673	1	0.685
Tv	kk	0.722	.	0.144	0.567	1	0.259	0	0.571
	p	0.067	.	0.758	0.184	.	0.574	1	0.18
Kst	kk	-0.15	.	-0.15	-0.196	0.259	1	-0.3	0.408
	p	0.749	.	0.749	0.673	0.574	.	0.514	0.364
Pp	kk	0.167	.	-0.167	0	0	-0.3	1	0.289
	p	0.721	.	0.721	1	1	0.514	.	0.53
PSA	kk	0.144	.	-0.433	-0.189	0.571	0.408	0.289	1
	p	0.758	.	0.332	0.685	0.18	0.364	0.53	.

kk - Spearman-ov koeficijent korelacije, \* p < 0.05, \*\*p < 0.01 - signifikantan kk  
~ konstantne vrednosti  
HR-IHH bojenje na hromogranin A; SER- IHH bojenje na serotonin; SIN-IHH bojenje na sinaptofizin; NED-stepen neuroendokrine diferencijacije; Tv-tumorski volumen; Kst-klinički stadijum; Pp-periacinusne pukotine; PSA-preoperativne vrednosti ukupnog serumskog PSA.

razlikovanje karcinoma prostate od postatrofične hiperplazije na iglenim biopsijama, pominju se i tzv. periacinusne retrakcione pukotine (eng.: periacinar retraction cleftings) [12,13,14,15,16,30]. Periacinusne pukotine predstavljaju „prazne prostore“ ili haloe oko žlezda i mogu se smatrati za pomoćni dijagnostički kriterijum ako su prisutne u više od polovine žlezda i ako pri tome zahvataju najmanje 1/2, a sigurnije 2/3 cirkumferencije žlezde [15,31].

Krušlin i sar. [16] nalaze da su periacinusne pukotine koje su prisutne u bar 50% cirkumferencije žlezda, gotovo ekskluzivno karakteristika neoplastičnih žlezda prostate. Shodno tome, periacinusne pukotine su prema tome koliko žlezdanu cirkumferenciju zahvataju i koliko procenta prisutnih žlezda poseduje značajne periacinusne pukotine, podeljene u 3 grupe (pri čemu su patohistološki

preparati pregledani na velikom mikroskopskom povećanju od 400x).

Kod ADKP Gleason 7, kako (3+4), tako i (4+3), sa statistički jednakom verovatnoćom (38%-53%) nalaze se žlezde sa periacinusnim pukotinama prisutnim u > 50% žlezdane cirkumferencije, a nalaze se u < 50% prisutnih žlezda (grupa 2) i žlezde sa periacinusnim pukotinama prisutnim u > 50% žlezdane cirkumferencije, a nalaze se u ≥ 50% prisutnih žlezda (grupa 3).

Žlezde u ADKP bez periacinusnih pukotina ili kod kojih su periacinusne pukotine prisutne u ≤ 50% žlezdane cirkumferencije (grupa 1) u istraživanju su bile retkost. Dobijeni podaci idu u prilog činjenice da se periacinusne pukotine zaista mogu shvatiti kao važan pomoćni parametar u dijagnozi karcinoma prostate, za šta potvrda postoji i u literaturi [12,13,14,15,16,30].



Korelaciona analiza pokazala je da je klinički stadijum u dobroj pozitivnoj korelativnoj vezi ( $kk=0,254$  do  $0,334$ ) sa višim Gleason score-om, što je u saglasnosti sa podacima iz literature [23].

Korelaciona analiza u okviru parametara neuroendokrine diferencijacije pokazuje da je najveći broj ćelija pokazao pozitivnost na sinaptofizin, sa kojim je ovaj stepen značajno i visoko povezan ( $kk=0,751$ ). To navodi na činjenicu da se u ovom istraživanju sinaptofizin pokazao kao najosetljiviji marker fokalne neuroendokrine diferencijacije. Većina autora u svojim istraživanjima kao najosetljiviji marker fokalne neuroendokrine diferencijacije, navodi hromogranin A [23].

Posle sinaptofizina, na osnovu pokazane osetljivosti, kao markeri fokalne NED slede hromogranin A i serotonin, koji, takođe, umerenim i visokim koeficijentima korelacije ( $0,677$  i  $0,545$ ) govore u prilog fokalne neuroendokrine diferencijacije.

Međusobno su dobro povezani, na statistički značajnom nivou  $p<0,05$ , rezultati nalaza nivoa ekspresije imunoreaktivnosti na serotonin i sinaptofizin ( $kk=0,331$ ), što ukazuje na potrebu kombinovanja najmanje dva, a najoptimalnije tri markera fokalne neuroendokrine diferencijacije.

Obzirom na različitu prognozu u zavisnosti od toga koji je prvi, a koji drugi dominantni histološki gradus, posebno je korelisan ADKP Gleason score-a 7 (3+4) i ADKP Gleason score-a 7 (4+3), u odnosu na sve druge parametre.

Specifičnost korelacije ADKP Gleason score-a 7 (3+4) između parametara odnosi se na uzajamnu vezu parametara neuroendokrine diferencijacije. U slučaju ove grupe signifikantna pozitivna korelacija postoji između sinaptofizina i serotonina i hromogranina A ( $0,533$  i  $0,459$ ). Svi ovi pojedinačni markeri neuroendokrine diferencijacije u visokoj su i značajnoj povezanosti prema stepenu neuroendokrine diferencijacije.

U slučajevima obrnutih veličina dominantnih histoloških gradusa, odnosno Gleason score-a 7 (4+3), u odnosu na prethodno razmatranu tabelu, uočljiva je pojava značajne negativne korelacije markera fokalne neuroendokrine diferencijacije i Gleason score-a.

Svi dobijeni rezultat mogli bi se tumačiti i u skladu sa podacima iz literature, koji navode da adenokarcinomi prostate Gleason score-a 7 (4+3), imaju goru prognozu od istih Gleason score-a 7 (3+4) [1, 4, 11, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 28].

Posebno mesto u korelacionoj analizi odnosi se na utvrđivanje značaja pojave periacinusnih pukotina u žlezdama ADKP Gleason score-a 7 sa različitim dominantnim prvim histološkim gradusom, odnosno (3+4) u odnosu na (4+3), metodom korelacione analize svih ispitivanih parametara utvrđeno je da kod ADKP Gleason 7 (3+4)

periacinusne pukotine bez statistički značajne razlike pokazuju direktnu korelaciju sa neuroendokrinom diferencijacijom i tumorskim volumenom, a obrnutu korelaciju sa kliničkim stadijumom i vrednostima serumskog PSA.

Kod ADKP Gleason 7 (4+3) periacinusne pukotine bez statistički značajne razlike pokazuju direktnu korelaciju samo sa vrednostima serumskog PSA i obrnutu korelaciju sa kliničkim stadijumom.

## ZAKLJUČAK

Na osnovu dobijenih rezultata može se zaključiti:

Kod ADKP Gleason 7 (3+4) periacinusne pukotine se češće javljaju kod tumora koji su manji, bolje diferentovani (stvaraju više PSA), koji se dijagnostikuju u manje uznapredovalim kliničkim stadijumima i koji pokazuju manji stepen fokalne neuroendokrine diferencijacije.

Kod ADKP Gleason 7 (4+3) periacinusne pukotine se češće javljaju kod tumora kod kojih se stvara manja količina serumskog PSA (slabije diferentovani) i kod tumora koji su dijagnostikovani u uznapredovalim kliničkim stadijumima.

Periacinusne pukotine predstavljaju češći nalaz kod adenokarcinoma prostate Gleason score-a 7 (4+3) koji imaju goru prognozu. Time se nalaz periacinusnih pukotina može smatrati za važan pomoćni kriterijum u dijagnozi adenokarcinoma prostate.

## LITERATURA

1. Andren O, Fall K, Franzen L, et al. (2006) How well does the Gleason score predict prostate cancer death? A 20-year followup of a population based cohort in Sweden. *J Urol* 175:1337-1340.
2. 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.
3. Cerović SJ, Brajusković GR, Vukotić Maletić VD, Mičić SR: Neuroendocrine differentiation in prostate cancer. *Vojnosanit Pregl* 2004, Sep-Oct; 61(5):513-8.
4. Chan TY, Partin AW, Walsh PC, Epstein JI: Prognostic significance of Gleason score 3+4 versus Gleason score 4+3 tumor at radical prostatectomy. *Urology* 2000; 56:730-734.

5. 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.
6. 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.
7. Epstein JI: Diagnostic criteria of limited adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy. *Hum Pathol* 1995, 26: 223-229.
8. Gaudin PB, Epstein JI: Adenosis of the prostate. Histologic features in transurethral resection specimens. *Am J Surg Pathol* 1994, 18: 863-870.
9. Halpert B, Sheehan EA, Schmalhorst WR et al: Carcinoma of the prostate: a survey of 5000 autopsies. *Cancer* 1963, 16: 735-42.
10. Holmes EJ: Crystalloids of prostatic carcinoma: relationship to Bence-Jones crystals. *Cancer* 1997, 39: 2073-2080.
11. Khoddami SM, Shariat SF, Lotan Y, et al. (2004) Predictive value of primary Gleason pattern 4 in patients with Gleason score 7 tumours treated with radical prostatectomy. *BJU Int* 94:42-46.
12. Krušlin B: Periacinarne pukotine u karcinomu prostate, 4. Hrvatski kongres patologa i sudskih medicinara sa međunarodnim učesćem, Osijek, 25-28. septembra, 2008.
13. Krušlin B, Tomas D, Čviko A, Čupić 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.
14. Krušlin B, Tomas D, Rogatsch H, Novosel I, Čupić 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.
15. Krušlin B, Novosel I, Reljić A, Čupić H, Spajić B, Belicza M: Periacinar clefting-like spaces in prostatic needle core biopsies (abstract). *Acta clin Croat* 2003, 41: 175.
16. 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.
17. Lau WK, Blute ML, Bostwick DG, Weaver AL, Sebo TJ, Zincke H: Prognostic factors for survival of patients with pathological Gleason score 7 prostate cancer differences in outcome between primary Gleason grades 3 and 4. *J Urol* 2001, 166: 1692-1697.
18. Leong A, Cooper K, Leong FJ: *Manual of Diagnostic Antibodies for Immunohistology*, 1999, Greenwich Medical Media Ltd., Oxford University, London, England.
19. Makarov DV, Sanderson H, Partin AW, et al. (2002) Gleason score 7 prostate cancer on needle biopsy: Is the prognostic difference in Gleason scores 4 + 3 and 3 + 4 independent of the number of involved cores? *J Urol* 167:2440-2442.
20. 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.
21. Mijović M.: Fokalna neuroendokrinih diferencijacija adenokarcinoma prostate u korelaciji sa histološkim gradusom, kliničkim stadijumom i preoperativnim vrednostima serumskog prostata specifičnog antigena, doktorska disertacija, 2010, Priština, Kosovska Mitrovica.
22. Mijović M., Vukićević D., Mitić N., Knežević M., Đerković B.: "Periacinarne pukotine u adenokarcinomu prostate, prostaticnoj intraepitelnoj neoplaziji i benignoj hiperplaziji prostate", *PRAXIS MEDICA*, 2010; 38 (3-4), 1-7.
23. Mijović M., Vukićević D., Đerković B., Nedeljković V., Vitković L.: "Prognostički značaj Gleason score-a 7 (3+4) i Gleason score-a 7 (4+3) u adenokarcinomu prostate u odnosu na klinički stadijum, tkivni androgen status i stepen neuroendokrine diferencijacije", *PRAXIS MEDICA*, 2014; 43 (1), 1-12.
24. Parker DM.: Global cancer statistics in year 2000. *Lancet Oncol* 2001; 2:533-543.
25. Rasiah KK, Stricker PD, Haynes AM, et al. (2003) Prognostic significance of Gleason pattern in patients with Gleason score 7 prostate carcinoma. *Cancer* 98:2560-256.
26. 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.
27. Sakr WA, Tefilli MV, Grignon DJ, Banerjee M, Dey J, Gheiler EL, Tiguert R, Powell IJ, Wood DP: Gleason score 7 prostate cancer: a heterogeneous entity? Correlation with pathologic parameters and disease-free survival. *Urology* 2000, 56: 730-734.
28. Tefilli MV, Gheiler EL, Tiguert R, Sakr W, Grignon DJ, Banerjee M, Pontes JE, Wood DPJr: Should Gleason score 7 prostate cancer be considered a unique grade category? *Urology* 1999, 53: 372-377.
29. Tomas D, Krušlin B: The potential value of (myo)blastic stromal reaction in the diagnosis of prostate adenocarcinoma. *The Prostate* 2004, 64: 324-31.
30. Ulašec 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.
31. 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.
32. 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.

**SIGNIFICANCE OF PERIACINAR CLEFTINGS AS SUPPORTING CRITERIA IN DIAGNOSIS OF PROSTATIC ADENOCARCINOMA GLEASON SCORE-A 7 (3 +4) AND GLEASON SCORE-A 7 (4 +3) AND THEIR RELATIONSHIP WITH PARAMETERS OF PREDICTIVE VALUE**

Mijović M.<sup>1</sup>, Vukićević D.<sup>1</sup>, Đerković B.<sup>1</sup>, Nedeljković V.<sup>1</sup>, Vitković L.<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Institute of histology, Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica

**SUMMARY**

Diagnosis of different pathohistological diseases of prostate in the most cases is based on common benignant and malignant characteristics. The presence of periacinar cleftings (PC) is an additional criterion favouring prostatic adenocarcinoma. According to the presence and extent of PC, analysed on high power field (400x), glands were classified into 3 groups: 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. The aim of our study was to determine the importance of presence of PC in prostatic adenocarcinoma (ADCP) of Gleason score 7(3+4) and 7(4+3) and establish the existence of differences in their appearance at ADCP with first and second dominant histological grade 3 and 4 in each different relationship based on correlation analysis of PC and parameters of the predictive value (preoperative value of serum prostate specific antigen, tumor volume, clinical stage and degree of focal neuroendocrine differentiation). The study included 33 ADCP of Gleason score 7, 26 (78.79%) ADCP 7(3+4) and 7 (21.21%) ADCP 7(4+3). In ADCP Gleason 7(3+4) periacinar cleftings are more common in tumors that are smaller, better differentiated (produce more PSA), which is diagnosed in less advanced clinical stages and showing a less degree of focal neuroendocrine differentiation. In ADCP Gleason 7(4+3) periacinar cleftings are more common in tumors which produce less value of serum PSA (poorly differentiated) and in tumors that are diagnosed in advanced clinical stages. Periacinar cleftings are common findings in prostatic adenocarcinoma Gleason score 7(4+3) which are considered as tumors with worse prognosis. Because of all we can rank PC among the important additional criteria for the diagnosis of adenocarcinoma of the prostate.

**Keywords:** Periacinar cleftings, Prostatic adenocarcinoma, Gleason score, clinical stage, neuroendocrine differentiation.