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

AUTORI

Mijović M.[1], Vukićević D.[1], Đerković B.[1], Nedeljković V.[1], Vitković L.[2]
[1] Institut za patologiju, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica
[2] Institut za histologiju, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

SAŽETAK

Prognoza i izbor terapije adenokarcinoma prostate (ADKP) direktno zavise od brojnih prediktivnih faktora, među kojima su najznačajniji zbirni histološki gradus tumora (Gleason score, koji predstavlja zbir prvog i drugog dominantnog histološkog gradusa) i klinički stadijum. Novija istraživanja u ove faktore ubrajaju i tkivni androgen status i neuroendokrinu diferencijaciju. Važnost prvog i drugog dominantnog histološkog gradusa naročito postaje značajan kod ADKP Gleason score-a 7. Smatra se da goru prognozu imaju ADKP višeg Gleason score-a, uznapredovalog kliničkog stadijuma, androgen nezavisni tumori i tumori koji pokazuju veći stepen neuroendokrine diferencijacije. Cilj rada je odrediti prediktivni značaj ADKP Gleason score-a 7 (3+4) i ADKP Gleason score-a 7 (4+3) u odnosu na klinički stadijum, tkivni androgen status i stepen fokalne neuroendokrine diferencijacije. 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). Svi tumori su najčešće dijagnostikovani u stadijumu D2 kada su već postojale udaljene metastaze. ADKP Gleason score-a 7 (4+3) dijagnostikovani su u većem procentu u ovom stadijumu, među njima ima više androgen nezavisnih tumora i pokazuju veći stepen fokalne neuroendokrine diferencijacije. Svi dobijeni rezultati u saglasnosti su sa podacima iz literature i navode na zaključak da ADKP Gleason score-a 7 (4+3) imaju goru prognozu od ADKP Gleason score-a 7 (3+4).

Ključne reči: Adenokarcinom prostate, Gleason score, klinički stadijum, fokalna neuroendokrina diferencijacija, androgen status.

UVOD

Karcinom prostate je šesti najčešći karcinom na svetu [42]. On čini 9,7% svih karcinoma muškaraca (15,3% u razvijenim i 4,3% u zemljama u razvoju). Godišnje u svetu kao posledica karcinoma prostate umre oko 201.000 muškaraca. To je najčešći dijagnostikovani maligni tumor muškaraca u razvijenim zemljama i odgovoran je za oko 10% smrti od svih maligniteta, što ovaj karcinom dovodi na drugo mesto neposredno iza karcinoma pluća. U Srbiji je karcinom prostate u današnje vreme oko 30% češći nego prethodnih deset godina i posle karcinoma pluća i kolona, nalazi se na trećem mestu po učestalosti. U našoj zemlji od ovog maligniteta godišnje oboli oko 500 muškaraca.

To je malignitet muškaraca pretežno starijih od 50 godina. Oko 75% karcinoma prostate dijagnostikuje se između 60-e i 80-e godine života. Svega 1% karcinoma prostate dijagnostikuje se kod muškaraca mlađih od 50 godina, ali se može javiti i kod mladih osoba, čak u dece i adolescenata. Smatra se da u oko 10% ispitivanih muškaraca u SAD-u oko 50-e godine, već počinje da se razvija klinički evidentan karcinom prostate. Istraživanja ukazuju na činjenicu da se može naći u više od 80% muškaraca starijih od 80 godina. U medicini vlada stav da bi svi muškarci kada bi živeli dovoljno dugo, posle 110 ili 120 godina umrli od ovog maligniteta.

Autopsijske studije pružaju realniju sliku o učestalosti karcinoma prostate. Naime, gotovo sve takve studije pokazuju da je karcinom prostate neuporedivo češći nego što to pokazuju klinička ispitivanja. Prevalenca ovog karcinoma u autopsijskim studijama progresivno raste sa godinama starosti i kreće se od manje od 10% kod muškaraca između 40-e i 50-e godine do između 30% i 50% kod muškaraca starijih od 80 godina, ali se tada radi o klinički neprepoznatljivim, tzv. latentnim karcinomima [29].

Visoka incidenca beleži se, osim u SAD-u, i u Australiji i Skandinaviji, dok se veoma retko javlja kod Azijata i u severnoj Africi. Najređe se javlja u Meksiku, Grčkoj i Japanu.

Rasna distribucija karcinoma prostate najizraženija je u SAD-u, u kojima je incidenca među Crncima čak oko

70% veća nego u Belaca i Azijata [29]. Incidenca u Evropi varira, ali pokazuje tendenciju porasta u severnim i zapadnim zemljama, dok je u istočnim i južnim evropskim zemljama relativno niska.

I stopa mortaliteta od ovog karcinoma je u porastu. Ovo je naročito zapaženo u zemljama zapadne Evrope, SAD-u, Kanadi, Australiji, Novom Zelandu. Ona značajno raste sa godinama starosti. Prema podacima iz SAD-a računato na 100.000 muškaraca, ona je do starosti od 50 godina 1, da bi se eksponencijalno povećavala, i bila u 8-oj deceniji 236, a u 9-oj deceniji [35]. Prema Adami-u i sar. [2] stopa letaliteta se povećava za svaku godinu posle 50-e za 8%. Češće se javlja kod osoba čiji bliski srodnici imaju dijagnostikovan karcinom prostate [48].

Za dijagnostiku i određivanje kliničkog stadijuma karcinoma prostate koriste se razne kliničke i patološke metode. Transrektalni digitalni ili ultrazvučni pregled je primarni skrining test, nakon kojih sledi citološki (nakon biopsije tankom iglom; eng. fine needle biopsy) i histološki pregled tkiva (nakon transperinealne i transrektalne biopsije, kao i transureteralne resekcije prostate - TURP). Histološkim pregledom utvrđuje se tumorski gradus od koga direktno zavisi prognoza. Osim histološkog gradusa i klinički stadijum karcinoma prostate, takođe, bitno utiče na prognozu i izbor terapije.

Sa histopatološkog aspekta, na prognozu i izbor terapije utiče i stepen neuroendokrine diferencijacije (NED) tumorskih ćelija. Prognostički značaj fokalne NED u netretiranim adenokarcinomima prostate je kontroverzne prirode. Većina autora smatra da je ona u direktnoj vezi sa slabom diferencijacijom tumora, tj, visokim Gleason score-om i da shodno tome, takvi tumori imaju goru prognozu [11,12,32]. To se naročito odnosi na adenokarcinome prostate koji nisu osetljivi na hormonsku terapiju (tzv. androgen nezavisne adenokarcinome prostate) [28,35].

Prognostički faktori. Najznačajnije mesto među svim ovim fakorima pripada histološkom gradusu tumora. Gradus sistemi karcinoma prostate predstavljaju pokazatelj malignog potencijala i prognoze karcinoma prostate. Oni obuhvataju analizu stepena glandularne diferencijacije i/ili stepena nuklearne anaplazije. Najširu primenu ima Gleason sistem, koji je ustanovljen 1966. godine [27,44]. Osnovu ovog sistema gradiranja predstavlja 5 histoloških slika ili gradusa koje na malom mikroskopskom povećanju (10-40x), obuhvataju analizu poremećaja žlezdane arhitekture: oblika, veličine i stepena glandularne diferencijacije i stromalne invazije karcinoma prostate, ali ne i stepen nuklearne anaplazije [27,17]. Ovaj gradus sistem bazira se na glandularnoj arhitekturi, ne uzimajući u obzir nuklearnu atipiju [18].

Gleason gradus sistem jedinstven je u patologiji malignih tumora kod kojih se definitivni gradus određuje iz dela tumora sa najslabijom diferencijacijom [27]. Danas je u širokoj upotrebi upravo Gleason gradus sistem, koji je 1993. godine predložen od strane SZO [38].

Zbir dve histološke slike tumorskog rasta, označene kao prva dominantna i druga dominanatna, kreće se od 2 do 10 i predstavlja zbirni Gleason gradus ili Gleason score [15,27,40]. Primarni gradus čini više od 50% histološki analiziranog uzorka, a drugi manje od 50%, ali više od 5% mase dijagnostičkog uzorka [40]. U poslednje vreme naročita pažnja posvećena je tzv. tercijarnom gradusu, koji se nalazi u manje od 5% mase dijagnostičkog uzorka i koji ne ulazi u zbirni Gleason gradus ili Gleason score, ali utiče na prognozu bolesti.

Gleason score od 2 do 4 odgovara dobro diferentonanom karcinomu prostate, od 5 do 7 srednje do slabo diferentovanom karcinomu prostate, a od 8 do 10 slabo diferentovanom karcinomu prostate [27,17].

G Histopatološko određivanje gradusa (grading)

GX	Gradus se ne može odrediti	
G1	Dobro diferentovan	(Gleason score 2-4)
G2	Srednje diferentovan	(Gleason score 5-6)
G3-4	Slabo diferentovan	(Gleason score 7-10)

Rezultati brojnih kliničkih ispitivanja pokazala su da se kod bolesnika sa karcinomom prostate uz Gleason score od 7, uz dominantan gradus 4, kao i kod slabo diferentovanih karcinoma, ispoljava agresivnija maligna bolest u odnosu na isti Gleason score uz dominantan gradus 3 [40,45]. Gleason score 7 sa dominantnim gradusom 4 ima goru prognozu od istog, kada je dominantni gradus 3 [33,45].

Među ostalim prognostičkim parametrima važno mesto zauzima i klinički stadijum. On se određuje na osnovu veličine primarnog tumora, postojanja regionalnih i udaljenih metastaza (TNM klasifikacija), kao i histološkog gradusa.

TNM klasifikacija tumora prostate iz 2002. godine

T - Primarni tumor
TX - Nema primarnog tumora
T0 - Ne postoji evidentan primarni tumor
T1 - Klinički nevidljiv tumor, koji se ne palpira i ne vidi pomoću rutinskih dg. metoda
T1a - Incidentalno otkriven tumor koji se nalazi u ≤5% reseciranog tkiva
T1b - Incidentalno otkriven tumor koji se nalazi u >5% reseciranog tkiva
T1c - Tumor nađen na „iglenoj“ biopsiji zbog povišenih vrednosti serumskog PSA
T2 - Tumor ograničen na prostatu
T2a - Tumor zahvata ≤1/2 jednog lobusa
T2b - Tumor zahvata >1/2 jednog lobusa
T2c - Tumor zahvata oba lobusa
T3 - Tumor se širi kroz kapsulu prostate
T3a - Ekstrakapsularno širenje
T3b - Zahvatanje semenih vezikula
T4 - Tumor je fiksiran ili vrši invaziju okolnih struktura

N - Regionalne limfne žlezde
NX - Regionalne limfne žlezde se ne mogu pregledati
N0 - Nema metastaza u regionalnim limfnim žlezdama
N1 - Metastaze u regionalnim limfnim žlezdama

M - Udaljene metastaze
MX - Udaljene metastaze nisu dostupne pregledu
M0 – Nema udaljenih metastaza
M1 - Udaljene metastaze
M1a - Neregionalne (udaljene) limfne žlezde
M1b – Kosti
M1c – Druge lokacije

U kliničkoj praksi se koristi i modifikovano određivanje stadijuma prema abecednoj klasifikaciji, u skladu sa kojom se karcinom prostate deli u četiri stadijuma: A, B, C i D, koji se dele u podstadijume.

Stadijum A (prema TNM klasifikaciji odgovara primarnom tumoru T1). U stadijum A1 svrstan je tumor prvog stepena maligniteta koji ne zahvata više od 5% reseciranog tkiva, a u stadijum A2 onaj koji zahvata više od 5% tkiva i svi tumori drugog i trećeg stepena maligniteta.

Određivanje kliničkog stadijuma (staging)

Stadijum I	T1a	N0	M0	G1
Stadijum II	T1a	N0	M0	G2, 3-4
	T1 b, c	N0	M0	bilo koji G
	T1, T2	N0	M0	bilo koji G
Stadijum III	T3	N0	M0	bilo koji G
Stadijum IV	T4	N0	M0	bilo koji G
	bilo koji T	N1	M0	bilo koji G
	bilo koji T	bilo koji N	M1	bilo koji G

U stadijumu B (prema TNM klasifikaciji odgovara primarnom tumoru T2). U B1 stadijumu tumorski nodus se nalazi u jednom lobusu prostate i zauzima manje od 1/2 lobusa. U B2 stadijumu tumor zauzima više od 1/2 lobusa, dok u B3 stadijumu tumor se nalazi u oba lobusa, bilo da prelazi iz jednog lobusa u drugi, ili se posebno razvija u svakom od njih.

Stadijum C (prema TNM klasifikaciji odgovara primarnom tumoru T3). U stadijumu C1 postoji unilateralni, a u stadijumu C2 bilateralni proboj kapsule, sa ili bez zahvatanja semenih vezikula. U stadijumu C3 tumor zahvata okolne organe, bešiku, rektum, m. levator ani, spoljni sfinkter ili zid aorte.

U stadijumu D (prema TNM klasifikaciji odgovara primarnom tumoru T4) postoje metastaze. U stadijumu D1 metastaze se nalaze u pelvičnim limfnim žlezdama do bifurkacije aorte, a u stadijumu D2 u limfnim žlezdama iznad bifurkacije aorte, ili postoje hematogene metastaze. U novije vreme uveden je i D3 stadijum u koji se svrstava diseminovani hormonrezistentni karcinom prostate.

Različiti klinički stadijumi karcinoma prostate nose različit rizik za progresiju bolesti. Stadijum T1a nosi nizak rizik od 2% za progresiju bolesti u četvorogodišnjem periodu, a ako se dijagnostikovan karcinom prostate ne leči onda taj rizik raste na 16-25% u narednih 8-10 godina [14]. Tumori T1b stadijuma su heterogeniji u pogledu gradusa, lokalizacije i tumorskog volumena, nego što su to karcinomi prostate T2 stadijuma. Karcinomi prostate stadijuma T1b 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 T2 počinju da se šire van prostate i kad im je volumen mnogo manji [19]. Ova slaba korelacija između tumorskog volumena i stadijuma, u vezi je i sa nižim tumorskim gradusom T1b karcinoma prostate. Pacijenti sa karcinomom prostate kliničkog stadijuma T2 su kandidati za radikalnu prostatektomiju.

Stadijum T3 i T4 podrazumeva tretman radioterapijom, pri čemu se nikada ne pristupa radikalnoj prostaktetomiji. Oko 50-60% pacijenata T3 stadijuma već ima metastaze u reginalnim 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.

CILJ RADA

Osnovni cilj ovog rada je utvrđivanje prediktivnog značaja Gleason scora 7 (3+4) i 7 (4+3) u odnosu na klinički stadijum, tkivni androgen status i stepen 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. 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.

Gotovi parafinski blokovi sa najreprezentativnijim uzorcima adenokarcinoma prostate korišćeni su za imunohistohemijska bojenja, tj. za analizu nivoa ekspresije tumorskih markera: androgen, hromogranin A, serotonin i sinaptofizin. Procedura je sprovedena u skladu sa protokolarnom recepturom [34].

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

- za androgen - DAKO Code No M3562 AR441, razblaženje 1:20, za pozitivnu kontrolu korišćeno tkivo prostate;

- 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 androgen u 4 grupe: negativna (do 10 % pozitivnih ćelija), slabo+ (10-40 % pozitivnih ćelija), umereno+ (40-90% pozitivnih ćelija) i jako+ (>90 % pozitivnih ćelija) [34].

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 [9].

Stepen 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.

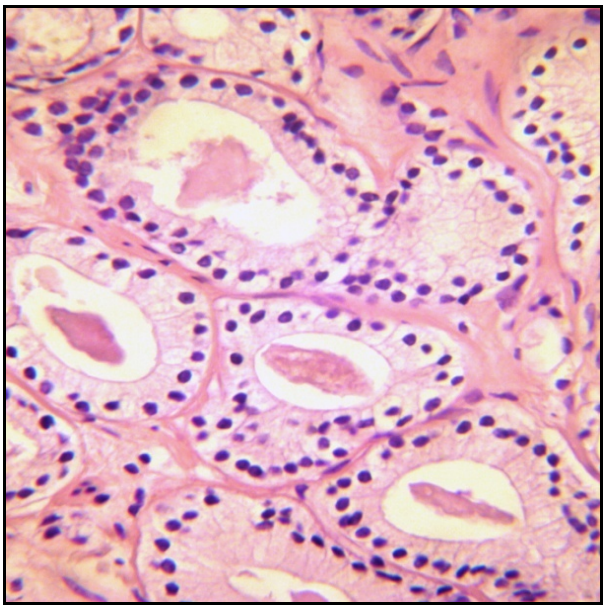
Rezultati dobijeni u toku istraživanja prikazani su tabelarno, ilustrovani autentičnim mikrofotografijama, kao i statistički obrađeni odgovarajućim testovima.

REZULTATI

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

Klinički stadijum je u ispitivanih pacijenata određen kliničkim, ultrazvučnim, makroskopskim i mikroskopskim pregledom. Dobijeni rezultati prikazani su na tabeli 1.

Slika 1. Gleason gradus 3 (Biopsija br. 3998/08) HE, 400x



Slika 2. Gleason gradus 4 (Biopsija br. 4414/08) HE, 200x

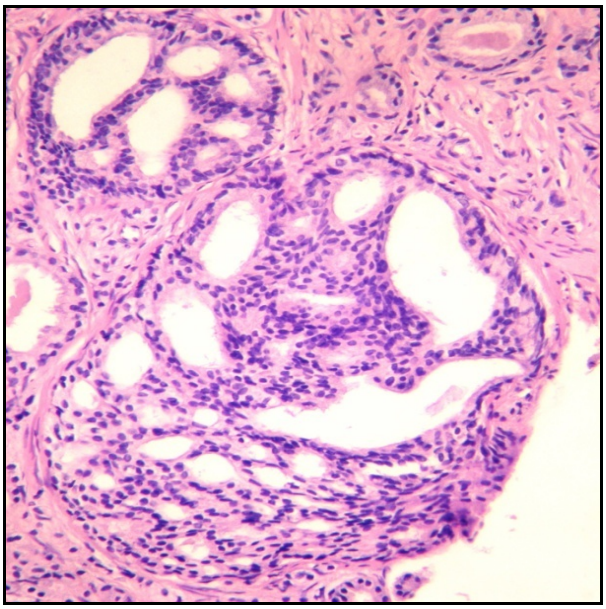


Tabela 1. Klinički stadijum adenokarcinoma prostate Gleason score 7 (3+4) i 7 (4+3)

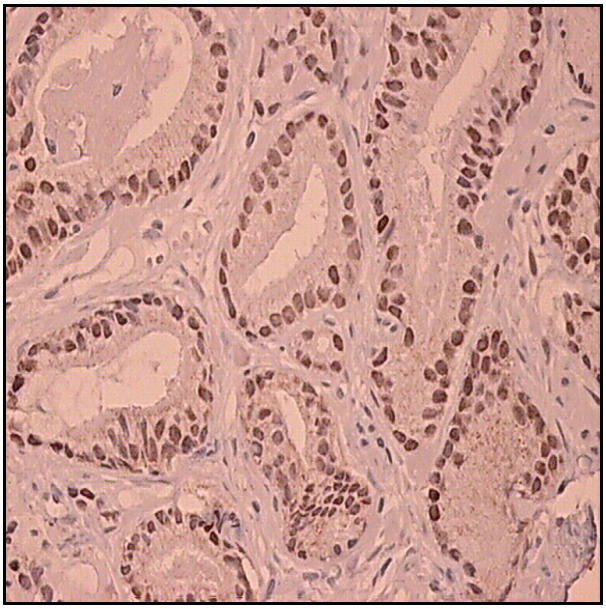
Klinički stadijum	Gleason 7 (3+4)		Gleason 7 (4+3)		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
B1	/	/	/	/	/	/
B2	2	7,69	/	/	2	6,06
B3	7	26,92	/	/	7	21,21
C1	/	/	2	28,57	2	6,06
C2	5	19,23	1	14,29	6	18,18
C3	1	3,85	/	/	1	3,03
D2	11	42,31	4	57,14	15	45,45
Ukupno	**26**	**100**	**7**	**100**	**33**	**100**

U ispitivanom uzorku pacijenata iz ovog istraživanja najčešći klinički stadijum bio je D2 (45,45%), zatim B3 (21,21%) i C2 (18,18%). 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%).

Imunohistohemijsko bojenje na androgen.

Kod 60,61% adenokarcinoma prostate nađena je pozitivnost od preko 90% ćelija (izražena pozitivnost ili +++) (slike 3 i 4) u odnosu na sve ostale intervale u grupi, što je na graničnom nivou statističke značajnosti (Studentov t-test, t=1,96; p=0,05) (tabela 2).

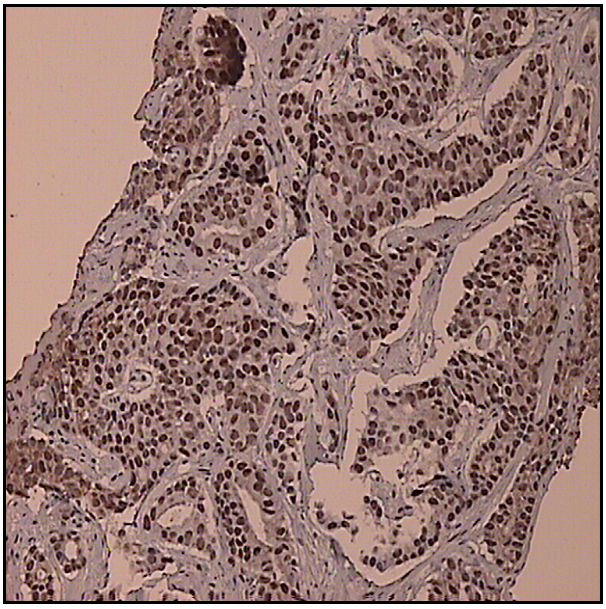
Slika 3. Gleason gradus 3, (pozitivno>90% ćel.) (B. br. 1646/08). IHH na androgen, 400x



Imunohistohemijsko bojenje na hromogranin A.

Kod svih ispitivanih adenokarcinoma prostate stepen pozitivnosti na hromogranin A javlja sa učestalošću od 60,61%, respektivno (slike 5 i 6), što nije statistički značajna razlika (Mann-Whitney U=78,00; p=0,690) (tabela 3). Drugim rečima, postoji verovatnoća od skoro 40% da će se javiti pozitivnost, tj. imunoreaktivnost prema hromograninu A od preko 10 ćelija /10 PVU (tabela 3).

Slika 4. Gleason gradus 4, (pozitivno>90% ćel.) (B. br. 1821/08). IHH na androgen, 200x



Ne postoji značajna razlika u učestalosti pozitivnih manje od 10 ćelija/10 PVU u odnosu na pozitivnih preko 10 ćelija/10 PVU (Studentov t-test, t=1,96; p=0,05).

Imunohistohemijsko bojenje na serotonin.

Postoji signifikantna verovatnoća od preko 70% da će se imunoreaktivnost na serotonin (slike 7 i 8) naći na 10 ćelija/10 PVU (Studentov t-test, t=4,65; p <0,001) (tabela 4).

U poređenju sa prethodno analiziranim markerom, hromograninom A, primećuje se da je zastupljenost slučajeva sa pozitivnih preko 10 ćelija/10 PVU značajno veća u odgovarajućim grupama ispitanika, što ide u prilog veće osetljivosti ovog markera za neuroendokrinu diferencijaciju u ovom istraživanju (Studentov t-test, t=3,02; p=0,001).

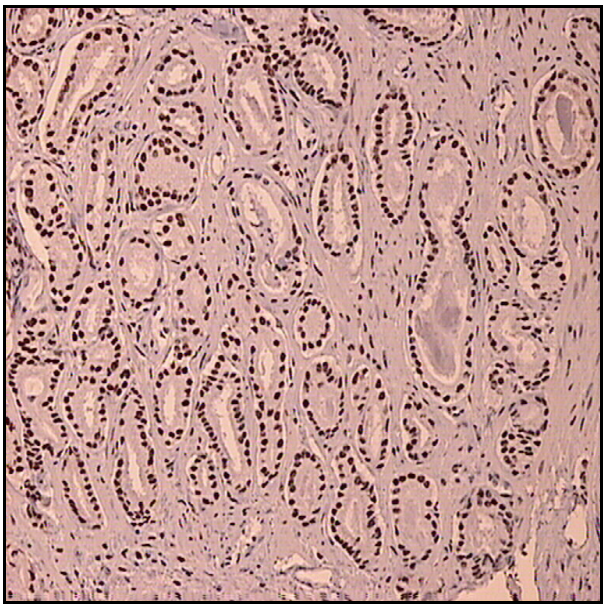
Tabela 2. Stepen ekspresije imunohistohemijskog (IHH) bojenja na androgen u adenokarcinomima prostate Gleason score 7 (3+4) i 7 (4+3)

IHH bojenje na androgen	Gleason 7 (3+4)		Gleason 7 (4+3)		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
negativno ili je pozitivno manje od 10% ćelija	/	/	3	42,86	3	9,09
pozitivno od 10-40% ćelija	1	3,85	1	14,29	2	6,06
pozitivno od 40-90% ćelija	6	23,08	2	28,57	8	24,24
pozitivno preko 90% ćelija	19	73,08	1	14,29	20	60,61
UKUPNO	**26**	**100,0**	**7**	**100,0**	**33**	**100,0**

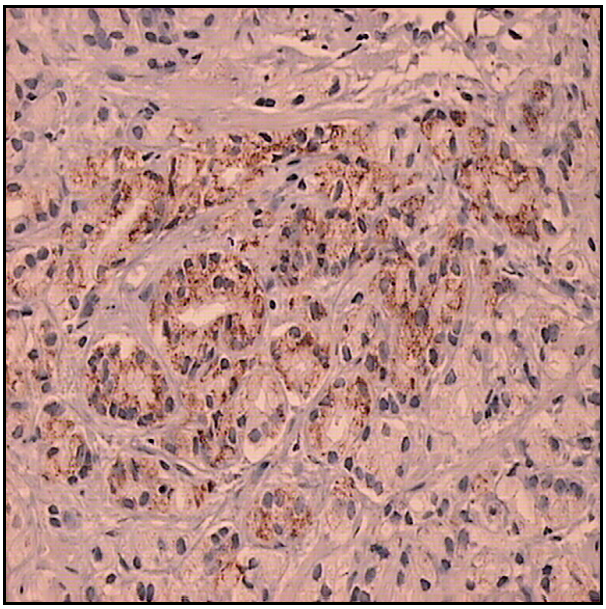
Tabela 3. Stepen pozitivnosti na imunohistohemijsko (IHH) bojenje na hromogranin A

IHH bojenje na hromogranin A	Gleason 7 (3+4)		Gleason 7 (4+3)		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
pozitivno manje od 10 ćelija /10 polja velikog uvećanja	16	61,53	4	57,14	20	**60,61**
pozitivno preko 10 ćelija /10 polja velikog uvećanja	10	38,47	3	42,86	13	39,39
UKUPNO	**26**	**100,0**	**7**	**100,0**	**33**	**100,0**

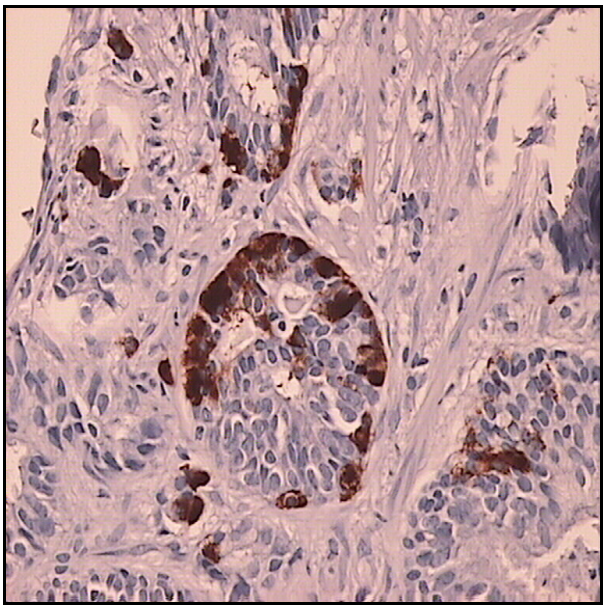
Slika 5. Gleason gradus 3,(B.br.5907/08)
IHH na hromogranin A, 200x



Slika 7. Gleason gradus 3, (B. br. 1216/08)
IHH na serotonin, 400x



Slika 6. Gleason gradus 4, (B. br. 2269/08)
IHH na hromogranin A, 400x



Slika 8. Gleason gradus 4, (B. br. 4509/08)
IHH na serotonin, 400x

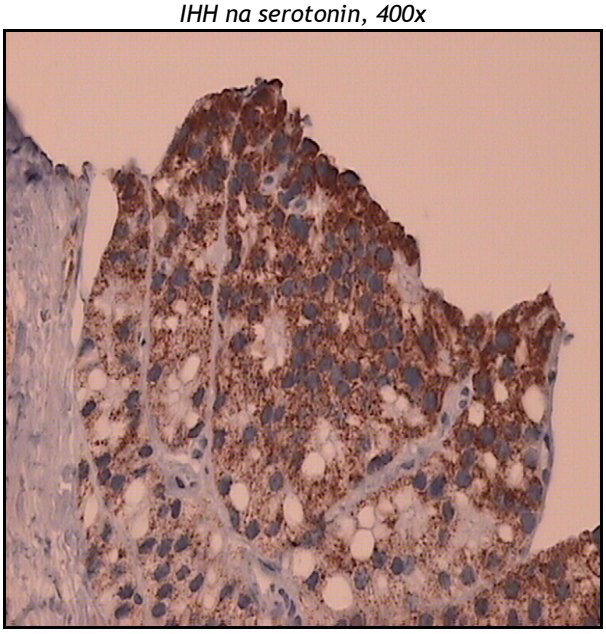


Tabela 4. Stepen pozitivnosti na imunohistohemijsko (IHH) bojenje na serotonin

IHH bojenje na serotonin	Gleason 7 (3+4)		Gleason 7 (4+3)		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
pozitivno manje od 10 ćelija /10 polja velikog uvećanja	7	26,92	2	28,57	9	27,27
pozitivno preko 10 ćelija /10 polja velikog uvećanja	19	73,08	5	71,43	24	72,73
UKUPNO	**26**	**100,0**	**7**	**100,0**	**33**	**100,0**

Tabela 5. Stepen pozitivnosti na imunohistohemijsko (IHH) bojenje na sinaptofizin

IHH bojenje na sinaptofizin	Gleason 7 (3+4)		Gleason 7 (4+3)		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
pozitivno manje od 10 ćelija /10 polja velikog uvećanja	11	42,30	4	57,14	15	45,46
pozitivno preko 10 ćelija /10 polja velikog uvećanja	15	57,69	3	42,86	18	54,54
UKUPNO	**26**	**100,0**	**7**	**100,0**	**33**	**100,0**

Imunohistohemijsko bojenje na sinaptofizin.

Ne postoji signifikantna razlika u verovatnoći pojave slučajeva imunoreaktivnosti na sinaptofizin (slike 9 i 10) sa pozitivnih manje od 10 ćelija/10 PVU i pozitivnih preko 10 ćelija /10 PVU (Studentov t-test, t=0,96; p=0,17 (tabela 5).

Stepen fokalne neuroendokrine diferencijacije (NED).

U cilju boljeg razumevanja osobina svakog od primenjenih markera neuroendokrine diferencijacije u dijagnostici adenokarcinoma prostate, određen je i stepen izraženosti fokalne neuroendokrine diferencijacije (NED) (tabela 6).

Ne postoji razlika u zastupljenosti određenog stepena neuroendokrine diferencijacije (Studentov t-test, t=1,15, p=0,12).

Na osnovu rezultata prikazanih na tabeli 26, zaključuje se da je u grupi sa prostatičnom intraepitelnom neoplazijom u oko 50% neuroendokrina diferencijacija umereno ili jako izražena, dok je kod slučajeva sa adenokarcinomom u preko 60% umereno ili jako izražena.

Korelaciona analiza prognostičkih parametara.

Dobijeni rezultati prikazani su na tabeli 7 i tabeli 8.

Tabela 6. Stepen neuroendokrine diferencijacije

Neuroendokrina diferencijacija	Gleason 7 (3+4)		Gleason 7 (4+3)		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
slabo izražena	10	38,46	2	28,57	12	36,36
umereno izražena	12	46,15	2	28,57	14	42,42
jako izražena	4	15,38	3	42,85	7	21,21
UKUPNO	**26**	**100,0**	**7**	**100,0**	**33**	**100,0**

Tabela 7. Korelaciona matrica uzajamne zavisnosti prognostičkih parametara adenokarcinoma prostate Gleason score 7 (3+4) (N=26)

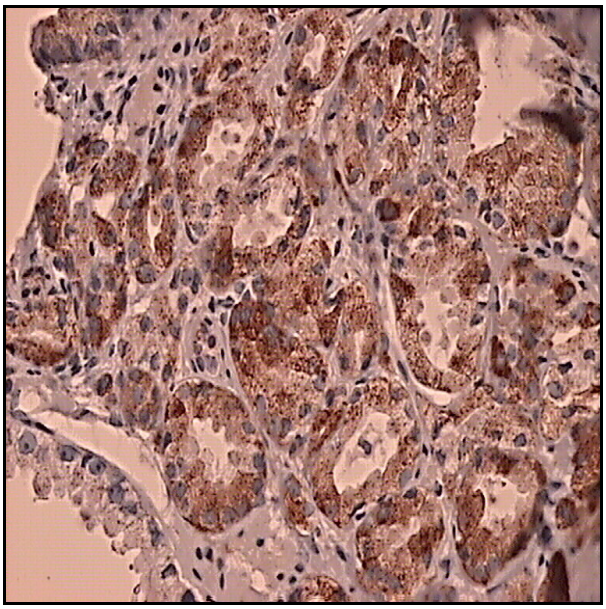
Parametar		Kst	AN	HR	SER~	SIN	NED
Kst	kk	1,000	0,150	-0,150		-0,150	-0,196
	p		0,749	0,749		0,749	0,673
AN	kk	0,150	1,000	-0,167		**-0,990***	-0,764
	p	0,749		0,721		0,000	0,046
HR	kk	-0,150	-0,167	1,000		0,167	**0,764***
	p	0,749	0,721			0,721	0,046
SER~	kk						
	p						
SIN	kk	-0,150	**-0,990***	0,167		1,000	**0,764***
	p	0,749	0,000	0,721			0,046
NED	kk	-0,196	**-0,764***	**0,764***		**0,764***	1,000
	p	0,0673	0,046	0,046		0,046	

Tabela 8. Korelaciona matrica uzajamne zavisnosti prognostičkih parametara adenokarcinoma prostate Gleason score 7 (4+3) (N=7)

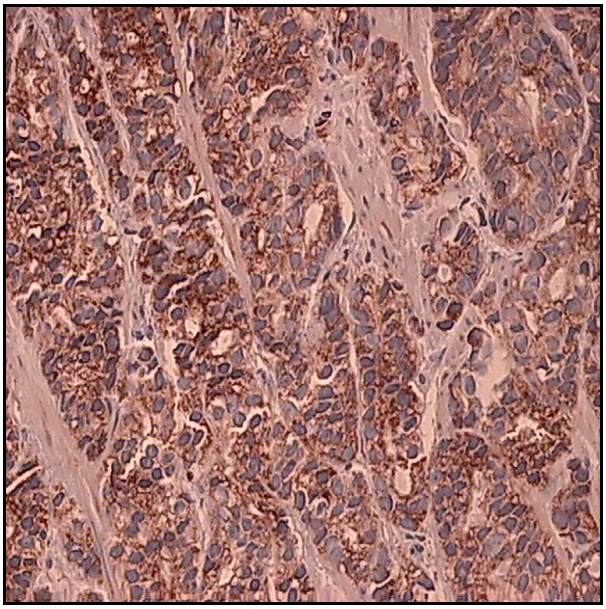
Parametar		Kst	AN	HR	SER~	SIN	NED
Kst	kk	1,000	0,150	-0,150		-0,150	-0,196
	p		0,749	0,749		0,749	0,673
AN	kk	0,150	1,000	-0,167		**-0,990***	-0,764
	p	0,749		0,721		0,000	0,046
HR	kk	-0,150	-0,167	1,000		0,167	**0,764***
	p	0,749	0,721			0,721	0,046
SER~	kk						
	p						
SIN	kk	-0,150	**-0,990***	0,167		1,000	**0,764***
	p	0,749	0,000	0,721			0,046
NED	kk	-0,196	**-0,764***	**0,764***		**0,764***	1,000
	p	0,0673	0,046	0,046		0,046	

*kk - Spearman-ov koeficijent korelacije * p <0.05, **p <0.01 - signifikantan kk*
~ konstantne vrednosti
Kst - klinički stadijum; AN - IHH bojenje na androgen; HR - IHH bojenje na hromogranin A; SER - IHH bojenje na serotonin; SIN - IHH bojenje na sinaptofizin; NED - stepen neuroendokrine diferencijacije.

Slika 9. Gleason gradus 3, (B. br. 964/07)
IHH na sinaptofizin, 400x



Slika 10. Gleason gradus 4, (B. br. 4676/07)
IHH na sinaptofizin, 400x



DISKUSIJA

Istraživanje je obuhvatilo 33 adenokarcinoma prostate Gleason score-a 7, odnosno 26 (78,79%) ADKP 7 (3+4) i 7 (21,21%) ADKP 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 [36, 37].

Kliničkim i ultrazvučnim pregledom kod svih pacijenata sa adenokarcinomom prostate određen je i klinički stadijum. U ovom istraživanju klinički stadijum bio je označen prema abecednoj klasifikaciji, u skladu sa kojom se karcinom prostate deli u četiri stadijuma: A (prema TNM klasifikaciji odgovara primarnom tumoru T1), B (prema TNM klasifikaciji odgovara primarnom tumoru T2), C (prema TNM klasifikaciji odgovara primarnom tumoru T3) i D (prema TNM klasifikaciji odgovara primarnom tumoru T4), koji se dele u podstadijume.

Ispitivanje kliničkog stadijuma adenokarcinoma prostate u ovom istraživanju pokazalo je da je najveći broj ovog maligniteta - 15 (45,45%), dijagnostikovan 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 dijagnostikovan kod 9 (27,27%) pacijenata. U toj grupi najčešće je dijagnostikovan stadijum B3 – u 7 pacijenata, tj. u 21,21% od ukupnog broja pacijenata, odnosno 77,78% pacijenata ako se uzme u obzir samo stadijum B.

Adenokarcinom prostate u kliničkom stadijumu C (kod koga postoji bilateralni proboj kapsule, sa ili bez zahvatanja semenih vezikula) dijagnostikovan je u 9 (27,27%) pacijenata. U toj grupi najčešće je dijagnostikovan klinički stadijum C2, i to u 6 pacijenata, tj. u 18,18% od ukupnog broja pacijenata, odnosno 66,66% pacijenata ako se uzme u obzir samo stadijum C.

U ovom istraživanju ADKP najčešće je dijagnostikovan 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 (1,43%-5,71%).

Dobijeni podaci u mnogome jesu razočaravajući jer se većina ispitivanih pacijenata lekaru javila u trenutku postojanja udaljenih hematogenih metastaza, kada su mogućnosti da do izlečenja 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 [39, 54].

Ovo je samo još jedan u nizu dokaza da treba uložiti mnogo veći trud kada je u pitanju zdravstvena prosvećenost 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 dijagnostikovan karcinom prostate ne leči onda taj rizik raste na 16-25% u narednih 8-10 godina [14]. 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 [19]. 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

prostaktetomiji. Oko 50-60% pacijenata C stadijuma već ima metastaze u reginalnoim 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.

Klinički stadijum je u dobroj pozitivnoj korelativnoj vezi (kk=0,254 do 0,334) sa više Gleason score-om, što je u saglasnosti sa podacima iz literature [20, 23, 26, 27, 41, 46, 47], a zatim i sa I i II dominantnim histološkim gradusom.

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 [5, 21, 31, 53].

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.

Rezultati ovog istraživanja pokazali su da je fokalna neuroendokrina diferencijacija češća u androgen nezavisnim ADKP u odnosu na drugu grupu tumora (sa statističkom značajnošću prema stepenu NED: za hromogranin A - kk=0,677; za serotonin - kk=0,545; za sinaptofizin - kk=0,751). Dobijeni rezultati u skladu su sa podacima iz literature. Gotovo svi autori su saglasni oko činjenice da je fokalna NED češća u androgen nezavisnim tumorima, podržavajući ideju o ulozi neuroendokrinih ćelija u razvoju hormonski refraktorne bolesti [1, 3, 6, 7, 8, 13, 16, 21, 22, 24, 25, 49, 50, 52].

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 obrunutih veličina dominantnih histoloških gradusa, odnosno Gleason score-a 7 (4+3), u odnosu na prethodno razmatranu tabelu, uočljiva je pojava visoke obrnuto proporcionalne povezanosti stepen ekspresije imunohistohemijskog bojenja na androgen u odnosu na stepen neuroendokrine diferencijacije (-0,764), a posebno u odnosu na sinaptofizin (-0,990).

Ovi rezultati u skladu su sa podacima iz literature, koji navode da je kod ADKP sa smanjenom ekspresijom na androgen, izraženiji stepen fokalne neuroendokrine diferencijacije [1, 3, 4, 30, 36, 37, 43, 50, 52].

Postoji značajna negativna korelacija 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) [4, 10, 30, 33, 36, 37, 43, 45, 51].

ZAKLJUČAK

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.

LITERATURA

1. Abrahamsson PA: Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma. Prostate 1999, 39: 135-148.
2. Adami HO, Norlen BJ et al: Long-term survival in prostate carcinoma, with special reference to age as a prognostic factor. Scand J Urol Nephrol 1986, 20:107-12.
3. Amorino GP, Parsons SJ: Neuroendocrine Cells in Prostate Cancer. Crit Rev Eukaryot Gene Expr. 2004, Volume14 v14.i4.
4. 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.
5. Ather MH, Abbas F, Faruqui N, Israr M, Pervez S: Expression of pS2 in prostate cancer correlates with grade and Chromogranin A expression but not with stage. BMC Urol 2004, Dec 10;4 (1):14.

6. Bonaccorsi L, Muratori M, Carloni V, Zecchi S, Formigli L, Forti G, Baldi E: Androgen receptor and prostate cancer invasion. Int J Androl 2003 Feb;26(1):21-5.
7. Bonaccorsi L, Nosi D, Quercioli F, Formigli L, Zecchi S, Maggi M, Forti G, Baldi E: Prostate cancer: a model of integration of genomic and non-genomic effects of the androgen receptor in cell lines model. Steroids. 2008 Oct;73(9-10):1030-7.
8. Bonkhoff H: Neuroendocrine differentiation in human prostate cancer. Morphogenesis, proliferation and androgen receptor status. Ann Oncol 2001, 12 Suppl 2: S141- S144.
9. Cerović SJ, Brajusković GR, Vukotić Maletić VD, Mićić SR: Neuroendocrine differentiation in prostate cancer. Vojnosanit Pregl 2004, Sep-Oct; 61(5):513-8.
10. 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.
11. Cohen MK, Arber DA, Coffield KS, Keegan GT, McClintock J, Speights VO Jr: Neuroendocrine differentiation in prostatic adenocarcinoma and its relationship to tumor progression. Cancer 1994 Oct 1;74(7):1899-903.
12. Cohen RJ, Glezerson G, Haffejee Z: Neuroendocrine cells—a new prognostic parameter in prostate cancer. Br J Urol 1991, 68: 258-262.
13. Culig Z, Comuzzi B, Steiner H, Bartsch G, Hobisch A: Expression and function of androgen receptor coactivators in prostate cancer. J Steroid Biochem Mol Biol 2004 Nov;92(4):265-71.
14. 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.
15. Epstein JA, Jang XI: Prostate biopsy interpretation. Biopsy Interpretation series, third edition, Lippincott Williams&Wilkins, Wolters Kluwer Company, 2002.
16. Feldman BJ, Feldman D: The development of androgen-independent prostate cancer. Nat Rev Cancer 2001, 1:34–45.
17. Gleason DF: Histologic grading of prostate cancer: a perspective. Hum Path 1992, 3:273-279.
18. Gleason DF: Classification of prostatic carcinomas. Cancer Chemother Rep 1966, 50: 125-128.
19. Greene DR, Wheeler TM, Egawa S, Dunn JK, Scardino PT: A comparison of the morphological features of cancer arising in the transition zone and in the peripheral zone of the prostate. J Urol 1991, 146: 1069-1076.
20. Grossfeld GD, Latini DM, Lubeck DP, Mehta SS, Carroll PR: Predicting recurrence after radical prostatectomy for patients with high risk prostate cancer. J Urol 2003 Jan;169(1):157-63.
21. Hammad A, Farhat A, Nuzhat F, Mohammad I and Shahid P: Correlation of three immunohistochemically detected markers of neuroendocrine differentiation with clinical predictors of disease progression in prostate cancer. BMC Urol. 2008; 8: 21.
22. Hansson J, Abrahamsson PA: Neuroendocrine pathogenesis in adenocarcinoma of the prostate. Ann Oncol 2001, 12 Suppl 2: S145-S152.
23. Haukaas SA, Halvorsen OJ, Daehlin L, Hostmark J, Akslen LA: Is preoperative serum prostate-specific antigen level significantly related to clinical recurrence after radical retropubic prostatectomy for localized prostate cancer? BJU Int 2006 Jan;97(1):51-5.
24. Heinlein CA, Chang C: Androgen receptor in prostate cancer. Endocr Rev 2004 Apr; 25(2):276-308.
25. Hirano D, Okada Y, Minei S, Takimoto Y, Nemoto N: Neuroendocrine differentiation in hormone refractory prostate cancer following androgen deprivation therapy. Eur Urol 2004, 45(5): 586-92.
26. Horiguchi A, Nakashima J, Horiguchi Y, Nakagawa K, Oya M, Ohigashi T, Marumo K, Murai M: Prediction of extraprostatic cancer by prostate specific antigen density, endorectal MRI, and biopsy Gleason score in clinically localized prostate cancer. Prostate 2003 Jun 15;56(1):23-9.
27. Humphrey PA: Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate, Mod Pathol 2004; 17(3):292-306.
28. Isshiki S, Akakura K, Komiya A, Suzuki H, Kamiya N, Ito H: Chromogranin a concentration as a serum marker to predict prognosis after endocrine therapy for prostate cancer. J Urol 2002, 167: 512-515.
29. Juan Rosai MD: Ackerman's Surgical Pathology, eight edition, Mosby St. Louis Baltimore, Boston, Philadelphia, 1996,1221-1256.
30. 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.
31. Komiya A, Suzuki H, Imamoto T, Kamiya N, Nihei N, Naya Y, Ichikawa T, Fuse H: Neuroendocrine differentiation in the progression of prostate cancer. International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association 2009;16(1):37-44.
32. Krijnen JL, Bogdanowicz JF, Seldenrijk CA, Mulder PG, van der Kwast TH: The prognostic value of neuroendocrine differentiation in adenocarcinoma of the prostate in relation to progression of disease after endocrine therapy. J Urol 1997, 158: 171-174.
33. 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.
34. Leong A, Cooper K, Leong FJ: Manual of Diagnostic Antibodies for Immunohistology, 1999, Greenwich Medical Media Ltd., Oxford University, London, England.
35. Lilleby W, Paus E, Skovlund E, Fossa SD: Prognostic value of neuroendocrine serum markers and PSA in irradiated patients with pN0 localized prostate cancer. Prostate 2001, 46: 126-133.

36. 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.
37. Mijović M.: Fokalna neuroendokrina diferencijacija adenokarcinoma prostate u korelaciji sa histološkim gradusom, kliničkim stadijumom i preoperativnim vrednostima serumskog prostata specifičnog antigena, doktorska disertacija, 2010, Priština, Kosovska MItrovica.
38. Murphy GP, Busch C, Abrahamsson PA, Epstein JI, McNeal JE, Miller GJ, Mostofi FK, Nagle RB, Nordling S, Parkinson C: Histopathology of localized prostate cancer. Consensus Conference on Diagnosis and Prognostic Parameters in Localized Prostate Cancer. Stockholm, Sweden, May 12-13, 1993. Scand J Urol Nephrol Suppl 1994, 162: 7-42.
39. Nikolić J, Mićić S: Tumori urogenitalnih organa, Radunić, Beograd, 2005, 3-140.
40. O Dowd GJ, Veltri RW, Craig Miller M, Strum SB: The Gleason score: a significant biologic manifestation of prostate cancer agressiveness on biopsy. PCRInsights 2001; 4:
41. Ou YC, Chen JT, Yang CR, Cheng CL, Ho HC, Kao YL, Ko JL, Hsieh YS: Preoperative prediction of extracapsular tumor extension at radical retropubic prostatectomy in Taiwanese patients with T1c prostate cancer. Jpn J Clin Oncol 2002 May; 32(5):172-6.
42. Parkin DM.: Global cancer statistics in the year 2000. Lancet Oncol 2001, 2: 533-543.
43. 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.
44. Rubin MA, Bismar TA, Curtis S, Montie JE: Prostate needle biopsy reporting, Am J Surg Pathol 2004; 28(7):946-952.
45. 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.
46. San Francisco IF, Regan MM, Olumi AF, DeWolf WC: Percent of cores positive for cancer is a better preoperative predictor of cancer recurrence after radical prostatectomy than prostate specific antigen. J Urol 2004 Apr; 171(4):1492-9.
47. Sebo TJ, Bock BJ, Cheville JC, Lohse C, Wollan P, Zincke H: The percent of cores positive for cancer in prostate needle biopsy specimens is strongly predictive of tumor stage and volume at radical prostatectomy. J Urol 2000 Jan; 163(1):174-8.
48. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC.: Family history and the risk of prostate cancer. Prostate 1990, 17: 337-347.
49. Suzuki H, Ueda T, Ichikawa T and Ito H: Androgen receptor involvement in the progression of prostate cancer. Endocrine-Related Cancer 2003, 10 (2) 209 -216.
50. Taplin ME, Balk SP: Androgen receptor: a key molecule in the progression of prostate cancer to hormone independence. J Cell Biochem. 2004 Feb 15;91(3):483-90.
51. 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.
52. Wright ME, Tsai MJ and Aebersold R: Androgen Receptor Represses the Neuroendocrine Transdifferentiation Process in Prostate Cancer Cells. Molecular Endocrinology 2003, 17 (9): 1726-1737.
53. Yin Sun, Junyang Niu, Jiaoti Huang: Neuroendocrine differentiation in prostate cancer. Am J Translational Res 2009, 1(2):148-162.
54. 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.

ENGLISH

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF GLEASON SCORE 7 (3 +4) AND GLEASON SCORE 7 (4 +3) IN PROSTATIC ADENOCARCINOMA IN RELATION TO CLINICAL STAGE, ANDROGEN TISSUE STATUS AND DEGREE OF NEUROENDOCRINE DIFFERENTIATION

Mijović M.[1], Vukićević D.[1], Đerković B.[1], Nedeljković V.[1], Vitković L.[2]
[1] Institute of pathology, Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica
[2] Institute of histology, Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica

SUMMARY
Prognosis and choice of treatment of adenocarcinoma of the prostate (ADCP) directly depend on the numerous of predictive factors, among which the most important are summary histological tumor grade (Gleason score, which is the sum of the first and second dominant histological grade) and clinical stage. According to recent research these factors include androgen tissue status and degree of neuroendocrine differentiation. The importance of the first and second dominant histological grade becomes particularly important in ADCP Gleason score 7. Tumors with worse prognosis considered to be ADCP of higher Gleason score, the advanced clinical stage, androgen independent tumors and tumors that show a higher degree of neuroendocrine differentiation. The aim of the study

was to determine the predictive significance of ADCP Gleason score 7 (3 +4) and ADCP Gleason score 7 (4 +3) in relation to clinical stage, androgen tissue status 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). All tumors are most often diagnosed with stage D2, when there are already distant metastases. ADCP of Gleason score 7 (4 +3) were diagnosed more often at this stage, among them there are more androgen independent tumors and they show a greater degree of focal neuroendocrine differentiation. All the results are in accordance with data from the literature suggesting that ADCP of Gleason score 7 (4 +3) have a worse prognosis than ADCP of Gleason score 7 (3 +4).
Keywords: prostate adenocarcinoma, Gleason score, clinical stage, focal neuroendocrine differentiation, androgen status.