

# Incidenca karcinoma prostate na ponovljenim biopsijama kod pacijenata sa prethodno dijagnostikovanom visoko stepenom prostatičnom intraepitelnom neoplazijom i atipičnom sitno acinarnom proliferacijom na inicijalnoj biopsiji

## The incidence of prostate carcinoma on repeated biopsy detected after an initial diagnosis of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation

Stevan Matić<sup>1</sup>, Ibrahim Preljević<sup>2</sup>, Dušica Petrović<sup>1</sup>

1. Fakultet medicinskih nauka, Univerziteta u Kragujevcu, Kragujevac  
2. Služba za Patologiju i sudsku medicinu, Zdravstveni centar, Novi Pazar

PRIMLJEN 22.03.2013.

PRIHVAĆEN 29.08.2013.

### SAŽETAK

**Cilj.** Cilj istraživanja je bio da se uradi uporedna analiza VSPIN i ASAP nađenih na inicijalnoj biopsiji i AP dijagnostikovanog na ponovnoj biopsiji u odnosu na broj uzetih isečaka i broj zahvaćenih isečaka.

**Metode.** Analizirano je 536 pacijenata sa urađenom iglenom biopsijom prostate. Primenjene su patohistološke metode istraživanja. Pacijenti odnosno iglene biopsije prostate svrstane su na osnovu broja uzetih uzoraka u tri grupe: I grupa 2-7 uzoraka (275 pacijenata), II grupa 8 – 10 uzoraka (131) i III grupa 11-12 uzoraka (130) biopsije prostate. Takođe, prema broju iglenih uzoraka prostate zahvaćenih sa VSPIN i/ili ASAP svrstane su u dve grupe: monofokalno (zahvaćen jedan igleni uzorak prostate) i multifokalno (zahvaćeno 2-4 iglenih uzoraka prostate) zahvatanje.

**Rezultati.** VSPIN i/ili ASAP su nađen u I grupi ukupno u 80 od 275 pacijenata (29,1%), u II u 50/131 pacijenata (38,2%) i u III grupi u 58/130 (44,6%). Od 201 pacijenata sa VSPIN i/ili ASAP rebiopsija je urađena u 55 (45 VSPIN, 7 ASAP i 3 VSPIN/ASAP). Od 55 pacijenata sa dijagnostikovanom VSPIN i ASAP na prvoj biopsiji, AP je u rebiopsiji nađen u 26 (47,3 %). AP je nađen u rebiopsiji u 18/45 (40,0%), sa VSPIN na inicijalnoj biopsiji, u 5/7 (71,4%) sa ASAP i u sva 3 (100%) sa istovremenim VSPIN/ASAP. Od 22 pacijenata monofokalnog zahvatanja VSPIN i/ili ASAP u 8 (36,4%) je u rebiopsiji bio nađen AP, a u 33 multifokalnog zahvatanja u rebiopsiji je u 18 (54,5%) nađen AP.

**Zaključak.** Postoji statističko značajno veći rizik od nalaze AP na rebiopsiji, kod VSPIN i ASAP dijagnostikovanih na inicijalnoj biopsiji. Postoji statistički značajna korelacija u detekciji VSPIN, ASAP i AP u odnosu na broj uzetih isečaka, kao i statistički značajno veća učestalost kod multifokalnog zahvatanja u rebiopsiji.

**Cljučne reči:** neoplazije prostate; prostatična intraepitelijalna neoplazija; biopsija

Stevan Matic<sup>1</sup>, Ibrahim Preljevic<sup>2</sup>, Dušica Petrovic<sup>1</sup>

1. Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia  
2. Department of Pathology, Health Center, Novi Pazar, Serbia

RECEIVED 22.03.2013.

ACCEPTED 29.08.2013.

### ABSTRACT

**Objective.** The aim of our study was to determine the influence of the extent and involved needle biopsy sampling with HGPIN/ ASAP at initial biopsy, on the detection rate on the repeated biopsy.

**Methods.** Our case series consists of 536 patients with initial needle biopsy of prostate. The patients were divided at three groups, according to the number of biopsy specimens: I group 2-7 biopsy specimens (275 patients), II group 8 – 10 (131.) and III group 11-12 (130) biopsy specimens. We reviewed the repeat biopsy records of 55 patients in whom HGPIN and/or ASAP had been detected on initial needle biopsy of the prostate (45 cases with HGPIN, 7 cases with ASAP and 3 cases with HGPIN/ASAP) According to the number of biopsy specimens involved with HGPIN/ASAP the patients were divided at two groups: monofocal (involved one biopsy core) and multifocal (involved 2-4 biopsy cores).

**Results.** HGPIN/ASAP were found in I group in 80/275 patients (29,1%), in II in 50/131 patients (38,2%) and at III group in 58/130 (44,6%). Among 55 cases with HGPIN and/or ASAP on initial biopsy, PA was detected in 26 cases (47,3%). PA was detected in 18 cases (40,0%) out of 45 cases with initial diagnosis HGPIN, in 5 cases out of 7 cases (71,4%) with ASAP and in all 3 cases (100%) with HGPIN/ASAP. Among 22 cases with monofocal HGPIN/ASAP, on rebiopsy PA was found in 8 cases (36,4%). Among 33 cases with multifocal HGPIN/ASAP, on repeated biopsy PA was found in 18 cases (54,5%). Among 45 cases HGPIN and/or ASAP were significant determinant of the subsequent occurrence of PA. The cancer detection rate was higher in patients with ASAP and ASAP associated with HGPIN

**Conclusion.** There is a statistically significant increased risk of AP findings at repeated biopsy, in HGPIN and ASAP diagnosed at initial biopsy. There was a statistically significant correlation between the detection of HGPIN, ASAP and AP compared to the number of slices taken, as well as significantly higher incidence in multifocal sampling in repeated biopsy.

**Key words:** prostatic neoplasms; prostatic intraepithelial neoplasia; biopsy.

### KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Stevan Matić, Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu, Svetozara Markovića 69, 34000 Kragujevac, E-mail: stevan-008@hotmail.com

Stevan Matic, Faculty of Medical Sciences University of Kragujevac, Svetozara Markovića 69, 34000 Kragujevac, Serbia, E-mail: stevan-008@hotmail.com

## UVOD

Adenokarcinom prostate (AP) prema svim svetskim statistikama nalazi se među najznačajnijim malignim tumorima kod muškaraca i njegova incidenca je u porastu, a učestalost mu raste sa starenjem.<sup>1,2,3</sup> Kod muškaraca, prema podacima iz literature, AP je prvi po incidenciji, a drugi kao uzrok smrti iza karcinoma pluća i stopa mortaliteta od AP je neprestano u porastu.<sup>1</sup>

U dijagnostici i tretmanu pacijenata sa AP, zadnjih godina veliki značaj se posvećuje premalignim lezijama prostate, zbog njihovog visoko prediktivnog značaja, za nastanak AP, udruženosti sa AP, kao i velikih histopatoloških diferencijalno dijagnostičkih problema u distinkciji sa AP.<sup>4,5,6</sup>

Dve najznačajnije moguće premaligne lezije prostate su prostatična intraepitelna neoplazija (PIN) i atipična sitno acinarna proliferacija (ASAP) koja se označava i kao „atipične žlezde suspektne na karcinom“.<sup>6,7</sup>

PIN se definiše kao „premaligna proliferacija atipičnih duktalnih i acinarnih ćelija“. PIN se kvantifikuje u dva stepena: Nisko stepeni PIN (NSPIN) i Visoko stepeni PIN (VSPIN). Na osnovu epidemioloških, histopatoloških, molekularnih i eksperimentalnih studija, pokazano je da je VSPIN, najsignifikantniji faktor rizika za AP i reprezentuje premalignu fazu AP.<sup>1,3,4</sup> VSPIN se po podacima u literaturi dijagnostikuje u 5% do 7% biopsija prostate. Rizik od subsekventnog karcinoma varira od 25% do 79%.<sup>3,8</sup>

Mali fokusi atipičnih žlezda sa nekim histološkim karakteristikama AP označavaju se kao atipična sitno acinarna proliferacija (ASAP). Termin ASAP je bio uveden od Iczkowski et al in 1997<sup>7</sup> i definiše se kao „fokus malih acinarnih struktura formiranih od atipičnih epitelnih ćelija“. Prema podacima u literaturi ASAP se nalazi u 1,5% do 9% biopsijskih uzoraka prostate. Dijagnoza „atipične žlezde suspektne na karcinom“ u iglenim biopsijama prostate su udružene sa 40% do 50% rizika od nalaza AP na subsekventnim biopsijama. Podaci u literaturi ukazuju da detekcija AP na ponovnim biopsijama varira od 21% do 51%, kod pacijenata sa ASAP.<sup>3,4,7,9</sup>

Retko su VSPIN i ASAP topografski susedi i nalaz istovremeno obe lezije jedne uz drugu, u biopsijskom uzorku prostate se definiše kao fokalni VSPIN/ASAP. Referisana učestalost ove kombinovane lezije je 1% do 4,4%.<sup>5,6</sup> Prosečan referisani rizik u studijama od nalaza AP na ponovnim biopsijama je 53% sa rasponom od 50% do 75%.<sup>5,6,7</sup> Ovi podaci su signifikantno veći nego referisani rizik od maligniteta na biopsijama koje prate VSPIN ili ASAP kada su sami. Ovaj povećan rizik sa VSPIN/ASAP smatra se da određenim delom nesumnjivo reflektuje nemogućnost histološke distinkcije fokusa koji ustvari predstavlja AP udružen sa VSPIN.

Prema nekim podacima iz literature pokazana je korel-

acija između broja uzetih isečaka prostate koji su zahvaćeni VSPIN i ASAP na incijalnoj biopsiji sa dijagnostikovanim AP na ponovljenim biopsijama.<sup>8,11</sup>

Povišen nivo serumskog PSA ili suspektna prostata na rektalnom pregledu zahtevaju biopsiju prostate. Odsustvo dostupnosti imunohistohemijskih bojenja, koje mogu diferencirati benigne od malignih acinusa, i slab dijagnostički značaj odsustva bazalnih ćelija u nekim slučajevima komplikuje dijagnozu AP.<sup>12,13,14</sup> Takođe, ASAP je stanje u kome patolog ima nedovoljno podataka da napravi dijagnozu, i raste sumnja na karcinom. Mnoge studije su pokušale da identifikuju kliničke, histološke ili molekularne karakteristike ASAP koje koreliraju sa rizikom od AP u ponovnim pratećim biopsijama, ali do sada nema pokazanih prediktivnih parametara.

Dijagnoza VSPIN/ASAP treba biti praćena sa notom signifikantno povećanog rizika od nalaza maligniteta na rebiopsiji. Stoga dijagnoza VSPIN i ASAP, bez karcinoma, treba da usmeri urologa na kliničko praćenje pacijenta i ponovnu biopsiju.<sup>3,6,8</sup>

Poznavanje visine učestalosti AP na ponovnoj biopsiji, predstavlja pomoć urologu u primarnom tretmanu i u odluci za određivanje strategije tretmana pacijenata za sumnjive slučajeve. Iz ovog razloga mi smo istraživali rezultate ponovnih biopsija pacijenata sa ASAP i VSPIN.

Cilj je bio da se evaluiira incidenca VSPIN i ASAP u incijalnoj biopsijskoj šemi i da se determiniše nalaz AP u ponovnoj biopsiji.

Cilj rada je bio da analiziramo učestalost VSPIN, ASAP i AP u iglenim biopsijama prostate, kao i stepen njihove detekcije u korelaciji sa brojem uzetih iglenih uzoraka tkiva prostate.

Takođe, cilj nam je bio da utvrdimo da li postoji povezanost između broja iglenih isečaka tkiva prostate zahvaćenih VSPIN i ASAP na incijalnoj biopsiji sa dijagnostikovanim AP na ponovnoj biopsiji i da li je ovo od prediktivnog značaja.

## MATERIJAL I METODE

Istraživački materijal čini 536 pacijenata sa urađenom iglenom biopsijom prostate u petogodišnjem vremenskom periodu. Istarazivački rad je obavljen u Centru za patološko anatomsku dijagnostiku KC-a u Kragujevcu (254 sl), Službi za patologiju i sudsku medicinu u Novom Pazaru (156 sl.) i specijalističkoj ambulanti „Dr Vezmar“ (126 sl). Indikacija za biopsiju bio je abnormalni digitalni rektalni nalaz, suspektan transrektalni ultrazvučni nalaz i/ili nivo serumskog PSA > 4.0 ng/mL.

Dobijeni isečci su fiksirani u 4% puferovanom formal-

inu, kalupljeni u parafinske blokove i sečeni na mikrotomu u preparate debljine 4-6 mikrometra. Primenjena je standardna metoda bojenja hematoksilin-eozin, kao i histohe-mijske metode bojenja Alcian blue, Masson.

Retrospektivno smo analizirali medicinske protokole 536 pacijenata, koji su imali urađenu iglenu biopsiju prostate zbog sumnje na dijagnozu AP. Biopsijske rezultate smo klasifikovali u četiri kategorije: AP, benigna prostata (prostatitis, prostatični infarkt, flordna hiperplazija bazalnih ćelija, svetloćelijska kribriiformna hiperplazija i dr.) ili benigna hiperplazija prostate (BHP), ASAP, i VSPIN.

Od 201 pacijenata sa dijagnostikovanom VSPIN i ASAP na prvoj biopsiji, u 55 slučajeva je urađena ponovna biopsija. Ovih 55 pacijenata sa VSPIN/ASAP, čiji biopsijski uzorci nisu otkrili AP na inicijalnoj biopsiji, imalo je prateću biopsiju unutar 6 meseci do 4 godine od dijagnoze. Prosečan interval između prve biopsije sa dijagnozom VSPIN ili ASAP do rebiopsije bio je 14.6 meseci.

Iglene biopsije tkiva prostate kako je naznačavano u pro-pratnicama za patohistološki pregled uzimane su iz levog i desnog lobusa prostate, i njihov broj po pacijentu se kretao od 2 do 12 isečaka. Pacijenti odnosno iglene biopsije prostate svrstane su na osnovu broja uzetih uzoraka u tri grupe: I grupa 2-7 uzoraka (75 sl), II grupa 8 – 10 uzoraka (131 sl) i III grupa 11-12 uzoraka (130 sl.) biopsije prostate .

Takođe, registrovan je i analiziran broj iglenih uzoraka prostate zahvaćenih sa VSPIN i/ili ASAP. Prema ovom kriterijumu biopsije su svrstane u dve grupe: monofokalno (zahvaćen jedan igleni uzorak prostate) i multifokalno (zahvaćeno 2-4 iglenih uzoraka prostate) zahvatanje.

Svi dobijeni rezultati obrađeni su statistički Pearson-ovim H<sup>2</sup> testom. Signifikantno značajan nivo je smatran p<0.05.

## REZULTATI

U petogodišnjem vremenskom periodu analizirano je 536 pacijenata sa urađenom iglenom biopsijom prostate, i to: u Centru za patološko anatomsku dijagnostiku KC-a u Kragujevcu analizirano je 254 sl. , u Službi za patologiju i sudsku medicinu u Novom Pazaru 156 sl. i u specijalističkoj ambulanti „Dr Vezmar“ 126 sl. Svi pacijenti su imali suspektn jedan, dva ili tri od sledećih kliničkih nalaza u smislu sumnje na maligno oboljenje: pozitivan digitalni rektalni pregled (DRE), elevaciju PSA ili suspektan transrektalni ultrazvučni nalaz.

Od 536 pacijenata sa urađenim iglenim biopsijama prostate, najveći procenat je bio u osmoj (254 sl. ili 47,4%) i sedmoj deceniji života (196 sl. ili 36,6%). U 72 sl. (13,4%) radilo se o šestoj deceniji i u 14 sl. (2,6%) o devetoj deceniji života.

U Tabeli 1, pokazane su patohistološke lezije koje su nađene kod 536 histopatološki analiziranih iglenih biopsija prostate. U 158 sl. (29,5%) nađen je AP, sa prosečnom starošću 69,5 godine. Ukupno premaligne lezije prostate nađene su u 188 sl. (35,1%), od čega je VSPIN nađen u 163 sl. (30.4%), sa prosečnom starošću pacijenata 68,3 godine, ASAP u 16 sl. (3.0%) sa prosečnom starošću pacijenata 65,2 godine i istovremeno ASAP/VSPIN u 9 sl. (1,7%). Benigna prostata/BHP je nađena u 190 sl. (35,4%) sa prosečnom starošću pacijenata 64,3 godine

**Tabela 1.** Nađene patohistološke lezije u iglenim biopsijama prostate kod 536 analiziranih pacijenata i prosečan starosni uzrast.

Nađene patohistološke lezije	Broj sl.	%	Starosni uzrast
Adenokarcinoma prostate	158	29.5	69.5(7.8)
Visoko stepeni PIN	163	30.4	68.3(7.2)
Atipična sitno acinarna proliferacija	16	3.0	65.2(6.4)
ASAP + VSPIN	9	1.7	67.9(6.7)
Benigna prostata/BHP	190	35.4	64.3 (6.8)

U našem materijalu u relativno malom procentu slučajeva je kod pacijenata sa dijagnostikovanom VSPIN i ASAP urađena prateća ponovna biopsija prostate. Od 201 sl. sa VSPIN i/ili ASAP ponovna biopsija je urađena u 55 sl. Naime, od 163 pacijenata sa dijagnostikovanom VSPIN na prvoj biopsiji, u samo 45 slučajeva je urađena ponovna prateća biopsija, pri tome je u 43 sl. urađena jedna, a u 2 sl. dve ponovne biopsije sa prosečnim vremenskim razmakom od 6 meseci do 4 godine, prosečan vremenski interval je bio 14.6 meseci . Od 16 sl. sa ASAP rebiopsija je urađena u 7 sl. i od 9 sl. sa VSPIN/ASAP rebiopsija je urađena u 3 sl.

U odnosu na broj uzetih isečaka (Tabela 2) prekancerozne lezije (VSPIN i/ili ASAP su nađene u prvoj grupi (2-7 uzoraka tkiva) od ukupno 275 sl. u 80 sl. (29,1%), od 131 sl. sa 8-10 uzoraka tkiva (druga grupa)) nađene su u 50 sl. (38,2%) i od 130 sl. sa 11-12 uzoraka tkiva (treća grupa) nađene su u 58 sl. (44,6%).

**Tabela 2.** Uporedna analiza broja i procenta dijagnostikovanog Ad-enokarcinoma Prostate, Visoko stepenog PIN i ASAP u odnosu na broj uzoraka tkiva prostate dobijenih iglenom biopsijom.

Broj iglenih isečaka prostate	Br.sl 536	%	ASAP + VSPIN- 9		ASAP -16		VSPIN-163		AP - 158	
			Br. sl.	%	Br. sl.	%	Br. sl.	%	Br. sl.	%
2 – 7 uzoraka	275	51.3	2	0.7	3	1.1	75	27.3	73	26.5
8 – 10 uzoraka	131	24.4	3	2.3	5	3.8	42	32.1	40	30.5
11-12 uzoraka	130	24.3	4	3.1	8	6.2	46	35.4	45	34.6

Postoji statistički značajno veća detekcija VSPIN i/ili ASAP i AP u odnosu na broj uzetih isečaka (p<0,05). Naime,

statistički je značajno veća detekcija u drugoj i trećoj grupi u odnosu na prvu grupu. Takođe, iako je u trećoj grupi stepen detekcije prekanceroznih lezija i AP, veći nema statistički značajne razlike između ovih grupa ( $p > 0,05$ ).

Od 55 sl. sa dijagnostikovanom VSPIN i ASAP na prvoj biopsiji, AP je na ponovnoj biopsiji (Tabela 3) nađen u 26 sl. (47,3 %). Od 45 sl. sa dijagnostikovanom VSPIN na inicijalnoj biopsiji u rebiopsiji je nađen AP u 18 sl. (40,0%). Od 7 sl. sa ASAP u rebiopsiji je nađen AP u 5 sl. (71,4%) i od 3 sl. sa istovremenim VSPIN/ASAP u svim slučajevima (100,0%) je u rebiopsiji nađen AP. U grupi sa izolovanim ASAP i grupi udruženog ASAP/VSPIN, indikativno je veći procenat detekcije AP u rebiopsiji, ali je broj slučajeva nedovoljan da bi se u našem materijalu pokazala statistička značajnost ove činjenice.

**Tabela 3.** Broj i procenat dijagnostikovanog Adenokarcinoma prostate u ponovnim biopsijama prostate kod 45 slučajeva Visoko stepenog PIN, 7 slučajeva ASAP i 3 slučaja VSPIN/ASAP dijagnostikovanih na inicijalnoj biopsiji u odnosu na broj uzoraka zahvaćenih VSPIN/ASAP u iglenim biopsijama prostate

Broj iglenih biopsija zahvaćen VSPIN ili ASAP		Br. sl.	Prva rebiopsija sa AP		Druga rebiopsija sa AP	
			Br. sl.	%	Br. sl.	%
Monofokalni (zahvaćen jedan isečak)	VSPIN	17	5	29.41	0	0.0
	ASAP	5	3	60.0	0	0.0
Multifokalni (zahvaćena 2-4 isečka)	VSPIN	28	11	39.3	2	7.14
	ASAP	2	2	100.0	0	0.0
	VSPIN/ASAP	3	3	100.0	0	0.0

Što se tiče broja zahvaćenih isečaka sa VSPIN i/ili ASAP (Tabela 3), od 22 sl. u kojima je VSPIN ili ASAP zahvatao samo jedan uzorak tkiva (monofokalno zahvaćenje) u 8 sl (36,4%) je u rebiopsiji bio nađen AP. Od 33 sl. gde je VSPIN i/ili ASAP zahvatao više od 2 isečka tkiva (2-4 isečka, multifokalno zahvaćenje) u rebiopsiji je u 18 sl. (54,5%) nađen AP. Postoji statistički značajno veća učestalost AP u rebiopsiji kod multifokalnog zahvaćenja ( $p < 0,05$ ).

## DISKUSIJA

Incidenca AP raste sa starošću pacijenta i drugi je posle karcinoma pluća u pogledu incidence i mortaliteta kod muškaraca.<sup>1</sup> Značajan napredak je napravljen u dijagnozi i tretmanu AP uvođenjem PSA i prostatične biopsije. Međutim, histološka dijagnoza AP u biopsiji ostaje i dalje izazov za patologe. Odsustvo dostupnosti imunohistohemijskih bojenja, koje bi mogle uvek diferencirati benigne od malignih acinusa, i slab dijagnostički značaj odsustva bazalnih ćelija u nekim slučajevima komplikuje dijagnozu AP.<sup>12,13,14</sup>

TRUS-vođena biopsija prostate, koja je dostupna i lako izvodljiva metoda, je prihvaćena kao zlatni standard u dijagnozi AP.<sup>3,6</sup> Cilj biopsije je da determiniše fokuse AP dobijanjem dovoljne količine uzoraka sa prave lokacije bez porasta morbiditeta. Kod biopsija prostate urađenih na sumnju za karcinom, pozitivni rezultat potvrđuje dijagnozu, međutim, sumnja na karcinom ostaje i sa negativnim rezultatom. Čak šta više sumnja na karcinom postaje prominentnija ako je rezultat biopsije otkrio ASAP ili VSPIN.

VSPIN je tradicionalno povezan sa AP i smatra se prekursorom adenokarcinoma.<sup>2,8</sup> VSPIN je prekancerozna lezija AP. Kao i kod AP, prevalenca VSPIN, takođe raste sa starošću pacijenta. Značajno je naznačiti da detekcija AP na ponovnim biopsijama kod pacijenata sa VSPIN, detektovana na prvoj biopsiji nije propuštena dijagnoza na inicijalnoj biopsiji, jer faktički može reflektovati razvoj novog AP nastalog iz VSPIN. 11 Prema podacima iz literature rizik od subsekventnog karcinoma varira od 25% do 79% .<sup>3,8,15</sup>

Poznato je da biopsija iglom uvek ne obezbeđuje jasan nalaz za dijagnozu AP. Iako u iglenoj biopsiji prostate strukturalne i citološke karakteristike malog broja žlezda u malim fokusima mogu imati atipičan izgled, taj nalaz može biti nedovoljan za dijagnozu AP. Termin ASAP, fokalna glandularna atipija, atipična biopsija sumljiva na malignitet i granična lezija se koriste za takva stanja.<sup>7,13,16</sup> Zaista, ASAP je stanje u kome patolog ima nedovoljno podataka da napravi dijagnozu, i zato raste sumnja na karcinom. Zbog toga u takvim slučajevima treba biti urađena ponovna biopsija prostate. Prema podacima u literaturi visina detekcije AP na ponovnoj biopsiji se kreće od 21% do 51%, i preporučuju se subsekventne biopsije u lokacijama gde je ASAP bio nađen.<sup>3,4,7,9</sup>

U našem materijalu je od 55 sl rebiopsije sa inicijalnom dijagnozom VSPIN ili ASAP, AP je nađen u 26 sl. (47,3 %), što je saglasno podacima u literaturi. Ovi rezultati su komparabilni sa podacima iz literature.<sup>5,8,9,16</sup> To znači da prisustvo VSPIN i/ili ASAP na inicijalnoj biopsiji podrazumeva visok rizik od karcinoma na rebiopsiji.

Dijagnoza ASAP označava fokus atipičnih žlezda sumnjivih na karcinom, ali sa nedovoljnom citološkom i arhitektonskom atipijom za definitivni dijagnozu karcinoma. Obe lezije ASAP i VSPIN dijagnostikovane na biopsiji, smatraju se kao visoko rizične na pozitivnu ponovnu biopsiju. Iz ovih razloga sistematska rebiopsija se preporučuje 3-6 meseci posle prve biopsije.<sup>14,16</sup> Ova preporuka se odnosi na muškarce koji su imali standardnu sekstant biopsiju. Pokazano je u literaturi da porast broja biopsija omogućava poboljšanje detekcije karcinoma prostate u poređenju sa originalnim sekstant protokolom.<sup>17,18</sup> Povećanje broja iglenih uzorkovanih isečaka prostate detektuje mnoge udružene karcinome na inicijalnoj biopsiji. Prema nekim podacima iz literature po-

kazana je korelacija između broja uzetih isečaka prostate koji su zahvaćeni VSPIN i ASAP na inicijalnoj biopsiji sa dijagnostikovanim AP na ponovljenim biopsijama.<sup>9,12,19</sup>

Naši rezultati su komparabilni sa podacima iz literature. Naime, u odnosu na broj uzetih isečaka VSPIN i/ili ASAP su nađene u prvoj grupi u 29,1% sl, u drugoj grupi u 38,2% i trećoj grupi u 44,6%. Postoji statistički značajno veća detekcija VSPIN i/ili ASAP i AP u odnosu na broj uzetih isečaka ( $p < 0,05$ ). Statistički je značajno veća detekcija u drugoj i trećoj grupi u odnosu na prvu grupu. Takođe, iako je u trećoj grupi stepen detekcije VSPIN i/ili ASAP i AP veći u odnosu na drugu grupu, nema statistički značajne razlike između ovih grupa ( $p > 0,05$ ).

Ovi rezultati su komparabilni sa podacima iz literature.<sup>19,20,21,22</sup> To znači da prisustvo ASAP na inicijalnoj biopsiji podrazumeva visok rizik od karcinoma na rebiopsiji.

Podaci u literaturi pokazali su da je dovoljno stratifikovati VSPIN kao unifokalni (zahvaćen jedan isečak tkiva) i multifokalni (zahvaćeno više od 2 isečka). Pokazano je da je multifokalno zahvatanje prediktivni parametar za nalaz karcinom na rebiopsiji.<sup>8,11</sup>

I u našem materijalu što se tiče broja zahvaćenih isečaka sa VSPIN i/ili ASAP, od 22 sl. u kojima su VSPIN ili ASAP bili monofokalni, u 8 sl (36,4%) je u rebiopsiji bio nađen AP, a od 33 sl. gde se VSPIN i/ili ASAP bili multifokalni u rebiopsiji je u 18 sl. (54,5%) nađen AP, što je bila statistički značajno veća učestalost. Ovo potvrđuje činjenicu da je multifokalno zahvatanje može biti prediktivni parametar za AP u rebiopsiji.

Retko su VSPIN i ASAP topografski susedi i nalaz istovremeno obe lezije jedne uz drugu, u biopsijskom uzorku prostate se definiše kao fokalni VSPIN/ASAP. Prema podacima iz literature učestalost ove kombinovane lezije kreće se od 1% do 4,4%.<sup>5,6</sup> Po podacima iz literature prosečan referisani rizik od nalaza AP na ponovnim biopsijama je 53%, sa rasponom od 50% do 75%.<sup>4,5,7</sup> Ovi podaci su signifikantno veći nego objavljeni podaci rizika od maligniteta na biopsijama koje prate VSPIN ili ASAP kada su sami. Smatra se da ovako veći rizik kod postojanja istovremno VSPIN/ASAP, ustvari i reflektuje nemogućnost histološke distinkcije fokusa koji ustvari predstavlja AP udružen sa VSPIN.

Naši rezultati su saglasni podacima iz literature. Naime u samo 3 sl. sa istovremenim postojanjem VSPIN/ASAP, urađena je i rebiopsija, u kojoj je u svim slučajevima nađen AP (100%), ali je broj slučajeva mali da bi se odredila statistička značajnost.

U našem materijalu je u značnom procentu nađen AP u rebiopsiji kod slučajeva sa detektovanim VSPIN i/ili ASAP na inicijalnoj biopsiji, ukazujući da ove lezije nose visok

rizik od karcinoma na rebiopsiji.

Postoji statistička značajna veća detekcija VSPIN i/ili ASAP i AP u odnosu na broj uzetih isečaka. Pokazana je korelacija između broja uzetih isečaka prostate koji su zahvaćeni VSPIN i ASAP na inicijalnoj biopsiji sa dijagnostikovanim AP na ponovljenim biopsijama, što potvrđuje činjenicu da multifokalno zahvatanje može biti prediktivni parametar za AP u rebiopsiji.

## LITERATURA

1. Lowe FC, Gibert SM, Kahane H. Evidence of increased prostate cancer detection in men aged 50 to 59 a review of 324.684 biopsies performed between 1995 and 2001. *Urology* 2003; 62:1045-9.
2. Cheng L, Paterson RF, Beck SD, Parks J. Prostatic intraepithelial neoplasia an update. *Clin Prostate Cancer* 2004; 3: 26-30.
3. Borboroglu PG, Comer SW, Raiffenburt RH, Amling CL. Extensive repeat. transrectal ultrasound guided prostate biopsy in patients with previous benign sextant biopsies. *J Urol* 2000; 163: 158-162.
4. Leite KR, Srougi M, Dall Oglio MF, Sanudo A, Camara-Lopes LH. Histopathological findings in extended prostate biopsy with PSA < or = 4 ng/ml. *Int Braz J Urol* 2008; 34: 283-290.
5. Kronz JD, Shaikh AA, Epstein JI. High grade Prostatic intraepithelial neoplasia with adjacent small atypical glands (PINATYP) on prostate biopsy. *Hum Pathol* 2001; 32: 389.
6. Borboroglu PG, Sur RL, Roberts JL, et al. Repeat biopsy strategy in patients with atypical small acinar proliferation or high grade prostatic intraepithelial neoplasia on initial prostate needle biopsy. *J Urol* 2001; 166: 866.
7. Iszkowski KA, MacLennan GT, Bostwick DG. Atypical small acinar proliferation suspicious for malignancy in prostate needle biopsies: clinical significance in 33 cases. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 1489-1495.
8. Bishara T, Ramnani DM, Epstein JI. High grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy: Risk of cancer on repeat biopsy related to number of involved cores and morphologic pattern. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 629-633.
9. Iszkowski KA, Casella G, Seppala RS et al. Needle core length in sextant biopsy influences prostate cancer detection rate. *Urology* 2002; 59: 698-703.
10. Prange W, Erbersdobler A, Hammerer P, et al. Significance of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsy specimens 2001; 57:486-90.
11. Roscigno M, Scattoni V, Freschi M, Raber M, Colombo R, Bertini R, Montorosi F, Rigatti P. Monofocal and plurifocal high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on extended prostatic biopsies: factors predicting cancer detection on extended repeat biopsy. *Urology* 2004; 63: 1105-10.
12. Schlesinger C, Bostwick DG, Iszkowski KA. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation: predictive value for cancer in current practice. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 1201-7.
13. Moore CK, Karikhehalli S, Nazeer T, Fisher HA, Kaufman RJr, Mian BM. Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation in the contemporary era. *J Urology* 2005; 173: 70-72.
14. He H, Magi-Galluzzi C, Li J, Carver P, Falzarano S, Smith K, Rubin MA, Zhou M. The diagnostic utility of novel immunohistochemical marker ERG in the workup of prostate biopsies with "atypical glands suspicious for cancer". *Am J Surg Pathol* 2011; 35: 608-14.
15. Al-Hussain TO, Epstein JI. Initial high-grade prostatic intraepithelial neoplasia with carcinoma on subsequent prostate needle biopsy: findings at radical prostatectomy. *Am J Surg Pathol* 2011; 35: 1165-7.
16. Zhou M, Magi-Galluzzi C. Clinicopathological features of prostate cancers detected after an initial diagnosis of 'atypical glands suspicious for cancer'. *Pathology* 2010; 42: 334-8.
17. Schoenfeld L, Jones JS, Zippe CD, Reuther AM, Klein E, Zhou M, Magi-Galluzzi C. The incidence of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical glands suspicious for carcinoma on first-time saturation needle biopsy, and the subsequent risk of cancer. *BJU Int* 2007; 99: 770-4.
18. Orhan Koca, Selahattin Caliskan, Metin Ishak Ozturk, Mustafa Gunes and Ihsan Karaman. Significance of Atypical Small Acinar Proliferation and High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia in Prostate Biopsy. *Korean J Urol* 2011; 52: 736-740.
19. Abdel-Khalek M, El-Baz M, Ibrahim el-H. Predictors of prostate cancer on extended biopsy in patients with high grade prostatic intraepithelial neoplasia: a multivariate analysis. *BJU Int* 2004; 94: 528-33.
20. Naya Y, Ayala AG, Tamboli P, Babaian RJ. Can the number of cores with high grade prostate intraepithelial neoplasia predict cancer in men who undergo repeat biopsy? *Urology* 2004; 63: 503-8.
21. Scattoni V, Roscigno M, Raber M, Deho F, Maga T et al. Initial extended biopsy-are more prostate cancer detected with 18 cores than with 12 cores. *J Urol* 2008; 179: 1327-31.
22. Guichard G, Larre S, Gallina A, et al. Extended 21-sample needle biopsy protocol for diagnosis of prostate cancer in 1000 consecutive patients. *Eur Urol* 2007; 52: 430-5.