

Patohistološka dijagnostika raka prostate

doc. dr. sc. Božo Krušlin, mr. sc. Davor Tomas, prof. dr. sc. Mladen Belicza

Klinički zavod za patologiju "Ljudevit Jurak", Klinička bolnica "Sestre milosrdnice", Zagreb

Karcinom prostate najčešći je zloćudni tumor u muškaraca i ujedno predstavlja drugi uzrok smrti u muškom spolu zbog zloćudnih tumora. Obično se pojavljuje u starijih od 50 godina, a može se otkriti u asimptomatskoj fazi pomoću jednostavnih i lako dostupnih testova te potom pravovremeno liječiti, čime se značajno poboljšava prognoza odnosno postiže izlječenje bolesnika. U radu se navode patohistološka obilježja adenokarcinoma prostate i mogućnosti i postupci rane patohistološke dijagnostike, poglavito biopsije širokom iglom. Klinički stav da se svakom bolesniku s povišenom serumskom vrijednosti PSA bez obzira na digitorektalni pregled napravi biopsija značajno je povećao broj biopsija prostate. U diferencijalnoj dijagnostici potrebno je voditi računa o različitim netumorskim stanjima kako bi se izbjegle lažno pozitivne dijagnoze i nepotrebne prostatektomije

Karcinom prostate je vodeći uzrok karcinoma u muškaraca i drugi po učestalosti uzroka smrti zbog zloćudnog tumora u muškom spolu. Najčešći je visceralni zloćudni tumor muškaraca u SAD-u i odgovoran je za 10% smrti zbog raka u toj populaciji.¹ Učestalost uskladena po dobi raste u većini zemalja. Bolest ne nastaje u eunuha kastriranih prije puberteta i učestalost je niska u bolesnika s hiperestrinizmom zbog ciroze jetre, što pokazuje da hormonski faktori imaju važnu ulogu u razvoju karcinoma prostate. Procjenjuje se da 5-10% prostatičkih karcinoma ima gensku podlogu.² Nema jasne korelacije s prehranom, spolnim bolestima, spolnim navikama, pušenjem i profesionalnim izlaganjem.^{2,3} Nema uvjerljivih dokaza da pacijenti s nodularnom hiperplazijom imaju veći rizik nastanka karcinoma prostate, iako se obje promjene često pojavljuju zajedno.² Obično se pojavljuje u starijih od 50 godina, a može se otkriti u asimptomatskoj fazi pomoću jednostavnih i lako dostupnih testova te potom pravovremeno liječiti, čime se značajno poboljšava prognoza odnosno postiže izlječenje bolesnika.

U ovom tekstu navodimo mogućnosti i postupke rane patohistološke dijagnostike, poglavito biopsije širokom iglom nakon digitorektalnog i ultrazvučnog pregleda i određivanja PSA.

Patohistološka obilježja karcinoma prostate

Većina adenokarcinoma prostate (70 do 75%) nastaje u perifernoj zoni, na prijelaznu zonu otpada 15-20%, dok je svega oko 10% tumora smješteno u centralnoj, periuretralnoj zoni. Multifokalni tumori nađu se u oko 50% slučajeva, a apikalna regija je najčešće mjesto gdje se vidi drugi mali karcinom.^{2,3}

Makroskopski je vrlo teško prepoznati karcinom prostate, posebno ako se radi o malom tumoru. U materijalu dobivenom transuretralnom resekcijom uzorci koji sadrže karcinom mogu ponekad biti čvršći u usporedbi s onima nodularne hiperplazije. Takvi uzorci su obično žućkasto-narančasti, dok su oni s hiperplazijom pretežito sivkasto-smečkasti.^{2,3}

U materijalu dobivenom radikalnom prostatektomijom moguće je prepoznati proširene tumore koji su obično i većeg gradusa i stadija od onih koji nije moguće makroskopski identificirati. Na poprečnim prerezima kroz prostatu područja zahvaćena tumorom najčešće su vidljiva neposredno ispod kapsule, a mogu se prepoznati po tome što su kompaktnija i glatkija u usporedbi sa spužvastim ili cističnim područjima koja su karakteristična za tkivo bez tumora. Površina tumora ponekada može biti sitno zrnata, a boja kao i u

materijalu dobivenom transuretralnom resekcijom najčešće varira od žućkaste do narančaste. Granice tumora su makroskopski nejasne i obično se mikroskopski nađe više tumora nego što bi se to moglo pretpostaviti na temelju makroskopskog pregleda. Za razliku od većine drugih tumora, krvarenja i nekroze se izuzetno rijetko vide i makroskopski i mikroskopski.^{2,3}

Za određivanje stupnja diferenciranosti (gradusa) tumora upotrebljava se Gleason gradus odnosno zbroj. Prema toj shemi ukupni stupanj diferenciranosti ne određuje se prema najslabije diferenciranom području u tumoru (SLIKA 1). Gleason i sur. su 1974. pokazali da je prognoza karcinoma prostate kompatibilna sa zbrojem stupnja diferenciranosti dvaju najzastupljenijih komponenti tumora.⁴ U svakoj biopsiji potrebno je odrediti Gleason uzorak (eng. *Gleason pattern*) za najzastupljeniji (primarni) i sljedeći po zastupljenosti (sekundarni) histološki oblik. Zbrajanjem vrijednosti Gleason uzorka primarne i sekundarne komponente dobije se Gleason zbroj. U slučaju da tumor ima samo jedan Gleason uzorak, Gleason zbroj se dobiva dupliciranjem Gleason uzorka (Gleason uzorak množi se s dva).^{3,5} Postoji pet stupnjeva diferenciranosti adenokarcinoma prostate prema Gleasonu, odnosno pet Gleason uzoraka. Gleason uzorak 1 predstavlja najbolje diferencirani tumor, dok je Gleason uzorak 5 najslabije diferenciran. Budući da postoji pet stupnjeva Gleason uzorka, Gleason zbroj može se kretati od 2 do 10. Dobro diferencirani tumori imaju Gleason zbroj 2 do 4, srednje diferencirani 5 do 6, a slabo diferencirani 8 do 10. Tumori Gleason zbroja 7 smatraju se srednje do slabo diferenciranim, a ovisno o prevladavajućoj komponenti mogu biti svrstani u jednu od ove dvije kategorije.³

Mikroskopski su tumori Gleason uzorka 1 obilježeni proliferacijom malih do srednje velikih, gusto zbijenih acinususa čiji oblik i veličina tek blago variraju. Tumor ne infiltrira okolno tkivo prostate nego ga potiskuje. Takvi tumori vide se skoro isključivo u prijelaznoj zoni i od atipične adenomatozne hiperplazije se razlikuju jedino po odsutnosti bazalnih stanica i prisutnosti makronukleola te je za ispravno postavljanje dijagnoze potrebno promjenu detaljno analizirati na velikom povećanju, a ponekad upotrijebiti i imunohistokemiju.^{2,3,5}

Gleason uzorak 2 mikroskopski se razlikuje od Gleason uzorka 1 tek po nešto izraženijoj varijaciji u obliku i veličini žlijezda. Granica tih tumora prema okolnom tkivu u pravilu je ekspanzivna kao i kod Gleason uzorka 1 te je vrlo često teško razlikovati ta dva uzorka. Većina ovih tumora također se vidi u prijelaznoj zoni, a razlikovanje Gleason uzorka 2 od 1 nema neko važnije kliničko značenje.^{3,5,6}

Gleason uzorak 3 dijeli se prema originalnoj shemi iz 1974. godine na tri podtipa označena A, B i C. Gleason uzorak 3A mikroskopski je obilježen nakupinama nepravilnijih i većih žlijezda između kojih je više strome nego u Gleason uzorku 1 i 2. Žlijezde su obično nepravilne, uglate i ponešto izdužene, a ponekad i lagano cistično proširene. Sitne žlijezde, manje od onih u Gleason uzorku 1 i 2, obložene sa stanicama oskudne citoplazme obilježje su Gleason uzorka 3B. Taj uzorak lako se može zamijeniti sa žarištima atrofije te ga zbog toga neki autori nazivaju i "atrofični" karcinom.³ U ova dva uzorka često su neoplastični acinusi pomiješani s većim benignim žlijezdama, što ih razlikuje od Gleason uzorka 1 i 2, a također se često oko njih mogu vidjeti i tzv. halo ili cleftovi (SLIKA 2A).⁷⁻⁹ Stanice koje oblažu takve acinuse obično imaju amfofilnu citoplazmu, premda je ponekad citoplazma i obilna, pjenušava. Jezgre su veće s izraženijom atipijom i često jasnim eozinofilnim, ekscentrično smještenim makronukleolom. U originalnoj Gleasonovoj shemi papilarni i kribriiformni tip karcinoma označeni su kao 3C, međutim u novijim inačicama Gleasonove sheme kribriiformni tip karcinoma prebačen je u Gleason uzorak 4.^{3,4}

Gleason uzorak 4 originalno se dijeli na dva podtipa A i B.⁴ Uzorak A karakteriziran je sitnim, spojenim i gusto zbijenim tumorskim žlijezdama koje se naslanjaju jedna na drugu. Između susjednih žlijezda nema strome, a lumeni acinusa se ponekad mogu vidjeti tek pod velikim povećanjem pa cijela tumorska nakupina pod malim povećanjem ima solidan izgled. Stanice koje oblažu takve acinuse imaju eozinofilnu ili amfofilnu citoplazmu, a jezgre su velike s vidljivim nukleolom premda ponekad mogu biti i sitnije, tamne bez jasno izraženog nukleola. Gleason uzorak 4B naziva se još i "hiper-nefroidni" tip. U tom uzorku sitni, gusto zbijeni acinusi obloženi su stanicama svijetle citoplazme koje nalikuju onima koje se vide kod hipernefroma bubrega.^{3,4,10} Vrlo je važno ispravno prepoznati Gleason uzorak 4 i ne zamijeniti ga s Gleason uzorkom 3 jer prisutnost tog uzorka u biopsiji ima važno kliničko i prognostičko značenje.³

Najnediferenciraniji tip adenokarcinoma prostate označen je kao Gleason uzorak 5, koji se također dijeli na A i B podtipove. Gleason uzorak 5A građen je od velikih kribriiformnih nakupina obloženih izrazito atipičnim stanicama u čijem se središtu vidi nekroza kome-do tipa. Karcinomi građeni od slabo diferenciranih tumorskih stanica koje rastu u solidnim nakupinama ili nepravilnim gnijezdima predstavljaju Gleason uzorak 5B (SLIKA 2B).^{3,4}

Najčešći primarni i sekundarni Gleason uzorak je 3, a u većini biopsija može se naći i treći najmanje zastupljeni uzorak čiji se postotak zastupljenosti, po najnovijoj preporuci WHO-a iz 2004. godine, također mora naznačiti u nalazu.³

Posebni oblici primarnog karcinoma prostate

Posebni oblici primarnog karcinoma prostate čine svega 5 do 10% svih karcinoma prostate. Njihovo prepoznavanje je bitno jer se obično radi o tumorima koji imaju lošu prognozu, a često se pojavljuju zajedno s uobičajenim karcinomom prostate. Iako je Gleasonova shema primarno osmišljena za uobičajeni karcinom, može se također primijeniti i na ove posebne oblike koji se obično gradiraju kao Gleason uzorak 3 ili više.^{2,3}

Adenokarcinom prostatičnih duktusa ("endometrioidni adenokarcinom") čini oko 1% svih karcinoma prostate i u oko 50% slučajeva pojavljuje se zajedno s konvencionalnim karcinomom. Mikroskopski se mogu prepoznati dva osnovna tipa, tip A – papilarni ili tubulopapilarni – i tip B – solidni ili kribriiformni s ili bez kome-donekroze. Biološko ponašanje ovog tipa karcinoma je agresivno te mu je prognoza lošija u usporedbi s uobičajenim karcinomom.^{2,3}

Na mucinozni adenokarcinom otpada samo 0,4% svih karcinoma prostate i histološki je obilježen obilnom produkcijom ekstrakelularne sluzi u kojoj se mogu vidjeti kribriiformne formacije i anastomozirajuća gnijezda ili nakupine malignih stanica, a tek se u rijetkim slučajevima nađu dobro formirani acinusi. U diferencijalnoj dijagnozi potrebno je prije svega isključiti metastaze mucinoznog adenokarcinoma probavnog trakta, Cowperovih žlijezda i

prostatičnog dijela uretre. Prognoza im je lošija od uobičajenog karcinoma.^{2,11}

Karcinom stanica tipa "prstena pečatnjaka" je vrlo rijedak i u literaturi je opisano tek 30-ak slučajeva. Stanice tipa "prstena pečatnjaka" mogu se žarišno naći u raznim tipovima karcinoma prostate, međutim da bi se postavila takva dijagnoza, one moraju čini više od 25% tumora.^{2,3,11}

Adenoskvamozni i karcinom pločastih stanica pojavljuju se u prostati rijetko (oko 0,5% svih karcinoma). Većina adenoskvamoznih karcinoma razvije se nekoliko godina nakon dijagnosticiranja uobičajenog karcinoma prostate koji je liječen hormonalno ili zračenjem. Čisti karcinom pločastih stanica obično nastaje *de novo*, a podrijetlo mu nije u potpunosti jasno. Oba tipa karcinoma imaju vrlo agresivno ponašanje i lošu prognozu.^{2,3}

Bazaloidni i adenocistični karcinom pojavljuju se u prostati izuzetno rijetko, pa nema potpuno definiranih dijagnostičkih kriterija te postoje određena preklapanja i nesuglasice između promjene nazvane "adenoid cystic-like hyperplasia" i adenocističnog karcinoma. U jasno malignim slučajevima prognoza im je bila izuzetno loša.^{2,11}

Urotelni karcinom prostate može biti primarni ili predstavljati širenje tumora iz mjehura. Prema nekim retrospektivnim studijama primarni urotelni karcinom prostate čini između 0,7 i 2,7% karcinoma prostate. Vjeruje se da može nastati iz urotela periuretralnih žlijezda prostatičnog dijela uretre ili urotelnom metaplazijom duktusa i acinusa. Prognoza invazivnog karcinoma je loša i petogodišnje preživljavanje iznosi oko 45%.^{2,11}

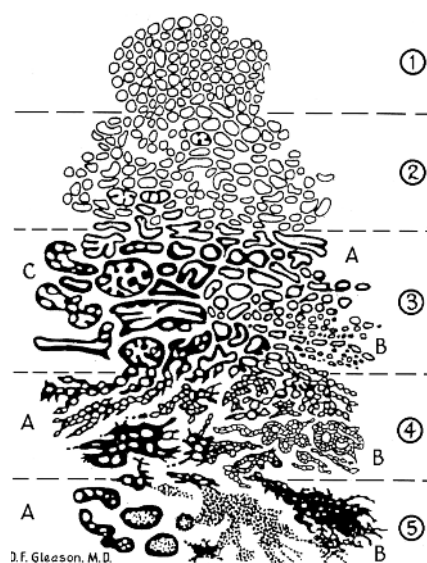
Karcinom malih stanica najčešće se otkriva u već uznapredovalom stadiju bolesti kada postoje metastaze u regionalne limfne čvorove ili udaljene organe (pluća, jetra, mozak). Smatra se da polovica ovih karcinoma nastaje *de novo*, a ostalim slučajevima prethodi uobičajeni karcinom. Mikroskopski se vide solidne nakupine, tračci i pojedinačne stanice oskudne citoplazme i hiperkromatske jezgre bez vidljivog nukleola. Mitotska aktivnost je jako izražena, a često se nađe i nekroza.^{2,11} Mitoze i nekroza nisu česti u uobičajenom karcinomu prostate te njihov nalaz može poslužiti u razlikovanju ovog tumora od uobičajenog karcinoma prostate Gleason uzorka 5B. Imunohistokemijski tumorske stanice pokazuju pozitivnu reakciju na neuroendokrine markere (neuron specifična enolaza, serotonin) u više od 50% slučajeva. Prognoza im je izrazito loša s prosječnim preživljenjem od 7,7 do 17,1 mjeseci od postavljanja dijagnoze.^{2,3,11}

Sarkomatoidni karcinom i karcinosarkom pojavljuju se u prostati izuzetno rijetko, a oko 50% pacijenata u kojih su dijagnosticirani imalo je prethodni uobičajeni karcinom prostate koji je liječen zračenjem ili hormonski. Biološko ponašanje obaju tumora je vrlo agresivno, a prosječno petogodišnje preživljenje kretalo se oko 41% u istraživanju provedenom na Mayo klinici.²

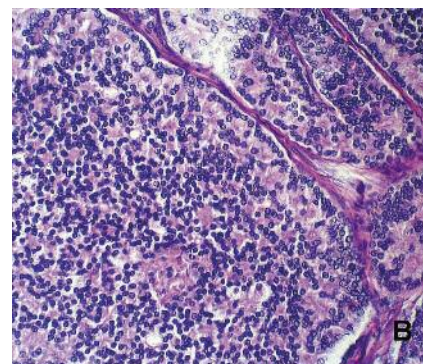
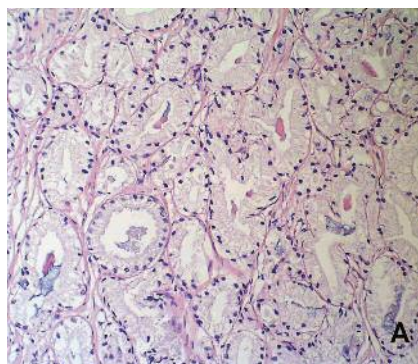
Karcinom nalik limfoepiteliomu je nediferencirani maligni epitelni tumor koji je histološki sličan nazofaringealnom limfoepiteliomu, a obilježen je sincijalnim načinom rasta i prominentnim limfoidnim infiltratom. Do sada je objavljen samo jedan slučaj takvog karcinoma u prostati. *In situ* hibridizacijom nije nađena povezanost s Epstein-Barrovim virusom. Prije postavljanja dijagnoze mora se isključiti mogućnost da se radi o širenju tumora iz mokraćnog mjehura.^{2,3}

Rana dijagnostika adenokarcinoma prostate u biopsijama iglom

Klinički stav da se svakom bolesniku s povišenom serumskom vrijednosti PSA bez obzira na digitorektalni pregled napravi biopsija značajno je povećao broj biopsija prostate. Tradicionalno se u biopsiji prostate koristila igla promjera 14, međutim u zadnje vrijeme biopsije se rade tanjom iglom promjera 18, čime se na patohistološku analizu dobiva još manje materijala na temelju koga treba postaviti ispravnu dijagnozu.⁵⁻⁷ Biopsija se provodi perinealno ili transrektalno što je trenutno pretpostavljeni način. U običnim situacijama dobije se 6 uzoraka (*sextant biopsy*), međutim u posljednje vrijeme uzima se po 8, 10 ili više uzoraka tkiva (SLIKA 3).² Uzorci se nakon zahvata stavljaju u kapsule na spužvicu kako se ne bi savijali niti lomili tijekom fiksacije (SLIKA 4). Kapsula se zatvori i označi



Slika 1. Originalni shematski prikaz histološkog gradusa adenokarcinoma prostate predložen od dr. D. F. Gleasona



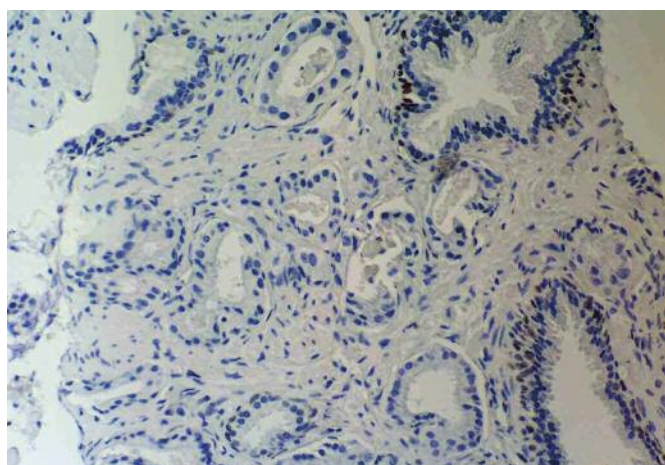
Slika 2. Histološki izgled adenokarcinoma prostate niskog i visokog Gleason uzorka (A – Gleason uzorak 2, B – Gleason uzorak 5) (200 x, HE)



Slika 3. Materijal za patohistološku obradu dolazi na patologiju u odvojenim posudama na kojima se nalazi ime i prezime bolesnika te regija iz koje je uzeta biopsija



Slika 4. Radi boljeg očuvanja i sprječavanja oštećenja cilindar prostate se odmah nakon biopsije stavlja između dvije spužvice u plastičnu kapsulu te potom šalje na patohistološku analizu u odvojenim posudama s formalinom



Slika 5. Imunohistokemijskim bojenjem s p63 u normalnim žljezdama prikazuju se bazalne stanice, dok se u karcinotskim žljezdama bazalne stanice ne nalaze. Oko pojedinih karcinotskih žljezda vide se tzv. periacinarni kleftovi (200 x, MSIP)

te stavi u bočicu s formalinom i pošalje na patohistološku analizu.^{8,9,12} Prikladno obrađivanje biopsijskog materijala zahtijeva rezanje i bojanje tri reza po cilindru (serijski rezovi), a dodatni rezovi se naprave ako se nađu atipične karakteristike.^{5,12} Dostupne su i preporuke o količini informacija koje moraju biti uključene u nalaz patologa o adenokarcinomu u biopsiji iglom.⁵ Rizik implantacije nakon biopsije iglom je ekstremno nizak.²

Dijagnoza ili sumnja na karcinom u klasičnim slučajevima obično se postavlja već na malom ili srednjem povećanju, a temelji se na kombinaciji arhitekturnih i citoloških kriterija. Glavni arhitekturni kriteriji su infiltrativni rast i odsutnost bazalnih stanica, dok je glavni citološki kriterij prisutnost makronukleola (nukleoli veći od 1 μ m) u jezgri tumorskih stanica.^{2,5}

U tako dobivenom materijalu karcinom je vrlo često prisutan tek s nekoliko žljezda (tzv. minimalni karcinom) te je zbog toga predloženo nekoliko dodatnih kriterija koji bi trebali olakšati njegovu prepoznavanje. Kao dodatni kriteriji predloženi su pomicanje nukleola prema jezgrinoj membrani (tzv. marginacija nukleola),

pojava multiplih nukleola, prisutnost plavkastog mucinoznog materijala u lumenu acinusa, intraluminalni kristaloidi, intraluminalni amorfnii eozinofilni materijal, prisutnost kolagenih mikronodula, glomerularizacija, periacinarni halo (tzv. kleftovi) i drugi. Međutim, većina ovih predloženih dodatnih kriterija može se vidjeti i u normalnim žlijezdama.^{5,7-9}

U interpretaciji biopsija iglom treba misliti da se unutar prostate normalno nalaze snopići skeletnih mišića, posebno u apeksu i sprijeda te stoga prisutnost prostatičkih žlijezda nije nužno znak karcinoma niti prisutnost skeletnog mišića uz karcinom znači da se tumor proširio izvan prostate. Slično treba misliti na to da normalne i hiperplastične žlijezde mogu biti smještene perineuralno.²

U diferencijalnoj dijagnozi adenokarcinoma prostate ponajprije treba razmotriti sljedeće promjene: PIN, AAH (atipična adenomatозна hiperplazija), atrofiju (parcijalnu i kompletnu), hiperplaziju bazalnih stanica, Cowperove žlijezde, mezonefričku hiperplaziju, nefrogeni adenom, promjene povezane sa zračenjem, hiperplaziju žlijezda verumontanuma, sjemene mjehuriće, kribriformnu hiperplaziju svijetlih stanica, nespecifični granulomatozni prostatitis, paranganglije, prostatičke infarkte, sklerozirajuću adenozu, ksantom te infiltraciju limfocitima koji imaju izgled "prstena pečatnjaka".^{2,13}

U razlikovanju ovih promjena koje mogu imitirati karcinom važnu ulogu ima imunohistokemija. Najkorišteniji imunohistokemijski markeri su citokeratin visoke molekulske težine (34βE12), p63 i u novije vrijeme *alpha-methyl-acyl-CoA racemase* (AMACR).¹⁴⁻¹⁷ Protutijelo 34βE12 identificira keratin visoke molekulske težine koji je prisutan u bazalnim stanicama prostatičkih žlijezda i stoga ima značajnu dijagnostičku primjenu jer je uvijek prisutan (iako ponekad diskontinuirano) u benignim žlijezdama i odsutan u uobičajenom adenokarcinomu (perifernih duktusa i acinusa) bez obzira na gradus.¹⁸ Potrebne su dvije napomene, marker je često prisutan kao kontinuirani ili diskontinuirani sloj u karcinomu velikih duktusa, a može biti izražen, iako izuzetno, u samim karcinomskim stanicama.²

Važniji imunohistokemijski marker koji je koristan u razlikovanju PIN-a i karcinoma od sličnih benignih promjena je p63 (SLIKA 5). On također boji samo bazalne stanice dok je u epitelnim stanicama negativan.^{2,14,15} U zadnje vrijeme za razlikovanje benignih od neoplastičnih acinusa sve se više koristi molekularni marker AMACR.¹⁶⁻²⁰ Taj je marker posebno koristan u dijagnozi atipične proliferacije malih acinusa (ASAP) i razlikovanju karcinoma od hormonski tretiranih benignih acinusa.^{17,20} Njegova prednost pred citokeratinom visoke molekularne težine 34βE12 je u tome da daje pozitivnu citoplazmatsku reakciju u karcinomskim epitelnim stanicama, dok epitelne stanice benignih acinusa ne boji.^{16,17} Gen za AMACR je prekomjerno eksprimiran u stanicama karcinoma prostate i istraživanja koja su mjerila količinu AMACR mRNA pokazala su da je ekspresija u karcinomskim stanicama oko deset puta veća u usporedbi s normalnim, benignim stanicama.^{17,20}

Uzorci radikalne prostatektomije mogu se analizirati u rezovima čitavog organa ili adekvatno označenog organa s rezovima standardne veličine.^{2,21} Prvi pristup je lakši za analizu i pregledniji, ali uz značajan utrošak vremena i novca. Označavanje rezova standardne veličine, ako se učini ispravno, pruža otprilike istu količinu informacija. Za male, nepalpabilne tumore preporučuje se pregled čitave stražnje regije prostate uz dodatni rez iz srednjeg reznja. Ako se dobije pozitivan nalaz, onda treba pregledati čitavu ipsilateralnu regiju.

U analizi materijala dobivenog prostatektomijom mogu se koristiti i smrznuti rezovi. Točnost smrznutih rezova za dijagnozu adenokarcinoma prostate je visoka. Glavni kriteriji koji se upotrebljavaju su poremećaj arhitekture i perineuralna invazija. Analiza smrznutih rezova i otisaka (tzv. *touch imprints*) također je korisna u dijagnozi metastaza u limfnim čvorovima, ali u obje tehnike je 10-15%-tna učestalost lažno negativnih rezultata.^{2,22,23}

Dijagnoza karcinoma prostate često se postavlja i u materijalu dobivenim transuretralnom resekcijom (TUR), koja se obično provodi zbog otežanog mokrenja uzrokovanog povećanjem prostate.

Prisutnost tumora u uzorcima TUR-a može značiti opsežnu proširenost uobičajenog karcinoma iz perifernih dijelova žlijezde ili manifestaciju rijetkog tipa karcinoma iz centralnog dijela. Vjerojatnost otkrivanja karcinoma u uzorcima TUR-a je direktno povezana s količinom pregledanog materijala.² Kad se uklopi i pregleda 5 blokova ili 12 g nasumce izabranih komadića, otkrit će se otprilike 90% svih karcinoma koji se nalaze u takvom materijalu.² Pregledom 8 blokova vjerojatnost otkrivanja raste na 98%.² Potreba za pregledavanjem preostalog tkiva u slučaju kad se nađe incidentalni karcinom ovisi o tomu je li lezija T1a (preporučljivo) ili T1b (nepotrebno).

Zbog mogućnosti rane dijagnostike preporučuje se određivanje vrijednosti PSA u muškaraca starijih od 50 godina, digitorektalni i ultrazvučni pregled te provođenje biopsije iglom i patohistološka analiza u slučaju kliničke indikacije. ■

LITERATURA

- Nelson WG, de Marzo AM, Isaacs WB. Prostate cancer: mechanisms of disease. *N Engl J Med* 2003; 349:366-81.
- Rosai J (ur.) Rosai and Ackerman's surgical pathology. St. Louis: Mosby, 2004.
- Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (ur.) WHO Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs, 6. izd., Lyon: IARC Press, 2004.
- Gleason DF, Mellinger GT and the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histologic grading and clinical staging. *J Urol* 1974; 111:58-64.
- Epstein JI. Diagnosis and reporting of limited adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy. *Mod Pathol* 2004; 17:307-15.
- Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors. *Mod Pathol* 2004; 17:292-306.
- Varma M, Lee MW, Tamboli P i sur. Morphologic criteria for the diagnosis of prostatic adenocarcinoma in needle biopsy specimens. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126:554-61.
- Krušlin B, Tomas D, Rogatsch H i sur. Periacinar retraction clefting in the needle core biopsies. an important diagnostic criterion or a simple artifact? *Virchows Arch* 2003; 443:524-7.
- Krušlin B, Tomas D, Rogatsch H i sur. 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.
- Singh H, Flores-Sandoval N, Abrams J. Renal-type clear cell carcinoma occurring in the prostate. *Am J Surg Pathol* 2003; 27:407-10.
- Randolph TL, Amin MB, Ro JY. Histologic variant of the prostatic adenocarcinoma and other carcinomas of the prostate. *Mod Pathol* 1997; 10:612-29.
- Rogatsch H, Mairinger T, Horninger W, Gschwendtner A, Bartsch G, Mikuz G: Optimized preembedding method improves the histologic yield of prostatic core needle biopsies. *Prostate* 2000; 42:124-9.
- De Marzo AM, Nelson WG, Isaacs WB, Epstein JI. Pathological and molecular aspects of prostate cancer. *Lancet* 2003; 361:955-64.
- Weinstein M, Signoretti S, Loda M. Diagnostic utility of immunohistochemical staining for p63, a sensitive marker of prostatic basal cells. *Mod Pathol* 2002; 15:1302-8.
- Shah RB, Zhou M, LeBlanc M, Snyder M, Rubin MA. Comparison of the basal cell-specific markers, 34βE12 and p63, in the diagnosis of prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 2002; 26:1161-8.
- Zhou M, Chinnaiyan AM, Kleer CG, Lucas PC, Rubin MA. Alpha-Methylacyl-CoA racemase: a novel tumor marker overexpressed in several human cancers and their precursor lesions. *Am J Surg Pathol* 2002; 26:926-31.
- Jiang Z, Wu CL, Woda BA i sur. P504S/alpha-methylacyl-CoA racemase: a useful marker for diagnosis of small foci of prostatic carcinoma on needle biopsy. *Am J Surg Pathol* 2002; 26:1169-74.
- Yang MJ, Wu CL, Woda BA i sur. Expression of α-methyl-CoA-racemase (P504S) in atypical adenomatous hyperplasia of the prostate. *Am J Surg Pathol* 2002; 26:921-5.
- Helpap P, Kollermer J, Oehler U. Limiting the diagnosis of atypical small glandular proliferations in needle biopsies of the prostate by use of immunohistochemistry. *J Pathol* 2001; 193:350-3.
- Molinie V, Fromont G, Sibony M i sur. Diagnostic utility of a p63/alpha-methyl-CoA-racemase (P504S) cocktail in atypical foci of the prostate. *Mod Pathol* 2004; 17:1180-90.
- Montironi R, Mazzucchelli R, Kwast T. Morphological assessment of radical prostatectomy specimens. A protocol with clinical relevance. *Virchows Arch* 2003; 442:211-7.
- Krušlin B, Bulimbašić S, Reljić A i sur. Lymph node frozen section analysis during radical prostatectomy. *Acta Clin Croat* 2005; 44:21-6.
- Beissner RS, Stricker JB, Speights VO, Coffield KS, Spiekerman AM, Riggs M. Frozen section diagnosis of metastatic prostate adenocarcinoma in pelvic lymphadenectomy compared with nomogram prediction of metastasis. *Urology* 2002; 59:721-5.