

## **PATOHISTOLOŠKA DIJAGNOSTIKA KARCINOMA PROSTATE S POMOĆU BIOPSIJE IGLOM**

### **PATHOHISTOLOGICAL DIAGNOSIS OF PROSTATIC CARCINOMA IN NEEDLE CORE BIOPSIES**

BOŽO KRUSLIN, DAVOR TOMAS, BORISLAV SPAJIĆ\*

**Deskriptori:** Prostata, tumori – patologija; Prostata – patologija; Biopsija iglom

**Sažetak.** Karcinom prostate najčešći je visceralni zloćudni tumor muškaraca koji je i drugi uzrok smrti u muškaraca zbog zloćudnih tumora. Najčešće se pojavljuje u starijih od 50 godina, a sve se češće otkriva u asimptomatskoj fazi s pomoću jednostavnih i lako dostupnih testova određivanja PSA i posljedične biopsije iglom. Ovakav pristup omogućava pravodobno liječenje čime se značajno poboljšava prognoza odnosno postiže izlječenje bolesnika. U ovom tekstu opisujemo postupke i mogućnosti rane patohistološke dijagnostike s pomoću biopsije širokom iglom. Osim toga opisujemo najčešće histološke podtipove karcinoma prostate i različita netumorska stanja koja mogu oponašati karcinom i na koja treba misliti u diferencijalnoj dijagnostici da se ne bi postavila lažno pozitivna dijagnoza i tako izbjegle nepotrebne prostatektomije.

**Descriptors:** Prostatic neoplasms – pathology; Prostate – pathology; Biopsy, needle

**Summary.** Prostate cancer is the most common visceral tumor in males. It is the second most common cause of death in males due to malignant tumors. It usually appears in persons older than 50 years. It can be detected in asymptomatic patients by a simple and easily accessible procedure that includes prostate specific antigen measurement and needle core biopsy. Such an approach enables adequate treatment, insures better prognosis and even cures the patients. We describe the needle core biopsy approach and its potential in the early pathohistological diagnosis of prostate cancer. We also describe the most common histological types of prostate carcinoma as well as various nontumorous mimickers which should be considered in the differential diagnosis, in order to avoid false positive diagnosis and unnecessary prostatectomies.

Liječ Vjesn 2010;132:155–161

Rak prostate najčešći je visceralni karcinom u muškaraca i drugi po učestalosti uzroka smrti zbog zloćudnog tumora u muškom spolu. Najčešći je zloćudni tumor muškaraca u SAD-u izuzevši tumore kože i odgovoran je za 10% smrti zbog raka u toj populaciji.<sup>1</sup> U Republici Hrvatskoj je 2006. godine dijagnosticirano 1529 novih slučajeva, a 604 muškarca umrla su od te bolesti.<sup>2</sup> Tijekom posljednjih desetljeća u većini razvijenih zemalja raste učestalost usklađena po dobi. Nagli porast incidencije karcinoma prostate najvjerojatnije nije prouzročen stvarnim porastom incidencije ove bolesti, već je posljedica sve većeg uvođenja dijagnostičkih metoda kao što su određivanje prostatnoga specifičnog antigena (PSA), a osobito uporaba transrektalnog ultrazvuka i biopsije prostate pod kontrolom ultrazvuka kao najvažnije dijagnostičke metode.<sup>1,3</sup> Bolest ne nastaje u eunuha kastriranih prije puberteta i rijetko se pojavljuje u bolesnika s hiperrestrinizmom zbog ciroze jetre što pokazuje da hormonski faktori imaju važnu ulogu u razvoju tog tumora. Procjenjuje se da 5–10% karcinoma prostate ima gensku podlogu.<sup>1,4</sup> Nije potvrđena korelacija s prehranom, spolnim navikama i spolnim bolestima, pušenjem i profesionalnim izlaganjem i nema nedvojbenih dokaza da pacijenti s hiperplazijom prostate imaju veći rizik od nastanka karcinoma, iako se obje promjene mogu pojaviti u istog bolesnika.<sup>1,4</sup> Obično se pojavljuje u starijih od 50 godina, a može se otkriti u asimptomatskoj fazi s pomoću jednostavnih i lako dostupnih testova te pravodobno liječiti čime se značajno poboljšava prognoza odnosno postiže izlječenje bolesnika.<sup>1</sup>

Terapija prvog izbora u liječenju bolesnika s klinički lokaliziranim karcinomom prostate i očekivanim preživljenjem većim od deset godina jest radikalna prostatektomija.<sup>5</sup> Ra-

dikalna prostatektomija je opsežan, mutilirajući kirurški zahvat i ima znatnu smrtnost (0,3–2%) te visoku učestalost komplikacija. Impotencija se pojavljuje kod 30–100%, nemogućnost kontrole mokrenja kod 6–14%, a krvarenje koje iziskuje nadoknadu krvi u oko 10% operiranih pacijenata.<sup>6,7</sup>

Prve biopsije prostate u Klinici za urologiju naše bolnice učinjene su 1995. godine. Broj biopsija se s godinama brzo povećavao te je od 4 biopsije učinjene 1995. godine narastao na oko 500 biopsija na godinu. U oko trećine biopiranih bolesnika dijagnosticira se karcinom prostate.

Povećanjem broja biopsija povećavao se i broj pacijenata liječenih radikalnom prostatektomijom. Tijekom 1995. godine samo je troje bolesnika bilo podvrgnuto radikalnoj prostatektomiji, dok je 2008. godine taj broj iznosio 156 bolesnika. Upravo zbog toga potrebni su iskustvo i vještina da bi se biopsijom uzeo kvalitetan materijal za patohistološku analizu kako bi se preoperativno sa sigurnošću dijagnosticirao karcinom prostate te izbjeglo radikalno liječenje zbog lažno pozitivnih nalaza.

Dosadašnja su iskustva pokazala da još postoje neslaganja i problemi počevši od slanja materijala, laboratorijske

\* Klinički zavod za patologiju »Ljudevit Jurak«, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KB »Sestre milosrdnice« (prof. dr. sc. Božo Krušlin, dr. med.; dr. sc. Davor Tomas, dr. med.), Klinika za urologiju, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice« (dr. sc. Borislav Spajić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. B. Krušlin, Klinički zavod za patologiju »Ljudevit Jurak«, KB »Sestre milosrdnice«, Vinogradska 29, 10000 Zagreb, e-mail: bkruclin@kbsm.hr

Primljeno 16. listopada 2009., prihvaćeno 15. veljače 2010.

obrade do dijagnostike. U ovom tekstu navodimo mogućnosti i postupke rane patohistološke dijagnostike s pomoću biopsije širokom iglom nakon digitorektalnog i ultrazvučnog pregleda i određivanja PSA.

### Dijagnostika karcinoma prostate u biopsijama iglom

Do 1994. godine u Hrvatskoj se u dijagnostici karcinoma prostate upotrebljavala transrektalna aspiracijska punkcija prostate. Međutim, metoda je pokazala brojne nedostatke. Citološka je punkcija zbog vrlo teške i subjektivne interpretacije davala dosta lažno negativnih i što je još puno gore, do 30% lažno pozitivnih nalaza.<sup>8</sup> Danas se smatra da je biopsija prostate pod kontrolom transrektalnog ultrazvuka uz uporabu visokofrekventnih (6–12 MHz) biplanarnih sonda jedina prava preoperativna metoda za otkrivanje karcinoma prostate.<sup>3</sup>

Prelaskom s igle promjera 14 gaugea na tanju iglu, promjera 18 gaugea za patohistološku analizu dobiva se sve manje materijala na temelju kojega treba postaviti ispravnu dijagnozu.<sup>9–12</sup> Osim toga od početnih 6 uzoraka odnosno cilindara (tzv. »sextant biopsy«) u posljednje vrijeme prelazi se na 8, 10 ili više uzoraka tkiva.<sup>4</sup> Zbog toga je vrlo važno ispravno postupanje s biopsijskim materijalom kako bi se osigurali optimalni uvjeti za što bržu i točniju dijagnozu.

Cilindre tkiva nakon učinjenog zahvata treba staviti u kapsule na spužvicu kako se ne bi savijali niti lomili tijekom fiksacije (slika 1). Pri tome se u svaku kapsulu stavlja po jedan cilindar i označi se mjesto s kojeg je uzet. Kapsula se

zatvori i označi te stavi u bočicu s formalinom.<sup>11,12</sup> U nekim ustanovama još uvijek se materijal šalje u dvije bočice koje sadržavaju sve cilindre s lijeve odnosno desne strane. Osim toga se ne stavlja na spužvicu pa se presavijaju i nisu prikladni za rezanje. Materijal treba poslati na patohistološku analizu tijekom istog dana te se započne daljnja obrada. Nakon što patolog opiše i izmjeri primljene cilindre obrađuju se u tkivnom procesoru. Dobiveni materijal se nakon fiksiranja uklopi u parafin i režu se rezovi debljine 4 µm koji se deparafiniziraju. Za analizu se preporučuje napraviti tri reza po cilindru i bojiti ih standardnim bojenjem hemalaun-eozinom, što se obično radi drugi dan nakon primitka materijala. U otprilike 90% slučajeva dijagnoza se postavi temeljem mikroskopske analize standardno obojenih rezova. Ako se u preparatu vide sumnjiva žarišta, mogu se napraviti dodatni rezovi koji se također boje standardnim postupkom ili pak obrađuju histokemijskim ili imunohistokemijskim metodama. U načelu ovisno o vremenu koje protekne od uzimanja materijala do dostave u patohistološki laboratorij, nalaz najranije može biti gotov za dan-dva ako za postavljanje dijagnoze nisu potrebne dodatne metode.<sup>13–15</sup>

Dijagnoza ili sumnja na karcinom u klasičnim slučajevima najčešće se postavlja već na malom ili rjeđe 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 µm) u jezgri tumorskih stanica.<sup>1,4,9,16</sup>

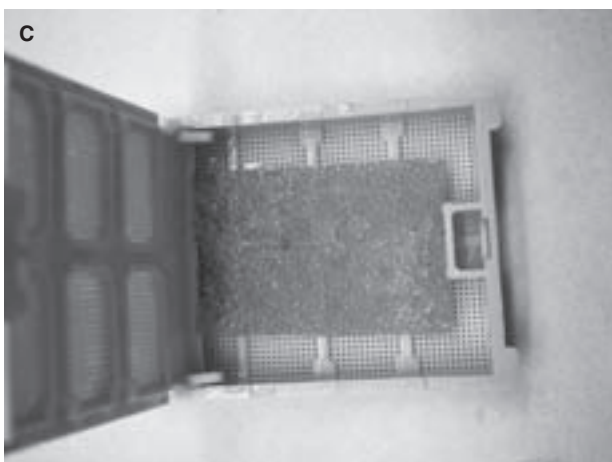
U cilindrima se dosta često vidi samo jedno sitno žarište koje se sastoji tek od nekoliko žljezdolikih formacija, što se



A



B



C

Slika 1. (A) Cilindri prostate šalju se na patologiju u posudama s formalinom, a na svakoj posudi je naznačeno ime i prezime pacijenta. (B) Svaki cilindar se neposredno nakon učinjene biopsije stavlja u zasebnu kapsulu na kojoj je oznaka regije iz koje je bioptat uzet. (C) U kapsuli se cilindar polaže na spužvicu kako se ne bi savijao niti lomio tijekom fiksacije i kasnije laboratorijske obrade.

Figure 1. (A) Prostate biopsy cylinders are sent to pathology department in formalin-filled vials labeled with patient's name and surname. (B) Immediately after biopsy each cylinder is placed in a separate capsule labeled with region from which the bioptate was taken. (C) Cylinder is placed on a sponge in the capsule so it would not bend or break during fixation and further laboratory analysis.

naziva minimalni karcinom. Minimalni karcinom u iglenoj biopsiji definiran je kao tumor manji od 1 mm u najvećem promjeru ili kao tumor koji zahvaća manje od 5% cilindra.<sup>17,18</sup> Minimalni karcinom ne smije se zamijeniti s atipičnom proliferacijom malih acinusa (ASAP, od engl. »atypical small acinar proliferation«). Atipična proliferacija malih acinusa sastoji se obično od 3 do 5 žlijezda suspektnog izgleda, a koje ne ispunjavaju sve arhitekturne i citološke kriterije za postavljanje definitivne dijagnoze karcinoma.<sup>17</sup> Učestalost ASAP-a kreće se između 1,5 i 9% u iglenim biopsijama, a važan je zbog toga jer se u 34 do 70% ponovljenih biopsija u kojima je inicijalno postavljena dijagnoza ASAP-a dijagnosticira karcinom.<sup>19</sup>

Predloženo je nekoliko dodatnih patohistoloških kriterija koji bi trebali olakšati postavljanje dijagnoze karcinoma prostate.<sup>9</sup> Kao dodatni kriteriji predloženi su: pomicanje nukleola prema jezgri membrani (tzv. marginacija nukleola), pojava multiplih nukleola, prisutnost plavkastoga 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.<sup>1,4,9,12,16,20,21</sup> Mikroskopski adenokarcinom prostate može biti dobro diferenciran pa se žlijezde teško mogu razlikovati od žlijezda normalnog tkiva prostate sve do slabo diferenciranih tumora za koje je histološki teško utvrditi da primarno potječu iz prostate. Od dodatno predloženih kriterija najveće dijagnostičko značenje imaju perineuralna invazija, prisutnost kolagenih mikronodula (mucinozna fibroplazija) i glomeruloidne strukture.<sup>21</sup> Promjene strome prostate koje su povezane s karcinomom, a uključuju pojavu miofibroblasta u stromi mogu se histokemijski i imunohistokemijski dokazati te su također potencijalni dodatni kriterij koji se može iskoristiti u dijagnostičke svrhe.<sup>22,23</sup>

U analizi biopsija iglom treba misliti da se unutar prostate normalno nalaze snopići skeletnih mišića, posebno u apeksu i sprijeda te stoga prisutnost prostatičnih žlijezda nije nužno znak karcinoma niti prisutnost skeletnog mišića uz karcinom znači da se tumor proširio izvan prostate. Također je poznata činjenica da se normalne i hiperplastične žlijezde mogu nalaziti perineuralno što se ne smije protumačiti perineuralnom invazijom u karcinomu. U takvim slučajevima treba vidjeti da li se žljezdolike formacije nalaze oko čitave cirkumferencije živca, što je dijagnostički znak za karcinom i da li te formacije pokazuju i druga obilježja karcinoma.<sup>1,16</sup>

Prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije svaki nalaz mora sadržavati Gleasonov uzorak (Gleasonov *gradus*) i Gleasonov zbroj (Gleasonov *score*) bez obzira na količinu tumora u materijalu. Pored toga valja navesti i količinu tumora, i to u postotku ili dužini zahvaćenog cilindra. Također treba imati na umu da u iglenim biopsijama kod određivanja Gleasonova uzorka, taj uzorak ne može biti manji od 3, odnosno Gleasonov zbroj ne može biti manji od 6, jer se u perifernoj zoni prostate odakle se uzimaju biopsije iglom vrlo rijetko može naći karcinom Gleasonova uzorka manjeg od 3, a i dijagnoza Gleasonova uzorka 1 i 2 uglavnom se temelji na ograničenosti tumora koja se u iglenoj biopsiji ne može procijeniti.<sup>1</sup>

#### Diferencijalna dijagnoza i dodatne dijagnostičke metode

U diferencijalnoj dijagnozi adenokarcinoma prostate najprije treba misliti na sljedeće promjene: atrofiju (par-

cijalnu i kompletnu), postatrofičnu hiperplaziju, proliferativnu inflamatornu atrofiju, atipičnu adenomatoznu hiperplaziju ili adenozu, hiperplaziju odnosno atipičnu hiperplaziju bazalnih stanica, mezonefritičku hiperplaziju, hiperplaziju žlijezda verumontanuma, kribriformnu hiperplaziju svijetlih stanica, nefrogeni adenom, sklerozirajuću adenozu, prostatične infarkte, ksantom, infiltraciju limfocitima koji imaju izgled prstena pečatnjaka, promjene povezane sa zračenjem, malakoplakiju, nespecifični granulomski prostatitis, odnosno normalne strukture kao što su Cowperove žlijezde, sjemeni mjehurići, paragangliji te naposljetku prostatičnu intraepitelnu neoplaziju (PIN).<sup>1,4,9,24-27</sup>

U razlikovanju ovih promjena koje mogu oponašati karcinom uz klasične, prethodno spomenute mikroskopske kriterije važnu ulogu imaju histokemija i imunohistokemija.

Od histokemijskih metoda najčešće se rabi bojenje alcijan-PAS-om, kojim se može bolje prikazati mucinozni materijal u lumenu acinusa, međutim, valja biti oprezan kod postavljanja dijagnoze jer se mucinozni materijal može vidjeti i u nekim benignim promjenama posebice u adenozu te se preporučuje uz histokemijske metode kombinirati i imunohistokemiju.<sup>1,20</sup>

Najčešće korišteni imunohistokemijski markeri su cito-keratin visoke molekularne težine (34βE12), p63 i u novije vrijeme AMACR.<sup>13-15,28-32</sup> Protutijelo 34βE12 identificira keratin visoke molekularne težine koji se nalazi u bazalnim stanicama prostatičnih žlijezda i stoga ima važnu dijagnostičku primjenu jer je uvijek prisutan (premda katkad diskontinuirano) u benignim žlijezdama i odsutan u uobičajenom adenokarcinomu (perifernih duktusa i acinusa) bez obzira na gradus.<sup>13,28</sup> Treba naglasiti da je marker često prisutan kao kontinuirani ili diskontinuirani sloj u karcinomu velikih duktusa, a može biti izražen, iako vrlo rijetko, u samim karcinomskim stanicama.<sup>28</sup>

Vrlo koristan imunohistokemijski marker za razlikovanje PIN-a i karcinoma od sličnih benignih promjena je p63. p63 također boji samo bazalne stanice, dok je u epitelnim stanicama negativan.<sup>12-14</sup> U zadnje vrijeme za razlikovanje benignih od neoplastičnih acinusa sve se više rabi molekularni marker alfa-metil-acil-CoA racemase (AMACR).<sup>15,28-32</sup> Taj marker može biti koristan u razlikovanju ASAP-a od minimalnog karcinoma te razlikovanju karcinoma od hormonski tretiranih benignih acinusa.<sup>28,30</sup> Njegova prednost pred cito-keratinom visoke molekularne težine 34βE12 je u tome da daje pozitivnu citoplazmatsku reakciju u karcinomskim epitelnim stanicama, dok su epitelne stanice benignih žlijezda negativne.<sup>24,25</sup> 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.<sup>25,30</sup>

Važnu ulogu u postavljanju dijagnoze karcinoma prostate može imati i PSA. PSA je imunohistokemijski marker prostatične diferencijacije koji je izražen u citoplazmi epitelnih stanica benignih i malignih promjena prostate, ali nije izražen u bazalnim stanicama prostate, stanicama sjemenih mjehurića te urotelu.<sup>1,21</sup> Zbog toga je dijagnostički koristan u razlikovanju adenokarcinoma prostate od drugih tumora koji se sekundarno šire u prostatu, kao i u određivanju primarnog tumora u slučajevima metastaza adenokarcinoma nepoznatoga primarnog sijela.<sup>1,16,18</sup> PSA može poslužiti i u razlikovanju adenokarcinoma prostate od benignih promjena koje ga mogu mikroskopski imitirati, a spomenute su prije u sklopu diferencijalne dijagnoze. U rijetkim slučajevima adenokarcinomi prostate visokoga gradusa mogu biti

negativni na PSA.<sup>1,12</sup> Prostatična kiselna fosfataza (PAP) ima slična svojstva kao i PSA te se najčešće rabi u slučajevima suspektog karcinoma prostate kod kojeg je imunohistokemijska reakcija na PSA bila negativna.<sup>1,4</sup>

### Određivanje histološkog stupnja diferenciranosti (Gleasonov uzorak i Gleasonov zbroj)

Opisani su brojni sustavi građuiranja za određivanje histološkog stupnja diferenciranosti odnosno gradusa karcinoma prostate. Osnovni problem svih predloženih sustava jest da li određivanje diferenciranosti raka prostate treba temeljiti samo na stupnju diferenciranosti žlijezda ili gradus treba sadržavati kombinaciju diferenciranosti žlijezda i nuklearne atipije odnosno treba li stupanj diferenciranosti biti određen prema najslabije diferenciranoj ili najzastupljenijoj komponenti tumora. Najzastupljeniji, a ujedno i od Svjetske zdravstvene organizacije preporučeni sustav za određivanje diferenciranosti raka prostate je Gleasonov uzorak odnosno zbroj.<sup>1,33</sup> Gleasonov sustav određivanja diferenciranosti koji je prvi put objavljen 1974. godine temelji se na arhitekturnim karakteristikama žlijezda karcinoma prostate, ali ne uključuje nuklearnu atipiju.<sup>33</sup> Postoji pet stupnjeva diferenciranosti adenokarcinoma prostate prema Gleasonu odnosno pet Gleasonovih uzoraka. Gleasonov uzorak 1 najbolje je diferenciran, dok je Gleasonov uzorak 5 najslabije diferenciran tumor. Gleason i sur.<sup>33</sup> pokazali su da je prognoza karcinoma prostate kompatibilna sa zbrojem stupnja diferenciranosti dviju najzastupljenijih komponenta tumora. Zbog toga treba u svakoj biopsiji odrediti Gleasonov uzorak za najzastupljeniji (primarni) i sljedeći po zastupljenosti (sekundarni) histološki oblik. Zbrajanjem vrijednosti Gleasonova uzorka primarne i sekundarne komponente dobije se Gleasonov zbroj (npr. Gleasonov zbroj 3+4=7). Ako tumor ima samo jedan Gleasonov uzorak, Gleasonov zbroj se dobiva dupliciranjem odnosno množi se s dva (npr. Gleasonov zbroj 3+3=6), što se vidi kad postoji mala količina tumora, poglavito u biopsijama iglom.<sup>1,33</sup> Budući da postoji pet stupnjeva Gleasonova uzorka, Gleasonov zbroj se može kretati od 2 do 10. Dobro diferencirani tumori imaju Gleasonov zbroj 2 do 4, srednje diferencirani 5 do 6, a slabo diferencirani 8 do 10. Tumori Gleasonova zbroja 7 smatraju se srednje do slabo diferenciranim, a ovisno o prevladavajućoj komponenti mogu biti svrstani u jednu od ove dvije kategorije.<sup>1,9,25</sup> Ako je primarna komponenta višega gradusa, onda se radi o slabije diferenciranom tumoru (npr. 4+3). Gleasonovi zbrojevi 2 i 3 vide se izuzetno rijetko jer je Gleasonov uzorak 1 neuobičajen. Gleasonov zbroj 4 također je rijedak jer se Gleasonov uzorak 2 najčešće vidi u kombinaciji s Gleasonovim uzorkom 3 što u konačnici daje Gleasonov zbroj 5. Gleasonovi zbrojevi 2 do 4 mogu se eventualno vidjeti u materijalu dobivenom transuretralnom resekcijom i radi se o tumorima iz prijelazne zone prostate. U materijalu dobivenom biopsijom iglom najčešći Gleasonovi zbrojevi su 6 i 7, a predloženo je da se, kao što je već rečeno, zbrojevi od 2 do 4 u tako dobivenom materijalu ne dijagnosticiraju.<sup>1,9,16</sup>

Unatoč činjenici da se Gleasonov uzorak 1 i 2 ne dijagnosticiraju u biopsiji iglom radi potpunosti prikaza opisaćemo ih ukratko. Mikroskopski su tumori Gleasonova uzorka 1 obilježeni proliferacijom malih do srednje velikih, gusto zbijenih acinusa čiji oblik i veličina tek blago variraju. Tumor ne raste infiltrativno, nego potiskuje okolno tkivo prostate. Takvi tumori vide se izuzetno rijetko, gotovo isključivo u prijelaznoj zoni i kad su prisutni, obično čine tek manji dio cjelokupnog tumora te se ne uključuju u Gleasonov zbroj.

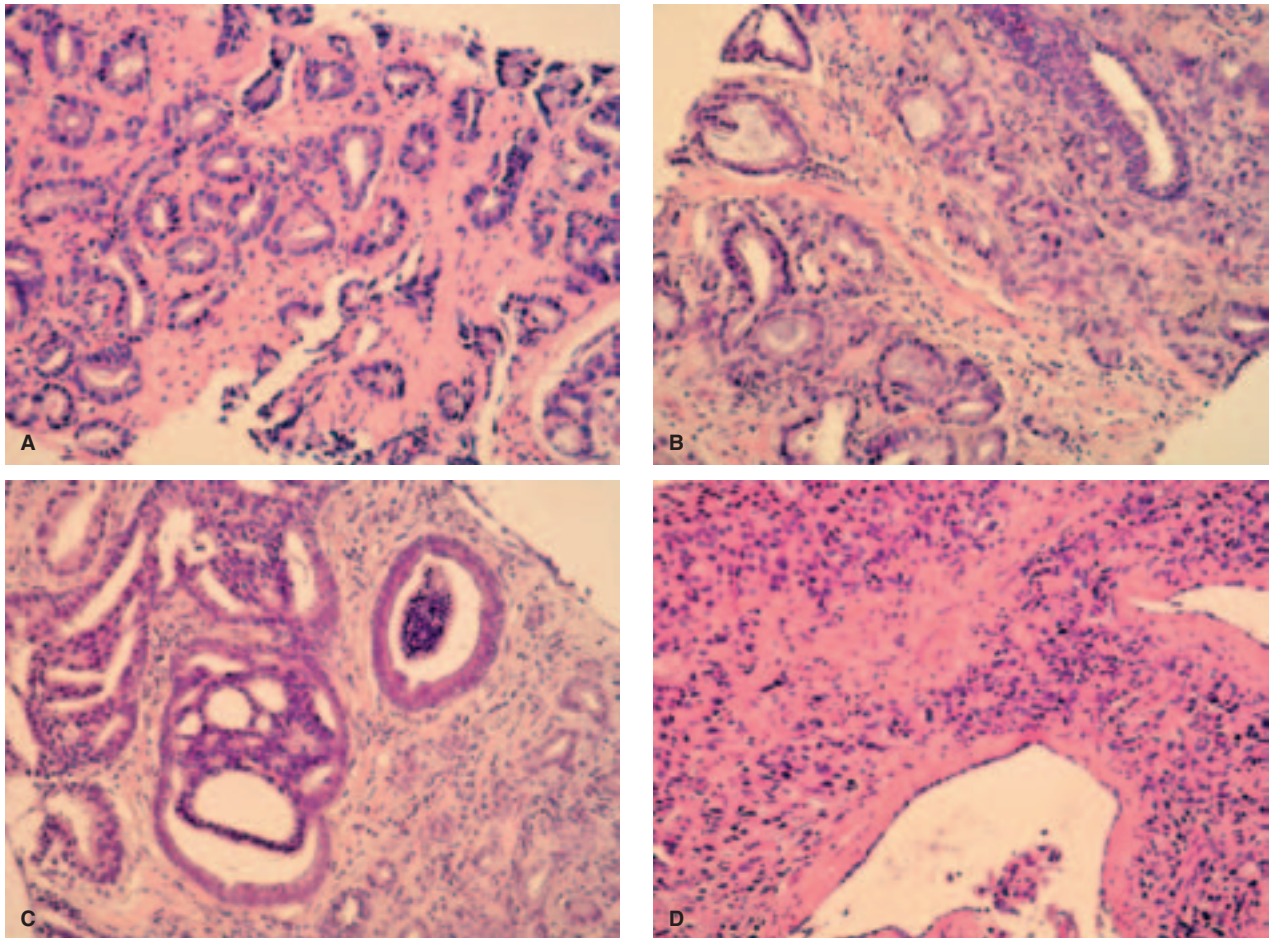
U diferencijalnoj dijagnozi treba razmotriti atipičnu adenomatoidnu hiperplaziju od koje se razlikuju po odsutnosti bazalnog sloja stanica i prisutnosti makronukleola, a za postavljanje ispravne dijagnoze vrlo često je potrebno provesti imunohistokemijsku analizu.<sup>1,4,16,25,33</sup>

Gleasonov uzorak 2 mikroskopski se razlikuje od Gleasonova 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 Gleasonova uzorka 1, međutim, u pojedinim slučajevima može se rubno vidjeti minimalna invazija u zdravo tkivo prostate. Većina ovih tumora također se vidi u prijelaznoj zoni iako se katkad mogu naći i u perifernoj zoni prostate. Razlikovanje Gleasonova uzorka 2 od 1 je vrlo često teško, međutim, nema neko važnije kliničko značenje.<sup>1,4,33</sup>

Gleasonov uzorak 3 ujedno je i najzastupljeniji Gleasonov uzorak (slika 2.A). Prema originalnoj shemi iz 1974. godine dijeli se na tri podtipa označena s A, B i C.<sup>33</sup> Gleasonov uzorak 3A mikroskopski je obilježen nakupinama nepravilnijih i većih žlijezda između kojih je više strome nego u Gleasonovu uzorku 1 i 2. Žlijezde su obično nepravilne, uglate i ponešto izdužene, a katkad i lagano cistično proširene. Sitne žlijezde, manje od onih u Gleasonovu uzorku 1 i 2, obložene stanicama oskudne citoplazme obilježje su gradusa 3B. Taj uzorak lako se može zamijeniti sa žarištima atrofije.<sup>1,4,16,25,33</sup> U ova dva uzorka često su neoplastični acinusi pomiješani s većim benignim žlijezdama, što ih razlikuje od Gleasonova uzorka 1 i 2, a također se često oko njih mogu vidjeti i tzv. »haloi« ili »kleftovi«.<sup>4,12,20,26</sup> Stanice koje oblažu takve acinuse obično imaju amfofilnu citoplazmu, premda katkad citoplazma može biti obilna i pjenava. Jezgre su veće s izraženijom atipijom i često jasnim eozinofilnim, ekscentrično smještenim makronukleolom (nukleol veći od 1 µm). U originalnoj Gleasonovoj shemi papilarni i kribriformni tip karcinoma označeni su kao 3C, međutim u novijim inačicama Gleasonove sheme kribriformni tip karcinoma prebačen je u Gleasonov uzorak 4. Katkad se papilarni i kribriformni tip karcinoma mogu teško razlikovati od PIN-a visokog stupnja te je potreban oprez prilikom postavljanja dijagnoze.<sup>1,4,16,25</sup>

Gleasonov uzorak 4 originalno se dijeli na dva podtipa: A i B.<sup>33</sup> Uzorak A karakteriziran je sitnim, spojenim i gusto zbijenim tumorskim žlijezdama koje se naslanjaju jedna na drugu odnosno spajaju međusobno (slika 2.B). Između susjednih žlijezda nema strome, a žlijezde mogu biti slabo formirane te se lumeni acinusa katkad mogu vidjeti tek pod velikim povećanjem. Stanice koje oblažu takve acinuse imaju eozinofilnu ili amfofilnu citoplazmu, a jezgre su velike s vidljivim nukleolom premda katkad mogu biti i sitnije, tamne, bez jasno izraženog nukleola. Gleasonov uzorak 4B naziva se još i »hipernefroidni« tip. U tom uzorku sitni, gusto zbijeni acinusi obloženi su stanicama svijetle citoplazme koje nalikuju onima što se vide kod tipičnog karcinoma bubrežnih stanica.<sup>1,16,25</sup> Kao što je već prethodno spomenuto kribriformni tip karcinoma prostate prebačen je iz Gleasonova uzorka 3 u Gleasonov uzorak 4 (slika 2.C). Vrlo je važno ispravno prepoznati Gleasonov uzorak 4 i ne zamijeniti ga s Gleasonovim uzorkom 3 jer prisutnost tog uzorka u biopsiji ima važno kliničko i prognostičko značenje.<sup>1</sup>

Najslabije diferencirani tip adenokarcinoma prostate označen je kao Gleasonov uzorak 5 koji se također dijeli na A i B-podtipove. Gleasonov uzorak 5A građen je od velikih kribriformnih nakupina obloženih izrazito atipičnim stanicama u čijem se središtu vidi nekroza komedo-tipa. Karcinomi građeni od slabo diferenciranih tumorskih stanica



Slika 2. (A) Gleasonov uzorak 3 karakteriziran je nakupinama nepravilnih žljezdolikih formacija između kojih se nalazi vezivna stroma. Žlijezde su obično nepravilne, uglate i ponešto izdužene, a katkad i lagano cistično proširene (200 $\times$ , HE). (B) Gleasonov uzorak 4 karakteriziran je sitnim, spojenim i gusto zbijenim tumorskim žlijezdama koje se naslanjaju jedna na drugu i međusobno stapaju. Između susjednih žlijezda nema strome, a žlijezde mogu biti slabo formirane te se lumen acinusa katkad mogu vidjeti tek pod velikim povećanjem (200 $\times$ , HE). (C) Kribriformni tip Gleasonova uzorka 4, koji je po izvornoj Gleasonovoj shemi bio uključen u Gleasonov uzorak 3 (200 $\times$ , HE). (D) Gleasonov uzorak 5 građen je od slabo diferenciranih tumorskih stanica koje rastu u solidnim nakupinama (200 $\times$ , HE).

Figure 2. (A) Gleason pattern 3 is characterized by clusters of irregular glandular formations with connective stroma between them. Glands are usually irregular, angular and a bit elongated, sometimes slightly cystically widened (200 $\times$ , HE). (B) Gleason pattern 4 is characterized by small, joined and densely compacted tumor glands leaning on each other and merging. There is no stroma between adjacent glands; glands can be poorly formed and acinary lumen can sometimes be seen only under great magnification (200 $\times$ , HE). (C) Cribriform Gleason pattern 4, which was in original Gleason system included in Gleason pattern 3 (200 $\times$ , HE). (D) Gleason pattern 5 consists of poorly differentiated tumor cells growing in solid clusters (200 $\times$ , HE).

koje rastu u solidnim nakupinama ili nepravilnim gnijezdima bez žljezdanih elemenata jesu Gleasonov uzorak 5B (slika 2.D).<sup>1,4,16,25,33</sup>

Preporučeno je da se u dijagnozi karcinoma prostate u materijalu dobivenom biopsijom iglom Gleasonov zbroj navede čak i u slučajevima kada se radi o izuzetno malenom odnosno tzv. minimalnom karcinomu prostate. Istraživanja koja su uspoređivala Gleason zbroj minimalnog karcinoma prostate u biopsijama iglom s Gleasonovim zbrojem u radikalnoj prostatektomiji pokazala su da su odstupanja minimalna.<sup>1,4,9,16</sup>

Osim dva najzastupljenija uzorka tumora u većini biopsija može se naći i treći, najmanje zastupljeni uzorak. Prema originalnoj Gleasonovoj shemi uzorak tumora zastupljen s manje od 5% ili treći najmanje zastupljeni uzorak nije se računao u Gleasonov zbroj. Novija istraživanja pokazala su da prisutnost treće komponente u materijalu dobivenom radikalnom prostatektomijom, posebice ako se radi o tumoru visokoga gradusa, značajno utječe na prognozu te se posto-

tak zastupljenosti, po najnovijoj preporuci Svjetske zdravstvene organizacije iz 2004. godine, također mora naznačiti u nalazu.<sup>1</sup> Posebice je to bitno ako je treći Gleasonov uzorak 4 ili 5 jer u takvim slučajevima ima važno prognostičko značenje čak i kad predstavlja manje i od 5% cjelokupnog tumora.<sup>1</sup>

#### Posebni tipovi primarnog karcinoma prostate

Prepoznavanje posebnih tipova karcinoma prostate važno je jer se obično radi o tumorima koji imaju lošu prognozu, a često se pojavljuju zajedno s uobičajenim karcinomom prostate. Iako je Gleasonova shema primarno zamišljena za uobičajeni karcinom, može se primijeniti i na ove posebne tipove koji se obično graduiraju kao Gleasonov uzorak 3 ili više.<sup>1,4,12,21</sup> Razlikovanje tih podtipova je katkad vrlo teško, posebice na biopsijama iglom pa je najvažnije na takvim biopsijama postaviti dijagnozu karcinoma. Ukratko ćemo nabrojiti i opisati neke od posebnih tipova karcinoma pro-

state i naglasiti razlikovna obilježja koja bi mogla pomoći da se posumnja na takav tumor tijekom analize cilindra prostate.

Atrofični adenokarcinom obilježen je žlijezdama koje su obložene epitelnim stanicama s oskudnom citoplazmom i slične žlijezdama koje se vide u atrofiji. Posebice ga je teško razlikovati od postatrofične hiperplazije. Na dijagnozu karcinoma u takvim slučajevima upućuju infiltrativni rast, odsutnost bazalnih stanica i prisutnost citološke atipije te žarišta uobičajenog karcinoma prostate koja se često nađu u okolini ovog tipa karcinoma.<sup>1,16,34</sup>

Adenokarcinom velikih prostatičnih duktusa (»large duct adenocarcinoma«) čini 0,2–0,8% svih karcinoma prostate i u oko 50% slučajeva pojavljuje se zajedno s uobičajenim karcinomom. U slučajevima kada se pojavljuje bez uobičajenog karcinoma prostate vrijednosti PSA u serumu mogu biti u normalnim granicama. Mikroskopski se mogu prepoznati dva osnovna tipa, tip A – papilarni ili tubulopapilarni i tip B – solidni ili kribriformni s komedonekrozom ili bez nje. Iako adenokarcinom prostatičnih duktusa nije uključen u klasičnu Gleasonovu shemu, može se graduirati kao Gleasonov uzorak 4, a u slučajevima s komedonekrozom kao Gleasonov uzorak 5. Biološko ponašanje ovog tipa karcinoma je agresivno te mu je prognoza lošija u usporedbi s uobičajenim karcinomom.<sup>1,16,25,34</sup>

Pseudohiperplastični adenokarcinom slični normalnim, benignim prostatičnim žlijezdama te je za njegovu dijagnostiku često potrebno upotrijebiti imunohistokemijsko bojenje kojim se dokazuje odsutnost bazalnih stanica u takvim žlijezdama. Iako izgleda benigno, može biti udružen s tipičnim prostatičnim karcinomom srednjega gradusa i biti vrlo agresivan.<sup>1,16,25,35</sup>

Adenokarcinom pjenušavih stanica obilježen je žlijezdama koje su obložene atipičnim epitelnim stanicama s obilnom pjenušavom citoplazmom i sitnom, hiperkromatskom jezgrom koja najčešće nema nukleola. U prepoznavanju ovog karcinoma pomažu arhitekturne karakteristike kao što su gusto zbijene žlijezde i/ili infiltrativni rast te često prisutni amorfni, acelularni, ružičasti sekret u lumenu žlijezda.<sup>1,16,36</sup>

Mucinozni adenokarcinom vrlo je rijedak (oko 0,4% svih karcinoma prostate) i histološki je obilježen obilnom produkcijom izvanstanične sluzi (više od 25% tumora mora sadržavati izvanstaničnu sluz) u kojoj se mogu vidjeti kribriformne 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 mu je lošija od prognoze uobičajenog karcinoma i češće metastazira u kosti.<sup>1,16,37</sup>

Karcinom stanica tipa prstena pečatnjaka izrazito je rijedak i u literaturi je opisano tek 50-ak slučajeva. Stanice tipa prstena pečatnjaka moraju činiti više od 25% tumora da bi se postavila dijagnoza ovog tipa karcinoma prostate.<sup>16,38</sup>

Adenoskvamozni karcinom i karcinom pločastih stanica pojavljuju se u prostati rijetko i do sada je opisano 70-ak adenoskvamoznih i 10-ak karcinoma pločastih stanica. Većina adenoskvamoznih karcinoma nastane nekoliko godina nakon dijagnostičiranja uobičajenog karcinoma prostate liječenog hormonalno ili zračenjem. Čisti karcinom pločastih stanica obično nastaje *de novo*, a podrijetlo mu nije potpuno jasno. Oba se tipa karcinoma vrlo agresivno ponašaju, rano metastaziraju i prognoza im je loša.<sup>1,39</sup>

Onkocitni adenokarcinom građen je od žlijezda obložene atipičnim epitelnim stanicama s obilnom eozinofilnom,

zrnatom citoplazmom i okruglom ili ovalnom hiperkromatskom jezgrom. U citoplazmi ovih stanica elektronskim mikroskopom se nađu brojni, gusto zbijeni mitohondriji.<sup>1</sup>

Urotelni karcinom prostate može biti primaran ili nastati širenju tumora iz mjehura odnosno prostatičnog dijela uretre. U 45% pacijenata koji imaju invazivni tumor mokraćnog mjehura nađe se širenje urotelnog karcinoma u prostatične žlijezde. Primarni urotelni karcinom čini 0,7–2,8% karcinoma prostate. Vjeruje se da može nastati iz urotela periuretralnih žlijezda prostatičnog dijela uretre ili urotelnom metaplazijom duktusa i acinusa. Prognoza je loša i petogodišnje preživljavanje iznosi oko 45%.<sup>1,40</sup>

Bazaloidni i adenocistični karcinom pojavljuju se u prostati izuzetno rijetko, tako da 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.<sup>1,41</sup>

Neuroendokrini diferencijacija u karcinomu prostate može se pojaviti u tri oblika: 1) uobičajeni karcinom sa žarištima neuroendokrine diferencijacije, 2) karcinoid, 3) neuroendokrini karcinom malih stanica. U svim uobičajenim karcinomima prostate mogu se imunohistokemijskom analizom neuroendokrinim markerima poput kromogranina, sinaptofizina i CD56 naći pojedinačne neuroendokrine stanice, a u 5 do 10% karcinoma ta su žarišta veća i građena su od većeg broja pojedinačnih ili nakupina neuroendokrinih stanica. Prognostičko značenje neuroendokrine diferencijacije u karcinomu prostate, posebice kad je riječ o sitnim žarištima nije potpuno razjašnjeno.<sup>1,42</sup>

Karcinoid je u prostati izuzetno rijedak te je zbog vrlo malog broja slučajeva njegova prognoza nepoznata.<sup>1,16,42</sup>

Neuroendokrini karcinom malih stanica koji se po novoj klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije naziva i slabo diferencirani neuroendokrini karcinom 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 te se u 50% slučajeva uz karcinom malih stanica nađe i adenokarcinom. Mikroskopski izgleda kao karcinom malih stanica pluća, a često se nađe i nekroza. Mitoze i nekroza nisu česte u uobičajenom karcinomu prostate te njihov nalaz može poslužiti u razlikovanju ovog tumora od uobičajenog karcinoma prostate Gleasonova uzorka 5B. Prognoza im je izrazito loša s preživljenjem od 7,7 do 17,1 mjeseci.<sup>1,42</sup>

Karcinom nalik limfoepiteliomu izuzetno je rijedak, nediferencirani maligni epitelni tumor koji je histološki sličan nazofaringalnom limfoepiteliomu, a obilježen je sincicijalnim načinom rasta i prominentnim limfoidnim infiltratom. *In situ* hibridizacijom nije nađena povezanost s Epstein-Barrinim virusom.<sup>1,16</sup>

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 vrlo je agresivno.<sup>1,43</sup>

Metastaze, kao i primarni mezenhimalni tumori prostate izuzetno su rijetki, ali i njih treba uzeti u obzir u diferencijalnoj dijagnozi tumora prostate.<sup>1,16</sup>

## Zaključak

Važno je još jednom napomenuti da je za ispravnu dijagnozu karcinoma prostate u iglenoj biopsiji potrebna bliska suradnja kliničara urologa i dijagnostičara patologa.

Urolog bi morao cilindre tkiva nakon učinjenog zahvata staviti u kapsule na spužvicu kako se ne bi savijali i lomili tijekom fiksacije. Pri tome u svaku kapsulu treba staviti samo po jedan cilindar, a na kapsuli označiti mjesto s kojeg je biopat uzet. Kapsule treba staviti u bočicu s formalinom na kojoj se nalazi ime bolesnika i isti dan ih poslati na patologiju kako bi što prije započela patohistološka obrada.

Za patologe je važno naglasiti da u svom izvještaju moraju navesti Gleasonov uzorak (Gleason *gradus*) i Gleasonov zbroj (Gleason *score*) te navesti količinu tumora, i to u postotku ili dužini zahvaćenog cilindra. Također treba imati na umu da u iglenim biopsijama kod određivanja Gleasonova uzorka, taj uzorak ne može biti manji od 3, odnosno Gleasonov zbroj ne bi trebao biti manji od 6. U biopsijama u kojima se nalazi i treći najmanje zastupljeni uzorak, posebice ako se radi o Gleasonovu uzorku 4 ili 5, treba biti naveden u nalazu jer u takvim slučajevima ima važno prognostičko značenje čak i kad predstavlja manje od 5% cjelokupnog tumora. U slučajevima sumnjivih lezija treba primijeniti dodatne histokemijske i imunohistokemijske metode te je zbog toga bitno sačuvati dobiveni materijal (napraviti samo tri reza) i u prvom ga aktu ne izrezati do kraja. Ako ni nakon svih primijenjenih dodatnih metoda patologije nije siguran u dijagnozu karcinoma, treba se konzultirati s ekspertom u području uropatologije, a u slučajevima kada to nije moguće, predložiti ponavljanje biopsije kako bi se izbjegle nepotrebne prostatektomije.

#### LITERATURA

- 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.
- Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar za rak. Incidencija raka u Hrvatskoj. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2008, bilten 31.
- Spajić B, Čupić H, Tomas D, Štimac G, Krušlin B, Kraus O. The incidence of hypercholesterolemia prostate cancer in transrectal ultrasound guided biopsy specimens. *Urology* 2007;70:734–7.
- Krušlin B, Tomas D, Belicza M. Patohistološka dijagnostika raka prostate. *Medix* 2005;11:78–82.
- Fitzsimons NJ, Sun LL, Dahm P i sur. A single-institution comparison between radical perineal and radical retropubic prostatectomy on perioperative and pathological outcomes for obese men: an analysis of the Duke Prostate Center database. *Urology* 2007;70:1146–51.
- Potosky AL, Legler J, Albertsen PC i sur. Health outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: Results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1582–92.
- Klevecka V, Burmester L, Musch M, Roggenbuck U, Kroepfl D. Intraoperative and early postoperative complications of radical retropubic prostatectomy. *Urol Int* 2007;79:217–25.
- Franzen S, Giertz Z G, Zajicek J. Cytological diagnosis of prostatic tumours by transrectal aspiration biopsy: a preliminary report. *Br J Urol* 1960;32:193–6.
- Epstein JI. Diagnosis and reporting of limited adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy. *Mod Pathol* 2004;17:307–15.
- Ravery V, Goldblatt L, Royer B, Blanc E, Toublanc M, Boccon-Gibod L. Extensive biopsy protocol improves the detection rate of prostate cancer. *J Urol* 2000;164:393–6.
- Rogatsch H, Mairinger T, Horninger W, Gschwendner A, Bartsch G, Mikuz G. Optimized preembedding method improves the histologic yield of prostatic core needle biopsies. *Prostate* 2000;42:124–9.
- 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.
- Shah RB, Zhou M, LeBlanc M, Snyder M, Rubin MA. Comparison of the basal cell-specific markers, 34betaE12 and p63, in the diagnosis of prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1161–8.
- Krušlin B, Tomas D, Cviko A, Čupić H, Odak L, Belicza M. Periacinar clefting and p63 immunostaining in prostatic intraepithelial neoplasia and prostatic carcinoma. *Pathol Oncol Res* 2006;12:205–9.
- 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.
- Young RH, Srigley JR, Amin MB, Ulbright TM, Cubilla AL, ur. Tumors of the prostate gland, seminal vesicles, male urethra and penis, 3. izd. Washington: AFIP; 2000.
- Thorson P, Vollmer RT, Arcangeli C, Keetch DW, Humphrey PA. Minimal carcinoma in prostate needle biopsy specimens: diagnostic features and radical prostatectomy follow-up. *Mod Pathol* 1998;11:543–51.
- Iczkowski KA, Bostwick DG. Criteria for biopsy diagnosis of minimal volume prostatic adenocarcinoma: analytic comparison with nondiagnostic but suspicious atypical small acinar proliferation. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:98–107.
- Mancuso PA, Chabert C, Chin P i sur. Prostate cancer detection in men with an initial diagnosis of atypical small acinar proliferation. *Br J Urol Int* 2007;99:49–52.
- 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.
- Baisden BL, Kahane H, Epstein JI. Perineural invasion, mucinous fibroplasia, and glomerulations: diagnostic features of limited cancer on prostate needle biopsy. *Am J Surg Pathol* 1999;23:918–24.
- Yanagisawa N, Li R, Rowley D i sur. Stromogenic prostatic carcinoma pattern (carcinomas with reactive stromal grade 3) in needle core biopsies predicts biochemical recurrence-free survival in patients after radical prostatectomy. *Hum Pathol* 2008;39:282–91.
- Tomas D, Krušlin B. The potential value of (myo)fibroblastic stromal reaction in the diagnosis of prostatic adenocarcinoma. *Prostate* 2004;61:324–31.
- Srigley JR. Benign mimickers of prostatic adenocarcinoma. *Mod Pathol* 2004;17:328–48.
- Rosai J (ur.). Rosai and Ackerman's surgical pathology, Mosby, St. Louis 2004.
- Ulacec M, Tomas D, Ensinger C i sur. Periacinar retraction clefting in proliferative prostatic atrophy and prostatic adenocarcinoma. *J Clin Pathol* 2007;60:1098–101.
- Tomas D, Krušlin B, Rogatsch H, Schäfer G, Belicza M, Mikuz G. Different types of atrophy in the prostate with and without adenocarcinoma. *Eur Urol* 2007;51:98–103.
- Helpap P, Kollerman 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.
- Weinstein MA, Signoretti S, Loda M. Diagnostic utility of immunohistochemical staining for p63, a sensitive marker of prostatic basal cells. *Mod Pathol* 2002;15:1302–8.
- 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.
- 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 alpha-methyl-CoA-racemase (P504S) in atypical adenomatous hyperplasia of the prostate. *Am J Surg Pathol* 2002;26:921–5.
- 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.
- Randolph TL, Amin MB, Ro JY. Histologic variant of the prostatic adenocarcinoma and other carcinomas of the prostate. *Mod Pathol* 1997;10:612–9.
- Levi AW, Epstein JI. Pseudohyperplastic prostatic adenocarcinoma on needle biopsy and simple prostatectomy. *Am J Surg Pathol* 2000;24:1039–46.
- Nelson RS, Epstein JI. Prostatic carcinoma with abundant xanthomatous cytoplasm. Foamy gland carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1996;20:419–26.
- Osunkoya AO, Nielsen ME, Epstein JI. Prognosis of mucinous adenocarcinoma of the prostate treated by radical prostatectomy: a study of 47 cases. *Am J Surg Pathol* 2008;32:468–72.
- Lilleby W, Axcrone K, Alfsen GC, Urnes T, Hole KH. Diagnosis and treatment of primary signet-ring cell carcinoma of the prostate. *Acta Oncol* 2007;46:1195–7.
- Parwani AV, Kronz JD, Genega EM, Gaudin P, Chang S, Epstein JI. Prostatic carcinoma with squamous differentiation: an analysis of 33 cases. *Am J Surg Pathol* 2004;28:651–7.
- Liedberg F, Chebil G, Mansson W. Urothelial carcinoma in the prostatic urethra and prostate: current controversies. *Expert Rev Anticancer Ther* 2007;7:383–90.
- Ali TZ, Epstein JI. Basal cell carcinoma of the prostate: a clinicopathologic study of 29 cases. *Am J Surg Pathol* 2007;31:697–705.
- Wang W, Epstein JI. Small cell carcinoma of the prostate. A morphologic and immunohistochemical study of 95 cases. *Am J Surg Pathol* 2008;32:65–71.
- Hansel DE, Epstein JI. Sarcomatoid carcinoma of the prostate: a study of 42 cases. *Am J Surg Pathol* 2006;30:1316–21.