

## Άτυπα αδένια ύποπτα για κακοήθεια και άτυπος μικρο-αδενικός πολλαπλασιασμός στη βιοψία του προστάτη: Ο χρησμός της Πυθίας

Κ. Σταματίου<sup>1</sup>, Α. Ζήζη-Σερμπετζόγλου<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ουρολογική Κλινική και <sup>2</sup> Παθολογοανατομικό Τμήμα, ΓΝ Πειραιά "Τζάνειο"

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οριακές ιστολογικές βλάβες με ανεπαρκή ιστομορφολογικά στοιχεία για να διαγνωστεί με βεβαιότητα αδenoκαρκίνωμα του προστάτη βρίσκονται σε ένα ποσοστό έως 9% των βιοψιών ρουτίνας του προστάτη αδένια. Συνήθως αναφέρονται με τους όρους: άτυπα αδένια ύποπτα για κακοήθεια ή άτυπος μικρο-αδενικός πολλαπλασιασμός αλλά και με λιγότερο περιγραφικούς όπως: εστία ύποπτη για καρκίνο, ή βιοψία ύποπτη για κακοήθεια. Το εύρημα αυτό προβληματίζει τον κλινικό ιατρό ως προς την αντιμετώπισή του. Στο άρθρο αυτό περιγράφουμε ένα συνηθισμένο περιστατικό και συζητούμε την τρέχουσα αντίληψη για τις βλάβες αυτού του τύπου.



**Λέξεις Ευρετηρίου:** αδenoκαρκίνωμα του προστάτη, άτυπα αδένια, άτυπος μικρο-αδενικός πολλαπλασιασμός



Παραπομπή

Κ. Σταματίου, Α. Ζήζη-Σερμπετζόγλου. Άτυπα αδένια ύποπτα για κακοήθεια και άτυπος μικρο-αδενικός πολλαπλασιασμός στη βιοψία του προστάτη: Ο χρησμός της Πυθίας; *Επιστημονικά Χρονικά* 2016;21(3): 292-298

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι βλάβες που χαρακτηρίζονται ως άτυπα αδένια ύποπτα για κακοήθεια και ο άτυπος μικρο-αδενικός πολλαπλασιασμός (ASAP) βρίσκονται στο 1.5- 9% των βιοψιών του προστάτη όταν το σύνολο των άτυπων διαγνώσεων στις TRUS βιοψίες, με βάση τη βιβλιογραφία, είναι περίπου 0.7-23.4% [1, 2].

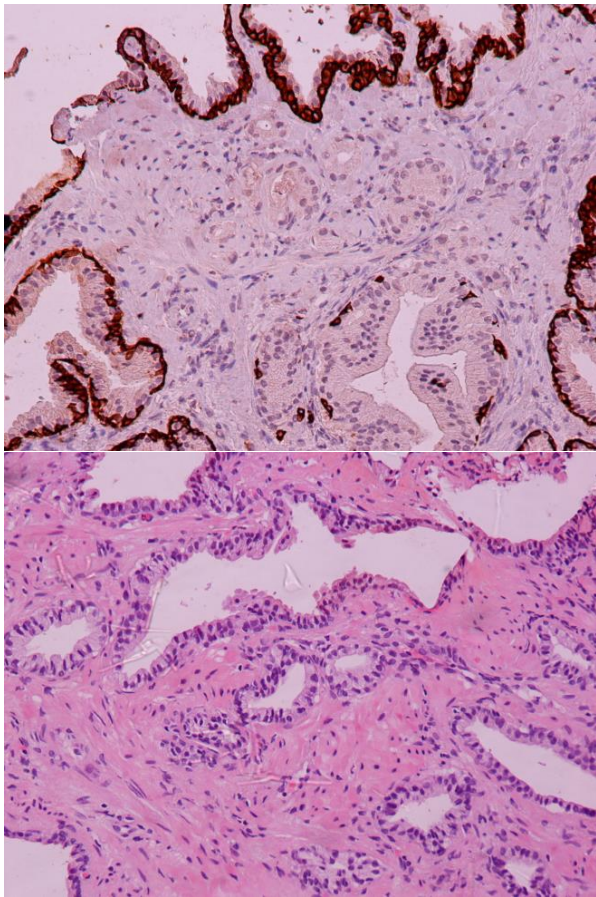
Δεν αποτελούν στην πραγματικότητα μια ξεχωριστή οντότητα αλλά οι παραπάνω όροι χρησιμοποιούνται για να περιγράψουν βλάβες με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά που η παρουσία τους στο υλικό της βιοψίας δεν παρέχει επαρκή κριτήρια για τη διάγνωση αδenoκαρκινώματος ή προκαρκινωματώδων βλαβών όπως η υψηλόβαθμη ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία. Αυτό γίνεται γιατί τα

κυτταρολογικά ή αρχιτεκτονικά στοιχεία που παρέχονται είναι είτε ποιοτικά είτε ποσοτικά ανεπαρκή. Στην πρώτη περίπτωση, τα αδένια έχουν δυσδιάκριτη βασική στιβάδα και εμφάνιση που μπορεί να παραπέμπει σε διηθητικό πρότυπο ανάπτυξης (διηθητική ανάπτυξη απαντάται σε ποσοστό έως και 75% των περιπτώσεων ASAP). Στην δεύτερη περίπτωση, υπάρχουν κυτταρολογικά χαρακτηριστικά είναι συμβατά με του αδενοκαρκινώματος. Σε κάθε περίπτωση τα κυτταρολογικά χαρακτηριστικά υπολείπονται των ιστολογικών κριτηρίων για την διάγνωση του καρκίνου και το μικρό μέγεθος της ιστικής εστίας αποτρέπει από την οριστική διάγνωση [3]. Μολονότι διάφορες καταστάσεις μπορούν να δημιουργήσουν τις προϋποθέσεις για την διάγνωση π.χ. τεχνικά artifacts όπως η ελλιπής δειγματοληψία και η μηχανική παραμόρφωση του δείγματος ή ιστολογικά artifacts όπως οι παχιές διατομές και ο υπερχρωματισμός των πυρήνων [4,5], οι περισσότερες βλάβες που χαρακτηρίζονται ως ASAP έχουν στην πραγματικότητα μορφολογία ενδιάμεση μεταξύ φυσιολογικού και παθολογικού και κάποια κοινά χαρακτηριστικά: έχουν μέγεθος έως 0.4 mm, αφορούν λιγότερες από 2 δωδεκάδες αδενίων που αναπτύσσονται σε συστάδες και τα κύτταρά τους εμφανίζουν διαφοροποιήσεις στα πυρηνικά χαρακτηριστικά (Εικόνα 1). Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, ένα ευρύ φάσμα από ειδικές βλάβες, όπως η υπερπλασία των βασικών κυττάρων, η αδένωση, η αντιδραστική ατυπία, εμφανίζουν παρόμοια χαρακτηριστικά και μπορεί να χαρακτηριστούν ως ASAP. Ως τέτοια ωστόσο έχουν διαγνωστεί και σαφώς κακοήθεις βλάβες (τα μικροαδενικά καρκινώματα αλλά και άλλα με αδένια μεγαλύτερου μεγέθους, όπως το

ψευδουπερπλαστικό πρότυπο του αδενοκαρκινώματος ή το αδενοκαρκίνωμα με πορώδη χαρακτηριστικά) όπως και καλοήθεις βλάβες (συνδεόμενες κυρίως με φλεγμονή, αντιδραστική ατυπία ή μερική ατροφία) [6]. Συνεπώς η βλάβη ASAP εκφράζει ακριβώς την αβεβαιότητα σχετικά με τη διάγνωση της κακοήθειας και την ανάγκη επανεκτίμησης υπό τον φόβο της υπερδιάγνωσης και της συνεπακόλουθης υπερθεραπείας προσομοιάζοντας τρόπον τινά με το χρησμό της Πυθίας η οποία, μετέφερε τη χρησιμοδότηση του Θεού προς τον ενδιαφερόμενο με τρόπο συνήθως αινιγματικό.

## ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Άνδρας ηλικίας 67 ετών χωρίς αξιόλογο ιατρικό ιστορικό, νοσηλευόμενος σε παθολογική κλινική για λοίμωξη του αναπνευστικού βρέθηκε στον έλεγχο με αναιμία και αυξημένη τιμή του ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA: 4.8 με λόγο f/t: 0.12). Η φυσική εξέταση του ήταν φυσιολογική και η δακτυλική εξέταση του προστάτη αποκάλυψε μέτρια υπερτροφία του αδένια. Εργαστηριακά δεδομένα έδειξαν τα ακόλουθα: επίπεδο αιμοσφαιρίνης (Hb) 10 g/mL, συνολικός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (WBC) 12.500 mm<sup>3</sup>, αιμοπετάλια 250000, ουρία 15, κρεατινίνη 1.0 και φυσιολογικές αλκαλική φωσφατάση και δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας. Η ακτινογραφία θώρακος έδειξε πύκνωση στις βάσεις άμφω ενώ η αξονική τομογραφία



**Εικόνα 1.** Συστάδα 4 μικρών αδενίων με μερική ή ολική απουσία βασικών κυττάρων, μεγενθυμένους πυρήνες, μπλε-γκρι βλεννίνη ή ηωσινοφιλικές πρωτεϊνούχες εκκρίσεις εντός του αυλού.

κοιλίας ήταν αρνητική. Μετά το πέρας της νοσηλείας ο ασθενής υποβλήθηκε σε βιοψία του προστάτη η οποία ανέδειξε σε ένα τμήμα ενός ιστοτεμαχίου, εστία η οποία αποτελείται από άτυπα αδένια ύποπτα για κακοήθεια. Λόγω μακροχρόνιων αποφρακτικών ενοχλημάτων ούρησης που τελευταία δεν αποκρίνονταν στην φαρμακευτική αγωγή ο ασθενής είχε προγραμματίσει χειρουργική επέμβαση. Είναι εφικτή ή όχι;

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Δεν είναι γνωστή η πιθανότητα ανευρέσης καρκίνου στο παρασκευασμα αδενωματακτομής απο προστάτη στον οποίο έχει πρόσφατα διαγνωστεί ASAP. Αλλά ούτε και το ποσοστό καρκίνου που βρίσκεται στην επαναληπτική δια βελόνης βιοψία (που θεωρητικά είναι σαφώς μικρότερο λόγω του μικρότερου μεγέθους του δείγματος σε σχέση με εκείνο του παρασκευάσματος αδενωματακτομής) είναι σαφώς καθορισμένο. Σύμφωνα με ορισμένους ερευνητές κυμαίνεται μεταξύ 21 και 51% [2] ενώ κατα άλλους κυμαίνεται μεταξύ 7 και 70% (με ενδιάμεση μέση τιμή 40.2%) [7]. Ωστόσο, το ποσοστό αυτό μειώνεται σταδιακά μετά την δεύτερη βιοψία και διαμορφώνεται σε 34%, 19%, 8%, και 7% για τις επόμενες επαναληπτικές βιοψίες [8]. Η μείωση της συχνότητας θετικών βιοψιών με το χρόνο, υποστηρίζει την άποψη της εξαρχής παρουσίας κακοήθειας που χάθηκε στην περιορισμένη έκταση του δείγματος. Το ποσοστό ξεκάθαρα καλοηθών βλαβών που βρίσκονται στην επαναληπτική δια βελόνης βιοψία αποτελούν το 30% των περιπτώσεων [9]. Αυτές πιθανότατα αντιπροσωπεύουν υπερδιάγνωση. Στις υπόλοιπες περιπτώσεις που δεν βρίσκεται βλάβη στην επανάληψη δεν μπορεί να αποκλειστεί το τεχνικό λάθος.

Οι τρέχουσες συστάσεις για την ASAP προτείνουν επανάληψη της βιοψίας. Δεν είναι ξεκάθαρος ο ιδανικός χρόνος επανάληψης αλλά τα υπάρχοντα δεδομένα τον καθορίζουν στους 3-6 μήνες από την αρχική βιοψία δεδομένου ότι στη συντριπτική τους πλειοψηφία τα περισσότερα καρκινώματα σε ασθενείς με ASAP ανιχνεύονται εντός των πρώτων 6 μηνών μετά την αρχική βιοψία [6, 10]. Αυτό το

εύρημα δεν έχει εξηγηθεί πλήρως αλλά ενδέχεται να σχετίζεται με την ανάπτυξη του υφιστάμενου καρκινώματος σε βαθμό που να γίνεται ανιχνεύσιμο στην επόμενη βιοψία. Ωστόσο οι Iczkowski et al. δεν διαπίστωσαν διαφορές στο μέγεθος των όγκων μεταξύ ανδρών που υποβλήθηκαν σε ριζική προστατεκτομή μετά από επανάληψη της βιοψίας με ASAP και ανδρών που διαγνώστηκαν με καρκίνο χωρίς προηγούμενη διάγνωση ASAP [11]. Βέβαια δεν έχουν όλα τα αδενοκαρκινώματα τον ίδιο ρυθμό ανάπτυξης καθότι τα λιγότερο διαφοροποιημένα και αδιαφοροποίητα εξελίσσονται ταχύτερα. Σε επιβεβαίωση αυτού, αρκετές μελέτες αποδεικνύουν τη σχέση μεταξύ διάγνωσης ASAP και χαμηλής συχνότητας λιγότερο διαφοροποιημένων και αδιαφοροποίητων καρκινωμάτων [12] με τα ποσοστά Gleason score  $\geq 7$  να κυμαίνονται μεταξύ 5- 20% [13-15]. Με την εύλογη διασύνδεση της διάγνωσης ASAP με τον κίνδυνο υπερθεραπείας του καρκίνου του προστάτη έχει προταθεί η διάκριση των βλαβών ASAP είτε ως ύποπτες ή άκρως ύποπτες για καρκίνο [16], ώστε σε κατάλληλους ασθενείς, να μπορεί να καθυστερήσει με ασφάλεια η επανάληψη της βιοψίας. Οι εν λόγω ασθενείς μπορούν να παρακολουθούνται με PSA ορού και δακτυλική εξέταση διά του ορθού κάθε 4-6 μήνες και να επαναλάβουν την βιοψία μετά ένα έτος ή περισσότερο. Αξιοπρόσεκτα, οι Cooperberg et al. αποδεικνύουν ότι στους περισσότερους από αυτούς τους ασθενείς ακόμα και εάν διαγνωστεί καρκίνωμα η εξέλιξη είναι αργή και η καθυστερημένη επέμβαση δεν επηρεάζει τη συνολική επιβίωση ενώ, ειδικά για τα καλά διαφοροποιημένα, μπορεί να μην απαιτηθεί άμεση οριστική θεραπεία [17]. Ωστόσο, οι

Dorin et al. βρήκαν ότι το 51% των ανδρών που διαγνώστηκε με καρκίνο στην επαναληπτική βιοψία είχε κλινικά σημαντική νόσο [18]. Για το λόγο αυτό ορισμένοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι μια υποδιαίρεση των βλαβών ASAP σε ύποπτες ή άκρως ύποπτες δεν είναι κλινικά χρήσιμη, και επιπλέον είναι πολύ υποκειμενική για να είναι αναπαράξιμη [19].

Μια άλλη πρόταση για την ενίσχυση της προγνωστικής αξίας της βλάβης ASAP είναι ο συνδυασμός της με υψηλόβαθμο PIN καθώς αυξάνει την πιθανότητα πρόβλεψης καρκίνου στην επαναληπτική βιοψία [20, 21]. Άλλες μελέτες όμως καταλήγουν σε ακριβώς ανάποδα συμπεράσματα, αφού η προγνωστική αξία του συνδυασμού PIN & ASAP βρέθηκε παρόμοια με εκείνη του ASAP μόνου [22].

Δεν είναι σαφές εάν η μαγνητική τομογραφία και η καθοδηγούμενη με μαγνητική τομογραφία βιοψία αποσαφηνίσουν στο μέλλον το ρόλο των βλαβών ASAP. Θεωρείται πιθανό ότι η ενσωμάτωση της πολυπαραμετρικής MRI (με ή χωρίς καθοδηγούμενη βιοψία) μπορεί να περιορίσει την διάγνωση ασαφών βλαβών ώστε να επωφεληθούν από τη διάγνωση και την επακόλουθη θεραπεία του καρκίνου όσοι πραγματικά κινδυνεύουν [14].

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Με δεδομένη την αβεβαιότητα για τον ρόλο των βλαβών ASAP και λαμβάνοντας υπόψη τις ανησυχίες για τον κίνδυνο υπερθεραπείας του καρκίνου του προστάτη, εφόσον έχει ληφθεί ικανός αριθμός δειγμάτων για να εξασφαλιζεται κατά το

δυνατό η παρουσία κλινικά σημαντικού καρκίνου του προστάτη, επιβεβαιωμένο ενδεχομένως και με μαγνητική τομογραφία, είναι δυνατό να προχωρήσει ο άρρωστος της περίπτωσης μας σε αδενωμάτεκτομή την

δεδομένη χρονική στιγμή. Τυχόν ανευρεση καρκίνου στο παρασκεύασμα θα αφορά την μεταβατική ζώνη και μπορεί να αντιμετωπιστεί με παρακολούθηση ή οριστική θεραπεία σε δεύτερο χρόνο.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Amin MB, Lin DW, Gore JL, et al. The critical role of the pathologist in determining eligibility for active surveillance as a management option in patients with prostate cancer: consensus statement with recommendations supported by the College of American Pathologists, International Society of Urological Pathology, Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology, the New Zealand Society of Pathologists and the Prostate Cancer Foundation. *Arch Pathol Lab Med.* 2014;138:1387e405.
2. Leite KR, Srougi M, Dall'Oglio MF, et al. Histopathological findings in extended prostate biopsy with PSA < or = 4 ng/mL. *Int Braz J Urol* 2008;34:283-90.
3. Iczkowski KA. Current prostate biopsy interpretation: criteria for cancer, atypical small acinar proliferation, high-grade prostatic intraepithelial neoplasia, and use of immunostains. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:835-43.
4. Epstein JI. How should atypical prostate needle biopsies be reported? Controversies regarding the term 'ASAP'. *Hum Pathol.* 1999;30:1401-2.
5. Samaratunga H, Gardiner RA, Yaxley J, Brown I. Atypical prostatic glandular proliferations on needle biopsy: diagnostic implications, use of immunohistochemistry, and clinical significance. *Anal Quant Cytol Histol.* 2006;28:104-10.
6. Bostwick DG, Meiers I. Atypical small acinar proliferation in the prostate: clinical significance in 2006. *Arch Pathol Lab Med.* 2006;130(7):952-7.
7. Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *J Urol.* 2006;175:820.
8. Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS. Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. *J Urol* 1994;151:1571-7
9. Montironi R, Scattoni V, Mazzucchelli R, et al. Atypical foci suspicious but not diagnostic of malignancy in prostate needle biopsies (also referred to as 'atypical small acinar proliferation suspicious for but not diagnostic of malignancy'). *Eur Urol.* 2006;50(4):666-674.

10. Iczkowski KA, Bassler T, Schwob VS, et al. Diagnosis of “suspicious for malignancy” in prostate biopsies: predictive value for cancer. *Urology* 1998; 51(5):749–757.
11. Iczkowski KA, Chen HM, Yang XJ, Beach RA. Prostate cancer diagnosed after initial biopsy with atypical small acinar proliferation suspicious for malignancy is similar to cancer found on initial biopsy. *Urology* 2002;60(5):851-4.
12. Postma R, Roobol M, Schroder FH, van der Kwast TH. Lesions predictive for prostate cancer in a screened population: first and second screening round findings. *Prostate* 2004;61(3):260–266.
13. D. Raskolnikov, S. Rais-Bahrami, George AK, et al. The role of image guided biopsy targeting in patients with atypical small acinar proliferation. *J Urol.* 2015; 193(2): 473–478.
14. Warlick C, Feia K, Tomasini J, et al. Rate of Gleason 7 or higher prostate cancer on repeat biopsy after a diagnosis of atypical small acinar proliferation. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2015;18(3);255–259.
15. A, Schiff S, Pareek G, Golijanin D, et al. Atypical small acinar proliferation (ASAP): Is a repeat biopsy necessary ASAP? A multi-institutional review. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2016;19(1):68-71
16. Amin M, Boccon-Gibod L, Egevad L, et al. Prognostic and predictive factors and reporting of prostate carcinoma in prostate needle biopsy specimens. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2005;216:20-33.
17. Cooperberg MR, Cowan JE, Hilton JF, et al. Outcomes of active surveillance for men with intermediate-risk prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(2); 228–234.
18. Dorin RP, Wiener S, Harris CD, Wagner JR. Prostate atypia: does repeat biopsy detect clinically significant prostate cancer? *Prostate.* 2015;75(7):673-8.
19. Scattoni V, Roscigno M, Freschi M, et al. Predictors of prostate cancer after initial diagnosis of atypical small acinar proliferation at 10 to 12 core biopsies. *Urology* 2005;66:1043-47
20. Kronz JD, Shaikh AA, Epstein JI. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia with adjacent small atypical glands on prostate biopsy. *Hum Pathol* 2001;32:389–395
21. G. Ploussard, G. Plennevaux, Y. Allory et al. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation on initial 21-core extended biopsy scheme: incidence and implications for patient care and surveillance. *World J Urol,* 2009; 27(5):587–592.
22. Schlesinger C, Bostwick DG, Iczkowski KA. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation: predictive value for cancer in current practice. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1201-1207.

## *Atypical glands suspicious for malignancy and atypical micro-glandular proliferation in prostate biopsy: The oracle of Pythia?*

K. Stamatiou<sup>1</sup>, A. Zizi-Serbetzoglou<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Urology and <sup>2</sup> Department of Pathology, General Hospital "Tzaneio", Piraeus, Greece

### ABSTRACT

Histological lesions showing borderline features or insufficient histological and morphological characteristics to diagnose with certainty prostate adenocarcinoma are found in 9% of the prostate gland routine biopsies. They usually reported under the terms: atypical glands suspicious for malignancy or atypical small acinar proliferation. They also reported under less descriptive terms such as focus suspicious for cancer or biopsy suspicious for malignancy. These findings are intriguing and their management is often troubling. In this article we describe an ordinary case and we discuss the current knowledge and trends on these lesions.



**Keywords:** adenocarcinoma of the prostate, atypical acini, atypical small acinar proliferation



Citation

K. Stamatiou, A. Zizi-Serbetzoglou. Atypical glands suspicious for malignancy and atypical micro-glandular proliferation in prostate biopsy: The oracle of Pythia? *Scientific Chronicles* 2016; 21(3): 292-298

Συγγραφέας επικοινωνίας

Κωνσταντίνος Σταματίου, E-mail addresses: [stamatiouk@gmail.com](mailto:stamatiouk@gmail.com)