

Επικαιροποιημένα Θέματα Παθολογικής Ανατομικής

*Περιοδική ηλεκτρονική έκδοση Α΄
Εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής
Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ – Γ.Ν.Α «Λαϊκό»*



Αθήνα, Οκτώβριος 2020



ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΦΟΡΑ ΤΗΣ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗΣ ΔΙΑΒΑΘΜΙΣΗΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ ΑΔΕΝΑ

Μαρία Δεστούνη, Αγγελική Παπαχρήστου, Ανδρέας Χ. Λάζαρης

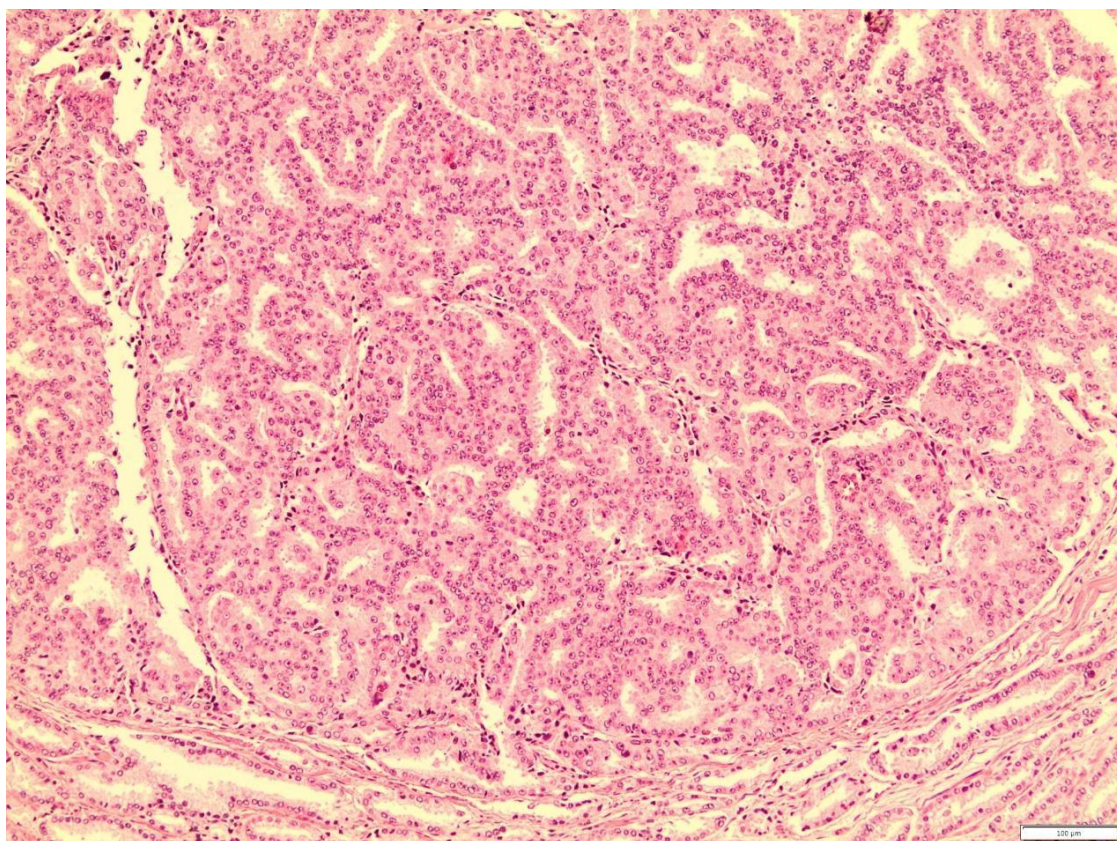
Α' Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ - «Λαϊκό» ΓΝΑ

Το σύστημα ιστολογικής διαβάθμισης κακοήθειας του καρκινώματος του προστάτη αδένος κατά Gleason διαχρονικά αποτελεί θεμελιώδη παράμετρο για την πρόγνωση και τον κλινικό χειρισμό των καρκινοπαθών, καθορίζεται δε μικροσκοπικώς υπό μεγέθυνση έως X100 και αποκλειστικά βάσει της αρχιτεκτονικής του καρκινικού ιστού. Η συντριπτική πλειονότητα των ιστολογικών εκθέσεων οφείλει να περιέχει τον αθροιστικό βαθμό κακοήθειας κατά Gleason, είτε διπλασιάζοντας το αποκλειστικά παρατηρούμενο πρότυπο κατά Gleason είτε συνυπολογίζοντας ως πρώτο και δεύτερο προσθετέο, δύο πρότυπα κατά Gleason που εμφανίζει ο καρκινικός ιστός, καθώς επίσης να περιέχει και τον αντίστοιχο βαθμό κακοήθειας του νέου προγνωστικού συστήματος της ISUP (International Society of Urologic Pathology) ο οποίος στηρίζεται στον αθροιστικό βαθμό κακοήθειας κατά Gleason.

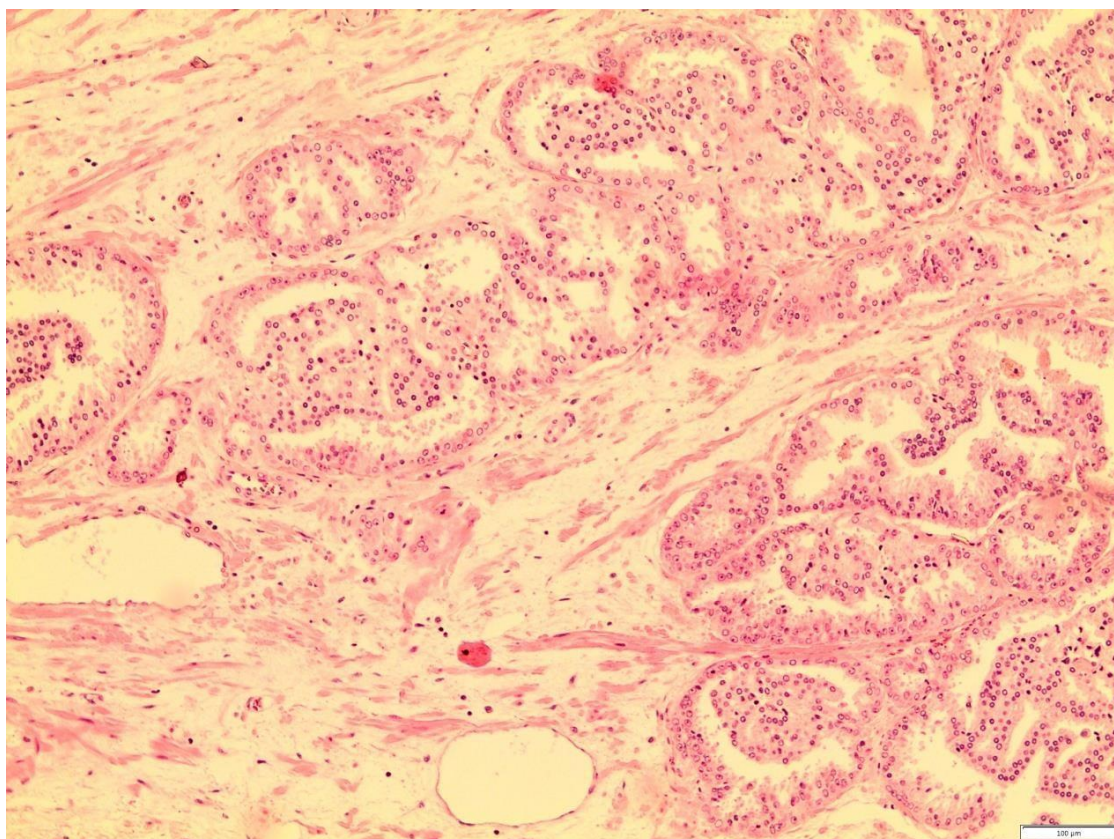
Τα πρότυπα **υψηλόβαθμης κακοήθειας** αντιστοιχούν στον **πραγματικά επιθετικό** καρκίνο που καθορίζει τη **σαφώς επιβαρυνόμενη, δυσμενή έκβαση** της νόσου. Άρα, βάσει πρόσφατων συστάσεων, η **έκταση των προτύπων υψηλόβαθμης κακοήθειας** του προστατικού αδενοκαρκινώματος, ήτοι κυρίως του προτύπου 4 αλλά και του προτύπου 5 κατά Gleason, πρέπει, εν γένει, να **ποσοτικοποιείται ως ποσοστό επί της συνολικής εκτάσεως του καρκινικού ιστού, το οποίο να αναφέρεται ιδιαιτέρως, σε όλα τα είδη των δειγμάτων ιστού προστάτη αδένος, των θετικών για κακοήθεια σε ικανή έκταση, τουλάχιστον**. Ιδιαίτερα σε δείγματα βιοψιών **διά βελόνης ομάδων βαθμών κακοήθειας 2 & 3 κατά ISUP** (ήτοι

αθροιστικών βαθμών κακοήθειας 3+4 και 4+3 κατά Gleason) καθώς και σε εκείνα όπου συνυπάρχει τουλάχιστον σε έναν κύλινδρο, αθροιστικός βαθμός 4+4, η αναφορά της **ποσοστιαίας έκτασης του προτύπου 4** επί του συνολικού καρκινικού ιστού είναι **επιβεβλημένη**, με κρίσιμης σημασίας ποσοστά έκτασης του προτύπου 4 τα $\leq 5\%$, $\leq 10\%$ και $>10\%$.

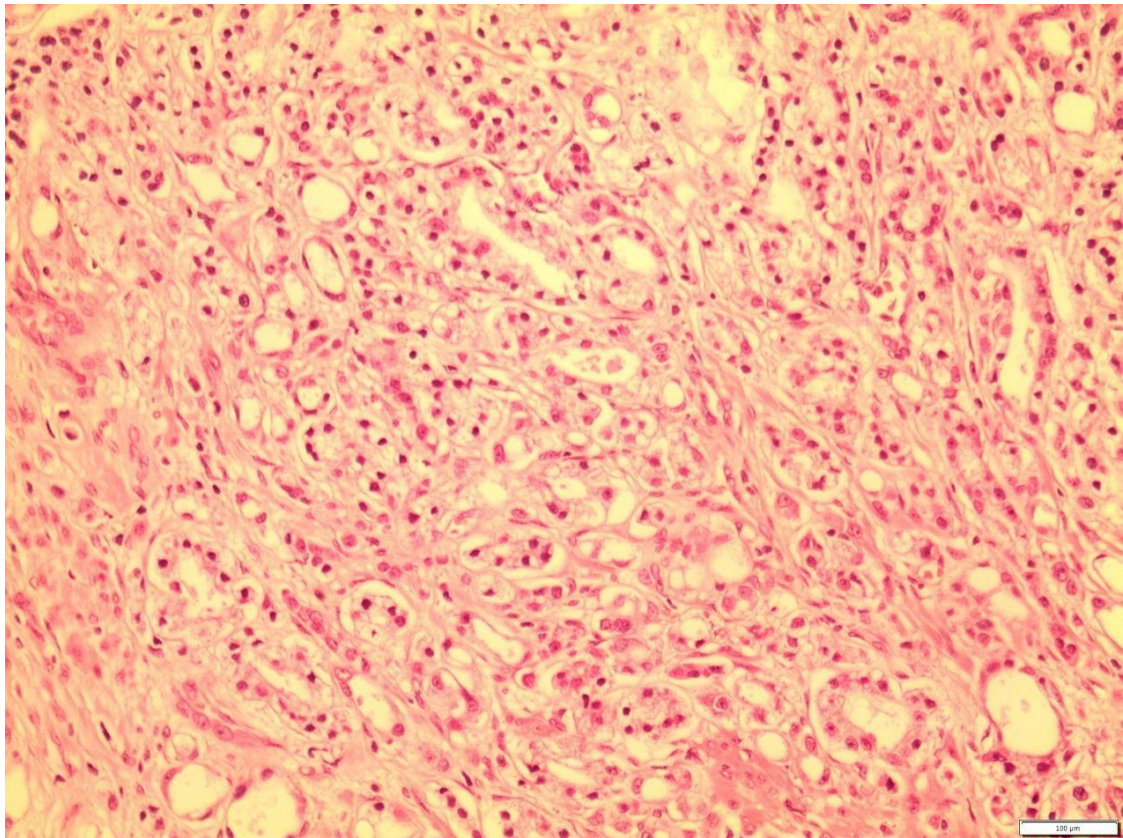
Ειδικότερα δε, για το πρότυπο **4**, πρέπει να αναφέρεται, ως σημαντική **αρνητική** προγνωστική παράμετρος για υποτροπή και σχετιζόμενο με τον καρκίνο, θάνατο, τουλάχιστον στους αθροιστικούς βαθμούς 3+4, 4+3 και 4+4, η **παρουσία ή η απουσία ηθμοειδών αδένων**· οι τελευταίοι (Εικ.1) δυνητικώς παρατηρούνται, ανάμεσα στις άλλες μορφολογικές ποικιλίες του εν λόγω ετερογενούς προτύπου, ήτοι τις σπειραματοειδείς δομές (Εικ. 2), τους κακοσχηματισμένους (ατελώς σχηματισμένους) και τους συγχωνευμένους καρκινικούς αδένες (Εικ. 3 & 4).



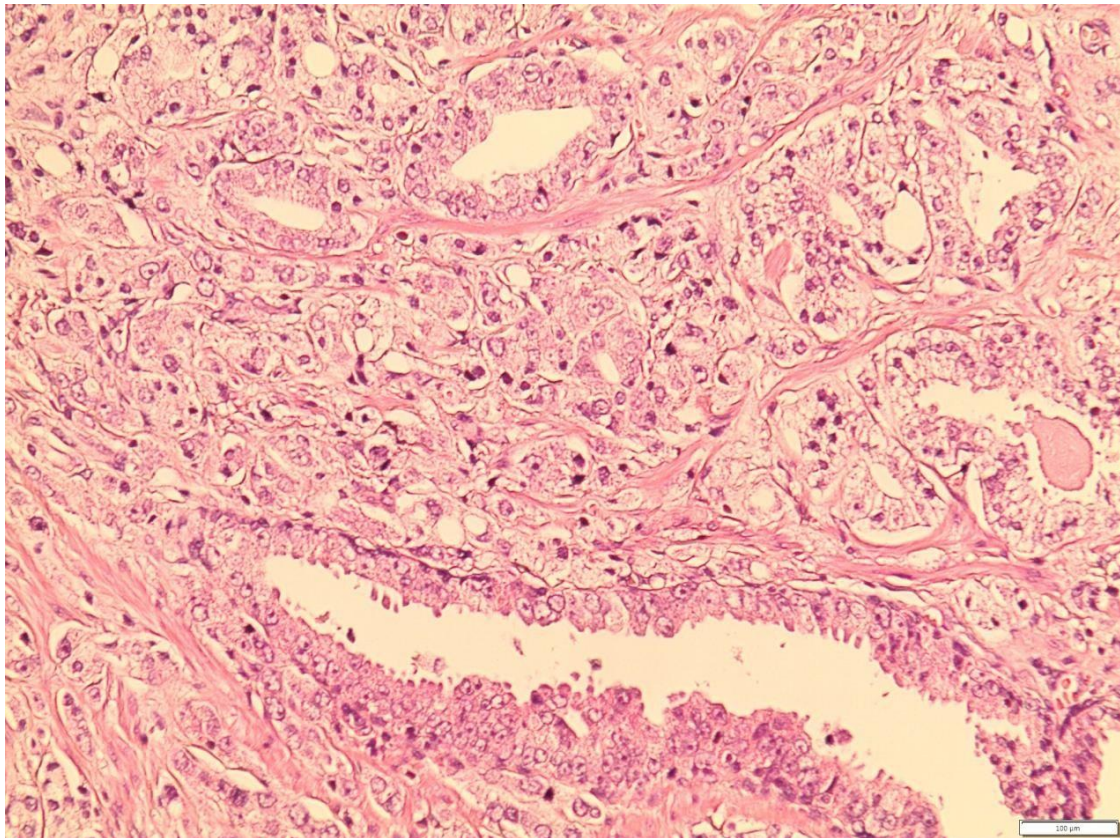
Εικ.1. Ηθμοειδείς αδένες - πρότυπο 4 κατά Gleason (*Αρχείο Α΄ Εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής ΕΚΠΑ, Α-Η Χ 200*).



Εικ.2. Σπειραματοειδείς δομές προτύπου 4 κατά Gleason (εντός του αυλού καρκινικών αδένων) (Αρχείο Α΄ Εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής ΕΚΠΑ, Α-Η Χ 200).



Εικ.3. Ατελώς σχηματισμένοι καρκινικοί αδένες προτύπου 4 κατά Gleason (*Αρχείο Α΄ Εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής ΕΚΠΑ, Α-Η Χ 200*).



Εικ.4 Ατελώς σχηματισμένοι καρκινικοί αδένες με τάση συγχώνευσης (στο κέντρο). Πρότυπο 4 κατά Gleason (*Αρχείο Α΄ Εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής ΕΚΠΑ, Α- Η Χ 200*).

ΔΕΙΓΜΑΤΑ ΒΙΟΨΙΑΣ ΔΙΑ ΒΕΛΟΝΗΣ

Η **συστηματική** δειγματοληψία οφείλει να περιλαμβάνει ακέραιους κυλίνδρους από διαφορετικές, ανατομικά καθοριζόμενες περιοχές λήψης (λ.χ. αριστερός – δεξιός λοβός) σε ξεχωριστούς περιέκτες/φιαλίδια για κάθε περιοχή. Για κάθε περιοχή λήψης/περιέκτη, συστήνεται να εξάγεται και να αναφέρεται ξεχωριστά, ο εκάστοτε αθροιστικός βαθμός κακοήθειας κατά Gleason για κάθε ακέραιο κύλινδρο και, παράλληλα, να αναφέρεται η ποσοστιαία έκταση του καρκινικού ιστού επί της συνολικής έκτασης κάθε ακέραιου κυλίνδρου και το μήκος σε χιλ. που αναπτύσσεται ο καρκινικός ιστός (με προαιρετική συναναφορά ενός καθολικού αθροιστικού βαθμού κακοήθειας για τον ασθενή). Ο **υψηλότερος** εξ όλων των αναφερομένων αθροιστικών βαθμών κακοήθειας κατά Gleason θα **ληφθεί υπόψιν** από τον ουρολόγο για την αντιμετώπιση του καρκινοπαθούς. Σε

κατακερματισμένους θετικούς κυλίνδρους, αναφέρεται καθολικός αθροιστικός βαθμός κατά Gleason.

Σε **στοχευμένη λήψη βιοψιών μέσω MRI**, αναφέρεται ένας αθροιστικός βαθμός κακοήθειας κατά Gleason για το σύνολο των κυλίνδρων από τον **ίδιο** στόχο. Η εν λόγω μορφή βιοψίας ανιχνεύει, σε σχέση με τη συστηματική, υψηλότερα ποσοστά προτύπου 4 και ο βαθμός κακοήθειας δεν ανεβαίνει μετά από τη μελέτη της ριζικής προστατεκτομής. Εφόσον η στοχευμένη βιοψία στον ένα λοβό, συνδυάζεται με συστηματική βιοψία άλλων τμημάτων του ίδιου ή τμημάτων του άλλου λοβού, τότε γι' αυτά τα τεμάχια ισχύουν τα προαναφερθέντα για τη συστηματική βιοψία και, εφόσον από τα δύο είδη δειγματοληψίας προκύπτουν διαφορετικοί αθροιστικοί βαθμοί, εξάγεται ένας καθολικός αθροιστικός βαθμός κακοήθειας για τον ασθενή .

Οι *αδένες των πιθανώς ανευρισκόμενων περινευρικών διηθήσεων εν γένει αγνοούνται* για τον καθορισμό του προτύπου κατά Gleason, καθώς η παραμόρφωσή τους συχνά καθιστά τους καρκινικούς αδένες του προτύπου 3 παρόμοιους με εκείνους του προτύπου 4.

Σε απεικονιστικά ύποπτες αλλοιώσεις (PI-RADS 4 και 5) οι οποίες, ιστολογικώς, αποβαίνουν αρνητικές για κακοήθεια, πρέπει να αναφέρονται στην έκθεση οι όποιες καλοήθεις μεταβολές (χρόνια φλεγμονή, οξεία φλεγμονή, ατροφία), έτσι ώστε να βελτιώνεται η διαγνωστική απεικονιστική εμπειρία.

Τα **πρότυπα κατά Gleason** που απαντούν ιστολογικά, ανάλογα με την έκτασή τους επί του συνολικού καρκινικού ιστού, διακρίνονται σε:

- **αποκλειστικά/μοναδικά** (οπότε διπλασιάζονται για να εξαχθεί ο αθροιστικός βαθμός κακοήθειας κατά Gleason, π.χ. αθροιστικός βαθμός $6 = 3+3$, επί αποκλειστικού προτύπου 3 στον καρκινικό ιστό).

Επί δύο ανευρισκόμενων προτύπων, μπορούμε να έχουμε:

- **πρωτεύον και δευτερεύον**, με το δευτερεύον εξορισμού να καταλαμβάνει **>5%** του καρκινικού ιστού, οπότε στον αθροιστικό βαθμό αναφέρονται με την παραπάνω σειρά ως πρώτος και δεύτερος προσθετέος, αντίστοιχα.
- **πρωτεύον και έλασσον**, με το έλασσον εξορισμού να καταλαμβάνει **≤5% του καρκινικού ιστού**.

Επί τριών ανευρισκομένων προτύπων, μπορούμε να έχουμε:

- **πρωτεύον, δευτερεύον και τριτεύον**, με το τριτεύον να καταλαμβάνει **>5%** (6-33%) του καρκινικού ιστού.
- **πρωτεύον, δευτερεύον και τριτεύον**, με το τριτεύον να καταλαμβάνει **≤5%** του καρκινικού ιστού [ή κατά την Εταιρεία Ουρογεννητικής Παθολογοανατομίας (GUPS) πρωτεύον, δευτερεύον και έλασσον τριτεύον πρότυπο 5, στις ριζικές προστατεκτομές].

Προτείνεται η εφαρμογή των κατωτέρω για τον υπολογισμό του **αθροιστικού βαθμού** κακοήθειας κατά Gleason:

- Χαμηλόβαθμης κακοήθειας πρότυπα (δηλαδή τα σχεδόν ανύπαρκτα πλέον, ιστορικά πρότυπα 1, 2 αλλά και το πρότυπο 3 κατά Gleason), ελάσσονα ή τριτεύοντα, **δεν** περιλαμβάνονται στον αθροιστικό βαθμό, σε **κανένα** είδος προστατικού ιστού.
- **Ελάσσονα ή τριτεύοντα** πρότυπα υψηλόβαθμης κακοήθειας (πρότυπα 4 και 5 κατά Gleason) **υπολογίζονται** (στη θέση του δεύτερου προσθετέου) στον αθροιστικό βαθμό, **στα δείγματα βιοψιών διά βελόνης, διουρηθρικών ξεσμάτων και απλής προστατεκτομής-εκπυρήνισης.**
- **Αθροιστικός βαθμός κακοήθειας κατά Gleason** = διπλασιασμός του μοναδικού ανευρισκόμενου προτύπου ή άθροισμα κατά σειρά πρώτα του εκτενέστερου (πρωτεύοντος) και κατόπιν του δευτερεύοντος ή, στα παραπάνω είδη δειγμάτων, του χειρότερου από τα πέραν του ενός, υπόλοιπα ανευρισκόμενα πρότυπα. Στα παραπάνω είδη δειγμάτων, ο αθροιστικός βαθμός κακοήθειας, επί περισσότερων των δύο προτύπων, περιλαμβάνει **πρώτα το εκτενέστερο** πρότυπο, ως πρώτο προσθετέο, και **ύστερα το χειρότερο**, ως δεύτερο προσθετέο, ασχέτως της εκτάσεως του τελευταίου. Σε κάθε περίπτωση, στα παραπάνω είδη δειγμάτων, το παρατηρούμενο υψηλότερης κακοήθειας πρότυπο πρέπει να αναφέρεται πάντοτε στον αθροιστικό βαθμό, ασχέτως της έκτασής του.

Στα παρασκευάσματα **ριζικών προστατεκτομών**, άσχετα με τον αναφερόμενο αθροιστικό βαθμό κακοήθειας, συστήνεται η **αναλυτική**

καταγραφή όλων των απαντώμενων προτύπων και η ποσοστιαία έκταση που το καθένα από αυτά καταλαμβάνει επί του καρκινικού ιστού.

Αναφορικά με τον **αθροιστικό βαθμό** κακοήθειας κατά Gleason στις ριζικές προστατεκτομές:

- Όταν το έλασσον πρότυπο είναι χαμηλότερης κακοήθειας από το πρωτεύον και όταν το τριτεύον σε $\leq 5\%$ είναι χαμηλότερης κακοήθειας από το δευτερεύον, τότε το έλασσον ή το τριτεύον πρότυπο σε $\leq 5\%$ δεν προσμετράται ως δεύτερος προσθετός στον αθροιστικό βαθμό κακοήθειας κατά Gleason.
- Κατά την **ISUP**, όταν α) υπάρχει έλασσον πρότυπο 4 ή 5 ή β) *υπάρχει (πέραν του δευτερεύοντος) τριτεύον πρότυπο 5 (ή 4, στην υποθετική περίπτωση με πρωτεύον το 5 και δευτερεύον το 3) που καταλαμβάνει $\leq 5\%$ του καρκινικού ιστού*, τότε α) διπλασιάζεται το πρωτεύον πρότυπο ή β) προστίθενται κατά σειρά το πρωτεύον και το δευτερεύον πρότυπο, **αντίστοιχα**: αναφέρεται όμως ότι υπάρχει και α) το έλασσον πρότυπο 4 ή 5 ή β) το τριτεύον πρότυπο 5 (ή το 4) σε $\leq 5\%$.
- (Κατά την GUPS, το έλασσον θα μπορούσε να υπολογίζεται ως δεύτερος προσθετός στον αθροιστικό βαθμό κακοήθειας, όταν π.χ. το έλασσον είναι πρότυπο 4 με πρωτεύον το 3, οπότε ο αθροιστικός βαθμός υπολογίζεται $3+4=7$ ή όταν το έλασσον είναι πρότυπο 5 με πρωτεύον το 4, οπότε ο αθροιστικός βαθμός υπολογίζεται $4+5=9$. Κατά την ISUP, οι αντίστοιχοι αθροιστικοί βαθμοί των δύο προηγούμενων θα ήταν $3+3=6$ με έλασσον πρότυπο 4 και $4+4=8$ με έλασσον πρότυπο 5.)
- Όταν υπάρχει (πέραν του δευτερεύοντος) **τριτεύον πρότυπο υψηλότερης κακοήθειας από το δευτερεύον και αυτό το τριτεύον καταλαμβάνει $>5\%$ δηλ. 6-33% του καρκινικού ιστού**, αυτό πρέπει να περιλαμβάνεται, ως δεύτερος προσθετός στον αθροιστικό βαθμό· οπότε, δεν προστίθενται, σε αυτήν την περίπτωση, κατά σειρά, το πρωτεύον και το δευτερεύον πρότυπο για τον υπολογισμό του αθροιστικού βαθμού κακοήθειας.

Σε περίπτωση αναγνώρισεως, στο παρασκεύασμα της ριζικής προστατεκτομής, **κυρίαρχου όζου/μείζονος εστίας** καρκινικού ιστού, ο

αναφερόμενος αθροιστικός βαθμός κακοηθείας κατά Gleason αφορά σε αυτόν τον κυρίαρχο καρκινικό όζο/σε αυτήν τη μείζονα εστία καρκινικού ιστού. Κάθε **μείζων** εστία καρκίνου διαβαθμίζεται **χωριστά**. Επί παραδείγματι, ένας καρκινικός όζος αθροίσματος $4+4=8$ στον ένα λοβό κι ένας μεγαλύτερος καρκινικός όζος στον άλλο λοβό αθροίσματος $3+3=6$ αναφέρονται **χωριστά** και δεν συμψηφίζονται σε ένα άθροισμα $3+4=7$. Μόνο οι **μεγαλύτερες** καρκινικές εστίες διαβαθμίζονται. Οι μικρότερες αναφέρονται μόνο εάν είναι **υψηλότερης** ιστολογικής κακοήθειας. Εάν δεν αναγνωρίζεται κυρίαρχος όζος/μείζων εστία, λαμβάνεται υπ' όψιν η εν γένει διαμόρφωση του διάχυτου ή πολυεστιακού καρκινικού ιστού.

Ενδεικτική βιβλιογραφία

1. Srigley JR, Delahunt B, Samaratunga H, Billis A, Cheng L, Clouston D, Evans A, Furusato B, Kench J, Leite K, MacLennan G, Moch H, Pan CC, Rioux-Leclercq N, Ro J, Shanks J, Shen S, Tsuzuki T, Varma M, Wheeler T, Yaxley J, Egevad L. Controversial issues in Gleason and International Society of Urological Pathology (ISUP) prostate cancer grading: proposed recommendations for international implementation. *Pathology*. 2019;51:463- 473.
2. Hassan O, Matoso A. Clinical significance of subtypes of Gleason pattern 4 prostate cancer. *Transl Androl Urol*. 2018;7 (Suppl. 4): S477-S483.
3. Van Leenders G. J. L. H. και συν.: The 2019 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 44 (8), August 2020.
4. Epstein J.I. και συν.: The 2019 Genitourinary Pathology Society (GUPS) White Paper on Contemporary Grading of Prostate Cancer. *Arch Patol Lab Med* 2020.
5. Lazaris A.C.(editor): Prostate Gland Pathology. Chapter 3 *in* Clinical Genitourinary Pathology - A Case-Based Learning Approach. Springer 2018.