

Επικαιροποιημένα Θέματα Παθολογικής Ανατομικής

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



Αθήνα, Μάιος 2021



ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΗΘΜΟΕΙΔΩΝ ΔΟΜΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΗΣΗ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ ΑΔΕΝΑ

Παπαδοπούλου Γεωργία¹, Δεστούνη Μαρία¹, Βούλγαρη Όλγα¹, Τζελέπη Βασιλική²,
Λάζαρης Χ. Ανδρέας¹

¹ Α΄ Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ- «ΛΑΪΚΟ» ΓΝΑ

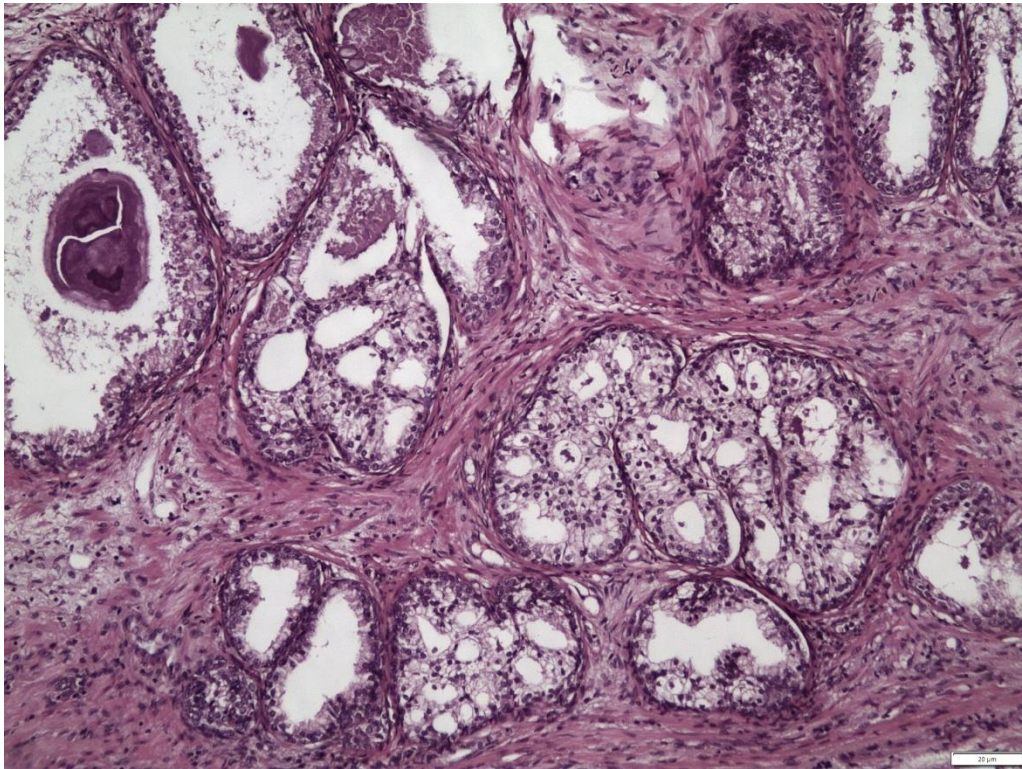
² Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Πατρών

Οι ηθμοειδείς αδενικές δομές που αναγνωρίζονται κατά τη μικροσκόπηση του προστάτη αδένος, εμπίπτουν σε ένα ευρύ φάσμα οντοτήτων. Οι τελευταίες ποικίλλουν από τελείως φυσιολογικές ιστολογικές δομές έως αλλοιώσεις υπερπλαστικές, πρόδρομης κακοήθειας, όψιμης κακοήθειας ή διηθητικού καρκίνου επιθετικής συμπεριφοράς (στο πλαίσιο προτύπου 4 κατά Gleason) κυψελιδικής ή πορογενούς αρχής. Εν γένει, εκτιμάται το μέγεθος και το περίγραμμα του κάθε ηθμοειδούς αδένος, η πλήρωση ολόκληρου του αυλού από τον ηθμοειδή σχηματισμό, το είδος του περιγράμματος και κατά πόσον ο αδενικός σχηματισμός φαίνεται διεσταλμένος, η χαλαρή ή άκαμπτη διαμόρφωση του ηθμοειδούς σχηματισμού και, φυσικά, η παρουσία και ο βαθμός πυρηνικής ατυπίας και νέκρωσης.

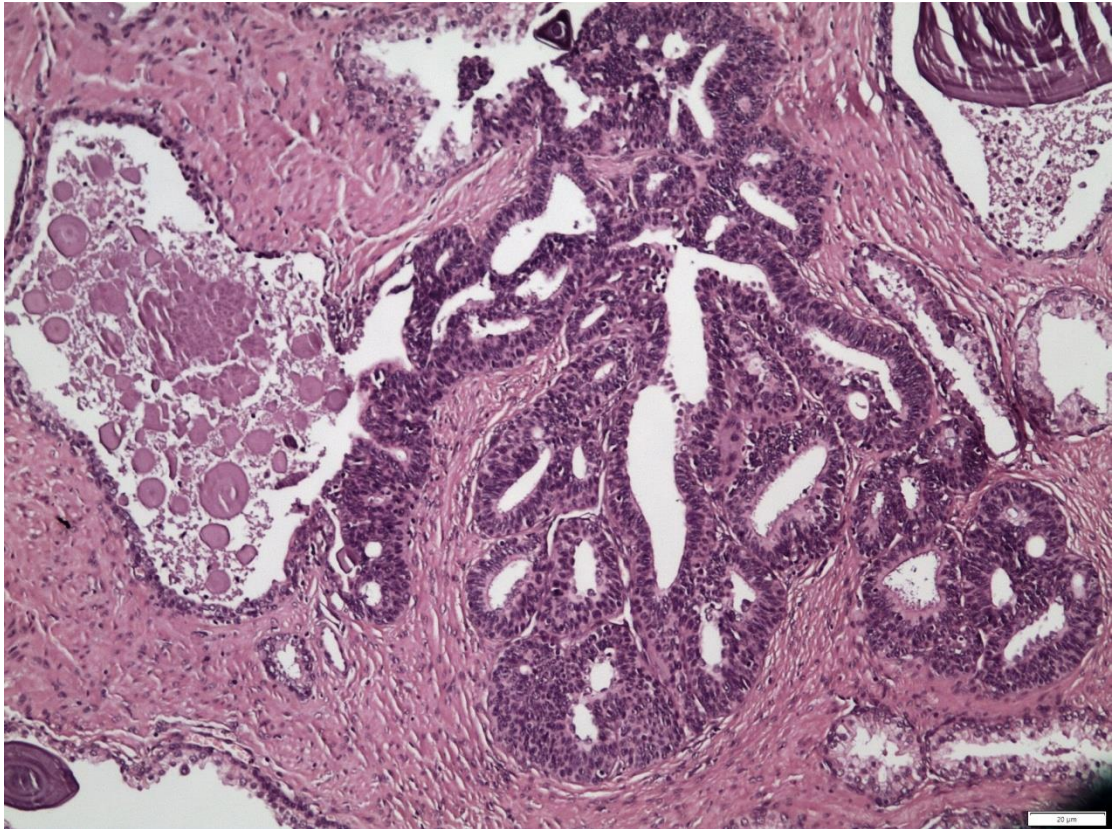
1. Φυσιολογικές και καλοήθεις οντότητες

Οι αδένες της κεντρικής ζώνης κατά τη βάση του προστάτη αδένος, καθώς και οι προστατικοί αδένες της μεταβατικής ζώνης στο πλαίσιο υπερπλασίας τους, συχνά επιδεικνύουν σύνθετη αρχιτεκτονική ηθμοειδούς διαμόρφωσης, η οποία αναγνωρίζεται συχνότερα σε παρασκευάσματα διουρηθρικής εκτομής του προστάτη (διουρηθρικά ξέσματα) ή σε μερικές προστατεκτομές – εκπυρηνίσεις. Ιδιαίτερες μορφές υπερπλασίας συνιστούν η βασικοκυτταρική υπερπλασία, στο πλαίσιο της οποίας δυνητικώς απαντούν ψευδοηθμοειδείς σχηματισμοί και η διαυγοκυτταρική ηθμοειδής υπερπλασία. Μικροσκοπικά, σε όλες τις ανωτέρω οντότητες, οι πυρήνες είναι μονότονοι χωρίς προβάλλοντα πυρήνια, αναγνωρίζεται βασικός κυτταρικός στοίχος, ενίοτε προβάλλων, απουσιάζει δε η κυτταρική ατυπία. Το κυτταρόπλασμα επί

διαυγοκυτταρικής ηθμοειδούς υπερπλασίας είναι άφθονο, ωχρό έως διαυγές και επί βασικοκυτταρικής υπερπλασίας, λιγοστό με συμπαρατηρούμενους υπερχρωμικούς πυρήνες. Επιμέρους στοιχεία, όπως η παρουσία λιποφουσκίνης στο επιθήλιο των αδένων της κεντρικής ζώνης και η παρουσία αμυλοειδών σωματίων -συχνό εύρημα στους καλοήθεις αδένες- συνηγορούν υπέρ καλοήθους αλλοίωσης.



Εικόνα 1. Διαυγοκυτταρική Ηθμοειδής Υπερπλασία. Απουσία πυρηνικής ατυπίας. (Αρχείο Α΄ Εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Α-Η x100)

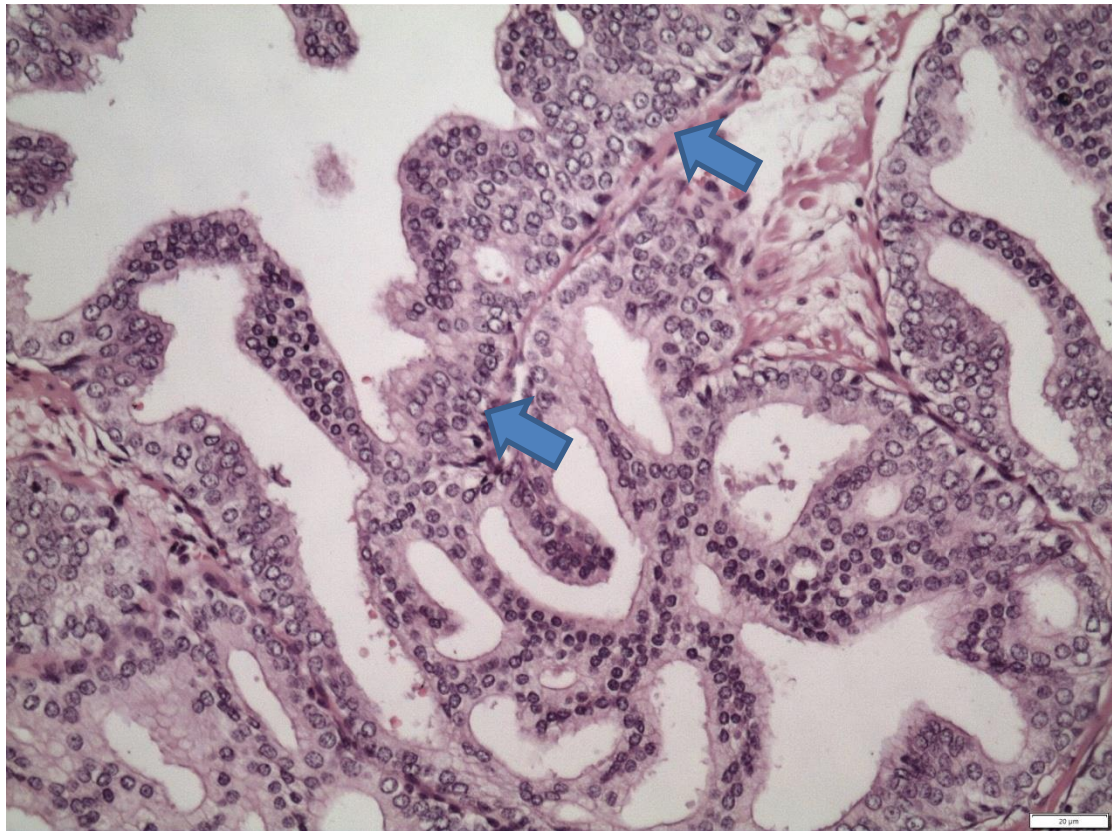


Εικόνα 2. Εστία βασικοκυτταρικής υπερπλασίας με ψευδοθημοειδές πρότυπο (Αρχείο Α΄ Εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Α-Η, x100)

2. Υψηλόβαθμη Ενδοεπιθηλιακή Προστατική Νεοπλασία (HG PIN)

Οι αδένες με υψηλόβαθμη ενδοεπιθηλιακή προστατική νεοπλασία (HG PIN) εμφανίζουν συνήθως παρόμοιο μέγεθος με παρακείμενους, μη δυσπλαστικούς προστατικούς αδένες, χωρίς να φαίνονται διεσταλμένοι. Στους προστατικούς αδένες με HG PIN άλλα πρότυπα, όπως το θυσανωτό, είναι συνηθέστερα του ηθμοειδούς. Το ηθμοειδές πρότυπο της HG PIN, κατά κανόνα, εμφανίζει χαλαρή διάταξη των ηθμών. Όπως σε όλες τις περιπτώσεις της HG PIN, τα κυψελιδικά κύτταρα διαθέτουν ελαφρώς αμφίφιλο κυτταρόπλασμα, και οι πυρήνες τους συνωστίζονται, ψευδοστοιβαδώνονται ή/και διογκώνονται, εμφανίζουν πυρήνια ορατά σε μεγέθυνση x200 ή είναι εντόνως υπερχρωμικοί.

Το ηθμοειδές πρότυπο της HG PIN απαιτείται ενίοτε να διακριθεί από το ενδοπορικό καρκίνωμα. Η απουσία διαστολής των προστατικών αδένων και, επικουρικά, τόσο η απουσία θετικότητας στον ανοσοϊστοχημικό δείκτη ERG όσο και η διατήρηση της ανοσοέκφρασης του δείκτη PTEN συνηγορούν υπέρ της HG PIN.



Εικόνα 3. HG PIN με ηθμοειδές και συνυπάρχον θυσανωτό πρότυπο. Παρουσία πυρηνικής ατυπίας με ορατά πυρήνια (Αρχείο Α΄ Εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Α-Η, x200)

3. Άτυπος Ενδοπορικός Πολλαπλασιασμός

Ο άτυπος ενδοπορικός πολλαπλασιασμός αποτελεί μια οντότητα που εμπίπτει στο φάσμα γκρίζας ζώνης μεταξύ HG PIN και ενδοπορικού καρκινώματος. Πρόκειται για σχετικά χαλαρή ή και πυκνή διάταξη ηθμών που καταλαμβάνουν ολόκληρο τον αδενικό αυλό, υπερβαίνοντας έτσι τα χαρακτηριστικά της HG PIN, ενώ στερείται παράλληλα του σημαντικού πυρηνικού πλειομορφισμού ή της νέκρωσης, που εμπίπτουν στα κριτήρια του ενδοπορικού καρκινώματος. Οι πυρήνες στον άτυπο ενδοπορικό πολλαπλασιασμό οφείλουν να είναι μικρότεροι σε μέγεθος από το εξαπλάσιο των πυρήνων των φυσιολογικών επιθηλιακών κυττάρων.

Στην περίπτωση που ο άτυπος ενδοπορικός πολλαπλασιασμός απαντάται στην άκρη ενός κυλίνδρου, σε βιοψία δια βελόνης, ως εστία άτυπων κυττάρων σε πυκνό ηθμοειδές ή συμπαγές πρότυπο, εν τη απουσία διηθητικής νόσου (ή εν τη παρουσία διηθητικής νόσου ομάδας βαθμού κακοήθειας 1 στο προγνωστικό σύστημα 5

βαθμίδων), τότε αυτός οφείλει να διακρίνεται από την HG PIN. Ο ανωτέρω διαχωρισμός έγκειται στην διαφορετική κλινική σημασία των δύο αλλοιώσεων, καθώς στην περίπτωση του αμιγούς άτυπου ενδοπορικού πολλαπλασιασμού (με απουσία διηθητικού καρκινώματος) επιβάλλεται άμεση επανάληψη της βιοψίας του προστάτη αδένου, ενώ στην αμιγή HG PIN, η επανάληψη της βιοψίας προγραμματίζεται αργότερα ανάλογα και με τον αριθμό των προσβεβλημένων κυλίνδρων. Παρόμοια, ασθενείς με καρκίνο προστάτη ομάδας βαθμού κακοήθειας 1 και συνύπαρξη άτυπου ενδοπορικού πολλαπλασιασμού στη βιοψία δεν είναι ιδανικοί υποψήφιοι για ενεργό παρακολούθηση. Αντίθετα, αν το διηθητικό καρκίνωμα ομάδας βαθμού κακοήθειας 1 συνοδεύεται μόνο από HG PIN, και εφόσον πληρούνται και άλλα κριτήρια (πχ. PSA<10 ngr/ml, <3 θετικοί κύλινδροι κ.α.) η επιλογή της ενεργού παρακολούθησης μπορεί να προταθεί στον ασθενή.

4. Ενδοπορικό Καρκίνωμα

Το σκεπτικό της διάγνωσης του ενδοπορικού καρκινώματος εστιάζεται σε μια υποκείμενη κάποτε καλοήγη δομή προστατικού αδένου ή πόρου η οποία τώρα πληρούται και διαστέλλεται από κακοήγη κύτταρα. Ως ενδοπορικό καρκίνωμα χαρακτηρίζεται η πλήρωση των προστατικών αδένων είτε από συμπαγή ή πυκνό ηθμοειδή κυτταρικό πολλαπλασιασμό είτε από χαλαρό ηθμοειδή ή μικροθηλώδη πολλαπλασιασμό με εντονότατη πυρηνική ατυπία (πυρηνική διόγκωση έξι ή και περισσότερες φορές από το φυσιολογικό πυρηνικό μέγεθος), καθώς και η παρουσία μη εστιακής, φαγεσφορικής νέκρωσης. Πέραν των ανωτέρω μειζόνων κριτηρίων περιγράφονται, ως ελάσσονα κριτήρια, τα εξής: η εμπλοκή άνω των έξι προστατικών αδένων, η ανώμαλη διακλάδωση αυτών, η μιτωτική δραστηριότητα καθώς και η παρουσία δυο διακριτών κυτταρικών πληθυσμών εντός του αυλού, με μεγαλύτερα κύτταρα στην περιφέρεια και μικρότερα κύτταρα κεντρικά στα ηθμοειδή. Το τελευταίο εύρημα θυμίζει το «φαινόμενο ωρίμασης» το οποίο, παλαιότερα, αποδιδόταν σε ορισμένες περιπτώσεις HG PIN.

Η διάκριση τόσο του ενδοπορικού καρκινώματος όσο και του άτυπου ενδοπορικού πολλαπλασιασμού από την HG PIN συνεπικουρείται από την απώλεια της κυτταροπλασματικής έκφρασης του ανοσοϊστοχημικού δείκτη PTEN και την ανοσοϊστοχημική έκφραση του ERG, το τελευταίο λόγω αναδιάταξης του γονιδίου, τα οποία απαντώνται τουλάχιστον στα ¾ των περιπτώσεων ενδοπορικών καρκινωμάτων

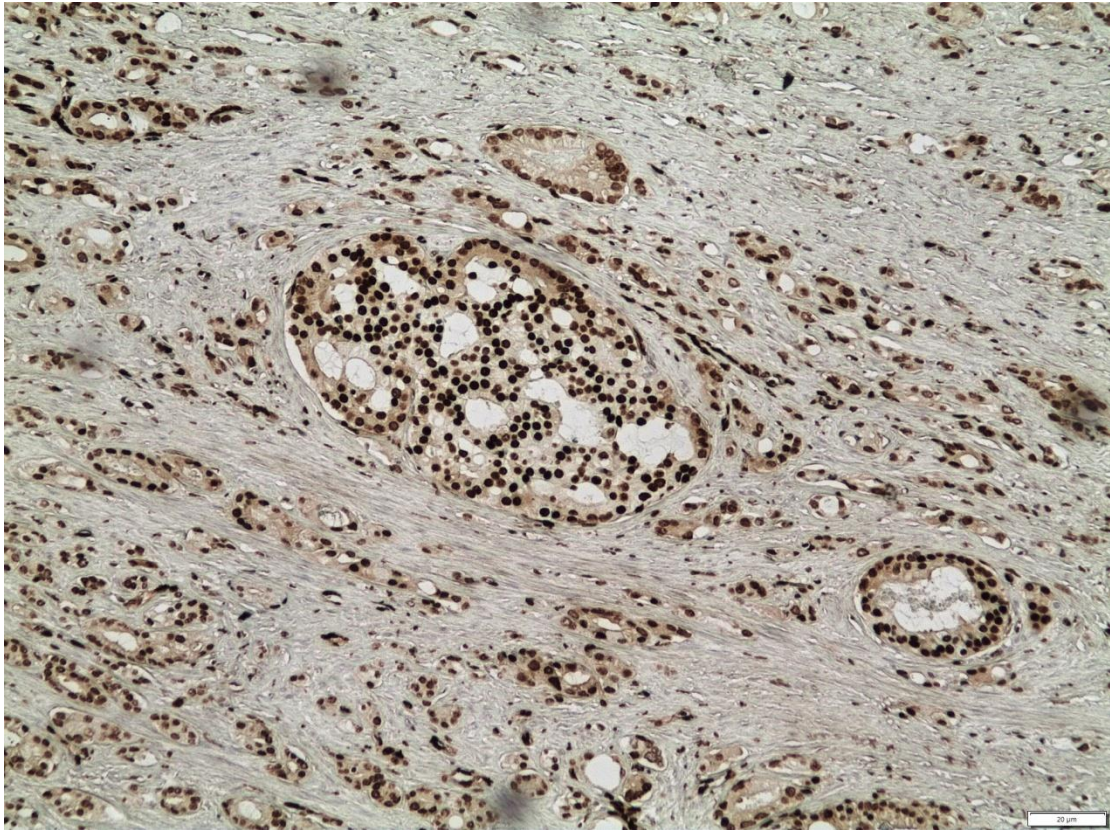
ή άτυπων ενδοπορικών πολλαπλασιασμών αλλά όχι στην HG PIN. Κατά μέσο όρο, η διάγνωση ενδοπορικού καρκινώματος απαντά στο 3% των βιοψιών διά λεπτής βελόνης και στο 17% των προστατεκτομών.

Το ενδοπορικό καρκίνωμα του προστάτη αδένος, όπως προαναφέρθηκε, συνίσταται σε πυκνούς ηθμοειδείς αδένες με άνω του ημίσεως του καθενός να αντιστοιχεί σε επιθήλιο σχετιζόμενο με αυλούς, ή / και σε συμπαγείς φωλιές, ή / και σε έντονο πλειομορφισμό/νέκρωση. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, το ενδοπορικό καρκίνωμα συνοδεύεται από διηθητικό καρκίνωμα, και μάλιστα αυτό είναι συχνά υψηλού βαθμού κακοήθειας και προχωρημένου σταδίου. Σπανιότερα το ενδοπορικό καρκίνωμα μπορεί να συνοδεύεται από διηθητικό καρκίνωμα χαμηλού βαθμού κακοήθειας, ήτοι προγνωστικής ομάδας 1. Ακόμα πιο σπάνια είναι η περίπτωση στην οποία το ενδοπορικό καρκίνωμα δεν συνοδεύεται από διηθητικό στοιχείο. Αν η διάγνωση αυτή τεθεί σε βιοψία προστάτη, ο ασθενής δεν είναι υποψήφιος για ενεργό παρακολούθηση, καθώς στην πλειονότητα των περιπτώσεων, στην προστατεκτομή αναγνωρίζεται καρκίνωμα με υψηλό βαθμό κακοήθειας. Έτσι στους ασθενείς με ενδοπορικό καρκίνωμα και διηθητικό καρκίνωμα προγνωστικής ομάδας 1 στη βιοψία με βελόνα συστήνεται άμεση θεραπεία, ενώ στους ασθενείς με ενδοπορικό καρκίνωμα και απουσία διηθητικού στοιχείου, κάποιοι συστήνουν άμεση θεραπεία, ενώ άλλοι άμεση επανάληψη της βιοψίας.

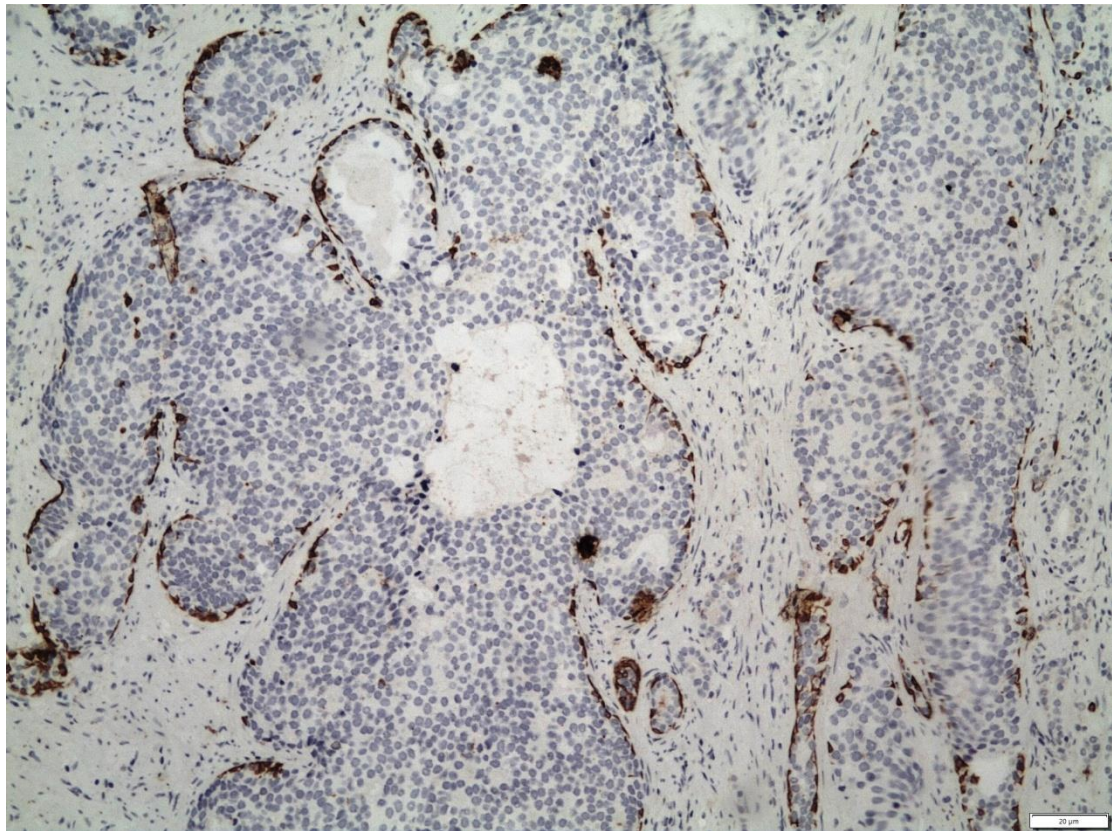
Το εξ ορισμού υψηλόβαθμης κακοήθειας, ενδοπορικό καρκίνωμα (με τη, συχνά αναγκαία, ανοσοϊστοχημική επιβεβαίωση τουλάχιστον κάποιου βαθμού παρουσίας βασικού κυτταρικού στοιχείου σε αυτό) όταν, ενίοτε, απαντά ως αμιγές, δεν διαβαθμίζεται κατά Gleason. Γίνεται, ωστόσο, κάποιο σχόλιο, όταν πρόκειται για βιοψία διά λεπτής βελόνης ή για μερική προστατεκτομή, καθώς το ενδοπορικό καρκίνωμα συνηθέστατα σχετίζεται με αλλαχού διηθητικό καρκίνωμα και μάλιστα, πιθανότερα υψηλόβαθμης κακοήθειας.

Το ενδοπορικό καρκίνωμα, το σχετιζόμενο με διηθητικό αδενοκαρκίνωμα του προστάτη, κατά τη Διεθνή Εταιρεία Ουρολογικής Παθολογοανατομίας (ISUP), προς αποφυγή υποεκτίμησης του βαθμού κακοήθειας, προτείνεται να συμπεριλαμβάνεται στον αθροιστικό βαθμό κατά Gleason και να προσμετράται στο ποσοστό που καταλαμβάνει το πρότυπο υψηλόβαθμης κακοήθειας. Η παρουσία του αναφέρεται και σχολιάζεται στην ιστολογική έκθεση λόγω της αρνητικής προγνωστικής σημασίας ορισμένων οδηγών μεταλλάξεων των εν λόγω ενδοπορικών καρκινικών κυττάρων. [Αντίθετα, κατά την Εταιρεία Ουρογεννητικής Παθολογοανατομίας (GUPS), ο βαθμός

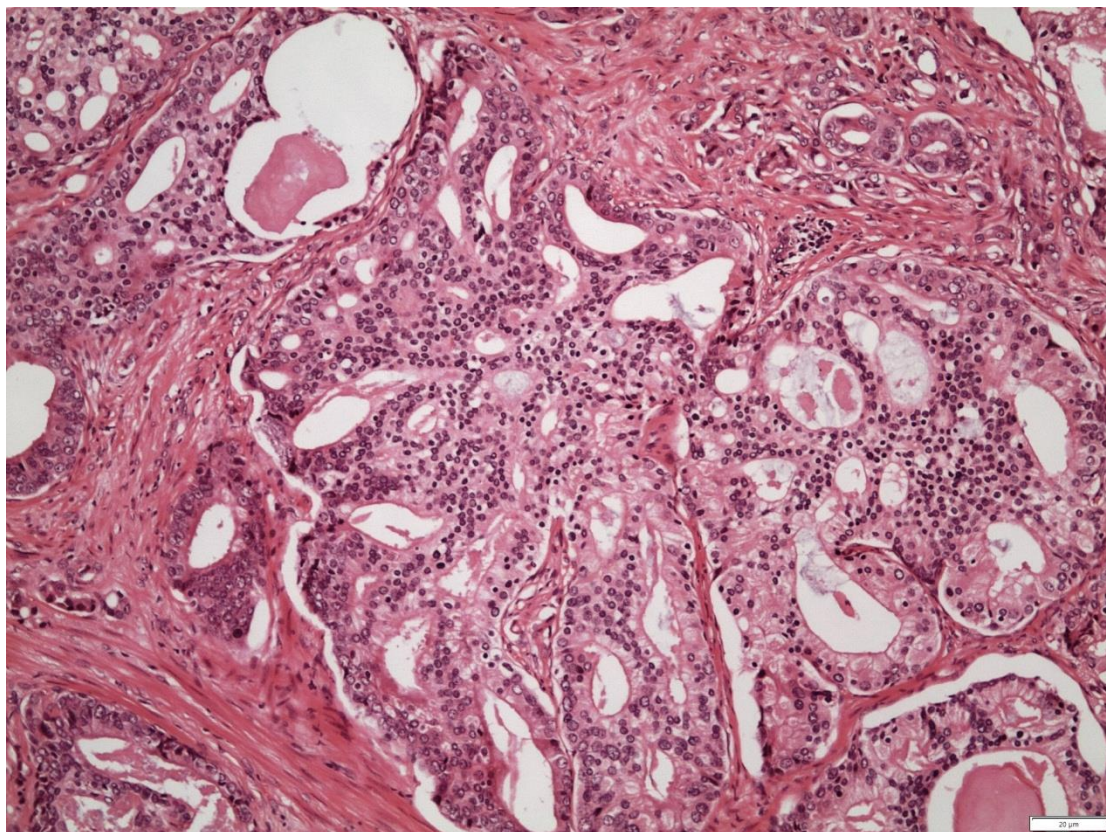
κακοήθειας του ενδοπορικού καρκινώματος δεν συμπεριλαμβάνεται στον αθροιστικό βαθμό κακοήθειας, προς αποφυγή υπερεκτίμησής του και συνεπακόλουθων υπερθεραπευτικών χειρισμών. Η ύπαρξή του, ωστόσο, αναφέρεται και ποσοτικοποιείται αδρά].



Εικόνα 4. Ανοσοϊστοχημική έκφραση του ERG σε ηθμοειδή σχηματισμό. Εύρημα που απομακρύνει από τη διάγνωση του HG PIN προς την κατεύθυνση της κακοήθειας. (Αρχείο Α΄ Εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Α-Η, x100)



Εικόνα 5. Ανοσοϊστοχημική παρουσία βασικού κυτταρικού στοίχου σε διεσταλμένους άτυπους αδένες με ανώμαλη παρυφή ως επί ενδοπορικού καρκινώματος. (Αρχείο Α΄ Εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Α-Η, x100)



Εικόνα 6. Διεσταλμένοι άτυποι ηθμοειδείς σχηματισμοί με ανώμαλο περίγραμμα. Εφόσον αποδειχθεί παρουσία βασικών κυττάρων, πρόκειται για ενδοπορικό καρκίνωμα με περιορισμένο παρακείμενο διηθητικό συστατικό προτύπου 3 (πάνω ΔΕ τμήμα). Η ανοσοϊστοχημική χρώση επιβάλλεται για τον ορθό προσδιορισμό του αθροιστικού βαθμού κακοηθείας (Αρχείο Α΄ Εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Α-Η, x100)

5. Διηθητικό Ηθμοειδές Καρκίνωμα

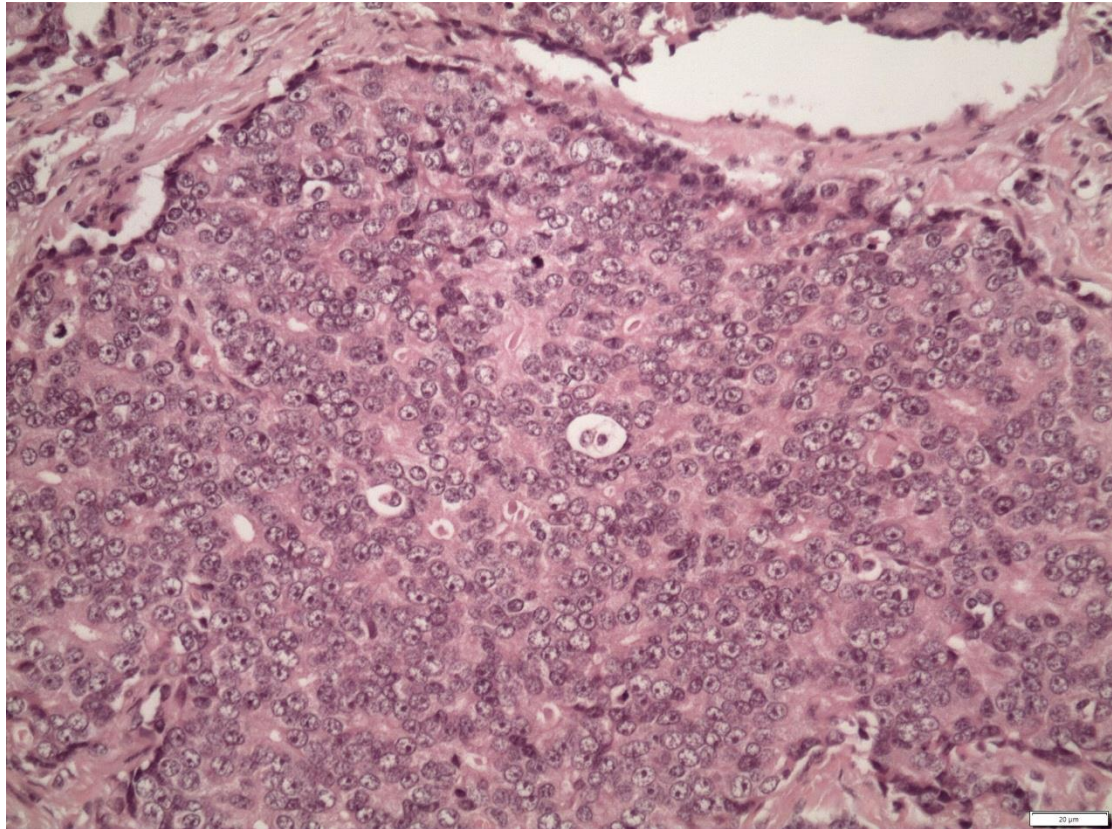
Η ανοσοϊστοχημικώς διαπιστούμενη απουσία βασικών κυττάρων σε ικανό αριθμό άτυπων ηθμοειδών δομών στηρίζει τη διάγνωση διηθητικού καρκινώματος προτύπου υψηλόβαθμης κακοήθειας κατά Gleason, καθώς όλες οι προαναφερθείσες οντότητες διαθέτουν σε κάποιο βαθμό βασικά κύτταρα. Στην περίπτωση που οι άτυποι ηθμοειδείς σχηματισμοί εμφανίζουν περινευριδιακή διήθηση ή εξωπροστατική εντόπιση, η διηθητική φύση τους θεωρείται αυτονόητη. Οι διηθητικές ηθμοειδείς δομές χαρακτηρίζονται από μικρού ή και μεγαλύτερου μεγέθους αδένες χωρίς παρεμβαλλόμενο στρώμα· υπερβαίνουν κατά συνέπεια το μέγεθος των καλοήθων ή των καρκινικών, προτύπου 3 κατά Gleason, προστατικών αδένων. Αξίζει να

επισημανθεί ότι επί σχετικής ενδείξεως, η παντελής απουσία βασικού κυτταρικού στοιχείου οφείλεται να διερευνάται ανοσοϊστοχημικώς, καθώς, σε ορισμένες περιπτώσεις, συμπίεσμένα καρκινικά κύτταρα στην περιφέρεια των άτυπων ηθμοειδών δομών δίνουν την ψευδή εντύπωση βασικών κυττάρων.

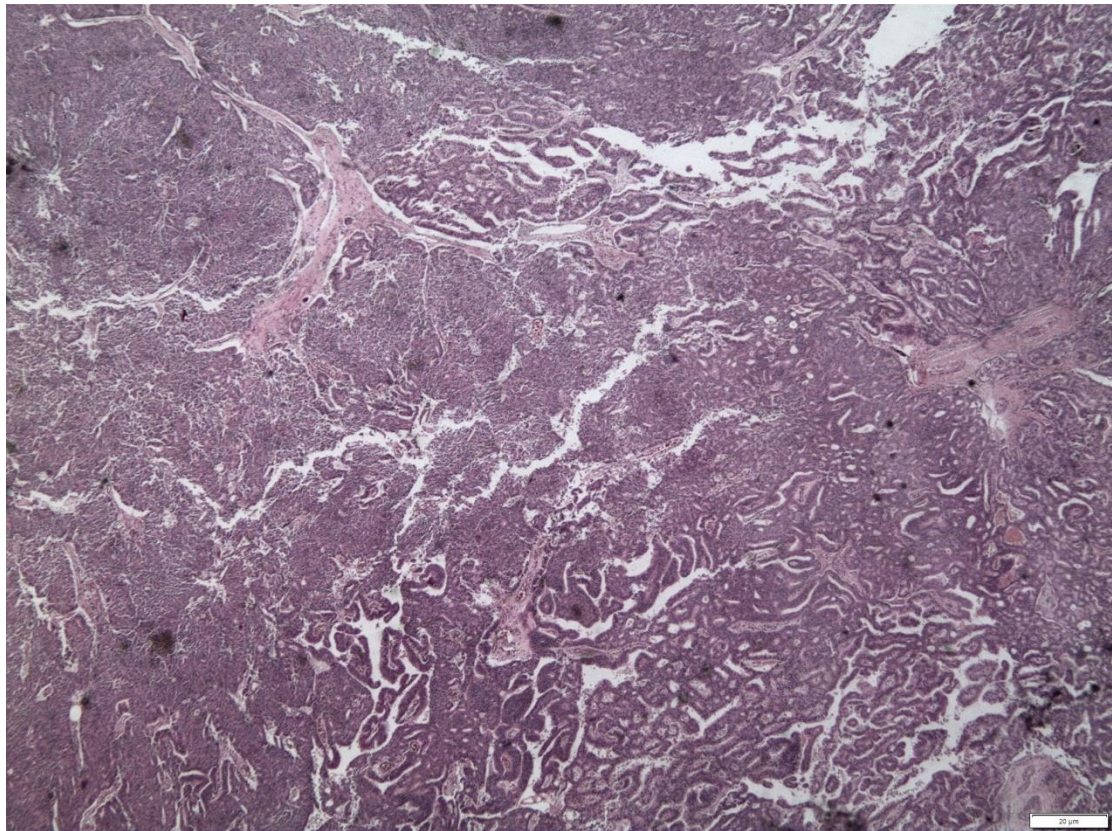
Πέραν του κυψελιδικού ηθμοειδούς καρκινώματος επισημαίνεται η παρουσία του πορογενούς αδενοκαρκινώματος του προστάτη αδένος, το οποίο συχνότατα συνυπάρχει με κυψελιδικό διηθητικό αδενοκαρκίνωμα. Η μορφολογία του πορογενούς αδενοκαρκινώματος συμπεριλαμβάνει ιδιαίτερα ευμεγέθεις, με ανώμαλο περίγραμμα, σύνθετες δομές, με μάλλον σχισμοειδείς παρά άκαμπτους ισθμούς, καθώς και γνήσια θηλώδη ή και συμπαγή διαμόρφωση. Κυτταρολογικά, αποτελείται από υψηλά κιονοειδή ψευδοστιβαδοποιούμενα επιθηλιακά κύτταρα τα οποία αντιδιαστέλλονται από τη χαμηλή κυβοειδή μορφολογία των κυττάρων του κυψελιδικού καρκινώματος, ενδοπορικού ή διηθητικού. Αξίζει να σημειωθεί ότι στις σύνθετες αδενικές δομές του πορογενούς αδενοκαρκινώματος μπορεί να διατηρούνται σπάνια υπολείμματα βασικού κυτταρικού στοιχείου, ενώ, ακόμα σπανιότερα, ανευρίσκονται προβάλλοντα βασικά κύτταρα τα οποία πιθανώς αντιστοιχούν σε ενδοπορική διασπορά του.

Στη συντριπτική πλειονότητα των περιπτώσεων, το πορογενές αδενοκαρκίνωμα αντιμετωπίζεται ως ένα υψηλόβαθμης κακοήθειας διηθητικό καρκίνωμα, στο οποίο παραδόξως η απώλεια του δείκτη PTEN και η έκφραση του δείκτη ERG αναφέρονται σε χαμηλότερα ποσοστά από εκείνα του ενδοπορικού κυψελιδικού καρκινώματος.

Τέλος, αξίζει να τονιστεί ότι η ανοσοϊστοχημική διερεύνηση της ύπαρξης ενδοπορικού καρκινώματος έχει νόημα, μόνο όταν η διάκρισή του από το πρότυπο υψηλόβαθμης κακοήθειας κατά Gleason επηρεάζει τον αθροιστικό βαθμό κακοήθειας· ήτοι στις λίγες περιπτώσεις που ανευρίσκονται ηθμοειδείς αδένες, ενώ είτε απουσιάζει σαφές διηθητικό στοιχείο είτε το σαφώς διηθητικό στοιχείο φαίνεται να έχει αθροιστικό βαθμό 6 κατά Gleason ή 3+4=7 κατά Gleason, με κοντινά ποσοστά έκτασης για τα πρότυπα 3 και 4 (οπότε να μπορεί να γίνει 4+3, ανάλογα με τα ανοσοϊστοχημικά ευρήματα) ή αν στο 3+4, το πρότυπο 4 φαίνεται ελάχιστο σε επίπεδο βιοψίας, οπότε δεν αποκλείει την ενεργή παρακολούθηση, ως χειρισμό.



Εικόνα 7. Άτυπη δομή διηθητικού κυψελιδικού αδενοκαρκινώματος με ψευδή εντύπωση παρουσίας βασικοκυτταρικού στοίχου. Η ανοσοϊστοχημική χρώση έναντι κυτταροκερατίνης υψηλού μοριακού βάρους απέβη αρνητική (Αρχείο Α΄ Εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Α-Η, x200)



Εικόνα 8.Ευμεγέθης καρκινικός σχηματισμός με ιδιαίτερα σύνθετο αρχιτεκτονικό πρότυπο ηθμών, θηλών και συμπαγών περιοχών ως επί πορογενούς αδenoκαρκινώματος. (Αρχείο Α΄ Εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Α-Η, x20)

Ενδεικτική βιβλιογραφία

- Lee TK, Ro JY. Spectrum of Cribriform Proliferations of the Prostate: From Benign to Malignant. Arch Pathol Lab Med. 2018;142:938-946.
- Siadat F. Cribriform Morphology in Prostate Pathology. Diagn Histopathol 2018; 24:215-219.

