

Patologija raka prostate

Izr. prof. dr. Metka Volavšek, dr. med., Inštitut za patologijo,
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Povzetek

Karcinom prostate je najpogostejši maligni tumor pri moških. Patohistološka preiskava je odločilna za opredelitev vrste tumorja, njegove razširjenosti in malignega potenciala. Diagnoza v skladu s sodobnimi kriteriji ocenjevanja po Gleasonu vsebuje tudi navedbo prognostične skupine. Vsebina histološkega izvida se razlikuje glede na vrsto preiskovanih vzorcev prostate, ki so pridobljeni z igelno biopsijo, transuretralno resekcijo ali radikalno prostatektomijo. Po radikalni prostatektomiji sta patološki stadij tumorja in podatek o radikalnosti odstranitve pomembna elementa izvida, saj napovedujeta potek bolezni in morebitno biokemično ponovitev. Ker predhodno zdravljenje z antiandrogeni in obsevanje spremenita morfologijo tako normalne prostate kot tumorja in lahko vplivata na višino serumskega za prostato specifičnega antigena, je za zanesljivo prepoznavo karcinoma prostate to treba navesti na napotnici za patohistološko preiskavo.

Uvod

Karcinom prostate (CaP) je najpogostejši maligni tumor pri moških. Patohistološka preiskava je odločilna za opredelitev vrste tumorja, njegove razširjenosti in malignega potenciala. V več kot 90 % gre histološko za acinarni adenokarcinom, sinonim za CaP. Vse ostale histološke tipe, kot npr. duktalni adenokarcinom, drobnocelični neuroendokrini karcinom in druge, navajamo posebej (klasifikacija tumorjev urinarnega trakta in moških genitalnih organov po WHO (angl. *World Health Organization*) 2016). Stopnjo malignosti tumorja ocenjujemo po Gleasonu, upoštevajoč poenotene sodobne kriterije in sprejeta mednarodna priporočila.

Ocena po Gleasonu/Gleason grade/Gleason score/prognostična skupina/grade group

Ocena po Gleasonu je oznaka arhitekturnega vzorca, ki ga tvorijo žleze CaP, ki jim dodelimo število od 1 do 5. Skupna ocena po Gleasonu (angl. *Gleason Score*, GS) sestoji iz vsote številčnih ocen dveh najboljših morfoloških vzorcev (angl. *Gleason Grade+Gleason Grade*). Pri tem vzorec, ki v tumorju prevladuje, navedemo najprej, kar je značilnost Gleasonovega sistema. Npr. tumor z večjo zastopanostjo vzorca 3 kot 4 je zapisan kot GS7 (3+4), tumor z več vzorca 4 pa kot GS7 (4+3). Razlikovanje med arhitekturnimi značilnostmi je pomembno, saj z višjim številom označimo bolj maligno tumorsko komponento. Natančnost pri oceni lahko vpliva na odločanje o nadaljnjem zdravljenju bolnika. Absolutni delež Gleasona višje stopnje je namreč v povezavi s potekom bolezni, zato v izvidu navajamo tudi te deleže. Kadar je tumor homogene strukture, osnovno oceno množimo z 2, npr. GS8 (4+4).

Tradicionalno seštevanje ocen od 1 do 5 je prinašalo možne skupne ocene od 2 do 10. Ker so se kriteriji z leti posodabljali, je Mednarodno združenje uroloških patologov (angl. *International Society of Urological Pathology*, ISUP) večkrat, nazadnje leta 2015, izdalo priporočila o enotnem ocenjevanju morfoloških vzorcev karcinoma prostate in njihovo razvrščanje po Gleasonu (slika 1). Upoštevali so, da pri igelnih biopsijah v skladu s sodobnimi kriteriji praktično ne določamo komponente z nižjo oceno kot 3, kar je oteževalo komunikacijo urologov z bolniki, saj so morali pojasnjevati, da je karcinom z oceno G6 (3+3) najmanj maligna možnost na lestvici med 2 in 10. Po novih priporočilih se zato ob GS navaja tudi t. i. prognostična skupina (angl. *Grade Group*, GG), ki CaP razdeli v skupine od 1 do 5. Tako sodi CaP s skupno oceno GS6 v GG1, GS7 (3+4)=GG2, GS7 (4+3)=GG3, GS8 (3+5; 4+4; 5+3)=GG4 in GS9-10 (4+5; 5+4; 5+5)=GG5. Z vključitvijo prognostičnih skupin je tudi WHO jasno razdelil karcinome GS7 na dve prognostično različni skupini, torej GG2 in GG3, kar odraža že predhodno poznano heterogenost CaP GS7 glede poteka bolezni. Po Gleasonu ocenjujemo samo acinarne adenokarcinome, za nekatere histološke tipe je dodeljena enotna ocena (npr. duktalni adenokarcinom ocenimo kot G4), pri drugih (npr. drobnoceličnem neuroendokrini karcinomu) ocene ne navajamo. Pri mešanih tumorjih, npr. kombinaciji drobnoceličnega in acinarne adenokarcinoma, navedemo deleže posameznih tipov tumorja, po Gleasonu ocenimo konvencionalno komponento, neuroendokrine pa ne.

Prostatična intraepitelna neoplazija visoke stopnje in intraduktalni karcinom prostate

Prostatična intraepitelna neoplazija (PIN) predstavlja predstopnjo v razvoju CaP. Delimo jo na PIN nizke in visoke stopnje, pri čemer v izvidih navajamo le PIN visoke stopnje (angl. *high grade PIN*, HGPIN). HGPIN se praviloma pojavi desetletje ali več pred pojavom invazivnega karcinoma. V igelnih biopsijah je njena incidenca približno 5 %, ob invazivnem karcinomu je prisotna v približno 85 % prostatektomij, največkrat multifokalno in v perifernih delih prostate. Morfološko jo označujejo povečanje velikosti acinarnih celic in njihovih jeder, poudarjeni nukleoli, izginjanje bazalnih celic, vendar ohranjena bazalna membrana. Raziskave so v HGPIN potrdile enake genske spremembe kot pri CaP. Imunohistokemično se lahko pojavi pozitivnost na racemazo (P504S), z označevalci prikažemo diskontinuiteto bazalnih celic. Ker je količina/razsežnost HGPIN v igelnih biopsijah močan napovednik CaP na ponovni biopsiji, je pri moških z multifokalno HGPIN (pozitiven več kot en stebriček tkiva) smiselno ponoviti biopsijo znotraj enega leta.

Diferencialno diagnostično je HGPIN včasih težko ločiti od intraduktalnega karcinoma prostate (angl. *intraductal carcinoma*, IDC). Ta neinvazivni tumor znotraj acinusov in duktusov z ohranjenimi bazalnimi celicami kaže intenzivnejše celične/arhitekturne atipije, podobne tistim pri visoko malignem invazivnem CaP. IDC je lahko izolirana najdba ali sočasen z invazivnim CaP (slika 2). V izvidu navedemo njegovo prisotnost, vendar ga ne gradiramo in ne vključujemo v oceno razsežnosti CaP (meritve, procenti; glej nadaljevanje). Če je IDC izolirana najdba, se je treba zavedati, da ga običajno najdemo v prostati pri bolnikih z obsežnimi karcinomi visokega gradusa ter da lahko samostojno predstavlja indikacijo za dokončno zdravljenje.

Igelna biopsija prostate

V skladu s priporočili je treba pri diagnozi CaP na igelnih biopsijah za vsak ločen vzorec/vsebnik navesti prisotnost CaP, GS, delež komponente G višjega gradusa ter prognostično skupino. Delež karcinoma v vzorcu je lahko naveden v mm, npr. 5/10 mm, ali procentih (npr. karcinom zajema 20 % tkivnega vzorca), kot npr. karcinom prostate Gleason 7 (4+3), prognostična skupina 3, komponente Gleason 4 je 70 %, ki zajema 8/15 mm dolžine stebrička tkiva.

Na Inštitutu za patologijo Medicinske fakultete v Ljubljani po opredelitvi sprememb po posameznih vsebnikih naredimo povzetek z navedbo vseh pozitivnih tkivnih vzorcev in navedemo skupno oceno za vse vzorce (kar ni obvezna informacija), v povzetku izvida navajamo tudi prognostično skupino.

Transuretralna resekcija

CaP, odkrit v vzorcih po transuretralni resekciji (TUR), je dandanes redka najdba. Poleg predhodno že znanega tumorja lahko gre za incidentni CaP. V teh primerih ob ostalih značilnosti ocenimo stadij glede na odstotek CaP v odstranjenem prostatičnem parenhimu (≤ 5 % CaP v vzorcih predstavlja karcinom stadija pT1a, > 5 % je pT1b).

Radikalna prostatektomija

Prostate po radikalni prostatektomiji (RP) zaradi CaP na površini označimo s tušem, serijsko narežemo in v celoti nakoličimo za histološko preiskavo. Izvid vsebuje naslednje obvezne elemente: histološki tip tumorja, GS, delež Gleasona višjega gradusa, GG, morebitno fokalnost tumorja (večina je multifokalnih), lego (baza, apeks, levi/desni reženj, periferija/centralno), vodilni ali sekundarni nodus in njegovo velikost/lego (če je GS višji kot ocena tumorja glede na celotno prostato ali vodilni nodus), perinevralno invazijo (znotraj/izven prostate), limfovaskularno invazijo, ekstraprostatično ekstenzijo (EPE) (slika 3), invazijo semenskih vezikul, status kirurških robov in patološki stadij. Glede na priporočila ISUP je treba EPE in pozitivnost kirurških robov tudi semikvantitativno oceniti (fokalno, obsežno), pri čemer raziskave/diskusija o najustreznejših razmejitvenih (angl. »cut-off«) vrednostih, najbolj povezanih z biokemično ponovitvijo, še potekajo.

Po resekciji regionalnih bezgavk (slika 4) njihov status vključimo v izvid (število bezgavk z zasevki/število vseh pregledanih bezgavk).

Spremembe po predhodnem zdravljenju (zdravljenje z antiandrogeni, obsevanje)

Različne vrste zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje hiperplazije in karcinoma prostate, vlivajo na morfologijo tako normalnih kot karcinomskih žlez in otežijo interpretacijo tkivnih sprememb, še posebej, ker največkrat znižajo/

prepolovijo tudi serumski nivo PSA. Vpliv različnih vrst antiandrogenov na morfologijo je podoben, vendar različno intenziven, spremenijo pa se tudi rezultati imunohistokemičnih preiskav. Kadar so spremembe intenzivne (slika 5A), ocene po Gleasonu zaradi možnosti določitve neustreznega/previsokega GS ne opravimo, kar navedemo v izvidu.

Poobsevalno spremenjena prostata v vseh žlezah kaže hude atipije (slika 5B), zato zanesljiva opredelitev morebitne ponovitve bolezni brez uporabe imunohistokemije ni možna.

Podatki o predhodnem zdravljenju z antiandrogeni/radioterapiji in nivoju PSA so nujni sestavni deli napotnice za patohistološko preiskavo.

Molekularno-genetske spremembe

Čeprav poznamo številne za CaP značilne molekularno-genetske spremembe, jih v diagnostiki rutinsko ne določamo. Ker pa razvoj novih bioloških zdravil skokovito napreduje, nam arhivirani tkivni vzorci omogočajo naknadno določitev posameznih tkivnih označevalcev, ki bi lahko imeli pomen za obravnavo bolnikov z napredovalim CaP (npr. izražanje beljakovin mehanizma »mismatch-repair«, MMR).

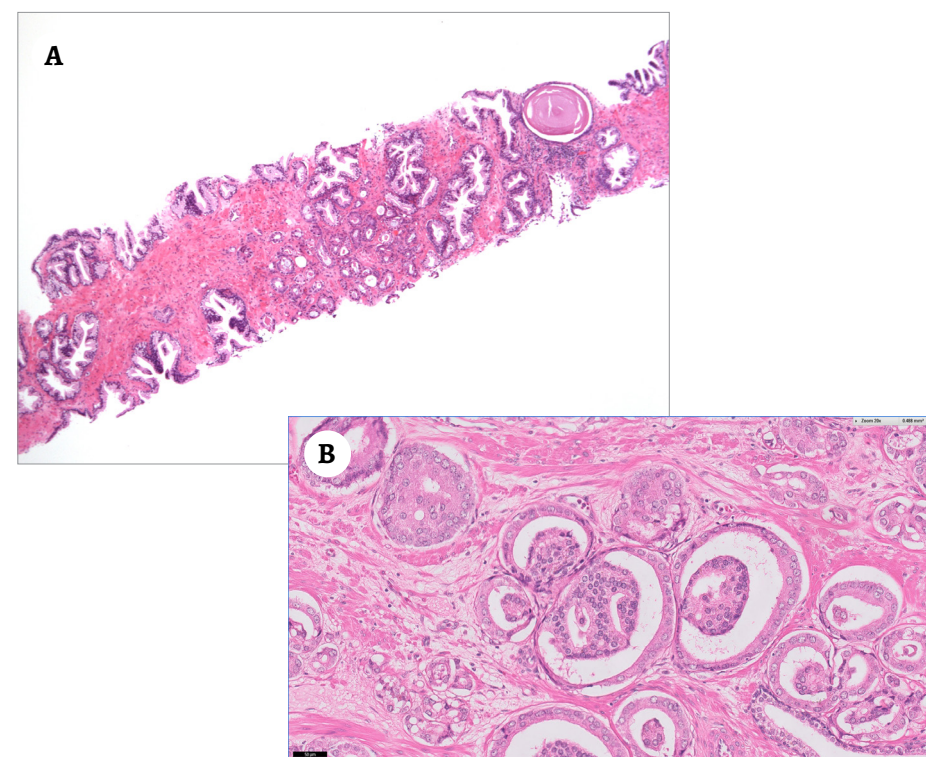
Zaključek

Pogoj za ustrezno zdravljenje bolnikov s CaP je pravilna diagnoza, postavljena v skladu s sodobnimi mednarodno sprejetimi priporočili. Izvid naj vključuje vse zahtevane elemente, predpogoj za zanesljivo diagnostiko pa so kakovostni tkivni vzorci in napotnica, ki vsebuje vse ustrezne klinične podatke.

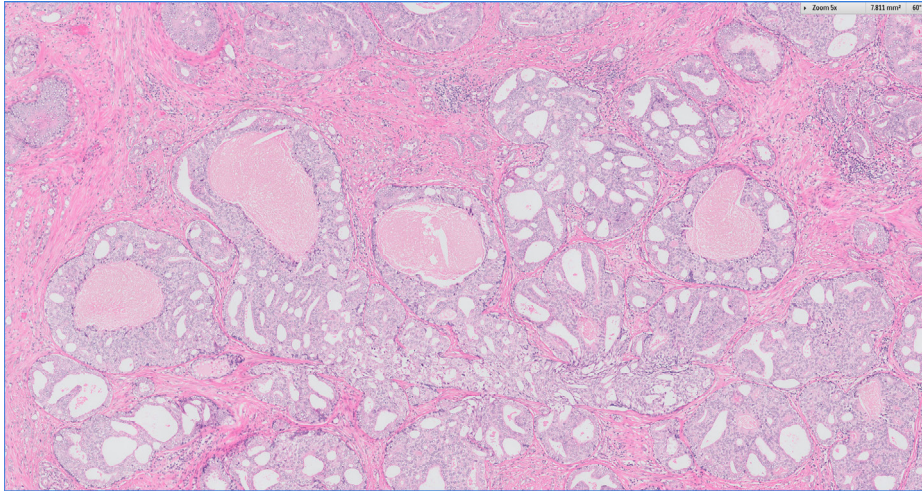
Literatura

1. Buyyounouski MK, Choyke PL, Kattan MW, et al. Prostate. In: Amin MA, ed. AJCC cancer staging manual. 8th ed. Chicago: American Joint Committee on Cancer, Springer; 2017. p. 715-26.
2. Humphrey PA, Amin MB, Berney DM, et al. Acinar adenocarcinoma. In: Moch H, Humphrey PA, Ullbright TM, et al, eds. WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. 4th ed. Lyon: IARC; 2016. p. 138-62.

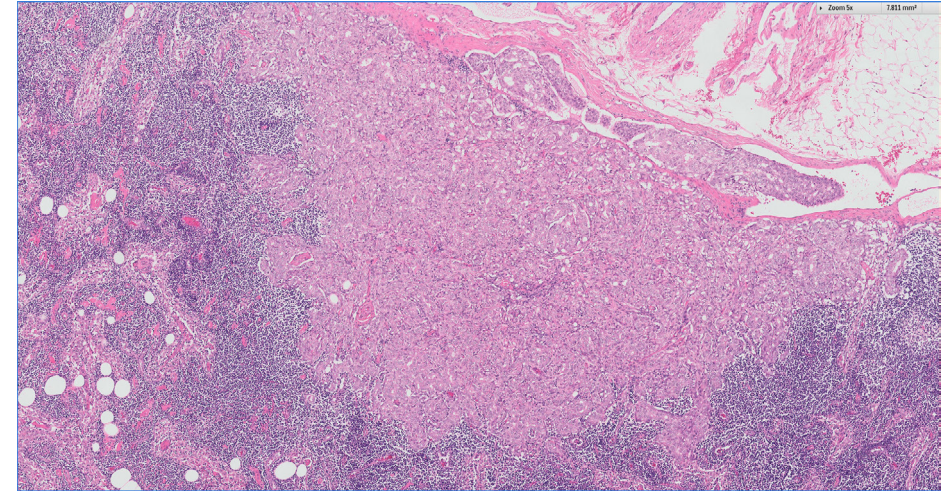
3. Kench JG, Judge M, Delahunt B, et al. Dataset for the reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy specimens: updated recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting. *Virchows Arch.* 2019; 475 (3): 263–77.
4. Volavšek M. Morphology of treatment-related changes in the prostate and prostatic cancer. In: Volavšek M, Montironi R, eds. *Advances in uropathology (Analytical and quantitative cytology and histology)*. St. Louis: Science Printers and Publishers; 2015. p. 48–56.
5. Volavšek M, Blanca A, Montironi R, et al. Digital versus light microscopy assessment of surgical margin status after radical prostatectomy. *Virchows Arch.* 2018; 472 (3): 451–60.



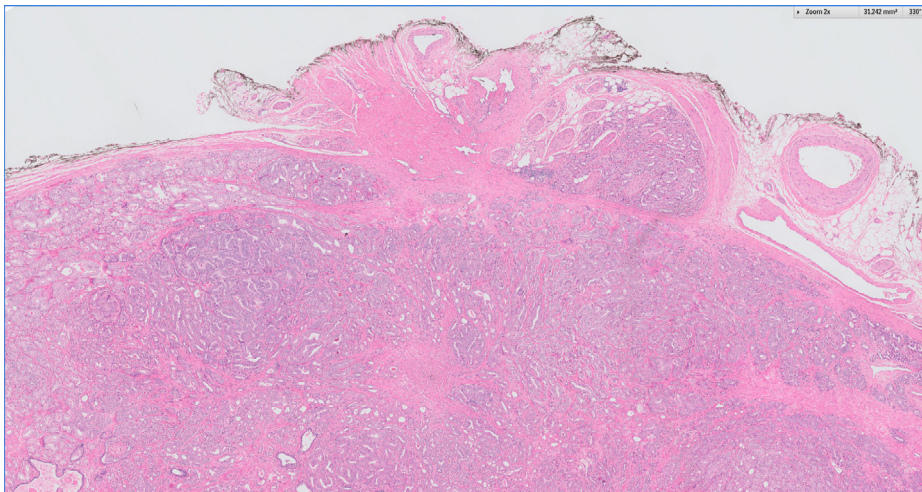
Slika 1. Različni morfološki vzorci karcinoma prostate (CaP). **A.** Igelna biopsija s centralno ležečim fokusom CaP GS6 (3+3), z značilnimi, med sabo ločenimi, dobro formiranimi individualnimi žlezami različnih velikosti. (HE, x4). **B.** Glomeruloidni vzorec je ena od predstavitev arhitekture Gleason 4, katerega osnovna značilnost je zlitje žleznih struktur. (HE, x20).



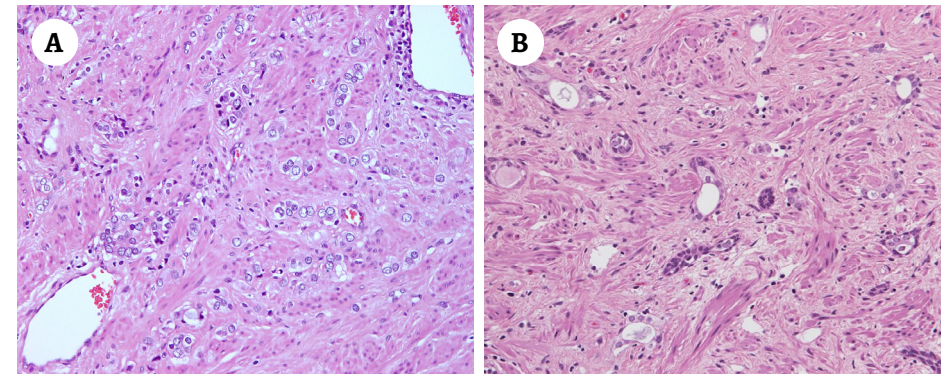
Slika 2. Področja intraduktalnega karcinoma prostate (IDC) s kribriformnimi strukturami, centralnimi »komedo« nekrozami ter ohranjenimi temnejšimi bazalnimi celicami na obodu duktalnih/acinarnih struktur, pomešana z invazivnim karcinomom prostate (CaP). (HE, x5)



Slika 4. Zasevek karcinoma prostate (CaP) v obturatorni bezgavki z vdiranjem karcinomskih žlez v limfne žile (karcinomska limfangioza). (HE, x5)



Slika 3. Ekstraprostatična ekstenzija (EPE) karcinoma prostate (CaP) s perinevralno invazijo izven prostate. Kirurški rob, označen s črnim tušem, poteka v zdravo. (HE, x2)



Slika 5. Karcinom prostate (CaP) s spremembami po predhodnem zdravljenju. **A.** Po zdravljenju z antiandrogeni postanejo žleze CaP svetlejše, nejasnih meja, jedra so svetla ali kondenzirana, nukleoli izginjajo, arhitektura se spremeni. (HE, x5) **B.** Po obsevanju je normalne prostatične žleze brez uporabe imunohistokemije praktično nemogoče ločiti od ponovitve bolezni. (HE, x10)