

Adenokarcinom prostaty a hodnocení stupně jeho diferenciaci: změny v hodnocení Gleasonova skóre od jeho vzniku po současnost a jeho význam pro praxi patologa a urologa

MUDr. Daniela Kurfürstová¹, MUDr. Milan Král, Ph.D.²

¹Ústav klinické a molekulární patologie LF UP a FN Olomouc

²Urologická klinika FN Olomouc

Karcinom prostaty je u nás nejčastějším nově diagnostikovaným nádorovým onemocněním mužů. Ze strany patologů a urologů je vyvíjena maximální snaha o co nejpřesnější diagnostiku a nejlepší možnou léčbu pacientů postižených tímto nádorovým onemocněním. V důsledku toho byla původní klasifikace diferenciaci acinárního adenokarcinomu prostaty navržena profesorem Gleasonem a jeho spolupracovníky několikrát modifikována. Výrazné změny v hodnocení, zejména tkáně prostaty získané punkční biopsií, byly dohodnuty v roce 2005 v rámci uropatologického kongresu v San Antoniu (ISUP 2005). V průběhu následujících let bylo publikováno několik recentních prací zabývajících se přínosem těchto změn v praxi. Jejich výsledky ukazují výrazné zpřesnění hodnocení bioptických vyšetření prostaty a mnohem vyšší míru shody Gleasonova skóre u histologických vyšetření punkcí prostaty a Gleasonova skóre u tkáně získané radikální prostatektomií.

Klíčová slova: adenokarcinom prostaty, Gleasonovo skóre, biopsie prostaty, radikální prostatektomie, konsenzus.

Prostate adenocarcinoma and assessing the degree of its differentiation: changes in Gleason score grading from its development until now and its significance in pathology and urology practices.

Prostate cancer is the most frequent newly diagnosed cancer in males in the Czech Republic. Pathologists and urologists put maximum effort into as accurate diagnosis and good treatment of patients affected by this type of cancer as possible. As a result, the original system for grading acinar adenocarcinoma of the prostate proposed by Gleason and co-workers has been modified several times. Significant changes in evaluation of tissue samples, especially those obtained by needle biopsy, were agreed at the 2005 urological pathology conference in San Antonio (ISUP 2005). Over the next years, several studies on the benefit of the changes for clinical practice have been published. Their results showed significantly more accurate results of prostate needle biopsy evaluation and much higher levels of agreement in the Gleason score in tissue samples obtained by prostate needle biopsy and radical prostatectomy.

Key words: prostate adenocarcinoma, Gleason score, prostate needle biopsy, radical prostatectomy, consensus.

Urol. praxi, 2013; 14(4): 157–159

Úvod

Karcinom prostaty (PC) je u nás nejčastějším nově diagnostikovaným nádorovým onemocněním mužů. Incidence u nás dosáhla v roce 2010 131/100,000 a mortalita 28,38/100 000 (1). Postihuje převážně starší muže ve věku 65 let a více, ale může se vyskytnout i v mladším věku a výjimečně i u adolescentů a dětí (2, 3, 4). Karcinom prostaty ve většině případů postihuje periferní partie prostaty, zejména dorzolaterálně. Velmi často vzniká multifokálně, a to až ve více než 85 % případů (2).

Pro urologickou praxi a diagnostiku tohoto nádoru, zejména v časných stadiích onemocnění, je důležité vyšetření per rektum, sonografické vyšetření a na prvním místě hladina prostatického specifického antigenu (PSA) v krevním séru. Dříve byly považovány hodnoty PSA nižší než 4 ng/ml za normální. Výsledky prací hodnotících prevalenci karcinomu u pacientů s PSA ≤ 4 ng/ml poukázaly na fakt, že i při těchto

hladinách PSA může být karcinom přítomen, a to dokonce i níže diferencovaný. V současné době je tak situace s PSA mnohem složitější – normální hladina PSA se liší u různých věkových skupin (tzv. věkově specifické PSA) a u mladších pacientů je tedy medián normy mnohem nižší. Například pro věkovou hranici do 49 let je to 0,7 ng/ml, u pacientů do 59 let hodnota 0,9 atd. (5, 6, 7). Hladina PSA může být zvýšená u zánětů, infarktu prostaty či traumatického postižení. V praxi platí, že pokud nalezneme i při opakovaném vyšetření hladinu PSA v rozmezí 2,6–4,0 ng/ml (a vyšší) nebo je suspektní rektální nález při palpačním vyšetření prostaty či transrektální sonografii (TRUS), je nutné zvažovat biopsii prostaty (8, 9, 10). Odebírají se tenké proužky tkáně, a to vějířovitě z obou laloků, apexu a báze v celkovém počtu 10 až 14 proužků podle velikosti prostaty pod TRUS kontrolou. Jednak se pátrá po ložiscích v prostatě a tato ložiska jsou cíleně bioptována, nebo je

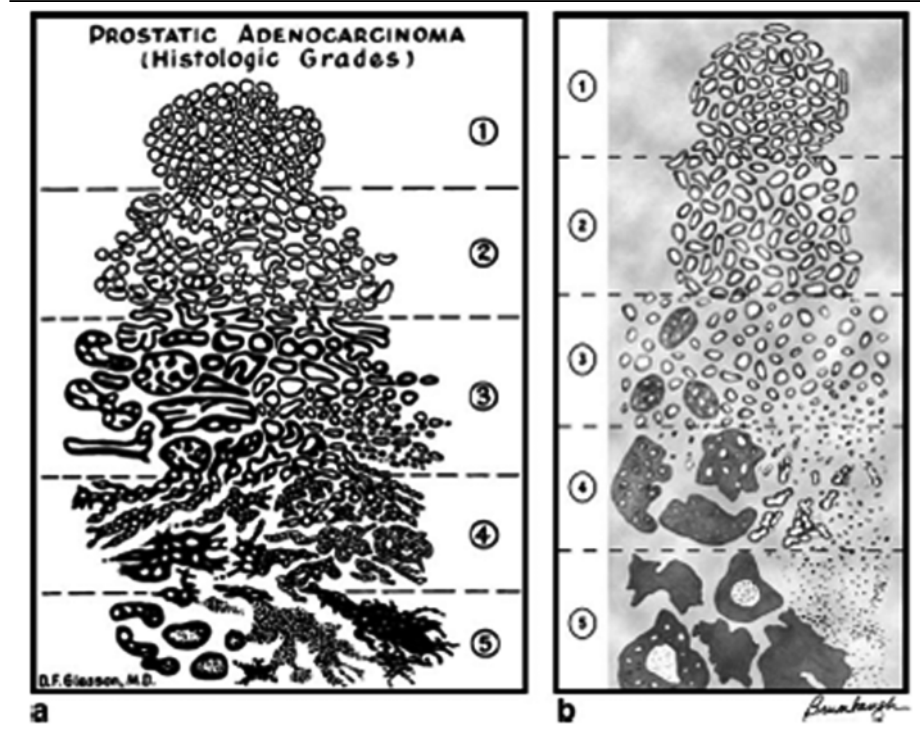
prováděna systematická biopsie. Vzorky jsou následně histologicky vyšetřeny.

Makroskopický a histologický vzhled PC

Makroskopicky je PC velmi těžko odlišitelný od hyperplastických změn v prostatické tkáni. Někdy je patrný zejména v periferních oblastech jako tužší, solidní bílošedé, někdy žluté ložisko. Nicméně ač je tento jeho makroskopický vzhled popisován v mnoha učebnicích a monografiích týkajících se prostaty jako běžný, v praxi není pravidlem a většinou není na řezu formaldehydem fixovanou prostatou okem rozlišitelný od benigních změn (2, 4). Nekrózy a hemoragie nejsou v tumoru časté.

Histologicky se jedná převážně o acinární adenokarcinom, pro který je typická přítomnost pouze jedné vrstvy buněk a chybění buněk bazálních. Nádorové buňky mohou být, zejména u dobře diferencovaného karcinomu, poměrně

Obrázek 1. Schéma konvenčního (a) a modifikovaného (b) Gleasonova systému. K nejvýznamnějším změnám došlo v Gleasonově obraze 3 a 4. V modifikovaném systému jsou zahrnuty křibříformní žlázky a špatně ohraničené žlázky v Gleasonově obraze 4 (převzato z Helpap, Egevad, 2006)



uniformní a jsou velmi těžko rozlišitelné od benigních žlázek. Někdy vykazují nádorové buňky mírnou jadernou pleomorfii, přítomná mohou být jádra hyperchromní, někdy ale také vezikulární s nápadnými jádérky. Často bývají také patrná větší jádra, někdy se zřetelnými nukleoly, v některých případech může být patrné „odkapávání“ cytoplazmy připomínající apokrinní sekreci (2, 3, 11). Adenokarcinom se vyskytuje v několika histologických formách. Při mikroskopickém vyšetření tkáně prostaty se můžeme setkat s formou atrofickou, pseudohyperplastickou, pěnovou (foamy gland carcinoma), koloidní a formou tvořenou prstenčovitými buňkami, onkocytární, lymphoepithelioma-like variantou a formou sarkomatoidní (2, 11).

Grading karcinomu

Stupeň diferenciace PC se hodnotí stanovením Gleasonova skóre. V roce 1966 Donald F. Gleason popsal systém pro „grading“ adenokarcinomu prostaty na základě studie 270 pacientů. Tento systém byl založen na popisu architektiky, vzhledu a velikosti nádorových žlázek adenokarcinomu a rozlišoval 5 obrazů (12). Sám Gleason a jeho spolupracovníci v roce 1974 systém na základě dalších studií a výzkumu upravili (13). Další modifikaci tohoto systému provedl také Gleason společně se svými kolegy v roce 1977 (14). V této podobě byl systém používán téměř 40 let a stal se nejpoužívanějším při hodnocení diferenciace adenokarcinomu prostaty. V době, kdy Gleason a jeho tým sestával tento sys-

tém, nebyly v běžné praxi používány vyšetření PSA, multiplikovaná biopsie prostaty nebo např. imunohistochemické barvení bazálních buněk prostaty protilátkou proti vysokomolekulárním cytokeratinům. Zejména metody molekulární patologie umožnily přesnější diagnostiku a staly se nezbytnou součástí vyšetřovacího algoritmu. Např. velká část z obrazů dříve hodnocených jako Gleasonův typ 1 a 2 je dnes hodnocena jako atypická adenomatózní hyperplazie (adenóza), křibříformní struktury zahrnuté do Gleasonova typu 3 dnes hodnotíme také daleko přísněji (15, 16). V roce 2005 v San Antoniu (ISUP 2005) na mezinárodní uropatologické konferenci byl Gleasonův systém opět modifikován (obrázek 1) a byl přijat konsenzus týkající se převážně sporných oblastí Gleasonova gradingového systému. Výsledky byly prezentovány v září téhož roku v časopise *The American Journal of Surgical Pathology* (15).

Největší změny se týkaly především hodnocení jehlových biopsií prostaty a tkáně získaných transuretrální resekcí prostaty, neboť se zkušeností všech uropatologů prokázalo, že bývají často podhodnocovány, což v některých případech vede k nedostatečné léčbě pacientů s PC. Z konsenzu vzešla závazná kritéria pro hodnocení stupně diferenciace PC, která byla záhy uvedena do praxe (15).

Z výsledků konference vyplynulo několik závažných změn:

- Gleasonovo skóre 2 (tj. 1 + 1) by nemělo být diagnostikováno z punkční biopsie ani

při vyšetření tkáně prostaty po radikální prostatektomii, až na velmi výjimečné případy, protože jde většinou o adenózu čili atypickou adenomatózní hyperplazii.

- Gleasonovo skóre 3–4 (tj. 1 + 2 a 2 + 2) – by nemělo být výsledkem hodnocení punkční biopsie prostaty, neboť tato vzácná léze je ohraničená, což z punkce, vzhledem k tomu, že bývá zastížena pouze její část, nelze posoudit. Gleasonovo skóre 2 + 2 můžeme výjimečně diagnostikovat v materiálu z transuretrální resekce prostaty (TURP).
- PC diagnostikovaný z biopticky odebraných punkčních proužků tkáně prostaty by měl mít GS minimálně 6 (tj. 3 + 3).
- Gleasonovo skóre je dáno součtem nejčastějšího Gleasonova obrazu a nejhorsšího obrazu PC. Tímto se tvorba GS u PC u punkcí liší od GS PC v tkáni získané radikální prostatektomií, kde se tvoří podle zásady: nejčastější struktura + druhá nejčastější struktura. Terciární struktury Gleason vyšší (tj. 4 a 5) v malém procentu – uvedeme procentuální zastoupení.

Důsledky ISUP 2005

Závěry z konference v San Antoniu (ISUP 2005) nás a kolegy z Urologické kliniky FN Olomouc vedly k myšlence porovnat míru shody Gleasonova skóre mezi vzorky tkáně získanými jehlovou biopsií, popřípadě transuretrální resekcí prostaty se vzorky definitivními, získanými po radikální prostatektomii (RP) a hodnocenými jak podle konvenčního postupu doporučeného WHO (tj. před rokem 2005), tak podle nového konsenzu. Výsledky byly publikovány v roce 2007 v *Urologii* pro praxi (17). Z nich bylo patrné, že procentuální shoda Gleasonova skóre karcinomu prostaty v bioptickém vyšetření materiálu získaného jehlovou biopsií, popřípadě transuretrální resekcí prostaty s tkání prostaty po následné RP hodnocené konvenčním způsobem byla 34,6 %, zatímco u modifikovaného systému to bylo už 59,7 %. Podhodnoceno bylo poměrně mnoho případů, tj. 62,2 % při hodnocení konvenční metodou, na rozdíl od 28,3 % u nové modifikace po konsenzu, která ale naopak vykazovala vyšší počet nadhodnocených vyšetření (11,9%) (17). V roce 2006 vyšla v časopise *Virchows Archiv* práce srovnávající také míru shody modifikovaného Gleasonova skóre u punkčních biopsií a definitivních vzorků z radikální prostatektomie (14). V roce 2008 a 2009 byly publikovány další práce zabývající se mírou shody výsledků histologického vyšetření punkčních biopsií a vyšetření tkáně prostaty po totální

prostatektomii (18, 19). Zde se objevilo i srovnání s mírou shody u biopsií provedených před konsenzem v roce 2005. Autoři uvedli, že míra shody obou vyšetření před rokem 2005 byla v rozmezí 28–68 %, což bylo způsobeno převážně podhodnocováním low-grade tumorů. Vyšší míra shody byla u high-grade tumorů. Punkční biopsie byly ve 24–60 % podhodnoceny a v 5–32 % nadhodnoceny (18, 21, 22). Další studie ukázala, že míra shody punkčních biopsií s histologickým vyšetřením prostaty po totální prostatektomii vzrostla po zavedení konsenzu ISUP 2005 do praxe a dosáhla rozmezí 58–76 % (19, 22). To jsou výsledky srovnatelné s již zmiňovanými výsledky naší práce (17). Z výsledků je u punkčních biopsií prostaty patrný výrazný posun k přesnějšímu hodnocení diferenciaci PC. Nicméně nejen patologové, ale i klinici musí mít na paměti, že je velmi obtížné porovnávat pacienty s PC v průběhu času vzhledem ke změnám v hodnocení jednotlivých obrazů PC. Například karcinomy hodnocené jako GS 6 v současné době jsou homogenní skupinou nádorů s lepší prognózou než u GS 6 před konsenzem v roce 2005. Může se tak falešně zdát, že se zlepšila míra přežití pacientů. Tento jev, kdy nedošlo ke zlepšení míry přežití, ale ke změně v klasifikaci, byl nazván Will Rogersův fenomén (20).

Závěr

Z výsledků několika studií, které byly publikovány po roce 2005 a zabývaly se jednak změnami v Gleasonově skóre, jednak důsledky v diagnostické praxi, jednoznačně vyplývá výrazné zpřesnění hodnocení punkčních biopsií prostaty. V urologické praxi to znamená reálnější pohled na onemocnění konkrétního pacienta a dále umožňuje přesnější predikci průběhu onemocnění a zlepšení léčby. Zejména diskrepance mezi výsledky histologického vyšetření punkčních proužků tkáně prostaty a skutečnou diferenciací karcinomu u pacienta činí v klinické praxi značné potíže. Velmi důležité pro urologa je, že všechny výsledky histologického vyšetření punkčních biopsií, jejichž GS je nižší než 6, by měly být podezřelé z podhodnocení (23). V těchto případech je zvykem urologů ve FN Olomouc žádat patologa o druhé čtení a přehodnocení GS.

Způsob léčby je zcela závislý na výsledcích histologického vyšetření. Standardní léčbou lokalizovaného karcinomu prostaty je radikální prostatektomie či radioterapie. U pacientů, kteří splňují přísná kritéria pro tzv. aktivní monitoring (tj. karcinom s Gleasonovým skóre méně než 3 + 3, máloobjemové ložisko – maximálně dva pozitivní vzorky, v každém méně než 50 % postižené tkáně, PSA denzita $\leq 0,15$ ng/ml/cm³), je možno nabídnout i tuto alternativu. Aktivní léčba je u těchto pacientů zahájena v okamžiku zjištění biochemické či klinické progresy karcinomu (vyšší PSA, zhoršení gradingu či větší rozsah pozitivních vzorků). Právě zde je přesné odečtení histologie a gradingu karcinomu krucíální.

S odstupem několika let je prokazatelný kladný význam modifikace Gleasonova skóre v roce 2005. V současnosti se stále více otevírají diskuze týkající se Gleasonova skóre 7. Jde totiž o heterogenní skupinu, kde je nutné odlišit GS 3 + 4 a GS 4 + 3. Zde se nádory liší svojí prognózou. Je prokázáno, že skupina nádorů s GS 3 + 4 se více podobá nádorům se středním rizikem, zatímco skupina s GS 4 + 3 spadá již do skupiny nádorů s vysokým rizikem (24). I z těchto výsledků je zřejmé, že se podoba Gleasonova skóre nejspíše bude dále vyvíjet, a že tento systém bude dále modifikován na základě výsledků výzkumných studií a vzhledem k potřebám klinické praxe.

Literatura

1. <http://www.uroweb.cz/index.php?pg=dg--nadory-prostaty--epidemiologie-ceska-republika--vyvoj-incidence--mortalita>.
2. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. WHO Classification of tumours, tumours of the urinary system and male genital organs. IARC Press, Lyon; 2004: 159–214.
3. Humphrey PA. Prostate Pathology. ASCP Press. Chicago; 2003: 226–422.
4. Povýšil C, Šteiner I. Speciální patologie. Galén. Praha; 2007: 244–248.
5. Grepel M, Král M, Burešová E, Študent V. Agresivní karcinom prostaty u pacientů s nízkým PSA. Ces Urol 2010; 14(1): 48–53.
6. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < 4.0 ng per milliliter. N Engl J Med. 2004; 350(22): 2239–2246.
7. Hornirger W, et al. Screening for prostate cancer: updated experience from the Tyrol study. Can J Urol 2005; 12(Suppl 1): 7–13, 92–93.
8. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/prostate.pdf.

9. Študent V, Grepel M, Král M, Hartmann I. Má vyšetření PSA stále význam při vyhledávání karcinomu prostaty? Urol. praxi 2006; 5: 214–218.

10. Kolombo I, Poršová M, Zemanová I, et al. Prostatický specifický antigen (PSA) a digitální rektální vyšetření (DRE) v diagnostice karcinomu prostaty. Urol. praxi 2008; 9(2): 83–88.

11. Rosai J. Surgical Pathology (9th ed). Mosby; 2004: 1361–1385.

12. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. Cancer Chemother. Rep. 1966: 125–128.

13. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. J. Urol. 1974: 58–64.

14. Helpap B, Egevad L. The significance of modified Gleason grading of prostatic carcinoma in biopsy and radical prostatectomy specimen. Virchows Archiv 2006; 449: 622–627.

15. Epstein JI, Allsbrook WC Jr., Amin MB, Egevad LL, ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. Am. J. Surg. Pathol. 2005; 29: 1228–1242.

16. Lotan TL, Epstein JI. Clinical implications of changing definitions within the Gleason grading system. Nat. Rev. Urol. 2010; 7: 136–142.

17. Král M, Študent V, Kurfürstová D, Vidlář A, Kučerová L. Gleasonovo skóre v biopsii a po radikální prostatektomii – změny po konferenci ISUP 2005 a význam pro urologa. Urol. praxi 2007; 4: 173–178.

18. Egevad L, Allsbrook WC Jr., Epstein JI. Current practice of Gleason grading among genitourinary pathologists. Human Pathology; 36: 5–9.

19. Helpap B. and Egevad L. Modified Gleason grading. An update review. Histolo. Histopathol. 2009; 24: 661–666.

20. Gofrit ON, Zorn KC, Steinberg GD, Zagaja GP, Shalhav AL. The Will Rogers phenomenon in urological oncology. J. Urol. 2008; 179: 28–33.

21. Fine SW, Epstein JI. A contemporary study correlating prostate needle biopsy and radical prostatectomy Gleason score. J. Urol. 2008; 179: 1335–1339.

22. Epstein J. I. An Update of the Gleason Grading System. J. Urol. 2010; 183: 433–440.

23. Hes O, Hora M. Současný pohled na Grading karcinomu prostaty: modifikace Gleasonova systému dle ISUP 2005 – přehled. Ces Urol 2007; 2: 112–114.

24. Helpap B, Ringli D, Shaikhibrahim Z, Wernert N, Kristiansen G. The heterogenous Gleason 7 carcinoma of the prostate: Analyses of low and high grade (risk) carcinomas with criteria of the International Society of Urological Pathology (ISUP). Pathol Res Pract 2013; 209: 190–194.

Článek přijat redakcí: 20. 2. 2013

Článek přijat k publikaci: 1. 4. 2013

Autorka prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno farmaceutickou firmou.

MUDr. Daniela Kurfürstová

Ústav klinické a molekulární patologie

LF UP a FN Olomouc

Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc

daniela.kurfurstova@seznam.cz