

Vloga patologa pri diagnostiki kacinoma prostate

Zdenka Ovčak

Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Slovenija

Izhodišča. Karcinom prostate sodi gotovo med osrednje strokovne in zdravstveno-raziskovalne probleme urološke patologije. Za njegovo zgodnje odkrivanje so danes na voljo številne sodobne preiskovalne metode. Med njimi je nedvomno zelo pomembna biopsijska diagnostika (predvsem igelna biopsija), brez katere ni mogoče načrtovati smotrnega zdravljenja.

V prispevku so na kratko predstavljene anatomija žleze in histološka klasifikacija karcinoma prostate s podrobnejšo razlago Gleasonovega sistema razvrščanja karcinomov glede na stopnjo diferenciranosti. Patološka diagnostika je prikazana s poudarkom na interpretaciji igelnih biopsij kot najpogosteje uporabljene diagnostične metode.

Zaključki. Poglavitni namen patohistoloških preiskav prostate je natančna opredelitev sprememb v biopsijskih vzorcih in s tem potrditev ali morebitna izključitev malignega procesa. Ob pozitivni diagnozi karcinoma mora patolog v svoje poročilo vključiti podatke o vrsti tumorja, stopnji diferenciacije in njegovi razširjenosti, ki so nujno potrebni za pravilno načrtovanje nadaljnjega najprimernejšega načina zdravljenja.

Ključne besede: prostata, novotvorbe – patologija; biopsija igelna, Gleasonova ocena; predrakava stanja

Uvod

Čeprav je incidenca karcinoma prostate v različnih delih sveta zelo različna, predstavlja obolenje povsod zelo pomemben in še vedno naraščajoč zdravstveni problem¹. Usmerjene preiskave so pokazale, da ima že okoli 30% moških starih nad 50 let karcinom prostate, vendar brez kakršnihkoli kliničnih znakov². Pojav klinično manifestnih tumorjev s starostjo narašča in doseže višek med 70 in 75 letom³. Tako po-

staja karcinom prostate v mnogih razvitih državah že najpogostejši maligni tumor pri moških in v starosti nad 75 let predstavlja več kot 21% vseh novo odkritih malignih obolenj². Največji skok v porastu pojavnosti karcinoma prostate so v razvitem svetu zabeležili v poznih 80. in 90. letih, kar je bila očitna posledica množičnega določanja prostatičnega specifičnega antigena (PSA) v serumu¹. Tudi umrljivost zaradi karcinoma prostate je do srede 90. let počasi naraščala, danes pa že nekoliko upada, kar lahko pripišemo zgodnji diagnostiki obolenja¹. Kljub vsemu pa je karcinom prostate še vedno drugi najpogostejši vzrok smrti, skupaj s kolorektalnim karcinomom in takoj za pljučnim karcinomom⁴.

Avtorjev naslov: doc. dr. Zdenka Ovčak, dr. med., Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, 1000 Ljubljana; telefon: +386 1 543 7154; fax: +386 1 543 7104; e-pošta: zdenka.ovcak@mf.uni-lj.si

Ob vseh teh podatkih pa moramo vseeno upoštevati dejstvo, da vsak karcinom prostate še ne ogroža življenja in da pravzaprav veliko starejših moških umrle s karcinomom in ne zaradi karcinoma prostate. Prav zaradi tega bo potrebno ob vse zgodnejšem odkrivanju karcinoma s sodobnimi detekcijskimi metodami (določanje PSA v serumu, transuretralne ultrazvočne preiskave, igelna biopsija) najti načine, kako ločiti potencialno nevarne spremembe od drobnih, dobro diferenciranih karcinomov, ki verjetno nikoli ne bodo napredovali do klinično izražene bolezni. V tem pogledu že dolgo tečejo raziskave različnih molekularnih označevalcev agresivnosti in metastatičnih sposobnosti tumorjev, ki bi omogočili racionalnejšo vrednotenje zgodnjega odkrivanja raka prostate in bi opredelili tudi nadaljnje korake pri obravnavi takega bolnika.

V prispevku so na kratko predstavljene anatomija žleze in histološka klasifikacija karcinoma prostate s podrobnejšo razlago Gleasonovega sistema razvrščanja karcinomov glede na stopnjo diferenciranosti. Patološka diagnostika je prikazana s poudarkom na interpretaciji igelnih biopsij kot najpogosteje uporabljene diagnostične metode za natančno opredelitev sprememb. Delo patologa je pri tem ključnega pomena, ocenjevanje teh biopsij pa terja njegovo veliko izkušnost. Za dokončno diagnozo je seveda vedno potrebno dobro sodelovanje s klinikom, ki lahko z ustreznimi kliničnimi podatki precej olajša diagnostični postopek.

Glavne anatomske značilnosti prostate

Normalna prostata tehta približno 20 g in se s svojo bazo prilega vratu sečnega mehurja, apeks žleze pa leži na urogenitalni preponi. Sodobne poglede na anatomijo in histologijo prostate je utemeljil Mc-Neal,

ki je žlezo razdelil v tri glavne dele: periferni, prehodni in centralni del⁵. Glavnino prostate (65%) tvori periferni del, ki zajema posterolateralno področje žleze od apeksa do baze. Centralni del zajema približno 25% celotnega volumna žleze, obdaja ejakulatorne vode in tvori večino baze prostate. Preostalih 5-10% predstavlja prehodni del, ki zajema dva majhna režnjiča v sredini prostate ob uretri. Razdelitev prostate v tri dele ima velik pomen pri anatomske opredelitvi najpogostejših patoloških dogajanj. Kar 70% karcinoma prostate vznikne v perifernem delu, medtem ko se hiperplazija razvije v centralnem delu žleze.

Prostata je obdana z vezivno-mišično »ovojnico« oz. kapsulo, ki pa anatomske ni povsem jasno opredeljena in je ne moremo primerjati s kapsulo jeter ali ledvic. Kljub vsemu je kapsula prostate pomembna »pregrada« pri širjenju karcinoma izven organa in je preraščanje tumorskega tkiva skozi njo pomemben diagnostični dejavnik^{6,7}.

Klinične manifestacije karcinoma prostate

Karcinom prostate se klinično pojavlja v štirih oblikah: klinični, incidentni, latentni in okultni karcinom.

Klinični karcinom

Ponavadi ga ugotovimo z rektalno digitalno palpacijo, ki pokaže zatrditev in nepravilno oblikovanost prostate. Zvišanje serumskih označevalcev, predvsem PSA, kot tudi pozitivna ultrazvočna preiskava kažejo na možnost kliničnega karcinoma. Diagnoza mora biti vedno potrjena z biopsijo.

Incidentni karcinom

Patolog ga ugotovi naključno pri pregledu bioptičnega materiala, kjer klinik ni sumil, da gre za karcinom. Najpogosteje srečamo

incidentni karcinom v prostatah, ki so bile odstranjene zaradi nodularne hiperplazije.

Latentni karcinom

Tako imenujemo tisti karcinom prostate, ki je bil za bolnikovega življenja popolnoma brez simptomov in smo ga naključno odkrili pri avtopsiji.

Okultni karcinom

Najprej se pokaže z metastazami v kosteh ali bezgavkah, primarni tumor pa je brez simptomov. Diagnostično si pomagamo z ugotavljanjem serumskega PSA-ja, pa tudi z imunohistokemičnim prikazom tega označevalca v tkivu metastaze. Pozitivni rezultat imunohistokemične preiskave skoraj z gotovostjo govori o prostatičnemu izvoru metastaze, negativen pa ga nikakor ne izključuje. Končno diagnozo postavimo z biopsijo prostate.

Biopsijski vzorci za patohistološko oceno

Igelna biopsija

Je standardna in najpomembnejša metoda morfološke evalvacije sprememb v tkivu prostate in običajno sledi nenormalnemu izvidu rektalne palpacije prostate, zvišanim vrednostim PSA-ja v serumu ali patološkemu transrektalnemu ultrazvočnemu izvidu⁷. Običajno dobi patolog v pregled 6 do 10 stebričkov prostatičnega tkiva, dolgih do 20 mm iz obeh režnjev prostate. Novejše študije kažejo, da biopsije z več vzorci odkrijejo do 35% več primerov raka prostate v primerjavi s pogosteje uporabljenim postopkom s šestimi vzorci.

Transuretralna resekcija (TUR)

V tem primeru dobi patolog v preiskavo številne drobne ostružke prostate, ki pred-

stavljajo predvsem tkivo prehodne zone. TUR še vedno odkrije 8-10% »incidentnih« karcinomov prostate⁷.

Prostatektomija

Pregled kirurško odstranjene celotne prostate ni več namenjen začetni diagnostiki karcinoma, pač pa je nujno potreben za dokončno določitev stopnje razširjenosti tumorja in oceni kirurških robov, kar je odločilnega pomena pri načrtovanju morebitnega nadaljnjega zdravljenja.

Aspiracijska biopsija

Citološka preiskava ni najbolj primerna diagnostična metoda, saj je dokaj velika možnost lažno pozitivnih rezultatov (vnetne atipije, PIN, semenske vezikule), razen tega pa ne omogoča ocene po Gleasonu, ki temelji na histološki zgradbi tumorskih žlez in je nujna za načrtovanje nadaljnjega zdravljenja⁷.

Patohistološka diagnostika

Izvid patologa mora vsebovati vse tiste podatke, ki so pomembni za načrtovanje nadaljnjega zdravljenja, oceno razširitve tumorja izven organa in napredovanja bolezni.

Pri pregledu histološkega vzorca najprej določimo histološki tip tumorja. Daleč najpogostejši je adenokarcinom (več kot 95%), v okviru katerega je najpogostejši acinarni tip, ki predstavlja 99% vseh žleznihih karcinomov⁸. Ostali tumorji (urotelni karcinom, ploščatocelični karcinom, neuroendokrini tumorji, mezenhimski tumorji, metastaze) so izredno redki.

Patohistološka diagnostika karcinoma prostate temelji na vrednotenju sprememb arhitektonike žleznega tkiva, oceni anaplazije jeder tumorskih celic in prisotnosti invazivne rašče.

Glede na stopnjo diferenciacije pri karcinomu prostate ločimo: dobro, zmerno, slabo diferencirane in nediferencirane tumorje.

Od številnih sistemov, ki ocenjujejo stopnjo diferenciacije karcinoma prostate, v praksi največ uporabljamo Gleasonov sistem, ki je tudi mednarodni standard ocene diferenciacije karcinoma^{9,10}. Klasifikacija temelji predvsem na oceni atipičnosti arhitektonike žleznih struktur tumorja, manj pa upošteva anaplazijo samih tumorskih celic in jeder. Sistem razvrsti karcinom prostate v pet razredov, pri čemer je razred 5 najmanj diferenciran. Ker je karcinom prostate lahko različno diferenciran v različnih delih tumorja, sistem pri skupni oceni diferenciranosti upošteva primarni (predominantni) vzorec in sekundarni (drugi po obsegu) vzorec. Oba skupaj tvorita oceno po Gleasonu (score) od 2-10. Tako so karcinomi razvrščeni v več skupin: dobro diferencirani karcinom – Gleason 2-4, zmerno diferencirani karcinom – Gleason 5-7 in slabo diferencirani karcinom – Gleason 8-10.

14-18% bolnikov naj bi imelo več kot dva vzorca rasti hkrati. Terciarni vzorec (G 4 ali 5), tudi če zajema manj kot 5% tumorske mase, vpliva na progres in prognozo tumorja. Zato moramo ta podatek tudi zapisati v histološki izvid⁸.

Prisotnost in način invazivne rasti

Pri diagnostiki karcinoma prostate skušamo ugotoviti tudi prisotnost in način invazivne rasti.

Najpogostejša je stromalna invazija, ko tumorske celice v atipičnih žlezah prodirajo skozi bazalno membrano in kot posamezne celice ali pa drobni skupki in trački invazivno vraščajajo v stromo.

Klasični in nedvoumni dokaz tumorske rašče je perinevralna invazija. Ta je diagnostično pomemben znak, poleg tega pa raziskave kažejo, da je njena prisotnost pogosto povezana s širjenjem tumorja izven žleze^{11,12}.

Na vaskularno invazijo, bodisi v limfne žile ali v krvne žile, naletimo pri igelnih biopsijah bolj poredko. Če jo ugotovimo, pa nedvomno pomeni neugoden prognostični znak in veliko možnost zasevanja^{13,14}.

Rutinske biopsije lahko vsebujejo tudi tkivo semenskih vezikul ali periprostatično maščobno tkivo. Invazivna rast tumorja v teh strukturah vsekakor napoveduje neugodno prognozo in veliko možnost ponovitve bolezni.

Diferencialna diagnostika karcinoma prostate

Morfološka opredelitev sprememb, vsaj v smislu ločevanja benignih in malignih procesov, tudi v tako majhnih vzorcih, kot so igelne biopsije, izkušenemu patologu največkrat ne dela prevelikih težav. Pri diagnostično težavnejših primerih pa so nam na voljo nekateri pomembni imunohistokemični tkivni označevalci. Najpomembnejši med njimi so:

PSA (prostatični specifični antigen)

Dokazujemo ga v acinarnih tumorskih celicah in ga uporabljamo zlasti pri opredelitvi slabo diferenciranih tumorjev oz. pri dokazovanju izvora oddaljenih metastaz.

34 beta E12

(specifični citokeratin bazalnih celic)

Je odločujoč zlasti pri ločevanju med karcinomom in spremembami, ki histološko samo spominjajo nanj. Najuporabnejši je pri potrjevanju benigne narave sprememb.

p63

Je jedrni protein, ki uravnava rast in razvoj nekaterih epitelijev. p63 prav tako označuje bazalne celice prostatičnih žlez, je pa nekoliko bolj občutljiv kot keratin 34 beta E12.

AMACR*(α -Methyl-coenzyme A racemase – P 504 S)*

V visokem odstotku se pojavlja pri karcinomu prostate (80%) in pri prostatični intraepitelni neoplaziji visoke stopnje (preko 90%)¹⁵. Ker pa se ta označevalec pojavlja v manjšem odstotku tudi pri drugih spremembah v prostati (hiperplazija, atrofija), rezultate vedno ocenjujemo zelo previdno in obvezno v povezavi s morfologijo sprememb in ob hkratni uporabi označevalcev bazalnih celic¹⁶.

Predmaligne spremembe

Kot predmaligno spremembo, ki jo najpogosteje srečamo v biopsijskih vzorcih, poslanih na histološko preiskavo, moramo omeniti predvsem prostatično intraepitelno neoplazijo (PIN). PIN predstavlja displastične spremembe žleznega epitelija in se kaže kot intraacinarne proliferacije sekrecijskih celic z različno stopnjo jedrne anaplazije. Te so lahko blago izražene in jih zato označimo kot PIN nizke stopnje (low grade), lahko pa so zelo poudarjene, kar pomeni, da gre že za intraepitelijski karcinom in jih označimo kot PIN visoke stopnje (high grade). Ta je dokaj pogosto povezan z invazivnim karcinomom prostate, ki ga najdemo v njegovi bližini, lahko pa tudi drugje v prostati. Pogostnost sopojavljanja karcinoma in PIN-a v biopsijskih vzorcih je v različnih preiskavah dokaj različna, novejše večje serije pa govore o 4-6%¹⁵, nekatere celo o 9%¹⁷. Taka diagnoza pomeni, da je potreben skrben nadzor nad bolnikom s ponovitvami biopsij, saj v roku 1 leta pri takih bolnikih kar v 26% odkrijemo že nedvoumni karcinom prostate¹⁸.

Opredelitev stopnje razširjenosti tumorja (stadij)

Za opredelitev stopnje razširjenosti bolezni tako v kliniki kot tudi v patologiji upora-

bljamo TNM shemo, pri čemer s T opredelimo razširjenost tumorja, z N prisotnost morebitnih metastaz v bezgavkah in z M prisotnost oddaljenih metastaz¹⁹. Stopnjo razširjenosti tumorja lahko do neke mere določamo tudi v diagnostičnih igelnih biopsijah (glede na število vzorcev, ki jih zajema tumor, odstotek zajetega tkiva, morebitno vraščanje tumorja v periprostatično maščevje v biopsiji...)⁸. Veliko bolj zanesljivo in dokončno pa jo ocenimo pri pregledu vzorcev odstranjene prostate pri totalni prostatektomiji. Tako razširjenost karcinoma razdelimo v štiri stadije:

pT1 – incidentni karcinom

pT2 – karcinom, omejen na prostato v enem (a,b) ali obeh režnjih (c)

pT3 – (a) karcinom, ki sega skozi kapsulo prostate
(b) in/ali invazivno vrašča v semensko vezikulo

pT4 – karcinom, ki vrašča v sosednje organe (vrat mehurja, rektum, steno male medenice ...)

Karcinom prostate lahko metastazira skoraj povsod po organizmu, najpogosteje pa se začetne metastaze pojavijo v regionalnih bezgavkah (obturatorne, iliakalne) in v kosteh (medenica, hrbtenica, rebra, stegnenica ...)³. Mnogo redkeje najdemo metastaze prostatičnega karcinoma tudi v pljučih, jetrih, možganih itd.

Zaključki

Karcinom prostate sodi med osrednje strokovne in zdravstveno-raziskovalne probleme urološke patologije. Za njegovo zgodnje odkrivanje so danes na voljo že številne sodobne preiskovalne metode, med katerimi je zelo pomembna biopsijska diagnostika (predvsem igelna biopsija), brez katere ni mogoče načrtovati smotrnega zdravljenja.

Poglavitni namen patohistoloških preiskav prostate je natančna opredelitev spre-

memb v biopsijskih vzorcih in s tem potrditev ali zavrnitev klinične diagnoze. Ob pozitivni diagnozi karcinoma mora patolog v svoje poročilo vključiti še vse tiste podatke, ki so nujno potrebni za pravilno načrtovanje nadaljnje zdravljenja. Podatki o vrsti tumorja, stopnji diferenciacije in njegovi razširjenosti nedvomno odločilno vplivajo na izbiro najprimernejšega načina zdravljenja in so vsaj do neke mere tudi pomembni napovedni kazalci.

Literatura

1. Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. *BJU Int* 2002; **90**: 162-73.
2. Foster CS, Mostofi FK. Prostate cancer: present status. *Hum Pathol* 1992; **23**: 209-10.
3. Helpap B. Tumoren der Prostata. In: Helpap B, editor. *Atlas der Pathologie urologischer Tumoren*. Berlin: Springer Verlag; 1993. p. 105-24.
4. Vercelli M, Quaglia A, Marani E, Parodi S. Prostate cancer incidence and mortality trends among elderly and adult Europeans. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000; **35**: 133-44.
5. McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am J Surg Pathol* 1988; **12**: 897-906.
6. Ayala AG, Ro JY, Babcian R, Troncoso P, Grignon DJ. The prostatic capsule: Does it exist? Its importance in the staging and treatment of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1989; **13**: 21-7.
7. Eble J, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. Tumours of the prostate. In: *WHO classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs*. Lyon: IARC Press; 2004. p. 159-214.
8. Montironi R, Navarrete RV, Lopez-Beltran A, Mazzucchelli R, Mikuz G, Bono AV. *Histopathology reporting of prostate needle biopsies*. 2005 update. *Virchows Arch* 2006; **449**: 1-13.
9. Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: A perspective. *Hum Pathol* 1992; **23**: 273-9.
10. 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**: 1228-42.
11. Quinn DI, Henshall SM, Brenner PC, Kooner R, Golovsky D, O'Neill GF, et al. Prognostic significance of preoperative factors in localized prostate carcinoma treated with radical prostatectomy: importance of percentage of biopsies that contain tumor and the presence of biopsy perineural invasion. *Cancer* 2003; **97**: 1884-93.
12. Vargas SO, Jirutek M, Welch WR, Nucci MR, D'Amico AV, Renshaw AA. Perineural invasion in prostate needle biopsy specimen. Correlation with extraprostatic extension at resection. *Am J Clin Pathol* 1999; **111**: 223-8.
13. Ito K, Nakashima J, Mukai M, Asakura H, Ohigashi T, Saito S, et al. Prognostic implication of microvascular invasion in biochemical failure in patients treated with radical prostatectomy. *Urol Int* 2003; **70**: 297-302.
14. Shariat SF, Khoddami SM, Saboorian H, Koeneman KS, Sagalowsky AI, Cadeddu JA, et al. Lymphovascular invasion is a pathological feature of biologically aggressive disease in patients treated with radical prostatectomy. *J Urol* 2004; **171**: 1122-7.
15. Bostwick DG, Qian J, Frankel K. The incidence of high grade prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsies. *J Urol* 1995; **154**: 1791-4.
16. Zhou M, Chinnaiyan AM, Kleer CG, Lucas PC, Rubin MA. Alpha-Methylacyl-CoA racemase: a novel tumor marker over-expressed in several human cancers and their precursor lesions. *Am J Surg Pathol* 2002; **26**: 926-31.
17. Brawer MK. Prostatic intraepithelial neoplasia: an overview. *Urology* 2005; **7**: 11-8.
18. O'dowd GJ, Miller MC, Orozco R, Veltri RW. Analysis of repeated biopsy results within 1 year after a non-cancer diagnosis. *Urology* 2000; **55**: 553-8.
19. International Union Against Cancer. *TNM classification of malignant tumours*. 6th Edition. New York: Wiley and Sons; 2002.