

# КРИБРОЗНЫЕ СТРУКТУРЫ В ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЕ. Дифференциальная диагностика

Н.А.Горбань, к.м.н.  
ФГКУ «ЦКБ с поликлиникой УДП РФ»

Москва, 21-22 сентября 2018 г.

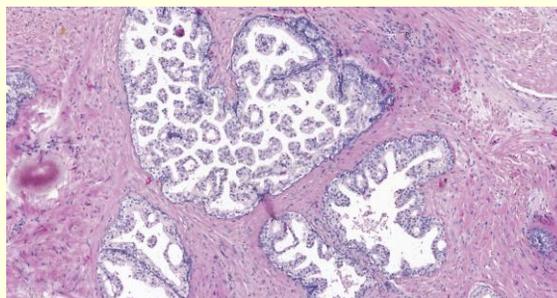
■ **Крибриформные/криброзные структуры – структуры, морфологическое строение которых напоминает решето.**

- За этим термином скрывается большой спектр процессов:
- Криброзные железы центральной зоны
  - Криброзная доброкачественная гиперплазия
  - Криброзная базальноклеточная гиперплазия
  - Криброзная ПИН
  - Криброзная интрадуктальная карцинома
  - Криброзная инвазивная ацинарная аденокарцинома
  - Криброзная протоковая карцинома



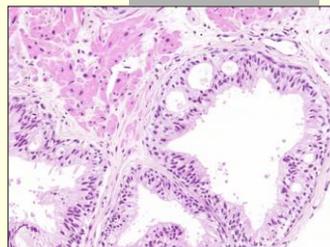
## Доброкачественные криброзные структуры

- Железы центральной зоны
- Криброзная гиперплазия
  - Обычная
  - Базально-клеточная

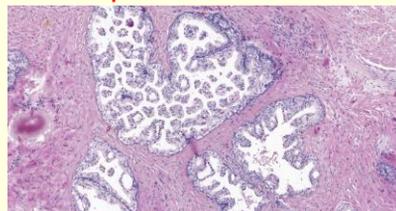


## Центральная зона

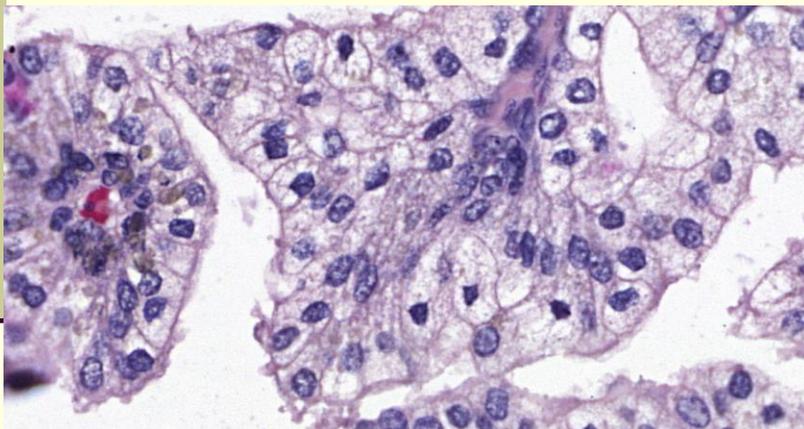
- Железы центральной зоны крупнее, обычны гребни, эпителиальные арки, папиллярные образования, криброзные структуры и «римские мостики».
- Эпителий псевдостратифицирован, имеет гранулярную цитоплазму.
- В цитоплазме можно увидеть тонкие гранулы липофусцина.



●NB! Железы центральной зоны могут быть ошибочно приняты за гиперплазию или ПИН при тонкоигольной биопсии!



## Железа центральной зоны

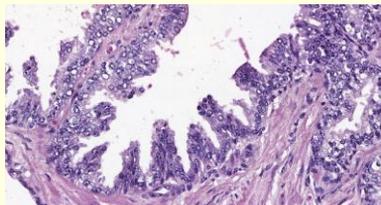


## Гиперплазия

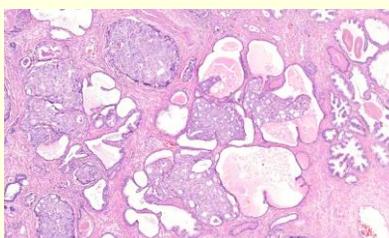
- **Крибозная гиперплазия** - вариант обычной эпителиальной гиперплазии и наблюдаются в 8% нелеченных предстательных желез. Крибозная гиперплазия также может быть обнаружена после андрогенной депривации.
- **Крибозная гиперплазия** – это нечастый вид гиперплазии, при которой часть эпителиального компонента состоит из средних и крупных желез крибозного строения. При малом увеличении рисунок обычно узловый, как при типичной НГ. Округлые крибозные структуры окружены отчетливыми базальными клетками. Клетки с обильной светлой цитоплазмой («светлоклеточная» крибозная гиперплазия), имеют одинаковые ядра с тонким нежным хроматином без заметных ядрышек. Просветы желез обычно гладкие, но редко отмечаются мелкие сосочки. Окружающая строма обычно тонкая, как при смешанных гиперпластических узлах.
- **Крибозная базально-клеточная гиперплазия** похожа на ПИН или карциному. Но банальные базалоидные клетки не выглядят неопластическими при большом увеличении микроскопа. При крибозной БКГ пролиферации подвергаются только базальные клетки, но не секреторные.

## Неинвазивные криброзные структуры

- ПИН



- Интрадуктальная карцинома



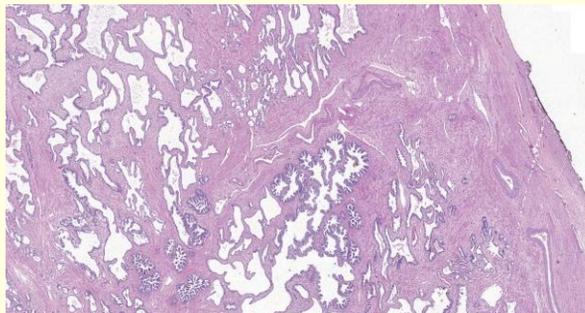
## ПРОСТАТИЧЕСКАЯ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ НЕОПЛАЗИЯ

- Простатическая интраэпителиальная неоплазия (ПИН) - пролиферация внутри просвета секреторных клеток с признаками цитологической атипии вплоть до неотличимых от аденокарциномы. В некоторых вариантах атипия может быть и без увеличения клеточной плотности.

Высокая ПИН (HGPIN)—предельный преинвазивный процесс из совокупности неопластических пролифераций секреторных клеток, выстилающих простатические протоки и ацинусы.

ВОЗ 2016г.

## ПИН определяется на малом увеличении!



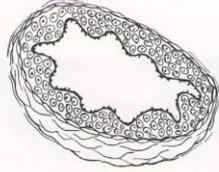
Базофильные железы, разделенные умеренным количеством стромы и напоминающие нормальные крупные и разветвленные железы.

## Типы ПИН

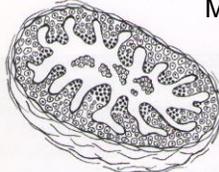
- **Плоский тип** характеризуется одним слоем секреторных клеток с атипичными ядрами.
- **Пучковидный тип** получается в результате чередования участков скопления или пучков секреторных клеток с участками, представленными одним слоем, встречается наиболее часто.
- **Микропапиллярный тип** формируется когда пучки удлиняются и образуют высокие эпителиальные столбцы, как правило, без фиброзно-сосудистой ножки.
- **Криброзный тип** ПИН считается финальным.

## Варианты ПИН

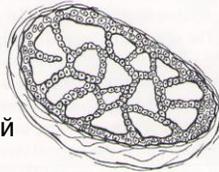
Пучковый



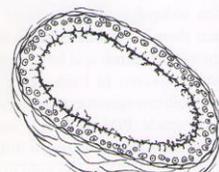
Микрососочковый



Криброзный

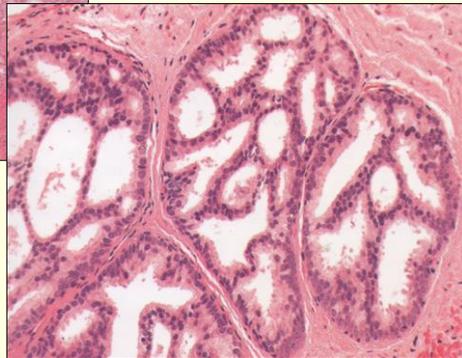
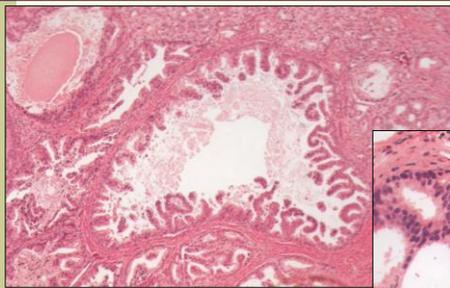


Плоский



*Architectural patterns of high-grade PIN, as defined by Bostwick 1993.  
(Schematic illustration adapted from Bostwick 1993, with permission).*

## Высокая ПИН

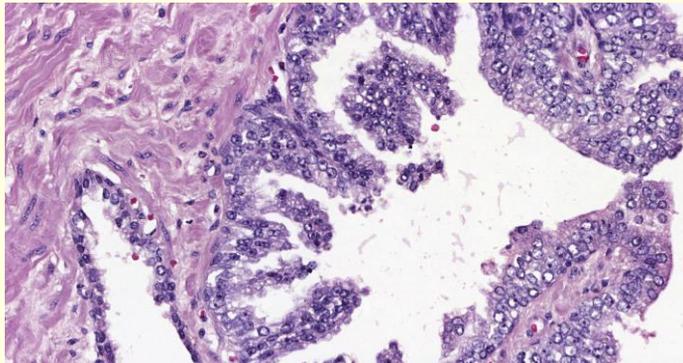
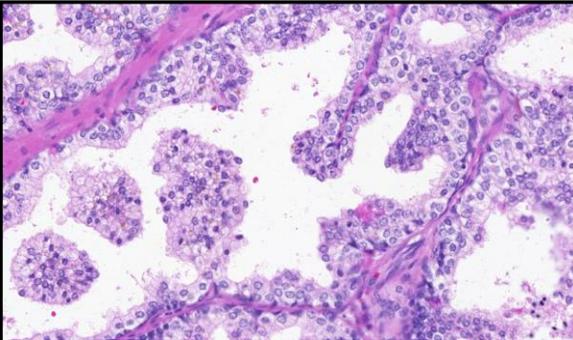
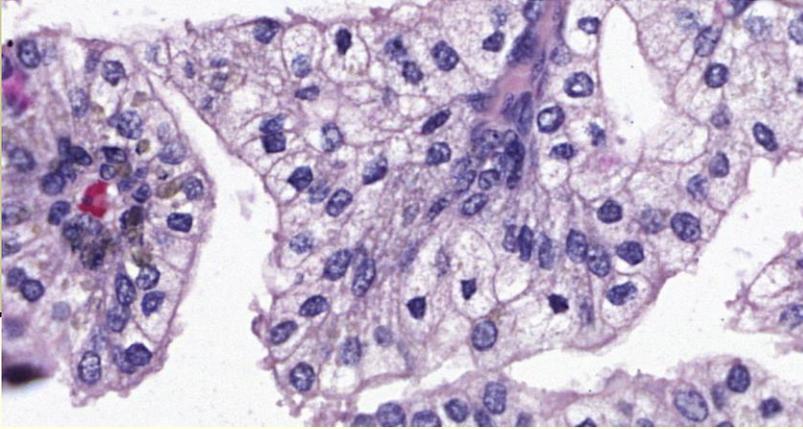


- Около четверти современных заключений, содержащих диагноз ПИН, являются гипердиагностикой и ведут к неоправданной повторной биопсии!
- Спектр процессов, с которыми приходится проводить дифференциальный диагноз ПИН, широкий и включает в себя как нормальные структуры предстательной железы, так и злокачественные процессы.

## ПИН и железы центральной зоны

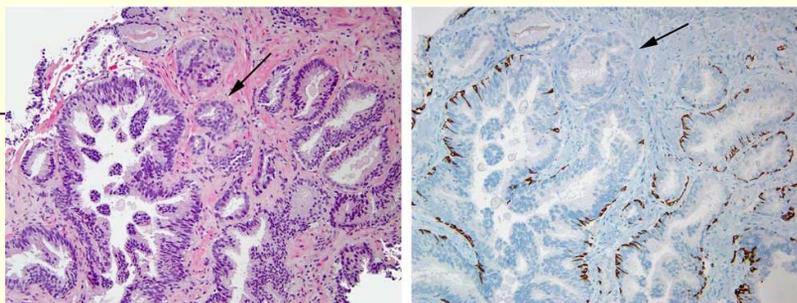
- Высокую ПИН мимикрируют
  - железы центральной зоны, эпителий которых может иметь вид так называемых римских мостиков или криброзное строение
  - криброзная гиперплазия, состоящая из близко расположенных криброзных желез со светлой цитоплазмой.
- Ключевой диагностический признак - ядерная атипия, характерная для ПИН и наличие липофусцина в цитоплазме эпителия центральной зоны.

## Железа центральной зоны



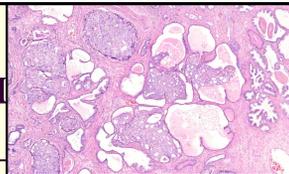
## ПИН и атипичическая базальноклеточная гиперплазия

| Признак                  | ПИН   | Базальноклеточная гиперплазия                                |
|--------------------------|---|--|
| Локализация              | Периферическая зона                                 | Транзиторная зона  |
| Железы                   | Крупные, размеры близки к нормальным, имеют просвет | Мелкие, с солидной пролиферацией клеток, многие без просвета |
| Ядра                     | Продолговатые, с красно-фиолетовым оттенком         | Округлые, серо-голубого оттенка                              |
| Маркеры базальных клеток | Упленный прерывистый базальный слой                 | Позитивны в нескольких слоях клеток                          |



Железы высокой ПИН, рядом мелкие железы, которые могут быть ответвлениями ПИН. Мелких желез мало, поэтому несмотря на отсутствие окрашивания базальных клеток их следует трактовать как PINATYP.

## Интрадуктальная карцинома

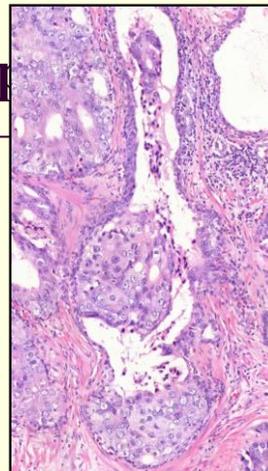


- Попытки внедрить термин «интрадуктальная карцинома» начались почти 40 лет назад на основании концепции, что дисплазия может всегда быть разделена от интрадуктального/интраацинарного распространения рака. Однако консенсус отклонил ее на основании множества причин, но в основном из-за отсутствия воспроизводимости критериев для диагностики этого процесса.
- Kovi et al in 1985 и позднее McNeal в 1996 впервые показали, что распространение аденокарциномы по простатическим протокам было связано с раком высокой степени злокачественности.
- В 4 издании своей книги «Biopsy Interpretation of the Prostate», вышедшей в 2008 году Epstein посвятил интрадуктальной карциноме целую главу, а в 2012 г Bostwick et al в статье ставят под сомнение право на существование этого термина.
- В 2006 Guo and Epstein впервые определили критерии для интрадуктальной карциномы простаты в биопсии и на ограниченном количестве случаев показали, что в материале последующей простатэктомии был агрессивный рак.
  - **Плотные криврозные структуры, где эпителиальный компонент более 70% и окружены базальными клетками.**

## Интрадуктальная карцинома

- Интрадуктальная карцинома - распространение простатической аденокарциномы внутри протоков и ацинусов.

**Интрадуктальная карцинома простаты без инвазивного компонента не должна быть градирована, но обязателен комментарий о ее неизменной связи с агрессивным раком простаты.**

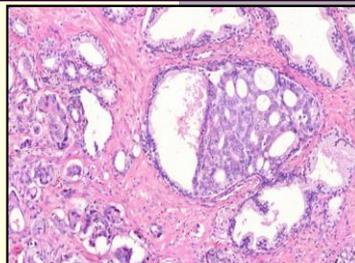


Наличие интрадуктальной карциномы указывает на плохой прогноз и быструю прогрессию заболевания.

В материале простатэктомии интрадуктальная карцинома ассоциирована с высокой суммой Глисона, большим объемом опухоли, экстрапростатическим распространением и позитивным хирургическим краем.

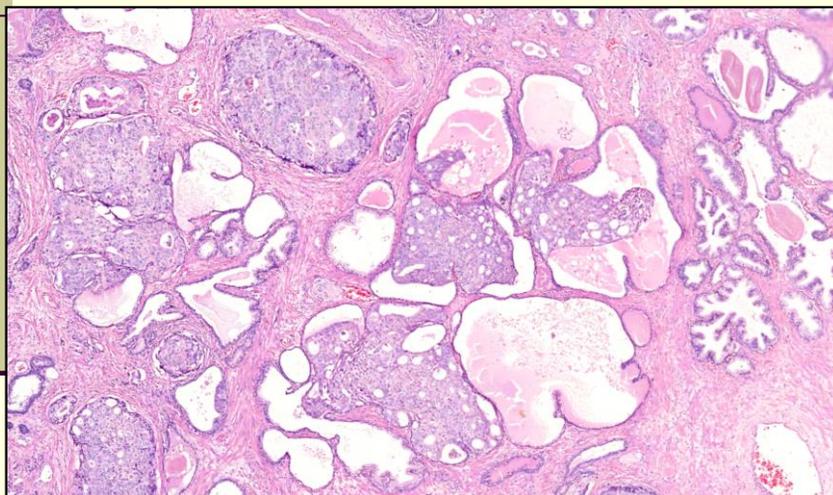
## Критерии для интрадуктальной карциномы (ВОЗ 2016)

- злокачественные эпителиальные клетки, заполняющие крупные ацинусы и простатические протоки с сохранением базальных клеток и
- солидное или плотное cribriformное строение или
- потеря cribriformного или микропапиллярного строения с тем или другим:
  - выраженная ядерная атипия: размер ядер больше чем в 6 раз от нормального
  - комедонекрозы

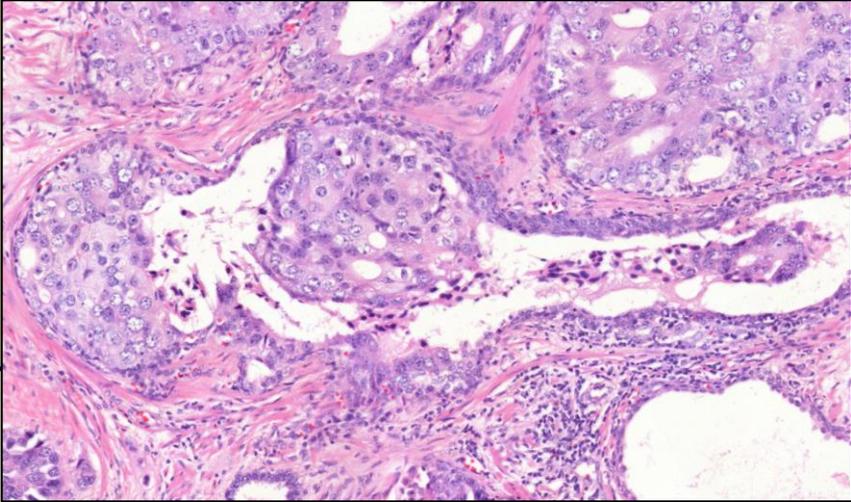


- Изолированно, без инвазивного компонента, встречается редко. В биопсиях простаты встречается редко – менее чем в 0,1% случаев. Большинство пациентов не имеют каких-либо симптомов кроме повышенного уровня ПСА.

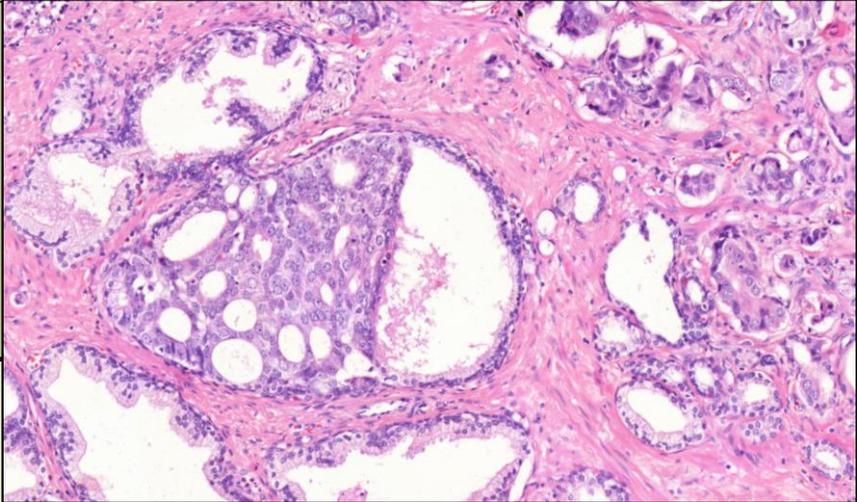
## Интрадуктальная карцинома

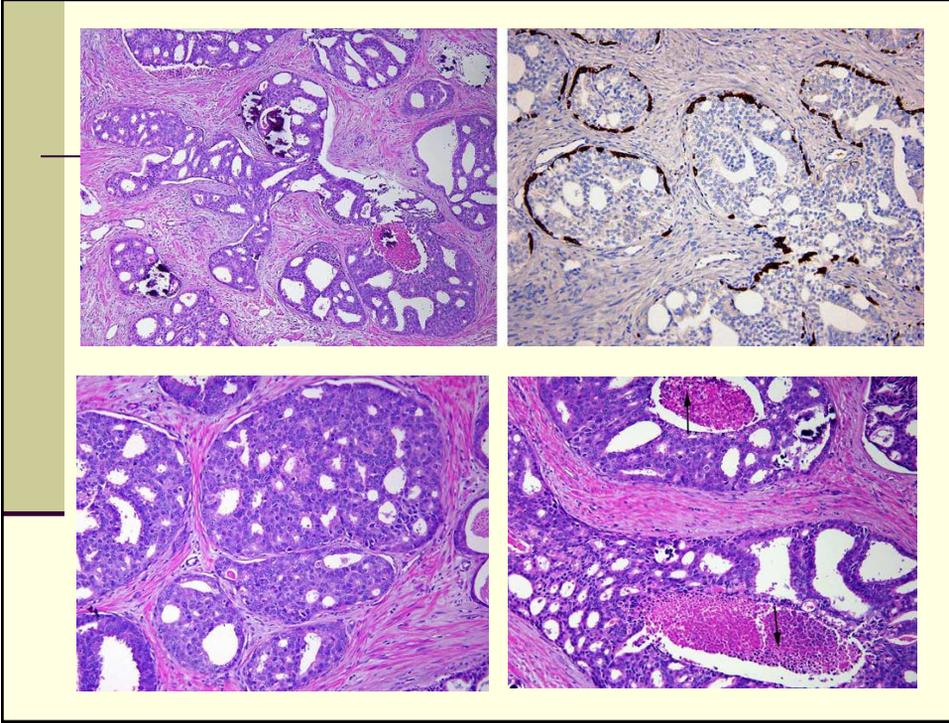


# Интрадуктальная карцинома

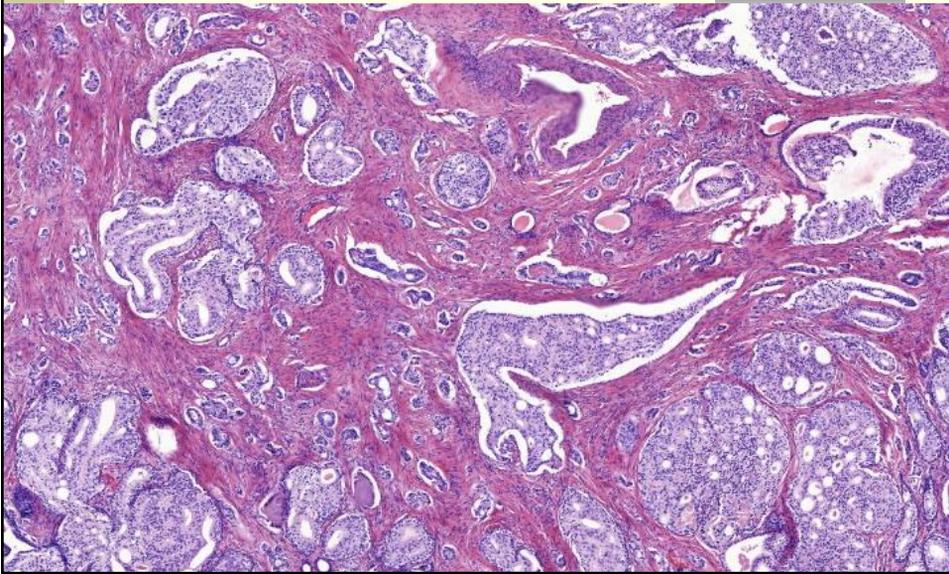


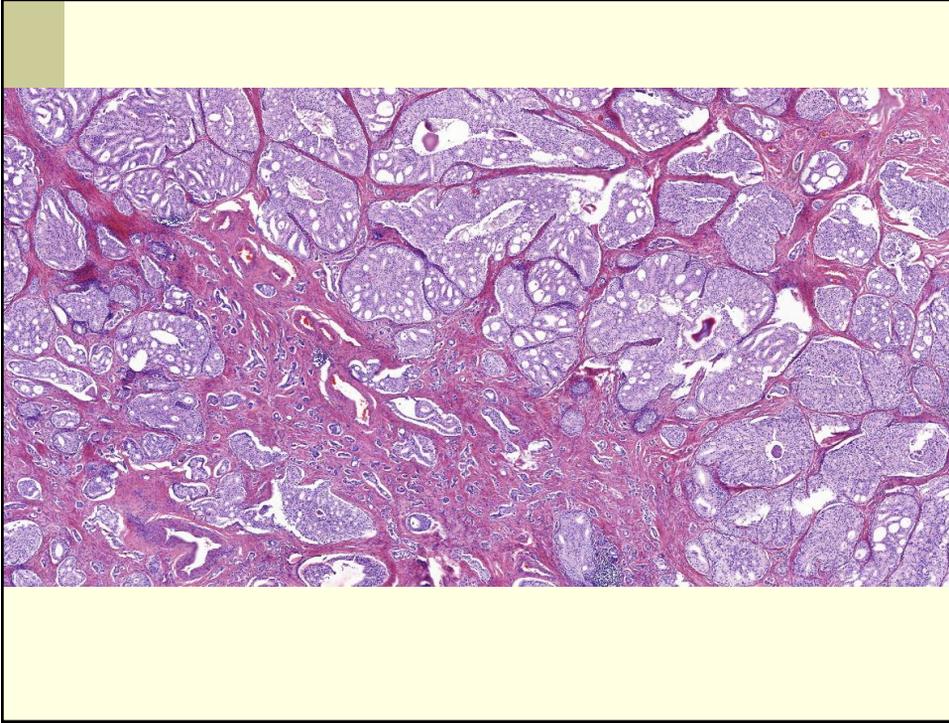
# Интрадуктальная карцинома



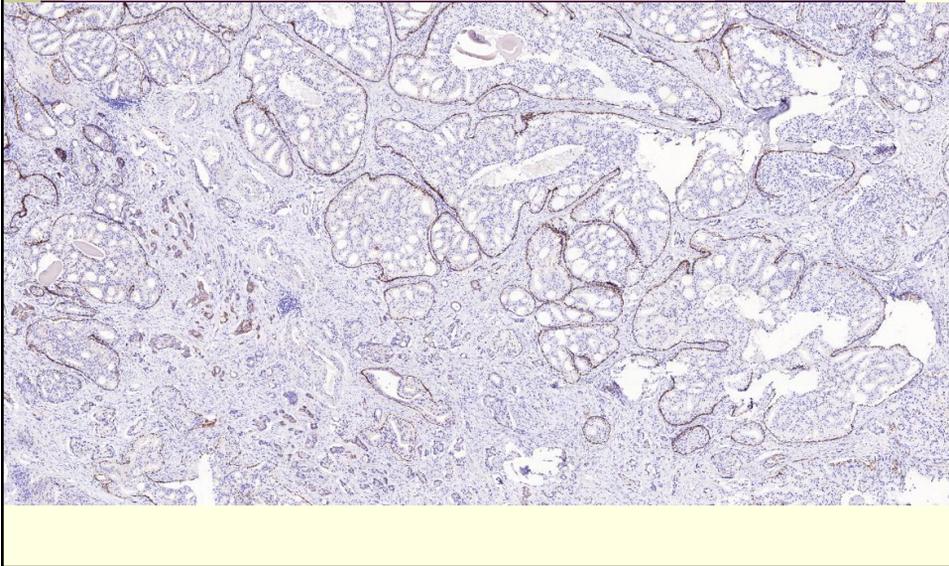


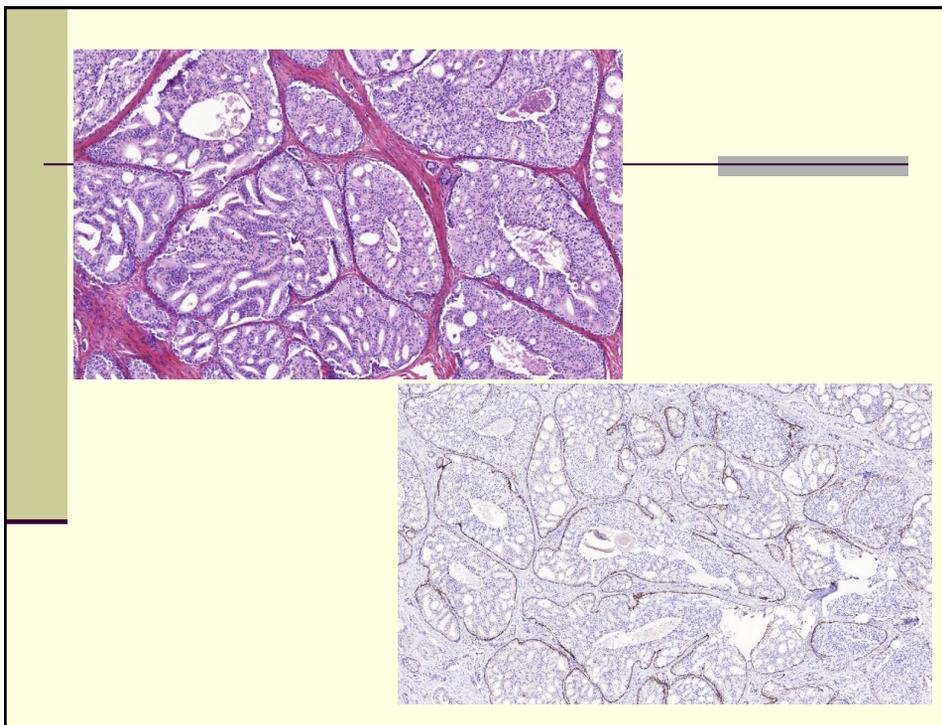
Сумма Гисона?





Сумма Глисона?





## Различие между ПИН и ИДК

- Цитологические признаки:
  - увеличение ядерной гиперхромазии, крупные ядрышки.
  - увеличенный ядерный размер > 6 нормального
- Архитектурные признаки
  - HGPIN и IDC-P могут иметь криброзное и папиллярное строение.
  - Наличие комедо-некроза позволяет отличить IDC-P от HGPIN.
  - При уменьшении площади просвета до 30% или менее от общей площади, диагностируется IDC-P.

- В настоящее время HGPIN не считается серьезным фактором риска для рака. IDC-P обычно ассоциируется с агрессивным РПЖ.
- Учитывая эти существенные различия в прогнозе и терапии, при наличии внутрипротоковых криброзных структур, где отношение эпителия к просвету <70%, некоторые авторы предлагают вместо "криброзной HGPIN," использовать термин "атипичные криброзные внутрипротоковые поражения, недостаточные для диагностики IDC-P" и рекомендовать повторную биопсию

 SPECIAL ARTICLE

#### Differential Diagnosis of Intraductal Lesions of the Prostate

*Sara E. Wobker, MD, MPH\* and Jonathan I. Epstein, MD\*†‡*

- При интрадуктальной карциноме часто встречаются митозы, выраженный полиморфизм, могут быть комедо-некрозы. Но при этом базальные клетки сохранены.
- Дифференциальный диагноз с протоковым раком, инвазивным криброзным ацинарным раком, ПИН и интрадуктальным распространением уротелиального рака.

## Инвазивные криброзные структуры

- Ацинарная аденокарцинома
- Протоковая карцинома

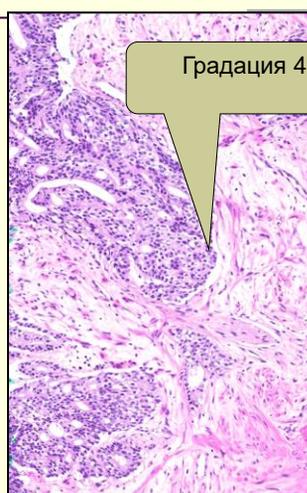
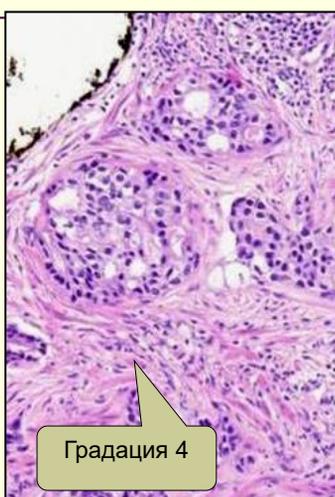
## Ацинарная аденокарцинома криброзного строения

- Криброзная карцинома почти всегда сопровождается обычной ацинарной аденокарциномой.
- Криброзный рак можно диагностировать только если:
  - криброзные железы очень крупные, неправильной формы,
  - расположены спинка к спинке,
  - находятся за пределами простаты,
  - наличие периневральной инвазии.

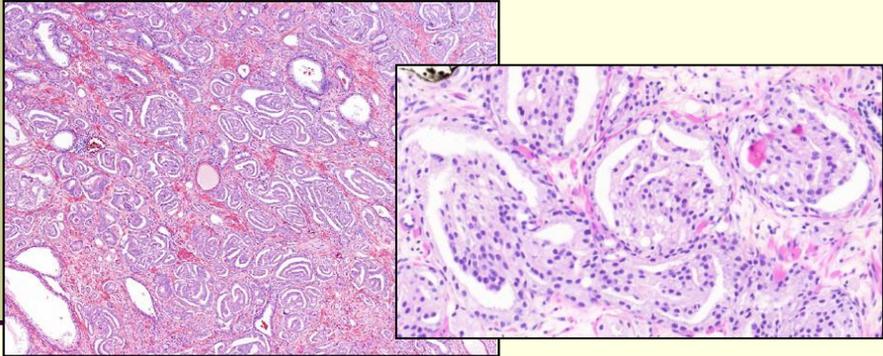
Криброзные железы должны градироваться 4

- Отсутствие позитивной реакции на базальные клетки **во всех!** железах свидетельствует о раке.
- Позитивное окрашивание, даже очаговое, позволяет верифицировать криброзную ПИН. **Если имеется несколько криброзных желез, негативных с маркерами базальных клеток, это не является доказательством наличия карциномы!**
- Если в материале биопсии только одна или несколько мелких криброзных структур без мелких желез инвазивного рака, необходимо дать заключение «фокус атипичных криброзных желез» с комментарием «разделение между высокой ПИН и криброзной карциномой не может быть проведено с уверенностью и поэтому рекомендована повторная биопсия».

## Криброзные структуры



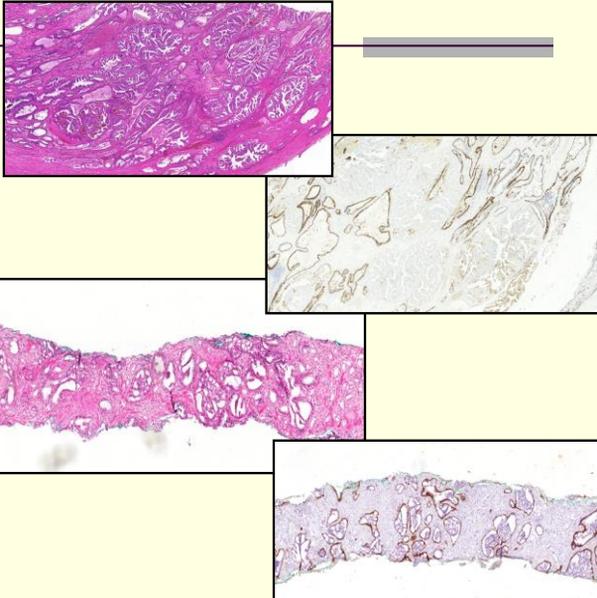
# Аденокарцинома с гломерулоидными структурами



Аденокарциномы с гломерулоидными структурами –  
градация 4.

# Криброзные структуры

- Проблемы
  - Рак? ПИН?
  - Интрадуктальная карцинома?
  - Протоковая карцинома?
- При наличии явной аденокарциномы градации 3 требуется уточнение суммы Глисона 3+3 или 3+4



## Протоковая карцинома

### ■ Определение:

- подтип аденокарциномы, состоящий из крупных желез, выстланных высокими псевдостратифицированными цилиндрическими клетками.

### ■ Варианты протоковой карциномы:

- Криброзная
- Папиллярная
- Солидная

## Протоковая аденокарцинома

### ■ Эпидемиология:

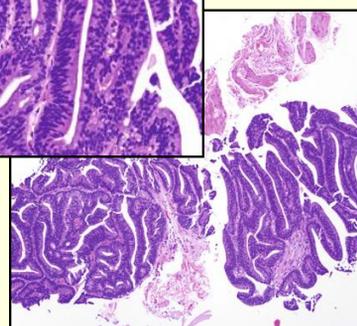
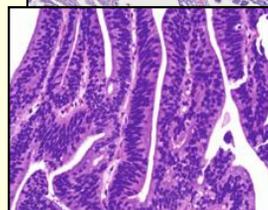
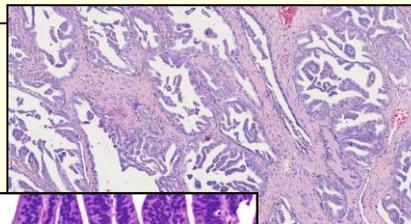
- Расположенная центрально вокруг простатической части уретры изолированная протоковая аденокарцинома составляет около 0,2-1,3% случаев простатических аденокарцином,
- в периферической зоне встречается более часто (5-12,4%), где она сочетается с обычной ацинарной.
- Этот вариант рака характерен для более старших мужчин.

### ■ Клиническая картина:

- При локализации опухоли вокруг уретры характерны симптомы гематурии и обструкции. В связи с гематурией и обструкцией часто проводится ТУР, при которой выявляется контактно кровоточащий экзофитный компонент в области простатической уретры с переходом на шейку мочевого пузыря. При ректальном исследовании можно выявить деформированную, плотную предстательную железу. Редко проявляет себя повышенным ПСА, несмотря на распространенность и даже генерализацию процесса.
- клинические симптомы изолированного протокового рака и смешанной протоково-ацинарной аденокарциномы частично совпадают.
- Повышенный уровень ПСА встречается более чем в половине случаев и обычно связан с периферической ацинарной аденокарциномой. Однако очень часто не выявляется каких-либо признаков.

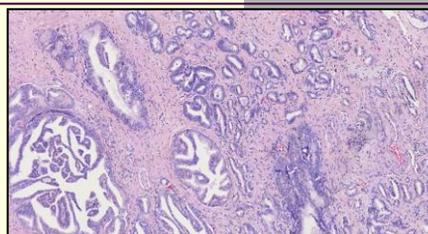
## Морфологическая картина

- Протоковый рак обычного типа представлен комплексами сосочков или анастомозирующих желез, криброзными или солидными структурами из цилиндрического эпителия с ядерной псевдостратификацией. Папиллярные и криброзные структуры протоковой карциномы сосуществуют в половине случаев.
- Выраженная ядерная атипия, нуклеомегалия и частые фигуры митозов. Цитоплазма опухолевых клеток обильная, амфотильная, эозинофильная или светлая.



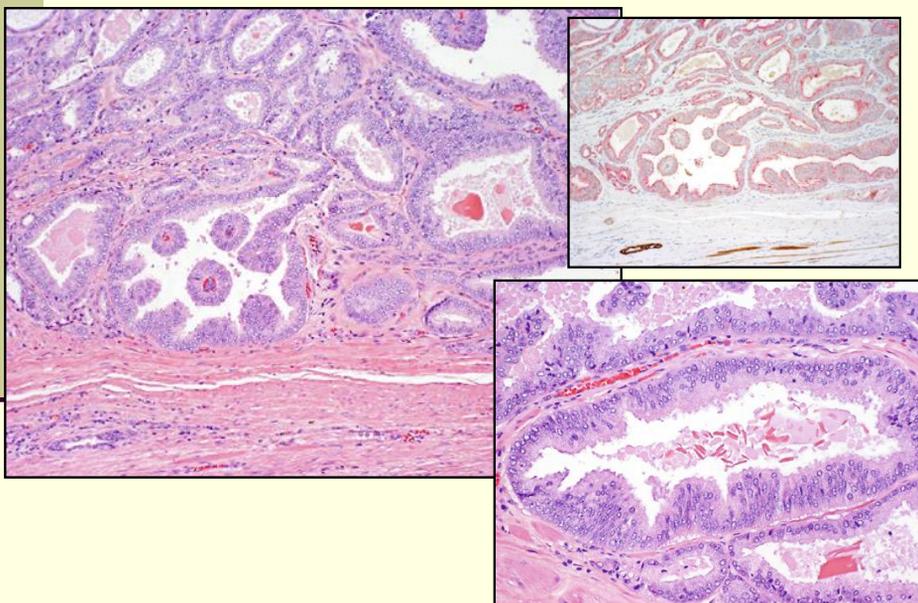
## Морфологическая картина

- Протоковый рак может быть представлен комедокарциномой с высоким уровнем митотической активности. Комедокарцинома характеризуется просветным некрозом, который окружают злокачественные клетки, и очень похожа на комедокарциному молочной железы.
- Можно часто выявить и неинвазивную протоковую карциному. Следует помнить, что нет четких гистологических критериев для ограничения неинвазивной протоковой карциномы и высокой ПИН.



Сочетание протоковой карциномы и ацинарной

## ПИН-подобная аденокарцинома



## Дифференциальный диагноз следует проводить с

- **вторичным колоректальным раком, вовлекающим простату:**
  - Колоректальный рак, вторично вовлекающий предстательную железу экспрессирует CDX2 и CK20, и не экспрессирует PSA, PSMA.
- **уротелиальным раком:**
  - Солидное строение, коэкспрессия CK7 и CK20, p63 и отсутствие PSA, PSMA.
- **обычным ацинарным раком:**
  - Протоковый рак часто локализуется в периуретральной области и встречается в материале ТУР.
  - В отличие от обычного ацинарного рака для протокового характерны выраженная ядерная атипия, нуклеомегалия и частые фигуры митозов.
- **криброзной ПИН:**
  - В отличие от высокой ПИН криброзные структуры протоковой карциномы не имеют базальноклеточного слоя, выраженная ядерная атипия и наличием митотических фигур.

## Прогноз

- Протоковая аденокарцинома является более агрессивной опухолью, по сравнению с ацинарной аденокарциномой.
- 25-40% пациентов на момент диагностики уже имеют метастазы, а 5-летняя выживаемость составляет 15-43%.
- **Даже ограниченный фокус протоковой аденокарциномы в материале биопсии является основанием к определенной терапии.** Андрогенная депривация является паллиативным методом, так как протоковый рак менее чувствителен к гормональной терапии, чем ацинарный рак.

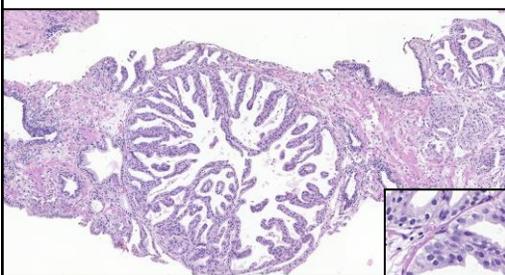
## ПИН и протоковый рак

- ПИН и протоковая карцинома имеют прерывистый базальноклеточный слой и очаговое окрашивание с базальными маркерами, поэтому **иммуногистохимическое исследование мало информативно.**
- Несколько желез с морфологией высокой ПИН, негативных с маркерами базальных клеток, не являются основанием для диагностики рака, так как железы с высокой ПИН имеют прерывный слой базальных клеток, который в тангенциальных срезах может отсутствовать.

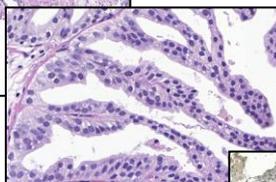
Протоковая аденокарцинома, растущая внутри интактных протоков, должна быть классифицирована как инвазивная протоковая аденокарцинома (градация 4 или 5 по Глисон).

- Протоковый рак – единственная неацинарная аденокарцинома, которая градируется по Глиссону, и ее рекомендовано градировать по системе Глиссона градацией 4, а комедокарциному и опухоль солидного строения – 5.
- Редкий ПИН-подобный вариант рекомендовано относить к градации 3.

## Протоковый рак или ПИН?



Протоковые карциномы могут иметь комедо-некрозы, быть представлены очень крупными, расположенными спинка к спинке железами, железы при ПИН имеют размеры и расположение как доброкачественные.



В протоковом раке можно увидеть истинные сосочки с хорошо определяемой фиброваскулярной основой, при ПИН микрососочки из цилиндрического секреторного эпителия без фиброваскулярной основы.

ПИН и протоковая карцинома имеют прерывистый базальноклеточный слой и очаговое окрашивание с базальными маркерами, поэтому ИГХ может быть мало информативно



## Резюме

1. ПИН и ИДК не градируются. Их важно отделить от инвазивного рака (ацинарного и протокового), чтобы не увеличить сумму Глисона
2. ПИН и ИДК важно различать, так как они имеют разное клиническое значение
3. Ацинарный криброзный рак необходимо отличать от протокового, так как они имеют разное клиническое значение

ТО,  
ЧТО МЫ ВИДИМ,  
ЗАВИСИТ ОТ ТОГО,  
КАК МЫ СМОТРИМ



Sanya-Sim.com

***Благодарю за внимание!***