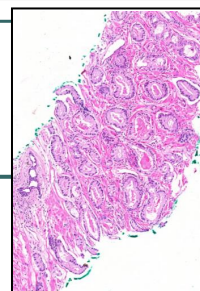


Модификация системы Глисона и новая градирующая система

Н.А.Горбань, к.м.н.
ФГКУ «ГВКГ им. Н.Н.Бурденко»
Москва, 29-30 сентября 2017 г.

Ацинарная аденокарцинома

- Подавляющее большинство (до 95%) карцином предстательной железы – это обычная **ацинарная аденокарцинома.**



Определение согласно классификации ВОЗ 2016:

Инвазивная карцинома, состоящая из опухолевых простатических эпителиальных клеток с секреторной дифференцировкой, формирующих большое количество гистоморфологических вариантов строения, включая железы, тяжи, единичные клетки и пласты. Базальноклеточный слой обычно отсутствует.

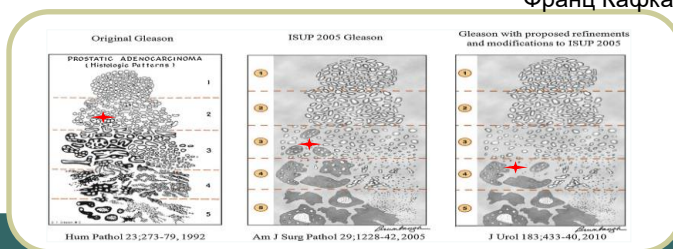
Обычная ацинарная аденокарцинома

- Гистологическая картина обычной ацинарной аденокарциномы переменна. Наиболее частый вариант – мелкие ацинарные структуры с признаками ядерной атипии перемешаны с предсуществующими нормальными ацинарными или потоковыми структурами. Опухолевые ацинарные структуры могут быть разного размера, могут сливаться, формировать кривозные структуры, иногда ацинарная аденокарцинома представлена тяжами, отдельными клетками или пластами из опухолевых клеток.
- Спектр морфологических проявлений обычной ацинарной аденокарциномы зависит от степени дифференцировки опухоли и охарактеризован в описании системы Глисона

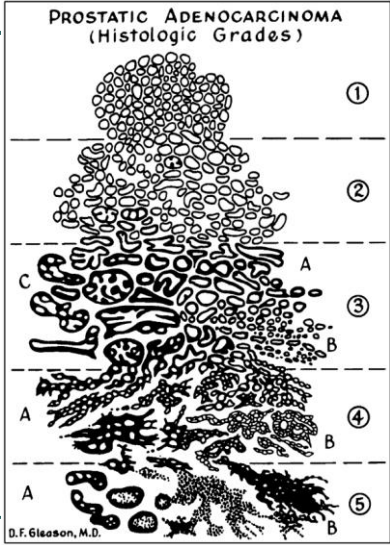
Градирующие системы

При ближайшем рассмотрении мне вообще становится ясно, что те перемены, которые как будто наступают с ходом времени, по сути никакие не перемены: меняется только мой взгляд на вещи.

Франц Кафка



Система градации Глисона



Donald F. Gleason
(1920-2008)

1966 – 270 пациентов.
1974 – 1,032 пациента.

Модификации системы Глисона

Original Gleason	ISUP 2005 Gleason	Gleason with proposed refinements and modifications to ISUP 2005
<p>PROSTATIC ADENOCARCINOMA (Histologic Patterns)</p> <p>1 2 3 4 5</p> <p>Hum Pathol 23;273-79, 1992</p>	<p>1 2 3 4 5</p> <p>Am J Surg Pathol 29;1228-42, 2005</p>	<p>1 2 3 4 5</p> <p>J Urol 183;433-40, 2010</p>

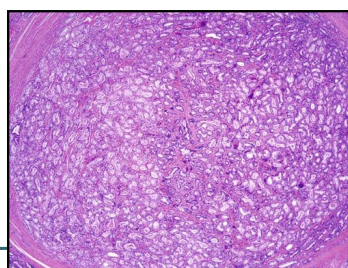
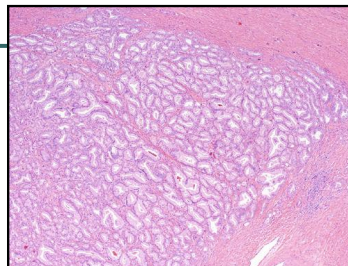
-
- Международное общество уропатологов провело консенсусную конференцию в Чикаго 1 ноября 2014 г., в которой приняли участие 65 экспертов по РПЖ из 19 стран. В работу этой конференции были вовлечены 17 клинических специалистов, принимающих участие в лечении РПЖ

Градирующая система Глисона

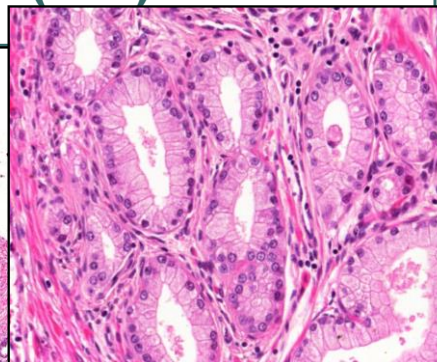
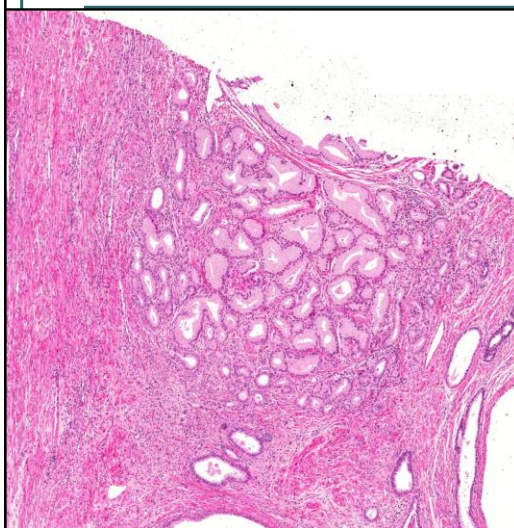
- Система Глисона определяет 5 градаций с уменьшающейся дифференцировкой.
- Сумма Глисона составляется из градаций двух преобладающих компонентов.
- Градирование рака простаты должно быть произведено на малом увеличении, с использованием 4х- или 10х-кратных объективов. Первоначального использования объективов с 20х- или 40х-кратным увеличением не должно быть, т.к. это может привести к гипердиагностике градации Глисона 4 или 5.

Градации 1 и 2

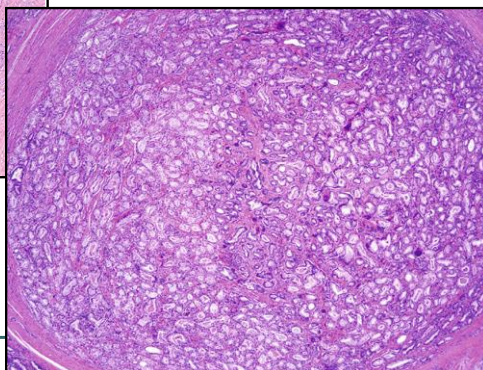
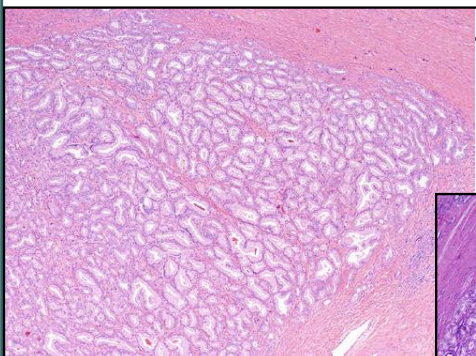
- Встречаются исключительно редко.
- Локализуются в транзитной зоне.
- Цитоплазма опухолевых клеток обильная и бледная.
- Градация 1. Четко отграниченный узел из тесно расположенных, но разделенных, мономорфных, округлых или овальных желез средних размеров без инвазии в окружающую ткань.
- Градация 2. Подобно градации 1, довольно ограниченный узел, однако, по краям опухолевого узла возможна минимальная инфильтрация. Железы расположены более свободно и не достаточно мономорфны, по сравнению с градацией 1.



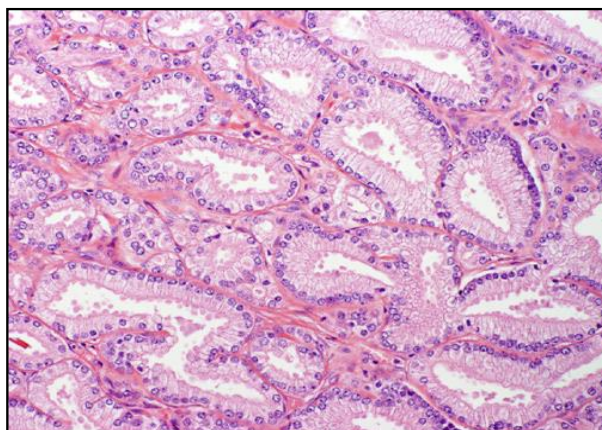
Сумма Глисона 4 (2+2)



Аденокарцинома градации 1 и 2



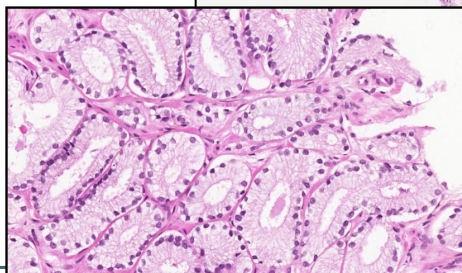
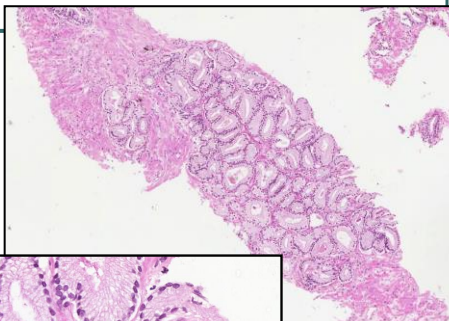
Градация 2



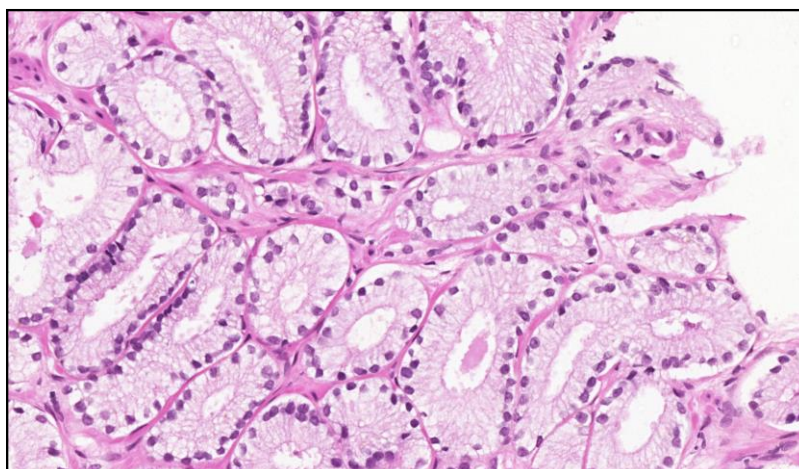
Сумма Глисона 5 (2+3)

Сумма Глисона 1+1=2 не должна быть диагностирована, несмотря на характер материала, за очень редким исключением.

Опухоль с суммой Глисона 3-4 определена как «встречающаяся иногда при трансуретральной резекции и при мультифокальных опухолях в материале радикальной простатэктомии».



Та же опухоль, ув.х400



Атипичная аденоматозная гиперплазия (аденоз)

- ААГ определяется в 1,5-19,6% случаев ТУР, в игольной биопсии около 2%.
- Фокусы ААГ обычно менее 1 см наиболее часто они имеют размер 1-3 мм.
- **Строение ААГ при малом увеличении обычно соответствует критериям карциномы градации 1 или 2 по системе Глисона.**
- Обычно ААГ раздвигает, а не инфильтрирует границы подлежащей стромы. Могут быть обнаружены и «родительские» доброкачественные железы, из которых происходят мелкие железки.
- Важным диагностическим критерием является присутствие «значительно увеличенных ядрышек».
- **Необходимо с осторожностью интерпретировать результаты ИГХ окрашивания, оценка проведена на основании всего гистологического контекста.**

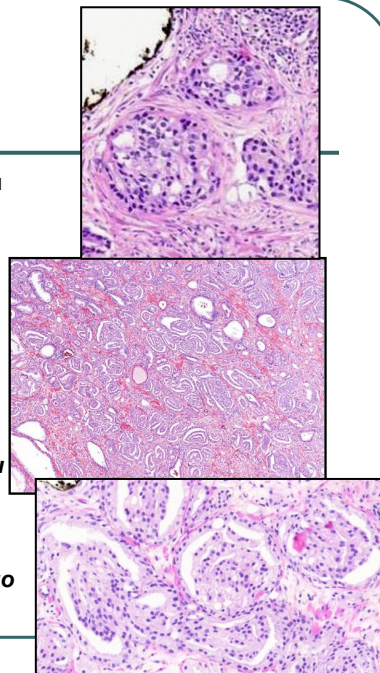
- Существует частичное перекрытие архитектурных, цитологических и железистых деталей строения ААГ и карциномы и **нет ни одной морфологической детали, которую можно рассматривать как ключевой диагностический признак.**
- С клинической точки зрения ААГ считается доброкачественной, и пациенты с этой патологией ведутся консервативно. Этот термин не должен использоваться как мусорная корзина для мелкоацинарных поражений, которые сложно классифицировать

Градация 3, 4 и 5

- **Градация 3.** Дискретные железы, с инфильтрацией между или внутри неопухолевых простатических ацинусов. Значительная вариабельность форм и размеров.
- **Градация 4.** Слившиеся мелкоацинарные железы. Нечетко отграниченные железы с плохо сформированным просветом. Все криброзные железы без комедо-некروزов.
- **Градация 5.** Отсутствие явной железистой дифференцировки, опухоль состоит из солидных пластов, тяжей или единичных клеток. Комедокарцинома с центральными некрозами, окруженная папиллярными, криброзными или солидными массами.

Градация 4

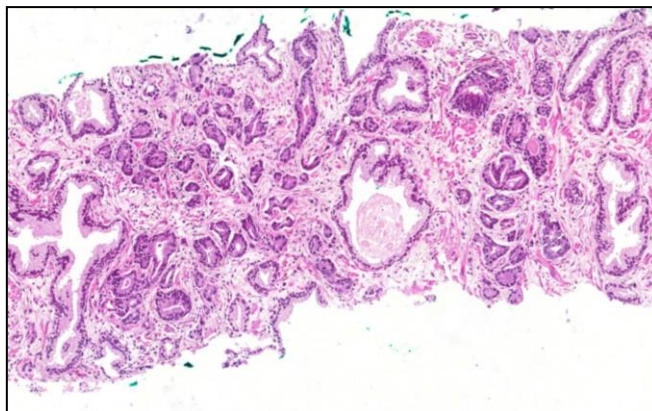
- 1. криброзные железы должны градироваться 4 независимо от морфологии;
- 2. гломерулоидные структуры должны быть оценены градацией 4 независимо от морфологии;
- 3. градация 4 включает криброзные, сливающиеся, плохо сформированные железы;
- 4. термин гипернефроидный рак не должен быть использован;
- 5. *иногда встречающиеся плохо сформированные или сливающиеся железы между хорошо сформированными железами недостаточны для диагноза градации 4;*
- 6. *в случаях с пограничной морфологией между градациями 3 и 4 и краш-артефактами , предпочтение необходимо отдать предпочтению более низкой градации;*



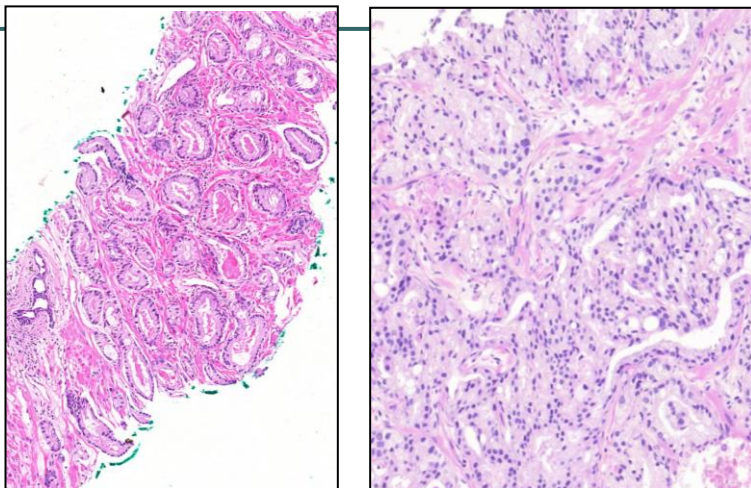
Криброзные структуры: ПИН или ацинарная аденокарцинома?

- При отсутствии обычной ацинарной аденокарциномы криброзный рак можно диагностировать только если:
 - криброзные железы очень крупные, неправильной формы
 - расположены спинка к спинке
 - либо находятся за пределами простаты
 - с признаками периневральной инвазии.
- Отсутствие позитивной реакции на базальные клетки **во всех!** железах свидетельствует о раке. Позитивное окрашивание, даже очаговое, позволяет верифицировать криброзную ПИН.
- Если в материале биопсии только одна или несколько мелких криброзных структур без очевидного 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».

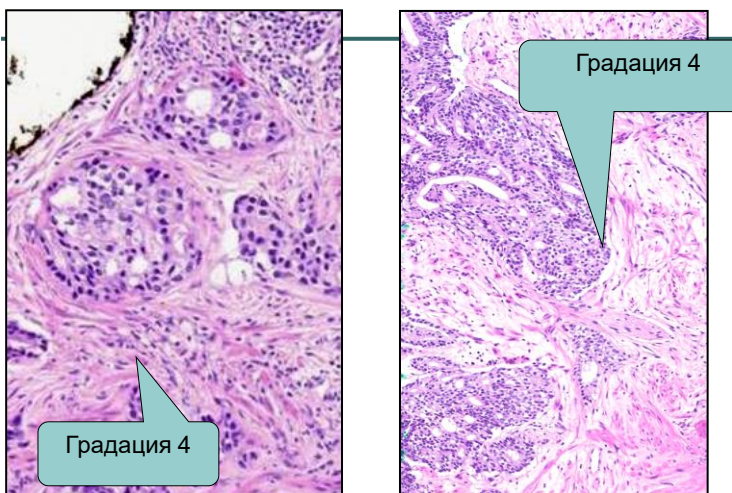
Градация 3



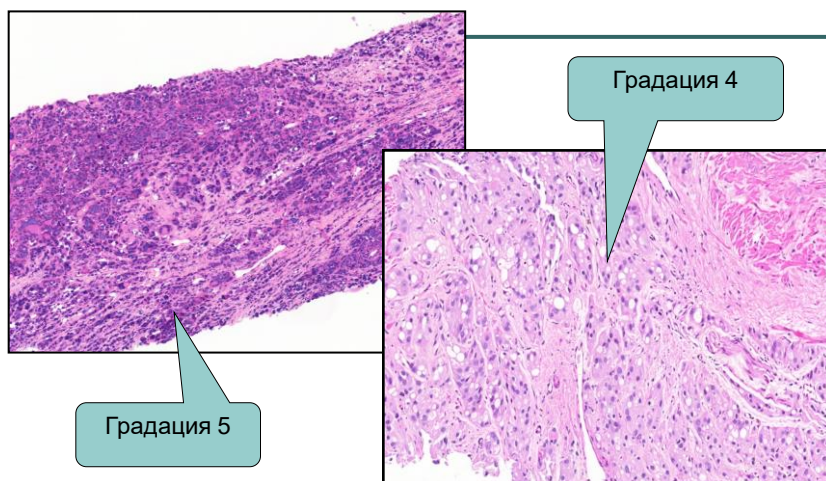
Градации 3 и 4



Криброзные структуры

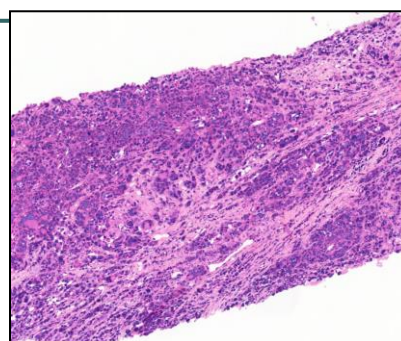


Градации 4 и 5



Градация 5

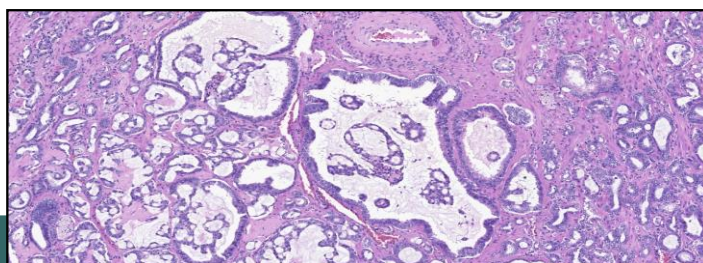
- 7. маленькие солидные цилиндры относятся к градации 5;
- 8. солидные средние и крупные гнезда с розеткоподобными структурами относятся к градации 5;
- 9. наличие четких комедонекрозов даже фокально указывает на градацию 5.



Варианты ацинарной аденокарциномы

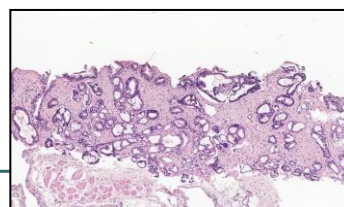
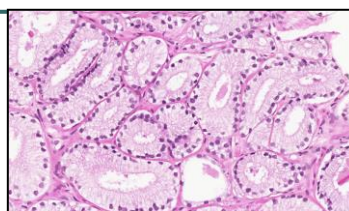
Что требуется от медицины? Совсем «немного» —
правильной диагностики и хорошего лечения.

Н. М. Амосов



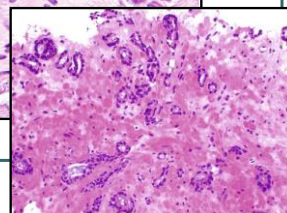
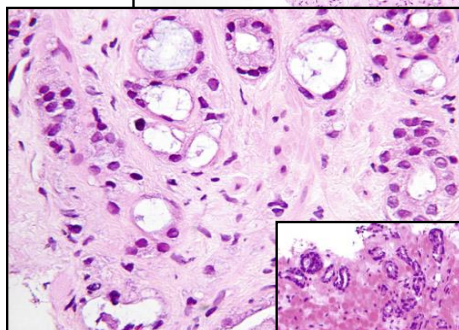
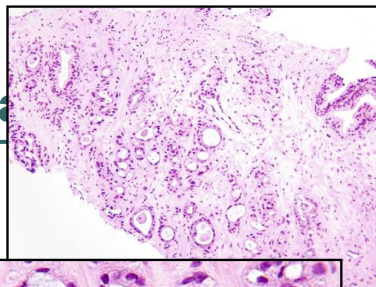
Варианты ацинарной аденокарциномы

- атрофический
 - псевдогиперпластический
 - **микростозный**
 - пенистоклеточный
 - муцинозный (коллоидный)
 - перстневидноклеточный
 - **плеоморфный гигантоклеточный**
 - саркоматоидный
-
- онкоцитарный и
 - лимфоэпителиоподный.



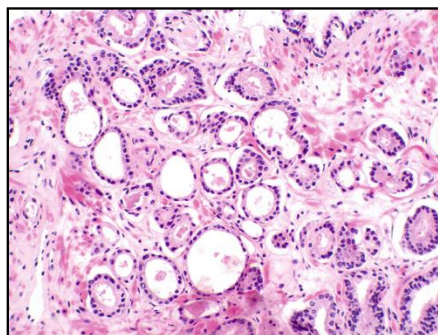
Атрофическая аденокарцинома

- Спорадически атрофические изменения аденокарциномы встречаются в 2% аденокарцином при биопсии и в 16% при РПЭ.
- Инфильтрирующий характер роста «атрофических желез», наличие крупных ядер и ядрышек, соседних желез обычной аденокарциномы позволяют распознать этот вариант ацинарной аденокарциномы.
- В атрофической аденокарциноме сложно оценить ядерную атипию из-за выраженного сдавления ядер.



Атрофическая аденокарцинома

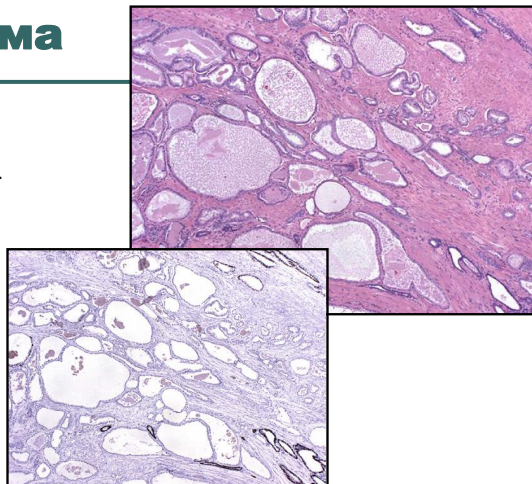
- Маркеры базальных клеток в таких железах полностью негативны, гиперэкспрессия рацемазы наблюдается в 70% случаев.
- **Диагностика изолированной атрофической аденокарциномы в игольном биоптате должна быть крайне осторожной!**
- Клинического значения этот вариант не имеет.



Большинство атрофических аденокарцином относятся к градации Глисона 3.

Псевдогиперпластическая аденокарцинома

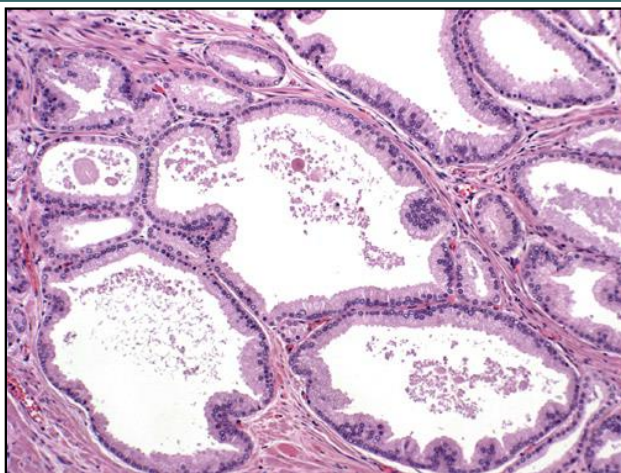
- Симулирует ДГПЖ. В биопсии часто ошибочно расценивается как доброкачественный процесс.
- Представлена беспорядочно расположенными железами с папиллярными складками, внутрипросветными выступами и разветвлениями, а также кистозным расширением желез.
- **Главные признаки** - ядерная атипия, увеличенные ядрышки и полное отсутствие базальных клеток присутствуют в каждом случае.



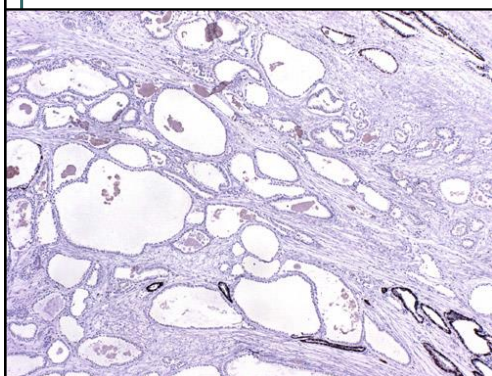
Псевдогиперпластическая аденокарцинома

- Может симулировать доброкачественную простатическую гиперплазию, и в биопсии часто ошибочно расценивается как доброкачественный процесс.
- Локализована в периферической или транзиторной зонах. В материале радикальной простатэктомии она всегда связана с обычной ацинарной аденокарциномой, которая располагается непосредственно рядом или в другом месте железы.
- Микроскопически представлена беспорядочно расположенными железами с папиллярными складками, внутрипросветными выступами и разветвлениями, а также кистозным расширением желез. Иногда можно увидеть внутрипросветные кристаллоиды, периневральную инвазию и внутрипросветный легкий голубой муцин.
- Главные признаки - ядерная атипия, увеличенные ядрышки и полное отсутствие базальных клеток присутствуют в каждом случае.

Псевдогиперпластическая аденокарцинома

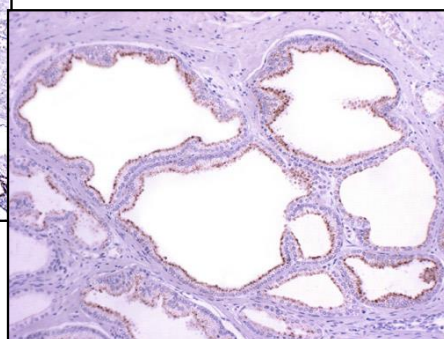


Псевдогиперпластическая аденокарцинома



Маркеры базальных
клеток

Рацемаза

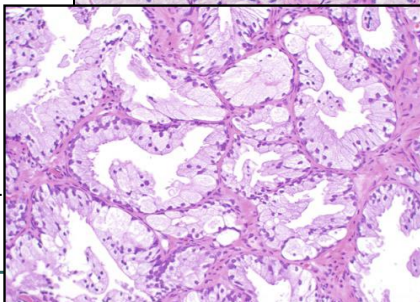
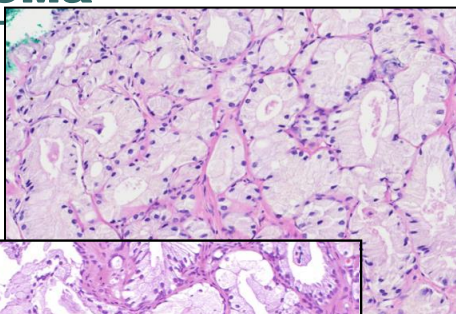


- **Диагноз псевдогиперпластической аденокарциномы по биопсии может быть выставлен с большой осторожностью!**
- Во всех случаях псевдогиперпластического варианта необходимо использовать ИГХ-исследование с антителами к базальным клеткам и рацемазе. Но! позитивны к рацемазе только 70-83% псевдогиперпластических аденокарцином.
- Прогностическое значение этого варианта не известно.

Псевдогиперпластическая аденокарцинома относится к градации Глисона 3.

Пенисто-клеточная аденокарцинома

- Характеризуется обильной пенистой цитоплазмой опухолевых клеток и пикнотичным ядром.
- Пенистая цитоплазма обусловлена наличием внутрицитоплазматических везикул, которые не имеют липидов или нейтрального муцина. Можно увидеть обильный плотный розовый аморфный внутрисветный секрет

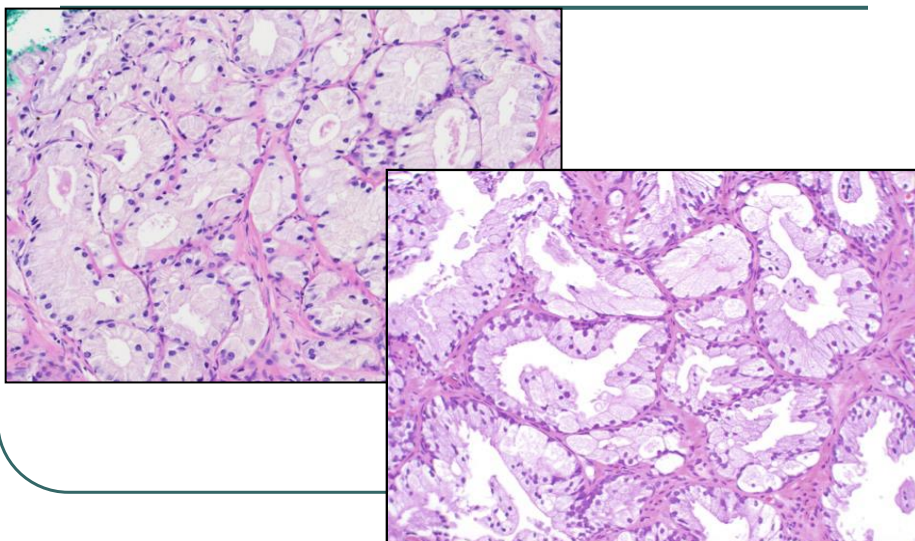


Пенисто-клеточная аденокарцинома

- Микроскопически опухоль представлена чаще мелкими железами, но могут быть криброзные, сливающиеся и плохо сформированные железы, тяжи, отдельные клетки и солидные пласты.
- Часто пенисто-клеточная аденокарцинома сочетается с обычной ацинарной аденокарциномой.
- Базальный слой отсутствует. Описаны редкие случаи пенисто-клеточной высокой ПИН.
- В большинстве случаев эти опухоли позитивны с рацемазой (68%).
- Клинического значения этот вариант не имеет.

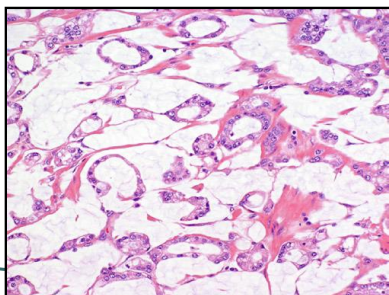
Пенисто-клеточный вариант градируется по Глиссону по общим принципам.

Пенисто-клеточная ацинарная аденокарцинома (3+3)



Муцинозная (коллоидная) аденокарцинома

По крайней мере 25% опухоли состоит из озер экстрацеллюлярного муцина и исключено внепростатическое происхождение рака.



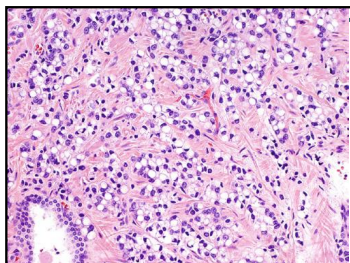
- Если озера слизи выявлены в биопсийном материале, то следует писать «аденокарцинома с муцинозными проявлениями».
- Если их менее 25% в материале после простатэктомии, то заключение звучит как «аденокарцинома с фокальным муцином».
- Клинически этот вариант схож с обычной ацинарной аденокарциномой.

Муцинозная (коллоидная) аденокарцинома

- Встречается в 0,3% случаев от всех РПЖ.
- Микроскопически опухолевые клетки имбибируют, плавают или частично лежат в озерах слизи. Опухолевые клетки строят кривозные структуры, тяжи или цепочки, тубулы или перстневидные клетки. Часто наблюдается связь с коллагеновыми микронодулями.

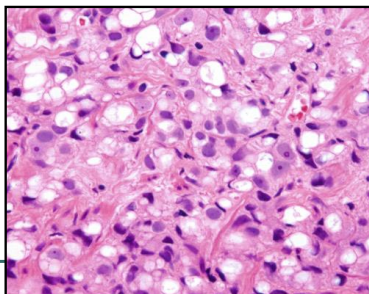
Градирование по общим принципам.
Сумма Глисона чаще 7, иногда 6 или 8.

Перстневидно-клеточная аденокарцинома



Редкий вариант, описано около 60 случаев. Истинное количество случаев неизвестно, так как определение перстневидно-клеточного рака основано на пороговом количестве перстневидных клеток – от 5 до 50%.

Истинный перстневидно-клеточный рак содержит внутрицитоплазматический муцин.

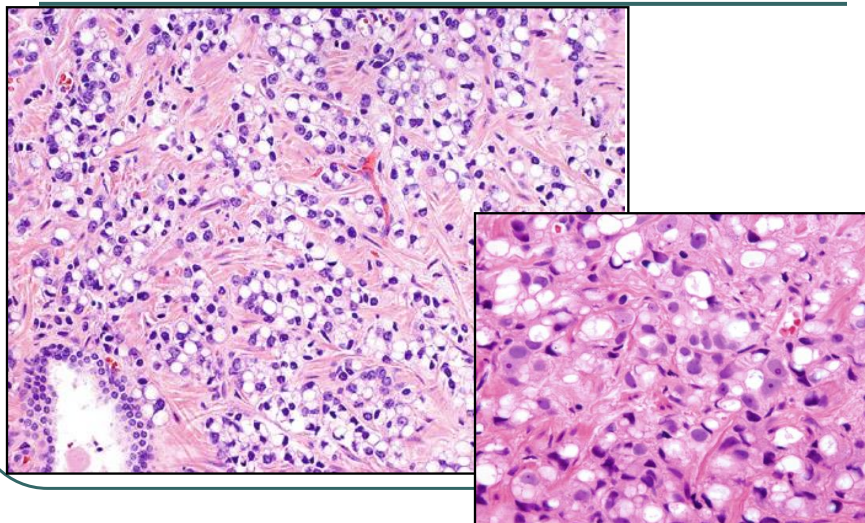


Перстневидно-клеточная аденокарцинома

- Другая сложность – в разделении перстневидно-клеточного варианта от вакуолизированной аденокарциномы простаты. Истинный перстневидно-клеточный рак содержит внутрицитоплазматический муцин. Большинство случаев – это перстневидно-клеточно-подобные аденокарциномы.
- Опухоль состоит из типичных перстневидных клеток со смещенными ядрами и светлой цитоплазматической вакуолью, которые растут пластами, мелкими кластерами, и отдельными клетками, редко перстневидные клетки могут быть в озерках слизи. При ИГХ PSA, PSAP и пан-СК как правило позитивны.
- Исход у этих пациентов плохой, ответ на лечение, включая андрогенную депривацию минимальный. Средняя продолжительность жизни 28 месяцев.

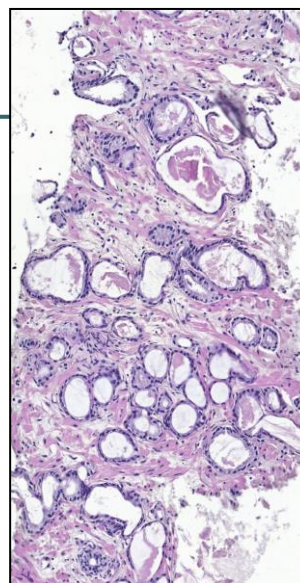
По системе Глисона перстневидно-клеточный рак относится к градации 5.

Перстневидно-клеточная аденокарцинома



Микрокистозный вариант

- Микрокистозный вариант, как правило, сочетается с обычной ацинарной карциномой. В материале простатэктомий около 11% ацинарных аденокарцином имеют фокусы микрокистозного варианта.
- Этот вариант характеризуется округлыми ацинусами среднего размера (приблизительно в 10 раз больше ацинуса обычной мелкоацинарной карциномы) с кистозным расширением, эпителий которых уплощен. Может симулировать кистозную атрофию. Почти все случаи экспрессируют AMACR и не имеют базального слоя.

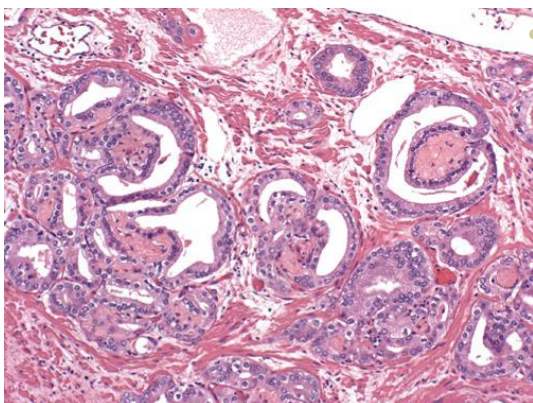


Микрокистозный вариант относят к градации Глисона 3.

Плеоморфный гигантоклеточный вариант

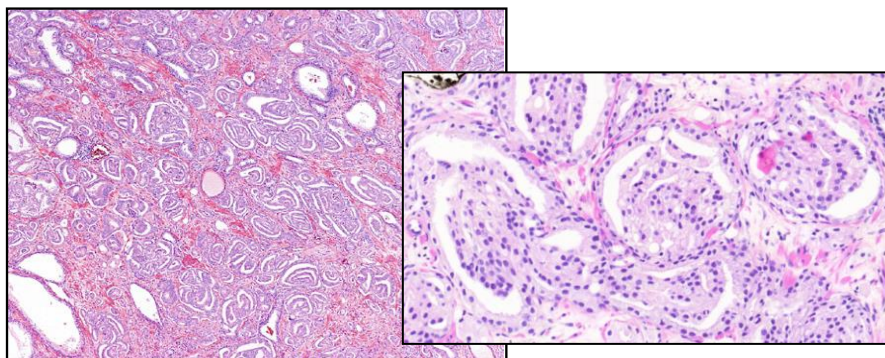
- Это исключительно редкий вариант аденокарциномы, характеризуется наличием гигантских, причудливых, анапластических опухолевых клеток с плеоморфными ядрами и отсутствием веретеноклеточного компонента. Имеются патологические митозы. Этот вариант может напоминать плеоморфный уротелиальный рак. В настоящее время известно о 10 случаях этого варианта. Во всех случаях имеется обычная ацинарная аденокарцинома с высокой суммой Глисона (8-10). Кроме того, в этих случаях можно обнаружить фокусы крупноклеточного нейроэндокринного рака или протоковой карциномы. У некоторых пациентов плеоморфный гигантоклеточный вариант диагностирован после терапии обычной ацинарной аденокарциномы.

Ацинарная аденокарцинома с коллагеновыми нодулями



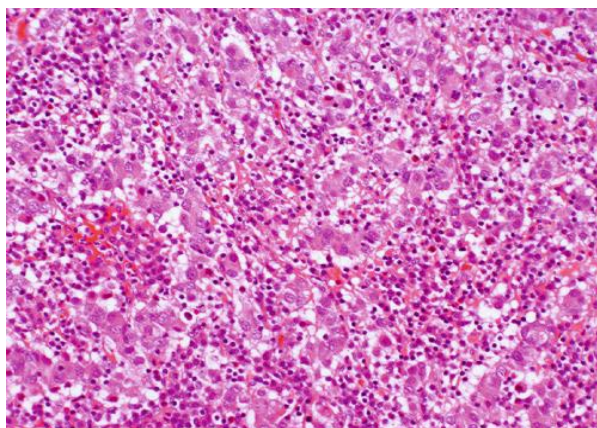
- Опухоли с вакуолизацией цитоплазмы, из пенистых клеток, с фокальными муцинозными экстравазатами или муцинозной фиброплазией следует граadirовать, игнорируя их особенности, по строению.

Аденокарцинома с гломерулоидными структурами



**Аденокарциномы с гломерулоидными структурами –
градация 4.**

Лимфоэпителиомоподобный вариант



Компоненты суммы Глисона

- Вторичный компонент более низкой степени злокачественности не выносится в диагноз, если занимает менее 5% опухолевого поля.
- Компонент более высокой степени злокачественности, представленный любым количеством, должен быть включен в сумму.
- При третичном компоненте в сумму должны быть включены первичный и более злокачественный. Градацию 2 следует игнорировать.

Последствия модификации схемы Глисона

- Стало больше опухолей с суммой баллов ≥ 7 .
- Более гомогенной стала группа в суммой баллов 6.
- Совпадение суммы баллов при игольной биопсии и последующей радикальной простатэктомии увеличилось с 58% до 72%.
- Лучше воспроизводимость оценки между исследователями.

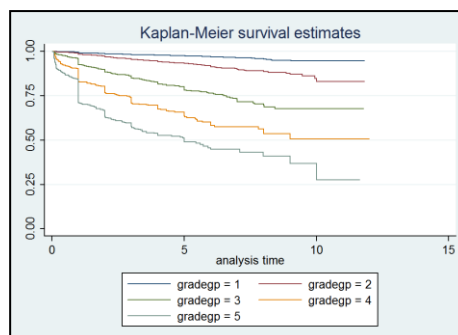
Новая градирующая система (J.Epstein et al)

- Основанием для новой градирующей системы, предложенной в 2013, послужили данные из Johns Hopkins Hospital.
- Градирующая система основана на модификациях системы Глисона в 2005 и 2014г, и характеризует 5 прогностических четких градирующих групп.
- В отличие от градаций Глисона 1, 2 и 3, группа 1 новой системы состоит из отдельных желез независимо от того, опухоль ограниченная, с четкими краями или инфильтративным ростом, железы однообразны по размеру и форме или нет. Практически, группа 1 представляет себя опухоль, представленную градациями 1, 2 и 3.

Категории новой градирующей системы

- **Группа 1** (сумма Глисона ≤ 6) – только отдельные хорошо сформированные железы.
- **Группа 2** (сумма Глисона $3+4=7$) – преобладают хорошо сформированные железы с небольшим компонентом плохо сформированных/слившихся/криброзных желез.
- **Группа 3** (сумма Глисона $4+3=7$) – (1) преобладание плохо сформированных/слившихся/криброзных желез с небольшим компонентом хорошо сформированных желез.
- **Группа 4** (сумма Глисона $4+4=8$; $3+5=8$; $5+3=8$) – только плохо сформированные/слившиеся/криброзные железы или преобладание хорошо сформированных желез с небольшим компонентом в котором отсутствует железистая дифференцировка или преобладание структур с потерей железистой дифференцировки и небольшим количеством хорошо сформированных желез
- **Группа 5** (сумма Глисона 9-10) – Отсутствие железистых структур (или с некрозом) с или без плохо сформированных/слившихся/криброзных желез
 - Если хорошо сформированных желез менее 5%, то они не учитываются в определении группы, также как и при определении суммы Глисона.
 - Но! Плохо сформированные/слившиеся/криброзные структуры учитываются независимо от их количества.

- Сумма Глисона 7 рассматривается как две категории, 3+4 и 4+3, так как исследования, показали худший прогноз при 4+3.
- Сумма Глисона от 2 до 4 виртуально никогда не существовала в биопсийном материале, так как ИГХ подтверждает аденоз, мимикрирующий рак.
- Новая градирующая система более точно отражает биологию РПЖ, чем система Глисона.
- Группы градаций от 1 до 5 лучше характеризуют опухоль, чем категории суммы Глисона от 6 до 10.



J. Epstein

2014г. Достигнуто согласие:

- 1. криброзные железы должны градироваться 4 независимо от морфологии;
- 2. гломерулоидные структуры должны быть оценены градацией 4 независимо от морфологии;
- 3. градирование муцинозной карциномы простаты должно быть основано на характере ее строения, а не градировать все как 4;
- 4. интрадуктальная карцинома простаты без инвазивного компонента не должна быть градирована, но должен быть комментарий о ее неизменной связи с агрессивным раком простаты.

