

ODREĐIVANJE GRADUSA ADENOKARCINOMA PROSTATE PREMA KLASIFIKACIJI SVJETSKE ZDRAVSTVENE ORGANIZACIJE IZ 2016. GODINE

PROSTATIC ADENOCARCINOMA GRADING SYSTEM ACCORDING TO 2016 WORLD HEALTH ORGANIZATION CLASSIFICATION OF TUMORS

BOŽO KRUSLIN, TIHANA DŽOMBETA, DAVOR TOMAS, MONIKA ULAMEC*

Deskriptori: Adenokarcinom – patologija; Tumori prostate – klasifikacija, patologija; Gradus tumora – metode

Sažetak. Kao mjerilo diferenciranosti adenokarcinoma prostate služi određivanje gradusa prema Gleasonovu sustavu, koji se temelji na najzastupljenijem obrascu rasta (primarni Gleasonov broj/gradus) i sljedećem obrascu rasta prema zastupljenosti (sekundarni Gleasonov broj/gradus). Gradus se izražava u obliku zbroja primarnog i sekundarnog obrasca, a može iznositi od 2 do 10. Ubrzo nakon uspostave Gleasonova sustava u praksi su uočeni nedostaci te su najčešći zbrojevi koji se pojavljuju 6 (3 + 3) i 7 (3 + 4 ili 4 + 3). Tijekom godina izvorni je Gleasonov sustav doživio nekoliko promjena, a u novoj klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije iz 2016. g. prihvaćen je sustav koji uključuje 5 skupina gradusa, jednostavniji je za primjenu i bolje korelira s prognozom i terapijskim potrebama prilikom liječenja pacijenata. U ovome preglednom članku opisuju se razlike između starog i novog sustava određivanja gradusa adenokarcinoma prostate.

Descriptors: Adenocarcinoma – pathology; Prostatic neoplasms – classification, pathology; Neoplasm grading – methods

Summary. Gleason score, a measure of tumor differentiation, is a standard part of prostatic adenocarcinoma pathology report. It represents the sum of the most common and the second most common histological patterns in tumor, and can have a score of 2 to 10. After the introduction of Gleason grading system, some disadvantages were noted in routine practice. The most commonly used patterns were 6 (3+3) and 7 (3+4 or 4+3). Over the years, the Gleason grading system underwent a few revisions. In the current 2016 WHO classification, a five-grade group system was accepted, which is easier to apply and has a much better correlation to prognosis and therapeutic needs of patients. The major differences between old and new grading systems are specified in this review.

Liječ Vjesn 2017;139:72–75

Tijekom posljednjih nekoliko desetljeća gradus adenokarcinoma prostate određuje se prema Gleasonovu sustavu koji je osmišljen u razdoblju od 1966. do 1974. godine.^{1,2} Sustav se temelji na arhitekturnim obilježjima i izgledu tumorskih žlijezda na malom i srednjem povećanju svjetlosnog mikroskopa. Prema Gleasonovu sustavu, razlikujemo pet histoloških obrazaca rasta ili gradusa (engl. *Gleason pattern/grade*) koji se označavaju brojevima od 1 do 5, pri čemu manji broj znači bolji stupanj diferenciranosti.^{1,2} Gleason i sur. pokazali su da prognoza karcinoma prostate korelira sa zbrojem dviju najzastupljenijih komponenata tumora. Stoga u svakoj biopsiji u kojoj se nađe karcinom prostate treba odrediti Gleasonov gradus za dva najzastupljenija histološka obrasca (primarni i sekundarni).² Zbrajanjem vrijednosti primarnog i sekundarnog obrasca dobije se Gleasonov zbroj (engl. *Gleason score/sum*) koji teoretski može biti od 2 do 10, a u praksi je najčešće između 6 i 10. Gleasonovi zbrojevi primarnog i sekundarnog gradusa određuju se na svim vrstama uzoraka tkiva prostate, uključujući biopsiju iglom, transuretralnu resekciju, enukleaciju i radikalnu prostatektomiju. Gleasonov je sustav doživio nekoliko promjena, međutim, održao se do danas i navodi se i u novoj klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) iz 2016. godine.^{3,4,5-9}

Schema koja pregledno prikazuje način određivanja gradusa i potječe iz originalnih radova Gleasona i sur. može se naći u brojnim publikacijama, uključujući i klasifikacije SZO-a.^{2,3,6,7} Sustav ima i određene manjkavosti obrazložene u brojnim radovima.^{4,8,9,10} Tako postoji 25 potencijalnih zbrojeva (1 + 1, 1 + 2, 1 + 3, 1 + 4, 1 + 5, 2 + 1 itd.), ali se većina ne rabi. Najmanji zbroj koji se rabi u praksi zapravo je 6 iako se nalazi u sredini skale koja iznosi od 2 do 10. To katkad znači potencijalno preradikalno liječenje indolent-

nog tumora. Osim toga različiti zbrojevi neopravdano su grupirani u istu skupinu, na temelju pretpostavke da imaju sličnu prognozu (npr. 3 + 4 i 4 + 3), a kasniji su radovi pokazali da karcinomi gradusa 7 (4 + 3) imaju lošiju prognozu i agresivniji tijek nego gradus 7 (3 + 4). Od uspostave Gleasonova graduiranja i terapijske su se mogućnosti promijenile.⁸⁻¹⁰ Te su dvojbe tijekom godina dovele do revizije izvornoga Gleasonova sustava graduiranja te unatrag godinu dana i do uvođenja novog sustava određivanja gradusa karcinoma prostate koji ćemo u ovom pregledu detaljnije opisati.

Skupine gradusa adenokarcinoma prostate

Grupa autora predložila je 2013. g. na temelju vlastitih iskustava određivanje gradusa karcinoma prostate prema skupinama.⁵ Tijekom nekoliko sljedećih godina u različitim se istraživanjima takva podjela pokazala opravdanom te se i u novoj klasifikaciji SZO-a iz 2016. predlaže pet skupina gradusa adenokarcinoma prostate, kao što je prikazano u tablici 1.^{6,8,10,11}

Skupina gradusa 1 uključuje tumore koji bi, prema Gleasonu, spadali u zbrojeve od 2 do 6, no s obzirom na to da se zbrojevi 2 – 4 u praksi nikada nisu rabili, a zbroj 5 vrlo rijetko, ta se skupina najvećim dijelom odnosi na dosadašnji

* **Zavod za patologiju „Ljudevit Jurak”, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice** (prof. dr. sc. Božo Krušlin, dr. med.; dr. sc. Tihana Džombeta, dr. med.; doc. dr. sc. Davor Tomas, dr. med.; dr. sc. Monika Ulamec, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. B. Krušlin, Zavod za patologiju „Ljudevit Jurak”, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Vinogradska 29, 10000 Zagreb, e-mail: bozo.kruslin@kbcsm.hr

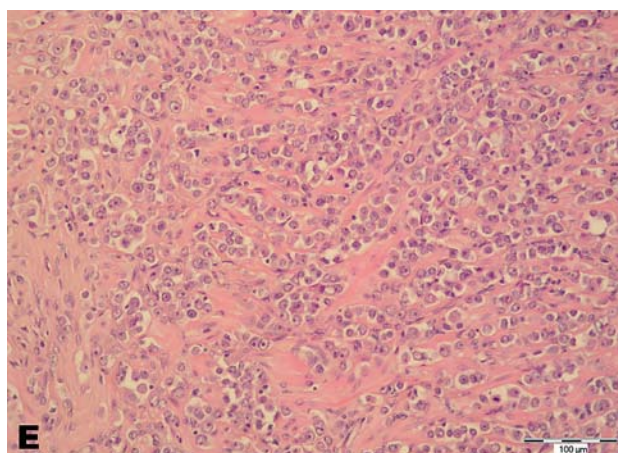
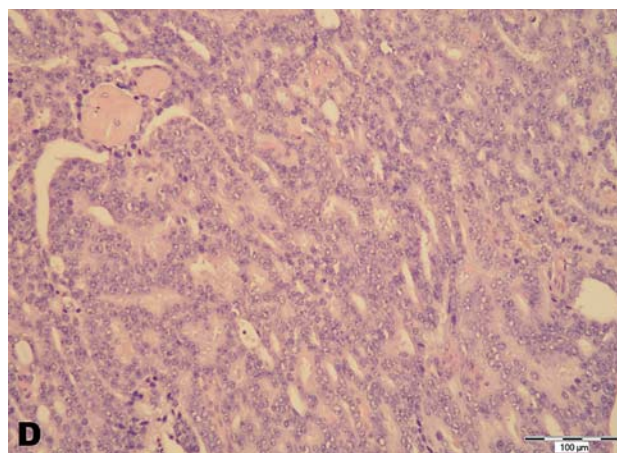
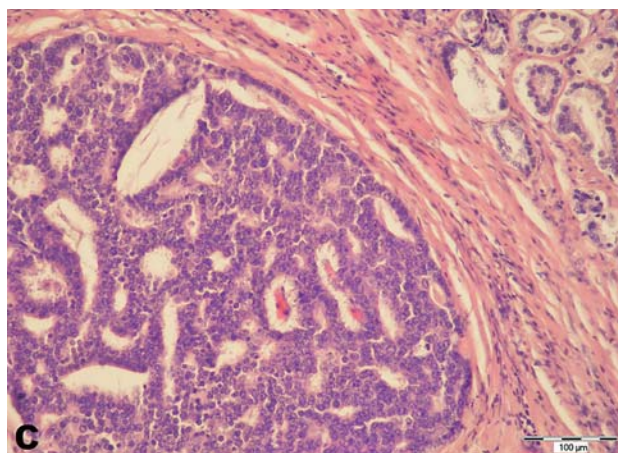
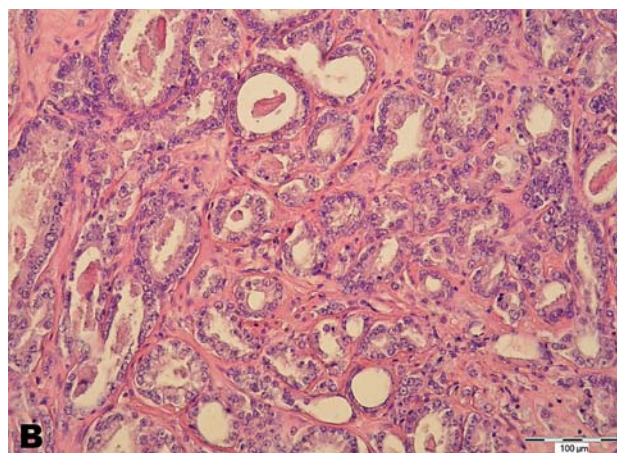
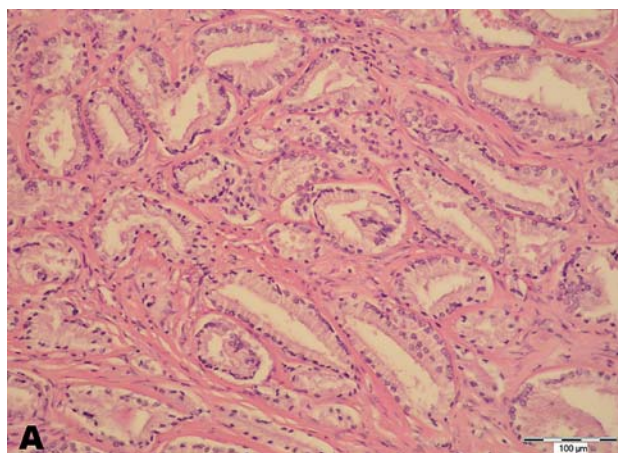
Primljeno 12. studenoga 2016., prihvaćeno 7. veljače 2017.

Tablica 1. Usporedba Gleasonova zbroja i skupina gradusa prema klasifikaciji SZO-a iz 2016.

Table 1. Comparison of Gleason score and grade groups according to 2016 WHO classification

SZO 2004. god. / year	SZO 2016. god. / year
Gleasonov zbroj 2 – 6 / Gleason score 2 – 6	Skupina gradusa 1 / Grade group 1
Gleasonov zbroj 3 + 4 = 7 / Gleason score 3 + 4 = 7	Skupina gradusa 2 / Grade group 2
Gleasonov zbroj 4 + 3 = 7 / Gleason score 4 + 3 = 7	Skupina gradusa 3 / Grade group 3
Gleasonov zbroj 8 / Gleason score 8	Skupina gradusa 4 / Grade group 4
Gleasonov zbroj 9 – 10 / Gleason score 9 – 10	Skupina gradusa 5 / Grade group 5

zbroj 6 (3 + 3). Skupina gradusa 1 sastoji se od pojedinačnih, jasno formiranih i međusobno odvojenih žljezdolikih formacija te odgovara najbolje diferenciranom tumoru (slika 1.A). Skupina gradusa 2 uključuje karcinome prostate čiji je primarni gradus (najzastupljeniji obrazac) 3, a sekundarni 4, zbroj iznosi 7 (3 + 4). Histološki, radi se o tumoru koji je pretežno građen od dobro oblikovanih, pojedinačnih žljezdolikih formacija, ali se nalazi i komponenta slabije oblikovanih žlijezda koje se međusobno stapaju i ponegdje tvore kribriformne formacije (slika 1.B). Skupina gradusa 3 uključuje tumore koji imaju primarni Gleasonov gradus 4, a sekundarni 3, zbroj iznosi 7 (4 + 3). Histološki se radi o tumoru koji je pretežno građen od slabije oblikovanih žlijezda koje se međusobno stapaju i tvore kribriformne formacije, a



Slika 1. Određivanje gradusa karcinoma prostate prema skupinama;

- A – skupina gradusa 1;
- B – skupina gradusa 2;
- C – skupina gradusa 3;
- D – skupina gradusa 4;
- E – skupina gradusa 5

Figure 1. Grading of prostatic adenocarcinoma according to grade groups;

- A – grade group 1;
- B – grade group 2;
- C – grade group 3;
- D – grade group 4;
- E – grade group 5

manjim dijelom od dobro oblikovanih, pojedinačnih žljezdolikih formacija (slika 1.C). Skupina gradusa 4 uključuje tumore s Gleasonovim zbrojem 8 (slika 1.D), bilo da je primarni gradus 3 ili 4, a sekundarni 5, 3 ili 4 (3 + 5, 4 + 4, 5 + 3) iako je najčešći oblik u praksi 4 + 4. Histološki se radi o tumoru koji je građen od slabije oblikovanih žlijezda koje se međusobno stapaju i kribriformnih formacija (4 + 4), bez nalaza pojedinačnih, odvojenih tumorskih žlijezda. U skupinu gradusa 4 spadaju i tumori koji su većim dijelom građeni od dobro oblikovanih, pojedinačnih žljezdolikih formacija s manjom komponentom koja ne pokazuje žljezdolike strukture, već solidne nakupine tumorskih stanica (3 + 5). Vrijedi i obratno, zastupljenija je komponenta bez vidljivih žlijezda, uz manja žarišta dobro oblikovanih glandularnih struktura (5 + 3). U skupinu gradusa 5 spadaju svi ostali tumori koji uključuju karcinom Gleasonova zbroja 9 ili 10 (4 + 5, 5 + 4 ili 5 + 5) i ta skupina označava najslabije diferencirane tumore. Histološki se radi o tumorima građenim od slabo diferenciranih tumorskih stanica koje rastu u solidnim nakupinama ili nepravilnim gnijezdima, bez jasno uočljivih žljezdanih elemenata ili od žljezdolikih formacija koje u središtu imaju nekrozu komednog tipa i međusobno konfluiraju. Osim toga se mogu naći i fuzionirane ili kribriformne žljezdolike formacije (slika 1.E).^{6,11}

U slučajevima gdje se procjenjuju manja područja tumora, posebice se to odnosi na materijal dobiven biopsijom iglom, a tumor ima samo jedan Gleasonov gradus, zbroj se dobiva množenjem gradusa s dva (npr. Gleasonov zbroj 3 + 3 = 6; prema novoj SZO-ovoj klasifikaciji, radi se o skupini gradusa 1).^{3,7} Gleasonovi zbrojevi manji od 6 vide se vrlo rijetko, i to eventualno u materijalu dobivenome transuretralnom resekcijom, a radi se o tumorima iz prijelazne zone prostate i prema novoj klasifikaciji, odgovaraju skupini gradusa 1 (dobro diferenciranih tumorima). U materijalu dobivenom biopsijom iglom najčešći Gleasonovi zbrojevi jesu 6 i 7, što onda ovisno o zastupljenosti pojedinih komponenta može biti skupina gradusa 1, 2 ili 3.^{10,11}

U dijelu biopsija može se, uz primarni i sekundarni, naći i treći (tercijarni) gradus. Prema originalnoj Gleasonovoj shemi, tercijarni gradus karcinoma nije se računao u Gleasonov zbroj.² Brojna istraživanja poslije su pokazala da prisutnost treće komponente u materijalu dobivenom radikalnom prostatektomijom, a osobito se to odnosi na žarišta višega gradusa, utječe na prognozu te se tercijarna komponenta također opisivala u nalazu. Sustav grupiranja gradusa ne predviđa takvu mogućnost uključivanja tercijarne komponente, međutim, sugerira da se u zbroj uključi i komponenta najvišega gradusa bez obzira na zastupljenost.^{6,10}

Važna promjena, u odnosu prema originalnomu Gleasonovu sustavu, jest i svrstavanje svih kribriformnih obrazaca u gradus 4 (prema originalnoj i nekim kasnijim podjelama, kribriformne formacije svrstavale su se i u gradus 3 i gradus 4), a to znači da su određeni obrasci koje je Gleason svrstavao u zbroj 6 svrstani u zbroj 7. Slabo formirane žlijezde uključuju se u gradus 4, a nisu spomenute u originalnom sustavu. Zbrojevi 2 – 5 u praksi se uopće ne upotrebljavaju.^{1,4,5}

Iako se novi sustav određivanja skupina gradusa čini vrlo sličnim revidiranomu Gleasonovu sustavu, postoje već spomenute znatne razlike. U metaanalizi provedenoj između 2005. i 2014. g. na podacima i materijalu više od 20.000 muškaraca nakon radikalne prostatektomije, u 5 ustanova, skupine gradusa korelirale su s rizikom od biokemijskog recidiva nakon kirurškog zahvata. Tako je 5-godišnje preživljenje bez biokemijskog relapsa iznosilo 97,5%, 93,1%,

78,1%, 63,6% i 48,9% za skupine gradusa 1 – 5.^{10,11} Novi sustav građivanja adenokarcinoma ima nekoliko prednosti; određivanje gradusa je preciznije, a sustav je jednostavniji i sadržava 5 umjesto dosadašnjih 25 mogućih zbrojeva. Naposljetku, zasigurno je puno bolje imati pacijenta s gradusom 1 od 5 za razliku od 6 od 10 jer to omogućuje racionalnije i manje emotivno odlučivanje o daljnjem liječenju te reduciranje pregresivnog liječenja bolesnika s indolentnim karcinomom prostate.

Primjena novog sustava u rutinskoj praksi

U Hrvatskoj je 2013. g. dijagnosticirano 1698 novih bolesnika s karcinomom prostate.¹² Valja očekivati daljnji porast broja bolesnika, osobito zbog bolje dijagnostike, a čemu ponajviše pridonose određivanje PSA i biopsija iglom. Radi bolje komunikacije između patologa, urologa i onkologa nalaze biopsija prostate valja pisati u skladu s općeprihvaćenim smjernicama i sugestijama. U RH većina zavoda za patologiju nalaze piše u standardiziranom obliku u skladu s „Prijedlogom smjernica za patohistološke nalaze zloćudnih tumora” koji je prihvaćen na 5. Hrvatskom kongresu patologa i sudskih medicinara održanom u Zagrebu od 24. do 26. listopada 2012.¹³ Smjernice se temelje na 7. izdanju AJCC/UICC TNM.¹⁴ Dogovoreno je da se nalazi mogu pisati u strukturiranom obliku ili pak u obliku esaja. Nalazi biopsija prostate razlikuju se ovisno o vrsti materijala, ali svi moraju uključivati Gleasonov gradus, odnosno zbroj. U međuvremenu je održan 6. Hrvatski kongres patologa i sudskih medicinara gdje su prihvaćene dopune Smjernica glede karcinoma prostate, a koje su usklađene s novom klasifikacijom SZO-a te je preporučeno u nalazima, uz skupine gradusa, i dalje navoditi Gleasonov zbroj koji se određuje kako je navedeno u smjernicama iz 2012. g.^{6,13}

Kako je gore navedenu skupinu gradusa službeno prihvaćeno SZO, nužno je, radi dobrobiti bolesnika, primjene što efikasnijeg liječenja i bolje suradnje između različitih profila liječnika uključenih u dijagnostiku i liječenje karcinoma prostate, uvesti novu klasifikaciju u svakodnevni rutinski rad liječnika.

LITERATURA

1. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep* 1966;50:125–8.
2. Gleason DF, Mellinger GT; *The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group*. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histologic grading and clinical staging. *J Urol* 1974;111:58–64.
3. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (ur.); WHO Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 6. izd. Lyon: IARC Press; 2004, str. 179–84.
4. 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.
5. Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *Br J Urol Int* 2013;111:753–60.
6. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE (ur.); WHO Classification of tumors of the urinary system and male genital organs. 7. izd. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2016, str. 152–4.
7. Krušlin B, Tomas D, Spajić B. Patohistološka dijagnostika karcinoma prostate biopsijom iglom. *Liječ Vjesn* 2010;132:155–61.
8. Iczkowski KA. Prostate pointers and pitfalls: the 10 most prevalent problems in prostate biopsy interpretation. *Ann Diagn Pathol* 2014;18:301–11.
9. Epstein JI. An update of the Gleason grading system. *J Urol* 2010;183:433–40.
10. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA; *Grading Committee*. The 2014 International Society of Urological Pa-

- thology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol* 2016;40:244–52.
11. *Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD i sur.* A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol* 2016;69:428–35.
 12. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo.* Incidencija raka u Hrvatskoj. Zagreb, Registar za rak. 2015, Bilten br. 38.
 13. Prijedlog smjernica za patohistološke nalaze zloćudnih tumora. 5. Hrvatski kongres patologa i sudskih medicinara. Zagreb, listopad 2012.
 14. *Edge S, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, ur.* AJCC Cancer Staging Handbook, 7. izd. New York: Springer-Verlag; 2010.

KLINIČKI PRISTUP GINEKOMASTIJI

CLINICAL EVALUATION OF GYNECOMASTIA

ANELA NOVAK, DARKO KAŠTELAN*

Deskriptori: Ginekomastija – dijagnoza, etiologija, liječenje, patofiziologija; Androgeni – fiziologija; Estrogeni – fiziologija

Sažetak. Ginekomastijom nazivamo povećanje dojke u muškaraca uzrokovano proliferacijom žljezdanog tkiva. Posljedica je poremećenog omjera estrogena i androgena u plazmi ili lokalno u žljezdanom tkivu dojke. Uzroci ginekomastije uglavnom su benigni. Fiziološka ginekomastija česta je pojava i nalazimo ju u novorođenčadi, u pubertetu i u starijoj dobi. Nefiziološka ginekomastija može nastati kao posljedica raznih kroničnih bolesti (npr. hipogonadizam, ciroza jetre, zatajenje bubrega), upotrebe lijekova ili drugih tvari i, rijetko, tumora. Obradu započinjemo pažljivim uzimanjem anamneze i fizikalnim pregledom, nakon čega, prema potrebi, obradu proširujemo ciljanim radiološkim i laboratorijskim pretragama. Terapija ginekomastije temelji se na liječenju bolesti koja ju je uzrokovala, odnosno prekidu primjene lijekova/tvari koji su je potencijalno izazvali.

Descriptors: Gynecomastia – diagnosis, etiology, physiopathology, therapy; Androgens – physiology; Estrogens – physiology

Summary. Gynecomastia is characterized by the enlargement of the male breast caused by glandular proliferation. Gynecomastia occurs when the estrogen-to-androgen ratio is disrupted, in plasma or locally in the breast tissue. The etiology is usually benign. Physiologic gynecomastia is common in newborns, adolescents, and older men. Nonphysiologic gynecomastia may be caused by chronic conditions (e.g. hypogonadism, liver cirrhosis, renal insufficiency), use of certain medications or substances, and, rarely tumors. The diagnostic evaluation starts with careful history taking and physical examination which may be followed by extensive work-up that includes selective imaging and laboratory testing. Discontinuing the use of contributing medications and treating the underlying disease are the mainstay of treatment.

Liječ Vjesn 2017;139:75–81

Naziv ginekomastija potječe od grčkih riječi: *gynaikos* – žena i *mastos* – dojka. U užem smislu ginekomastija je samo povećanje žljezdanog tkiva dojke oko areole promjera 2 cm i više, dok u praktičnom smislu pod nazivom ginekomastija razumijevamo abnormalno povećanje dojke u muškaraca, odnosno svako opipljivo tkivo dojke, što ima šire značenje.¹ Ginekomastija je čest klinički nalaz u zdravih muškaraca i nerijetko je nalazimo pri rutinske fiziikalnom pregledu. To je fiziološka pojava u novorođenčadi, u pubertetu i u starijoj dobi, ali se javlja i kao patološko stanje kod suviška estrogena ili manjka androgena.² Iako su tumori dojke i testisa rijetko uzroci ginekomastije, bojazan od ovih bolesti kao mogućih uzroka ginekomastije često je razlog najčešće nepotrebne provedenja laboratorijskih i radioloških pretraga u bolesnika s ginekomastijom. Stoga je cilj ovog rada, uz prikaz etiopatogeneze ginekomastije, iznijeti prijedlog racionalne dijagnostičke obrade bolesnika s ginekomastijom.

Patogeneza

U dojkama muškaraca normalno nalazimo žljezdano tkivo koje je u rudimentarnom obliku i nije palpabilno. Razvoj muške dojke do puberteta zbiva se istovjetno kao

kod žena. Embrionalni razvoj dojke započinje, bez obzira na genski spol, u petom tjednu gestacije, dok su spolne žlijezde još u indiferentnom stadiju. Tada se na ventralnim stranama embrija pojavljuju dva okomita zadebljanja ektoderma, tzv. mliječne pruge, koje se protežu od pazušne jame do prepona. Osim početnog dijela smještenog u prsnom području, iz kojeg se razvija osnova bradavice, veći dio mliječne pruge tijekom fetalnog razvoja nestaje. Grananje epitelnih tračaka, budućih mliječnih kanalića, nastavlja se i nakon rođenja. Kod muškaraca grananje prestane prije puberteta pa mliječna žlijezda ostane nerazvijena. Kod žena parenhim dojke složenim međudjelovanjem raznih hormona doseže svoj puni razvojni potencijal i funkcionalnost u trudnoći, a nakon menopauze involuiru.³

* **Zavod za endokrinologiju i dijabetologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split** (dr. sc. Anela Novak, dr. med.), **Zavod za endokrinologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Darko Kaštelan, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. A. Novak, Zavod za endokrinologiju i dijabetologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split, Šoltanska 1, 21000 Split, Hrvatska, e-mail: anela-novak@gmail.com

Primljeno: 6. veljače 2017., prihvaćeno 5. travnja 2017.