

2005 Uluslararası Urolojik Patoloji Grubu (ISUP) Prostat Karsinomu Gleason Derecelendirmesi Konsensus Konferansı

Dr. Duygu Düşmez Apa

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Mersin

The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma

Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL; ISUP Grading Committee.

Department of Pathology, Urology and Oncology, Johns Hopkins Hospital, Baltimore, MD 21231, USA. jepstein@jhmi.edu

Am J Surg Pathol. 2005 Sep;29(9):1228-42

ABSTARACT

Gleason grading system is the accepted grading system throughout the world, despite its inception almost 40 years ago. Initially Gleason intended to classify carcinomas into five patterns. In years 1974 and 1977 additional comments concerning the application of the Gleason system were provided.

Certain aspects of the original Gleason system are interpreted differently in today's practice. The medicine in general and prostate carcinoma in specific has changed dramatically since the late 19-60's. The new screening methods (PSA), the concept of obtaining more extensive prostate tissue by sextant needle biopsies, radical prostatectomy operations, new adenocarcinoma variants made it necessary to make a new consensus about Gleason System.

The authors of the Gleason grading survey convened a group of urologic pathologists at the 2005 United States and Canadian Academy Meeting in San Antonio in an attempt to achieve consensus in controversial areas relating to the Gleason grading system.

GİRİŞ VE YORUM

Donald F. Gleason 1966 yılında prostat karsinomunda yapısal pateme dayanan bir derecelendirme sistemi geliştirdi. Bu sistemin en kötü alanın kaydedildiği diğer sistemlerden farkı en sık izlenen iki derecenin toplamını skor olarak kabul etmesiydi. Başlangıçta Gleason derecelendirmesi 5 paternden oluşuyordu. 1974 ve 1977 yıllarında orijinal tanımlamalar bazı değişikliklere uğradı (Tablo 1)

Gleason Derecelendirme Sisteminde Konsensü (Ortak Karar) Neden Gerek Duyuldu?

Gleason derecelendirme sistemi 40 yıldır yaygın kabul gören bir sistemdir. Bu süre zarfında genel tıpta ve prostat karsinomunda tarama (PSA) ve tanı yöntemlerinde büyük değişiklikler olmuştur. Mevcut Gleason derecelendirme sistemi aşağıdaki durumlarda yetersiz kalmaktadır:

a. Prostat iğne biyopsilerinde artık çok sayıda örnekleme yapılmaktadır.

b. Daha önce yapılmayan radikal prostatektomi ameliyatları yapılmakta ve prostat bir bütün olarak çıkarılabilmektedir. Birden fazla nodülün derecelendirilmesi ve tersiyer patern değerlendirmelerinin yapılması gerekmektedir.

c. Yeni tanımlanan adenokarsinom varyantları (müsinöz adenokarsinom, duktal adenokarsinom, foamy gland adenokarsinom, psödohiperplastik adenokarsinom) ve paternleri (glomerüloid yapılar ve müsinöz fibroplazi-kollajenöz mikronodüller) nasıl derecelendirilecektir?

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Gleason Derecelendirmesi Son Ortak Kararları

"2004 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Tümör Sınıflandırması: Üriner Sistem ve Erkek Genital Sistem Tümörlerinin Patoloji ve Genetiği" Gleason Derecelendirmesinin mevcut durumunu özetlemektedir (2004, Lyon, Fransa). 2004 yılında İsveç Stokholm'de yapılan konsensus toplantısı yararlı olmakla birlikte sınırlı sayıda katılımcısı ve bazı konularda görüş birliği olmaması nedeni ile yetersiz kaldı. Daha sonra 91 patoloğun görüşü soruldu bunlardan 67'si cevap verdi.

2005 ISUP KONFERANSI VE ALINAN KARARLAR

2005 ISUP Konferansı

2005 yılında San Antonio'da yapılan Birleşik Devletler ve Kanada Akademisi (USCAP) toplantısında Gleason derecelendirmesi için konusunda otorite olan 70 üropatolog bir araya geldi. Katılımcıların üçte ikisinin fikir birliğinde olması "konsensüs=ortak karar" olarak kabul edildi.

Gleason Derecelendirmesinde Genel Uygulamalar

Gleason tarafından tanımlandığı gibi prostat karsinomunda ilk derecelendirme küçük büyütme alanında (x4, x10) yapılmalıdır. Daha sonra emin olmak için x20 büyütme kullanılabilir.

Tablo 1. Gleason sistemi

Orijinal Gleason Sistemi: 1966&1967

Patern 1: İyi sınırlı nodüller oluşturan çok iyi farklılaşmış glandlar vardır.
Patern 2: Patern 1'e benzer, ancak glandlar büyüklük ve şekil olarak biraz farklıdır, hücrelerde atipi daha fazladır, kribriform patern bulunabilir, nodül hala iyi sınırlıdır ancak bezler daha gevşek yerleşmişlerdir.
Patern 3: Patern 2'ye benzer, ancak bezlerin büyüklük ve şekillerinde belirgin düzensizlikler vardır. Tek tek hücreler veya küçük glandlar nodülün çevresine doğru yayılır. Glandüler farklılaşma halen kolaylıkla ayırt edilebilir.
Patern 4: Hipernefromaya benzer şekilde diffüz yayılım gösteren geniş şeffah hücreler vardır. Glandüler farklılaşma olabilir.
Patern 5: Kötü farklılaşmış tümör, genellikle solid kile veya diffüz yayılım oluşturur. Glandüler farklılaşma çok azdır ya da yoktur.

Gleason'un Yenileştirmeleri: 1974 & 1977

Patern 1 ve 2 : Değişmedi.
Patern 3: Papiller yapılar ve değişik büyüklüklerde kribriform patern olabilir (1974). Ana özellik nodülün düzgün yuvarlak sınırının olmasıdır (1977).
Patern 4: Daha önceki tanıma ek olarak düzensiz infiltrate, kaynaşmış glandüler tümör (1974); glandlar tek tek ve ayrı değildir, bir araya gelir ve dallanırlar (1977).
Patern 5: Önceki tanımlamalara ek olarak, memenin komedokarsinomuna benzeyebilir (1977); bir kaç küçük gland dışında glandüler patern yoktur ve taşlı yüzük hücreleri bulunur (1977)

GLEASON PATERNLERİ (Tablo 2)

Gleason Skor 1 + 1 =2

Spesmen tipinden bağımsız olarak çok nadir kullanılması gerektiği konusunda ortak karara varıldı. Bu tanıyı almış olgular günümüzde adenozis (atipik adenoid hiperplazi) olarak yorumlanmaktadır.

Gleason Skorları 3-4

Bu düşük dereceli tümör skorları üyeler tarafından genellikle TUR spesmenlerinde ya da radikal spesmenlerindeki farklı odaklarda kullanılmıştır. Gleason diagram ve tanımlarından farklı olarak kribriform paternin Gleason patern 2 içinde yer almaması gerektiğinde görüş birliğine varıldı. Üzerinde görüş birliğine varılan bir diğer nokta ise iğne biopsisinde Gleason skor 4'ün tercihen kullanılmaması gerektiğiydi. İğne biopsisinde bu skor ile uyumlu bir alan olduğu düşünülüyor ise (nodülün etrafının düzgün olup olmadığını değerlendirmek zordur), deneyimli bir patoloğa danışılmadan rapor edilmemesi gerekmektedir. Deneyimli patolog tarafından rapor edilirken bile radikal spesimde daha yüksek derecenin izleneceği not olarak yazılmalıdır.

Gleason Patern 3

Orijinal Gleason sınıflandırmasından ayrılan bir diğer nokta tek tek duran hücreler Gleason patern 3 içerisinde yer almamalıdır. Kribriform patern olarak değerlendirilen bezlerin büyük bir kısmı aslında patern

4'tür. Patern 3 içerisinde değerlendirilecek olan kribriform bezler normal bez ile aynı büyüklükte olmalıdır. Bu tip kribriform bezler in situ karsinom ile karışabilir. Bezlerin büyük bir kısmı bazal hücre işaretleyicileri ile olumsuz boyanmışsa, Bezler sırt sırta yerleşim gösteriyorlarsa, perinöral invazyon ya da ekstraprostatik yayılım gibi kriterler taşıyorsa malign tümör lehinde düşünülmemelidir.

Gleason Patern 4

İyi gelişmemiş glandüler lümenler oluşturan bez toplulukları bu patern için kabul edilen ortak tanımlamadır. Bu glandlara füzyon oluşturmuş bezler eşlik etmektedir. Son birkaç yılda eklenen bu özellik sadece hiperneformatoid paterni içeren orijinal Gleason 4 tanımlamasından farklılık göstermektedir. Renal hücreli karsinom benzeri hiperneformatoid patern küçük bir yüzdeyi oluşturmaktadır.

Gleason Patern 5

Solid adaların ortasında veya tek başına patern 4 denebilecek kribriform yapıların ortasında da nekroz vardır. Komedonekroz terimi sadece solid adaların ortasında nekroz görüldüğünde kullanılmalıdır.

Modifiye Gleason Diyagramı

Modifiye Gleason derecelendirme sisteminde ait şematik diyagram ve tanımlamalar Şekil 1 ve Tablo 2'de görülmektedir.

PROSTAT ASİNER ADENOKARSİNOM ALT TIPLERİ VE FARKLILIKLARINDA DERECELENDİRME

Vakuoller

Vakuol içeren prostat adenokarsinom hücreleri son derece nadir izlenen mukus içeren gerçek taşlı yüzük hücrelerinden ayırt edilmelidir. Ortak karar bu tümörlerin vakuollerini göz ardı ederek genel yapıya göre derecelendirmek yönündedir.

Foamy (Köpüksü) Gland Karsinom

Bu tümörler köpüksü sitoplazmaya dikkat edilmeksizin alta yatan paterne göre derecelendirilmelidir.

Duktal Adenokarsinom

Sıklıkla papiller ya da kribriform yapılardan oluşur. Ortak karar duktal adenokarsinomların Gleason skor (4+4)=8 olarak değerlendirilmeleri yönündedir. Asiner adenokarsinom ile karma olarak bulunduğu durumlarda duktal komponent Gleason patern 4 olarak kabul edilmelidir.

Kolloid (Müsinöz) Karsinom

Bu tip tümörlerin büyük bölümü müsinöz matriks içerisinde yüzen irregüler kribriform glandlardan oluşur. Ortak karar bu olguların Gleason skor (4+4)=8 olarak değerlendirilmeleri yönündedir. Musin içerisinde tek tek duran glandların nasıl derecelendirileceği konusunda görüş birliği sağlanamamıştır.

Tablo 2: 2005 ISUP Geliştirilmiş Gleason Sistemi

Patern 1:

Sıkı sıkıya bir araya gelmiş, tek tek duran üniform, yuvarlak-oval , orta büyüklükte (patern 3'den daha geniş) glandlardan oluşan iyi sınırlı nodül

Patern 2:

Patern 1'e benzer ancak, daha kötü sınırlıdır. Tümör nodülünün çevresinde minimal infiltrasyon bulunabilir. Glandlar daha gevşek yerleşimlidir, patern 1'deki kadar uniform değildirler.

Patern 3:

Ayrı glandüler birimler
Patern 1 ve 2 'den tipik olarak daha küçük glandlar.
Non-neoplastik asiniler arasında infiltrasyonlar
Şekil ve büyüklük farklılıkları
Düzensiz sınırlı küçük kribriform tümör nodülleri

Patern 4:

Kaynaşmış mikroasinier glandlar
Belirsiz lümen içeren kötü gelişmiş glandlar
Geniş kribriform bezler
Hipernefromatoid

Patern 5:

Solid adalar, tabakalar, kordonlar oluşturan, tek tek duran, glandüler farklılaşması olmayan hücreler
Ortasında nekroz, etrafında papiller, kribriform veya solid kitle olan komedokarsinom

Küçük Hücreli karsinom

Bu tip farklı histolojik, immünohistolojik ve klinik özellikler içerir. Klinikopatolojik özellikler Gleason patern 5 tümörlerden farklı seyretmektedir. Bu tip tümörlerde Gleason derecelendirmesi kullanılmamalıdır.

Fokal Müsin Ekstravazasyonu İçeren Adenokarsinom

Fokal müsin ekstravazasyonu dikkate alınmadan ada yatan paterne göre derecelendirilmelidir.

Glomerüloid Yapılar

Bir grup katılımcı glomerüloid patern dikkate alınmadan çevresindeki paternin verilmesini nadiren sadece birkaç glomerüloid yapıdan oluşan odakların 3+3=6 olarak yorumlanmasını gerektiğini savunmuşlardır. Diğer bir grup ise patern 4 olarak derecelendirilmesi gerektiğini öne sürmüştür. Bu konuda görüş birliği sağlanamamıştır.

Psödohiperplastik Adenokarsinom

Nadiren bazı prostat adenokarsinomları yapısal olarak benign glandlara benzer. Genellikle papiller çıkıntılı ve dallanmalı olan geniş glandlardan oluşan bu tümörlerin Gleason skor (3+3)=6 olarak derecelendirilmeleri uygun görülmüştür.

SINIRLI ALANDA BULUNAN DÜŞÜK DE-RECELİ TÜMÖRÜN RAPOR EDİLMESİ

Yüksek dereceli tümör varsa %5'in altında bir alanı kaplayan düşük dereceli tümör be-

lirilmemelidir. Örneğin %98 Gleason patern 4 ve %2 Gleason patern 3 içeren bir prostat iğne biyopsisi Gleason skor 4+4= 8 olarak rapor edilmelidir.

SINIRLI ALANDA BULUNAN YÜKSEK DE-RECELİ TÜMÖRÜN RAPOR EDİLMESİ

Miktarı ne olursa olsun orta büyütmeye seçilen yüksek dereceli tümör Gleason skoruna dahil edilmelidir. Örneğin %98 Gleason patern 3 ve %2 Gleason patern 4 içeren bir **prostat iğne biyopsisi** Gleason skor 3+4= 7 olarak rapor edilmelidir. Aynı durumdaki **radikal prostatektomi** spesmenlerinin nasıl rapor edilmesi gerektiği konusunda görüş birliğine varılamadı. Grubun yarısı patern 4 miktarından bağımsız olarak Gleason skor 3+4=7 olarak, diğer yarısı ise 3+3=6 olarak değerlendirilmesi ve patern 4'ün de not olarak yazılması gerektiğini belirttiler.

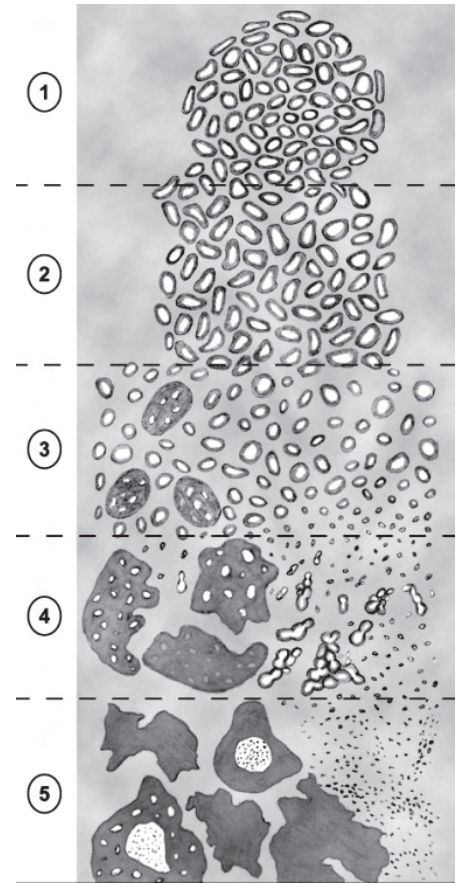
TERSİYER GLEASON PATERNLERİ

İğne biyopsisi

Değişen oranlarda derece 3, 4 ve 5 tümör içeren iğne biyopsisi materyalleri primer patern + yüksek derece olarak rapor edilmelidir. Gleason skoru 3+4=7 , tersiyer paterni 5 olan tümör Gleason skor 3+5=8 olarak rapor edilmelidir. Değişen oranlarda patern 2, 3 ve 4 içeren tümör ise patern 2 dikkate alınmadan yoğunluğa göre 3+4 veya 4+3=7 olarak değerlendirilmelidir.

Radikal prostatektomi

Radikal prostatektomi spesmenleri nodülün tamamı değerlendirilebildiği için iğne bi-



Şekil 1. Modifiye Gleason Derecelendirme Şeması

yopsisinden farklıdır. Örneğin Gleason skor 4+3=7 tümörlerde tersiyer paterni 5 olan tümörler daha çok seminal vezikül invazyonu yapar. Bu tümörlerde primer ve sekonder patenler rapor edilmeli tersiyer patern de nota yazılmalıdır.

PATERN 4-5 YÜZDESİNİN VERİLMESİ

Patern 4-5'in yüzde oranlarının verilmesinin gereksizdir.

FARKLI TÜMÖR NODÜLLERİNE SAHİP RADİKAL PROSTATATEKTOMİ SPESMENLERİ

Farklı Gleason skorlarına sahip tümör nodüllerinin değerlendirilmelerinde dikkate değer noktalar vardır. Örneğin periferik zonda Gleason skor 4+4=8 nodülü ve tranzisyonel zonda 2+2 nodülü olan bir spesimde derecelendirme ortak yapılırsa 2+4=6 ya da 4+2=6 şeklinde yapılacaktır. Bu da buradaki derece 4 tümörün vurgulanmasının yetersiz olmasına yol açacaktır. Bu nodüllerin skorlarının ayrı ayrı verilmesi gerekmektedir. Ayrıca farklı skorlama en fazla iki dominant tümör nodülü için yapılacaktır.

FARKLI KORLARDA FARKLI DERECELERE SAHİP İĞNE BİYOPSİLERİ

Farklı kordarda farklı derecelere sahip iğne biyopsilerinin derecelendirmelerinde izlenen iki yol vardır:

1. Patolog tüm kolları ayrı ayrı derecelendirir ve klinisyen en yüksek dereceyi seçer. En yüksek derecenin radikal prostatektomideki dereceyi en iyi yansıttığına dair yazılar vardır.

2. Tüm kollar birbiri ucuna eklenmiş tek bir biyopsi gibi değerlendirilir ve derece verilir.

Kabul edilen görüş klinisyen kolları ayrı ayrı gönderdiği sürece **kollar için ayrı skorun verilmesi**, istenirse altına spesmenin tümünü içeren total skorun yazılmasıdır.

Farklı kolların aynı şişede gönderildiği durumlarda spesmen bütünlüğünden emin olunamayacağı için tüm spesmen için tek bir skor verilmelidir.