

## **Mikroinvazivni ploščatocelični karcinom materničnega vratu: dileme in novosti v histopatološki diagnostiki**

Helena Gutnik, Margareta Strojan Fležar

Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

Rak materničnega vratu (RMV) je maligno obolenje, ki je posledica okužbe z nekaterimi onkogenimi genotipi humanih papilomskih virusov (HPV) in nastane po predhodnem večletnem obdobju predrakavih sprememb v sluznici materničnega vratu, imenovanih cervikalna intraepitelijska neoplazija (CIN). Med histološkimi vrstami RMV prevladuje ploščatocelični karcinom materničnega vratu (PCMV), njegova najzgodnejša oblika je mikroinvazivni ploščatocelični karcinom (MIPC), ki je diagnostično zahtevna histopatološka kategorija. Opisani so številni histopatološki kriteriji za svetlobnomikroskopsko oceno, ki morajo biti za postavitev diagnoze MIPC jasno izraženi. Diagnostično posebno zahtevna je najzgodnejša oblika MIPC, začetna stromalna invazija, ki je pogosto ne moremo zanesljivo ločiti od sprememb pri CIN. Obstajajo pa tudi druge morfološke spremembe, ki lahko posnemajo invazijo in zahtevajo precej izkušenj pri ocenjevanju (mesto predhodne biopsije, vnetne spremembe, termične poškodbe tkiva...).

Perzistentna infekcija z enim od onkogenih HPV je nujen, ne pa tudi edini pogoj za napredovanje CIN v PCMV. Pomembno vlogo najverjetneje igra tudi lokalni imunski odziv na virusno okužbo. Zato intenzivno preizkušajo različne biološke označevalce, ki bi lahko, ob potrjeni okužbi z onkogenim HPV, dovolj zanesljivo napovedali stopnjo tveganja za napredovanje v lezijo višje stopnje. Večina bioloških označevalcev je povezanih z regulacijo celičnega ciklusa (p16, p53, pRb, MCM-2, topoizomeraza II- $\alpha$ ), nekateri s stopnjo proliferacije celic (Ki-67) ali z inhibicijo celične rasti (protein maspin). Določanje večine naštetih bioloških označevalcev ima napovedno vrednost zlasti za verjetnost napredovanja CIN nižje stopnje (CIN1) v CIN višje stopnje (CIN2 in 3). Najbolj obetavna biološka označevalca za napoved verjetnosti prehoda CIN višje stopnje v MIPC pa sta, po ugotovitvah dosedanjih študij, p53 in pRb.

**Ključne besede:** mikroinvazivni ploščatocelični karcinom materničnega vratu, cervikalna intraepitelijska neoplazija, celični ciklus, biološki označevalci

*Viri:*

1. Kurman RJ, TeLinde RW. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. In: Wright TC, Ferenczy A, Kurman RJ. Carcinoma and Other Tumors of the Cervix. 5th ed. New York: Springer Verlag; 2002. p. 326-331.
2. Crum CP, Lee KR. Diagnostic and Obstetric Pathology. In: Crum CP, Rose PG. Cervical squamous neoplasia. 1st ed. Elsevier Inc.; 2006. p.320-334.
3. Tavassoli FA, Devilee P. Tumors of the Breast and Female Genital Organs. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon: IARC Press; 2003.
4. Sedlis A, Sall S, Tsukada Y, et al. Microinvasive carcinoma of the uterine cervix. A clinical pathologic study. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 133:6-74.
5. Ebeling K, Bilek K, Johannsmeyer D, et al. Microinvasive stage IA cancer of the uterine cervix-results of the multicenter based clinic analysis. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1989; 49:776-781.
6. Primic Žakelj M, Pogačnik A, Uršič Vrščaj M. Poročilo o rezultatih državnega programa ZORA v letih 2006 in 2007. *Ljubljana: Onkološki inštitut, 2008.*
7. Primic Žakelj M, Ivanuš U, Pogačnik A, Uršič Vrščaj M. Poročilo o rezultatih državnega programa ZORA v letih 2007 in 2008. *Ljubljana: Onkološki inštitut 2009.*
8. Arbin M, Raifu AO, Autier P, Ferlay J. Burden of cervical cancer in Europe: estimates for 2004. *Annals of Oncology* 2007;18:1718-1715.
9. Duenas Gonzales A, Lizano M, Candelaria M et al. Epigenetics of cervical cancer. An overview and therapeutic perspectives. *Molecular cancer* 2005, 4:38.
10. Baak JPA, Kruse A-J, Robboy SJ et al. Dynamic behavioural interpretation of cervical intraepithelial neoplasia with molecular biomarkers. *J Clin Pathol* 2006;59:1017-1028.
11. Xu C, Quddus MR, Sung CJ et al. Maspin expression in CIN 3, microinvasive squamous cell carcinoma, and invasive squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Modern Pathology* 2005;18:1102-1106.
12. Conesa Zamora P, Domenech Peris A, Orantes Casado FJ et al. Effect of Human Papillomavirus on Cell Cycle- Related Proteins p16, Ki-67, Cyclin D1, p53 and ProExC in Precursor Lesions of Cervical Carcinoma. A Tissue Microarray study. *Am J Clin Pathol* 2009;132:378-390.
13. Conesa Zamora P, Domenech Peris A, Ortiz Reina S et al. Immunohistochemical evaluation of ProExC in human papillomavirus- induced lesions of the cervix. *J Clin Pathol* 2009;62:159-162.



**Zora**  
Dobro jutro, dobro popoldne,  
dobro večerni  
razgovor o zdravju

## Mikroinvazivni ploščatocelični karcinom materničnega vratu dileme in novosti v diagnostiki

Helena Gutnik  
Margareta Strojman Fležar

2. Izobraževalni dan programa ZORA,  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---

---

---

---


---

---

**Zora**  
Dobro jutro, dobro popoldne,  
dobro večerni  
razgovor o zdravju

## Anatomske posebnosti materničnega vratu

- Transformacijska cona- prehod ploščatega epitela v žlezni epitel, preraščanje ploščatocelične metaplazije, zapiranje žleznih odprtin → ovula Nabothi
- Endocervikalne žleze nimajo strukture pravih žlez – invaginacija povrhnjega žleznega epitela v globino → žlezne kripte, v globini močno razvejane
- Vraščanje ploščatega epitela v kripte endocervikalnih žlez (enako lastnost ima CIN!)



2. Izobraževalni dan programa ZORA,  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---

---

---

---

---

---

**Zora**  
Dobro jutro, dobro popoldne,  
dobro večerni  
razgovor o zdravju

## Anatomske posebnosti materničnega vratu - vraščanje CIN v žlezne kripte



2. Izobraževalni dan programa ZORA,  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---

---

---

---

---

---

**Zora**  
Obstojimo zaradi vas! Raziskujemo, učimo se, izboljšujemo se.

## Kriteriji invazije

- 1. Celično dozorevanje, prominentni nukleoli
- 2. Dezmostastični stromalni odgovor
- 3. Zabrisana epitelijsko-stromalna meja, nazobčane – nepravilne konture
- 4. Izguba polarnosti jeder (ni palisadenja- značilnost CIN)
- 5. Gubanje in podvojevanje neoplastičnega epitela
- 6. Psevdo-invazija v žleze
- 7. Retrakcijski artefakti

Crum CP, Lee KR: Diagnostic Gynecologic and Obstetric pathology (2006).  
2. izobraževalni dan programa ZORA,  
Bodo pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---

---

---

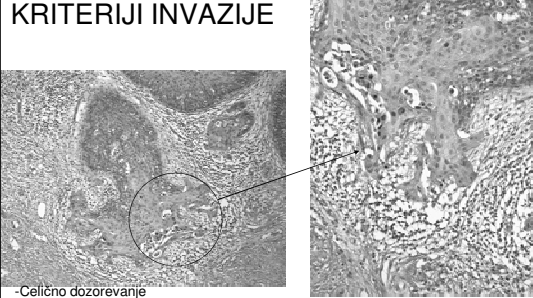
---

---

---

**Zora**  
Obstojimo zaradi vas! Raziskujemo, učimo se, izboljšujemo se.

## KRITERIJI INVAZIJE



- Celično dozorevanje
- Dezmostastični stromalni odgovor
- Zabrisana epitelijsko- stromalna meja, nazobčani robovi
- Izguba jedrne polarnosti- ni palisadenja jeder

---

---

---

---

---

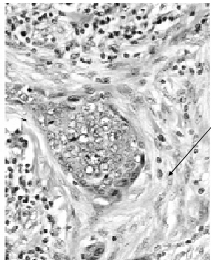
---

---

---

**Zora**  
Obstojimo zaradi vas! Raziskujemo, učimo se, izboljšujemo se.

## KRITERIJI INVAZIJE



desmoplastični stromalni odgovor

2. izobraževalni dan programa ZORA,  
Bodo pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---

---

---

---

---

---

Mikroinvazivni ploščatocelični karcinom - stadiji			
globina invazije	WHO	FIGO	TNM
1 mm in manj	zgodnja stromalna invazija	?	?
do 3 mm (širina TU do 7 mm)	zgodnji invazivni (mikroinvazivni) ploščatocelični karcinom	IA1	T1a1
nad 3 do 5 mm (širina TU do 7 mm)	zgodnji invazivni (mikroinvazivni) ploščatocelični karcinom	IA2	T1a2

IA1- verjetnost metastaz v bezgavke pod 1%, verjetnost recidiva 0,9%

IA2- verjetnost metastaz v bezgavke 2%, verjetnost recidiva 4%

2. izobraževalni dan programa ZORA, Bodo pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Mikroinvazivni ploščatocelični karcinom – stadiji (FIGO)			
stadij		velikost	terapija
I A	IA1	do 3 mm globine, do 7mm širine	konizacija (starejše pacientke-histerektomija)
	IA2	do 5 mm globine, do 7 mm širine	vaginalna trahelektomija, laparoskop, limfadenektom., RT
I B	IB1	nad 5x7 mm do 4 cm- tu omejen n cervix	1. histerektomija – Wertheim 2. vag. histerekt., laparoskop, limfadenektomija 3. histerektomija, radioterapija 4. radioterapija
	IB2	nad 4 cm, tu omejen na cervix	
II A		zgor. 2/3 vagine, brez parametrijev	kemoterapija
II B		zgor. 2/3 vagine, s parametriji	
III A		spod. 1/3 vagine	
III B		pelvična stena in/ali hidronefroza	
IV A		sluznica mehurja ali rektuma in/ali izven medenice	
IV B		oddaljene metastaze	

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Spremembe, ki posnemajo invazijo	
A.	Nanos epitela v tkivo (norm. epitel ali CIN)
B.	Tangencialno rezan epitel, poganjki epitela pod bazalno membrano (norm. epitel ali CIN)
C.	Spremembe na mestu predhodne biopsije
D.	Psevdoepiteliomatozna hiperplazija ploščatega epitela
E.	Vnetje, zabrisana epiteljsko- stromalna meja
F.	Obsežno vraščanje CIN v žlezne kripte
G.	Termični (kavterski) artefakti- LLETZ

2. izobraževalni dan programa ZORA, Bodo pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Zora**  
Obstetrično ginekološki inženirski strokovni center  
 za ginekologijo

## Spremembe, ki posnemajo invazijo

<p>A. Nanos epitela v tkivo (norm. epitel ali CIN)</p> <p>B. Tangencialno rezan epitel, poganjki epitela pod bazalno membrano (norm. epitel ali CIN)</p> <p>C. Spremembe na mestu predhodne biopsije</p> <p>D. Psevdoepiteliomatозна hiperplazija ploščatega epitela</p> <p>E. Vnetje, zabrisana epitelijsko-stromalna meja</p> <p>F. Obsežno vraščanje CIN v žlezne kripte</p> <p>G. Termični (kavterski) artefakti- LLETZ</p>	<p>A. Nanos epitela v tkivo, implantacijske spremembe (ektopična nosečnost)</p> <p>B. Tangencialno rezan epitel, benigni ali displastični</p> <p>C. Spremembe na mestu predhodne biopsije</p> <p>D. Vnetne in reparativne spremembe v CIN, tudi psevdoepiteliomatозна spremembe</p> <p>E. Zabrisana epitelijsko-stromalna meja zaradi vnetja idr. artefaktov</p> <p>F. Vraščanje CIN v žlezne kripte</p> <p>G. Termične in mehanske poškodbe</p>
---	--

Crum CP, Lee KR. Diagnostic and Obstetric Pathology  
 Sedlis A. et al. Microinvasive carcinoma of the uterine cervix: A clinical-pathologic study. Am J Obstet Gynecol 1979; 133(1):64-74.

---

---

---

---

---

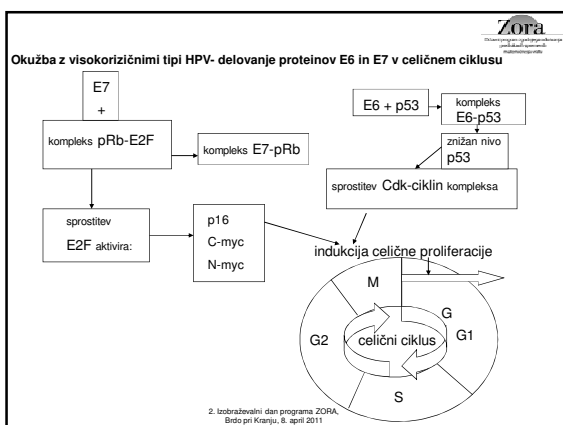
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Zora**  
Obstetrično ginekološki inženirski strokovni center  
 za ginekologijo

## Imunohistokemija v diagnostiki CIN ter mikroinvazivnega ploščatoceličnega karcinoma

- CIN 1 → verjetnost prehoda v CIN 2/3
- CIN 3 → verjetnost napredovanja v mikroinvazivni karcinom?
- Diagnostično zahtevni primeri zgodnje stromalne invazije → ločevanje med CIN/ ostalimi spremembami, ki posnemajo začetno invazijo

2. izobraževalni dan programa ZORA, Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---

---

---


---

---

---

---

---

  
ZORA  
Zdravstveni ožjevalni  
programi za  
materničnega vratu

Imunohistokemija- najpogosteje testirani in uporabljeni biološki označevalci v diagnostiki sprememb ploščatega epitela materničnega vratu

- p16, Ki-67- zvišana ekspresija v CIN višje stopnje
- pRb, p53 – znižana ekspresija v CIN višje stopnje (napovedna vrednost- kateri CIN bo napredoval v invazivni karcinom?)

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bodo pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---

---

---

---

---

---