

Histološka klasifikacija tumorjev materničnega telesa

Barbara Gazić

Uvod

Klasifikacija svetovne zdravstvene organizacije (WHO 2014) deli tumorje materničnega telesa v šest skupin: epitelijske tumorje in njihove predstopnje, mezenhimske tumorje, mešane epitelijske in mezenhimske tumorje, limfoidne in mieloidne tumorje, preostale redkejšje tumorje in sekundarne tumorje.

Večino malignih tumorjev, ki vzniknejo v maternici, tvorijo raki (epitelijski maligni tumorji), nastali v endometriju (tkivo, ki obdaja notranjost maternice).

Rak endometrija

Rak endometrija/endometrijski rak je najpogostejši ginekološki rak v razvitem svetu in drugi najpogostejši med ginekološkimi raki v manj razvitih državah, kjer na prvem mestu še vedno ostaja rak materničnega vratu. Ločimo več histoloških tipov endometrijskega karcinoma (EC), ki pa jih glede na klinično-patološke lastnosti lahko razdelimo v dve skupini:

Endometrijski raki tipa I so raki, ki imajo praviloma ugoden potek. Večino tumorjev te skupine tvori **endometriodini** rak, endometrijski rak tipa 1 pa je tudi **mucinozni rak**. Rak tipa 1 je posledica dolgotrajne estrogenske stimulacije brez progesteronske oz. progestacijske zavore, nastane iz hiperplazije endometrija oz. endometrijske intraepitelijske neoplazije (EIN), v večini primerov je dobro diferenciran in običajno ga diagnosticiramo v nizkem stadiju bolezni.

Endometrijski raki tipa II so agresivni tumorji, ki imajo slabo prognozo. V to skupino spadajo serozni, **svetlocelični**, **nevroendokrini**, **mešano-celični** ter **nediferencirani** in **dediferencirani** endometrijski raki, mednje pa prištevamo tudi **karcinosarkome**. Raki tipa 2 niso povezani z delovanjem estrogena, vzniknejo v atrofičnem endometriju in so po definiciji visoke stopnje malignosti oz. visokega gradusa.

Histološki tipi

Endometrioidni rak

Endometrioidni rak je najpogostejši endometrijski rak, njegov delež med endometrijskimi raki znaša od 75 % do 80 %. Zaradi pogostosti ga številni imenujejo tudi tipični ali klasični endometrijski rak. Je endometrijski rak tipa I.

Endometrioidni rak lahko tvori žleze, papilarne strukture z žlezami, lahko pa raste tudi solidno. Tumorske celice so običajno kolumnarne in imajo apikalno skupen pas citoplazme, zato imajo notranje površine žlez praviloma gladko konturo. Jedrna atipija je blaga ali zmerna, jedrne značilnosti tumorskih celic pa praviloma ne dosegajo stopnje atipije, ki je značilna za slabo diferencirane rake tipa 2. Razlikovanje med dobro diferenciranim endometrioidnim rakom in atipično hiperplazijo endometrija/EIN je lahko zahtevno, kriteriji, ki govorijo v prid raku, pa so stromalna invazija (področja tesno prilegajočih se žlez, brez vmesne strome), dezmodoplastična stromalna reakcija ali papilarna arhitektura.

Endometrioidni karcinom ima tri histološke različice, *viloglandularni* (papilarni) tip, *sekretorni* tip (do 2 %) in *endometrioidni karcinom s ploščatocelično diferenciacijo* (10–25 %). Za viloglandularni tip so značilne ozke, dolge papile, obdane s kolumnarnim epitelijem, ki je minimalno stratificiran, jedrni pleomorfizem je blag. Pomembno je, da viloglandularni tip endometrioidnega karcinoma razlikujemo od seroznega karcinoma endometrija, ki pogosto raste papilarno, zanj pa je značilen izrazit jedrni pleomorfizem. Viloglandularni tip se le minimalno vrašča v miometrij, zato ga diagnosticiramo v zgodnjem stadiju bolezni in ima načeloma boljšo prognozo kot običajni endometrioidni karcinom. Sekretorni tip endometrioidnega karcinoma je zelo redek (do 2 %). Dobro diferencirane žleze tumorja so morfološko podobne sekretorni fazi endometrija, z izrazito vakuolizirano citoplazmo. Jedrna atipija je minimalna. Pogosti sta ploščatocelična in tubarna metaplazija. Tudi bolnice s sekretornim tipom endometrioidnega raka imajo zelo dobro prognozo. Sekretorni tip moramo razlikovati od svetloceličnega raka endometrija, ki ima izrazit jedrni pleomorfizem in poteka agresivno. Endometrioidni rak s ploščatocelično diferenciacijo prepoznamo po keratinskih biserih, medceličnih mostičkih ali morulah, ki jih tvorijo podolgovate tumorske celice z izrazito eozinofilno citoplazmo.

Bolnice z endometrioidnim rakom imajo praviloma ugodno prognozo, 5-letno preživetje bolnic z dobro diferenciranim karcinomom je 89 % (gradus 1), 5-letno preživetje bolnic s slabše diferenciranimi tumorji pa 73 % (gradus 2) oz. 61 % (gradus 3).

Najpogostejše somatske mutacije ali inaktivacije vključujejo gene PTEN (več kot 50 %), PIK3CA (30 %), PIK3R1 (20–43 %), ARID1A (40 %), KRAS (20–26 %), po podatkih iz literature pa tudi TP53 (30 % gradus 3 endometrioidnih rakov). Približno 35 % endometrioidnih rakov je povezanih z mikrosatelitno nestabilnostjo. V primeru sporadičnih tumorjev je mikrosatelitna nestabilnost največkrat posledica inaktivacije popravljalnega poroteina MLH1 zaradi hipermetilacije, medtem ko je vzrok v primeru hereditarnega sindroma nepolipoznega kolorektalnega raka (HNPCC) oz. sindroma Lynch zarodna mutacija gena in posledična okvara enega od proteinov, ki sodelujejo pri popravljanju DNK (MMRP).

Mucinozni rak

Je endometrioidni rak z več kot 50 % mucinozne komponente. Mucinozni rak je dokaj redek (1–9 %) in ima, glede na sicer malo številne podatke iz literature, podobno prognozo kot običajni endometrioidni karcinom. Tudi endometrioidni rak pogosto vsebuje manjša mucinozna področja in z mucinoznim rakom tvorita del celotnega spektra iste entitete. Neoplastične žleze, ki pogosto tvorijo papilarne strukture, so obdane s kolumnarnimi celicami, ki ustvarjajo sluz in lahko spominjajo na endocervikalni ali gastrointestinalni epitelij. Večkrat so žleze cistično dilatirane, z obilico sluzi intraluminalno. Jedrna atipija je blaga, mitoze pa maloštevilne.

Včasih je razlikovanje med endocervikalnim in dobro diferenciranim rakom endometrija lahko težavno. Ekspresija estrogenskih receptorjev (ER) in progesteronskih receptorjev (PR) govorita v prid endometrijskemu, negativni ER in PR ter difuzno pozitivna reakcija na p16 pa v prid endocervikalnemu izvoru tumorja.

Najpogostejše mutacije v mucinoznem raku so mutacije v genu KRAS.

Serozni rak

WHO klasifikacija (2014) poleg seroznega raka vključuje tudi **serozni intraepitelijski rak** (SEIC), ki je neposredni prekurzor endometrijskega seroznega raka, vendar pa se tudi v primerih brez jasne invazije v stromo skupki tumor-

skih celic lahko odluščijo s površine in zasevajo izven maternice. SEIC največkrat vznikne na površini polipa ali v atrofičnem endometriju.

Serozni rak običajno tvori kompleksne papile, lahko raste povsem solidno ali pa tvori žleze oz. žlezam podobne strukture. Jedra tumorskih celic so velika, nepravilno oblikovana, hiperkromna, s prominentnimi nukleoli in pičlo citoplazmo. Luminalna površina žlez je nazobčana, zvijugana. Prisotne so številne mitoze. Za serozni rak sta značilni aberantna ekspresija p53 in visoka proliferacijska aktivnost, ki jo imunohistokemično prikažemo z MIB-1.

V posameznih primerih težko razlikujemo med SEIC in minimalno invazivnim seroznim rakom. V takšnih primerih tumor opredelimo kot »minimalni serozni rak materničnega telesa«.

Serozni rak endometrija je relativno redek, tvori 5–10 % vseh endometrijskih rakov. Je zelo agresiven tumor, običajno pa ga diagnosticiramo v stadiju II ali III, ko tumor prerašča že več kot polovico debeline miometrija, prisotna pa je tudi invazija krvnih žil. Serozni rak endometrija se pogosto širi po peritoneju, podobno kot serozni rak jajčnika. Serozni rak je prototip endometrijskih rakov tipa II. Prognoza bolnic s seroznim rakom endometrija je slaba, 5-letno preživetje je 25–35 %, 10-letno pa 14 %.

Najpogostejše somatske mutacije so prisotne v genih TP53 (80–90 %), PIK3CA (24–40 %), FBXW7 (20–30 %) in PPP2R1A (18–28 %). Najnovejše raziskave pa so pokazale, da so zarodne mutacije BRCA1/2 lahko povezane tudi z razvojem seroznega raka endometrija.

Svetlocelični rak

Svetlocelični rak endometrija tvori 1–2 % endometrijskih rakov in ima podobno slabo prognozo kot serozni rak, 5-letno preživetje je 35 %, in sicer ne glede na stadij bolezni. Tumor se značilno pojavlja skoraj izključno v postmenopavzalnem obdobju in vznikne v atrofičnem endometriju ali polipu. Lahko tvori papile, žleze, tubulocistične strukture ali pa raste solidno. Celice so svetle, kubične ali v obliki zakovice (*angl. hobnail*). Zaradi obilice glikogena v citoplazmi, je ta največkrat svetla, lahko pa je tudi eozinofilna. Jedra so velika, pleomorfna, prisotne so tudi večjdrne celice. Mitoze so pogosto, vendar ne vedno, številne. V kar dveh tretjinah tumorjev so prisotne izrazito eozinofilne, ekstracelularne globule. Svetlocelični raki so običajno ER in PR negativni, p53 ni mutiran, MIB-1 pa je vsaj 25–30 %.

Somatske mutacije so prisotne v genih PTEN in TP53 (30–40 %), PIK3CA (20 %) ter KRAS (10–15 %). Približno 25 % svetloceličnih karcinomov ima izgubo ekspresije proteina ARID1A, vendar brez mutacij v genu ARID1A.

Nevroendokrini rak

Nevroendokrine neoplazme endometrija delimo na nizkomaligne nevroendokrine tumorje (karcinoid), ki so izjemno redki, in visokomaligne nevroendokrine rake, ki so lahko drobnocelični (SCNEC) ali velikocelični (LCNEC). Diagnozo moramo potrditi s pomočjo imunohistokemičnih preiskav na nevroendokrine označevalce (Kromogranin, Sinaptofizin, CD56 in PGP9.5). Za potrditev diagnoze mora biti pozitiven vsaj eden od naštetih markerjev, v več kot 10 % tumorskih celic. SCNEC je morfološko podoben drobnoceličnemu raku pljuč in tvorijo g slabše kohezivne ovalne celice z močno kondenziranim kromatinom in povsem pičlo citoplazmo. Številne so mitoze in apoptoze, prisotna je nekroza. LCNEC prepoznamo po urejanju tumorskih celic v dobro omejena gnezda, trabekule ali tračke s palisadenjem na periferiji. Tumorske celice so velike, poligonalne, imajo vezikularna ali hiperkromna jedra in prominentne nukleole. Prisotne so številne mitoze in geografske nekroze. Tudi nevroendokrini raki endometrija so agresivni tumorji in imajo praviloma slabo prognozo.

Mešani rak

Mešani raki vsebujejo dva ali več različnih histoloških tipov endometrijskega raka, ki jih identificiramo že na podlagi hematoksilin-eozinskega (HE) preparata. Vsaj eden od podtipov mora biti tumor tipa II, druga komponenta pa mora tvoriti vsaj 5 % tumorja. Najpogostejša je kombinacija endometrioidnega in seroznega raka. Vse podtipe moramo navesti tudi v histološkem izvidu, četudi je njihov delež nižji od 5 %. Če je agresivna varianta raka prisotna le v biopsijskem vzorcu, ne pa v vzorcih po histrektomiji, opredelimo agresivnost tumorja glede na slabšo/bolj agresivno komponento.

Imunohistokemične preiskave na PTEN, p53 in p16 nam lahko pomagajo pri razlikovanju med endometrioidnim in seroznim rakom. Serozni rak ima aberantno ekspresijo p53, je difuzno močno pozitiven na p16, večinoma tudi na PTEN. Endometrioidni rak pa ima ravno nasprotno ohranjeno normalno ekspresijo p53, je le fokalno pozitiven na p16 in v večini primerov PTEN negativen.

Nediferenciran in dediferenciran rak

Nediferenciran rak je malignen epiteljski tumor brez jasne diferenciacije tumorskih celic in je lahko imunohistokemično pozitiven na epiteljske označevalce le fokalno. Dediferenciran rak je rak, ki ga tvorita nediferencirana komponenta in endometrioidni rak gradus 1 ali gradus 2. Nediferencirani raki endometrija so redki tumorji in so lahko povezani z Lynchevim sindromom. Nediferenciran rak tvorijo drobne do srednje velike, dokaj unimorfne celice, ki so slabo kohezivne in morfološko spominjajo na limfom, SCNEC ali endometrijski stromalni sarkom visokega gradusa. Celice ne tvorijo žlez, kromatin je močno kondenziran, prisotne so številne mitoze. Stroma je v večini primerov pičla, redko pa je prisoten miksoidni matriks.

Nediferenciran rak je zelo agresiven, večina bolnic bolezní podleže.

Le posamezne celice so pozitivne na epiteljske označevalce, predvsem CK18 in EMA, reakcije na širokospektralne keratine, ER, PR in neuroendokrine označevalce pa so praviloma negativne.

Približno polovica nediferenciranih karcinomov je povezanih z mikrosatelitno nestabilnostjo, predvsem metilacijo promotorka MLH1 in izgubo ekspresije MLH1 in PMS2.

Karcinosarkom

Čprav je karcinosarkom (maligni mešani Müllerjev tumor – MMT) v zadnji WHO klasifikaciji (2014) še vedno klasificiran kot mešani epiteljski in mezenhimski tumor, je v osnovi epiteljski tumor, v katerem je prišlo do sarkomske metaplastije. Je pravzaprav metaplastični rak, v katerem se prepletata visoko maligna karcinomska in sarkomska komponenta, obe pa izvirata iz iste prvotne epiteljske tumorske celice. Karcinomska komponento najpogosteje tvorita endometrioidni ali serozni rak. Sarkomska komponenta je največkrat visoko maligni sarkom nespecifičnega tipa, lahko pa vsebuje homologne elemente (leiomiosarkom, stromalni sarkom) ali heterologne elemente (rabdiosarkom, hondrosarkom, osteosarkom). Tudi karcinosarkomi so raki tipa 2, ki potekajo agresivno in imajo slabo prognozo. Prisotnost heterolognih elementov je statistično značilno negativen prognostični dejavnik pri bolnicah v bolezenskem stadiju I, pri čemer imajo najslabšo prognozo bolnice z rabdiosarkomsko heterologno komponento.

Najpogostejše so mutacije TP53, 50 % tumorjev pa ima tudi mutacije signalnih poti PI3K/AKT in/ali RAS/RAF.

Histološki gradus

Endometrioidne in mucinozne rake gradiramo po sistemu FIGO, ki upošteva arhitekturne lastnosti tumorja:

- Gradus 1: 5 % ali manj solidnih področij
- Gradus 2: 6 % do 50 % solidnih področij
- Gradus 3: več kot 50 % solidnih področij

Pri gradiranju ne upoštevamo ploščatocelične komponente, zgolj žlezno. Če je jedrna atipija izrazitejša od pričakovane glede na arhitekturni gradus, zvišamo gradus tumorja za 1. Če se gradus tumorja, ki je bil določen na podlagi predoperativne biopsije razlikuje od gradusa, ki je bil določen na podlagi pregleda vzorcev po histerektomiji, upoštevamo slednjega kot dokončni gradus tumorja.

Rakov tipa II oz. seroznega, svetloceličnega, nevroendokrinega, nediferenciranega raka in karcinosarkoma ne gradiramo, ker so po definiciji tumorji visokega gradusa.

V primeru karcinosarkoma mora patolog v izvidu navesti delež karcinomske in delež sarkomske komponente ter označiti ali so prisotni homologni in/ali heterologni elementi v sarkomski komponenti.

Invazija v miometrij

Globino invazije merimo od endometrijske meje navzdol, do mesta najglobljega vraščanja v miometrij. Včasih je merjenje globine invazije v miometrij lahko precej težavno zaradi neravne endometrijske meje, polipoidne tumorske rasti, intramuralnih leiomiomov ali adenomioze. Globoka invazija v miometrij je negativni napovedni dejavnik preživetja bolnic z endometrijskim rakom in neodvisni napovedni dejavnik hematogenega razvoja, zato pomembno vpliva na izbiro dopolnilnega zdravljenja.

Oddaljenost tumorja od serozne površine maternice in delež debeline miometrija, ki je infiltriran s tumorjem, pa sta neodvisna napovedna dejavnika prisotnosti zasevkov v regionalnih bezgavkah.

Limfovaskularna invazija

Limfovaskularna invazija je napovedni dejavnik poteka bolezni in prisotnosti zasevkov v regionalnih bezgavkah, ne vpliva pa na stadij bolezni. Limfovaskularna

kularno invazijo moramo razlikovati od psevdoinvazije, ki je pogosta zlasti v vzorcih laparoskopske histerektomije zaradi tehnike operativnega posega.

Sinhroni endometrijski in ovarijski rak

Neredko najdemo endometrijski rak, navadno endometrioidni, sočasno v maternici in jajčniku. Čeprav na podlagi histološke slike največkrat ni možno ugotoviti, ali gre za zasevek raka maternice v jajčnik, zasevek raka jajčnika v maternico ali za sinhroni rak jajčnika in maternice, pa je podatek pomemben, saj vpliva tako na izbiro dodatnega zdravljenja kot na prognozo bolnice. V prid sinhronemu raku govori majhen endometrijski rak, ki je minimalno invaziven, ob njem pa je obsežen rak jajčnika. Primarni endometrijski rak, ki je zaseval v jajčnik, je verjetnejši, kadar sta prisotni obsežna invazija miometrija in limfovaskularna invazija, v jajčniku pa multipli tumorji, manjši od 5 cm. Medtem ko endometrijski raki neredko zasevajo v jajčnik, pa rak jajčnika le izjemoma zaseva v endometrij oz. maternico.

Literatura:

1. Zaino R, Carinelli SG, Ellenson LH et al. Tumors of the uterine corpus. In WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4th edition, 2014, Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH eds.
2. Mc Cluggage WG, Colgan T, Duggan M, Hacker NF et al. Data Set for reporting of endometrial carcinomas: Recommendations from the international collaboration on cancer reporting (ICCR) between United Kingdom, United States, Canada, and Australasia. International Journal of Gynecological Pathology 2013; 32:45-65.
3. Malpica A. How to approach the many faces of endometrioid carcinoma. Modern Pathology 2016; 29:S29-44.
4. Mc Cluggage WG. A practical approach to the diagnosis of mixed epithelial and mesenchymal tumours of the uterus. Modern Pathology 2016; 29:S78-91.