

Osnove histopatološke preiskave in določanje stadija pri raku materničnega vratu

Barbara Gazić

Rak materničnega vratu je četrti najpogostejši rak žensk in v svetovnem merilu za njim vsako leto zboli pol milijona žensk. Daleč najpogostejši histološki tip raka materničnega vratu je ploščatocelični karcinom (80 do 90 odstotkov), sledita mu adenokarcinom (10 do 15 odstotkov) in adenoskvamozni karcinom. Incidenca ploščatoceličnega karcinoma je v preteklih nekaj desetletjih upadla zlasti zaradi učinkovitih citoloških presejalnih programov in eradikacije predrakavih sprememb. Prav nasprotno pa se je pomembno povečala incidenca adenokarcinoma. Poleg ploščatoceličnega, adenokarcinoma in adenoskvamoznega karcinoma lahko na vratu maternice vzniknejo tudi drugi maligni tumorji: nevroendokrini, mezenhimski, melanocitni, germinalni in limfoidni, ki so veliko redkejši, zajamejo pa ga lahko tudi različni sekundarni tumorji. Pričujoče smernice so namenjene obravnavi bolnic z najpogostejšimi vrstami raka materničnega vratu.

Najzgodnejše oblike raka materničnega vratu lahko potekajo asimptomatsko in jih odkrijemo zaradi patološkega citološkega izvida brisa materničnega vratu. Maternični vrat je v času začetne bolezni običajno drobno noduliran ali erodiran in ob dotiku zlahka zakrvari, ob nadaljnjem razvoju pa tumor lahko raste eksofitično ali kot eksulceriran tumor, redkeje pa kot difuzen infiltrat. Med zgodnejšimi kliničnimi znaki

je najpogostejša krvavitev iz nožnice, pozni znaki in simptomi pa so odvisni predvsem od načina širjenja bolezni.

Pred začetkom zdravljenja mora patolog s histopatološko preiskavo potrditi diagnozo raka materničnega vratu, opredeliti histološki tip tumorja in stopnjo diferenciacije (gradus) ter določiti stadij bolezni (pTNM). Če lezija ni vidna, mora biopsijo opraviti izkušen kolposkopist, bodisi z bipsijskimi kleščicami, z električno zanko (large loop excision of the transformation zone – LLETZ) bodisi z laserjem. Pri vidni leziji je treba biopsijo vedno odvzeti z roba tumorja, da ne bi zajeli nekrotičnega tkiva.

Za načrtovanje zdravljenja so poleg ginekološkega pregleda in histopatološke preiskave vzorca tumorja potrebni tudi anamneza, ocena stanja zmogljivosti bolnice in preiskave za zamejitev bolezni. Razširjenost oziroma stadij bolezni v skladu s priporočili Evropskega združenja za ginekološko onkologijo, Evropskega združenja za radioterapijo in Evropskega združenja za patologijo (ESGO-ESTRO-ESP) opredelimo po klasifikaciji TNM, poročamo pa tudi stadij po klasifikaciji FIGO (Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique), ki so jo avtorji v zadnji izdaji uskladili s klasifikacijo TNM. Ocena stadija FIGO je klinična, določimo ga glede na oceno velikosti vidne lezije in s palpatorno oceno male medenice pri ginekološkem pregledu. Od drugih preiskav klasifikacija FIGO upošteva tudi rentgenogram pljuč, i. v. urografijo, kontrastno slikanje črevesa ter rekto- in cistoskopijo. Klinična ocena razširjenosti raka materničnega vratu lahko dejanski obseg bolezni podceni ali preceni (priloga 1).

Določitev stadija s sodobnimi slikovnimi preiskavami (UZ, CT, MR, PET-CT) ali kirurško (laparoskopska limfadenektomija) je bolj zanesljiva. MR omogoča natančnejšo opredelitev lokalne razširjenosti tumorja kot CT in natančnejšo oceno morebitne prizadetosti parametrijev, maternice, nožnice, sečnega mehurja in danke.

Omenjene preiskave so tudi podlaga za določitev stadija TNM in načrtovanje natančnega individualiziranega zdravljenja. Ker omenjeni diagnostični postopki v večini nerazvitih držav niso dostopni, rezultati teh preiskav ne smejo vplivati na določitev stadija po klasifikaciji FIGO. Glavni namen omenjenega sistema je omogočiti primerljivost kliničnih rezultatov, in ne vplivanje na način zdravljenja. V nasprotju s sistemom FIGO, pri katerem prizadetost bezgavk ne vpliva na stadij bolezni, klasifikacija TNM to upošteva: primere, ki bi jih po sistemu FIGO uvrstili v stadije od IA do IIIA, bi ob prizadetih bezgavkah po sistemu TNM uvrstili v stadij IIIB. V vseh drugih primerih pa je določitev stadija po obeh sistemih enaka (prilogi 1 in 2).

Histološka klasifikacija

Klasifikacija Svetovne zdravstvene organizacije (WHO) deli invazivne epiteljske tumorje (karcinome) na naslednje tipe in podtipe:

Ploščatocelični (skvamozni) maligni tumorji

Ploščatocelični karcinom brez drugih oznak (BDO) in specifični podtipi:

- poroženevajoči

- neporoženevajoči
- papilarni
- bazaloidni
- kondilomatozni
- verukozni
- skvamotranzijski
- limfoepiteliomu podobni

Žlezni maligni tumorji

Adenokarcinom brez drugih oznak (BDO) in specifični podtipi:

- endocervikalni adenokarcinom, običajni tip
- mucinozni karcinom brez drugih oznak (BDO) in specifični podtipi
 - gastrični podtip
 - intestinalni podtip
 - pečatnocelični podtip
- viloglandularni karcinom
- endometrioidni karcinom
- svetlocelični karcinom
- serozni karcinom
- mezonefrični karcinom
- adenokarcinom z nevroendokrinim karcinomom

Drugi maligni epitelijski tumorji

Adenoskvamozni karcinom

Adenoidno bazalni karcinom

Adenoidnocistični karcinom

Nediferencirani karcinom

Nevroendokrini tumorji, ki so lahko:

- nevroendokrini tumorji nizkega gradusa
 - karcinoid
 - atipični karcinoid
- nevroendokrine tumorje visokega gradusa,
 - drobnocelični nevroendokrini karcinom ali
 - velikocelični nevroendokrini karcinom

Daleč najpogostejši tip raka materničnega vratu (RMV) je ploščatocelični karcinom (70 do 80 odstotkov), sledita mu adenokarcinom (10 do 25 odstotkov) in adenoskvamozni karcinom. Skoraj vsi cervikalni karcinomi so posledica perzistentne okužbe z enim ali več tipi kancerogenih humanih papiloma virusov (HPV), med katerimi imata HPV-16 in HPV-18 najmočnejši kancerogeni učinek. Skoraj vsi ploščatocelični karcinomi in velika večina adenokarcinomov materničnega vratu nastanejo iz prekancerozne intraepitelijske lezije visoke stopnje (HSIL oziroma AIS/HCIGN). Perzistentna okužba s kancerogenim tipom HPV je nujna za kancerogenezo, ni pa zadostna za

razvoj raka. Najpogosteje je za razvoj karcinoma od perzistentne okužbe, prekancorozne lezije visokega gradusa do invazivnega karcinoma potrebno desetletje ali dve.

Napovedni dejavniki

Za prognozo in izbiro najprimernejšega načina zdravljenja raka materničnega vratu je daleč najpomembnejša razširjenost bolezni oziroma stadij, ki ga določimo na osnovi klasifikacij FIGO in TNM. Na to vplivajo tudi starost bolnice in znotraj stadijev FIGO IB in IIA tudi globina invazije, velikost tumorja ter prisotnost limfovaskularne invazije, ki korelirajo s tveganjem za zasevke v področnih bezgavkah ali oddaljene zasevke. Mnenja o napovednem pomenu histološkega podtipa ploščatoceličnega karcinoma in stopnje diferenciacije (gradusa) niso enotna in za zdaj velja, da nobeden od njiju ni pomemben samostojni napovedni dejavnik. Številne raziskave so skušale ugotoviti napovedni pomen številnih bioloških označevalcev, kot so p53, c-myc, HER-2, EGFR, VEGF, vendar se nobeden ni izkazal kot samostojni napovedni dejavnik pri bolnicah z rakom materničnega vratu.

Histološki pregled

Diagnozo raka materničnega vratu lahko postavimo le na podlagi histološke preiskave. Histopatološki pregled tkiva je tudi edino merilo za določitev nekaterih podkategorij stadija I. Histopatološki izvid kirurških vzorcev (denimo po konizaciji ali po LLETZ) mora vsebovati naslednje podatke:

- Opis vrste vzorca, ki smo ga sprejeli v histološko preiskavo (biopsija, konus/zanka, trahelektomija, histerektomija).
- Makroskopski opis vzorca, ki vključuje velikost vzorcev v treh dimenzijah, število tkivnih fragmentov, če je vzorec fragmentiran, najkrajšo in najdaljšo dolžino vaginalnega obroča in dolžino parametrijev v dveh dimenzijah.
- Makroskopsko mesto tumorja, če je tumor viden s prostim očesom.
- Velikost tumorja, ki vključuje horizontalno velikost v dveh dimenzijah in globino invazije ali debelino tumorja. Če gre za multifokalni tumor, poročamo število in velikost vsakega tumorja posebej, največji premer največjega tumorja pa upoštevamo pri določitvi stadija. Pri določanju velikosti tumorja moramo upoštevati tudi morebitne predhodne konizacije, ki so jim sledile dodatne zaporedne konizacije, trahelektomija ali histerektomija. Enostavno seštevanje velikosti tumorja v posameznih vzorcih lahko privede do precej večjega skupnega premera tumorja, kot je dejanski, zato je za pravilno oceno iz več zaporednih vzorcev treba revidirati in pregledati vse vzorce, potrebna pa je tudi korelacija makroskopske in mikroskopske ocene velikosti.
- Histološki tip tumorja.
- Stopnjo diferenciacije tumorja/gradus.
- Prisotnost limfovaskularne invazije.

- Spremljajoče patološke spremembe: ploščatocelična/skvamozna intraepitelijska neoplazija nizke ali visoke stopnje (PIL NS ali VS/SIL LG ali HG), cervikalna glandularna intraepitelijska neoplazija nizke stopnje (LG-CGIN), cervikalna glandularna intraepitelijska neoplazija visoke stopnje/adenokarcinom in situ (HG-CGIN/AIS) oziroma stratificirana mucin-producirajoča intraepitelijska lezija (SMILE).
- Najmanjšo debelino cervikalne strome, ki ni zajeta s tumorjem.
- Oddaljenost tumorja in preinvazivnih lezij od kirurških robov.
- Status bezgavk, ki vključuje tudi varovalne bezgavke, izražen kot razmerje med številom metastatskih bezgavk in vseh pregledanih bezgavk, ter prisotnost ekстранodalne ekstenzije tumorja prek kapsule bezgavke v perinodalno maščevje. Za definicijo izoliranih tumorskih celic, mikrozasevkov in zasevkov uporabljamo enake kategorije kot pri zasevkih karcinoma dojke (izolirane tumorske celice (ITC) < 0,2 mm, mikrozasevek > 0,2 mm in < 2 mm, zasevek > 2 mm). ITC poročamo v stadiju kot pN0(i+), mikrometastaze pa kot pN1(mi).
- Podatek o vraščanju v druge organe ali tkiva.
- Podatek o histološko potrjenih oddaljenih zasevkih.
- Patološki stadij (v skladu s klasifikacijo TNM, prilogi 1 in 2).

Določitev horizontalne razširjenosti tumorja in globine invazije je za patologa pogosto problematična. Obsežna ploščatocelična intraepitelijska neoplazija visoke stopnje v cervikalnih kriptah lahko zelo

posnema invazivni ploščatocelični karcinom, prav tako je včasih težko razlikovati med adenokarcinomom in situ ter začetnim invazivnim karcinomom. Razširjenost tumorja lahko podcenimo zaradi nezadostnega vzorčenja ali neupoštevanja prisotnosti karcinoma v več zaporednih tkivnih blokkih. Poseben problem pri oceni velikosti so že omenjena multifokalna tumorska žarišča in konizacija, opravljena v dveh ali več delih, nemalokrat tudi v različnih ustanovah.

Ker je pri najzgodnejši obliki ploščatoceličnega karcinoma materničnega vratu mogoče konservativno zdravljenje, lahko podatek o »povrhnje invazivnem ploščatoceličnem karcinomu« dodamo v histopatološki izvid. V zadnji klasifikaciji WHO (1) najzgodnejša oblika ploščatoceličnega karcinoma ni več navedena kot ločena kategorija. Nasprotno pa projekt LAST (The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions) za najzgodnejšo obliko ploščatoceličnega karcinoma materničnega vratu predlaga termin povrhnje invazivni ploščatocelični karcinom (*angl.* superficially invasive squamous cell carcinoma). Ta je opredeljen kot invazivni karcinom, ki ni makroskopsko viden, z globino invazije do 3 mm in širino horizontalne rasti do 7 mm (kar ustreza stadiju pT1a1 oziroma FIGO IA1).

Če s histopatološko preiskavo ne najdemo pričakovanih sprememb, mora biti to jasno navedeno v histopatološkem izvidu. V teh primerih patolog oceni, ali je vzorec reprezentativen (ocenimo, denimo, ali je zajeta transformacijska cona).

Priporočljiva je primerjava histopatološke diagnoze s histopatološko diagnozo morebitne predhodne biopsije materničnega vratu (odščip, abrazija, prejšnja konizacija). Pri neujemanju moramo narediti dodatne globlje tkivne rezine, zlasti če je prejšnja histopatološka diagnoza potrdila neoplazijo.

Najnovejše smernice za standardizacijo postopkov in histopatoloških izvidov na področju ginekološke patologije za tumorje materničnega vratu, ki jih je pripravil razširjeni strokovni kolegij za patologijo in sodno medicino, so objavljene na spletni strani združenja za patologijo in sodno medicino SZD.

Literatura:

1. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS and Young RH eds. WHO Classification on Tumours of Female Reproductive Organs, 4th ed. (2014). IARC: Lyon.
2. Bračko M, Stržinar V: Postavitev in histopatološka potrditev diagnoze ter določitev stadija v 'Smernice za obravnavo bolnic z rakom materničnega vratu v Sloveniji'. (2012).
3. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uteri. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. 2014; 125(2): 97–8.
4. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti III eds. American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual, 7th ed. (2011). Springer: New York.
5. Cibula D et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of pathology

- Guidelines for the Management of patients With Cervical Cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2018. 641–56.
6. McCluggage WG, Judge MJ, Alvarado-Cabrero I, Duggan MA, Horn LC, Hui P, Ordi J, Otis CN, Park KJ, Plante M, Stewart CJR, Wiredu EK, Rous B, Hirschowitz L. Dataset for the Reporting of Carcinomas of the Cervix: Recommendations From the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Int J Gynecol Pathol*. 2017
 7. Krishnamurti U, Movahedi-Lankarani S, Bell DA, Birdsong GG et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the uterine cervix. *College of American Pathologists*. 2017.
 8. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, et al. The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendation from the College of American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136: 1266–97.
 9. Margareta Strojan Fležar, Snježana Frković Grazio, Helena Gutnik. Smernice za standardizacijo postopkov in histopatoloških izvidov na področju ginekološke patologije – cervikalna neoplazija. RSK za patologijo in sodno medicine. 2015. (spletna stran)