

# Nova klasifikacija tumorjev ženskih reproduktivnih organov Svetovne zdravstvene organizacije

*Snježana Frković Grazio*

---

## Izvleček

Med številnimi cilji Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) je tudi priprava mednarodnih zdravstvenih klasifikacij, ki tvorijo konsenzualno sprejeto, smiselno in uporabno ogrodje, na osnovi katerega lahko vlade, izvajalci in uporabniki zdravstvenih storitev uporabljajo skupni jezik.

Histološka klasifikacija tumorjev SZO je dvotirna, kar pomeni, da vsako entiteto opredelimo na eni strani s histološkim tipom tumorja, na drugi pa z njegovo naravo (benigna, mejna ali maligna). Pri vsaki entiteti, ki je vključena v klasifikacijo, je navedena kratka definicija, ustrezna koda iz mednarodne klasifikacije bolezni za onkologijo (ICD-O), seznam morebitnih sinonimov, prikazani so epidemiološki in klinični podatki, sledi pa prikaz makroskopskih in histopatoloških značilnosti ter genetskega profila, prognoze in prediktivnih dejavnikov.

Predhodna, tretja izdaja klasifikacije tumorjev ženskih reproduktivnih organov je bila objavljena l. 2003, v publikaciji, ki je vsebovala tudi tumorje dojke. V četrti izdaji so bili tumorji dojke objavljeni v posebni publikaciji, ta je izšla l. 2012, na novo izdajo tumorjev ženskih reproduktivnih organov pa je bilo treba čakati do aprila 2014.

Najpomembnejše spremembe, ki jih prinaša nova izdaja Klasifikacije SZO, so na področju epitelijskih neoplazem ovarijskega, epitelijske neoplazije cerviksa in epitelijske neoplazije endometrija. V pričujočem prispevku smo se zato osredotočili predvsem na tumorje teh treh lokalizacij, prikazali novosti, ki jih prinaša nova izdaja, in razlike v primerjavi s predhodno.

## Uvod

Eden izmed številnih ciljev Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) je tudi priprava mednarodnih zdravstvenih klasifikacij, ki tvorijo konsenzualno sprejeto, smiselno in uporabno ogrodje, na osnovi katerega lahko vlade, izvajalci in uporabniki zdravstvenih storitev uporabljajo skupen jezik.

Glosar klasifikacijskih terminov SZO navaja, da naj bi vsaka dobra klasifikacija, med drugim, izpolnjevala naslednje pogoje:

- klasifikacija naj bi imela hierarhično strukturo, ki omogoča združevanje posameznih enot v večje kategorije;
- kategorije naj bi zajemale vse znane entitete in naj bi se medsebojno izključevale;
- kategorije naj bi bile stabilne, kar pomeni, da se ne spreminjajo prepogosto in ne brez ustrezne ocene upravičenosti in dokumentacije;
- vsaka pomembna entiteta naj bi predstavljala posebno kategorijo;
- kategorije v sklopu klasifikacije naj bi olajšale opis pojavov na način, ki vsem uporabnikom (vključno s statistiki) omogoča njihovo nedvoumno razumevanje;
- vsaka koda naj bi imela enoznačno definicijo;
- izrazi, ki se uporabljajo v klasifikaciji, naj ne bi bili dvoumni, njihova uporaba pa dosledna.

Na teh principih temelji tudi histološka klasifikacija tumorjev, ki jo pod okriljem SZO pripravlja mednarodna skupina uveljavljenih ekspertov za tumorsko patologijo posameznih organskih sistemov, pri čemer se avtorji zavedajo, da klasifikacija predstavlja pomembno vodilo pri klinični obravnavi bolnikov.

Prva izdaja klasifikacije SZO je izhajala v letih od 1968 do 1981, zadnja, četrta, pa v obdobju od 2007 do 2014. Zaradi značilne barve platnic se je celotne serije oprijelo ime "WHO blue books".

Predhodna, tretja izdaja klasifikacije tumorjev ženskih reproduktivnih organov je bila objavljena l. 2003, v publikaciji, ki je vsebovala tudi tumorje dojke. V četrti izdaji so bili tumorji dojke objavljeni v posebni publikaciji, ki je izšla l. 2012, na novo izdajo tumorjev ženskih reproduktivnih organov pa je bilo treba čakati do aprila 2014.

Histološka klasifikacija tumorjev SZO je dvotirna, kar pomeni, da vsako entiteto opredelimo na eni strani s histološkim tipom tumorja, na drugi pa z

njegovo naravo (benigna, mejna ali maligna). Pri vsaki entiteti, ki je vključena v klasifikacijo, je navedena kratka definicija, ustrežna koda iz mednarodne klasifikacije bolezni za onkologijo (ICD-O), seznam morebitnih sinonimov, prikazani so epidemiološki in klinični podatki, sledi pa prikaz makroskopskih in histopatoloških značilnosti ter genetskega profila, prognoze in prediktivnih dejavnikov.

Najpomembnejše spremembe, ki jih prinaša nova izdaja Klasifikacije SZO, so na področju epitelijskih neoplazem ovarijskega epitelija, epitelijske neoplazije cerviksa in epitelijske neoplazije endometrija. V pričujočem prispevku se bomo zato osredotočili predvsem na tumorje teh treh lokalizacij, prikazali novosti, ki jih prinaša nova izdaja, in razlike v primerjavi s staro izdajo, ki je izšla leta 2003.

## **Tumorji ovarijskega epitelija**

Spremembe v klasifikaciji ovarijskih tumorjev so najštevilnejše. Nova izdaja nekatere kategorije ukinja, uvaja pa nekaj novih.

V skupini epitelijskih tumorjev (ki so bili v prejšnjih izdajah obravnavani kot tumorji povrhnjega epitelija in strome) ostajajo podskupine seroznih, mucinoznih, endometrioidnih in svetloceličnih tumorjev, dodani pa sta podskupini seromucinoznih tumorjev in Brennerjevih tumorjev (ki so bili prej vključeni v sedaj ukinjeno podskupino prehodnoceličnih tumorjev).

V podskupini seroznih tumorjev je prišlo do pomembnih sprememb pri klasifikaciji malignih tumorjev, kjer zdaj ločimo dve povsem ločeni kategoriji, serozni karcinom nizke stopnje (ki je razmeroma redek) in serozni karcinom visoke stopnje (ki je daleč najpogostejši karcinom ovarijskega epitelija).

V podskupini mucinoznih tumorjev ni več mejno malignega mucinoznega tumorja endocervikalnega tipa, ki je v novi izdaji vključen v podskupino seromucinoznih tumorjev. Prav tako med primarnimi mucinoznimi tumorji ovarijskega epitelija ne najdemo več cističnega mucinoznega tumorja ovarijskega epitelija s psevdomiksomom peritoneja, saj je danes znano, da gre v teh primerih za sekundarno prizadetost ovarijskega epitelija ob primarnem mucinoznem tumorju gastrointestinalnega trakta, najpogosteje slepiča.

Iz skupine endometrioidnih ovarijskih tumorjev sta po novem izključena endometrioidni stromalni sarkom in karcinosarkom, ki sta vključena v dve na novo oblikovani ločeni skupini, in sicer v mezenhimske in mešane epitelijsko-mezenhimske tumorje.

Tumorji rete ovarii ne predstavljajo več posebne skupine, temveč so vključeni v heterogeno skupino različnih tumorjev, v katero so bil že prej razvrščeni nekateri drugi tumorji (Wolffov tumor, drobnocelični karcinom hiperkalciemičnega tipa itd.).

V skupinah tumorjev spolnega poveзка in strome ter tumorjev germinalnih celic so spremembe, ki jih prinaša nova izdaja, razmeroma majhne.

Za klinike verjetno najpomembnejše spremembe v klasifikaciji ovarijskih tumorjev se nanašajo na serozni karcinom in mejne (predvsem serozne) tumorje.

Klinično-patološke in molekularne raziskave, opravljene v zadnjem desetletju, nedvomno potrjujejo, da pri seroznem karcinomu ovarija ne gre za en tumorski tip s kontinuiranim spektrom morfoloških in bioloških sprememb, temveč za dva v osnovi različna tumorska tipa oz. dve različni bolezni z različnimi prekursorjskimi lezijami, različnimi molekularnimi dogodki med onkogenezo, različno prognozo in različnim odzivom na kemoterapijo. Ta spoznanja se odražajo v novi izdaji klasifikacije SZO, ki serozni karcinom nizke in visoke stopnje obravnava kot dve ločeni podskupini malignih epitelijskih tumorjev ovarija.

V šestdesetih letih prejšnjega stoletja je Mednarodna zveza za ginekologijo in porodništvo (FIGO) predlagala novo klasifikacijo tumorjev ovarija, v kateri so uvedli novo kategorijo, označeno kot "serozni cistadenom s proliferativno aktivnostjo in jedrnimi nepravilnostmi epitelijskih celic vendar brez destruktivne infiltrativne rasti (nizkega malignega potenciala)". To kategorijo je sprejela tudi SZO in jo, pod nekoliko spremenjenim izrazom – "tumor mejne malignosti (karcinom nizkega malignega potenciala)", objavila v prvi izdaji klasifikacije tumorjev ovarija l. 1973. To poimenovanje je sčasoma prešlo v danes splošno uporabljan izraz "mejni (borderline) tumor". Ker se je izkazalo, da je prognoza bolnic s temi tumorji dobra tudi v primerih, ko se je bolezen že razširila izven ovarijev in ni bila adekvatno zdravljena, se je za lezije zunaj ovarija namesto izraza metastaza uveljavil izraz implantat, to spoznanje pa je pripomoglo k temu, da se je izraz "mejni maligni tumor" dokončno prelevil v "mejni tumor", ki si je utrl pot v 3. Izdajo klasifikacije SZO l. 2003. Ta izdaja je opredelila tudi dve vrsti implantatov, ki so lahko neinvazivni ali invazivni, pri čemer so slednji povezani z neugodnim potekom bolezni.

V kasnejših letih so nekatere klinično-patološke študije pokazale, da obstaja med mejnimi seroznimi tumorji posebna varianta z značilnim mikropapilarnim vzorcem rasti in z bistveno slabšim preživetjem. Njihovi avtorji so zanje predlagali poimenovanje “neinvazivni mikropapilarni serozni karcinom (nizke stopnje)”, za običajne mejne serozne tumorje (katerih potek je ugoden) pa poimenovanje “atipični proliferativni serozni tumor”. Nekateri drugi avtorji so sicer potrdili, da so mikropapilarni tumorji pogostejše v višjih stadijih in da so njihovi implantati pogostejše invazivnega tipa, vendar pa to naj ne bi vplivalo na prognozo bolezni. Smrt pri bolnicah z mejnim tumorjem ovarijske je posledica napredovanja v serozni karcinom nizke stopnje, do katerega pride v približno 5 %.

Četrta izdaja klasifikacije SZO obravnava obe navedeni nomenklaturi kot enakovredni: mejni serozni tumor in atipični proliferativni serozni tumor sta torej sinonima, prav tako sta sinonima mikropapilarna varianta mejnega seroznega tumorja in neinvazivni serozni karcinom nizke stopnje. Uporabo izraza “mejni serozni tumor nizkega malignega potenciala” nova izdaja izrecno odsvetuje.

Najpomembnejši neugoden napovedni dejavnik pri vseh neinvazivnih seroznih tumorjih je prisotnost invazivnih implantatov. Če so ti prisotni, je prognoza bolnic podobna kot pri bolnicah s seroznim karcinomom nizke stopnje, zato nova izdaja klasifikacije SZO priporoča, da te primere dejansko klasificiramo kot serozni karcinom nizke stopnje.

Kategorija mejnih tumorjev obstaja tudi v podskupinah drugih, neseroznih tumorjev (mucinoznih, endometrioidnih, svetloceličnih in Brennerjevih). Čeprav avtorji priznavajo, da je biološki potek teh tumorjev (pod pogojem, da so adekvatno vzorčeni) vedno benignen in da oddaljeni implantati pri njih niso dokumentirani, je njihovo poimenovanje v novi izdaji enako kot pri seroznih tumorjih (mejni tumor / atipični proliferativni tumor).

## **Tumorji korpusa uterusa**

V klasifikaciji tumorjev korpusa uterusa ostajajo glavne kategorije nespremenjene. V kategoriji epiteljskih tumorjev in njihovih prekursorjev je prišlo do sprememb v kategorizaciji prekursorjev, dodana je podskupina nevroendokrinih tumorjev (ki jih delimo na nevroendokrine tumorje nizke in visoke stopnje), poleg tega pa je uvedena nova entiteta, nediferencirani oz. dediferencirani karcinom.

Nekaj sprememb je tudi v klasifikaciji mezenhimskih tumorjev. V skupini endometrijskih stromalnih sarkomov, ki je doslej vsebovala endometrijski stromalni sarkom nizke stopnje in nediferencirani endometrijski sarkom, se je ponovno pojavil endometrijski stromalni sarkom visoke stopnje, nediferencirani endometrijski sarkom pa je bil preimenovan v uterini nediferencirani sarkom. V skupino endometrijskih stromalnih in podobnih tumorjev je razvrščen tudi uterini tumor, podoben ovarijskim tumorjem spolnega povezka (uterine tumor resembling ovarian sex cord tumor, UTROSCT). Omeniti velja, da v skupini gladkomišičnih tumorjev ostaja kategorija gladkomišični tumor nejasnega malignega potenciala (smooth muscle tumor of uncertain malignant potential, STUMP), vendar naj bi to diagnozo le redko postavljali, varianta leiomioma, ki je bila v prejšnji izdaji imenovana atipični leiomiom, pa je dobila novo ime, leiomiom z bizarnimi jedri.

Najpomembnejše spremembe v poglavju o tumorjih uterinega korpusa se nanašajo na klasifikacijo prekursorjev endometrijskega raka. Medtem ko so prejšnje izdaje hiperplazijo endometrija na osnovi prisotnosti oz. odsotnosti arhitekturnih sprememb (enostavnih / kompleksnih) in jedrnih sprememb (z atipijo / brez atipije) delile v štiri skupine, nova izdaja loči le dve kategoriji: hiperplazijo brez atipije in atipično hiperplazijo (AH); za slednjo uvaja tudi sinonim, endometrioidno intraepitelijsko neoplazijo (EIN). Avtorji nove izdaje priznavajo, da je ocena prisotnosti atipije problematična ter v precejšnji meri subjektivna, in se zavedajo, da bi bilo treba razviti nove označevalce, ki bi verjetnost prehoda v karcinom napovedovali zanesljiveje kot morfološki kriteriji za atipijo. V zvezi z EIN je treba poudariti, da je bil originalni termin endometrijska intraepitelijska neoplazija spremenjen v endometrioidno intraepitelijsko neoplazijo, s čimer želijo avtorji poudariti, da je EIN prekursor endometrioidnega karcinoma (endometrijskega karcinoma tipa I, ki ga gradiramo po sistemu FIGO), ne pa seroznega ali svetloceličnega karcinoma endometrija (endometrijskih karcinomov tipa II, ki sta po definiciji visokega gradusa).

## **Tumorji cerviksa**

V klasifikaciji prekursorjev in tumorjev ploščatega epitela je subklasifikacija ploščatoceličnih karcinomov ostala nespremenjena, kategorije zgodnjega invazivnega (mikroinvazivnega) ploščatoceličnega karcinoma kot ločene kategorije ni več, kategorijo cervikalne intraepitelijske neoplazije (CIN) pa je nadomestila ploščatocelična intraepitelijska lezija (PIL) z dvema kategorija-

ma: ploščatocelično intaepitelijsko lezijo nizke in visoke stopnje (PIL-NS in PIL-VS).

V klasifikaciji prekursorjev in tumorjev žleznega epitela je prišlo do večjih sprememb, ki pa so vsebinsko večinoma manjšega pomena kot spremembe na področju lezij ploščatega epitela. Kategorije glandularne neoplazije ni več, kot prekursor adenokarcinoma je tako v klasifikaciji ostal le adenokarcinom in situ (AIS), v katerega je kot morfološka varianta vključena še stratificirana mucin producirajoča intraepitelijska lezija (stratified mucin-producing intraepithelial lesion – SMILE). Tudi v skupini žleznih sprememb v klasifikaciji ni več ločene kategorije zgodnjega invazivnega (mikroinvazivnega) karcinoma. Subklasifikacija adenokarcinomov je na videz znatno spremenjena, treba pa jo poudariti, da ne gre za vpeljavo novih entitet, temveč so tumorji le nekoliko drugače razporejeni v skupine in nekoliko drugače, glede na morfologijo bolj dosledno poimenovani, kar bo verjetno prispevalo k boljši reproducibilnosti diagnoz.

Umik mikroinvazivnega karcinoma (tako ploščatoceličnega kot žleznega) kot posebne, od drugih, bolj napredovalih invazivnih karcinomov ločene kategorije, je posledica tega, da kljub široki uporabi tega termina v stroki glede njegove enotne, standardne definicije ni bilo konsenza. Mikroinvazivni karcinom (tumor v stadiju IA) je po kriterijih FIGO karcinom, ki je razpoznaven le mikroskopsko (vsak makroskopsko viden karcinom je že po definiciji vsaj v stadiju IB), meri v premeru do vključno 7 mm, globina invazije v stromo pa ni večja od 5mm, ne glede na morebitno prisotnost limfovaskularne invazije. Po FIGO se sicer stadij IA dodatno, le na podlagi globine invazije, razdeli na podstadija IA1 (globina invazije  $\leq 3$  mm) in IA2 (globina invazije  $>3$  mm in  $\leq 5$  mm). Kriteriji Združenja ginekoloških onkologov (Society of Gynecologic Oncologists, SGO) so drugačni - mikroinvazivni karcinom je karcinom, ki v globino invadira stromo cerviksa na enem ali več mestih do vključno 3 mm in pri katerem ni invazije tumorja v limfne ali krvne žile. Glede na to, da so v primeru diagnoze mikroinvazivnega karcinoma v izvidu patologa pogosto manjkale ostale karakteristike tumorja, je umik ločene kategorije iz klasifikacije morda logična rešitev - mikroinvazivni karcinom je le invazivni karcinom v določenem stadiju, zato je smiselno, da se diagnoza invazivnega karcinoma tudi v primerih tako zgodnje invazije zapiše po enakem protokolu, kot velja za vse invazivne karcinome in zajema vse potrebne podatke (lokacija, tip tumorja, gradus, največji premer tumorja, največja globina invazije, morebitna multifokalnost, prekursorske spremembe, robovi...).

Razlog za umik kategorije glandularne displazije je bila slaba reproducibilnost te diagnoze oz. pomanjkanje dobro definiranih kriterijev, na podlagi katerih bi lahko displastične spremembe žleznega epitela ločevali od adenokarcinoma in situ (AIS). Tako je bila npr. v 3. izdaji klasifikacije SZO glandularna displazija definirana kot "glandularna lezija s signifikantnimi abnormalnostmi jeder, ki so izrazitejše kot pri atipiji, ne dosegajo pa še kriterijev za diagnozo AIS – jedra še niso citološko maligna in mitoze so manj številne kot pri AIS", pri čemer pa minimalno število mitoz, potrebno za za diagnozo AIS, ni bilo nikoli določeno.

Na področju cervikalne patologije se je terminologija, ki jo uporabljamo za spremembe epitela, ki so potencialni prekursorji invazivnega karcinoma, v zadnjih desetletjih večkrat spreminjala. Terminološke spremembe so odraz novih spoznanj o etiopatogenezi in biološkem obnašanju teh lezij. Čeprav so spremembe terminologije za patologe in klinike lahko moteče, je namen vsake na novo vpeljane in v strokovni javnosti na široko sprejete spremembe, da se proces odločanja o nadaljnjih diagnostičnih in terapevtskih postopkih pri bolnicah s preneoplastičnimi lezijami čimbolj standardizira, olajša klinične odločitve ter jih naredi bolj varne za bolnice.

Najprej smo v 70-ih letih uporabljali termine blaga, zmerna in huda displazija ter karcinom in situ. Kriteriji za določitev stopnje displazije in še zlasti za ločevanje hude displazije od karcinoma in situ niso bili dovolj jasni, zato je bilo ločevanje teh kategorij v precejšnji meri subjektivno. Ločevanje hude displazije od karcinoma in situ je temeljilo na predpostavki, da gre za dva ločena, različna bolezenska procesa in ne za spekter različno hudih sprememb v sklopu istega procesa, kot to danes dobro vemo. V 80-ih letih smo termin displazija zamenjali s terminom cervikalne intraepitelijske neoplazije (CIN), ki se je delila v tri kategorije; CIN1, CIN2 in CIN3, pri čemer je bil skvamozni karcinom in situ inkorporiran v kategorijo CIN3 skupaj s hudo displazijo epitela. Prednost te klasifikacije je bila v združitvi teh dveh kategorij, za katere vemo, da jih morfološko pogosto ni mogoče zanesljivo ločiti, klinično pa njuno razločevanje nima bistvenega pomena.

V 2. izdaji klasifikacije SZO, leta 1994, je bila pri klasifikaciji sprememb cervikalnega ploščatega epitela za skvamoznim papilomom, akuminatnim kondilomom, skvamozno in prehodnocelično metaplazijo ter skvamozno atipijo kot šesta navedena skupina skvamoznih intraepitelijskih lezij (z v oklepaju naštetimi sinonimi - displazija / karcinom in situ / cervikalna intraepitelijska neoplazija), ki so bile še zmeraj razdeljene na štiri kategorije na



naslednji način: blaga displazija (CIN1), zmerna displazija (CIN2), huda displazija (CIN3) in karcinom in situ (CIN3).

V 3.izdaji, leta 2003, je bila skupina prekursorjev poimenovana cervikalna intraepitelijska neoplazija (CIN) in razdeljena na tri podskupine (CIN1, CIN2 in CIN3). Kot sinonimi so bili v tekstu navedeni displazija / karcinom in situ in skvamozna (ploščatocelična) intraepitelijska lezija.

V tem času se je na področju citopatologije razvila terminologija, ki jo poznamo kot sistem Bethesda. Sistem je nastal na pobudo ameriškega Nacionalnega instituta za rak, ki je leta 1988 organiziral delavnico, katere namen je bil pripraviti novo terminologijo oziroma klasifikacijo sprememb ploščatega epitela v citoloških brisih materničnega vratu (BMV), ki bi na tem področju omogočila boljše in lažjo komunikacije med laboratoriji in kliniki.

Ta sistem je v terminologijo vpeljal deskriptivne diagnoze in oceno ustreznosti vzorca, displastične spremembe pa so bile razdeljene v dve kategoriji: skvamozno (ploščatocelično) intraepitelijsko lezijo nizke in visoke stopnje (SIL oz. PIL-NS in VS). Spremembe, povezane s čisto HPV infekcijo (npr. pri kondilomu), so bile glede na to, da jih je težko ločiti od sprememb pri jasnem CIN1, skupaj s spremembam pri CIN1 vključene v PIL-NS, spremembe pri CIN 2 in CIN 3 pa v PIL-VS. Ta sistem terminologije je bil sprejet med citopatologi, najprej v ZDA, kasneje pa tudi v Evropi. V Sloveniji je bil vpeljan kot uradni sistem poročanja rezultatov BMV v državnem presejalnem programu Zora leta 2011.

V patologiji je bila klasifikacija lezij ploščatega epitela v tri stopnje CIN na široko sprejeta, vendar je bila vse pogosteje deležena kritik, predvsem zato, ker so številni strokovnjaki menili, da ta terminologija (intraepitelijska neoplazija) ne odraža pravilno novih, v zadnjih desetletjih pridobljenih spoznanj o biologiji karcinoma in preneoplastičnih sprememb na ploščatem epitelu genitalnega trakta, za katere se je izkazalo, da so skoraj vedno povezani s HPV infekcijo, ter da je za biološki potencial lezije pomemben tip virusa, ki jo je povzročil. Danes vemo, da so določeni (t.i. visokorizični) tipi HPV znatno bolj pogosto povezani s prekursorskimi lezijami višje stopnje in invazivnimi karcinomi, kot drugi (t.i. nizkorizični) tipi. Že v 3. izdaji WHO klasifikacije je bilo izpostavljeno, da gre pri prekursorskih lezijah za spremembe, ki histološko kažejo diagnostični kontinuum, da ne progredirajo nujno v invazivni karcinom in lahko ostanejo morfološko stabilne ali regresirajo. Že v tej izdaji je bilo poudarjeno, da obstaja tendenca, da bi trosto-

penjski sistem tudi v histopatoloških izvidih zamenjala dvostopenjska delitev na spremembe nizke in visoke stopnje.

Klasifikacija prekursorjev ploščatoceličnega karcinoma v 4. izdaji klasifikacije SZO za razliko od 3. izdaje sedaj "uradno" sledi konceptu, ki ga je vpeljal sistem Bethesda v področje citopatologije in ki je bil na podlagi sklepov obsežnega ameriškega projekta unificiranja terminologije s HPV povezanih lezij spodnjega anogenitalnega trakta (LAST - Lower Anogenital Squamous Terminology) pod okriljem Združenja ameriških patologov (College of American Pathologists, CAP) in Ameriškega združenja za kolposkopijo in cervikalno patologijo (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, ASCCP) dokončno predlagan kot ustrezen način klasifikacije teh lezij tudi v histopatologiji.

V novi histološki klasifikaciji so torej prekursorji razdeljeni le na dve kategoriji, ki sta poimenovani enako kot v citološkem sistemu Bethesda – PIL-NS in PIL-VS. Ker se citologija in histologija razlikujeta le v načinu oz. tehnični metodi ugotavljanja sprememb, je logično, da je terminologija, ki opisuje biološko enake procese, v obeh vejah ene stroke enaka.

Glede uporabe imunohistokemičnega označevalca p16 v diagnostične namene nova WHO klasifikacija svetuje, da upoštevamo priporočila projekta LAST. Protein p16 je inhibitor kinaze, ki aktivira proliferacijo celice, tako da zavira napredovanje iz faze G1 v fazo S, njegovo povečano izražanje v celici (ki se kaže kot močna, difuzna, v bloku pozitivna jedrna in citoplazemska reakcija) je izraz motenj v celičnem ciklusu, ki jih povzročita virusna onkoproteina E6 in E7, kar je običajno posledica okužbe s visokorizičnim tipom HPV.

Po priporočilih LAST naj bi imunohistokemično barvanje za p16 uporabili le, če imamo za to podlago v morfologiji, in to v naslednjih primerih:

- ko morfološko ni mogoče zanesljivo razlikovati med PIL-VS in lezijami, ki posnemajo sliko PIL-VS (atrofija, reparatorne spremembe, nezrela metaplazija, tangencialno zajet epitel);
- ko so patologu spremembe sumljive za lezijo visoke stopnje, vendar se zgolj na podlagi morfoloških kriterijev ne more dokončno odločiti, ali ustrezajo PIL-VS – tu gre predvsem za lezije, ki bi jih v trostopenjski kategorizaciji opredelili kot CIN2: če je reakcija na p16 pozitivna, te lezije kategoriziramo kot PIL-VS, če je negativna, pa kot PIL-NS;

- v primerih, ko po pregledu HE preparata med patologi obstaja bistveno razhajanje v klasifikaciji spremembe (PIL-NS ali PIL-VS);
- kot dodatno diagnostično orodje v primerih, v katerih morfološko nismo našli PIL-VS, predhodna citološka diagnoza pa je bila PIL-VS ali APC-VS ali AŽC ali APC/N, HPV 16+. V teh primerih, zlasti pri pičlih in poškodovanih vzorcih (npr. v abradatu cervikalnega kanala), nam imunohistokemična reakcija olajša vizualizacijo displastičnega segmenta epitela, ki smo ga morda spregledali – pri tem pa priporočila poudarjajo, da mora pri ponovnem pregledu HE preparata pozitiven segment epitela za diagnozo PIL-VS izpolnjevati tudi morfološke kriterije.

Hkrati priporočila LAST izrecno odsvetujejo rutinsko uporabo imunohistokemije za p16 v morfološko negativnih primerih ter v morfološko jasnih primerih PIL-NS in PIL-VS (CIN3).

Bistveni razlog zamenjave trostopenjskega sistema klasifikacije z dvostopenjskim je bil ta, da je dvostopenjski biološko in klinično bolj relevanten. Reproducibilnost diagnoze CIN2 je med vsemi kategorijami najslabša in vse bolj se uveljavlja mnenje, da pri CIN2 ne gre za posebno biološko entiteto, temveč da gre v tej skupini dejansko za mešanico lezij nizke in visoke stopnje, ki se biološko obnašajo kot CIN1 ali kot CIN3, njihovo pravo naravo pa je težko ugotoviti zaradi problemov pri vzorčenju in morfološki interpretaciji.

Klasifikacija SZO navaja, da lahko opcijsko v patološkem izvidu za kategorijo PIL-a v oklepaju navedemo tudi ustrezno kategorijo CIN-a. Pričakujemo namreč lahko, da bodo kliniki od patologa še vedno zahtevali, da PIL-VS dodatno opredeli kot CIN2 ali CIN3, in to zlasti pri mlajših ženskah, ki bodo še rojevale, saj so v smernicah ASCCP iz leta 2006 le v tej starostni skupini priporočila za obravnavo CIN2 nekoliko drugačna kot za CIN3.

## **Zaključek**

Četrta izdaja klasifikacije tumorjev ženskih reproduktivnih organov SZO je odraz trenutnega stanja našega razumevanja bolezenskih procesov v tem področju. Nastala je na podlagi prejšnjih klasifikacij in kritične analize rezultatov kliničnopatoloških študij, ki so bile opravljene na področju ginekološke patologije v obdobju po predhodni izdaji. Kot ugotavljajo že uredniki v uvodu knjige, klasifikacija morda ni perfektna, bo pa koristna za patologe, klinike, epidemiologe in raziskovalce, ki se v iskanju novih znanj trudijo, da

bi poglobili svoje razumevanje narave bolezni ginekološkega trakta, ter kot taka predstavlja le osnovo za naslednjo novo klasifikacijo.

## Literatura

1. United Nations Statistics Division. UN Glossary of Classification Terms. [http://unstats.un.org/unsd/class/family/glossary\\_short.asp](http://unstats.un.org/unsd/class/family/glossary_short.asp)
2. Serov SF, Scully RE, Sobin L. International histological classification of tumours: Histological typing of ovarian tumors. Geneva: WHO; 1973.
3. Riotton G, Cristopherson WM. International histological classification of tumours: Cytology of the female genital tract. Geneva: WHO; 1973.
4. Scully RE, Bonfiglio TA, Kurman RJ et al, eds. WHO international classification of tumours: Histological typing of female genital tract tumours. Berlin: Springer; 1994.
5. Scully RE. WHO international classification of tumours: Histological typing of ovarian tumors. Berlin: Springer; 1999.
6. Tavassoli FA, Devilee P (eds). WHO classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press; 2003.
7. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH (eds). WHO classification of tumours of female reproductive organs, 4th ed. Lyon: IARC; 2014.
8. Nayar R, Wilbur DC (eds). The Bethesda system for reporting cervical cytology. Definitions, criteria and explanatory notes. Berlin: Springer; 2015.
9. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136:1266-97.
10. Waxman AG, Chelmow D, Darragh TM et al. Revised terminology for cervical histopathology and its implications for management of high-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Obstet Gynecol* 2012; 120:1465-71.
11. Wright TC, Massad S, Dunton CJ et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197:340-5.