

Patološka klasifikacija karcinomov endometrija

Pathological Classification of endometrial carcinomas

Milan Car, dr. med., Oddelek za patologijo, Onkološki Inštitut Ljubljana

Povzetek

Karcinom endometrija je pred pričetkom zdravljenja potrebno potrditi s histološko preiskavo. Za postavitev diagnoze potrebujemo zadosten (reprezentativni) material, v katerem opredelimo histološki tip in ostale značilnosti tumorja. Svetovna zdravstvena organizacija v najnovejši (peti) izdaji knjige Ženski genitalni tumorji deli karcinome endometrija na različne histološke tipe in uvaja pomen molekularne klasifikacije.

Standardiziran histološki izvid je ključen za določitev stadija bolezni, optimalno zdravljenje in napoved poteka bolezni. Omogoča tudi sistematično zbiranje podatkov za epidemiološke namene in raziskave.

Ključne besede: karcinom endometrija, histološka klasifikacija, standardiziran histološki izvid

Histološka klasifikacija karcinomov endometrija

Svetovna zdravstvena organizacija v najnovejši (peti) izdaji knjige Ženski genitalni tumorji deli karcinome endometrija na naslednje histološke tipe:

- Endometrioidni karcinom
- Serozni karcinom
- Svetlocelični karcinom
- Nediferenciran ter dediferenciran karcinom
- Mešan karcinom
- Drugi endometrijski karcinomi (mezonefrični adenokarcinom, mezonefričnemu karcinomu podoben karcinom, гастриčni tip endometrijskega adenokarcinoma ter primarni ploščatocelični karcinom endometrija)
- Karcinosarkom
- Nevroendokrine neoplazme

Endometrioidni karcinom

Endometrioidni karcinom je najpogostejši maligni tumor endometrija (80 % v Evropi in > 90 % v ZDA). Prizadane pretežno postmenopavzalne ženske (90 % > 50 let). Nastane iz atipične hiperplazije endometrija/endometrijske intraepitelijske neoplazije (EIN). Histološko ima lahko žlezno, papilarno ali solidno arhitekturo. Ravno glede na odstotek solidne komponente jih gradiramo v Gradus 1 (\leq 5 % solidne komponente), Gradus 2 (6-50 % solidne komponente) ter Gradus 3 (> 50 % solidne komponente). Pri gradiranju ne upoštevamo ploščatocelične komponente, le žlezno. Prisotnost izrazitejših citoloških atipij v večini (> 50 %) tumorskih celic zviša gradus za 1 stopnjo. Priporočeno je binarno gradiranje, pri katerem G1 in G2 tumorje klasificiramo kot endometrioidne karcinome nizkega gradusa, G3 tumorje pa kot endometrioidne karcinome visokega gradusa.

Ločimo štiri molekularne podtippe endometrioidnih karcinomov, ki so povezani z različno prognozo: POLE-ultramutiran endometrioidni karcinom (dobra prognoza); MMR-deficientni endometrioidni karcinom, ki je lahko sporadičen ali povezan z Lynch sindromom (srednja prognoza); p53 mutiran endometrioidni karcinom (slaba prognoza) ter endometrioidni karcinom brez specifičnega molekularnega profila (dobra do srednja prognoza).

Serozni karcinom endometrija

Serozni karcinom je zelo agresiven tumor, po definiciji visokega gradusa, s pogostimi ekstra-uterinimi zasevki. Predstavlja 10 % vseh karcinomov endometrija. Starost bolnic je 39-93 let, tipično prizadane postmenopavzalne ženske. Tipično vznikne v atrofičnem endometriju ali endometrijskem polipu. Možna je povezava z zarodnimi ali somatskimi BRCA mutacijami. Histološko običajno tvori kompleksne papile, lahko raste povsem solidno ali pa tvori žleze oz. žlezam podobne strukture. Citološko so prisotne izrazite jedrne atipije tumorskih celic, s številnimi mitozami.

Predstopnja (invazivnega) seroznega karcinoma je serozni endometrijski intraepitelijski karcinom (SEIC), ki lahko tudi zaseva (čeprav je neinvaziven), saj se skupki tumorskih celic lahko odluščijo s površine endometrija in zasevajo izven maternice.

Imunohistokemično je prisotna aberantna ekspresija p53 (ki se lahko kaže kot difuzno pozitivna, difuzno negativna ali kot citoplazmatska reakcija) ter visok proliferativni indeks (MIB-1).

Svetlocelični karcinom endometrija

Svetlocelični karcinom endometrija je po definiciji visokega gradusa, s prevalenco 1-6 %. Tumor se značilno pojavlja skoraj izključno v postmenopavzalnem obdobju. Histološko ima papilarno, tubulocistično in/ali solidno arhitekturo. Tumorske celice so poligonalne, kuboidalne, sploščene ali v obliki žeblička ("hobnail"), s svetlo ali eozinofilno citoplazmo. Jedrne atipije tumorskih celic so vsaj fokalno zmerne do hude. Imunohistokemično so estrogenski in progesteronski receptorji običajno negativni. HNF1 β je pozitiven v 67-100 %, napsinA v 56-93 %, P504S pa v 75-88 %. p53 je aberanten v 22-72 % primerov.

Nediferenciran ter dediferenciran karcinom endometrija

Nediferencirani ter dediferencirani karcinomi endometrija so redki, zelo agresivni tumorji, po definiciji visokega gradusa. Večina bolnic je peri- ali postmenopavzalnih.

Nediferenciran karcinom endometrija je malignen epitelijski tumor brez jasne diferenciacije tumorskih celic, ki ga histološko tvorijo drobne do srednje velike, dokaj unimorfne, slabo kohezivne celice, ki morfološko spominjajo na limfom, plazmacitom, endometrijski stromalni sarkom visokega gradusa ali drobnocelični nevroendokrini karcinom. Celice ne tvorijo žlez, kromatin je močno kondenziran, prisotne so številne mitoze.

Dediferenciran karcinom je sestavljen iz dveh komponent: komponente nediferenciranega karcinoma ter diferencirane komponente, ki je tipično endometrioidni karcinom nizkega gradusa.

Približno polovica do dve tretjini dediferenciranih karcinomov ter polovica nediferenciranih karcinomov je povezanih z mikrosatelitno nestabilnostjo (sporadično ali v sklopu Lynch sindromoma).

Imunohistokemično so v nediferencirani komponenti le posamezne tumorske celice pozitivne na epitelijske markerje (predvsem CK8/18 in EMA). Reakcije na širokospektralne keratine, estrogenske in progesteronske receptorje ter PAX-8 so praviloma negativne.

Mešan karcinom endometrija

Mešan karcinom endometrija vsebuje dva ali več različnih histoloških tipov endometrijskega karcinoma, pri čemer je vsaj ena komponenta serozni ali svetlocelični karcinom. Katerikoli odstotek visoko maligne komponente je zadosten za diagnozo mešanega karcinoma endometrija.

Drugi endometrijski karcinomi

Mezonefrični adenokarcinom in mezonefričnemu karcinomu podoben karcinom sta redka tipa endometrijskega adenokarcinoma, ki ju histološko tvorijo majhne žleze in tubuli z luminalnim eozinofilnim (koloidu-podobnim) materialom, s pridruženno papilarno, duktalno, retiformno, solidno ali vretenastocelično rastjo. Tumorske celice imajo zmerno atipična vezikularna jedra in so imunohistokemično običajno negativne na estrogenske in progesteronske receptorje, difuzno pozitivne na GATA3, p53 kaže »divji tip« ekspresije.

Primarni ploščatocelični karcinom endometrija je redek histološki tip, ki ga tvorijo izključno celice s ploščatocelično diferenciacijo.

Primarni gastrični tip endometrijskega adenokarcinoma je zelo redek histološki tip z mucinoznimi gastričnimi/gastrointestinalnimi značilnostmi.

Karcinosarkom

Karcinosarkom je agresiven, histološko bifazični tumor, ki ga gradita karcinomska komponenta visokega gradusa (najpogosteje endometrioidni karcinom visokega gradusa ali serozni karcinom, lahko pa tudi svetlocelični ali nediferenciran karcinom) ter sarkomska komponenta, ki je največkrat sarkom visokega gradusa brez drugih oznak (BDO), lahko pa vsebuje heterologne elemente (rabdiosarkom, hondrosarkom, osteosarkom).

Neuroendokrine neoplazme

Neuroendokrine neoplazme so redke v endometriju. Ločimo med dobro diferenciranimi neuroendokrinimi tumorji (NET) ter slabo diferenciranimi neuroendokrinimi karcinomi (NEC). Oboji so maligni in lahko zasevajo. Diagnozo postavimo na podlagi morfologije in imunohistokemičnega izražanja neuroendokrinih markerjev (sinaptofizina, kromogranina, CD56). Poznamo tudi kombinirane karcinome, ki so sestavljeni iz ne-neuroendokrine komponente (najpogosteje endometrioidnega ali seroznega karcinoma) ter komponente neuroendokrinega karcinoma.

Histološki pregled

Karcinom endometrija je pred pričetkom zdravljenja potrebno potrditi s histološko preiskavo. Za postavitev diagnoze potrebujemo zadosten (reprezentativni) material, v katerem opredelimo histološki tip tumorja, gradus¹ ter molekularni profil².

Standardiziran histološki izvid je ključen za določitev stadija bolezni, optimalno zdravljenje in napoved poteka bolezni.

Standardiziran histološki izvid kirurškega (reseciranega) vzorca mora vsebovati podatke o:

- vrsti vzorca (totalna histerektomija, totalna histerektomija z bilateralno adnektomijo, drugo...),
- histološkem tipu, gradusu¹ in molekularnem profilu² tumorja,
- prisotnosti/odsotnosti invazije v miometriji (z določitvijo globine invazije v miometriji, debeline miometrija na mestu največje tumorske invazije ter deleža miometrija, ki je infiltriran s tumorjem [več ali manj kot 50 %]),
- prisotnosti/odsotnosti infiltracije seroze,
- prisotnosti/odsotnosti vraščanja tumorja v cervikalno stromo,
- prisotnosti/odsotnosti vraščanja tumorja v parametrije,
- prisotnosti/odsotnosti infiltracije adneksov,
- prisotnosti/odsotnosti limfovaskularne invazije,
- statusu kirurških robov,
- prisotnosti/odsotnosti zasevkov v reseciranih pelvičnih in paraaortnih bezgavkah, omentumu, peritoneju.

Literatura

- International Agency for Research on Cancer and World Health Organization (2020) *WHO classification of female genital tumours: Who classification of tumours*. 5th ed. Edited by Who Classification of Tumours Editorial Board. IARC.
- Oaknin, A. *et al.* (2022) "Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up," *Annals of oncology*, 33(9), pp. 860–877. doi: 10.1016/j.annonc.2022.05.009.
- Merlo, S., Smrkolj, Š. and Šegedin, B. (2016) *Rak materničnega telesa: zbornik*.
- Brierley, J. D., Gospodarowicz, M. K. and Wittekind, C. (eds.) (2016) *TNM classification of malignant tumours*. 8th ed. Nashville, TN: John Wiley & Sons.
- Kurman, R. J., Ellenson, L. H. and Ronnett, B. M. (eds.) (2019) *Blaustein's pathology of the female genital tract*. 7th ed. Cham, Switzerland: Springer International Publishing.
- Crothers, B. A. *et al.* (no date) *Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma and carcinosarcoma of the endometrium*, Cap.org. Available at:

¹ Gradiramo le endometrioidne karcinome. Seroznega, svetloceličnega, nediferenciranega, neuroendokrinega karcinoma in karcinosarkoma ne gradiramo, ker so po definiciji visokega gradusa.

² Molekularna subtipizacija se je izkazala za predvsem uporabno pri določanju prognoze endometrioidnih karcinomov visokega gradusa in je potencialno tudi uporabna pri ostalih tipih endometrijskega karcinoma.

https://documents.cap.org/protocols/Uterus_4.4.0.0.REL_CAPCP.pdf (Accessed: April 23, 2023).

- <https://www.iccr-cancer.org/datasets/published-datasets/female-reproductive/endometrial/>