

RAK TRZONU MACICY/ENDOMETRIUM

(Carcinoma of the Endometrium)

Anna Nasierowska-Guttmejer, Szymon Wojtylak

1. Rodzaj materiału

Macica, trzon, szyjka, prawy/lewy jajnik, prawy/lewy jajowód, sieć

Inne nadesłane do badania narządy (należy wymienić)

2. Procedura chirurgiczna

Prosta histerektomia,

radykalna histerektomia,

inne (wymienić)

3. Badanie makroskopowe

a. Lokalizacja guza w trzonie macicy

- Dno, trzon, cieśń/dolny segment macicy (wiąże się z zespołem Lynch'a)

- Przednia ściana, tylna ściana, inna lokalizacja

b. Wielkość guza – maksymalna średnica guza (mm)

c. Marginesy (oznaczenie tuszem i pobranie wycinków)

Najbliższy margines chirurgiczny od guza (nazwać) - obowiązkowo

Margines pochwy i przymacicz w histerektomii radykalnej - warunkowo

d. Inne swoiste narządowo cechy makroskopowe

4. Badanie mikroskopowe

a. Typ histologiczny wg WHO

Kod ICD-O

Rak gruczołowy endometrioidny/Endometrioid carcinoma (70 – 80% przypadków)

8380/3

warianty: z różnicowaniem płaskonabłonkowym/with squamous differentiation

8570/3

gruczołowo-kosmkowy/villoglandular,	8262/3
wydzielniczy/secretory.	8382/3
Urzęsiony/ciliated cel	8383/3
Rak gruczołowy śluzowy/Mucinous adenocarcinoma (1% przypadków)	8480/3
Rak surowiczy/Serous adenocarcinoma (poniżej 10% przypadków)	8441/3
Rak jasnokomórkowy/Clear cell adenocarcinoma (4% przypadków)	8310/3
Rak mieszany/Mixed carcinoma (10% przypadków)	8223/3
Rak płaskonabłonkowy/Squamous cell carcinoma (poniżej 1% przypadków)	8070/3
Rak przejściowokomórkowy/Transitional cell carcinoma	8120/3
Rak drobnokomórkowy/Small cell carcinoma	8041/3
Rak niezróżnicowany/Undifferentiated carcinoma	8020/3
Mięsakorak/Carcinosarcoma/malignant mullerian mixed tumor/ carcinoma metaplasticum	8980/3

Rak endometrium dzielony jest na dwa typy.

Typ I raka endometrium, rak endometrioidny (Adenocarcinoma endometrioides), występuje u kobiet w wieku okołomenopauzalnym. Powstaje na podłożu przedłużonej stymulacji estrogenowej, jest poprzedzony rozrostem błony śluzowej trzonu macicy (hyperplazja endometrium). Zwykle wiąże się z dobrym rokowaniem, z wyjątkiem postaci o niskiej dojrzałości (G3) o rokowaniu porównywalnym do typu II. Rak gruczołowy endometrioidny z dużą atypią jądrową może być traktowany jako rak surowiczy.

Typ II raka endometrium zwykle rozpoznawany jest u starszych kobiet, po 60 roku życia. Cechuje go brak związku ze stymulacją estrogenową i nie jest poprzedzony rozrostem endometrium. Jego podstawowymi typami histologicznymi są rak surowiczy i rak jasnokomórkowy. Stanem przedrakowym jest rak surowiczy in situ, CIS, który wykazuje ekspresję immunohistochemiczną TP53.

Rak mieszany rozpoznawany w przypadkach, gdy jego składniki stanowią ponad 10% utkania.

Nowotwór mieszany złożony z obu złośliwych komponentów, nabłonkowego i mezenchymalnego, zwany jest mięsakorakiem i określany również terminem *malignant müllerian mixed tumor (MMMT)*. Obecnie uważa się, iż jest on wariantem raka endometrioidnego i nazywany jest rakiem metaplastycznym o wysokiej

złośliwości. Stopniowany jest on jak rak endometrioidny. Rozpoznanie wymaga stwierdzenia w utkaniu obu złośliwych komponentów, nabłonkowego i mezenchymalnego. W komponencie mezenchymalnym należy określić czy jest on homologiczny czy heterologiczny.

Adenosarcoma jest nowotworem złożonym z łagodnego komponentu nabłonkowego i złośliwego mezenchymalnego, traktowanym jako wariant mięsaka.

b. Stopień dojrzałości histologicznej

Stopień 1, G1, wysoko dojrzały, 5% lub mniej składnika litego, nie płaskonabłonkowego

Stopień 2, G2, średnio dojrzały, od 6% do 50% składnika litego, nie płaskonabłonkowego

Stopień 3, G3, nisko dojrzały, powyżej 50% składnika litego, nie płaskonabłonkowego

Komentarz:

Stopniowaniu podlega rak gruczołowy endometrioidny. Składnik płaskonabłonkowy nie podlega stopniowaniu.

Raki surowiczy, jasnokomórkowy, przejściowokomórkowy, drobnokomórkowy, nieodróżniony i mięsakorak są rakami o wysokiej złośliwości i nie podlegają stopniowaniu.

Wysoki stopień atypii jądrowej podnosi stopień złośliwości raka o jeden.

W rakach mieszanych brany jest pod uwagę najwyższy stopień złośliwości.

c. Rozległość naciekania (cecha pT):

- mięśniówka ściany trzonu macicy:

Brak naciekania

Obecna: głębokość naciekania w mm,

Grubość mięśniówki w mm

Jeśli dokładna głębokość nie może być określona należy ocenić inwazję:

< 50% mięśniówki

50% i >50% mięśniówki

- surowicówka macicy, podścielisko szyjki macicy, prawy/lewy jajnik, prawy/lewy jajowód

Zajęta/y

Nie zajęta/y

Nie można ocenić

d. Stan węzłów chłonnych (cecha pN)

Liczba węzłów chłonnych zbadanych i z przerzutami

Dodatkowo wymienić węzły chłonne miedniczne i paraaortalne.

Komentarz:

Zajęte węzły chłonne miedniczne bez paraaortalnych – stopień IIIC1,

Wraz z paraaortalnymi – stopień IIIC2.

e. Zakres naciekania miejscowego:

- pochwy, przymacicz po prawej/lewej stronie, ściana pęcherza moczowego, ściany odbytnicy, ściany miednicy, ściany pęcherza moczowego i/lub błony śluzowej jelita grubego:

Zajęta

Nie zajęta

Nie można ocenić

f. Inwazja naczyń chłonnych i krwionośnych

Nieobecna

Obecna

g. Marginesy chirurgiczne

Margines najbliższy od nacieku raka w mm

h. Płyn w otrzewnej

Negatywny w kierunku oceny złośliwości

Podejrzany

Pozytywny w kierunku oceny złośliwości

Niediagnostyczny

i. Stopień zaawansowania pTNM i AJCC 7 wydanie i FIGO (2009)

cecha guza pT		
TNM	FIGO	
TX		Guz nie może być zbadany
T0		Brak utkania guza
Tis		Rak przedinwazyjny
T1	I	Guz ograniczony do macicy
T1a	IA	Guz zajmuje endometrium lub nacieka do połowy mięśniówki
T1b	IB	Guz nacieka połowę lub ponad połowę mięśniówki
T2	II	Guz nacieka tkankę łączną podścieliska szyjki macicy, ale nie przechodzi poza macicę
T3a	IIIA	Guz nacieka surowicówkę i/lub przydatki (naciek przez ciągłość lub przerzuty)
T3b	IIIB	Zajęcie pochwy lub przymacicz (przez ciągłość lub przerzuty)
T4	IVA	Guz nacieka ścianę pęcherza moczowego i/lub błonę śluzową jelita
Regionalne węzły chłonne cecha pN		
NX		Nie są badane
N0		Nie stwierdza się przerzutów w węzłach chłonnych
N1	IIIC1	Przerzuty do regionalnych miednicznych węzłów chłonnych
N2	IIIC2	Przerzuty do regionalnych paraaortalnych węzłów chłonnych bez lub z zajęciem węzłów miednicznych
Przerzuty odległe pM		
M0		Brak przerzutów odległych
M1	IVB	Odległe przerzuty

Komentarz do przerzutów odległych:

Zaliczane są przerzuty do węzłów chłonnych pachwinowych, do otrzewnej lub do płuca, wątroby, kości.

Nie kwalifikowane są przerzuty do węzłów paraaortalnych, pochwy, miednicznej surowicówki i przydatków.

5. Czynniki prognostyczne

Stopień klinicznego zaawansowania według grup prognostycznych

Stopień 0	Tis	N0	M0
Stopień IA	T1a	N0	M0
Stopień IB	T1b	N0	M0
Stopień II	T2	N0	M0
Stopień IIIA	T3a	N0	M0
Stopień IIIB	T3b	N0	M0
Stopień IIIC1	T1 – T3	N1	M0
Stopień IIIC2	T1 – T3	N2	M0
Stopień IVA	T4	Każdy N	M0
Stopień IVB	T4	Każdy N	M1

6. Badania immunohistochemiczne - diagnostyka różnicowa

Różnicowanie raka endometrioidnego może sprawiać trudności w następujących przypadkach:

- atypowego rozrostu endometrium
- pierwotnego raka jajowodu szerzącego się na endometrium,
- pierwotnego raka szyjki macicy naciekającego endometrium,
- dwóch pierwotnych synchronicznych nowotworów dróg rodnych,
- zmian zapalnych endometrium

Kryteria diagnostyczne różnicujące wysokodojrzałego raka endometrioidnego z atypowym rozrostem endometrium:

- obraz gruczołów nieregularnie naciekających fibroblastyczne podścielisko (reakcja desmoplastyczna) lub
- cechy zlewania się gruczołów (układy typu cribriform) lub
- papilarny typ wzrostu lub
- cechy nasilonej atypii komórkowej (atypia jądrowa jak w guzach G3).

Minimalny panel immunohistochemiczny przydatny do diagnostyki różnicowej

- diagnostyka różnicowa między rakiem gruczołowym endometrioidnym, a rakiem gruczołowym szyjki macicy (*primary endometrial and endocervical adenocarcinoma*): ER, PR, vimentyna, CEA, p16
- diagnostyka różnicowa między endometrioidnym, a surowiczym rakiem gruczołowym: ER, PR, TP53, p16
- diagnostyka różnicowa sporadycznego raka endometrioidnego z zaburzeniami genów naprawy błędów syntezy DNA lub przebiegającego z wrodzonym zespołem Lynch'a – białka genów naprawy błędów syntezy DNA: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2.

7. Molekularne czynniki predykcyjne

Zidentyfikowane dotychczas zaburzenia molekularne w obu typach raka endometrium nie mają istotnego znaczenia predykcyjnego.

8. Zmiany towarzyszące

- Nie stwierdzono
- stwierdzono

a. Rozrost endometrium (hyperplasia endometrii)

Kategoryzacja rozrostów endometrium w oparciu o klasyfikację WHO:

Rozrost prosty (hyperplasia simplex)

Rozrost złożony (hyperplasia complex)

Rozrost prosty z atypią (hyperplasia simplex cum atypia)

Rozrost złożony z atypią (hyperplasia complex cum atypia)

W rozpoznaniu poszczególnych typów rozrostu endometrium brane są pod uwagę cechy cytologiczne nabłonka gruczołów (podział na rozrost atypowy i bez cech atypii) oraz architektonika tkanki (podział na rozrost prosty i złożony). Cechy cytologiczne mają znaczenie pierwszorzędne.

Porównanie cech morfologicznych rozrostu atypowego i bez cech atypii

Rozrost bez atypii	Rozrost atypowy
<p>Cechy cytologiczne</p> <p>Jądra rzekome nawarstwianie kształt cygara lub owalne o gładkim obrysie regularna dystrybucja chromatyny małe lub niewidoczne jąderka figury podziału mitotycznego obecne</p> <p>Cytoplazma Często amfofilna</p>	<p>Cechy cytologiczne</p> <p>Jądra prawdziwe nawarstwianie z utratą biegunowości pęcherzykowe, powiększone, okrągłe o nieregularnym obrysie kondensacja chromatyny wyraźne, duże jąderka figury podziału mitotycznego.</p> <p>Cytoplazma Kwasochłonna</p>
<p>Guczoły Nieregularne, różnej wielkości, niektóre torbielkowato poszerzone Cewy rozgałęzione, powyginane z uwypukleniami Rozrost prosty Przypadkowo rozrzucone w obfitym podścielisku Rozrost złożony Blisko ułożone z wyraźną redukcją ilościową podścieliska Bardzo nieregularne obrysy gruczołów</p>	<p>Guczoły Nieregularne, różnej wielkości, niektóre torbielkowato poszerzone Cewy rozgałęzione, powyginane z uwypukleniami Rozrost prosty Przypadkowo rozrzucone w obfitym podścielisku Rozrost złożony Blisko ułożone z wyraźną redukcją ilościową podścieliska Bardzo nieregularne obrysy gruczołów</p>
<p>Często towarzyszące cechy Polipowaty wzrost Komórki urzęsione Poszerzone kapilary żyłne w podścielisku Cechy złuszczenia endometrium</p>	<p>Często towarzyszące cechy Brodawkowe wpuklenia nabłonka do światła gruczołów (brak mostkowania) Redukcja podścieliska Komórki urzęsione Metaplazja płaskonabłonkowa</p>

b. EIN (Endometrial Intraepithelial Neoplasia)

Z powodu niskiej zgodności rozpoznań rozrostu atypowego w oparciu o klasyfikację WHO, zaproponowano alternatywny system z terminologią endometrial intraepithelial neoplasia (EIN). EIN definiuje klonalny rozrost gruczołów endometrium o cechach endometrioidnych, nie wykazujących znamion inwazji.

Kryteria diagnostyczne EIN

- (1) Architektonika- Obszar stłoczonych gruczołów w zredukowanym zrębie - volume percentage stroma (VPS) <55%
- (2) Odmienny obraz cytologiczny zmiany w porównaniu do gruczołów tła
- (3) Największy wymiar zmiany co najmniej 1mm

- (4) Należy wykluczyć zmiany imitujące (endometrium sekrecyjne, polip endometrialny, metaplazje nabłonka gruczołowego, warstwa podstawna endometrium).
- (5) Należy wykluczyć raka (labiryntowe światła gruczołów, utkanie lite lub typu cribriform).

Wszystkie powyższe kryteria muszą być spełnione.

c. Inne (polip endometrialny, metaplazje nabłonka gruczołowego, endometritis, adenomyosis)

Piśmiennictwo:

1. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Endometrium
http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2013/Endometrium_13protocol_3200.pdf
2. Tavassoli FA, Devilee P, eds. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of the Breast and Female Genital Organs. Lyon, France: IARC, 2003.
3. Edge SB, Byrd DR, Carducci MA, Compton CA, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer; 2009.
4. Sobin LH, Gospodarowicz M, Wittekind CH, eds. *UICC TNM Classification of Malignant Tumours*. 7th ed. New York, NY: Wiley-Liss; 2009. C Press; 2003.
5. Mutter GL. International Society of Gynecological Pathologists Symposium on Endometrial Hyperplasia. I. Histopathology of genetically defined endometrial precancers. *Int J Gynecol Pathol*. 2000;19(4):301-309.
6. Silverberg SG for the Members of the Cancer Committee, College of American Pathologists. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinomas of the Endometrium. A Basis for Checklists. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123: 28-32.