

Επικαιροποιημένα Θέματα Παθολογικής Ανατομικής

*Περιοδική ηλεκτρονική έκδοση του Α΄
Εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής
Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ – Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»*



Αθήνα, Ιανουάριος 2021



ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΩΝ, ΥΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΩΝ ΑΛΛΟΙΩΣΕΩΝ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ

Ναταλία Γεωργαντζόγλου, Αλέξανδρος Περγάρης, Παρασκευή Αλεξάνδρου

Α΄ Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ - Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»

Το καρκίνωμα του ενδομητρίου αποτελεί τη συχνότερη γυναικολογική κακοήθεια στον Δυτικό κόσμο και εμφανίζεται κυρίως σε γυναίκες περι- και μετεμμηνοπαυσιακής ηλικίας, με μέση ηλικία διάγνωσης τα 60 έτη. Αιτιολογικά, τόσο το καρκίνωμα του ενδομητρίου όσο και οι πρόδρομες αυτού αλλοιώσεις, συσχετίζονται με αυξημένη διέγερση του ενδομητρίου από οιστρογόνα, χωρίς την αντιρροπιστική δράση της προγεστερόνης, όπως συχνά συμβαίνει σε γυναίκες με ανωοθυλακιωρρηκτικούς κύκλους (πχ σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών), ασθενείς που λαμβάνουν εξωγενώς οιστρογόνα (πχ χρήση ταμοξιφένης σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού) ή ασθενείς με νεοπλασματικούς όγκους που παράγουν οιστρογόνα (πχ όγκος εκ των κοκκιωδών κυττάρων της ωοθήκης).

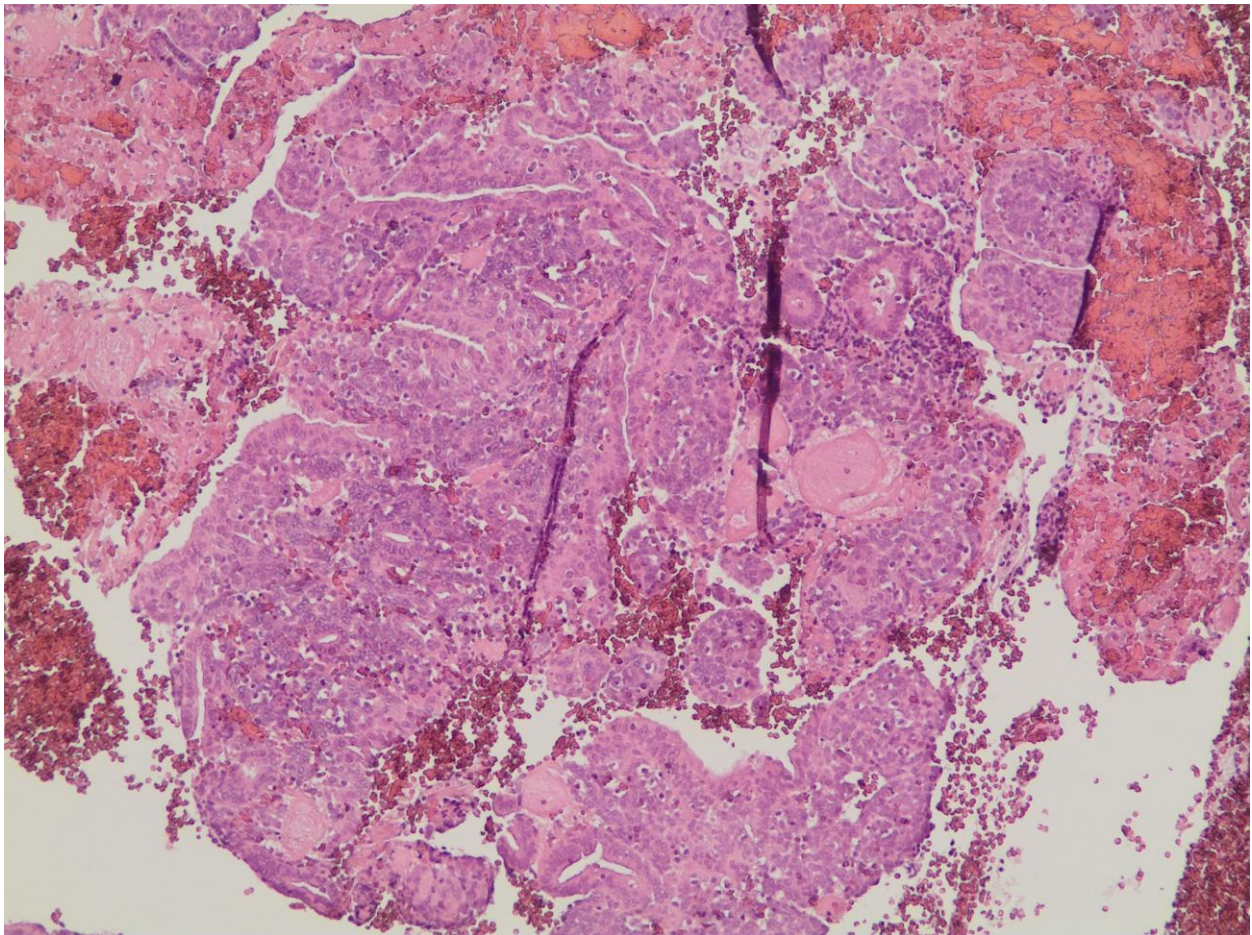
Οι πρόδρομες αλλοιώσεις του ενδομητριοειδούς καρκινώματος παρουσιάζουν μεγάλο φάσμα ως προς τη μορφολογία και σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) χωρίζονται σε υπερπλασία χωρίς ατυπία και άτυπη υπερπλασία. Ο όρος υπερπλασία αφορά σε αύξηση του αριθμού των αδενίων, συνήθως ανώμαλου σχήματος και μεγέθους, με συνεπακόλουθη αύξηση του λόγου αδενίων/στρώματος. Όσον αφορά τη φυσική ιστορία της νόσου, η παρουσία ατυπίας είναι ο παράγοντας που κυρίως καθορίζει την εξέλιξη της υπερπλασίας σε καρκίνωμα. Ο κίνδυνος εξέλιξης της υπερπλασίας χωρίς ατυπία σε καρκίνο ανέρχεται σε 4-6% , ενώ ο αντίστοιχος κίνδυνος για την υπερπλασία με παρουσία ατυπίας προσεγγίζει το 30% μετά από 20ετές follow up. Επίσης στο 43% των περιπτώσεων συνυπάρχει, κατά τη διάγνωση, υπερπλασία με ατυπία και ενδομητριοειδές καρκίνωμα- συνήθως χαμηλού grade και stage κατά FIGO (FIGO stage IA /IB).

Κλινικά, το συχνότερο σύμπτωμα τόσο της υπερπλασίας όσο και του καρκίνου του ενδομητρίου είναι η ανώμαλη αιμορραγία, που εκδηλώνεται ως μηνορραγία, μητρορραγία,

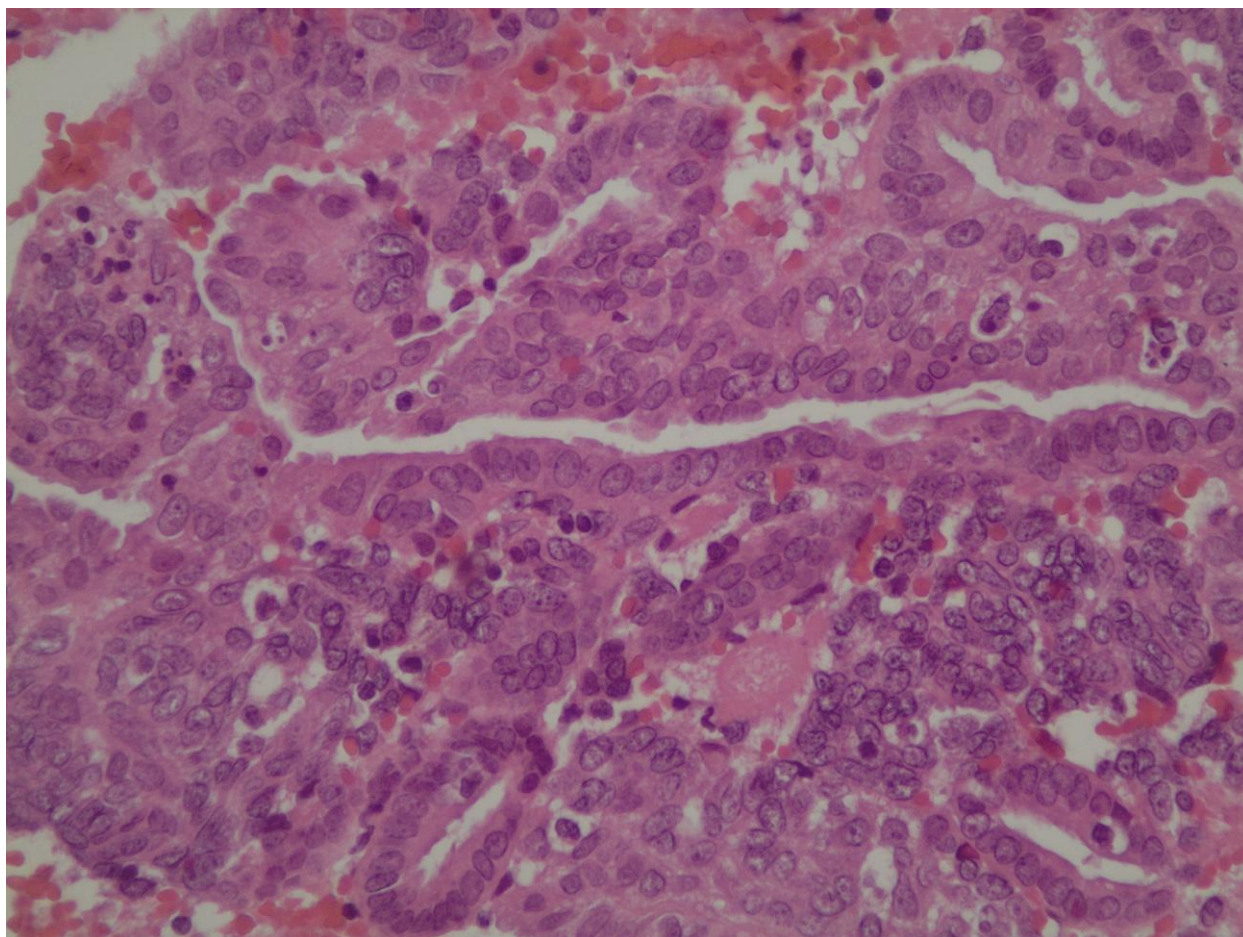
μηνομητρορραγία ή μετεμμηνοπαυσιακή αιμορραγία, ενώ ένα ποσοστό ασθενών δεν εμφανίζει συμπτώματα.

ΑΝΩΜΑΛΟ ΠΑΡΑΓΩΓΙΚΟ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟ

Η ιστολογική εικόνα χαρακτηρίζεται από αυξημένο αριθμό αδενίων με ανώμαλο περίγραμμα, χωρίς ωστόσο ο λόγος αδενίων/στρώματος να φτάνει το 1. Η ατυπία απουσιάζει, ενώ μπορούν να παρατηρηθούν μικρά υποπυρηνικά κενोटόπια καθώς και αποπτωτικά σωμάτια εντός των αδένων (Εικόνες 1 και 2).



Εικόνα 1 Ανώμαλο παραγωγικό ενδομήτριο. Αιμορραγική κατάσπαση και σύντηξη του ενδομητρικού στρώματος (*Αρχείο Α΄ Εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής ΕΚΠΑ, Α-Η Χ 100*)



Εικόνα 2 Ανώμαλο παραγωγικό ενδομήτριο. Παρουσία ηωσινοφιλικής (συγκυτιακής) εκφύλισης του επιφανειακού επιθηλίου (*Αρχείο Α΄ Εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής ΕΚΠΑ, Α-Η Χ 400*)

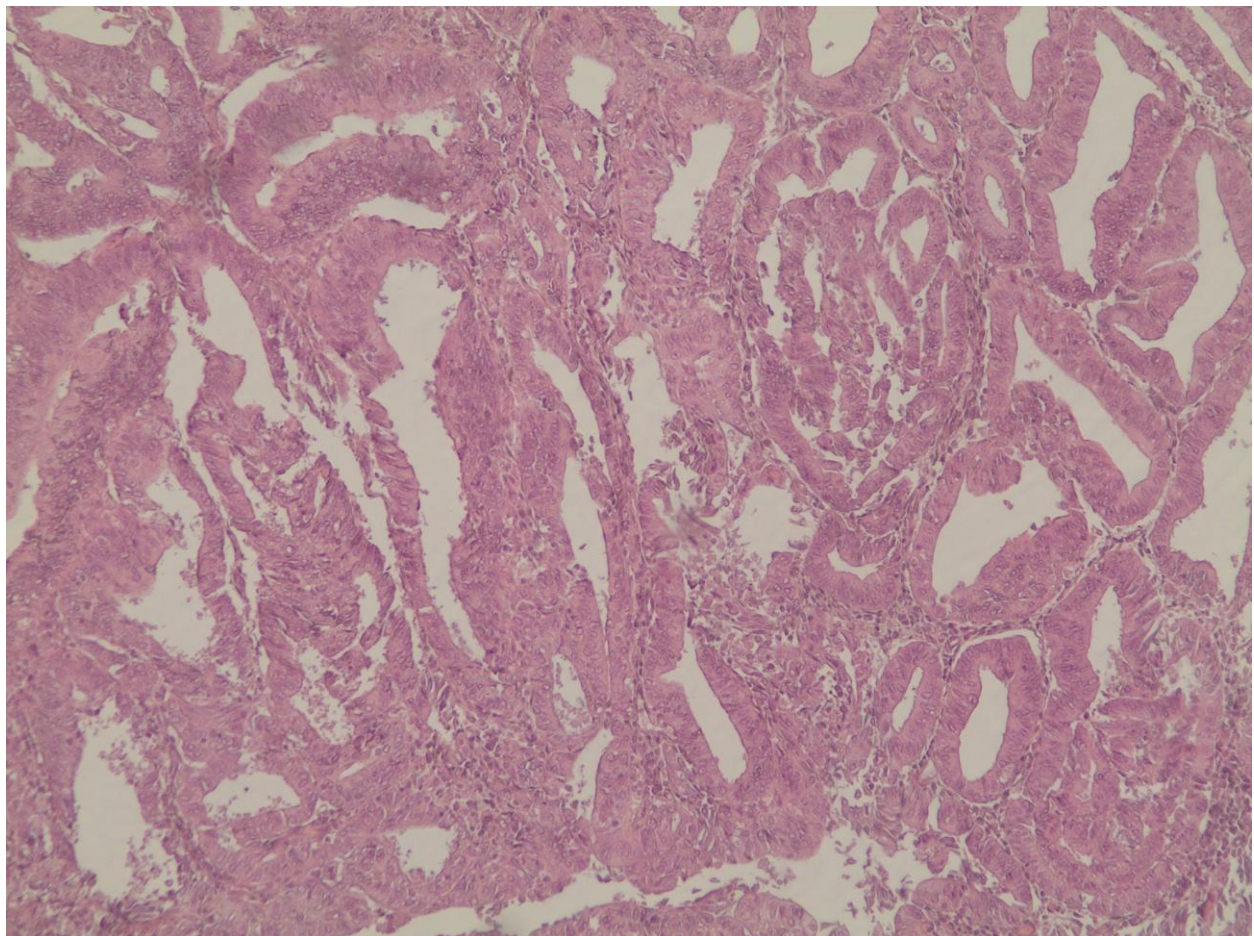
ΥΠΕΡΠΛΑΣΙΑ ΧΩΡΙΣ ΑΤΥΠΙΑ

Η υπερπλασία χωρίς ατυπία χαρακτηρίζεται από την παρουσία αυξημένου αριθμού αδενίων, που καταλαμβάνουν περισσότερο από το 50% της επιφάνειας διατομής, ενώ ο λόγος αδενίων/στρώματος είναι μεγαλύτερος από 1 (συνήθως $>3:1$). Τα αδένια μπορεί να είναι ομοιόμορφα, προσλαμβάνοντας υποστρόγγυλη ή σωληνώδη διαμόρφωση, ή να έχουν ανώμαλο περίγραμμα (πχ γωνίωση, εγκόλπωση) και να είναι κυστικά διατεταμένα. Οι πυρήνες των κυττάρων μπορεί να εμφανίζουν ψευδοστιβάδωση, ενώ συχνά αναγνωρίζονται μιτώσεις και αποπτωτικά σωμάτια. Συχνές είναι οι μεταπλάσεις του ενδομητρικού επιθηλίου, με την

παρουσία κροσσωτών, ηωσινόφιλων ή βλεννώδων κυττάρων (σαλπγγική, ηωσινοφιλική και βλεννώδης μεταπλασία, αντίστοιχα).

Κυτταρολογικά, δεν αναγνωρίζονται διαφορές ανάμεσα στα υπερπλαστικά και τα φυσιολογικά αδένια, χαρακτηριστικό που διαχωρίζει την υπερπλασία χωρίς ατυπία από την υπερπλασία με ατυπία και τον καρκίνο.

Η υπερπλασία χωρίς ατυπία θεραπεύεται κυρίως με προγεσταγόνα και η πιθανότητα πλήρους υποστροφής κυμαίνεται από 40 έως 100%, ενώ ο κίνδυνος εξέλιξης σε ενδομητριοειδές καρκίνωμα είναι πολύ χαμηλός (Εικόνα 3).

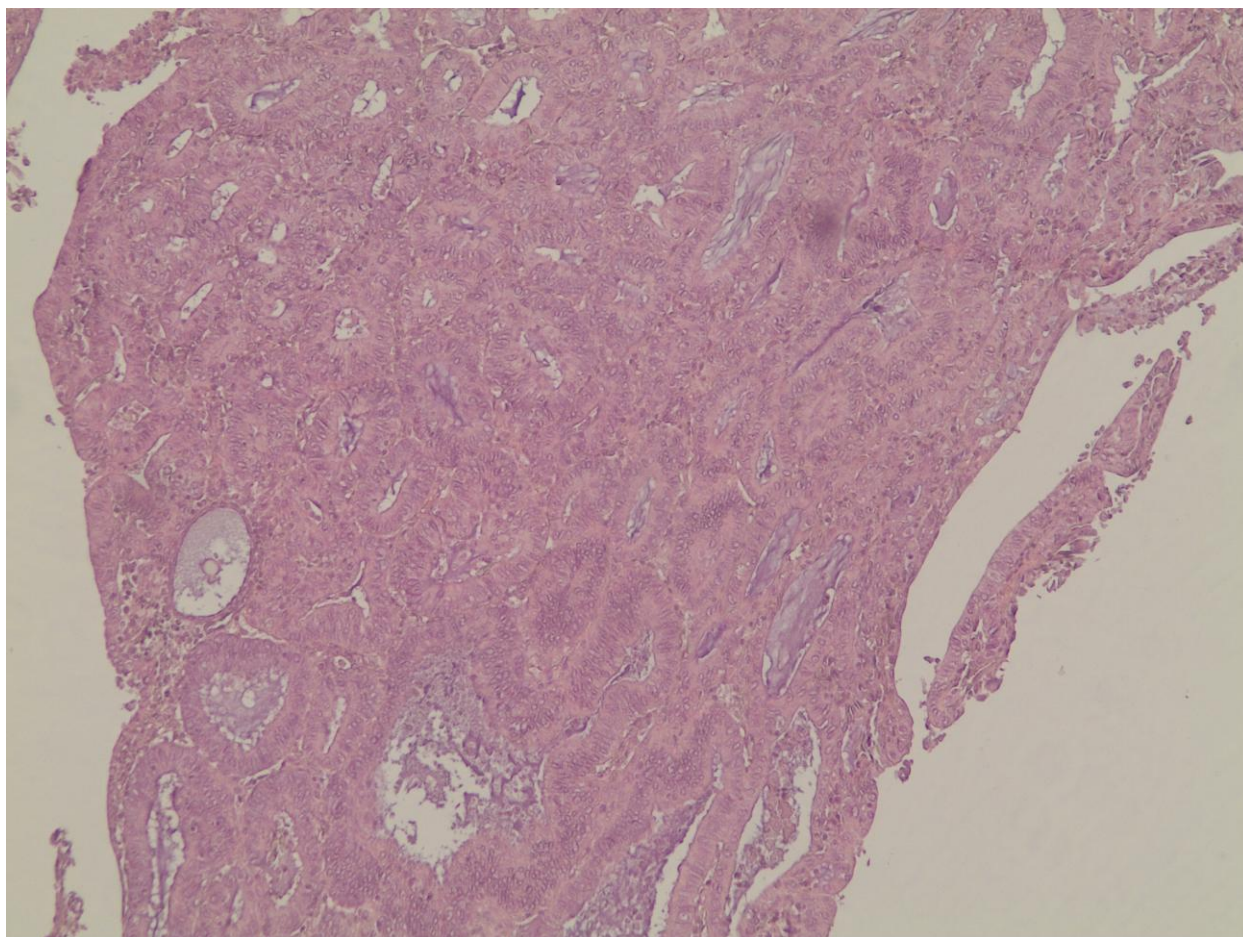


Εικόνα 3 Υπερπλασία χωρίς ατυπία. Αδένια μεγωνιώδες περίγραμμα (Αρχείο Α΄ Εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής ΕΚΠΑ, Α-Η Χ 100)

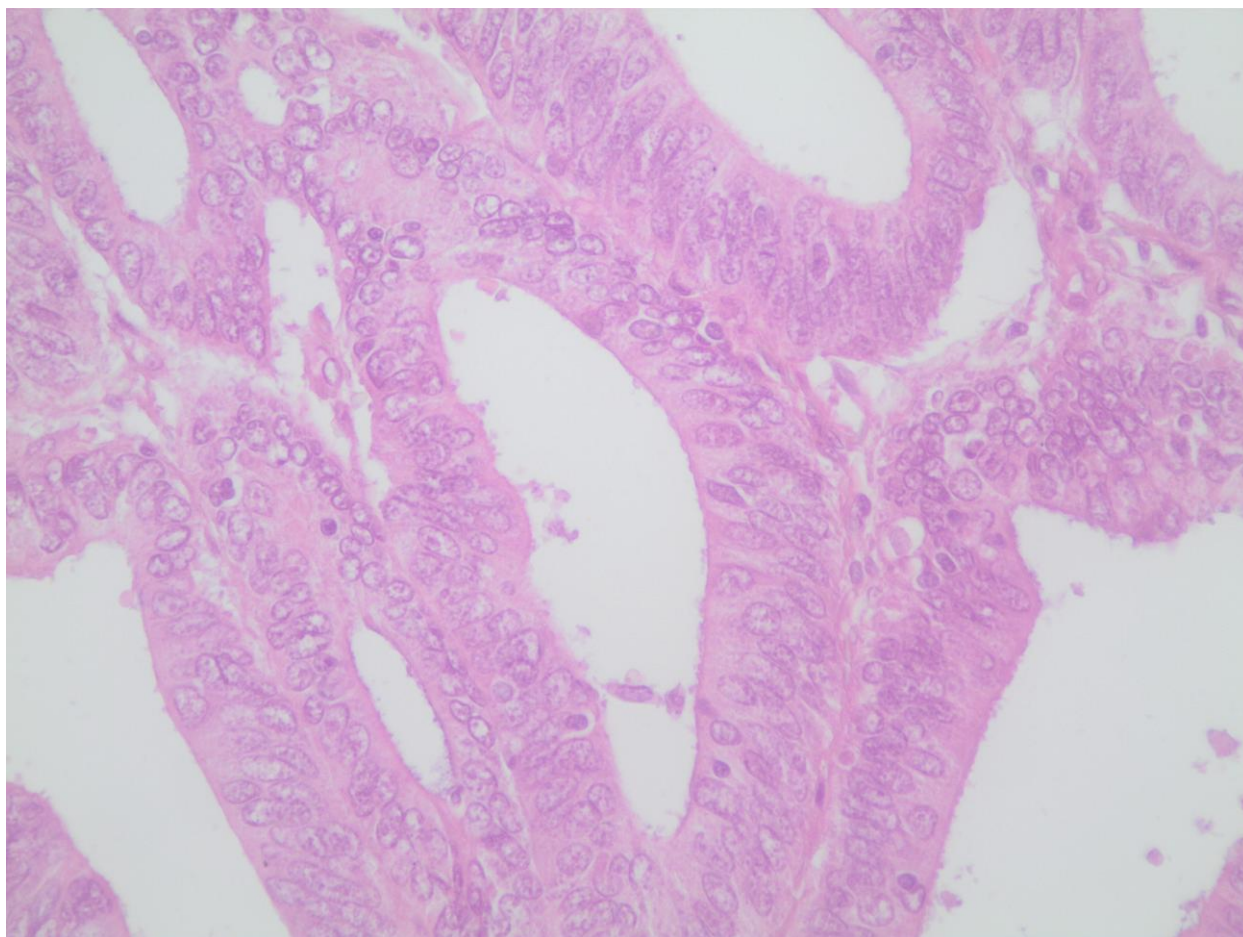
ΑΤΥΠΗ ΥΠΕΡΠΛΑΣΙΑ

Η υπερπλασία με ατυπία, όπως και η υπερπλασία χωρίς ατυπία, χαρακτηρίζεται από αυξημένο λόγο αδενίων/στρώματος. Ωστόσο, σε αντίθεση με την υπερπλασία χωρίς ατυπία, τα υπερπλαστικά αδένια διαφέρουν κυτταρολογικά από τα φυσιολογικά, με παρουσία ποικίλου βαθμού κυτταρικής ατυπίας. Συγκεκριμένα, συχνά απαντώνται υπερμεγέθεις, βαθυχρωματικοί πυρήνες με διακριτά πυρήνια και φυσαλιδώδη ή κοκκιώδη χρωματίνη, ενώ τα κύτταρα χάνουν την πολικότητα τους. Στην απλή υπερπλασία με ατυπία, μεταξύ των αδενίων, παρεμβάλλεται στρώμα, σε αντίθεση με τη σύνθετη υπερπλασία με ατυπία όπου είναι συχνή η παρουσία αδενίων «back-to-back». Επειδή οι μεταπλαστικές αλλοιώσεις είναι αρκετά συχνές, συστήνεται η σύγκριση των κυτταρολογικών χαρακτηριστικών ανάμεσα στις υπερπλαστικές και μη περιοχές, να πραγματοποιείται σε περιοχές χωρίς μεταπλαστικές αλλοιώσεις, ώστε να αποφευχθεί η σύγχυση των τελευταίων με άτυπη υπερπλασία.

Θεραπευτικά χορηγούνται υψηλές δόσεις προγεσταγόνων σε γυναίκες που επιθυμούν να διατηρήσουν την αναπαραγωγική τους ικανότητα, ενώ σε γυναίκες περι- ή μετεμμηνοπαυσικής ηλικίας συστήνεται η χειρουργική θεραπεία (υστερεκτομή μετά των εξαρτημάτων) λόγω του αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης ενδομητριοειδούς καρκινώματος στο έδαφος της άτυπης υπερπλασίας (Εικόνες 4 και 5).



Εικόνα 4 Υπερπλασία με ατυπία. «Back to back» αδένια (*Αρχείο Α΄ Εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής ΕΚΠΑ, Α-Η Χ 100*)



Εικόνα 5 Υπερπλασία με ατυπία. Παρατηρούνται πυρήνες με φυσαλιδώδη χρωματίνη και έντονα πυρήνια (Αρχείο Α΄ Εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής ΕΚΠΑ, Α-Η Χ 400)

ΚΑΛΑ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΜΕΝΟ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΕΙΔΕΣ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ

Ιστολογικά το ενδομητριοειδές καρκίνωμα προσδιορίζεται από τη διήθηση του στρώματος από αδένια με έντονη κυτταρολογική ατυπία. Η διαφορική διάγνωση του καλώς διαφοροποιημένου καρκινώματος του ενδομητρίου από την υπερπλασία του ενδομητρίου με ατυπία παρουσιάζει ενίοτε δυσκολίες, ειδικά σε υλικό απόξεσης ενδομητρίου ιδιαίτερα κατακερματισμένο. Για τη διάγνωση του ενδομητριοειδούς καρκινώματος απαιτείται τουλάχιστον ένα από τα κάτωθι κριτήρια:

- 1) Εκτεταμένη θηλώδης ή σωληνολαχνωτή αρχιτεκτονική των αδενίων, με απουσία στρώματος ανάμεσα τους (αδένια «back-to-back»)

2) Παρουσία ηθμοειδών σχηματισμών

3) Δεσμοπλαστική αντίδραση του στρώματος.

Σύμφωνα με πολλούς συγγραφείς, τα χαρακτηριστικά αυτά πρέπει να καταλαμβάνουν τουλάχιστον το μισό της έκτασης ενός οπτικού πεδίου χαμηλής μεγέθυνσης, που αντιστοιχεί περίπου σε μέγιστη διάμετρο 2 χιλιοστών. Στην πράξη, το χρησιμότερο κριτήριο για την διάκριση του καλά διαφοροποιημένου ενδομητριοειδούς καρκινώματος από την υπερπλασία με ατυπία αποτελεί η ανάπτυξη των αδενίων «back-to-back» χωρίς όμως την παρεμβολή μεταξύ τους στρώματος, σε συνδυασμό με ικανή πυρηνική ατυπία. Επιπρόσθετα ιστολογικά χαρακτηριστικά συνηγορητικά υπέρ του καρκινώματος αποτελούν η παρουσία νεκρώσεων, η παρουσία αφρωδών ιστιοκυττάρων καθώς και η παρουσία δεσμοπλαστικής αντίδρασης πέριξ των αδενίων (Εικόνες 6 και 7). Το τελευταίο κριτήριο της δεσμοπλαστικής αντίδρασης χρήζει ιδιαίτερης προσοχής, γιατί συχνά παρατηρείται η ύπαρξη ινοβλαστικού ιστού μετά από πρόσφατη απόξεση ή μετά από συστροφή ενός ενδομητρικού πολύποδα, προκαλώντας σύγχυση.

Σύμφωνα με τη FIGO, η διαβάθμιση του βαθμού κακοηθείας για το ενδομητριοειδές καρκίνωμα στηρίζεται στο πρότυπο ανάπτυξης και ορίζεται ως εξής:

1) Grade 1: συμπαγής ανάπτυξη σε ποσοστό 5% ή λιγότερο επί της επιφανείας του καρκινώματος,

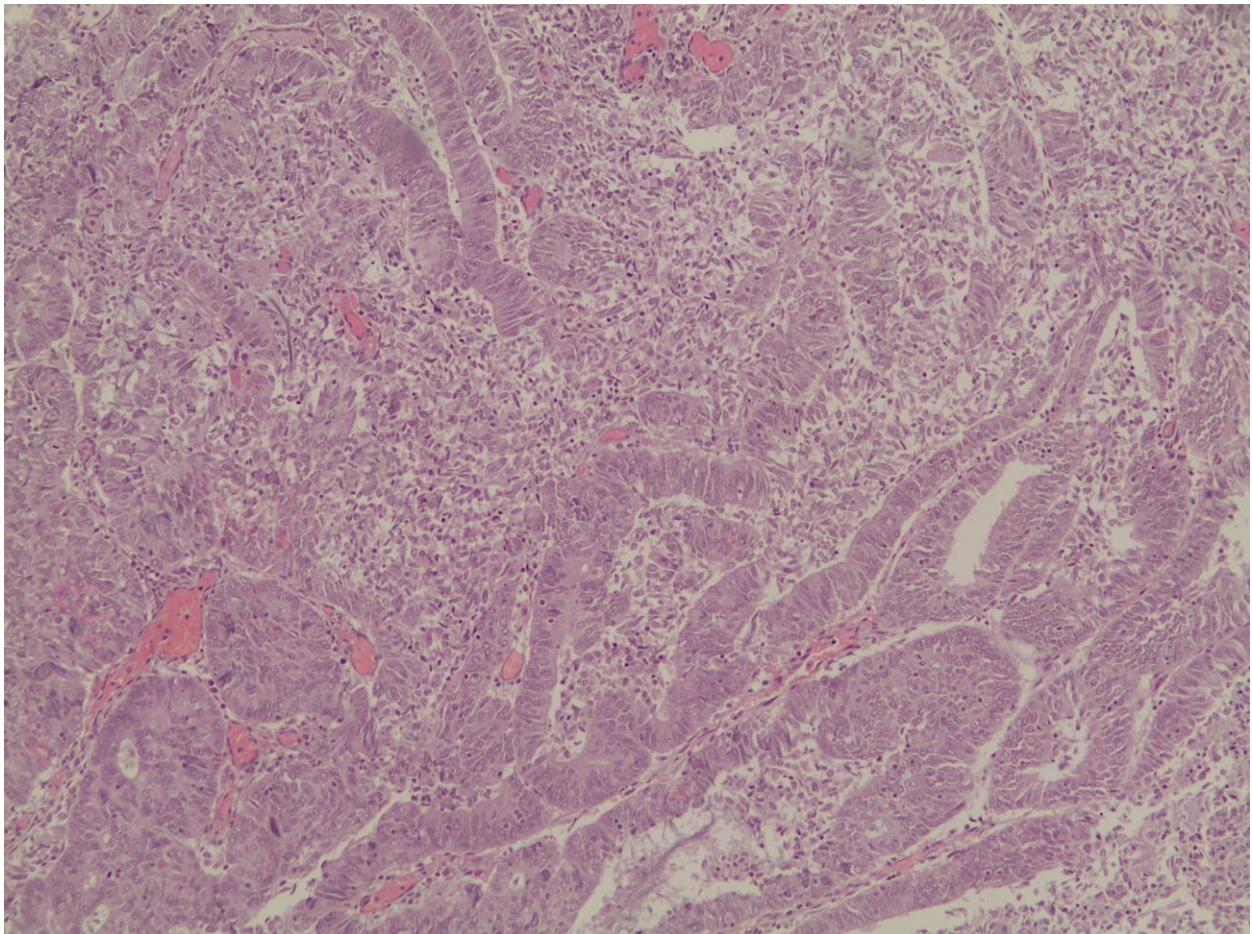
2) Grade 2: συμπαγής ανάπτυξη σε ποσοστό 5 - 50% επί της επιφανείας του καρκινώματος,

3) Grade 3: συμπαγής ανάπτυξη σε ποσοστό μεγαλύτερο του 50% επί της επιφανείας του καρκινώματος.

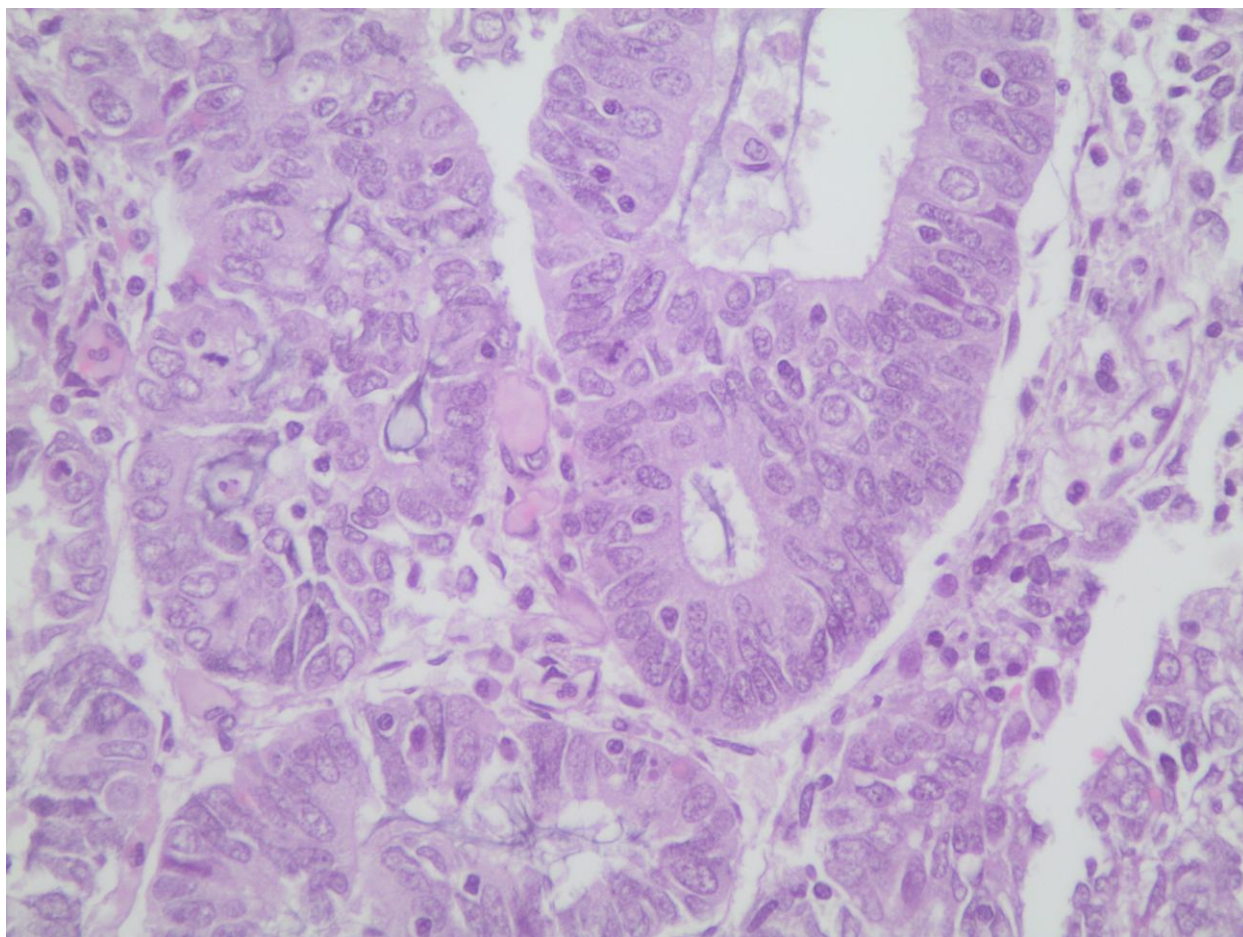
Στη διαβάθμιση του βαθμού κακοηθείας συμμετέχει και η εκτίμηση της πυρηνικής ατυπίας, με το βαθμό να αυξάνεται κατά 1 μονάδα επί της ύπαρξης ικανής πυρηνικής ατυπίας, που ορίζεται ως παρουσία πυρήνων βαθμού ατυπίας 3 επί εκτάσεως >50% του όγκου.

Κατά τον ανοσοϊστοχημικό έλεγχο, τα αδένια είναι θετικά για CK7 και EMA, ενώ οι όγκοι σταδίων 1 και 2 κατά FIGO παρουσιάζουν θετικότητα συνήθως για ER και PR και wild type έκφραση του p53. Αντίθετα, οι όγκοι βαθμού 3 κατά FIGO παρουσιάζουν μόνο στο 50% των περιπτώσεων θετικότητα για ER και PR, ενώ παρατηρείται υπερέκφραση των p53 και p16.

Ένα ζήτημα που απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή είναι η διάκριση ανάμεσα στο ενδομητριοειδές καρκίνωμα που διηθεί τον μυϊκό χιτώνα, από την ανάπτυξη καρκίνου σε εστίες προϋπάρχουσας αδеноμύωσης, καθώς στην πρώτη περίπτωση πρόκειται για όγκο σταδίου τουλάχιστον II. Η παρουσία δεσμοπλαστικής αντίδρασης πέριξ του στρώματος συνηγορεί υπέρ του καρκινώματος σταδίου II, ενώ η διάγνωση της αδеноμύωσης είναι περισσότερο πιθανή εάν πέριξ των αδενίων αναγνωρίζεται ενδομητρικό στρώμα, καθώς και εάν παρατηρούνται άλλες εστίες αδеноμύωσης εντός του μυομητρίου.



Εικόνα 6 Καλά διαφοροποιημένο ενδομητριοειδές καρκίνωμα. «Back-to-back» αδένια με έντονη κυτταρολογική ατυπία (*Αρχείο Α΄ Εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής ΕΚΠΑ, Α-Η Χ 100*)



Εικόνα 7 Καλά διαφοροποιημένο ενδομητριοειδές καρκίνωμα (*Αρχείο Α΄ Εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής ΕΚΠΑ, Α-Η Χ 400*)

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rabban JT, Gilks CB, Malpica A, Matias-Guiu X, Mittal K, et al. Issues in the Differential Diagnosis of Uterine Low-grade Endometrioid Carcinoma, Including Mixed Endometrial Carcinomas: Recommendations from the International Society of Gynecological Pathologists. *Int J Gynecol Pathol.* 2019;38 Suppl 1:S25-S39.
2. Soslow RA, Tornos C, Park KJ, Malpica A, Matias-Guiu X, et al. Endometrial Carcinoma Diagnosis: Use of FIGO Grading and Genomic Subcategories in Clinical Practice: Recommendations of the International Society of Gynecological Pathologists. *Int J Gynecol Pathol.* 2019;38 Suppl 1: S64-S74.

3. Fadare O, Parkash V. p53 aberrations in low grade endometrioid carcinoma of the endometrium with nodal metastases: possible insights on pathogenesis discerned from immunohistochemistry. *Diagn Pathol.* 2017; 12:81.