

Anna Nasierowska-Guttmejer¹, Wiesława Grajkowska²,
Krzysztof Bardadin³

Received: 19.08.2009

Accepted: 15.09.2009

Published: 31.12.2009

Diagnostyka histopatologiczna rozrostów błony śluzowej trzonu macicy. Część II

Histopathological diagnosis of endometrial hyperplasia. Part II

Гистологическая диагностика гиперплазии эндометрия. Часть II

¹ Zakład Patomorfologii Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA, Centrum Onkologii, Warszawa

² Zakład Patologii Centrum Zdrowia Dziecka, Warszawa

³ Zakład Patomorfologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

Correspondence to: Anna Nasierowska-Guttmejer, Zakład Patomorfologii, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA, ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa, e-mail: anna.nasierowska@cskmswia.pl

Tezy pracy przedstawiono w środowisku Warszawskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Patologów.

Wykłady na temat rozrostów błony śluzowej trzonu macicy wygłoszono podczas Warszawskich Spotkań w Ginekologii Onkologicznej 24 kwietnia 2009 roku.

Podziękowania

Autorzy składają podziękowania Panu Prof. Wenancjuszowi Domagale, Przewodniczącemu Polskiego Towarzystwa Patologów, za zapoznanie się z pracą i jej przychylną ocenę.

Theses included the paper have been presented to the members of Warsaw Division of Polish Society of Pathologists.

Lectures concerning endometrial hyperplasia were presented during Warsaw Meeting of Oncological Gynecology on April 24, 2009.

Acknowledgements

The authors would like to express their gratitude to professor Wenancjusz Domagała, President of Polish Society of Pathologists, for review of the paper and favorable comments thereof.

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Rak błony śluzowej trzonu macicy stanowi heterogenną grupę pod względem przebiegu klinicznego, zaburzeń molekularnych, obrazu morfologicznego i leczenia. Większość przypadków jest kwalifikowana jako typ I, zwany rakiem endometrioidalnym. W porównaniu z II typem, zwanym rakiem nieendometrioidalnym, nowotwór ten rozwija się przeważnie u młodszych kobiet z cechami rozrostu atypowego lub stanu określanego jako „endometrioidalna neoplazja śródna-błonkowa” (EIN), w wyniku przedłużonej stymulacji estrogenowej w terenie *endometrium*. W obrazie morfologicznym zwykle tworzy egzofityczny (rzadziej endofityczny) rozrost i wykazuje wysoko lub średnio dojrzały stopień dojrzałości. Stopień zaawansowania jest zazwyczaj niski, a naciek raka nie przekracza połowy grubości ściany trzonu macicy; rzadko stwierdza się przerzuty do węzłów chłonnych. Rak nieendometrioidalny II typu częściej dotyczy starszych kobiet, u których rozwija się w cienkim zanikowym *endometrium* bez cech rozrostu. Kwalifikowany jest zawsze jako rak nisko zróżnicowany, według klasyfikacji WHO jego stopień zróżnicowania nie podlega stopniowaniu. Na ogół ma agresywny przebieg, przekracza połowę grubości ściany trzonu macicy, nacieka surowicówkę oraz daje przerzuty do węzłów chłonnych. Różnice między typem I i II raka *endometrium* dotyczą również zaburzeń molekularnych. Typ I raka wiąże się z mutacjami genów *K-ras*, *PTEN* i naprawy DNA (*MLH1*), z kolei w II typie stwierdza się mutacje w *TP53*. Kluczowe znaczenie dla podjęcia decyzji leczniczych ma ocena mikroskopowa typu i stopnia histologicznej dojrzałości oraz stopnia kliniczno-patologicznego zaawansowania raka. Istotne jest stosowanie aktualnie obowiązujących klasyfikacji WHO, TNM i FIGO. Obiektywne trudności w interpretacji cech mikroskopowych w niektórych przypadkach powodują coraz częstsze włączanie badań molekularnych i immunohistochemicznych do rutynowej diagnostyki.

Słowa kluczowe: rak *endometrium*, rak endometrioidalny – I typ, rak nieendometrioidalny – II typ, zaburzenia molekularne *PTEN*, *MLH1*, *TP53*, geny naprawy DNA

Summary

Endometrial cancer constitutes a heterogeneous group of diseases, in terms of clinical course, underlying molecular disorders, morphology and therapeutic strategy. The most frequent variety is type I or endometrioid cancer. As compared with type II, or non-endometrioid cancer, it usually develops in younger women as a result of prolonged estrogen stimulation within endometrium with features of atypical hyperplasia or a condition defined as endometrial intraepithelial neoplasia (EIN). In terms of morphology, it usually forms an exophytic (rarely endophytic) tumor and presents a high or moderate grade of differentiation. Patients usually present at an initial stage of the disease, with tumor infiltrate rarely exceeding half of uterine wall thickness; lymph node metastases are rare too. Non-endometrioid cancer usually affects older women, where it develops within a flat, atrophic endometrium with no signs of hyperplasia. It is always qualified as poorly differentiated and according to WHO classification its degree of differentiation is not graded. It usually presents an aggressive clinical course, infiltrating over one half of uterine wall thickness, invades the serous membrane and regional lymph nodes. Types I and II of endometrial cancer differ also in terms of underlying molecular disorders. Type I is associated with mutations of genes *K-ras*, *PTEN* and *MLH1* (DNA repair). Type II is associated with mutation of *TP53*. The key issue in developing therapeutic strategy is microscopic assessment of type and grade of histological maturity, as well as clinical-pathological stage of cancer. An important issue is to apply currently valid WHO, TNM and FIGO classifications. Objective difficulties in interpretation of microscopic features in some cases result in increasingly frequent use of molecular and immunohistochemical studies in routine pathological diagnostic work-up.

Key words: endometrial cancer, endometrioid cancer – type I, non-endometrioid cancer – type II, molecular disorders *PTEN*, *MLH1*, *TP53*, DNA repair genes

Содержание

Рак слизистой оболочки стержня матки является гетерогенной группой связанной с клиническим процессом, молекулярными расстройствами, морфологическими картинками и лечением. Большинство случаев квалифицируется как тип 1, который определяется как эндометриоидный (внутриматочный) рак. В сравнении с типом 2, который определяется как неэндометриоидный рак, это новообразование развивается преимущественно у молодых женщин имеющих черты нетипичного разрастания или состояние определяемое как „эндометриоидная, внутриэпителиальная неоплазия” (сокращенное название на английском языке – ЭИН) как результат продолженной экстрагенной стимуляции в области эндометрия. В морфологической картине обычно наблюдается экзофитные, реже эндофитные, разрастание и отмечается высокая или средне зрелая степень созревания. Степень развития обычно невысокая, а инфильтрат рака не превышает половины толщины стенки стержня матки. Редко отмечаются метастазы в лимфатических узлах. Неэндометриоидный рак типа 2 чаще встречается у женщин старшего возраста, у которых развивается в тонком атрофическом эндометрии без черт разрастания. Всегда квалифицируется как рак слабо дифференцированный. Согласно квалификации ВОЗ степень его дифференциации не подвергается градированию. В общем отличается агрессивным развитием, превышает половину толщины стенки стержня матки, инфильтрирует серозную оболочку и дает метастазы в лимфатических узлах. Отличие между типом 1 и 2 рака эндометрия состоит в том, что он связан также с молекулярными расстройствами. Тип 1 рака связан с мутациями генов *K-ras*, *PTEN* и реституцией ДНК (*MLH1*), а с другой стороны, в типе 2 отмечается мутация в *TP53*. Ключевое значение для принятия терапевтических решений имеет микроскопическая оценка типа и степени гистологической зрелости, а также степени клиническо-патологического процесса развития рака. Существенное значение имеет также применение обьязывающих в данный момент классификаций ВОЗ, TNM и ФИГО. Объективные трудности при объяснении микроскопических черт в некоторых случаях приводят к все более частому применению молекулярных и иммуногистологических исследований в рутинной диагностике.

Ключевые слова: рак эндометрия, рак эндометриоидный – тип 1, рак неэндометриоидный – тип 2, молекулярные расстройства *PTEN*, *MLH1*, *TP53*, гены реституции ДНК

WPROWADZENIE

Rak błony śluzowej trzonu macicy (RTM, rak *endometrium*) należy do najczęściej występujących nowotworów złośliwych u kobiet. W Europie jest przyczyną jednego zgonu na około 10 000 kobiet rocznie. Dzieli się na dwa typy: dominujący endometrioidalny i rzadko występujący nieendometrioidalny. Pierwszy z nich rozwija się głównie u kobiet w wieku okołomenopauzalnym, średnia wieku w momencie zachorowania wynosi 60 lat. Pierwszym jego objawem jest krwawienie

INTRODUCTION

Endometrial cancer is among the most frequently occurring malignancies in the females. In Europe, it causes 1 death per 10 000 women per year. It is subdivided into two types: the predominating endometrioid and rarely occurring non-endometrioid. The former develops mainly in perimenopausal women, whereby the mean age at the time of diagnosis is 60 years. Its first manifestation is genital tract bleeding. Development of endometrial

z dróg rodnych. Rozwojowi RTM sprzyjają wydłużenie czasu życia, bogatofuszczowa dieta, hormonalna terapia zastępcza oraz ekspozycja na działanie estrogenów, zarówno endo-, jak i egzogennych. Typ II rozpoznawany jest u kobiet starszych. Rozwijają się w zanikowej *endometrium* i nie ma związku z hiperplazją błony śluzowej trzonu macicy. Typ mikroskopowy raka jest istotnym czynnikiem prognostycznym raka trzonu macicy i podstawą do wyboru optymalnej metody leczenia. Terapia raka *endometrium* prowadzona jest różnymi metodami⁽¹⁾. Zalicza się do nich leczenie chirurgiczne, hormonoterapię, chemioterapię z użyciem antracyklin i związków platyny. Ostatnio, z uwagi na lepsze poznanie szlaków nowotworzenia RTM, wprowadzane zostały nowe leki o ukierunkowanym działaniu. Przypuszcza się, iż poprawią one przeżycie chorych z RTM. Celem pracy jest przedstawienie obrazu morfologicznego, czynników prognostycznych i różnicowania na podstawie obrazu mikroskopowego i badań immunohistochemicznych I i II typu raka *endometrium*.

HISTOGENETYCZNE TYPY RAKA TRZONU MACICY

Rak błony śluzowej trzonu macicy, zwany również rakiem *endometrium* (*endometrial cancer*), podzielony został na dwa typy – I i II, na podstawie histogenezy, cech epidemiologicznych, klinicznych i histopatologicznych oraz grup genów biorących udział w określonym szlaku nowotworzenia^(2,3). Typ I jest określany jako rak endometrioidalny (jest to spolszczona nazwa angielskiego *endometrioid type of endometrial carcinoma*), a typ II – nieendometrioidalny rak *endometrium* (*non-endometrioid*

cancer is promoted by longer life expectancy, protein- and fat-rich diet, hormonal replacement therapy and prolonged exposure to estrogens, both endogenous and exogenous. The latter type is usually detected in elderly women. It develops within atrophic endometrium and is not associated with endometrial hyperplasia. Microscopic appearance is an important prognostic factor in endometrial cancer and is a basis for selection of optimal therapeutic strategy. Therapy of endometrial cancer combines several modalities⁽¹⁾. They include surgery, hormonal therapy, chemotherapy using anthracyclines and platinum compounds. Recently, due to better understanding of pathways of neoplasia in endometrial cancer, new selectively targeted drugs have been introduced. Hopefully, they will improve survival in this group of patients.

The aim of this paper is to present morphology, prognostic factors and differentiating features, based on microscopic appearance and results of immunohistochemical studies in types I and II of endometrial cancer.

HISTOGENETIC TYPES OF ENDOMETRIAL CANCER

Endometrial cancer has been subdivided into two types, I and II, based on histogenesis, epidemiological, clinical and histopathological features and groups of genes involved in particular pathways of neoplasia^(2,3). The type I is also called endometrioid cancer (“endometrioid type of endometrial carcinoma”), while the type II is called non-endometrioid type of endometrial cancer. According

	I typ raka <i>endometrium</i> – rak endometrioidalny <i>Endometrioid type of endometrial cancer (type I)</i>	II typ raka <i>endometrium</i> – rak nieendometrioidalny <i>Non-endometrioid type of endometrial cancer (type II)</i>
Częstość występowania <i>Incidence</i>	80% wszystkich raków <i>endometrium</i> <i>80% of all endometrial cancers</i>	20% raków <i>endometrium</i> <i>20% of all endometrial cancers</i>
Podłoże rozwoju <i>Underlying conditions</i>	Przewlekła stymulacja, estrogenowa <i>Prolonged estrogenic stimulation</i> Okres przed- i okołomenopauzalny <i>Pre- and perimenopausal age</i> U młodych kobiet cykle bezowulacyjne <i>Anovulatory cycles in younger women</i>	Wiek pomenopauzalny, 70-80 lat <i>Postmenopausal age (70-80 years)</i> Brak stymulacji estrogenowej <i>Lack of estrogenic stimulation</i> Endometrium zanikowe <i>Atrophic endometrium</i>
Prekursor <i>Preceding conditions</i>	Atypowa hiperplazja, wewnątrz nabłonkowa neoplazja <i>endometrium</i> (EIN) <i>Atypical hyperplasia, endometrial intraepithelial neoplasia (EIN)</i>	Wewnątrz nabłonkowy rak <i>endometrium</i> (EIC) <i>Endometrial intraepithelial cancer (EIC)</i>
Stopień złośliwości <i>Degree of malignancy</i>	Niski stopień złośliwości, dobre rokowanie <i>Low, favorable prognosis</i>	Wysoki stopień złośliwości, złe rokowanie <i>High, poor prognosis</i>
Inwazja mięśniówki <i>Infiltration of myometrium</i>	Płytke naciekanie <i>myometrium</i> <i>Shallow infiltration of myometrium</i>	Głębokie naciekanie <i>myometrium</i> i/lub otrzewnej <i>Deep infiltration of myometrium and/or peritoneum</i>
Przebieg <i>Clinical course</i>	Stabilny, 5-letnie przeżycie wynosi 85-90% <i>Stable, 5-years' survival rate: 85-90%</i>	Agresywny, z przerzutami do otrzewnej, węzłów chłonnych, 5-letnie przeżycie wynosi 30-70% <i>Aggressive, rapid development of lymph node metastases, 5-years' survival rate: 30-70%</i>
Zaburzenia molekularne <i>Molecular alterations</i>	<i>PTEN</i> (50-60%), <i>K-ras</i> (13-26%), <i>β-katenina</i> <i>PTEN (50-60%), K-ras (13-26%), β-catenin</i> Geny mutatorowe, niestabilność mikrosatelitarna (MSI) (40%) <i>Mutator genes, microsatellite instability (MSI) (40%)</i> Sporadycznie <i>TP53</i> (5-10%) <i>Sporadic TP53 (5-10%)</i>	<i>TP53</i> <i>LOH</i>

Tabela 1. Cechy I i II typu raka *endometrium*

Table 1. Main features of type I and II of endometrial cancer

Rak trzonu macicy/rak <i>endometrium</i> <i>Endometrial cancer</i>	
Typ główny raka <i>Main type</i>	Warianty raka <i>Variant</i>
Rak endometrioidalny gruczołowy (<i>endometrioid adenocarcinoma</i>) – I typ raka <i>endometrium</i> <i>Endometrioid adenocarcinoma – type I endometrial cancer</i>	Wydzielniczy (<i>secretory variant</i>) <i>Secretory adenocarcinoma</i> Urzęsiony (<i>ciliated variant</i>) <i>Ciliated adenocarcinoma</i> Gruczołowo-kosmkowy (<i>villoglandular</i>) <i>Villoglandular adenocarcinoma</i> Gruczolakorak z metaplastją płaskonabłonkową (<i>with squamous differentiation</i> – <i>adenocarcinoma with squamous metaplasia or morules, so-called “adenocanthoma”</i>) <i>Adenocarcinoma with squamous metaplasia (“adenocanthoma”)</i>
Rak nieendometrioidalny – II typ raka <i>endometrium</i> <i>Non-endometrioid adenocarcinoma – type II endometrial cancer</i>	Surowiczny (<i>serous adenocarcinoma</i>) <i>Serous adenocarcinoma</i> Jasnokomórkowy (<i>clear cell adenocarcinoma</i>) <i>Clear cell adenocarcinoma</i> Śluzowy (<i>mucinous adenocarcinoma</i>) <i>Mucinous adenocarcinoma</i> Gruczołowo-płaskonabłonkowy – oba komponenty są złośliwe (<i>adenosquamous carcinoma</i>) <i>Planoepithelial adenocarcinoma (adenosquamous carcinoma; both components are malignant)</i> Płaskonabłonkowy (<i>squamous carcinoma</i>) <i>Squamous carcinoma</i> Mieszany (<i>mixed carcinoma</i>) – inny niż rak gruczołowy lub płaskonabłonkowy, gdy stanowi więcej niż 10% całego guza <i>Mixed carcinoma (diagnosed if accounts for over 10% of the entire tumor mass)</i> Prześciwkomórkowy (<i>transitional cell carcinoma</i>) <i>Transitional cell carcinoma</i> Drobnokomórkowy (<i>small cell carcinoma</i>) <i>Small cell carcinoma</i> Niezróżnicowany (<i>undifferentiated carcinoma</i>) <i>Undifferentiated carcinoma</i>

Tabela 2. Typy histologiczne raka endometrium według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 2003 roku
Table 2. Histological types of endometrial cancer according to WHO classification (2003)

type of endometrial carcinoma). Według danych amerykańskich w Stanach Zjednoczonych 70-80% pierwotnych raków błony śluzowej trzonu macicy stanowią raki I typu, pozostałe 20% to raki II typu. W Polsce nie ma danych na ten temat. Cechy kliniczne, epidemiologiczne, molekularne i mikroskopowe I i II typu raka trzonu macicy przedstawiono w tabeli 1. Z przedstawionych w tabeli 1 danych wynika, iż przyczyny nowotworzenia, typ histologiczny i stopień zróżnicowania raka oraz jego przebieg kliniczny korelują z zaburzenia molekularnymi określonej grupy genów. U podstaw rozwoju I typu raka *endometrium* leżą mutacje i delecje supresorowego genu *PTEN* – fosfatazy i homologu tensyny w chromosomie 10. (*phosphatase and tensin homologue, PTEN*), mutacje genów *K-ras* i β -*katenu* oraz mutacje genów mutatorowych (*MLH1, MSH2, MSH6, PMS1* i *PMS2*) prowadzące do niestabilności mikrosatelitarnej (*microsatellite instability, MSI*). Typ II raka *endometrium* wiąże się przede wszystkim z mutacjami genu *TP53*, niestabilnością chromosomalną (LOH) i znaczną aneuploidią. Rak *endometrium* II typu cechują na ogół agresywny przebieg kliniczny oraz szybko powstające przerzuty w jamie brzusznej i węzłach chłonnych. Nowotwór ten wiąże się ze złym rokowaniem, obrazem morfologicznym przypominającym nisko zróżnicowanego surowiczego raka jajnika. Należy zauważyć, iż w 20% wymienionych typów raków występuje nadmierna ekspresja receptora 2. ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (HER2/neu).

to American data, in the US 70-80% of primary endometrial cancers represent the type I, whereas the remaining 20% – the type II. Reliable Polish data concerning this issue are not available.

Clinical features, epidemiological, molecular and microscopic data concerning types I and II of endometrial cancer are summarized in table 1.

Above presented data suggest that causes of neoplasia, histological type and grade of malignancy and its clinical course correlate with molecular alterations within a particular group of genes. Type I endometrial cancer is associated with mutations and deletions of suppressor gene – phosphatase and tensin homologue, *PTEN* in chromosome 10, mutations of *K-ras* and β -*catenin* genes, as well as mutations of mutator genes (*MLH1, MSH2, MSH6, PMS1* and *PMS2*), resulting in microsatellite instability (MSI). Type II endometrial cancer is mainly associated with mutations of *TP53* gene, chromosomal instability (LOH) and marked aneuploidy. Type II endometrial cancer usually takes an aggressive clinical course and rapid development of peritoneal and lymph node metastases. It is associated with poor prognosis. Its morphologic appearance is similar to poorly differentiated serous ovarian cancer. Noteworthy is that in 20% of cases of these cancers show an excessive expression of human epithelial receptor 2 (HER2/neu).

Stopień dojrzałości raka, G <i>Histological grade</i>	Komentarz <i>Comment</i>
Stopień X (GX) <i>Grade X (GX)</i>	Nie może być oceniony <i>Assessment impossible</i>
Stopień 1 (G1) <i>Grade 1 (G1)</i>	5% lub mniej stanowią niepłaskonabłonkowe lite pola <i>Non-planoepithelial solid areas constitute less than 5% of tumor tissue</i>
Stopień 2 (G2) <i>Grade 2 (G2)</i>	6-50% stanowią niepłaskonabłonkowe lite pola <i>Non-planoepithelial solid areas constitute 6-50%</i>
Stopień 3 (G3) <i>Grade 3 (G3)</i>	Więcej niż 50% stanowią niepłaskonabłonkowe lite pola <i>Non-planoepithelial solid areas constitute over 50%</i>

Tabela 3. Ocena stopnia dojrzałości raka endometrium według klasyfikacji WHO

Table 3. Assessment of differentiation grade of endometrial cancer according to the WHO classification

KLINICZNIE PRZYDATNE CECHY HISTOPATOLOGICZNE RAKA ENDOMETRIUM

Przewidywany przebieg choroby oraz decyzja o leczeniu uzupełniającym opierają się na klinicznie przydatnych cechach mikroskopowych zawartych w raporcie histopatologicznym⁽⁴⁾. Istotnymi czynnikami prognostycznymi są: 1) typ histologiczny raka; 2) stopień dojrzałości; 3) głębokość naciekania mięśniówki ściany trzonu macicy oraz 4) brak/obecność naciekania naczyń. Pacjentki z wysoko złośliwym (G3) rakiem I typu wnikającym w głąb ściany trzonu na ponad połowę jej grubości oraz angioinwazją, a także chore z II typem raka *endometrium* cechuje wysokie ryzyko powstawania przerzutów do otrzewnej i do węzłów chłonnych. Wymagają one terapii uzupełniającej⁽⁵⁾.

Typ histologiczny raka *endometrium* jest rozpoznawany na podstawie klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO). Tabela 2 zawiera typy główne raka *endometrium* oraz jego warianty.

Stopień histologicznej dojrzałości raka *endometrium* (G) według 6. edycji klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia opiera się na ustaleniach American Joint Committee on Cancer (AJCC) i International Union Against Cancer (UICC) opublikowanych jako klasyfikacja TNM z 2005 roku. Kryterium oceny stopnia G jest proporcja składnika litego niepłaskonabłonkowego do struktur gruczołowych. Tabela 3 przedstawia kryteria podziału raka na wysoko zróżnicowanego (G1), średnio zróżnicowanego (G2) i nisko zróżnicowanego (G3). Należy zwrócić uwagę, iż raki typu II – nieendometrioidalnego nie podlegają ocenie według wymienionej kwalifikacji. Rak sruwicy, jasnokomórkowy, płaskonabłonkowy i nieróżnicowany są zawsze nowotworami o wysokiej złośliwości. Rak śluzowy wprawdzie podlega podobnej ocenie jak rak endometrioidalny, ale zwykle rozpoznawany jest jako wysoko zróżnicowany – G1. Komponent płaskonabłonkowy w raku endometrioidalnym nie podlega stopniowaniu.

Przedstawione kryteria oceny stopnia histologicznej dojrzałości RTM zostały zaakceptowane przez FIGO w 1988 roku, niemniej do kryteriów dodano dodatkową cechę – atypię jądrową. W ciągu ostatnich 20 lat w piśmiennictwie zachodnim opublikowano liczne prace na temat rokowniczej roli oceny tej cechy oraz znacznego odsetka rozbieżności diagnostycznych w ocenie cechy G między patologami. Zaino⁽⁶⁾ spostrzegł, że wartość rokowniczą mają jedynie dominujące pola w guzie utworzone

CLINICALLY USEFUL HISTOPATHOLOGICAL FEATURES OF ENDOMETRIAL CANCER

Foreseen course of disease and decisions concerning adjuvant treatment are based on clinically useful microscopic features included in pathological report⁽⁴⁾. Key prognostic factors include: 1) histological type of tumor; 2) grade of differentiation; 3) depth of infiltration of myometrium and 4) lack/presence of vascular invasion. Patients with highly malignant type I cancer (G3), penetrating over 50% of myometrium thickness and invading blood vessels, as well as patients with type II endometrial cancer are at high risk of developing peritoneal and regional lymph node metastases. Thus they require adjuvant therapy⁽⁵⁾.

Histological type of endometrial cancer is diagnosed based on WHO classification. Table 2 summarizes principal types of endometrial cancer and its variants.

Grade of histological differentiation of endometrial cancer, according to the WHO classification (6th edition), is based on consensus statements of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) and International Union Against Cancer (UICC), and has been published in the form of TNM classification in 2005. Criterion defining the G grade is relation of solid, non-planoepithelial component to adenomatous (glandular) structures. Table 3 summarizes criteria of classification of endometrial cancer into highly differentiated (G1), moderately differentiated (G2) and poorly differentiated (G3). Noteworthy is that this classification is not valid for type II – non-endometrioid cancers. Serous, clear cell, planoepithelial and non-differentiated varieties are always highly malignant. Mucinous cancer, while classified the same as endometrioid cancer, is always defined as highly differentiated (G1) tumor. The planoepithelial component of endometrioid cancer is not subjected to grading.

Above-mentioned criteria defining grade of histological differentiation of endometrial cancer have been accepted by FIGO in 1988, nevertheless an additional feature has been added – nuclear atypia. Over the past 20 years, numerous publications appeared in the Western literature concerning prognostic role of this parameter and significant inter-examiner variation in determination of the G grade. Zaino⁽⁶⁾ has noticed that only areas predominating in tumor tissue, composed of cells featuring large and pleomorphic nuclei, irregular nucleoli and granular cytoplasm,

Stopień zaawansowania raka według pTNM <i>Stage of tumor according to pTNM</i>	Komentarz <i>Comment</i>
Cecha T (guz pierwotny) <i>Feature T (primary tumor)</i>	
TX	Guz nie był badany <i>Tumor has not been examined</i>
T0	Brak utkania guza <i>Lack of tumor tissue</i>
Tis	Rak przedinwazyjny (in situ) <i>Preinvasive cancer (in situ)</i>
T1	Guz ograniczony do trzonu macicy <i>Tumor limited to uterine body</i>
T1a	Guz ograniczony do <i>endometrium</i> <i>Tumor limited to endometrium only</i>
T1b	Guz nacieka mniej niż połowę mięśniówki <i>Tumor infiltrates less than half-thickness of myometrium</i>
T1c	Guz nacieka połowę lub ponad połowę mięśniówki <i>Tumor infiltrates over half-thickness of myometrium</i>
T2	Guz nacieka szyjkę, ale nie przechodzi poza macicę <i>Tumor infiltrates uterine cervix, but does not go beyond uterus</i>
T2a	Guz zajmuje gruczoły szyjkowe <i>endocervix</i> <i>Tumor infiltrates endocervical glands</i>
T2b	Naciek podścieliska <i>endocervix</i> <i>Tumor infiltrates endocervical stroma</i>
T3	Zaawansowanie lokoregionalne nowotworu <i>Locoregional advancement of tumor</i>
T3a	Rak nacieka surowicówkę i/lub przydatki (naciek przez ciągłość lub przerzuty), i/lub komórki raka w płynie z jamy brzusznej <i>Tumor invades serous membrane and adnexae (by continuity or metastases); tumor cells present in peritoneal fluid</i>
T3b	Rak nacieka pochwę (przez ciągłość lub przerzuty), naciek ściany jelita grubego lub pęcherza moczowego (bez zajęcia błony śluzowej), lub ściany miednicy <i>Tumor invades vagina (by continuity of metastases), large bowel or bladder (without bladder mucosa) and pelvic wall</i>
T4	Rak nacieka błonę śluzową pęcherza moczowego i/lub jelita grubego <i>Tumor invades bladder and/or large bowel mucosa</i>
Cecha N (węzły chłonne) <i>Feature N (lymph nodes)</i>	
NX	Okoliczne węzły chłonne nie były badane <i>Regional lymph nodes have not been examined</i>
N0	Brak przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych <i>Lack of metastases to regional lymph nodes</i>
N1	Przerzuty w węzłach chłonnych regionalnych, miednicy i paraaortalnych <i>Metastases present in regional, pelvic and para-aortic lymph nodes</i>
Cecha M (przerzuty odległe) <i>Feature M (distant metastases)</i>	
MX	Przerzuty odległe nie były badane <i>Distant metastases have not been looked for</i>
M0	Brak przerzutów odległych <i>Lack of distant metastases</i>
M1	Przerzuty odległe do węzłów jamy brzusznej z wyjątkiem paraaortalnych i/lub pachwinowych oraz przerzutów do pochwy, miednicznej surowicówki i przydatków <i>Distant metastases present in abdominal lymph nodes (except para-aortic and/or inguinal and metastases to vagina, pelvic serous membrane and adnexae)</i>

Tabela 4. Stopień kliniczno-patologicznego zaawansowania raka trzonu macicy według pTNM

Table 4. Clinical-pathological stage of endometrial cancer according to the pTNM classification

z komórek o dużym i pleomorficznym jądrze, nieregularnym jąderku i ziarnistej cytoplazmie. Ogniskowe i nieliczne obszary o wyżej opisanej morfologii nie mają znaczenia prognostycznego. W celu zobiektywizowania kryteriów oceny stopnia dojrzałości raka, jak również utworzenia klasyfikacji klinicznie przydatnej przewidującej przeżycie chorych opisano nowe dwu- i trzostopniowe systemy oceny dojrzałości RTM⁽⁷⁾. Jednak w każdym z nich powtarzalność i zgodność oceny patologów w ustaleniu rozpoznania wynosiła do 70%. Co istotne, FIGO zwróciła uwagę, że przypadki raka o gruczołowej architektonice (bez obecności litych pól) klasyfikowane jako stopień G2, a wykazujące dużą atypię komórkową na podstawie pleomorficznego jądra, dużego nieregularnego jąderka i ziarnistej

have any prognostic value. Focal and scarce areas presenting the above-mentioned features have no predictive value. In order to obtain objective criteria of tumor maturity and to develop a clinically useful classification enabling prediction of the patients' survival, 2- and 3-tiered grading systems have been described⁽⁷⁾. However, in all of them consistency and concordance of pathologists' reports did not exceed 70%. An important point is that FIGO highlighted the fact that cases of cancers with adenomatous architecture (without solid fields) classified as G2 and featuring noticeable cellular atypia based on pleomorphic nucleus, large irregular nucleolus and granular chromatin, should be diagnosed as poorly differentiated G3 variants. Noteworthy is that cases with extensive and aggressive infiltration and severe

chromatyny powinny być rozpoznawane jako nisko zróżnicowane G3. Nie bez znaczenia jest, iż przypadki o rozległym i agresywnym sposobie naciekania i dużej atypii jądrowej rozpoznawane są jako raki surowicze. Jak zatem wynika z dyskusji w piśmiennictwie światowym, w ocenie stopnia dojrzałości raka endometrioidnego istotną rolę odgrywają architektura utkania z obecnością litych pól oraz atypia jądrowa. Pojawia się również tendencja do opracowania dwustopniowej klasyfikacji raków *endometrium*: wysoko zróżnicowanych (rak endometrioidny G1 i G2 według WHO) i nisko zróżnicowanych (rak endometrioidny G3 i II typ raka *endometrium*). Podsumowując: powszechnie stosowany podział dojrzałości raka na trzy stopnie: G1, G2 i G3 według WHO został poddany krytyce przez autorów publikacji zawierających wyniki badań z wiodących światowych ośrodków klinicznych.

Oprócz typu histologicznego i stopnia histologicznej dojrzałości klinicznie przydatnym czynnikiem prognostycznym, ukieunkowującym wybór optymalnej metody leczenia RTM, jest także **stopień kliniczno-patologicznego zaawansowania** raka. Określa się go na podstawie alternatywnych klasyfikacji – pierwszej według systemu TNM American Joint Committee on Cancer (AJCC) i International Union Against Cancer (UICC) oraz drugiej, FIGO, opracowanej przez International Federation of Gynecology and Obstetrics. Na stopień miejscowego zaawansowania guza wskazuje cecha T; symbol p określa patologiczną ocenę nowotworu na podstawie mikroskopowego badania operacyjnie usuniętego narządu, symbol pN – stan węzłów chłonnych, a pM – przerzuty odległe. Tabele 4 i 5 przedstawiają zasady oceny stopnia zaawansowania RTM na podstawie klasyfikacji pTNM i FIGO⁽²⁾.

Przedstawiona w tabeli 5 kliniczno-patologiczna klasyfikacja FIGO z 1988 roku jest poprawioną wersją klinicznej edycji z roku 1971, lepiej stratyfikującą chorych na grupy

nuclear atypia are diagnosed as serous cancers. Therefore, as may be concluded based on international literature, determination of endometrial cancer grade largely depends on tissue architecture with presence of solid fields and nuclear atypia. There is also a trend towards development of a 2-tiered grading system of endometrial cancers – highly differentiated (endometrioid cancer, WHO G1 and G2) and poorly differentiated (endometrioid cancer G3 and type II endometrial cancer). Thus, the widely used, WHO-approved 3-tiered classification system as been criticized by authors of publications presenting results of studies from leading clinical centers worldwide.

Besides both above-mentioned parameters, **clinical-pathological stage** of cancer is a clinically valuable prognostic factor, facilitating selection of the best therapeutic option. It is defined based on alternative classifications, the first according to recommendations of AJCC and UICC and the second, according to FIGO. Degree of local advancement of tumor is described by parameter T, symbol p denotes pathological diagnosis based on microscopic examination of surgical specimen, symbol pN denotes condition of lymph nodes and pM – distant metastases. Tables 4 and 5 present the principles of determination of clinical stage of endometrial cancer based on pTNM and FIGO classifications⁽²⁾.

Clinical-pathological FIGO 1988 classification presented in table 5 is an improved clinical version of its 1971 edition, better stratifying patients into prognostic groups. This was confirmed by retrospective studies by Wolfson et al.⁽³⁾, revealing significant differences in 5-years' survival rates in patients assessed according to the first and the second classification. Based on results obtained, the authors stated that at stage I 5-years' survival rate was 81% and 91%, respectively, at stage II – 86% and 86%, at stage III – 0 and 58% and at stage IV – 0% and 0%. Therefore, a shift of FIGO staging criteria from clinical to clinical-

Stopień zaawansowania raka według FIGO <i>FIGO stage of endometrial cancer</i>	Komentarz <i>Comment</i>
IA G123x	Inwazja raka ograniczona do <i>endometrium</i> <i>Tumor infiltration limited to endometrium</i>
IB G123	Inwazja raka zajmuje mniej niż połowę mięśniówki <i>Tumor infiltrates less than half-thickness of myometrium</i>
IC G123	Inwazja połowy lub ponad połowę mięśniówki <i>Tumor infiltrates over half-thickness of myometrium</i>
IIA	Zajęcie gruczołów szyjki macicy <i>Tumor invades endocervical glands</i>
IIB	Zajęcie podścieliska szyjki macicy <i>Tumor invades cervical stroma</i>
IIIA	Rak nacieka surowicówkę macicy, przydatki i/lub obecny jest w płynie z jamy otrzewnej <i>Tumor invades uterine serosa, adnexae and/or is present in peritoneal fluid</i>
IIIB	Przerzuty do pochwy <i>Vaginal metastases</i>
IIIC	Przerzuty do węzłów chłonnych miednicy lub paraaortalnych <i>Metastases to pelvic or para-aortic lymph nodes</i>
IVA	Rak nacieka błonę śluzową pęcherza moczowego i/lub jelita grubego <i>Tumor infiltrates bladder and/or large bowel mucosa</i>
IVB	Odległe przerzuty, włączając węzły chłonne w jamie brzusznej i pachwinowe <i>Distant metastases, including abdominal and inguinal lymph nodes</i>
x – G123: wysoko, średnio i nisko zróżnicowany rak. x – G123: highly, moderately and poorly differentiated cancer.	

Tabela 5. Klasyfikacja FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) z 1988 roku dla oceny stopnia zaawansowania raka trzonu macicy
Table 5. FIGO classification for staging of endometrial cancer

prognostyczne. Dokumentują to retrospektywne badania Wolfsona i wsp.⁽³⁾, które wykazały istotne różnice w 5-letnim przeżyciu chorych ocenianych według pierwszej i drugiej klasyfikacji. Na podstawie otrzymanych wyników autorzy stwierdzili, iż w I stopniu 5-letnie przeżycia wyniosły odpowiednio 81% i 91%, w II – 86% i 86%, w III – 0% i 58%, a w IV stopniu – 0% i 0%. Tak więc zmiana kryteriów stopniowania FIGO z klinicznego na kliniczno-patologiczny stanowi istotny postęp w sposobie oceny parametrów rokowniczych. Dzięki oparciu jej na badaniu mikroskopowym materiału operacyjnego uzyskano dokładniejsze informacje niż poprzednio – wyłącznie na podstawie oceny klinicznej. W związku z tym należy podkreślić konieczność ujednolicenia sposobu oceny czynników mikroskopowych celem otrzymania powtarzalnych wyników badania. Zaino, poddając krytycznej analizie sposób badania materiału operacyjnego według kryteriów FIGO z 1988 roku, zwrócił uwagę na trudności w interpretacji obrazów mikroskopowych. Autor wskazał na brak wyraźnej granicy między *endometrium* a mięśniówką ściany trzonu macicy jako przyczynę utrudnionego odróżnienia stopnia IA od IB. Kolejnym problemem, który spostrzegł, okazał się II stopień FIGO, o małej wartości prognostycznej. Odróżnienie stopnia IIA od IIB oparte jest na niejednoznacznych kryteriach weryfikacji włóknienia w podścielisku, które może być trudne dla patologa. Innym słabym punktem w klasyfikacji FIGO według Zaina jest niejednorodny III stopień⁽⁴⁾. Wiąże się on ze zmiennym 5-letnim przeżyciem, na przykład w stopniu IIIA obecność komórek rakowych w płynie z jamy otrzewnej wskazuje na 85%, obustronne zajęcie przydatków na 75%, a naciekanie surowicówki macicy na 30% 5-letnie przeżycie. Podobne rozbieżności w rokowaniu występują w stopniu IIIC. Zajęcie węzłów regionalnych wiąże się z 70-90%, a zajęcie węzłów okołoaortalnych – z 30-40% 5-letnim przeżyciem. Przeżycie kobiet w stopniu IIIC zmienia się również w zależności od wielkości przerzutów wykrywanych makro- lub mikroskopowo oraz zależy od resekcyjności guza pierwotnego i przerzutów.

Jak wynika z powyższego omówienia krytycznych punktów patomorfologicznej oceny stopnia histologicznej dojrzałości oraz kliniczno-patologicznego zaawansowania RTM, powszechnie stosowane klasyfikacje akceptowane przez AJCC i UICC oraz FIGO są niedoskonałe. Niezgodności w ocenie między patologami oraz trudności w stratyfikacji chorych na grupy rokownicze sprawiają, iż wskazane są dalsze badania celem opracowania obiektywnej, powtarzalnej i klinicznie przydatnej klasyfikacji stopniującej dojrzałość i stopień zaawansowania raka *endometrium*. W związku z tym uzasadnione jest poszukiwanie bardziej obiektywnych markerów immunohistochemicznych i molekularnych do diagnostyki RTM, przewidywania rokowania chorych oraz ukierunkowujących leczenie.

MARKERY IMMUNOHISTOCHEMICZNE W DIAGNOSTYCE RÓŻNICOWEJ RAKA *ENDOMETRIUM*

Diagnostyka histopatologiczna raka trzonu macicy w niektórych przypadkach wymaga różnicowania z gruczolakorakiem szyjki macicy, I z II typem raka *endometrium* oraz

pathological resulted in a significant progress in the way of evaluating prognostic parameters. Its dependence on microscopic study of surgical specimens resulted in a much more precise appraisal than previous assessment based on clinical grounds only. Therefore, noteworthy is the necessity of uniform standards in evaluation of microscopic parameters in order to improve reliability and consistency of pathological reports. In his 1988 critic of methodology of examination of surgical specimens according to FIGO criteria, Zaino highlighted difficulties associated with correct interpretation of microscopic images. In his opinion, lack of a clear-cut interface between endometrium and myometrium resulted in problems with differentiating stages IA and IB. Another problem noticed by him was poor prognostic value of FIGO stage II. Differentiation of stages IIA and IIB is based on rather vague criteria enabling verification of stromal fibrosis, which may prove difficult for pathologists. According to Zaino, the next weak point of FIGO classification is heterogeneous stage III⁽⁴⁾. It results in significant differences in reported 5-years' survival rates; e.g. at stage IIIA, presence of cancer cells in peritoneal lavage is associated with an 85% 5-years' survival rate, bilateral infiltration of adnexae – 75% and invasion of uterine serous membrane – 30%. Similar prognostic discrepancies are seen in stage IIIC. Invasion of regional lymph nodes is associated with a 70-90% 5-years' survival rate, while metastases to peri-aortic lymph nodes – with a 30-40% 5-years' survival. Survival of women at stage IIIC varies also depending on size of metastases (detected by macro- or micromethods) and resectability of primary tumor and metastatic foci.

Based on the above-presented discussion of key points of pathomorphological grading and clinical-pathological staging of endometrial cancer, it is clear that widely adopted classification systems accepted by AJCC, UICC and FIGO are inadequate. Interpathologist discrepancies and difficulties with stratification of patients to distinct prognostic groups indicate that further studies are justified, contributing to the development of an objective, consistent and clinically useful staging and grading systems for endometrial cancer. Therefore justified is also the search for more objective immunohistochemical and molecular markers facilitating diagnosis, defining prognosis and directing therapeutic decisions.

IMMUNOHISTOCHEMICAL MARKERS IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF ENDOMETRIAL CANCER

In some cases, histopathological diagnosis of endometrial cancer requires differentiation between it and cervical adenocarcinoma, I and II types of endometrial cancer and metastases of an adenocarcinoma developing in another organ. In most cases, the diagnosis of endometrial cancer is fairly straightforward. It is based on macro- and microscopic assessment of the tumor. Endometrioid cancer (type I endometrial cancer), the predominating type of adenomatous endometrial cancer, usually forms a polypous excrescence within the uterine lumen and/or infiltrates uterine wall, not exceeding one half of its thickness. The tumor may be located adjacent to the internal ostium and

	Barwienie na śluz <i>Mucus staining</i>	CEA <i>CEA (carcinoembryonic antigen)</i>	Wimentyna <i>Vimentin</i>	Receptor estrogenowy <i>Estrogen receptor</i>	HPV (p16) <i>HPV (human papillomavirus) p16</i>
Rak szyjki macicy <i>Cervical cancer</i>	Reakcja szczytowa cytoplazmy <i>Apical reaction of cytoplasm</i>	+	-/+ (10%)	-/+ (do 40%), reakcja ogniskowa <i>-/+ (up to 40%), focal reaction</i>	+
Rak trzonu macicy <i>Endometrial cancer</i>	Reakcja na powierzchni szczytowej komórki <i>Reaction at top of cells</i>	-/+ (do 30%) <i>-/+ (up to 30%)</i>	+	+	-

Tabela 6. Różnicowanie raka endometrium z rakiem gruczolowym szyjki macicy
Table 6. Differentiation of endometrial cancer and cervical adenocarcinoma

z przrzutami gruczolakoraków rozwijających się w innych narządach. W większości przypadków diagnoza raka *endometrium* nie sprawia trudności. Opiera się ona na ocenie makro- i mikroskopowej nowotworu. Rak endometrioidalny (I typ raka *endometrium*), stanowiący dominujący typ raka gruczolowego błony śluzowej trzonu macicy, zwykle ma postać polipowatego tworzenia w świetle jamy macicy i/lub nacieka ścianę macicy, nie przekraczając jej połowy grubości. Nowotwór ten może zajmować okolice ujścia wewnętrznego i ścianę kanału szyjki macicy. Aby prawidłowo ocenić typ i stopień zaawansowania raka, należy pobrać reprezentatywne wycinki z części egzofitycznej guza, ściany trzonu macicy zawierającej najgłębszy naciek raka oraz z okolicy ujścia wewnętrznego i szyjki macicy. W przypadkach trudnych do jednoznacznej oceny na podstawie preparatów barwionych hematoksyliną i eozyną można wykonać dodatkowo badania histochemiczne i immunohistochemiczne (IHC). Poniżej przedstawiono markery immunohistochemiczne przydatne w diagnostyce rozrostów błony śluzowej trzonu macicy.

1. Różnicowanie raka gruczolowego szyjki z rakiem *endometrium* przedstawia tabela 6.
2. Różnicowanie raka endometrioidalnego I typu w zależności od stopnia zróżnicowania (G1, G2, G3) i raka endometrioidalnego II typu przedstawiono w tabeli 7.

Jak wynika z tabeli 7, można określić następujący panel przeciwciał do diagnostyki raka błony śluzowej trzonu macicy (*endometrium*):

- raka *endometrium*: antygen karcinoembrionalny (CEA)-/wimentyna+;
- raka endometrioidalnego G1, G2: wimentyna+, stan receptorów estrogenowych – ER+, stan receptorów progesteronowych – PR+, CEA-, p16-;

wall of cervical canal. In order to assess correctly type, grade and stage of the tumor, essential is obtaining of representative samples from exophytic part of tumor, from uterine wall at the site of deepest infiltration and from internal ostium and cervical canal. In cases where clear-cut diagnosis based solely on hematoxylin-eosin staining is difficult, additional histochemical and immunohistochemical (IHC) studies are warranted. Below are listed immunohistochemical markers, which are useful in diagnostic work-up of endometrial hyperplasias.

1. Table 6 summarizes differentiation of endometrial cancer and cervical adenocarcinoma.
2. Differentiation of type I endometrioid cancer depending on histological grade and type II non-endometrioid cancer is summarized in table 7.

As shown in table 7, the following panel of antibodies may be used in the diagnosis of endometrial cancer:

- endometrial cancer: carcinoembryonic antigen (CEA)-/vimentin+;
- endometrioid cancer G1/G2: vimentin+, estrogen receptor – ER+, progesterone receptor – PR+, CEA-, p16-;
- endometrioid cancer G3: p16+, accumulation of TP53 protein+ (intermediate between endometrioid cancer G1, G2 and serous cancer);
- serous cancer: vimentin+, p16+, accumulation of TP53 protein+.

Furthermore, poorly differentiated adenocarcinomas require differential diagnosis with neuroendocrine cancer. In such cases, IHC studies are generally implemented, using 3 antibodies: chromogranin A, synaptophysin and MIB1 (anti-Ki67).

3. Differential diagnosis of endometrioid cancer and metastases of other malignancies usually takes into account:

	Receptor estrogenowy <i>Estrogen receptor</i>	Receptor progesteronowy <i>Progesterone receptor</i>	Wimentyna <i>Vimentin</i>	P16 <i>P16</i>	mCEA <i>mCEA</i>
Rak endometrioidalny – G1, G2 <i>Endometrioid cancer – G1, G2</i>	+	+	+	-	-
Rak endometrioidalny – G3 <i>Endometrioid cancer – G3</i>	+/-	+/-	+	-/+	-
Rak surowiczy <i>Serous cancer</i>	-/+	+	+	+	-
Rak jasnokomórkowy <i>Clear cell cancer</i>	-	-/+	+	+/-	-/+
Rak metaplastyczny (<i>carcinosarcoma</i>) <i>Metaplastic cancer (carcinosarcoma)</i>	-/+	-/+	+	+/-	-

Tabela 7. Immunoprofil raka endometrium
Table 7. Immune profile of endometrial cancer

- raka endometrioidalnego G3: p16+, akumulacja białka TP53+ (pośredni między rakiem endometrioidalnym G1, G2 a rakiem surowiczym);
- raka surowiczego: wimentyna+, p16+, akumulacja białka TP53+.

Dodatkowo należy stwierdzić, iż w rakach gruczołowych nisko zróżnicowanych wskazana jest diagnostyka różnicowa w kierunku raka neuroendokrynnego. W tych przypadkach powszechnie stosuje się badania IHC z użyciem trzech przeciwciał: chromograniny A, synaptofizyny i MIB1 (anty-Ki67).

3. Diagnostyka różnicowa raka *endometrium* z przerzutami innych nowotworów najczęściej dotyczy:

- raka gruczołowego szyjki macicy: p16, CEA;
 - raka jelita grubego z rakiem gruczołowym szyjki i trzonu macicy: CK7, CK20, CDX2.
4. Trudnym elementem diagnostyki może być różnicowanie wysoko zróżnicowanego raka endometrioidalnego z adenomiomą. Należy zwrócić uwagę, iż w wymienionych przypadkach:
- badanie IHC z przeciwciałem CD10 nie jest przydatne w diagnostyce z uwagi na zmienną ilość lub brak podścieliska;
 - za rakiem przemawia dezorganizacja gruczołów, desmoplazja/reakcja zapalna w podścielisku;
 - za adenomiomą przemawiają rozsiane gruczoły trzonu bez cech atypii na całej grubości ściany macicy.

DIAGNOSTYKA IMMUNOHISTOCHEMICZNA SPORADYCZNEGO I UWARUNKOWANEGO DZIEDZICZNIE RAKA *ENDOMETRIUM* Z MSI

W raku *endometrium* nie są prowadzone badania przesiewowe. Istnieje jedynie możliwość identyfikacji kobiet z rakiem endometrioidalnym przebiegającym z niestabilnością mikrosatelitarną (*microsatellite instability*, MSI), której przyczyną są mutacje genów mutatorowych, naprawczych, defekty syntezy DNA (*mismatch repair*: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS1*, *PMS2*)^(8,9). Rak endometrioidalny do 40% przypadków rozwija się jako sporadyczny z MSI. Tylko do 5% zachorowań na ten nowotwór uwarunkowanych jest dziedzicznie i występuje w przebiegu zespołu Lyncha lub jako rodzinny rak jelita grubego i błony śluzowej trzonu macicy. Niestabilność mikrosatelitarna i fenotyp mutatorowy po raz pierwszy opisano w 1993 roku w dziedzicznym niepolipowatym raku jelita grubego (HNPCC) – mnogich nowotworach uwarunkowanych rodzinnie i związanych z mutacjami w genach mutatorowych. Rak endometrioidalny jest drugim nowotworem, po raku okrężnicy, pod względem częstości występowania w wymienionym zespole. Aby wykryć chore z rakiem endometrioidalnym z MSI, należy zwrócić uwagę na następujące parametry: 1) obraz morfologiczny: obfite nacieki limfocytarne, utkanie odróżnicowanego raka, częstsza lokalizacja w dolnej części trzonu macicy oraz współwystępowanie z synchronicznym rakiem jasnokomórkowym jajnika; 2) zaburzenia genetyczne: utrata ekspresji *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*; 3) wywiad w kierunku zespołu Lyncha z uwzględnieniem kryteriów według Bethesda. Autorzy ostatnio opublikowanej pracy z Memorial Sloan-Kettering Cancer Center w Nowym Jorku proponują wprowadzenie badań przesiewowych na podstawie

- cervical adenocarcinoma: p16, CEA;
 - colorectal cancer: CK7, CK20, CDX2.
4. Considerable difficulties may be encountered differentiating low grade endometrioid cancer with adenomyosis. In such cases, the following issues must be considered:
- IHC study using CD10 antibody is diagnostically useless, due to varying amount or lack of stroma;
 - diagnosis of cancer is more probable in the presence of glandular disorganisation, desmoplasia and stromal inflammatory reaction;
 - diagnosis of adenomyosis is more probable in the presence of disseminated endometrial glands without atypia throughout the entire width of uterine wall.

IMMUNOHISTOCHEMICAL DIAGNOSIS OF SPORADIC AND HEREDITARY ENDOMETRIAL CANCER WITH MICROSATELLITE INSTABILITY

No screening tests for endometrial cancer are currently available. The only option is to identify women with endometrioid cancer with concomitant microsatellite instability, caused by mutation of mutator genes responsible for repair of defects of DNA synthesis (*mismatch repair*: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS1*, *PMS2*)^(8,9). In up to 40% of cases, endometrioid cancer develops as sporadic tumor with MSI. Only less than 5% of the cases is genetically determined and occurs in the setting of Lynch syndrome or as familial colorectal and endometrial cancer. Microsatellite instability and mutator phenotype have been first described in 1993 in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome, whereby multiple neoplasms develop in close relatives, associated with mutations in mutator genes. Endometrioid cancer is, after colon cancer, the second most common malignancy developing in persons with this syndrome. In the detection of patients with endometrioid cancer with MSI, the following features are helpful: 1) morphologic appearance: abundant lymphocyte infiltrates, poorly differentiated tumor tissue, more frequent location at lower part of uterus, coexisting clear-cell ovarian cancer; 2) genetic aberrations: loss of expression of *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*; 3) positive family history concerning Lynch syndrome, according to Bethesda criteria. Authors of a recently published paper from Memorial Sloan-Kettering Cancer Center in New York suggest performance of screening tests based on age of women at the time of diagnosis (under 50) and the above-mentioned morphological and molecular tumor features⁽¹⁰⁾. In Poland, the National Program Against Cancer includes guidelines for identification of hereditary endometrial cancer. Widespread familiarity with these parameters on the part of health-care professionals will allow identification of patients and their relatives at risk of developing multiple malignancies.

SUMMATION

Endometrial cancer constitutes a heterogeneous group of malignancies in terms of clinical course, underlying molecular aberrations, morphological appearance and therapeutic

wieku kobiet w momencie zachorowania (poniżej 50. roku życia) oraz wyżej wymienionych morfologicznych i molekularnych cech nowotworu⁽¹⁰⁾. W Polsce Narodowy Program Zwalczania Chorób Nowotworowych zawiera wytyczne dotyczące identyfikacji raka trzonu macicy uwarunkowanego dziedzicznie. Powszechna znajomość tych parametrów pozwoli wytypować pacjentki i ich rodziny obciążone ryzykiem powstawania mnogich nowotworów.

PODSUMOWANIE

Rak błony śluzowej trzonu macicy stanowi heterogenną grupę pod względem przebiegu klinicznego, zaburzeń molekularnych, obrazu morfologicznego i leczenia. Kluczowe znaczenie dla podjęcia decyzji leczniczych ma ocena mikroskopowa typu i stopnia histologicznej dojrzałości oraz stopnia kliniczno-patologicznego zawansowania raka. Istotne jest stosowanie aktualnie obowiązujących klasyfikacji WHO, TNM i FIGO. Obiektywne trudności w interpretacji cech mikroskopowych w niektórych przypadkach powodują coraz częstsze włączanie badań molekularnych i immunohistochemicznych do rutynowej diagnostyki. Zastosowanie w praktyce markerów karcinogenezy obiektywizuje badanie histopatologiczne i lepiej dzieli chore na grupy prognostyczne. Analiza mutacji genów w karcinogenezie raka błony śluzowej staje się dodatkowym czynnikiem predykcyjnym w leczeniu tego nowotworu⁽¹¹⁾.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Delmonte A., Sessa C.: Molekularne ukierunkowane leczenie chorych na raka trzonu macicy. *Onkologia po Dyplomie* 2009; 6: 75-80.
2. Tavassoli F.A., Devilee P.: *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics. Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. IARC Press, Lyon 2003: 217-257.
3. Deligdisch L.: Early diagnosis of endometrial cancer. W: Deligdisch L. (red.): *Early Pathologic Diagnosis of Gynecologic Cancer Including a Clinician's View*. World Scientific Publishing Co., 2009: 149-173.
4. Silverberg S.G.: The endometrium. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2007; 131: 372-382.

strategies. The key issue for optimal therapeutic decision-making is microscopic assessment of type and grade of tumor and of the patient's clinical-pathological stage. Usage of current WHO, TNM and FIGO classifications is of utmost importance. Objective difficulties with interpretation of microscopic features in some cases result in increasingly frequent use of molecular and immunohistochemical studies in routine diagnostic work-up. Implementation in clinical practice of markers of carcinogenesis enhances objectivism of histopathological reports and better stratifies patients into prognostic groups. Analysis of genetic mutations in the process of carcinogenesis of endometrial cancer will become an additional prognostic factor in the treatment of this malignancy⁽¹¹⁾.

5. Soslow R.A., Bissonnette J.P., Wilton A. i wsp.: Clinicopathologic analysis of 187 high-grade endometrial carcinomas of different histologic subtypes: similar outcomes belie distinctive biologic differences. *Am. J. Surg. Pathol.* 2007; 31: 979-987.
6. Zaino R.J.: FIGO staging of endometrial adenocarcinoma: a critical review and proposal. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2009; 28: 1-9.
7. Alkushi A., Abdul-Rahman Z.H., Lim P. i wsp.: Description of a novel system for grading of endometrial carcinoma and comparison with existing grading systems. *Am. J. Surg. Pathol.* 2005; 29: 295-304.
8. Dec G., Romanowicz-Makowska H., Smolarz B., Kulig A.: Analiza markerów niestabilności mikrosatelitarnej u kobiet z rakiem endometrium. *Przegląd Menopauzalny* 2004; 8: 14-18.
9. Sobczuk A., Smolarz B., Romanowicz-Makowska H., Perłyński T.: Niestabilność mikrosatelitarna u kobiet z rakiem endometrium z regionu łódzkiego. *Przegląd Menopauzalny* 2008; 12: 42-45.
10. Garg K., Leitao M.M. Jr, Kauff N.D. i wsp.: Selection of endometrial carcinomas for DNA mismatch repair protein immunohistochemistry using patient age and tumor morphology enhances detection of mismatch repair abnormalities. *Am. J. Surg. Pathol.* 2009; 33: 925-933.
11. Bansal N., Yendluri V., Wenham R.M.: The molecular biology of endometrial cancers and the implications for pathogenesis, classification, and targeted therapies. *Cancer Control* 2009; 16: 8-13.