

Patologický obraz nádorů čípku a těla děložního

Prof. MUDr. Alena Skálová, CSc
Šiklův ústav patologie LF UK, v Plzni
Bioptická laboratoř s.r.o., Plzeň

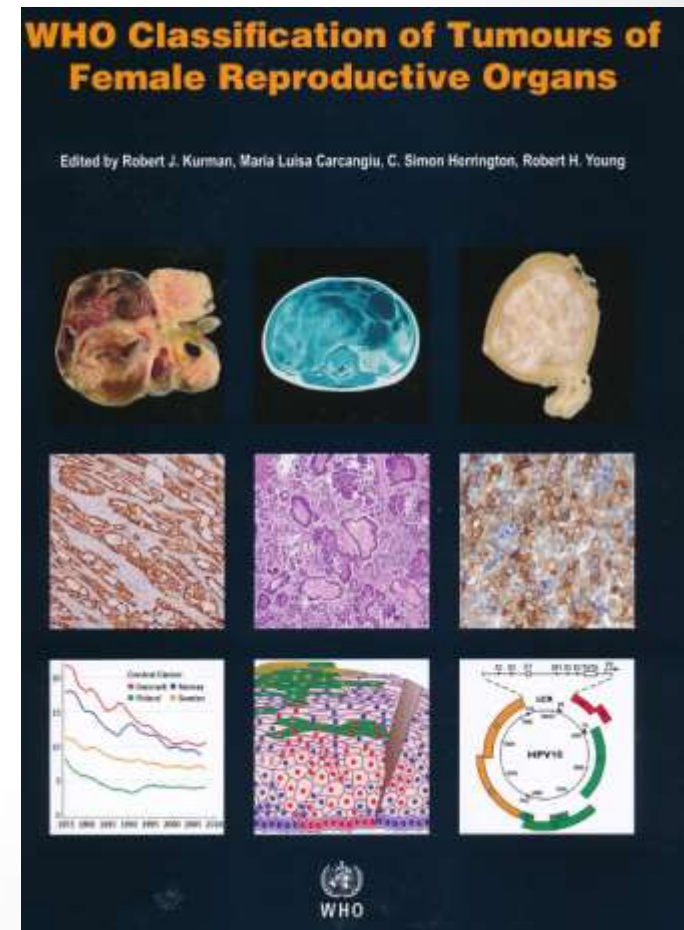
XXVI. JIHOČESKÉ ONKOLOGICKÉ DNY, 17. – 19. října 2019, ČESKÝ KRUMLOV
DIAGNOSTIKA A LÉČBA NÁDORŮ ČÍPKU DĚLOŽNÍHO, TĚLA DĚLOŽNÍHO A NÁDORŮ
VAJEČNÍKŮ

- Úvod do problematiky
- Morfologická klasifikace
- Hlavní diagnostické znaky

4th Edition

WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs

IARC, Lyon, 2014



Nádory děložního těla; klasifikace

WHO Classification of tumours of the uterine corpus^{a,b}

Epithelial tumours and precursors

Precursors

Hyperplasia without atypia	
Atypical hyperplasia / Endometrioid intraepithelial neoplasia	8380/2*

Endometrial carcinomas

Endometrioid carcinoma	8380/3
Squamous differentiation	8570/3
Villoglandular	8263/3
Secretory	8382/3
Mucinous carcinoma	8480/3
Serous endometrial intraepithelial carcinoma	8441/2*
Serous carcinoma	8441/3
Clear cell carcinoma	8310/3
Neuroendocrine tumours	
Low-grade neuroendocrine tumour	
Carcinoid tumour	8240/3
High-grade neuroendocrine carcinoma	
Small cell neuroendocrine carcinoma	8041/3
Large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3
Mixed cell adenocarcinoma	8323/3
Undifferentiated carcinoma	8020/3
Dedifferentiated carcinoma	

Tumour-like lesions

Polyp
Metaplasias
Arias-Stella reaction
Lymphoma-like lesion

Mesenchymal tumours

Leiomyoma	8890/0
Cellular leiomyoma	8892/0
Leiomyoma with bizarre nuclei	8893/0
Mitotically active leiomyoma	8890/0
Hydropic leiomyoma	8890/0
Apoptotic leiomyoma	8890/0
Lipomatous leiomyoma (lipoleiomyoma)	8890/0
Epithelioid leiomyoma	8891/0
Myxoid leiomyoma	8896/0*

Dissecting (cotyledonoid) leiomyoma	8890/0
Diffuse leiomyomatosis	8890/1
Intravenous leiomyomatosis	8890/1
Metastasizing leiomyoma	8898/1

Smooth muscle tumour of uncertain malignant potential	8897/1
---	--------

Leiomyosarcoma	8890/3
Epithelioid leiomyosarcoma	8891/3
Myxoid leiomyosarcoma	8896/3

Endometrial stromal and related tumours

Endometrial stromal nodule	8930/0
Low-grade endometrial stromal sarcoma	8931/3
High-grade endometrial stromal sarcoma	8930/3
Undifferentiated uterine sarcoma	8805/3
Uterine tumour resembling ovarian sex cord tumour	8590/1*

Miscellaneous mesenchymal tumours

Rhabdomyosarcoma	8900/3
Perivascular epithelioid cell tumour	
Benign	8714/0*
Malignant	8714/3*

Others

Mixed epithelial and mesenchymal tumours

Adenomyoma	8932/0
Atypical polypoid adenomyoma	8932/0
Adenofibroma	9013/0
Adenosarcoma	8933/3
Carcinosarcoma	8980/3

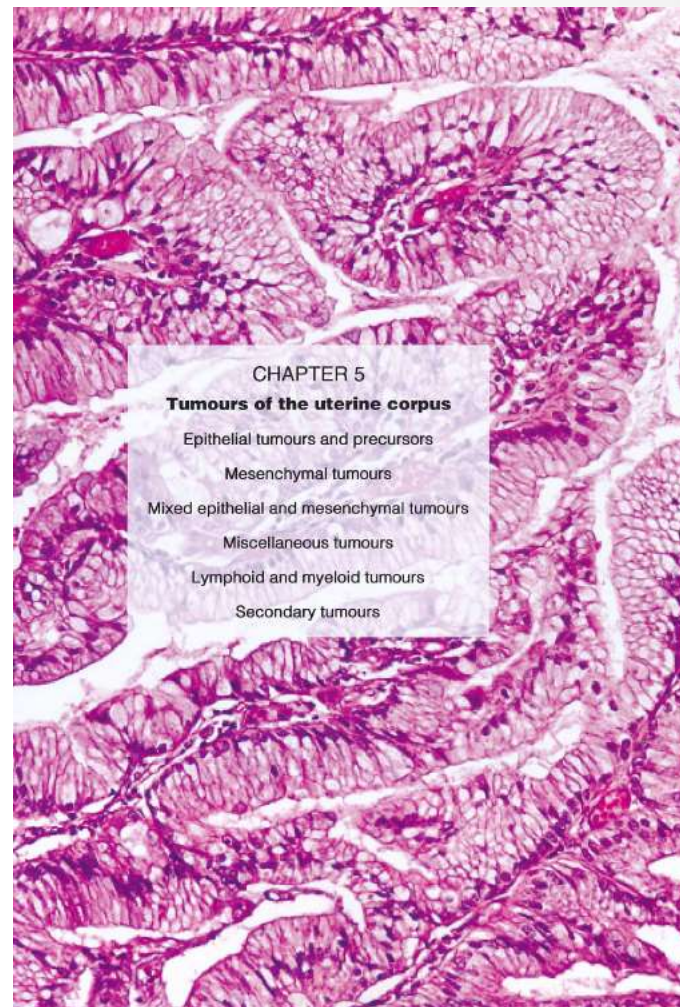
Miscellaneous tumours

Adenomatoid tumour	9054/0
Neuroectodermal tumours	
Germ cell tumours	

Lymphoid and myeloid tumours

Lymphomas
Myeloid neoplasms

Secondary tumours



* The morphology codes are from the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) [575A]. Behaviour is coded /0 for benign tumours, /1 for unspecified, borderline or uncertain behaviour, /2 for carcinoma in situ and grade III intraepithelial neoplasia and /3 for malignant tumours. * The classification is modified from the previous WHO classification of tumours (1908A), taking into account changes in our understanding of these lesions. *These new codes were approved by the IARC/WHO Committee for ICD-O in 2013.

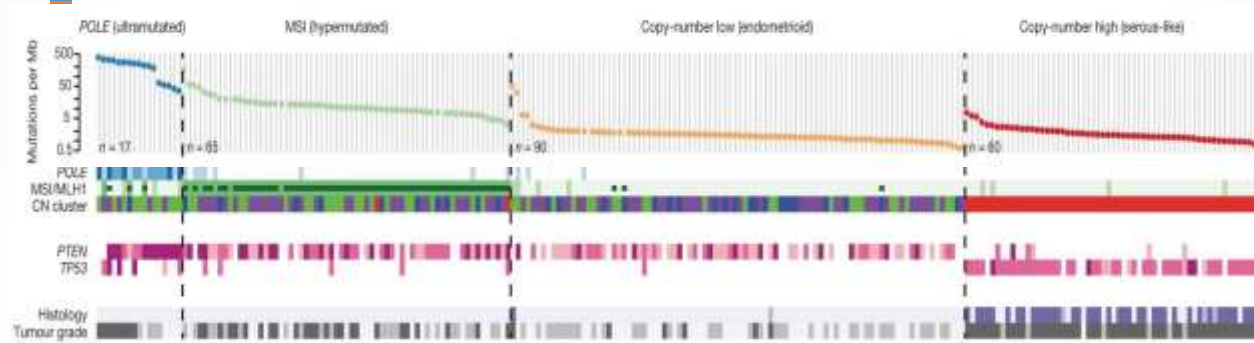
Epiteliální nádory děložního těla a jejich prekurzory

- Karcinom endometria je nejčastější malignita ženského genitálu ve většině západních zemí
- heterogenní skupina/ spektrum nádorů
- Na základě morfologie, imunoprofilu a prognózy se tradičně člení do dvou základních podtypů
- Typ I- „estrogen-related“
 - Endometroidní karcinom endometria
- Typ II- „estrogen-non-related“
 - Serózní karcinom endometria
 - Světlobuněčný karcinom endometria
- Molekulární klasifikace ca endometria

Molekulární klasifikace karcinomů endometria

- „ultramutated“ endometriální karcinomy
 - Velmi vysoká mutační nálož; Hotspot mutace v *POLE genu*
 - Mutace *TP53* (35%)
 - High-grade karcinomy s relativně příznivou prognózou
- „hypermuted“ endometriální karcinomy
 - Mikrosatelitní instabilita (*MLH1* hypermethylace), vysoká mutační nálož, málo copy number alterací
 - *PTEN, KRAS mutace*
 - konvenční endometroidní karcinom obvyklého typu; dediferencované ca
- „copy-number low“ (endometroidní)
 - Mikrosatelitně stabilní; nízká mutační nálož; málo copy number alterací
 - Mutace *CTNNB1* (52%)
 - endometroidní karcinom obvyklého typu, G1-G2
- “copy-number high”
 - Velké množství copy number alterací; nejnižší mutační nálož;
 - Mutace *TP53* (90%)
 - Serózní, endometrioidní karcinom G3

Molekulární klasifikace endometriálních ca: 4 podtypy

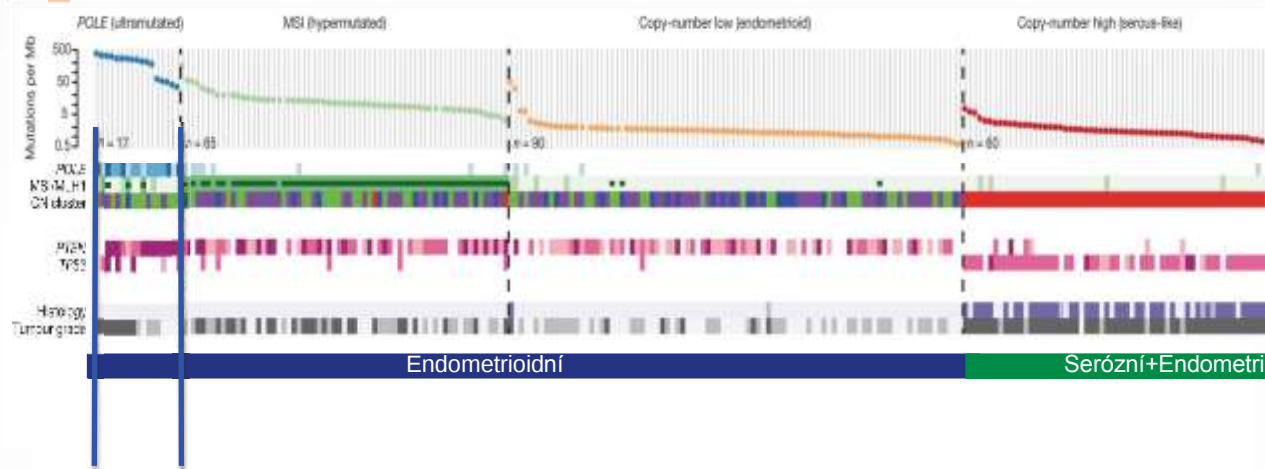


Mutační nálož (burden)

Microsatelitní instabilita

Copy number alterace

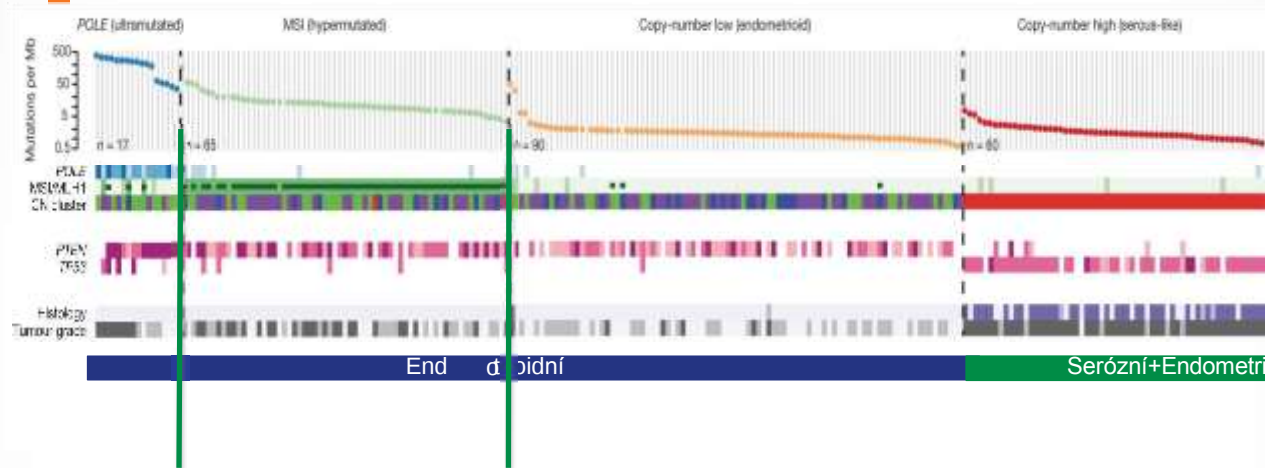
Molekulární klasifikace: *POLE* ultramutovaná skupina



- Ultramutovaná skupina

- Velmi vysoká četnost mutací (median 9,630)
- Hotspot mutace v *POLE* genu
- Vysoce maligní (ne výlučně) histologie
- *TP53* (35%)

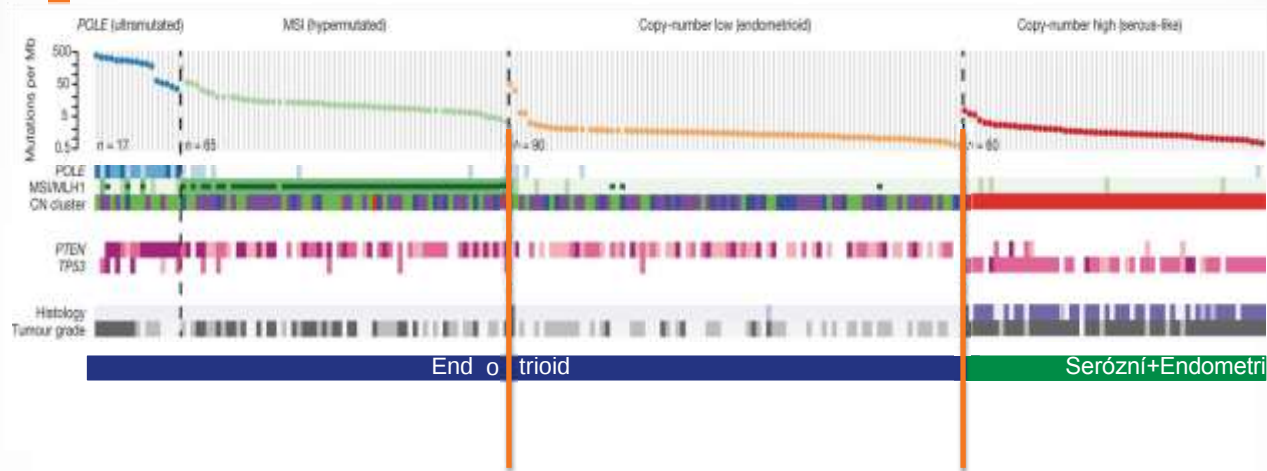
Molekulární klasifikace



MSI (hypermutovaná)

- Microsatelitní instabilita (MLH1 hypermethylace)
- Vysoká četnost mutací (median 640)
- Málo copy number alterací
- *PTEN*, *KRAS* mutace

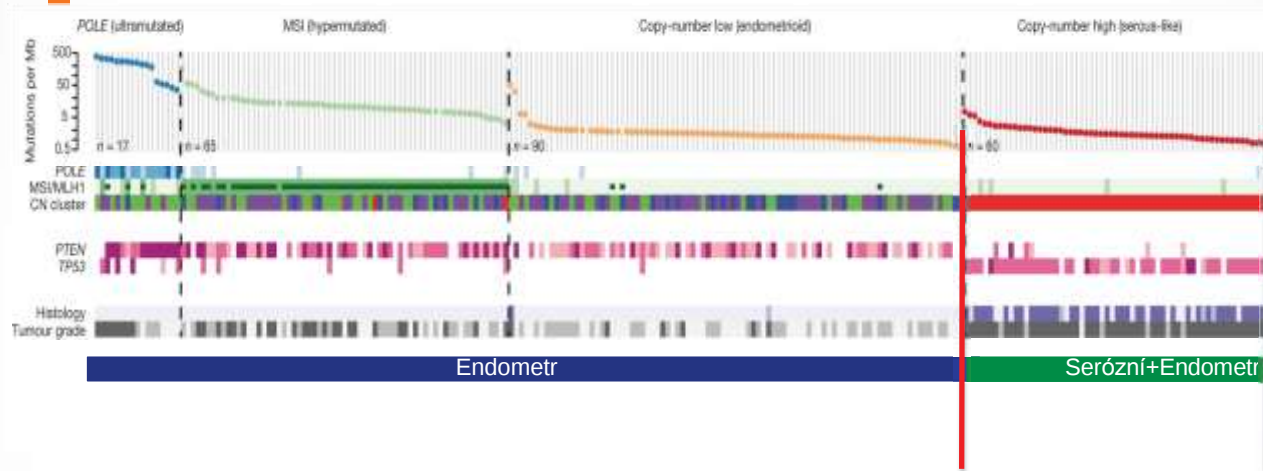
Molekulární klasifikace:



Copy-number low (endometrioid)

- Microsatelitně stabilní
- Malé množství mutací (median 84)
- Malé množství copy number alterací
- *CTNNB1* (52%) mutace

Molekulární klasifikace



Copy-number high (serous-like)

- Velké množství copy number alterací
- Nejnižší množství mutací (median 79)
- Serózní, 1/4 G3 endometrioidní morfologie
- TP53 (90%)

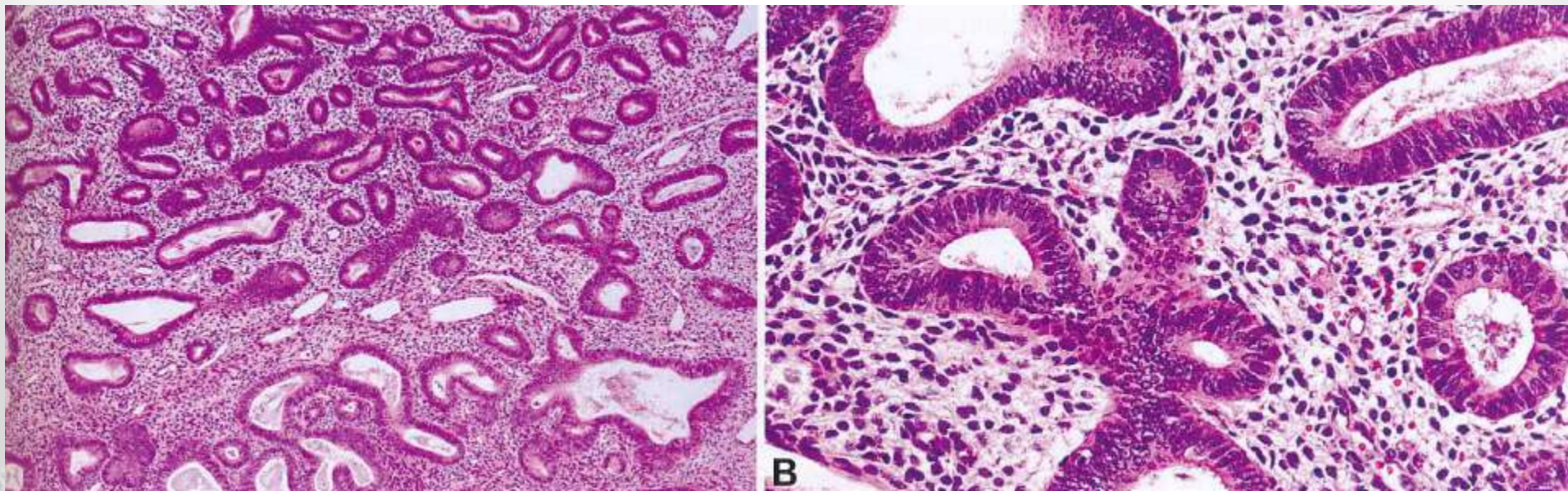
Adaptováno z TCGA, Nature 2013

Karcinomy endometria I. typu a jejich prekurzorové léze

- V patogeneze je hlavní vliv estrogení stimulace
- Hlavní rizikové faktory
 - obezita, nuliparita, anovulační sterilita, časná menarché a pozdní menopauza, ovariální tumory s produkcí estrogenů
 - Pozitivní rodinná anamnéza
 - Lynchův syndrom -40-60% riziko
 - BRCA mutace
 - tamoxifen
- Identifikace prekurzorů

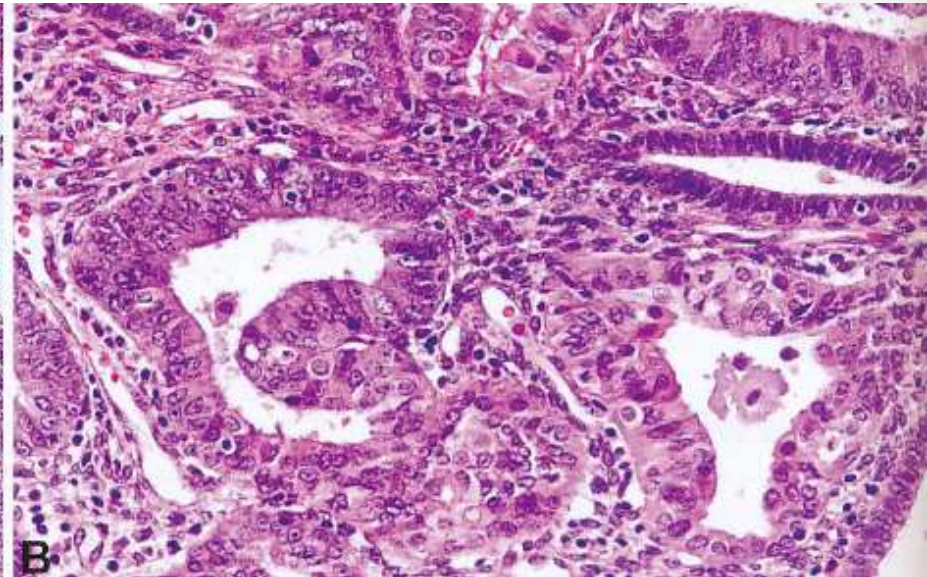
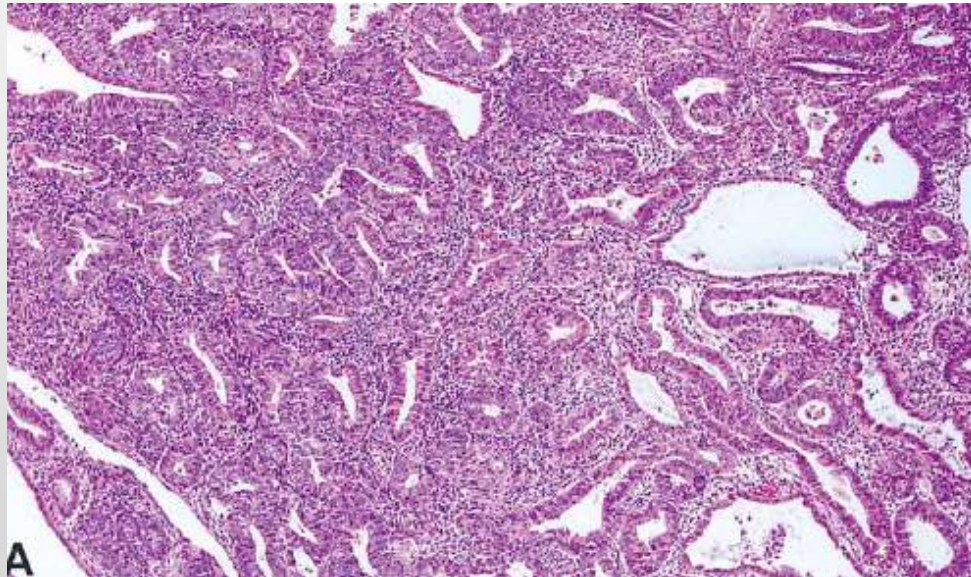
Hyperplázie endometria bez atypie

- Syn. Simplexní/komplexní benigní hyperplázie
- Efekt prolongované estrogenní stimulace neoponované progesterony
- Mírně zvýšené riziko Ca (5-10krát)
- Progrese do Ca u 1-3% žen (dle WHO 2014)



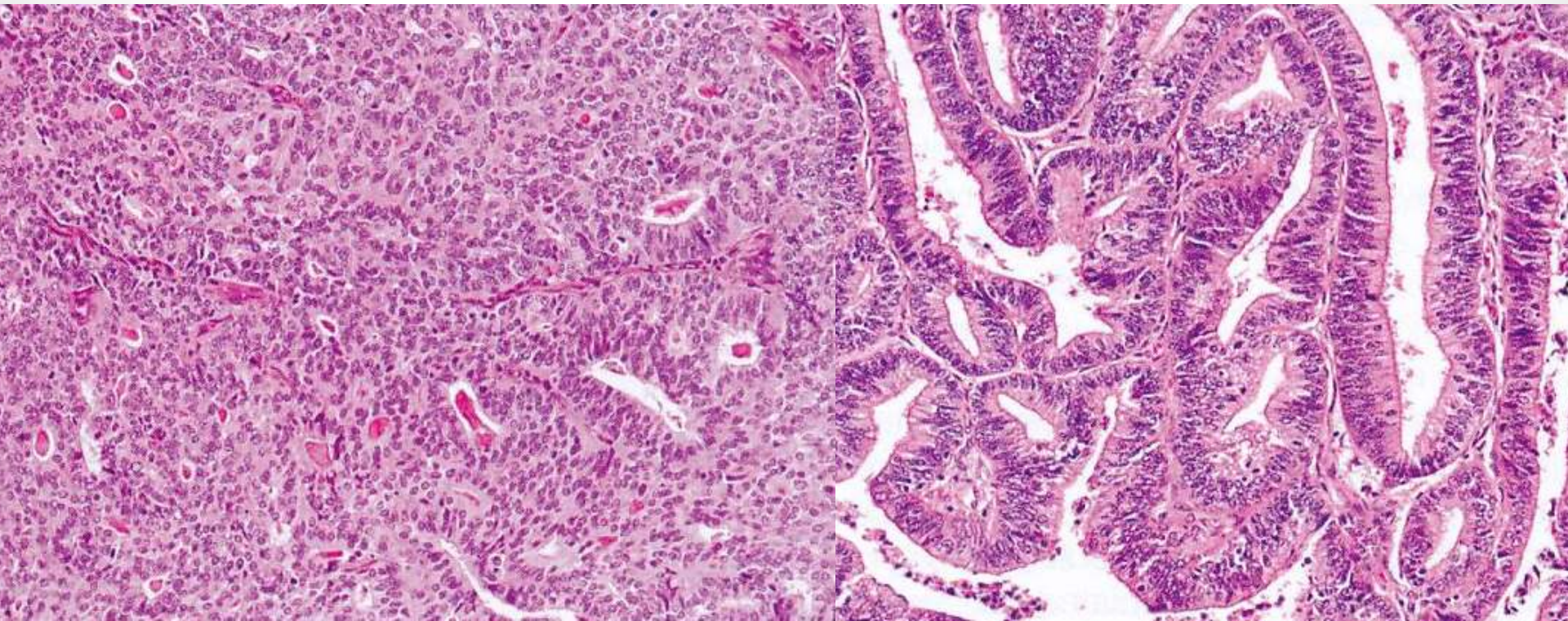
Atypická hyperplázie endometria

- Syn. EIN (endometriální intraepiteliální neoplázie)
- Proliferace nepravidelných žlázek s cytologickými atypiami
- MSI, mutace *PTEN*, *KRAS* a *CTNNB*
- Riziko progresu-až 45krát



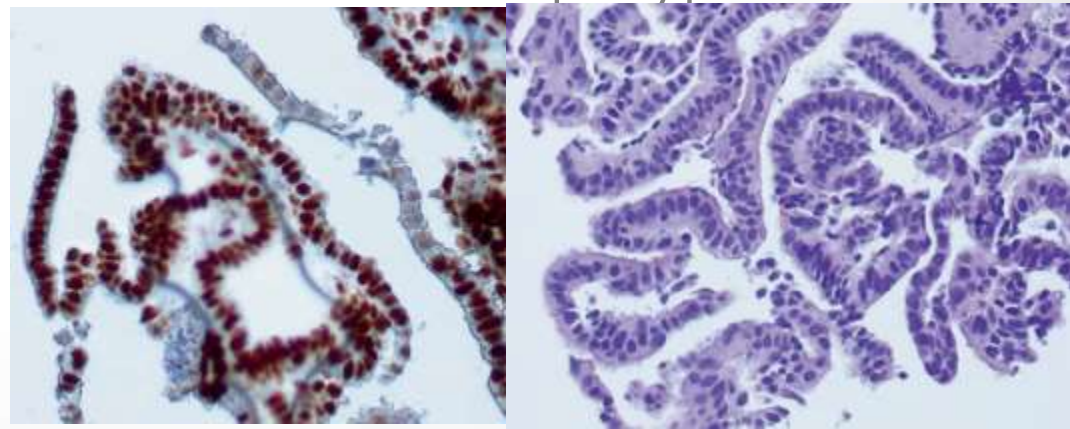
Endometroidní adenokarcinom endometria

- Obvyklý typ EAE představuje 70-80% ca endometria
- sekreční, dlaždicobuněčná, viloglandulární
- Prognóza - stadium, věk, histologický grade, hloubka invaze, LN metastázy



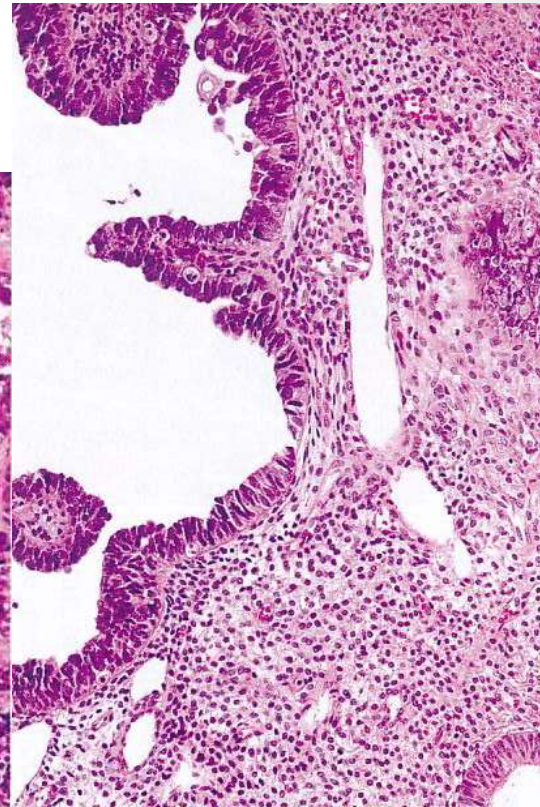
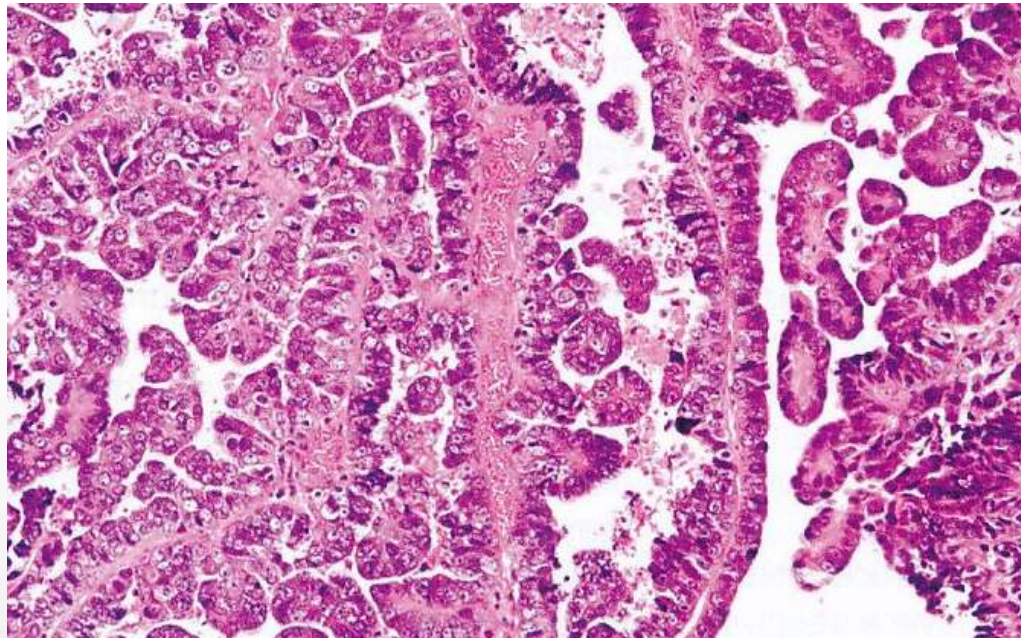
Karcinomy endometria II. typu

- Nejsou vázané na hyperestronismus
- Postmenopauzální, nejč 7.-8. dec.
- Dg. v pokročilém stadiu, prognóza nepříznivá
- Prekurzor- (SEIC)serozní endometriální intraepiteliální ca (dle WHO 2014)- ICD-O 8441/2
 - syn. Serozní EIN (endometrial intraepithelial neoplasia)
 - Endometriální glandulární dysplázie
- Vzniká v atrofickém endometriu nebo polypu
 - Exprese p53



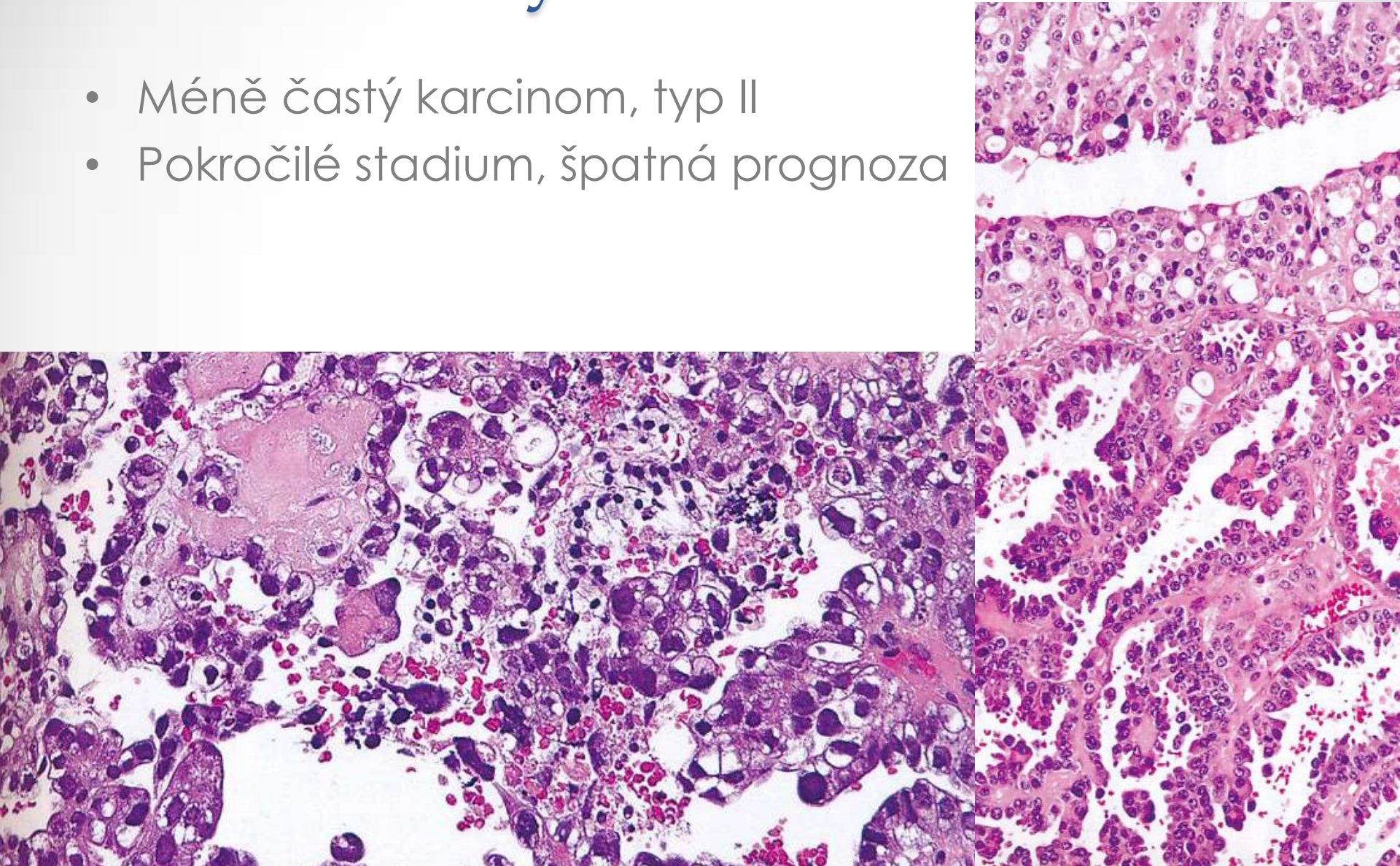
Serózní karcinom endometria

- Nejčastější ca endometria, typ II
- Komplexní papilární/glandulární struktury
- Výrazné jaderné atypie



Světlobuněčný karcinom endometria

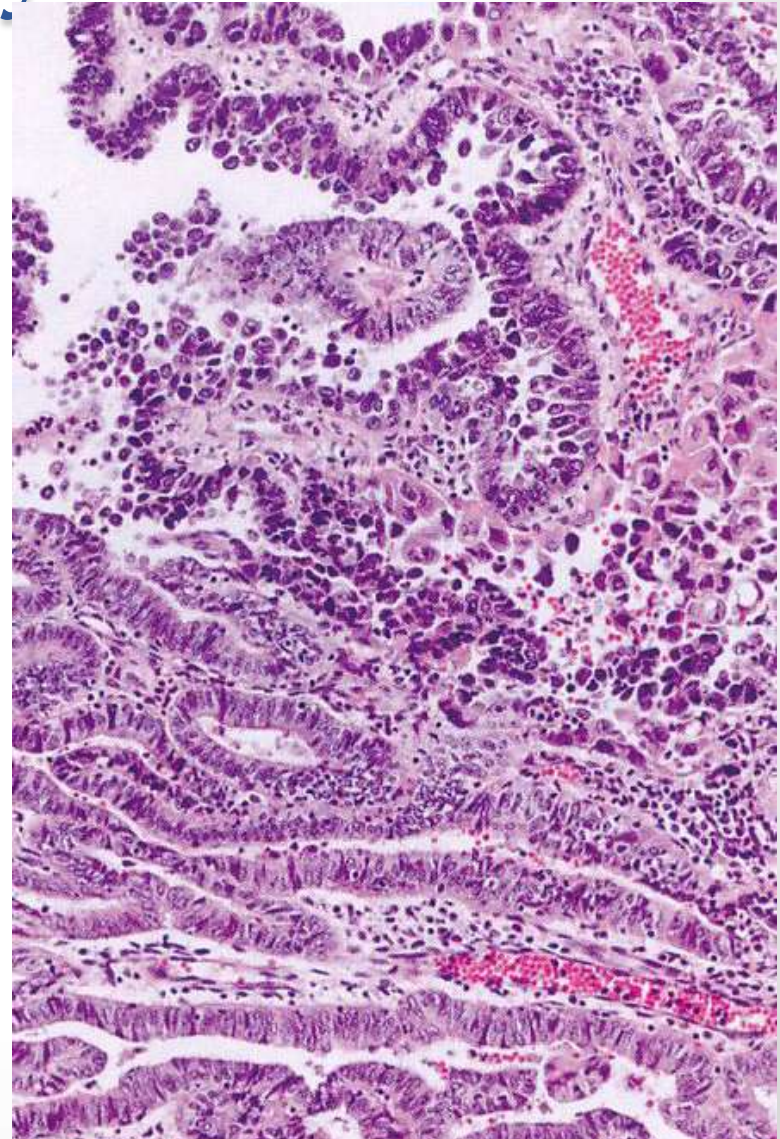
- Méně častý karcinom, typ II
- Pokročilé stadium, špatná prognóza



Smíšené karcinomy endometria

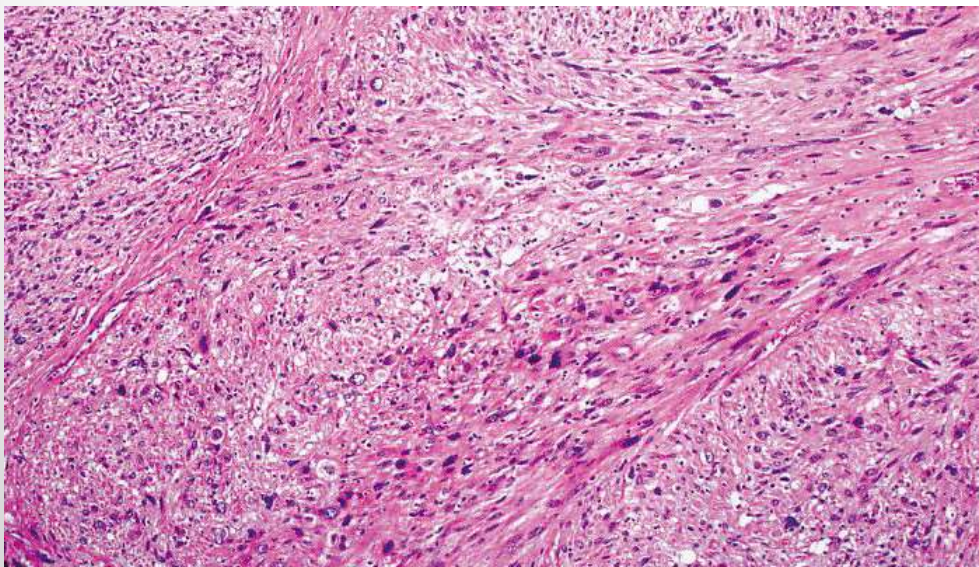
Dle WHO 2014

- karcinomy endometria složené z více komponent
- alespoň jedna složka je typ II
- endometroidní a serozní ca
- high-grade (min 5%) zhoršuje prognózu



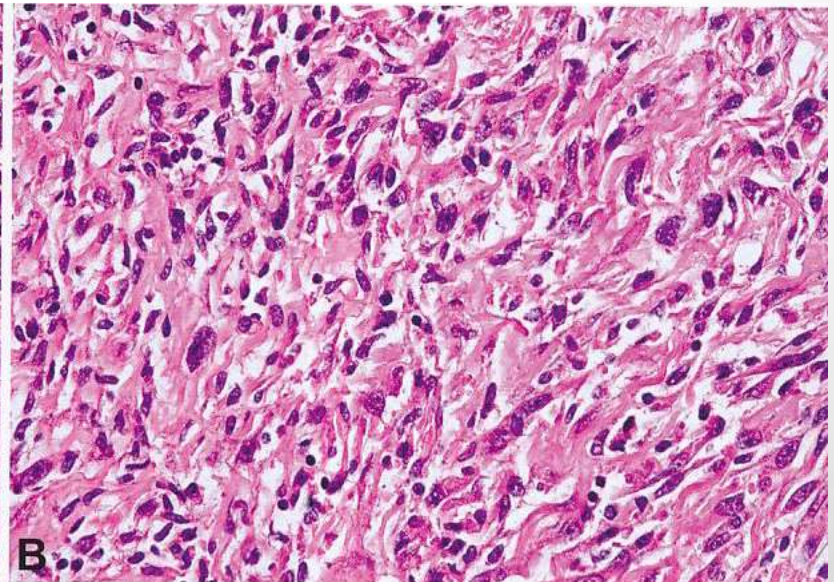
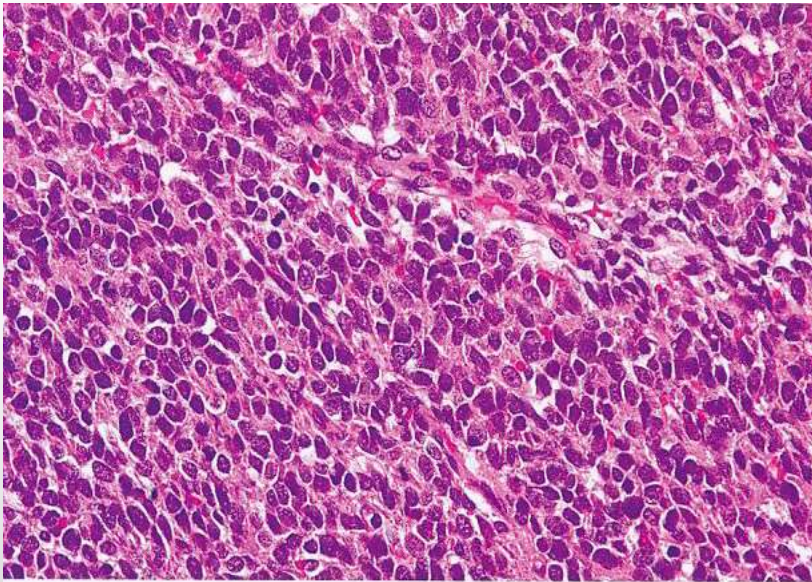
Mezenchymální nádory děložního těla

- leiomyom patří v nejčastějším nádorům vůbec
- varianty 10%)
 - Celulární, hydropický, myxoidní
 - Leiomyom s bizarními jádry
 - Metastující benigní
 - Difuzní leiomyomatoza
- leiomyosarkom vzácný



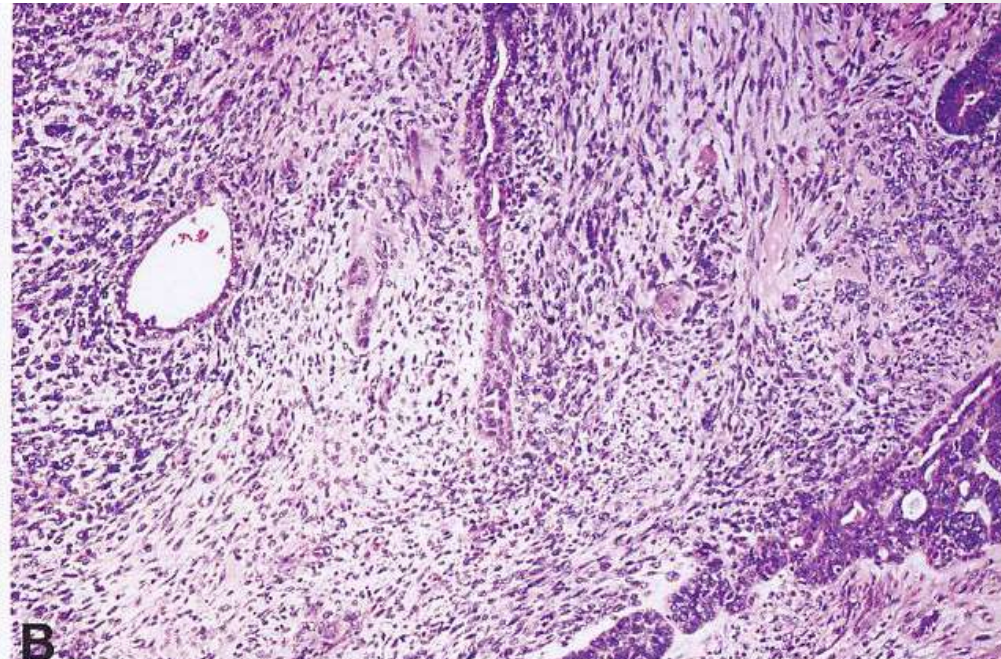
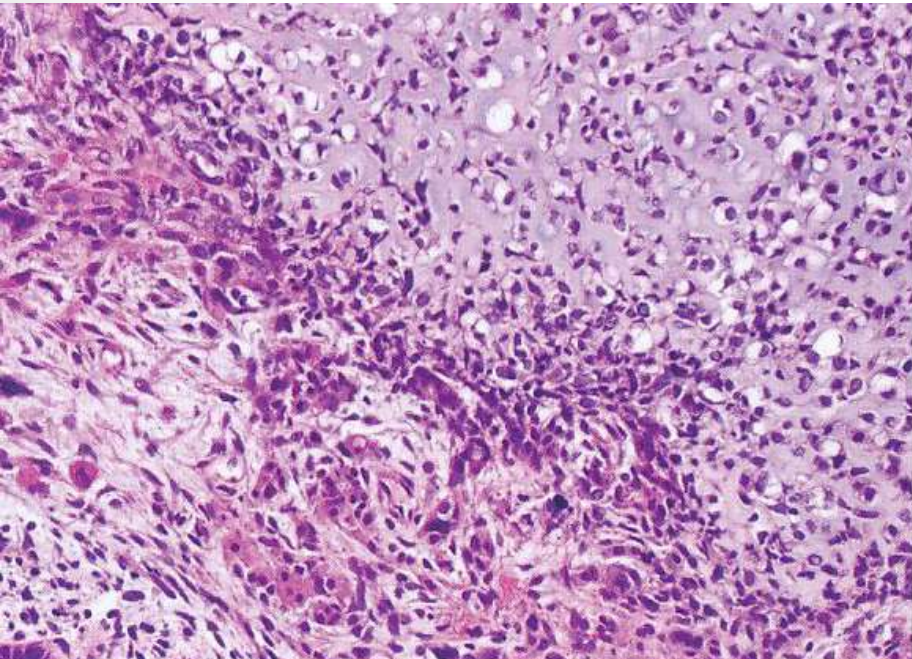
Endometriální stromální tumory

- Endometriální stromální uzel
- endometriální stromální sarkom (ESS)
 - low-grade ESS
 - High-grade ESS



Smíšené mezenchymální a epiteliální nádory děložního těla

- Adenomyom; atypický polypoidní adenomyom; Adenofibrom,
- Adenosarkom, karcinofibrom...
- Karcinosarkom; syn. Maligní smíšený mulleriánský nádor



Nádory děložního čípku

WHO Classification of tumours of the uterine cervix^{a,b}

Epithelial tumours

Squamous cell tumours and precursors	
Squamous intraepithelial lesions	
Low-grade squamous intraepithelial lesion	8077/0
High-grade squamous intraepithelial lesion	8077/2
Squamous cell carcinoma, NOS	8070/3
Keratinizing	8071/3
Non-keratinizing	8072/3
Papillary	8052/3
Basaloid	8063/3
Warty	8051/3
Verrucous	8051/3
Squamotransitional	8120/3
Lymphoepithelioma-like	8082/3
Benign squamous cell lesions	
Squamous metaplasia	
Condyloma acuminatum	
Squamous papilloma	8052/0
Transitional metaplasia	
Glandular tumours and precursors	
Adenocarcinoma in situ	8140/2
Adenocarcinoma	8140/3
Endocervical adenocarcinoma, usual type	8140/3
Mucinous carcinoma, NOS	8480/3
Gastric type	8482/3
Intestinal type	8144/3
Signet-ring cell type	8490/3
Villoglandular carcinoma	8263/3
Endometrioid carcinoma	8380/3
Clear cell carcinoma	8310/3
Serous carcinoma	8441/3
Mesonephric carcinoma	9110/3
Adenocarcinoma admixed with neuroendocrine carcinoma	8574/3

Benign glandular tumours and tumour-like lesions

Endocervical polyp	
Müllerian papilloma	
Nabothian cyst	
Tunnel clusters	
Microglandular hyperplasia	
Lobular endocervical glandular hyperplasia	
Diffuse laminar endocervical hyperplasia	
Mesonephric remnants and hyperplasia	
Arias Stella reaction	
Endocervicosis	
Endometriosis	
Tuboendometrioid metaplasia	
Ectopic prostate tissue	

Other epithelial tumours

Adenosquamous carcinoma	8660/3
Glassy cell carcinoma	8015/3
Adenoid basal carcinoma	8038/3
Adenoid cystic carcinoma	8200/3
Undifferentiated carcinoma	8020/3
Neuroendocrine tumours	
Low-grade neuroendocrine tumour	
Carcinoid tumour	8240/3
Atypical carcinoid tumour	8241/3
High-grade neuroendocrine carcinoma	
Small cell neuroendocrine carcinoma	8041/3
Large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3

Mesenchymal tumours and tumour-like lesions

Benign	
Leiomyoma	8880/0
Rhabdomyoma	8905/0
Others	
Malignant	
Leiomyosarcoma	8880/3
Rhabdomyosarcoma	8910/3
Alveolar soft-part sarcoma	9581/3
Angiosarcoma	9120/3
Malignant peripheral nerve sheath tumour	9540/3
Other sarcomas	
Liposarcoma	8660/3
Undifferentiated endocervical sarcoma	8806/3
Ewing sarcoma	9364/3
Tumour-like lesions	
Postoperative spindle-cell nodule	
Lymphoma-like lesion	

Mixed epithelial and mesenchymal tumours

Adenomyoma	8932/3
Adenosarcoma	8933/3
Carcinosarcoma	8980/3

Melanocytic tumours

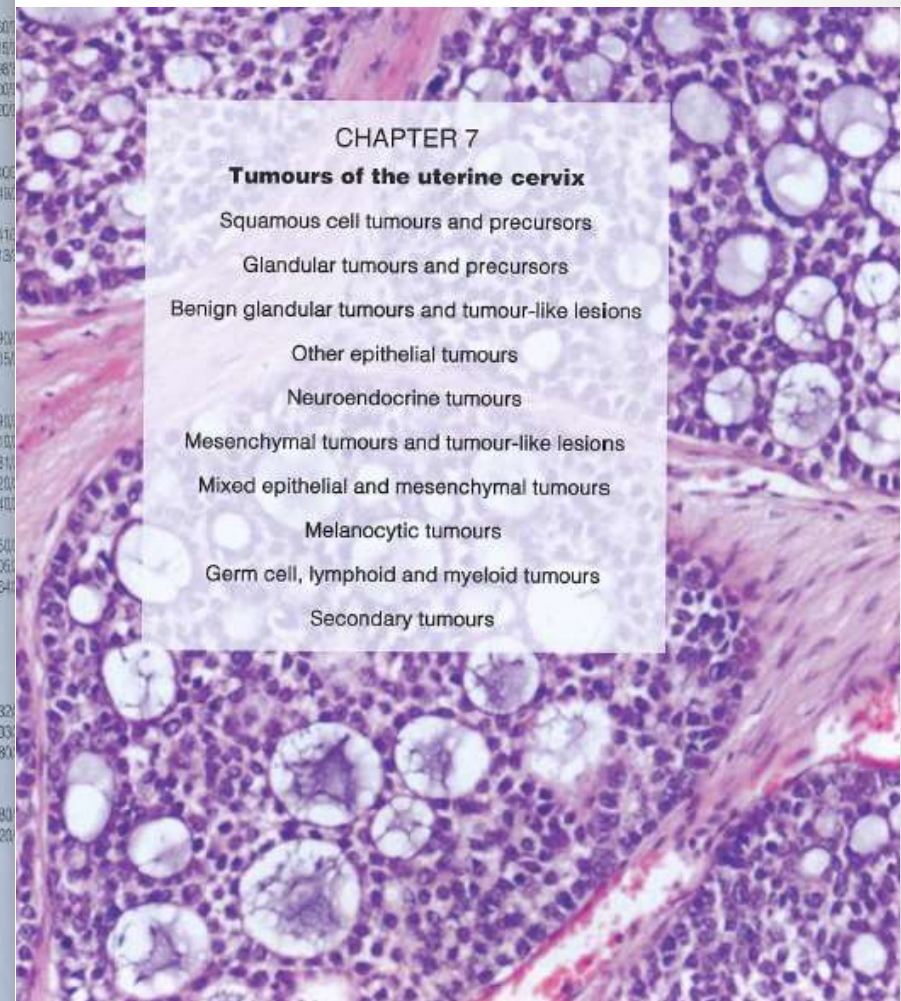
Blue naevus	8780/3
Malignant melanoma	8720/3

Germ cell tumours

Yolk sac tumour	
-----------------	--

Lymphoid and myeloid tumours

Lymphomas	
Myeloid neoplasms	

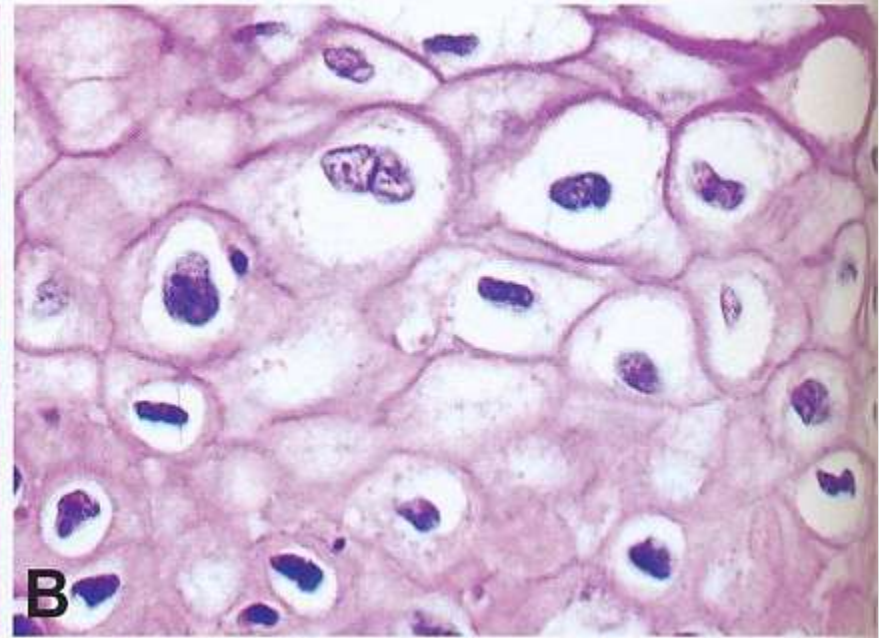
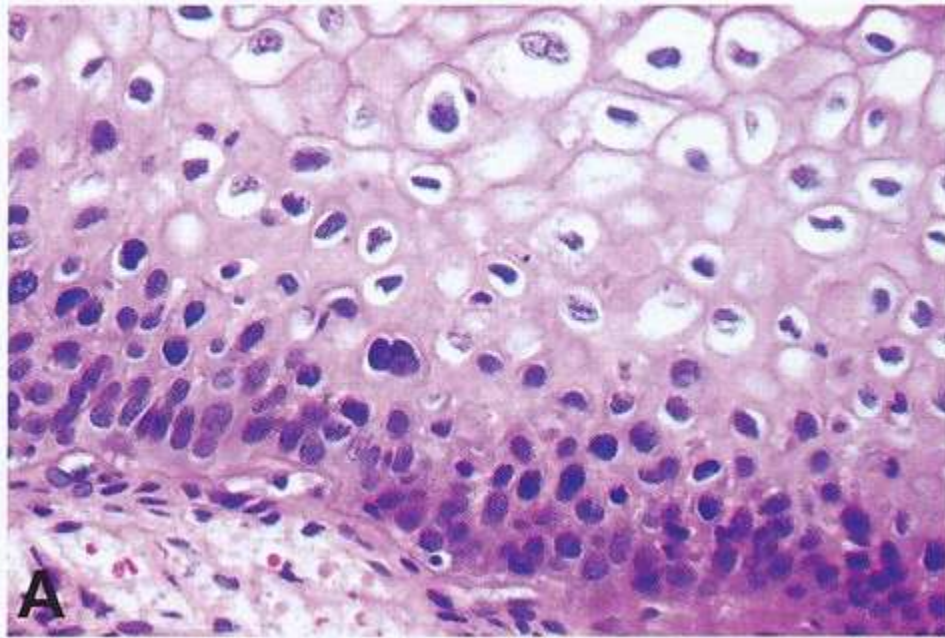


Dlaždicobuněčné nádory děložního čípku a prekurzory

- Nejčastější léze čípku
- HPV infekce- HPV 16 u SCC; a HPV18, 16 u ACa
- Incidence stále stoupá celosvětově, geografické rozdíly
- Dostupnost screeningu
 - V ČR mortalita a incidence SCC za posledních 10 let klesá
- Prekurzorové léze LSIL /HSIL

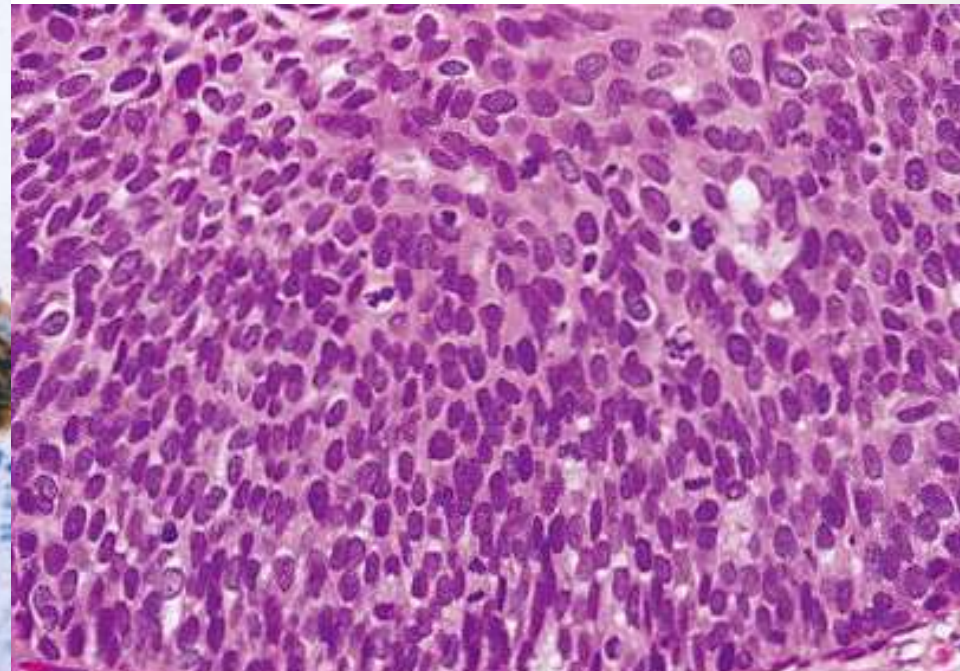
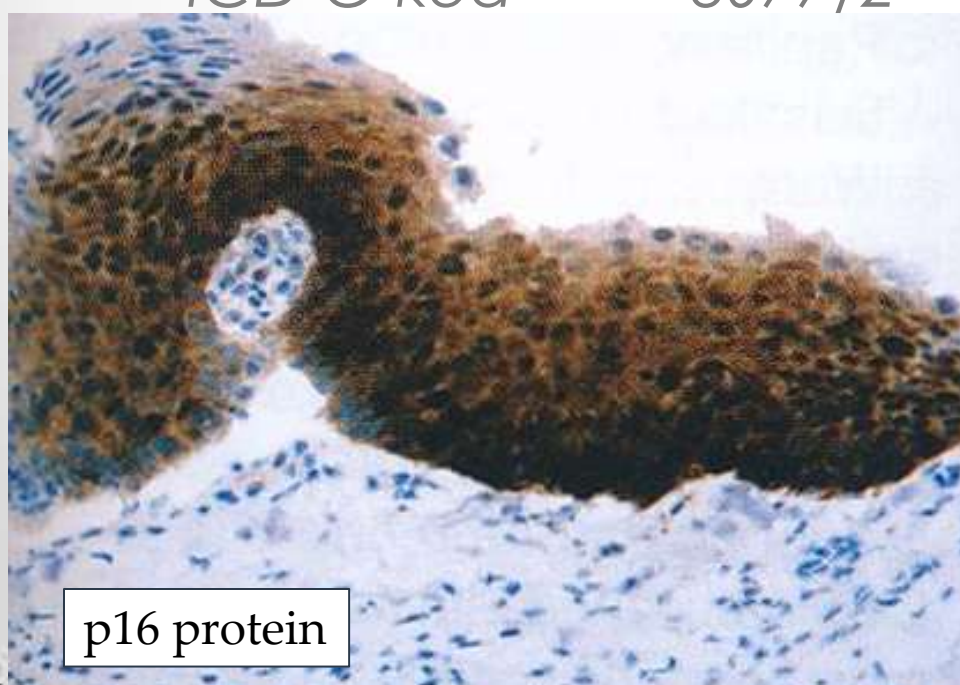
Low-grade skvamozní intraepiteliální léze (LSIL)

- Intraepiteliální léze dlaždicového epitelu
- Morfologický a klinický produkt HPV infekce
- Nízké riziko progrese do CA
- *Syn.* CIN1; koilocytární atypie



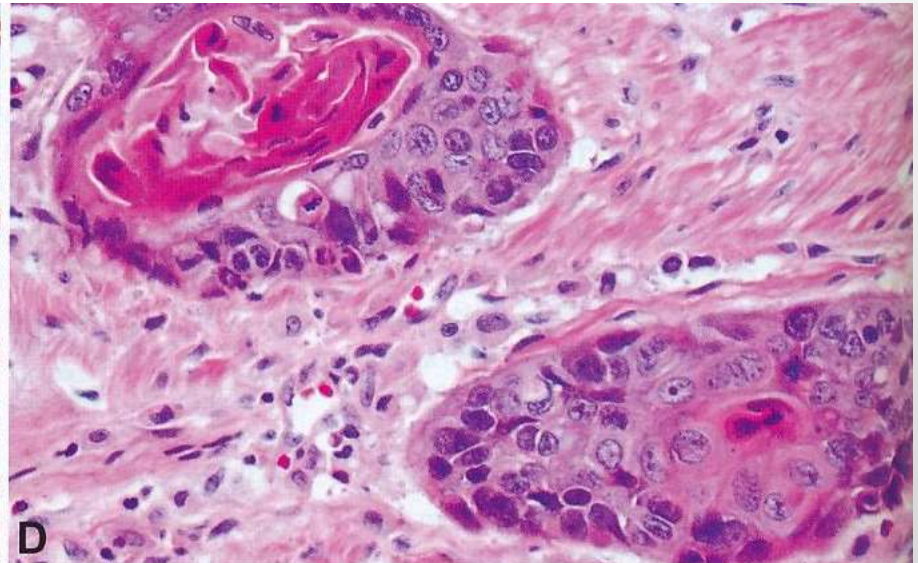
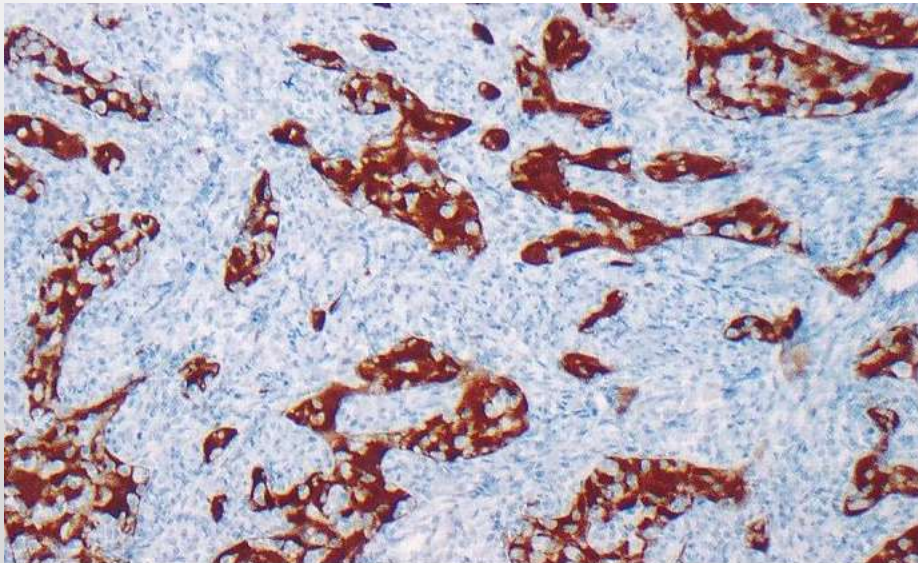
High-grade skvamozní intraepiteliální léze (HSIL)

- Intraepiteliální léze dlaždicového epitelu
- Vysoké riziko vzniku invazivního ca, pokud není léčena
- Syn. CIN2; CIN3; CIS- dlaždicový karcinom *in situ*
- ICD-O kod 8077/2



Dlaždicový karcinom děložního čípku

- Invazivní karcinom různého stupně diferenciace
 - Varianty; keratinizující, non-keratinizující, papilární, basaloidní, verukózní,
- Dle *WHO 2014*, 2.-3. nejčastější ca u žen
 - Až 0.6 milionů nových případů/ročně celosvětově
 - V ČR kolem 900 nových případů ročně;
 - 400 žen ročně v ČR na tento nádor zemře
- Sexuálně přenosná nemoc; HPV16 a 18

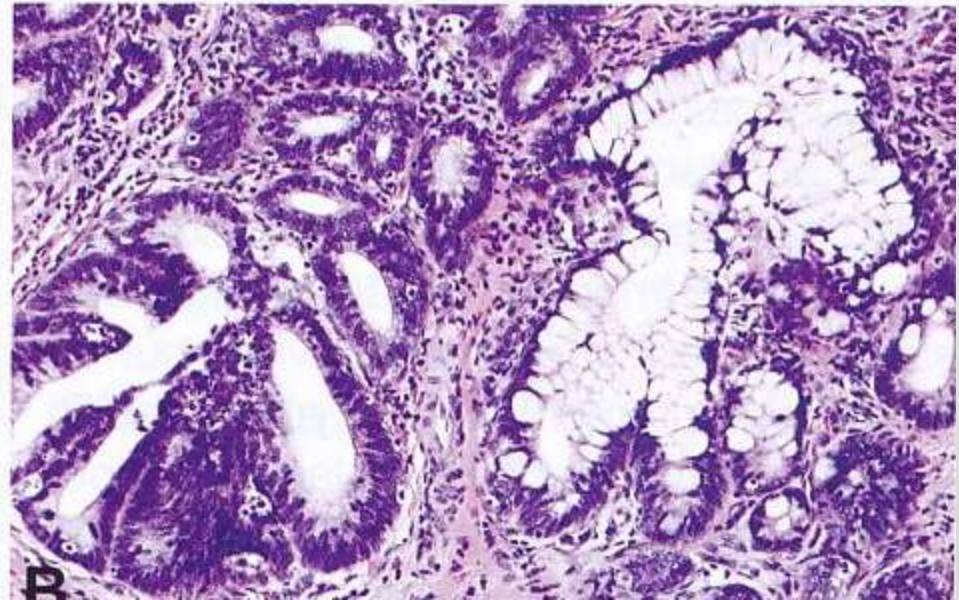
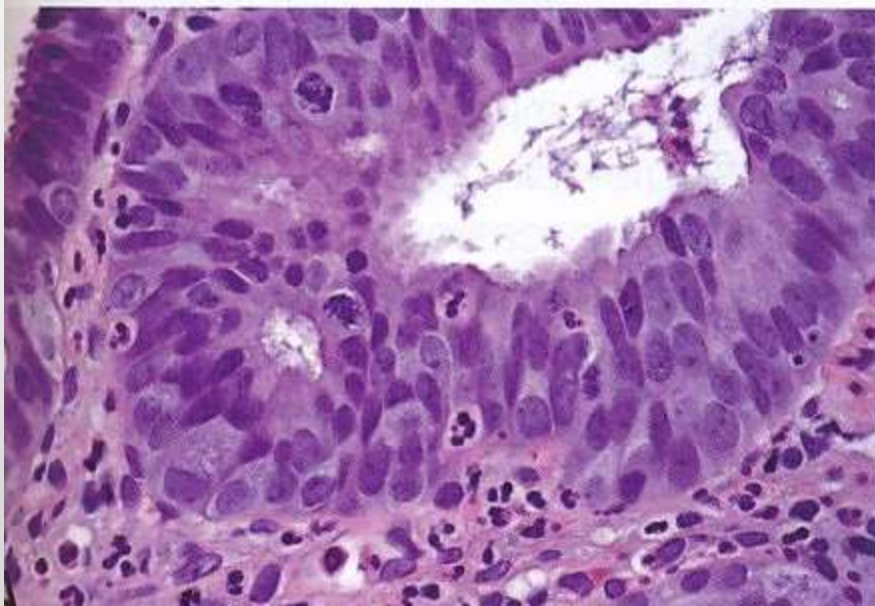


Žlázové nádory děložního čípku a prekurzory

- Klasifikace AC dle WHO 2014 založena na morfologii
 - Morfologické varianty AC
- Dle asociace s HPV infekcí
 - **HPV asociovaný AC (85-90%)** - nejčastěji obvyklého typu, high-risk HPV detekovány v intestinální a viloglandulární variantě
 - **Non-HPV AC (10-15%)**- nejčastěji gastrická varianta, vzácný primární endometroidní ca děložního čípku
- Členění dle typu invazivního růstu a LVI
 - „pattern“ A, B, C
- adenokarcinom *in situ* (AIS) versus invazivní adenokarcinom (AC)

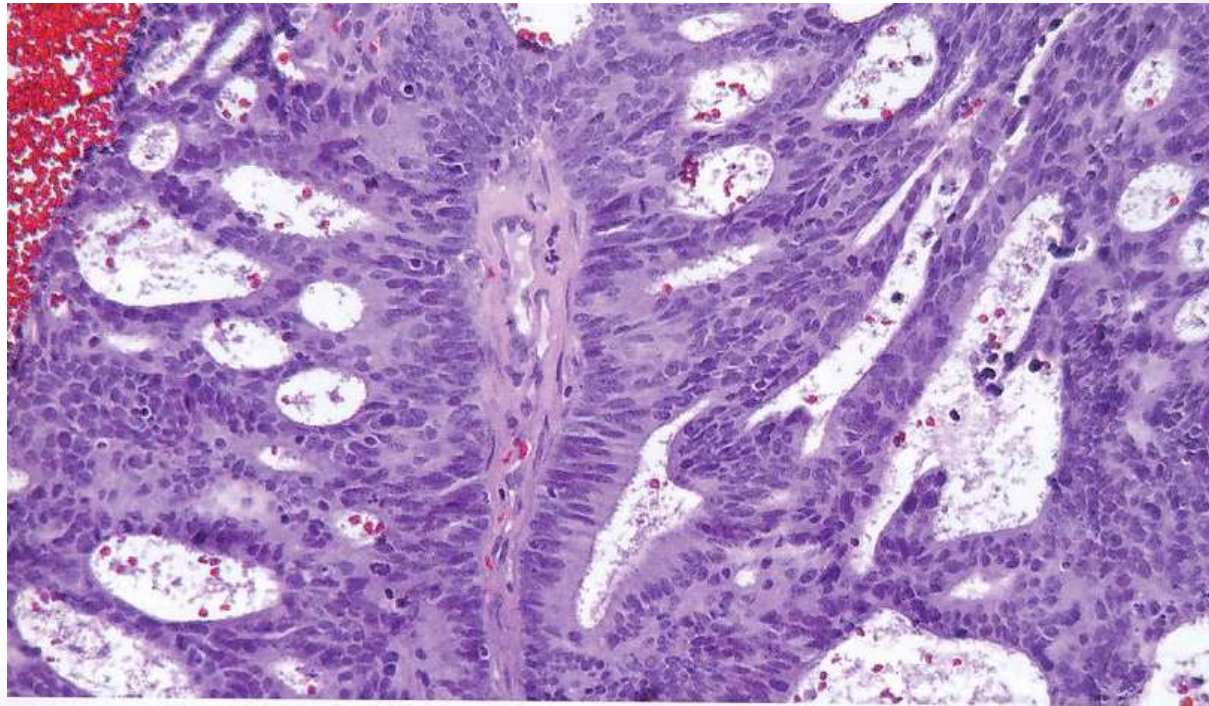
Adenokarcinom děložního čípku *in situ*;

- Neinvazivní léze tvořená maligním žlázovým epitelem
- Signifikantní riziko progresu do ca
- Syn. HG-cervikální glandulární intraepiteliální neoplázie
- ICD-kód 8140/2



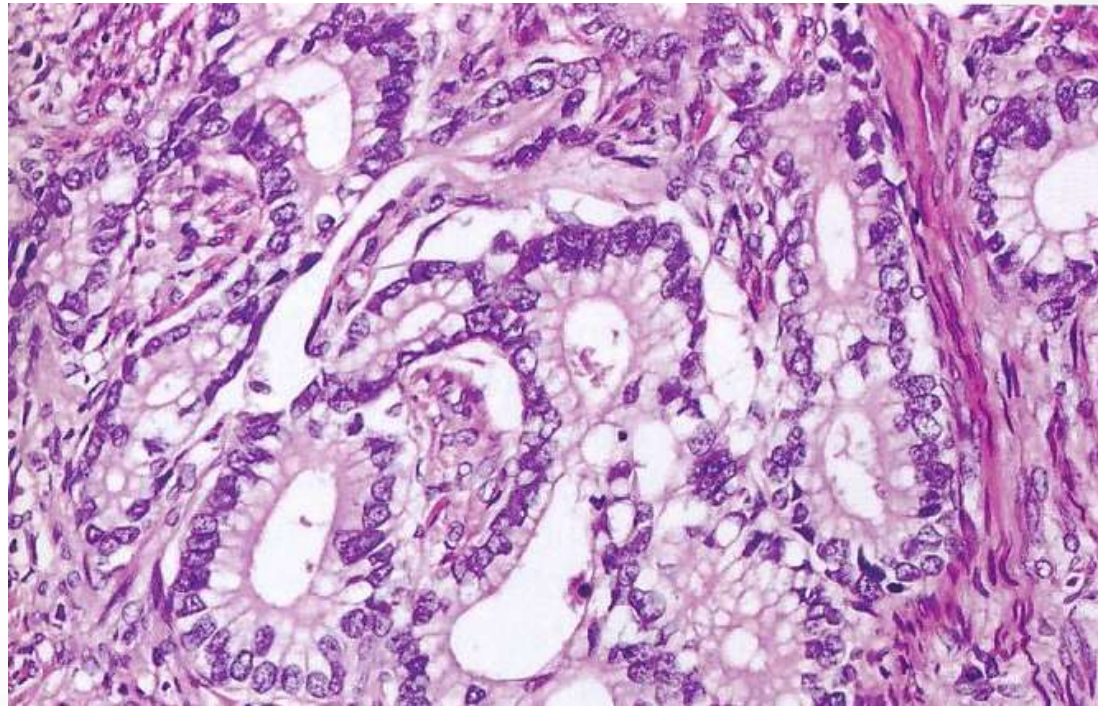
Adenokarcinom děložního čípku; *invazivní*

- Invazivní adenokarcinom s glandulární diferenciací
- Incidence AC stoupá z 5-20% (za posledních 40 let)
- AC obvyklého typu - 90% případů AC čípku
- Téměř vždy asociován s HPV infekcí
- ICD-kód 8140/3



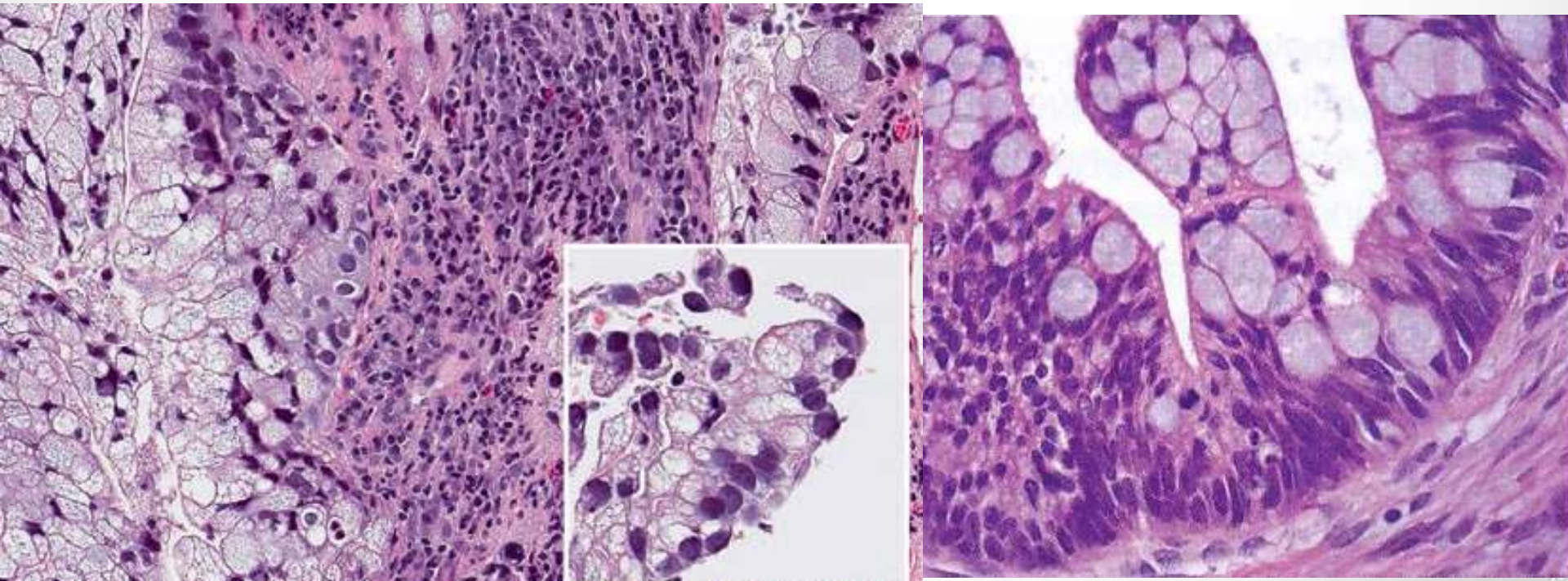
Adenokarcinom děložního čípku

- Invazivní adenokarcinom s mucinózní diferenciací
 - gastrický typ
- Není asociovaný s HPV infekcí
- má horší prognózu než obvyklý typ
- Vyšší stadium
- Častěji rozsev po peritoneu



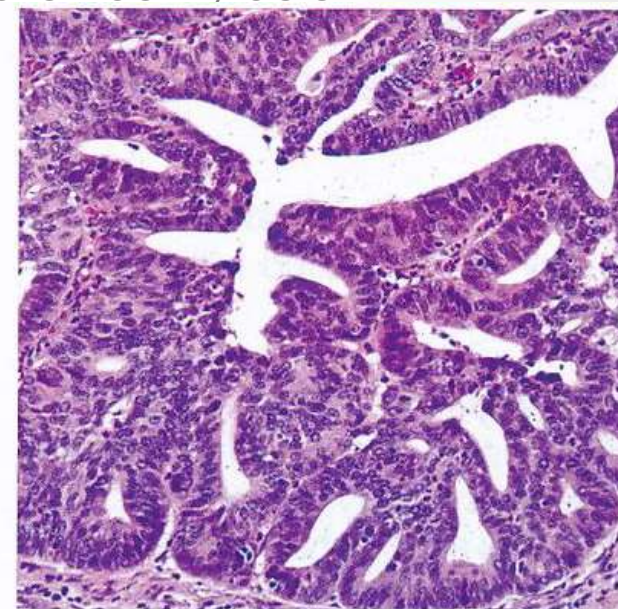
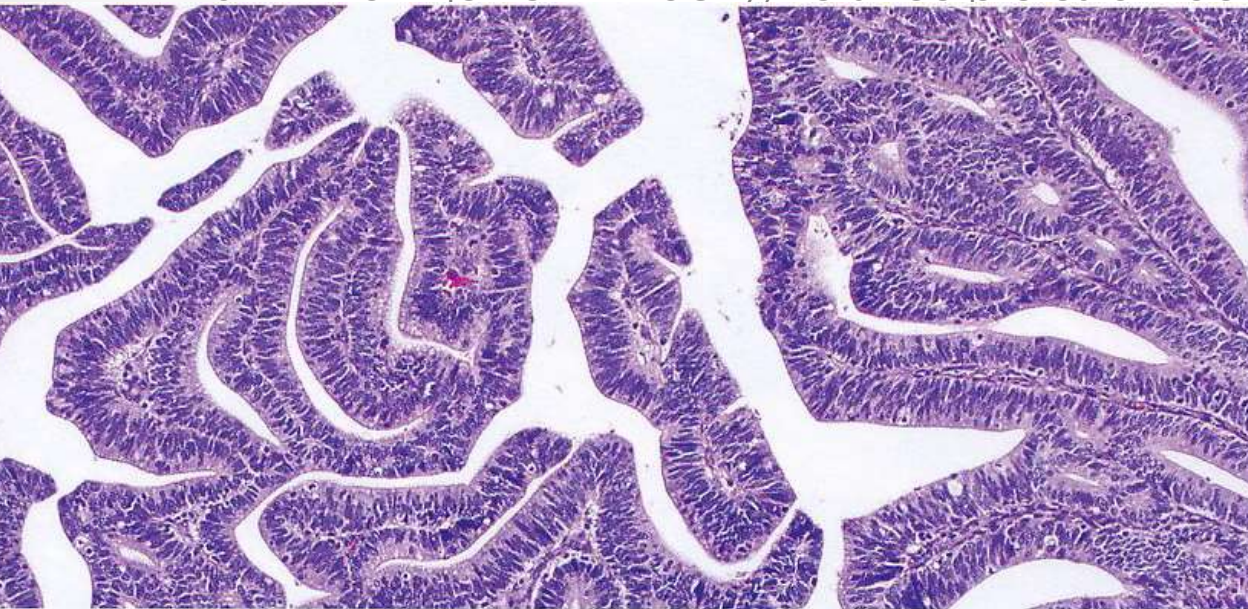
Adenokarcinom děložního čípku

- Invazivní adenokarcinom s mucinózní diferenciací
 - intestinální typ
 - „Signet-ring cell“ typ
- Asociovaný s HPV infekcí



Adenokarcinom děložního čípku

- Invazivní adenokarcinom s morfologií identickou s ca endometria
 - Villoglandulární karcinom
 - Je HPV asociovaný, patří do skupiny mucinozních AC
 - Endometroidní karcinom děložního čípku
 - Není HPV asociovaný, možná lepší prognóza než u obvyklého typu
 - Primární je velmi vzácný, většinou přerůstání do čípku z dutiny děložní



Závěry

- Karcinomy děložního čípku a těla patří mezi nejčastější malignity žen celosvětově i v ČR
- Karcinom děložního čípku je sexuálně přenosná choroba, ve většině případů vyvolaná persistentní HPV (16 a 18) infekcí
- v ČR incidence SC čípku v posledních letech klesla
- Relativní vzestup incidence AC čípku
- Karcinom děložního těla je morfologicky, prognosticky a molekulárně geneticky velmi heterogenní
- U žen s Lynchovým syndromem je celoživotní riziko vzniku karcinomu endometria v rozmezí 40-70%

A close-up photograph of a red cockscomb flower (Celosia cristata) with a textured, feathery appearance. The flower is in sharp focus, showing its intricate details, while the background is blurred. The text is overlaid on the left side of the image.

Děkuji za pozornost

XXVI. JIHOČESKÉ ONKOLOGICKÉ DNY, 17. – 19. října 2019, ČESKÝ KRUMLOV
DIAGNOSTIKA A LÉČBA NÁDORŮ ČÍPKU DĚLOŽNÍHO, TĚLA DĚLOŽNÍHO A
NÁDORŮ VAJEČNÍKŮ