

DIAGNOSTICUL MORFOLOGIC AL TUMORILOR UTERINE. FORMALITATE SAU NECESITATE

Foca Ecaterina¹, Mărițoi Tatiana²

¹Catedra de histologie, citologie și embriologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

²Catedra de morfopatologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"
ecaterina.foca@usmf.md

Abstract

MORPHOLOGICAL DIAGNOSIS OF UTERINE TUMORS. FORMALITY OR NECESSITY

Background: Endometrial cancer is highly relevant in the context in which it is the most common invasive malignant tumor of the female genital system, it is the fourth most common type of cancer among women, accounting for 95% of tumors that occur at the endometrial level.

Material and methods: Twenty-two women with different uterine tumors were taken into account. The size, location, mass characteristics, and correlation with surrounding tissues were correlated with histological results.

Results: The reproducibility of the tumors are compromised by different factors that affect the diagnosis quality and respectively it can affect treatment and management of patients.

Conclusions: It is necessary to develop unic criteria of specimens manipulation.

Key words: endometrial cancer, protocol, diagnosis quality.

Introducere

Cancerul de endometru este de mare actualitate în contextul în care este cea mai frecventă tumoare malignă invazivă a sistemului genital feminin, este cel de-al patrulea tip de cancer, cel mai frecvent întâlnit, în rândul femeilor, revenindu-i 95% dintre tumorile ce apar la nivelul endometrului.

Stabilirea diagnosticului de carcinom endometrial necesită confirmare histopatologică. Majoritatea țărilor lumii sunt interesate în concluzia anatomopatologului pentru o îngrijire optimă a pacientelor, gestionare adecvată a tratamentului îndeosebi în circumstanțe clinice non-standard.

Morfologia în diagnosticul patologiilor ginecologice este importantă din următoarele motive.

- ✓ Anumite particularități a carcinomului endometrial cum ar fi: varianta și gradul de diferențiere a carcinomului, implicarea cervixului, profunzimea invaziei miometrului, implicarea seroasei și a ganglionilor limfatici vor determina tipul intervenției chirurgicale, necesitatea terapiei adjuvante și tipul acesteia.
- ✓ Baza de date asigură exactitatea informației morfopatologice care în combinație cu datele clinice poate fi utilizată în determinarea pronosticului.
- ✓ Tipizarea exactă a carcinomului endometrial va permite colectarea informației epidemiologice în ceea ce privește subtipizarea și asocierea cu sindroamele genetice.[2]
- ✓ Colectarea bazei de date despre varianta histopatologică, stadiul tumorii sunt obligatorii pentru înrolarea pacienților în triaj. Utilizarea rapoartelor bine structurate permit extragerea informației necesare.[8,9]

Materiale și metode

Am studiat 22 cazuri diagnosticate clinico-imagistic ca și tumori uterine cu histerectomii ulterioare cu sau fără salpinge-ooforectomii.

Rezultate

Toate cazurile de histerectomie au fost expediate în laboratorul de histopatologie în soluție de formalină, în 17 cazuri din 22 a fost păstrată integritatea anatomică a uterului, în 3 cazuri au fost marcate anexele. Orientarea macroscopică a fost dificilă începând cu secționarea orientată, care

permite descrierea adecvată a localizării și dimensiunile leziunilor și finalizând cu localizarea și orientarea anexelor. La evaluarea microscopică în 12 cazuri am identificat autoliza endometrului din cauza fixării insuficiente, în toate aceste cazuri uterul avea dimensiuni mari din cauza mioamelor în grosimea sa. La diagnosticarea carcinoamelor incipiente de endometru nu am avut certitudine în măsurarea implicării miometrului cât și distanței de la seroasă, fapt decisiv în managementul pacientelor. Nici în unul din cazuri n-a fost implicare anexială și ovariană, aceasta fiind o constatare pozitivă pentru pronosticul pacientelor.

Discuții

Livrarea specimenelor în secția de anatomie patologică. Pentru a structura un diagnostic este absolut necesar să avem date clinice, care ne pot ghida la toate etapele de procesare a țesutului: orientarea materialului, alegerea colorației, aplicarea metodelor speciale de studiu. Aici se includ detalii demografice, prezentarea clinică, rezultatele biopsiilor precedente și investigațiilor radiologice despre stadiul tumorii, detalii despre procedura chirurgicală în special despre varianta de histerectomie efectuată. De asemenea este de preferință introducerea datelor referitoare la istoricul familial de cancer și relevarea terapiei hormonale. Natura specimenelor chirurgicale multiple trebuie înregistrate cu atenție și marcate corespunzător detaliilor de specimen în formular și marcate în conformitate cu locația anatomică.[1,2]

Pregătirea specimenelor pentru disecție. Tratamentul uzual pentru cancerul endometrial este histerectomia sau salpinge-ooforectomia bilaterală. Specimenele trebuie transmise în laborator cât de curând posibil. Odată recepționat în stare proaspătă sau în soluție de formalină acesta trebuie secționat în jumătate pentru a facilita fixarea și păstrarea morfologiei tumorale. Carcinoamele endometriale sunt foarte susceptibile autolizei. Păstrarea adecvată a morfologiei tumorii este de importanță crucială pentru subtipizarea și gradarea tumorii. Dacă ovarele și trompele sunt intacte sunt lăsate să se fixeze integral. Uneori unul sau chiar ambele ovare pot conține elemente tumorale (primar sau metastatic). În aceste cazuri ovarele trebuie procesate ca în caz de tumori ovariene.[1,2] Secționarea ovarelor facilitează fixarea adecvată a acestora, acest lucru poate fi făcut doar după examinarea minuțioasă a capsulei ovariene.

Date morfopatologice: elemente de macroscopie. Documentarea tipului de histerectomie: simplă, radicală sau altul. De asemenea, este util să se înregistreze calea de histerectomie: abdominală, vaginală sau laparoscopică, deoarece acest lucru poate influența asupra selectării blocului; de exemplu, țesut parametrial sau vaginal nu pot fi prezente în histerectomia laparoscopică. Această informație poate fi, de asemenea, importantă pentru evaluarea anumitor parametri histologici, de exemplu, histerectomie laparoscopică manipulată cu balon poate duce la artefacte vasculare de pseudo-invazie.

Detalii despre tumoare. Aspectul macroscopic al tumorii, inclusiv dimensiunea sa maximă, prezența sau absența invaziei miometriale macroscopic vizibile, implicarea cervicală, implicarea parametrială sau implicarea suprafeței seroase trebuie înregistrate. Există dovezi că implicarea / segmentului uterin inferior istm (SUI) în carcinomul endometrial stadiu precoce este un factor independent de prognostic pentru implicarea ganglionilor limfatici, recurențe la distanță și deces, din acest motiv prezența sau absența acestora trebuie să se înregistreze.

Este de asemenea importantă și localizarea tumorii în corpul uterin. Trebuie înregistrată ca SUI/istmică, a corpului uterin, fundică sau cornuală. SUI/istm-porțiunea dintre porțiunea distală îngustată și porțiunea superioară a canalului endocervical. Aproximativ 14% dintre carcinoamele endometriale apar în SUI / istm și acestea sunt mai frecvente asociat cu anomalii genice și Sindromul de cancer colorectal non-polipos ereditar (HNPCC – hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome) / sindromul Lynch. [2]

Date morfopatologice: elemente de microscopie. Carcinoamele endometriale trebuie să fie tipizate în conformitate cu clasificarea OMS. Diagnosticul tumorilor agresive, cum ar fi carcinomul seros, carcinomul cu celule clare, carcinosarcomul, carcinom nediferențiat și carcinom endome-

trioid de gradul 3 sunt urmate de intervenții chirurgicale radicale, inclusiv limfadenectomie și omentectomia pelvină și para-aortică în centre oncologice specializate. Carcinoame endometrioidice au, în general, un prognostic mai bun decât carcinoamele cu celule seroase și clare. [5] Carcinomul endometrial intraepitelial seros este echivalentul carcinomului seros uterin in-situ, care are capacitatea de a metastaza. „Adenocarcinomul mucinos” se referă la un subtip de adenocarcinom endometrioid în care mai mult de 50% din celulele tumorale conțin mucină intracitoplasmatic. Multe dintre adenocarcinoamele endometrioidice conțin zone mucinoase focale astfel adenocarcinoamele endometrioidice și mucinoase fac parte dintr-un spectru. Carcinosarcoamele (tumori Mulleriene mixte maligne) sunt acum cunoscute a fi neoplasme epiteliale care au fost supuse metaplaziei sarcomatoase, elementele epiteliale fiind „forța motrice”. Carcinomul nediferențiat a fost recent evidențiat ca fiind o formă agresivă de carcinom uterin. „Carcinomul mixt” este o tumoare compusă din mai multe tipuri morfologice. Folosind definiția actuală a OMS, cel puțin 10% din tumoare trebuie să cuprindă tipul non-dominant de diferențiere. Cu toate acestea, se recomandă ca toate tipurile morfologice să fie menționate în raportul patologic și procentul aproximativ al fiecărei componente, chiar dacă respectiva componentă minoră cuprinde mai puțin de 10% din neoplasm. Acest lucru este important în sensul că majoritatea oncologilor administrează tratament pentru componenta mai agresivă a tumorii, chiar dacă aceasta conține <10% din neoplasm.[7]

Gradarea tumorilor. Gradarea histologica FIGO a fost identificată ca fiind una dintre cele mai importante factori de prognostic pentru carcinomul endometrial. Sistemul de gradare FIGO este o modificare a sistemului de gradare conceput de Grupul de Oncologi Ginecologi, și se bazează în primul rând pe aranjamentul arhitectural al celulelor neoplazice, care produc în mod caracteristic glande.[7, 8] Gradul 1 este definit ca o tumoare formatoare de glande în care <5% din celulele neoplazice formează structuri solide, gradul 2, o tumoare în care structurile solide ocupă 5-50%, iar gradul 3 în care > 50% din neoplasmul este formată din structuri solide de celule neoplazice.

Invazie miometrială și distanța dintre tumoare și tunica seroasă. Profunzimea invaziei tumorale în miometru a fost în mod repetat dovedit a fi un indicator important de prognostic în carcinomul endometrial. Acesta este singurul predictor independent de diseminare hematogenă de carcinom endometrial și, prin urmare, este un determinant important al terapiei adjuvante.[6] Din acest motiv se impune un grad înalt de precizie la secționare, în condițiile în care joncțiunea endometrial-miometrială nu este rectilinie și grosimea miometrului este variabilă pe diferite porțiuni ale uterului, este necesară o abordare multilaterală în procesul de orientare, care este posibilă doar în condițiile păstrării integrității anatomice a uterului în timpul manipulărilor chirurgicale.

Invazie limfo-vasculară. Invazia limfo-vasculară în miometru a fost demonstrată în studii repetate de a fi un factor independent de prognostic în adenocarcinoame endometriale. Invazia este o constatare mai puțin frecventă în carcinomul de tip endometrioid și mult mai frecventă în celelalte tipuri de carcinom (seros, cu celule clare, carcinosarcom), care sunt și mai agresive din punct de vedere a comportamentului biologic. Este de asemenea crucial să identificăm artefactele de strivire pentru a nu supra-diagnostica tumoarea și a nu exagera cu metode de tratament agresive.

Invazia stromală a cervixului. Implicarea colului uterin de carcinom endometrial este asociată de un prognostic mai rezervat decât în cazul carcinomului limitat la corpul uterin. Cu toate acestea, tumorile care implică colul uterin trebuie să aibă alți factori de prognostic cunoscuți, cum ar fi morfologia agresivă, invazia mai profundă în miometru, o rată mai mare de invazie limfo-vasculară și răspândire ganglionară spre deosebire de tumorile limitate la corpul uterin. Prezența implicării stromale a colului uterin este un indice pentru brahiterapie adjuvantă și raportarea acestui parametru este, prin urmare, obligatorie.

Implicarea seroasei uterine. Seroasa uterină este considerată a fi implicată atunci când tumoarea pătrunde prin stratul seros. [6] Ea apare de obicei secundar invaziei continue miometriale, dar ocazional, reprezintă implicarea discontinuă a tumorii, posibil secundar răspândirii trans-tubale. Cu o deosebită atenție trebuie de diferențiat implicarea seroasei de contaminare în timpul etapelor de procesare a speciemenelor, care ar putea mima tabloul implicării tunicii seroase.

Implicare parametrială. Majoritatea carcinoamelor endometriale sunt gestionate chirurgical printr-o histerectomie simplă.

Parametrul disecat nu face parte din specimene de histerectomie simplă. Histerectomia radicală sau histerectomie radicală modificată este realizată pentru carcinomul endometrial atunci când implicarea de col uterin este suspectată pre-operator. În aceste cazuri, întregul parametru trebuie să fie supus examenului microscopic. Parametru trebuie studiat cu atenție și în histerectomii de rutină (în caz de miom banal), ar putea dezvălui metastaze distante în cadrul altor tumori non-ginecologice.

Concluzii

Din multitudinea de parametri decisivi necesari să fie determinați și documentați cu acuratețe ca fiind indici de pronostic și tactici, este necesar să fie respectate anumite condiții. Specimenele chirurgicale trebuie trimise în secțiile specializate întregi în mediu de fixare adecvat și pot fi secționare doar de medicul anatomopatolog dacă au dimensiuni mari, în caz contrar țesuturile suferă modificări necrobiotice, fapt care afectează grav stabilirea paternului histologic a specimenului. O orientare adecvată și măsurarea macroscopică permite evaluarea parametrilor microscopici necesari pentru stadializare a tumorilor, care induce un management diferit. Selectarea cantitativă și calitativă a blocurilor permite o vizualizare detaliată și certitudine în evaluarea procentuală a tuturor componentelor tumorale pentru evaluarea gradului de diferențiere, care de asemenea afectează conduita medicală. Fiecare etapă are riscuri de a tergiversa datele de diagnostic și respectiv poate afecta grav conduita medicală ulterioară.

În această ordine de idei calitatea diagnosticului și respectiv a tratamentului depinde nu doar de calificarea medicului anatomopatolog dar și de comunicarea dintre diferiți specialiști la fiecare etapă de diagnostic și nu în ultimul rând de calitatea reactivilor și echipamentului de laborator. De asemenea este necesar de adoptat un protocol comun pentru a unifica manoperele de laborator, interpretarea specimenelor și rapoartelor histopatologice. Astfel am putea obține o sporire a calității diagnosticului și respectiv a tratamentului, minimalizare a riscului complicațiilor la toate etapele de asistență medicală, ceea ce ar crește speranța la viață a pacienților.

Bibliografie

1. Anglesio M.S., Wang Y.K., Maassen M., et al. Synchronous Endometrial and Ovarian Carcinomas: Evidence of Clonality. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108:428.
2. Bartosch C., Pires-Luís A.S., Meireles C., et al. Pathologic Findings in Prophylactic and Nonprophylactic Hysterectomy Specimens of Patients With Lynch Syndrome. *Am J Surg Pathol* 2016; 40:1177–1191.
3. Chattopadhyay S., Galaal K.A., Patel A., et al. Tumour-free distance from serosa is a better prognostic indicator than depth of invasion and percentage myometrial invasion in endometrioid endometrial cancer. *BJOG* 2012;119:1162–1170.
4. Héту V., Petignat P., Wu Y., Drouin P., Sauthier P., et al. Positive adnexal or uterine serosal involvement in stage IIIC endometrial cancer is an adverse factor for recurrence. *Gynecol Obstet Invest* 2009; 67:173–177.
5. Hirschowitz L., Faruqi A., Fulmali R. *Tissue pathways in gynaecological pathology*. London, UK: The Royal College of Pathologists, 2015.
6. Jobsen J.J., Naudin T.C. L., Lybeert M.L., et al. Outcome of Endometrial Stage IIIA with Adnexa or Serosal Involvement Only. *Obstet Gynecol Int* 2011; 2011:962518.
7. McCluggage W.G., Colgan T., Duggan M., Hacker N.F., et al. Data set for reporting of endometrial carcinomas: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) between United Kingdom, United States, Canada, and Australasia. *Int J Gynecol Pathol* 2013; 32:45–65.
8. McCluggage W.G., Hirschowitz L., Ganesan R., Kehoe S., Nordin A. Which staging system to use for gynaecological cancers: recommendations for practice in the United Kingdom. *J Clin Pathol* 2010; 63:768–770.
9. The Royal College of Pathologists. *Guidance on Writing Cancer Datasets*. Accessed December 2017. Available at: www.rcpath.org/resourceLibrary/guidance-on-writing-cancerdatasets.html