

Histopatologija raka zunanjega spolovila

Barbara Gazić

WHO klasifikacija deli tumorje zunanjega spolovila na epitelijske tumorje, nevro-ektodermalne tumorje, mezenhimske tumorje, melanocitne tumorje, germinativne tumorje, limfoidne tumorje in sekundarne tumorje. Maligni tumorji zunanjega spolovila tvorijo približno 4 % ginekoloških rakov. Več kot 85 % vseh malignih tumorjev vulve so ploščatocelični karcinomi oz. njihove predstopnje. V skupino epitelijskih tumorjev poleg ploščatoceličnega karcinoma in njegovih predstopenj uvrščamo tudi benigne ploščatocelične lezije, bazalno celični karcinom, žlezne benigne in maligne tumorje in nevroendokrine tumorje, ki pa so, podobno kot maligni melanom, mezenhimski tumorji in tumorji drugih skupin, mnogo redkejši od ploščatoceličnega karcinoma.

Ploščatocelični tumorji in njihove predstopnje

Patogeneza ploščatoceličnega karcinoma zunanjega spolovila lahko poteka po dveh različnih poteh. Prva je posledica okužbe s humanim papiloma virusom (HPV) in ploščatocelično/skvamozno intraepitelijsko lezijo (PIL/SIL) praviloma visoke in le redko nizke stopnje malignosti (PIL- VS/HSIL oz. PIL-NS/LSIL). Spremembe so običajno multifokalne, pogostejše pri mlajših ženskah. Druga pot vključuje diferencirano vulvarno intraepitelijsko neoplazijo (diferencirani VIN). Diferencirani VIN ni povezan z okužbo s HPV,

temveč s sklerotičnim ali ploščatim 'lišajem' ('lichen sclerosus' oz. 'lichen planus'). Invazivni karcinom se običajno razvije pri starejših ženskah. Možno je tudi prepletanje obeh patogenetskih poti.

Predstopnje ploščatoceličnega karcinoma zunanega spolovila so torej PIL/SIL nizke stopnje malignosti (zelo redko), PIL/SIL visoke stopnje malignosti in diferencirani tip vulvarne intraepitelijske neoplazije. **PIL nizke stopnje malignosti / 'LSIL'** (sinonimi iz prejšnjih klasifikacij so klasični VIN1, blaga ploščatocelična displazija, ploščati kondilom) je intraepitelijska ploščatocelična lezija, ki je posledica produktivne okužbe s HPV. Izraz 'low grade' oz. nizka stopnja malignosti se v tem primeru nanaša na nizko tveganje za progres v invazivni karcinom. Najpogostejši je v reproduktivnem obdobju žensk. Povezan je z okužbo z nizko in/ali visokorizičnimi humanimi papiloma virusi (HPV-LR, HPV-HR). Značilne histološke spremembe so hiperplazija ploščatega epitelija, blaga jedrna atipija parabazalnih celic, parakeratoza in hiperkeratoza, običajno je prisotna tudi koilocitoza (slika 1). Tveganje za progres v invazivni karcinom je zelo nizko in večina lezij spontano regredira. **PIL visoke stopnje malignosti / 'HSIL'** (sinonimi iz prejšnjih klasifikacij so klasični VIN2 ali VIN3, Bowenoidni VIN, zmerna ali huda ploščatocelična displazija, karcinom in situ) je intraepitelijska ploščatocelična lezija z visokim tveganjem za progres v invazivni karcinom, če je pravočasno ne zdravimo. Povezan je z okužbo z visoko rizičnimi humanimi papiloma virusi (HPV-HR), najpogosteje s HPV 16 in redkeje s HPV 18. Pogosto je multifokalen in se lahko pojavi skupaj z bradavicami zunanega spolovila ter cervikalno, vaginalno in/ali analno ploščatocelično intraepitelijsko lezijo. Pogostejši

je pri mlajših/premenopavznih ženskah. Histološko ga tvori gostocelična populacija nediferenciranih celic z visokim jedrno-citoplazmatskim razmerjem, s pridruženo akantozo, parakeratozo in hiperkeratozo, lahko so prisotni koilociti (slika 2). Imunohistokemična reakcija na p16 je difuzno močno pozitivna, reakcija na p53 pa negativna. Približno 15 % lezij se ponovi kljub popolni kirurški odstranitvi, če spremembe segajo v robove, pa se lezija ponovi v kar polovici primerov. **Diferencirani tip vulvarne intraepitelijske neoplazije** (diferencirani VIN) je HPV-negativna intraepitelijska ploščatocelična proliferacija z atipijo celic bazalnega sloja in patološko diferenciacijo keratinocitov (sinonima iz prejšnjih klasifikacij sta VIN-simplex in karcinom in situ 'simplex type'). Diferencirani VIN ni povezan s HPV okužbo, temveč pogosto vznikne v področju sklerotičnega ali ploščatega lišaja/ 'lihna' ('lichen sclerosus' oz. 'lichen planus'). Pogostejši je pri starejših ženskah. Verjetnost za progres v invazivni karcinom se povečuje s starostjo oz. trajanjem kroničnih kožnih vnetnih bolezni v anogenitalnem področju. Diferencirani VIN redko diagnosticiramo kot samostojno lezijo zunanega spolovila. Običajno je pridružen invazivnemu ploščatoceličnemu karcinomu zunanega spolovila, največkrat ob robu začetne invazije v stromo. Morfološke spremembe so lahko zelo subtilne, značilne pa so atipije celic bazalnega sloja s hiperkromazijo jeder, prominentnimi nukleoli in atipičnimi mitozami in epidermalni podaljški (rete ridges), ki segajo globoko v dermis in lahko med seboj anastomozirajo (slika 3). Poroženevanje je ohranjeno, prisotni pa sta diskeratoza in hiperkeratoza. Imunohistokemična reakcija na p16 je negativna. Čeprav je imunohistokemična reakcija na p53 lahko pozitivna, pa v diagnostiki

diferenciranega tipa VIN načeloma ni uporabna. V nekaterih primerih so z molekularnimi preiskavami potrdili mutacijo *p53*.

Ploščatocelični/skvamozni karcinom zunanjšega spolovila je invazivni epiteljski tumor, ki ga tvorijo različno diferencirane ploščate celice. Je najpogostejši maligni tumor vulve, njegova incidenca pa narašča s starostjo. Del karcinomov zunanjšega spolovila je povezanih z okužbo z visoko rizičnimi HPV, kajenjem in PIL visoke stopnje (HSIL), del karcinomov vulve pa s kroničnimi vnetnimi spremembami kože vulve (lichen sclerosus, lichen planus) in diferencirano obliko VIN, ki praviloma ni posledica z okužbe s HPV. HPV pozitivni karcinomi so običajno bazaloidnega tipa. Tvorijo jih kohezivni skupki nezrelih epiteljskih celic, ki morfološko spominjajo na HSIL. Za bradavičaste ('warty/condylomatous') tumorje so značilne izrazite atipije celic povrhnjega sloja, podobne spremembam ob okužbi s HPV, lahko je prisotno tudi poroženevanje. V večini primerov sta reakciji na HPV-16 in p16 pozitivni. Poroženevajoči karcinomi so večinoma dobro diferencirani in citološke atipije povrhnjega sloja so minimalne. Običajno so HPV in p16 negativni, v okolici karcinoma pa je na koži zunanjšega spolovila lahko prisoten diferencirani tip VIN, neredko tudi lichen sclerosus ali lichen planus. Verukozni karcinom je povsem diferenciran, neenakomerno poroženevajoč ploščatocelični tumor, ki raste ekspanzivno in infiltrira stromo v obliki širokih betičastih poganjkov. Atipija celic je minimalna, citoplazma obilna in izrazito eozinofilna. Reakciji na p16 in p53 sta negativni. Tveganje za ponovitev bolezni je odvisno od velikosti tumorja, multifokalnosti, prisotnosti HSIL in statusa ekscizijskih robov. Najpomembnejši napovedni dejavnik

prizadetosti regionalnih bezgavk je globina invazije, status bezgavk pa je najpomembnejši napovedni dejavnik poteka bolezni.

Bazalnocelični karcinom zunanjega spolovila je infiltrativen tumor, ki ga tvorijo celice podobne celicam bazalnega sloja epidermisa, z značilnim palisadenjem na robu lezije. Ploščatocelična diferenciacija je lahko prisotna, običajno v centru gnezd tumorskih celic. Bazalnocelični karcinom moramo razlikovati od bazaloidnega tipa skvamoznega karcinoma. Tumor običajno raste počasi in le redko zaseva v področne bezgavke.

Žlezni tumorji

Pagetova bolezen (Paget disease) je intraepitelijska neoplazma zunanjega spolovila, z apokrinim ali ekrinim žlezam podobnimi lastnostmi. Histološko so zanjo značilne velike celice z obilno citoplazmo, ki jih imenujemo Pagetove celice. Vznikne iz pluripotentnih zarodnih celic epidermisa. Invazija v dermis in globina invazije sta napovedna dejavnika prizadetosti regionalnih bezgavk. Pagetova bolezen pa je lahko tudi posledica neposrednega širjenja adenokarcinoma kožnih adneksov, anorektuma ali urotelijskega karcinoma v epidermis kože zunanjega spolovila. Pomembno je, da Pagetovo bolezen prepoznamo, pomislimo na možnost širjenja karcinoma iz okolice in da jo razlikujemo od malignega melanoma in situ, ki ji je morfološko lahko zelo podoben.

Drugi žlezni tumorji zunanjega spolovila, tako benigni kot maligni, so zelo redki in lahko vzniknejo v Bartolinovih ali drugih specializiranih anogenitalnih žlezah ('mammary-like glands', 'periurethral glands of Skene'), in žlezah znojnicah (ekrini karcinomi).

Melanocitni tumorji

Maligni melanom je malignen tumor, ki vznikne iz melanocitov v epidermisu. Zunanje spolovilo je najpogostejše mesto melanoma ženskega genitalnega trakta, maligni melanom pa je druga najpogostejša maligna neoplazma zunanjega spolovila. Približno 3 % vseh melanomov pri ženskah vznikne v genitalnem traktu, melanom pa predstavlja 5-10 % vseh malignomov zunanjega spolovila. Večina melanomov kože je posledica izpostavljenosti UV žarkom, melanom zunanjega spolovila pa vznikne po drugi, od UV žarkov neodvisni poti. Histološko so melanomi lahko vretenastocelični ali epiteloidnocelični. Tumorske celice imajo praviloma velika jedra in številne prominentne nukleole. V posameznih celicah je v citoplazmi lahko prisoten prašnat melaninski pigment. Standardiziran histološki izvid za maligni melanom zunanjega spolovila ali nožnice mora biti enak izvidu za maligni melanom kože na drugih lokacijah in mora vsebovati podatke o tipu rasti, debelini tumorja (Breslow), globini invazije (Clark), prisotnosti ulceracije, limfovaskularne in perinevralne invazije, satelitskih infiltratov, regresiji, infiltrirajočih limfocitov ter mitotski indeks in status kirurških robov. Klinični stadij, debelina tumorja (Breslow) večja od 1 mm, vertikalna rast tumorja, ulceracija in mitotski indeks večji od 1/mm², so znani negativni napovedni dejavniki preživetja.

Mezenihimski tumorji

Številne mezenihimske lezije, ki vzniknejo v področju zunanjega spolovila, predstavljajo težavo za patologa. Predvsem zato, ker so redke

in jih patolog vidi le malokrat, pa tudi, ker so si morfološko in imunofenitipsko zelo podobne. Nekatere mezenhimske lezije so specifične za vulvo-vaginalno področje, v zunanjem spolovilu pa lahko vzniknejo tudi mezenhimski tumorji, ki se pogosto pojavljajo na drugih anatomskih lokacijah, in le redko na vulvi. Specifični benigni mezenhimski tumorji so agresivni angiomksom, angiomiofibroblastom, superficialni miofibroblastom, cellularni angiofibrom, fibroepitelijski stromalni polip, leiomiom in predpubertetni vulvarni fibrom, vzniknejo pa lahko tudi tumorji kot so lipom, granularno-celični tumor, rabdomiom, nevrofibrom, hemangiom in drugi. Mnogi od naštetih specifičnih tumorjev vzniknejo iz celic specializirane subepitelijske strome spodnjega genitalnega trakta, ki sega od materničnega vratu do zunanjega spolovila in so hormonsko odzivne. Najpogostejši maligni mezenhimski tumorji so embrionalni rabdomiosarkom, alveolarni rabdomiosarkom, leiomiosarkom in epiteloidni sarkom, vzniknejo pa lahko številni drugi sarkomi, ki pa so v področju zunanjega spolovila zelo redki.

Navodila za patologa

Opisana so priporočila za delo patologa, ki omogočajo unimorfno patoloških izvidov za karcinom zunanjega spolovila, ti pa zagotavljajo standardizirano kirurško in sistemsko zdravljenje. Osnovni podatki v histološkem izvidu zagotavljajo ključne informacije, ki skupaj s kliničnimi določajo prognozo in omogočajo zanesljive epidemiološke in klinične raziskave.

MAKROSKOPSKI PREGLED VZORCA

➤ Opis vrste vzorca

lokalna ekscizija, široka ekscizija, parcialna vulvektomija, totalna vulvektomija, radikalna vulvektomija, drugo (označi kirurg na napotnico!)

➤ Podatek o tem, kakšen vzorec je bil sprejet v laboratorij

fiksiran/nefiksiran, vrsta uporabljenega fiksativa, intakten/ prerezan,

➤ orientiran/neorientiran **Določitev teže in velikosti vzorca**

teža v gramih

velikost vzorca merimo v treh dimenzijah.

➤ Opis tumorja

➤ velikost

→ določimo vsaj največji dimenziji

- makroskopska oddaljenost od robov
- opis rezne ploskve
- največja debelina tumorja na prerezu
- mesto tumorja (desni/levi veliki labij, desni/levi mali labij, klitoris, drugo)
- multifokalnost tumorja

➤ Opis kože izven tumorja

➤ Opis drugih organov ali tkiv, ki so pridruženi v vzorcu

➤ **Bezgavke** (varovalna bezgavka, ingvino-femoralne bezgavke, pelvične bezgavke, drugo)

Vzorčimo reprezentativne rezine tumorja, mesto najgloblje invazije in mesto prehoda tumorja v področje kože brez makroskopsko vidne tumorske infiltracije, kirurške robove (zgornji, spodnji, stranski, globoki), rezine s spremenjeno kožo, markirana mesta (ki jih označi kirurg), in mesto morebitnih predhodnih ekscizij.

MIKROSKOPSKI PREGLED VZORCA

➤ **Histološki tip tumorja** (skladno z WHO klasifikacijo)

➤ **Histološki gradus**

- G1 dobro diferenciran
- G2 zmerno diferenciran
- G3 slabo diferenciran
- G4 nediferenciran
- Drugo

➤ **Debelina tumorja** v mm

Debelino tumorja merimo v mm od njegove površine do najgloblje točke invazije, v primeru poroženovanja na površini pa od granularnega sloja epidermisa do najgloblje točke invazije.

➤ **Globina invazije** v mm

Globino invazije merimo v mm od dermalno-epidermalne najbolj superficialne dermalne papile do točke najgloblje invazije.

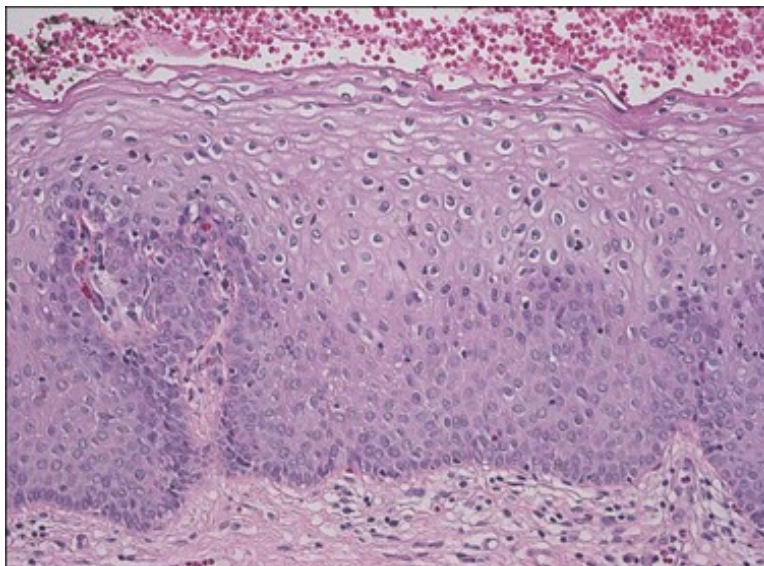
➤ **Tip infiltracije** infiltrativni/ekspanzivni

➤ **Prisotnost limfovaskularne invazije**

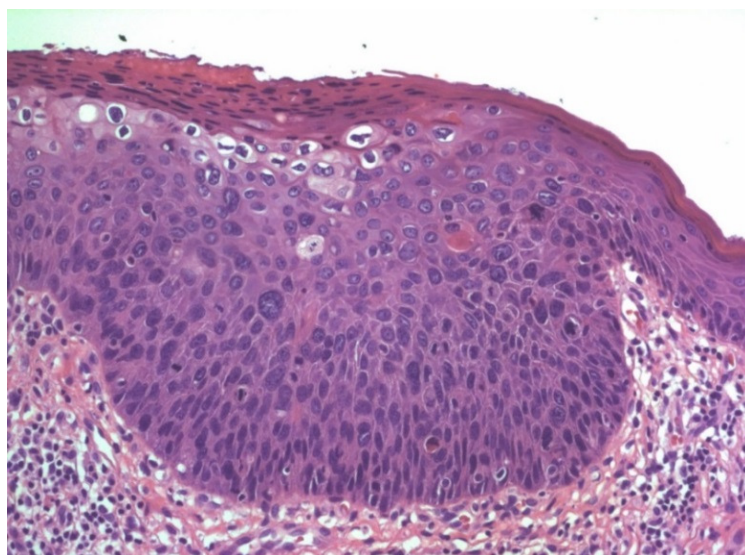
- **Patološke spremembe v področju zunaj tumorja** (LSIL, HSIL, diferencirani VIN, lichen sclerosus, lichen planus, drugo)
- **Kirurški robovi**
 - Invazivni karcinom sega v rob, navedi kateri
 - Oddaljenost invazivnega karcinoma od najbližjega roba, navedi katerega
 - HSIL sega v rob, navedi kateri
 - Oddaljenost HSIL od najbližjega roba, navedi katerega
 - Diferencirani VIN sega v rob, navedi kateri
 - Oddaljenost diferenciranega VIN od najbližjega roba, navedi katerega
- **Prisotnost limfovaskularne invazije**
- **Status regionalnih/varovalnih/ drugih bezgavk**
 - Razmerje med številom metastatskih in vseh pregledanih bezgavk
 - Število bezgavk z zasevki manjšimi od 5 mm
 - Število bezgavk z zasevki večjimi od 5mm
 - Število bezgavk z mikrozasevki
 - Število bezgavk z izoliranimi tumorskimi celicami
 - Širjenje tumorja v perinodalno maščevje

Literatura

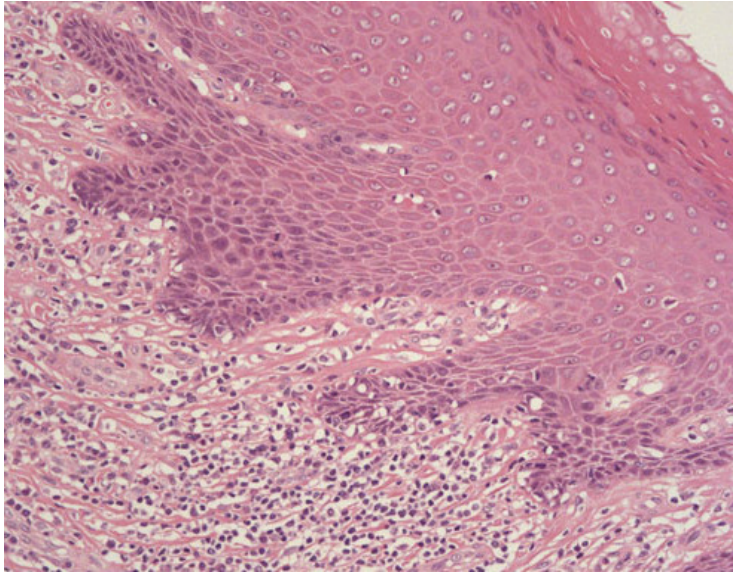
1. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS and Young RH eds. WHO Classification of Tumors of Female Reproductive Organs. IARC, Lyon, 2014.
2. Mc Cluggage WG. Recent developments in vulvovaginal pathology. *Histopathology* 2009;54(2):156-73.
3. Green LA et al. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the vulva. College of American Pathologists. January 2016.
4. Ibrahim Alkatout e tal. Vulvar cancer: epidemiology, clinical presentation, and management options. *International journal of women's health*. 2015;7:305-13.



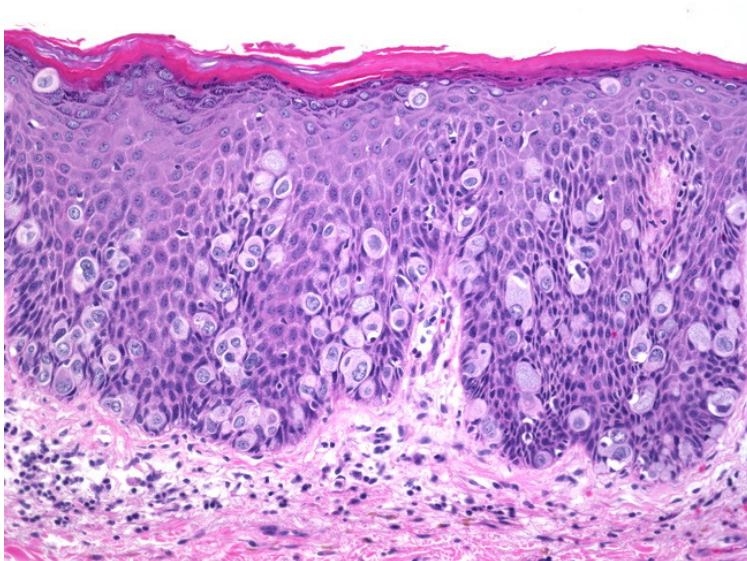
Slika 1: Ploščatocelična intraepitelijska lezija nizke stopnje (PIL-NS/LSIL): blaga atipija parabazalnih celic in koilocitna atipija.



Slika 2: Ploščatocelična intraepitelijska lezija visoke stopnje (PIL-VS/HSIL): akantozna z izrazito atipijo nezrelih celic, z visokim jedro-citoplazmatskim razmerjem in koilocitozo.



Slika 3: Diferencirani tip VIN. Atipija bazalnih keratinocitov in daljši epidermalni podaljški (rete ridges), ki med seboj anastomozirajo.



Slika 4: Pagetova bolezen zunanjega spolovila. Velike tumorske (Pagetove) celice s svetlo citoplazmo, ki ležijo posamezno ali v majhnih skupkih znotraj epidermisa.