

Aktualne poglądy na rozwój raka endometrium przedstawione na XXVI Kongresie Międzynarodowej Akademii Patologii w Montrealu

Current opinions on the development of endometrial cancer after XXVI Congress of the International Academy of Pathology in Montreal

© GINEKOLOGIA I POŁOŻNICTWO 3 (5) 2007

Artykuł poglądowy/Review article

ZBIGNIEW S. ANTOSZ

Ośrodek: Zakład Patomorfologii Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 1
w Tychach

Kierownik Zakładu: lek. med. Zbigniew S. Antosz

Adres do korespondencji/Address for correspondence:

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny,

ul. Edukacji 102, 43-100 Tychy

tel./fax: 0048 323254370

e-mail: antosz@mp.pl

Statystyka/Statistic

Liczba słów/Word count	549/662
Tabele/Tables	1
Ryciny/Figures	2
Piśmiennictwo/References	21

Received: 06.01.2007

Accepted: 15.03.2007

Published: 30.08.2007

Streszczenie

W pracy zaprezentowano aktualne poglądy dotyczące rozwoju raka endometrium, które zostały przedstawione podczas XXVI Kongresu Międzynarodowej Akademii Patologii w Montrealu.

Słowa kluczowe: rak endometrium, Międzynarodowa Akademia Patologii, XXVI Kongres

Summary

Current opinions on the development of endometrial cancer from XXVI Congress of the International Academy of Pathology in Montreal are presented in the paper.

Key words: endometrial cancer, International Academy of Pathology, Montreal XXVI Congress

Z okazji 100-lecia istnienia Międzynarodowej Akademii Patologii w dniach 16-21 września 2006r. w Montrealu – w mieście jej założenia – w Kanadzie odbył się XXVI Kongres, zorganizowany przez jej Amerykańsko-Kanadyjski Oddział. Brało w nim udział ponad 6000 uczestników z całego świata.

Patologia ginekologiczna obejmowała tematyką dość obszerną część obrad kongresu, w tym pięcioczęściowe sympozjum, w którym czołowi przedstawiciele światowej patologii ginekologicznej z USA, Kanady, i Hiszpanii przedstawiali aktualny pogląd obowiązujący w patologii na temat powstawania raka w endometrium trzonu macicy [1].

W krajach wysoko uprzemysłowionych rak *endometrium* nadal pozostaje najczęstszym nowotworem złośliwym narządów płciowych kobiety. Po wzroście częstości zachorowań obserwowanym w latach 70-tych, a będącym wynikiem niezrównoważonej terapii estrogenami w zastępczej terapii hormonalnej u kobiet w okresie pomenopauzalnym, od dwóch dekad ilość nowych zachorowań ustabilizowała się na poziomie 10-20 na 100 000 kobiet na rok. Ostatnio, w związku z narastającym użyciem *tamoxifenu* – nie-steroidowego agonisty i antagonisty estrogeny – używanego w leczeniu raka gruczołu piersiowego, narasta ryzyko wystąpienia raka *endometrium*, chociaż nie ma całkowitej zgody badaczy w prezentowanych doniesieniach, co do tego faktu.

Aktualna klasyfikacja raka *endometrium* dzieli go na dwa różne typy (tab.1).

Tab. 1. Dualistyczny model raka endometrium (Modyfikacja z Bokhman JV, Gynecol Oncol 1983)

	TYP I	TYP II
wiek	przed- i okołomenopauza	pomenopauza
rola estrogeny	obecna	nieobecna
<i>hyperplasia</i> jako prekursor	obecna	nieobecna
stopień zróżnicowania histologicznego	niski	wysoki
naciekanie <i>myometrium</i>	minimalne	głębokie
typ histologiczny	endometrioidalny	nie-endometrioidalny
postęp rozwoju nowotworu	stabilny (wolny)	szybka progresja
zmiany genetyczne	<i>niestabilność mikrosatelitarna</i>	mutacja <i>p53</i> , <i>utrata heterozygotyczności</i>

Tab. 1. Dualistic model of endometrial cancer (Modified after Bokhman JV, Gynecol Oncol 1983)

	TYPE I	TYPE II
Age	pre- and/or perimenopause	postmenopause
Estrogens' role	positive	Negative
hyperplasia as a precursor	positive	Negative
Histological differentiation	low	High
Infiltration of myometrium	minimal	Profound
Histologic type	endometrioid	non-endometrioid
progression	stable (slow)	Fast
Genetic changes	Microsatellite instability	<i>p53</i> mutation, loss of heterozygosity

On the centennial occasion of the International Academy of Pathology the XXVI Congress was organized by American-Canadian Group, in its original place in Montreal, Canada between 16-21 September, 2006. Number of participants crossed 6000, from all over the world.

Gynecologic pathology became a significant part of the congress topics. It included a five-part serial symposium on the contemporary pathologic theory on the origin of the endometrial cancer of uterus, presented by world-class specialists in gynecologic pathology from USA, Canada and Spain [1].

In highly developed countries endometrial cancer remains the most common malignant tumor of the genital tract in women. After an increase of the morbidity of the '70s, past century, caused by unbalanced estrogen replacement therapy in post-menopausal women, rate of new cases stabilized at 10-20/100000women per year during subsequent two decades. Eventhough scientists are not absolutely concordant on the opinion, more and more common use of tamoxifen, a non-steroid agonist and antagonist of estrogen in breast cancer rises the risk for endometrial cancer.

Actually endometrial cancer is classified into two types (Tab.1)

Typ I, obejmujący ok. 80% przypadków, są to raki poprzedzone atypowym rozrostem *endometrium* typu złożonego, który współistnieje z estrogenową stymulacją. Histologiczny obraz endometrialnych zmian przednowotworowych prowadzących do rozwoju raka gruczołowego *endometrium* został nazwany – *Endometrial Intraepithelial Neoplasia* [2]. Z uwagi na zaburzenia architektoniki gruczołów i podścieliska oraz atypię komórek podzielono go na 3 stopnie [3]. Klasyfikacja ta jest obecnie obowiązująca w diagnostyce histopatologicznej również w naszym kraju [4]. Zmiany o powyższym charakterze obserwujemy głównie u kobiet w wieku przed- i okołomenopauzalnym, z towarzyszącą im otyłością, hiperlipidemią, mnogimi cyklami bezowulacyjnymi, bezpłodnością oraz późną menopauzą. Klasyczny rak *endometrium* tego typu ograniczony jest do trzonu macicy i ma dobre rokowanie. W przeciwieństwie do niego, typ II raka *endometrium*, dotyczący ok. 10% przypadków, jest rakiem nie-endometrioidalnego pochodzenia, w większości jest to typ papilarno-surowicy, rosnący okazjonalnie w obrębie polipa endometrialnego lub w atroficznym *endometrium* z ognisk wewnątrz nabłonkowej neoplazji. Typowi II nie towarzyszy stymulacja estrogenami oraz atypowy rozrost *endometrium*, natomiast w jego przebiegu widzimy szybką inwazję w głąb *myometrium* oraz naczyń krwionośnych, w tym przymaciczy. W tym typie rokowanie jest złe, a śmiertelność wysoka, przekraczająca 70%. Różnice pomiędzy nimi dotyczą także zmian na poziomie molekularnym, co jeszcze bardziej uwidacznia ich odmienność [5,6].

Prelegenci w trakcie wystąpień omówili najczęściej obserwowane zmiany w materiale genetycznym uzyskanym z raków pochodzenia endometrioidalnego (Typ I). Ograniczyli się do czterech najczęściej opisywanych w tym typie raka:

1. niestabilność mikrosatelitarna (*Microsatellite Instability*) [6-8]
2. mutacja *PTEN* [9-14]
3. mutacja *k-RAS* [15-19]
4. mutacja *beta-cateniny* (*CTNNB1*) [20]

Podkreślono szczególną rolę *Beta-cateniny* w procesie inicjacji oraz progresji nowotworu w obrębie *endometrium* w przypadku raka pochodzenia endometrioidalnego (ryc.1.)

W przypadku raka typu II podkreślono innego typu zmiany: poza niestabilnością chromosomu, także rolę białka *p53* i utratę heterozygotyczności oraz amplifikację w kilku innych genach [6,21]. Jedno z wystąpień w całości poświęcone zostało potwierdzonej roli komórkowego i pozakomórkowego procesu apoptozy i kilku wybranych czynników z nią związanych w raku *endometrium*. W podsumowaniu zaproponowany został dualistyczny podział raka *endometrium* w powiązaniu z obserwowanymi zaburzeniami genetycznymi we wspólnym projekcie mechanizmu patogenezy raka *endometrium*, który zapewne w kolejnych latach ulegnie kolejnym uzupełnieniom i modyfikacjom (ryc.2.).

Type I of the endometrial cancer completes of some 80% of all cases. It is anticipated by a complex atypical hyperplasia of endometrium, coexisting with estrogenic stimulation. The histological picture of the precancerous lesions of endometrium is called Endometrial Intraepithelial Neoplasia [2]. In respect to the disturbed architecture of endometrial glands and matrix as well as cellular atypia 3 grades are distinguished [3]. Such classification is also obligatory in histopathologic diagnostics in Poland [4]. These histological changes are most often seen in obese pre- and peri-menopausal women with hiperlipidaemia, multiple non-ovulatory cycles, affected by sterility and late menopause. Such a typical endometrial cancer is usually present in body of uterus only and allows a good prognosis. On the contrary, Type II of endometrial cancer including 10% of all cases is of not endometrial origin, as most often seen papillary-serous type occasionally developing in an endometrial polyp or in an atrophic endometrium, from focal intraepithelial neoplasia. The Type II is not accompanied by either the estrogenic stimulation or atypical hyperplasia, but a rapid invasion of myometrium, vessels, also parametrial is observed. Prognosis is there poor, mortality is over 70% high. The differences between the types of endometrial cancer are also recorded on molecular level, thus even more exposing their variety [5,6].

The lecturers of the symposium discussed most popular genetic changes in the endometrioid cancers (Type I). The most often common four are:

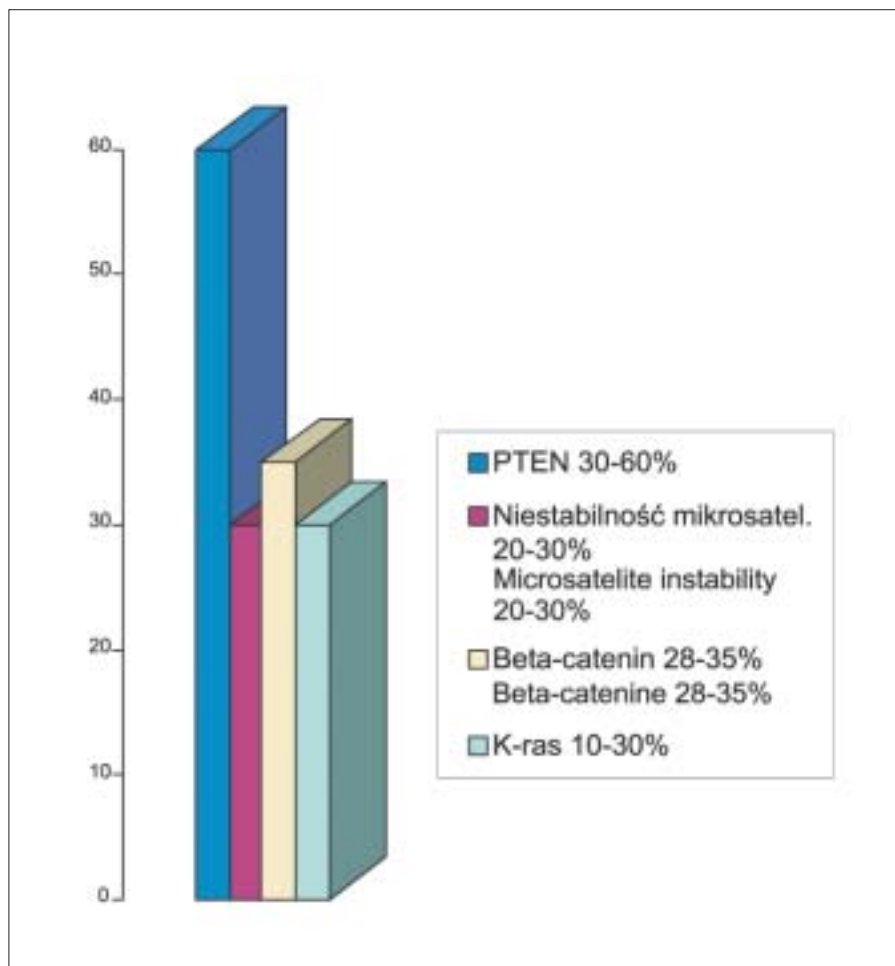
1. microsatellite instability [6-8]
2. *PTEN* mutation [9-14]
3. *k-RAS* mutation [15-19]
4. β -catenin mutation (*CTNNB1*) [20].

A special role of β -catenin in endometrium in initiation and progression of the endometrioid cancer was emphasized (Pic.1).

In the Type II of endometrial cancer other findings were presented. Aside chromosomal instability the role of *p53* and loss of heterozygosity as well as amplifications of few other genes were pointed at [6,21]. One of the lectures was dealing with the confirmed position of cellular and extracellular apoptosis and few factors connected with it in endometrial cancer. A dualistic classification of endometrial cancer linked with the observed genetic lesions in a common project of the pathomechanisms in endometrial cancer was proposed in the conclusion. Its further supplements and modifications are expected (Pic.2).

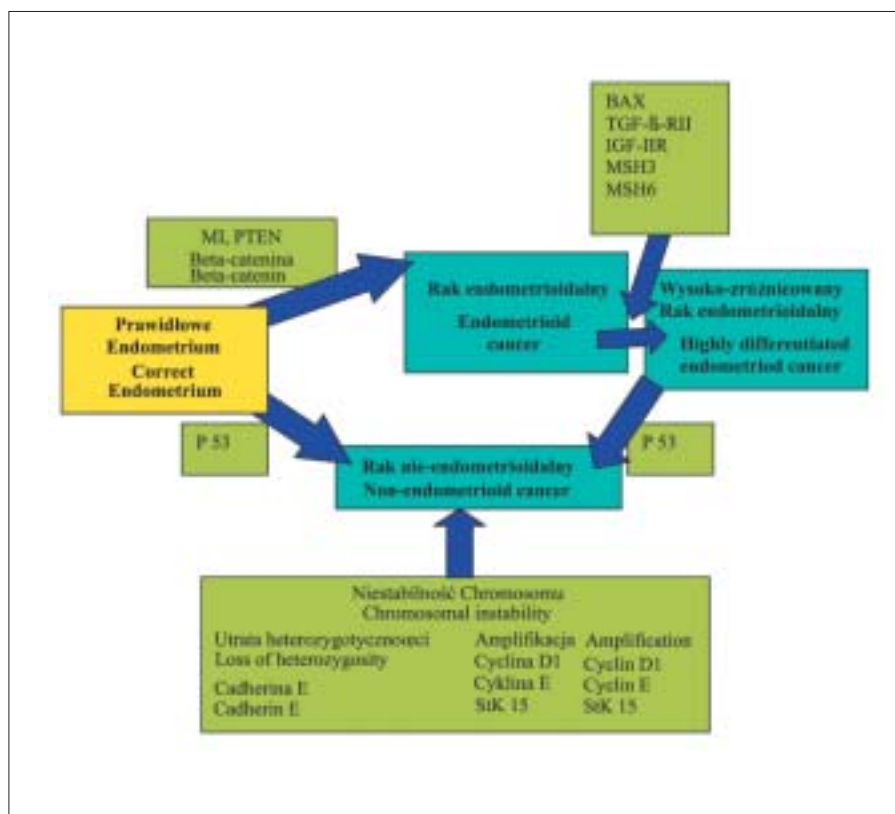
Ryc. 1. Najczęstsze zmiany genetyczne w raku endometrioidalnym (Prat J, Symposium N° 26, IAP 2006 Annual Congress)

Fig. 1. Most common genetic changes in endometrioid cancer (Prat J, Symposium N° 26, IAP 2006 Annual Congress)



Ryc. 2. Rak endometrioidalny. Propozycja patogenezy jako alternatywy dla dualistycznego modelu raka (Prat J, Symposium N° 26, IAP 2006 Annual Congress)

Fig. 2. Endometrioid cancer. A proposed pathogenetic theory as an alternative for the dual model of cancer (Prat J, Symposium N° 26, IAP 2006 Annual Congress).



W podsumowaniu stwierdzono, iż obecny stan wiedzy odnośnie raka *endometrium* kieruje patologię ginekologiczną w kierunku dalszych badań molekularnych celem dokładniejszego poznania mechanizmów obserwowanych zmian przed- i nowotworowych.

In the final statement the contemporary knowledge in endometrial cancer was stated as directing gynecologic pathology into further molecular researches for a detailed study of the observed neoplastic and pre-cancerous changes.

Piśmiennictwo / References:

- Mutter GL, Prat J, Palacios J et al.:** Endometrial Carcinoma: Pathology and Genetics. XXVI International Congress of the International Academy of Pathology. September 16-21 2006, Montreal Canada.
- Scully RE, Bonfiglio TA, Kurman RJ et al.:** Uterine corpus. Histological Typing of Female Genital Tract Tumors. New York: Springer-Verlag, 1994: 13-31.
- Baak JPA, Mutter GL, Robboy S et al.** In endometrial hyperplasia, the molecular-genetics and morphometry-based EIN classification more accurately predicts cancer-progression than the WHO94. *Cancer* 2005; 103(11):2304-2312.
- Silvelberg SG, Mutter GL, Kurman RJ et al.:** Tumors of the uterine corpus: epithelial tumors and related lesions. In: Tavassoli FA, Stratton MR, editors. WHO Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs. Lyon, France IARC Press, 2003:221-232.
- Lax SF, Kurman RJ:** A dualistic model for endometrial carcinogenesis based on immunohistochemical and genetic analysis. *Verh Dtsch Ges Path* 1997; 81:228-232.
- Catasus JL, Machin P, Matias-Guiu X et al.:** Microsatellite instability in endometrial carcinomas. Clinicopathologic correlations in a series of 42 cases. *Hum Pathol* 1998; 29:1160-1164
- Caduff RF, Johnston CM, Svoboda-Newman SM et al.:** Clinical and pathological significance of microsatellite instability in sporadic endometrial carcinoma. *Am J Pathol* 1996; 148:1671-1678.
- Duggan BD, Felix JC, Muderspach LI et al.:** Microsatellite instability in sporadic endometrial carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86:1216-1221.
- Tashiro H, Blazes MS, Wu R et al:** Mutations in *PTEN* are frequent in endometrial carcinoma but rare in other common gynecological malignancies. *Cancer Res* 1997; 57:3935-3940.
- Levine RL, Cargile CB, Blazes MS et al.:** *PTEN* mutations and microsatellite instability in complex atypical hyperplasia, a precursor lesion to uterine endometrioid carcinoma. *Cancer Res* 1998; 58:3254-3258.
- Lin WM, Forgacs E, Warshal DP et al.:** Loss of heterozygosity and mutational analysis of the *PTEN/MMAC1* gene in synchronous endometrial and ovarian carcinomas. *Clin Cancer Res* 1998; 4:2577-2583.
- Maxwell GL, Risinger JI, Gumbs C et al:** Mutation of the *PTEN* tumor suppressor gene in endometrial hyperplasias. *Cancer Res* 1998; 58:2500-2503.
- Bussaglia E, del Rio E, Matias-Guiu X, Prat J:** *PTEN* mutations in endometrial carcinomas. A molecular and clinicopathologic analysis of 38 cases. *Hum Pathol* 2000; 31:312-317.
- Mutter GL, Lin MC, Fitzgerald JT et al.** Altered *PTEN* expression as diagnostic marker for the earliest endometrial precancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:924-930.
- Enomoto T, Inoue M, Perantoni AO et al:** K-ras activation in premalignant and malignant epithelial lesions of the uterus. *Cancer Res* 1991; 51:5308-5314.
- Enomoto T, Fujita M, Inoue M et al:** Alterations of the p53 tumor suppressor gene and its association of c-K-ras protooncogene in premalignant and malignant lesions of the human uterine endometrium. *Cancer Res* 1993; 53:1883-1888.
- Duggan B, Felix J, Muderspach L et al:** Early mutational activation of the c-K-ras oncogene in endometrial carcinoma. *Cancer Res* 1994; 54:1604-1607.
- Esteller M, Garcia A, Martinez-Palones JM et al.:** The clinicopathological significance of *k-Ras* point mutation and gene amplification in endometrial cancer. *Eur J Cancer* 1997; 33:1572-1577.
- Legarda E, Catasus LI, Arguelles R et al.:** *K-ras* mutations in endometrial carcinomas with microsatellite instability. *J Pathol* 2001; 193:193-199.
- Machin P, Catasus LI, Pons C et al.:** *CTNNB1* mutations and beta-catenin expression in endometrial carcinomas. *Hum Pathol* 2002; 33:206-212.
- Tashiro H, Isacson C, Levine R et al.:** p53 gene mutations are common in uterine serous carcinoma and occurs early in their pathogenesis. *Am J Pathol* 1997; 150:177-185.