

## КАРЦИНОМ ЕНДОМЕТРИЈУМА И ПРЕКУРСОРНЕ ЛЕЗИЈЕ

Биљана ЂОРЂЕВИЋ<sup>1</sup>, Зорица СТАНОЈЕВИЋ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт за патологију, Медицински факултет, Универзитет у Нишу, Ниш;

<sup>2</sup>Клиника за онкологију, Клинички центар Ниш, Ниш

### КРАТАК САДРЖАЈ

У развијеним земљама карцином ендометријума је најчешћа малигна неоплазма гениталног система жена. Познате разлике у епидемиологији, презентацији и биолошком понашању карцинома ендометријума указују на то да постоје два основна патогенетска типа обољења: тип I (естроген-зависни, ендометриоидни тип) и тип II (естроген-независни, неендометриоидни тип). Тип I чини две трећине карцинома ендометријума, а јавља се код млађих перименопаузних жена са хиперлипидемијом, прекомерном телесном масом, хиперестрогенијом, ановулаторним крвављењима, инфертилитетом, касном менопаузом, хиперплазијом строме јајника и хиперплазијом ендометријума. Тип II карцинома ендометријума настаје када изостаје све наведено. У патохистолошком погледу, тип I је ендометриоидни аденокарцином, док је тип II серозни или светлоћелијски аденокарцином ендометријума. Атипична хиперплазија је прекурсор ендометриоидног типа карцинома ендометријума, док је ендометријални интраепителни карцином прекурсор серозног аденокарцинома, најчешћег карцинома неендометриоидног типа. Код карцинома ендометријума ендометриоидног типа изгледа да мутација тумор-супресор гена *PTEN* има главну улогу у иницијацији пролиферативних лезија ендометријума, које затим акумулирају оштећења других гена (гени укључени у поправку замене база, *K-ras*, *p53*) током напредовања у карцином. Насупрот овоме, мутације *p53* тумор-супресор гена значајне су за конверзију атрофичног ендометријума у ендометријални интраепителни карцином и серозни аденокарцином. Ендометријална интраепителна неоплазија је недавно дефинисана прекурсорна лезија карцинома ендометријума ендометриоидног типа.

**Кључне речи:** карцином; ендометријум; преканцерозна стања

### УВОД

У развијеним земљама карцином ендометријума је најчешћа малигна неоплазма гениталног система жена [1, 2]. Инциденција карцинома ендометријума је највећа у земљама Северне Америке и Европе, а најмања у земљама у развоју и Јапану [2]. Око 75% карцинома ендометријума настаје у постменопаузи са врхом инциденције око 60. године [3, 4]. Биолошки агресивни облици карцинома ендометријума јављају се у нешто каснијем животном добу. Врх инциденције серозног и светлоћелијског аденокарцинома ендометријума је око 68. године [3, 4]. Свега 1-8% карцинома ендометријума настаје пре 40. године [2, 5].

### ДВА ПАТОГЕНЕТСКА ТИПА КАРЦИНОМА ЕНДОМЕТРИЈУМА

Разлике у епидемиологији, презентацији и биолошком понашању карцинома ендометријума указују на то да постоје два патогенетска типа обољења – тип I и тип II. Тип I карцинома ендометријума назива се и естроген-зависни или ендометриоидни тип, а тип II естроген-независни или неендометриоидни тип. Тип I чини две трећине карцинома ендометријума и јавља се код млађих перименопаузних жена са хиперлипидемијом, прекомерном телесном масом, хиперестрогенијом, ановулаторним крвављењима, инфертилитетом, касном менопаузом, хиперплазијом строме јајника и хиперплазијом ендометријума [1-3, 6-18]. Насупрот томе, тип II карцинома ендометријума се јавља код старијих постменопаузних жена када изостају естрогена или ендогена хиперестрогенија и хиперплазија ендометријума [1-3, 17, 18]. Тип I је обично добро

диферентован, суперфицијалан карцином ендометријума, осетљив на хормонску терапију и са добром прогнозом [1-4, 18-20]. Тип II је обично слабо диферентован, дубоко инвазиван карцином ендометријума, узнапредовалог стадијума, неосетљив на хормонску терапију и са лошом прогнозом [1-4, 21-24].

### МОРФОЛОГИЈА КАРЦИНОМА ЕНДОМЕТРИЈУМА

У патохистолошком погледу, тип I карцинома ендометријума најчешће је добро или умерено диферентован ендометриоидни аденокарцином [1-4]. Око три четвртине карцинома ендометријума су аденокарциноми ендометриоидног типа [1-4, 25, 26]. Ендометриоидни аденокарцином ендометријума се одликује жлезданом или вилогландуларном грађом и псеудоstrатификованим цилиндричним епителом. Апикална ивица епитела је равна, а лумен жлезда овалан или округлао и јасно оцртан. Код слабо диферентованих ендометриоидних аденокарцинома доминирају солидна поља и траке полиморфних епителних ћелија. Туморске жлезде и солидна поља одваја оскудна строма у којој се обично налазе запаљењске ћелије. Хистолошка слика ендометриоидног аденокарцинома ендометријума зависи од степена диференцијације. Варијанте ендометриоидног аденокарцинома су: ендометриоидни аденокарцином са сквамозном диференцијацијом, вилогландуларни аденокарцином, секреторни аденокарцином и аденокарцином цилијарних ћелија [1].

Систем за одређивање хистолошког градуса ендометриоидног аденокарцинома ендометријума заснива се на архитектурним својствима карцинома, тј. на процентуалној заступљености жлезданих и солидних

поља, а дефинисан је на следећи начин: градус 1 – мање од 5% тумора чине солидна поља; градус 2 – 6-50% тумора чине солидна поља; градус 3 – више од 50% тумора чине солидна поља [1, 2]. Моруле и сквамозна подручја не убрајају се у солидна поља и не узимају се у обзир при одређивању хистолошког градуса [1, 2]. Бизарна нуклеарна атипичност, која не одговара архитектурном градусу, повећава хистолошки градус 1 или 2 тумора за 1 [1, 2].

При одређивању нуклеарног градуса карцинома ендометријума узимају се у обзир: варијације у облику и величини једара, дистрибуција хроматина и величина нуклеолуса. Нуклеарни градус одређује се на основу доминантног изгледа једара неопластичних ћелија [2, 3]. Систем за одређивање нуклеарног градуса дефинисан је на следећи начин: градус 1 – овална једра са равномерно распоређеним хроматином; градус 2 – једра са обележјима која се налазе између градуса 1 и градуса 3; градус 3 – упадљиво увећана, плеоморфна једра са неправилно згрудваним хроматином и израженим еозинофилним нуклеолусима [2]. Хистолошки и нуклеарни градус ендометриоидних аденокарцинома са сквамозном диференцијацијом одређује се према жлезданој компоненти [1-3].

У патохистолошком погледу, тип II (естроген-независни или неендометриоидни тип) карцинома ендометријума најчешће је серозни аденокарцином, а ређе светлоћелијски аденокарцином [1-4].

Серозни аденокарцином ендометријума је грађен од разгранатих папила. У центру папиларних пролиферата налази се везивноваскуларна строма, а на површини кубични епител с изрецканом апикалном ивицом. Туморске ћелије имају еозинофилну, фино гранулирану или светлу цитоплазму и плеоморфна, крупна, често лобулирана једра са макронуклеолусима. Поред полигоналних, еозинофилних и светлих ћелија, јављају се и ћелије у виду закивка (*hobnail cells*), мултинуклеарне и бизарне ћелије. Због слабе кохезивности, мање или веће групе туморских ћелија се у виду слободних епителних пупољака налазе у околини папиларних пролиферата. Код једне трећине ових карцинома ендометријума постоје и псамозна телашца [2, 3]. Дубљи, инвазивни делови серозног аденокарцинома ендометријума могу да имају папиларну, жлездану или солидну грађу.

Светлоћелијски аденокарцином ендометријума може да показује: солидну, папиларну, тубуларну и цистичну грађу. Солидна подручја се састоје од светлих и еозинофилних ћелија, док су папиларна, тубуларна и цистична подручја грађена од ћелија у виду закивка, али се срећу и светле и еозинофилне ћелије. Цистичне просторе обично облаже аплатирани епител, а у папиларним подручјима се срећу и псамозна телашца [2, 3]. За светлоћелијски аденокарцином ендометријума типичне су светле, крупне ћелије богате гликогеном и ћелије у виду закивка. Ослобађање гликогена из ћелија и губитак дела цитоплазме праћени су настанком тзв. голих једара, услед чега туморске ћелије попримају изглед закивка. Једра су плеоморфна, крупна и с израженим нуклеолусима. Митотска активност је изражена и честе су патолошке митозе. Код две трећине светлоћелијских аденокарцинома ендометријума постоје и PAS (*Periodic Acid Schiff*) позитивна, дија-

стаза-резистентна унутарћелијска и ванћелијска хијалина телашца [2, 3].

Карциноми ендометријума код којих серозна компонента чини више од 25% тумора биолошки се понашају као „чисти” серозни аденокарциноми, те се тако и означавају [2, 3]. Карцином ендометријума се класификује као светлоћелијски аденокарцином уколико је више од 50% неоплазме састављено од светлих ћелија [2, 3]. С обзиром на то да код серозног и светлоћелијског аденокарцинома ендометријума систем који се примењује за одређивање хистолошког градуса код ендометриоидног аденокарцинома нема прогностички значај, код серозног и светлоћелијског аденокарцинома ендометријума не одређује се хистолошки градус [1-3].

## ПРЕКУРСОРИ КАРЦИНОМА ЕНДОМЕТРИЈУМА

Прекурсор типа I карцинома је атипична хиперплазија ендометријума. Хиперплазија ендометријума без цитолошке атипичности представља пролиферативни одговор ендометријума на продужену неопонирану естрогену стимулацију и сама по себи није прекурсор карцинома ендометријума [1, 3, 27, 28]. Текућа класификација Светске здравствене организације [1] се заснива на архитектурним, цитолошким и нуклеарним својствима хиперпластичног ендометријума, а облици хиперплазије ендометријума су: *hyperplasia simplex non atypica*, *hyperplasia complex non atypica*, *hyperplasia simplex atypica* и *hyperplasia complex atypica*.

Код хиперплазије ендометријума истовремено пролиферишу и жлезде и строма, али је пролиферација жлезда израженија него пролиферација строма, због чега је број жлезда повећан, а однос жлезда и строма већи од 1:1. Распоред жлезда је неправилан и неравномеран, уз тенденцију фокалног груписања, а код тежих облика хиперплазије жлезде се налазе у положају леђа у леђа (*back to back*). Архитектура жлезда је измењена, а жлезде се разликују по облику и величини. Благо поремећаји жлездане архитектуре (*hyperplasia simplex*) одликују се цистично проширеним и ангуларним или назубљеним жлездама. Тешки поремећаји жлездане архитектуре (*hyperplasia complex*) одликују се комплексно разгранатим жлездама, неправилних контура са интралуминалним папиларним пролифератима. Жлезде су обложене псеудостратификованим или стратификованим цилиндричним епителом, а цитоплазма епителних ћелија је амфофилна или еозинофилна.

У патохистолошкој процени хиперплазије ендометријума и њеног биолошког понашања важније обележје од архитектуре жлезда је цитолошка, односно нуклеарна атипичност [1, 3, 27, 28]. Код хиперплазије ендометријума без нуклеарне атипичности једра су издужена или овална, базално оријентисана, глатких и униформних контура, фино дистрибуираног хроматина, без изражених нуклеолуса и по морфологији одговарају једрима која се јављају у пролиферативној фази менструационог циклуса. Код атипичне хиперплазије ендометријума једра су округла, увећана, плеоморфна, са задебљаном и неправилном нуклеарном

мембраном и израженим нуклеолусима. Хроматин је згрудван или је распоређен дуж нуклеарне мембране, услед чега једра често имају светао или везикуларан изглед. Атипична једра се обично налазе у еозинofilној цитоплазми. У атипичној хиперплазији ендометријума нуклеарна атипичност варира у квалитативном и квантитативном смислу.

Прекурсор серозног аденокарцинома ендометријума (тип II карцинома) је ендометријални интраепителни карцином (*EIC*) [1-3, 29, 30]. Код серозних аденокарцинома обично се јавља *EIC*, тј. суперфицијални епител, а епител жлезда околног, најчешће атрофичног, ендометријума замењен је изразито атипичним ћелијама, чија морфологија одговара морфологији ћелија серозног аденокарцинома [1-3, 29, 30].

## МОЛЕКУЛАРНИ АСПЕКТИ

### Стероидни рецептори

Већина добро и умерено диферентованих карцинома ендометријума ендометриоидног типа садржи рецепторе за естроген и прогестерон [31-36]. Карциноми ендометријума неендометриоидног типа обично не садрже ове рецепторе [31-36]. Ниво естрогенских и прогестеронских рецептора је висок у хиперпластичном ендометријуму и виши је код хиперплазије ендометријума без нуклеарне атипичности него код атипичне хиперплазије [37].

### Онкогени

Амплификација, односно повећана експресија онкогена *HER-2/neu (c-erbB2)* јавља се код 20-40% карцинома ендометријума претежно серозног или светлоћелијског типа, узнапредовалог стадијума и са лошом прогнозом [2, 38, 39]. У хиперпластичном ендометријуму постоји експресија протеина *c-erbB2* [37]. Експресија рецептора за епидермни фактор раста и одговарајућих лиганда постоји и код хиперплазије и код карцинома ендометријума [37, 38].

Мутација онкогена *K-ras* бележи се код 10-30% карцинома ендометријума и, будући да се јавља код сложене атипичне хиперплазије и карцинома ендометријума ендометриоидног типа, претпоставља се да представља рани догађај у настанку овог типа карцинома ендометријума [2, 37, 40-42].

Експресија онкогена *bcl-2*, који штити ћелију од апоптозе, постоји у нормалном ендометријуму током пролиферативне фазе менструационог циклуса [2, 36]. Утврђено је да је експресија протеина *bcl-2* висока код просте (*simplex*) хиперплазије ендометријума, да се смањује код атипичне хиперплазије и са повећањем хистолошког градуса карцинома ендометријума, као и да позитивно корелира са другим параметрима који указују на лошу прогнозу карцинома ендометријума [2, 36, 43].

Амплификација или повећана експресија гена *c-myc* и *c-fms* и мутације гена *β-catenin* откривене су код карцинома ендометријума ендометриоидног типа [1, 2, 42].

### Антионкогени (тумор-супресор гени)

Мутација, односно повећана експресија тумор-супресор гена *p53* јавља се код 10-48% карцинома ендометријума, и то код слабо диферентованих карцинома без стероидних рецептора, узнапредовалог стадијума и са лошом прогнозом [31-35, 38, 40]. С обзиром на то да мутација гена *p53* не постоји код хиперплазије ендометријума, верује се да она представља касни догађај у настанку карцинома ендометријума ендометриоидног типа [37]. Мутација антионкогена *p53* среће се код 45-85% серозних карцинома ендометријума чак и у раним стадијумима развоја [31-34, 38, 40]. Повећана експресија протеина *p53* постоји и код прекурсора серозног карцинома [30].

Мутација тумор-супресор гена *MMAC1/PTEN* врло је честа код карцинома ендометријума ендометриоидног типа различитог хистолошког градуса и хиперплазије ендометријума [45, 46].

### Грешке у репликацији ДНК

Нестабилност микросателитне ДНК, која указује на то да гени укључени у поправку замене база (*DNA mismatch repair*) нису интактни и да постоје грешке у репликацији ДНК, бележи се код око 20% спорадичних карцинома ендометријума ендометриоидног типа и код атипичне сложене хиперплазије удружене са карциномом ендометријума који показује микросателитну нестабилност [41-43].

Изгледа да мутација тумор-супресор гена *PTEN* има главну улогу у иницијацији пролиферативних лезија ендометријума, које затим акумулирају оштећења других гена (гени укључени у поправку замене база, *K-ras*, *p53* итд.) током напредовања у карцином ендометријума ендометриоидног типа [1, 2]. Насупрот томе, мутације тумор-супресор гена *p53* су важне за конверзију атрофичног ендометријума у *EIC* и серозни аденокарцином [1, 2].

## ЕНДОМЕТРИЈАЛНА ИНТРАЕПИТЕЛНА НЕОПЛАЗИЈА

Карциноми ендометријума ендометриоидног типа представљају моноклоналне пролиферације генетски измењених ћелија, а постојећа генетска оштећења (нестабилност микросателитне ДНК, мутације тумор-супресор гена *PTEN*, мутације онкогена *K-ras* итд.) могу се потврдити пре него што наступе промене у морфологији ћелија. Акумулација генетских оштећења доводи до измена у морфологији ћелија и формирања патохистолошки препознатљиве моноклоналне преканцерозне лезије која се назива ендометријална интраепителна неоплазија (*EIN*) [1, 46, 47].

*EIN* је патохистолошка слика премалигне лезије ендометријума која је препозната на основу генетских алтерација, као и морфометријских и клиничких података. Предложено је да се назив хиперплазија користи само за поликлоналне пролиферације ендометријума, а да се назив *EIN* користи за моноклоналне пролиферације ендометријума које носе повећан ризик



за настанак карцинома ендометријума [1, 27, 46, 47]. Основни патохистолошки дијагностички критеријуми за *EIN* су: локализовано подручје у којем су жлезде згомилане (волумен строме је мањи од 55%); разлика у цитоморфологији згомиланих жлезда и околних жлезда; фокус згомиланих жлезда треба да буде већи од 1 *mm*; потребно је да се искључе бенигне промене и карцином [1, 27, 46, 47]. Будући да се у многим лабораторијама рутински не спроводе генетске анализе, као алтернатива генетским анализама за препознавање *EIN* лезија препоручује се морфометријска анализа (израчунавање *D*-скора) помоћу које је могуће разликовати моноклоналне и поликлоналне пролиферације ендометријума [1, 2, 48, 49].

### ЗАКЉУЧАК

Од првих саопштења у којима је описан карцином ендометријума до данашњих дана, у медицинској литератури акумулирано је обиље радова који осветљавају овај карцином са становишта етиологије, патогенезе, морфологије, дијагнозе, класификације, прогнозе и лечења. Примена савремених метода и техника пружа могућност да се дефинишу нови параметри за дијагнозу и класификацију карцинома ендометријума и његових прекурсора. У складу с овим, недавно су дефинисане *EIN* лезије као прекурсори карцинома ендометријума ендометриоидног типа.

### ЛИТЕРАТУРА

- Silverberg SG, Kurman RJ, Nogales F, Mutter G, Kubik-Huch RA, Tavassoli FA. Epithelial tumours and related lesions. In: Tavassoli FA, Devilee P, editors. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC Press; 2003. p.221-32.
- Ronnett BM, Zaino RJ, Hedric Ellenson L, Kurman RJ. Endometrial carcinoma. In: Kurman RJ, editor. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 5<sup>th</sup> edition. New York: Springer-Verlag; 2002. p.501-59.
- Zaino RJ. Interpretation of Endometrial Biopsies and Curettings. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven; 1996.
- Đorđević B. Morfološka i morfometrijska dijagnoza karcinoma endometrija. Beograd: Zadužbina Andrejević; 2004.
- Gitsch G, Hanzal E, Jensen D, Hacker NF. Endometrial cancer in premenopausal women 45 years and younger. *Obstet Gynecol* 1995; 85:504-8.
- Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983; 5:10-7.
- Kurman RJ. A dualistic model for endometrial carcinogenesis based on immunohistochemical and molecular genetic analysis. *Surg Pathol* 2001; 55-62.
- Sivridis E. Endometrial cancer: New insights into an old disease. In: Vizjak A, Ferluga D, Bussolati G, editors. Update in Pathology, 19<sup>th</sup> ECP, Ljubljana; 2003. p.108-9.
- Bergstrom A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami HO. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer* 2001; 91:421-30.
- Calle EE, Rodrigues C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospective studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 384:1625-38.
- Brinton LA, Berman ML, Mortel R, et al. Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:1317-25.
- Potischman N, Hoover RN, Brinton LA, et al. Case-control study of endogenous steroid hormones and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:1127-35.
- Sturgeon SR, Sherman ME, Kurman RJ, et al. Analysis of histopathological features of endometrioid uterine carcinomas and epidemiologic risk factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7:231-5.
- Gucer F, Reich O, Tamussino K, et al. Concomitant endometrial hyperplasia in patients with endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998; 69:64-8.
- Kaku T, Tsukamoto N, Hachisuga T, et al. Endometrial carcinoma associated with hyperplasia. *Gynecol Oncol* 1996; 60:22-5.
- Đorđević B, Stojanović D, Kutlešić Č, et al. Endometrial carcinoma with and without associated endometrial hyperplasia. *Arch Oncol* 2001; 9(Suppl 1):26-7.
- Sherman ME, Sturgeon S, Brinton LA, et al. Risk factors and hormone levels in patients with serous and endometrioid uterine carcinomas. *Mod Pathol* 1997; 10:963-8.
- Crisiano FD Jr, Robboy SJ, Dodge RK, et al. Epidemiologic and surgical findings of papillary serous and clear cell endometrial cancers when compared to endometrioid carcinoma. *Gynecol Oncol* 1999; 74(3):385-94.
- Cirisano FD Jr, Robboy SJ, Dodge RK, et al. The outcome of stage I-II clinically and surgically staged papillary serous and clear cell endometrial cancers when compared with endometrioid carcinoma. *Gynecol Oncol* 2000; 77(1):55-65.
- Todorovska I, Stanojević Z, Đorđević B, et al. Stage III endometrial cancer: Analysis of prognostic factors. *Arch Oncol* 2004; 12(Suppl 1):95.
- Alektiar KM, McKee A, Lin O, et al. Is there a difference in outcome between stage I-II endometrial cancer of papillary serous/clear cell and endometrioid FIGO Grade 3 cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54(1):79-85.
- Creasman WT, Kohler MF, Odicino F, Maisonneuve P, Boyle P. Prognosis of papillary serous, clear cell, and grade 3 stage I carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 2004; 95(3):593-6.
- Matthews RP, Hutchinson-Colas J, Maiman M, et al. Papillary serous and clear cell type lead to poor prognosis of endometrial carcinoma in black women. *Gynecol Oncol* 1997; 5(2):206-12.
- Hamilton CA, Cheung MK, Osann K, et al. Uterine papillary serous and clear cell carcinomas predict for poorer survival compared to grade 3 endometrioid corpus cancers. *Br J Cancer* 2006; 94(5):642-6.
- Todorović B, Đorđević B, Katić V, et al. Patohistološke karakteristike karcinoma endometrija. *Appolineum Medicum et Aesculapum* 2005; 3(1-2):29-34.
- Đorđević B, Katić V, Stanojević Z, et al. Pathohistologic evaluation of curettage specimens with endometrial adenocarcinoma. *Arch Oncol* 2004; 12(Suppl 1):96.
- Ronnett BM, Kurman RJ. Precursor lesions of endometrial carcinoma. In: Kurman R J, editor. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 5<sup>th</sup> edition. New York: Springer-Verlag; 2002. p.467-500.
- Matias-Guiu X. Endometrial hyperplasia and carcinoma. In: Vizjak A, Ferluga D, Bussolati G, editors. Update in Pathology, 19<sup>th</sup> ECP, Ljubljana; 2003. p.116-9.
- Gehrig PA, Groben PA, Fowler WC Jr, Walton LA Van Le L. Non-invasive papillary serous carcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol* 2001; 97:153-7.
- Zheng W, Khurana R, Farahmand S, Wang Y, Zhang ZF, Felix JC. p53 immunostaining as a significant adjunct diagnostic method for uterine surface carcinoma: precursor of uterine papillary serous carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1998; 22:1463-73.
- Demopoulos RI, Mesia AF, Mittal K, Vamvakas E. Immunohistochemical comparison of uterine papillary serous and papillary endometrioid carcinoma: clues to pathogenesis. *Int J Gynecol Pathol* 1999; 18(3):233-7.
- Halperin R, Zehavis S, Habler L, Hands E, Bukovsky I, Schneider D. Comparative immunohistochemical study of endometrioid and serous papillary carcinoma of endometrium. *Eur J Gynecol Oncol* 2001; 22(2):122-6.
- Orešković S, Babić D, Kalafatić D, Barišić D, Beketić-Orešković L. A significance of immunohistochemical determination of steroid receptors, cell proliferation factor Ki-67 and protein p53 in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004; 93(1):34-40.
- Lax SF, Pizer ES, Ronnett BM, Kurman RJ. Comparison of estrogen and progesterone receptor, Ki-67, and p53 immunoreactivity in uterine endometrioid carcinoma and endometrioid carcinoma with squamous, mucinous, secretory, and ciliated cell differentiation. *Hum Pathol* 1998; 29:924-31.
- Lax SF, Pizer ES, Ronnett BM, Kurman RJ. Clear cell carcinoma of endometrium is characterized by a distinctive profile of p53, Ki-67,

- estrogen, and progesterone receptors expression. *Hum Pathol* 1998; 29:551-8.
36. Bozdogan O, Atasoy P, Ereku S, Bozdogan N, Bayram M. Apoptosis-related proteins and steroid hormone receptors in normal, hyperplastic, and neoplastic endometrium. *Int J Gynecol Pathol* 2002; 21:375-82.
  37. Konishi I. Molecular biology of endometrial hyperplasia. XXII International Academy of Pathology and 13<sup>th</sup> World Congress of Academic and Environmental Pathology, Nice, France; 1998 October 18-23. p.60-1.
  38. Khalifa MA, Mannel RS, Haraway SD, Walker J, Min KW. Expression of EGFR, HER-2/neu, p53 and PCNA in endometrioid, serous papillary and clear cell endometrial adenocarcinomas. *Gynecol Oncol* 1994; 53:84-92.
  39. Saffari B, Jones LA, el-Naggar A, Felix JC, George J, Press MF. Amplification and overexpression of HER-2/neu (c-erbB2) in endometrial cancers: correlation with overall survival. *Cancer Res* 1995; 56:93-8.
  40. Berchuck A, Boyd J. Molecular basis of endometrial cancer. *Cancer* 1995; 76:2034-40.
  41. Lax SF, Kendall B, Tashiro H, Slebos RJ, Hedrick L. The frequency of p53, K-ras mutations, and microsatellite instability differs in uterine endometrioid and serous carcinoma: evidence of distinct molecular genetic pathways. *Cancer (Phila)* 2000; 88:814-24.
  42. Matias-Guiu X, Catusas L, Bussaglia E, et al. Molecular pathology of endometrial hyperplasia and carcinoma. *Hum Pathol* 2001; 32:569-77.
  43. Kounelius S, Kapranos N, Kouri E, Coppola D, Papadaki H, Jones MW. Immunohistochemical profile of endometrial adenocarcinoma: a study of 61 cases and review of literature. *Mod Pathol* 2000; 13:379-88.
  44. Mutter GL. Pten, a protean tumor suppressor. *Am J Pathol* 2001; 158:1895-8.
  45. Resinger JI, Hayes AH, Berchuck A, Barrett C. PTEN/MMAC1 mutations in endometrial cancers. *Cancer Res* 1997; 57:4736-8.
  46. Mutter GL. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? The Endometrial Collaborative Group. *Gynecol Oncol* 2000; 76:287-90.
  47. Mutter GL. Histopathology of genetically defined endometrial precancers. *Int J Gynecol Pathol* 2000; 19:301-9.
  48. Baak JP, Orbo A, Van Diest PJ, et al. Prospective multicenter evaluation of the morphometric D score for prediction of the outcome of endometrial hyperplasias. *Am J Surg Pathol* 2001; 25:930-5.
  49. Baak JP, Mutter GL, Robboy S, et al. The molecular genetics and morphometry-based endometrial intraepithelial neoplasia classification system predicts disease progression in endometrial hyperplasia more accurately than the 1994 World Health Organization classification system. *Cancer* 2005; 103(11):2304-12.

## ENDOMETRIAL CARCINOMA AND PRECURSOR LESIONS

Biljana ĐORĐEVIĆ<sup>1</sup>, Zorica STANOJEVIĆ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute of Pathology, School of Medicine, University of Niš, Niš; <sup>2</sup>Clinic of Oncology, Clinical Center of Niš, Niš

### ABSTRACT

Endometrial carcinoma is the most common malignant tumor of the female genitals in developed countries. The differences noted in epidemiology, presentation, and biological behaviors of endometrial carcinoma suggest that there are two fundamentally different pathogenic types of the disease: type I (estrogen related, endometrioid type) and type II (non-estrogen related, non-endometrioid type). The first type is more common and represents about two-thirds of cases. It occurs in women with hyperlipidemia, obesity, and signs of hyperestrogenism, including anovulatory uterine bleeding, infertility, late onset of menopause, ovarian stromal hyperplasia, and endometrial hyperplasia. The second type occurs in the absence of these features. Pathohistologically, type I tumors are composed of endometrioid carcinoma whereas type II tumors are composed of serous or clear cell carcinoma. Atypical hyperplasia is recognized as the precursor for the endometrioid type of endometrial carcinoma and endometrial intraepithelial carcinoma (EIC) as the precursor of serous carcinoma, the most common non-endometrioid type of endometrial carcinoma.

In endometrioid type of endometrial carcinoma, it appears that PTEN mutation may be central to the initiation of endometrial proliferative lesions by which damage in other genes is then accumulated (e.g., DNA mismatch repair genes, K-ras, p53) in the progression to carcinoma. In contrast to endometrioid type, p53 mutations appear to be important in the conversion of atrophic endometrium to EIC and serous adenocarcinoma. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN) has been a recently defined precursor for the endometrioid type of endometrial carcinoma.

**Key words:** carcinoma; endometrium; precancerous conditions

Biljana ĐORĐEVIĆ  
 Institut za patologiju  
 Bulevar Zorana Đinđića 48, 18000 Niš  
 Tel.: 018 234 092  
 E-mail: ibt@eunet.yu