

Nový pohled na etiopatogenezi ovariálního karcinomu

Jiří Bouda¹, Jiří Presl¹, Pavel Vlasák¹, Jan Kostun¹, Robert Slunéčko²

¹Gynekologicko-porodnická klinika LF UK a FN Plzeň

²Šiklův patologický ústav Plzeň

Korespondenční adresa: doc. MUDr. Jiří Bouda, Ph.D., Gynekologicko-porodnická klinika LF UK a FN Plzeň, alej Svobody 80, 304 60 Plzeň, tel.: +420 377 105 213, e-mail: boudaj@medima.cz

Publikováno: 25. 4. 2018 Přijato: 12. 12. 2017 Akceptováno: 9. 4. 2018

Actual Gyn 2018, 10, 19-22 ISSN 1803-9588 © 2018 Aprofema s.r.o.

Článek lze stáhnout z www.actualgyn.com



Citujte tento článek jako: Bouda J, Presl J, Vlasák P, Kostun J, Slunéčko R. Nový pohled na etiopatogenezi ovariálního karcinomu. Actual Gyn. 2018;10:19-22

NEW OPINION ON THE PATHOGENESIS OF OVARIAN CARCINOMA

Review article

Abstract

With regard to etiopathogenesis, we can divide ovarian, tubal, and peritoneal epithelial tumors into two groups which differ both in origin and biological behavior. STIC - serous tubal intraepithelial carcinoma is a plausible precursor of the second group – extrauterine pelvic serous carcinomas. Recent data on the etiopathogenesis of this group of tumors put new demands on diagnostics, but also opens up new possibilities for selective screening of high-risk patients and also for targeted surgical and oncological treatment.

Key words: STIC – serous tubal intraepithelial carcinoma, extrauterine pelvic serous carcinomas, etiopathogenesis

Přehledový článek

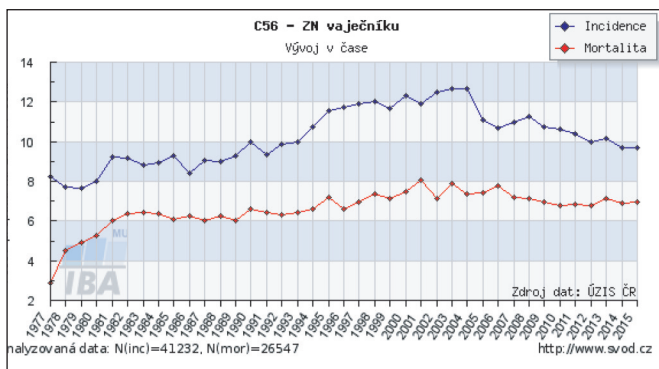
Abstrakt

V současnosti dělíme epiteliální nádory ovaria, tuby a peritonea z hlediska etiopatogeneze do dvou skupin, které se liší jak původem, tak biologickým chováním. Za prekurzor druhé skupiny, extrauterinních pánevních serózních karcinomů, je považován STIC – serous tubal intraepithelial carcinoma. Poznatky o etiopatogenezi této skupiny nádorů kladou nejen nové požadavky na diagnostiku, ale otevírají rovněž nové možnosti pro selektivní screening rizikových pacientek a také cílenou chirurgickou i onkologickou léčbu.

Klíčová slova: STIC – serous tubal intraepithelial carcinoma, extrauterinní pánevní serózní karcinomy, etiopatogeneze

Úvod

Nádory jsou tradičně primárně klasifikovány podle anatomické lokalizace a většina léčebných schémat rovněž respektuje toto anatomické členění. Pojem karcinom ovaria (nebo zhoubné nádory ovaria) představuje značně heterogenní skupinu nádorů jak co do histologických typů, tak i biologického chování. Přesto, že se často hovoří o nádorech ovaria, neřídka tyto nádory pocházejí z tuby či (převážně pánevního) peritonea, což při pokročilém onemocnění mnohdy nelze přesně určit a pro pacientky toto určení původu nemá zásadnější význam. Karcinom ovaria je nejčastější příčinou úmrtí na gynekologické malignity v rozvinutých zemích včetně České republiky (ČR). V roce 2015 bylo v ČR zaznamenáno 1 023 nových případů a 734 zemřelých s diagnózou karcinom ovaria, což v hrubých číslech znamená incidenci 19,1 a mortalitu 13,7 (**Graf 1**) (1).



Graf 1 Ca ovarii - Incidence a mortalita v ČR

Etiopatogeneze

Ovariální tumory jsou velmi heterogenní skupinou onemocnění, která zahrnuje čtyři hlavní skupiny: epiteliální tumory, germinální tumory, gonadostromální tumory a sekundární tumory. Z primárních tumorů jsou epiteliální nejčastější a klinicky nejvýznamnější.

Dle v současnosti převládajících názorů můžeme epiteliální nádory ovaria, tuby a peritonea z hlediska patogeneze rozdělit do dvou skupin (2,3):

- 1) *Tumory typu I* - zahrnují početnou skupinu low-grade tumorů, které mají podklad v benigních, převážně extraovariálních lézích. Takovými prekurzory mohou být např. endometrióza (endometrioidní, clear-cell a seromucinózní karcinomy, smíšené Mülleriánské tumory), papilární tubální metaplazie (low-grade serózní karcinomy) a přechodní epitel tuboperitoneální junkce (mucinózní a Brennerovy tumory). Buňky těchto prekurzorových lézí mohou implantovat na povrch ovaríí, vytvářet inkluze a postupně přecházet v benigní, atypické proliferující (borderline) a maligní tumory. Pro tumory typu I jsou typické mutace KRAS, BRAF, ARID1A, PTEN, PIK3CA, CTNNB1, PPP2R1A (4-6).
- 2) *Tumory typu II* - zahrnují nejčastější high-grade serózní karcinom (HGSC), dále maligní smíšený Mülleriánský tumor, primární peritoneální karcinom (HGSC s minimálním či žádným postižením ovaríí) a nediferencovaný karcinom (postrádá rysy HGSC či high-grade endometrioidního karcinomu). HGSC a primární peritoneální karcinom bývají také označovány jako „extrauterinní pánevní serózní karcinomy“. Jedná se o high-grade serózní karcinomy s pravděpodobným původem v ovariu,

tubě nebo Mülleriánském peritoneu kdekoli v dutině břišní. Pro tyto nádory je charakteristický rychlý růst a pozdní stádium onemocnění v době diagnózy (typické mutace tp53, BRCA1, BRCA2). Přibývá důkazů o tom, že značná část těchto tumorů vzniká ve vejcovodu, v jeho distální části, na podkladě jasně definovaných prekanceróz (viz níže). HGSC se dělí na dva podtypy: 1) „usual type“ HGSC (významná solidní složka, nekrózy, papilární formace, často asociace se STIC, starší ženy, špatný outcome) a 2) „SET type/variant“ (může být STIC, častěji BRCA1 mutace, mladší ženy, lepší outcome) (4-6).

Karcinogenní sekvence HGSC nezahrnuje pouze samotný karcinom, ale také jeho prekurzory - p53 signature lesion a serózní tubární intraepiteliální neoplazie (STIN), které se dále dělí na serózní tubární intraepiteliální karcinom (STICs, jde o karcinom in-situ) a méně výrazné, ale imunofenotypicky shodné serózní tubární intraepiteliální léze (STILs/TILTs/atypická hyperplazie) (7-8).

Prakticky všechny přímé prekurzory HGSC jsou postiženy mutací tp53 a vznikají především v oblasti distální tuby/fimbrií. Nádorové klony vždy obsahují mutaci specifických kodonů tp53. To je jedna ze základních podmínek pro diagnostiku lézí, kde jde o kombinaci imunohistochemických barvení (p53, bcl-2, MIB-1) a klasických nádorových cytologických změn (zvyšování nukleocytoplazmatického poměru, hyperchromní nepravidelná jádra, často s jádérky a nepravidelnou distribucí chromatinu, ztráta polarity buněk, vymizení dvou populací buněk – tj. řasinkových a sekretorních...). V případě časných lézí jsou ale cytologické známky minimální, popřípadě mohou zcela chybět (7,10). Dále byly zjištěny další benigní léze, tzv. SCOUTs (secretory cell outgrowths), které nemají mutaci tp53, ale shodně s prekurzory a HGSC mají ztrátu exprese PAX2, která je spojena s buněčným dělením. Nejedná se tudíž o jednoznačné přímé prekurzory, ale léze vyskytující se častěji u starších postmenopauzálních žen spolu s HGSC. Jde spíše o prekancerózu v širším slova smyslu. Samotné SCOUTs se mohou dále dělit na typ 1 (z tubárních řasinkových a bezřasinkových buněk, imunofenotypicky s minimálními rozdíly od tubárních epitelů, jako je ztráta exprese ALDH1) a typ 2 (endometrioidní s výraznějšími rozdíly, které mají i STINs, například EZH2, LEF1, RCN1, RUNX2, stathmin, beta-catenin barvící více jádro a cytoplazmu) (9-10).

Praktické dopady nové etiopatogenetické teorie

Nové poznatky o etiopatogenezi ovariálních nádorů mají i výstupy do diagnosticko-léčebného procesu:

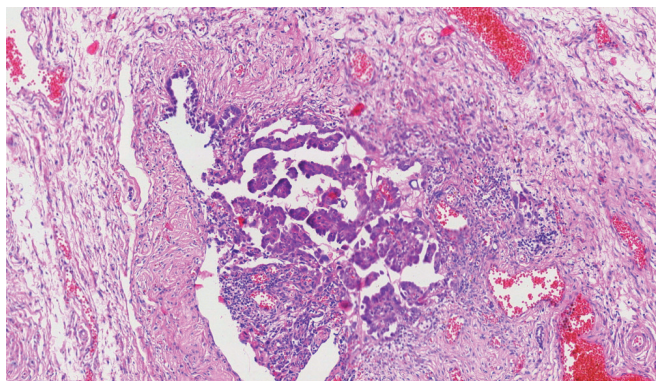
1) Určení místa původu nádoru

U již vzniklého extragenitálního high-grade serózního karcinomu nezáleží, zda prvotně pochází z ovaria, tuby nebo odkudkoli z pánevního peritonea. Přesné určení často ani možné není, protože nádor v době diagnózy postihuje všechny zmíněné struktury. Léčebná strategie i zásady jednotlivých modalit (chirurgického výkonu, chemoterapie) jsou stejné, ať zařadíme tumor kamkoli (11).

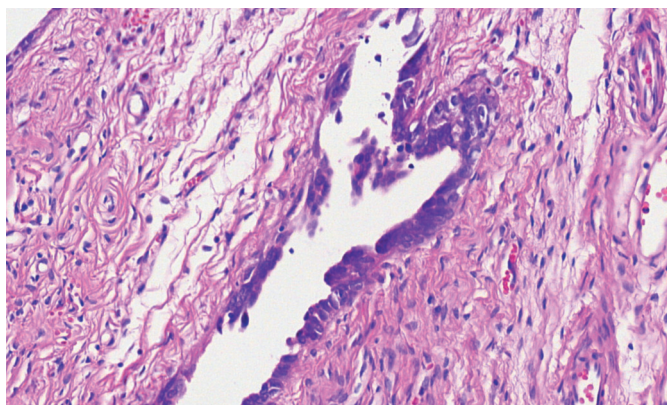
2) Vyšetření patologem – SEE-FIM protokol

Nález STIC při adnexektomiích (salpingektomiích) prováděných pro benigní diagnózy není častý. Naproti tomu u risk-reducing (profylaktických) chirurgických výkonů není tento nález vzácností (10). Tato skutečnost si vyžádala změnu vyšetřovacího protokolu při vyšetření biop-

kého materiálu. Nejčastějším protokolem je SEE-FIM (sectioning and extensively examining the fimbrial end) (12), kde jsou transverzální řezy vejcovodem vedeny v 2-3mm intervalech. Vhodné je použití imunohistochemie s častým nálezem p53 mutací, někdy difuzní pozitivita WT1 a p16INK4. (**Obr. 1, 2**)



Obr. 1 Malé ložisko STIC fimbrií tuby s počínající invazí do stromatu, zvětšení 20x, barvení HE



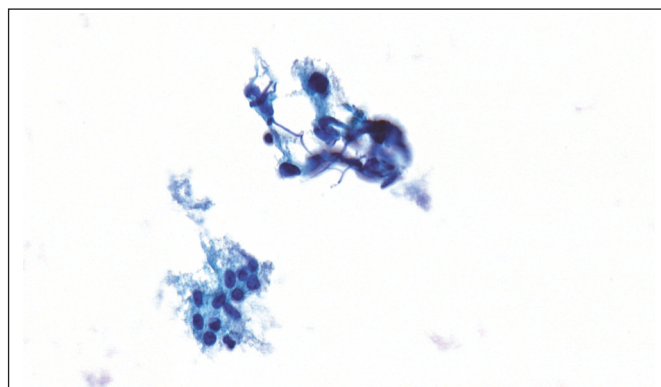
Obr. 2 Malé ložisko STIC fimbrií tuby s atypickými hyperchromními jádry a pseudostratifikací, zvětšení 20x, barvení HE

3) Role ve screeningu

Systémový celoplošný screening ovariálního karcinomu dosud neexistuje. U vybraných skupin (nositelky hereditárního rizika – BRCA mutace, Lynchův syndrom atd.) jsou vypracovány protokoly pro selektivní screening (13), založené dosud hlavně na klasických vyšetřovacích metodách (fyzikální vyšetření, ultrazvuk, nádorové markery). V současné době se rozbíhají studie, které jsou zaměřeny na cílenou identifikaci vysocerizikových pacientek pomocí detekce STIC buněk v genitálním traktu (BYFSTIC – hysteroskopicky asistovaný odběr kartáčkem přímo z vejcovodu; LUSTIC – výplachová cytologie děložní dutiny; LBC děložního hrdla) (**Obr. 3**), či v periferní krvi.

4) Nález STIC u rrBSO (+ hysterektomie)

STIC je považován za přímý prekursor pánevního serózního karcinomu. V případě provedení rrBSO (+ hysterektomie) je jeho výskyt udáván mezi 4 - 17 % (10). Vystává otázka, zda by pacientky s tímto nálezem profitovaly z adjuvantní chemoterapie. Na tuto otázku není v literatuře jednotný názor, v současnosti se většina autorů k podání chemoterapie nepřiklání (14).



Obr. 3 Shluk atypických buněk s hyperchromními nepravidelnými atypickými jádry (nahore) a shluk benigních epiteliálních buněk výstelky tuby (dole), zvětšení 40x, barvení Papa-Nicolau

5) Chemoterapie a biologická léčba

Rozlišení mezi low-grade a high-grade serózním karcinomem je primárně založené na stanovení mitotické aktivity a hodnocení buněčných atypií, užitečné je vyšetření p53. Toto rozlišení je podstatné jak pro určení prognózy, tak pro stanovení léčebné strategie u primárního onemocnění, ale i u recidiv. U extrauterinních pánevních serózních karcinomů je udávána léčebná odpověď na platinové deriváty (response rate – RR) ve 26 % u primárního onemocnění a mezi 27 – 66 % u recidiv (15). Na druhé straně, u low-grade serózních karcinomů jsou to 4 % pro primární onemocnění a 4,9 % u recidiv (16-17). U nositelek BRCA mutací se jako slibné jeví léčebné využití PARP inhibitorů.

Závěr

Nové poznatky o etiopatogenezi epiteliálních nádorů ovaria, vejcovodu a peritonea ukazují na společný původ, molekulárně-genetické charakteristiky, biologické chování. Prognóza řady z nich. Pro léčbu většinou není důležité, kde nádor vznikl, ale kromě rozsahu onemocnění rozhoduje především jeho přesný typ. Znalosti patogeneze otevírají nové možnosti pro selektivní screening rizikových pacientek a větší individualizaci léčby.

Literatura

1. www.svod.cz
2. Tone AA, Salvador S, Finlayson SJ, et al. The role of the fallopian tube in ovarian cancer. Clin Adv Hematol Oncol 2012;10(5):296-306
3. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, 6th ed, Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett RM. (Eds), Springer, New York 2011
4. Kurman RJ, le-Ming S. The dualistic model of ovarian carcinogenesis. Am J Pathol. 2016 Apr;186(4):733-747
5. Mittal N, Srinivasan R, Gupta N, et al. Secretory cell outgrowths, p53 signatures, and serous tubal intraepithelial carcinoma in the fallopian tubes of patients with sporadic pelvic serous carcinoma. Indian J Pathol Microbiol. 2016;59(4):481-8
6. Visvanathan K, Vang R, Shaw P, et al. Diagnosis of serous tubal intraepithelial carcinoma based on morphologic and immunohistochemical features: A reproducibility study. Am J Surg Pathol. 2011;35(12):1766-75

7. Niskakoski A, Pasanen A, Lassus H, et al. Molecular changes preceding endometrial and ovarian cancer: a study of consecutive endometrial specimens from Lynch syndrome surveillance. *Mod Pathol*. 2018 Mar 27, doi: 10.1038/s41379-018-0044-4
8. Moss EL, Evans T, Pearmain P, et al. Should All Cases of High-Grade Serous Ovarian, Tubal, and Primary Peritoneal Carcinomas Be Reclassified as Tubo-Ovarian Serous Carcinoma? *Int J Gynecol Cancer*. 2015 Sep;25(7):1201-7
9. The Cancer Genome Atlas Research Network, Berchuck A, Birrer M, Chien J, et al. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature*. 2011;474(7353):609-15
10. Zeppernick F, Meinhold-Heerlein I, Ie-Ming S. Precursors of ovarian cancer in the fallopian tube: Serous tubal intraepithelial carcinoma – an update. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015 January;41(1):6-11
11. Seidman JD, Zhao P, Yemelyanova A. „Primary peritoneal“ high-grade serous carcinoma is very likely metastatic from serous tubal intraepithelial carcinoma: assessing the new paradigm of ovarian and pelvic serous carcinogenesis and its implications for screening for ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2011;120(3):470-3
12. Mehrad M, Ning G, Chen EY, et al. A pathologist's road map to benign, precancerous, and malignant intraepithelial proliferations in the fallopian tube. *Adv Anat Pathol*. 2010;17(5):293-302
13. Zikán M. Gynekologická prevence a gynekologické aspekty péče u nositelek mutací genů BRCA 1 a BRCA 2. *Klin Onkol*. 2016;29 (Suppl 1):522-530
14. Wethington SL, Park KJ, Soslow RA, et al. Clinical Outcome of Isolated Serous Tubal Intraepithelial Carcinomas (STIC). *Int J Gynecol Cancer*. 2013 Nov;23(9):1603-1611
15. International Collaborative Ovarian Neoplasm Group. Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial. *Lancet*. 2002;360(9332):505-15
16. Schmeler KM, Sun CC, Bodurka DC, et al. Neoadjuvant chemotherapy for low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum. *Gynecol Oncol*. 2008;108(3):510-4
17. Gershenson DM, Sun CC, Bodurka D, et al. Recurrent low-grade serous ovarian carcinoma is relatively chemoresistant. *Gynecol Oncol*. 2009;114(1):48-52