

Prekancerózy v gynekologii – ovarium

Preinvasive Lesions in Gynaecology – Ovary

Feranec R., Mouková L.

Oddělení gynekologické onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Na rozdíl od zhoubných nádorů vulvy, pochvy, čípku a těla děložního dosud nebyly jasně definovány ani morfoloické, ani molekulární charakteristiky prekurzorů ovariálních epitelálních zhoubných nádorů. U ovariálního karcinomu je snaha nalézt prekancerózy umožňující diagnostiku a léčbu ještě před rozvojem invazivního karcinomu. Toto úsilí je navíc potencováno tím, že ovariální karcinomy jsou zatíženy nejvyšší mortalitou ze všech gynekologických malignit. V poslední době se v souvislosti s výzkumem patogeneze ovariálního karcinomu objevují zprávy dokládající různou morfoloii, patogenezi i molekulární alterace v této heterogenní skupině. Je patrná tendence k dualistickému dělení epitelálních zhoubných nádorů do dvou skupin. Typ I zahrnuje low-grade serózní, low-grade endometrioidní, clear-cell, mucinózní a Brennerův karcinom. Ke II. typu se řadí high-grade serózní karcinom, nediferencovaný karcinom a maligní smíšený mezodermální tumor (karcinosarkom). Byl definován potenciální prekurzor high-grade serózního ovariálního karcinomu, serózní tubární intraepitelální karcinom (STIC).

Klíčová slova

prekanceróza – karcinom ovaria – serózní tubární intraepitelální karcinom (STIC)

Summary

In comparison to malignant tumors of vulva, vagina, cervix and uterine corpus, clear morphologic and molecular genetic features of precursor lesions of ovarian carcinoma have not been defined yet. We can see an effort to describe preinvasive lesions to allow diagnostics and treatment prior to development of invasive ovarian cancer. This tendency is magnified by the fact that ovarian carcinomas have the highest mortality from all gynecological malignancies. Currently, reports confirming different morphology, pathogenesis and molecular alterations in heterogeneous group of ovarian carcinomas have been described. There is a tendency to divide epithelial malignant tumors into two groups. Low-grade ovarian serous carcinoma, low-grade endometrioid, clear-cell, mucinous ovarian cancers and Brenner tumors of ovary are categorized as type I ovarian tumors. High-grade serous carcinoma, undifferentiated carcinomas and malignant mixed mesodermal tumors of the ovary (MMMTs) belong to type II tumors. A potential precursor lesion of high-grade serous ovarian cancer has been defined – serous tubal intraepithelial carcinoma.

Key words

preinvasive lesion – ovarian cancer – serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC)

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



MUDr. Richard Feranec, Ph.D.

Oddělení gynekologické onkologie
Masarykův onkologický ústav

Žlutý kopec 7

656 53 Brno

e-mail: feranec@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 11. 9. 2013

Přijato/Accepted: 9. 10. 2013

Úvod

Ovariální karcinom je nejčastější příčina úmrtí na gynekologické malignity. Incidence karcinomu vaječnicku je v České republice cca 23/100 000 osob s mortalitou cca 15/100 000. Vysoká mortalita souvisí i vysokým procentem pozdního záchytu onemocnění. Pětileté přežití u žen s diagnostikovaným karcinomem vaječnicku ve stadiu III–IV je pouze 28 %.

Molekulární charakteristiky karcinomu vaječnicku

Onemocnění karcinomem vaječnicku představuje heterogenní skupinu. V současné době jsou akceptovány dvě základní cesty molekulární patogeneze epiteliálních ovariálních malignit. Typ I zahrnuje low-grade serózní, low-grade endometrioidní, clear-cell, mucinózní a Brennerův karcinom. Ke II. typu se řadí high-grade serózní karcinom, nediferencovaný karcinom a maligní smíšený mezodermální tumor (carcinosarkom). Skupina II vykazuje vysokou agresivitu s potenciálem rychlé intraperitoneální diseminace [1].

Pro první skupinu je charakteristický vznik borderline tumorů, které se mohou dále rozvinout v low-grade tumory. Charakteristická je absence mutace *TP53*. Naopak u těchto tumorů prokazujeme mutace *KRAS*, *BRAF*, *ERBB2*, *CTNNB1* (gen kódující β catenin) a *PIK3CA*. Typická je pomalá proliferace a pětileté přežívání cca 55 % [2].

Typ II tumory jsou charakterizovány vysokou frekvencí mutace *TP53*. Převažuje high-grade serózní karcinom, který představuje asi 60 % sporadických ovariálních karcinomů a většinu tumorů vzniklých u pacientek s diagnostikovanou mutací *BRCA1*. Mutace *TP53* sehrává významnou roli v časně fázi kancerogeneze a mohla by pravděpodobně představovat důležitý marker časných stadií onemocnění [3,4].

Patogeneze ovariálního karcinomu

Tradiční pohled na mechanismus vzniku a původ ovariálního karcinomu reprezentuje teorie kortikálních inkluzních cyst (CIC) [5]. Podle původního náhledu na problematiku vzniká karcinom vaječnicku z povrchového ovariálního epitelu, který se invaginací vnořuje do hlubších vrstev ovaria za vzniku CIC. Mulleriánský fenotyp tumorů byl vysvětlován procesem metaplazie.

Většina současných poznatků ale podporuje předpoklad, že primární ovariální karcinomy (serózní, endometrioidní a clear-cell) vznikají z vejcovodu a endometria a ne přímo z vaječnicku.

Na základě výsledků molekulárního výzkumu je pravděpodobné, že high-grade serózní karcinom vaječnicku vzniká implantací maligních buněk tubárního karcinomu do vaječnicku. Byl definován serózní tubární intraepiteliální karcinom (serous tubal intraepithelial carcinoma – STIC), nalézáný převážně v oblasti fimbrií vejcovodu. STIC je v současné době považován za prekursorovou lézi sporadických i hereditárních high-grade serózních karcinomů ovaria. Tato teorie je podporována například vysokou frekvencí overexpresy *p53* v STIC [2].

Tubární intraepiteliální karcinom je navíc morfologicky a imunohistochemicky podobný endometriálnímu intraepiteliálnímu karcinomu (carcinoma *in situ*), který je považován za prekursor uterinního serózního karcinomu.

Implantace epitelu vejcovodu z fimbrií do vaječnicku v čase ovulace může vysvětlit vznik high- i low-grade serózních karcinomů. U low-grade karcinomů je předpokládána cesta přes cystadenomy a serózní borderlinetumory mutací v *KRAS* a *BRAF*. U high-grade tumorů je proces rychlý, typická je iniciální mutace *TP53*.

U low-grade endometrioidního a clear cell karcinomu je předpokládán původ v endometrióze.

Možnosti screeningu a prevence

V současné době neexistuje možnost screeningu karcinomu ovaria. Klinické vyšetření, vaginální ultrazvuk ani monitoring CA-125 není v tomto ohledu efektivní, a to ani u selektované, vysoce rizikové skupiny, s prokázanou mutací *BRCA* [7–9]. Problém představují především rychle rostoucí a agresivní high-grade karcinomy typu II. Jsou nutné nové a specifické biomarkery exprimované v časně kancerogenezi ovariálních tumorů.

Závěr

Současné možnosti přesné charakteristiky prekanceróz ovariálního karcinomu jsou limitovány a dosud neexistuje metoda efektivního screeningu ovariálního karcinomu.

Literatura

1. Kurman RJ, Shih IeM. Pathogenesis of ovarian cancer: lessons from morphology and molecular biology and their clinical implications. *Int J Gynecol Pathol* 2008; 27(2): 151–160.
2. Shih IeM, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol* 2004; 164(5): 1511–1518.
3. Lynch HT, Casey MJ, Snyder CL et al. Hereditary ovarian carcinoma: Heterogeneity, molecular genetics, pathology, and management. *Mol Oncol* 2009; 3(2): 97–137.
4. Shaw PA, McLaughlin JR, Zweemer RP et al. Histopathologic features of genetically determined ovarian cancer. *Int J Gynecol Pathol* 2002; 21(4): 407–411.
5. Dubeau L. The cell of origin of ovarian epithelial tumours. *Lancet Oncol* 2008; 9(12): 1191–1197.
6. Chovanec J. Současná léčba karcinomu ovaria. *Acta medicae* 2012; 1(2): 54–56.
7. Stirling D, Evans D, Pichert G et al. Screening for familial ovarian cancer: failure of current protocols to detect ovarian cancer at an early stage according to the international federation of gynecology and obstetrics system. *J Clin Oncol* 2005; 24(23): 5588–5595.
8. Gaarenstroom KN, van der Hiel B, Tollenaar RA et al. Efficacy of screening women at high risk of hereditary ovarian cancer: results of an 11-year cohort study. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16 (Suppl 1): 54–59.
9. van der Velde NM, Mourits MJ, Arts HJ et al. Time to stop ovarian cancer screening in *BRCA1/2* mutation carriers? *Int J Cancer* 2009; 124(4): 919–923.