

Malígný steroid cell tumor vaječníka

MUDr. Peter Vereš¹, MUDr. Pavol Janega, PhD.²

¹MEDIREX GROUP ACADEMY, n. o., člen MEDIREX GROUP, Bratislava

²Ústav patologickej anatómie LF UK a UN Bratislava

Steroid cell tumory vaječníka patria do skupiny sex-cord stromal tumorov, ktoré vznikajú z ovariálnej strómy. Špecializovaná stróma je vytvorená zo sex povrazcov embryonálnych gonád (predchodca Sertoliho, Leydigových, granulózových a thekálnych buniek), ktorú charakterizuje hormonálna produkcia; estrogény sú produkované thekálnymi bunkami a androgény Leydigovými bunkami. Steroid cell tumory pozostávajú výlučne z buniek podobných bunkám, ktoré produkujú steroidné hormóny: luteínnym, Leydigovým a adrenokortikálnym bunkám. Hormonálna sekrécia vedie k vzniku typických klinických symptómov, s androgénnymi zmenami, ako je virilizácia a hirsutismus približne u polovice pacientov (56 – 77 %), s estrogénnymi prejavmi a postmenopauzálnym krvácaním približne u 6 – 23 %. Sekrécia kortizolu u 6 – 10 % tumorov môže zapríčiniť vznik Cushingového syndrómu. Steroid cell tumory sú zriedkavé, predstavujú menej ako 0,1 % ovariálnych tumorov. Vyskytujú sa v každom veku, od 2 do 80 rokov, priemerne v 42. roku života. Malígne steroid cell tumory sú zvyčajne charakterizované zvýšenou mitotickou aktivitou (2 a viac mitóz/HPF), prítomnosťou nekroz, krvácaním a jadrovými atypiami, priemer tumoru je zvyčajne väčší ako 7 cm. Tumory sú typicky inhibín a kalretinín pozitívne. Diagnóza by mala byť stanovená na základe korelácie klinických symptómov a detailného mikroskopického a imunohistochemického vyšetrenia.

Kľúčové slová: vaječník, sex-cord stromal tumor, steroid cell tumor.

Malignant steroid cell ovarian tumors

Steroid cell tumors are a group of sex cord-stromal tumors, which arise from ovarian stroma. Specialized stroma of the genital ridge is derived from sex cords of the embryonal gonad (precursors of Sertoli cells, Leydig cells, granulosa and thecal cells) characterized by hormonal production; oestrogens by thecal cells and androgens by Leydig cells. Steroid cell tumors are composed entirely of cells resembling steroids secreting cells: lutein, Leydig and adrenocortical cells. The hormonal production causes typical clinical symptoms, about half of patients (56-77%) present with androgenic symptoms, virilisation and hirsutism, about 6-23% with oestrogenic symptoms and postmenopausal bleeding. The cortisol secretion in 6-10% of tumors may cause Cushing syndrome. Steroid cell tumors are rare, account for <0.1% of all ovarian neoplasms. They occur at any age, from 2 to 80 years, with the mean in 42 years. Malignant steroid cell tumors are usually accompanied by increased mitotic activity (2 and more mitoses/ HPF), presence of the necrosis, hemorrhages and nuclear atypias, the tumor mean diameter is usually over 7 cm. Tumors are typically positive for inhibin and calretinin. The appropriate diagnosis should be made on the correlation of clinical symptoms and detailed microscopical and immunohistochemical assessment.

Key words: ovary, sex cord-stromal tumor, steroid cell tumor.

Úvod

Steroid cell tumory ovárií patria do skupiny sex-cord stromálnych tumorov. Sú tvorené bunkami produkujúcimi steroidné hormóny, podobné luteínnym, Leydigovým bunkám alebo bunkám kóry nadobličky. Názov steroid cell tumory sa používa od roku 1979, keď ich zo skupiny pôvodných lipid cell tumorov vyčlenil Scully (1). Nádory z týchto buniek sú relatívne zriedkavé a tvoria asi 0,1 % všetkých nádorov ovária. Rozdeľujeme ich na základe ich pôvodu do dvoch podtypov patriacich do skupiny luteínných alebo Leydigových buniek. Tretiu, najväčšiu skupinu, tvoria nádory, kde pôvod nie je možné jednoznačne identifikovať (tabuľka 1) a predstavujú asi 60 % všetkých steroid cell tumorov ovária (2).

Tabuľka 1. Klasifikácia steroid cell tumorov

A. Skupina nádorov z luteínných buniek
(1) Stromálny luteóm
B. Skupina nádorov z Leydigových buniek
(1) Leydig cell tumor, ne-hilózný typ
(2) Leydig cell tumor, hilózný typ (hilus cell tumor)
C. Steroid cell tumory, NOS

Sekrécia rôznych steroidných hormónov vedie k charakteristickým klinickým prejavom. Najčastejšie pozorovaná produkcia androgénov spôsobuje virilizáciu a hirsutizmus (3, 4). Produkcia estrogénov sa podieľa na vzniku postmenopauzálného krvácania, ktoré môže byť jediným prejavom nádoru u starších žien (5), môže však viesť aj k vzniku predčasného vaginálneho krvácania a galaktorey u detí (6). Zriedkavejšia je hyperkortizolémia, ktorá spôsobuje vznik Cushingovho syndrómu (7). Nádory môžu imitovať alebo sa vyskytnúť súčasne s kongenitálnou adrenálnou hyperpláziou v mladších vekových skupinách, čo môže viesť k nesprávnemu diagnostikovaniu pacientky (8). K častým klinickým príznakom patrí aj zväčšenie a bolesti brucha. Časť nádorov však môže byť aj klinicky nemá, bez vzniku jednoznačných príznakov. Asi 25 % nádorov nevykazuje zvýšenú hormonálnu produkciu (2, 4, 9, 10).

Vekový výskyt steroid cell tumorov je veľmi široký, boli pozorované u pacientok vo veku od 2 do 80 rokov (priemerný vek výskytu je 43 rokov). Spravidla sú unilaterálne (v 6 % môžu byť bilaterálne). Liečba je prevažne chirurgická (2, 9).

Kazuistika

Materiál a metódy

Opisujeme v biopтической praxi pomerne vzácny typ nádoru u 59-ročnej ženy vyplňujúcej oblasť malej panvy. U pacientky bola pred piatimi rokmi vykonaná hysterektómia s obojstrannou adnexektómiou. Indikácia operácie ako i zistené histopatologické nálezy sa nepodarilo zistiť. V súčasnosti sme dostali na vyšetrenie vzorky nádoru, ktorý následne generalizoval a pacientka zomrela.

Na histologické vyšetrenie sme dostali v šiestich nádobách uložené časti nádoru (najväčšia mala rozmery 24 x 15 x 15 cm, ostatné fragmenty mali najväčší rozmer 2 až 3 cm). Vzorky boli fixované v 4 % formaldehyde. Nádorové tkanivo malo solídnu makroštruktúru, sivožltú, miestami hnedú farbu s ložiskami zakrvácania.

Tkanivo bolo spracované štandardným spôsobom, po zafixovaní boli vzorky zaliate do parafínových bločkov, narezané na 3 cm hrubé rezy a ofarbené hematoxylinom-eozínom a farbením retikulínových vlákien podľa Gomoriho. Časť preparátov bola rutinne spracovaná pre imunohistochémiu; 3 cm hrubé rezy boli deparafinizované, rehydratované vo fosfátni pufrovanom fyziologickom roztoku a inkubované s protilátkami na dôkaz cytokeratínov CKAE1/3, CK8/18, CK7 a CK20, vimentínu, alfa-inhibínu, EMA, kalretinínu, melan A, HMB45, CD99, S-100 proteínu, CD10, WT-1, chromogranínu A, NSE, AFP, PLAP a CD117. Rezy boli následne inkubované so sekundárnou protilátkou Envision, polymérom anti-mouse anti-rabbit konjugovaným s HRP a vizualizované prostredníctvom DAB. Všetky chemikálie pochádzali od výrobcu DAKO (Glostrup, Denmark). Farbenia boli zrealizované na imunoanalýzátore BenchMark ULTRA VENTANA podľa výrobcom predpísaného protokolu.

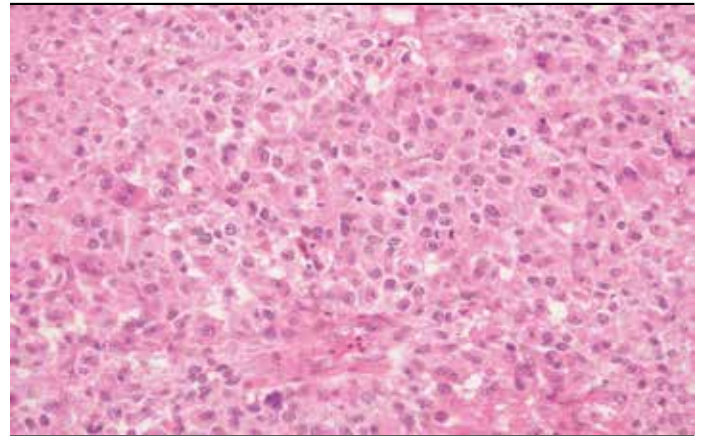
Výsledky

V štandardnom farbení hematoxylinom-eozínom nachádzame stredne veľké a veľké okrúhle alebo polygonálne nádorové bunky s eozinofilnou jemne granulovanou cytoplazmou, fokálne so svetlými intracytoplazmatickými vakuolami a so zreteľnou kontúrou cytoplazmovej membrány. Jadrá sú uložené centrálné, vykazujú stredný až ťažký stupeň pleomorfie, majú nápadne zväčšené jadierko, miestami sú zachytené jadrové pseudoinklúzie. Prítomné sú početné mitózy. Reinkeho kryštály nie sú zachytené v žiadnej hodnotenej vzorke. Bunky sú usporiadané do difúzne rastúcich štruktúr, hniezd a povrazcov. Retikulínové vlákna obklopujú každú bunku. Stróma nádoru je pomerne chudobná, fibrózna, miestami edematózne presiaknutá. Ku kompletnosti exstirpácie nádoru sa z daného materiálu vzhľadom na fragmenty nedalo jednoznačne vyjadriť (obrázky 1, 2, 3).

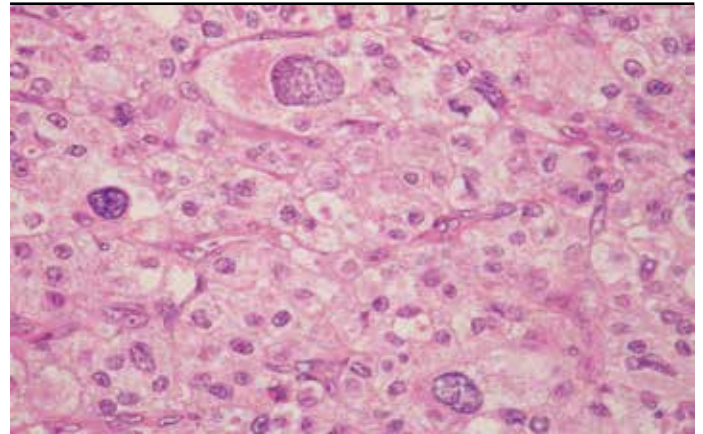
Nádorové bunky vykazujú imunohistochemickú pozitívitu na alfa-inhibín, kalretinín, CKAE1/3, vimentín, CD99 a melan A. Imunohistochemicky sú negatívne na CEA, EMA, CK8/18, CK7, CK20, CD10, chromogranin A, NSE, WT-1, S-100, AFP, hepatocyte, HMB45, CD117 a PLAP.

Makro- a mikroskopický obraz a imunohistochemický profil zodpovedá malignému steroid cell tumoru vyrastajúceho z vaječníka, pravdepodobne ponechaného v tele pacientky pri predchádzajúcej operácii (obrázky 4, 5).

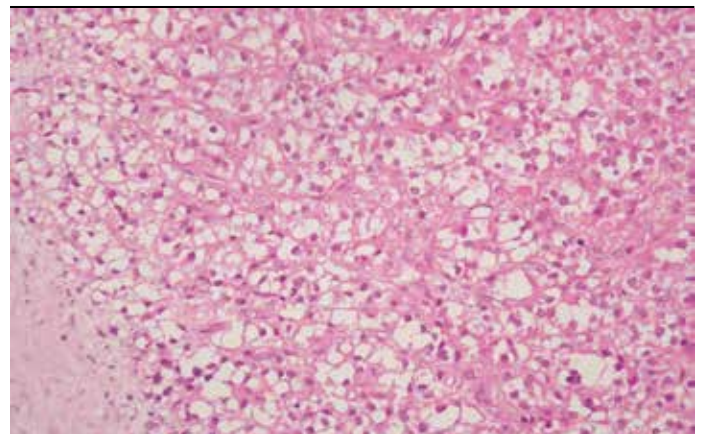
Obrázok 1. Maligny steroid cell tumor, farbenie hematoxylin-eozin, zväčšenie 200-krát



Obrázok 2. Maligny steroid cell tumor, farbenie hematoxylin-eozin, zväčšenie 400-krát

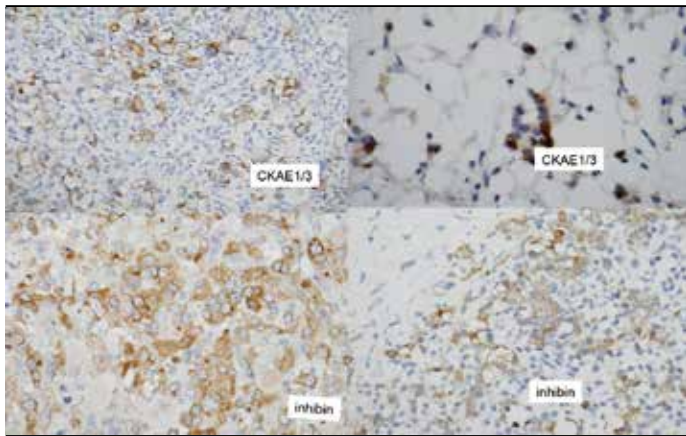
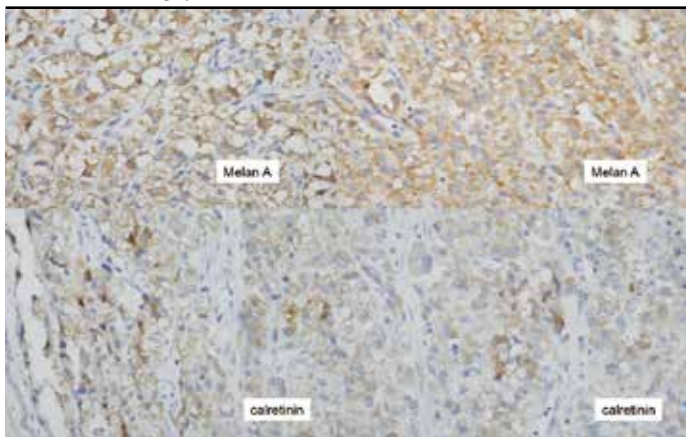


Obrázok 3. Maligny steroid cell tumor, farbenie hematoxylin-eozin, zväčšenie 100-krát



Diskusia

Ovariálne steroid cell tumory sú relatívne zriedkavé tumory patriace do skupiny sex-cord stromálnych tumorov. Nádory sú typické prevažne pomalým rastom a benigným správaním. Do popredia problémov pacienta vystupujú najmä klinické prejavy súvisiace s dlhodobou hormonálnou dysbalanciou. Vzhľadom na nízku špecifickosť týchto prejavov však môžu často zostať nepozorované (11). Na rozdiel od prevažne benigného sprá-

Obrázok 4. Malígny streoid cell tumor imunohistochemického farbenia**Obrázok 5.** malígny streoid cell tumor imunohistochemického farbenia**Tabuľka 2.** Znaky malignity steroid cell tumorov ovárií podľa Hayes a Scully (9)

2 a viac mitotických figúr na 10 HRF	92 % malígnych nádorov
nekrózy	86 % malígnych nádorov
rozmer nádoru väčší ako 7 cm	78 % malígnych nádorov
fokálne krvácanie	77 % malígnych nádorov
jadrové atypie grade II a III	64 % malígnych nádorov

vania stromálneho luteómu a Leydig cell tumorov vykazujú steroid cell tumory ovárií NOS horšiu prognózu (3).

Hayes et al. (9) analyzovali v prospektívnej štúdií celkový malígny potenciál týchto nádorov. Ako pravdepodobne benigne opisujú tie tumory, ktoré nevykazujú známky šírenia sa do okolia v priebehu minimálne 3 rokov od operácie. Autori pozorovali malígne správanie nádorov u 18 z 50 pacientov. Z histopatologických nálezov korelovala s malígnym správaním nádoru najlepšie prítomnosť dvoch a viac mitotických figúr na 10 HRF, prítomnosť nekróz v hodnotenom preparáte, rozmery nádoru väčšie ako 7 cm, krvácanie a výrazné jadrové atypie (tabuľka 2). Okrem zachytenia nekróz boli všetky tieto kritériá splnené aj v nami opisovanom prípade.

Nádory sú mikroskopicky tvorené dvomi typmi buniek s prekrývajúci-mi sa črtami. Nachádzame bunky s bohatou eozinofilnou cytoplazmou, respektíve bunky s jemne vakuolárnou cytoplazmou (9). Steroid cell tumory je potrebné odlišiť o iných oxyfilných a svetlobunkových nádorov ovária. Diferenciálne diagnosticky treba vylúčiť najmä luteinizovaný thekóm,

jasnobunkový karcinóm (clear cell carcinoma), hepatoidný karcinóm, adrenokortikálny karcinóm, hepatoidný yolk sack tumor, nádor z Leydigových buniek, lipid-rich Sertoli cell tumor, extenzívne luteinizovaný granulosa cell tumor, stromálny luteóm, metastatický karcinóm z renálnych buniek a oxyfilný endometrioidný karcinóm (2, 11).

Výrazná pozitivita kalretinínu a alfa inhibínu, zistená aj v našom prípade, je typickým nálezom pozorovaným vo viacerých štúdiách (11, 12). Nami zistená expresia CD99 je v súlade s pozorovaním Jones et al. (12), aj keď iné štúdie preukázali, že expresia nemusí byť konštantná a nie všetky hodnotené nádory sú pozitívne pri farbení touto protilátkou (11). Nádory často exprimujú melan A (86 %), vimentín (75 %) a androgénový receptor (64 %). Expresia cytokeratínov je zriedkavejšia; Cam 5.2 je opisovaný v 46 %, AE1/3 v 36 – 37 %, EMA je prevažne negatívna, aj keď v niektorých prípadoch bola opísaná fokálna EMA pozitivita (5, 11 – 14). Výsledky sú v súlade s našim pozorovaním.

Aj keď v súčasnosti používaná klasifikácia rozdeľuje nádory na základe ich pôvodu k luteínnym, respektíve Leydigovým bunkám, samotný pôvod nádorových buniek nie je úplne jasný. Molekulárno-genetické analýzy preukázali v nádoroch prítomnosť mRNA pre steroidogénne p450c11 a p450c2, čo naznačuje možnosť ich pôvodu z adrenálnych zvyškov (15). Aj keď táto hypotéza nie je všeobecne prijímaná, zodpovedala by existencii testikulárnych nádorov z adrenálnych zvyškov (TART, testicular adrenal rest tumor) u mužov (16 – 18). Disproporčný výskyt nádorov z adrenálnych zvyškov v závislosti od pohlavia môže podporovať túto hypotézu a vyžiada si ďalší výskum a objasnenie týchto nálezov v budúcnosti.

Záver

Steroid cell tumory patria medzi zriedkavé sex-cord stromálne tumory ovária. Práve ich hormonálna produkcia vedúca u pacientov k prejavom hormonálnej dysbalancie môže byť rozhodujúca na stanovenie správnej diagnózy. Detailné histologické spracovanie a imunohistochemické hodnotenie súčasne s posúdením klinických prejavov tumoru je kľúčové na stanovenie stupňa malignity a odlišenie nádoru od iných histopatologických jednotiek a má význam pri stanovení správneho terapeutického postupu.

Tento článok vznikol vďaka podpore v rámci OP Výskum a vývoj pre projekt: Dobudovanie technickej infraštruktúry v oblasti výskumu diagnostických postupov a metód v rámci včasnej diagnostiky najčastejších onkologických ochorení žien, ITMS 26210120026, spolufinancovaný zo zdrojov Európskeho fondu regionálneho rozvoja.

Literatúra

1. Scully RE. *Tumors of the ovary and maldeveloped gonads*. In: Atlas of Tumor Pathology. Hartmann WH. and Cowan WR., Editors. Armed Forces Institute of Pathology: Washington, DC: USA, 1979. p. 215–220.
2. Young RH. *Steroid cell tumors*. In: Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. Sixth Edition. Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM. Editors. New York: Springer, 2011. p. 826–832.
3. Tai YJ, Chang WC, Kuo KT, et al. Ovarian steroid cell tumor, not otherwise specified, with virilization symptoms. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2014;53(2):260–262.
4. Mizoguchi M, Minami S, Yamamoto M, et al. Ovarian steroid cell tumor, not otherwise specified, producing testosterone. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014;40(9): 2081–2085.