

Mucinózne karcinómy ovária – novinky v diagnostike z pohľadu patológa

MUDr. Tomáš Torday

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

Primárne mucinózne karcinómy ovária sú pomerne vzácne novotvary patriace do kategórie tzv. nádorov z povrchového epitelu ovária. Histologicky ide prevažne o karcinómy intestinálneho typu. Z klinického hľadiska toto ochorenie postihuje najmä ženy po 5. dekáde života a prezentuje sa väčšinou v I. až II. štádiu ochorenia, pričom pacientky v prvom štádiu (ochorenie viazané na ovárium) majú veľmi dobrú prognózu (90 % 5-ročné prežívanie). Novotvar je však pomerne málo chemosenzitívny. Väčšina primárnych mucinóznych karcinómov je unilaterálna, veľkosti viac ako 10 – 13 cm, povrch ovária býva spravidla hladký, bez nádorovej infiltrácie. Histologicky rozlišujeme dve formy invázie v teréne mucinózneho karcinómu, a to expanzívny typ a deštruktívny (infiltratívny) typ. Imunohistochemický profil týchto karcinómov je pomerne variabilný (cytokeratín 7+, cytokeratín 20+/-, CDX2+/-, ER-, PR-, PAX8 -/+, WT1-, DPC4+) a nešpecifický. Význam týchto novotvarov spočíva najmä v nutnosti odlišenia primárneho mucinózneho karcinómu ovária od metastázy mucinózneho karcinómu z iného origa (častejšia alternatíva). Najčastejším origom metastatických nádorov je najmä hrubé črevo (vrátane apendixu), žalúdok, pankreatikobiliárny trakt či endocervix. Na odlišenie primárneho od sekundárneho novotvaru je nevyhnutné zhodnotenie komplexu klinických údajov, makroskopického a mikroskopického nálezu a nápomocné je aj imunohistochemické vyšetrenie. Ovariálne postihnutie mucinóznym tumorom asociovaným s tzv. pseudomyxoma peritonei sa v súčasnosti považuje takmer vždy za sekundárne (prevažne asociované s low-grade apendikálnym mucinóznym tumorom).

Kľúčové slová: ovárium, mucinózny karcinóm, metastáza.

Mucinous ovarian carcinomas – what's new in the pathological diagnostics

Primary ovarian mucinous carcinomas are relatively rare neoplasms in the category of surface epithelial ovarian tumors. Histologically, these tumors are in the majority of cases of intestinal type. From clinical point of view, this disease affects women after 5th decade of life and presents in oncological stage I or II, and patients in the first stage (disease confined to the ovary) have very good prognosis (5-year survival in 90% of cases). On the other hand, the chemosensitivity of these neoplasms is relatively low. In general, the vast majority of primary mucinous carcinomas is unilateral, measuring more than 10-13 cm in diameter, the ovarian surface is smooth, without neoplastic infiltration. Histologically, there are two different patterns of invasion recognised within mucinous carcinomas – expansile and infiltrative type. Immunohistochemical profile of these tumors is variable (cytokeratin 7+, cytokeratin 20+/-, CDX2+/-, ER-, PR-, PAX8-/, WT1-, DPC4+) and non-specific. It is of great importance to distinguish primary ovarian mucinous carcinoma from metastasis of mucinous carcinoma of other origin (more frequent alternative). The most frequent origins of metastatic tumors are mainly colon (including vermiform appendix), stomach, pancreaticobiliary tract and endocervix. To arrive at the correct diagnosis (primary vs metastatic disease), it's crucial to evaluate all the available clinical, macroscopical and microscopical findings (including immunohistochemical analysis). Ovarian involvement by mucinous tumor associated with the so-called pseudomyxoma peritonei is nowadays considered secondary in most of the cases (mainly associated with low-grade appendiceal mucinous neoplasm).

Key words: ovary, mucinous carcinoma, metastasis.

Úvod

Primárne mucinózne karcinómy ovária sú pomerne vzácne a tvoria približne 2 – 3 % všetkých ovariálnych karcinómov. Maligných je 10 % všetkých mucinóznych nádorov. Histologicky ide zväčša o karcinómy intestinálneho typu (1). V posledných rokoch došlo k významnému progresu v porozumení týchto novotvarov. Hoci mucinózne tumory ovária sa zaraďujú klasicky do kategórie nádorov z povrchového epitelu ovária, tento pôvod nie je dokázateľný pri všetkých prípadoch. Možný je aj pôvod zo zárodočných buniek (napríklad asociácia s teratómom), prípadne pomerne časté je spojenie s Brennerovým tumorom (2, 3).

Klinický nález

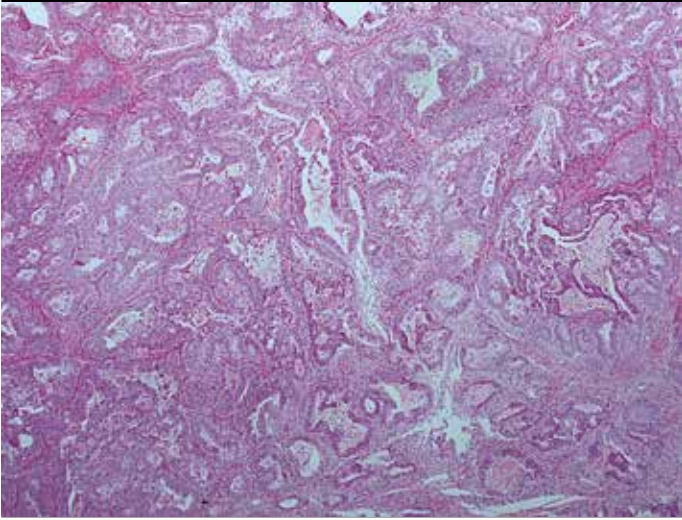
Ovariálne mucinózne karcinómy postihujú zväčša ženy po piatej dekáde života, výnimočne sme však zaznamenali výskyt aj u mladších žien (dokonca

aj v detskom veku). Rizikové faktory pre túto skupinu nádorov nie sú jednoznačne definované. Prekurzorom mucinózneho karcinómu je pravdepodobne mucinózny cystadenóm/borderline tumor. Mucinózny karcinóm je väčšinou viazaný na jedno ovárium (prezentujúci sa v 70 – 80 % prípadov v prvom štádiu ochorenia), zriedka sa šíri mimo ovária do peritoneálnej dutiny (4).

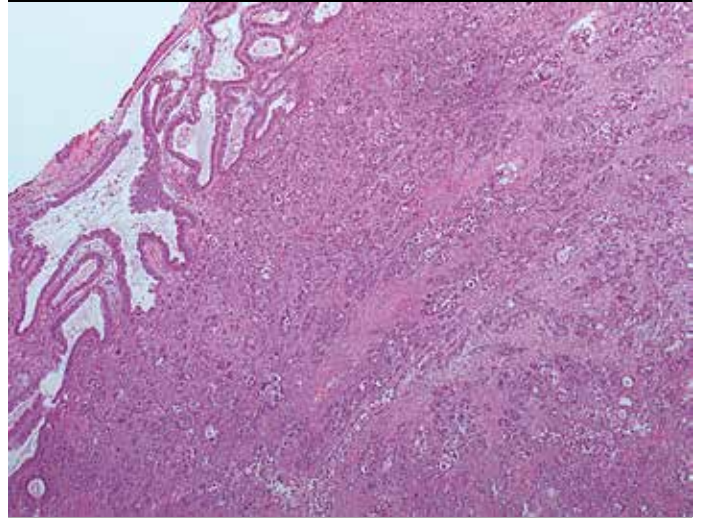
Prognóza

Mucinózne karcinómy v štádiu I majú výbornú prognózu s 90 % 5-ročným prežívaním. Primárne karcinómy, ktoré sa prezentujú v pokročilom štádiu, sú zriedkavé, vo väčšine prípadov pokročilého ochorenia v skutočnosti ide skôr o metastázu mucinózneho karcinómu do ovária z iného origa. Primárne mucinózne karcinómy s peritoneálnym šírením však majú pravdepodobne horšiu prognózu ako serózne karcinómy s podobným rozsahom ochorenia (5). Histologicky expanzívny typ invázie

Obrázok 1. Mucinózny karcinóm ovária s expanzívnym typom invázie (farbenie hematoxylín-eozín, objektív 4-krát)



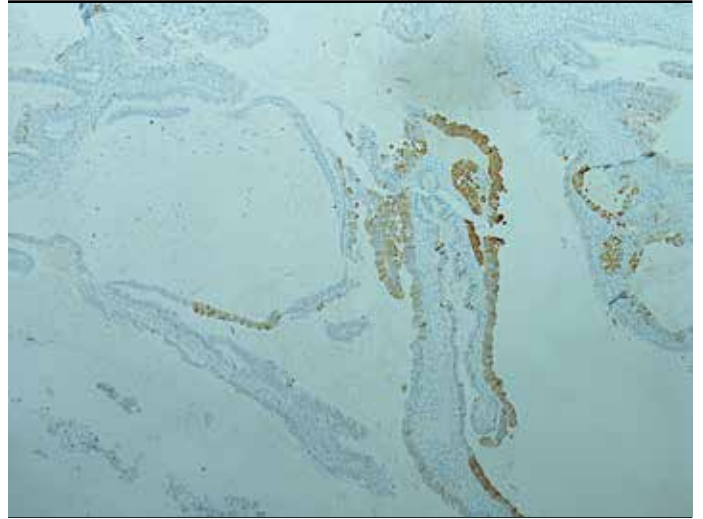
Obrázok 2. Mucinózny karcinóm ovária s deštruktívnym (infiltratívnym) typom invázie (farbenie hematoxylín-eozín, objektív 4-krát)



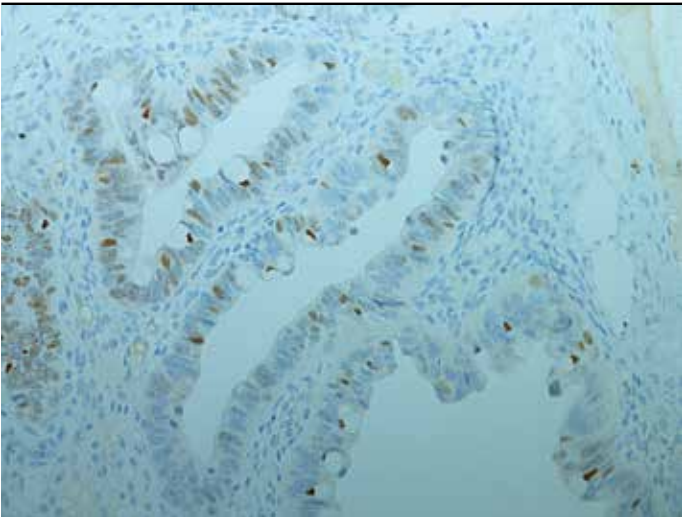
Obrázok 3. Imunohistochemická pozitívita cytokeratínu 7 v mucinóznom karcinóme ovária (cytoplazmatická pozitívita vizualizovaná vo forme hnedej farby, objektív 10-krát)



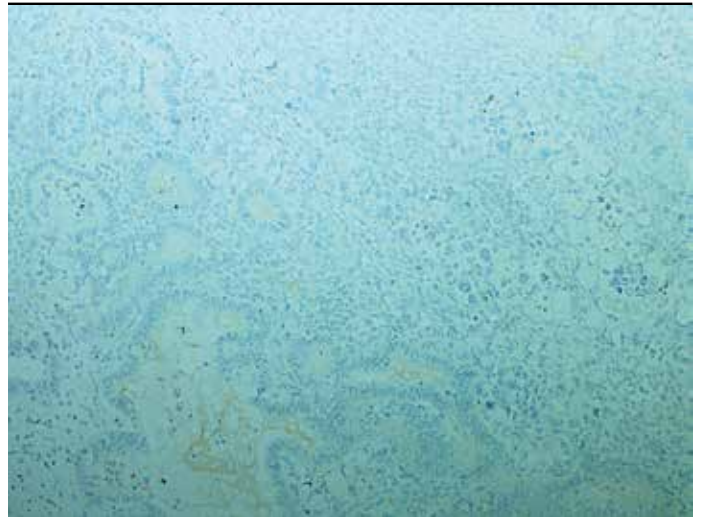
Obrázok 4. Fokálna imunohistochemická pozitívita cytokeratínu 20 (cytoplazmatická) v časti mucinózneho tumoru ovária (objektív 4-krát)



Obrázok 5. Imunohistochemická jadrová pozitívita CDX2 v mucinóznom karcinóme ovária (jadrá hnedej farby, objektív 20-krát)



Obrázok 6. Imunohistochemické vyšetrenie estrogénového receptoru, bez expresie v mucinóznom karcinóme ovária (objektív 10-krát)



Tabuľka 1. Možnosti odlíšenia primárneho a metastatického mucinózneho karcinómu v ovárii

	Primárny mucinózne karcinóm ovária	Metastatický mucinózne karcinóm do ovária
Lateralita	Unilaterálne (> 95 %)	Bilaterálne (75 %)
Veľkosť novotvaru	Väčšinou viac ako 10 – 13 cm	Väčšinou menej ako 10 cm
Makroskopické črty	Multicystický, možné solídne oblasti, povrch hladký	Nodulárny charakter, s postihnutím povrchu, niekedy však možný hladký povrch
Lokalizácia tumoru	Intracystická, v stróme ovária	Povrchové noduly, postihnutie kortikálnej strómy
Mikroskopické črty	Prevažne expanzívny typ invázie, dobre diferencovaný mucinózne epitel	Infiltratívny/deštruktívny charakter rastu v dezmozplastickéj stróme
Extraovariálne postihnutie	Väčšinou neprítomné	Často prítomné

sa považuje za prognosticky lepší ako deštruktívny (infiltratívny) typ invázie. Na rozdiel od iných typov ovariálnych karcinómov (napríklad high grade serózneho karcinómu), mucinózne karcinómy vykazujú pomerne nízku citlivosť na chemoterapiu (1).

Makroskopický patologický nález

Makroskopicky primárne mucinózne karcinómy dosahujú pomerne veľké rozmery (medián 20 cm), majú hladký povrch, solídne-cystický charakter, pričom cystické priestory sú vyplnené hlienitým obsahom. Môžu obsahovať aj oblasti nekróz a krvácania. Postihnutie ovária je typicky jednostranné (vo veľkej väčšine prípadov) (1, 2, 3).

Mikroskopický patologický nález

Mucinózne karcinómy intestinálneho typu sú spravidla architektonicky dobre diferencované, bývajú asociované s komponentom mucinózneho cystadenómu, prípadne mucinózneho borderline tumoru.

Rozlišujeme dve základné formy invázie v mucinóznom karcinóme.

Expanzívny typ invázie (častejší) pozostáva z výrazne agregovaných žľazových štruktúr s minimálnym množstvom strómy medzi žľazkami (obrázok 1). Takéto invazívne fokusy by mali dosahovať minimálny rozmer aspoň 5 mm (priemer) alebo plochu aspoň 10 mm² (1, 3).

Druhým typom invázie je deštruktívna invázia (v primárnych novotvaroch menej častá), s chaotickou infiltráciou ovariálnej strómy nádorovými žľazkami (obrázok 2), prípadne izolovanými bunkami (niekedy charakteru buniek typu pečatného prsteňa). Pomerne častá je dezmozplastická reakcia strómy (2, 3).

Z cytologického hľadiska nádorové bunky sú väčšinou cylindrického tvaru, vykazujú variabilnú intracytoplazmatickú produkciu mucínu (zväčša detegovateľná už pri hematoxylinom-eozínom farbených preparátoch), s variabilným stupňom atypie. Súčasťou novotvaru môžu byť aj pohárkovité bunky, Panethove bunky či neuroendokrinné bunky (4).

Imunofenotyp

Väčšina mucinóznych karcinómov je cytokeratín 7 pozitívnych, s variabilnou pozitivitou cytokeratínu 20 (väčšinou fokálnou). Možná je jadrová imunohistochemická expresia CDX2 (marker intestinálnej diferenciácie). Ďalšie markery ako p16, estrogénový receptor, progesterónový receptor či WT1 sú typicky negatívne (obrázok 3 – 6) (6). Využitie imunohistochemických markerov v diferenciálnej diagnóze mucinóznych tumorov ovária uvádzame v tabuľke 2.

Molekulárna patológia

Primárne mucinózne karcinómy obsahujú pomerne často mutáciu KRAS (75 % prípadov). Identické mutácie sú detegované aj v teréne okolitého mu-

cinózneho borderline tumoru alebo cystadenómu (ak je prítomný v okolí karcinómu), čo podporuje názory, ktoré tvrdia, že prekursori mucinózneho karcinómu sú mucinózne cystadenóm a mucinózne borderline tumor (3, 7). Taktiež v 20 % prípadov sa v niektorých štúdiách (taktiež aj naša osobná skúsenosť) preukázala amplifikácia a overexpresia génu *HER2* (čo môže mať v budúcnosti terapeutický význam, podobne ako v prípade karcinómu prsníka alebo žalúdka) (1, 8, 9).

Diferenciálna diagnóza

Odlíšenie mucinózneho karcinómu od iných primárnych nádorov ovária je vo väčšine prípadov jednoduché a je možné na základe posúdenia rutinných hematoxylin-eozínom farbených preparátov. Omnoho závažnejším problémom v diferenciálnej diagnóze je však odlíšenie od metastatického mucinózneho karcinómu, najmä vtedy, ak je nádorové postihnutie ovária prvým klinickým prejavom ochorenia. Najčastejším origom metastatického mucinózneho karcinómu do ovária je gastrointestinálny trakt (appendix vermiformis, hrubé črevo, žalúdok), pankreatikobiliárny trakt, cervix uteru, menej často respiračný trakt a iné lokality. Morfológické charakteristiky, ktoré umožňujú odlíšenie primárneho od sekundárneho novotvaru, uvádzame v tabuľke 1.

Je však potrebné si uvedomiť, že morfológické črty uvedené v tabuľke 1 síce umožňujú odlíšenie primárnych od metastatických mucinóznych karcinómov vo veľkej časti prípadov, možné sú však aj výnimky, ktoré sa neriadia týmito pravidlami. Napríklad sú známe metastázy mucinózneho karcinómu z gastrointestinálneho traktu, ktoré dokážu morfológicky dokonale imitovať primárny novotvar ovária (s jednostranným postihnutím, hladkým povrchom ovária, dokonca s výskytom oblastí, ktoré morfológicky napodobňujú mucinózne borderline tumor, prípadne mucinózne cystadenóm ovária) (1, 2, 3, 4).

Určitú pomoc v týchto problematických prípadoch môže poskytnúť imunohistochemické vyšetrenie (tabuľka 2), avšak v časti prípadov ani to nemusí viesť k úspechu (vzhľadom na nešpecifický imunofenotyp mucinózneho karcinómu ovária) (6). V dnešnom období neexistuje žiaden jednoznačne spoľahlivý pozitívny imunohistochemický marker primárneho mucinózneho karcinómu ovária. Imunohistochemické vyšetrenie pri odlíšení primárneho a metastatického mucinózneho karcinómu uvádzame v tabuľke 2.

Mucinózne tumory ovária a pseudomyxoma peritonei

V posledných rokoch sa preukázalo, že takmer všetky prípady tzv. pseudomyxoma peritonei (PMP) sú asociované s primárnym mucinóznym tumorom apendixu (low grade appendiceal mucinous neoplasm (LAMN)), pričom postihnutie ovária je sekundárne. Pri ovariálnych mucinóznych tumoroch asociovaných s PMP sa odporúča používať nasledovné pojmy: diseminovaná peritoneálna adenomucinóza (DPAM), prípadne deskriptívny

Tabuľka 2. Imunohistochemická diferenciálna diagnóza primárnych a sekundárnych mucinózných karcinómov ovária

	Hrubé črevo	Pankreas	Žalúdok	Endocervix (AdenoCa)	Plúca (AdenoCa)	Primárny MK ovária
CK7	-	+	variabilne	+	+	+
CK20	+	-/+	variabilne	-	-/+	+/-
CDX2	+	variabilne	variabilne	-/+		+/-
DPC4 / SMAD4	Strata expresie v 10 %	Strata expresie v 50 %	+	+	+	+
TTF1	-	-	-	-	+	-
p16	-	-	-	+	-	-

Vysvetlivky: MK – mucinózny karcinóm, AdenoCa – adenokarcinóm, CK – cytokeratín

popis „sekundárne nádorové postihnutie štruktúrami low grade apendikálneho mucinózneho novotvaru. Pojem PMP je iba klinický a nie patologický. Peritoneálne mucinózne tumory s low grade morfológiou sú prognosticky odlišné od mucinózných karcinómov, ktoré majú horšiu prognózu. V prípade postihnutia peritoneálnej dutiny mucinóznym karcinómom je možné použiť pojem peritoneálna mucinózna karcinomatóza (1, 3).

Peroperačná biopsia pri mucinózných karcinómoch ovária

Úlohou peroperačnej biopsie ovária je predbežné stanovenie dignity novotvaru (benígný, borderline, malígny) a histologického typu novotvaru (ak je to možné) za účelom posúdenia rozsahu ďalšieho chirurgického výkonu u pacientky. Nádory ovária (obzvlášť veľkých rozmerov) sú morfológicky pomerne heterogénne, kde je možné striedanie areálov s benígnou, borderline a malígnou morfológiou. Stanovenie dignity novotvaru preto môže byť počas peroperačnej biopsie problematické, keďže vyšetrenie len jednej alebo dvoch excízií (z časového dôvodu nie je možné rozsiahlejšie vyšetrenie) môže viesť k falošnému podhodnoteniu biologických vlastností lézie. Na jednoznačné posúdenie dignity je často možná až definitívna biopsia s rozsiahlym samplingom (1 až 2 excízie na 1 cm priemeru novotvaru). Jednoznačné peroperačné odlišenie primárneho od sekundárneho mucinózneho novotvaru väčšinou nie je možné (s výnimkou prípadov, ak je klinicky známe origo novotvaru), avšak je možné použiť vyššie opísané morfológické a klinické znaky, ktoré môžu pomôcť v diferenciálnej diagnóze (unilateralita verzus bilateralita, veľkosť novotvaru, postihnutie povrchu, expanzívny verzus infiltratívny charakter rastu novotvaru, klinické údaje o karcinóme z inej lokality). V prípade benígneho nálezu (mucinózny cystadenóm, prípadne cystadenóm s fokálnou atypiou) nie je potrebný ďalší chirurgický výkon. V prípade mucinózneho borderline tumoru a mucinózneho karcinómu je spravidla potrebné chirurgické určenie rozsahu ochorenia (napríklad odstránenie kontralaterálneho ovária, uteru, lymfadenektómia, odobratie vzoriek z peritonea, omenta, odstránenie apendixu). Metastatické karcinómy si už ďalší chirurgický zákrok za účelom určenia rozsahu ochorenia (v prípade dokázanej ovariálnej metastázy a známeho origa) nevyžadujú (1).

Záver

Primárne mucinózne karcinómy ovária sú zriedkavé. Naopak, častejšie sú metastatické mucinózne karcinómy z iného origa (najmä gastrointestinálny trakt). Úskalím v patologickú diagnostiku je fakt, že metastatické mucinózne tumory v ovárii dokážu verne morfológicky imitovať primárne mucinózne ovariálne novotvary (vrátane mucinózneho borderline tumoru či dokonca

cystadenómu/cystadenofibrómu), pričom odlišenie primárneho od sekundárneho novotvaru má, samozrejme, veľký praktický význam z hľadiska terapie a prognózy. Makroskopické a mikroskopické vyšetrenie s rozsiahlym samplingom novotvaru síce môže vo veľkej časti prípadov umožniť odlišenie primárneho od sekundárneho pôvodu mucinózneho karcinómu, avšak pôvod novotvaru v časti prípadov môže zostať nejasný. Imunohistochemická analýza je taktiež nápomocná, v súčasnosti však neexistuje žiaden špecifický pozitívny marker, ktorý by dokázal jednoznačne identifikovať primárny mucinózny adenokarcinóm ovária. Veľmi dôležitá je pre patológa znalosť podrobných anamnestických a klinických údajov o pacientke, ktoré môžu značne spresniť a urýchliť samotný diagnostický proces. Na jednoznačnú a definitívnu diagnózu je preto nevyhnutná spolupráca medzi patológom, chirurgom, gynekológom a onkológom.

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. Soslow RA, Tornos C. *Diagnostic pathology of ovarian tumors*. Chapter 9. Pathology of mucinous tumors. New York: Springer, 2011. 112–118.
2. Crum CP, Nucci MR, et al. *Diagnostic gynecologic and obstetric pathology*. 2nd ed. Chapter 27. The pathology of pelvic-ovarian epithelial (epithelial-stromal) tumors. Philadelphia: Saunders, 2011: 854–862.
3. Kurman RJ, Ellenson LH, et al. *Blaustein's pathology of the female genital tract*. 6th ed. Chapter 14. Surface epithelial tumors of the ovary. New York: Springer, 2011: 735–748.
4. Hart WR. Mucinous tumors of the ovary: a review. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2005;24(1):4–25.
5. Zaino RJ, Brady MF, et al. Advanced stage mucinous adenocarcinoma of the ovary is both rare and highly lethal: a gynecologic oncology group study. *Cancer*. 2011;117(3):554–562.
6. Tabrizi AD, Kalloger SE, et al. Primary ovarian mucinous carcinomas of intestinal type: significance of pattern of invasion and immunohistochemical expression profile in a series of 31 cases. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2010;29(2):99–107.
7. Cuatrecasas M, Villaneuva A, et al. K-ras mutations in mucinous ovarian tumors: a clinicopathologic and molecular study of 95 cases. *Cancer*. 1997;79(8):1581–1586.
8. McAlpine JN, Wiegand KC, et al. HER2 overexpression and amplification is present in a subset of ovarian mucinous carcinomas and can be targeted with trastuzumab therapy. In: *BMC Cancer*, 2009;9:433
9. Kurman RJ, Carcangiu ML, et al. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Fourth edition. Lyon: IARC, 2014. ISBN 978-92-832-2435-8. Chapter 1, *Tumours of the ovary*, p. 25–29.



MUDr. Tomáš Torday
MEDIREX GROUP ACADEMY, n. o., člen **MEDIREX GROUP**
 Magnezitárska 2/C, 040 13 Košice
 tomas.torday@medicyt.sk