

Malobunkový hyperkalcemický karcinóm/ malígny rhabdoidný tumor ovária – kazuistika

MUDr. Michal Zámečník

MEDIREX GROUP ACADEMY, n. o., Bratislava

Úvod: Malobunkový karcinóm ovária hyperkalcemického typu je veľmi zriedkavý tumor mladých žien, ktorý bol nedávno zaradený do skupiny malígnych rhabdoidných tumorov.

Opis prípadu a výsledky: Prezentovaný je prípad tohto nádoru u 22-ročnej pacientky. Išlo o tumor pravého ovária priemeru 10 cm. Hyperkalcémia nebola zistená. Terapia spočívala v hysterektómii a bilaterálnej adnexotómii, s následnou chemoterapiou. Histologický obraz zodpovedal malobunkovému karcinómu hyperkalcemického typu, konvenčného histologického obrazu, v ktorom boli len veľmi ojedinelé ložiská sarkomatoidnej vretenobunkovej zmeny. Iné menej obvyklé štruktúry, ako mucinózne žľazky alebo populácia veľkých či rhabdoidných buniek neboli v tumore nájdené. Imunohistochemicky tumor exprimoval cytokeratín AE1/AE3, EMA, WT1, CD99, INI1 a CD10. Negatívne boli estrogénové a progesterónové receptory, inhibín, kalretinín, OCT3/4, c-kit, PLAP, LCA, S100-proteín, HMB45, melan A, chromogranín, CD56, synaptofyzín, alfa-hladkosvalový aktín, desmín, kaldesmon, Fli-1, neurofilament proteín. Priebeh u pacientky bol nepriaznivý, napriek liečbe exitovala 12 mesiacov po operácii.

Diskusia: V práci sa diskutuje histologická a imunohistochemická diagnostika tohto tumoru a jeho najnovšie klasifikačné priradenie k malígnym rhabdoidným tumorom.

Záver: Opísaný prípad demonštruje typický klinický a patologický obraz malobunkového hyperkalcemického karcinómu ovária.

Kľúčové slová: ovárium, malobunkový karcinóm hyperkalcemického typu, imunohistochemia, malígny rhabdoidný tumor

Hypercalcemic-type small cell carcinoma of the ovary – case report

Introduction: Hypercalcemic-type small cell carcinoma of the ovary is a very rare tumor occurring in young women. Recently, many experts consider it as a variant of malignant rhabdoid tumor.

Case report and results: A case of this neoplasm occurring in 22 years old female is presented. It was a 10 cm tumor of the left ovary. The therapy included hysterectomy with bilateral adnexotomy, and subsequent chemotherapy. Hypercalcemia was not found. The tumor histologically showed „classical“ pattern of hypercalcemic-type small cell carcinoma with rare foci of sarcomatoid change. Other variant structures such as mucinous glands and large rhabdoid cells were not found. The tumor immunohistochemically expressed cytokeratin AE1/AE3, EMA, WT1, CD99, INI1 a CD10. It was negative for estrogen and progesterone receptor, alpha-inhibin, calretinin, OCT3/4, c-kit, PLAP, LCA, S100-protein, HMB45, melan A, chromogranin, CD56, synaptophysin, neurofilament protein, desmin, caldesmon, calponin, alpha-smooth muscle actin, and Fli-1. Despite the intensive therapy, the disease progressed and the patient died 12 months after the operation.

Discussion: Diagnosis, therapy and recent classification of this carcinoma as malignant rhabdoid tumor are discussed.

Conclusion: The present case demonstrates typical clinical and pathological features of hypercalcemic-type small cell carcinoma of the ovary.

Key words: ovarium, small cell carcinoma of hypercalcemic type, therapy, immunohistochemistry, malignant rhabdoid tumor

NewsLab, 2016; roč. 7(2): 126–128

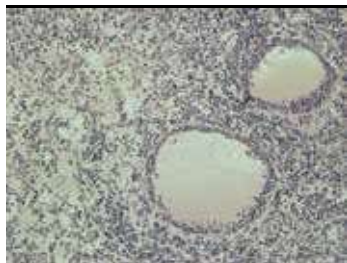
Úvod

Malobunkový karcinóm ovária hyperkalcemického typu (MKOTH) je veľmi zriedkavý tumor vyskytujúci sa zväčša u mladých žien. V typických prípadoch sa u týchto pacientok zisťuje hyperkalcémia. Tumor je vysoko agresívny a má zlú prognózu (1, 2, 3, 4). Celkom nedávno boli v tomto nádore zistené genetické zmeny typické pre malígny rhabdoidný tumor, a preto niektorí autori začali používať pre MKOTH aj označenie malígny rhabdoidný tumor ovária (5, 6). Z našej praxe prezentujeme prípad tohto raritného tumoru.

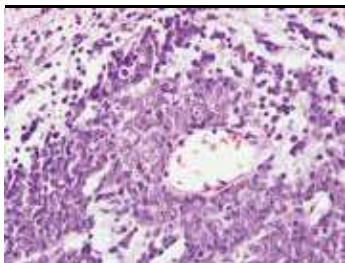
Opis prípadu

22-ročná pacientka v prvom trimestri tehotenstva bola prijatá pre bolesti podbruška. Sonograficky bol zistený tumor pravého ovária a následne bola prevedená hysterektómia s bilaterálnou adnexotómiou. Po stanovení diagnózy nasledovala liečba chemoterapiou. Pacientka exitovala 12 mesiacov po operácii v dôsledku rekurencie tumoru v panve a brušnej dutine. Hyperkalcémia nebola zistená.

Obrázok 1. Populácia malých buniek s edémom strómy a s priestormi podobnými folikulom. HE, objektív 20



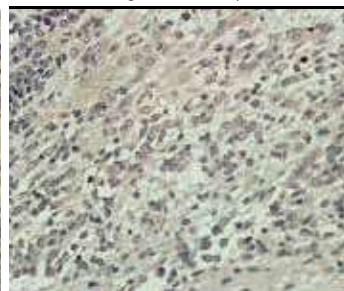
Obrázok 2. Pri veľkom zväčšení je zreteľná high-grade morfológia jadier. HE, objektív 40



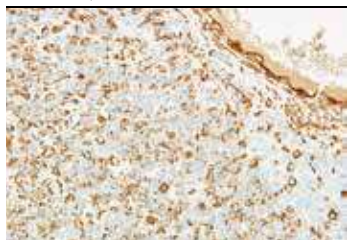
Obrázok 3. Fokálne sa bunky radili do pruhov. HE, objektív 20



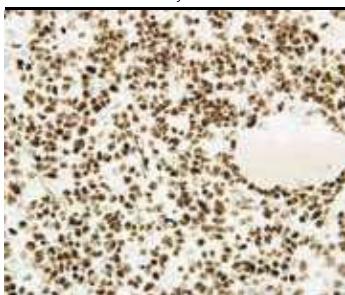
Obrázok 4. Ložisko so sarkomatoidnou morfológiou. HE, objektív 20



Obrázok 5. Vimentín bol difúzne pozitívny vrátane buniek steny folikulu podobného priestoru (vpravo hore). Objektív 20



Obrázok 6. Expresia WT1 v jadrách buniek nádoru. Objektív 20



Obrázok 7. Časť buniek bola pozitívna na pancytokeratín. Objektív 20



Obrázok 8. Pozitivita EMA je zreteľná len v malom množstve buniek. Objektív 20



Výsledky

Makroskopicky išlo o ovoidný tumor priemeru do 10 cm, na reze solídny, bledosivý a z časti cystický, s kompletnou tenkou pseudokapsulou. **Histologicky** bol tumor tvorený prevažne solídnu populáciou malých okrúhlych buniek, s nekrózami a folikulom podobnými priestormi (obrázok 1 a 2). Fokálne boli bunky radené do trabekúl a pruhov (obrázok 3). Cytoplazma buniek bola málo objemná, často temer nezreteľná. Jadrá mali monotónny high-grade vzhľad s početnými mitózami a nenápadnými jadierkami. V ojedinelých ložiskách bol tumor sarkomatoidný, s vretenovitými bunkami bohatšími na cytoplazmu (obrázok 4). Časť buniek mala malé množstvo excentricky uložených cytoplazmy, ale prominentné nukleoly typické pre rhabdoidnú cytomorfologiu sme nenašli. Medzibunková stróma mala vzhľad fibrózy kolagenizovanej alebo myxoidnej. **Imunohistochemicky** bol tumor pozitívny difúzne na vimentín (obrázok 5), WT1 (obrázok 6) a p53. Fokálne boli pozitívne pancytokeratín AE1/AE3 (obrázok 7), epitelený membránový antigén (EMA) (obrázok 8), INI1, CD99 a CD10. Negatívne boli kalretinín, inhibín, estrogénové a progesterónové receptory, LCA, OCT3/4, c-kit, PLAP, S100-proteín, HMB45, melan A, CD56, synaptofyzín, chromogranín, calponín, alfa-hladkosvalový aktín, desmín, kaldesmon, neurofilament proteín a Flil-1.

Diskusia

Klinické aj patologické nálezy v našom prípade svedčia o MKOTH. Tento zriedkavý tumor bol opísaný Scullym et al. a Dickersonom et al. (1, 4). Po týchto prácach nasledovali publikácie ďalších kazuistik a sérií a v súčasnosti je v písomníctve viac ako 300 prípadov (1, 7, 8). Okrem tumorov s „tradičným“ malobunkovým obrazom boli pozorované aj lézie s obsahom väčších buniek, ktoré vykazovali niekedy rhabdoidnú cytomorfologiu, čím sa podobali na tzv. malígnu rhabdoidný tumor (9). Predpokladáme, že práve takéto nálezy viedli Kupryjanczyka et al. k molekulárno-genetickému pátraniu po

mutáciách, ktoré sa typicky vyskytujú v rhabdoidných tumoroch (10). Ide o alterácie génov *SMARCB1* a *SMARCA4* (11, 12, 13). Kupryjanczyk et al. (10) zistili, že aj v MKOTH je charakteristická mutácia *SMARCA4/BRG1* (podobne ako v rhabdoidných tumoroch), čo bolo potvrdené aj ďalšími štúdiami (5, 14). Z tohto dôvodu navrhujú niektorí autori (5, 6) označovať MKOTH ako malígnu rhabdoidný tumor ovária, čím by sa MKOTH vlastne preradil medzi sarkómy. Takáto klasifikácia je podporená ďalšími znakmi, ktoré sú „spoločné“ pre obe spomínané jednotky: častá hyperkalcémia, častá imunohistochemická polyfenotypia, možný familárny výskyt (3, 5, 15). Nevysvetlené ale zostávajú pri MKOTH nálezy netypické pre rhabdoidný tumor, ako sú mucinózne žľazky a častá absencia „klasickú“ rhabdoidnej morfológie. Taktiež molekulárno-genetické nálezy alterácií *SMARCA4* v iných nádoroch (endometrioidný karcinóm, pulmonálne a pankreatické karcinómy) (16, 17) znamenajú ich nižšiu špecifickosť na určovanie histogenézy.

Klinický obraz MKOTH zahŕňa: mladý vek s mediánom 24 – 28 rokov (1, 8), hyperkalcémia v dvoch tretinách prípadov (1), vo väčšine prípadov pri prvej diagnóze štádium vyššie ako štádium I (až 75 % pacientok) (3). Hodnoty bežne používaných sérových markerov bývajú nešpecifické, respektíve neprínosné (AFP, beta-HCG, CA125, LDH). Diagnostickú hodnotu má len nález hyperkalcémie zistenej u mladšej ženy s nádorovou léziou adnex. V našom prípade ale nebola hyperkalcémia zistená, ako tomu býva v tretine prípadov (1).

Histologicky pri MKOTH nachádzame populáciu malých buniek s výraznou atypiou, vysokou mitotickou aktivitou a častou nekrózou. Bunky sú usporiadané zväčša solídne, len fokálne s väčším množstvom intercelulárnej väzivovej strómy. Menej časté sú trabekuly a pruhy buniek. Tvar buniek je okrúhly a ovoidný. V solídnych častiach vznikajú dehiscenciou bunkových spojov charakteristické dutiny rôznej veľkosti, podobné folikulom. Zriedka sa našli v tumore mucinózne žľazky alebo „signet ring“ bunky, vretenobunková sarkomatoidná zmena (ako v našom prípade), populácia

väčších buniek alebo štruktúra neodlíšiteľná od rhabdoidného tumoru (3). Imunohistochemicky exprimuje tumor vimentín a (aspoň fokálne) epitelové markery CK a/alebo EMA. Temer konštantná je absencia expresie proteínu BRG1 (ktorý je produktom génu *SMARCA4*) (6). Ďalej boli opísané expresie p53, CD56, WT1, kalretinínu, CD10, „parathyroid-related“ polypeptidu, alfa-hladkosvalového aktínu (3, 15). Negatívne sú estrogénové i progesterónové receptory (argument proti „sex-cord“ pôvodu tumoru, ako aj proti origu z müllerianskeho, respektíve povrchového epitelu ovária) (15).

Histologická diferenciálna diagnóza je široká. Zahŕňa celé spektrum malobunkových lézií ovária, ako sú nádor z buniek granulózy, dysgerminóm, malobunkový karcinóm typu pulmonálneho, endometriálny stromálny sarkóm, tumory skupiny PNET/Ewing, alveolárny rhabdomyosarkóm, desmoplastický „small round cell“ tumor, malígny lymfóm, malígny melanóm. Najčastejším problémom v diferenciálnej diagnóze sú granulózocelulárny nádor a dysgerminóm. Granulózocelulárne tumory nemajú jadrá tak výrazne atypické ako v MKOTH a exprimujú „sex-cord“ markery, „sex-steroid“ receptory a BRG1. Dysgerminóm môže obsahovať folikulom podobné priestory, ale má svetlejšie bunky, strómu s lymfocytmi a odlišný imunofenotyp (pozitívne PLAP, OCT3/4, c-kit, D2-40). Pulmonálny typ karcinómu je negatívny na vimentín a pozitívny na neuroendokrinné markery. Často obsahuje endometrioidnú alebo „urotel-like“ zložku. Endometriálny stromálny sarkóm má charakteristickú bohatú vaskularizáciu. Ďalšie vyššie spomenuté tumory majú imunofenotypy odlišné od MKOTH, čo umožňuje ich odlíšenie. Potrebný je ale vždy pri konkrétnej diferenciálnej diagnóze panel protilátok, pričom treba mať na pamäti polyimunofenotypiu MKOTH.

Terapia MKOTH je v menej pokročilých štádiách v prvom rade chirurgická, zväčša podobného rozsahu ako pri high-grade ovariálnych karcinómoch. Následne sa aplikuje chemoterapia (etopozid + cisplatina), prípadne aj rádioterapia (18). Názory na optimálnu liečbu sa ale pri prvom štádiu značne líšia. Powel et al. odporúčajú dokonca v indikovaných prípadoch fertilitu zachovávať zákrok, s následnou onkologickou terapiou a stagingovou operáciou (19). Naproti tomu Pautier et al. operujú radikálne, s pelvikou a paraaortálnou lymfadenektómiou a následnou chemoterapiou (20). V pokročilých štádiách je odporúčaná neoadjuvantná chemoterapia a následná stagingová operácia (18).

Prognóza tumoru je celkovo veľmi nepriaznivá, diktovaná vysokou agresivitou nádoru (1, 3). Líši sa viac menej podľa štádií. Len u tretiny pacientok so štádiom 1a býva po operácii obdobie bez ochorenia. Ide hlavne o pacientky s vekom nad 30 rokov, normálnou kalcémiou, tumorom priemeru pod 10 cm, absenciou veľkých buniek a po absolvovaní radikálnej chirurgickej liečby (1). Pri vyšších štádiách je prognóza infaustná, s úmrtím do 2 rokov v drvivej väčšine prípadov.

Záver

Prezentovaný prípad zriedkavého MKOTH bol z hľadiska kliniky aj patológie podobný doposiaľ publikovaným prípadom. Histologicky šlo o konvenčný typ tohto tumoru, s prevládajúcou high-grade populáciou malých buniek a typickými folikulom podobnými priestormi. V tumore bola fokálne i menej obvyklá sarkomatoidná štruktúra, bez rhabdoidnej a mucinózne morfológie. Imunohistochemicky vykazoval tumor len fokálnu expresiu epitelových markerov. Hyperkalcémia nebola zistená. Priebeh bol u pacientky infaustný, s úmrtím 12 mesiacov po diagnóze, čo potvrdzuje vysoko malígny charakter tohto nádoru.

Podakovanie: 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 u žien, ITMS 26210120026, spolufinancovaný zo zdrojov Európskeho fondu regionálneho rozvoja.

Literatúra

1. Young RH, Oliva E, Scully RE. Small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type. A clinicopathological analysis of 150 cases. *Am J Surg Pathol.* 1994;18(11):1102–1116.
2. Dickersin GR, Kline IW, Scully RE. Small cell carcinoma of the ovary with hypercalcemia: a report of 11 cases. *Cancer.* 1982;49(1):188–197.
3. Clement PB. Selected miscellaneous ovarian lesions: small cell carcinomas, mesothelial lesions, mesenchymal and mixed neoplasms, and non-neoplastic lesions. *Mod Pathol.* 2005;18(Suppl. 2):S113–129.
4. Scully RE. *Tumors of the ovary and maldeveloped gonads. Atlas of Tumor Pathology.* 2nd series, Fascicle 16. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1979.
5. Foulkes WD, Clarke BA, Hasselblatt M, et al. No small surprise – small cell carcinoma of the ovary, hypercalcaemic type, is a malignant rhabdoid tumour. *J Pathol.* 2014;233(3):209–214.
6. Karanian-Philippe M, Velasco V, Longy M, et al. SMARCA4 (BRG1) loss of expression is a useful marker for the diagnosis of ovarian small cell carcinoma of the hypercalcemic type (ovarian rhabdoid tumor): a comprehensive analysis of 116 rare gynecologic tumors, 9 soft tissue tumors, and 9 melanomas. *Am J Surg Pathol.* 2015;39(9):1197–1205.
7. Kapoun M, Bouda J, Presl J, et al. Aggressive small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type, surgery and oncological treatment: case report. *Ceska Gynekol.* 2015;80(3):218–221.
8. Ulbright TM, Roth M, Stehman FB. Poorly differentiated (small cell) carcinoma of the ovary in young women. Evidence supporting a germ cell origin. *Hum Pathol.* 1987;18(2):175–184.
9. Beckwith JB, Palmer NF. Histopathology and prognosis of Wilms tumors: results from the First National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 1978;41(5):1937–1948.
10. Kupryjanczyk J, Dansonka-Mieszkowska A, Moes-Sosnowska J, et al. Ovarian small cell carcinoma of hypercalcemic type – evidence of germline origin and *smarca4* gene inactivation. A pilot study. *Pol J Pathol.* 2013;64(4):238–246.
11. Versteeg I, Sevenet N, Lange J, et al. Truncating mutations of *hSNF5/INI1* in aggressive paediatric cancer. *Nature* 1998;394(6689):203–206.
12. Biegel JA, Zhou JY, Rorke LB, et al. Germ-line and acquired mutations of *INI1* in atypical teratoid and rhabdoid tumors. *Cancer Res.* 1999;59(1):74–79.
13. Schneppenheim R, Fruhwald MC, Gesk S, et al. Germline nonsense mutation and somatic inactivation of *SMARCA4/BRG1* in a family with rhabdoid tumor predisposition syndrome. *Am J Hum Genet.* 2010;86(2):279–284.
14. Witkowski L, Carrot-Zhang J, Albrecht S, et al. Germline and somatic *SMARCA4* mutations characterize small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type. *Nat Genet.* 2014;46(5):438–443.
15. Zamecnik M, Michal M. Ovarian carcinoma of hypercalcemic type: myoid features and lack of estrogen and progesterone receptors. *Virchows Arch.* 2003;442(2):186–187.
16. Araujo LH, Timmers C, Bell EH, et al. Genomic characterization of non-small-cell lung cancer in African Americans by targeted massively parallel sequencing. *J Clin Oncol.* 2015;33(17):1966–1973.
17. Strehl JD, Wachter DL, Fiedler J, et al. Pattern of *SMARCB1* (*INI1*) and *SMARCA4* (*BRG1*) in poorly differentiated endometrioid adenocarcinoma of the uterus: analysis of a series with emphasis on a novel *SMARCA4*-deficient dedifferentiated rhabdoid variant. *Ann Diagn Pathol.* 2015;19(4):198–202.
18. Harrison ML, Hoskins P, du Bois A, et al. Small cell of the ovary, hypercalcemic type – analysis of combined experience and recommendation for management. A GCIg study. *Gynecol Oncol.* 2006;100(2):233–238.
19. Powell JL, McAfee RD, McCoy RC, et al. Uterine and ovary conservation in advanced small cell carcinoma of the ovary. *Obstet Gynecol.* 1998;91(5 Pt 2):846–848.
20. Pautier P, Ribrag V, Duvillard P, et al. Results of a prospective dose – intense regimen in 27 patients with small cell carcinoma of the ovary of the hypercalcemic type. *Ann Oncol.* 2007;18(12):1985–1989.

MUDr. Michal Zámečník
MEDIREX GROUP ACADEMY, n.o.
Galvaniho 17/C, 820 16 Bratislava
zamecnikm@seznam.cz