

Molekulová patológia vybraných typov karcinómov vaječníka

Doc. MUDr. Karol Kajo, PhD.

Ústav patológie SZU a OÚSA, Bratislava

Karcinómy vaječníka sú najčastejšie maligne nádory ovária. Na základe histomorfologie, imunohistochemie a molekulovo-genetickej analýzy boli rozdelené do piatich hlavných typov, a to high-grade serózneho karcinómu (HGSK), endometrioidného karcinómu (EK), svetlobunkového karcinómu (SBK), mucinózneho karcinómu (MK) a low-grade serózneho karcinómu (LGSK). Tieto typy sa vyznačujú rozdielmi v epidemiologických a genetických rizikových faktoroch, v prekursorových léziách, v molekulových mechanizmoch v priebehu onkogenézy, v spôsobe šírenia a aj v odpovedi na chemoterapiu a v prognóze. Z molekulových alterácií sú pri HGSK najčastejšie zmeny *p53* a *BRCA1/2*, pri EK sú to *PTEN* a *ARID1A*, pri SBK sú to zmeny *HNF-1* („hepatocyte nuclear factor 1“) a *ARID1A*, pri MK sú to alterácie *KRAS* a *HER2* a pri LGSK sú to abnormality *KRAS* a *BRAF*. Napriek jednotnému epitelovému histogenetickému pôvodu sú karcinómy vaječníka veľmi heterogénnou skupinou nádorov. Rôzne histomorfologické a imunohistochemické fenotypy sú odzrkadlením veľmi početných molekulových alterácií, ktorých poznanie má význam nielen pre pochopenie patogenézy týchto nádorov, ale aj pre štúdium potenciálnych terapeutických možností.

Kľúčové slová: ovárium, karcinóm, molekulová biológia, typizácia, genetika.

Molecular pathology of selected types of ovarian cancer

Ovarian carcinomas are the most common malignant tumours of the ovary. According to their histomorphology, immunohistochemistry and molecular-genetic analysis ovarian carcinomas have been divided into five main types, namely high-grade serous carcinoma (HGSC), endometrioid carcinoma (EC), clear cell carcinoma (CCC), mucinous carcinoma (MC), and low-grade serous carcinoma (LGSC). These types differ in epidemiological and genetic risk factors, in precursor lesions, molecular mechanisms during oncogenesis, form of dissemination and also in response to chemotherapy and prognosis. The most frequent molecular alterations in HGSC are changes of *p53* and *BRCA1/2*, in the EC there are changes of *PTEN* and *ARID1A*, CCCs contain alterations of the *HNF-1* (hepatocyte nuclear factor 1) and *ARID1A*, in MC there are changes of *KRAS* and *HER2*, and LGSC possesses abnormalities of *KRAS* and *BRAF*.

In spite of the unified epithelial histogenetic origin ovarian carcinomas are highly heterogeneous group of tumours. Various histological and immunohistochemical phenotypes are results of the large number of molecular alterations which knowledge is important not only for understanding of the pathogenesis of these tumours, but also in the study of potential therapeutic options.

Key words: ovary, carcinoma, molecular biology, typing, genetics.

Onkológia (Bratisl.), 2014; roč. 9(5): 277–280

Úvod

Karcinómy ovária sú najčastejšie maligne nádory vaječníka. Na základe histomorfologických, imunohistochemických a molekulovo-genetických analýz boli karcinómy ovária rozdelené do piatich hlavných typov, a to high-grade serózneho karcinómu (HGSK), endometrioidného karcinómu (EK), svetlobunkového karcinómu (SBK), mucinózneho karcinómu (MK) a low-grade serózneho karcinómu (LGSK). Tieto základné typy predstavujú 98 % všetkých karcinómov vaječníka. Vzájomne sa odlišujú rozdielmi v epidemiologických a genetických rizikových faktoroch, rozličnými prekursorovými léziami a molekulovými mechanizmami v priebehu onkogenézy, rozdielnymi spôsobmi šírenia a aj odlišnosťami v odpovedi na chemoterapiu a v prognóze, tabuľka 1 (1).

Podľa štúdií Shihovej a Kurmana z roku 2004 bol vytvorený duálny model evolúcie ovariálnych karcinómov s dvoma ramenami deliacimi sa na typ I a typ II (2, 3). V týchto štúdiách boli zohľadnené klinické, histopatologické a mole-

Tabuľka 1. Karcinómy ovária: klinické a molekulové črty vybraných typov. Spracované podľa Prata, 2012 (1).

	HGSK	LGSK	MC	EK	SBK
Rizikové faktory	<i>BRCA1/2</i>	?	?	<i>HNPCC</i>	?
Prekursorové lézie	STIK	serózny borderline tumor	cystadenóm / borderline tumor	atypická endometrióza	atypická endometrióza
Propagácia	peritoneum	peritoneum	lokalizované v ovárii	lokalizované v panve	lokalizované v panve
Molekulové abnormality	<i>BRCA</i> , <i>p53</i>	<i>BRAF</i> , <i>KRAS</i>	<i>KRAS</i> , <i>HER2</i>	<i>PTEN</i> , <i>ARID1A</i>	<i>HNF1</i> , <i>ARID1A</i>
Chemosenzitivita	silná	stredná	slabá	silná	slabá
Prognóza	zlá	stredná	priaznivá	priaznivá	stredná

Vysvetlivky: HGSK – high-grade serózny karcinóm; LGSK – low-grade serózny karcinóm; MC – mucinózný karcinóm; EK – endometrioidný karcinóm; SBK – svetlobunkový karcinóm; HNPCC – hereditárny nepolypózny kolorektálny karcinóm

kulovo-genetické charakteristiky ovariálnych karcinómov. Typ I zahŕňa všetky hlavné histologické typy karcinómov (LGSK, low-grade EK, MK, SBK). Ide o nádory, ktoré vykazujú low-grade jadrové a architektonické črty, sú charakterizované pomalým rastom a majú jasne stanovenú sekvenciu prekursorových lézií od adenómu cez „borderline“ tumor až po karcinóm (2). Typ I sa oproti typu II vyznačuje genetickou stabilitou a izolovanými mutáciami. Najčastejšími alteráciami pri tomto type sú mutácie *KRAS* a *BRAF*,

ktoré aktivujú onkogénnu MAPK signálnu dráhu (dysregulovaná RAS-RAF signálna cesta), menej často *PTEN*, ktorým sa aktivuje PI3K signálna cesta (3) a *CTNNB1*, ktorý kóduje β-katenín. Na druhej strane, typ II ovariálnych karcinómov predstavuje nádory, ktoré sú zriedkavo spojené s prekursorovými léziami, t. j. väčšina týchto nádorov vzniká *de novo*. Tento typ takmer výlučne pozostáva z HGSK, respektíve z malého podielu high-grade EK, zmiešaných epitelových a nediferencovaných karcinómov. Pri HGSK je

hlavným mutovaným génom *TP53*, nasledovaný alteráciami *RB1*, *HER2* a *BRCA1/2* (3). Rozdelenie ovariálnych karcinómov na dva typy sa ukázalo ako nadmerné zjednodušenie relatívne komplikovanej taxonómie, pri ktorom sa do jednej skupiny (typ I) dostali aj také subtypy, ktoré navzájom nesúvisia z hľadiska prekursorových lézií alebo molekulových charakteristík (napríklad SBK a MK). Preto sa v súčasnosti odporúča v klasifikácii ovariálnych karcinómov naďalej akceptovať a zohľadňovať aj klasické morfológické charakteristiky jednotlivých typov.

High-grade serózný karcinóm

Najčastejší typ karcinómov vaječníka je high-grade serózný karcinóm (HGSK), ktorý predstavuje približne 68 – 70 % všetkých ovariálnych karcinómov (4, 5). Na základe novších poznatkov z molekulových analýz a imunohistochemických štúdií sa ukázalo, že morfológické spektrum HGSK je omnoho širšie, ako bolo v minulosti akceptované. Tento typ nádorov sa vyznačuje nielen papilárnymi, ale aj solídnymi a žľazovými architektonickými črtami a high-grade jadrovou atypiou (5, 6). Dokonca bola dokázaná vzájomná spojitosť medzi molekulovými zmenami a niektorými histomorfologickými charakteristikami HGSK, ako napríklad pseudoendometroidné, solídne a „transitional cell“ charakteristiky pri karcinómoch asociovaných s mutáciami *BRCA1* (7).

Prekursorové lézie a patogenéza

Pôvodne bol vznik serózneho karcinómu vysvetľovaný deriváciou z povrchového ovariálneho epitelu alebo z epitelových inklúzných cyst. Tento pohľad bol v roku 2001 zmenený opisom serózneho tubárneho intraepitelového karcinómu (STIK) na fimbriách vajíčkovodu u žien so zárodočnými mutáciami v *BRCA1* alebo *BRCA2* géne (5). Hlavným kritériom na diagnostiku STIK je high-grade jadrová atypia, ktorá je identická s atypiou vyskytujúcou sa v HGSK. Predpokladá sa, že malígne bunky zo STIK sa uvoľňujú z fimbrií a sekundárne sa implantujú na povrch ovária (8). Túto teóriu potvrdzujú pozitívne cytologické nálezy vo výplachu u pacientok, ktorým bol diagnostikovaný samotný STIK, a potvrdenie identických molekulových abnormalít vyskytujúcich sa v STIK a v HGSK. Ide najmä o nálezy zvýšenej expresie *p53*, proliferatívnej aktivity, *WT1* a *p16* v tubárnych aj ovariálnych nádoroch. Práve identické mutácie v STIK a súčasných nádoroch ovária poukazujú na spojitosti medzi oboma léziami a viedli k názoru, že distálna fimbriálna časť vajíčkovodu je dôležitým miestom pôvodu HGSK (8). Ďalšími možnými cestami vzniku

HGSK sú implantácia tubárneho typu epitelu do ovária (endosalpingióza) alebo invaginácie mezotelového povrchu (inklúzne cysty), ktoré môžu vysvetľovať pôvod HGSK aj pri chýbaní STIK. Ukázalo sa, že STIK bol najčastejšou prekursorovou léziou u pacientok so zárodočnými mutáciami *BRCA1/2*, ktoré podstúpili riziko-redukujúcu salpingo-ooforektómiu. Navyše bol STIK diagnostikovaný v 50 – 60 % prípadov so sporadickým karcinómom vaječníka (5).

V patogenetickom modeli HGSK sú zahrnuté štádiá inicializácie aj progresie. Jeho pochopenie je dôležité pre efektívny skrining aj liečbu a sledovanie biomarkerov. V tomto modeli je primárnou udalosťou v iniciácii HGSK strata *p53*, ktorá je nasledovaná stratou *BRCA*. Strata oboch funkčných molekúl spôsobuje neschopnosť opravovať dvojlávkové zlomy v DNA pomocou homológnej rekombinácie, čím dochádza k vývoju chromozómovej instability a k zvyšovaniu počtu kópií mnohých génov. Sekundárne a terciálne zmeny potom spôsobujú globálne zmeny v génovej expresii nasledované mutáciami uľahčujúcimi nádorovú evolúciu (1).

Molekulové charakteristiky

Najčastejšími alteráciami pri HGSK sú spomínané mutácie *p53*, ktoré sa vyskytujú v 97 % prípadov (5). Je známe, že *p53* zohráva kľúčovú úlohu v regulácii bunkového cyklu a oprave DNA. Pri pôsobení v G2 „checkpointe“ môže *p53* zastaviť bunkový rast a navodiť opravu DNA pred bunkovou replikáciou. Ak je poškodenie DNA väčšie, *p53* navodí bunkovú smrť – apoptózu. Mutácie *p53* vedú k propagácii poškodenia DNA. Imunohistochemická detekcia *p53* proteínu koreluje so stavom mutácií *p53*. Pri takzvanom „missense“ mutáciách *p53* dochádza k jadrovej akumulácii mutovaného proteínu a k silnej a difúznej imunohistochemickej pozitivite *p53*. Na druhej strane „nonsense“ mutácie a delécie *p53* vedú k úplnému chýbaniu *p53* proteínu. Ak je *p53* funkčný, tak sa imunohistochemicky *p53* deteguje v roztrúsených bunkách a ide o jeho normálny alebo intaktný vzor (9). Mutácie *p53* sa považujú za včasný stupeň v karcinogéneze HGSC a predstavujú významný molekulový prekursor vo vajíčkovode vo forme takzvanej *p53* signatúry (8).

Ďalšími uvedenými génmi, ktorých alterácie sa uplatňujú v patogenéze HGSC, sú *BRCA1* a *BRCA2*. Oba sú klasifikované ako nádorové supresorové gény, *BRCA1* je lokalizovaný na 17. chromozóme na 17q21-22 a *BRCA2* je uložený na 13. chromozóme na 13q12-13. Oba gény sú

zahrnuté vo viacerých intercelulárnych procesoch, ale ich hlavnou funkciou je chrániť genóm pred poškodením DNA v priebehu jej replikácie (10). Zárodočné mutácie v génoch *BRCA1* alebo *BRCA2* boli dokázané vo viac ako 15 % HGSK a somatické mutácie *BRCA1/2*, respektíve metylácie promotora *BRCA1* boli zaznamenané v ďalších 14 % až 22 % HGSK (5). Oba gény kódujú proteíny na opravu DNA, takže pri ich chýbaní dochádza k chromozómovej instabilite, ktorá sa vyskytuje až v 100 % HGSK (5). Strata alebo nefunkčnosť *BRCA1/2* je za normálnych podmienok pre bunky letálna. Ak je však *p53* funkčný, tieto bunky sú schopné prežiť (5). Riziko vzniku karcinómu vaječníka u nositeľiek mutácií *BRCA1/2* v priebehu života do 70 rokov je 30 – 70 %, pričom podstatnú časť týchto nádorov tvorí práve HGSK (1). Defekty homológnej rekombinácie sa vyskytujú až v 50 % HGSK a tieto sa okrem abnormít *BRCA1/2* môžu vyskytnúť aj pri amplifikácii génu *EMSY* (v 8 %), pri delícii *PTEN* (7 %) a hypermetylácii *RAD51C* (2 %). To znamená, že až 50 % HGSK sa vyznačuje defektmi homológnej rekombinácie (5). Štúdia TCGA („The Cancer Genome Atlas“) poukázala, že v HGSK sú, okrem defektnej homológnej rekombinácie, zmenené aj ďalšie signálne cesty, ako sú cesta cez proteín retinoblastómu (RB – v 64 % prípadov), fosfatidylinozitol-3 kinázu/RAS (PI-3K/RAS – v 45 %), NOTCH (v 22 %) a „forkhead box“ proteín M1 (FoxM1 – v 84 %). Ukazuje sa, všetky tieto cesty by v budúcnosti mohli predstavovať potenciálne terapeutické ciele (11). Celkovo sa HGSK vyznačuje viac ako 100 rekurentnými amplifikáciami alebo deléciami, čo sa označuje ako somatické alterácie počtu kópií celých génov alebo úsekov DNA – somatic copy-number alterations (SCNAs) (5). V serózných karcinómoch ovária s *BRCA* mutáciami bola navyše dokázaná nadmerná expresia proteínu BTAK, ktorý predstavuje regulačný proteín mitotickej fázy. Tento proteín je navyše nadmerne produkovaný aj pri nadmernej expresii *p53*, čo by svedčilo o tom, že *p53* je fyziologickým substrátom BTAK. Zatiaľ však nie známe, ako sa vzájomná interakcia *BRCA*, *p53* a BTAK podieľa na iniciácii ovariálnej karcinogenézy (12).

Endometroidný karcinóm

Endometroidné karcinómy (EK) vaječníka pripomínajú endometriálne karcinómy maternice (6) a predstavujú približne 10 % všetkých karcinómov ovária. Vyskytujú sa častejšie u žien v perimenopauzálnom veku a bývajú zachytené vo včasnom štádiu ochorenia, takže sú spojené s relatívne dobrou prognózou (1, 5, 13, 14).

Prekursorové lézie a patogenéza

Prekursorom EK a aj SBK je atypická endometrióza vo forme hraničných zmien, ktoré predstavujú morfológický ekvivalent komplexnej atypickej hyperplázie endometria (5). Priamy prechod atypickej endometriózy do EK alebo do SBK bol dokázaný v 15 – 32 % prípadov, pričom sa dokázali spoločné genetické alterácie v príslušnej endometrióze, atypickej endometrióze a adenokarcinóme (1). Ostatné EK vznikajú na podklade adenofibrómu (14). Ukázalo sa, že časť EK nie je spojená s endometriózou a tieto prípady podľa niektorých autorov predstavujú HGSC s prominentnou žľazovou diferenciaciou, o čom svedčí častá expresia WT1 v týchto nádoroch (5).

Molekulové charakteristiky

Najčastejšími alteráciami v EK sú mutácie *CTNNB1*, *PTEN*, *ARID1A*, a *PPP2R1A* (5). *CTNNB1* kóduje β -katenín, ktorý sa za normálnych okolností zúčastňuje na dvoch dôležitých biologických procesoch, a to na medzibunkových adhéziách a pri signálnej transdukcii v jadrách buniek, kde sa naväzuje na DNA za účelom aktivácie transkripcie. Je všeobecne známe, že deregulácia kadherin/katenínového komplexu je zahrnutá vo vývoji, progresii, diferenciacii, invázii a metastázovaní niektorých malignít (12). Somatické mutácie v exóne 3 *CTNNB1* sa vyskytujú v 38 – 50 % EK (5). Mutácie *CTNNB1* sú charakteristické pre low-grade endometroidné adenokarcinómy so skvamóznymi morulami a sú spojené s lepšou prognózou (14, 15) a obvykle sa nevyskytujú v iných karcinómoch ovária (15). Okrem onkogénnej mutácie *CTNNB1* môže byť deregulácia β -katenínu navodená aj mutáciami v *APC* géne alebo alteráciami Wnt signálnej dráhy (12). Mutáciami *PTEN* dochádza k aktivácii fosfatidylinozitol 3-kinázy (PI3K) signálnej dráhy vyskytujúcej sa v ľudských nádoroch (15). Najčastejšie ide o mutácie *PTEN* medzi exónmi 3 a 8, ktoré sú prítomné približne v jednej až dvoch pätinách prípadov EK (5, 12, 15). Tieto alterácie sú charakteristickou črtou low-grade EK so skvamóznymi morulami a nie sú časté v iných karcinómoch ovária (14). Ďalšou cestou aktivácie PI3K signálnej dráhy sú mutácie *PIK3CA*, ktoré sú menej časté ako v SBK (5). Tieto mutácie sú spojené s nepriaznivými prognostickými znakmi (15). Gén *ARID1A* („AR-rich interactive domain 1A gene“) kóduje BAF250a proteín, ktorý je jednou z akcesórnych podjednotiek komplexu remodelujúceho chromatin *SWI-SNF*. Tento komplex je zahrnutý v rôznych bunkových procesoch, ako sú proliferácia, diferenciacia a opravy DNA. Mutácie *ARID1A* spojené so stratou proteínu BAF250 sa vyskytujú v 30 % EK (5) a boli zaznamenané aj

v blízkych ložiskách atypickej endometriózy. Tieto nálezy by podporovali hypotézu, že inaktivácia *ARID1A* sa objavuje na začiatku malignej transformácie v endometrióze (1). Gén *PPP2R1A* kóduje alfa-izoformu regulačnej podjednotky A v PP2A (proteínová fosfatáza 2A), čo je serínová/treonínová fosfatáza. Táto sa uplatňuje v bunkovom raste a prežívaní a ako nádorový supresor. Mutácie *PPP2R1A* boli zaznamenané v 12 % prípadov EK (5).

EK ovária sú častejšie u pacientok s Lynchovým syndrómom (hereditárnym nepolypóznym syndrómom kolonického karcinómu), pri ktorom je mikrosatelitná instabilita (MSI) spojená s mutačnou inaktiváciou génov uplatňujúcich sa v DNA „mismatch“ oprave a bola dokázaná v 10 – 19 % EK. Najčastejšou je strata expresie hMLH1 a hMSH2 (1, 5, 6, 16).

EK vznikajúce v endometriu a ováriu sú morfológicky veľmi podobné, ale odlišujú sa na molekulovej úrovni. Napríklad frekvencia mutácií β -katenínového génu je omnoho vyššia pri synchronných nádoroch ako pri izolovanom ovariálnom EK. Taktiež MSI a alterácie *PTEN* sú v ovariálnych nádoroch menej časté ako v endometriálnych karcinómoch (12).

Svetlobunkový karcinóm

Svetlobunkový karcinóm (SBK) predstavuje menej ako 10 % všetkých karcinómov vaječníka (1, 5, 12, 13). Jeho charakteristickou črtou sú bunky so svetlou cytoplazmou obsahujúcou glykogén, tvorba komplexných papilárnych štruktúr s denznou strómou obsahujúcou hyalínny materiál bazálnych membrán a výskyt hyalínnych globúl (6). SBK sa často prezentuje ako veľká masa v panve vo včasných štádiách ochorenia (1), a preto je skoro diagnostikovaný (12). V pokročilých štádiách je spojený s nepriaznivou prognózou (1).

Prekursorové lézie a patogenéza

V minulosti sa predpokladalo, že svetlobunkové nádory majú mezonefrický pôvod. Až neskôr sa potvrdilo, že môžu vznikáť z endometriózy alebo z povrchového epitelu, respektíve inklúzných cýst. Okolo 30 – 50 % opísaných SBK bolo spojených s endometriózou buď v ováriu, v panve, alebo brušnej dutine (15). Najmä atypická forma endometriózy sa považuje za možný prekursor SBK (5, 17). Dokonca podľa niektorých autorov, ak sa starostlivo vyšetrí nádorové tkanivo, tak takmer všetky SBK sú asociované s endometriózou a najmenej jedna tretina vzniká priamo v endometroidnej cyste (15). Ostatná časť SBK, ktorá nevzniká na podklade endometriózy, má pôvod z adenofibrómu (5).

Molekulové charakteristiky

Väčšina SBK je diploidná alebo tetraploidná (5) a nie je spojená s abnormalitami *BRCA* (1). Najčastejšími molekulovými alteráciami v SBK sú mutácie *HNF-1 β* , *ARID1A*, *PIK3CA* a *PPP2R1A*. *HNF-1 β* (Hepatocyte Nuclear Factor-1 β) za normálnych okolností uľahčuje syntézu glykogénu a je exprimovaný v strednej a neskorej fáze sekrečného a gestačného endometria (Arias-Stela reakcia). Tento proteín nadmerne exprimovaný takmer vo všetkých ovariálnych svetlobunkových nádoroch (benígnych aj maligných) (1), preto by mohol byť použitý ako diagnostický marker (5). Navyše sa vo zvýšenej hladine vyskytuje aj v atypickej endometrióze. Okrem iného, *HNF-1 β* reguluje ďalšie gény, ako sú dipeptidylpeptidáza IV (podieľa sa na syntéze glykogénu), osteopontín (progesterónom regulovaný endometriálny sekrečný proteín), angiotenzín konvertujúci enzým 2 (podieľa sa na indukcii feritínu a pri antiapoptóze), annexín 4 (zodpovedný za rezistenciu na paklitaxel) a UGT1A1 (pri detoxikácii). Takto *HNF-1 β* zohráva dôležitú úlohu v patogenéze a správaní SBK (1). Gén *ARID1A* (spomenutý vyššie pri EK) je mutovaný približne v polovici prípadov SBK (1, 5, 18) a mutácie *PIK3CA* boli zaznamenané v 43 % prípadov SBK (5), pričom mnohé z pozitívnych prípadov SBK (46 – 57 %) boli nájdené v blízkosti atypickej endometriózy. Gén *PPP2R1A* je mutovaný v 4 – 7 % SBK (5, 19). Podobne ako pri EK je približne 10 % SBK spojených so stratou expresie MMR proteínov, ako sú MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 (5, 20).

Mucinózny karcinóm

Primárne mucinózne karcinómy (MK) ovária predstavujú len 2 – 4 % všetkých ovariálnych karcinómov, ktoré sú charakteristické tvorbou a akumuláciou hlienových hmôt (5, 6). Obvykle ide o jednostrannú veľkú ovariálnu masu bez postihnutia povrchu vaječníka. Až 75 – 80 % týchto nádorov je diagnostikovaných v prvom štádiu ochorenia (14).

Prekursorové lézie a patogenéza

Patogenéza ovariálnych MK je zatiaľ málo objasnená. Na základe poznatku, že mutácie *KRAS* boli prítomné v benígnych aj „borderline“ komponentoch a v príslušnom karcinóme, bola postulovaná teória vzniku MK z neinvazívnych prekursorových lézií charakteru benígneho mucinózneho cystadenómu progredujúceho do atypického proliferujúceho mucinózneho tumoru („borderline“) a následne do MK (15). Väčšina ovariálnych MK sú intestinálneho (enterického alebo nešpecifického) typu (6).

Molekulové charakteristiky

Najčastejšou molekulovou abnormitou v MK sú mutácie *KRAS*, ktoré sa vyskytujú v 75 % primárných MK. Identické mutácie *KRAS* v okolitých benígnych, respektíve atypických („borderline“) častých nádorov svedčia o úlohe tohto onkogénu v iniciácii a progresii mucinózných neoplaziem (14). Druhou najčastejšou alteráciou pri MK je amplifikácia *HER2* génu spojená s nadprodukciou *HER2* proteínu, ktorá bola zaznamenaná v približne 15 – 20 % prípadov MK (5). Na rozdiel od LGSK nie sú črtou ováriálnych mucinózných nádorov mutácie *BRAF* (13). Ováriálne MK exprimujú niektoré gény, ktoré sa zúčastňujú na tvorbe hlienu (*MUC2*, *MUC3* a *MUC17*). Tieto sú charakteristické pre tkanivový pôvod, z ktorého mucinózne nádory vznikajú (13). Pri analýze histochemického profilu produkovaného hlienu mnohé z MK vykazujú charakteristiky pripomínajúce skôr gastrické alebo pankreatobiliárne mucinózne nádory ako intestinálne neoplazmy (14).

Low-grade serózny karcinóm

Podľa súčasných poznatkov low-grade serózny karcinóm (LGSK) ovária predstavujú len približne 2 % karcinómov ovária. Ide o pomaly rastúce nádory, ktoré sa obvykle diagnostikujú v pokročilom štádiu ochorenia. Od HGSK sa tieto nádory odlišujú omnoho menšou bunkovou atypiou, nižšou mitotickou aktivitou a rozdielnou patogenézou (1, 5).

Prekursorové lézie a patogenéza

V patogenéze LGSK sa uplatňuje sekvencia prekursorových lézií od serózneho cystadenómu alebo adenofibrómu cez atypický proliferujúci serózny tumor (typický serózny „borderline“ tumor), ďalej cez neinvazívny mikropapilárny (low-grade) serózny karcinóm (mikropapilárny serózny „borderline“ tumor) až po LGSC. Cystadenóm a adenofibróm vznikajú obvykle z epitelových inklúzných žliaz v ovárii, avšak novšie poznatky ukázali, že tieto inklúzne epitelové štruktúry by sa mohli dostať do vajčovníka z vajčkovodu. Taktiež serózne „borderline“ tumory, neinvazívne implanty a endosalpingióza môžu vznikáť priamo z tubárnej sliznice exfoliáciou normálneho tubárneho epitelu alebo cez epitelovú proliferáciu nazývanú ako papilárna tubárna hyperplázia (8).

Molekulové charakteristiky

Až dve tretiny LGSK sú spojené s mutáciami *KRAS* a *BRAF*, pričom vzájomné mutácie *KRAS* a *BRAF* sa vylučujú. Tieto mutácie sa charakte-

risticky vyskytujú aj v prekursorových léziách, čo podporuje vyššie opísanú hypotézu o evolúcii LGSK z prekursorových lézií (12). Mutácie v *KRAS* a *BRAF* vedú k nepretržitej aktivácii cesty sprostredkovejanej cez mitogén aktivované proteínové kinázy (MAPK). MAPK sú serín-treonínové kinázy, ktoré odpovedajú na extracelulárne signály (mitogény) v regulácii bunkových aktivít, ako sú génová expresia, mitózy, bunková diferenciácia a prežívanie buniek (5). Pri chýbaní mutácií *BRAF* nádory obvykle dosahujú vyššie štádium ochorenia, a teda chýbanie mutácie je považované za zlý prognostický znak (21). Alterácie *HER2* boli dokázané približne v desiatine prípadov LGSC. Na rozdiel od HGSC sa LGSC nevyznačujú mutáciami *p53* (14). Vo väčšine LGSC sú pozitívne aj estrogénové aj progesterónové receptory (5).

Záver

Napriek jednotnému epitelovému histogenetickému pôvodu sú karcinómy ovária veľmi heterogénnou skupinou nádorov. Rôzne histomorfologické a imunohistochemické fenotypy sú odzrkadlením početných molekulových alterácií, ktorých poznanie má význam nielen pre pochopenie patogenézy týchto nádorov, ale najmä pre štúdium potenciálnych terapeutických možností. Napríklad poznanie molekulových alterácií pri HGSK umožňuje ich liečbu pomocou inhibítorov PARP (Poly (ADP-riboza) polymeráza). Tieto preparáty pôsobia na mechanizmy opravy DNA a v bunkách s narušenou funkčnou cestou opravy DNA pomocou homolognej rekombinácie dochádza ku kríze a ich smrti, keď sú vystavené inhibítorom PARP (22). Identifikácia mutácií *KRAS* v MK dáva predpoklad neúspešnosti anti-EGFR liečby a na druhej strane poznanie stavu *HER2* v týchto karcinómoch umožňuje v niektorých prípadoch modifikovať terapeutické možnosti s anti-*HER2* preparátmi. LGSK sú typické zlou odpoveďou na konvenčnú chemoterapiu, ale anti-hormonálna liečba sa ukázala prospešná v prípadoch s pozitívnymi hormónovými receptormi (5). Rozsah predklinických terapeutických aktivít vychádzajúcich z poznania molekulových mechanizmov v karcinómoch ovária je v súčasnosti veľmi extenzívny a presahuje rámec predloženej práce.

Literatúra

1. Prat J. New insights into ovarian cancer pathology. *Ann Oncol*. 2012;23:x111–x117.
2. Shih Ie M, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol*. 2004;164:1511–1518.

3. Karst AM, Drapkin R. Ovarian cancer pathogenesis: a model in evolution. *J Oncol*. 2010; article ID 932371. Doi:10.1155/2010/932371.
4. Köbel M, Kalloger SE, Huntsman DG, et al. Differences in tumortype in low-stage versus high-stage ovarian carcinomas. *Int J Gynecol Pathol*. 2010;29(3):203–211.
5. Gurung A, Hung T, Morin J, et al. Molecular abnormalities in ovarian carcinoma: clinical, morphological and therapeutic correlates. *Histopathology*. 2013;62:59–70.
6. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, eds. *WHO Classification of Female Reproductive Organs*. Lyon: IARC, 2014.
7. Soslow RA, Han G, Park KJ, et al. Morphologic patterns associated with *BRCA1* and *BRCA2* genotype in ovarian carcinoma. *Mod Pathol*. 2012;25:625–636.
8. Vang R, Shih IM, Kurman RJ. Fallopian tube precursors of low- and high-grade serous neoplasms. *Histopathology*. 2013;62:44–58.
9. Yemelyanova A, Vang R, Kshirsagar M, et al. Immunohistochemical staining patterns of *p53* can serve as a surrogate marker for *tp53* mutations in ovarian carcinoma: an immunohistochemical and nucleotide sequencing analysis. *Mod Pathol*. 2011;24:1248–1253.
10. Roy RC, J, Powell N. *BRCA1* and *BRCA2*: different roles in a common pathway of genome protection. *Nature Rev Cancer*. 2012;12(1):68–78.
11. The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature*. 2011;474:609–615.
12. Rosen DG, Yang G, Liu G, et al. Ovarian cancer: pathology, biology, and disease models. *Front Biosci*. 2010;14:2089–2102.
13. Soslow RA. Histologic subtypes of ovarian carcinoma: an overview. *Int J Gynecol Pathol*. 2008;27:161–174.
14. McCluggage WG. Morphological subtypes of ovarian carcinoma: a review with emphasis on new developments and pathogenesis. *Pathology*. 2011;43(5):420–432.
15. Seidman JD, Cho KR, Ronnett BM, Kurman RJ. Surface epithelial tumors of ovary. In Kurman RJ, Ellenson HL, Ronnett BM, eds. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*, 6th ed. New York: Springer; 2011: 679–784.
16. Daum O, Beneš Z, Hadravský L, et al. Lynchův syndrom v rukách patologa. *Cesk Patol*. 2014;50(1):18–24.
17. Kumar S, Munkarah A, Arabi H, et al. Prognostic analysis of ovarian cancer associated with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(1):63e1–7.
18. Jones S, Wang TL, Shih Ie M, et al. Frequent mutations of chromatin remodeling gene *ARID1A* in ovarian clear cell carcinoma. *Science*. 2010;330(6001):228–231.
19. Shih Ie M, Panuganti PK, Kuo KT, et al. Somatic mutations of *ppp2r1a* in ovarian and uterine carcinomas. *Am J Pathol*. 2011;178:1442–1447.
20. Lu F GC, Mulligan AM, Ryan P, et al. Prevalence of loss of expression of DNA mismatch repair proteins in primary epithelial ovarian tumors. *Int J Gynecol Pathol*. 2012;31:524–531.
21. Wong KK, Tsang YT, Deavers MT, et al. *BRAF* mutation is rare in advanced-stage low-grade ovarian serous carcinomas. *Am J Pathol*. 2010;177(4):1611–1617.
22. Drew Y, Mulligan EA, Vong WT, et al. Therapeutic potential of poly (adp-ribose) polymerase inhibitor AG014699 in human cancers with mutated or methylated *brca1* or *brca2*. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:334–346.

Doc. MUDr. Karol Kajo, PhD.
Ústav patológie SZU a OUSA
Heydukova 10, 812 50 Bratislava
kkajo@ousa.sk

