

UVEREJNENÉ: 4.10.2012

LEKÁRSKE LISTY

Rubrika: Gynekológia

Autori: MUDr. Ján Varga, MUDr. Viera Fialkovičová, prof. MUDr. Alexander Ostró, CSc.

Ovariálne nádory, borderline kategória

Skupina borderline ovariálnych nádorov predstavuje samostatnú nozologickú jednotku, s prvou zmienkou v 19. storočí. V roku 1898 Hermann Johannes Pfannenstiel diagnostikoval papilárny ovariálny cystadenóm, ktorému prisúdil atribút nádoru s hranične malígnymi vlastnosťami. O tri roky neskôr, v roku 1901, Carl Abel vyčlenil skupinu proliferatívnych papilárnych cystadenómov, ktorých rast definoval na rozhraní benígnych a malígnych lézií.

Termín „borderline nádory“, či „semi-malígne nádory“ bol prvýkrát prezentovaný v roku 1929. Howard Taylor takto označil skupinu seróznych cystadenokarcinómov ovária. Do roku 1955 boli ako hranične malígne nádory ovária popísané len serózne nádory. Prvá ucelená zmienka o mucinózných hranične malígnych nádoroch ovária je tak z roku 1955, kedy boli opísané v štúdiu clevelandskej kliniky. Definitívnu podobu klasifikácie hranične malígnych nádorov vaječníkov stanovila FIGO (International Federation of Gynaecology and Obstetrics) v roku 1971. WHO v klasifikácii ovariálnych nádorov z roku 1973 priniesla pre borderline ovariálne nádory synonymum „karcinómy s nízkym malígnym potenciálom“. Vývoj definitívnej podoby klasifikácie teda prebiehal takmer 75 rokov. Synonymá tejto skupiny nádorov (hranične malígne nádory vaječníkov, semi-malígne nádory, karcinómy s nízkym malígnym potenciálom) patria teda skupine epitelialných nádorov vaječníkov vykazujúcich niektoré znaky malignity, a to histopatologické, ale aj biológie tumoru. Najčastejším používaným termínom sú však borderline ovariálne nádory (BON).

Charakteristika borderline ovariálnych nádorov

V súčasnosti aj napriek jasnej klasifikácii predstavujú BON jednu z najkontroverznejších oblastí onkogynekológie, a to predovšetkým z pohľadu voľby terapeutického prístupu. Ukazovatele incidencie vykazujú pomerne široký rozsah, t. j. 4 až 14 % zo všetkých ovariálnych karcinómov predstavujú BON. Tento fakt bol podmienený nejasnosťami histopatologických kritérií najmä včasných štádií BON v minulosti. Dôkazom toho je práca Leitao a kol. z roku 2004, kde reklasifikovali až 29 % včasných ovariálnych karcinómov na BON z 20-ročného súboru pacientok (1980 až 2000). Predovšetkým uvedená skutočnosť, avšak aj aktívnejší prístup k diagnostike viedol k 500 % navýšeniu incidencie BON za posledných 40 rokov. V porovnaní s invazívnymi nádormi vaječníkov sa BON vyskytujú u mladších pacientok, t. j. u pacientok približne o 10 rokov mladších ako je to v prípade invazívnych ovariálnych karcinómov (53 rokov vs 63 rokov).

Etiológia ochorenia ostáva neobjasnená. Medzi rizikové faktory podľa niektorých autorov patria skoré menarché, vek prvej koncepcie, vek prvého tehotenstva, vek prvého pôrodu, fajčenie a pozitívna rodinná anamnéza z pohľadu výskytu ovariálneho karcinómu. Nie raritne boli mucinózne BON potvrdené aj ako metastatické ložisko pri karcinóme apendixu. Až tretina ochorení je diagnostikovaná vo veku do 40 rokov. Výskyt vo fertílno období predstavuje dominantný faktor ovplyvňujúci rozsah, predovšetkým chirurgickej liečby, kde u týchto pacientok je často snaha o čo najkonzervatívnejší postup, s cieľom zachovať fertilitu pacientky. Symptómy ochorenia sú nešpecifické a zahŕňajú najmä bolesti brucha a nárast obvodu pása, no aj napriek tomu až u 23 % pacientok prebieha ochorenie inaparentne. K diagnostike napomáhajú zobrazovacie vyšetrenia (USG, CT, MRI) v zmysle detekcie suspektnej nádorovej masy. Zlatým štandardom zo zobrazovacích vyšetrení naďalej ostáva CT vyšetrenie. Hoci Bent a kol. vo svojej štúdií použitím MRI na diagnostiku BON dokazuje, že serózne BON sú významne menšie ako mucinózne BON, jasné charakteristické znaky pre jednotlivé typy BON absentujú. Slabinou tejto štúdie je, tak ako pri väčšine štúdií s BON, počet pacientok.

Klasifikácia borderline ovariálnych nádorov

Na základe histologickej klasifikácie rozlišujeme dva základné typy hranične malígnych ovariálnych nádorov, t. j. serózne a mucinózne typ. Výskyt seróznych BON je častejší, v porovnaní s mucinóznymi typmi. Osobitou podskupinou seróznych BON je mikropapilárny variant, ktorý je charakterizovaný horšou prognózou v porovnaní s klasickým seróznym BON. V rámci mucinóznych hranične malígnych ovariálnych karcinómov rozlišujeme častejší intestinálny typ (intestinal type), menej často sa vyskytuje endocervical like type (Müllerian type). Ostatné histologické subtypy, t. j. endometrioidný, BON z jasných buniek (clear cell), BON z prechodných buniek ako aj BON zo zmiešaných epitelových buniek sa vyskytujú skôr raritne. Predpokladá sa že serózne typy pochádzajú zo zárodočného epitelu. Pri mucinózných typoch nebol jasne definovaný pôvod.

Serózne borderline ovariálne nádory

Serózne typy BON sa v porovnaní s mucinóznymi vyskytujú podstatne častejšie. Z celkového počtu seróznych ovariálnych nádorov predstavujú borderline nádory 9 - 15 %. Ide o ochorenie často postihujúce ženy v reprodukčnom období, aj keď výskyt v postmenopauze nie je raritný. Medián veku pre serózne BON dosahuje 38 rokov. Vďaka pomalému rastu je väčšina prípadov zachytená vo včasnom štádiu. Podľa štatistik FIGO až 68 % všetkých diagnóz je zachytených v štádiu I a v štádiu II je to 11 %. Takmer štvrtina všetkých diagnostikovaných seróznych BON je zachytených v pokročilom štádiu, t. j. 21 % v štádiu III a len 1 % v štádiu IV. Aj keď väčšina ochorení je zachytená vo včasnom štádiu, bilaterálny výskyt, t. j. výskyt BON aj v kontralaterálnom vaječníku, predstavuje až 40 %.

Makroskopicky ide zvyčajne o cystické a papilárne nádory. Veľkosť je rôznorodá, Segal a kol. na súbore 98 pacientok s diagnostikovaným seróznym BON prezentuje veľkosť 2 až 25 cm, v priemere 10 cm. Približne u polovice pacientok sa nachádza exofytický tumor na povrchu ovária. Pôvod tejto zložky je priamo z povrchového epitelu a nepochádza z tumorózneho komponentu vo vnútri ovária. Len 10 % prípadov obsahuje len exofytický povrchový tumor bez inej zložky intraovariálneho nádoru. Histologicky predstavuje typický serózne BON neinvazívne proliferatívne ochorenie s bunkami

vykazujúcimi mierne až stredné atypie jadier. Prítomnosť vysokého stupňa jadrových atypíí predstavuje dôležité histopatologické diagnostické kritérium svedčiace pre konvenčný serózny papilárny karcinóm. Psamomatózne telieska sú v prípade seróznych BON často prítomné v častiach stromálnej mikroinvázie. Na základe histologických znakov možno v prípade seróznych BON definovať osobitý variant. Mikropapilárny variant predstavuje 6 až 18 % všetkých seróznych BON. Ide o podskupinu BON charakterizovanú jednak špecifickým histologickým nálezom mikropapilárnych znakov a tiež horšou prognózou. Na rozdiel od klasického serózneho BON sa častejšie vyskytuje bilaterálny záchyt, exofytický rast tumoru a rýchlejší rast. Podľa niektorých štúdií má mikropapilárny variant vyššiu incidenciu peritoneálnych implantátov a kratšie obdobie bezchorobia (disease free interval) v prípade, ak dôjde k rekurencii ochorenia oproti klasickému typu serózneho BON. Uvedené skutočnosti vedú často k diagnostike už pokročilých štádií tejto podskupiny seróznych BON. Avšak niektoré štúdie nedokázali významný rozdiel v celkovom prežívaní pri porovnaní mikropapilárneho a klasického serózneho BON (tab., obr.).

Mucinózne borderline ovariálne nádory

Mucinózne typy predstavujú minoritnú skupinu hranične malígnych nádorov ovária. Biológia týchto typov nádorov sa podstatne odlišuje od početnejšej skupiny seróznych BON. Dva základné typy mucinóznych BON boli definované, t. j. intestinálny typ a endocervicallike typ (Müllerian typ). Výskyt endocervicallike typu je skôr raritný, celkový podiel predstavuje 5 - 14 % zo všetkých mucinóznych BON. Histopatologické charakteristiky ako aj klinická prezentácia pripomína serózny BON, s ktorým sa zvykne vyskytovať súčasne, označovaný tak zmiešaný či seromucinózny BON. Či už pri samotnom zmiešanom type, alebo Müllerian type bola dokázaná asociácia s endometriózou. Intestinálny typ mucinóznych BON incidenciou výrazne prevyšuje primárny invazívny mucinózny karcinóm ovária. Podobne ako v prípade seróznych BON často postihuje ženy v reprodukčnom období, s mediánom výskytu vo veku 35 rokov. Makroskopicky ide obyčajne o objemné masy (medián priemeru 17 cm) s hladkým povrchom vypĺňajúce často nielen panvu, ale aj podstatnú časť brucha. Typický je unilaterálny výskyt, kde len v 10 % sa mucinózny BON vyskytuje bilaterálne.

Ďalšou z charakteristických vlastností je častá heterogénna skladba intestinálnych typov mucinóznych BON. V histologickom obraze môžu koexistovať tiež štruktúry neinvazívneho karcinómu, cystadenómu, ale aj štruktúry invazívneho karcinómu. Prítomnosť in situ invazívneho komponentu v prípade mucinóznych BON je v literatúre vyjadrovaná diskrepantne. Incidencia varíuje v rozmedzí 15 až 55 %. Uvedené skutočnosti poukazujú na nevyhnutnú detailnú histologickú analýzu nádoru. Vzhľadom na to, že najčastejšie ide o objemné masy, precízne patologické vyšetrenie vyžaduje dostatok času, čo nie je problém pri definitívnej histológii. Nemožnosť vyšetrenia celého tumoru v prípade rýchlej peroperačnej histológie môže viesť často k chybnéj či neúplnej diagnostike. Pokročilé štádiá mucinóznych BON sú diagnostikované skôr raritne a sú spravidla sprevádzané klinickopatologickou jednotkou pseudomyxoma peritonei. Pseudomyxoma peritonei vzniká zväčša pri ruptúre mucinózneho adenómu appendixu a následnej implantácii mucinózneho epitelu na povrchu peritonea, ktorý produkuje mucín. Preto pokročilé mucinózne BON v koincidencii s pseudomyxoma peritonei majú pôvod v gastrointestinálnom trakte, nie v samotnom ováriu (tab.).

Mikroinvázia

Jedným z dôležitých histopatologických diagnostických kritérií BON je absencia jasnej stromálnej invázie. Na druhej strane ložiská stromálnej mikroinvázie obsahujúce rovnaké bunky ako východiskové bunky BON môžu byť prítomné. Mierne odchýlky v kritériách stromálnej mikroinvázie sú prítomné v literatúre. Väčšina štúdií uzatvára ako maximálny rozmer mikroinvázie 3 mm s celkovým rozsahom nepresahujúcim 10 mm². Niektorí autori udávajú rozmer do 5 mm. Výskyt stromálnej mikroinvázie v skupine serózných BON predstavuje 9 - 10 %. Mierne vyššie percento stromálnej mikroinvázie (13 %) je pozorované pri imunohistochemickom vyšetrení použitím epiteliálnych markerov. Mikroinvázia sa v histologickom obraze pri mucinózných BON vyskytuje len v 9 % prípadov. Kritériá klasifikácie mikroinvázie sú rovnaké ako v prípade serózných BON, hoci jednotlivé ložiská mikroinvázie v prípade mucinózných hranične malígnych ovariálnych nádorov dosahujú zvyčajne priemer 1 - 2 mm. Aj napriek tomu, že prítomnosť stromálnej mikroinvázie vypovedá o lokálnom šírení ochorenia, nepredstavuje v prípade BON významný prognostický faktor v porovnaní so štádiom ochorenia a prítomnosťou peritoneálnych implantátov. Na základe výsledkov viacerých štúdií predstavuje prítomnosť stromálnej mikroinvázie rizikový faktor najmä pri pokročilých ochoreniach.

Peritoneálne implantáty

Peritoneálne implantáty (PI) pri BON predstavujú extraovariálne ochorenie prítomné na serózných povrchoch dutiny brušnej a omenta. Literatúra zaznamenáva pomerne široké rozpätie incidencie PI, t. j. 20 až 46 %. Uvedená skutočnosť bola v minulosti podmienená najmä kontroverziami v histopatologických kritériách diagnostiky PI. V súčasnosti hlavným faktorom detekcie PI je nevyhnutnosť adekvátneho chirurgického stagingu. Úzky vzťah PI a exofytického BON bol dokumentovaný v štúdiách. 75 % exofytických BON má tiež diagnostikované PI a na druhej strane až 94 % iniciálnych diagnóz s PI má prítomný exofytický ovariálny tumor.

Na základe histologických kritérií rozlišujeme dva základné typy PI s rozdielnym prognostickým významom, t. j. invazívne a neinvazívne. Až 83 - 96 % všetkých PI sú neinvazívne, ktoré môžu byť epiteliálne, dezmodplastické alebo zmiešané. Predilekčným miestom neinvazívnych PI je peritoneum. Invazívne PI sa vyskytujú minoritne v porovnaní s neinvazívnymi PI. Ich diagnostika je kontroverzná, často konfrontovaná s možným „naddiagnostikovaním“ či „poddiagnostikovaním“ prostredníctvom dobre diferencovaného serózneho karcinómu a teda zahŕňa určitú dávku subjektivity a skúseností patológa. Ich výskyt predstavuje len 4 -13 % zo všetkých PI. Jednotlivé typy PI sa zvyčajne nevyskytujú samostatne a často sa stretávame s nálezom neinvazívnych aj invazívnych PI súčasne. Je preto nevyhnutný precízny chirurgický staging ako aj skúsenosti patológa. Neúplne jasný ostáva aj pôvod PI. Úzky vzťah k exofytickej forme napovedá o dezintegrácii povrchových buniek exofytického tumoru a ich následnom uchytení k seróze či povrchu omenta. Naproti tomu nie ojedinelo sú PI diagnostikované aj pri absencii exofytického ovariálneho tumoru. Častým nálezom bývajú rovnako pri endosalpingióze. Tieto skutočnosti hovoria aj o možnosti samostatného lokálneho vzniku PI. Molekulárno-genetické štúdie potvrdili oba mechanizmy, korelácia exofytického tumoru a PI je však častejšia.

Prognóza ochorenia

Incidencia hranične malígnych nádorov ovária má za následok skôr orientačné údaje o prežívaní a to najmä pri pokročilých štádiách ochorenia. Vzhľadom k pomalému rastu BON je väčšina ochorení zachytená vo včasnom štádiu. Problémom ostáva aj „podstážovanie“ v dôsledku predovšetkým nedostatočnej chirurgickej liečby, ojedinele v dôsledku nedostatočného patologického vyšetrenia. Prežívanie pacientok v štádiu I dosahuje po 15 rokoch excelentné hodnoty, t. j. 95 až 100 %. Recidíva ochorenia sa podľa viacerých štúdií objavuje aj niekoľko rokov po primárnej diagnostike. Latentný interval môže dosahovať 7 - 50 rokov. V pokročilých štádiách prežívanie zákonite klesá, avšak hodnoty sú výrazne ovplyvnené počtom sledovaných pacientok. V nórskej štúdií bolo publikované 15-ročné celkové prežívanie v štádiu II 77 % a 64 % v štádiu III. V oboch sledovaných skupinách bolo však len po 13 pacientok. Prognózu ochorenia rozdielne ovplyvňuje absencia resp. prítomnosť PI. Neresekované neinvazívne PI môžu latentne perzistovať aj niekoľko rokov, možná je taktiež ich spontánna regresia. Morbidita je tak spôsobená predovšetkým zrastami a rekurentnými črevnými obštrukciami zapríčinenými buď samotnými PI alebo ako následok ich liečby. Prítomnosť invazívnych PI predstavuje negatívny prognostický znak. Medzi hlavné ukazovatele patria predovšetkým invazívny rast a prítomnosť jadrových atypii. Poznatky týkajúce sa prognózy mikropapilárnych variantov serózných BON vykazujú v literatúre diskrepancie. V niektorých štúdiách je potvrdená vyššia pravdepodobnosť prítomnosti invazívnych PI a kratší interval do rekurencie ochorenia ako pri klasických serózných BON, ak je diagnostikovaný mikropapilárny variant. Na druhej strane v iných štúdiách nebol dokázaný významný rozdiel v celkovom prežívaní pri porovnaní klasického a mikropapilárneho variantu BON. Každopádne častejší bilaterálny výskyt a exofytický rast má pravdepodobne negatívny vplyv na prognózu tohto typu serózneho BON. Genetické štúdie rovnako potvrdili tento fakt. Kým 95 % BON má diploidnú DNA, čo je spojené s excelentnou prognózou, tak predovšetkým mikropapilárne BON sú asociované s aneuploidiou DNA, čo zvyšuje riziko recidívy ochorenia. Ďalšie genetické štúdie ukázali, že hoci mutácia p53 a zvýšená expresia HER2 sú spojené s nepriaznivou prognózou pri invazívnom ovariálnom karcinóme, v prípade BON to svedčí pre lepšie prognostické vyhliadky. Čo sa týka biochemického vyšetrenia onkomarkerov u pacientok s hranične malígnymi nádormi ovárií, typický ovariálny onkomarker CA-125 nemá jasnú prediktívnu hodnotu. Iniciálna elevácia nie je typická pre BON, hoci určitú orientáciu poskytuje, najmä hodnoty nad 100 IU/ml, ale v zmysle očakávania invazívneho karcinómu. Rovnako využitie pre follow-up je kontroverzné, nakoľko až 65 % pacientok s recidívou ochorenia pri BON malo hladiny CA-125 v referenčnom rozmedzí.

Liečba borderline ovariálnych nádorov

Základnou terapeutickou modalitou pre borderline ovariálne nádory ostáva chirurgická liečba. Postihujú ženy v reprodukčnom veku, často je žiadaná fertilitu zachovávajúca chirurgická liečba. Dobrá prognóza ako aj záchytnosť vo včasnom štádiu umožňuje postupovať v liečbe čo najviac konzervatívne. Vaječník zachovávajúca tumorektómia je rezervovaná pre pacientky v I štádiu s unilaterálnym exofytickým tumorom a intaktnými vaječníkmi. Fertilitu zachovávajúca unilaterálna adnexeektómia je indikovaná u pacientok so včasným štádiom, avšak u 15 % pacientok vidíme následne recidívu ochorenia v kontralaterálnom ováriu. Pokročilé štádiá vyžadujú radikálnu chirurgickú liečbu. Podľa štúdie Shih a kol. je kompletný chirurgický staging nevyhnutný tiež ak

veľkosť tumoru presahuje 8 cm alebo ak rýchla peroperačná biopsia potvrdí mikropapilárny, endometrioid či clear cell variant. Kompletná chirurgická liečba zahŕňa cytológiu ascitu či peritoneálnej laváže, hysterektómiu, bilaterálnu adnexektómiu, omentektómiu a apendektómiu s následným precíznym patologickým vyšetrením. Potreba regionálnej lymfadenektómie je sporná. Viaceré štúdie nepreukázali významný rozdiel v prežívaní u pacientok s vykonanou regionálnou lymfadenektómiou. Na druhej strane samotná lymfadenektómia nezvyšovala morbiditu u týchto pacientok. Podľa doterajších záverov stav regionálnych lymfatických uzlín nepredstavuje negatívny prognostický faktor. Ďalšie štúdie s vyšším počtom pacientok sú však nevyhnutné. Observácia po chirurgickej liečbe je postačujúca v prípade absencie reziduálneho tumoru a neprítomnosti invazívnych PI. Adjuvatná chemoterapia je tak rezervovaná pre pacientky s reziduálnym ochorením, prítomnými invazívnymi PI a pre pacientky s klinicky progresívnym ochorením. Používané chemoterapeutické postupy sú zvyčajne rovnaké ako pri liečbe epiteliálneho ovariálneho karcinómu. Avšak benefit adjuvatnej chemoterapie nebol potvrdený žiadnou prospektívnou randomizovanou štúdiou.

Incidencia borderline ovariálnych nádorov zaznamenáva vďaka spresneniu histopatologických diagnostických kritérií stúpajúcu incidenciu. Základom liečby ostáva chirurgická liečba, s cieľom redukcie jej rozsahu a zachovania tak fertility liečenej pacientky. Genetické štúdie predstavujú experimentálnu problematiku, ktorá v budúcnosti môže napomôcť v manažmente týchto diagnóz.