

Onkopatologické aspekty inaktivace genů BRCA1 a BRCA2 v nádorech ovaria, děložní tuby a pánevního peritonea

Petr Škapa,¹ Pavel Dundr²

¹Ústav patologie a molekulární medicíny 2. LF UK a FN Motol, Praha

²Ústav patologie 1. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Karcinom ovaria je heterogenní skupinou maligních epitelových nádorů, které lze rozdělit do dvou základních skupin: typ I (endometrioidní karcinom, světlobuněčný karcinom, low grade serózní karcinom, mucinózní karcinom a vzácnější seromucinózní karcinom a maligní Brennerův nádor) a typ II (high grade serózní karcinom – HGSC). Nejčastějším ovariálním karcinomem je HGSC, který bývá etiologicky asociován s inaktivací tumor supresorových genů BRCA1/2 a TP53 a od karcinomů typu I se odlišuje vyšší agresivitou, tendencí k peritoneální diseminaci a horší prognózou. Za prekursorovou lézi HGSC je považován serózní tubární intraepiteliální karcinom (STIC), lokalizovaný nejčastěji v oblasti fimbrií děložní tuby, odkud se nádorové buňky mohou šířit na ovarium nebo pánevní peritoneum. HGSC se proto kromě tuboovariální lokalizace může prezentovat též jako primární peritoneální karcinom. Ve skupině hereditárních karcinomů ovaria tvoří HGSC dominantní část v rámci syndromu hereditárního karcinomu prsu a ovaria nebo „site-specific“ ovariálního karcinomu, které jsou asociovány s germinálními mutacemi genů BRCA1/2. V souvislosti s inaktivací genu BRCA1 se vyskytují charakteristické histologické rysy HGSC, které zahrnují tzv. SET úpravu (Solidní-pseudoEndometrioidní-Tranzicionální), vystupňované jaderné atypie a mitotickou aktivitu, geografické nekrózy, výraznější lymfocytární infiltraci a abnormality v expresi TP53. Využití imunohistochemie jako screeningového nástroje inaktivace genů BRCA1/2 je v současnosti diskutabilní. U pacientek s prokázanou germinální mutací BRCA1/2 je standardem profylaktické léčby oboustranná adnexektomie. V tom případě mají být děložní tuby z důvodu možné přítomnosti STIC nebo okultního HGSC kompletně histologicky zpracovány dle protokolu SEE-FIM (Sectioning and Extensively Examining the Fimbria). Nádory s inaktivací genů BRCA1/2 vykazují lepší terapeutickou odpověď na platinové deriváty a jsou asociovány s příznivější prognózou. Léčivý nová generace jsou inhibitory poly(ADP-riboso) polymerázy (PARP), mezi které spadá olaparib v současnosti zaváděný do klinické praxe. Prediktorem cílené onkologické léčby PARP inhibitory je germinální nebo somatická inaktivace BRCA1/2, proto bude analýza těchto genů u pacientek s karcinomem ovaria probíhat na pracovištích patologie i klinické genetiky. Pro zkrácení časového faktoru a optimalizaci vyšetření se ideální metodikou jeví sekvenování nové generace. Dosud však není k dispozici rutinní test k analýze funkčnosti homologní rekombinace a průkazu „BRCAness“ u sporadických nádorů.

Klíčová slova: BRCA1 – BRCA2 – hereditární karcinom prsu a ovaria – high grade serózní karcinom – protokol SEE-FIM – PARP inhibitory

Oncopathological aspects of BRCA1 and BRCA2 genes inactivation in tumors of ovary, fallopian tube and pelvic peritoneum

SUMMARY

Ovarian carcinoma represents a heterogeneous group of malignant epithelial tumors which could be divided into two fundamental groups: Type I (endometrioid carcinoma, clear cell carcinoma, low grade serous carcinoma, mucinous carcinoma and more rare seromucinous carcinoma and malignant Brenner tumor) and type II (high grade serous carcinoma – HGSC). HGSC is the most frequent ovarian carcinoma which may be etiologically linked to inactivation of tumor suppressor genes BRCA1/2 and TP53 and differs from type I carcinomas by higher aggressiveness, tendency to peritoneal spread and worse prognosis. A precursor lesion of HGSC was described as a serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC) which is usually localized in fimbria of the fallopian tube from where tumor cells are capable to implant on ovary and pelvic peritoneum. Therefore, HGSC may present itself not only as a tuboovarian tumor but also as a primary peritoneal carcinoma. HGSC constitutes a dominant group within hereditary ovarian carcinomas as a manifestation of hereditary breast and ovarian cancer or site-specific ovarian cancer syndromes which are associated with germinal mutations of BRCA1/2 genes. BRCA1 deficient HGSC show characteristic histological appearance which encompasses SET features (Solid-pseudoEndometrioid-Transitional), significant nuclear atypia and mitotic activity, geographic necrosis, marked lymphocytic infiltration and abnormalities in TP53 expression. Use of immunohistochemistry as a screening method for BRCA1/2 inactivation is questionable at this time. Bilateral adnexectomy is considered to be a standard prophylactic treatment of women affected by germinal BRCA1/2 mutation. In that case, fallopian tubes should be submitted completely for the histological evaluation according to the SEE-FIM protocol (Sectioning and Extensively Examining the Fimbria) due to the risk of STIC or occult HGSC. Tumors with BRCA1/2 inactivation show a better therapeutic response to platinum-based chemotherapeutic compounds and a more favorable prognosis. Inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) are the next generation of antitumor agents comprising olaparib which is implemented in clinical practice currently. Germinal or somatic inactivation of BRCA1/2 serves as a predictor for targeted oncologic therapy by PARP inhibitors, therefore evaluation of these genes in ovarian carcinoma patients will be carried out by departments of pathology and clinical genetics. Next generation sequencing seems to be an ideal method for the reduction of the time factor and optimization of BRCA1/2 analysis. Unfortunately, a routine test for the evaluation of homologous recombination functionality and detection of “BRCAness” in sporadic tumors is still not available.

Keywords: BRCA1 – BRCA2 – hereditary breast and ovarian cancer syndrome – high grade serous carcinoma – SEE-FIM protocol – PARP inhibitors

Cesk Patol 2016; 52(4): 199–204

✉ Adresa pro korespondenci:

MUDr. Petr Škapa, Ph.D.

Ústav patologie a molekulární medicíny 2. LF UK a FN Motol

V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

tel.: +420-224 435 623

e-mail: petr.skapa@lfmotol.cuni.cz

DUALISTICKÝ KONCEPT KARCINOMŮ OVARIA

Karcinom ovaria je společně označení pro heterogenní skupinu maligních epitelových nádorů, které se liší nejen svým histologickým vzhledem, ale též spektrem molekulárních změn, patogenezí, klinickým chováním a v neposlední řadě i prognó-