



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН
ФАКУЛТЕТ „МЕДИЦИНА“

ЦЕНТЪР ЗА ДИСТАНЦИОННО ОБУЧЕНИЕ

Лекция №35

КАРЦИНОМИ НА ЯЙЧНИК

Проф. д-р Савелина Поповска, дмн

Карциноми на яйчник-
концепция за канцерогенеза,
НОВОСТИ В СТАДИРАНЕТО

FIGO 2014,

AJCC 8 ed

Формат на презентцията

- Ембриология на яйчника
- Схващания за произход и патогенеза на яйчниковите епителни тумори (ОК)
- Овариални епителни тумори с фокус върху серозни и муцинозни карциноми
- Новости в стадиране на овариални карциноми по AJCC, 8 ed.

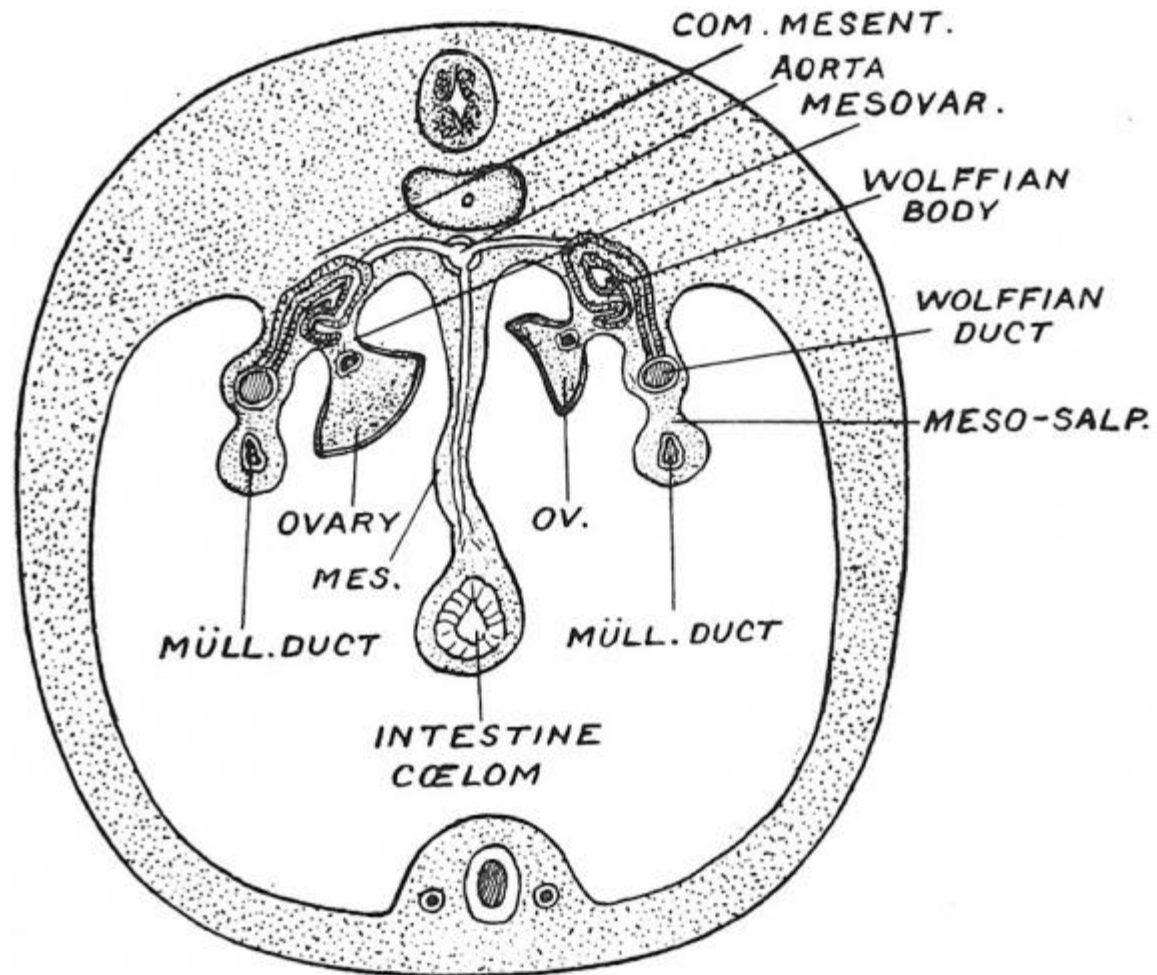
Anatomy and physiology

4



- female organs (glands producing sex hormones and the ova)
- size: One ovary is long, 2 cm wide and 1 cm thick
- Shape: almond shape.
- Location: on each side of the uterus in pelvice.

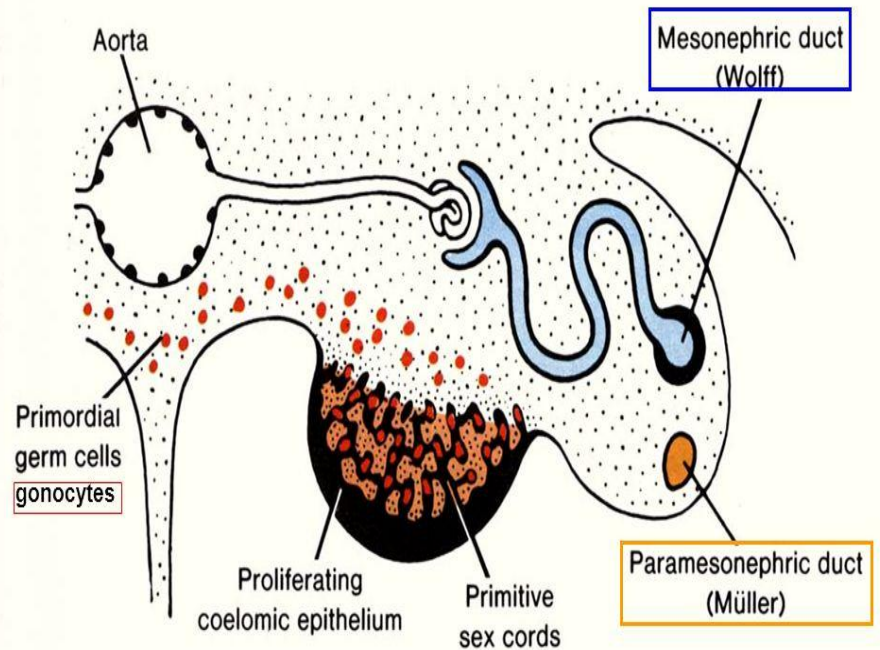
Диаграма на фетус-начало на трети месец



- Първична Müller-ова система (Мюлерови канали) – начало на ФТ, маточна шийка и ендометриум
- Мезодермален епител на урогениталните гребени – произход на яйчници

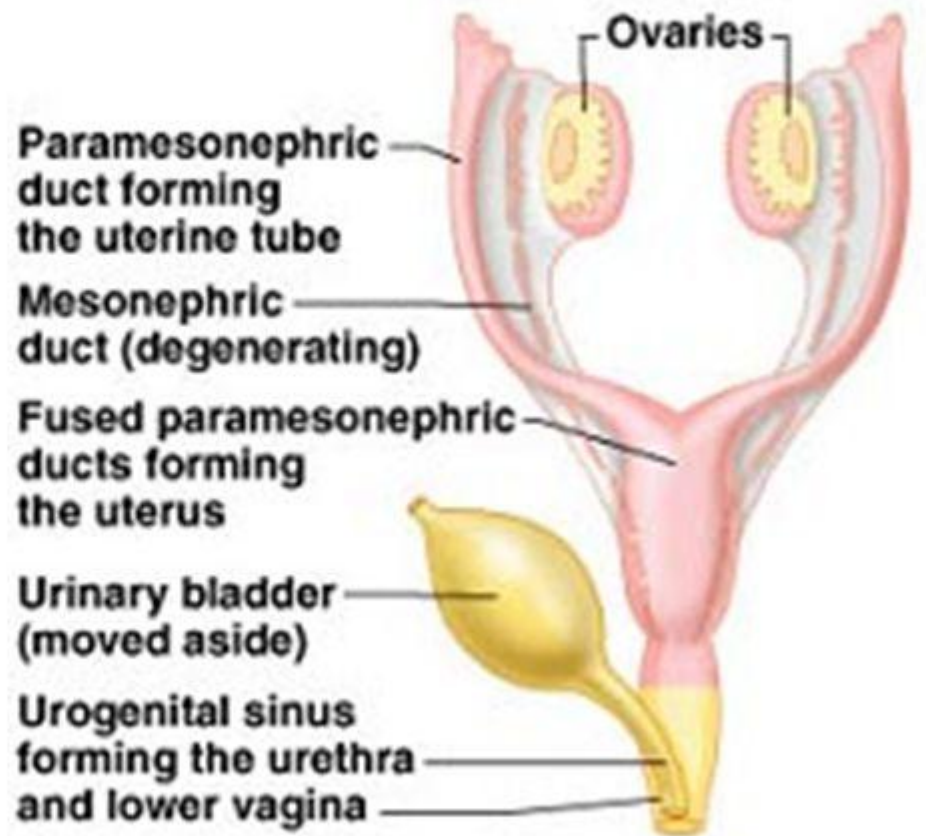
Three sources of gonad development:

- 1 – condensed **mesenchyme** of gonadal ridges (plica genitalis)
- 2 – **coelomic epithelium** (mesodermal origin)
- 3 – **gonocytes** (primordial cells)

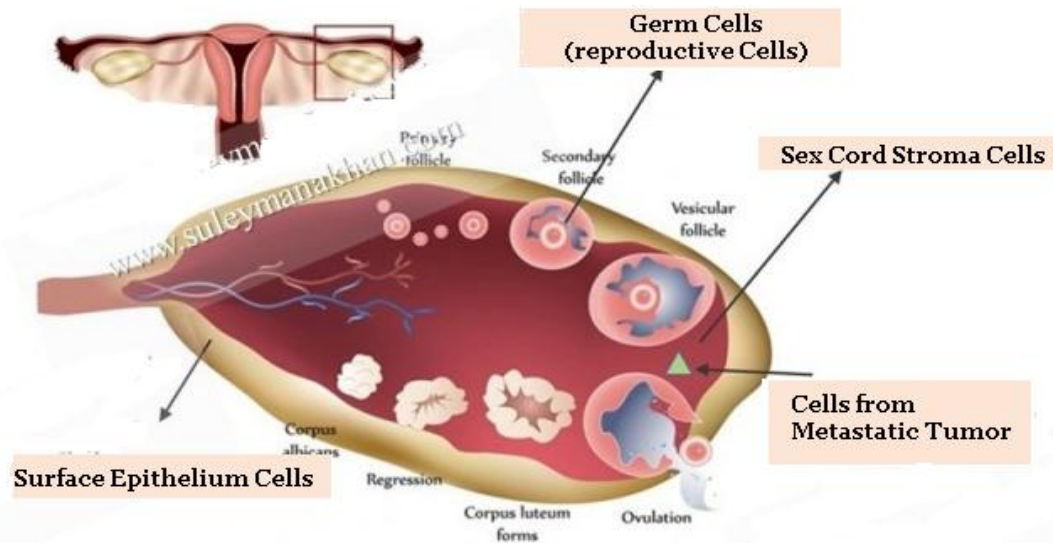


Female Embryology

- Ridges → ovaries
- Müllerian ducts
 - Uterine tubes
 - Uterus
 - Superior vagina
- Wolffian ducts degenerate



8-9 week female fetus



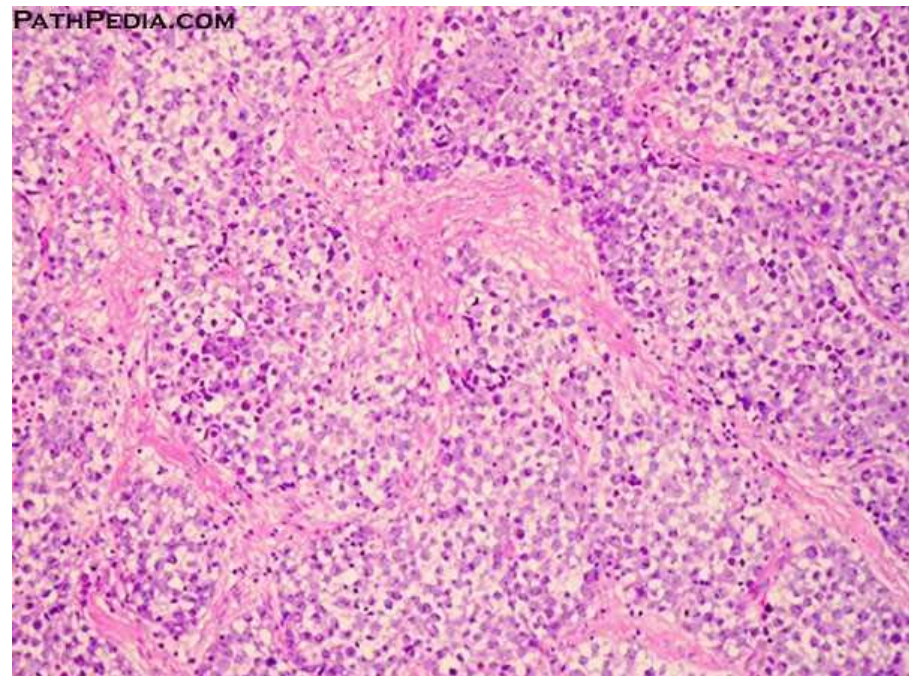
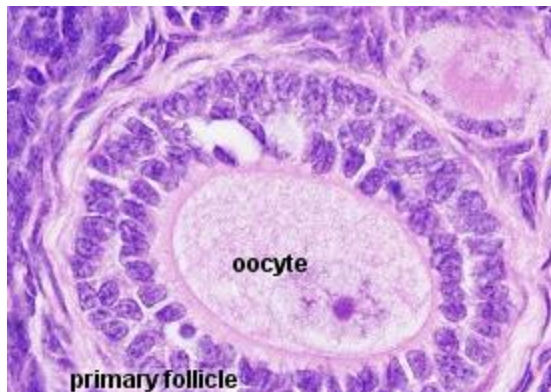
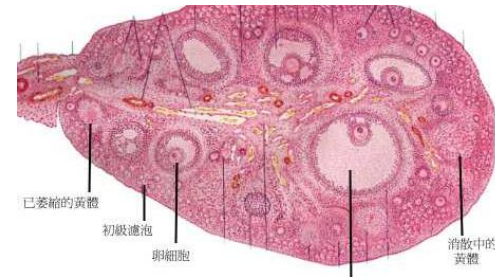
Origin of TM	Surface Epithelium	Germ Cell	Sex Cord Stromal	Metastatic Tm
Prevalences	65-70%	15-20%	5-10%	5%
Prevalence in Malignant Ovarian Tm	90%	3-5%	2-3%	4-5%
Age of Incidence	20+	0-25+	All elders	Variable
Cellular Types	Serous, Mucinous, Clear Cell, Endometrioid, Brenner, Cystadenofibroma	Teratoma (Dermoid Cyst), Endodermal Sinus, Dysgerminoma, Immature, Teratoma, Choriocarcinoma	Fibroma, Sertoli-Leydig Tm, Granulosa Theca Cell.Tm	

Видове овариални тумори

- Епителни
 - Герминативни
 - Стромални
-
- Епителните са
 - Доброкачествени
 - Гранични
 - Злокачествени

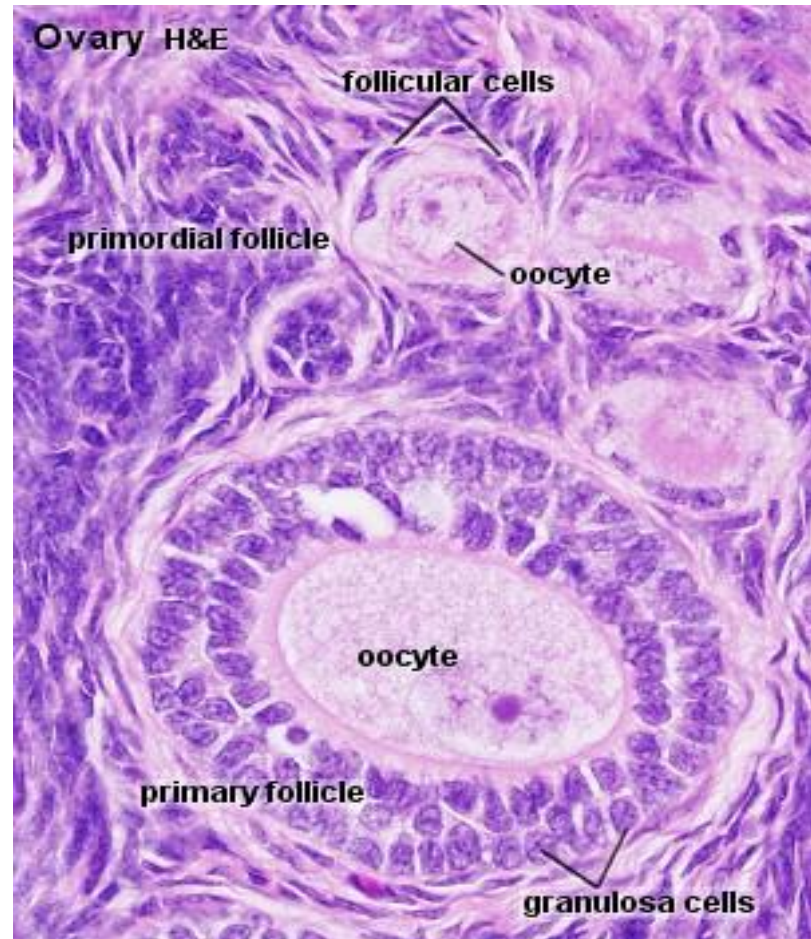
Герминативни тумори-7%

- Тератом
- Дисгермином
- Ендодермлен синусов тумор-на жълтъчното мехурче



Функция на гранулозни клетки

- Гранулозни клетки
- Произвеждат полови хормони и растежни фактори
- FSH
- Конвертират андрогена от тека клетките в естрадиол
- След овулация се лутеинизират и произвеждат прогестерон

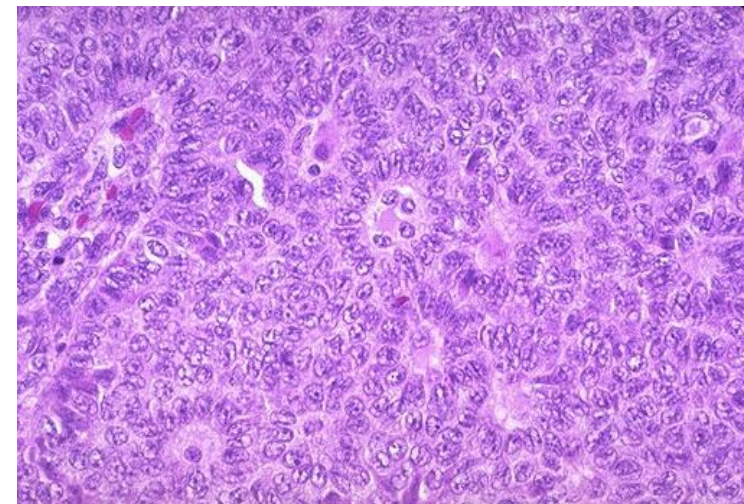
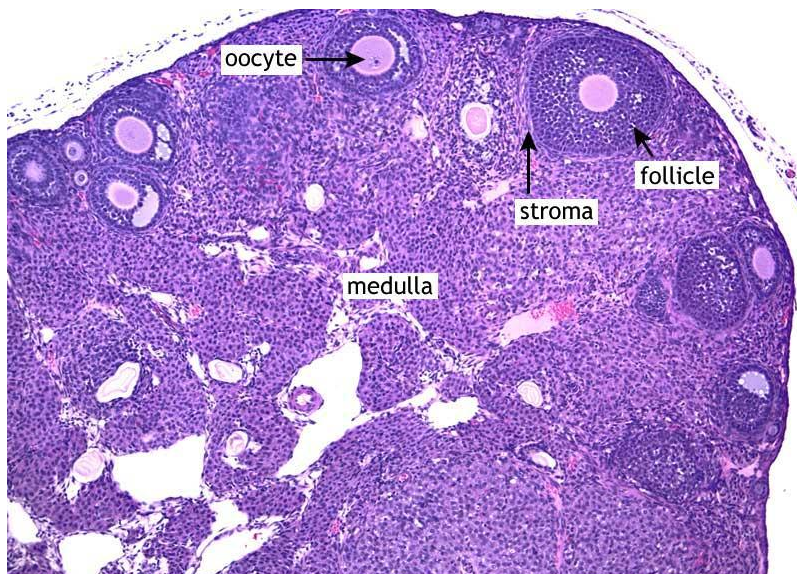


WHO classification scheme for ovarian sex cord-stromal tumors (2)

<p>Pure stromal tumors</p> <ul style="list-style-type: none">• Fibroma• Cellular fibroma• Thecoma• Luteinized thecoma associated with sclerosing peritonitis• Fibrosarcoma• Sclerosing stromal tumor• Signet-ring stromal tumor• Microcystic stromal tumor• Leydig cell tumor• Steroid cell tumor• Steroid cell tumor, malignant
<p>Pure sex cord tumors</p> <ul style="list-style-type: none">• Adult granulosa cell tumor• Juvenile granulosa cell tumor• Sertoli cell tumor• Sex cord tumor with annular tubules
<p>Mixed sex cord-stromal tumors</p> <ul style="list-style-type: none">• Sertoli-Leydig cell tumors<ul style="list-style-type: none">- Well-differentiated- Moderately differentiated with heterologous elements- Poorly differentiated with heterologous elements- Retiform with heterologous elements• Sex cord-stromal tumours, NOS*

Стромални тумори-5-10%

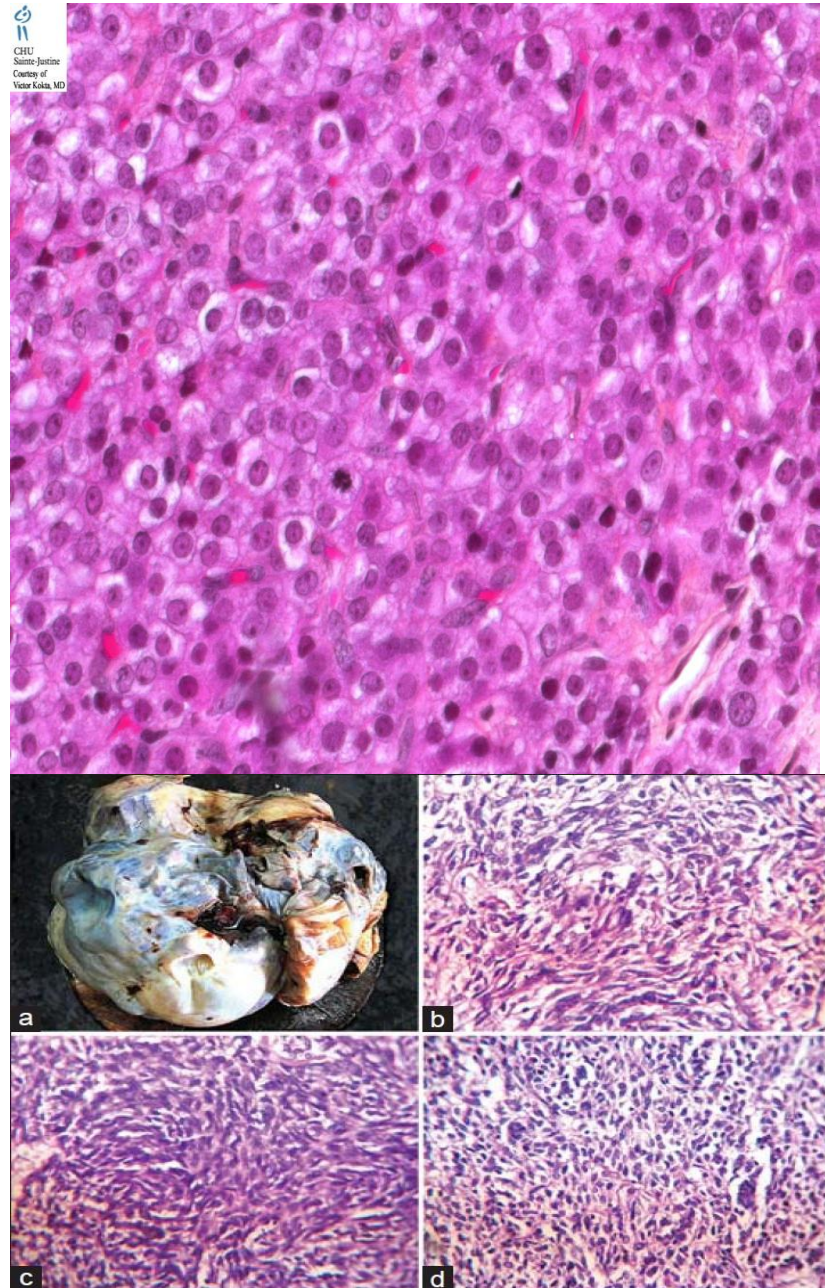
**Овариален тип-
гранулозни и тека
клетки –
хиперестрогения**



**Стромални
тумори-5-10%**

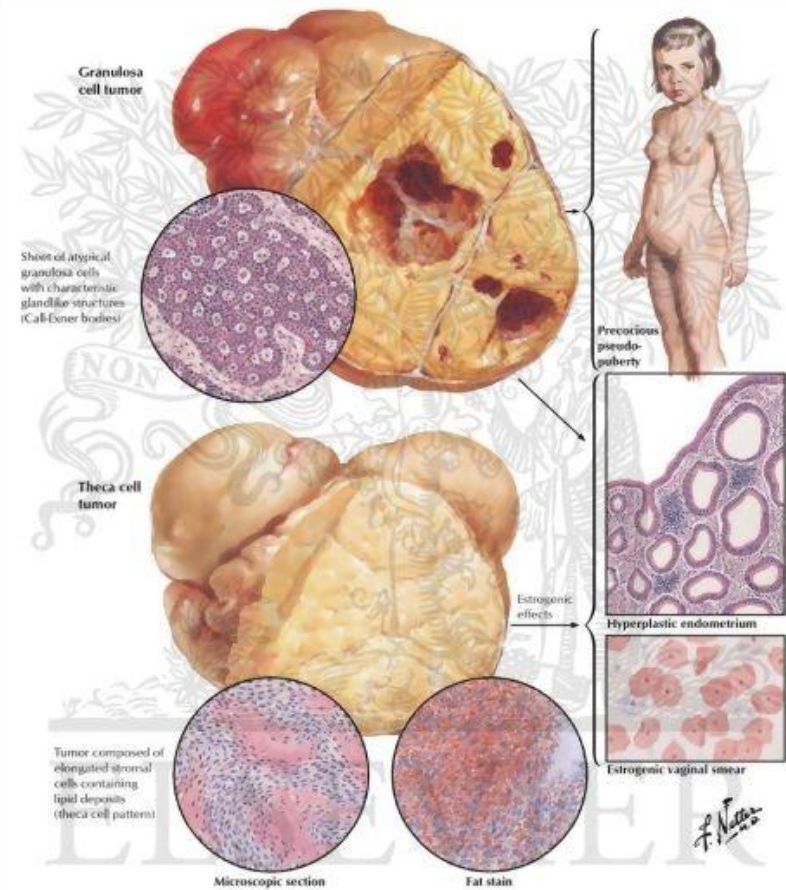
**Тестикуларни
клетки (Sertoli и
Leydig клетки) от
овариални клетки
–хиперандрогенен
статус**

**Или
нефункциониращ
както и такива с
една морфология
и друга секреция**

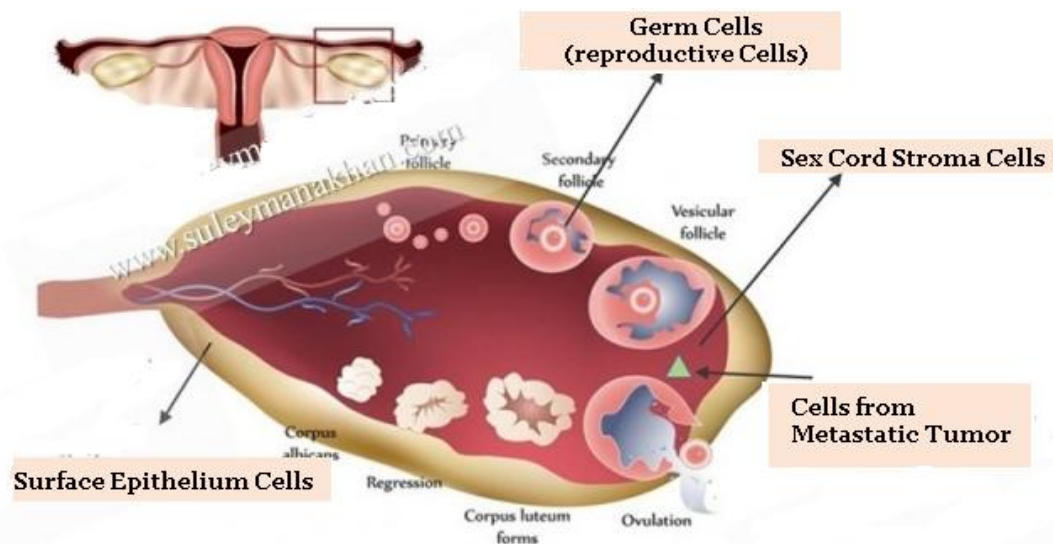


Клинична картина

- Тумор с хиперандрогенен статус се манифестира с вирилизация – хирзутизъм, акне, неправилна менструация, оплешивяване от мъжки тип, затлъстяване от мъжки тип
- Хиперестрогенемия-преждевременно полово съзряване, хиперменорея, хиперплазия на ендометриум и карцином

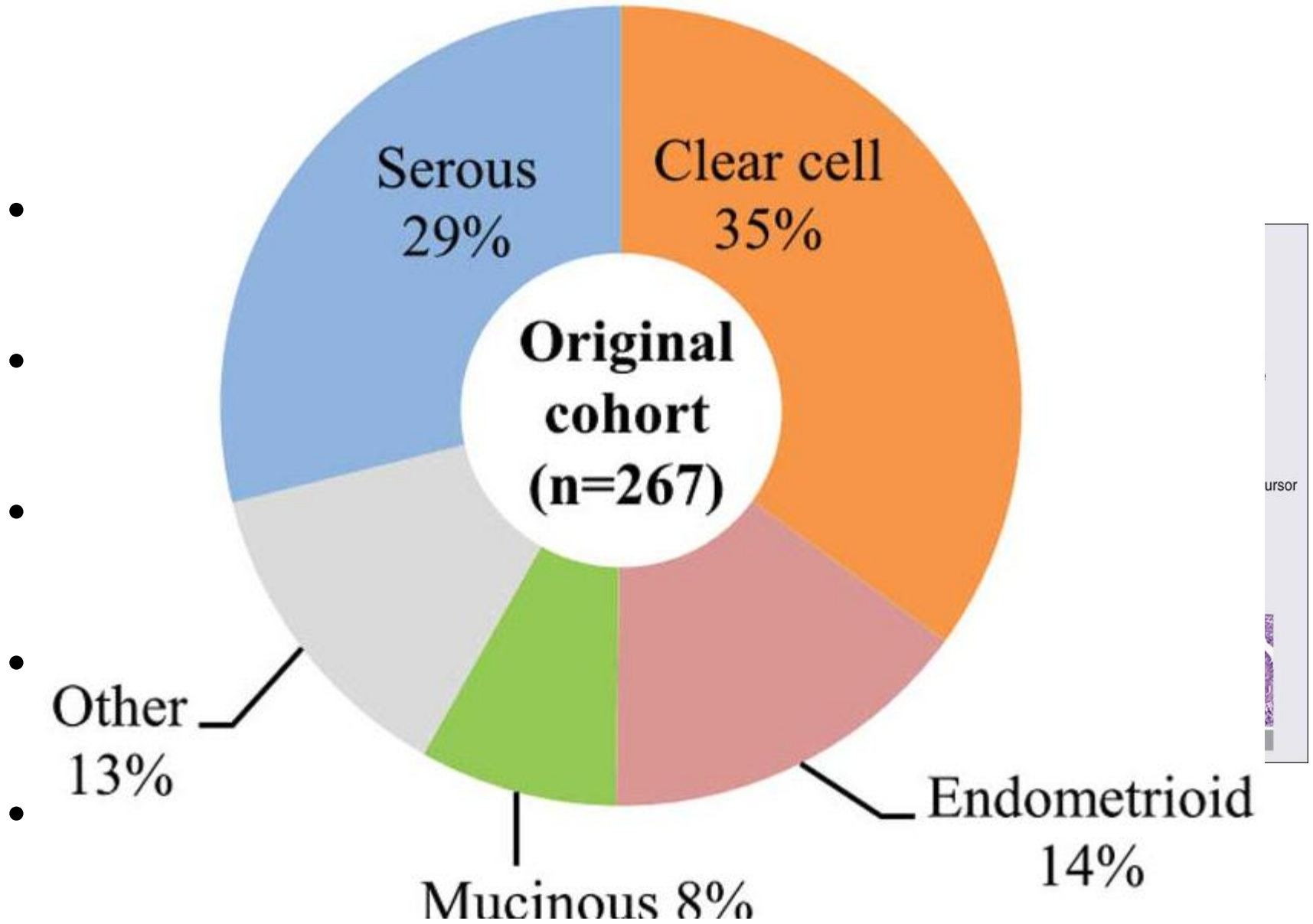


Серозни епителни тумори ОТ ПОВЪРХНОСТНИЯ ОВАРИАЛЕН ЕПИТЕЛ

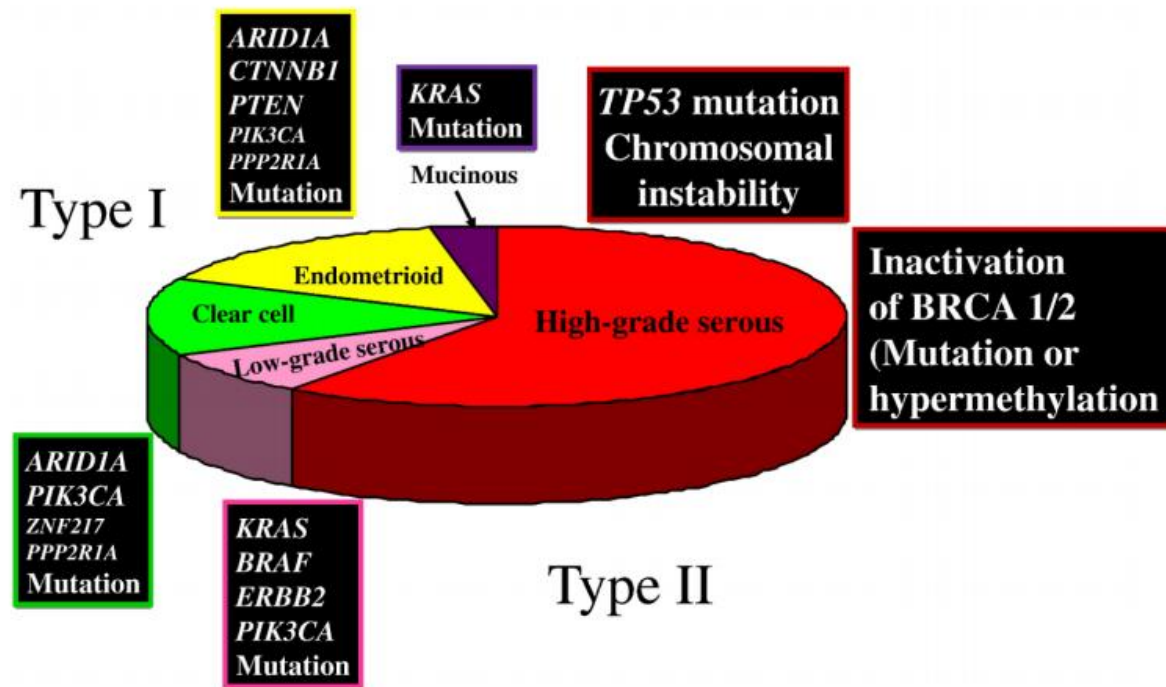


Origin of TM	Surface Epithelium	Germ Cell	Sex Cord Stromal	Metastatic Tm
Prevalences	65-70%	15-20%	5-10%	5%
Prevalence in Malignant Ovarian Tm	90%	3-5%	2-3%	4-5%
Age of Incidence	20+	0-25+	All elders	Variable
Cellular Types	Serous, Mucinous, Clear Cell, Endometrioid, Brenner, Cystadenofibroma	Teratoma (Dermoid Cyst), Endodermal Sinus, Dysgerminoma, Immature, Teratoma, Choriocarcinoma	Fibroma, Sertoli-Leydig Tm, Granulosa Theca Cell.Tm	

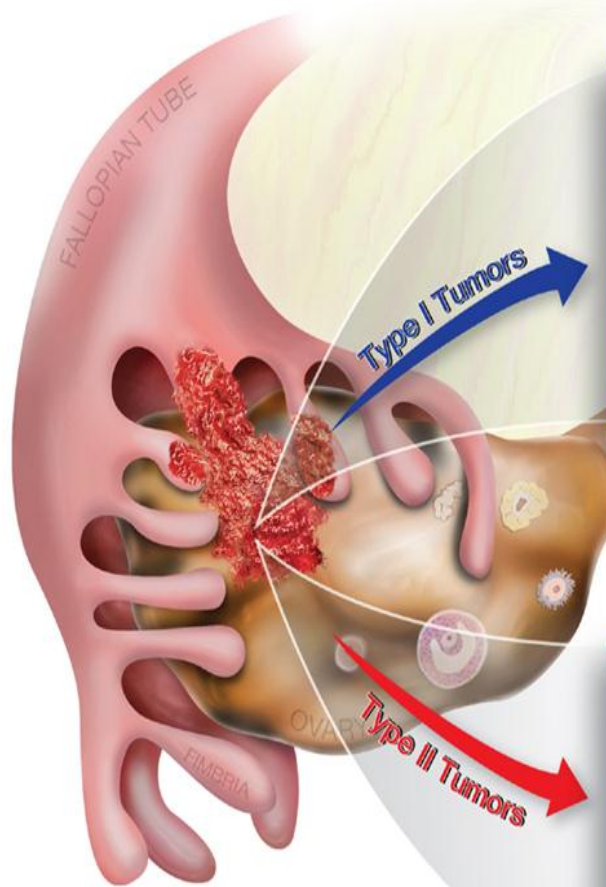
Нов дуалистичен модел на овариалната



Хистологично субтипизиране на овариалните карциноми от ПОВ

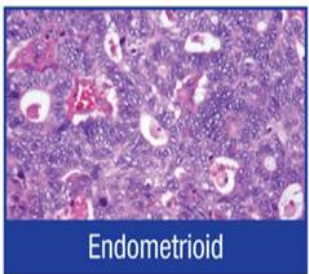


Prevalence of histologic types of epithelial ovarian cancer and their associated molecular genetic changes.

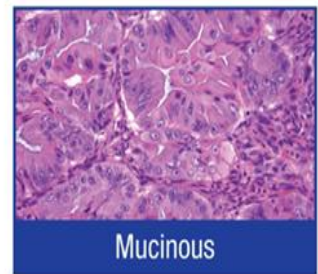


- Low-grade
- Slow growing
- Encompass all histologies, including:
 - low-grade serous carcinoma
 - low-grade endometrioid carcinoma
 - mucinous carcinoma
 - and some clear cell carcinomas
- They likely evolve through a step-wise progress from borderline tumors
- Usually chromosomally stable

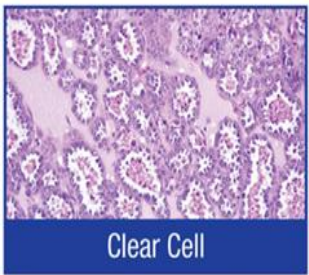
- High-grade
- Evolve rapidly
- Include:
 - high-grade serous carcinoma
 - high-grade endometrioid carcinoma
 - carcinosarcoma
 - undifferentiated carcinoma
 - and some clear cell carcinomas
- No recognizable precursors in the ovary
- Widespread DNA copy number changes



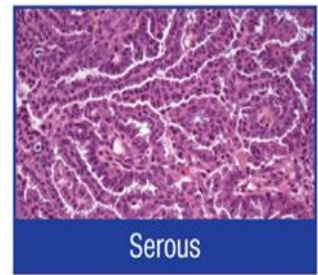
Endometrioid



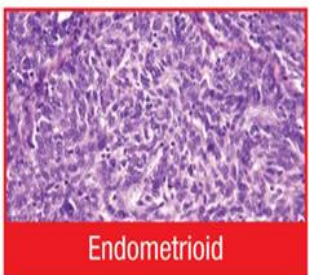
Mucinous



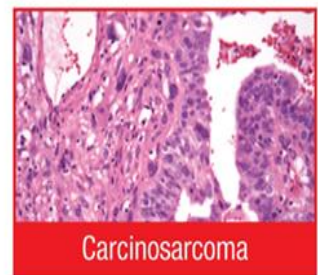
Clear Cell



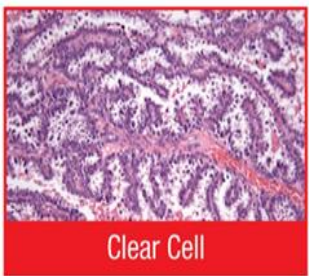
Serous



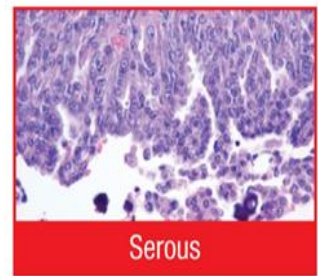
Endometrioid



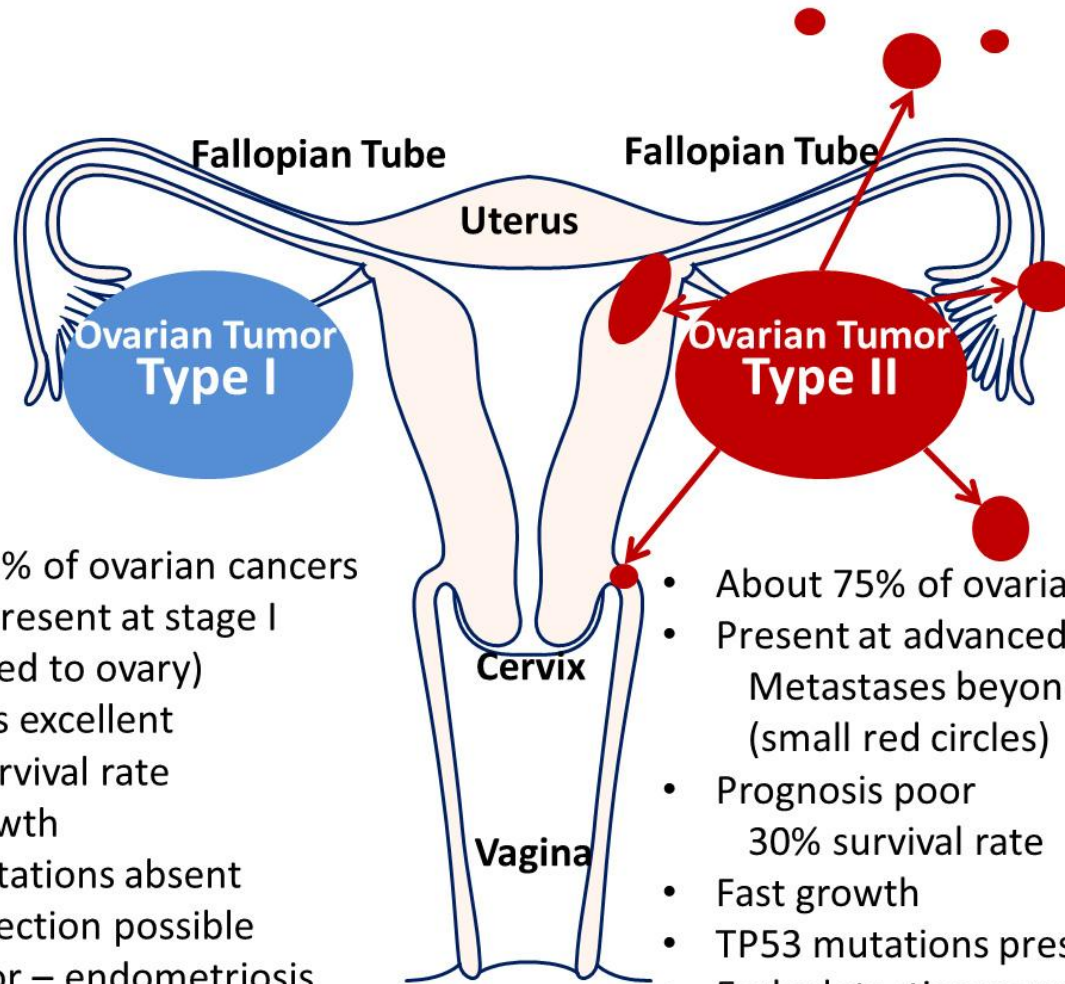
Carcinosarcoma



Clear Cell



Serous



- About 25% of ovarian cancers
- Usually present at stage I (confined to ovary)
- Prognosis excellent
90% survival rate
- Slow growth
- TP53 mutations absent
- Early detection possible
- Risk factor – endometriosis in some cases

- About 75% of ovarian cancers
- Present at advanced stage
Metastases beyond ovary (small red circles)
- Prognosis poor
30% survival rate
- Fast growth
- TP53 mutations present
- Early detection very difficult
- Risk factor – BRCA mutation in some cases (usually inherited)

Схващания за произход и патогенеза на
яйчниковите епителни тумори-
концепция на една декада

SPECIAL ARTICLE

The Origin and Pathogenesis of Epithelial Ovarian Cancer:
A Proposed Unifying Theory

Robert J. Kurman, MD and Ie-Ming Shih, MD, PhD

(Am J Surg Pathol 2010;34:433–443)

Произход на яйчниковите епителни тумори

Традиционно схващане

*Повърхностен овариален епител
(мезотел)*



Метаплазия

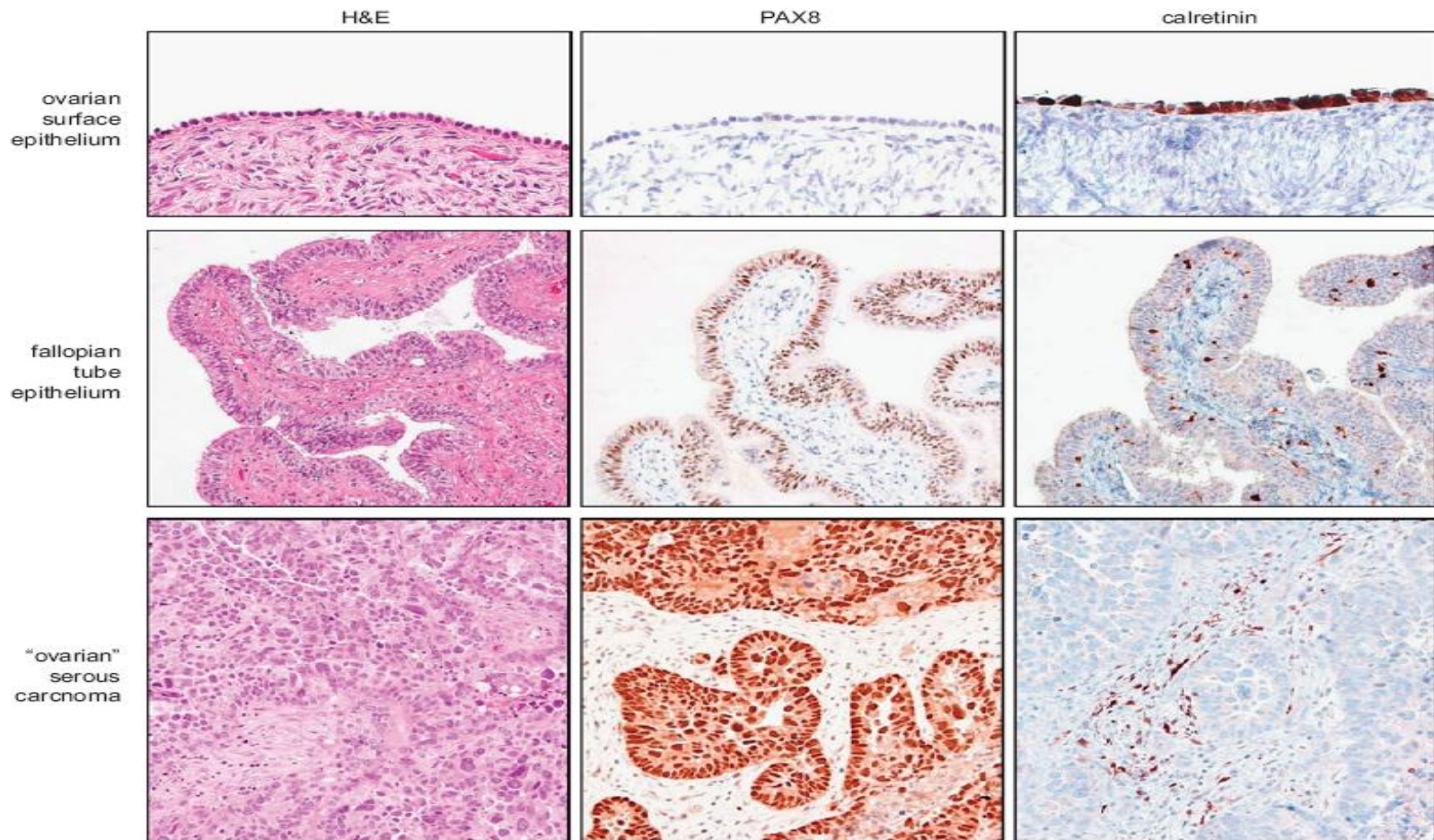
*Стероидни хормони

**Серозен, ендометриоиден, “clear cell”,
муцинозен и преходноклетъчен (Brenner) карцином**

- **Тези тумори морфологично отговарят на епитела на фалопиевите тръби, ендометриума, ГИТ, ендоцервикса или лигавицата на пикочния мехур**

- Имунохистохимичните маркери за Müller-ова диференциация (Pax 8), експресирани от ОК, не се установяват в повърхностния епител на яйчника. Позитивност за calretinin-маркер за мезотел.

- Bowen NJ, et al. *Gynecol Oncol* 2007; 104: 331-337



Имунопрофил на HGSC

Immunophenotypic Profile of the Most Common Epithelial Tumors of the Ovary

Biomarker	Histologic Subtype				
	HGSC	LGSC	CCC	EC	MUC
PAX8	Positive	Positive	Positive	Positive	Focal positive
CK7	Positive	Positive	Positive	Positive	Positive
CK20	Negative	Negative	Negative	Negative	Focal positive
ER	Positive	Positive	Negative	Positive	Focal positive/negative
WT1	Positive	Positive	Negative	Negative	Negative
napsin A	Negative/ positive	Negative	Negative	Negative/ positive	Negative
HNF1 β	Negative/ positive	Negative	Positive	Negative/ positive	Negative
P53	Diffuse strong positivity	Wild-type	Wild-type/diffuse	Wild-type	Wild-type
CDX2	Negative	Negative	Negative	Positive in squamous morules	Positive/negative
P16	Diffusely positive	Patchy positive	Patchy or diffuse	Can be patchy	Patchy
Ki-67	High	Low	N/A	N/A	N/A

CCC = clear cell carcinoma; CDX2 = caudal-type homeobox 2; CK7 = cytokeratin 7; CK20 = cytokeratin 20; EC = endometrioid carcinoma; ER = estrogen receptor; HGSC = high-grade serous carcinoma; HNF1 β = hepatocyte nuclear factor-1 beta; LGSC = low-grade serous carcinoma; MUC = mucinous carcinoma; N/A = not applicable; PAX8 = paired box gene 8; WT1 = Wilms tumor gene 1.

Int J Gynecol Pathol. 2015 May;34(3):257-65. doi: 10.1097/PGP.0000000000000155.

Simultaneous carcinomas of the breast and ovary: utility of Pax-8, WT-1, and GATA3 for distinguishing independent primary tumors from metastases.

Espinosa I¹, Gallardo A, D'Angelo E, Mozos A, Lerma E, Prat J.

Am J Surg Pathol. 2005 Nov;29(11):1482-9.

Expression of WT1, CA 125, and GCDFF-15 as useful markers in the differential diagnosis of primary ovarian carcinomas versus metastatic breast cancer to the ovary.

Tornos C¹, Soslow R, Chen S, Akram M, Hummer AJ, Abu-Rustum N, Norton L, Tan LK.

Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2016 Apr;24(4):229-37. doi: 10.1097/PAI.0000000000000186.

The Novel Marker GATA3 is Significantly More Sensitive Than Traditional Markers Mammaglobin and GCDFF15 for Identifying Breast Cancer in Surgical and Cytology Specimens of Metastatic and Matched Primary Tumors.

Sangoi AR¹, Shrestha B, Yang G, Mego O, Beck AH.

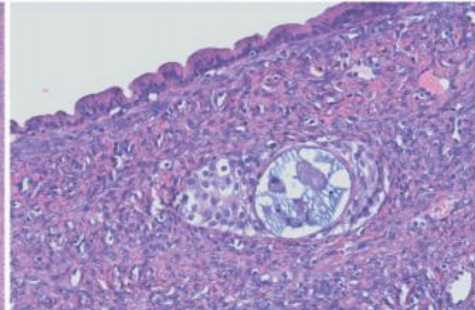
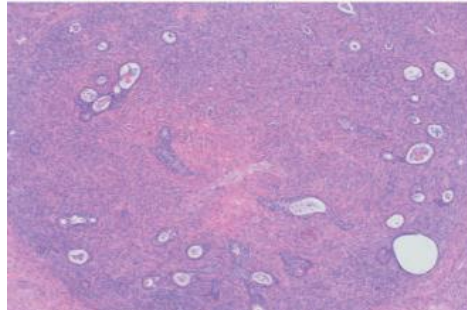
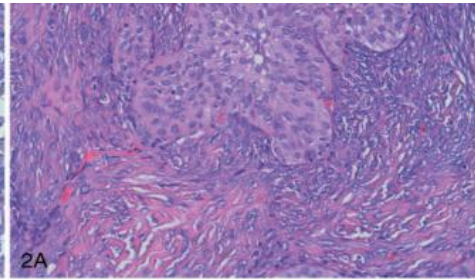
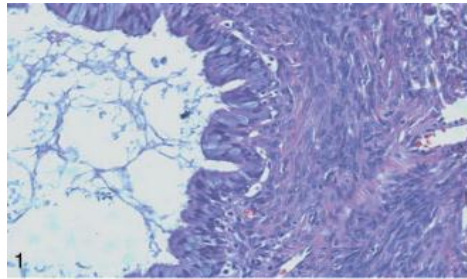
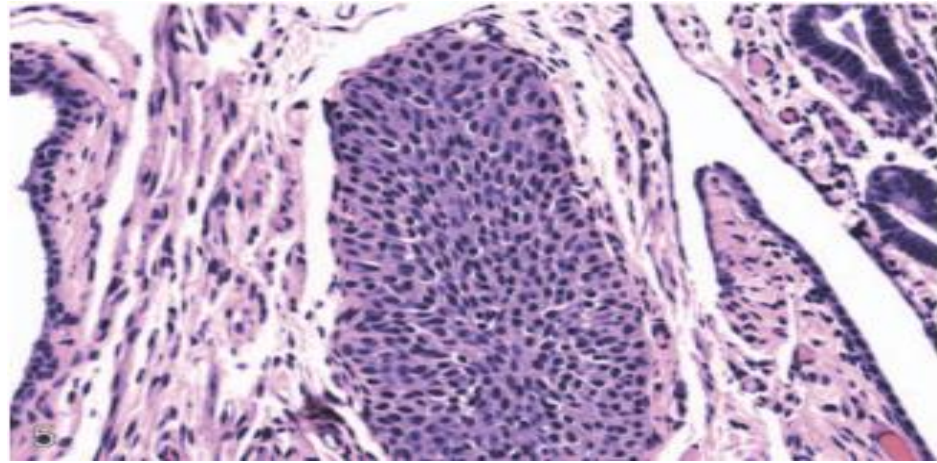
Алтернативни теории за произход на ОК

- Други автори предполагат, че серозните, ендометроидни и “clear cell” карциноми произхождат от Мюлеров тип тъкани, а не от мезотела.
- Източник-кисти, локализирани паратубарно и параовариално. наречени “вторична Мюлерова система”
- Аднексиалният тумор ангажира овариалната тъкан и създава впечатление, че е с първичен овариален произход.
- Ендосалпингиозата, като прекурсор на светлоклетъчния карцином с ниска степен на малигненост и наличието на ендометриоза-асоциирани ОК, правят тази хипотеза актуална.

- Основен контрааргумент на тази теория е изключително рядкото откриване на прекурсорни лезии за серозен, ендометроиден и “clear cell” карцином, локализиран в паратубарни и параовариални кисти.
- Друг недостатък е факта, че голяма част от муцинозните тумори демонстрират по-скоро интестинален отколкото ендоцервикален тип диференциация.
- Подобен проблем възниква и с преходноклетъчния (Brenner) карцином, съответстващ на уротел, който не произхожда от мюлеровия епител.

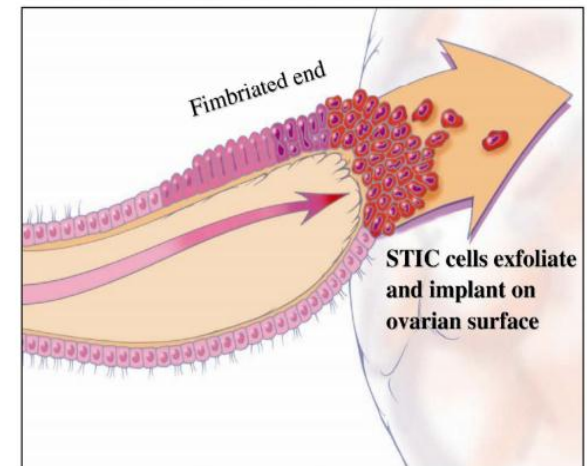
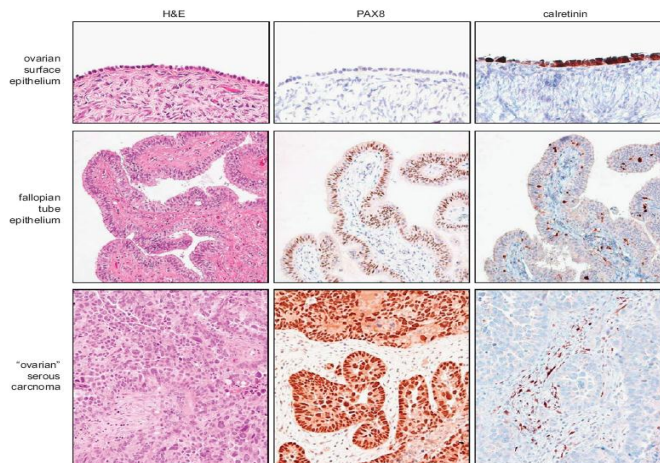
Произход на Brenner тумори и муцинозни овариални карциноми

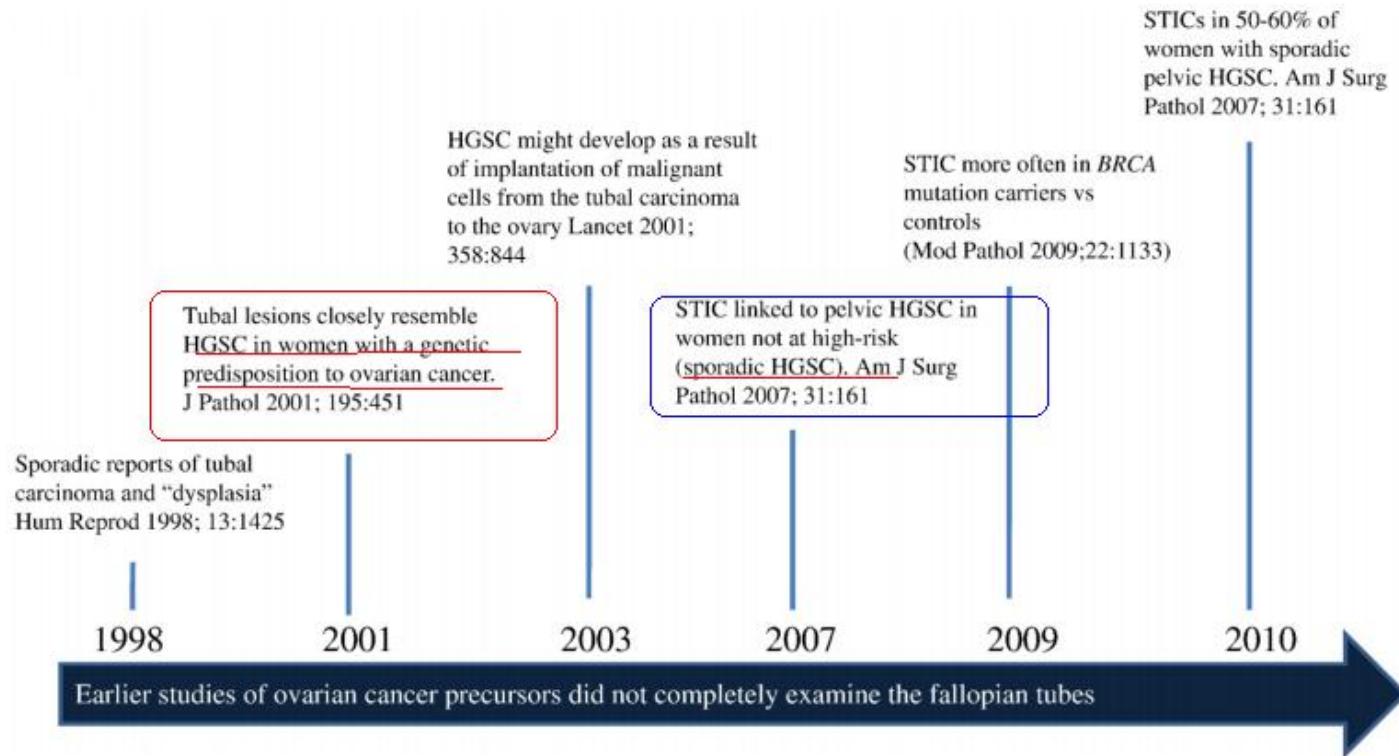
- Съществуват доказателства в полза на произход на тези тумори от т.нар. Walthard cell nests (rests), представляващи групи от бенигнени клетки, наподобяващи преходноклетъчен епител (уротел), разположени в съединителната тъкан на ФТ и в мезосалпинкс, мезоовариум и в яйчников хилус.



Теория за произхода на овариалните карциноми от тубарния епител

- Съгласно тази теория, голяма част от high-grade серозните карциноми възникват във фалопиевите тръби, като ин ситу лезии, които в последствие се разпространяват към яйчниците.





Tubal origin of ovarian high-grade serous carcinoma (HGSC). A brief history. HGSC= high-grade serous carcinoma, STIC= serous tubal intraepithelial carcinoma.

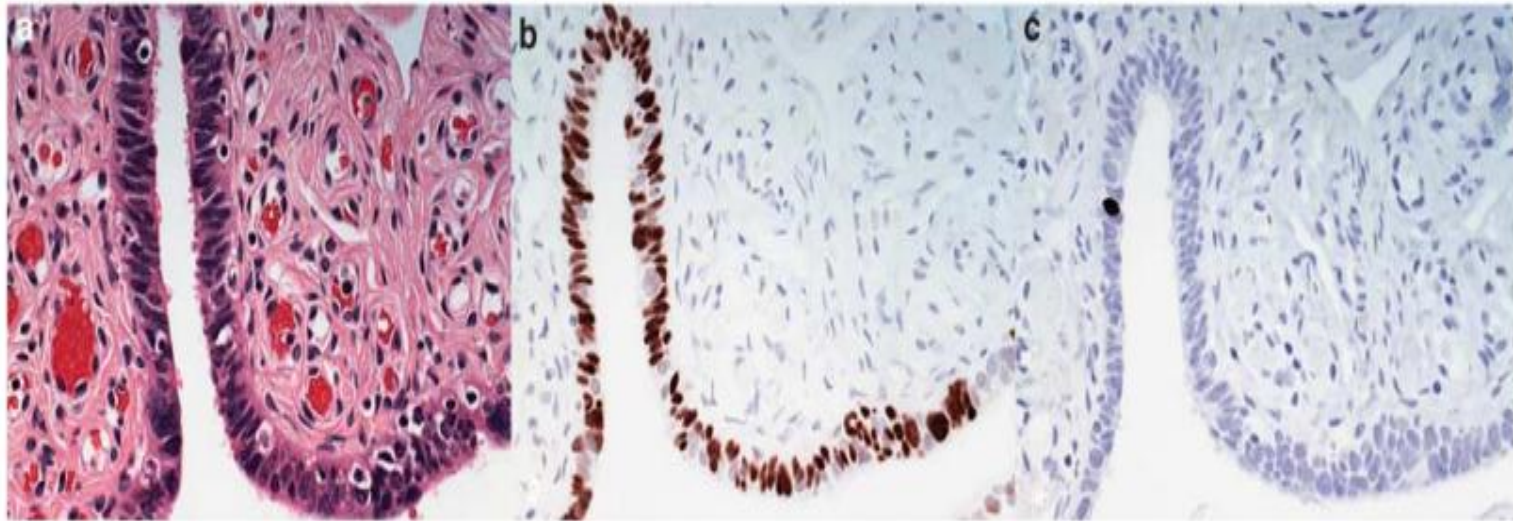
Прекурсори на STIC

p53 сигнатура-линеарно разположена последователност от ≥ 12 клетки, свръхекспресиращи p53, с нисък пролиферативен индекс ($< 20\%$)

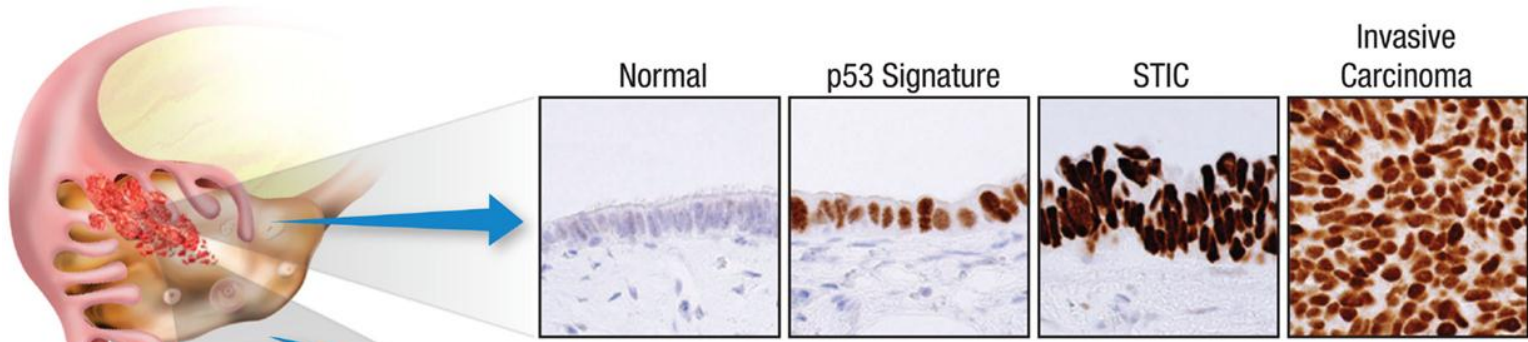
Намират се с еднаква честота при BRCA +ve и -ve

Латентен прекурсор, ранно събитие, което се нуждае от още една

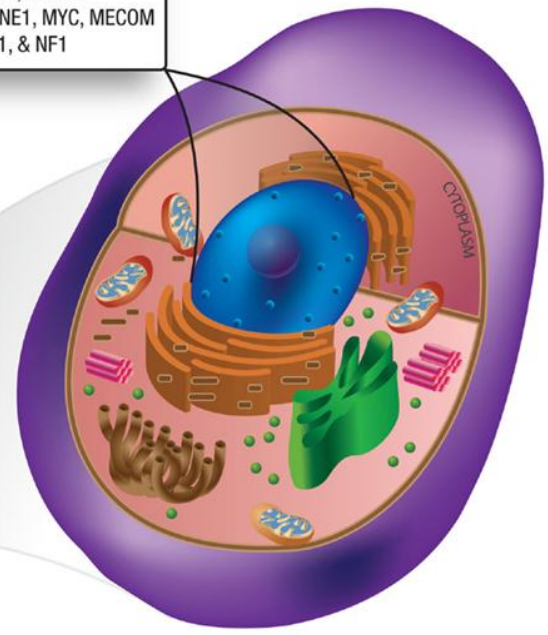
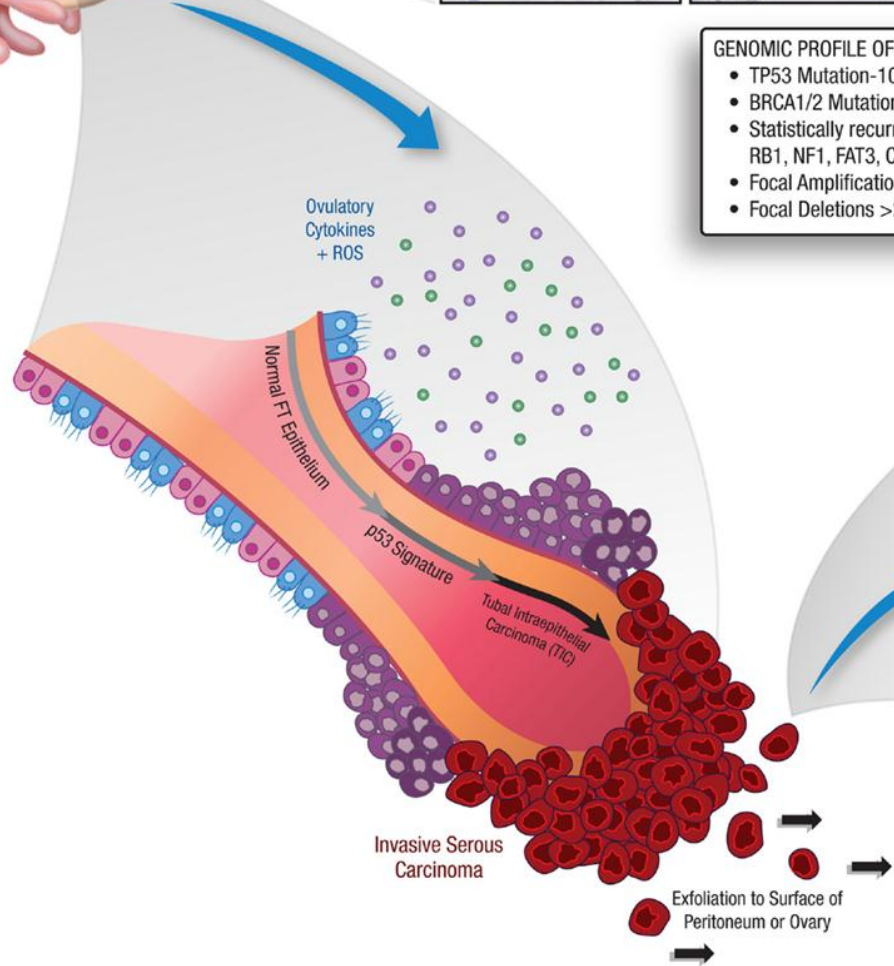
мутация



p53 signature with normal histology (a), diffuse nuclear p53 overexpression (b), and no increased Ki67 staining (c).



- GENOMIC PROFILE OF HG-SOC**
- TP53 Mutation-100%
 - BRCA1/2 Mutations-17%
 - Statistically recurrent mutations- RB1, NF1, FAT3, CSMD3, GABRA6, CDK12
 - Focal Amplifications >20%- CCNE1, MYC, MECOM
 - Focal Deletions >2%-PTEN, RB1, & NF1



Copy number variants/genomic profile of HG-SOC

STIC-серозен интраепителен карцином

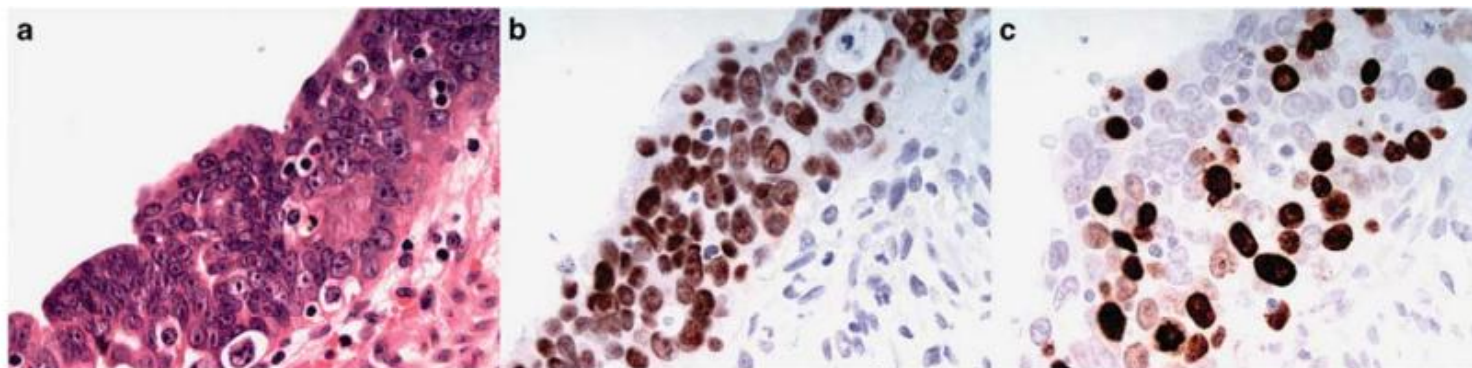


Figure 2 Tubal intraepithelial carcinoma with cellular atypia and stratification (a), diffuse nuclear p53 overexpression (b), and increased Ki67 staining (c).

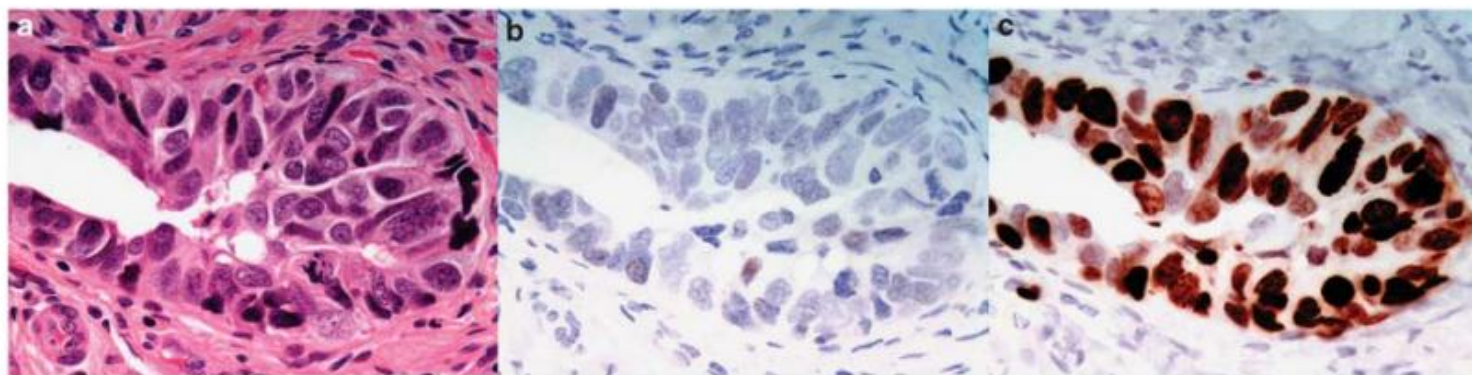
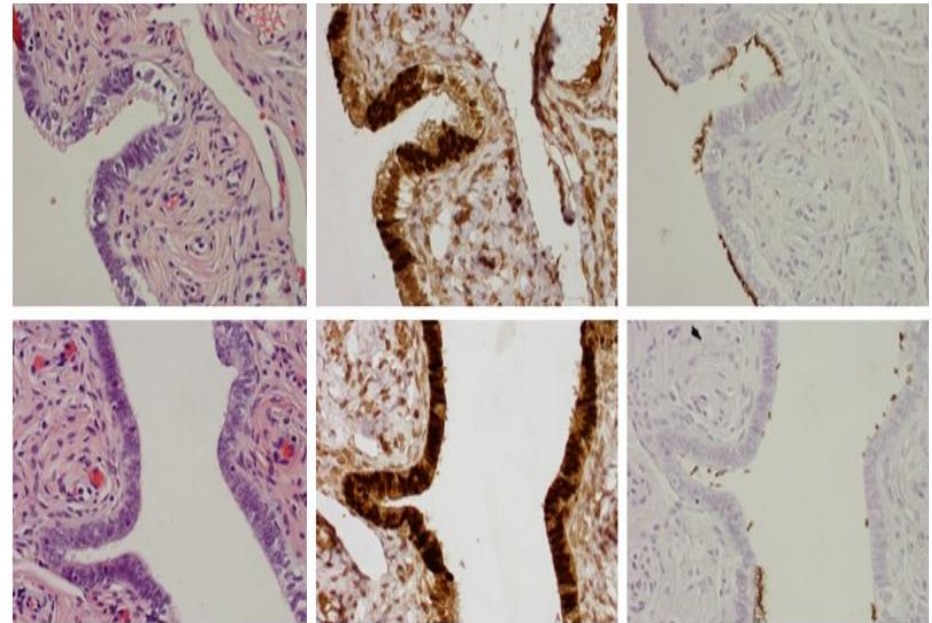


Figure 3 p53-negative tubal intraepithelial carcinoma with cellular atypia and stratification (a), negative p53 expression (b), and increased Ki67 staining (c).

Други потенциални прекурсори в тръбата - свръхпролиферация на секреторни клетки

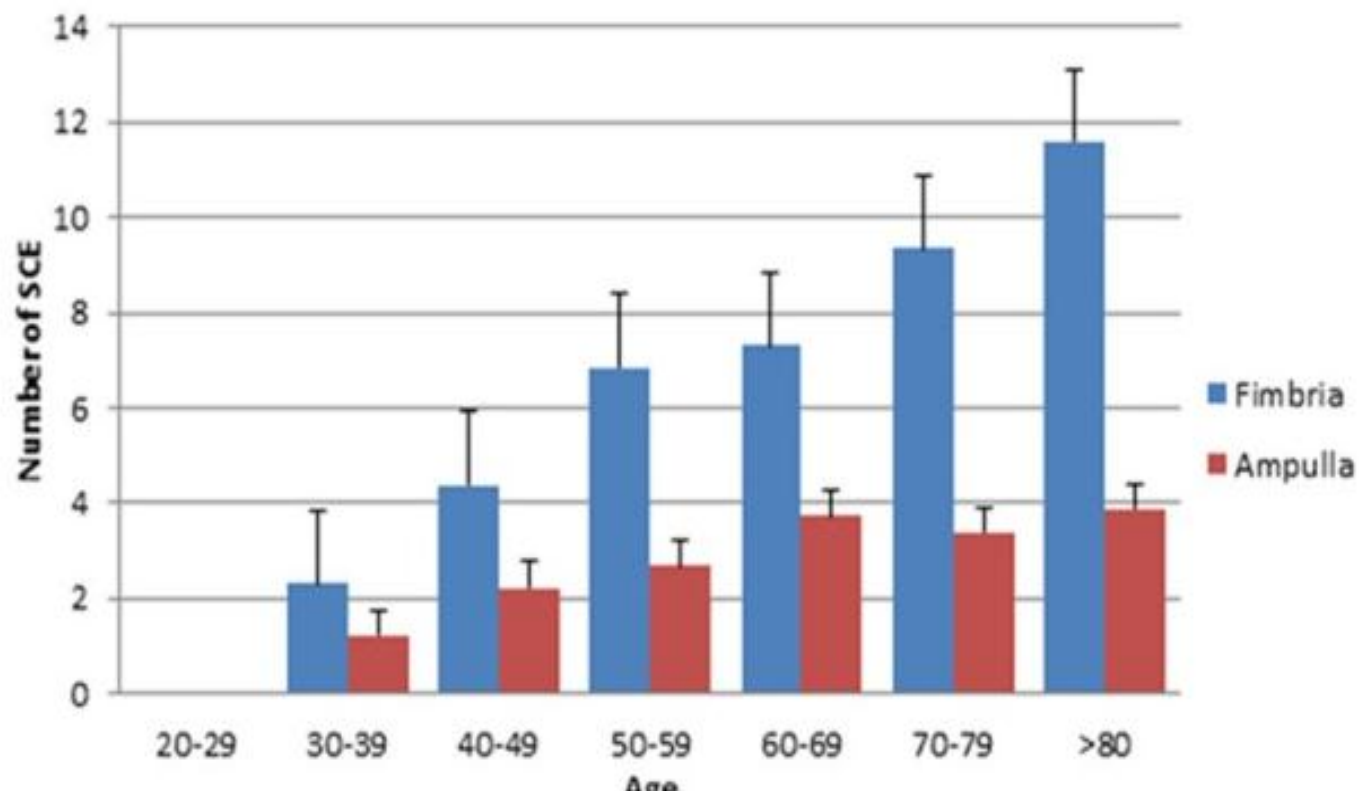
- Ангажиране от ≥ 30 линейна и непрекъснатата популация от морфологично разграничени секреторни клетки, VCL2 експресиращи

Chen EY, et al. Secretory cell outgrowth, PAX2 and serous carcinogenesis in the Fallopian tube. J Pathol 2010; 222: 110-116



Secretory and ciliated cell distribution in tubal ampulla region. The tubal sections were from benign group (left panel), high-risk group (middle panel), and PSC (right panel). Low power (40 \times), light microscopic picture of the tubal sections (upper panel, A-C); Medium power (100 \times), light microscopic findings (the second row, D-F); PAX8 staining illustrates nuclear staining in the secretory cells (the third row, G-I); and tubulin staining shows apical brushes of the ciliated cells (bottom panel, J-L). Brown cytoplasmic stainings are nonspecific background (G).





[Am J Transl Res](#). 2015; 7(10): 2082–2090.
Published online 2015 Oct 15.

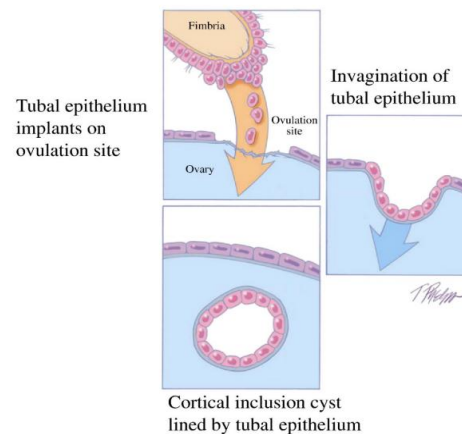
PMCID: PMC4656785

Fallopian tube secretory cell expansion: a sensitive biomarker for ovarian serous carcinogenesis

[Yiyang Wang](#),^{1,2} [Li Li](#),^{2,3} [Yue Wang](#),¹ [Sarah Ngocvi Tang](#),⁴ and [Wenxin Zheng](#)^{2,5,6,7,8}

[Author information](#) ▶ [Article notes](#) ▶ [Copyright and License information](#) ▶

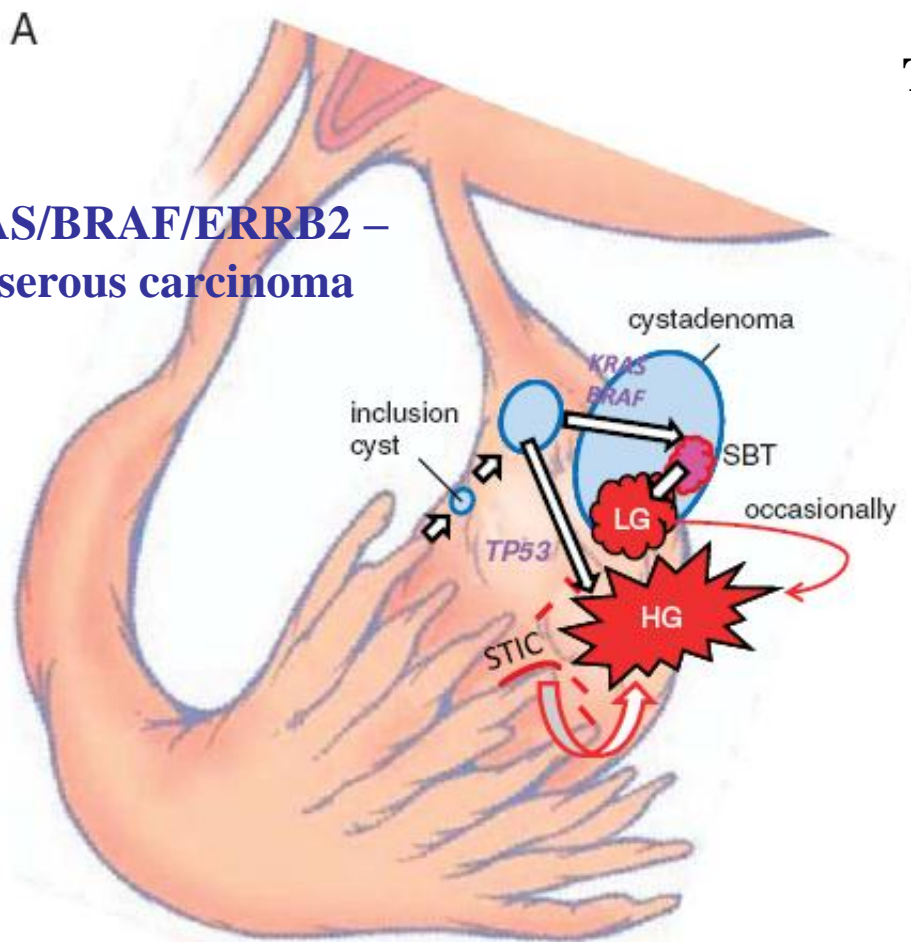
- В рутината практика маточните тръби рядко са обект на обстойно изследване
- При щателно изследване в над 70% от спорадичните овариални и перитонеални high-grade серозни карциноми се намират серозни карциноми ин ситу на маточните тръби



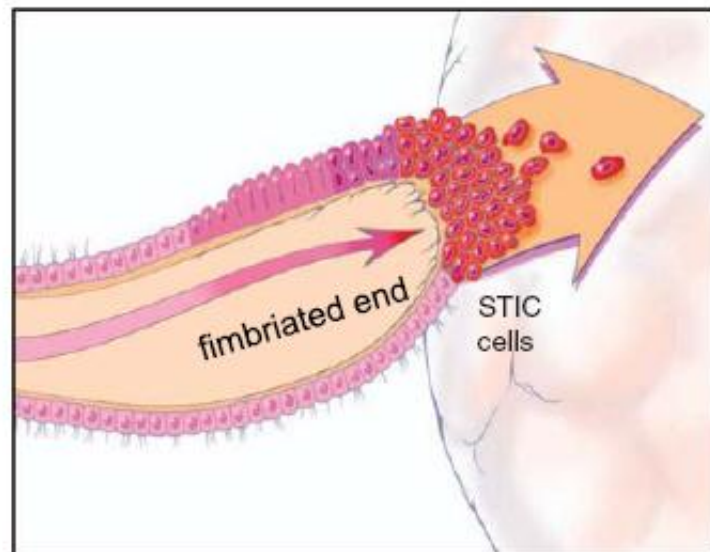
Развитие на low-grade –I сценарии-линеарен модел (от инклузионни кисти, през аденоми до карциноми

и II сценарии -high-grade серозни карциноми

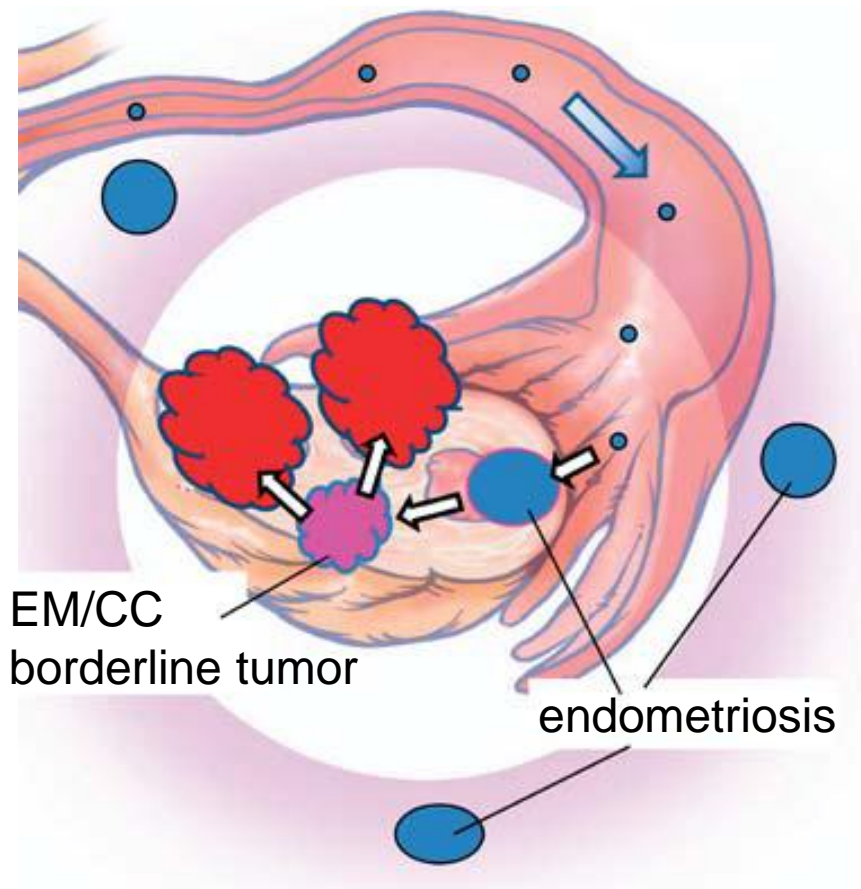
**KRAS/BRAF/ERBB2 –
LG serous carcinoma**



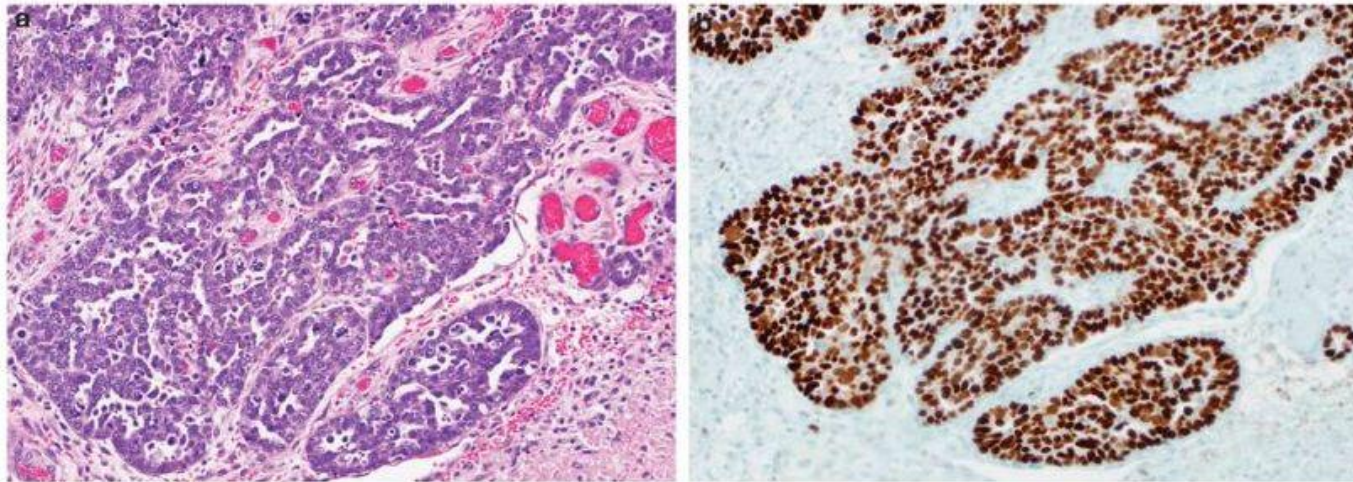
B
TP53, BRCA1/2 - HG serous carcinoma



Развитие на low-grade ендометриоидни и светлоклетъчни карциноми

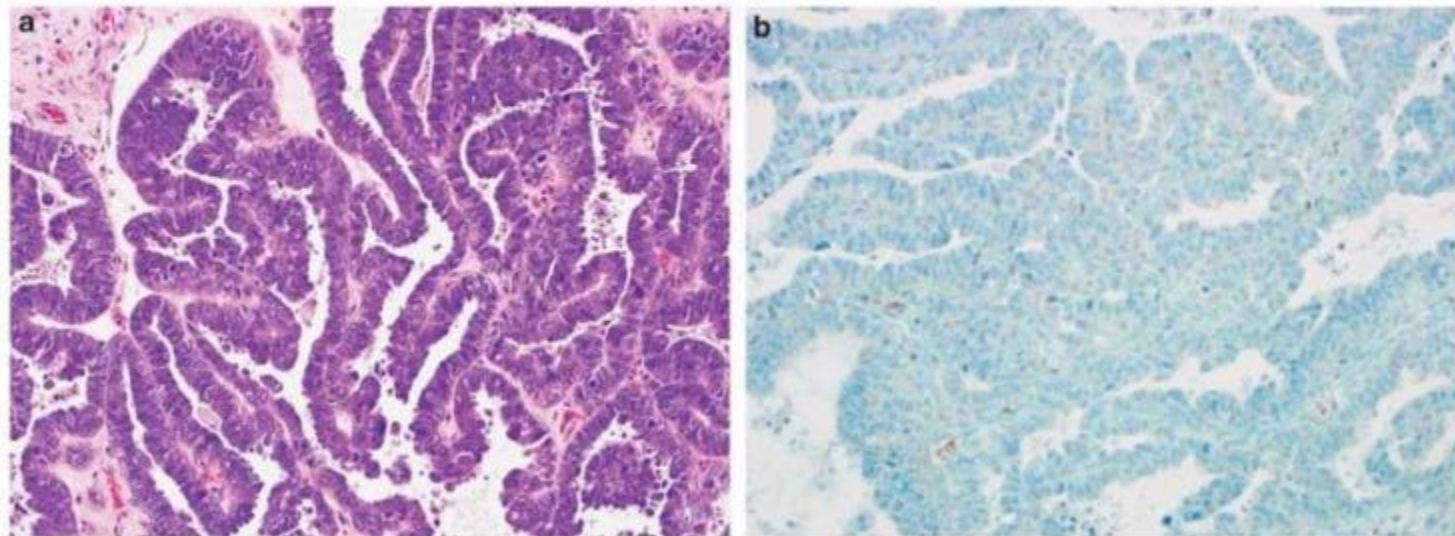


- Ретроградна менструация
- Имплантиране на ендометриален епител
- Развитие на ендометриоиден или светлоклетъчен карцином.



Source: Mod Pathol © 2011 Nature Publishing Group

High-grade serous carcinoma (missense mutation, exon 6) (a); strong and diffuse immunorexpression of p53 (100% of positive cells)



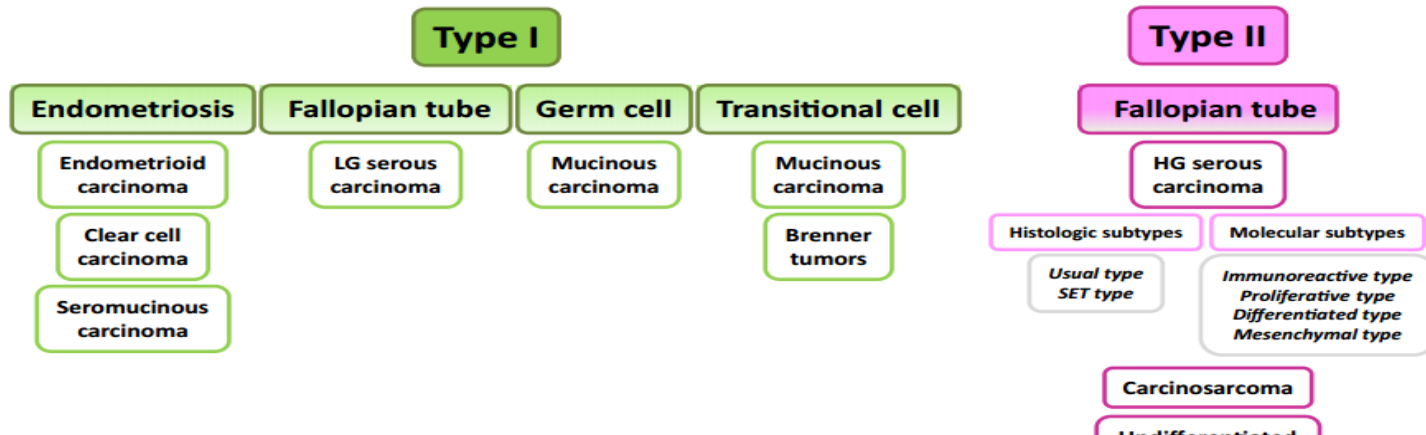
7 години по-късно

SPECIAL ARTICLE

The Origin and Pathogenesis of Epithelial Ovarian Cancer: A Proposed Unifying Theory

Kurman and Shih

Robert J. Kurman, MD and Ie-Ming Shih, MD, PhD



The American Journal of Pathology, Vol. 186, No. 4, April 2016



The American Journal of
PATHOLOGY

ajp.amjpathol.org

REVIEW

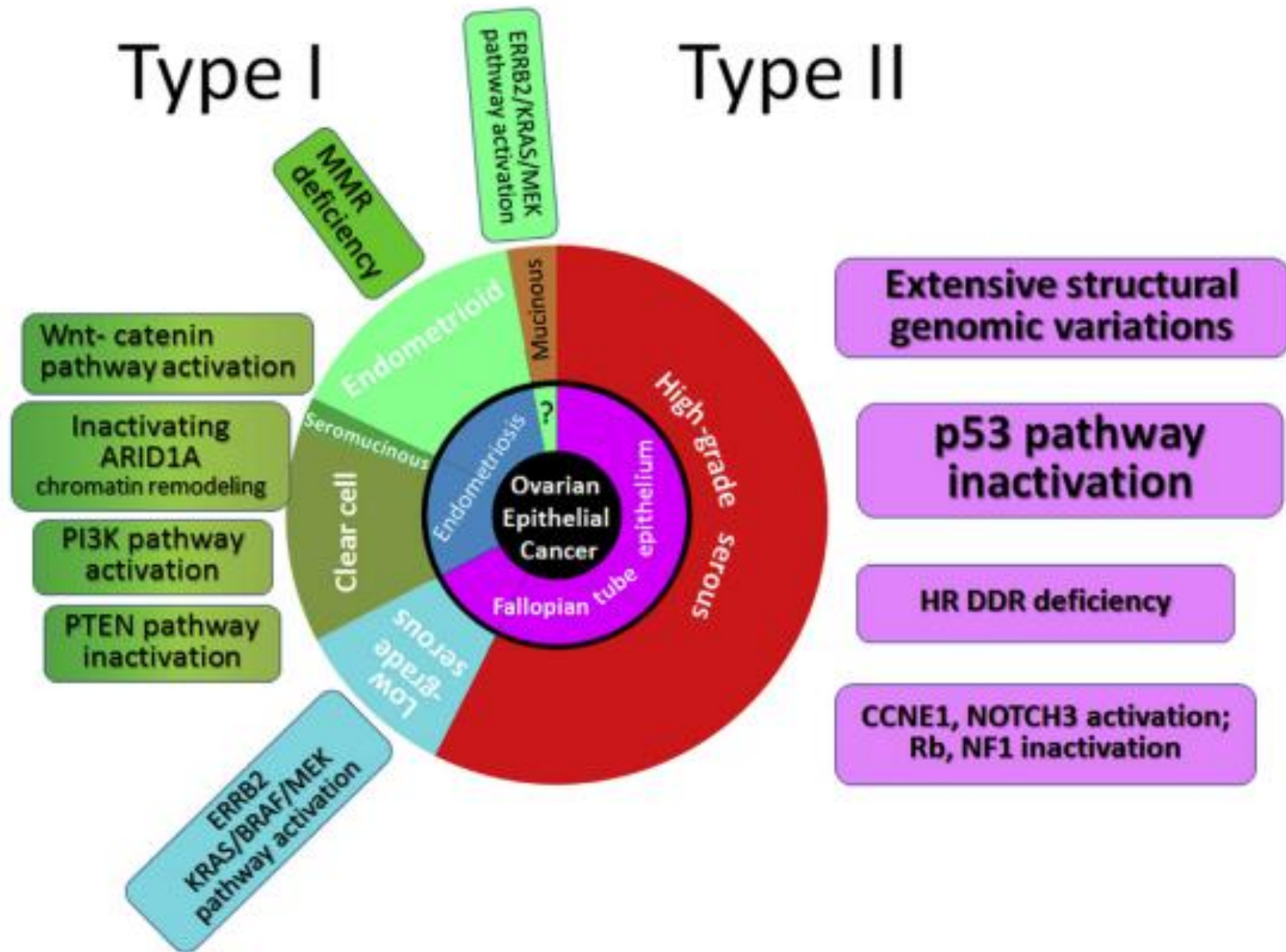
The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis *Revisited, Revised, and Expanded*

Robert J. Kurman and Ie-Ming Shih

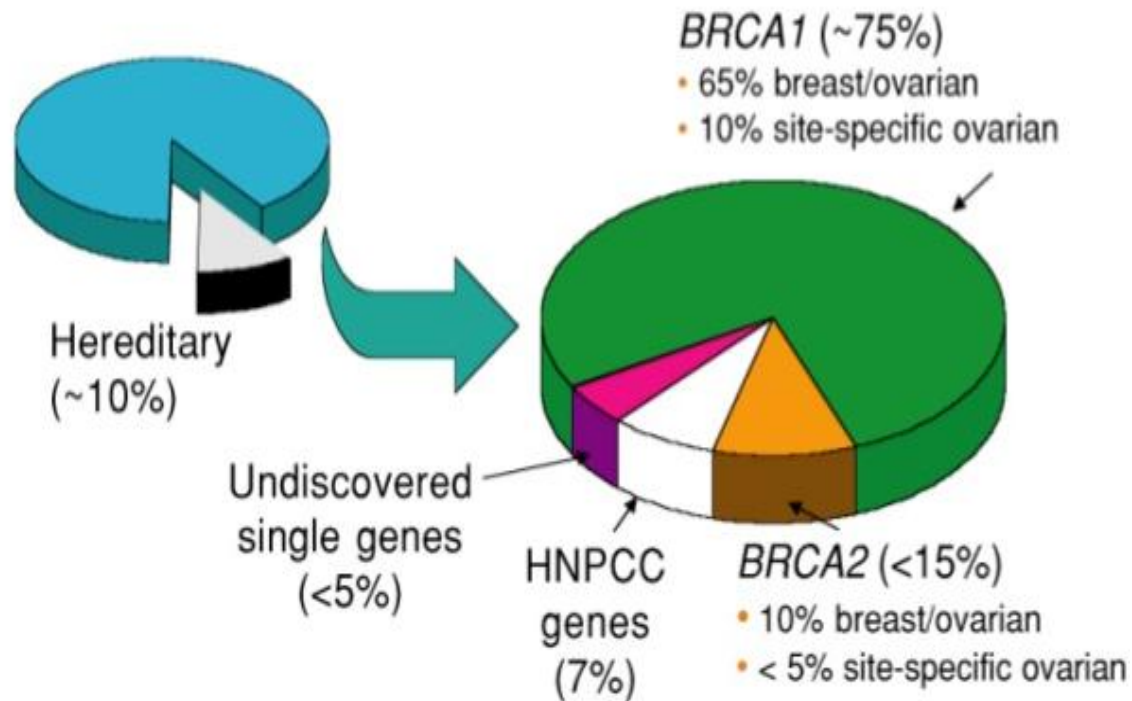


Type I

Type II

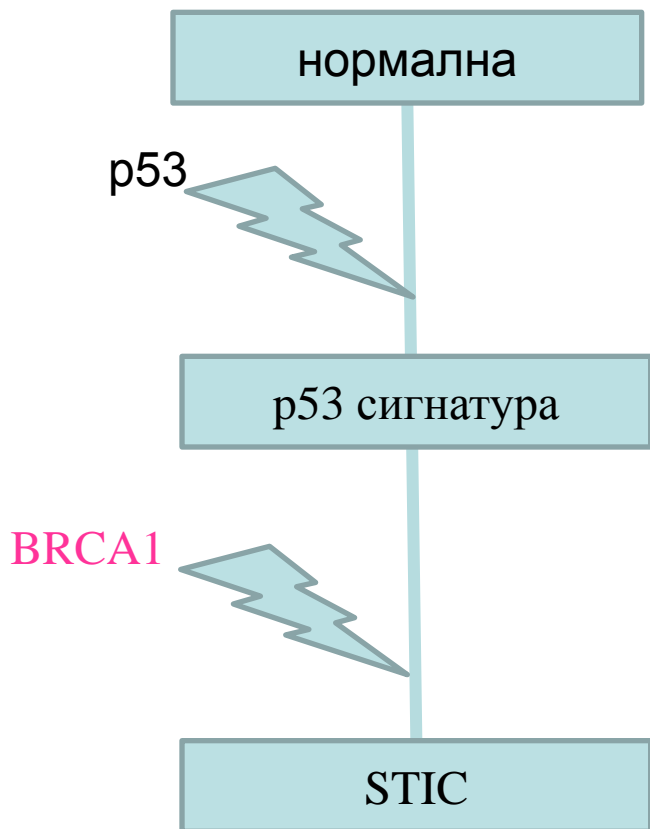


Предразположение към карцином на яйчник

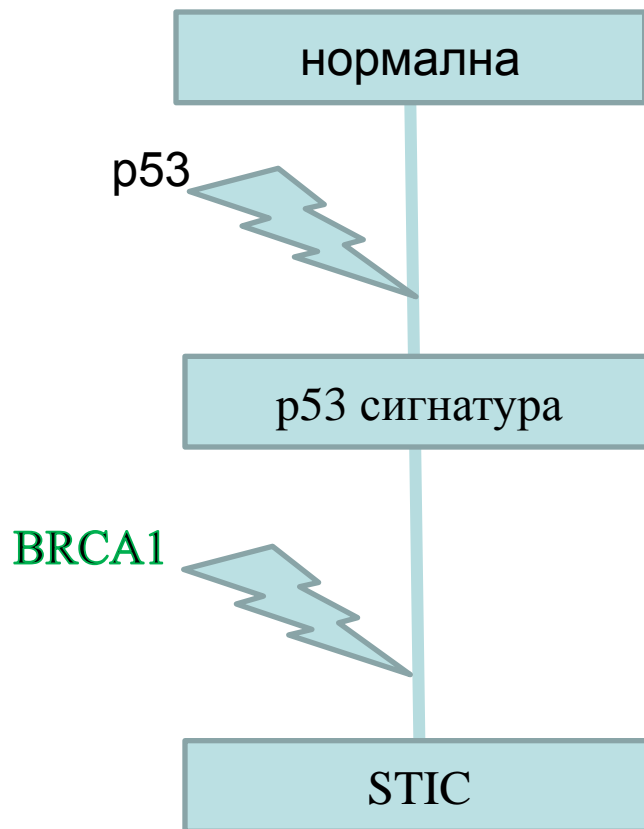


Алтерациите в BRCA1/2 гените допринасят p53 сигнатурата да еволюира до STIC

Наследствени: конститутивна
мутация на BRCA1



Спорадични: метилиране на
BRCA1 или де-ново мутация



Непостоянна асоциация между STIC и HGSC

Howitt BE et al AJSP, May 2015

Am J Surg Pathol. 2015 Mar;39(3):287-93. doi: 10.1097/PAS.0000000000000369.

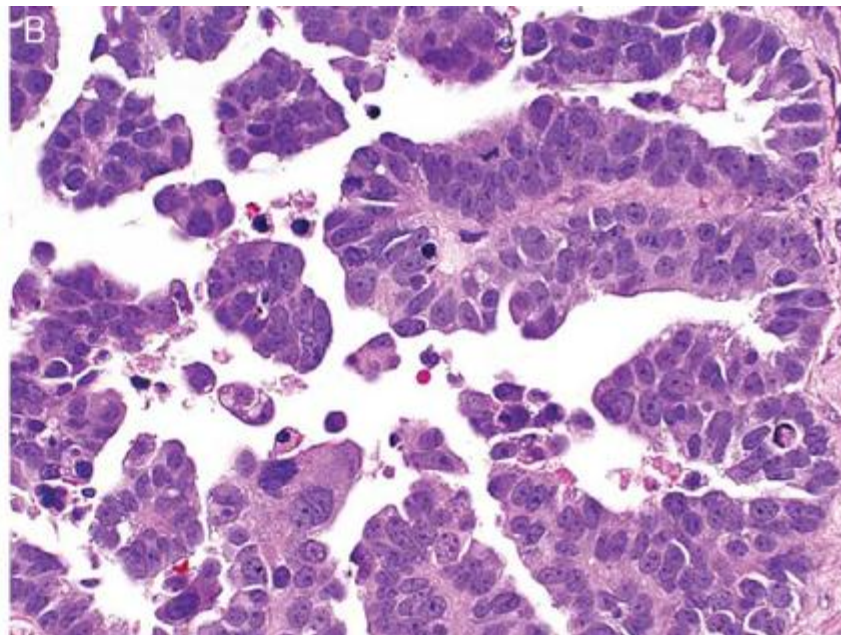
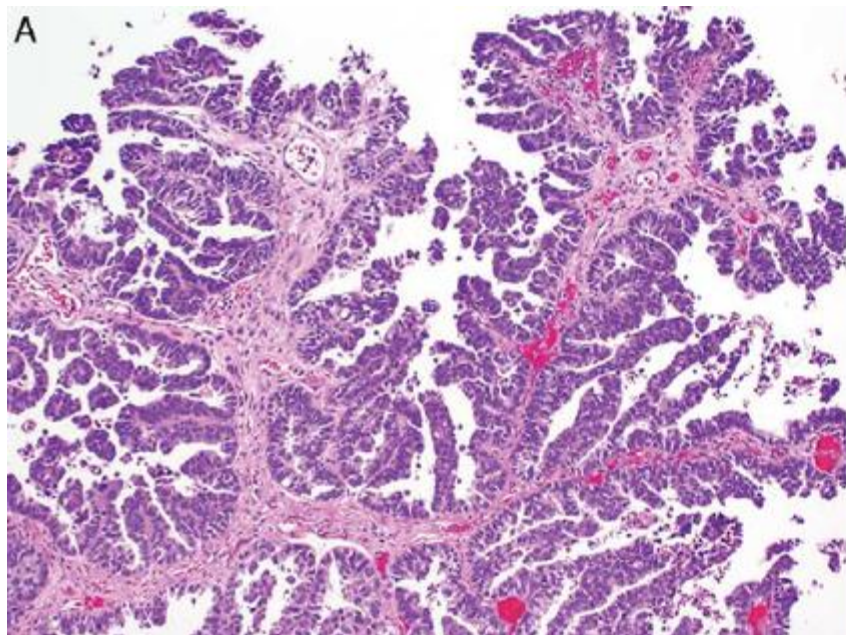
Evidence for a dualistic model of high-grade serous carcinoma: BRCA mutation status, histology, and tubal intraepithelial carcinoma.

Howitt BE¹, Hanamornroongruang S, Lin DI, Conner JE, Schulte S, Horowitz N, Crum CP, Meserve EE.



Класически HGSC

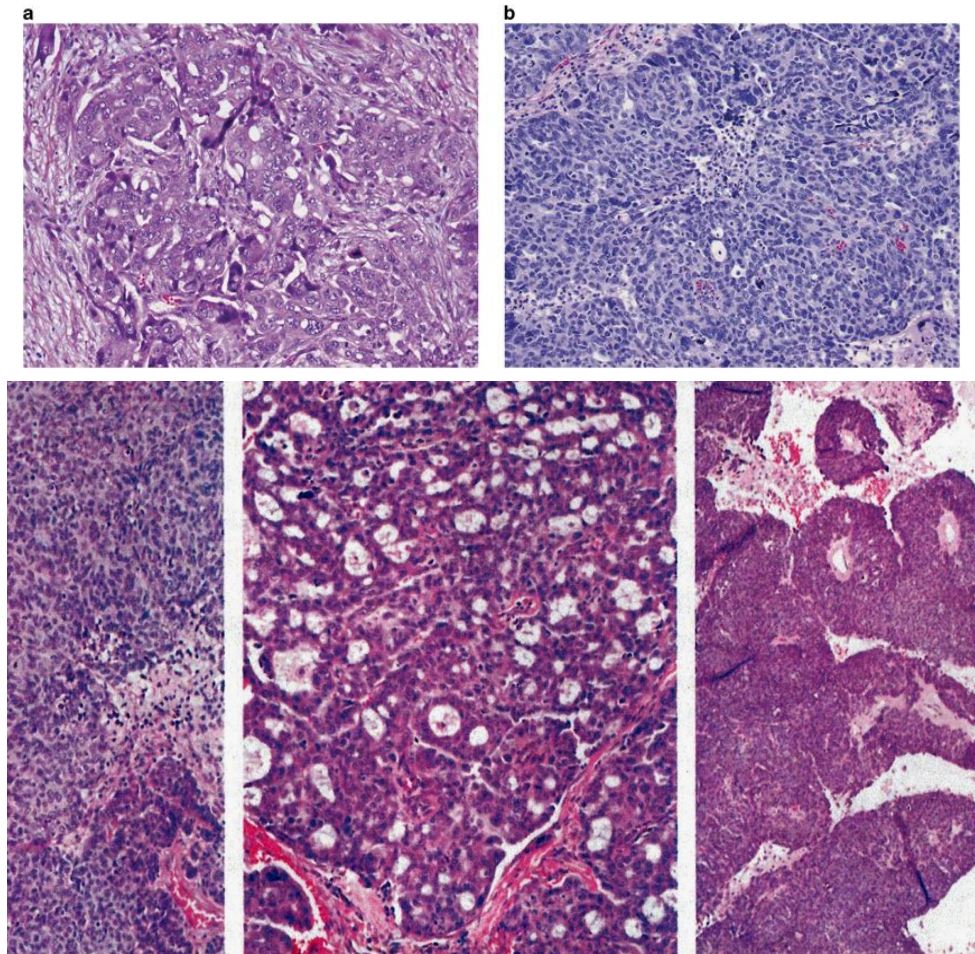
BRCA1 –ve, възрастни
пациентки, асимптоматични,
ранен стадии, STIC-80%, лоша
прогноза,
нечувствителни към ХТ
Howitt et al AJSP, May 2015



HGSC-SET-(Solid, pseudoEndometrioid and Transitional) морфология

(Soslow: Mod Pathol. 2012 Apr;25(4):625-36)

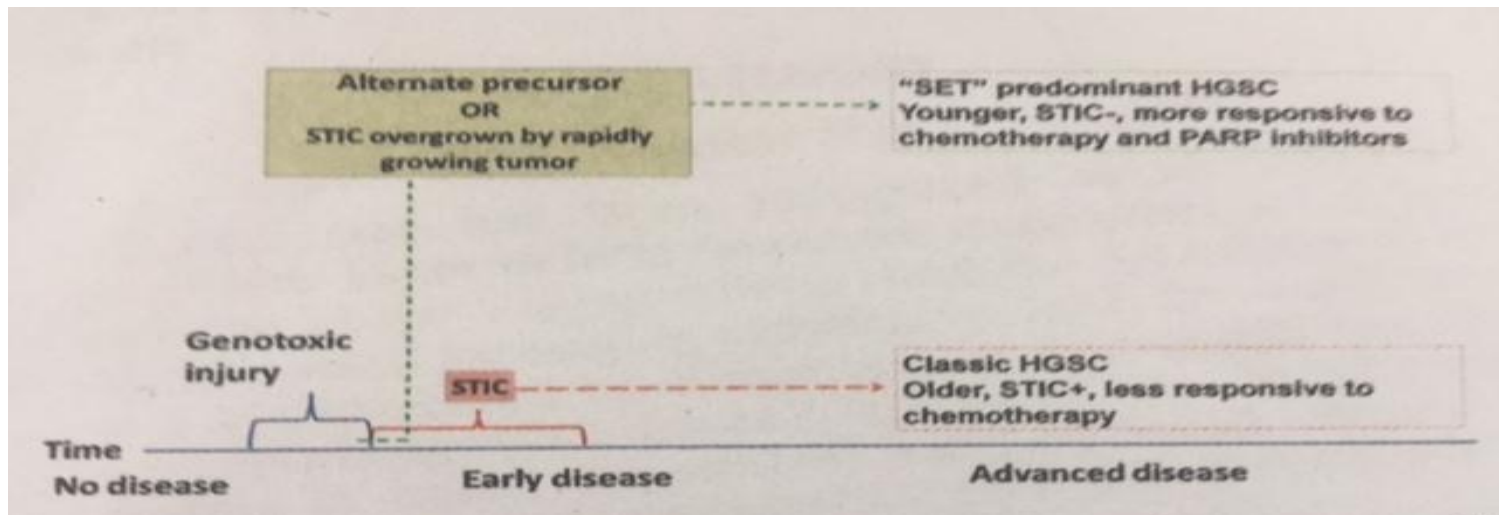
- Млади пациентки,
BRCA1 +ve,
симптоматични,
- Авансирал стадии,
STIC-рядък, лоша
прогноза,
- Чувствителни към ХТ
- Добър изход



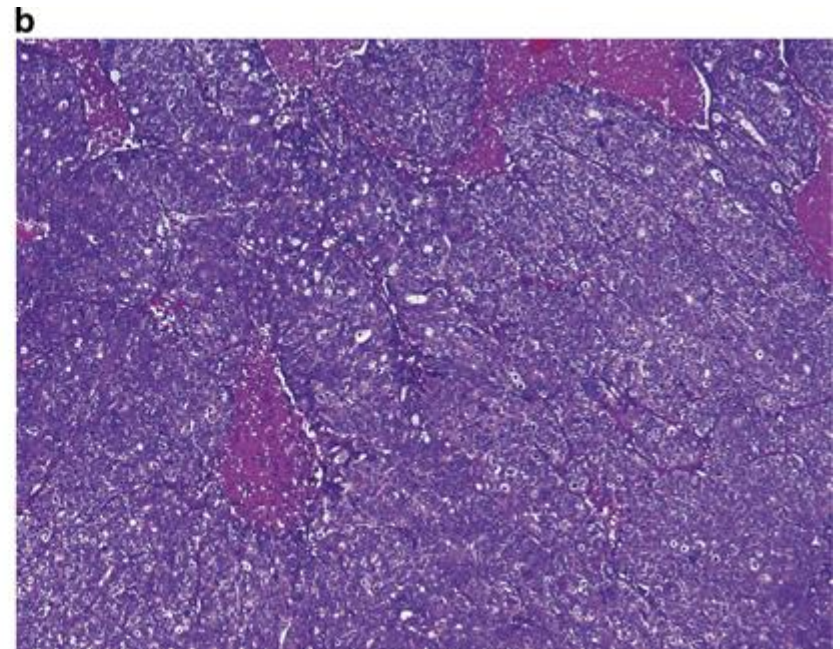
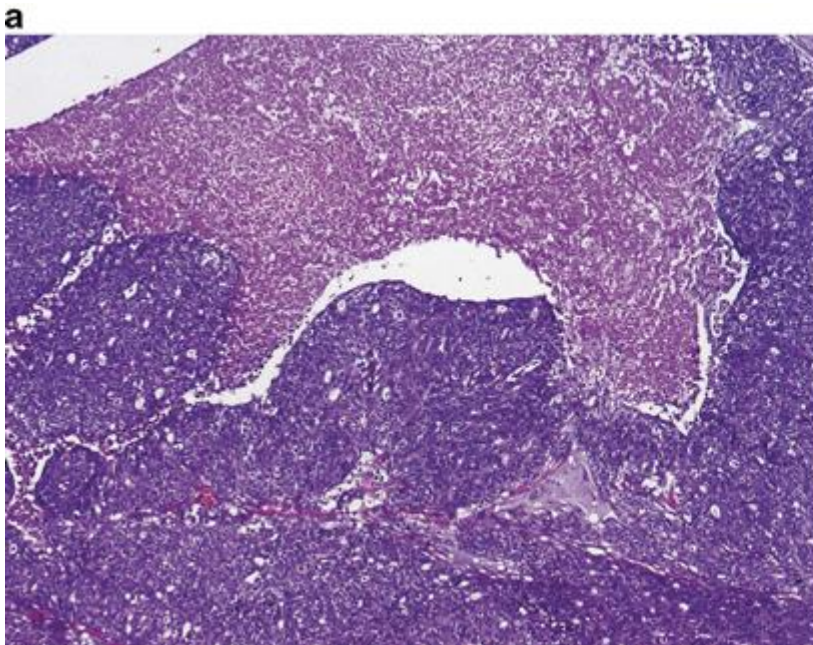
Howitt et al AJSP, May, 2015

Ефективност от салпингектомията за превенция на HGSC при BRCA 1 позитивни пациентки??????

- Не при всички пациентки тръбата е източник на HGSC
- Околният паренхим на перитонеума и повърхностния епител на яйчника могат да съдържат прекурсори на HGSC



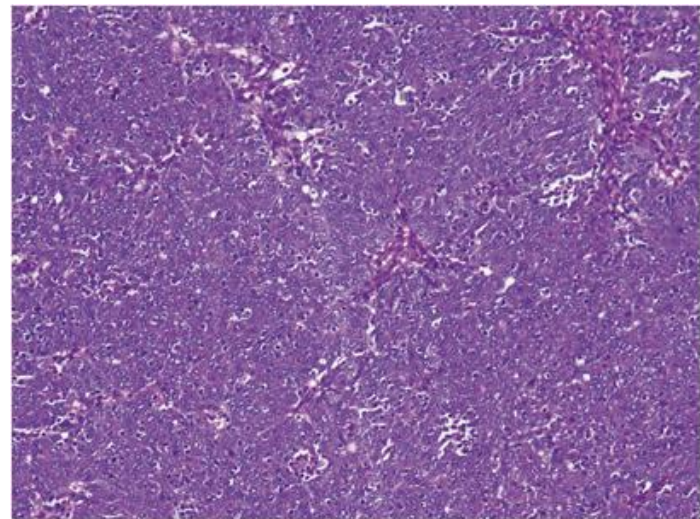
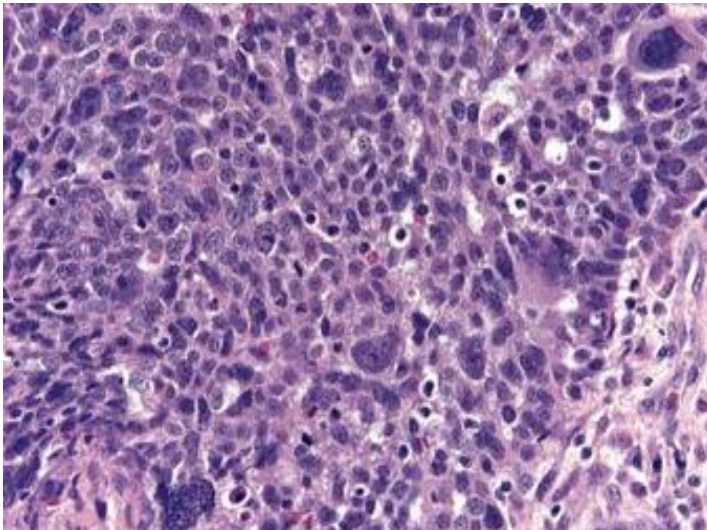
**Хистологични критерии, предсказващи
възможността за мутации в BRCA1 гена при
първичен серозен карцином на яйчник**

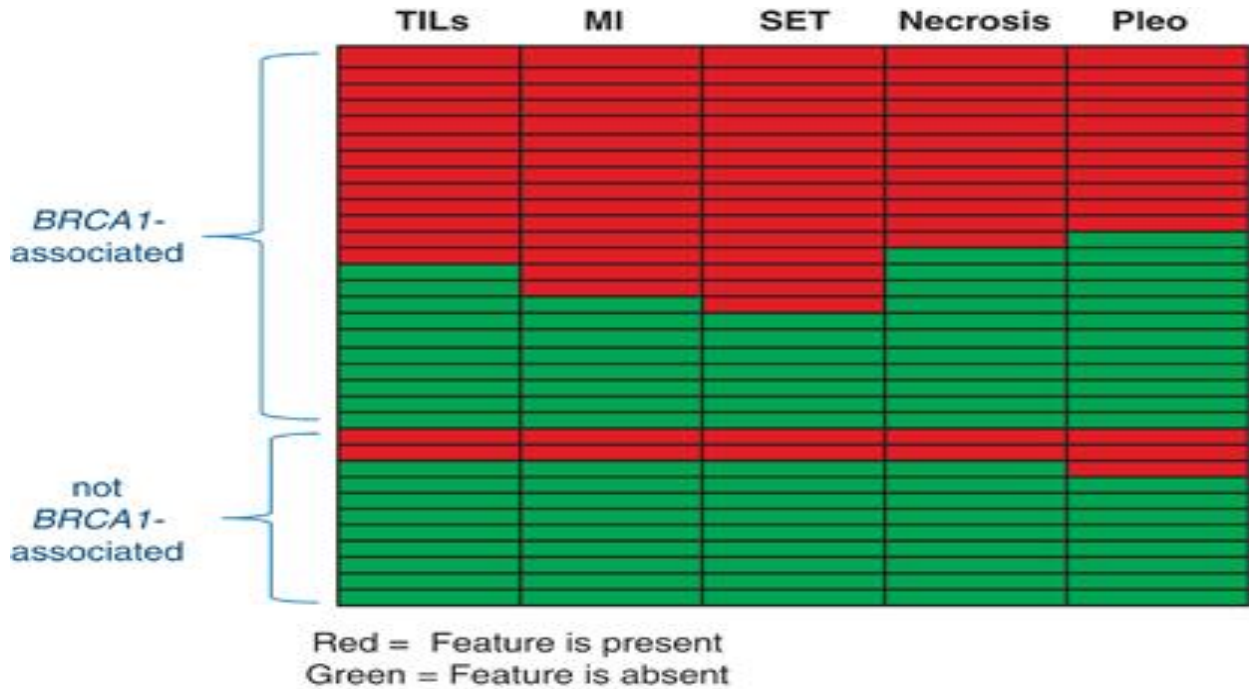


Морфологични критерии за BRCA 1 позитивност при ОК

Концепция:

**Определени морфологични критерии се свързват
по-често с вероятна мутация на BRCA 1 гена:**





MODERN PATHOLOGY (2012) 25, 625-636
© 2012 USCAP, Inc. All rights reserved 0893-3952/12 \$32.00

Morphologic patterns associated with *BRCA1* and *BRCA2* genotype in ovarian carcinoma

Robert A Soslow¹, Guangming Han², Kay J Park¹, Karuna Garg¹, Narciso Olvera¹, David R Spriggs³, Noah D Kauff^{3,4} and Douglas A Levine⁵

Морфологични критерии

- Интраепителни тумор-инфилтриращи лимфоцити- над 40 в поле с висока концентрация на възпалителен инфилтрат
- Изразена атипия на туморните клетки с гигантски или причудливи неопластични ядра.
- Наличие на туморни некрози, заемащи повече от 6% от туморния паренхим

[Am J Surg Pathol](#). Author manuscript; available in PMC 2013 Aug 1.

Published in final edited form as:

[Am J Surg Pathol](#). 2012 Aug; 36(8): 1170–1177.

doi: [10.1097/PAS.0b013e31825d9b8d](https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31825d9b8d)

PMCID: PMC3422129

NIHMSID: NIHMS385951

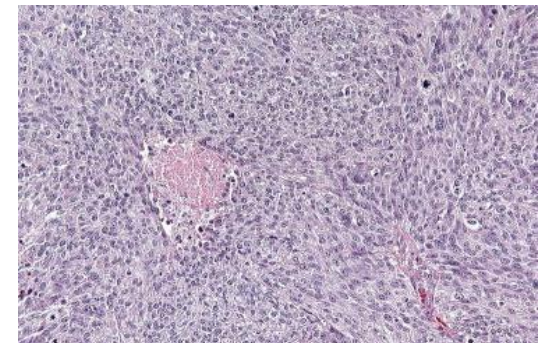
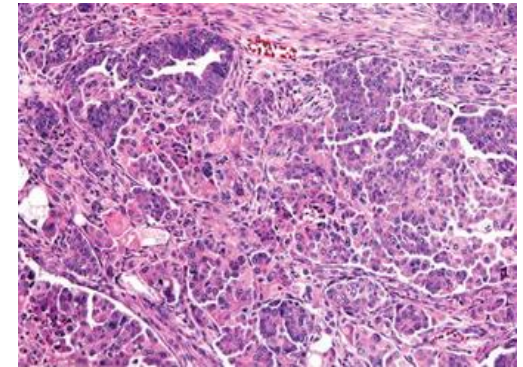
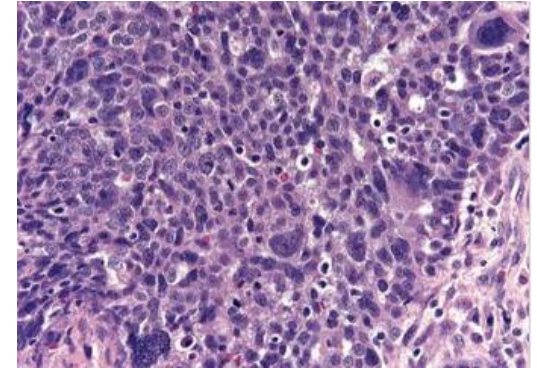
Prediction of *BRCA1* Germ Line Mutation Status in Women with Ovarian Cancer using Morphology-based Criteria: Identification of a *BRCA1* Ovarian Cancer Phenotype

[Mika Fujiwara](#), MD,¹ [Valerie McGuire](#), PhD,² [Anna Felberg](#), MS,² [Weiva Sieh](#), MD PhD,² [Alice S. Whittemore](#), PhD,² and [Teri A. Longacre](#), MD¹

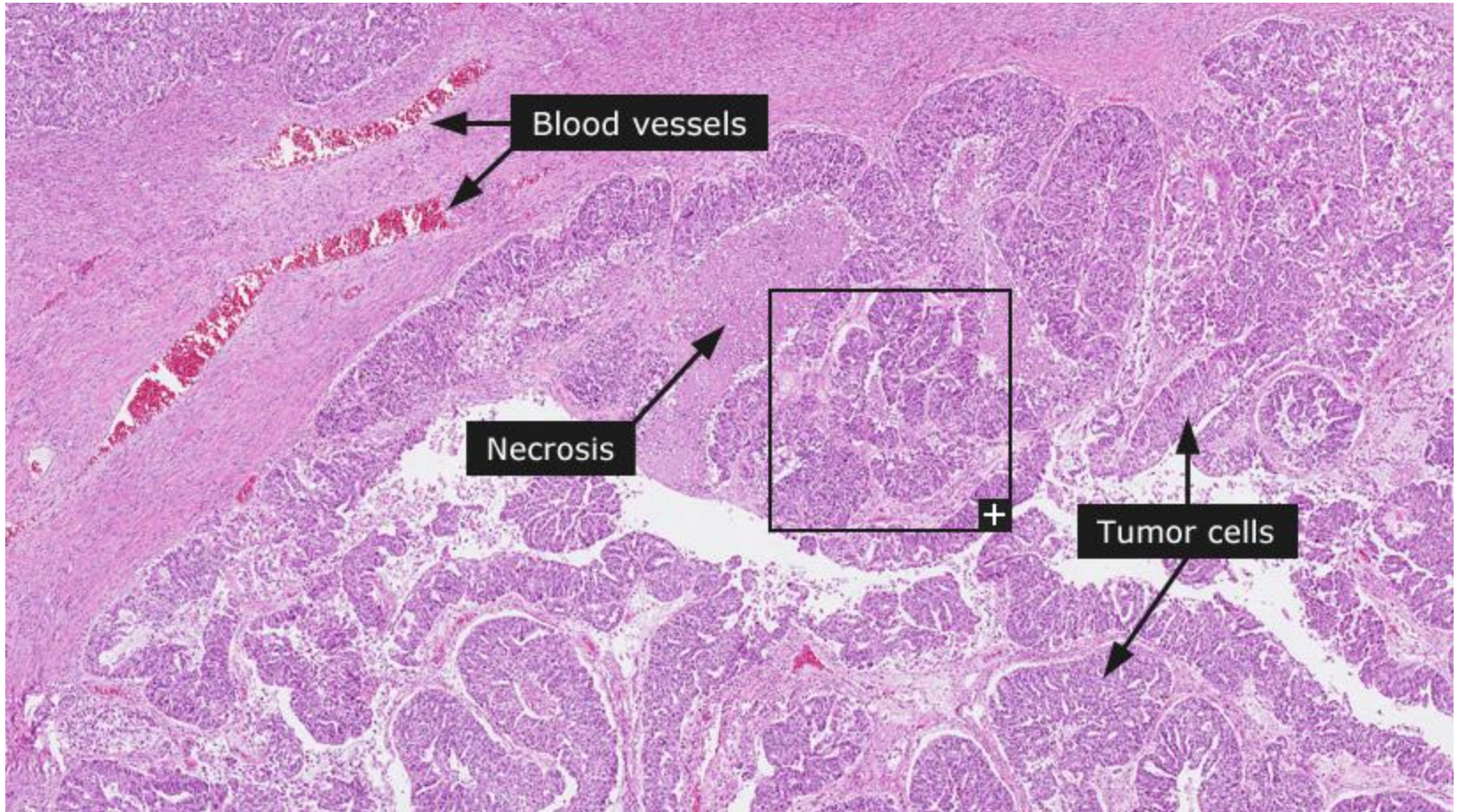
Морфологични критерии

На база морфологични критерии
ОК се класифицира в три категории:

- Съвместими с BRCA 1 мутации
- Възможно съвместими с BRCA 1
- Несъвместими с BRCA 1 мутации

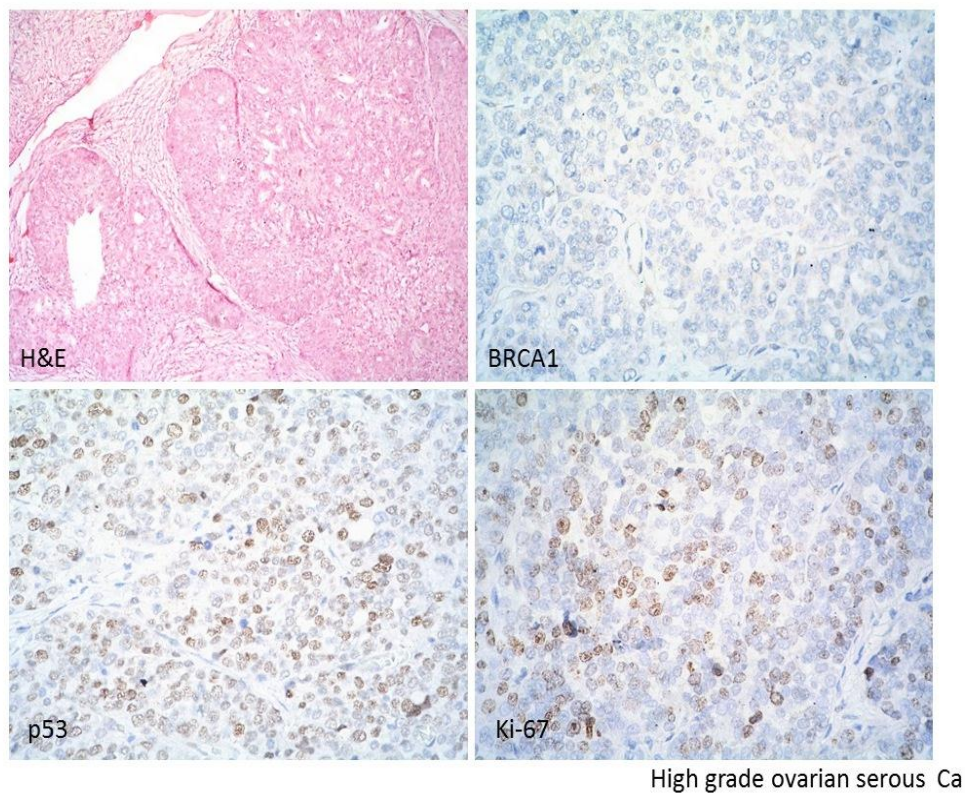


Съвместими с BRCA 1 мутации



Обобщение на резултатите

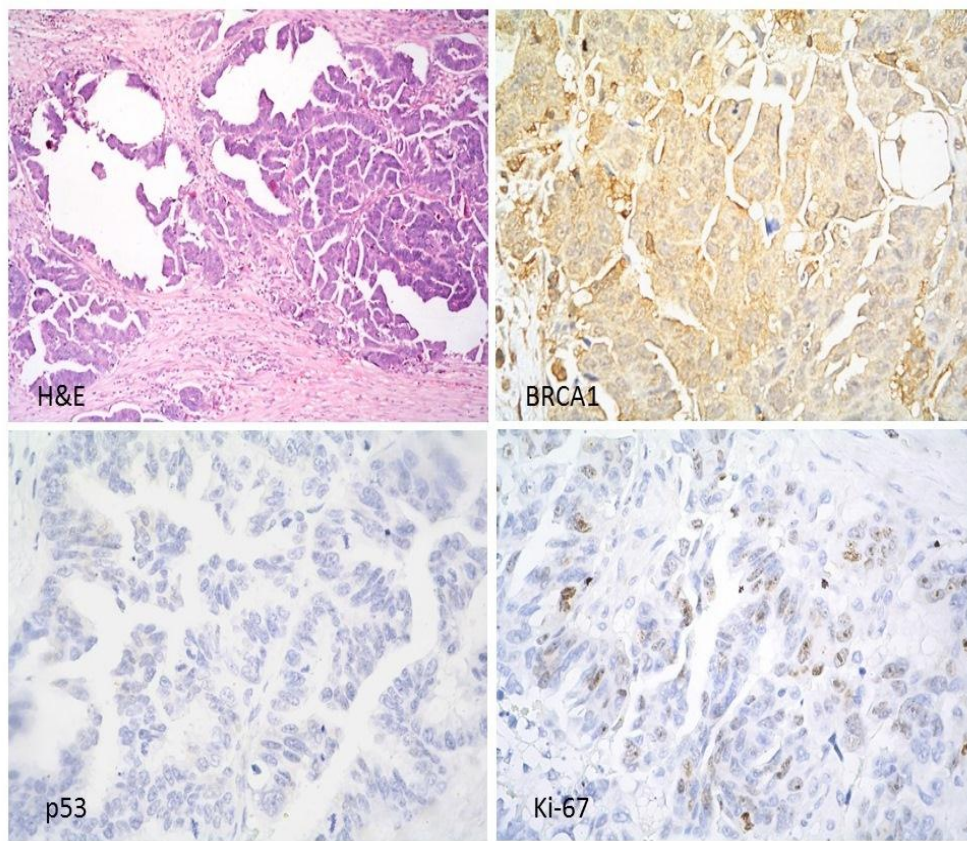
- Тумори със сравнително голяма вероятност за наличие на BRCA1 мутация



Фиг. 1

Обобщение на резултатите

- Тумори с относително малка вероятност за наличие на BRCA1 мутация



low grade ovarian serous Ca

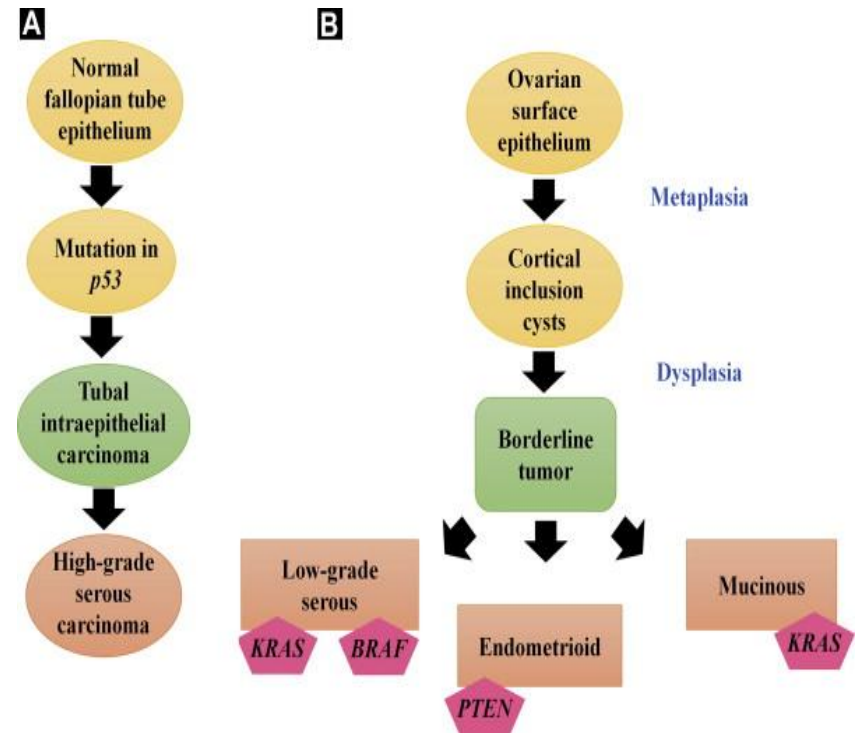
Фиг. 2

Изводи

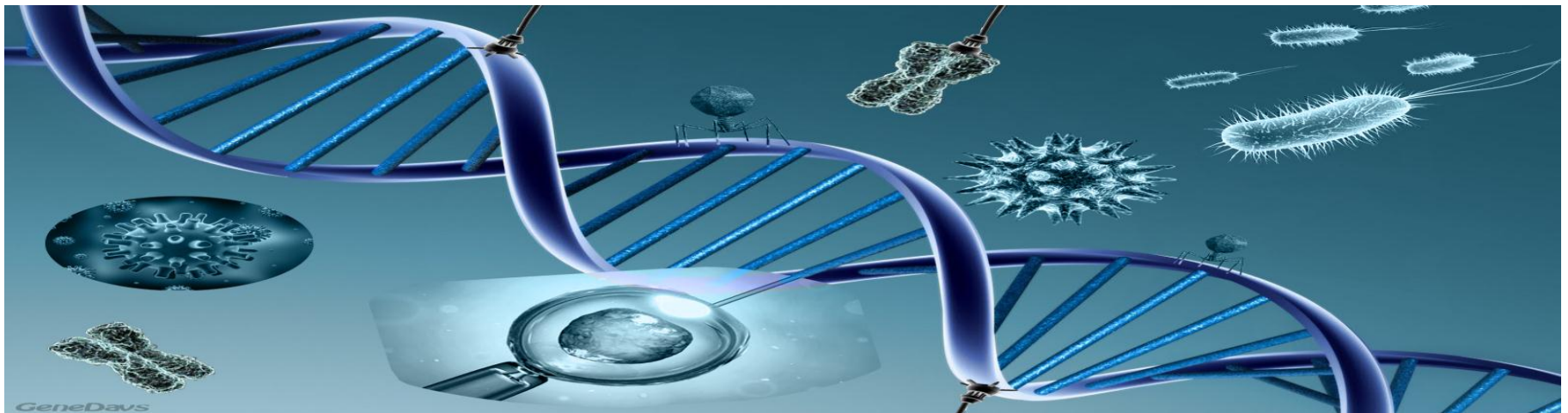
- Констелацията: серозни ОК, G3 – ИХХ негативност за BRCA1 и позитивност за p53, при следване на морфологичните критерии улеснява селекцията на пациенти за откриване на мутация в BRCA1 гена или алтерация в BRCA1 пътя.
- Туморите, отговарящи на морфологичните характеристики се насочват на генетично тестване за доказване наличието на BRCA1 мутация.

Изводи

- ОК с дефект на TP 53 и BRCA пътя притежават подобни морфологични (фенотипни) белези и клинично протичане



- Скринингът за BRCA1 дефекти е ключов момент, както с оглед последващия терапевтичен подход, при пациенти с диагностициран ОК, така и с оглед поведението спрямо здрави родственици.



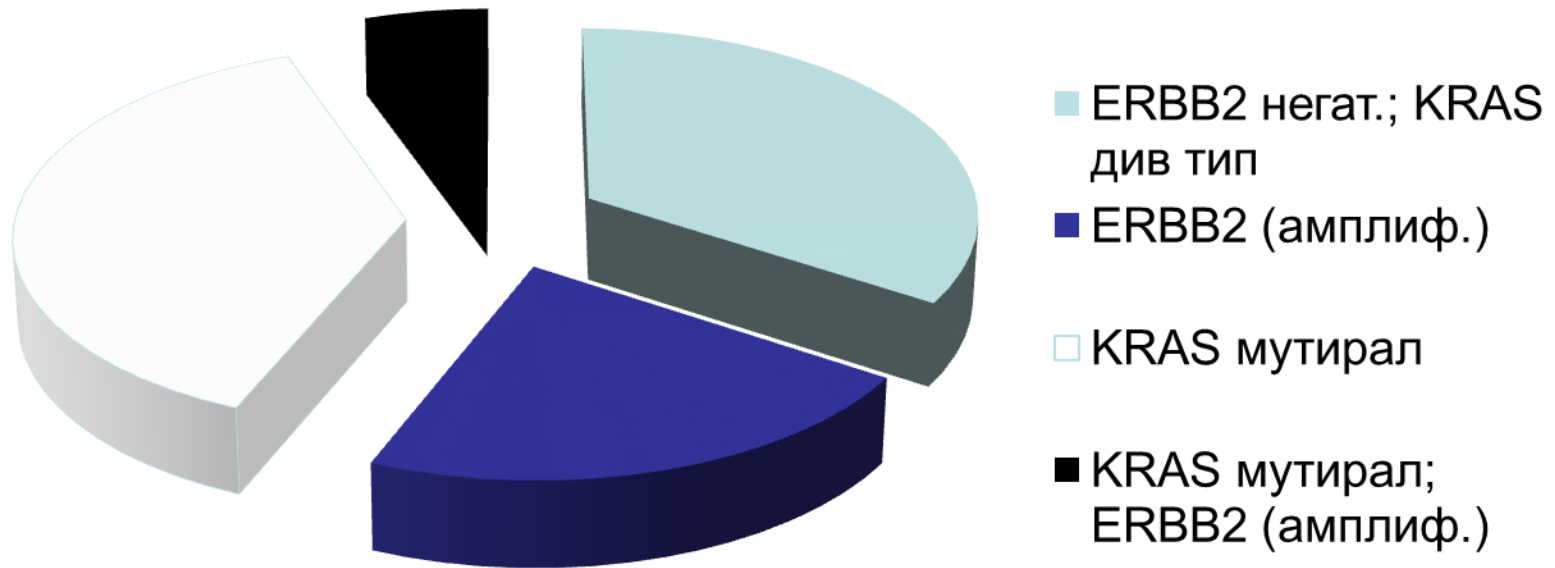
Муцинозни карциноми на яйчник

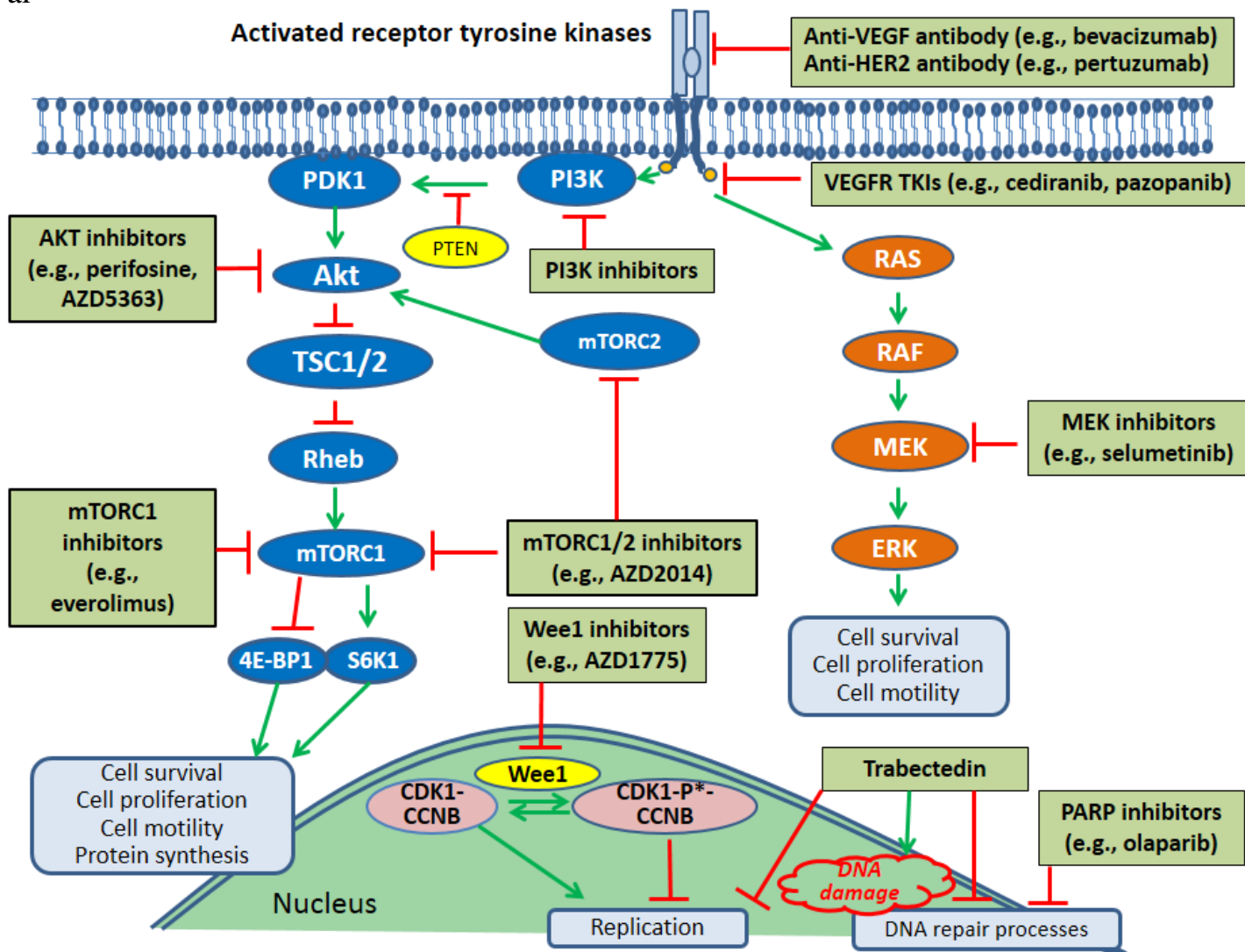
- Първичните са редки-3% и са едностранни
- Метастатичните са двустранни и са от ГИТ <10 см
- СК7/СК 20 са с ограничено приложение за разграничаването на първичен от метастатичен МК
- МК Stage I с инфилтративен начин на растеж и руптура на тумора е с неблагоприятна прогноза
- Stage Ia анапластичен карцином не винаги е с лоша прогноза

Яйчникови муцинозни тумори



Мутация на KRAS (G12-G13) и амплификация на HER2 при муцинозен карцином





Rojas V et al: Molecular Characterization of Epithelial Ovarian Cancer: Implications for Diagnosis and Treatment. Wong K-K, ed. *International Journal of Molecular*

Sciences. 2016;17(12):2113. doi:10.3390/ijms17122113.

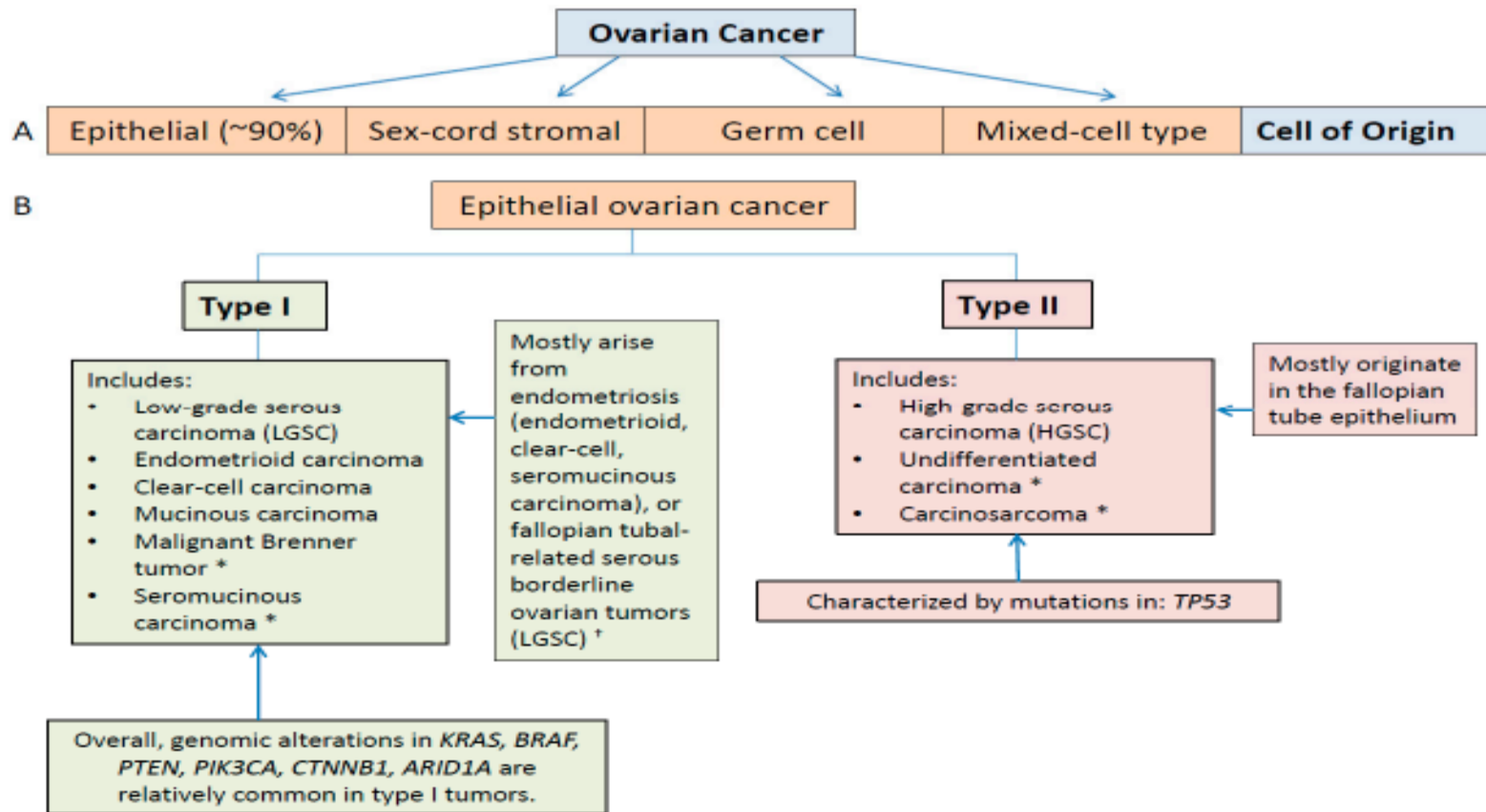


Table 1. Type I ovarian cancers: Frequencies of selected potentially pathogenic genomic alterations.

Gene Alterations	Low-Grade Serous Cancer	Ovarian Clear Cell Carcinoma	Endometrioid	Mucinous
		Mutations		
<i>BRAF</i>	33% ^a ; 38% ^b ; 16% ^c	0% ^e ; 1% ^f	24% ^a	0% ^k ; 23% ^l ; 5% ^m ;
<i>KRAS</i>	19% ^b ; 35% ^a ; 21% ^c	<1% ^a ; 7% ^f	<1% ^a	50% ^k ; 68% ⁿ ; 65% ^m
<i>PIK3CA</i>	11% ^b	25% ^e ; 33% ^f	12% ^e	14% ^m
<i>PTEN</i>	20% ^d	0% ^e ; 5% ^f	14% ^j ; 31% ^e	3% ^m
<i>ARID1A</i>	–	46% ^g ; 57% ^h	30% ^g	9% ^l
<i>CTNNB1</i>	–	0% ^e ; 3% ^f	23% ^e ; 24% ^j	5% ^m
<i>CDKN2A</i>	–	–	–	19% ^m
<i>TP53</i>	–	–	–	57% ^m ; 52% ^l
		Copy number alterations		
<i>ERBB2</i> (HER2; gain)	–	14% ⁱ	–	12% ^m ; 19% ^o

^a Singer et al. [29]; ^b Jones et al. [20]; ^c Hunter et al. [32]; ^d Landen, et al. [23]; ^e Willner et al. [25]; ^f Kuo et al. [24]; ^g Wiegand et al. [27]; ^h Jones et al. [26]; ⁱ Tan et al. [22]; ^j Catusus et al. [34]; ^k Gemignani et al. [30]; ^l Ryland et al. [35]; ^m Mackenzie et al. [36]; ⁿ Cuatrecasa et al. [31]; and ^o Angelesio et al. [37]; HER2: human epidermal growth factor receptor 2; – Dashed lines indicate that data are unavailable or not included.

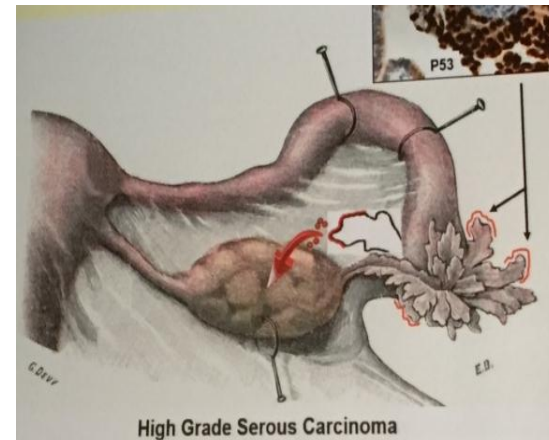
Table 2. Selected genomic alterations and their frequencies in high-grade serous ovarian carcinoma from the TCGA ^a.

Gene	Frequency of Mutations	Frequency of Copy Number Alterations ^b
<i>TP53</i>	96%	0.9%
<i>BRCA1</i> ^c	12%	0.6%
<i>BRCA2</i>	11%	2%
<i>MYC</i>	0%	31%
<i>MECOM</i>	0.6%	22%
<i>CCNE1</i>	0%	20%
<i>PRKCI</i>	0.6%	19%
<i>EIF5A2</i>	0%	18%
<i>PIK3CA</i>	0.6%	17%
<i>NOTCH3</i>	0.9%	11%
<i>KRAS</i>	0.6%	11%
<i>RAB25</i>	0%	7%
<i>AKT2</i>	0%	6%
<i>AURKA</i>	0%	3%
<i>PIK3R1</i>	0.3%	2% ^d
<i>AKT1</i>	0%	3%
<i>ERBB2</i>	0.9%	2%
<i>KIT</i>	2%	1%
<i>FGF1</i>	0%	1%
<i>EGFR</i>	2%	0.4%
<i>BRAF</i>	0.6%	5%
<i>PTEN</i>	0.6%	6% ^d
<i>RB1</i>	2%	7% ^d
<i>NF1</i>	4%	6% ^d
<i>ETV4</i>	0%	0.5%
<i>FOXM1</i>	0%	5%
<i>LSR</i>	0%	8%
<i>CD9</i>	0.3%	6%
<i>RAB11FIP4</i>	0%	3% ^d
<i>FGFRL1</i>	0%	3%

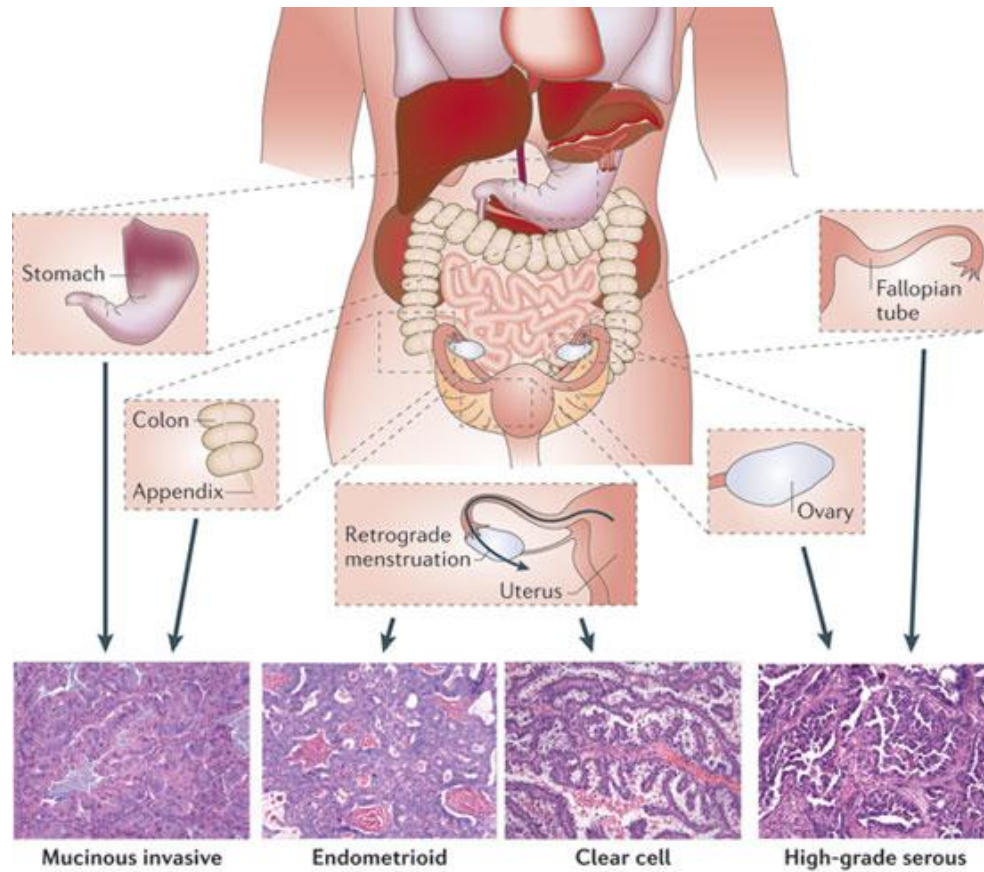
^a The Cancer Genome Atlas Research Network [16]; ^b Other genes with copy number alterations exceeding a frequency of 15% include *NDRG1*, *EPPK1*, *PLEC*, *RECQL4*, *PTK2*, *EXT1*, and *RAD21*; ^c Promoter

AJCC 8 ed. -неовариален или друг произход на овариалния карцином

- HGSC при BRCA+
пациентки-от
фимбриалната част на м.тръба



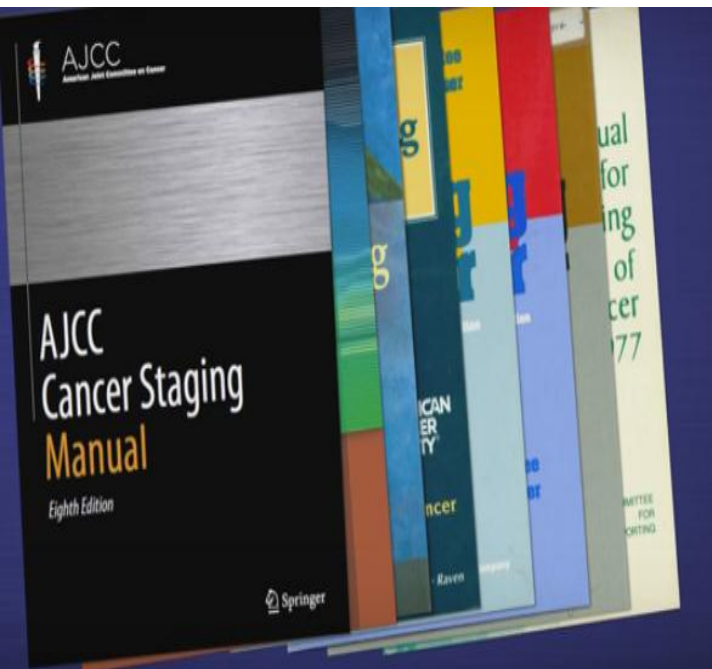
- Другите случаи от ембрионални
прогениторни клетки е перитонеума или
повърхностния епител на яйчника



СТАДИРАНЕ



- Edition 1 published 1977 and went into effect 1978
- Edition 2 published 1983 and went into effect 1984
- Edition 3 published 1988 and went into effect 1989
- Edition 4 published 1992 and went into effect 1993
- Edition 5 published 1997 and went into effect 1998
- Edition 6 published 2002 and went into effect 2003
- Edition 7 published 2009 and went into effect 2010
- Edition 8 published 2016 and will go into effect 2017



Philosophy of TNM Revision. The AJCC and UICC periodically modify the TNM system in response to newly acquired clinical data and improved understanding of cancer biology and factors affecting prognosis. Revision is one factor that makes the TNM system the most clinically useful staging system and accounts for its use worldwide.

AJCC, 8 ed.

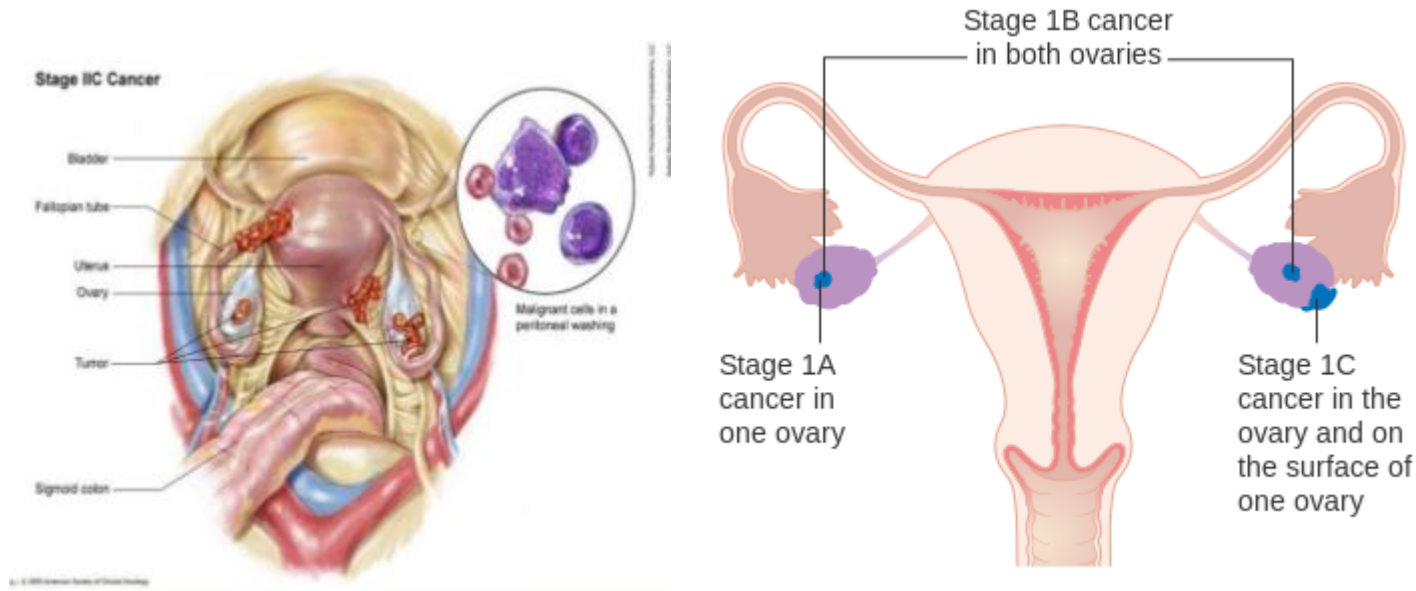
- STIC може да се разпространи и не е може да се разглежда като ISC
- St.I-локализиран в яйчника-около 5% от ОК
- **I C-руптура, ангажиране на повърхността от туморни клетки, наличие на позитивна перитонеална цитология**
- **Най-често ОК е в III стадии**
- **Ревизия на III категория!!**

I C-руптура, ангажиране на повърхността от туморни клетки, наличие на позитивна перитонеална цитология

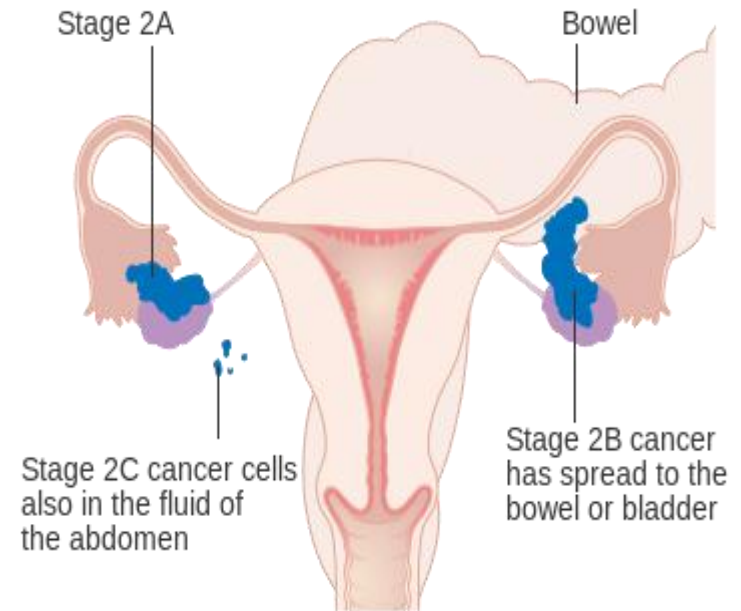
I C1-интраоперативна руптура-информация от оператора

I C2- руптурирала капсула преди оперативната интервенция

I C3-позитивна перитонеална цитология с или без руптура

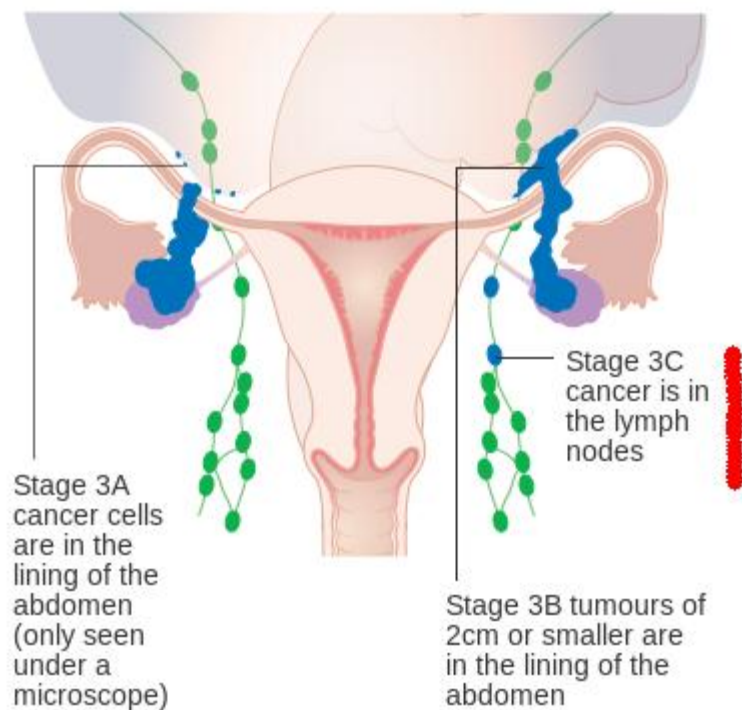


- **Запазват се категориите**
- **St.II-C**
екстраовариално/екстра
тубарно пелвично и
други пелвични тъкани -
10%

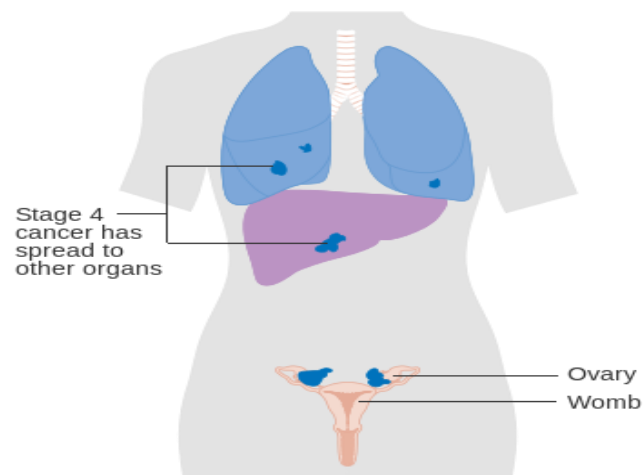


Ревизия на III категория!!

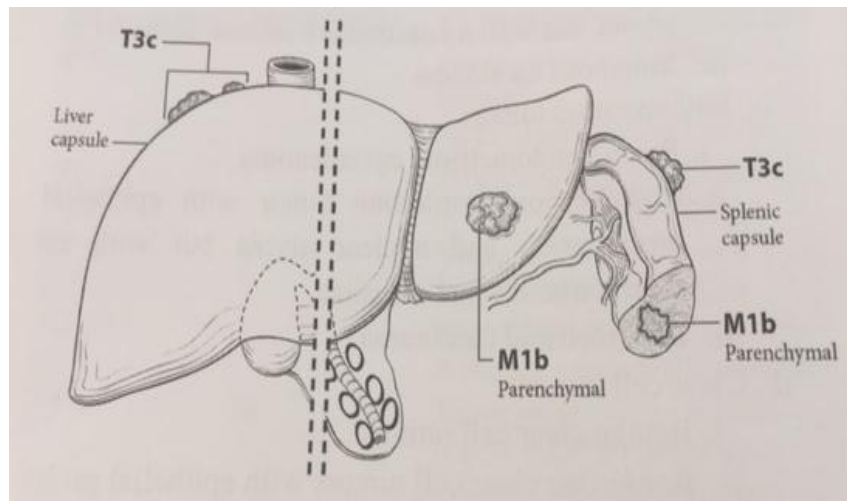
- St. IIIA1-разпространение в ретроперитонеални пелвични и/или парааортални л.в. без екстрапелвична перитонеална дисеминация-преди стадирана като III C
- с по-добра прогноза от другите в III категория-само 9%.

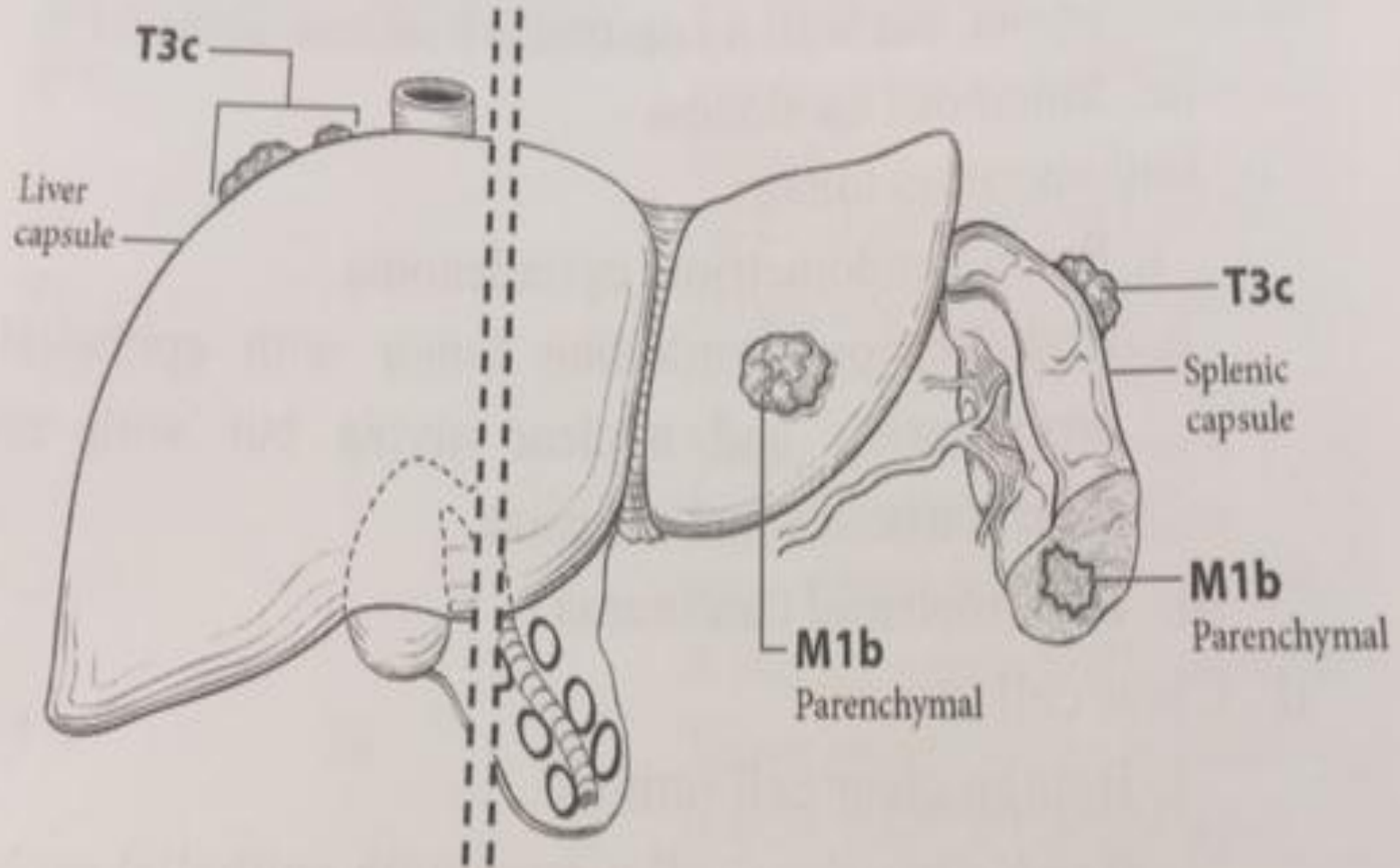


- St.IVB -мета в паренхима на черен дроб или слезка-разграничава се от



- ШС-ангажиране на чернодробната капсула





FIGO, 2014

International Journal of Gynecology and Obstetrics 124 (2014) 1–5



www.igo.org

Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Gynecology and Obstetrics

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijgo



FIGO GUIDELINES

Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum[☆]

Jaime Prat^{*}; for the FIGO Committee on Gynecologic Oncology¹

ARTICLE INFO

Keywords:

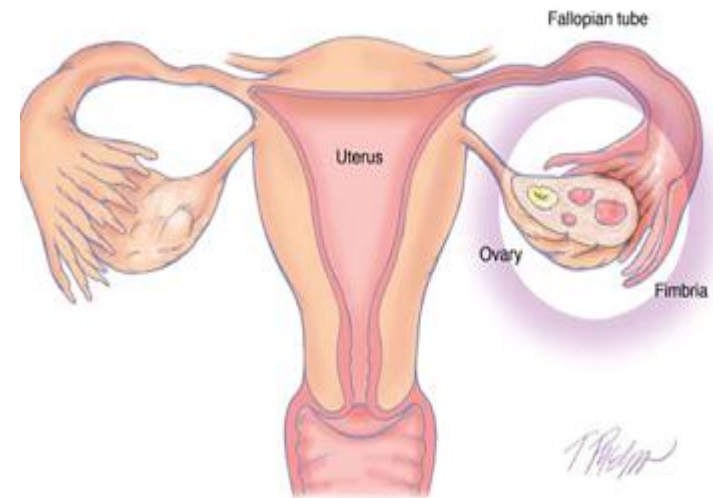
Fallopian tube cancer
Ovarian cancer
Peritoneal cancer
Staging

and, based on histopathology, immunohistochemistry, and molecular genetic analysis, at least 5 main types are currently distinguished: high-grade serous carcinoma (HGSC [70%]); endometrioid carcinoma (EC [10%]); clear-cell carcinoma (CCC [10%]); mucinous carcinoma (MC [3%]); and low-grade serous carcinoma (LGSC [$<5\%$]) [3]. These tumor types (which account for 98% of ovarian carcinomas) can be reproducibly diagnosed by light microscopy and are inherently different diseases, as indicated by differences in epidemiologic and genetic risk

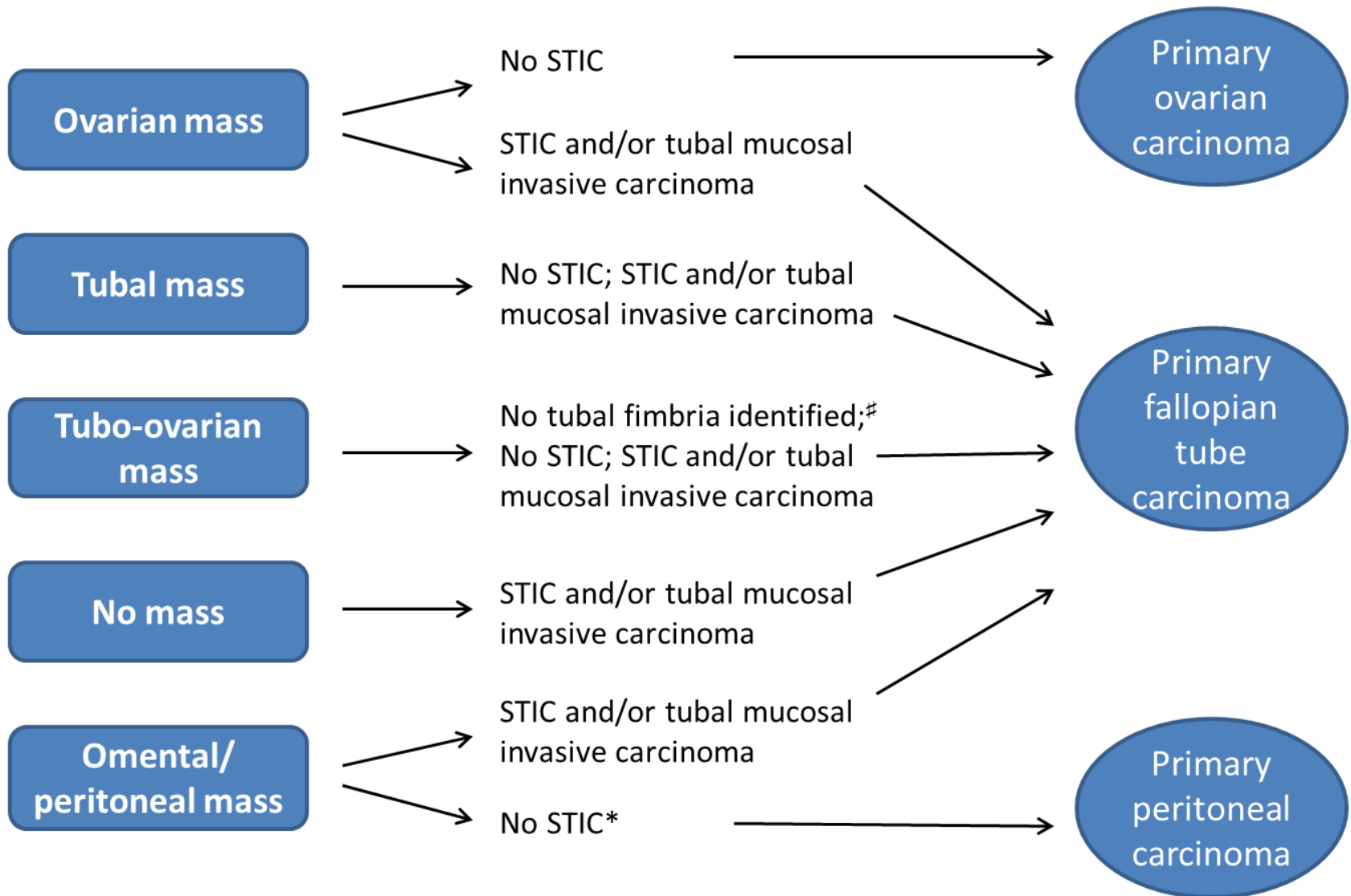
*Клинично стадиране на овариални,
перитонеални и карциноми на маточната тръба*

FIGO 2014

- OV-първичен тумор в яйчник
- FT-първичен тумор във фалопиева тръба
- P- първичен тумор във перитонеум
- U-локализацията на първичният тумор не може да бъде преценен



High grade serous carcinoma: determining the primary site of origin

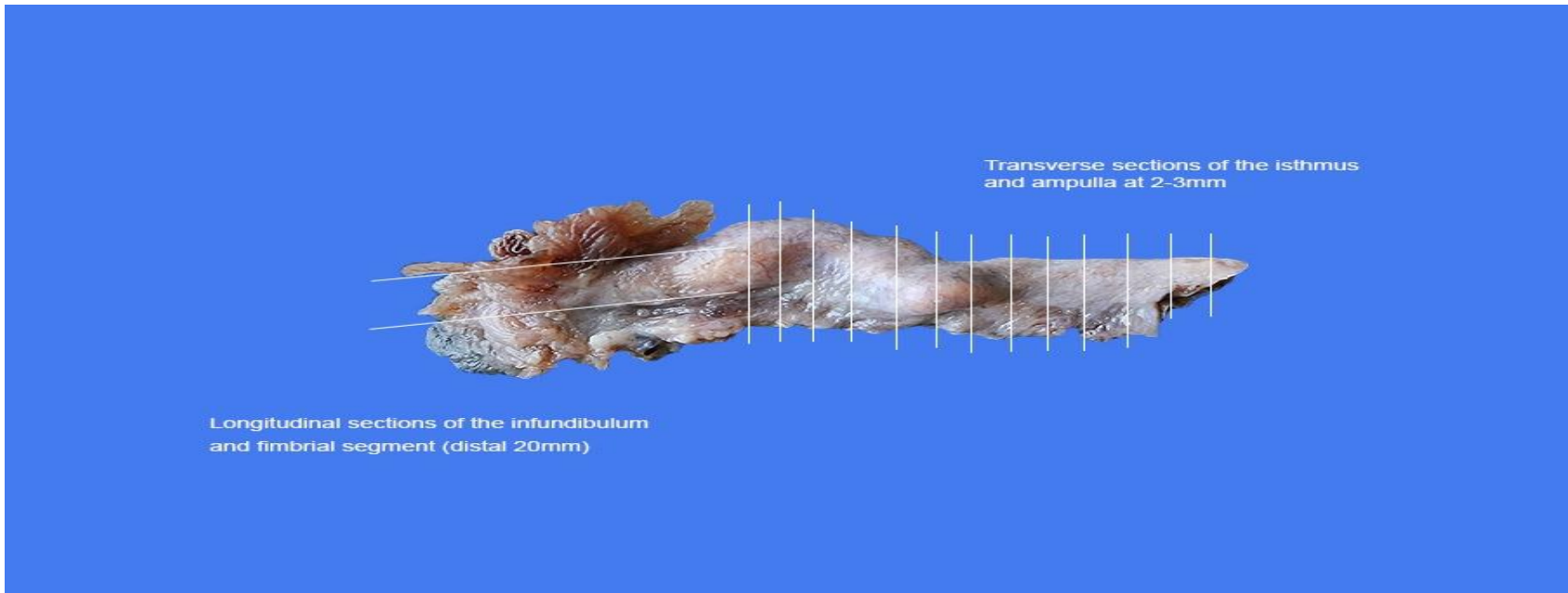


Стадират се

- LGSC
- HGSC
- Муцинозен карцином
- Ендометриоиден карцином
- Светлоклетъчен карцином
- Borderline
- Некласифицируеми карциноми
- Малигнени герминативни тумори
- Потенциално малигнени sex cord стромални тумори

Как да се изследват маточните тръби?

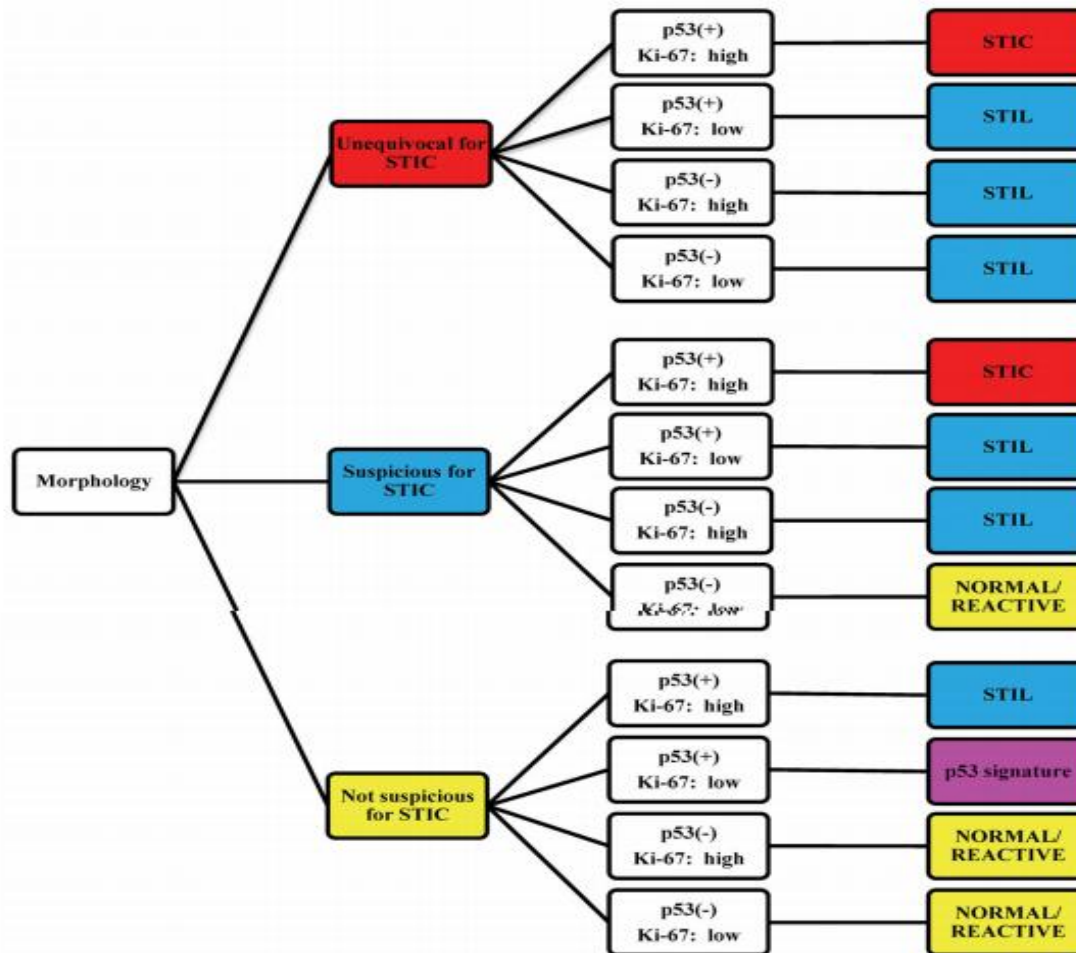
- (Protocol for Sectioning and Extensively Examining the FIMbria, SEE-FIM).
- Medeiros F, et al. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. Am J Surg Pathol 2006; 30:230-236
- Алгоритмична преценка на находката в маточните тръби



Transverse sections of the isthmus and ampulla

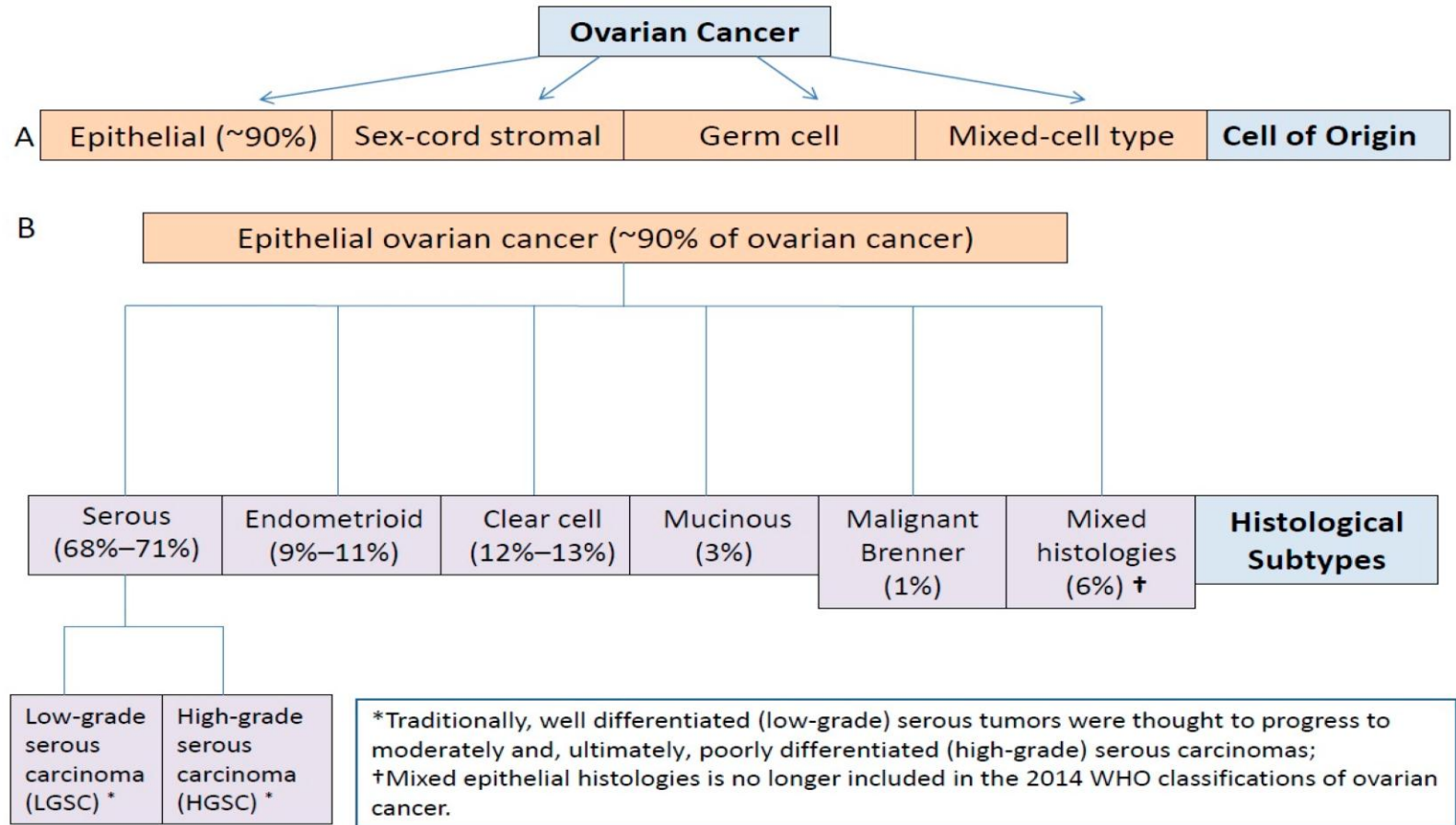


Longitudinal sections of the infundibulum and fimbrial segment



Algorithm for the diagnoses of serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC), serous tubal intraepithelial lesion (STIL), p53 signature, and normal/reactive.

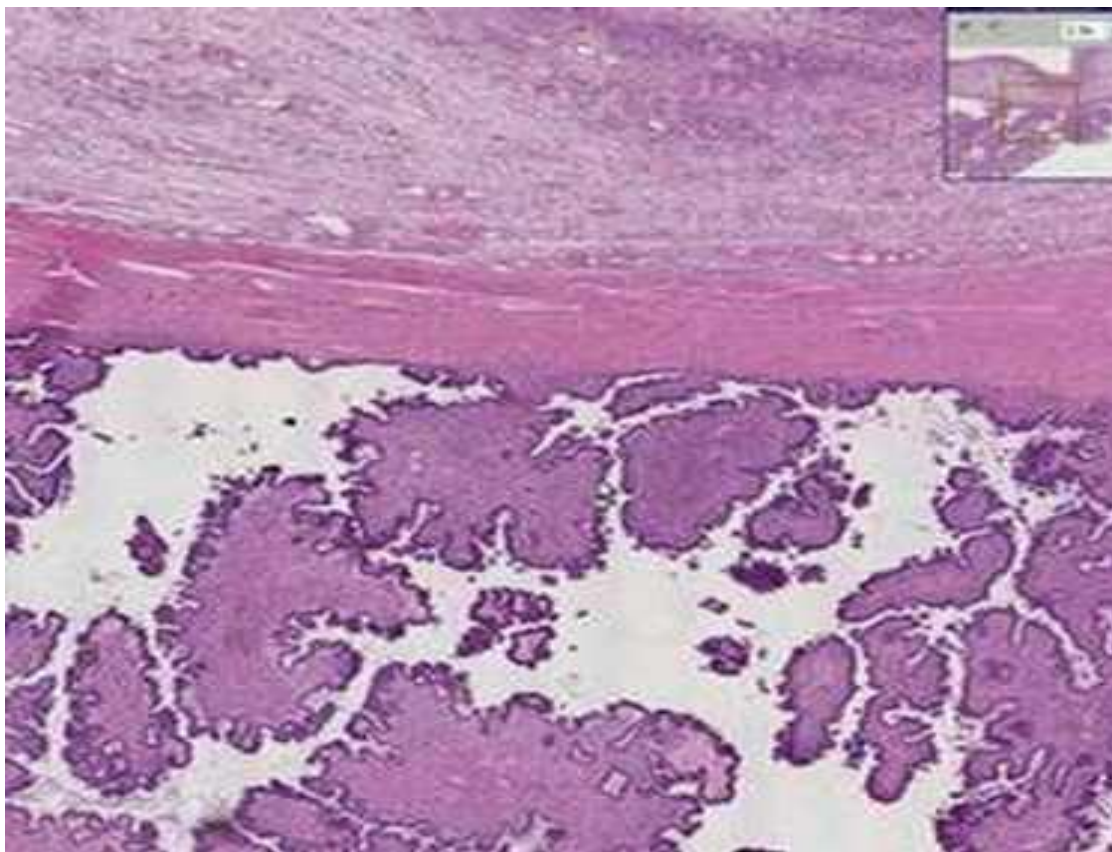
Rojas V et al Rojas V et al: Molecular Characterization of Epithelial Ovarian Cancer: Implications for Diagnosis and Treatment. Wong K-K, ed. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016;17(12):2113. doi:10.3390/ijms17122113.



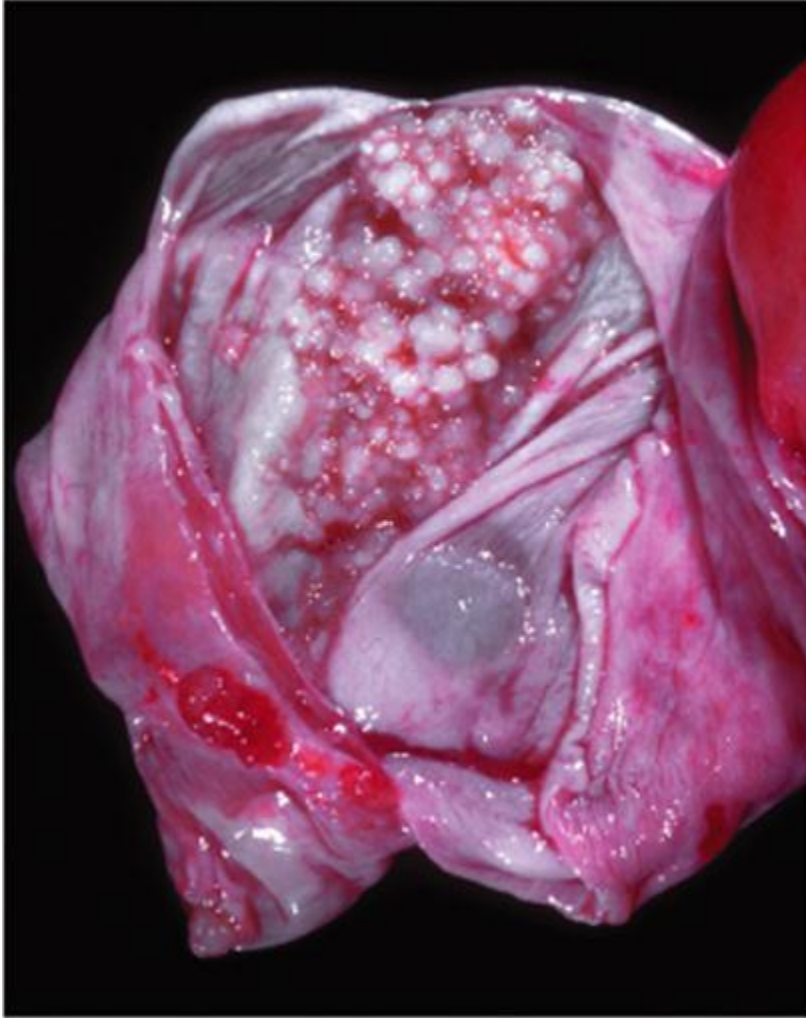
Серозен папиларен цистеденом



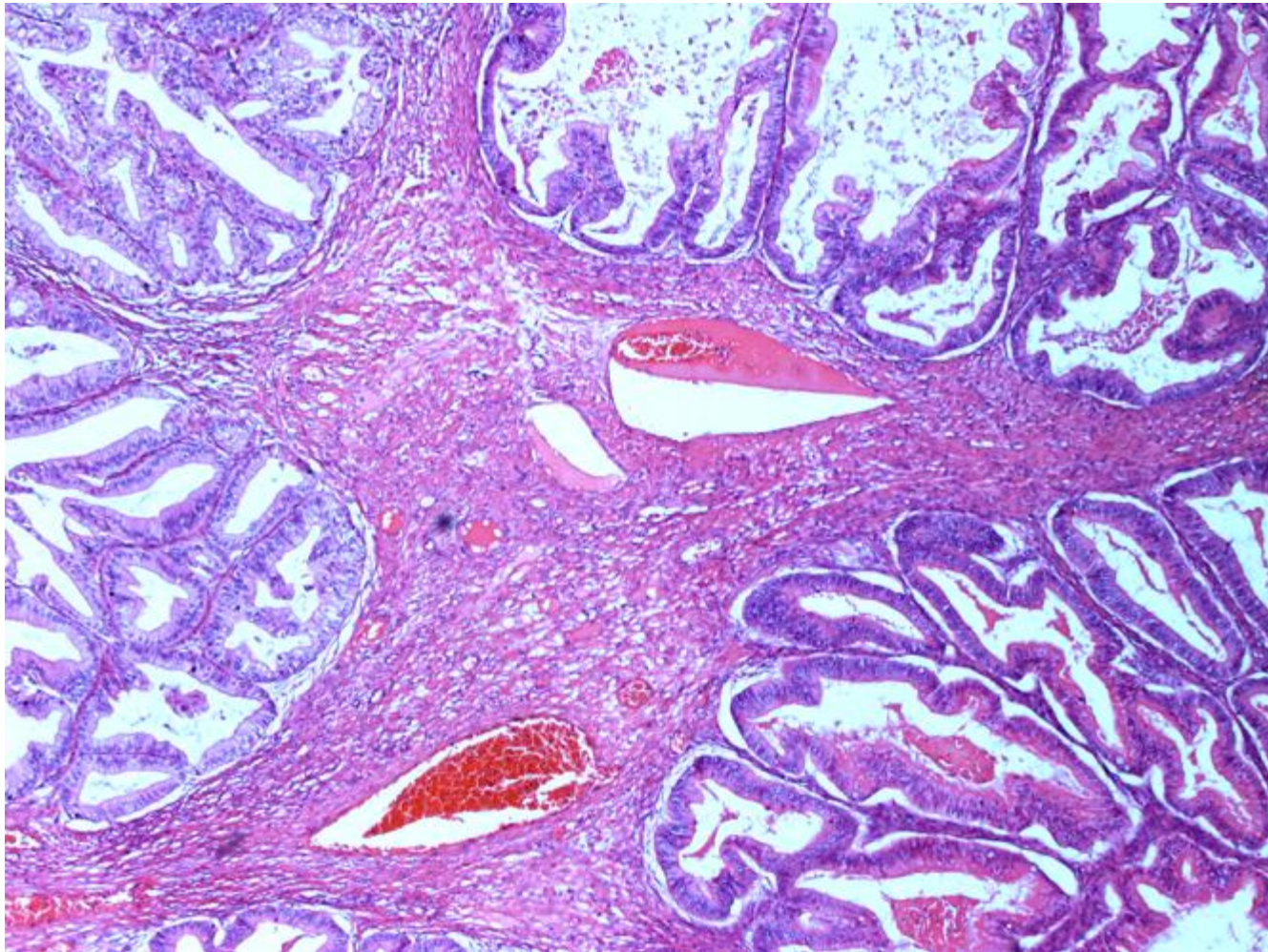
Атипичен пролиферативен тумор



Граничен серозен тумор



Граничен муцинозен тумор



Благодаря за вниманието!

