

Serózní tubární intraepiteliální karcinom a postup při jeho náhodném nálezu

Magdalena Plch, Gabriel Jelenek, Richard Feranec, Josef Chovanec

Oddělení gynekologické onkologie Kliniky operační onkologie Masarykova onkologického ústavu, Brno

Oddělení gynekologické onkologie Kliniky operační onkologie, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

Serózní tubární intraepiteliální karcinom (STIC) je považován za prekursor high grade serózního karcinomu pánve (HGSC), který zahrnuje karcinomy ovaria, tuby a peritonea. STIC je brzkou morfologicky rozpoznatelnou lézí v patogenezi HGSC a je nalézán převážně v distální části vejcovodu. I přes velký pokrok v objasnění patogeneze ovariálních karcinomů a zavedení nových patologických postupů při diagnostice prekursorových lézí HGSC zůstává na tomto poli mnoho nezodpovězených otázek.

Klíčová slova: high grade serózní karcinom, serózní tubární intraepiteliální karcinom, BRCA, prekursorové léze vejcovodu, SEE-FIM protokol.

Serous tubal intraepithelial carcinoma and management after its incidental finding

Serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC) is considered as a precursor of high-grade serous carcinoma of the pelvis (HGSC), which includes ovarian, tubal and peritoneal carcinomas. STIC is an early morphologically recognizable lesion in the pathogenesis of HGSC and is found predominantly in the distal part of the fallopian tube. Despite a great progress in elucidating the pathogenesis of ovarian carcinomas and the introduction of new pathological procedures for the diagnosis of precursor lesions of HGSC, there remain many unanswered questions.

Key words: high grade serous carcinoma, serous tubular intraepithelial carcinoma, BRCA, precursor lesions of fallopian tube, SEE-FIM protocol.

Úvod

Serózní tubární intraepiteliální karcinom (STIC) je považován za prekursor high grade serózního karcinomu pánve (HGSC), který zahrnuje karcinomy ovaria, tuby a peritonea. STIC je brzkou morfologicky rozpoznatelnou lézí v patogenezi HGSC. Jako taková byla stanovena na základě podobnosti morfologických, imunofenotypických a transkriptomových profilů s HGSC (1, 2). HGSC vaječníku, vejcovodu a peritonea je nejčastěji se vyskytující histologický typ epiteliálních ovariálních karcinomů (cca 70 %). Má špatnou prognózu – 5leté přežívání se udává nezávisle na stadiu onemocnění v době diagnózy zhruba 43 %. Důvodem je stanovení diagnózy v pokročilém

stadiu onemocnění. Celoživotní riziko onemocnění v populaci na ovariální karcinom představuje 2 %. U nosiček mutace v genu BRCA dochází ke značnému zvýšení tohoto rizika. Kumulativní riziko pro onemocnění ovariálním karcinomem do 80 let věku činí 44 % u nosiček BRCA1 mutace a 17 % u BRCA2 mutace (3, 4). 5leté a 10leté riziko vývoje peritoneální karcinomatózy u již přítomného STIC detekovaného u pacientek, které podstoupily profylaktickou bilaterální adnexektomii pro nosičství mutace v genu BRCA1, je velmi variabilní: 10,5 % (95% CI 6,2–17,2) a 27,5 % (95% CI 15,6–43,9). Pro srovnání, riziko vývoje HGSC bez prokázaného STIC představuje 0,3 % (95% CI 0,2–0,6) a 0,9 % (95% CI 0,6–1,4) (5, 6).

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

Podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).
Supported by MH CZ – DRO (MMCI, 00209805).

Cit. zkr: **Onkologie**. 2024;18(5):296-298

<https://doi.org/10.36290/xon.2024.061>

Článek přijat redakcí: 28. 8. 2024

Článek přijat k tisku: 6. 9. 2024

MUDr. Magdalena Plch

magdalena.plch@mou.cz

Patogeneze epiteliálního ovariálního karcinomu

Ovariální karcinomy jsou velmi heterogenní skupinou onemocnění. Vznikají z tkáně endometria, tuby, zárodečných buněk a z přechodného epitelu. Z toho epiteliální tumory představují přes 95 % ovariálních malignit. Rozšířený pohled na uznávaný dualistický model karcinogeneze epiteliálních ovariálních tumorů poskytla práce publikovaná v roce 2016. Zde jsou karcinomy rozděleny na základě histopatologických a molekulárně-genetických znaků do 2 skupin: Typ I obsahuje 3 podskupiny: 1. s endometriózou asociované – endometrioidní, světlóbuněčný, seromucinózní karcinom a smíšený müllerianský typ; 2. asociované s tubárním epitelem – low grade serózní karcinomy; 3. asociované se zárodečnými buňkami nebo přechodnými buňkami (mucinózní a Brennerův tumor). Do typu II jsou začleněny high grade serózní karcinomy, karcinosarkomy a dediferencované tumory. Důležité je si uvědomit, že prekursorové nádory typu I jsou benigní procesy, jako jsou endometrióza, tubární papilární hyperplazie a tranzitorní epitel, které vytvoří implantační ložiska na vaječniku a ty se poté postupně přes adenomy a atypické proliferativní tumory mohou maligně transformovat. Tento proces karcinogeneze může být pozvolný, bývají dlouho lokalizovány v místě vzniku. Na rozdíl od toho prekursorové mnoha tumorů typu II jsou již karcinomy (STIC), které vznikají přednostně v distální části vejcovodu a jsou již v této fázi schopné metastazovat na povrch vaječniku i peritonea břišní dutiny. Tím je vysvětlováno rychlé rozšíření a agresivní chování těchto karcinomů (7, 8, 9).

Prekursorové léze high grade serózního karcinomu

Prekursorové léze HGSC vycházející z výstelky tuby, která je tvořena sekrečními, řasinkovými a intersticiálními buňkami, se dělí dle morfologických a imunohistochemických znaků na STIC, SCOUTs (secretory cell outgrowths), P53 signatury a STIL (serous intraepithelial lesion) (10, 11). Patologická kritéria v diagnostice prekursorových lézí hodnotí morfologické a imunohistochemické znaky: atypie stavby buněk, jaderná atypie, proliferací index, apoptickou aktivitu a přítomnost mutací v genu pro TP 53.

1. STIC – jeho morfologické charakteristiky jsou ztráta buněčné polarizace, jaderný pleomor-

fismus/atypie, vysoký poměr velikosti jádra k cytoplazmě, pseudostratifikace, prominentní nukleoly. Mezi další kritéria patří silně difúzní nebo zcela negativní TP53 určený imunohistochemicky (specifické pro mutace) a vysoký proliferací index určený pomocí imunobarvení proteinu Ki67. Proces vývoje STICu v HGSC trvá jen 6–7 let (11, 12, 13).

2. SCOUTs (secretory cell outgrowths) – jsou definovány jako mírné expanze alespoň 30 sekrečních epitelových buněk, vykazující Bcl2 pozitivitu a neprokazující mutace v genu pro TP53. Polarita buněk zůstává zachována.

3. P53 signatury – jedná se o pruh 10–30 tubárních epitelových buněk, které vykazují imunohistochemicky silnou jadernou p53 pozitivitu epitelu bez atypií. Není u nich pozorován zvýšený růstový index Ki67. Stejně jako prekursor SCOUT, ne všechny P53 signatury se vyvíjejí až do léze STIC a HGSC. Vývojové analýzy prekursorových lézí ukazují na až několik dekád trvající rozvoj p53 signatury v STIC (12, 13, 14).

4. STIL (serous intraepithelial lesion of the fallopian tube) – vykazují buněčné atypie, ale nedosahují kritérií pro STIC (přítomen je benigní pseudostratifikovaný epitel, zachovalá polarita buněk a nízký index Ki67). Jsou u nich nalézány P53 signatury. Vztah k vývoji STIC ještě nebyl jasně definován (10, 15).

SEE-FIM protokol

Nález náhodného HGSC a současného STIC u pacientek podstupujících profylaktické adnexektomie a potřeby standardizovaného postupu při patologickém vyšetření vedly k vytvoření protokolu Sectioning and Extensively Examining the Fimbriated End of Fallopian Tube (SEE-FIM). Představen byl v roce 2006 a dnes je standardem vyšetření tuby u pacientek podstupujících riziko redukcující operace. Z německé dotazníkové přehledové práce z roku 2023 vyplývá, že většina německých onkologických center začala zpracovávat tuby dle tohoto protokolu v roce 2014 (4). Podle tohoto protokolu je po fixaci distální třetina tuby odstřižena. Tato část obsahující infundibulum a fimbrie je zpracována v co možná nejtenčích longitudinálně vedených řezech. Zbytek tuby je nakrájen transversálně v 1–2 mm řezech. Přínos takto provedeného vyšetření tkví v tom, že dochází ke značnému zvýšení výtěžnosti vyšetření fimbriové části

vejcovodu, která je pokládána za predilekční místo vzniku STIC, a tudíž k maximalizaci detekce časných tubárních epitelových karcinomu u pacientek se zvýšeným rizikem pro karcinom ovaria (1). K detekci časných lézí přispívá i použití imunohistochemického barvení p53 a Ki67. Použití SEE-FIM protokolu v případě všech extrauterinních případů HGSC doložilo STIC ve 40–60 % pacientek s primárním ovariálním či peritoneálním karcinomem (16). Na základě usnesení pracovní skupiny ESGO-ESMO-ESP se aktuálně doporučuje požití SEE-FIM protokolu u materiálu získaného u RRBSO (Risk – reducing bilateral salpingo-oophorectomy). Dále se tento protokol doporučuje v případě pochybnosti, zda se jedná primárně o karcinom endometriální, tubární, ovariální či peritoneální. V případě benigních nálezů je navrhováno mikroskopické vyšetření celé fimbriové části vejcovodu (17).

Snaha o nalezení metody k detekci STIC a časného ovariálního karcinomu

Slibnou metodou k detekci STIC a časného ovariálního karcinomu se zdají výplachové cytologie děložní dutiny a proximální části vejcovodu. Tím se v nedávné době zabývalo několik studií. Studie LUSTIC (Lavage of the Uterine Cavity for the Diagnosis of Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma) zkoumala, zda odlupující se buňky z léze STIC je transportována cestou vejcovodu do dutiny děložní a zda je možné detekovat tyto buňky v laváži děložní dutiny a proximální části vejcovodu, na který byl vyvinut speciální katetr. Do studie byly zařazeny výplachy, které byly provedeny před profylaktickou operací (bilaterální adnexektomie) pro zvýšené riziko vzniku HGSC, převážně pro nosičství mutace v BRCA genu. Vylučující kritérium představoval stav po tubární sterilizaci. Výsledky této studie včetně rozšíření, kde byly ve vzorcích studovány mutace v TP53, nejsou ještě k dispozici (18).

Management při náhodné diagnóze serózního intraepiteliálního tubárního karcinomu (STIC)

I přes velký posun v poznání karcinogeneze high-grade serózního karcinomu ovaria, tuby a peritonea není pohled na terapii při

náhodném nálezu izolovaného STIC zcela jednotný a jasně definovaný. Doporučené postupy vycházejí z různých analýz kolektivů, ve kterých byla pozorována spojitost mezi HGSC a nálezem STIC nebo u nálezu STIC byly vyhodnoceny nálezy radikalizujících operačních výkonů (1).

Při přítomné serózní intraepiteliální tubární lézi je třeba si uvědomit, že se může jednat o již probíhající invazivní proces. Nález izolované serózní intraepiteliální tubární léze představuje významné riziko pro vývoj high-grade serózního karcinomu. V době nálezu STIC hrozí také riziko, že je už přítomen pokročilejší invazivní proces. Toto ukazují retrospektivní analýzy náhodných nálezu STIC u „nerizikových“ pacientek, které podstoupily gynekologickou operaci pro benigní proces. Jsou popsány případy, kdy byl u stagingové laparotomie diagnostikován již přítomný HGSC (4).

Dle aktuálního doporučení pro ovariální karcinom publikovaného v únoru letošního roku ve spolupráci ESGO-ESMO-ESP by měl být v případě diagnózy STIC proveden peritoneální staging k vyloučení pokročilejšího

invazivního procesu. Upřednostněn by měl být miniinvazivní přístup. Měla by být provedena hysterektomie, hlavně u pacientek s prokázanou mutací v genu BRCA1. V případě že BRCA1- pozitivní pacientka si přeje zachovat dělohu, je doporučen endometriální sampling. Lymfadenektomie se v tomto případě nedoporučuje. Je-li proveden chirurgický staging, není indikována adjuvantní chemoterapie. Dále by mělo být provedeno genové vyšetření na přítomnost mutací v genech BRCA1/2 a v jiných rizikových dědičných genech s vysokou penetrací (17).

Na základě současného doporučení NCCN (National Comprehensive Cancer Network) by měla být každá pacientka s nálezem STIC referována do onkologického centra. NCCN připouští v případě, že není důkaz o přítomnosti invazivního karcinomu, pouhou observací s/bez odběru tumormarkeru CA-125. Další možnost postupu je dle tohoto doporučení chirurgický staging s observací nebo v případě doloženého invazivního procesu adjuvantní chemoterapie. V souladu s evropským doporučením by pacientky s nálezem

STIC měly podstoupit genetické testování. Zatím nemáme jasná data o tom, zda pacientky s diagnózou STIC profitují z chirurgického stagingu a/nebo adjuvantní chemoterapie (6).

Závěr

I když lze pozorovat značný posun v posledních 20 letech v pochopení molekulárních procesů karcinogeneze epiteliálního karcinomu ovaria, stále nemáme k dispozici efektivní metody, využitelné k detekci prekursorových lézí či časných karcinomů nebo k prevenci. Stanovení diagnózy STIC má významné prognostické konsekvence, kdy by pacientka měla být informována o možnosti již pokročilejšího procesu a měla by být diskutována stagingová operace. Pochopení karcinogeneze HGSC, jehož prekursorové léze vznikají ve vejcovodu, otevírá cestu k alternativním možnostem preventivních operačních výkonů, které podstupují ženy se zvýšeným rizikem pro HGSC, jako je v poslední době se prosazující u premenopauzálních žen salpingektomie s odloženou ovariektomií.

LITERATURA

1. Medeiros F, Muto MG, Lee Y, 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(2):230-236. doi: 10.1097/01.pas.0000180854.28831.77. PMID: 16434898.
2. van den Berg CB, Dasgupta S, Ewing-Graham PC, et al. Does serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC) metastasize? The clonal relationship between STIC and subsequent high-grade serous carcinoma in BRCA1/2 mutation carriers several years after risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Gynecologic Oncology.* Volume 187. Pages 113-119 (August 2024). doi: 10.1016/j.jygyno.2024.05.010.
3. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA.* 2017;317(23):2402-2416. doi: 10.1001/jama.2017.7112. PMID: 28632866.
4. van der Ven J, Linz VC, Anic K, et al. A questionnaire-based survey on the diagnostic and therapeutic approaches for patients with STIC in Germany. *Arch Gynecol Obstet.* 2023;308(2):527-534. doi: 10.1007/s00404-023-06919-8. Epub 2023 Jan 27. PMID: 36707423; PMCID: PMC10293341.
5. Steenbeek MP, van Bommel MHD, Bulten J, et al. Risk of Peritoneal Carcinomatosis After Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy: A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-Analysis. *J Clin Oncol.* 2022;40(17):1879-1891. doi: 10.1200/JCO.21.02016. Epub 2022 Mar 18. PMID: 35302882; PMCID: PMC9851686.
6. Linz VC, Löwe A, van der Ven J, et al. Incidence of pelvic high-grade serous carcinoma after isolated STIC diagnosis: A systematic review of the literature. *Front Oncol.* 2022;12:951292. doi: 10.3389/fonc.2022.951292. PMID:

- 36119503; PMCID: PMC9472545.
7. Lheureux S, Braunstein M, Oza AM. Epithelial ovarian cancer: Evolution of management in the era of precision medicine. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(4):280-304. doi: 10.3322/caac.21559. Epub 2019 May 17. PMID: 31099893.
8. Kurman RJ, Shih IeM. The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis: Revisited, Revised, and Expanded. *Am J Pathol.* 2016;186(4):733-47. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.11.011. PMID: 27012190; PMCID: PMC5808151.
9. Morrison JC, Blanco LZ Jr, Vang R, et al. Incidental serous tubal intraepithelial carcinoma and early invasive serous carcinoma in the nonprophylactic setting: analysis of a case series. *Am J Surg Pathol.* 2015;39(4):442-453. doi: 10.1097/PAS.0000000000000352. PMID: 25517955.
10. Lee S, Nelson G, Duan Q, et al. Precursor lesions and prognostic factors in primary peritoneal serous carcinoma. *Int J Gynecol Pathol.* 2013;32(6):547-555. doi: 10.1097/PGP.0b013e31827f3fa8. PMID: 24071870.
11. Bogaerts JMA, Steenbeek MP, van Bommel MHD, et al. Recommendations for diagnosing STIC: a systematic review and meta-analysis. *Virchows Arch.* 2022;480(4):725-737. doi: 10.1007/s00428-021-03244-w. Epub 2021 Dec 1. PMID: 34850262; PMCID: PMC9023413.
12. Crum CP, Drapkin R, Miron A, et al. The distal fallopian tube: a new model for pelvic serous carcinogenesis. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007;19(1):3-9. doi: 10.1097/GCO.0b013e328011a21f. PMID: 17218844.
13. Labidi-Galy SJ, Papp E, Hallberg D, et al. High grade serous ovarian carcinomas originate in the fallopian tube. *Nat Commun.* 2017;8(1):1093. doi: 10.1038/s41467-017-00962-1. PMID: 29061967; PMCID: PMC5653668.

14. Sowamber R, Lukey A, Huntsman D, et al. Ovarian Cancer: From Precursor Lesion Identification to Population-Based Prevention Programs. *Curr Oncol.* 2023;30(12):10179-10194. doi: 10.3390/curroncol30120741. PMID: 38132375; PMCID: PMC10742141.
15. Weinberger V, Bednarikova M, Cibula D, et al. Serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC) – clinical impact and management. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2016;16(12):1311-1321. doi: 10.1080/14737140.2016.1247699. Epub 2016 Oct 22. PMID: 27732120.
16. Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol.* 2007;31(2):161-169. doi: 10.1097/01.pas.0000213335.40358.47. PMID: 17255760.
17. Ledermann JA, Matias-Guiu X, Amant F, et al. ESGO-ESMO-ESP consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology and early, advanced and recurrent disease. *Ann Oncol.* 2024;35(3):248-266. doi: 10.1016/j.jannonc.2023.11.015. Epub 2024 Feb 1. PMID: 38307807.
18. Maritschnegg E, Heitz F, Pecha N, et al. Uterine and Tubal Lavage for Earlier Cancer Detection Using an Innovative Catheter: A Feasibility and Safety Study. *Int J Gynecol Cancer.* 2018;28(9):1692-1698. doi: 10.1097/IGC.0000000000001361. PMID: 30376484; PMCID: PMC6254778.
19. Chay WY, McCluggage WG, Lee CH, et al. Outcomes of Incidental Fallopian Tube High-Grade Serous Carcinoma and Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma in Women at Low Risk of Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2016;26(3):431-436. doi: 10.1097/IGC.0000000000000639. PMID: 26807643.