

# Serózní tubární intraepiteliální karcinomy (STIC)

**Gabriel Jelenek, Josef Chovanec**

Klinika operační onkologie, Oddělení gynekologické onkologie Masarykova onkologického ústavu a LF MU v Brně

High grade serózní karcinomy (HGSC) jsou skupinou ovariálních, tubárních a peritoneálních nádorů vznikajících z prekursorové léze převážně v distální části vejcovodu. V době zjištění diagnózy HGSC jsou ženy postiženy metastatickým šířením nádoru v dutině břišní s pětiletým přežíváním 10–30 %. Mezi ženami se zvýšeným rizikem HGSC (nejvíce s BRCA mutací), které podstoupily bilaterální adnexektomii, je 4–17 % těch, které mají STIC (serózní tubární intraepiteliální karcinom) nebo invazivní neoplazii, a přibližně 80 % těch neoplazií se nachází v ampulární části vejcovodu.

**Klíčová slova:** high grade serózní karcinomy (HGSC), serózní tubární intraepiteliální karcinom (STIC), BRCA, STIL, TILT, SCOUT, SEE-FIM.

## Serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC)

High-grade serous carcinomas (HGSC) are group of ovarian, tubal and peritoneal tumors arising from precursor lesion most likely from distal part of the fallopian tube. At the time of diagnosis of HGSC are women affected with metastatic spread of the tumor into abdominal cavity with 5 year survival of 10–30%. Among women with increased risk of HGSC (the most with BRCA mutation) which underwent bilateral salpingo-oophorectomy is 4–17% diagnosed with STIC (serous tubal intraepithelial carcinoma) or with invasive neoplasia and approximately 80% those tumors are found in ampullary part of the fallopian tube.

**Key words:** high grade serous carcinoma (HGSC), serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC), BRCA, STIL, TILT, SCOUT, SEE-FIM.

High grade serózní karcinomy (HGSC) jsou skupinou ovariálních, tubárních a peritoneálních nádorů s agresivním biologickým chováním. Vznikají z prekursorové léze v distální části vejcovodu, která je podobná müllerianskému epitelu a nazývají se STIC (serózní tubární intraepiteliální karcinom). Jejich buňky se uvolňují do dutiny vejcovodu a mohou se prolévat do dutiny děložní a dutiny břišní. Prekurzory jsou rozsahem od malých limitujících p53 signatur po serózní intraepiteliální neoplazie, které zahrnují *serózní tubární intraepiteliální léze nejasného významu* a *serózní tubární intraepiteliální karcinomy* (STIC). STIC jsou charakterizovány nadměrnou expresí p53 v imunohistochemii a vysokým Ki-67 indexem určujícím vysokou proliferativní aktivitu. Ve více než 90 % jsou STIC nositelé mutace v TP53 tumor supresorovém genu (1).

Serózní tubární intraepiteliální karcinom (STIC) se vyskytuje vzácně a to 1 : 1 000 rutinálních salpingektomií. Četnost výskytu je mezi

1 % až 12 % vejcovodů odstraněných v průběhu riziko redukcující salpingo-ooforektomie (RRSO), tedy adnexektomie, u nosiček s BRCA1 a BRCA2 mutací. Procento výskytu se zvyšuje s věkem pacientky. Nachází se v 50 % vejcovodů žen s HG (high-grade) serózním karcinomem. Může být spájen a pravděpodobně předchází benigní klonální expanzi sekretorních buněk p53 mutacemi (p53 signatury). Podle studií je 30 % žen s karcinomem vznikajícím ve vejcovodu s přítomností STIC, držitelé BRCA mutací. Ženy nesoucí geny BRCA1 nebo BRCA2 mají celoživotní riziko vzniku ovariálního karcinomu 54 %.

STIC je možné nalézt při histologickém vyšetření vejcovodů, a to při adnexektomii nebo při odstranění vejcovodů v průběhu operace pro pokročilý serózní karcinom. Nález je velmi nepravděpodobný u asymptomatických žen bez vrozené BRCA mutace. Snaha o diagnostiku nebo zjištění přítomnosti STIC podléhá vyšetření distální části vejcovodu dle protokolu pa-

tologické klasifikace SEE-FIM (Sectioning and Extensively Examining Fimbria). STIC nalezen při primárním pánevním serózním karcinomem, je indikátorem primárního vzniku v tubě. Nález STIC při provedené adnexektomii může a nemusí být indikací k dalšímu chirurgickému výkonu. Je vhodné zvážit provedení BRCA testace u ženy s incidentálním nálezem STIC při histologii bez maligního nálezu, k vyloučení vyššího rizika maligního onemocnění u samotné ženy a u členů rodiny. Jestli není přítomen důkaz šíření nádoru a laváž pánve je negativní, je riziko pánevního serózního karcinomu nízké (10%) a ve většině institucí nevede k indikaci dalšího výkonu.

STIC se nyní považuje za prekursorovou lézi pánevního (ovariálního nebo primárně peritoneálního) HG serózního karcinomu. Jakkoliv klinický výstup u pacientek s detekovaným STICs je v dnešní době nejednoznačný. Distální konec vejcovodu představuje místo vzniku serózního karcinomu (2). Prevalence izolovaných STIC



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Gabriel Jelenek, gabrieljelenek@gmail.com  
Oddělení gynekologické onkologie, Klinika operační onkologie,  
Masarykův onkologický ústav, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno

Cit. zkr: Onkologie 2017; 11(5): 232–235  
Článek přijat redakcí: 28. 8. 2017  
Článek přijat k publikaci: 9. 10. 2017

varíruje. Wethington et al. udávají incidenci 2 % u pacientek, které byly nositelky BRCA mutace, nebo měly závažnou osobní nebo rodinnou anamnézu. Jakkoliv incidence je v rozmezí 0,6–7 % u BRCA pozitivních pacientek. Incidence u pacientek BRCA negativních není známa.

## Spojitosť STIC a BRCA mutace

V době zjištění diagnózy HGSC jsou ženy již mnohdy postiženy metastatickým šířením nádoru v dutině břišní s pětiletým přežíváním 10–30 % (3). Specifita diagnostických metod (Ca125 a vaginální ultrazvuk) v detekci HGSC je nízká a neefektivní v dosažení časně detekce, a tím i dlouhodobého přežití (4). V běžné populaci je riziko vzniku HGSC 1,6 % (5). Držitelky genové mutace BRCA1 a BRCA2 nebo ženy s rodinnou zátěží epiteliálních ovariálních karcinomů mají vysoké riziko vzniku nádorů prsu a/nebo vzniku HGSC. Familiární nebo dědičné syndromy jsou odpovědné za přibližně 13 % případů invazivního epiteliálního ovariálního nebo tubárního karcinomu (6). Celoživotní riziko ovariálního karcinomu je 35–46 % u žen s BRCA1 mutací a 13–23 % u žen s BRCA2 mutací. I v této populaci s vysokým rizikem vzniku HGSC je specifita Ca125 a transvaginálního ultrazvuku nízká a neefektivní k dosažení klinických výsledků (7). Riziko redukující bilaterální adnexektomie je neefektivnějším přístupem k redukci vzniku HGSC u vysoko rizikových žen (8). Mezi ženami se zvýšeným rizikem HGSC (nejvíce s BRCA mutací), které podstoupily bilaterální adnexektomii je 4–17 % těch, které mají STIC nebo invazivní neoplazii a přibližně 80 % těchto neoplazií se nachází v ampulární části vejcovodu (4). V histopatologickém nálezu vejcovodu je častý záchyt intraluminálního prolévání tumorózních buněk ze STICs, které se jeví jako rizikový faktor pro časnou metastatické šíření nádoru, tak časté u HGSC (9). Vzniká proto určitá potřeba screeningového vyšetření detekce STICs, jako prekurzorů HGSC.

## SEE-FIM

V roce 2005 byl představen proces zpracování a evaluace vejcovodů (SEE-FIM protokol). Samotný proces spočívá ve 2–3 mm zpracování ampulární části vejcovodu a infundibulum vejcovodu je odstřiženo a horizontálně nařezáno s cílem dosáhnouti maximální expozice fimbriální mukózy (10, 11).

U STICs je patrná TP53 mutace, a to ve více než 90 %. Protokol SEE-FIM se rutinně neprovádí u žen podstupujících adnexektomii bez pode-

zření na tumor adnex, tedy je prováděn jenom standardní odběr a vyšetření reprezentativních vzorků materiálu z vejcovodu. Vzhledem k nerutinnímu spravování tub u žen s nízkým rizikem, není možné u nich určit incidenci STIC. Prvotně byl STIC objeven ve vejcovodu žen s BRCA mutací podstupujících adnexektomii. Primárně se u těchto pacientek nenašla malignita vaječníků, ale byly zde přítomny neinvazivní a invazivní karcinomy fimbrií vejcovodu.

Prekurzorové léze mohou být vnímány z různých perspektiv. *Biologické*, kdy mluvíme o přelínání se poruchy DNA s TP53 mutacemi a změnami s transkripční regulací neoplazem, které jsou zachyceny brzy a to náhodně, nebo při riziko redukujících operacích pro vrozené mutace. Pohled patologa, je zde o to důležitější, v rozlišení mezi primární intraepiteliální neoplazií a intramukosálním karcinomem. A dále perspektiva *preventivní*, kdy získaná informace je aplikovaná směrem k prevenci vzniku a celkové incidenci ovariálního karcinomu, a to provedením riziko redukující bilaterální salpingektomie nebo adnexektomie, genetickým screeningem a časnou detekcí. Mezi otázky, které vyvstávají z doposud známých informací pak patří: Je STIC možnou metastatickou lézí? Je možná proměna low-grade intraepiteliálních lézí nebo lézí nejasného významu na intraepiteliální karcinom?

Výzkum u nositelek BRCA mutací s provedenou adnexetomií vedl k identifikaci epiteliálních atypií ve vejcovodu. V lednu 2005 byl nemocnicí Brigham and Women's Hospital představen SEE-FIM protokol k důkladnému vyšetření vejcovodů u žen s genetickou predispozicí (BRCA mutace) nebo s pozitivní rodinnou zátěží (zhoubný nádor prsu a ovaria), který přispěl k časnější detekci serózních karcinomů vejcovodů u BRCA pozitivních žen a taky u žen bez genetické predispozice. Cass et al. si v roce 2005 všimli, že většina tubárních karcinomů vzniká v distální části nebo v oblasti fimbriálního konce (12). Obzvláště objevení časných high-grade serózních karcinomů ve vejcovodu, při nepřítomnosti karcinomu v jiné lokalizaci v pávní poukázalo na vysokou pravděpodobnost původu vzniku ve vejcovodu (13). Z toho vyvstala teze, že benefit z provedené bilaterální adnexektomie budou mít jak běžná populace, tak i BRCA nositelky, u kterých daný výkon bude protektivní a zabráni vzniku seróznímu karcinomu.

Určitost původu STIC určují následující faktory: Vysoká pravděpodobnost, že léze vychází

z vejcovodu je v případě přítomnosti spektra atypií, léze je unilaterální a absentuje pokročilé onemocnění, tak jak to je patrné u žen s BRCA mutací podstupujících riziko redukující bilaterální salpingektomii. Nízká pravděpodobnost původu léze ve vejcovodu je v případě, že chybí spektrum atypií, tedy že intraepiteliální neoplazie se skládá exkluzivně z buněk označených atypií, neoplazma je vidět v obou vejcovodech a je přítomné pokročilé onemocnění (včetně endosalpingeálního tumoru). Je zde důležité taky zvážit, která z neoplazií obou vejcovodů je metastatická.

Frekvence přítomnosti STICs je vysoká u žen se symptomatickým serózním karcinomem. Kindelberger et al. aplikovali SEE-FIM protokol u žen s HG serózním karcinomem a zjistili, že STIC je současně přítomen u 45 % žen s karcinomem. Celkově se považuje koincidence výskytu STICs a high grade serózního karcinomu v rozmezí 20–60 % (14). Na druhé straně je přítomnost STIC u žen s BRCA mutací podstupujících profylaktický operační výkon v rozmezí 5–10 %. Přibližně 80–100 % časných serózních karcinomů bylo asociováno se zahrnutím vejcovodu při tvorbě serózního tubárního intraepiteliálního karcinomu (15).

Výsledky metaanalýzy: 78 pacientek s izolovaným STIC s mediánem 53,7 let (37–83) byly zahrnuty v analýze. Chirurgickou indikací k výkonu bylo provedení adnexektomie u 67 pacientek s BRCA mutací nebo u pacientek s pozitivní osobní anamnézou, nebo rodinou zátěží. U zbylých 11 pacientek byl detekován izolovaný STIC po tom, co podstoupily operaci pro neologickou indikaci. Žádná z pacientek neměla přítomné onemocnění v děloze, omentu nebo v lymfatických uzlinách. Laváž byla provedena u 66 pacientek a byla pozitivní u 7 z nich. Pouze u 11 pacientek se zjištěným STIC byla aplikovaná chemoterapie v kombinaci platinového derivátu s paclitaxelem. Pacientky byly po ukončení chemoterapie sledovány v rozmezí 2–150 měsíců. Tři pacientky byly diagnostikovány s primárně peritoneálním karcinomem průběhu dispenzárních kontrol.

Autoři v daném přehledu uvádějí pravděpodobnost vzniku primárně peritoneálního karcinomu u BRCA nosiček 4,5 %. Taky zatím neexistuje konzistentní postup standardní chirurgie, pooperační léčba nebo indikace k adjuvantní terapii u pacientek s incidentálním STIC.

## Diagnostika STIC je kombinací morfologických parametrů jako jsou:

- vysoký poměr jádro/cytoplazma
- zvětšení jádra
- pleomorfismus
- hyperchromazie
- nedostatečný počet vláseňkových buněk
- ztráta polaritativy s nebo bez epiteliální stratifikace a občasné mitotické figury
- aberantní exprese p53 (difúzně/silně pozitivní, nebo úplně negativní)
- zvýšený proliferační index patrný při Ki-67 imuno barvení

STIC je diagnostikován použitím patologických kritérií, ale jsou taky další nápomocné testy k určení diagnózy.

## Mezi kritéria určující přítomnost STIC patří:

- Absence cílů – účastníci buňka je sekretorní buňka.
- Mírně iregulární růst s variabilní, někdy jemnou, epiteliální tloušťkou.
- Ztráta normální jaderné orientace, jeví se jako abnormální polarita.
- Extrémní příklady, horizontálně se lámající linie s exfoliací.
- Vysoký poměr jádro/cytoplazma.

## Vlastnosti, které mohou být přítomné, ale nejsou specifické:

- Vícevrstevnatý epitel, který je možné vidět spolu s vláseňkovými a žláзовými buňkami.
- Nukleární přelévání, která se často vyskytuje fokálně v epitelu tuby.
- Zvětšení jader (anisokaryóza), která je běžná ve vláseňkovém epitelu.

## Hlavní diferenciální diagnostika jednotlivých typů lézí vejcovodu:

Prekurzory serózních karcinomů vejcovodu jsou tvořeny morfologickým spektrem. Nejméně atypické jsou malé úseky téměř normálního

vzhledu, většinou tvořeny buňkami bez cílů důkazem přítomnosti Tp53 mutací nazvaných p53 signatura (16). Vyskytují se v 50 % vejcovodů u žen bez rozdílu jejich genetického rizika a jsou předpokládaným místem sehrávajícím roli v tvorbě serózního karcinomu. Omnoho méně časté jsou atypické serózní tubární epiteliální proliferace, které jsou obtížnější k detekci histologicky a jsou většího rozsahu (16).

- *Benigní epiteliální hyperplazie* (secretory cell outgrowths (**SCOUTS**)) – tyhle můžou vykazovat vícevrstevnost a obvykle zahrnují vláseňkové buňky. Polarita je zachována.
- *Reaktivní epiteliální změny*, včetně Arias-Stella efektu, mají normální p53 expresi a nízký proliferativní index. Navíc jsou typicky viditelné u mladších žen ve vztahu k zánětu nebo těhotenství.
- *p53 signatury* – jsou typicky malé a histologicky nezajímavé, a vykazují nízký proliferativní index. Mohou být spojeny s vyšším proliferativním indexem překrývání s nízkým stupněm tubární intraepiteliální neoplazmy. Patří sem: serózní tubární intraepiteliální léze (**STIL**) a tubární intraepiteliální léze v přechodu (**TILTs**).
- *Tubární intraepiteliální neoplazmy nízkého stupně* (jako tubární intraepiteliální léze nebo TILTs) jsou pozitivní na přítomnost p53 signatur a STIC a můžou potvrzovat začátek změn z benigních na maligní. Rozlišujícím ukazovatelem je běžná přítomnost benigního pseudostratifikovaného epitelu se zachovalou polaritou a proliferativním indexem pod 25 %.

## Imunopatologie včetně imunohistochemie

Neoplastické buňky jsou spíše silně a difúzně pozitivní pro p53 ale můžou být i negativní, když se vymaže antigenní targetovaná sekvence. Barvení na *p16ink4*, *cyclin E*, *EZH2* a *statmin* jsou často pozitivní, jakkoliv, *EZH2* a *statmin* nejsou specifické a je možné je vidět u benigních epiteliálních hyperplazií se ztrátou PAX2 a ALDH1. Použití p53 a Ki-67 se doporučuje k potvrzení

diagnózy u složitých případů, ale v takových případech je rozhodnutí nutno učinit na stupni histologické přesnosti, že epitel je maligní.

## Závěr

U žen s provedenou salpinxektomií a incidentálním nálezem STIC, by měla být provedena BRCA testace ke snížení rizika vzniku karcinomu u samotné probandky a při pozitivitě by měla být testace zvažována cestou genetické ambulance taky u rodinných příslušníků. U žen s BRCA mutací nebo s rodinnou zátěží podstupující pouze riziko redukující bilaterální adnexektomii s nálezem STIC ve výstelce zejména distální části vejcovodu detekované pomocí patologického protokolu SEE-FIM, by měla být zvažovaná následná hysterektomie vzhledem k možné přítomnosti zbytku tubárního epitelu v oblasti děložního rohu. Je to i navzdory tomu, že dominantní místo vzniku HGSC je distální část tuby. U operace je doporučeno provádět laváž dutiny břišní.

Při pozitivní laváži ve spojitosti se STIC lézí jde pravděpodobně o exfoliaci buněk z povrchového epitelu STIC do dutiny vejcovodu. Přítomnost atypické léze může být potvrzena taky při nálezu okultní léze vejcovodu. Atypická cytologie může být taky asociována s benigním nálezem při endosalpingóze, endometrióze nebo jiných benigních nálezech. Přítomnost maligní cytologie by měla být jednoznačně rozlišena od atypické cytologie vzhledem k vyššímu potenciálu detekce okultního peritoneálního karcinomu (20).

Při neprovedené laváži dutiny břišní je možné laváž provést při následujícím operačním vstupu. Přínos omentektomie a lymfadenektomie je ne jednoznačný a je možné je zvažovat u žen s pozitivní laváží a plánovaném operačním výkonu.

Osmé vydání American Joint Committee on cancer (AJCC) zahrnuje do jedné skupiny ovariální, tubární, peritoneální nádory spolu se STIC lézí a označuje je jako stadium I high grade serózních nádorů. STIC léze je odlišuje od invazivních tubárních nebo ovariálních nádorů.

*Tato práce byla podporována MZ ČR RVO (MOÚ, 00209805) a MŠMT-NPU I-LO1413.*

## LITERATURA

1. van der Kolk DM, et al. Penetrance of breast cancer, ovarian cancer and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 families: high cancer incidence at older age. *Breast Cancer Res Treat*. 2010; 124(3): 643.
2. Morrison JC, Blanco LZ, Vang R, et al. Incidental serous tubal intraepithelial carcinoma and early invasive serous carcinoma in the analysis of a case series, *Am J surg pathol* 2015; 39:442–453.

3. Kim A, et al. Review: Therapeutic strategies in epithelial ovarian cancer. *Exp Clin Cancer Res*. 2012 13; 31(1): 14.
4. Stirling D, et al. Screening for familial ovarian cancer: failure of current protocols to detect ovarian cancer at an early stage according to the international Federation of gynecology and obstetrics system. *J Clin Oncol* 2005; 23(24): 5588–96.

5. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2013. Atlanta, Ga: American Cancer Society. Available online. Last accessed May 2, 2013.
6. Zhang S, et al. Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2011; 121(2): 353.
7. Evans DG, et al. Screening for familial ovarian cancer: poor

survival of BRCA1/2 related cancers. *J Med Genet.* 2009; 46(9): 593.

8. Kauff ND, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med.* 2002; 346(21): 1609.

9. Bijron JG, et al. Fallopian Tube Intraluminal Tumor Spread From Noninvasive Precursor Lesions: A Novel Metastatic Route in Early Pelvic Carcinogenesis. *Am J Surg Pathol.* 2013 May 2. [Epub ahead of print]

10. Li HX, Lu ZH, Shen K, et al. Advances in serous tubal intra-epithelial carcinoma: correlation with high grade serous carcinoma and ovarian carcinogenesis. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2014; 74: 848–857.

11. Medeiros F, Mutto 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: 230–236.

12. Cass I, Holschneider C, Datta N, et al. BRCA-mutation-associated fallopian tube carcinoma: a distinct clinical phenotype? *Obstet Gynecol* 2005; 106: 1327–1334.

13. Gilks CB, Irving J, Kobel M, et al. Incidental nonuterine high-grade serous carcinomas arise in the fallopian tube in most cases: further evidence for the tubal origin of high-grade serous carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2015; 39: 357–364.

14. Przybycin CG, Kurman RJ, Ronnett BM, et al. Are all pelvic (nonuterine) serous carcinomas of the tubal origin? *Am J*

*Surg pathol* 2010; 34: 1407–1416.

15. Gilbert L, Basso O, Sampalis J, et al. Assessment of symptomatic women for early diagnosis of ovarian cancer: results from the prospective DOvE pilot project. *Lancet Oncol* 2012; 13: 285–291.

16. Vang R, Shih IeM, Kurman RJ. Fallopian tube precursors of ovarian low- and high-grade serous neoplasms. *Histopathology* 2013; 62: 44–58.

17. Wethington SL, Park KJ, Soslow RA, et al. Clinical outcome of isolated serous tubal intraepithelial carcinomas (STIC), *Int J. Gynecol. Cancer.* 2013; 23: 1603–1611.

18. Chen LM, STIC-ing with what we know, *Gynecologic Oncology.* 2016; 143(2): 227–228.