

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

Nálezy 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 poznatcích karcinogeneze high-grade serózního karcinomu ovaria, tuby a peritonea není pohled na terapii při