

Kiaušintakio gerybiniai intraepiteliniai pokyčiai: klinikinis atvejis ir mokslinės literatūros apžvalga

Ksenija Tretjakova

Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Vilnius, Lietuva
Vilnius University, Faculty of Medicine, Vilnius, Lithuania
El. paštas ksenija.tretjakova@mf.stud.vu.lt
<https://ror.org/03nadee84>

Diana Bužinskienė

Vilniaus universitetas, Akušerijos ir ginekologijos klinika, Klinikinės medicinos institutas, Medicinos fakultetas, Vilnius, Lietuva
Vilnius University, Clinic of Obstetrics and Gynaecology, Institute of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, Vilnius, Lithuania
El. paštas diana.buzinskiene@santa.lt
<https://ror.org/03nadee84>

Santrauka. Serozinis kiaušintakių intraepitelinis pažeidimas (angl. *serous tubal intraepithelial lesion*; STIL) – retas gerybinis kiaušintakių epitelio pažeidimas, kuriam būdingos atipinės epitelio ląstelės, turinčios morfologinių anomalijų, pasižyminčios p53 baltymų sankaupomis ir normaliu arba šiek tiek padidėjusiu proliferaciniu aktyvumu. Pastaraisiais metais STIL tampa vis labiau tiriama kiaušintakio neoplazija. Diferencinė STIL diagnostika remiasi kiaušintakio epitelio morfologija ir imunohistocheminiais p53 ir Ki-67 žymenimis. Gerybinių kiaušintakio intraepitelinių pokyčių atsiranda distaliniame kiaušintakio trečdalyje, jie vertinami kaip serozinės kiaušintakių intraepitelinės karcinomos (angl. *serous tubal intraepithelial carcinoma*; STIC) pirmtakai, galiausiai progresuojantys į sunkios stadijos serozinį kiaušidžių vėžį (angl. *high-grade serous ovarian cancer*; HG-SOC). Šiandien yra vis tikslesnių kiaušintakių patologijos tyrimo metodų, leidžiančių kuo anksčiau nustatyti epitelio pokyčius ir neoplazijas, tačiau kol kas dar nėra tikslios šios patologijos prognozės ir tolesnio pacienčių stebėjimo ir gydymo rekomendacijų.

Reikšminiai žodžiai: kiaušintakio gerybiniai intraepiteliniai pokyčiai (STIL), gerybinė kiaušintakio neoplazija.

Serous Tubal Intraepithelial Lesions: Clinical Case Report and Literature Review

Abstract. Serous tubal intraepithelial lesion (STIL) is a rare benign lesion of the fallopian tube epithelium characterized by atypical epithelial cells with morphological anomalies, marked by the accumulation of p53 protein and normal or slightly increased proliferative activity. STIL is becoming an increasingly investigated type of fallopian tube neoplasm, with differential STIL diagnosis based on the morphology of the fallopian tube epithelium and immunohistochemical markers p53 and Ki-67. Benign intraepithelial changes of the fallopian tube occur in the distal third of the tube and are considered precursors to serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC), which ultimately progresses to high-grade serous ovarian cancer (HG-SOC). More precise methods for investigating the fallopian tubes are emerging to detect epithelial changes and neoplasms as early as possible. So far, there are no accurate prognoses for this pathology or recommendations for the further monitoring and treatment of patients.

Keywords: serous tubal intraepithelial lesions (STIL), Benign Fallopian Tube Neoplasms.

Įvadas

Serozinis kiaušintakių intraepitelinis pažeidimas (angl. *serous tubal intraepithelial lesion*; STIL) – retas gerybinis kiaušintakių epitelio pažeidimas, kuriam būdingos atipinės epitelio ląstelės, turinčios morfologinių anomalijų, pasižyminčios p53 baltymų sankaupomis ir normaliu arba šiek tiek padidėjusiu proliferaciniu aktyvumu [1, 2]. Pastaraisiais metais STIL tampa vis labiau tiriama kiaušintakio neoplazija, diferencijuojama pagal morfologiją ir imunohistocheminius žymenis [3]. Gerybinių kiaušintakio intraepitelinį pokyčių dažniausiai atsiranda distaliniame kiaušintakio trečdalyje [4]. Šiandien tiksli STIL prognozė nėra žinoma, ši patologija laikoma „miegančia“ serozine kiaušintakių intraepiteline karcinoma (angl. *serous tubal intraepithelial carcinoma*; STIC). Gali praėti daugiau negu dešimtmetis, kol pažeidimai progresuos iki karcinomos, o STIC galiausiai progresuos į sunkios stadijos serozinį kiaušidžių vėžį (HG-SOC) [1, 3, 5–8].

Tyrimo tikslas – pateikti mokslinės literatūros apžvalgą apie kiaušintakio gerybinių intraepitelinį pokyčių etiologiją, tyrimą, diagnostiką, prognozę ir pristatyti klinikinį atvejį, susijusį su kiaušintakio gerybiniais intraepiteliniais pokyčiais.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Mokslinės literatūros paieška atlikta 2024 m. lapkričio 6 d. *PubMed* duomenų bazėje. Paieškai naudoti reikšminių žodžių junginiai *benign intraepithelial changes fallopian tube*, *serous tubal intraepithelial lesion* ir jų sinonimai. Mokslinės literatūros paieškos strategija pateikiama 1 lentelėje.

Atlikus paiešką ir atmetus ne viso teksto ir senesnes negu 2014 m. mokslines publikacijas, parašytas ne anglų kalba, atrinkta 118 straipsnių. Toliau straipsniai buvo atrenkami remiantis straipsnių įtraukimo ir atmetimo kriterijais (žr. 2 lentelę).

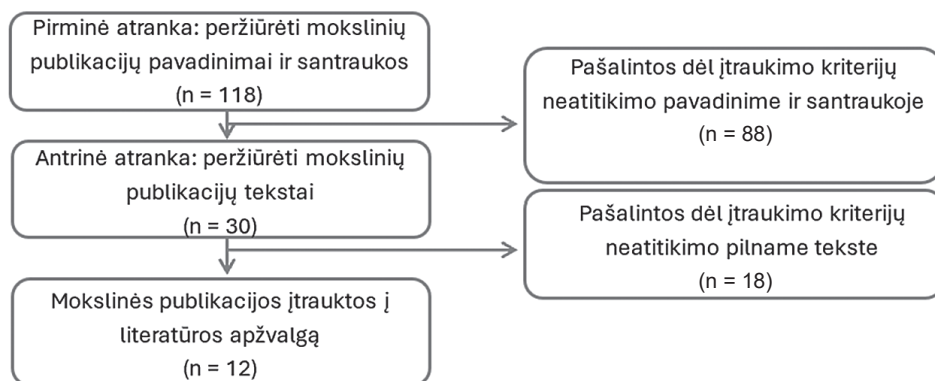
Peržiūrėjus atrinktų straipsnių pavadinimus ir santraukas, atmestos straipsnių įtraukimo kriterijų neatitikusios 88 publikacijos. Perskaičius likusias 30 publikacijų, į mokslinės literatūros apžvalgą įtraukta 12 straipsnių, atitikusių straipsnių įtraukimo kriterijus (1 pav.). Atlikta atrinktų straipsnių (kohortinių tyrimų, sisteminių ir literatūros apžvalgų, metaanalizių, klinikinių atvejų, randomizuotų kontroliuojamų tyrimų) aprašomoji literatūros apžvalga, pristatytas klinikinis atvejis.

1 lentelė. Mokslinės literatūros paieškos strategija

Etapas	Paieška	Šaltinių skaičius
1.1.	((<i>Benign intraepithelial changes fallopian tube</i>) OR (<i>Serous tubal intraepithelial lesion</i>)) OR (<i>Fallopian Tube Neoplasms</i> [MeSH] AND <i>benign</i>)	408
1.2.	Atmestos ne viso teksto ir senesnės negu 2014 m. mokslinės publikacijos, parašytos ne anglų kalba	118

2 lentelė. Mokslinių straipsnių įtraukimo ir atmetimo kriterijai

Kriterijus	Įtraukimo kriterijus	Atmetimo kriterijus
Laikotarpis	2014-01-01–2024-11-06.	Anksčiau ar vėliau publikuoti straipsniai.
Atviroji prieiga	Nemokamai prieinamas visas straipsnio tekstas.	Prieinama tik straipsnio santrauka.
Kalba	Anglų kalba.	Kita, ne anglų kalba.
Tyrimo vieta	Visos pasaulio šalys.	–
Tiriamieji	Žmonės (moterys).	Gyvūnai.



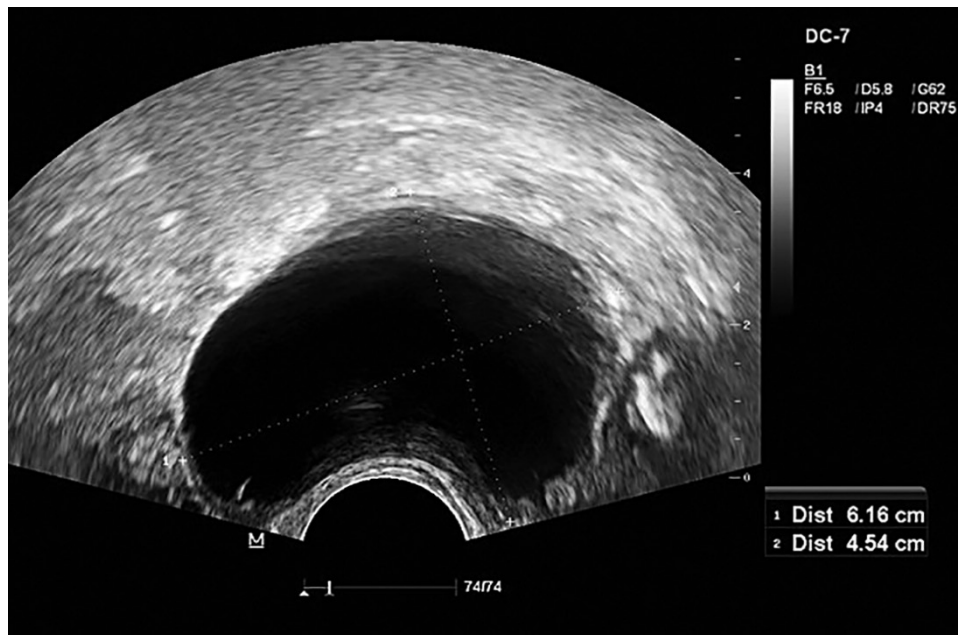
1 pav. Mokslinės literatūros atrankos strategija

Klinikinis atvejis

82 m. moteris atvyko į Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Akušerijos ir ginekologijos centrą dėl planinės laparoskopinės salpingoovarektomijos – dešinėsios kiaušidės cistinio darinio. Šis darinys diagnozuotas prieš 7 metus (2,7 cm dydžio, lygiasienis, užpildytas skaidriu turiniu), rekomenduota konservatyvi priežiūra. Ginekologinė anamnezė: menopauzė – 23 metai (menopauzės metu iš gimdos nekraujavo), moteris negimdžiusi, prieš 6 m. pašalintas endometriumo polipas (atlikta HSK). Gyvenimo anamnezė: prieš 5 m. operuota kairioji krūtis dėl karcinomos, atlikus operaciją paskirtas spindulinis gydymas, chemoterapija ir hormonoterapija (pacientė iki šiol gydoma tamoksifenu).

Apžiūrint per makštį – vulva ir makštis be matomų patologijų, makštyje – negausios šviesios išskyros, makšties gleivinė atrofiška, gimdos kaklelis epitelizuotas, uždaras, gimda ir gimdos priedai palpuojant neskusmingi. Transvaginalinio echoskopinio tyrimo duomenys: gimda retroversio padėtyje, 34x26 mm dydžio, gimdos dugne pastebėtas 8 mm dydžio kalcinuotas miomos mazgelis, gimdos gleivinė – 5 mm, homogeniška, dešinėsios kiaušidės projekcijoje nustatytas 6,2x4,5 cm dydžio cistinis darinys (žr. 2 pav.), užpildytas skaidriu turiniu, be kraujotakos, be intarpų, laisvo skysčio, papildomų darinių mažajame dubenyje nerasta. Atlikti kiaušidžių vėžio žymenys kraujyje: CA 125 (kU/l) 17,6 (norma <35 kU/L); HE4 (pmol/l) 71,2 (norma <140 pmol/l po menopauzės); ROMA indeksas (pomenopauzė) (%) 15,9 (rezultatas, lygus 12,5 % arba didesnis, reiškia aukštą epitelinio kiaušidžių vėžio riziką). Stebint pacientę nustatyta, kad cistinis darinys dešinėje kiaušidėje padidėjo nuo 2,7 cm iki 6,2 cm, todėl rekomenduotas operacinis gydymas – laparoskopinė abipusė salpingoovarektomija. Operacijos metu dešinėje kiaušidėje rastas apie 5–6 cm dydžio cistinis darinys, kiti pilvo ir dubens ertmės organai – be pokyčių. Į pilvo ertmę suleista 50 ml sol. NaCl 0,9 proc., dalis jo išsiurbta ir išsiųsta citologiškai ištirti. Pašalinti abipusiai gimdos priklausiniai, jie atiduoti patologohistologiniam tyrimui atlikti. Remiantis patologohistologinio tyrimo duomenimis, kairėje kiaušidėje – įterptinės cistos, kairiajame kiaušintakyje patologinių pakitimų nenustatyta. Dešinėje kiaušidėje – įterptinės cistos, nustatytas dešiniojo kiaušintakio serozinis intraepitelinis pažeidimas (angl. *serous tubal intraepithelial lesion*; STIL) ir paratubarinė cista. Diagnozė šiuo atveju aprašoma kaip STIL – epitelio atipija, nepakankama STIC diagnozuoti. Mikroskopiniame aprašyme nurodyta, kad dešiniojo kiaušintakio fimbrijos epitelyje matyti zonų su epitelio ląstelių branduolių hiperchromija, polimorfizmu, persiklojimu, išnykusios epitelio blakstienėlės. Plonasienė cista išklota suplokštėjusiu epitelium. Atlikus imunohistocheminį tyrimą, rastas stiprus (+++) p53 branduolinis dažymasis 100 % atipinių ląstelių ir stiprus (+++) Ki67 branduolinis dažymasis 1 % ląstelių. Atlikus operaciją, pacientei rekomenduota ambulatorinė gydytojo akušerio-ginekologo ir šeimos gydytojo priežiūra, paskirta planinė ginekologo konsultacija po 4–6 mėn. endometriumui įvertinti, vartojant tamoksifeną. Praėjus 6 mėn.,

pacientė konsultuota gydytojo ginekologo. Patologinių pokyčių gimdoje, gimdos gleivinėje, dubens ir pilvo ertmės organuose nenustatyta.



2 pav. Cistinis darinys dešinėje kiaušidėje, TVE

Dešinėsios kiaušidės projekcijoje matyti 6,16×4,54 cm dydžio cistinis darinys, užpildytas skaidriu turiniu, be kraujotakos, be echopozityvių interpurų, pertvarų. Laisvo skysčio dubenyje nenustatyta.

Diskusija

STIL – vienas iš trijų pagrindinių tarpusavyje diferencijuojamų neoplastinių kiaušintakio patologinių pakitimų (p53 parašas, seroziniai kiaušintakių intraepiteliniai pažeidimai (STIL), serozinė kiaušintakių intraepitelinė karcinoma (angl. *serous tubal intraepithelial carcinoma*; STIC)). Šie pakitimai tarpusavyje atskiriami pagal ląstelių imunohistocheminius p53 ir Ki-67 žymenis ir morfologinius pokyčius [3].

Vertinant morfologinius pokyčius, minėtina, kad STIL diagnozė įtariama, kai nepakanka morfologinių požymių STIC diagnozuoti [1]. Sveiko kiaušintakio gleivinę dengia vienasluoksnis stulpinis epitelis, distaliniam gale dominuoja epitelio ląstelės su virpamaisiais plaukeliais (blakstienėlėmis). STIC diagnozei būdingos pakitusios epitelio ląstelės su išnykusiomis blakstienėlėmis, epitelio ląstelių pseudostratifikacijos (glaudžiai suspaustos, persiklojančios vieno sluoksnio ląstelės, kurios dėl skirtingų dydžių atrodo išdėstytos sluoksniais) ir išlikęs ląstelių poliariškumas. Taip pat gali pasireikšti nereguliarus luminalinis paviršius, branduolių padidėjimas, pleomorfizmas, hiperchromazija, išryškėjęs branduolėlis, mitozės figūros ir apoptotiniai kūneliai. Jei morfologiškai matyti mažiau negu trys požymiai, diagnozuojama STIL [1, 2]. Straipsnyje pristatomu klinikiniu atveju dešiniojo kiaušintakio fimbrijų epitelyje mikroskopiškai buvo matyti pokyčių – epitelio ląstelių branduolių hiperchromija, polimorfizmas, persiklojimai, išnykusios epitelio blakstienėlės. Mokslinėje literatūroje nurodoma, kad, esant daugiau negu dviem minėtiems morfologiniams epitelio ląstelių pokyčiams, negalima atmesti STIC diagnozės – svarbu atsižvelgti į imunohistocheminius epitelio ląstelių pokyčius [1].

Iš histologinių pokyčių diferencinei diagnostikai svarbūs imunohistocheminiai p53 ir Ki-67 žymenys. p53 baltymai – dėl naviką slopinančio geno p53 mutacijos susidarę baltymai. STIL diagnozuoti p53 baltymų

sankaupų turi būti randama daugiau negu 20 epitelio ląstelių [1, 3]. Pakitę baltymai skatina nereguliuojamą ląstelių augimą ir funkcionavimą [1]. Minėtina, kad STIL atveju ląstelėms būdingas didesnis Ki-67 (ląstelių dalijimasis žymintis baltymas) proliferacijos indeksas (10–40 %) [3]. Jeigu, analizuojant kiaušintakio epitelį morfologiškai, negalima įtarti STIC (yra mažiau negu trys minėti morfologiniai požymiai), STIL diagnozė nustatoma atsižvelgiant į anksčiau aprašytą p53 ir Ki-67 žymenų reikšmes [2, 3]. Jei STIC diagnozė įtariama, t. y. morfologiškai matyti trys ir daugiau STIC būdingų požymių, STIL diagnozei patvirtinti reikia neigiamo p53, kai Ki-67 ≥ 10 %, arba Ki-67 < 10 %, kai p53 randama > 20 epitelio ląstelių [2, 9]. Straipsnyje pristatomu klinikiu atveju kiaušintakio fimbrijų epitelyje mikroskopiškai buvo matyti tiek morfologinių, tiek histologinių pokyčių: stiprus (+++) p53 branduolinis dažymasis 100 % atipinių ląstelių ir stiprus (+++) Ki67 branduolinis dažymasis 1 % ląstelių. Taigi nurodyti kriterijai (morfologiškai galima įtarti STIC, p53 > 20 epitelio ląstelių, tačiau Ki-67 < 10 %) būdingi STIL diagnozei.

Nustatyta, kad STIL išsivysto iš nepiktybinių kiaušintakių, turinčių imunohistochemiškai teigiamą p53 baltymą. Yra ne viena teorija p53 geno mutacijų priežastims paaiškinti: dėl oksidantų, esančių folikulų skystyje po ovuliacijos, arba dėl metilo pokyčių distaliniame kiaušintakio trečdalyje [1, 4–6, 10]. Šios teorijos paaiškina, kodėl daugiausia p53 baltymo sankaupų ir kiaušintakių gerybinių ir piktybinių ankstyvosios stadijos navikų (daugiau negu 70 proc.) randama fimbrijoje arba distaliniame kiaušintakio trečdalyje [4]. Straipsnyje pristatomu klinikiu atveju pokyčių nustatyta tipinėje STIL vietoje – dešiniojo kiaušintakio fimbrijos epitelyje.

Kasmet taikytini vis tikslesni minėtos patologijos tyrimo būdai. Siekiant išsamiau ir efektyviau ištirti kiaušintakio fimbriją ir kuo anksčiau aptikti epitelio pokyčių, naudojamas Fimbrijų galo skirsniavimo ir išsamaus tyrimo (angl. *Sectioning and extensively examining the fimbria*; SEE-FIM) protokolai [4, 9, 11]. Mokslinėje literatūroje aprašomas ir tikslesnis metodas kiaušintakių ląstelių morfologijai įvertinti – CytoSaLPs balas (angl. *CytoSaLPs score*). Palyginti su įprastine citologija, šis balas daug specifiškesnis ir pasižymi teigiama prognozuojamąja verte [12]. CytoSaLPs balas – tai kiaušintakių tepinėlių vertinimo sistema, kuri remiasi morfologinėmis kiaušintakių ląstelių charakteristikomis ir tarptautinės mokslinės literatūros apžvalgomis [12].

Mokslinėje literatūroje atkreipiamas dėmesys į pacienčių BRCA geno mutacijas, didinančias kiaušintakių, kiaušidžių ir pilvaplėvės vėžio riziką [1]. Jei žinoma, kad pacientei būdinga teigiama šeiminė krūties vėžio anamnezė, rekomenduojama atlikti BRCA1 ir BRCA2 genų mutacijų tyrimą dėl galimo paveldimo krūties ir (ar) kiaušidžių vėžio sindromo [1]. Analizuotoje mokslinėje literatūroje aprašyti keli atsitiktinai nustatyti klinikiniai STIL atvejai, diagnozuoti atliekant laparoskopinę, riziką mažinančią salpingoovarektomiją (angl. *risk-reducing salpingo-oophorectomy*; RRSO) pacientėms, kurių šeiminė krūties vėžio anamnezė buvo teigiama arba jos sirgo krūties vėžiu [1, 5]. Riziką mažinanti salpingoovarektomija – tai operacija, kurios metu pašalinamos sveikos kiaušidės ir kiaušintakiai, siekiant sumažinti pacientės riziką susirgti vėžiu. Straipsnyje pristatomu klinikiu atveju pacientei anamnezėje diagnozuota kairiosios krūties karcinoma.

Iki šiol nėra tikslių rekomendacijų, ar pacientę, diagnozavus STIL, reikia toliau išsamiai tirti. Straipsnyje pristatomu klinikiu atveju pacientei rekomenduota ambulatorinė gydytojo akušerio-ginekologo konsultacija po 4–6 mėn. ir tolesnė šeimos gydytojo priežiūra.

Išvados

1. Serozinis kiaušintakių intraepitelinis pažeidimas (angl. *serous tubal intraepithelial lesion*; STIL) – retas gerybinis kiaušintakių epitelio pokytis, vertinamas kaip serozinės kiaušintakių intraepitelinės karcinomos (angl. *serous tubal intraepithelial carcinoma*; STIC) pirmtakas. STIC galiausiai progresuoja į sunkios stadijos serozinį kiaušidžių vėžį (angl. *high-grade serous ovarian cancer*; HG-SOC).

2. STIL diagnostika pagrįsta kiaušintakio epitelio morfologija ir imunohistocheminiais p53 ir Ki-67 žymenimis.
3. Reikia atlikti daugiau analizuojamos srities tyrimų, siekiant nustatyti tikslias tolesnės pacienčių priežiūros rekomendacijas.

Author contributions

Ksenija Tretjakova – conceptualization, methodology, writing – original draft, writing – review and editing.

Diana Bužinskienė – conceptualization, methodology, supervision, writing – original draft, writing – review and editing.

Literatūra

1. Shipp A, Torres WI. An incidental Fallopian tube focal serous tubal intraepithelial lesion (STIL) discovered on a postoperative pathology report following hysterectomy and salpingectomy: a case report. *Cureus* 2024; 16(5): e60992.
2. Kito M, Maeda D, Kudo-Asabe Y, Sato N, Shih IM, Wang TL, Tanaka M, Terada Y, Goto A. Expression of cell competition markers at the interface between p53 signature and normal epithelium in the human fallopian tube. *PLoS One* 2016; 11(6): e0156069.
3. Wisztorski M, Aboulouard S, Roussel L, Duhamel M, Saudemont P, Cardon T, Narducci F, Robin YM, Lemaire AS, Bertin D, Hajjaji N, Kobeissy F, Leblanc E, Fournier I, Salzet M. Fallopian tube lesions as potential precursors of early ovarian cancer: a comprehensive proteomic analysis. *Cell Death Dis* 2023; 14(9): 644.
4. Meserve EEK, Brouwer J, Crum CP. Serous tubal intraepithelial neoplasia: the concept and its application. *Mod Pathol* 2017; 30(5): 710–721.
5. Mizuno M, Togami S, Shirota K, Kitazono I, Kobayashi H. Three cases of serous tubal intraepithelial lesions (STILs). *Cureus* 2024; 16(6): e62895.
6. Sartini S, Omholt L, Moatamed NA, Soragni A. Mutant p53 misfolding and aggregation precedes transformation into high-grade serous ovarian carcinoma. *bioRxiv [Preprint]* 2024; 2024.09.17.612958.
7. Chene G, Ouellet V, Rahimi K, Barres V, Meunier L, De Ladurantaye M, Provencher D, Mes-Masson AM. Expression of stem cell markers in preinvasive tubal lesions of ovarian carcinoma. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 808531.
8. Visvanathan K, Shaw P, May BJ, Bahadirli-Talbott A, Kaushiva A, Risch H, Narod S, Wang TL, Parkash V, Vang R, Levine DA, Soslow R, Kurman R, Shih IM. Fallopian tube lesions in women at high risk for ovarian cancer: a multicenter study. *Cancer Prev Res (Phila)* 2018; 11(11): 697–706.
9. Tewari S, Misra V, Kumar V, Mishra RR, Yadav K, Paridhi, Sangma H. Prevalence of precursor lesions (P53 signature, SCOUT, STIL, STIC) in fallopian tubes resected for non-neoplastic causes. *Indian J Pathol Microbiol* 2022; 65(3): 610–616.
10. MacArthur EC, Radolec M, Rinda Soong T, Elishaev E, Buckanovich R, Taylor SE, Lesnock J. Clinical outcomes following identification of an incidental p53 signature in the fallopian tube. *Gynecol Oncol Rep* 2024; 52: 101359.
11. Arora S, Yelikar BR, Karigoudar MH. Evaluation of SEE-FIM (sectioning and extensively examining the FIM-briated end) protocol in identifying fallopian tube precursor lesions in women with ovarian tumors. *J Obstet Gynaecol India* 2019; 69(Suppl 2): 153–159.
12. Lekka S, Psomiadou V, Panoskaltsis T, Tsouma E, Novkovic N, Trihia H, Tzaida O, Korfiatis D, Giannakas P, Iavazzo C, Vakas P, Vlahos N, Vorgias G. CytoSaLPs score: a promising new tool for the detection and screening of extrauterine high grade serous carcinoma. *BMC Cancer* 2023; 23(1): 157.