
Prognostické markery u ovariálního karcinomu – retrospektivní studie

Tomšová M., Melichar B.¹, Sedláková I.², Nová M.

Fingerlandův ústav patologie, ¹Klinika onkologie a radioterapie
a ²Gynekologická a porodnická klinika, Lékařská fakulta UK a Fakultní nemocnice,
Hradec Králové

Souhrn

Karcinom ovaria je jedním z nejčastějších maligních onemocnění u žen. Jde o malignitu s vysokou mortalitou, neboť tento nádor je často diagnostikován až v pokročilých stádiích. Cílem naší práce bylo nalézt signifikantní prognostické markery u ovariálního karcinomu, které je možno stanovit imunohistochemicky. Zaměřili jsme se na vyšetření exprese hormonálních receptorů a stanovení proliferativní aktivity nádorových buněk pomocí protilátky Ki-67. Vyšetřovaný soubor tvořilo 96 pacientek ve věku od 27 do 82 let (průměr 55,2 let). V univariální analýze jsme jako statisticky významné faktory mající vliv na délku přežití našli tyto parametry: velikost reziduálního tumoru po operaci ($p = 0,00002$), rozsah nádorového onemocnění ($p = 0,001$), věk pacientek ($p = 0,018$), exprese progesteronových receptorů ($p = 0,004$), koexprese hormonálních receptorů ($p = 0,039$), proliferativní aktivita nádorových buněk ($p = 0,04$) a podaná chemoterapie ($p = 0,018$). Hraniční hodnota byla nalezena u dalších sledovaných parametrů: diference nádoru ($p = 0,063$) a histologický typ karcinomu ($p = 0,085$). Mezi expresí estrogenových receptorů, radioterapií a dobou přežití nebyla v univariální analýze zjištěna závislost. V multivariální analýze jsme jako nezávislé prognostické faktory našli pouze klinické parametry: velikost reziduálního tumoru ($p < 0,0000$), podaná chemoterapie ($p = 0,0009$), léčba radioterapií ($p = 0,0097$) a věk ($p = 0,0048$).

Klíčová slova: ovariální karcinom – prognóza – steroidní receptory – proliferativní aktivita – Ki-67

Summary

Prognostic Markers in Ovarian Carcinoma - Retrospective Study

Ovarian carcinoma is one of the most common cancers in women. The high mortality is due mostly to the fact that the tumour is frequently diagnosed in advanced stages. The aim of our study was to find immunohistochemically detectable significant prognostic markers for invasive ovarian carcinoma. There were two areas of research: the expression of hormonal receptors by tumour cells, and the examination of proliferation activity of the tumour cell by means of antibody Ki-67. Tumour samples from 96 patients with carcinoma of ovary were evaluated (age 27–82 years, mean 55.2 years). Size of residual tumour ($p = 0.00002$), FIGO stage ($p = 0.001$), age ($p = 0.018$), expression of progesterone receptors ($p = 0.004$), coexpression of steroid receptors ($p = 0.039$), proliferation activity of the tumour cell ($p = 0.04$), and chemotherapy ($p = 0.018$) were significant predictors of survival in univariate analysis. Borderline significance was found in other evaluated parameters: grade ($p = 0.063$) and histology of carcinoma ($p = 0.085$). Expression of estrogen receptors and radiotherapy were not correlated to survival in univariate analysis. Multivariate analysis revealed that only clinical parameters were significant prognostic factors: size of residual tumor ($p < 0.0000$), chemotherapy ($p = 0.0009$), radiotherapy ($p = 0.0097$), and age ($p = 0.0048$).

Key words: ovarian carcinoma – prognosis – steroid receptors – proliferative activity – Ki-67

Čes.-slov. Patol., 41, 2005, No. 2, p 51–59.

Karcinom ovaria je šestým nejčastějším maligním onemocněním u žen na světě. Jeho incidence je odlišná v různých geografických oblastech. Vyšší je ve většině vyspělých zemí (zejména v západní Evropě a Severní Americe), kde se jedná dokonce o pátou nejčastější malignitu (56). Na západní polokouli tvoří ovariální karcinom 4 % maligních onemocnění u žen a je nejčastější příčinou smrti ze všech gynekologických maligních nádorů (2, 33).

Karcinom ovaria je maligní onemocnění s vysokou mortalitou, která je zapříčiněna zejména tím, že tento nádor je často diagnostikován až v pokročilých stádiích (2, 11). Průměrné 5leté přežití je 30–40 %, v pokročilých stádiích však pouhých 10–20 % (10, 36).

Prognóza ovariálního karcinomu je ovlivněna celou řadou faktorů. Mezi nejdůležitější patří stadium nádorového onemocnění (stage), stupeň diference nádoru (grade), histologie tumoru, ve-

likost reziduálního tumoru po operaci, absence či přítomnost ascitu, věk a celkový stav pacientky v době diagnózy (7, 10, 11, 24, 26–28, 36, 50, 57, 59, 60).

V současné době je problém ovariálního karcinomu ve světové literatuře velmi diskutovaným tématem. Rozsáhle studovanou oblastí je zejména určení možných prognostických markerů, které by mohly predikovat další vývoj onemocnění a pomoci tak při volbě vhodné protinádorové terapie (zejména vytipovat vysoce rizikové pacientky, u kterých by se volila agresivnější terapie) (28, 35, 47).

Mezi intenzivně studované prognostické faktory patří zejména určení proliferační aktivity nádoru či ploidity nádorových buněk (8, 13, 41, 43, 45), průkaz exprese hormonálních receptorů (1, 6, 13, 16, 17, 19, 29, 30, 32, 50, 52, 54), markerů apoptózy (p53, p21, mdm2, bcl-2, bax a další proteiny) (4, 5, 15, 17, 22, 39, 46, 61) či jiných onkoproteinů, zejména proteinu HER-2/neu (9, 25).

Cílem naší studie bylo zjistit vliv exprese hormonálních receptorů a proliferační aktivity buněk ovariálního karcinomu na prognózu tohoto nádorového onemocnění.

Materiál a metody

Do studie byly zahrnuty případy ovariálního karcinomu vyšetřené ve Fingerlandově ústavu patologie Fakultní nemocnice Hradec Králové v období 1. 1. 1996 až 14. 3. 2002 splňující následující kritéria:

- * jednalo se o invazivní karcinom
- * bylo možno zajistit dostatek materiálu pro imunohistochemické vyšetření
- * bylo možno dohledat klinické údaje: stadium tumoru dle FIGO klasifikace, velikost reziduálního tumoru po operaci (žádný, do 2 cm, více jak 2 cm), typ podané protinádorové terapie (chemoterapie, radioterapie), odpověď na terapii (délka remise) a délka přežívání od primární operace.

Tato kritéria splnilo celkem 96 případů, které se staly předmětem naší studie.

Materiál byl fixován v 10% formalínu. Ve všech případech byl proveden standardizovaný odběr tkáně na histologické (a následně imunohistochemické) vyšetření. Byly odebrány vždy nejméně tři vzorky z nádoru se zaměřením na pouzdro, případně periferii tumoru. Tkáňové bločky byly dále zpracovány standardní histologickou technikou a zalaty do parafinu. Z každého bločku byly krájeny řezy o tloušťce 3 μ m. Tyto řezy byly použity jednak k rutinnímu barvení hematoxylinem-eozinem, jednak v některých případech ke

speciálním barvením k průkazu hlenu či glykogenu (alcianová modř nebo metoda PAS), a dále též k imunohistochemickému vyšetření. U každého nádoru byl určen histologický typ karcinomu a současně byl stanoven grading hodnocením dle Silverberga (53).

Imunohistochemicky byla vyšetřena exprese estrogenových (klon 1D5, ředění 1:75, DAKO) a progesteronových receptorů (klon 1A6, ředění 1:150, DAKO), a též proliferační antigen Ki-67 (klon MIB-1, ředění 1:30, DAKO). Při průkazu všech antigenů byla použita nepřímá imunohistochemická metoda s použitím avidin-biotinového vizualizačního systému LSAB+ (DAKO). Všechny antigeny bylo nutno demaskovat v citrátovém pufru v mikrovlnné troubě. Jako chromogen byl ve všech případech použit diaminobenzidin (DAB).

Při hodnocení imunohistochemického vyšetření byly za pozitivní považovány buňky s hnědě se barvícími jádry; výjimečně se vyskytující cytoplazmatické zabarvení bylo považováno za negativní výsledek. Pro kvantifikaci ER a PR jsme použili semikvantitativního hodnocení podílu pozitivních nádorových buněk a modifikované metodiky dle Remmeleho a Stegnera (44). Bylo zhodnoceno procento pozitivních buněk a intenzita zabarvení jader, ze kterých bylo jako násobek obou hodnot určeno imunoreaktivní skóre (IRS) pohybující se od 0 do 12 (0 – negativita, 12 – silná pozitivita). Expresce antigenu Ki-67 byla hodnocena kvantitativně; zhodnoceno přitom bylo nejméně 300 jader. Tento antigen byl hodnocen v periferních partiích nádoru, kde byla patrna nejvyšší proliferační aktivita.

Při statistické analýze získaných dat byl použit program NCSS. Ke zhodnocení vztahu mezi sledovanými parametry byl použit Kruskal-Wallisův test. Doba celkového přežití byla sledována Kaplan-Meierovou metodou. Srovnání dle jednotlivých sledovaných faktorů (univariátní analýza) bylo provedeno pomocí log-rank testu, multivariátní analýza Coxovou metodou.

Výsledky

Soubor tvořilo 96 pacientek. Jejich věk se pohyboval v rozmezí 27 až 82 let (průměr 55,2 \pm 10,9; medián 52,5 let). Rozdělení souboru dle pokročilosti nádorového onemocnění (staging) shrnuje tabulka 1. Z této tabulky je zřejmé, že u 76 % pacientek bylo nádorové onemocnění pokročilé (stadium III a IV). Zejména serózní a endometroidní karcinom byl diagnostikován až v pozdních stadiích (v 79,6 %, resp. v 83,9 %). Naopak mucinózní karcinom byl zjištěn ve stadiu I téměř ve dvou třetinách případů. Reziduální tumor po operaci byl zjištěn u 43 pacien-

Tab. 1. Rozdělení případů dle pokročilosti nádoru

Stadium	Počet n (%)	Serózní n (%)	Endometr. n (%)	Mucinóz. n (%)	Světlob. n (%)	Dedifer. n (%)
I	18 (18,8)	6 (13,6)	4 (12,9)	7 (63,6)	1 (20)	0 (0)
II	5 (5,2)	3 (6,8)	1 (3,2)	0 (0)	1 (20)	0 (0)
III	63 (65,6)	34 (77,3)	19 (61,3)	0 (0)	0 (0)	3 (60)
IV	10 (10,4)	1 (2,3)	7 (22,6)	4 (36,4)	3 (60)	2 (40)

Tab. 2. Přehled zastoupení jednotlivých histologických typů ovariálního karcinomu

Histologický typ	Počet	%
Serózní	44	45,8
Endometroidní	31	32,3
Mucinózní	11	11,5
Světlobuněčný	5	5,2
Dediferencovaný	5	5,2

Tab. 3. Grading ovariálního karcinomu dle jednotlivých histologických typů

Histologie	Počet (%)		
	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Serózní	8 (18,2)	19 (43,2)	17 (38,6)
Endometroidní	1 (3,2)	14 (45,2)	16 (51,6)
Mucinózní	4 (36,4)	7 (63,6)	0 (0)
Světlobuněčný	0 (0)	3 (60,0)	2 (40,0)
Dediferencovaný	0 (0)	0 (0)	5(100)
Celkem	13 (13,5)	43 (44,8)	40 (41,7)

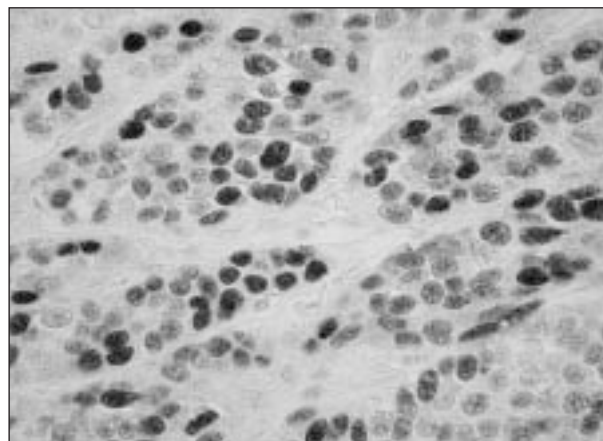
tek (u 19 žen do 2 cm a u 24 žen větší než 2 cm). Rozdělení nádorů dle histologie a stupně diferenciace jsou shrnuty v tabulkách 2 a 3.

Z chorobopisů jsme získali informace o podané protinádorové terapii. Doba sledování se pohybovala v rozmezí 24 až 96 měsíců od stanovení diagnózy. Pouze jedné pacientce nebyla podána žádná chemoterapie a byla léčena pouze chirurgicky. Jednalo se o dobře diferencovaný serózní karcinom ve stadiu I, bez reziduálního tumoru po primárním chirurgickém výkonu. Tato pacientka žije 76 měsíců bez známek nádorového onemocnění. Ve všech ostatních případech byly základem podané chemoterapie platinové preparáty (cisplatin a či carboplatina) v kombinaci s jinými cytostatiky (cyklofosfamid, doxorubicin či vinca alkaloidy). Ve třech případech se jednalo o monochemoterapii cisplatinou. Od roku 1998 byla nejčastěji podávána kombinace platinových preparátů s paclitaxelem (Taxol), ev. i s doxorubicinem. Ve 38 případech byla chemoterapie doplněna radioterapií.

Taktéž odezva na podanou protinádorovou terapii byla zjišťována rozbořením klinických údajů. U 14 pacientek (14,6 %) z našeho souboru nebylo dosaženo remise nádorového onemocnění. Přežití těchto žen se pohybovalo v rozmezí 1 až 29 měsíců od stanovení diagnózy. K relapsu nádorového onemocnění došlo u 48 pacientek (50 %), přičemž

remise u těchto žen trvala 2 až 60 měsíců. U 15 žen byl relaps protinádorovou terapií zvládnut a pacientky žijí doposud. Bez relapsu od stanovení diagnózy je celkem 34 žen (35,4 %). V současné době žije 49 pacientek z našeho souboru (51 %).

Imunohistochemické vyšetření prokázalo, že estrogenové receptory exprimuje 66,7 % a progesteronové receptory 46,9 % (obr. 1) ovariálních karcinomů (za hraniční hodnotu pozitivivity ER i PR bylo považováno 10 % nádorových buněk). V tabulce 4 a 5 je znázorněna exprese hormonálních receptorů v závislosti na diferenciaci ovariálního karcinomu. Graf 1 ukazuje zastoupení nádorů s koexpresí ER a PR, resp. nádorů s diskordantní expresí hormonálních receptorů. Zajímavým zjištěním bylo, že endometroidní karcinom vykazuje koexpresi ER a PR častěji než ostatní histologické typy (ve 44 % případů, zatímco serózní ve 34 %, světlobuněčný ve 20 %, mucinózní ve 18 % a dediferencovaný ve 20 %). Mucinózní a dediferencovaný karcinom jsou naopak ve více než polovině případů hormonálně independentní.

**Obr. 1. Pozitivní progesteronové receptory v málo diferencovaném endometroidním karcinomu (imunohistochemie PR, 200krát)**

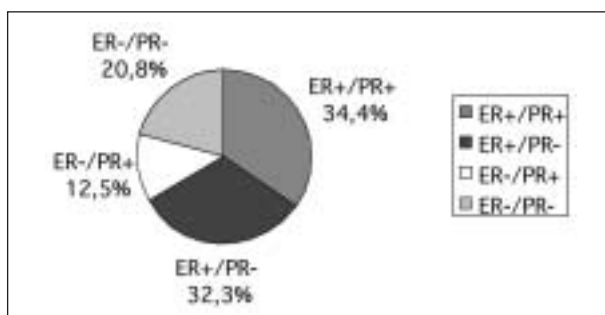
Proliferační aktivita ovariálního karcinomu zjištěná imunohistochemickým průkazem antigenu Ki-67 se pohybovala v rozmezí 6,9 – 95,6 % nádorových buněk (průměr $41,9 \pm 19,2$, medián 41,2) (obr. 2). Tabulka 6 znázorňuje proliferativní aktivitu nádorových buněk dle jednotlivých histologických typů a tabulka 7 dle diferenciace nádoru. Prokázali jsme statisticky významný vztah

Tab. 4. Expresie ER v závislosti na diferenciaci nádoru

Grading	počet	%
Dobře diferencovaný	10	76,9
Středně diferencovaný	24	55,8
Málo diferencovaný	30	75,0
Celkem	64	66,7

Tab. 5. Expresie PR v závislosti na diferenciaci nádoru

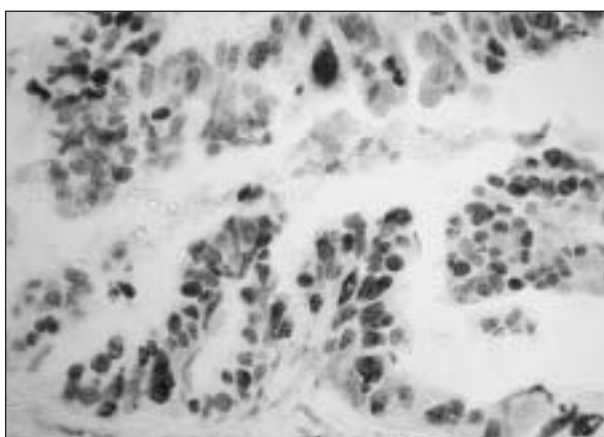
Grading	počet	%
Dobře diferencovaný	9	69,2
Středně diferencovaný	19	44,2
Málo diferencovaný	17	2,5
Celkem	45	46,9



Graf 1. Zastoupení nádorů s koexpresí či diskordantní expresí hormonálních receptorů

Tab. 6. Proliferační aktivita ovariálního karcinomu v závislosti na histologickém typu

Proliferace	Serózní	Endometr.	Mucinózní	Světlobun.	Dediferenc.
Rozmezí	10,7 – 79,9	6,9 – 95,6	8,2 – 69,8	33,2 – 89,5	41,5 – 64,5
Průměr	39,3 ± 15,7	43,7 ± 20,8	34,6 ± 20,9	57,8 ± 27,5	55,1 ± 9,8
Medián	38,5	43,3	32	42,8	57



Obr. 2. Serózní karcinom s extrémně vysokou proliferací (imunohistochemie Ki-67, 100krát)

mezi proliferací aktivitou nádorových buněk a grade nádoru ($p < 0,0000$).

V univariální analýze byly jako statisticky významné faktory mající vliv na délku přežití zjištěny tyto parametry: velikost reziduálního tu-

moru po primární operaci ($p = 0,00002$), rozsah nádorového onemocnění ($p = 0,001$), věk pacientky ($p = 0,018$), exprese progesteronových receptorů ($p = 0,004$), koexpresie hormonálních receptorů ($p = 0,039$), proliferační aktivita nádorových buněk ($p = 0,04$) a podaná chemoterapie ($p = 0,018$). Hraniční hodnota byla nalezena u dalších sledovaných parametrů: diferenciaci nádoru ($p = 0,063$) a histologický typ karcinomu ($p = 0,085$). Mezi zbylými sledovanými faktory (tj. expresí estrogenových receptorů a radioterapií) a dobou přežití nebyla v univariální analýze zjištěna závislost. Tyto údaje (včetně mediánu délky přežití) shrnuje tabulka 8.

V multivariální analýze jsme jako nezávislé prognostické faktory našli pouze klinické parametry: velikost reziduálního tumoru ($p < 0,0000$), podaná chemoterapie ($p = 0,0009$), léčba radioterapií ($p = 0,0097$), věk ($p = 0,0178$). Údaje získané multivariální analýzou shrnuje tabulka 9.

Diskuse

Výsledky této práce potvrdily řadu studií, prokazujících, že u ovariálního karcinomu mají zásadní prognostický význam zejména klinické

Tab. 7. Proliferační aktivita ovariálního karcinomu v závislosti na diferenciaci nádoru

Proliferace	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Rozmezí	6,9 – 33,8	9,4 – 89,5	26,7 – 95,6
Průměr	18,8 ± 8,7	39,6 ± 17,6	51,9 ± 15,9
Medián	18	37,7	49,3

parametry. Mezi nejdůležitější z nich patří věk pacientky v době diagnózy (10–12, 27, 37, 40, 48) a velikost reziduálního tumoru po primární operaci (2, 7, 10–12, 27, 35, 40, 47, 57, 60). Na našem souboru ovariálního karcinomu byly tyto dva faktory potvrzeny jako statisticky významné, jak v univariální analýze (věk $p = 0,018$, reziduální tumor $p = 0,0002$), tak zejména v analýze multivariální (věk $p = 0,0048$, reziduální tumor $p < 0,0000$).

Pokročilost nádorového onemocnění (stage) se však překvapivě zdá být méně významným prognostickým faktorem než tyto dva výše uvedené parametry. Ačkoliv univariální analýza našla stage jako statisticky významný prognostický

Tab. 8. Výsledky univariantní analýzy

Sledovaný parametr	p	Srovnávané skupiny pacientek	Medián délky přežití (měsíce)
Věk	0,018	< 52,5 let	> 48 *
		> 52,5 let	34
Histologie	0,085	serózní karcinom	> 45*
		ostatní karcinomy	39
Grade	0,063	grade 1	> 41*
		grade 2 a 3	40
Stage	0,001	I + II	> 48*
		III + IV	38
ER	0,87	negativní	48
		pozitivní	45
PR	0,004	negativní	38
		pozitivní	> 48*
ER/PR	0,039	ER+/PR+	> 48 *
		ER+/PR-	35
		ER-/PR+	> 30 **
		ER-/PR-	38
Ki-67	0,04	< 41,2 % bb.	> 45*
		> 41,2 % bb.	38

* nebylo dosaženo pro malý počet pozorování

Tab. 9. Výsledky multivariantní analýzy

Nezávislý parametr	Relativní riziko	95 % CI *	p
Věk	0,42	0,22 – 0,77	0,0048
Reziduální tumor	0,20	0,11 – 0,38	< 0,0000
Terapie bez Taxolu	8,26	2,38 – 28,61	0,0009
Radioterapie	4,96	1,47 – 16,68	0,0097

faktor ($p = 0,001$), multivariantní analýza tyto výsledky nepotvrdila. K obdobným výsledkům dospěla i studie autorů Chi a kol. na souboru 282 pacientek s ovariálním karcinomem (11). Naopak jiné studie potvrdily pokročilost nádorového onemocnění za nezávislý prognostický faktor i v multivariantní analýze (7, 12, 59).

Z naší studie dále vyplývá, že na prognózu ovariálního karcinomu má zásadní vliv podaná protinádorová terapie. Srovnali jsme skupinu pacientek, které byly léčeny v první linii paclitaxelem (44 žen) a skupinu pacientek, kterým toto cytostatikum podáno nebylo (51 žen). V univariantní i multivariantní analýze byla terapie paclitaxelem identifikována jako prognosticky příznivý faktor (univariantní analýza $p = 0,018$, multivariantní analýza $p = 0,0009$). Multivariantní analýza našla více jak 8krát vyšší riziko úmrtí u žen, které Taxol nedostaly. Tyto výsledky jsou obdobné jako v práci Bruna a kol. na souboru 287 pacientek s ovariálním karcinomem (7). V této studii byl medián délky přežití u skupiny pacientek s paclitaxelem 30 měsíců, zatímco u pacientek bez tohoto cytostatika pouhých 17 měsíců. Přežití se však u obou skupin v této studii statisticky významně nelišilo, což mohlo být způsobeno

malým počtem pacientek léčených paclitaxelem. Přesto autoři léčbu ovariálního karcinomu paclitaxelem v první linii doporučují. Dále naše studie v multivariantní analýze prokázala, že prognosticky příznivý vliv na přežití pacientek s ovariálním karcinomem má i radioterapie ($p = 0,0097$), přičemž pravděpodobnost úmrtí pacientek bez prodělané radioterapie je téměř 5krát vyšší než u žen, které tuto terapii podstoupily.

Řada studií mezi prognosticky významné faktory řadí i histologický typ ovariálního karcinomu. Brun a kol. ve své studii prokázali horší prognózu serózního karcinomu (1,7krát vyšší riziko úmrtí) ve srovnání s ostatními histologickými typy (7). Obdobné výsledky jako Brun publikovali též Clark a kol. na rozsáhlém souboru 1 189 pacientek (12). Také Makar a kol. na souboru 455 pacientek s ovariálním karcinomem ve stadiu III prokázali histologický typ jako významný prognostický faktor ($p < 0,001$). Dle jejich studie má nejlepší prognózu endometroidní karcinom. Tito autoři dále udávají, že riziko úmrtí u smíšeného, serózního či nediferencovaného karcinomu je vyšší 1,5krát až 1,9krát, a u mucinózního a světlobuněčného dokonce 5,4krát až 7krát než u karcinomu endometroidního (37). Akahira a kol. prokázali na souboru 225 pacientek ve stadiu IV horší prognózu u mucinózního a světlobuněčného karcinomu, neboť se jedná o nádory málo citlivé na chemoterapii (2). Stejně výsledky jako Akahira a kol. publikovali ve své práci Omura a kol. (40) na souboru 726 pacientek s ovariálním karcinomem ve stadiu III a IV. Sato a kol. na souboru 70 pacientek zjistili, že světlobuněčný karcinom má horší prognózu než ostatní histologické typy (49).

V naší studii jsme srovnávali přežití skupiny pacientek se serózním karcinomem ovaria se skupinou pacientek s ostatními histologickými typy. V univariantní analýze byly výsledky hraniční ($p = 0,085$). Medián délky přežití u žen se serózním karcinomem byl delší než 45 měsíců (nebyl však dosažen pro malé množství pozorování), zatímco u pacientek s ostatními histologickými typy ovariálního karcinomu byl pouhých 39 měsíců. Multivariantní analýza však neprokázala histologický typ ovariálního karcinomu za prognostický faktor.

Mezi další histologické prognostické faktory je řazen stupeň diferenciac (grade) ovariálního karcinomu. Makar a kol. v multivariantní analýze prokázali 2,5krát vyšší riziko úmrtí pacientek se středně a málo diferencovaným ovariálním karcinomem oproti dobře diferencovanému ($p < 0,001$) (37). Clark a kol. potvrdili stupeň diferenciac za nezávislý prognostický faktor na souboru 1 189 ovariálních karcinomů (12), Mayr a Diebold na souboru 192 pacientek (36). Obdobné výsledky byly publikovány i v dalších pracích (27, 35, 49). Některé studie však našly grade jako prognos-

ticky významný faktor pouze v univariální analýze, multivariální analýza však tento výsledek nepotvrdila (7, 59). Jiné studie naopak prognostický význam stupně diferenciaci neprokázaly (4). Tyto rozdílné výsledky mohou být způsobeny inter- a intrapersonální variabilitou v hodnocení gradingu a též nejednotností v systému určování stupně diferenciaci.

V naší práci jsme použili hodnocení gradingu dle Silverberga (54). Tento systém použili též Mayr a Diebold (36) na souboru 192 žen s ovariálním karcinomem a Sato a kol. (49) na souboru 70 žen. Výsledky těchto studií byly obdobné jako u Silverberga. Naše výsledky v univariální analýze byly hraniční ($p = 0,063$). Medián délky přežití byl ve skupině karcinomů dobře diferencovaných více jak 41 měsíců (nebylo ho dosaženo pro malý počet pozorování), zatímco ve skupině karcinomů středně a málo diferencovaných byl 40 měsíců. Multivariální analýza grade jako nezávislý prognostický faktor však neprokázala.

Ačkoliv ovariální karcinomy jsou velmi dobře známé jako hormonálně dependentní nádory, prognostický význam exprese hormonálních receptorů v těchto nádorech je kontroverzní a stále zůstává nejasný. Existují studie, které nenalézají žádný vztah mezi přítomností ER a/nebo PR a prognózou ovariálního karcinomu (13, 16, 17, 19, 29, 30, 32, 50). Jedná se zejména o starší práce, ve kterých byly pro stanovení steroidních receptorů použity biochemické metody. Kommos a kol. (32) provedli jak biochemické (DCC), tak i imunohistochemické stanovení hormonálních receptorů. Mezi výsledky získanými těmito dvěma odlišnými metodami byla zjištěna velmi nízká korelace (biochemicky exprimovalo 62 % nádorů ER a 66 % PR, zatímco imunohistochemicky ER 38 % a PR pouze 31 % nádorů). Autoři si diskrepanci výsledků vysvětlovali jako falešnou pozitivitu biochemické metody (vzhledem k nálezu stromálních elementů imunohistochemicky exprimujících steroidní receptory bez přítomnosti ER a/nebo PR pozitivních epiteliálních nádorových buněk). Práce jiných autorů však nalézají prognostický význam přítomnosti hormonálních receptorů v nádorových buňkách. Bizzi a kol. na souboru 97 ovariálních karcinomů prokázali i v multivariální analýze prognostický význam exprese ER (PR vykazovaly podobný trend, výsledky ale nebyly statisticky významné). Autoři však hormonální receptory stanovovali biochemicky (6). Akahira a kol. vyšetřovali expresi hormonálních receptorů jednak imunohistochemicky, ale též metodou RT-PCR. Na souboru 107 případů ovariálního karcinomu prokázali signifikantní korelaci mezi ER a PR, a v multivariální analýze též expresi PR-A (nikoliv však PR-B) za nezávislý prognostický faktor (1). Některé práce shledaly za nezávislý prognostický faktor pouze expresi PR. Mezi ně patří studie Hemplinga

a kol. zabývající se souborem 76 případů ovariálního karcinomu ve stadiu III a IV. ER exprimovalo 76,1 % nádorů, zatímco PR pouze 46,3 %. Expresie PR byla jak v univariální ($p = 0,03$), tak v multivariální analýze ($p = 0,04$) určena za nezávislý prognostický faktor (21). V dalších dvou studiích (52, 54) byly publikovány obdobné výsledky (jednalo se však opět o biochemické stanovení hormonálních receptorů). Velmi zajímavé výsledky vyplývají z práce Münstedta a kol. (38). Tito autoři sledovali nejenom expresi ER a PR (imunohistochemicky), ale i jejich koexpresi, resp. diskordantní expresi. Jednalo se o soubor 186 pacientek s ovariálním karcinomem. ER receptory exprimovalo 61,8 % nádorů, avšak nebyl nalezen vliv této exprese na přežití pacientek. PR exprimovalo 43,0 % karcinomů. Univariální analýza prokázala tento faktor za prognosticky významný ($p = 0,030$). Autoři dále v univariální analýze prokázali, že nádory ER-/PR+ (jednalo se o 19 případů, 10,2 %) mají lepší prognózu než ostatní karcinomy ($p = 0,009$) a jedná se častěji o dobře diferencované karcinomy v časném stadiu.

Naše výsledky jsou obdobné jako v předchozí citované studii. ER exprimovalo 66,7 % a PR 46,9 % ovariálních karcinomů. V univariální analýze jsme prokázali PR jako statisticky významný prognostický faktor ($p = 0,004$), zatímco u ER jsme nenalezli žádný prognostický význam ($p = 0,87$). Medián délky přežití pacientek s karcinomem exprimujícím PR byl více než 48 měsíců (nebylo ho však dosaženo pro malý počet pozorování), zatímco u žen s karcinomem bez exprese PR byl pouhých 38 měsíců. V multivariální analýze se však prognostický význam exprese PR receptorů nepotvrdil.

Sledovali jsme též koexpresi, resp. diskordantní expresi steroidních receptorů. Zajímavým nálezem bylo, že endometroidní karcinom vykazoval koexpresi ER a PR častěji než ostatní histologické typy (ve 44 % případů, zatímco serózní ve 34 %, světlóbněčný ve 20 %, mucinózní v 18 % a dediferencovaný ve 20 %). Skupina ER-/PR+ karcinomů byla tvořena celkem 11 případy (11,4 %). V univariální analýze jsme se též pokusili určit prognostický význam kombinace steroidních receptorů. Zjistili jsme signifikantní prognostický význam koexprese či diskordantní exprese ER/PR ($p = 0,039$). Nejhorší prognózu měly ER+/PR- a ER-/PR- karcinomy (medián délky přežití byl 35 měsíců, resp. 38 měsíců). Pacientky s nádory ER+/PR+ měly medián délky přežití větší než 48 měsíců (mediánu nebylo dosaženo pro malý počet událostí). Medián délky přežití se nepodařilo určit u karcinomů ER-/PR+, neboť v této skupině zemřely pouze tři pacientky (27,3 %). Multivariální analýza však tento parametr nenalezla jako nezávislý prognostický faktor.

Významem proliferativní aktivity u ovariálního karcinomu se zabývala řada prací. Některé

z nich statisticky prokázaly signifikantní vztah mezi proliferační aktivitou a prognózou nádoru (3, 14, 17, 23, 29, 31, 34, 61, 62). Vyšetřovaný soubor je však ve většině těchto studií poměrně malý (maximálně 50 pacientek). Rozsáhlejší soubory publikovali pouze Anttila a kol. (3) Viale a kol. (61), Hartmann a kol. (20), Thomas a kol. (58) a Sengupta a kol. (52). Anttila a kol. imunohistochemicky vyšetřili soubor 316 pacientek s ovariálním karcinomem a prokázali v univariantsní i multivariantsní analýze signifikantní prognostický význam antigenu Ki-67 (3). Viale a kol. studovali proliferační aktivitu na souboru 112 ovariálních karcinomů. Tito autoři prokázali signifikantně kratší přežití ($p = 0,015$) u karcinomů s proliferační aktivitou vyšší než 30 % nádorových buněk (61). Hartmann a kol. imunohistochemicky vyšetřili antigen PCNA na souboru 92 pacientek a prokázali jeho prognostický význam ($p = 0,003$). U žen s karcinomem, jehož proliferační aktivita byla nižší než medián, bylo 5leté přežití 44 %, zatímco u karcinomů s vyšší proliferační aktivitou pouhých 15 % (20). Thomas a kol. též studovali expresi antigenu PCNA (na souboru 98 pacientek) a statisticky ji potvrdili jako prognostický parametr (58). Sengupta a kol. detekovali antigen Ki-67 na souboru 66 ovariálních karcinomů a v multivariantsní analýze prokázali jeho expresi za nezávislý prognostický faktor ($p = 0,055$) (52).

Existují však také studie, které v multivariantsní analýze prognostický význam proliferační aktivity u ovariálního karcinomu neprokázaly (9, 30, 42, 46) nebo se jejím prognostickým významem nezabývaly (22). Zajímavá je studie autorů Gotlieb a kol., která se zabývá expresí antigenů Ki-67 a topoizomerázy II α u dvou skupin pacientek s pokročilým (stage III a IV) ovariálním karcinomem. Tyto dvě skupiny se lišily délkou přežití (11 let versus 2 roky). Ve skupině nádorů s kratším přežitím byla topoizomeráza II α exprimována v $70,0 \pm 30,3$ % nádorových buněk, zatímco ve skupině s delším přežitím pouze ve $12,3 \pm 12,4$ % nádorových buněk. Mezi proliferační aktivitou a délkou přežití byla statisticky nalezena signifikantní závislost ($p = 0,0001$). Expresie antigenu Ki-67 byla též vyšší v nádorech s kratším přežitím ($59,6 \pm 22,1$ % buněk) než v nádorech s delším přežitím ($34,8 \pm 29,4$ % buněk), avšak rozdíly nebyly tak významné jako u topoizomerázy II α . Specifita a senzitivita topoizomerázy II α jako prognostického markeru byla 88,2 % a 93,8 %, antigenu Ki-67 pouze 55,6 % a 88,2 %. Nevýhodou této studie je však malý soubor pacientek (v obou skupinách pouze 18 případů) (18).

V naší studii se nám podařilo prokázat statisticky významnou závislost mezi proliferační aktivitou nádorových buněk a diferenciací ovariálního karcinomu ($p < 0,0000$). Antigen Ki-67 expri-

movalo $18,8 \pm 8,7$ % nádorových buněk v dobře diferencovaných karcinomech, $39,6 \pm 17,6$ % ve středně diferencovaných karcinomech a $51,9 \pm 15,9$ % v málo diferencovaných karcinomech. V log-rank testu jsme prokázali proliferační aktivitu stanovenou expresí antigenu Ki-67 za prognostický faktor ($p = 0,04$). Srovnali jsme dobu přežití pacientek s karcinomy, jejichž proliferační aktivita byla nižší než medián (medián délky přežití byl větší než 45 měsíců, pro malý počet pozorování ho však nebylo dosaženo) a pacientek s karcinomy s vyšší proliferační aktivitou (medián délky přežití byl 38 měsíců). Multivariantsní analýza však proliferační aktivitu jako nezávislý prognostický faktor nepotvrdila.

Cílem naší studie bylo identifikovat signifikantní prognostické a prediktivní markery v invazivních ovariálních karcinomech, které je možno stanovit imunohistochemicky, a napomoci tak onkologům při volbě vhodné protinádorové terapie. Nepodařilo se nám prokázat prognostický význam exprese hormonálních receptorů, ani proliferační aktivity nádorových buněk. Potvrdili jsme prognostický význam klinických parametrů jako je věk, velikost reziduálního tumoru a podaná protinádorová terapie.

Literatura

1. Akahira, J., Inoue, T., Suzuki, T. et al.: Progesterone receptor isoforms A and B in human epithelial ovarian carcinoma: immunohistochemical and RT-PCR studies. *Br. J. Cancer*, 83, 2000, s. 1488–1494. – 2. Akahira, J.I., Yoshikawa, H., Shimizu, Y. et al.: Prognostic factors of stage IV epithelial ovarian cancer: a multicenter retrospective study. *Gynecol. Oncol.*, 81, 2001, s. 398–403. – 3. Anttila, M., Kosma, V.M., Ji, H. et al.: Clinical significance of alpha-catenin, collagen IV, and Ki-67 expression in epithelial ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.*, 16, 1998, s. 2591–2600. – 4. Baekelandt, M., Holm, R., Nesland, J.M. et al.: Expression of apoptosis-related proteins is an independent determinant of patient prognosis in advanced ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.*, 18, 2000, s. 3775–3781. – 5. Berker, B., Dunder, I., Ensari, A. et al.: Prognostic significance of apoptotic index and bcl-2 and p53 expression in epithelial ovarian carcinoma. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.*, 23, 2002, s. 505–510. – 6. Bizzi, A., Codegioni, A.M., Landoni, F. et al.: Steroid receptors in epithelial ovarian carcinoma: relation to clinical parameters and survival. *Cancer Res.*, 18, 1988, s. 6222–6226. – 7. Brun, J.L., Feyler, A., Chene, G. et al.: Long-term results and prognostic factors in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.*, 78, 2000, s. 21–27. – 8. But, I., Gorišek, B.: DNA-ploidy as an independent prognostic factor in patients with serous ovarian carcinoma. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 71, 2000, s. 259–262. – 9. Camilleri-Broet, S., Hardy-Bessard, A.C., Le Tourneau, A. et al.: HER-2 overexpression is an independent marker of poor prognosis of advanced primary ovarian carcinoma: a multicenter study of the GINECO group. *Ann. Oncol.*, 15, 2004, s. 104–112. – 10. Chan, J.K., Loizzi, V., Lin, Y.G. et al.: Stages III and IV invasive epithelial ovarian carcinoma in younger versus older women: what prognostic factors are important? *Obstet. Gynecol.*, 102, 2003, s. 156–161. – 11. Chi, D.S., Liao, J.B., Leon, L.F. et al.: Identification of prognostic factors in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol.*

- Oncol., 82, 2001, s. 532–537. – 12. **Clark, T.G., Stewart, M.E., Altman, D.G. et al.:** A prognostic model for ovarian cancer. *Br. J. Cancer*, 85, 2001, s. 944–952. – 13. **Eissa, S., Khalifa, A., Laban, M. et al.:** Multivariate analysis of DNA ploidy, steroid hormone receptors, and CA 125 as prognostic factors in ovarian carcinoma: a prospective study. *Nutrition*, 11, 1995, s. 622–626. – 14. **Garzetti, G.G., Ciavattini, A., Goteri, G. et al.:** Ki67 antigen immunostaining (MIB 1 monoclonal antibody) in serous ovarian tumors: index of proliferative activity with prognostic significance. *Gynecol. Oncol.*, 56, 1995, s. 169–174. – 15. **Geisler, H.E., Geisler, J.P., Miller, G.A. et al.:** p21 and p53 in ovarian carcinoma: their combined staining is more valuable than either alone. *Cancer*, 92, 2001, s. 781–786. – 16. **Glavind, K., Grove, A.:** Estrogen and progesterone receptors in epithelial ovarian tumours. *APMIS*, 98, 1990, s. 916–920. – 17. **Goff, B.A., Muntz, H.G., Greer, B.E. et al.:** Oncogene expression: long-term compared with short-term survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Obstet. Gynecol.*, 92, 1998, s. 88–93. – 18. **Gotlieb, W.H., Goldberg, I., Weisz, B. et al.:** Topoisomerase II immunostaining as a prognostic marker for survival in ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.*, 82, 2001, s. 99–104. – 19. **Harding, M., Cowan, S., Hole, D. et al.:** Estrogen and progesterone receptors in ovarian cancer. *Cancer*, 65, 1990, s. 486–491. – 20. **Hartmann, L.C., Sebo, T.J., Kamel, N.A. et al.:** Proliferating cell nuclear antigen in epithelial ovarian cancer: relation to results at second-look laparotomy and survival. *Gynecol. Oncol.*, 47, 1992, s. 191–195. – 21. **Hempling, R.E., Piver, M.S., Eltabbakh, G.H. et al.:** Progesterone receptor status is a significant prognostic variable of progression-free survival in advanced epithelial ovarian cancer. *Am. J. Clin. Oncol.*, 21, 1998, s. 447–451. – 22. **Henriksen, R., Strang, P., Wilander, E. et al.:** p53 expression in epithelial ovarian neoplasms: relationship to clinical and pathological parameters, Ki-67 expression and flow cytometry. *Gynecol. Oncol.*, 53, 1994, s. 301–306. – 23. **Henriksen, R., Strang, P., Backstrom, T. et al.:** Ki-67 immunostaining and DNA flow cytometry as prognostic factors in epithelial ovarian cancers. *Anticancer Res.*, 14, 1994, s. 603–608. – 24. **Högberg, T., Carstensen, J., Simonsen, E.:** Treatment results and prognostic factors in a population-based study of epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.*, 48, 1993, s. 38–49. – 25. **Hogdall, E.V., Christensen, L., Kjaer, S.K. et al.:** Distribution of HER-2 overexpression in ovarian carcinoma tissue and its prognostic value in patients with ovarian carcinoma: from the Danish MALOVA Ovarian Cancer Study. *Cancer*, 98, 2003, s. 66–73. – 26. **Holschneider, C.H., Berek, J.S.:** Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors. *Semin. Surg. Oncol.*, 19, 2000, s. 3–10. – 27. **Hoskins, W.J., Bundy, B.N., Thigpen, J.T. et al.:** The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.*, 47, 1992, s. 159–166. – 28. **Hoskins, P., Tu, D., James, K. et al.:** Factors predictive of survival after first relapse or progression in advanced epithelial ovarian carcinoma: a prediction tree analysis-derived model with test and validation groups. *Gynecol. Oncol.*, 70, 1998, s. 224–230. – 29. **Isola, J., Kallioniemi, O.P., Korte, J.M. et al.:** Steroid receptors and Ki-67 reactivity in ovarian cancer and in normal ovary: correlation with DNA flow cytometry, biochemical receptor assay, and patient survival. *J. Pathol.*, 162, 1990, s. 295–301. – 30. **Kaufmann, M., Von Minckwitz, G., Kuhn, W. et al.:** Combination of new biologic parameters as a prognostic index in epithelial ovarian carcinoma. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 5, 1995, s. 49–55. – 31. **Kerns, B.J., Jordan, P.A., Faerman, L.L. et al.:** Determination of proliferation index with MIB-1 in advanced ovarian cancer using quantitative image analysis. *Am. J. Clin. Pathol.*, 101, 1994, s. 192–197. – 32. **Kommoss, F., Pfisterer, J., Thome, M. et al.:** Steroid receptors in ovarian carcinoma: immunohistochemical determination may lead to new aspects. *Gynecol. Oncol.*, 47, 1992, s. 317–322. – 33. **Kurman, R.J.:** Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. Fifth Edition. Springer-Verlag, New York, Berlin, Heidelberg, 2002: s. 791–904. – 34. **Layfield, L.J., Saria, E.A., Berchuck, A. et al.:** Prognostic value of MIB-1 in advanced ovarian carcinoma as determined using automated immunohistochemistry and quantitative image analysis. *J. Surg. Oncol.*, 66, 1997, s. 230–236. – 35. **Lund, B., Williamson, P.:** Prognostic factors for overall survival in patients with advanced ovarian carcinoma. *Ann. Oncol.*, 2, 1991, s. 281–287. – 36. **Mayr, D., Diebold, J.:** Grading of ovarian carcinomas. *Int. J. Gynecol. Pathol.*, 19, 2000, s. 348–353. – 37. **Makar, A.P., Baekelandt, M., Trope, C.G. et al.:** The prognostic significance of residual disease, FIGO substage, tumor histology, and grade in patients with FIGO stage III ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.*, 56, 1995, s. 175–180. – 38. **Münstedt, K., Steen, J., Knauf, A.G. et al.:** Steroid hormone receptors and long term survival in invasive ovarian cancer. *Cancer*, 89, 2000, s. 1783–1791. – 39. **Nakayama, K., Takebayashi, Y., Nakayama, S. et al.:** Prognostic value of overexpression of p53 in human ovarian carcinoma patients receiving cisplatin. *Cancer Lett.*, 192, 2003, s. 227–235. – 40. **Omura, G.A., Brady, M.F., Homesley, H.D. et al.:** Long-term follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma: the Gynecologic Oncology Group experience. *J. Clin. Oncol.*, 9, 1991, s. 1138–1150. – 41. **Ozalp, S., Yalcin, O.T., Gulbas, Z. et al.:** Effect of cellular DNA content on the prognosis of epithelial ovarian cancers. *Gynecol. Obstet. Invest.*, 52, 2001, s. 93–97. – 42. **Reitmaier, M., Rudlowski, C., Biesterfeld, S. et al.:** Comparative studies on the biological significance of the marker for proliferation Ki-67-antigen and PCNA in primary ovarian carcinoma. *Zentralbl. Gynäkol.*, 122, 2000, s. 361–367. – 43. **Reles, A.E., Gee, C., Schellschmidt, I. et al.:** Prognostic significance of DNA content and S-phase fraction in epithelial ovarian carcinomas analyzed by image cytometry. *Gynecol. Oncol.*, 71, 1998, s. 3–13. – 44. **Remmele, W., Stegner, H.E.:** Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue. *Pathologe*, 8, 1987, s. 138–140. – 45. **Resnik, E., Trujillo, Y.P., Taxy, J.B.:** Long-term survival and DNA ploidy in advanced epithelial ovarian cancer. *J. Surg. Oncol.*, 64, 1997, s. 299–303. – 46. **Röhlke, P., Milde-Langosch, K., Weyland, C. et al.:** p53 is a persistent and predictive marker in advanced ovarian carcinomas: multivariate analysis including comparison with Ki67 immunoreactivity. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 123, 1997, s. 496–501. – 47. **Rosman, M., Hayden, C.L., Thiel, R.P. et al.:** Prognostic indicators for poor risk epithelial ovarian carcinoma. *Cancer*, 74, 1994, s. 1323–1328. – 48. **Schildkraut, J.M., Halabi, S., Bastos, E. et al.:** Prognostic factors in early-onset epithelial ovarian cancer: a population-based study. *Obstet. Gynecol.*, 95, 2000, s. 119–127. – 49. **Sato, Y., Shimamoto, T., Amada, S. et al.:** Prognostic value of histologic grading of ovarian carcinomas. *Int. J. Gynecol. Pathol.*, 22, 2003, s. 52–56. – 50. **Schneider, J., Edler, L., Kleine, W. et al.:** DNA analysis, chemoresistance testing and hormone receptor levels as prognostic factors in advanced ovarian carcinoma. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 248, 1990, s. 45–52. – 51. **Scholzen, T., Gerdes, J.:** The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J. Cell. Physiol.*, 182, 2000, s. 311–322. – 52. **Sengupta, P.S., McGown, A.T., Bajaj, V. et al.:** p53 and related proteins in epithelial ovarian cancer. *Eur. J. Cancer*, 36, 2000, s. 2317–2328. – 53. **Sevela, P., Denison, U., Schemper, M. et al.:** Oestrogen and progesterone receptor content as a prognostic factor in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 97, 1990, s. 706–712. – 54. **Silverberg, S.G.:** Histopathologic grading of ovarian carcinoma: a review and proposal. *Int. J. Gynecol. Pathol.*, 19, 2000, s. 7–15. – 55. **Slotman, B.J., Nauta, J.J., Rao, B.R.:** Survival of patients with ovarian cancer. Apart from stage and grade, tumor progesterone receptor content is a prognostic indicator. *Cancer*, 66, 1990, s. 740–744. – 56. **Tavasolli, A., Devilee, P.:** Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. In: World Health Organization Classification of Tumours. IARC Press, 2003, Lyon, s. 117–145. – 57.

Thigpen, T., Brady, M.F., Omura, G.A. et al.: Age as a prognostic factor in ovarian carcinoma. The Gynecologic Oncology Group experience. *Cancer*, 71, 1993, s. 606–614. – 58. **Thomas, H., Nasim, M.M., Sarraf, C.E. et al.:** Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) immunostaining – a prognostic factor in ovarian cancer? *Br. J. Cancer*, 71, 1995, s. 357–362. – 59. **Tingulstad, S., Skjeldestad, F.E., Halvorsen, T.B. et al.:** Survival and prognostic factors in patients with ovarian cancer. *Obstet. Gynecol.*, 101, 2003, s. 885–891. – 60. **van der Burg, M.E.:** Advanced ovarian cancer. *Curr. Treat. Options. Oncol.*, 2, 2001, s. 109–118. – 61. **Viale, G., Maisonneuve, P., Bonoldi, E. et al.:** The combi-

ned evaluation of p53 accumulation and of Ki-67 (MIB1) labeling index provides independent information on overall survival of ovarian carcinoma patients. *Ann. Oncol.*, 8, 1997, s. 469–476. – 62. **Wong, W.S., Tattersall, M.H.:** Immunohistochemical determination of tumour growth fraction in human ovarian carcinoma. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 96, 1989, s. 720–724.

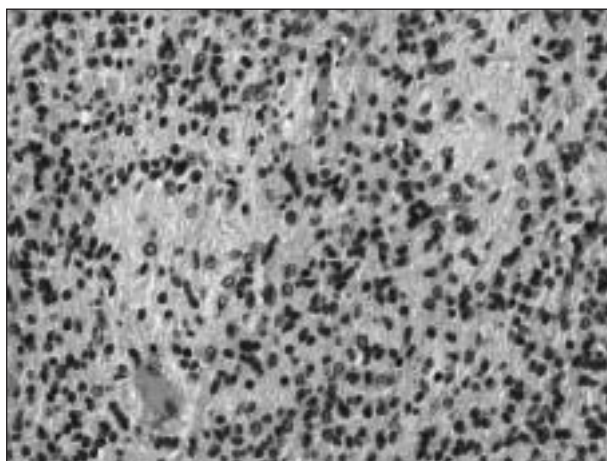
*MUDr. Markéta Tomšová, PhD.
Fingerlandův ústav patologie FN
500 05 Hradec Králové
e-mail:
tomsavam@lfhk.cuni.cz*

JAKÁ JE VAŠE DIAGNÓZA?

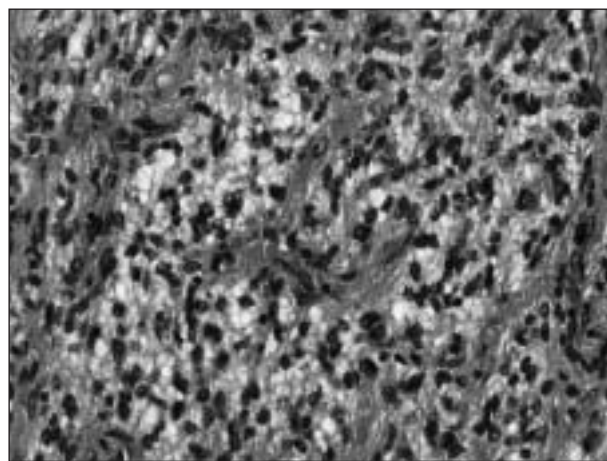
Dítě, 6 let, ženského pohlaví. V anamnéze bolesti hlavy, poprvé před měsícem při plavání v bazénu. Bolesti hlavy přetrvávaly, přidružilo se zvracení. Po prvním školním dnu v první třídě bylo nutno provést akutní CT mozku s nálezem cystické, neostře ohraničené expanze 4 x 3 x 2 cm v zadní jámě lební, vrůstající do IV. komory. Makroskopicky se jednalo o šedobílou, měkkou až rozbledávající se tkáň. Mikroskopicky šlo o lézi tvořenou dvěma morfologicky odlišnými složkami. První složka byla celulární, složená z relativně uniformních buněk s oválnými měchýřkovitými jádry s hrudkami chromatinu, nezřetelnými jadérky a neostře ohraničenou cytoplazmou, přecházející ve fibrilární vláknění. Buňky v této složce měly tendenci k rozetovitému uspořádání,

nicméně jednoznačně uspořádané rozety s centrálními luminy či pseudorozety přítomny nebyly (obr. 1). Druhá složka byla méně buněčná, buňky měly jádra stejného charakteru jako ve složce první, ale cytoplazma byla světlá až vodojasná, s některými jádry lokalizovanými centrálně. Mezi buňkami byly pletivově se větvící kapiláry. Některé kapiláry tvořily centra pseudorozet (obr. 2). V obou složkách byly disperzně roztroušeny zralé gangliové buňky. Mitózy byly zcela ojedinělé, proliferační aktivita dle Ki-67 byla 1–2 %. Nebyly přítomny atypie, nekrózy, endoteliální proliferace, anaplastické elementy ani kalcifikace.

Odpověď na str. 79



Obr. 1



Obr. 2