

# PRIKAZ BOLNICE Z METASTATSKIM TUMORJEM JAJČNIKA, PRIMARNO ZDRAVLJENE ZARADI CERVICALNEGA ADENOKARCINOMA IN SITU

Snježana Frković Grazio<sup>1</sup>, Renata Košir Pogačnik<sup>2</sup>, Špela Smrkolj<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Laboratorij za patologijo

<sup>2</sup> Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Klinični oddelek za ginekologijo

## Povzetek

Predstavljamo redek primer 37-letne bolnice z metastatskim tumorjem jajčnika po operaciji zaradi adenokarcinoma in situ materničnega vratu brez histološko dokazane nedvomne invazije v stromo. Bolnica je bila obravnavana zaradi hitro rastoče mase v trebuhu 22 mesecev po konizaciji in 19 mesecev po enostavni histerektomiji. Zdravljena je bila operativno in s kemoterapijo. Pet let po konizaciji zaradi endocervikalnega adenokarcinoma in situ je bolnica živa brez znakov bolezni. Obravnava bolnikov z redkimi boleznimi je zahtevna in temelji predvsem na spoznanjih, pridobljenih iz objav posameznih primerov v medicinski literaturi. To je tudi razlog za prikaz naše bolnice.

## Uvod

Incidenca adenokarcinoma (AC) materničnega vratu se povečuje po vsem svetu in trenutno adenokarcinom cerviksa predstavlja > 20 % vseh rakov materničnega vratu. Zgodnji invazivni AC predstavlja le 12 % vseh površinsko invazivnih tumorjev. Incidenca adenokarcinoma in situ (AIS) se povečuje predvsem med ženskami, ki še niso rodile in prvorodnicami. Zgodnji AC ima dobro prognozo; 5-letno preživetje je > 80-%. Ploščatocelični (SCC) in adenokarcinom materničnega vratu se v marsičem razlikujeta, npr. v anatomskega izvora, dejavnih tveganja, prognozi, vzorcu in poteh širjenja bolezni in pogostnosti metastaz. Razlikovanje med zgodnjim invazivnim adenokarcinomom in AIS je pogosto težavno in subjektivno in je veliko težje v primerjavi z diagnozo zgodnjega/površinsko invazivnega SCC. Mnenja o optimalnem načinu zdravljenja zgodnjega invazivnega AC so različna. Čeprav je kurativno zdravljenje ključnega pomena, je ohranitev plodnosti pri mlajših bolnicah pomembna in s tem vpliva na izbiro zdravljenja, od le konizacije do radikalne histerektomije z odstranitvijo medeničnih bezgavk. Kirurško zdravljenje, pri katerem ohranimo

jajčnike in njihovo funkcijo, je zaželeno predvsem pri ženskah v generativnem obdobju.

Pri invazivnem adenokarcinomu cerviksa so pogosteje prisotne metastaze v jajčnikih, metastaze v bezgavkah in hematogeno razsejane metastaze. Nekatere študije so pokazale, da se pri bolnicah bolezni lahko ponovi kot zasevek v jajčnikih tudi, ko je bil tumor cerviksa le zgodnje invazivni adenokarcinom ali celo adenokarcinom in situ. Tega se je še zlasti pomembno zavedati zato, ker zasevek adenokarcinoma cerviksa histološko lahko povsem posnema histološko sliko primarnega mucinoznega tumorja jajčnika in je zato pri diferencialni diagnostiki mucinoznega tumorja jajčnika, tudi ko ima bolnica v anamnezi podatek o predhodno diagnosticiranem adenokarcinomu cerviksa in tudi če je ta bil le AIS ali začetno invaziven AC, z dodatnimi metodami treba izključiti možnost, da tumor jajčnika predstavlja zasevek tumorja cerviksa in ne primarni tumor jajčnika.

Ta predstavitev primera je eden redkih primerov dokazane metastaze na jajčnikih pri AIS cerviksa brez nedvomno prisotne invazivne komponente.

## **Prikaz primera**

37-letna ženska, ki je trikrat rodila, je bila sprejeta na naš ginekološko-onkološki oddelek. Izvid brisa PAP materničnega vratu je pokazal atipične žlezne celice. Opravila je kolposkopijo, biopsijo materničnega vratu in abrazijo cervikalnega kanala. Histopatološka preiskava je pokazala AIS. Anamneza je bila do takrat brez posebnosti. Ni prejela hormonskega zdravljenja, imela je neobremenilno družinsko anamnezo, njen ITM je bil normalen.

Pri bolnici smo opravili konizacijo. Histološki pregled vzorca, ki je bil pregledan v številnih serijskih rezinah (skupaj šestdeset), je pokazal obsežen AIS brez nedvornih fokusov invazije. Prisotnih je bilo nekaj žarišč, sumljivih za zgodnjo invazijo, v obliki redkih posameznih manjših žlez v stromi, ki so v primerjavi z okolnim AIS bile obdane z intenzivnejšim vnetnim infiltratom, vendar ni bilo prepoznati jasne slike invazije v stromo. Tumorske celice so bile imunohistokemično difuzno močno pozitivne za p16. Robovi konusa niso bili zajeti s tumorjem, v nekaterih predelih je bil AIS le blizu ekscizijskega roba.

Bolnica je bila predstavljena na ginekološko-onkološkem konziliju, kjer so priporočali enostavno histerektomijo. Laparoskopsko asistirana vaginalna histerektomija je bila opravljena v treh mesecih po konizaciji. Med operacijo smo ugotovili, da sta bila oba jajčnika makroskopsko brez posebnosti. Pooperativni potek je bil brez posebnosti. Histološki pregled vzorca je pokazal majhno območje AIS endocervikalno brez očitne invazije. Endometriji in miometriji sta bila brez posebnosti. Bolnica je bil pooperativno ponovno predstavljena na ginekološko-onkološkem konziliju, na katerem dodatnega zdravljenja niso priporočali. Pet mesecev po operaciji so bile vrednosti CA 125, CA 15-3, CA

19-9 in CEA v krvi normalne. Devetnajst mesecev po operaciji smo pri bolnici ugotovili hitro rastočo bolečo tumorsko maso v trebuhu. Ultrazvok trebuha je pokazal tumor s cistično in solidno komponento, ki se je nahajal levo v spodnjem delu trebuha. CT je pokazal tumor levega jajčnika, premera 10 cm. Gospa je bila ponovno operirana, napravili smo obojestransko adnektomijo, omentektomijo, več peritonealnih biopsij in odvzeli izpirek trebušne votline za citološko verifikacijo. Pelvične in paraaortne bezgavke niso bile tipno povečane. Po operaciji v trebuhu ni bilo makroskopskega ostanka bolezni. Histološki izvid intraoperativno opravljenega zmrzlega reza je kazal na primarni mucinozni adenokarcinom jajčnika. Končna histološka preiskava je pokazala, da je tumor morfološko podoben primarnemu cervikalnemu adenokarcinomu (prisotne so bile velike površine cističnih žleznih predelov, obdanih z atipičnim epitelom z visoko mitotsko aktivnostjo in prominentno apoptozo), vendar so bili v tumorju jajčnika prisotni tudi solidni predeli tumorja s celicami, ki so kazale intracitoplazmatsko mucinogenezo, delno pečatnoceličnega tipa, ki pa niso bile prisotne v primarnem tumorju materničnega vratu. Imunofenotip tumorskih celic (obeh morfološko različnih komponent) se je povsem ujemal z metastatskim adenokarcinomom materničnega vratu. Vse celice so bile difuzno, močno pozitivne na p16, CK7 in CEA, reakcije za ER, PR in CK 20 so bile popolnoma negativne, zato je bila končna patohistološka diagnoza metastaza cervikalnega adenokarcinoma. Levi jajcevod, desni adneksi ter vzorci potrebušnice in omentuma so bili brez posebnosti. Malignih celic v izpirku niso našli. Pooperativni potek je bil brez posebnosti. Bolnica je bila predstavljena pooperativno na ginekološko-onkološkem konziliju, ki je priporočil adjuvantno kemoterapijo s karboplatinom in paklitakselom. Pet mesecev po operaciji je bolnica zaključila s šestimi cikli kemoterapije. Pet let po diagnozi zgodnjega invazivnega adenokarcinoma materničnega vratu je živa in brez bolezni.

## Zaključek

Čeprav se zgodnje invazivni adenokarcinom materničnega vratu lahko sinhrono ali metahrono razširi na jajčnik, je to redek pojav, zato verjamemo, da je operacija z ohranitvijo jajčnikov v teh primerih upravičena. Ker so zasevki v jajčniku pogosto unilateralni in morfološko lahko povsem posnemajo histološko sliko primarnega mucinoznega tumorja jajčnika (atipičnega proliferativnega oz. borderline ali malignega), je postavitve diagnoze lahko zelo težavna in pogosto brez uporabe dodatnih imunohistokemičnih in/ali molekularnogenetskih metod nemogoča.

Iz obravnavanega primera ter tudi iz omejenih podatkov iz literature ugotavljamo, da je prognoza teh bolnic, za razliko od bolnic, pri katerih je prišlo do razsoja bolezni v jajčnik pri primarno napredovalem jasno invazivnem adenokarcinomu cerviksa, relativno ugodna, kar nakazuje, da je lahko način zdravljenja

teh bolnic drugačen, najverjetneje upravičeno lahko manj radikalen. Vzrok bolj indolentnemu poteku bolezni pri teh bolnicah je najverjetneje v mehanizmu širjenja, ki je drugačen v primerjavi z mehanizmi oz. naravo širjenja bolezni pri napredovalih adenokarcinomih materničnega vratu.

## Viri in literatura

1. Bray F, Carstensen B, Moller H, et al. Incidence trends of adenocarcinoma of the cervix in 13 European countries. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(9):2191-9.
2. Chan PG, Sung HY, Sawaya GF. Changes in cervical cancer incidence after three decades of screening US women less than 30 years old. *Obstet Gynecol.* 2003;102(4):765-73.
3. Bull-Phelps SL, Garner EI, Walsh CS, Gehrig PA, Miller DS, Schorge JO. Fertility-sparing surgery in 101 women with adenocarcinoma in situ of the cervix. *Gynecol Oncol.* 2007;107(2):316-9.
4. Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, et al. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006;95 Suppl 1:S43-103.
5. Reynolds EA, Tierney K, Keeney GL, et al. Analysis of outcomes of microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix by treatment type. *Obstet Gynecol.* 2010;116(5):1150-7.
6. Smrkolj S, Pogacnik RK, Slabe N, Rakar S. Clinical outcome of patients with FIGO stage IA2 squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol.* 2012;124(1):68-71.
7. Touhami O, Plante M. Should ovaries be removed or not in (early-stage) adenocarcinoma of the uterine cervix: a review. *Gynecol Oncol.* 2015;136(2):384-8.
8. Meglic L, Pogacnik RK, Rakar S, Smrkolj S. Clinical outcome of patients with microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2013;34(4):296-9.
9. Shimada M, Kigawa J, Nishimura R, et al. Ovarian metastasis in carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol.* 2006;101(2):234-7.
10. Nakanishi T, Wakai K, Ishikawa H, et al. A comparison of ovarian metastasis between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol.* 2001;82(3):504-9.
11. Chang MC, Nevadunsky NS, Viswanathan AN, Crum CP, Feltmate CM. Endocervical adenocarcinoma in situ with ovarian metastases: a unique variant with potential for long-term survival. *Int J Gynecol Pathol.* 2010;29(1):88-92.
12. Ronnett BM, Yemelyanova AV, Vang R, et al. Endocervical adenocarcinomas with ovarian metastases: analysis of 29 cases with emphasis on minimally invasive cervical tumors and the ability of the metastases to simulate primary ovarian neoplasms. *Am J Surg Pathol.* 2008;32(12):1835-53.