

KLINIČKE KARAKTERISTIKE I DIJAGNOSTIKA EPITELNIH TUMORA OVARIJUMA

Milena VELJKOVIĆ, Miodrag RADOVIĆ, Zoran POP-TRAJKOVIĆ, Bratislav TODOROVIĆ, Dragojlo GMIJOVIĆ i Vuka KATIĆ

Dom zdravlja "Niš", Ginekološko-akušerska klinika, Hirurška klinika i Institut za patologiju i patološku anatomiju Kliničkog centra u Nišu

Tumori koji naslaju iz pokrovnog epitela ovarijuma najčešći su ovarijalni tumori, kasno se otkrivaju i u okviru naslednih sindroma udruženi su sa kolorektalnim karcinomom ili sa karcinomom dojke. Ovom prilikom istaknute su često čudljive kliničke karakteristike epitelnih tumora ovarijuma, morfološke odlike, savremena klasifikacija kao i dijagnostične metode u njihovom otkrivanju. Pored ultrazvučnih karakteristika ovih tumora (kistoma, cistadenokarcinoma, "borderline" lezija) posebno je akcentovan imunohistohemijski dijagnostični marker tipa Ca-125. Zaključeno je daje u dijagnostici kistoma i cistadenokarcinoma neophodan timski medicinski rad, kako bi se ovi tumori otkrili u najranijoj, operabilnoj fazi bolesti.

Ključne reči: ovarijalni epitelni tumor, kliničke karakteristike, morfološke i imunohistohemijske karakteristike

Uvod

Rasprostranjen širom sveta ovarijalni karcinom zauzima šesto mesto po učestalosti karcinoma u žena {Nomura et al., 2000; Prat, 2001; WHO, 1999}. Najveća učestalost ove bolesti je u Severnoj Americi i Evropi a naročito u skandinavskim zemljama. U Americi je 1998. godine saopšteno 25400 novih slučajeva ovog karcinoma i 14500 smrtnih slučajeva. Na ovaj način zaključeno je da je karcinom jajnika četvrti uzrok smrti u Amerikanki {Lynch et al., 1998; WHO, 1999}. I pored toga što je rizik za razvoj karcinoma prisutan u samo 1.5% žena, njegovo otkrivanje najčešće je u fazi zahvatanja okolnih organa što uveliko kompromituje šansu za preživljavanje {Pat, 2001}. Zbog toga brzo opada procenat petogodišnjeg preživljavanja od 93 kada je tumor ograničen na ovarijum, na 55 u slučaju lokalnog širenja ili čak na 25 kada su prisutne udaljene metastaze. Prema tome, da bi terapija bila uspešnija neophodno je rano otkriti ovarijalni karcinom ili sprečiti njegovu pojavu hirurškom terapijom prekanceroznih bolesti tipa adenoma {Nomura et

Aizawa, 2000). Učestalost ovarijalnog karcinoma mnogo je manja u Japanki u odnosu na žene ostalih zemalja Azije. Ova zapažanja sugeriraju da hrana, hormoni, dužina reproduktivnog perioda i faktori okoline imaju važnu ulogu u nastajanju ovarijalnih karcinoma. Mnogobrojne epidemiološke studije su pokazale da su multipare i žene koje su uzimale kombinovane kontraceptivne pilule (i tako suprimirale ovulaciju) bile zaštićene od razvoja ovarijalnog karcinoma, a da su žene sa ranom menarhom i kasnom menopauzom imale veći rizik za njegovo nastajanje. Tako je nastala hipoteza da je veći broj ovulacija tokom života značajan faktor rizika za razvoj ovarijalnog karcinoma. Ipak, najveći faktor rizika je genetska predispozicija na koju otpada 10% ovarijalnih karcinoma (*Buller et al.*, 1993 *Lynch et al.*, 1988).

Tumori epitelnog porekla cine vise od 90% ovarijalnih malignoma. Skoro 60% ovih tumora, ukoliko su obuhvaćeni statistikom, benigne su forme (*Berek et al*, 1996, *Pilic*, 1988).

Patogeneza i patoanatomija ovarijalnih tumora

Opšti stav je da najčešći ovarijalni tumori nastaju iz pokrovnog epitela (ili seroze) jajnika. U toku embrionalnog razvoja, celomska duplja je obložena mezotelom iz koga u kasnijem periodu nastaju specijalizovane ćelije tipa seroznog epitela koji pokriva gonadni nabor (brazda). Iz istog mezotelnog epitela nastaju i Miilerovi kanali, a iz njih jajovodi, materica i rod-nica. Sa razvojem ovarijuma, pokrovni epitel ponire u ovarijalnu stromu stvarajući žlezde i ciste. Nekada ove inkluzije postaju neoplastične pokazujući diferencijaciju Mulerovog tipa.

Epitelni tumori ovarijuma klasifikovani su na:

- serozne, liče na epitel jajovoda,
- mucinozne, liče na mukozu endocervikalnog kanala,
- endometroidne karcinome, liče na epitel žlezda endometrijuma, i
- svetloćelijske karcinome, čije ćelije obiluju glikogenom te podsećaju na endometrijalne žlezde u graviditetu (WHO, 1999).

Benigni epitelni tumori skoro su uvek serozni ili mucinozni i nastaju u žena između 20 i 60 godina. Često su veliki te dosežu dimenzije i do 30 cm u prečniku (slika 1). Mucinozni su ponekad i većih dimenzija, dostižu čak i preko 50 cm u prečniku imitirajući završnu fazu graviditeta. Često su cistični pa se zovu cistadenomima. Serozni cistadenomi su pretežno bilateralni (15%), građeni od jedne šupljine, tj. unilokularni su. Naprotiv, mucinozni cistadenomi su građeni od brojnih malih cisti (slika 2). Suprotno njihovim malignim parnjacima, zidovi su im tanki, skoro providni, dok su solidna polja oskudna. Ukoliko sadrže papile onda je njihovo fibrovaskularno jezgro pokriveno jednoslojnim visokocilindričnim epitelom koji je indentičan epitelnom pokrovu same ciste.



Slika 1



Slika 2

Borderline tumori (tumori niskog stepena maligniteta): oznaka "borderline malignancy" je važan koncept i odnosi se na grupu ovarijalnih tumora koji imaju odličnu prognozu uprkos histološkim karakteristikama koje odgovaraju karcinomu. U slučaju da je ovakav tumor ograničen samo na ovarijume, hirurško lečenje je skoro uvek moguće (*Dietel, 2001; Kohoe et al., 1996*). Čak i u slučaju zahvatanja karlice ili abdominalne duplje, petogodišnje preživljavanje je u 80%. Ovi tumori se javljaju u žena između 20 i 60 godina (*Dietel, 2001*).

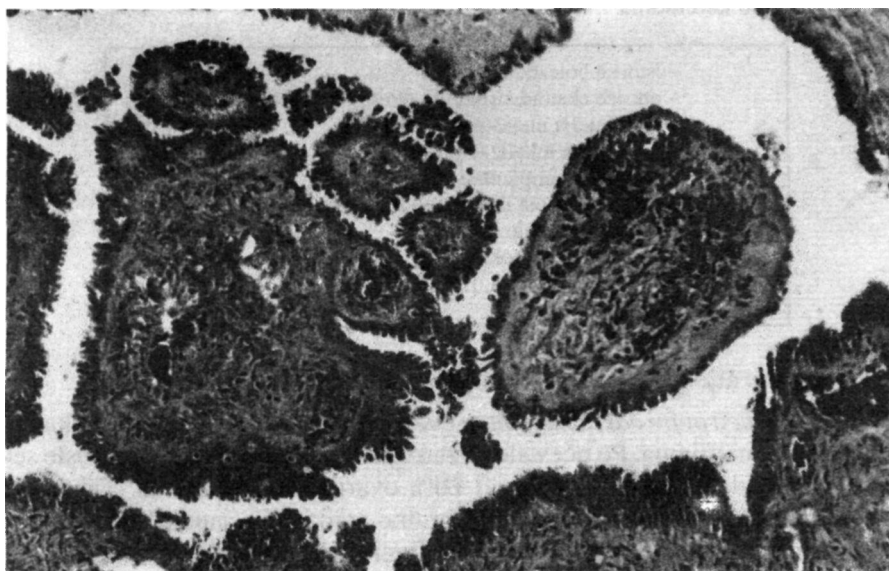
Serozni tumori graničnog maligniteta češće su bilateralni (34%) od mucinoznih (6%). Ovi tumori su različite veličine. Ponekad mogu da dostignu veličinu i do 25 kg. Ukoliko je serozni tumor graničnog maligniteta, onda se male, često brojnije karfiolaste strukture nalaze na različitim delovima zida ciste. Od papilarnih cistadenoma razlikuju se po epitelnoj stratifikaciji, nuklearnom atipizmu i mitotskoj aktivnosti. Isti kriterijumi važe i za graničnu varijantu mucinoznih cistadenoma, samo su kod njih papilarne strukture manje upadljive; prisustvo stromalne invazije u primarnom tumoru ga diskvalifikuje iz kategorije graničnog maligniteta te se indentifikuje kao čisto maligni tumor.

Maligni epitelni tumori česti su između 40 i 60 godina, a retki ispod 35 godina. Vremenom i oni dostignu velike dimenzije (do 15 cm) i često su u trenutku postavljanja dijagnoze već metastazirali u trbušnu duplju.

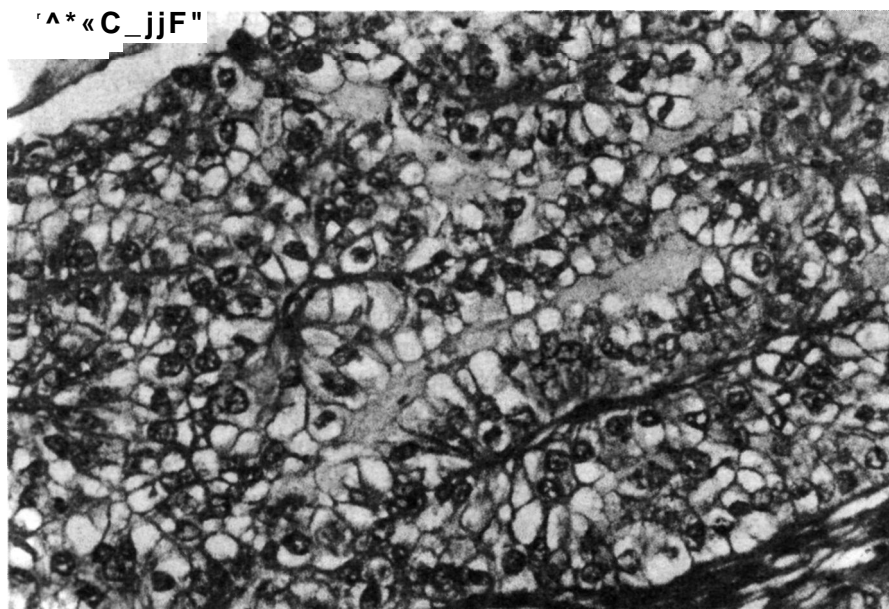
Serozni cistadenokarcinom najčešći je ovarijalni maligni tumor, čineći 1/3 svih karcinoma ovarijuma. U 1/2 je bilateralan. Makroskopski, serozni cistadenokarcinom obično je multikularan sa tankim papilama koje pokrivaju čitavu površinu tumora. Solidna polja sa nekrozom i hemoragijom često su prisutna (slika 3). Mikroskopski su dobro, srednje ili lose diferentovani. U poslednjoj varijanti papile se jedva mogu uočiti uz predominaciju solidnih polja. Invazija strome i kapsule evidentne su karakteristike. U 1/3 bolesnica prisutna su slojevita kalcifikovana psamomatozna telašca.

Mucinozni cistadenokarcinomi cine 10% ovarijalnih karcinoma. Oni spadaju u najveće ovarijalne tumore dimenzija i do 50 cm u prečniku. U 1/4 tumora lokalizacija je bilateralna. Mucinozni karcinomi su tipično cistični i multilokularni sa mnogo solidnih polja i sa papilarnim izbočinama. Mikroskopski, slično seroznim cistadenomima i mucinozni su dobro, srednje ili lose diferentovani. Dobro diferentovani karcinomi imaju žlezde pokriven visokocilindričnim kancerskim ćelijama koje luče mukus. Slabo diferentovani tumori poseduju gnezda i trake sa ćelijama čiji je mitotski indeks veoma visok (slika 4). Stromna invazija pravilo je, a infiltracija kapsule je česta.

Mucinozni cistadenokarcinom ovarijuma može da bude i metastatskog porekla. Poznato je da mucinozni karcinom apendiksa može da se proširi na ovarijume. Takođe, primarna lokalizacija može da bude na želucu, crevima, pankreasu, žučnoj kesi, grliću materice pa čak i na urahusu. Karakteristike metastatskih tumora ovarijuma date su na tabeli 1.



Slika 3



Slika 4

Tabela 1. Dijagnostični kriterijumi za razlikovanje primarnih od metastatskih mucinoznih karcinoma

- istorija bolesti,
- otkrće ekstraovarijalnog tumora na operaciji,
- distribucija metastaza,
- bilateralna lokalizacija,
- površinski implantati,
- uninodularnost ili multinodularnost,
- vaskularna invazija,
- postoperativni tok,
- specijalna bojenja, i
- imunohistohemija.

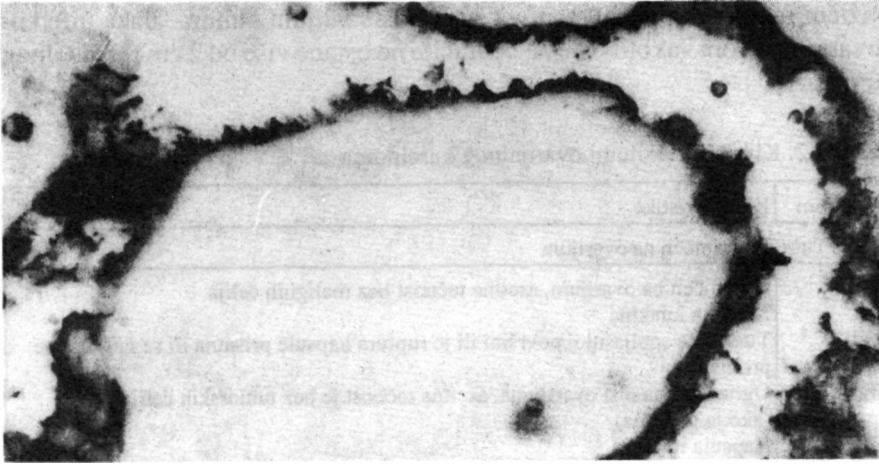
Najvažniji dijagnostički značaj ima imunohistohemija.

Endometroidni adenokarcinom ovarijuma je histološki identičan karcinomu endometrija. Po učestalosti zauzima drugo mesto (odmah posle seroznog cistadenokarcinoma) čineći 20% ovarijalnih karcinoma. Tumor se javlja najčešće posle menopauze. Suprotno seroznim i mucinoznim tumorima endometroidni tumori uvek su maligni. Bilateralni su i u do 1/2 bolesnika. Makroskopski variraju u veličini između 2 i više od 30 cm u prečniku. Neki su cistični, neki solidni sa velikim nekrozama. Mikroskopski su građeni kao i prethodni. Konkomitantni endometrijalni karcinomi nalaze se u oko 50%. Povoljan ishod sinhronih tumora i fokalna priroda uterusne lokalizacije ukazuje na nezavisno njihovo nastajanje, a ne da je jedan metastaza drugog. Prognoza zavisi od faze u kojoj je tumor otkriven, ali je u principu preživljavanje bolje nego kod seroznih adenokarcinoma (WHO, 1999).

Svetlocelijski adenokarcinom u bliskoj je vezi sa endometrijalnim adenokarcinomom. Često je udružen sa endometriozom. Čini 5 do 10% svih ovarijalnih karcinoma i javlja se obično posle menopauze. Veličina tumora se kreće između 2 i 30 cm u prečniku a u 40%, ovi karcinomi su bilateralni. Većina tumora je parcijalno cistične grade a u solidnim poljima česte su nekroze i hemoragije. Mikroskopski svetlocelijski adenokarcinom je sastavljen iz ostrvaca malignih ćelija sa svetlom citoplazmom ili iz tubula pokrivenih kancerskim ćelijama (slika 4). U žlezdanim strukturama jedro malignih ćelija je balonirano i često štrči u lumen ovih žlezda podsećajući na Arias-Stella reakciju u endometriju. Mikroskopski izgled svetloćelijskih karcinoma liči na isti tip u vagini. Klinički tok je identičan endometroidnom adenokarcinomu.

Kliničke karakteristike karcinoma ovarijuma

Većina ovarijalnih tumora nije funkcionalno aktivna, tj. ne sekretuje hormone. Prisustvo antitela na kancerski antigen (Ca -125) u serumu i tumorskom tkivu (slika 5) u visokom procentu otkriva nefunkcionalne epitelne



Slika 5

ovarijalne tumore. Ovarijalne tumorske mase ne izazivaju simptome dok ne dostignu velike dimenzije. Sa rastezanjem abdomena izazivaju abdominalni bol, pritisak u maloj karlici ili kompresiju okolnih abdominalnih organa. Kod mnogih se u fazi postavljanja dijagnoze otkrivaju peritonealne metastaze, infiltracija mokraćne bešike ili nekog drugog organa. Pored toga, metastatski ovarijalni karcinomi udruženi su sa ascitom, gubitkom telesne težine, malak-salošću i kaheksijom (*Berek et al., 1996; Pilić, 1988, Rice et al., 1995*).

U predviđanju prognoze bolesti potrebno je bliže poznavanje stadijuma oboljenja, gradusa i puteva širenja tumora. Npr. ovarijalni tumori se lako implantiraju u peritonealnu duplju i u omentum. Limfatična diseminacija odnosi maligne ćelije u paraaortne limfne noduse u blizini ušća renalnih arterija, a ređe u spoljašnje ilijakalne (pelvične) ili ingvinalne limfne noduse. Preživljavanje bolesnika sa malignim ovarijalnim tumorima je u principu loše, ali je najvažniji prognosni znak hirurški stadijum bolesti u fazi otkrivanja karcinoma (tabela 2).

Uopšte uzev petogodišnje preživljavanje je samo 36%, zato što je 1/2 otkrivenih ovarijalnih karcinoma već sa metastazama u abdominalnoj duplji ili na drugom mestu. Mitotski indeks, DNA profil i morfometrijske analize takođe su od prognosnog značaja (*Patberg et al., 1992*). Kamen oslonac u terapiji ovarijalnog karcinoma je hirurgija. Nije samo važno odstraniti primarni tumor već je potrebno da se utvrdi i stepen raširenosti tumora. U toku

hirurške resekcije tumora, hirurrg mora da detaljno pregleda abdominalnu duplju, omentum, jetru, subdijafragmalne recesuse i preostale abdominalne regije, kako bi se što moguće više odstranio metastatski tumor. Adjuvantna hemioterapija se koristi da bi uništila udaljena skrivena metastatska mesta. Rizični faktori za pojavu recidiva su: visok stadijum tumora, slaba diferencijabilnost tumora i ukoliko posle operacije ne ostane vise od 2 cm rezidualnog tumora.

Tabela 2. Klinički stadijumi ovarijalnog karcinoma

Stadijum	Karakteristike
I Tumor ograničen na ovarijum	
IA	Ograničen na ovarijum, ascitna tečnost bez malignih ćelija
IAi	Kapsula intaktna
IAII	Tumor na spoljašnjoj površini ili je ruptura kapsule prisutna ili se nalaze obe promene
IB	Ograničen na oba ovarijuma, ascitna tečnost je bez tumorskih ćelija (ako je prisutna)
IBi	Kapsula intaktna
IBii	Tumor na spoljašnjoj površini, ruptura kapsule ili su prisutne obe promene
IC	Bilo koja od istaknutih promena ali sa tumorskim ćelijama u ascitnoj tečnosti
II Tumor zahvata karlicu	
IIA	Infiltracija ili metastaze u uterusu ili tubama
IIB	Širenje u druga tkiva karlice
IIC	Bilo koja od istaknutih promena sa ascitom i prisutnim tumorskim ćelijama
III	Prisutne intraperitonealne metastaze van karlice ili su zahvaćeni retroperitonealni nodusi ili su prisutne obe promene. Tumor ograničen na karlicu, ali sa zahvatanjem tankog creva i omentuma.
IV	Prisutne udaljene metastaze. U pleuralnom punktu (ako je prisutan) nalaze se maligne ćelije. Mogu biti prisutne i metastaze u jetri.

Hereditarni ovarijalni karcinom

Milenijumska medicinska dilema je "da li je dijagnostikovani ovarijalni karcinom nasledan". Odgovor je usledio nakon otkrivanja različitih genskih mutacija. Ovarijalni karcinomi su česti u nekim familijama i otkrivaju se unutar dva sindroma (*Lynch et al., 1998*). Kod jednog sindroma karcinom ovarijuma je udružen sa karcinomom dojke i poznat kao "hereditary breast-ovarian cancer" (HBOC); nasleduje se autozomno dominantno (*Buller et al., 1993; Lynch et al., 1998*). U slučaju drugog sindroma ovarijalni karcinom je deo hereditarnog nepolipoznog kolorektalnog karcinoma (HNPCC) poznat kao Lynch-ov sindrom II. Najčešća sinhrona ili metahrona neoplastična kombinacija su: karcinom kolona, endometrijuma i ovarijuma.

Genetska transmisija autozomno-dominantnog faktora predisponuje nastajanje karcinoma dojke i ovarijalnog karcinoma a opisana je još 1970. godine. Ovom prilikom objašnjeno je njihovo udruživanje. Kasnije je nazvano HBOC sindrom (*Berek et al., 1996; Buller et al., 1993; Dietel et al., 2000*). Landmarkova proučavanja devedesetih godina pokazala su da je veličina (76 - 92%) HBOC sindroma vezana za lokus na hromozomu 17q (*Buller et al., 1993*). Odgovorni gen je mapiran na hromozomu 17 alfa 12-21 danas poznatom kao BRCA1. Ovaj gen ima važnu ulogu u karcinogenezi ovarijuma i dojke u okviru HBOC sindroma i okarakterisan je kao tumor supresorni gen. Drugi, takođe supresorni gen, otkriven je na 13 q hromozomu i nazvan je BRCA 2. Odgovoran je za nastajanje karcinoma dojke. Kod mutacije BRCA 1 rizik za dobijanje karcinoma dojke je visok (85%) dok je rizik za dobijanje karcinoma ovarijuma nešto manji (40 - 66%). U hereditarnim familijama sa mutacijom BRCA 2 gena rizik za dobijanje karcinoma dojke takođe je visok (85%) dok je rizik za dobijanje ovarijalnog karcinoma veoma mali (10 - 20%) (*Lynch et al., 1998*). Nedavno je saopšteno da mutacije "hot spot" tipa na BRCA 1 i BRCA 2 genu kod HBOC sindroma nose najveći rizik za nastajanje ovarijalnog karcinoma (*Buller et al., 1993; Lynch et al., 1998; WHO, 1999*).

Mada je većina karcinoma ovarijuma udružena u HBOC umereno do lose diferentovana, važno je da se istakne da granični i dobro diferentovani epitelni tumori koji su ograničeni na ovarijume imaju dobru prognozu. Ovarijalni karcinomi hereditarne geneze istovremeno su dobar model za praćenje čitavog spektra promena, počev od rane transmisije i lokalizovane bolesti pa do dediferencijacije i metastaziranja. Takođe je dokazano da u ovarijumima bolesnica sa HBOC sindromom odstranjenih preventivno ili zbog neke druge bolesti postoje različite preneoplastične karakteristike. Najčešće su: epitelna pseudostratifikacija i papilomatoza pokrovnog epitela, duboke kortikalne invaginacije pokrovnog epitela, epitelne inkluzione ciste, kortikalno stromalna hiperplazija, hipertekoza, povećana folikularna aktivnost, corpus luteum hiperplazija ili hilarna hiperplazija. I pored toga što su ovarijalni karcinomi kao deo HBOC pretežno serozni karcinomi i što su umereno do slabo diferentovani, pa samim tim treba da imaju lošu prognozu, u praksi je obrnuto. Naime, preživljavanje ovih žena je bolje od žena napadnutih sporadičnim ovarijalnim karcinomom (*Buller et al., 1993; Lynch et al., 1998*).

Lynch sindrom II (HNPCC) praćenje u oko 10% pojavom ovarijalnog karcinoma. *Aarano* je otkrio rizik za pojavu ovarijalnog karcinoma u članova porodice osoba koje boluju od HNPCC. U 34 familije sa Lynch sindromom II, 19 osoba bilo je pod rizikom za pojavu ovarijalnog tumora (*Lynch et al., 1998*). Ovih 19 osoba imalo je hMLH1 ili hMSH2 mutacije (*Lynch et al., 1998*). Iz "Deutch National Registry" nadeno je da samo nosioci hMSH2 mutacije imaju povećan rizik za dobijanje ovarijalnog karcinoma.

Genetska transmisija autozomno-dominantnog faktora predisponuje nastajanje karcinoma dojke i ovarijalnog karcinoma a opisana je još 1970. godine. Ovom prilikom objašnjeno je njihovo udruživanje. Kasnije je nazvano HBOC sindrom (*Berek et al., 1996; Buller et al., 1993; Dietel et al., 2000*). Landmarkova proučavanja devedesetih godina pokazala su da je veličina (76 - 92%) HBOC sindroma vezana za lokus na hromozomu 17q (*Buller et al., 1993*). Odgovorni genjemapiranna hromozomu 17 alfa 12-21 danaspoznatom kao BRCA1. Ovaj gen ima važnu ulogu u karcinogenezi ovarijuma i dojke u okviru HBOC sindroma i okarakterisan je kao tumor supresorni gen. Drugi, takođe supresorni gen, otkriven je na 13 q hromozomu i nazvan je BRCA 2. Odgovoran je za nastajanje karcinoma dojke. Kod mutacije BRCA 1 rizik za dobijanje karcinoma dojke je visok (85%) dok je rizik za dobijanje karcinoma ovarijuma nešto manji (40 - 66%). U hereditarnim familijama sa mutacijom BRCA 2 gena rizik za dobijanje karcinoma dojke takođe je visok (85%) dok je rizik za dobijanje ovarijalnog karcinoma veoma mali (10 - 20%) (*Lynch et al., 1998*). Nedavno je saopšteno da mutacije "hot spot" tipa na BRCA 1 i BRCA 2 genu kod HBOC sindroma nose najveći rizik za nastajanje ovarijalnog karcinoma (*Buller et al., 1993; Lynch et al., 1998; WHO, 1999*).

Mada je većina karcinoma ovarijuma udružena u HBOC umereno do lose diferentovana, važno je da se istakne da granični i dobro diferentovani epitelni tumori koji su ograničeni na ovarijume imaju dobru prognozu. Ovarijalni karcinomi hereditame geneze istovremeno su dobar model za praćenje čitavog spektra promena, počev od rane transmisije i lokalizovane bolesti pa do dediferencijacije i metastaziranja. Takođe je dokazano da u ovarijumima bolesnica sa HBOC sindromom odstranjenih preventivno ili zbog neke druge bolesti postoje različite preneoplastične karakteristike. Najčešće su: epitelna pseudostratifikacija i papilomatoza pokrovnog epitela, duboke kortikalne invaginacije pokrovnog epitela, epitelne inkluzione ciste, kortikalno stromalna hiperplazija, hipertekozna, povećana folikularna aktivnost, corpus luteum hiperplazija ili hilarna hiperplazija. I pored toga što su ovarijalni karcinomi kao deo HBOC pretežno serozni karcinomi i što su umereno do slabo diferentovani, pa samim tim treba da imaju lošu prognozu, u praksi je obrnuto. Naime, preživljavanje ovih žena je bolje od žena napadnutih sporadičnim ovarijalnim karcinomom (*Buller et al., 1993; Lynch et al., 1998*).

Lynch sindrom II (HNPCC) praćenje u oko 10% pojavom ovarijalnog karcinoma. *Aarano* je otkrio rizik za pojavu ovarijalnog karcinoma u članova porodice osoba koje boluju od HNPCC. U 34 familije sa Lynch sindromom II, 19 osoba bilo je pod rizikom za pojavu ovarijalnog tumora (*Lynch et al., 1998*). Ovih 19 osoba imalo je hMLH1 ili hMSH2 mutacije (*Lynch et al., 1998*). Iz "Deutch National Registry" nađeno je da samo nosioci hMSH2 mutacije imaju povećan rizik za dobijanje ovarijalnog karcinoma.

U razrešavanju dileme da li je papilarni cistični, često mucinozni, ovarijalni tumor primaran ili metastatski koriste se dugo serumske analize a od pre par godina i imunohistohemija.

Sinhroni mucinozni tumori apendiksa i ovarijuma udruženi sa pseudomyxoma peritonei

U slučajevima u kojima je ovarijalni IMBT udružen sa pseudomyxoma peritonei apendiks je zahvaćen u 60% slučajeva. Ovi nalazi ukazuju da u nekim slučajevima pseudomyxoma peritonei vodi poreklo od IMBT. Sinhroni tumori ovarijuma i apendiksa su razmatrani godinama kao posebne primarne neoplazme. Međutim, danas postoje sigurni dokazi da većina ovarijalnih tumora sa peritonealnom pseudomiksomatozom predstavlja metastaze iz apendiksa.

Makroskopske i mikroskopske karakteristike metastaza {Young et al., 1989; Young et al., 1991; WHO, 1999):

- Simultano prisustvo mucinoznog tumora u apendiksu i ovarijumu (ovarijumima) u slučajevima pseudomyxoma peritonei.
- Njihova histološka sličnost.
- Visoka učestalost bilateralnosti.
- Ukoliko je ovarijalni karcinom unilateralan on je predominantno na desnoj strani.
- Prisustvo mucinoznog pula ćelija koji se provlači kroz ovarijalnu stromu (pseudomyxoma ovarii) što je redak nalaz kod primarnog ovarijalnog mucinoznog karcinoma.
- Neuobičajeno visok mucinozni epitel u slučaju sinhronog prisustva mucinoznog tumora u apendiksu i peritoneumu.
- Povoljniji klinički tok nego što bi se očekivalo kod metastatskih ovarijalnih karcinoma.

Tačkaste mutacije tipa c-Ki-ras gena na 12 i 13 kodu javljaju se kod benignih (55%), potom u "borderline" (73%), a najcesce (85%) u mucinoznim karcinomima ovarijuma. Nedavno je otkriveno prisustvo c-Ki-ras mutacije u sinhronih ovarijalnih neoplazmi i neoplazmama apendiksa u svakom bolesniku. Ovaj nalaz svedoči o klonalnoj prirodi oba tumora i negira sugestiju da su oba tumora nastala iz istog klona koji je u svetlu klinikopatoloških podataka najverovatnije porekla apendiksa.

Primena ultrazvuka u detekciji epitelnih tumora ovarijuma

Primena ultrazvuka ima značajan doprinos u detekciji i dijagnozi ovarijalnih tumora. Ipak, specifična dijagnostika nije uvek moguća samo na os-

novu sonografskih karakteristika, već treba da se uzmu u obzir i sve raspoložive kliničke informacije. U praksi se obično koriste transabdominalne sonde (sektorske i konveksne), a mogu da se koriste i transvaginalne sonde. Transabdominalni ultrazvučni pregled omogućuje merenje i sagledavanje morfoloških karakteristika jajnika i pruža preciznije podatke od kliničkog pregleda. Neophodno je da pri izvođenju ovog pregleda mokraćna bešika bude adekvatno puna da bi poslužila kao "akusticki prozor". Pošto se tumori jajnika prvenstveno javljaju kod starih osoba treba očekivati probleme sa punjenjem mokracne bešike i zadržavanjem urina. U tim situacijama, kao alternativa, može da posluži jednokratno davanje diuretika ili retrogradno punjenje bešike fiziološkim rastvorom uz pomoć katetera.

Serozni cistadenomi se ultrazvukom prezentuju kao okrugle ili ovalne cistične formacije ispunjene seroznom tečnošću. Češće su multilokularnog nego solitarnog izgleda. Zidovi su im tanki, jasno ograničeni. Unutrašnjost ciste je pretežno glatka, ali može da ima dominantno papilarne izraštaje. Nekada su papile veoma izražene i mogu da ispune znatan deo ciste, pa čak da probiju spoljašnji zid ciste te da se rašire po površini, da stvore priraslice sa okolinom i da budu uzrok pojave ascita. Ova pojava je uvek sumnjiva na malignitet ali može da bude prisutna i kod sigurno benignih formi. Ako se ciste otkriju u toku graviditeta, onda ultrazvuk služi za njihovu potvrdu i praćenje, za odabiranje terapijskog tretmana i za praćenje razvoja fetoplacentarne jedinice. Ultrazvuk nije pogodan za otkrivanje komplikacija koje mogu da nastanu pri postojanju cistadenoma (torzija, ruptura, inflamacija), ali može da se potvrdi pretpostavka na osnovu izgleda ciste, nalaza tečnosti u Douglas-ovom špagu, prisustva semiosolidnih plaža i si. Posebna varijanta seroznog cistadenoma je cistadenofibrom. To su mali, obično unilateralni tumori koji mogu da budu hormonski aktivni ali i maligni. Unutrašnjost ovih tumora je ispunjena seroznom tečnošću, ali su prisutne i mnogobrojne grozdaste tvorevine konzistentnije i voluminoznije od papila cistadenoma (*Berek et al.*, 1996; *Pilić sar.*, 1998; *Pilić*, 1997).

Serozni cistadenokarcinom: Skoro polovina benignih seroznih cistadenoma alteriše maligno u serozni cistadenokarcinom. Sumnja se na pojavu maligne alteracije ukoliko je žena počela da mršavi, ako se pojavio ascit, ako se ultrazvukom otkriju intracistične pregrade različite debljine uz pojavu solidnih plaža ili ukoliko kapsula biva nejasno ograničena. Kada su papile jako izražene, podsećaju na inflamativnu kolekciju.

Mucinozni cistadenomi su cistične formacije ispunjene sluzavom, želatinoznom masom. Ultrazvučno se zapaža da imaju površinu glatku ili grubo kvrgavu, da im je zid vrlo tanak kao i da su multilokularnog izgleda. Intracistične pregrade su tanke. Iako je multilokularnost tipična, mogu da se nadu i solitarne forme koje nastaju nastajanjem intracističnih pregrada. Unutrašnja strana zida ciste je obično glatka, retko su prisutne sitne papile (budeći

sumnju na malignitet). Opasnost predstavlja njihov tanak zid koji je vrlo fragilan. Kao posledica pucanja zida, gust pihlijast sadržaj razliva se u peritonealnu duplju, a otkinuti delići imaju sposobnost implantacije (pseudomyxoma peritonei) (*Pilić, 1997*). Ovo patološko stanje, sem u toku ruptуре mucinoznog cistadenoma, može da nastane i zbog mukocele apendiksa ili dobrodiferentovanog karcinoma kolona (*Berek et al., 1996*). Pošto su često velikih dimenzija izazivaju kompresiju unutrašnjih organa abdomena.

Mucinozni cistadenokarcinomi se ultrazvučno karakterišu složenim septumima, različitom debljinom zida, pojavom solidnih plaža i nejasnom kapsulom zbog infiltrativnog rasta. Česta je pojava ascita.

Endometroidni karcinom jajnika ultrazvučno se vide kao cistični ili solidni tumori obično veći od 20 cm u prečniku. Smatra se da je većina tumora ovog tipa maligna mada ultrasonografija ne može da potvrdi ovu karakteristiku. Sonografske karakteristike koje upućuju na malignitet su cistični, solidni i mešoviti tumefakti. Solidna polja su nepravilna a granice tumefakta nisu jasne.

Ultrazvukom se lako uočava tumefakt u maloj karlici ako je u njemu prisutna tečnost. Ivice su obično jasne. Okrugle su ili ovalne forme. Njihova unutrašnjost je transonična, anehogena ili hipoehogena. Ultrazvučni odjeci unutar tumefakta mogu da potiču od intracističnih pregrada, od prisustva krvi ili gnoja, prisustva proliferativnih papila ili solidnih tkivnih plaža koje su obično maligne. Intracistične pregrade se sonografski vizualizuju kao hiperehogeni, tanki, jasni odjeci. Njihov broj je različit kao i raspored. Tanki i jasni septumi ukazuju na benignu prirodu tumefakta. Zadebljali i neravni septumi kao i oni koji se nastavljaju solidnim plažama su sumnjivi na malignitet. Ultrasonografski je teško da se razlikuje uljana masa unutar ciste od gnojne kolekcije. Ako se zapaze lebdeće partikule onda se verovatno radi o gnojnoj kolekciji. Sveža krv se ne može sonografski poznati, a organizovani koagulumu daju solidne plaže. Na malignost cističnog tumefakta sumnja se kada se uočavaju nepravilne i neravne solidne plaže a intracistične pregrade bivaju zadebljale i nejednake, kao i kada je granica tumefakta nejasna a u trbušnoj duplji postoji ascit (*Pilić, 1997*).

Ultrazvučna karakteristika dominantno solidnog tumora jajnika je pretežna hiperehogenost. Ako tumor nije jasno ograničen teško se odvaja od ostalih struktura u maloj karlici. Benigne forme solidnih tumora jajnika su akustički homogene. Na malignost solidnog tumora se sumnja u slučaju prisustva hiperehogenih solidnih plaža, nepravilnih i nejasnih ivica dok u trbušnoj duplji postoji slobodna tečnost (*Pilić, 1998*).

Ultrasonografska diferencijalna dijagnoza tumora jajnika koji sadrže veću ili manju količinu tečnosti mora da obuhvati: ovarijalne, paraovarijalne i endometrijalne ciste, prave cistične tumore jajnika, tuboovarijalne apscese, hematokele u pelvisu, retroperitonealne ciste, parazitske ciste i crevne vijuge ispunjene tečnim sadržajem zbog brze hidracije.

Ultrasonografska diferencijalna dijagnoza solidnog tumefakta u predelu jajnika se odnosi na subserozni i intraligamentni miom, na prave tumore jajnika (blastome), retroperitonealne tumore, tumore mokraćne bešike, infiltrativne tumore creva, uvećane limfne noduse, ektopični bubreg, zaustavljene fekalije u rektosigmoidnom kolonu (skibala) itd.

Ehosonografski nalaz koji takođe upućuje na maligni proces je prisustvo bilateralnog tumora, njegova mešovita ili solidna građa, prisustvo solidnih plaža unutar ciste ili solidne mase u maloj karlici, nejasne granice i fiksiranost za okolinu, prisustvo ascita, pojave plaža u omentumu i metastatskih nodusa u jetri.

Upotreba ultrasonografije kao skrining metode u detekciji ranih stadijuma karcinoma jajnika još uvek nije rutinska metoda i uglavnom se primenjuje sporadično kada se ova vrsta pregleda traži zbog drugih indikacija. Rutinski godišnji ultrazvučni pregled male karlice u ovu svrhu nije dao obećane rezultate. Upotreba transvaginalne color-doppler-tehnike u cilju potvrde tipa vaskularizacije jajnika pokazala se kao uspešan dodatak ultrazvučnom pregledu ali je neophodno preciznije definisati njegov značaj u svrhu skrininga (Berek et al., 1996; Rice et al., 1995). Pri određivanju stadijuma bolesti ultrasonografija ne može da zameni laparotomiju i u tu svrhu se primenjuje samo kada je hirurška intervencija kontraindikovana (Pilić, 1988).

Literatura

Beli, DA. and Scully, RE. (1990). Ovarian serous borderline tumors with stromal microinvasion: a report of 21 cases. Hum. Pathol., 21, 397-403.

Berek, JS., Fu, YS, and Hacker, NF. (1996). Ovarian cancerin Novak's Gynecol. Williams&Wilkins. Baltimor.

Duller, Re., Andreson, B., Connor, JP. et al. (1993). Familial ovarian cancer. Gynecol. Oncol., 51, 160-166.

Dietel, M. and Hauntmann, S. (2000). Serous tumors of low malignant potential of the ovary. Virchow Arch., 436, 403-412.

Dietel, M. (2001). Ovarian borderline tumors of low malignant potential is it still an appropriate diagnostic. Surgical pathology. Update 2001. 18th European congress of pathology, 51-54.

Kohoe, S. and Powell, J. (1996). Long term follow up of woman with borderline ovarian tumors. Int. J. Gynecol. Oncol, 53, 139-143.

Lynch, HT., Cassey, MJ., Shaw, Gt. and Lynch, JF. (1998). Hereditary factors in Gynecologic Cancer. The Oncologist, J, 319-338.

Nayar, R., Siraunkgul, S., Robbins, KM. Gowan, L. and Silerberg, SG. (1996). Microinvasion in low malignant potential tumors of the ovary. Human Pathology, 27, 521-527.

Nomura, K. and Aizawa, S. (2000). Noninvasive, microinvasive and invasive mucinous carcinomas of the ovary. Cancer, 59,1541-1546.

Padberg, BC, Stegner, HE., von Sengenbuch, S., Arps, H. and Schroder, S. (1992). DNA-cytophotometry and immunocitochemistry in ovarian tumors of borderline malignancy and related peritoneal implants. *Virchow Arch (A)*. 421,497-503.

Pilić, Z. i Stanković, A. (1988). *Ultrazvuk u ginekologiji*. Medicinska knjiga. Beograd-Zagreb.

Pilić, Z. (1997). Pravi tumori jajnika, u: T. Marković: *Ultrazvuk u medicini*. Edit-Medica. Beograd.

Prat, J. (2001). Mucinous tumors of the ovary : from adenoma to carcinoma. *Surgical Pathology Update 2002*. 18th European Congress of Pathology, 88-98.

Rice, WL. and Barberi, S. (1995). *The Ovary in Kistner's Gynecology. Principles and Practice*, Mosby-Year-Book. New York.

Young, RH and Hart, WR. (1989). Metastases from carcinomas of the pancreas simulating primary mucinous tumors of the ovary: a report of seven cases. *Am. J. Surg Pathol.*, 13, 748-756.

Young, RH., Gkiks, CB. and Scully, RE. (1991). Mucinous tumors of the appendix associated with mucinous tumors of the ovary and pseudomyxoma peritonei: A clinicopathological analysis of 22 cases supporting an origin in the appendix. *Am. J. Surg Pathol.*, 15, 415-429.

Young, RH. (2001). Mucinous tumors: The many faces of a common tumor. *Surgical Pathology Update 2002*. 18th European Congress of Pathology, 45-50.

.... (1999). *WHO Fascicle: Histological typing of ovarian tumors*. Springer. Berlin-Heidelberg-New York.

CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET LE DIAGNOSTIC DES TUMEURS EPITHELIALES DE L'OVAIRE

Milena VELJKOVIĆ, Miodrag RADOVIĆ, Zoran POP-TRAJKOVIĆ,
Branislav TODOROVIĆ, Dragojlo GMIJOVIĆ et Vuka KATIĆ

Foyer de la sante "Niš", Clinique gynecologique et d'accouchement, Clinique chirurgicale et Institut pour la pathologie et l'anatomie pathologique du Centre clinique de Niš

Les tumeurs formées du couvercle epithelial de l'ovaire sont le plus souvent les tumeurs ovarienne, tard decouvertes et dans le cadre des syndromes hereditaires et elles sont associees avec le carcinome colorectal ou avec le carcinome de la mamelle. A cette occasion on a souligne souvent les caracteristiques capricieuses, des tumeurs epitheliales de l'ovaire, les distinctions morphologiques, la classification moderne ainsi que les methodes de diagnose lors de leurs decouvertes. Outre les caracteristiques ultrasonores de ces tumeurs (cystoma, cystadenocarcinoma, "borderline" lesions) on a accente extremement rimmunohistochemique marquer diagnostique du type Ca-125.

Les mots clés: Tumeur ovarienne epitheliale, caracteristiques cliniques, morphologiques et caracteristiques immunohistochemiques

CLINIC CHARACTERISTICS AND DIAGNOSTICS OF THE EPITHELIUM TUMOR OF THE OVARIUM

Milena VELJKOVIĆ, Miodrag RADOVIĆ, Zoran POP-TRAJKOVIĆ,
Branislav TODOROVIĆ, Dragojlo GMIJOVIĆ and Vuka KATIĆ

Medical center "Niš", Gynecological-obstetric Clinic, Surgical Clinic and the Institute for Pathology and Pathological Anatomy of the Clinic Center, Niš

The tumors that are generated from the cover epithelium of the ovarium are the most frequent ovary tumors; their detection is late and within the hereditary syndromes they are coupled with the colorectal carcinoma or breast carcinoma. This paper stresses often odd characteristics of the tumors of the ovarium epithelium, their morphological features, their contemporary classification and the methods of diagnosis in their detection. Beside the ultrasound characteristics of the given tumors (cystoma, cystadenocarcinoma, "borderline" lesions) the immunohistological diagnostic marker of the Ca - 125 type is specially emphasized.

Key words: Ovarium epithelium tumor, clinic characteristics, morphological and immunohistological characteristics

Autor: Doc. dr sci Milena Veljković, ginekolog-akušer, Dom zdravlja "Niš" u Nišu; kućna adresa: Niš, IX brigade 53/35

(Rad je Uredništvo primilo 23. januara 2002. godine)

