

ENDOMETRIOIDNI TUMOR OVARIJUMA I UTERUSA, METASTAZA ILI NE – PRIKAZ BOLESNIKA

Momčilo Đorđević¹, Slobodanka Mitrović², Gordana Đorđević³ i Božidar Jovanović⁴

Prisustvo dva genitalna tumora u isto vreme je relativno nepoznata činjenica. Oni su retki i čine 0,63% svih genitalnih malignoma. Ako je karcinom endometrijuma zahvatio samo endometrijum, onda je stadijum IA, ako je došao samo do polovine miometrijuma onda je IB, dok se kod IIIA tumor proširio na serozu ili adneks. Kod karcinoma koji je lokalizovan na ovarijumu, bez probijanja kapsule, stadijum je IA, dok je kod karcinoma ovarijuma koji se proširio na jajovod ili uterus IIA.

Ženska osoba stara 55 godina primljena je u GAK Kliničkog centra u Kragujevcu zbog operativnog zahvata, zbog tumora koji ispunjava celu malu karlicu. Imunohistohemijski su određena ekspresija ER, PR i HER 2 receptora.

Prognoza bolesti kod žena sa nezavisnim primarnim endometrijalnim tumorima uterusa i ovarijuma slična je kao i kod žena kod kojih se bolest javi pojedinačno.

Faktori rizika i klinički pokazatelji ishoda kod žena sa sinhronim tumorima različiti su od onih koji se baziraju na histološkoj podeli. Žene sa sinhronim tumorima su najčešće mlađe, gojazne, premenopauzalne i nerotkinje. Bolesnice sa ozbiljnim endometrijalnim karcinomima više liče na bolesnice sa ovarijalnim karcinomima. U budućnosti će biti potrebno pružiti bolju evaluaciju etiologije ovih bolesti. Takođe, molekularno dijagnostikovanje tumora u endometrijumu i ovarijumu pružice nam pravu potvrdu. *Acta Medica Medianae 2008;47(2): 33-37.*

Ključne reči: sinhroni tumori, nezavisni tumori, metastatski tumori, udruženi tumori

Ginekološko-akušerska klinika Kliničkog centra u Kragujevcu¹
Institut za patologiju Kliničkog centra u Kragujevcu²
Institut za javno zdravlje u Kragujevcu³

Kontakt: Momčilo Đorđević
Ginekološko-akušerska klinika Kliničkog centra
Zmaj Jovina 30
34000 Kragujevac, Srbija
Tel.: (034) 345-230;

Uvod

Prisustvo dva genitalna tumora u isto vreme relativno je nepoznata činjenica. Oni su retki čine 0,63% svih genitalnih malignoma. Od toga je udruženost endometrijalnog karcinoma ovarijuma uterusa najčešća. Dok je etiologija patogeneza nepoznata, pretpostavlja se da se zbog sličnosti embriološkog tkiva mogu kao posebni objekti, pod uticajem nekih hormona, razviti u nezavisne neoplazme u isto vreme (1,2,3).

Ako je karcinom endometrijuma zahvatio samo endometrijum onda je stadijum IA, ako je došao samo do polovine miometrijuma onda je IB, dok se kod IIIA tumor proširio na serozu ili adneks. Kod karcinoma koji je lokalizovan na ovarijumu, bez probijanja kapsule, stadijum je IA, dok je kod karcinoma ovarijuma koji se proširio na jajovod ili uterus IIA.

Potrebno je pravilno stadirati bolest, jer će od toga i zavisiti dalji tretman i prognoza. Pojedini

autori prevashodno preferiraju histološke kriterijume za razlikovanje metastatske bolesti od nezavisnog nastajanja. Ponekad je to razlikovanje teško ili neostvarivo. Major kriterijum za endometrijalni karcinom i metastazu u ovarijumu je multipli nodularni ovarijalni tumor. Minor kriterijumi su manji ovarijumi od 5 cm, bilateralna zahvaćenost, duboka miometralna invazija, vaskularna invazija i zahvaćenost jajovoda. Major kriterijum, ili 2 i više minor kriterijuma, kao i izostanak ovarijalne endometrioze, dovoljni su za postavljanje dijagnoze metastatske bolesti (1,4,5,6,7).

Prikaz bolesnika

Ženska osoba stara 55 godina primljena je u GAK Kliničkog centra u Kragujevcu, matični broj istorije bolesti 21439 od 08. X 2002. godine, zbog operativnog zahvata i tumora koji ispunjava celu malu karlicu. Zbog bolova u trbuhu javila se ginekologu dvadesetak dana ranije, kada je urađen ginekološki i UZ pregled, gde je i dijagnostikovana bolest.

U ginekološkoj anamnezi, menarha je bila sa navršениh 13 godina, sa neregularnim menstrualnim ciklusom od mesec do mesec i po dana i trajanjem menstruacije od 5 dana. Poslednja menstruacija pet meseci ranije. Negira ranija ginekološka oboljenja. Anamneza trudnoće potvrđuje dve trudnoće koje su završene vaginalnim

porođajima i četiri namerana pobačaja. Bolesnica je gojazna, nije bolovala od nekih značajnih bolesti, nije operisana.

U porodičnoj anamnezi bez maligniteta.

Urađene su osnovne laboratorijske analize krvi i urina koje su bile u granicama normale. Laparotomija sa klasičnom histerektomijom i obostranom adneksotomijom i parcijalnom resekcijom omentuma urađena u OETA. Intervencija i postoperativni tok protekli uredno.

Preoperativna dijagnoza:

Tu pelvis per magna.

PH nalaz N.br. 4888 od 15.XI 2002.godine.

1. Uterus sa desnim adneksom težine 80gr, mrko prebojene glatke sjajne površine. Uterus nepravilno loptastog oblika prečnika 65 mm, na preseku zid debljine 8-12 mm, lumen u potpunosti ispunjen trošnom karfiolastom masom sivkasto ružičaste boje. Grlić promera 20x15 mm, dužine 30 mm, sivkastožučkaste glatke i sjajne površine, ovalno postavljenog spoljnog otvora. Jajovodi izvijugani i prolazni, dužine 40 mm, jajnik promera 30x20x15 mm smeđe boje.
2. Isečak tkiva težine 2220 g, sivkastožučkastomrke neravne površine, nepravilno loptastog oblika, prečnika 270 mm. Na preseku su uglavnom kompaktna polja sivkastobeličaste boje, većim delom nekrotično i hemoragično izmenjena, manjim delom prisutne su šupljine ispunjene tečnim ili čvrstim želatinoznim sadržajem.
3. Masno tkivo omentuma težine 100 g, bez vidljivih patomorfoloških poremećaja.
4. Oko 12 ml bistrog, smeđe zamućenog sadržaja.
5. Adenocarcinoma endometrii, endometrioidni, sa poljima benigne skvamozne metaplazije, (*Adenocarcinoma endometrioides cum differentiatio squamosa*), dobro diferentovan tip (histološki gradus I), nuklearni gradus II. Tumor je pretežno egzofitnog rasta, bez prodiranja u miometrijum. Dezmozplazija je slabog intenziteta, stromalna mononuklearna reakcija skoro odsutna. Na serijskim presecima analiziranih isečaka nema znakova invazije limfnih i krvnih sudova. Ostale promene: Corpus albicans ovarii. Hyperkeratosis et papillomatosis epithelii squamosi cervicis uteri. Cervicitis chronica, lakog stepena.
6. Adenocarcinoma endometrioides ovarii, sa poljima benigne, skvamozne metaplazije (*Adenocarcinoma endometrioides cum differentiatio squamosa*), srednje diferentovan tip (histološki gradus II), nuklearni gradus II, sa masivnim poljima nekroze i krvavljenja, sa prisutnom invazijom limfnih i krvnih sudova, ali bez probijanja kapsule.
7. Masno tkivo omentuma, prožeto bogato vaskularizovanim granulacionim tkivom i zapaljenskim infiltratom, lakog do umerenog stepena, sa retkim višejedrnim džinovskim ćelijama. U dostavljenom materijalu nema elemenata sekundarnih depozita.
8. Na učinjenim razmazima od poslatog materijala nalazi se bezstrukturan eozinofilan sadržaj i vrlo retke mezotelne ćelije uobičajene morfologije.

Imunohistohemijskom analizom tumora endometrija i ovarijuma dobijeni su sledeći rezultati: u endometrijalnom tumoru, više od 80% ćelija pokazuje intenzivnu ekspresiju estrogenih i progesteronskih receptora, osim u zonama skvamozne metaplazije koje su Er i Pr negativne. U ovarijalnom tumoru prisutna je, takođe, difuzna progesteronska pozitivnost, dok je samo oko 10% ćelija estrogen pozitivno. I u endometrijalnom i u ovarijalnom tumoru, u zonama skvamozne metaplazije, uočava se umerena ekspresija HER2 receptora (2+); više od 10% ćelija pokazuje slabu i umerenu kontinuiranu i diskontinuiranu membransku pozitivnost. Kod oba tumora, u poljima sa čistom endometrioidnom diferencijacijom, ekspresija HER 2 receptora je negativna.

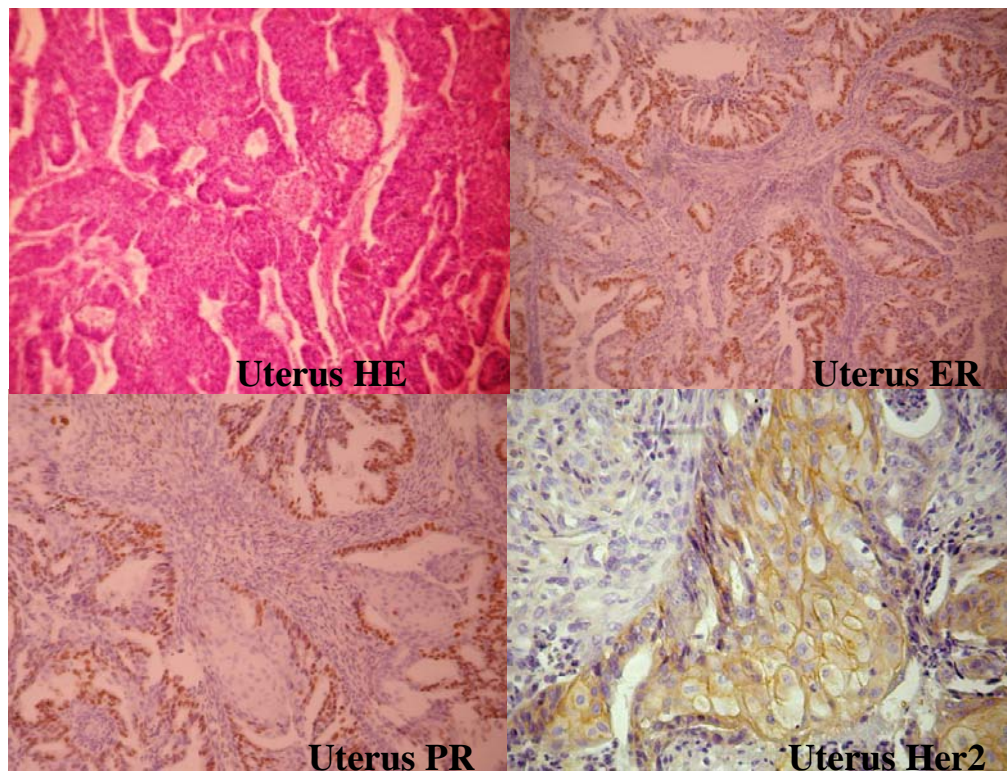
Diskusija

Početni izazov za ginekologa onkologa je stadiranje bolesti kod žena sa udruženim genitalnim malignitetima, a posebno kod endometrijalnih karcinoma uterusa i ovarijuma. Prognoza bolesti kod žena sa nezavisnim primarnim endometrijalnim tumorima uterusa i ovarijuma slična je prognozi kao i kod žena kod kojih se bolest javi pojedinačno (8,9).

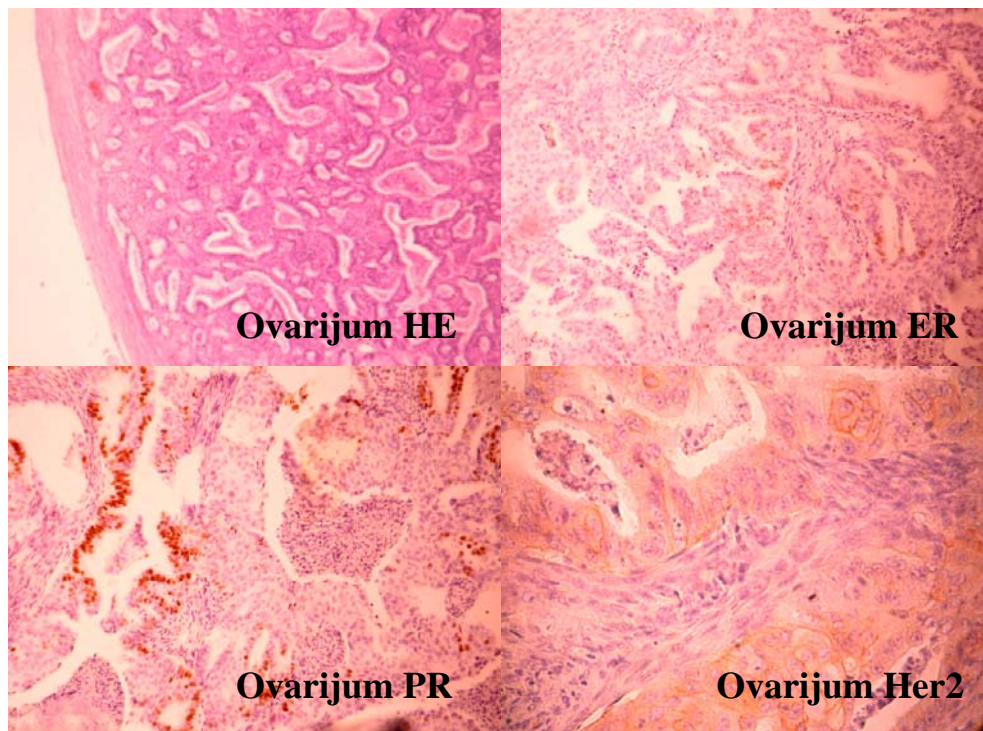
Patolozi uključuju histološke kriterijume. Tumor je u našem slučaju površan (Slika 1 i 2), ne prodire u miometrijum, što ga stadira u IA stadijum. Tumor koji duboko prodire u miometrijum može da ukaže na to da će dati metastaze u ovarijumu, jer je poznato da je kod nezavisnih tumora invazija superficijalna ili je nema. Kod metastaza iz ovarijuma u uterus imamo veliki ovarijalni, a mali endometrijalni tumor. Pretežno je egzofitnog rasta. Nema znakova invazije limfnih i krvnih sudova, sa poljima benigne skvamozne metaplazije. Nema prodiranja u jajovode, što bi govorilo u prilog nezavisnog rasta. Ovarijum je veličine 270 mm, dakle preko 50 mm, takođe unilateralan, doduše srednje diferentovan tip (histološki gradus II), nuklearni gradus II, sa masivnim poljima nekroze i krvavljenja, sa prisutnom invazijom limfnih i krvnih sudova, ali bez probijanja kapsule i bez malignih ćelija iz ascita, što bi ga svrstalo u IA stadijum (10, 11).

U trenutku operacije, naša bolesnica je imala 55 godina, a poznato je da se nezavisni tumori javljaju češće kod mlađih žena, za razliku od samostalnih tumora karcinoma endometrija ili karcinoma ovarijuma koji se najčešće javljaju u sedmoj deceniji života (12,13).

Bolesnica je bila gojazna sa BMI od 28,5. Poznato je da se kod gojaznih osoba, onih sa BMI od preko 25 povećava rizik za nastanak endometrijalnog karcinoma tela materice. Razlog za to leži u dosta poznatoj činjenici da dolazi do periferne konverzije androstenediona u estron u masnom tkivu. Ta hiperestronemija može dovesti do proliferacije endometrija, endometrijalne hiperplazije i u nekim slučajevima endometrijalnog karcinoma. Korelacija između gojaznosti i karcinoma ovarijuma nije tako jasna. Neke studije govore da gojaznost u adolescentnom periodu povećava rizik za ovarijalni karcinom (12,14).



Slika 1. Uterus-receptori



Slika 2. Ovarijum-receptori

Bolesnica je rodila dvoje dece. Poznato je da su bolesnice sa sinhronim tumorima uterusa i ovarijuma nerotkinje u trećini do polovini svih slučajeva. Za to postoje nekoliko razloga. Hormonalan uticaj je vrlo bitan (8,15).

Pojedine studije govore da su telo materice, jajovodi i epitel ovarijuma jedna morfološka celina i tako može da se objasni nezavisni razvoj tumora

u različitim kompartmanima milerovih cevi. Uticaj estrogena je presudan (12, 16).

Porodice sa hereditarnim nepolipoznim kolo-rektalnim karcinomom (HNPCC), Lynch-ovim sindromom, imaju veću verovatnoću za nastanak endometrijalnih karcinoma u mlađem dobu (17,18).

Imunohistohemijska analiza pojedinih receptora može biti dobar pokazatelj rasprostranjenosti

procesa i uspešnosti lečenja. Kod naše bolesnice urađena je klasična histerektomija sa obostranom adnektomijom i parcijalnom omentektomijom. Bolesnica je u nedostaku adekvatnih pokazatelja o tome da li se radi o sinhronom (čemu u prilog govore klinički i PH nalaz), ili o metastatskom endometrioidnom karcinomu endometrija ovarijuma, stadirana kao viši stadijum, pa je primenjena kompletna zračna i hemioterapija. Bolesnica je do 01.03.2008.godine bez recidiva bolesti. Poznato je da je petogodišnje i desetogodišnje preživljavanje kod sinhronih tumora odlično, 86 i 80%, za razliku od metastaske bolesti, koja je višeg stadijuma (1,19,20,21).

Zaključci

Faktori rizika i klinički pokazatelji ishoda kod žena sa sinhronim tumorima različiti su od onih koji se baziraju na histološkoj podeli. Žene sa sinhronim tumorima su najčešće mlađe, gojazne, u premenopausalnom periodu i nerotkinje. Bolesnice sa ozbiljnim endometrijalnim karcinomima više liče na bolesnice sa ovarijalnim karcinomima. U budućnosti će biti potrebno pružiti bolju evaluaciju etiologije ovih bolesti. Takođe, molekularno dijagnostikovanje tumora u endometriju i ovarijumu pružiće nam pravu potvrdu.

Literatura

- Eisuke K, Yoshinao O, Yoshihiro O, Sadafumi T, Shinya O, Toshio H et al. Frequent microsatellite instability in synchronous ovarian and endometrial adenocarcinoma and its usefulness for differential diagnosis. *Human Pathology* 2004;35(12):1484-93.
- Ofer G, Marina B and Shmuel S. Ovarian metastasis in women with clinical stage I endometrial carcinoma. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2004; 83(2):208-10.
- Seo-Yun T, Yong-Sek L, Jong-Sup P, Seog-Nyeon B, Jun-Mo L and Seung-Eun N. Clinical analysis of synchronous primary neoplasms of the female reproductive tract. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2008; 136(1):78-82.
- Robboy JS, Datto BM. Synchronous endometrial and ovarian tumors: metastatic disease or independent primaries?. *Human Pathology* 2005; 36(6): 597-9.
- Milošević J, Đorđević B, Tasić M. Uticaj menopausalnog statusa na učestalost i patohistološke karakteristike hiperplazije i karcinoma endometrija kod bolesnica sa nenormalnim uterinskim krvarenjem. *Acta Medica Medianae* 2008; 47(2):33-7.
- Papathanasiou K, Tolikas A, Dovas D, Kostopoulou E, Fragkedakis N, Tzafettas J. Simultaneously detected primary malignant tumors of ovary and endometrium with unusual histology. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15(6):1191-4.
- Chiang YC, Chen CA, Huang CY, Hsieh CY, Cheng WF. Synchronous primary cancers of the endometrium and ovary. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18:159-64.
- Lisa J. Herrinton, Lynda F. Voigt, Noel S. Weiss, Shirley A. Beresford and Phyllis A. Wingo P. Risk Factors for Synchronous Primary Endometrial and Ovarian Cancers. *Annals of Epidemiology* 2001; 11(8):529-533.
- Ayhan A, Yalcin OT, Tuncer ZS, Gurgan T and Kucukali T. Synchronous primary malignancies of the female genital tract. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992; 45:63-6.
- Ree YS, Cho SH, Kim SR, Cho SH, Kim KT and Park MH. Synchronous primary endometrial and ovarian cancer with three different histologic patterns: a case report. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13:678-82.
- Snyder M, Bentley R, Robboy S. Transtubal Spread of Serous Adenocarcinoma of the Endometrium: An Underrecognized Mechanism of Metastasis. *International Journal of Gynecological Pathology* 2006; 25(2):155-60.
- Soliman PT, Slomovitz BM and Broaddus RR et al. Synchronous primary cancers of the endometrium and ovary: a single institution review of 84 cases. *Gynecol Oncol* 2004; 94:456-62.
- Walsh C, Holschneider C, Hoang Y, Tieu K, Karlan B and Cass I. Coexisting Ovarian Malignancy in Young Women With Endometrial Cancer. *Obstetrics & Gynecology* 2005; 106:693-99.
- Purdie DM, Bain CJ, Webb PM et al. Body size and ovarian cancer: case-control study and systematic review (Australia). *Cancer Causes Control* 2001; 12: 855-63.
- Barakat RR, Grigsby PW, Sabbatini P and Zaino RJ. Corpus: epithelial tumors. In: Hoskins W, Perez C and Young R. Principles and practice of gynecologic oncology. London: Lippincott 2000:919-60.
- Eifel P, Hendrickson M, Ross J, Ballon S, Martinez A. and Kempson R. Simultaneous presentation of carcinoma involving the ovary and the uterine corpus. *Cancer* 1982; 50:163-70.
- Kauff DN. How Should Women With Early-Onset Endometrial Cancer Be Evaluated for Lynch Syndrome?. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25(33):5143-6.
- Soliman TP, Broaddus RR, Schmeler MK, Daniels SM, Gonzalez D, Slomovitz MB et al. Women With Synchronous Primary Cancers of the Endometrium and Ovary: Do They Have Lynch Syndrome?. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23(36):9344-50.
- Brinkmann D, Ryan A, Ayhan A, McCluggage WG, Feakins R, Santibanez-Koref FM, Mein AC, Gayther AS, Jacobs JJ. A Molecular Genetic and Statistical Approach for the Diagnosis of Dual-Site Cancers. *Journal of the National Cancer Institute* 2004; 96(19):1441-6.
- Backe A, Gassel M, Krebs S, Müller T, Caffier H. Immunohistochemically detected HER-2/neu-expression and prognosis in endometrial carcinoma. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 1996; (4):259.
- Halperin S, Zehavi E, Hadas L, Habler I, Bukovsky D, Schneider. Simultaneous carcinoma of the endometrium and ovary vs. endometrial carcinoma with ovarian metastases: A clinical and immunohistochemical determination. *International Journal of Gynecological Cancer* 2005; 13(1):32-7.

ENDOMETRIOID TUMOR OF OVARY AND UTERUS, METASTASIS OR NOT – CASE PRESENTATION

Momcilo Djordjevic, Slobodanka Mitrovic, Gordana Djordjevic and Bozidar Jovanovic

The presence of two genital tumors at the same time is a relatively unknown fact. They are rare and account for 0,63% of all genital malignancies. If endometrial carcinoma has affected only endometrium, then this is called stage (IA), if endometrial carcinoma has affected only one half of the myometrium, this is (IB), while (IIIA) tumor spreads to serosa or adnexa. In carcinoma localized on the ovary, without rupture of the capsule, the stage is (IA), while ovary carcinoma that affected the oviduct or uterus is (IIA).

A female, 55 years old, was hospitalized in the Gynecology and Obstetrics Clinic Kragujevac, Clinical Centre Kragujevac because of the surgical operation, and the tumor that filled the whole of the small pelvis. Immunohistochemically, the expressions of ER, PR and HER 2 receptors were determined.

Women with independent primary endometrial uterus and ovary tumors have the prognosis similar to those of women with a separate form of this disease.

Risk factors and clinical indicators of results in women with synchronized tumors are different from those based on histological division. Women with synchronized tumors are mostly younger, obese, premenopausal and barren. Patients with serious endometrial carcinomas look like patients with ovary carcinomas. In the future, it will be necessary to provide better evaluation of etiology of these diseases. In addition, the molecular diagnoses of tumor in endometrium and ovary will provide us with real confirmation. *Acta Medica Medianae 2008;47(2):33-37.*

Key words: *synchronized tumors, independent tumors, metastatic tumors, joined tumors*