

Szinkron jelentkező három malignus és egy benignus nőgyógyászati daganat esetismertetése

Dudnyikova Anna¹, Vereczkey Ildikó², Pete Imre¹

Országos Onkológiai Intézet, ¹Nőgyógyászati Osztály, ²Sebész és Molekuláris Daganatpatológiai Osztály, Budapest

Szinkron tumorok a női genitális traktusban ritkán fordulnak elő, az összes női genitális daganatok 0,7-1,8%-át képezik. Az irodalomban leggyakrabban kettős daganatok egyidejű előfordulásával találkozunk, hármas nőgyógyászati daganat előfordulása ritka. Az angol nyelvű irodalom áttekintése során mindössze egy ilyen esetet találtunk. Az általunk ismertetett 55 éves, krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) miatt tartós kortikoszteroid-kezelésben részesülő, és hosszú ideje fennálló cukorbetegségben szenvedő beteg szeméremtesti elváltozás miatt jelentkezett ambulanciánkon. A beteg kivizsgálása során azonban a szeméremtest-daganat mellett a cervix és az endometrium rosszindulatú daganatának felismerésére is sor került, amihez a petefészek benignus daganatos elváltozása is társult. Az eset felhívja a figyelmet arra, hogy bár ritkán, de többes, akár hármas rosszindulatú nőgyógyászati tumorok előfordulására is fel kell készülnünk. Magyar Onkológia 56:55-59, 2012

Kulcsszavak: szinkron tumorok, nőgyógyászati daganatok, esetismertetés

Synchronous tumors of the female genital tract are rare, accounting for 0.7-1.8% of all cases. Double synchronous tumors are most often mentioned in the literature. Reviewing the English literature on this topic, we have found only one case report of a triple synchronous tumor. The 55-year-old patient mentioned in our case has had advanced diabetes mellitus, and has been treated with corticosteroid therapy for a long time because of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). She was examined because of her vulvar tumor. During the diagnostic procedure, cervical and endometrial malignant tumors and a benign ovarian cyst have also been found. This event brings to our attention the fact that we should be prepared to manage synchronous even triple malignant gynecological tumors.

Dudnyikova A, Vereczkey I, Pete I. Synchronous tumors of the female genital tract: triple malignant and one benign tumor. Case report. Hungarian Oncology 56:55-59, 2012

Key words: synchronous tumors, gynecological cancer, case report

BEVEZETÉS

Szinkron tumornak az egy betegnél azonos időben megjelenő, különböző eredetű, gyakran eltérő szöveti szerkezetű és viselkedésű daganatokat nevezzük. A női genitális traktusban a szinkron tumorkok ritkán fordulnak elő. Irodalmi adatok alapján az összes női nemi szervi daganatok 0,7–1,8%-a jelentkezik többszörös daganat részeként (2). Találkozhatunk azonos időben megjelenő endometrium- és ovariumrákkal, cervix- és endometrium-, illetve cervix- és ovariumrákkal. Leggyakrabban, az esetek több mint a felében, az endometrium- és ovariumtumorkok egyidejű előfordulása (51,7%) észlelhető (3). A szinkron genitális daganatok kialakulása – sokszor más szervi daganatokkal kombinálódva – az esetek egy részében összefüggésbe hozható familiáris szindrómákkal, veleszületett genetikai eltérésekkel, például a BRCA1 és 2 gének mutációjával, illetve a Lynch II-szindróma vagy Li-Fraumeni-szindróma részeként jelentkezhetnek (7). Többszörös tumorkok esetében az esetleges közös etiológia tisztázása, illetve kizárása mindenképpen szükséges.

A női nemi szervekben a hármas szinkron tumorkok előfordulása rendkívül ritka. Jelen esetismertetésünkben egy hármas onkológiai daganat egyidejű előfordulását mutatjuk be.

ESETISMERTETÉS

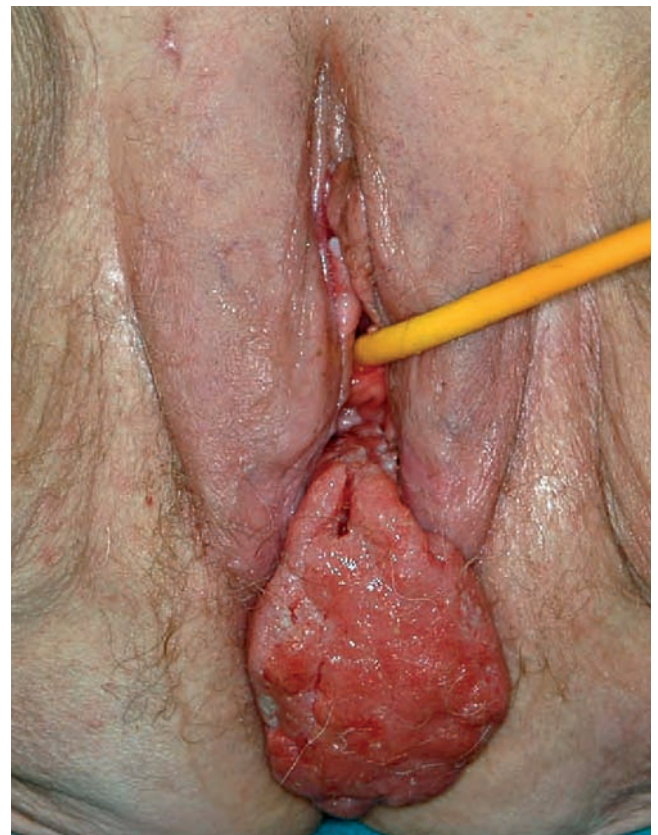
Az 55 éves nőbeteg fél éve észlelt szeméremtesti elváltozása miatt fordult orvoshoz. A nem szült beteg belgyógyászati betegségei közül több mint tíz éve ismert és szteroiddal kezelt krónikus obstruktív tüdőbetegség, valamint több mint 5 éve diagnosztizált és metforminnal kezelt nem-inzulindependens diabetes mellitus szerepelt. A vulván lévő elváltozás karfiolszerű, női ökölnyi daganat volt (1. ábra). A szeméremtest-elváltozásból vett biopsziás minta szövettani vizsgálattal az első alkalommal csak in situ carcinomának felelt meg, azonban a klinikailag egyértelműen infiltratív elváltozásból az invázió igazolására, és így a műtét tervezéséhez (kétoldali inguinális blokkdisszekcióval egy ülésben végzett radikális vulvectomia) újabb biopsziát végeztünk. Az újabb hisztológia közepesen differenciált, elszarusodó laphámcarcinomát igazolt. A beteg kivizsgálása során derült fény a cervicalis-, illetve petefészek-elváltozásokra. A cervixcitológia laphámsejtes carcinomát (P5) véleményezett, mely miatt loop conisatio és fracionált abrasio történt. A conisatumban, és szakadozottan a kaparékban is közepes-súlyos fokú hámdysplasia (H-SIL) igazolódott a reszekciók szélek érintésével. Bár infiltratív növekedés nem volt megfigyelhető, a folyamat magasra terjedése és nem éppen való eltávolítása miatt az invazivitás nem volt egyértelműen kizárható.

A kivizsgálás rutin részeként végzett CT-vizsgálattal a kismedencei és paraaorticus nyirokcsomók negatívnak látszóttak, ugyanakkor a hólyag mögött 105x106 mm-es, folyadékdenzitású, cysticus képlet ábrázolódott. A radiológiai vélemény alapján felmerült malignus petefészek-daganat lehetősége.

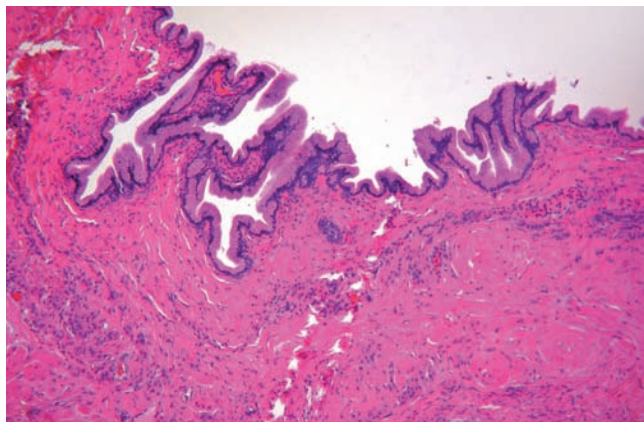
Összefoglalva: a beteg szeméremtest malignus folyamata, méhnyak invazív folyamatának gyanúja, illetve petefészek rosszindulatú daganatának feltételezett diagnózisa miatt került felvételre. Tekintettel a petefészek malignus folyamatának gyanújára, valamint a szeméremtest-daganatok radikális műtete után gyakran előforduló elhúzódó sebgyógyulási folyamatokra, első lépésként exploratív laparotomia elvégzése mellett döntöttünk, majd második ülésben, a hasi seb gyógyulása után terveztük a szeméremtest radikális műtétjét a kétoldali inguinális nyirokcsomók eltávolításával együtt.

Az exploratív laparotomia során kétoldali salpingo-oophorectomiát és hysterectomiát végeztünk. A bal oldali petefészekből kiinduló cysticus képlet intraoperatív fagyasztásos szövettani vizsgálata malignitást nem igazolt, a végső szövettani vizsgálat eredményével egyezően a diagnózis

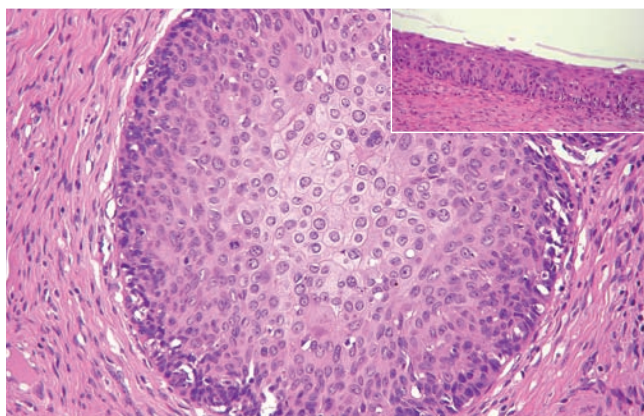
1. ábra. A vulván észlelhető daganat



2. ábra. Mucinosus cystadenoma a petefészekben (HE 40x). Egy sejtsorban elhelyezkedő, cervicalis típusú, mucinosus hámmal bélelt cysticus tumor



3. ábra. In situ cervix-laphámcarcinoma (HE 40x) mirigybeterjessel. Insert (HE 100x): Condylomatosus típus, HPV-fertőzésre utaló szöveti jelekkel: széles cytoplasma, nagy fokú magpolimorfizmus perinuclearis halo-jelenséggel. Invázió nem látható



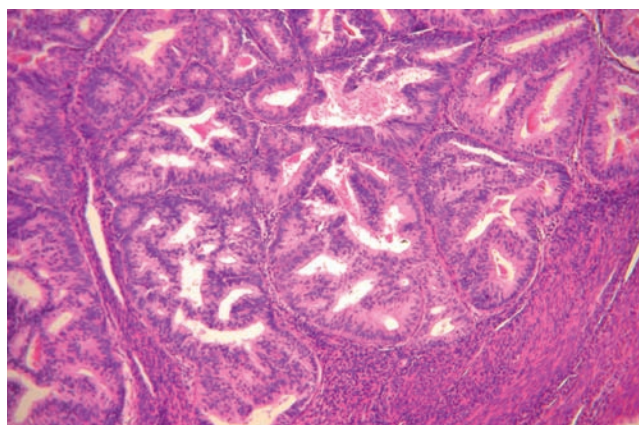
cystadenoma seromucinosum volt (2. ábra). A műtéti preparátum feldolgozása során a cervixben in situ laphámcarcinoma residuumát (7 mm) (3. ábra), valamint a corpusban a myometrium több mint felét infiltráló, jól differenciált endometrioid típusú endometrium-adenocarcinomát találtunk (pT1b; FIGO St. IB) (4. ábra).

A később elvégzett radikális vulvectomiás anyagban (a vulva jobb oldali nagyajkából gombaszerűen előemelkedő, 7,5 cm legnagyobb átmérőjű, 4 cm legnagyobb inváziós mélységű elváltozás) rosszul differenciált, elszarusodó laphámcarcinomát találtunk nyirokérinvázióval (5. ábra). Mindkét oldali inguinalis régióban laphámcarcinoma metasztázisa igazolódott (6. ábra), részben 6 cm legnagyobb átmérőjű daganatos nyirokcsomó-konglomerátumok formájában (pT1b pN2c). A vulva több területén, a hámban kü-

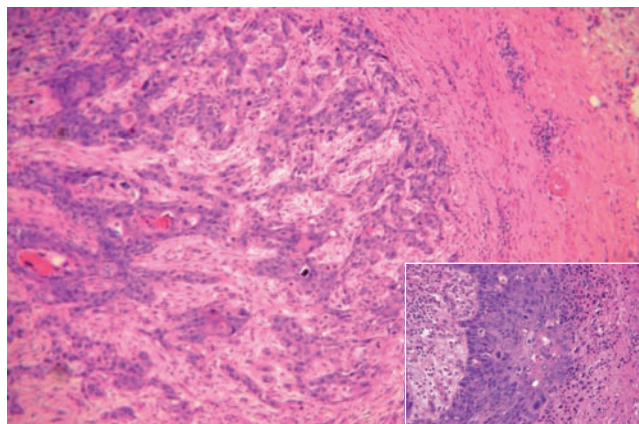
lönböző fokú hámdysplasia, egy 1 cm-es részen in situ lap-hámcarcinoma volt észlelhető (7. ábra). Mind a dysplastikus hámban, mind az invazív daganatnak megfelelően humán papillomavírus (HPV)-fertőzésre utaló szöveti jeleket lehetett megfigyelni.

A vulva-laphámcarcinomából, a cervicalis in situ lap-hámcarcinomából és az endometrium-adenocarcinomából is elvégeztük a HPV-meghatározást. Formalinfixált anyagból történt DNS-izolálás után valós idejű PCR módszerrel és Linear Array HPV Genotyping Test-tel végzett HPV-tipizálás során mind a vulva-, mind a cervicalis folyamatból HPV 16 jelenlétét igazoltuk. Az endometriumcarcinomában HPV jelenléte nem volt kimutatható (8. ábra).

4. ábra. Endometrium jól differenciált endometrioid típusú adenocarcinómája (HE 40x). Pushingoid terjedés, cribriform, papilláris mirigyek, kiscokú magatípiá



5. ábra. Rosszul differenciált vulva-laphámcarcinoma (HE 40x). Trabecularis infiltráció, nagyfokú magatípiá, elszarusodás nem látható. Insert: HPV-fertőzésre utaló szöveti jelek: széles cytoplasma, perinuclearis halo-jelenség, zsugorodott, szabálytalan alakú magokkal (HE 100x)

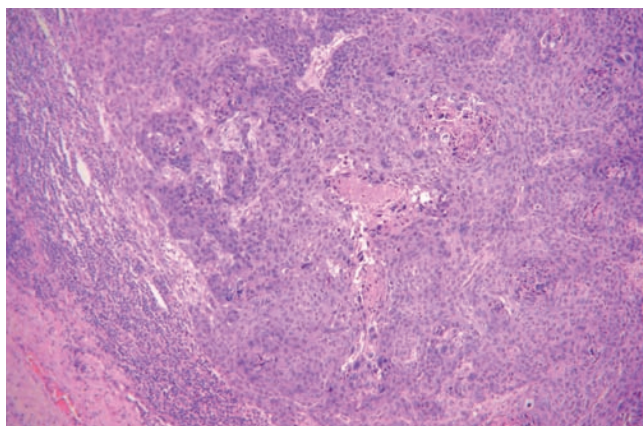


MEGBESZÉLÉS

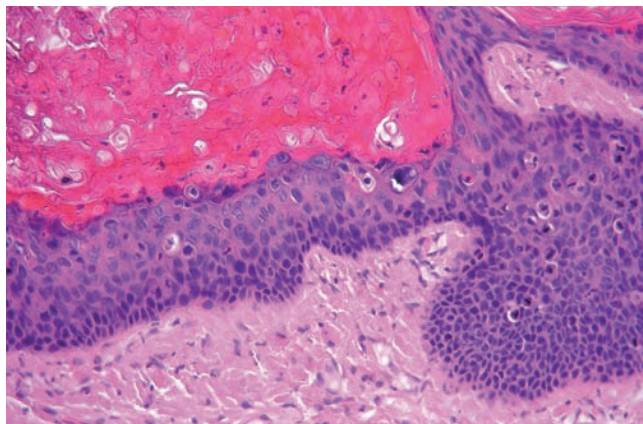
Szinkron nőgyógyászati daganatok előfordulása ritka, hármas vagy négyes daganat együttes előfordulásával pedig alig találkozunk. Kettős szinkron nőgyógyászati daganatok közül az endometrium- és az ovariumdaganatok együttes előfordulása a leggyakoribb, amelynek háttérében a hormontermelő petefészek-tumor fokozott ösztrogéntermelése állhat (9).

Több szerző próbálkozott azon paraméterek meghatározásával, melyek felelősek lehetnek a szinkron tumorok előfordulásáért. Számos vizsgált tényező közül az életkor, a testsúly, a szülések száma, a menopausalis állapot, magasvérnyomás-betegség, cukorbetegség bizonyult meghatározónak. Főleg hypertóniás, diabeteses, nem szült, postmenopausalis nők esetében lehet szinkron petefészek- és endometriumcarcinomák előfordulására számítanunk, ugyanis az egyidőben megjelenő endometrium- és petefészek-tumoros betegek egyharmada hypertóniás és cu-

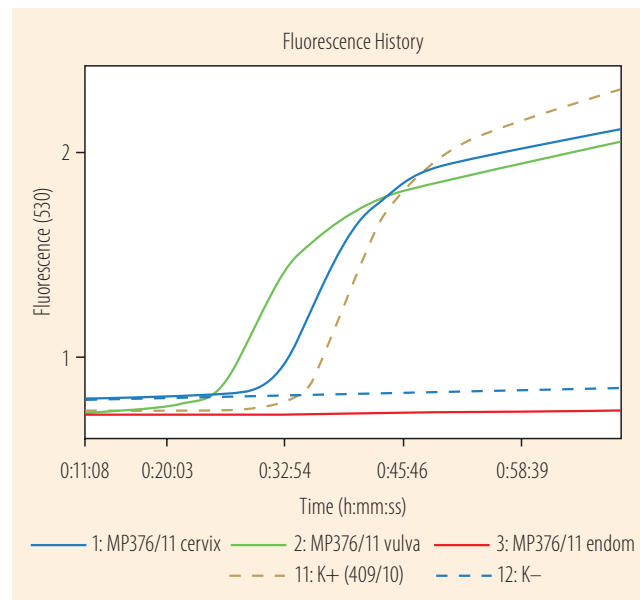
6. ábra. Inguinalis nyirokcsimó-konglomerátumban rosszul differenciált laphámcarcinoma áttéte (HE 40x)



7. ábra. Multiplex in situ vulvacarcinoma (HE 100x). HPV-fertőzés szöveti jelei itt is észlelhetők



8. ábra. Valós idejű PCR-t követő Linear Array HPV-Genotyping Test. A vulva- és cervicalis elváltozásból HPV 16-ot lehetett kimutatni, míg az endometriumtumorból nem lehetett igazolni (jelölések: kék folyamatos vonal: cervix; zöld folyamatos vonal: vulva; piros folyamatos vonal: endometrium; sárga szaggatott vonal: pozitív kontroll; kék szaggatott vonal: negatív kontroll)



korbeteg, mely alapján anyagcserezavar kóroki szerepe is felmerül (3).

A nulliparitás is fontos, de elképzelhetően nem független etiológiai faktor lehet a szinkron daganatok kialakulásában: Eifel és mtsai szerint az endometrium-ovarium neoplasmában szenvedők 50%-a nem szült nőbeteg (1, 4).

A szinkron daganattal jelentkező betegek életkora átlagosan 41–49 év. A betegek leggyakrabban hasi fájdalom és rendellenes hüvelyi vérzés miatt fordulnak orvoshoz (5). A daganatok általában korábbi stádiumban kerülnek felismerésre, ezért az egyedülálló daganatokhoz képest a prognózis kedvezőbb (2).

A hasonló szöveti szerkezetű tumorok esetében differenciáldiagnosztikailag problémát jelenthet a valódi szinkron tumor elkülönítése az endometriumcarcinoma petefészek-áttététől, illetve a petefészek-tumor jóval ritkábban előforduló endometrium-metasztázisától. A pontos elkülönítés az elváltozások molekuláris vizsgálata mellett az eltérő hisztológiai paraméterek alapján történik. Jól differenciált, felszínes inváziót mutató endometriumcarcinoma mellett megjelenő nagyméretű (5 cm-nél nagyobb), egyoldali, esetleg eltérő differenciáltságú és megelőző elváltozást (borderline területet) tartalmazó petefészek-daganat esetében a szinkron kialakulás feltételezhető.

A cervix- és a vulvacarcinoma, valamint a cervix- és vaginadaganatok egyidejű előfordulását is számos esetben megfigyelték. E rosszindulatú elváltozások kialakulásában a human papillomavírus (HPV) lehet a közös etiológiai faktor (8).

A szeméremtestrákkal egy időben megjelenő méhtest- vagy petefészek-daganatok előfordulása azonban szokatlan, míg a cervix- és ovariumtumorsejtek egyidejű előfordulása nem ismeretlen. Ezek együttes előfordulására leggyakrabban fiatalabb, dohányzó nők esetében kell számítanunk (3).

A női nemi szervekben a hármas szinkron tumorok előfordulása – amilyen a mi esetünk is – rendkívül ritka. Az irodalomban talált egyetlen hármas szinkron tumort Phupong és munkatársai közölték. Betegüknél cervix adenosquamosus carcinomát, endometrium-adenocarcinomát, a jobb ovarium alacsony malignus potenciálú daganatát és a bal ovarium mucinosus cystadenocarcinomáját találták (6).

Saját esetünk újabb bizonyíték arra, hogy előfordulhatnak egy időben triplex tumorok a női genitális traktusban. Az általunk ismertett 55 éves, nem szült beteg nagyon rossz általános állapotú, COPD miatt tartós szteroidkezelésben részesült, egyidejű régóta fennálló cukorbetegséggel. Elképzelhető, hogy a tartós kortikoszteroid-kezelés és diabetes mellitus áll a daganatok kialakulásának hátterében. Részben a felborult hormonháztartás, részben a fertőzésekre való fokozott hajlam játszhatott szerepet a rendkívül ritka hármas előfordulású szinkron nőgyógyászati malignus tumor kialakulásában.

KÖSZÖNETNYLVÁNÍTÁS

Köszönettel tartozunk Veleczki Zsuzsanna analitikusnak a HPV-meghatározásért.

IRODALOM

1. Eifel P, Hendrickson M, Ross J, et al. Simultaneous presentation of carcinoma involving the ovary and the uterine corpus. *Cancer* 50:163–170, 1982
2. Eisner RF, Nieberg RK, Berek JS. Synchronous primary neoplasms of the female reproductive tract. *Gynecol Oncol* 33:335–339, 1989
3. Gungor T, Kanat-Pektas M, Ustunyurt E, et al. Synchronous primary tumors of the female genital tract: a single center experience. *Arch Gynecol Obstet* 279:667–672, 2009
4. Herrinton LJ, Voigt LF, Weiss NS, et al. Risk factors for synchronous primary endometrial and ovarian cancers. *Ann Epidemiol* 11:529–533, 2001
5. Kim MK, Lee JW, Sung CO, et al. Characterization of synchronous gynecologic cancers: a single institution review of 44 cases. Department of Obstetrics and Gynecology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School Of Medicine Seoul, Korea. Department of Pathology, Samsung Medical Center GO-19
6. Phupong V, Khemapech N, Tratanachai S. Triple synchronous primary cervical, endometrial and ovarian cancer with four different histologic patterns. *Arch Gynecol Obstet* 276:655–658, 2007
7. Piura B, Rabinovich A, Yanai-Inbar I. Three primary malignancies related to BRCA mutation successively occurring in a BRCA1 185delAG mutation carrier. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 97:241–244, 2001
8. Shidara Y, Karube A, Watanabe M, et al. A case report: verrucous carcinoma of the endometrium – the difficulty of diagnosis, and a review of the literature. *J Obstet Gynaecol Res* 26:189–192, 2000
9. Tong SY, Lee YS, Park JS, et al. Clinical analysis of synchronous primary neoplasms of the female reproductive tract. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 136:78–82, 2008