Borderlajn tumor jajnika

Borderline ovarian neoplasms

Ljiljana Antić¹, Marijana Rakićević¹, Dragan Antić¹,
Christos Alexopoulos¹, Mile Despotović¹,
Milena Zlatanović¹, Radiša Mladenović²

1. Akademija vaspitačko-medicinskih strukovnih studija, Kruševac, Odsek Čuprija, Čuprija

2. Opšta bolnica, Čuprija

PRIMLJEN 12.06.2019.

PRIHVAĆEN 28.09.2019.

Ljiljana Antić¹, Marijana Rakicevic¹, Dragan Antić¹,
Christos Alexopoulos¹, Mile Despotovic¹,
Milena Zlatanovic¹, Radisa Mladenovic²

1. The Academy of Educational and Medical Professional Studies, Department of Čuprija, Čuprija, Serbia

2. General Hospital, Čuprija, Serbia

RECEIVED 12.06.2019.

ACCEPTED 28.09.2019.

APSTRAKT

Granično-maligni ("borderline") tumori jajnika su najčešće seroznog ili mucinoznog tipa i čine od 1 do 15% svih epitelnih tumora. Ovi tumori se karakterišu niskim malignim potencijalom i najčešće se dijagnostikuju kada dostignu značajnu veličinu, pri čemu uzrokuju abdominalni bol ili distenziju trbuha. Zlatni standard u dijagnostici tumora jajnika predstavlja patohistološki nalaz dobijen pregledom tumorskog tkiva koje je hirurški odstranjeno.

Pacijentkinja starosti 73 godine, javila se u ambulantu urgentne medicine Opšte bolnice u Čupriji, sa jakim abdominalnim bolovima, uvećanjem abdomena, opstipacijom u trajanju dužem od 7 dana i smetnjama pri mokrenju, odakle je sa uputnom dijagnozom: Dolor abdominalis inferior, upućena na odeljenje ginekologije. Nedelju dana pre prijema bila je hospitalizovana na odeljenju urologije zbog sumnje na tumor mokraćne bešike. Ginekološkim pregledom utvrđeno je da je trbušni zid iznad ravni grudnog koša, da malu karlicu ispunjava tumefakt – palpabilna tumorska masa do iznad umbilikusa. Dodatnim dijagnostičkim procedurama je potvrđeno prisustvo tumora i izveden je operativni zahvat.

Hirurški tretman predstavlja terapiju izbora u lečenju tumora jajnika, a oblik hirurškog pristupa zavisi od stadijuma bolesti, starosne dobi žene, opšteg stanja, kao i želje za očuvanjem fertilne sposobnosti. U lečenju pacijentkinje čiji je slučaj prikazan, primenjen je radikalni hirurški zahvat.

Ključne reči: neoplazije jajnika; cistadenom, mucinozni; hirurške procedure, operativne.

ABSTRACT

Borderline ovarian tumors are most commonly serous or mucinous and account for 1 to 15% of all epithelial tumors. These tumors are characterized by low malignant potential and are most often diagnosed when they reach a significant size, causing abdominal pain or distension of the abdomen. The gold standard in the diagnosis of ovarian tumors is a pathological finding obtained by the examination of tumor tissue that has been surgically removed.

Female patient 73 years old, reported to the Emergency Medicine Clinic of the General Hospital in Čuprija, with severe abdominal pain, enlargement of the abdomen, constipation longer than 7 days and urinary incontinence, with the following diagnosis: Dolor abdominalis inferior, referred to Department of Gynecology. One week before her admission, because of suspicion of a bladder tumor, she was hospitalized at the urology department. A gynecological examination revealed that the abdominal wall was above the chest wall, and the tumor filled the small pelvis – a palpable mass of tumor above the navel. Additional diagnostic procedures confirmed the presence of tumors and subsequently underwent surgery.

Surgery is a therapy for the treatment of ovarian tumors, and the form of surgical approach depends on the stage of the disease, the age of woman, the general condition, and the desire to preserve fertility. In the treatment of the patient whose case was presented, a radical surgical procedure was applied.

Key words: ovarian neoplasm; cystadenoma, mucinous; surgical procedures, operative.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Ljiljana Antić, Akademija vaspitačko-medicinskih strukovnih studija Odsek Čuprija, Lole Ribara 1/2, 35230 Čuprija, Tel. 035401140, Faks: 035401130, E-mail: ljantac_vms@hotmail.com

Ljiljana Antic, The Academy of Educational and Medical Professional Studies, Department of Čuprija, Lole Ribara 1/2, 35230 Čuprija, Serbia, Phone +38135401140, Fax: +38135401130, E-mail: ljantac_vms@hotmail.com

UVOD

Prema podacima Registra za rak, kod žena u našoj zemlji, karcinom jajnika se nalazi na petom mestu po učestalosti, pa tako godišnje u Srbiji oboli 850, a umre 450 žena od ove bolesti.¹ Svetska zdravstvena organizacija (SZO) i Međunarodna federacija ginekologa i opstetričara (FIGO) tumore jajnika klasifikuje u sledeće kategorije: benigne, tumore niskog malignog potencijala i maligne tumore.² Maligni tumori se javljaju u svim životnim dobima žena, ali učestalost je najveća u starijoj životnoj dobi žena. Za razliku od malignih tumora, granično-maligni (borderline) tumori (BOT) su najučestaliji u reproduktivnom dobu žene, a prema kliničkim karakteristikama nalaze se između benignih i malignih formi i karakterišu se niskim malignim potencijalom. Histološki mogu biti serozni, mucinozni, endometrioidni i svetlo-ćelijski. Najčešće su serozni ili mucinozni i čine od 1 do 15% svih epitelnih tumora.³ Kao i većina ostalih tumora jajnika, BOT se obično dijagnostikuju tek kada dostignu značajnu veličinu, odnosno uzrokuju abdominalni bol ili distenziju trbuha.⁴

Simptomatologija tumora ovarijuma je vrlo heterogena, od potpunog odsustva simptoma do nespecifičnih simptoma. Kod tumora manjih od 15 cm, koji su lokalizovani unutar male karlice, najčešći simptomi su osećaj stranog tela i pritiska u donjem delu abdomena, nelagodnost, dizurični simptomi, opstipacija i blagi ili umereni bolovi koji primarno nastaju istezanjem ligamanata ili zbog nekompletne torzije tumora. Tumori veći od 15 cm su udruženi sa simptomima od strane digestivnog trakta (anoreksija, mučnina, gađenje, povraćanje i umeren abdominalni bol). Kod hormonski aktivnih tumora mogu da se jave menstrualni poremećaji, odnosno krvarenje u postmenopauzi kod menopauzalnih žena. Za uznapredovalu fazu bolesti karakteristični su pojava ascita i pleuralnih izliva, sa anoreksijom, pojavom tahikardije i dispneje, a kod metastaza na kostima, javljaju se bolovi u određenoj koštanoj regiji.⁵

Dijagnoza se postavlja na osnovu: detaljne anamneze, kliničkog pregleda i opšteg statusa, ginekološkog i ultrazvučnog pregleda, radiografije pluća u dva pravca, određivanja vrednosti tumorskih markera u krvi (CA125, HE 4, CA 19-9, AFP, CEA, beta-hCG-a, LDH) kao i biohemijskih laboratorijskih analiza. Radi diferencijacije benignih i malignih tumora jajnika, izračunava se indeks malignosti (RMI) koji kombinuje kliničke, ultrazvučne nalaze i koncentracije tumor markera CA 125 u serumu i ROMA indeks kojim se određuju koncentracije CA 125 i Humani epididimisni sekretorni protein 4 (HE4) u serumu, zajedno sa menopauzalnim statusom.⁶ Pored ovih analiza, neophodno je uraditi dopunske preglede karlice i abdomena primenom kompjuterizovane tomografije (CT) i magnetne rezonance (MR). Dijagnostički, zlatni standard kod karcinoma jajnika

je patohistološki nalaz dobijen pregledom uzorka tumorskog tkiva uzetog tokom hirurške eksploracije.² Kod mlađih žena vrši se određivanje koncentracije tumorskog markera beta-HCG i AFP u cilju isključivanja prisustva tumora porekla germinativnog epitela. Serumski karcinoembrionalni antigen (CEA) i Ca 19-9 su značajni u diferencijalnoj dijagnostici ovarijalnih tumora gastrointestinalnog porekla i primarnih mucinoznih tumora jajnika.⁷

U lečenju tumora ovarijuma hirurgija zauzima ključno mesto. Lečenje je individualno i zavisi od stadijuma oboljenja, histološkog gradusa, godina života, fertilitnosti pacijentkinje, kao i opšteg stanja i želje pacijentkinje. Primarna terapija epitelijalnih karcinoma jajnika je hirurška, a sprovodi se i dopunska hemioterapija, dok se radioterapija sprovodi samo izuzetno. Prognoza bolesti pacijentkinja sa BOT je značajno povoljnija nego kod bolesnica koje imaju maligni tumor jajnika. Petogodišnje preživljavanje pacijentkinja sa BOT iznosi 74 do 98%. Oko 15% slučajeva borderline tumora imaju maligni tok, sa metastazama koje se šire na okolinu, čak i onda kada ne postoji jasno diferencijovana histopatološka slika invazivnog karcinoma.⁸

PRIKAZ SLUČAJA

Pacijentkinja starosti 73 godine, javila se u martu, 2018. u večernjim satima na prijemno trijažno odeljenje/ambulantu urgentne medicine sa jakim abdominalnim bolovima, uvećanjem abdomena, opstipacijom u trajanju dužem od 7 dana i smetnjama pri mokrenju, odakle je sa uputnom dijagnozom, Dolor abdominalis inferior, poslata na odeljenje ginekologije i akušerstva. Nedelju dana pre prijema, bila je hospitalizovana na odeljenju urologije zbog sumnje na tumor mokraćne bešike.

U ličnoj anamnezi registruje se sledeće: pacijentkinja boluje od hipertenzije 20 godina, i dijabetesa tipa 2. Negira prisustvo alergija na hranu i lekove, daje podatke o navikama koje predstavljaju rizik po zdravlje: pušenje, unos veće količine kofeina, neredovna i nepravilna ishrana. Ginekološka anamneza se sastoji od sledećih podataka: menarha sa 13 godina, menopauza u 42 godini života. Daje podatak da nije imala porođaja, a navodi podatak o 4 namerana pobačaja. Usled prisustva cističnih formacija (nema otpusnu listu), u 30. godini života hirurškom intervencijom je odstranjen levi jajnik, nakon čega nije redovno odlazila na ginekološke preglede.

U sadašnjoj bolesti navodi se da se žali na jake bolove u trbuhu, na opstipaciju (navodi da 7 dana nije imala stolicu), otežano, učestalo i bolno mokrenje i na mučninu. Pacijentkinja sa sobom donosi nalaze koji su rađeni u toku hospitalizacije na urološkom odeljenju, sonografski nalaz abdomena i male karlice, kao i nalaz skenera abdomena i male

karlice, koji je urađen ambulantno, po izlasku sa odeljenja urologije.

Ultrazvučnim pregledom abdomena detektuje se sledeće: jetra homogena, nije uvećana, bez fokalnih promena; žučna kesa presavijena, bez patološkog sadržaja. Intrahepatični putevi nisu dilatirani; pankreas se teško uočava; slezina homogena; trbušna aorta normalnog promera; oba bubrega očuvanih parenhima bez zastojnih promena; u maloj karlici u projekciji bešike prisutna promena promera 20x17 cm, gustog sadržaja unutar koje se uočavaju dve cistične promene promera 57 i 61 mm, odgovara gustoj cisti ili solidnoj promeni. Dodatno, ultrazvučnim pregledom male karlice, transvaginalnom sondom, detektovano je da malu karlicu ispunjava tumefakt, dimenzija 19x13 cm, sa inkremencama.

Predloženo je da pacijentkinja uradi sledeće analize: CA-125, tumor markere HE4, ROMA indeks i kompjuterizovanu tomografiju (CT) male karlice i abdomena. Od navednih biomarkera, određena je vrednost CA-125 od 21.3 U/ml (referenta vrednost do 21). Sprovedena je multislajсна kompjuterizovana tomografija (MSCT) abdomena i male karlice pri čemu je opisan sledeći nalaz: u bazalnim delovima pluća se ne zapažaju patološke promene; u pleura nema izliva; jetra uredne veličine, homogena, bez izdvajanja fokalnih lezija; pregledom slezine, pankreasa, bubrega i nabubrežne žlezde se ne zapažaju značajne morfološke promene; paraaortalno i parakavalno se ne zapažaju patološki uvećane limfne žlezde; u abdomenu se uočava velika multilokularna cistična masa, glatkih kontura, sačaste strukture, promena je dijametra oko 250 x 120 x 200 mm; promena razmiče crevne strukture, značajno izdiže trbušni zid, posteriorno ima prevertebralnu propagnaciju i kaudalno ispunjava malu karlicu i potiskuje mokraćnu bešiku; na pregledanim koštanim strukturama se osim degenerativnih ne zapažaju druge patološke promene. Postavljena je radna dijagnoza velikog abdominalnog tumora – najverovatnije porekla jajnika, u diferencijalnoj dijagnozi, cistadenom.

U daljem toku sproveden je ginekološki pregled kojim je ustanovljeno da je trbušni zid iznad ravnog grudnog koša, da malu karlicu ispunjava tumefakt, palpabilna tumorska masa do iznad umbilikusa. U toku hospitalizacije pacijentkinje, na odeljenju ginekologije urađena je radiografija pluća pomoću koje je detektovana naglašena plućna šara, bez izdvajanja infiltracije i konsolidacije, bez nodularnih promena. Obzirom na sonografske karakteristike tumora, CT nalaz, na podatke o intenzivnim bolovima u donjem trbuhu, na godine života, reproduktivnu anamnezu, doneta je odluka o operativnom tretmanu. Pre izvođenja svih dijagnostičkih procedura i operativnog zahvata, data su obaveštenja o cilju i prednostima sprovođenja predloženih medicinskih mera kao i o mogućim posledicama preduzimanja, odnosno

nepreduzimanja predloženih mera. Pacijentkinja je pripremljena za operativni zahvat, sa kojim se u pisanoj formi saglasila. Nakon sprovedene preoperativne pripreme, nalaza hirurga, internističkog i anesteziološkog pregleda, urađen je operativni zahvat, pri čemu je izvršena totalna abdominalna histerektomija sa levom adnektomijom i odstranjivanjem priraslica.

Intraoperativni nalaz je bio sledeći: po otvaranju prednjeg trbušnog zida, u trbušnoj duplji se nailazi na tumor jajnika težine 7 kg, makroskopski nalaz: cistična promena dimenzija 300 x 250 x 100 mm, debljine zida do 2mm (multicistično), braonkasti, želatinozni sadržaj ciste; materica je dimenzija 60 x 50 x 25 mm, dužine grlića 40 mm, materica na preseku solidne građe, prisutne su priraslice omentuma i tankog creva za zadnji zid tumora; uterus je razmekšan, veličine ženske pesnice, ograničeno pokretan; uterus i leva adnexa su ekstirpirani i plasiran je dren. Postavljena je operativna dijagnoza: Hysterectomy totalis abdominalis cum adnexectomy lat. Sin. et adhesiolysis. Operativni i postoperativni tok je protekao uredno. Operativni preparat je poslat na histopatološku analizu.

Slika 1. Uterus i tumor levog ovarijuma (a); tumor levog ovarijuma (b)

Histopatološkom analizom je utvrđeno prisustvo mucinoznog „borderline“ tumora jajnika (intestinalni tip) - hyperplasia simplex endometrii, cystes Nabothi.

Slika 2.a

Slika 2.b

Slika 2.c

Slika 2. Mikroskopski nalaz - mucinozni „borderline“ tumor jajnika (a, b, c)

DISKUSIJA

U radu je dat prikaz pacijentkinje sa mucinoznim BOT, težine 7 kg, sa izraženom simptomatologijom, sa jakim abdominalnim bolovima, uvećanjem abdomena, opstipacijom i smetnjama pri mokrenju. BOT su najučestaliji u reproduktivnom dobu žene, dok se izuzetno retko javljaju u postmenopauzalnom dobu. Pregledom dostupne literature i analizom do sada opisanih slučajeva mucinoznog borderline tumora (mBOT), ova forma tumora je veoma retka. Oko 75% dijagnostikovanih ovarijalnih tumora pripada seroznom podtipu epitelnih tumora jajnika, endometrioidnom 10%, svetlo-čelijskom oko 10%, a samo 3% mucinoznom podtipu tumora.⁹ Na retkost mucinoznog tipa tumora ukazuje i studija Yaker-a i Benirschke, u kojoj od ukupnog broja 5,4% bilo je seroznih cistadenoma, dok mucinozni cistadenom jajnika nije registrovan.¹⁰ Mucinozni cistadenom (mBOT) javljao se kako obostrano, tako i udružen sa drugim tipovima tumora i češće je intestinalnog porekla, a ređe od tkiva jajnika.¹¹

Iako redak, mBOT predstavlja zanačajnu formu tumora zbog svojih karakteristika, odnosno komplikacija do kojih može dovesti. Karakteriše ga progresivan rast koji može dovesti do rupture ciste, kao i sklonost ka malignoj alteraciji i razvoju karcinoma.¹² Na značaj adekvatne i pravovremene dijagnostike ukazuju i drugi opisani slučajevi pacijentkinja sa BOT jajnika, kao što je gigantski asimptomatski borderline tumor jajnika kod bolesnice sa holecistolitijazom i holangitisom gde simptomi izazvani oboljenjem žučnih puteva otežavaju postavljanje dijagnoze.¹³ Pacijentkinje sa BOT stadijuma FIGO I, koje žele da sačuvaju fertilnu sposobnost, mogu se lečiti i konzervativnim hirurškim pristupom. Kod pacijentkinja sa ovom formom tumora kod kojih je sprovedena optimalna redukcija tumorskog tkiva, ne mora se primenjivati adjuvantna terapija, osim kod pacijentkinja kod kojih su otkriveni invazivni implantati na peritoneumu ili omentumu. Kod pacijentkinja sa kasnom pojavom recidiva, nakon dugih intervala remisije, sprovodi se second look operativni zahvat uz dopunsku primenu hemioterapije.² Obzirom da BOT mogu u izvesnim slučajevima metastazirati, kod žena reproduktivne dobi koje ne planiraju rađanje ili postmenopauzalnih žena, sprovodi se radikalni hirurški postupak.^{8,14} U opisanom slučaju, obzirom na godine života pacijentkinje, urađena je totalna histerektomija sa adnektomijom i omentektomijom, bez potrebe za dodatnom terapijom.

U zaključku, hirurški zahvat predstavlja terapiju izbora u lečenju tumora jajnika, a sama priroda zahvata zavisi od stadijuma bolesti, starosne dobi žene, opšteg stanja, želje za očuvanjem fertilne sposobnosti. U lečenju pacijentkinje čiji je slučaj prikazan, obzirom na sonografske karakteristike tumora, CT nalaz, godine starosti i njeno opšte stanje, primenjen je radikalni hirurški zahvat.

LITERATURA

1. Miljuš D, Živković S, Plavšić S, i sar. Registar za rak centralne Srbije. Incidenca i mortalitet od raka u centralnoj Srbiji 2011. godine. Beograd: Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“, 2013.
2. Argirović R, Dabić-Stanković K, Đorđević B, i sar. Ginekološka onkologija. Novi Sad: Udruženje za ginekološku onkologiju Srbije, Medicinski fakultet, 2009.
3. Chapman WB. Developments in the pathology of ovarian tumors. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001; 13: 53-9.
4. Gizzo S, Berretta R, Di Gangi S, et al. Borderline ovarian tumors and diagnostic dilemma of intraoperative diagnosis: could preoperative He4 assay and ROMA score assessment increase the frozen section accuracy? A multicenter case-control study. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 803598. (doi:10.1155/2014/803598).
5. Đurđević S, ur. Ginekologija. 3. izd. Novi Sad: Medicinski fakultet, 2019.
6. Terzić M, Dotlic J, Likić I, et al. Risk of malignancy index validity assessment in premenopausal and postmenopausal women with adnexal tumors. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2013; 52: 253-7.
7. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2009; 112: 40-6.
8. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombom N, Sessa C. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol* 2013; 24: vi24–vi32.
9. Odunsi K, Pejovic T, eds. Gynecological cancers: a multidisciplinary approach to diagnosis and management. New York: Demos Medical Publishing, 2014.
10. Yaker A, Benirschke K. A ten-year study of ovarian tumors. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1975; 366: 275-86.
11. Vasconcelos I, Darb-Esfahani S, Sehouli J. Serous and mucinous borderline ovarian tumors: differences in clinical presentation, high-risk histopathological features, and lethal recurrence rates. *BJOG* 2016; 123: 498-508.
12. Ronnett BM, Kajdacsy-Balla A, Gilks CB, et al. Mucinous borderline ovarian tumors: points of general agreement and persistent controversies regarding nomenclature, diagnostic criteria, and behavior. *Hum Pathol* 2004; 35: 949–60.
13. Spasić R, Kadija S, Buzadžić S, Likić I. Gigantski asimptomatski borderline tumor jajnika kod bolesnice sa holecistolitijazom i holangitisom. *Acta Chirurgica Iugoslavica* 2012; 59:111-4.
14. Karadag B, Kocak M, Kayikcioglu F, et al. Risk for malignant and borderline ovarian neoplasms following basic preoperative evaluation by ultrasonography, ca125 level and age. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 8489-93.