

Cancere genitale sincrone

Mihaela
Camelia
Tirnovanu,
Simona
Amancei*,
Angelica
Ciucanu
Mătrescu*,
M. Onofriescu

Clinica I
Obstetrică-Ginecologie
Universitatea
de Medicină și Farmacie
"Gr. T. Popa" Iași
*Spitalul Clinic
"Cuza Vodă" Iași

Abstract

A clinical and histopathologic review of synchronous primary gynecologic malignancies is presented. **Material and method.** Between January 2002 - December 2011, 17 patients suffering from synchronous primary gynecologic cancers were treated by surgery in the first Clinic of Obstetrics and Gynecology Iași. Clinical and pathologic information were obtained from medical records. **Results.** The most frequently observed synchronous neoplasm was ovarian cancer coexistent with endometrial cancer - 12 cases. The mean age of these patients was 54 years. Both types of tumor were stage I. In 10 situations we had endometrioid histology for both endometrium and ovary, and from these we had 4 situations for which was demonstrated the development on ovarian endometrioma. For two others the ovarian tumor was mucinous borderline type and granulosa cell tumor. All these women underwent total hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy and infracolic omentectomy followed by adjuvant therapy. For 5 patients with more than 50% myometrial invasion it was made lymphadenectomy. We also had 3 patients with ovarian cancer synchronous with cervical cancer, one case synchronous with breast cancer, and other one synchronous with tube cancer. **Conclusions.** Patients suffering from primary genital malignancies are sometimes co-afflicted with others primary cancers. Synchronous ovarian and endometrial cancer constitutes the most common of these cases, and is detected at a relatively early age than that with endometrial cancer alone, with generally favorable prognoses. The differential diagnosis between a primary ovarian cancer and ovarian metastasis from endometrial cancer can be histological difficult and than we need an immunohistochemical exam. **Keywords:** synchronous gynecologic cancers, endometrial cancer, ovarian cancer

Rezumat

Studiul de față prezintă o evaluare histopatologică a cancerelor sincrone primare ginecologice. **Material și metodă.** Au fost identificate 17 paciente cu cancere genitale sincrone, la care s-a intervenit chirurgical în perioada ianuarie 2002 - decembrie 2011 în Clinica I Obstetrică-Ginecologie Iași. Informațiile clinice și histologice au fost obținute din foile de observație și condicile de anatomie patologică. **Rezultate.** Cea mai frecventă asociere de cancere sincrone a fost cancer de ovar concomitent cu cancer de endometru - 12 cazuri. Vârsta medie pentru aceste paciente a fost de 54 de ani. În 10 situații, tipul histologic a fost de carcinom endometrioid atât pentru endometru, cât și pentru ovar. Pentru alte două cazuri, tumora de ovar a fost de tip mucinos borderline și respectiv tumoră de granulosa. La toate aceste femei s-a practicat histerectomie totală cu anexectomie bilaterală și omentectomie infracolică, urmate de terapie adjuvantă. La 5 paciente cu invazie miometrială >50% s-a efectuat și limfadenectomia pelvină. Am avut, de asemenea, trei bolnave cu tumoră malignă de ovar sincron cu cancer de col, un caz cancer de sân cu cancer ovarian și un altul de cancer tubar sincron cu cancer ovarian. În aceeași perioadă au fost și două femei cu cancere metacrone, ovarian și cancere hematologice (limfom non-Hodgkin și leucemie mieloidă cronică). **Concluzii.** Pacientele cu o malignitate genitală primară pot uneori fi coafectate de un alt cancer primar. Cancerele sincrone de ovar și endometru constituie cea mai frecventă asociere și de obicei sunt diagnosticate la vârste mai tinere decât cele cu malignitate endometrială unică, iar prognosticul este în general favorabil. Diagnosticul diferențial între un cancer ovarian primar și metastaze ovariene de la un cancer de endometru poate pune probleme de diagnostic diferențial histologic, fiind necesare analize imunohistochimice (IHC). **Cuvinte-cheie:** cancere genitale sincrone, cancer de endometru, cancer ovarian

Introducere

Deși nu există consens în definirea cancerelor sincrone, termenul este folosit pentru două sau mai multe tumori primare ce survin la aceeași pacientă la timp scurt (2-6 luni de la diagnosticarea primei malignități). Ele pot apărea în același loc sau locuri diferite cu morfologie diferită ori în locuri diferite cu aceeași morfologie. Termenul de cancere metacrone este utilizat când intervalul între diagnosticarea celor două tumori este de peste 6 luni.

Incidența malignităților primare sincrone la nivelul tractului genital feminin este o situație rară, de 0,63%, ce suscită interesul clinic⁽¹⁾. Este un fenomen idiormorf, cu patogeneză și etiologie necunoscute.

Cea mai frecventă asociere este reprezentată de carcinomul endometrioid de ovar și endometru (40%), cu un prognostic favorabil datorită detecției precoce și grading-ului scăzut. Altfel spus, apare în 10% din toate femeile cu cancer ovarian și 5% din cele cu cancer de endometru⁽²⁾. Această asociere poate fi atribuită dezvoltării epiteliului de pe suprafața ovarului care are aceeași derivare embriologică din ductul Müllerian.

Obiectiv

Studiul de față are drept scop investigarea pacientelor cu cancere sincrone primare ginecologice. Am încercat să stabilim filiația dintre endometrioză

și cancerul de ovar pentru situațiile cu sincronism tumoral ovarian și endometrial.

Material și metodă

Au fost identificate 17 paciente cu cancere genitale sincrone, la care s-a intervenit chirurgical în perioada ianuarie 2002 - decembrie 2011 în Clinica I Obstetrică-Ginecologie Iași. Informațiile clinice și histologice au fost obținute din foile de observație și condicile de anatomie patologică. Stadiul și grading-ul tumoral au fost stabilite după criteriile FIGO. Clasificarea histologică s-a făcut conform normelor OMS.

Pentru diferențierea tumorilor primare de cele metastatice pentru ovar și endometru au fost luate în considerare următoarele criterii histologice. Prezența hiperplaziei atipice endometriale sau existența endometriozei ovariene sunt evidențe puternice ale genezei primare tumorale. Alte criterii de definire a tumorilor ca fiind primare: invazie superficială a miometrului, determinată de tumora endometrială, absența invaziei spațiului vascular de către tumora endometrială, tumoră ovariană predominant unilaterală, tumora ovariană este localizată în parenchim, absența altor evidențe de diseminare a tumorii ovariene. Microscopic este suspectată metastazarea la nivel ovarian când tumora este bilaterală, modelul de creștere este multinodular, implantele sunt pe suprafața ovarului, există numeroși emboli de carcinom metastatic în spațiile limfatice, în special în hil și mezoovar, precum și un aspect neobișnuit al celulelor pentru o tumoră primară - de cupă ("goblet-cell") sau în inel cu pecete. În metastazarea de la ovar trompa are leziune limitată la seroasă sau eventual și invazie în musculoasă, în timp ce metastazarea de la endometru determină invazie profundă tubară. Dacă tumora ovariană este mare, este dezvoltată în profunzimea ovarului, invazia este dinspre seroasă spre miometru și există multiple diseminări pe suprafața peritoneului, tumora fiind primară ovariană cu metastaze în uter.

În cazul tumorilor sincrone ovar-col uterin cu tip histologic simultan de adenocarcinom, profunzimea invaziei cervicale și invazia până la seroasă susțin diagnosticul de tumoră primară cervicală.

Rezultate

Cea mai frecventă asociere de cancere sincrone a fost cancer de ovar concomitent cu cancer de endometru - 12 cazuri. Vârsta medie pentru aceste paciente a fost de 54 ± 2 ani (42-60 ani). În 10 situații, tipul histologic a fost de carcinom endometrioid atât pentru endometru, cât și pentru ovar, ambele tumori fiind cu stadiul I și grading (G)1. Endometrul a fost invadat sub 1/3 pentru 3 cazuri și sub 1/2 pentru 4 cazuri. Diametrul tumorilor ovariene a fost în medie de 12 cm (6-18 cm). Pentru alte două femei, tumora de ovar a

fost de tip mucinos borderline și respectiv tumoră de granuloasă. Pacientele din acest grup au fost nulipare sau primipare, cu status premenopauzal și mai tinere decât cele operate pentru cancer de endometru - 60 de ani, în timp ce femeile operate pentru cancer de ovar invaziv au avut o medie de vârstă de $53 \pm 9,8$ ani (14-83 ani). Aceste caracteristici sugerează că un anumit profil hormonal poate duce la dezvoltarea acestor cancere endometrioide sincrone, ceea ce vine în sprijinul teoriei patogenice a receptorilor estrogenici.

Am avut patru cazuri în care a fost demonstrată filiația cancer endometrioid ovarian pe endometrioza. Pentru acestea s-a urmărit la examenul microscopic tranziția dintre endometrioza tipică și cea cu atipii, precum și dintre endometrioza atipică și cancerul endometrioid ovarian.

Pentru asocierea cancer ovarian - cancer de endometru de tip endometrioid este foarte importantă diferențierea cancerelor sincrone primare de cele metastatice deoarece au abordare terapeutică distinctă și alte implicații prognostice. Când avem tumori sincrone, ambele sunt cancere în stadiul I și funcție de substadiu se decide chimio- sau radioterapie adjuvantă. În schimb, o tumoră ovariană cu metastaze în endometru este stadiu II, iar o tumoră endometrială cu metastaze pe ovar este clasificată ca stadiu III. În ambele situații, prognosticul este mai rău și pacientele vor primi tratament adjuvant mai agresiv. Imunohistochimia joacă un rol important în această diferențiere. Se utilizează ca markeri de bază vimentina, antigenul epitelial membranar (EMA) și citokeratina (CK). Carcinomul endometrioid ovarian este puternic imunoreactiv la EMA și CK, negativ la vimentină, în timp ce tumora primară endometrială este pozitivă pentru toți cei trei markeri. La trei cazuri s-a recomandat examen IHC.

La toate aceste femei s-a practicat histerectomie totală cu anexectomie bilaterală și omentectomie infracolică, urmate de terapie adjuvantă. La cinci cazuri cu invazie de peste 1/2 din miometru s-a efectuat și limfadenectomie pelvină bilaterală.

Dintre cele trei cazuri cu cancer sincron ovar-col, pentru doi a fost cancer scuamos de col și cancer seros ovarian, respectiv tumoră Brenner malignă bilaterală, iar un caz adenocarcinom endocervical simultan cu carcinom mucinos de ovar. Asocierea cancer de ovar - cancer de col uterin este una rară, cu atât mai mult când cele două tipuri de cancere au histologie complet diferită. Prognosticul pentru această asociere este determinat nu numai de stadiul clinic, dar și de grading-ul componentei adenomatoase. Pentru aceste paciente s-a practicat histerectomie lărgită Piver III cu limfadenectomie pelvină bilaterală.

Asocierea cancer sincron ovar-sân a fost semnalată la o singură pacientă în vârstă de 52 de ani cu infertilitate primară în antecedente, care urmasă și

tratament de stimulare ovariană cu Clomifen 6 luni. S-a intervenit chirurgical succesiv la interval de 7 zile, mai întâi pentru cancerul ovarian stadiul IA și ulterior pentru cel mamar pT1b N0 MxG1.

A fost prezentă și asocierea cancer de ovar – cancer tubar sincron, la pacientă (62 ani) intervenindu-se chirurgical pentru cancer ovarian stâng fără depășirea capsului cu histerectomie totală, anexectomie bilaterală și omentectomie infracolică (citologie peritoneală malignă). Surpriza a fost la examenul histologic, cu evidențierea adenocarcinomului tubar unilateral de tip seros slab diferențiat pT1NxMxG3 (salpinge cu invazie redusă a peretelui muscular, seroasă, fără aspecte tumorale, ovar drept normal).

Nici una din pacientele din studiu nu avea istoric de malignitate pentru tractul digestiv, sân sau colon.

În aceeași perioadă am avut și două paciente cu cancere metacrone ovar și hematologic (limfom non-Hodgkin și leucemie mieloidă cronică). La aceste femei, tumorile ovariene au fost de dimensiuni impresionante de 25/15 cm (pT1c G3) și 20/18 cm (pT1bG2) și au fost diagnosticate la trei ani și respectiv un an de la cancerul hematologic.

Discuții

Legat de vârsta acestor paciente cu tumori primare simultane de ovar și endometru, numeroase studii indică diagnosticarea lor la femei tinere. Herrinton raportează că 39% din femei sunt sub 50 de ani⁽²⁾, Yamazawa precizează că 10-29% din femeile diagnosticate cu cancer de endometru sub 45 de ani au tumoră sincronă cu cancer de ovar⁽³⁾, iar Grammatikakis menționează o medie de vârstă de 40,9 ani⁽⁴⁾. Studiul nostru indică o medie de vârstă de 54 de ani pentru asocierea ovar - endometru, similară cu studiul lui Eser - 53 de ani⁽⁵⁾.

Carcinomul ovarian endometrioid reprezintă 10-25% din toate cancerele ovariene primare și coexistența cu endometrioza a fost demonstrată la 10-20% din cazuri⁽⁶⁾. Prevalența endometriozei în cancerele epiteliale ovariene a fost estimată a fi de 19, 35,9, 4,5 și 1,4% pentru tipul endometrioid, cel cu celule clare, seros și respectiv mucinos. Riscul transformă-

rii maligne a endometriozei a fost calculat ca 2,5%, dar ar putea fi subestimat⁽⁷⁾. Și la patru din cazurile prezentate a fost demonstrată histologic dezvoltarea cancerului ovarian pe endometrioza.

Deși sunt utilizate studii IHC și flow-citometrie pentru ADN (compararea ploidiei cromozomiale) pentru diagnosticul diferențial tumoră primară - secundară în cazul sinergismului ovar - endometru, totuși acesta stă încă pe umerii criteriilor convenționale clinicopatologice. Stabilirea relației de simultaneitate cu certitudine rămâne o provocare pentru anatomopatolog. O altă modalitate de abordare a diagnosticului diferențial este prin analiza frecvenței mutațiilor genice în timpul progresiei tumorale (TP53) sau mai recent analiza microsatelită a modificărilor genetice tumorale (profilul genetic), aceasta din urmă permițând diagnosticul în peste 80% din cazurile la care anatomia patologică nu l-a putut stabili⁽⁸⁾.

Dacă diagnosticul nu este cert pentru tumori sincrone, atunci tratamentul stabilit va lua în considerație cel mai rău scenariu și pacienta va primi atât chimio-, cât și radioterapie. Supraviețuirea pacienților cu cancer de endometru extins la ovar este mai bună decât a celor cu ovar extins la uter. În schimb, supraviețuirea pacientelor cu cancere sincrone este de 86% la 5 ani și de 80% la 10 ani⁽⁹⁾.

Se așteaptă ca incidența malignităților multiple sincrone să crească având în vedere creșterea speranței de viață⁽¹⁰⁾.

Concluzii

Cancerele sincrone de ovar și endometru constituie cea mai frecventă asociere și de obicei sunt diagnosticate la vârste mai tinere decât cele cu malignitate endometrială unică, iar prognosticul este în general favorabil. Diagnosticul diferențial între un cancer ovarian primar și metastaze ovariene de la un cancer de endometru poate pune probleme de diagnostic diferențial histologic fiind necesare analize imunohistochimice (IHC). Malignitățile genitale sincrone determină mai multe probleme clinice comparative cu pacientele la care apare un singur cancer. Totuși aceste cazuri tind să fie diagnosticate mai precoce. ■

Bibliografie

1. Tong S.Y., Lee Y.S., Park J.S., Bae S.N., Lee J.M., Namkoong S.E., Clinical analysis of synchronous primary neoplasms of the female reproductive tract, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2008;136(1):78-82.
2. Herrinton L.J., Voight L.F., Weiss N.S., Beresford S.A.A., Wingo P.A., Risk factors for synchronous primary endometrial and ovarian cancers, *Ann Epidemiol*, 2001;11:529-33.
3. Yamazawa K., Seki K., Matsui H., Kihara M., Sekiya S., Prognostic factors in young women with endometrial carcinoma: a report of 20 cases and review of the literature, *Int J Gynecol Cancer*, 2000;10:212-22.
4. Grammatikakis I., Zervoudis S., Evangelinakis N., Tziortioti V., Endometrium and Ovarian cancer dznchronous to endometriosis - A retrospective study of our experience of 7 years, *Journal of Medicine and Life*, 2010;10.
5. Eser S., Gulhan I., Ozder R., Nilgun D. et al, Synchronous primary cancers of the female reproductive tract in Turkish women, *Asian Pacific J Cancer Prev*, 2012;12:857-859.
6. Lou H.M., Lou H.K., Wu M.J. - Synchronous primary cancer of endometrium and ovary, *Chin J Oncol*, 2006;28:617-20.
7. Van Gorp T., Amant F., Naven P., Moerman P., Endometriosis and development of malignant tumours of the pelvis. A review of literature, *Best Pract Clin Obstet Gynecol*.2004Apr;18(2):349-71.
8. Ramus S.J., Elmasry K., Luo Z., Predicting clinical outcome in patient with Synchronous ovarian and endometrial cancer, *Clin Cancer Res*, 2008;14:5840-48.
9. Zaino R., Whitney C., Brady M., Degeest K., Burger R., Buller R., Simultaneously detected endometrial and ovarian carcinomas - a prospective clinicopathologic study of 74 cases: a Gynecologic Oncology Group Study, *Gynec Oncol*, 2001;83:355-62.
10. Srivastava K.R., Zahra F., Synchronous primary malignancy of ovary and cervix with different histology: a rare presentation, *The Internet Journal of Gynecology and Obstetrics*, 2010;12(2).DOI:10.5580/296d.