

Prymitywny guz neuroektodermalny szyjki macicy – diagnostyka i terapia

Michał Jankiewicz¹ (B,D), Ewelina Kojs-Pasińska² (F), Zbigniew Kojs³ (A)

¹ Szpital Specjalistyczny im. G. Narutowicza w Krakowie, Oddział Ginekologiczno-Położniczy

² Oddział Kliniczny Onkologii, Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

³ Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie Oddział w Krakowie

WKŁAD AUTORÓW: (A) Projekt badania · (B) Zbieranie Danych · (C) Analiza Statystyczna · (D) Interpretacja Danych · (E) Przygotowanie Rękopisu · (F) Gromadzenie Piśmiennictwa · (G) Gromadzenie Funduszy

STRESZCZENIE

Wstęp. PNET (peripheral primitive neuroectodermal tumor) jest rodziną guzów wywodzących się z prymitywnej neuroektodermi. Lokalizacja tego typu guzów w żeńskim narządzie rozrodczym jest niezwykle rzadka.

Cel pracy. Celem pracy jest przedstawienie aktualnych możliwości diagnostycznych oraz terapeutycznych w przypadku występowania prymitywnego guza neuroektodermalnego zlokalizowanego w szyjce macicy dorosłych kobiet.

Materiał i metody. Analizie poddano publikacje polsko i angielskie z okresu 1987-2016.

Wyniki. Opisano jedynie 12 przypadków izolowanego guza typu PNET zlokalizowanego w szyjce macicy. Dane zawarte w piśmiennictwie zestawiono w tabeli 1.

Wnioski. PNET lokalizacji szyjkowej jest rzadkim nowotworem o złym rokowaniu wymagającym specjalistycznego postępowania diagnostycznego celem prawidłowego rozpoznania oraz różnicowania. Duża heterogenność nowotworów charakteryzujących się niejednokrotnie wspólnymi cechami ujawniającymi się w badaniach dodatkowych sprawiają, iż postawienie prawidłowej diagnozy często jest diagnostycznym wyzwaniem. Konieczność badań immunohistochemicznych z niereakcją pooperacyjnego materiału, warunkuje postępowanie kliniczne i niejednokrotnie eliminuje przedoperacyjną chemioterapię z protokołu leczniczego. Konieczność indywidualizacji oraz rozpoznanie na różnym etapie procesu diagnostyko-terapeutycznego sprawiają iż nie można mówić o jednym sztywnym protokole leczniczym co potwierdzają doniesienia literaturowe. Analiza opisanych schematów terapeutycznych potwierdza zasadność radykalnego leczenia operacyjnego w pierwszej kolejności z uzupełniającą radiochemioterapią w przypadku lokalizacji tego typu guzów w szyjce macicy. Indukcyjna chemioterapia w nowotworach typu PNET o lokalizacji szyjkowej winna być zarezerwowana dla przypadków gdzie nie jest możliwa pierwotna radykalizacja zabiegu operacyjnego. Radioterapia jest cennym uzupełnieniem procesu terapeutycznego.

Słowa kluczowe: PNET, primitive neuroectodermal tumor of the cervix, prymitywny guz neuroektodermalny

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Kojs
Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie
e-mail: z.kojs@interia.pl

Liczba słów: 1054 **Tabele:** 1 **Ryciny:** 0 **Piśmiennictwo:** 11

Received: 22.01.2016

Accepted: 01.03.2016

Published: 30.03.2016

WSTĘP

PNET jest rodziną guzów wywodzących się z prymitywnej neuroektodermi. Typową lokalizacją jest klatka piersiowa oraz region okołokręgosłupowy. Lokalizacja tego typu guzów w żeńskim narządzie rozrodczym jest niezwykle rzadka [1] co potwierdza bardzo niewielka ilość publikacji w literaturze angielskiej o tej tematyce.

Opisano jedynie 12 przypadków izolowanego guza typu PNET zlokalizowanego w szyjce macicy [1]. Celem pracy jest przedstawienie aktualnych możliwości diagnostycznych oraz terapeutycznych w przypadku występowania prymitywnego guza neuroektodermalnego zlokalizowanego w szyjce macicy dorosłych kobiet.

MATERIAŁ I METODY

Analizie poddano publikacje polsko i angielskie z okresu 1987-2016. Dokonano przeglądu piśmiennictwa zawartego w bazie medycznej Pub-Med oraz ogólnodostępną literaturę naukową o tej tematyce.

WYNIKI

Opisano jedynie 12 przypadków izolowanego guza typu PNET zlokalizowanego w szyjce macicy [1]. Dane zawarte w piśmiennictwie zestawiono w tabeli numer 1.

DYSKUSJA

PNET to rodzina guzów zbudowanych z nie-różnicowanych okrągłych komórek (round cells), które wywodzą się z prymitywnej neuroektodermi [2].

Wyróżniamy ich dwie kategorie, których podział uzależniony jest od lokalizacji: centralna i peryferyjna. Centralna wywodzi się z cewy nerwowej i rozwija się głównie w mózgu oraz

rdzeniu kręgowym, peryferyjna natomiast początek bierze z grzebieni nerwowych lecz ujawnia się poza centralnym systemem nerwowym często zajmując układ sympatyczny lub tkanki miękkie i kości [3].

Najczęstszą lokalizacją jest klatka piersiowa oraz region okołokręgosłupowy. Lokalizacja tego typu guzów w żeńskim narządzie rozrodczym jest niezwykle rzadka [2]. Najczęstszą lokalizacją w tym obszarze jest jajnik, następnie macica [3]. Występowanie w szyjce macicy oraz na sromie ma charakter kazuistyczny [3].

Szczyt zapadalności na ten typ nowotworu przypada na okres dziecięcy i młodzieńczy. Przegląd dostępnych doniesień literaturowych wykazał iż średni wiek kobiet z guzem typu PNET umiejscowionych w szyjce macicy wynosił średnio 34 lata (od 21 do 50 lat), tak więc lokalizacja genitalna dotyczy dorosłych kobiet [2]. Częściej występuje u rasy kaukaskiej, rzadziej u afrykańskiej i azjatyckiej [4].

PNET okolicy genitalnej jest rzadkim ale i agresywnym nowotworem z dużą skłonnością do wznowy oraz przerzutów głównie do płuc. Bez leczenia systemowego u 90% pacjentów wystąpią przerzuty odległe [5,6].

Dostępne dane literaturowe wskazują na przeżycia 5 letnie rzędu 55-60% w przypadku choroby ograniczonej do narządu rodno oraz 15-22% 3 letniego przeżycia w przypadku stwierdzenia przerzutów [5].

Klinicznymi objawami tego typu guza są: badalny guz w miednicy mniejszej, dolegliwości bólowe zgłaszane przez pacjentkę, nieregularne krwawienia oraz objawy uciskowe, których występowanie uzależnione jest od wielkości zmiany [6].

Ponieważ wyżej opisane objawy nie są patognomiczne dla tego typu guza rozpoznanie prymitywnego guza neuroektodermalnego opiera się na badaniach histopatologicznych, badaniu immunohistochemicznym oraz testach genetycznych wykonanych z wycinka z szyjki macicy lub z materiału pooperacyjnego [2].

Obecność nie zróżnicowanych okrągłych komórek (round cells) w badaniu histopatologicznym, antygenu CD99 oraz vimentyny w badaniu IHC oraz chromosomalnych translokacji t(11;22)(q24;q12) potwierdzają rozpoznanie guza wywodzącego się z prymitywnej neuroektodermi [2].

Tab. 1. Zestawienie artykułów opisujących występowanie prymitywnego guza neuroektodermalnego w szyjce macicy

Autor, data publikacji	Wiek chorej (lata)	Zaawansowania	Leczenie chirurgiczne	Radio-terapia	Chemioterapia	Nawroty/przerzuty	Stan chorej w okresie obserwacji	Okres obserwacji (miesiące)
Russin, 1987	60	IB2	TAH+BSO	tak	Adjuwantowa VAC	nie	NED	16
Sato, 1996	44	IB2	TAH+LSO+PLD	nie	Adjuwantowa	nie	NED	6
Horn, 1997	26	IB1	TAH+BSO+PLD	tak	terapeutyczna	przerzuty-płuca	zmarła	50
Cenacchi, 1998	36	IB2	TAH-BSO	nie	nie	nie	NED	18
Pauwels, 2000	45	IB2	TAH	tak	nie	nie	NED	42
Tsao, 2001	24	nieznane	TAH+PALS	tak	neoadjuwantowa i adjuwantowa	nie	NED	24
Malpica, 2002	35	IB1	TAH+BSO+PLD+PALS	nie	adjuwantowa	nie	NED	5
Malpica, 2002	51	IB2	TAH+BSO+PLD+PALS	nie	adjuwantowa	nie	NED	18
Snijders-Keilholz, 2005	21	IB2	TAH-BSO	nie	neoadjuwantowa i adjuwantowa	nie	NED	27
Goda, 2007	19	nieznane	nie	tak	indukcyjna chemioterapia	nieznane	nieznane	nieznane
Farzaneh, 2011	45	IB2	RH	nie	neoadjuwantowa i adjuwantowa	nie	NED	48
Divya Khosla, 2014	28	IB2	RH	tak	adjuwantowa	nie	NED	33

TAH – całkowite usunięcie macicy, BSO – obustronne usunięcie przydatków, LSO – jednostronne usunięcie przydatków, PLD – limfadenektomia miednicza, PALS – sampling okołoaortalny, RH – radykalna histerektomia, NED – brak wznowy choroby

Analiza genetyczna jest bardzo pomocna szczególnie w przypadkach niejasnych wyników pozostałych badań.

Diagnostyka różnicowa obejmuje: endometrial stromal sarcoma, granulose cell tumors, carcinoid tumor, rabdomyosarcoma, neuroblastoma, osteosarcoma, guza wilmsa oraz melнома [6].

Pomimo braku ustalonych jednolitych standardów postępowania terapeutycznego, wg aktualnych doniesień, najwłaściwszym postępowaniem w przypadku tego typu guzów okolicy pozagenitalnej wydaje się być indukcyjna chemioterapia z następowym leczeniem operacyjnym oraz pooperacyjną chemioterapią [7]. Protokół ten rzadko ma zastosowanie w przypadku guzów lokalizacji genitalnej. W pojedynczych kazuistycznych doniesieniach terapia ustalana była indywidualnie, lecz w większości przypadków opierała się na radykalnym zabiegu operacyjnym w pierwszej kolejności z następowym leczeniem uzupełniającym w postaci radiochemioterapii [8].

W chemioterapii zastosowanie mają: Ifosfamid, doxorubicyna, cyclofosfamid, etopozyd i cisplatyna aczkolwiek nie ma doniesień na temat wyższości któregośkolwiek z opisywanych protokołów ze względu na sporadyczne ich zastosowanie [6]. Najczęściej stosowaną dawką w trakcie napromieniania było 50 Gy w 25 frakcjach na teren miednicy mniejszej, w przypadku chemioterapii kontynuowano terapię do 6 serii [9].

Dostępne anglojęzyczne publikacje z okresu 1987 do 2014 opisują w sumie 12 przypadków izolowanego guza typu PNET zlokalizowanego w szyjce macicy (tab. 1) [9]. Stopień zaawansowania wszystkich opisanych nowotworów wynosił IB1 lub IB2. U 7 pacjentek zastosowano pierwotne radykalne leczenie operacyjne z lub bez uzupełniającą radiochemioterapią. Russin w najstarszej pracy z 1987 roku opisuje zastosowanie radioterapii w pierwszej kolejności z następową histerektomią z przydatkami oraz adjuwantową chemioterapią u 60 letniej kobiety [10]. Goda natomiast zastosował indukcyjną chemioterapię oraz radioterapię. Brak możliwości radykalnego zabiegu operacyjnego spowodowane było dużą masą guza [11]. Tsao zastosował neoadjuwantową chemioterapię z następową histerektomią oraz radioterapią. Snijders-Keilholz oraz Farzaneh natomiast neoadjuwantową chemioterapię z histerektomią bez uzupełniającej radioterapii (tab. 1).

Najdłuższy okres przeżycia wśród opisanych chorych wynosił 50 miesięcy i dotyczył proto-

kołu terapeutycznego w którym zastosowano pierwotne leczenie operacyjne z uzupełniającą radiochemioterapią. Follow up pozostałych pacjentek wynosił od 5 do 48 miesięcy. Co ciekawe najkrótsze okresy obserwacji wolne od nawrotu choroby dotyczyły pacjentek u których nie zastosowano radioterapii.

Autorzy poddali analizie retrospektywnej dokumentację medyczną chorej hospitalizowanej w Centrum Onkologii-Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie Oddział w Krakowie.

Pacjentka lat 28 zgłosiła się do Centrum Onkologii w Krakowie po zabiegu radykalnej hysterektomii z usunięciem ww chłonnych miedniczych oraz okołoaortalnych. Wynik histopatologiczny wykazał obecność guza typu PNET (95%), neuroblastoma oraz adenocarcinoma clarocellulare oraz zmiany przerzutowe w węzłach chłonnych. W związku agresywną postacią nowotworu wdrożono radiochemioterapię: napromienianie na lożę po macicy oraz ww. chłonne okołoaortalne skojarzone z chemioterapią z zastosowaniem cisplatyny a następnie brachyterapię dopochwową HDR oraz chemioterapię drugiego rzutu.

Do dnia dzisiejszego pacjentka pozostaje w okresowych kontrolach ginekologicznych, bez wznowy choroby (60 miesięcy).

Przypadek z Krakowa cechuje się najdłuższym okresem przeżycia bez cech wznowy oraz nawrotu choroby. Dane te wydają się tym bardziej zachęcające, że jako jedyna, hospitalizowana chora miała histopatologicznie potwierdzone przerzuty do ww chłonnych miednicy mniejszej.

60 miesięczna obserwacja po radykalnym leczeniu chirurgicznym z następową radiochemioterapią nie wykazała cech progresji choroby.

WNIOSKI

PNET lokalizacji szyjkowej jest rzadkim nowotworem o złym rokowaniu wymagającym specjalistycznego postępowania diagnostycznego celem prawidłowego rozpoznania oraz różnicowania.

Duża heterogenność nowotworów charakteryzujących się niejednokrotnie wspólnymi cechami ujawniającymi się w badaniach dodatkowych sprawiają, iż postawienie prawidłowej diagnozy często jest diagnostycznym wyzwaniem a doświadczony histopatolog wydaje się być niezbędnym ogniwem prawidłowego procesu diagnostycznego-terapeutycznego. Konieczność badań immunohistochemicznych z niezaawansowanym materiałem, warunkuje postę-

powanie kliniczne i niejednokrotnie eliminuje przedoperacyjną chemioterapię z protokołu leczniczego. Konieczność indywidualizacji oraz rozpoznanie na różnym etapie procesu diagnostyczno-terapeutycznego sprawiają iż nie można mówić o jednym sztywnym protokole leczniczym co potwierdzają doniesienia literaturowe.

Analiza opisanych schematów terapeutycznych potwierdza zasadność radykalnego leczenia

operacyjnego w pierwszej kolejności z uzupełniającą radiochemioterapią w przypadku lokalizacji tego typu guzów w szyjce macicy. Być może indukcyjna chemioterapia w nowotworach typu PNET o lokalizacji szyjkowej winna być zarezerwowana dla przypadków gdzie nie jest możliwa pierwotna radykalizacja zabiegu operacyjnego. Radioterapia jest cennym uzupełnieniem procesu terapeutycznego.

PIŚMIENICTWO

1. Bo Li, Ling Ouyang, Xue Han et al: "Primary primitive neuroectodermal tumor of the cervix" *OncoTargets and Therapy* 2013; 6: 707-711.
2. A.Mitch Dizon, Larry C. Kilgore, Alan Grindstaff et al: "High grade primitive neuroectodermal tumor of uterus: a case report 2014" *Gynecologic Oncology Reports* 2013; 7: 10-12.
3. Minakshi Bhardwaj, Meenakshi Batrani, Indu Chawla and Renuka Malik: "Uterine primitive neuroectodermal tumor with adenocarcinoma: a case report" *Journal of Medical Case Report* 2010; 4:195.
4. Xiaoyan Pang, Pan Chen, Fang Wen Yi Zhang : " Primary Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor of the vagina in a 54-year-old woman: a case report" *Arch Gynecol Obstet* 2012; 285: 1031-1033.
5. A. Snijders-Keilholz, P. Ewing, C. Seynaeve, C.W. Burger-Received: " Primitive neuroectodermal tumor of the cervix uteri: A case report Changing concepts in therapy " *Gynecologic Oncology* 2005; 98: 516-519.
6. Emre Ozgu, Burcin Salman Ozgu, Berli Halisdemir et al: "Clinical analysis of primitive neuroectodermal tumors in the female genital tract: A report of three cases" *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology* 2015; 54: 784-785.
7. Maris JM, Hogarty MD, Bagatell R, Cohn SL.: " *Neuroblastoma* " *Lancet* 2007;369:2106-20.
8. Farah Farzaneh, Hamidreza Rezvani, Parisa Taherzadeh Boroujeni and Farzaneh Rahimi: "Primitive neuroectodermal tumor of the cervix: a case report" *Journal of Medical Case Reports* 2011; 5: 489
9. Divya Khosla, Bhavana Rai, Firuza D. Patel et al.: "Primitive neuroectodermal tumor of the uterine cervix diagnosed during pregnancy: a rare case with review of literature " *Obstetric and Gynaecology Research* 2014; 3: 878-882.
10. VL Russin, PT Valente, P Hanjani : "Psammoma bodies in neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix " *Acta Cytol* 1987;31(6):791-5.
11. Goda,B. Nirah,K. Mayur, et al: " Primitive neuroectodermal tumour of the Cervix: A rare entity " *The Internet Journal of Radiology* 200; Vol 6 : no 1.