

P R A C E O R Y G I N A L N E
ginekologia

Guzy przydatków po operacyjnym leczeniu nowotworów złośliwych jelita grubego

Adnexal tumors after surgical treatment of colorectal cancer

Gottwald Leszek, Korczyński Jerzy, Góra Ewa, Bieńkiewicz Andrzej

Klinika Ginekologii Onkologicznej, Katedra Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Streszczenie

Cel pracy: U kobiet, które chorowały na raka jelita grubego, przy różnicowaniu guzów przydatków, należy wziąć pod uwagę możliwość przerzutowego charakteru guza. Celem pracy była analiza kliniczna i histopatologiczna guzów jajnika u kobiet leczonych w przeszłości z powodu gruczolakoraka jelita grubego.

Materiał i metody: Retrospektywnym badaniem objęto 13 chorych po leczeniu z powodu gruczolakoraka jelita grubego, operowanych w latach 2004-2007 z powodu guzów przydatków. Przeanalizowano dane kliniczne chorych, stężenia wybranych markerów nowotworowych w surowicy, wyniki badań obrazowych i histopatologicznych. Opisano przebieg leczenia chorych.

Wyniki: W grupie z przerzutami raka jelita do jajnika czas od operacji z powodu raka jelita do rozpoznania guza jajnika ($10,13 \pm 3,98$ miesiąca) był krótszy, niż w grupie z niezłośliwymi guzami jajnika ($26,2 \pm 19,37$ miesiąca).

W badaniu ultrasonograficznym 8 raków przerzutowych do jajnika obrazowano jako guzy torbielowato-lite, a 5 guzów niezłośliwych – jako torbiele jajnika. Łączne wykonanie badania ultrasonograficznego z oznaczaniem w surowicy stężeń CEA, CA 19.9 oraz CA 125 ułatwiało przedoperacyjne różnicowanie guzów przydatków.

Podczas operacji u 11 chorych usunięto macicę i obustronnie przydatki. U 1 chorej z niezłośliwym guzem jajnika i u 1 chorej z z rozsiewem wewnątrztrzewnowym nowotworu usunięto jednostronnie przydatki.

Wnioski: U chorych z guzem jajnika leczonych w przeszłości z powodu raka jelita grubego istnieje wysokie ryzyko przerzutów do jajnika. Łączne wykonywanie badania ultrasonograficznego i oznaczenie w surowicy stężeń CEA, CA 19.9 i CA 125 stanowi użyteczną metodę dla różnicowania guzów jajnika u tych chorych.

Słowa kluczowe: **guzy jajnika / rak jelita grubego / przerzuty do jajnika /**

Summary

Objective: The risk of metastatic ovarian tumor is significantly higher in case of women with a history of colorectal cancer. Additionally, the possibility of developing ovarian cancer due to congenital mutations in suppressor genes should be assessed.

Design: The purpose of the study was to evaluate the clinical presentation and histopathology of adnexal tumors in case of female patients with a history of colorectal adenocarcinoma.

Material and methods: A retrospective study on 13 women (each with a history of colorectal carcinoma, operated due to adnexal tumor between 2004 and 2007), has been conducted. Subject characteristics, ultrasound, CT, serum tumor markers levels, histopathology and findings at surgery were analyzed.

Adres do korespondencji:

Andrzej Bieńkiewicz
Klinika Ginekologii Onkologicznej Katedry Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
ul. Paderewskiego 4, 93-509 Łódź
e-mail: abienkiewicz@wp.pl
tel. 042 689 54 42

Otrzymano: 03.07.2007
Zaakceptowano do druku: 03.03.2008

Gottwald L, et al.

Results: Time distance between colorectal cancer surgery and ovarian tumor operation – measured in months – was shorter in cases of malignant neoplasms (10.13 ± 3.98) than in benign tumors (26.2 ± 19.37). Ultrasound examination showed solid-cystic adnexal tumors in 8 malignant cases, and ovarian cysts in 5 benign conditions.

The use of ultrasound with plasma levels of CEA, CA 19.9 and CA 125 improved the validity of the preoperative differentiation of ovarian masses. Total abdominal hysterectomy with bilateral salphingo-oophorectomy was performed in eleven cases. Unilateral adnexectomy only took place in one case of benign tumor and in one case of disseminated neoplastic disease.

Conclusions: When evaluating a patient with an adnexal tumor, a history of malignancy strongly suggests a metastatic nature. The use of ultrasound associated with plasma levels of Ca 125, Ca 19-9 and CEA, represents a useful method of preoperative assessment of ovarian tumors.

Key words: **ovarian tumors / colorectal cancer / metastatic ovarian cancer /**

Wstęp

Raki jelita grubego i jajnika zajmują czołowe miejsca w statystykach zachorowalności i umieralności kobiet spowodowanych nowotworami złośliwymi [1].

W 2004 roku w Polsce zachorowały na raka jelita grubego 6132 kobiety (współczynnik standaryzowany 16,8/100 000), a zmarły z tego powodu 4377 kobiety (współczynnik standaryzowany 10,6/100 000). W tym samym roku na raka jajnika zachorowały w Polsce 3264 kobiety (współczynnik standaryzowany 10,9/100 000), a zmarło z tego powodu 2273 kobiet (współczynnik standaryzowany 7,0/100 000) [1]. Uważa się, że 5-28% raków jajnika ma charakter przerzutowy [2, 3, 4].

Jednocześnie szacuje się, że 8-16% raków jelita grubego daje przerzuty do jajnika [3, 5]. U kobiet, które już chorowały na raka jelita grubego, pierwotny rak jajnika oraz rak trzonu macicy, mogą występować ze zwiększoną częstością, w stosunku do ogółu populacji [6].

W niewielkim odsetku przypadków zjawisko to ma podłoże genetyczne związane z zespołem Lynch'a [6, 7]. Jest oczywiste, że u wszystkich tych kobiet mogą występować również niezłośliwe guzy jajników, najczęstsze wśród kobiet dotychczas zdrowych onkologicznie.

Różna etiologia, uwarunkowania i obraz kliniczny oraz przebieg choroby i rokowanie u tych kobiet wiążą się z koniecznością trafnego różnicowania guzów jajnika i odpowiedniego leczenia chorych.

Cel pracy

Celem pracy była analiza kliniczna i histopatologiczna guzów jajnika u kobiet leczonych w przeszłości z powodu gruczolakoraka jelita grubego.

Materiał i metody

Badaniem objęto grupę 13 chorych w wieku od 34 do 69 lat (średnia wieku $47,77 \pm 9,72$ lat) leczonych uprzednio z powodu nowotworu złośliwego jelita grubego, operowanych w latach 2004-2007 z powodu guzów jajnika w Klinice Ginekologii Onkologicznej Katedry Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Wszystkie chore były w okresie od 5 do 54 miesięcy (średnio $16,31 \pm 14,16$ miesiąca) przed rozpoznaniem guza jajnika operowane z powodu gruczolakoraka jelita grubego.

Rozpoznanie kliniczne guza jajnika każdorazowo potwierdzono badaniami obrazowymi (ultrasonograficznie i w tomografii komputerowej). Przedoperacyjnie oznaczono stężenia CEA, CA 19.9 oraz CA 125 w surowicy krwi chorych.

Wszystkie chore były następnie zakwalifikowane do leczenia operacyjnego. Porównano długość okresu, który upłynął od operacji z powodu raka jelita do rozpoznania niezłośliwych i złośliwych guzów jajnika. Dokonano analizy klinicznej i histopatologicznej tych zmian. Opisano przebieg leczenia chorych.

Otrzymane wyniki opracowano przy użyciu programu CSS Statistica (Statsoft Inc., Tulsa, OK., USA), numer licencji SP7025487510D51. Wykorzystano test t-Studenta i test dokładny Fishera. Poziom istotności przyjęto jako $p < 0,05$.

Wyniki

W badanej grupie rozpoznano 5 guzów niezłośliwych jajnika (2 torbiele proste, 2 torbiele pęcherzykowe i 1 gruczolakowłókniak) i 8 przerzutów gruczolakoraka śluzowego jelita grubego do jajnika. Wśród 8 przypadków gruczolakoraków przerzutowych jajnika, 6 pierwotnych guzów jelita grubego posiadało zróżnicowanie histologiczne w stopniu G2 i 2 guzy – w stopniu G1. W 5 przypadkach, gdzie guz jajnika nie był zmianą złośliwą, pierwotny gruczolakorak śluzowy jelita grubego zawsze posiadał zróżnicowanie G2. (Tabela I).

Średnia wieku chorych ze zmianami niezłośliwymi jajnika wynosiła $50,40 \pm 5,22$ lat (44-57 lat), a w grupie z przerzutami raka jelita do jajnika wiek ten wynosił $49,38 \pm 12,08$ lat (34-69 lat). Różnice te nie były istotne statystycznie.

W grupie kobiet z niezłośliwymi guzami jajnika czas, który upłynął od operacji z powodu raka jelita do rozpoznania guza jajnika wynosił od 8 do 54 miesięcy (średnio $26,2 \pm 19,37$ miesiąca). W grupie z przerzutami raka jelita do jajnika okres ten był krótszy i wynosił od 5 do 18 miesięcy (średnio $10,13 \pm 3,98$ miesiąca) ($p < 0,04$). Dokładne dane przedstawiono w tabeli I.

W badaniu ultrasonograficznym wykonanym przed operacją u wszystkich 5 kobiet z guzami niezłośliwymi stwierdzano torbiele jajnika, natomiast we wszystkich 8 przypadkach nowotworów przerzutowych jajnika obrazowane zmiany miały charakter torbielowato-lity ($p < 0,001$).

U 5 chorych stwierdzono obustronne guzy przydatków. Tylko w 1 z 5 przypadków zmian obustronnych, guz nie miał cech przerzutu raka jelita.

Guzy przydatków po operacyjnym leczeniu nowotworów złośliwych jelita grubego.

Tabela I. Charakterystyka kliniczna i patomorfologiczna chorych.

	chora	rak jelita - histopatologia (fac.)	lokalizacja jelitowa	operacja jelita	czas (miesiące)	guz jajnika - histopatologia (fac.)	operacja guza jajnika	wiek (lata)
1	Ł.Z.	<i>adenocarcinoma tubulare G2</i>	kątnica	hemikolektomia	24	<i>adenofibroma ovarii</i>	usunięcie przydatków jednostronne	44
2	P.T.	<i>adenocarcinoma tubulare G2</i>	esica	resekcja esicy	54	<i>cystis follicularis ovarii</i>	wycięcie macicy z przydatkami	50
3	C.A.	<i>adenocarcinoma tubulare G2</i>	kątnica	hemikolektomia	10	<i>adenocarcinoma metastaticum</i>	wycięcie macicy z przydatkami i sieci większej	69
4	S.T.	<i>adenocarcinoma mucinosum G2</i>	esica	resekcja esicy	8	<i>adenocarcinoma mucinosum G2</i>	wycięcie macicy z przydatkami i sieci większej	45
5	K.Z.	<i>adenocarcinoma tubulare G2</i>	esica	resekcja esicy	9	<i>cystis follicularis ovarii</i>	wycięcie macicy z przydatkami	54
6	S.E.	<i>adenocarcinoma mucinosum G2</i>	esica	resekcja esicy	7	<i>adenocarcinoma mucinosum metastaticum</i>	wycięcie macicy z przydatkami, sieci większej i wyrostka robaczkowego	34
7	S.A.	<i>adenocarcinoma cylindrocellulare G2</i>	esica	resekcja esicy	12	<i>adenocarcinoma cylindrocellulare metastaticum</i>	wycięcie macicy z przydatkami i sieci większej	60
8	M.I.	<i>adenocarcinoma partim tubulare partim mucinosum G2</i>	okrężnica poprzeczna	hemikolektomia	8	<i>cystes simplices</i>	wycięcie macicy z przydatkami	47
9	B.B.	<i>adenocarcinoma tubulare G1</i>	okrężnica poprzeczna	resekcja okrężnicy poprzecznej	5	<i>adenocarcinoma tubulare G-2 metastaticum</i>	usunięcie przydatków jednostronne	49
10	Ł.A.	<i>adenocarcinoma tubulare G1</i>	esica	częściowa resekcja esicy	9	<i>adenocarcinoma recidivans</i>	wycięcie macicy z przydatkami.	34
11	Z.E.	<i>adenocarcinoma tubulare G2</i>	odbytnica	przednia resekcja odbytnicy	12	<i>adenocarcinoma tubulare metastaticum</i>	wycięcie macicy z przydatkami i sieci większej	49
12	G.J.	<i>adenocarcinoma mucinosum G2</i>	kątnica	hemikolektomia	36	<i>cystes simplices</i>	wycięcie macicy z przydatkami	57
13	C.J.	<i>adenocarcinoma tubulare G2</i>	kątnica	hemikolektomia	18	<i>adenocarcinoma tubulare GX.</i>	wycięcie macicy z przydatkami	55

Przed zabiegiem operacyjnym u 3 kobiet z niezłośliwymi guzami jajnika wartości wszystkich ocenianych markerów biochemicznych, tj. CEA, CA 125 i CA 19.9 znajdowały się w granicach normy. U pozostałych 2 kobiet z tej grupy stwierdzono podwyższone stężenie jednego z markerów.

U wszystkich 8 chorych z przerzutami raka jelita grubego do jajnika, stwierdzono w surowicy krwi podwyższone stężenie przynajmniej jednego z markerów. (Tabela II).

Podczas zabiegu operacyjnego u 7 chorych z przerzutem raka jelita grubego do jajnika oraz u 4 kobiet z niezłośliwym guzem jajnika, po śródoperacyjnej weryfikacji histopatologicznej guza jajnika, usunięto macicę i obustronnie przydatki. W pozostałych 2 przypadkach usunięto jednostronnie przydatki, z czego 1 raz dotyczyło to przerzutu raka jelita do jajnika z rozsiewem wewnątrzotrzewnowym nowotworu i 1 raz niezłośliwego guza jajnika. (Tabela I).

Wszystkie chore z rozpoznaniem przerzutem gruczolakoraka jelita grubego do jajnika zostały zakwalifikowane do uzupełniającej chemioterapii.

U jednej chorej wykonano operację dwukrotnie. Najpierw po stwierdzeniu przerzutu raka jelita grubego do jajnika – usunięto macicę z przydatkami. Po okresie 19 miesięcy obserwacji w miednicy mniejszej pojawiła się wznowa, którą usunięto w całości. Po każdej z tych operacji chora poddana była uzupełniającej chemioterapii. Obecnie chora, po 9 miesiącach od zakończonej chemioterapii podlega obserwacji bez cech wznowy nowotworu.

Dyskusja

Guzy jajnika, szczególnie u kobiet leczonych w przeszłości z powodu nowotworów złośliwych o innej lokalizacji stanowią trudny problem kliniczny [2, 4]. Dzieje się tak głównie dlatego, że rozpoznany guz często okazuje się być przerzutem wcześniej leczonego nowotworu [2, 7, 8, 9, 10].

Fakt ten potwierdzają uzyskane przez nas wyniki. W znacznej części przypadków, dotyczy to bezobjawowych chorych, u których guz jajnika rozpoznawany jest w rutynowym, kontrolnym badaniu ultrasonograficznym, lub też podczas poszukiwania przyczyny podwyższonego stężenia odpowiedniego markera nowotworowego w surowicy [3, 7].

Taka sytuacja występuje najczęściej u kobiet około 50 roku życia, z reguły kilka- do kilkunastu miesięcy po rozpoznaniu guza pierwotnego, który u większości chorych jest rakiem gruczolowym [3, 7, 8, 9, 11].

Z naszych obserwacji wynika ponadto, że im krótszy czas upłynął od pierwotnego zabiegu operacyjnego, tym większe ryzyko, że rozpoznany guz jest nowotworem złośliwym. Badania epidemiologiczne wskazują, że w przypadku przerzutów do jajnika pierwotne ognisko raka w około 30-35% zlokalizowane jest w przewodzie pokarmowym, w około 20-30% w innych częściach narządów płciowych i w około 25-30% w piersi [3, 4, 11].

Pomimo wysokiego odsetka nowotworów przerzutowych w jajnikach, brak jest jak dotąd ich ujednoczonej terminologii i klasyfikacji. Łącznie przerzuty gruczolakoraka śluzowego do jajnika o charakterystycznym obrazie mikroskopowym, najczęściej z przewodu pokarmowego, nazywa się obecnie guzami Krukenberga, co jest zgodne z wytycznymi WHO [3]. W znacznym odsetku, tj. w około 60% tych guzów, ognisko pierwotne nowotworu jest zlokalizowane w jelicie grubym i odbytnicy [4, 9]. Pamiętać jednak należy, że doniesienie Krukenberga z 1896 roku było opisem przerzutów nowotworu o ściśle określonym obrazie histologicznym i pierwotnie nazwa ta dotyczyła zmian przerzutowych z żołądka [3, 12].

Przerzutowe gruczolakoraki z jelita grubego ultrasonograficznie są najczęściej obrazowane jako zmiany o charakterze mieszanym torbielowato-litym, lub litym, których występowaniu towarzyszy w surowicy podwyższone stężenie CEA i CA 19.9 [4, 13]. Według niektórych autorów podwyższone stężenie CA 125 wskazuje raczej na pierwotnego raka jajnika, niż na przerzut z jelita grubego [8].

Uzyskane przez nas wyniki są podobne do uzyskanych przez Antila i wsp. i wskazują, że u części chorych z przerzutem raka jelita grubego do jajnika stężenie CA 125 także jest podwyższone [4].

Tabela II. Stężenia markerów biochemicznych CEA, CA 19.9 i CA 125 w surowicy 13 chorych z guzami jajnika po leczeniu gruczolakoraka jelita grubego.

Stężenia markera biochemicznego		guzy niezłośliwe	przerzuty
CEA (norma < 4,3 IU/ml)	średnia ± SD	2,07 ± 2,29	36,48 ± 49,62
	norma (n)	4	3
	podwyższone (n)	1	5
CA 19.9 (norma < 39 IU/ml)	średnia ± SD	19,27 ± 11,20	51,54 ± 63,54
	norma (n)	5	5
	podwyższone (n)	0	3
CA 125 (norma < 35 IU/ml)	średnia ± SD	24,03 ± 7,72	66,95 ± 96,81
	norma (n)	4	5
	podwyższone (n)	1	3

Sam wzrost stężenia CEA, CA 19.9 lub CA 125 nie może być natomiast interpretowany jako wystarczające kryterium wznowy nowotworu, szczególnie gdy obraz ultrasonograficzny wskazuje na torbielowatą strukturę guza [13].

W badanej przez nas grupie chorych z przerzutem gruczolakoraka jelita grubego do jajnika, w każdym przypadku zanotowano podwyższone stężenie przynajmniej jednego z tych markerów w surowicy. Tak więc wzrost stężenia CEA i CA 19.9 w surowicy, w przypadku raka jelita grubego, zmusza do poszukiwania przerzutów nowotworu leczonego w niedalekiej przeszłości [10, 13].

Potwierdzono, że do czynników pogarszających rokowanie u chorych z rakami przerzutowymi jajnika należy między innymi lokalizacja guza pierwotnego w przewodzie pokarmowym [14]. Z tego powodu, jak również ze względu na wspomniany już wysoki odsetek przerzutów do jajnika i macicy, obserwowanych u kobiet leczonych z powodu raka jelita grubego oraz możliwe predyspozycje genetyczne, istotne wydaje się podjęcie dyskusji na temat zasadności profilaktycznego usuwania macicy i przydatków u tych kobiet [5, 6].

Szczególnie należałoby rozważyć takie postępowanie u chorych w wieku około- i pomenopauzalnym. Z naszych doświadczeń wynika, że przynajmniej u części chorych należałoby taką operację wykonać. Wydaje się, że najkorzystniejsze byłoby jednoczesne wykonanie zabiegu operacyjnego z powodu raka jelita grubego, z operacją usunięcia macicy i przydatków w interdyscyplinarnym, doświadczonym zespole chirurgiczno-ginekologicznym w ośrodku onkologicznym [5, 14].

Wydaje się, że jednostronne usunięcie przydatków po stronie, gdzie znajduje się przerzut jest postępowaniem nieracjonalnym, gdyż pomimo leczenia uzupełniającego prawdopodobieństwo pojawienia się przerzutu w drugim, pozostawionym jajniku jest duże. Prowadzi to w konsekwencji do narażenia chorej na kolejną operację, podczas której usuwany jest, o ile to możliwe, pozostawiony uprzednio jajnik z kolejnym przerzutem. Być może takie postępowanie pomogłoby, chociaż w części, obniżyć wskaźniki umieralności z powodu raka jelita grubego i odbytnicy u kobiet w Polsce [6].

Udowodniono jednak, że jeżeli już dojdzie do rozwoju przerzutu w jajniku, to zabieg operacyjny usunięcia macicy i przydatków wpływa na przebieg choroby tylko w grupie chorych z izolowanym, pojedynczym przerzutem [10].

Wnioski

1. U chorych z guzem jajnika leczonych w przeszłości z powodu gruczolakoraka jelita grubego istnieje wysokie ryzyko rozwoju przerzutów w jajniku.
2. Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują na zasadność łącznego wykonywania badania ultrasonograficznego wraz z oznaczaniem w surowicy markerów nowotworowych CEA, CA 19.9 oraz CA 125 celem różnicowania klinicznego charakteru guza jajnika.
3. U kobiet chorujących na raka jelita grubego powinno się rozważyć profilaktyczne obustronne usunięcie przydatków i macicy.

Guzy przydatków po operacyjnym leczeniu nowotworów złośliwych jelita grubego.

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U, Didkowska J, Tarkowski W, [i wsp.]. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2004 roku. Warszawa: Centrum Onkologii Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie. *Krajowy Rejestr Nowotworów*. 2006.
2. Szyłło K, Bartodziej U, Kałużński A, [i wsp.]. Przerzuty raka do jajników. Korelacje kliniczno-morfologiczne. *Onkol Pol*. 2000, 3, 175-178.
3. Prat J, Morice P. Secondary tumours of the ovary. In: Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. *World Health Organization Classification of Tumours*. eds. Tavassoli F, Devilee P. Lyon: IARC Press, 2003.
4. Antila R, Jalkanen J, Heikinheimo O. Comparison of secondary and primary ovarian malignancies reveals differences in their pre- and perioperative characteristics. *Gynecol Oncol*. 2006, 101, 97-101.
5. Birnkrant A, Sampson J, Sugarbaker P. Ovarian metastasis from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 1986, 29, 767-771.
6. Schmeler K, Lynch H, Chen L, [et al.]. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med*. 2006, 354, 261-269.
7. Abu-Rustum N, Barakat R, Curtin J. Ovarian and uterine disease in women with colorectal cancer. *Obstet Gynecol*. 1997, 89, 85-87.
8. Renaud M, Plante M, Roy M. Metastatic gastrointestinal tract cancer presenting as ovarian carcinoma. *J Obstet Gynaecol Can*. 2003, 25, 819-824.
9. Gottwald L, Jakubik J, Góral E, [i wsp.]. Guz Krukenberga – problem interdyscyplinarny. Opis trzech przypadków klinicznych i przegląd piśmiennictwa. *Ginekol Pol*. 2006, 77, 58-62.
10. Sakakura C, Hagiwara A, Yamazaki J, [et al.]. Management of postoperative follow-up and surgical treatment for Krukenberg tumor from colorectal cancers. *Hepatogastroenterology*. 2004, 51, 1350-1353.
11. Demopoulos R, Touger L, Dubin N. Secondary ovarian carcinoma: a clinical and pathological evaluation. *Int J Gynecol Pathol*. 1987, 6, 166-175.
12. Krukenberg F. Veber des fibroma ovarii mucocellulare. *Arch Gynecol*. 1896, 50, 287-290.
13. Piccioni M, Fabiani C, Fattouche V, [et al.]. Preoperative evaluation of ovarian masses: ultrasound and biochemical screening. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2003, 30, 217-219.
14. Skirnisdottir I, Garmo H, Holmberg L. Non-genital tract metastases to the ovaries presented as ovarian tumors in Sweden 1990-2003: Occurrence, origin and survival compared to ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2007, 105, 166-171.