

Agresywne warianty raka szyjki macicy

Agresive variants of uterine cervical cancers

Kędzia Witold¹, Bierła Joanna², Kędzia Helena³

¹ Katedra Ginekologii i Położnictwa
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

² Pracownia Patofizjologii Szyjki Macicy Ginekologiczno-Położniczego Szpitala Klinicznego
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

³ Pracownia Patomorfologiczna Ginekologiczno-Położniczego Szpitala Klinicznego
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Przedstawiono trzy różne warianty raka szyjki macicy o agresywnym przebiegu: basaloid carcinoma, glassy cell carcinoma, carcionoma microcellulare endocrinale.

Zastosowano barwienie HE, PAS i immunohistochemiczne. Przeanalizowano przebieg choroby i stosowane leczenie. Wyeksponowano charakterystyczne cechy morfologiczne badanych nowotworów, na których należy oprzeć diagnostykę. Zwrócono uwagę na różną wrażliwość badanych raków na radio- i chemioterapię oraz omówiono stosowane leczenie.

Przedstawione trzy typy raka szyjki macicy występują rzadko, jednak prezentowanie tego typu nowotworów pozwoli na wyciągnięcie właściwych wniosków klinicznych i diagnostycznych.

Słowa kluczowe: **nowotwory szyjki macicy – klasyfikacja /
gruczolakorak – klasyfikacja, diagnostyka, leczenie /**

Abstract

Three different variants of biologically aggressive cervical cancers, such as: basaloid carcinoma, glassy cell carcinoma and small cell endocrine carcinoma, have been reported. Hematoxylin and eosin, periodic acid-Schiff and immunohistochemical stains were used. The course of disease and application of treatment has been analyzed as well. Characteristic morphologic features of these cancers have been emphasized. Rather limited susceptibility for radiotherapy and chemotherapy of these cancers has not gone unnoticed.

The description of these types of cervical cancers might enable us to arrive at right conclusions, both clinical and diagnostic.

Key words: **adenocarcinoma – pathology / carcinoma squamous cell – pathology /
uterine cervical neoplasms – pathology /**

Adres do korespondencji:

Witold Kędzia
Klinika Onkologii Ginekologicznej UM w Poznaniu
ul. Polna 33, 60-535 Poznań
e-mail: witold.kedzia@poczta.fm

Otrzymano: 05.06.2007
Zaakceptowano do druku: 10.07.2007

Wstęp

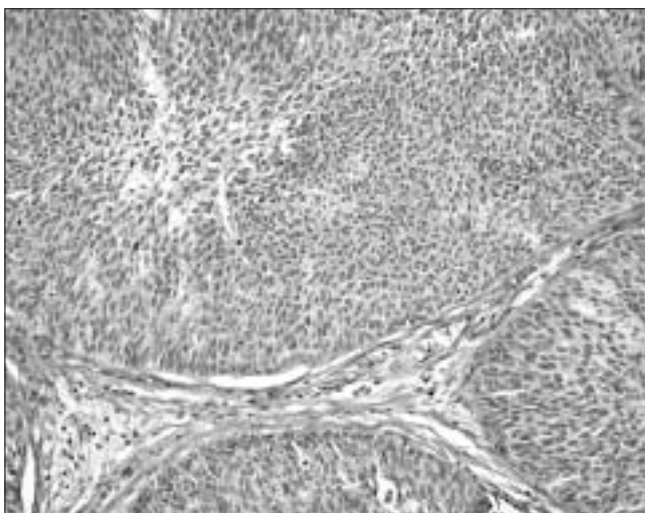
Najczęstszym rakiem szyjki macicy jest rak płaskonabłonkowy; około 5-20% stanowią raki gruczołowe oraz kilka procent to raki mieszane [1, 2, 3].

Na przestrzeni lat 2000-2005 w Ginekologiczno-Położniczym Szpitalu Klinicznym Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu leczone były chore z rakiem szyjki macicy o agresywnym przebiegu klinicznym. Wśród nich u jednej chorej rozpoznano raka bazaloidalnego (*basaloid-squamous cell*), u dwóch chorych *glassy cell carcinoma* i u trzech chorych raka drobno-komórkowego endokrynnego (*carcinoma microcellulare endocrinale*).

Są to nowotwory agresywne, trudne diagnostycznie, różnie wrażliwe na chemio- i radioterapię i z tych względów zasługują na omówienie zarówno z punktu widzenia klinicznego jak i morfologicznego.

Basaloid carcinoma

Nazwy *basal cell carcinoma* po raz pierwszy użył Krompecher w 1919 roku, natomiast Martzloff wprowadził pojęcie *basaloid carcinoma* i powiązał obraz histologiczny ze złośliwym przebiegiem klinicznym [4]. Do grupy raków bazaloidalnych o podobnym spektrum biologicznym zaliczono również *adenoid basal carcinoma* i *adenoid cystic carcinoma*. Przypuszczalnie komórką wyjściową dla tej całej grupy raków jest komórka rezerwowa. Omawiany typ raka występuje rzadko, nie przekracza 2% wszystkich raków szyjki i ma bardzo charakterystyczny obraz histologiczny [5]. Rak rośnie naciekająco dużymi polami o jednorodnym gęstym utkaniu z komórek typu bazaloidalnego o ubogiej cytoplazmie, regularnym hiperchromatycznym jądrem z niewyraźnym jąderkiem. Zwraca uwagę palisadowaty układ komórek szczególnie na peryferiach pola rakowego. Inną właściwą jego cechą jest brak w podścielisku zmian desmoplastycznych oraz prawie całkowity brak nacieków leukocytarnych pomimo, że rak klinicznie najczęściej ma charakter zmiany wrzodziejacej. (Rycina 1).



Rycina 1. Basaloid carcinoma.

Widoczny charakterystyczny palisadowaty układ komórek nowotworowych. W podścielisku brak reakcji desmoplastycznej i odczynu leukocytarnego.

Poza typowym utkaniem można spotkać drobne pola odtworzące różnicowanie nabłonka paraepidermalnego lub formujące struktury przypominające układy gruczołowe. Przebieg kliniczny raka jest agresywny.

Opis przypadku 1

W naszej klinice obserwowaliśmy tylko jeden przypadek tego typu raka i dotyczył pacjentki 50-letniej, u której stwierdzono na podstawie materiału biopsyjnego raka szyjki macicy w stopniu klinicznego zaawansowania IIa. U pacjentki dokonano rozszerzonego wycięcia macicy z węzłami chłonnymi miednicy. W badaniu pooperacyjnym rozpoznano *basaloid (squamous) cell carcinoma colli uteri*. Stwierdzono bardzo liczne zatory komórek nowotworowych w naczyniach limfatycznych.

U pacjentki zastosowano radioterapię. W trakcie radioterapii stan pacjentki pogarszał się, pojawiały się liczne drobne guzki nowotworowe w pochwie i na skórze w polach objętych naświetlaniem. Pacjentka zmarła 9 miesięcy po rozpoznaniu raka.

Z uwagi na różną wrażliwość tego nowotworu na radioterapię we wczesnych rakach (I°, II°) dobre efekty uzyskuje się przede wszystkim po rozszerzonym wycięciu macicy wraz z węzłami chłonnymi miednicy i paraaortalnymi. Rak pacjentki leczonej w naszym szpitalu okazał się niewrażliwy na radioterapię.

Glassy cell carcinoma

Nowotwór ten po raz pierwszy opisał Cherry i Glücksmann w 1959 roku jako niezróżnicowany wariant raków mieszanych gruczołowo-płaskonabłonkowych szyjki macicy o agresywnym przebiegu, słabo reagującym na radioterapię [6]. Littman i wsp. wyodrębnili ten nowotwór jako niezależną jednostkę histopatologiczną, ale jak się okazało, w każdym z tych raków można znaleźć szczątkowe utkania gruczołowo-płaskonabłonkowe [7]. Ostatecznie rak ten jest klasyfikowany jako podtyp raka gruczołowo-płaskonabłonkowego. Stopień złośliwości raka w dużej mierze zależy od obszaru struktur niezróżnicowanych występujących w guzie. Rak niskozróżnicowany występuje u młodych kobiet. Pak i wsp. analizowali 15 przypadków *glassy cell carcinoma* i zwracają uwagę na szybką ich progresję i odległe przerzuty [8].

W materiale autopsyjnym leczonych chorych autorzy stwierdzili przerzuty do węzłów u 88% zmarłych kobiet, przerzuty do płuc u 63% i do wątroby u 50%. *Glassy cell carcinoma* jest zbudowany z dużych komórek o wyraźnych granicach komórkowych i drobnoziarnistej cytoplazmie o szklistym wjeźnieniu. Jądra komórkowe charakteryzują się w tym typie nowotworu gruboziarnistą lub równomiernie rozłożoną chromatyną z dużym pojedynczym jąderkiem. Zwracają uwagę liczne patologiczne mitozy oraz jądrowy polimorfizm. W podścielisku często występują rozległe nacieki leukocytarne z przewagą eozynofiliów i pojedynczymi komórkami plazmatycznymi. Eozynofilia może być spowodowana wytwarzaniem przez komórki nowotworowe czynników eozynopoetycznych (*eosinopoetic factors*).

Badania zarówno immunohistochemiczne jak i w mikroskopie elektronowym nie wyodrębniły specyficznego markera dla tego typu raków.

Agresywne warianty raka szyjki macicy.

Opis przypadku 2

W naszym materiale rozpoznaliśmy dwa raki *glassy cell* szyjki macicy u chorych w wieku 24 i 51 lat. U 24-letniej kobiety był to rak bardzo słabo zróżnicowany, aktywny mitotycznie, rosnący egzofitycznie na tarczy części pochwowej o średnicy 4,5cm w stopniu klinicznego zaawansowania IB₂. (Rycina 2a).

W obrazie histologicznym tego raka nie znaleźliśmy żadnych struktur płaskonabłonkowych ani też pozytywnej reakcji na antygen karcinoembrionalny. U chorej dokonano rozszerzonego wycięcia macicy z węzłami miednicy, a następnie włączono radio- i chemioterapię. Chora bez wznowy przeżyła 12 miesięcy i nadal pozostaje pod kontrolą onkologiczną.

U drugiej pacjentki 51-letniej nowotwór był w stopniu klinicznego zaawansowania IIA, naciekał rozległe trzon macicy, sklepienie pochwy oraz liczne komórki nowotworowe stwierdzano w naczyniach limfatycznych i żylnych. U chorej dokonano rozszerzonego wycięcia macicy wraz z węzłami miednicy i podobnie zastosowano radio- i chemioterapię.

W obrazie histologicznym poza typowym utkaniem stwierdzono ogniska gruczołowo-płaskonabłonkowe i w tych miejscach występowała pozytywna reakcja na antygen karcinoembrionalny. (Rycina 2b).

Ostatnio nie udało się nawiązać kontaktu z pacjentką; przypuszczalnie zmarła. Opisany typ raka *glassy cell* z transformacją gruczołowo-płaskonabłonkową występuje u starszych kobiet, podczas gdy raki niskozróżnicowane obserwuje się u młodych kobiet, tak jak u naszej chorej 24-letniej (porównaj Rycina 2a, 2b).

Tsukahara i wsp. przedstawili 14 chorych z rakiem *glassy cell* w stadium II^o IV^o, 13 z nich zmarło w ciągu 25 miesięcy od rozpoznania [9]. Hirashima i wsp. obserwowali rozsiały proces nowotworowy w polu objętym naświetlaniem. Poza opornością na radioterapię zauważono również oporność na chemioterapię leków pierwszego rzutu, natomiast we wznowie chora dobrze zareagowała na paklitaksel i karboplatynę [10].

Z uwagi na rzadkość występowania opisanych raków doświadczenie kliniczne jest niewielkie i wymaga dalszych badań.

Carcinoma microcellulare endocrinale

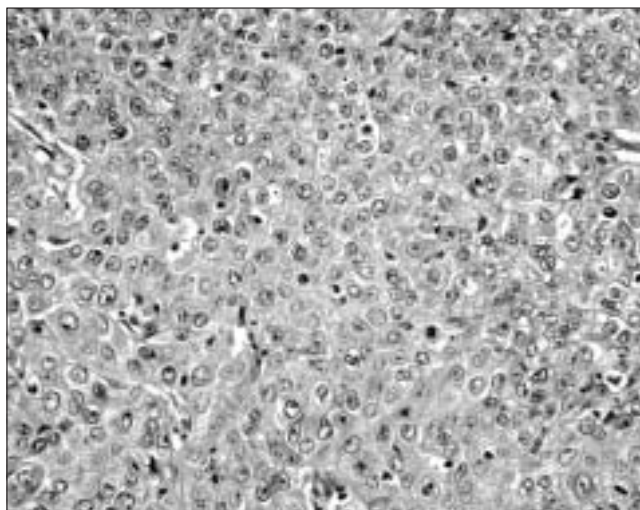
Endokryne raki szyjki macicy stanowią 1-3% w stosunku do wszystkich raków szyjki i w obrazie histologicznym przypominają raka owsianokomórkowego płuc.

Nowotwór ten z uwagi na szerokie morfologiczne spektrum znany jest również pod nazwą *argyraphil cell carcinoma*, *small cell carcinoma with neuroepithelial features*, *small cell undifferentiated carcinoma*, *oat cell carcinoma*, *neuroendocrin carcinoma*, *apudoma*.

Z uwagi na rzadkość występowania doświadczenie kliniczne jest niewielkie, ale wszyscy autorzy podkreślają dużą biologiczną agresywność [2, 3, 11, 12].

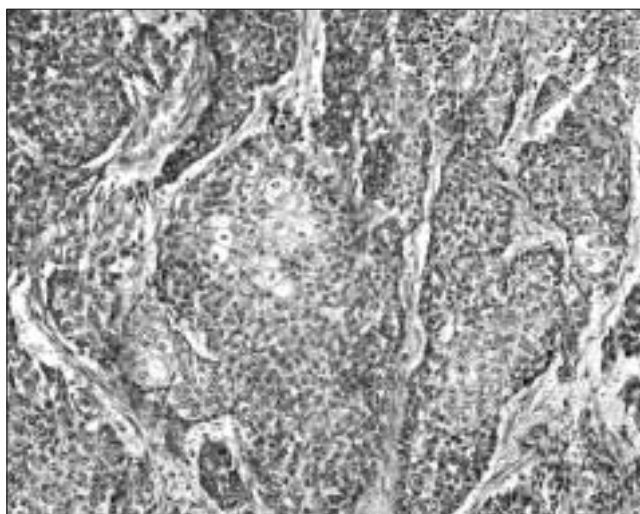
Nowotwór wykazuje duże skłonności do wznowy, już we wczesnych stadiach daje przerzuty do węzłów chłonnych oraz odległe przerzuty krwiopochodne do płuc, wątroby a nawet do mózgu [11, 12].

Inwazję naczyń opisano już w stopniu Ia. W leczeniu dokonuje się rozszerzonego wycięcia macicy z usunięciem



Rycina 2a. *Glassy cell carcinoma.*

Typowy obraz raka niskozróżnicowanego 24-letniej pacjentki. Zwracają uwagę duże komórki o wyraźnych granicach, jądra z dużym jednym jąderkiem i stosunkowo bogatą cytoplazmą o szklistym wejrzeniu.



Rycina 2b. *Glassy cell carcinoma* 51-letniej pacjentki z ogniskowym różnicowaniem płaskonabłonkowym.

węzłów chłonnych miednicy i okołoaortalnych, radioterapię i chemioterapię. Wielu klinicystów zaleca głównie chemioterapię [2, 11, 12].

Nowotwór utkany jest z drobnych komórek przypominających ziarno owsa (*oat cell carcinoma*) i różnych struktur komórkowych pośrednich oraz wykazuje wysoką aktywność mitotyczną. (Rycina 3a).

W utkaniu tych raków można spotkać ogniskowe różnicowanie w raki płaskonabłonkowe lub gruczołowe. Histogeneza nie jest jednoznaczna bowiem rak endokryny może wywodzić się z komórek neuroepitelialnych lub multipotencjalnych (*stem cell*). W diagnostyce różnicowej pomocne są badania immunohistochemiczne. Uzyskuje się pozytywną reakcję na chromograninę A, neuro-specyficzną enolazę, synaptofizynę. (Rycina 3b).

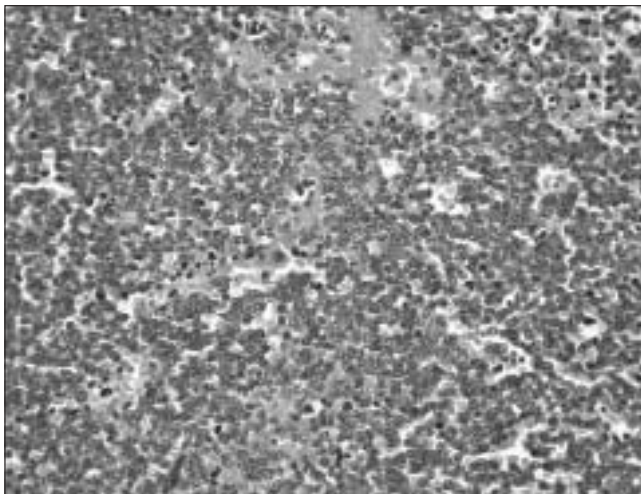
Kędzia W, et al.

Ostatnio Albores-Saavedra i wsp. opisali specyficzną pozytywną reakcję na CD56 (*neural cell adhesion molecule*) o czułości 88%, podczas gdy czułość na synaptofizynę wynosi 64%, a chromograninę 32% [13]. Dlatego też diagnostyki nie można opierać tylko na jednym markerze.

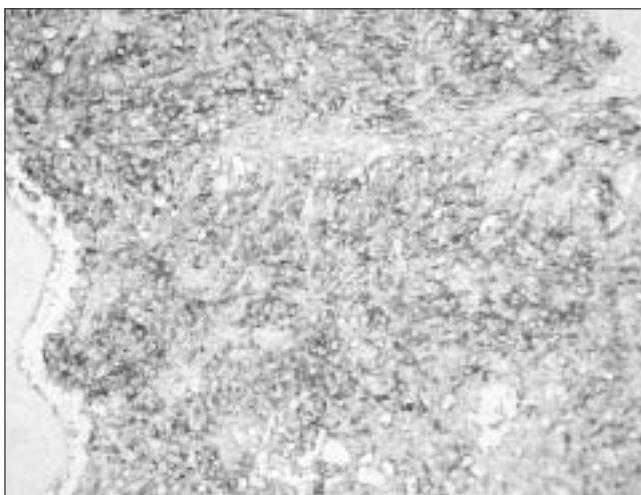
Opis przypadku 3

W naszym szpitalu były 3 chore leczone z drobnokomórkowym rakiem endokrynnym szyjki macicy w wieku 45, 48 i 51 lat.

U wszystkich chorych stwierdzono stopień zaawansowania klinicznego IIA. U omawianych chorych dokonano rozszerzonego wycięcia macicy z węzłami miednicy i paraaortalnymi. Wszystkie chore otrzymały pełną (tele- i brachy-) radioterapię i w trakcie napromieniania stosowano również chemioterapię. Dwie chore od rozpoznania żyją 24 i 23 miesiące a trzecia 7 miesięcy.



Rycina 3a. *Carcinoma microcellulare endocrinale*.
Typowy obraz raka z atypią i aktywnością mitotyczną.



Rycina 3b. *Carcinoma microcellulare endocrinale*.
Pozytywna immunoreakcja w cytoplazmie komórek raka na chromograninę A.

Przedstawione trzy typy raka szyjki macicy rozpoznaje się bardzo rzadko stąd też doświadczenie kliniczne jest niewielkie, wydaje się więc, że celowe jest ich prezentowanie i być może zbiorcze zestawienia pomogą wyciągnąć bardziej konkretne wnioski diagnostyczne i kliniczne.

Piśmiennictwo

1. Kędzia W, Schmidt M, Poręba E, [i wsp.]. Identyfikacja wirusów brodawczaka w 414 przypadkach raka inwazyjnego szyjki macicy u kobiet regionu wielkopolskiego w powiązaniu z badaniami immunohistochemicznymi. *Ginekol Pol.* 2000, 76, 548-554.
2. Kędzia H. Nowotwory narządów płciowych kobiety. Poznań: *Ośrodek Wydawnictw Naukowych, Polska Akademia Nauk, Oddział w Poznaniu*, 1997.
3. Emerich J, Senkus-Konefka E, Konefka T. Drobnokomórkowy rak szyjki macicy. *Ginekol Pol.* 1996, 68, 215-220.
4. Martzloff K. Carcinoma of the cervix uteri: A pathologic and clinical study with particular reference to the relative malignancy of the neoplastic process as indicated by the predominant cell type of cancer cell. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1923, 34, 184-195.
5. Daroca P, Dhurandhar H. Basaloid carcinoma of uterine cervix. *Am J Surg Pathol.* 1980, 4, 235-239.
6. Cherry C, Glücksmann A. Incidence, histology and response to radiation of mixed carcinomas (adenocarcinomas) of the uterine cervix. *Cancer.* 1956, 9, 971-979.
7. Littman P, Clement P, Henriksen B, [et al.]. Glassy cell carcinoma of the cervix. *Cancer.* 1976, 37, 2238-2246.
8. Pak H, Yokota S, Paladugu R, [et al.]. Glassy cell carcinoma of the cervix. Cytologic and clinicopathologic analysis. *Cancer.* 1983, 52, 307-312.
9. Tsukahara Y, Sakai Y, Ishii J, [et al.]. A clinicopathological study on glassy cell carcinoma of the cervix. *Acta Obstet Gynaecol Jpn.* 1981, 33, 699-704.
10. Hirashima Y, Kobayashi H, Nishiguchi T, [et al.]. A case of glassy cell carcinoma of the uterine cervix effectively responding to chemotherapy with paclitaxel and carboplatin. *Anticancer Drugs.* 2001, 12, 627-630.
11. Viswanathan A, Deavers M, Jhingran A, [et al.]. Small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: outcome and patterns of recurrence. *Gynecol Oncol.* 2004, 93, 27-33.
12. Weed J, Graff A, Shoup B, [et al.]. Small cell undifferentiated (neuroendocrine) carcinoma of the uterine cervix. *J Am Coll Surg.* 2003, 197, 44-51.
13. Albores-Saavedra J, Latif S, Carrick K, [et al.]. CD56 reactivity in small cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol.* 2005, 24, 113-117.