

## Łagodne guzy narządu rodnego o klinicznej złośliwości

### *Benign tumours of women genital tract with clinical malignancy*

Katarzyna Kowalczyk-Amico<sup>1</sup>, Maria Szubert<sup>2</sup>, Katarzyna Hendzel<sup>3</sup>, Jacek Suzin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Katedra Ginekologii i Położnictwa, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologicznej, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. M. Madurowicza w Łodzi; kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Jacek Suzin

<sup>2</sup> Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologicznej, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. M. Madurowicza w Łodzi; kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Jacek Suzin

<sup>3</sup> Zakład Patomorfologii, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. M. Madurowicza w Łodzi; kierownik Zakładu: dr med. Katarzyna Hendzel

Przeгляд Menopauzalny 2009; 4: 208-211

### Streszczenie

Łagodne nowotwory narządu rodnego są powszechnie spotykane u kobiet w każdym wieku.

**Celem pracy** było przedstawienie przypadków pacjentek operowanych z powodu zmiany łagodnej narządu rodnego, u których doszło do ujawnienia cech miejscowej i klinicznej złośliwości guza.

**Materiał i metody:** W pracy przedstawiono 5 przypadków pacjentek hospitalizowanych i operowanych w Klinice Ginekologii Operacyjnej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w latach 2004–2009 z powodu zmian narządu rodnego. Kryterium wyboru było stwierdzenie zmiany łagodnej w doraźnym i ostatecznym badaniu histopatologicznym, pozostawienie pacjentki pod obserwacją w przyklinicznej poradni oraz wystąpienie w przebiegu pooperacyjnym dolegliwości mogących sugerować tzw. kliniczną złośliwość zmiany.

**Wyniki:** U 3 pacjentek stwierdzono guz jajnika o typie *cystadenoma mucinosum*, u 2 pacjentek – zmiany mięśniakowate macicy: *angioleiomyoma* oraz *benign metastasizing leiomyoma*. U każdej ze wspomnianych pacjentek wystąpiły trudności podczas operacji, polegające na wzmożonym krwawieniu, konieczności preparowania licznych zrostów, zmienionej przez guz topografii narządów miednicy mniejszej lub pęknięciu guza z uwolnieniem śluzowatej treści. W przebiegu pooperacyjnym u wszystkich pacjentek doszło do nawrotu zmian.

**Wnioski:** Kliniczna złośliwość histologicznie łagodnego guza narządu rodnego może polegać na tworzeniu wznów w obrębie innych narządów, które prowadzą do ich niewydolności, występowaniu zmian w obrębie przewodu pokarmowego i moczowego wynikających z ucisku przez guz nawrotowy, pogorszeniu ogólnego stanu zdrowia (anemizacja, odbiałczanie, kacheksja). Pacjentki po operacjach z powodu łagodnych zmian narządu rodnego wymagają obserwacji klinicznej w celu wczesnego rozpoznania nawrotu zmiany.

**Słowa kluczowe:** *cystadenoma mucinosum*, *angioleiomyoma*, *benign metastasizing leiomyoma*.

### Summary

Benign tumours of the women genital tract are very common.

**Objective:** to present a few cases of patients with histologically benign lesions of uterus and adnexa, who developed features of local and clinical malignancy of the tumour in postoperative period.

**Material and methods:** A retrospective analysis of 5 patients operated due to genital tract tumours in I Department of Obstetrics and Gynaecology, Medical University Łódź, was conducted. The patients included in the study fulfilled the following criteria: tumours were evaluated as "benign" both in intraoperative as well as in postoperative histopathological examination, the patients were followed-up in our out-patients room, there were symptoms of tumour recurrence in postoperative period.

**Results:** At the primary operation an ovarian tumour of cystadenoma mucinosum type was detected in three patients. Other two patients presented benign mass of uterine origin: *angioleiomyoma* and *benign metastasizing leiomyoma*. All conducted laparotomies were complicated with abnormal bleeding, mucinous masses from ruptured tumours, massive adhesions in the peritoneal cavity, changes in the anatomy of the pelvis caused by size of the lesions. In all of the operated patients a recurrence of the lesion was diagnosed in the postoperative follow-up.

Adres do korespondencji:

**Maria Szubert**, Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologicznej, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. M. Madurowicza w Łodzi, ul. Wileńska 37, 94-029 Łódź, tel. +48 42 680 47 22, faks +48 42 636 64 37, e-mail: maja.szubert@interia.pl

**Conclusions:** Clinical malignancy of the histologically benign tumour of the genital tract can be described as an ability for local recurrence with symptoms from digestive and urinary tract caused by "mass-effect", potential metastastic spread to other organs with a consequence in their failure, deterioration in physical condition due to tumour related anemia, lack of proteins, cachexia. Every patient operated on benign genital tract lesions should be closely followed-up to diagnose early recurrence of the tumour.

**Key words:** cystadenoma mucinosum, angioleiomyoma, benign metastasizing leiomyoma

## Wstęp

Łagodne nowotwory narządu rodne są powszechnie spotykane u kobiet w każdym wieku. W materiale autopsyjnym uzyskanym z narządów rodnych kobiet w wieku pomenopauzalnym istnienie małych (< 5 cm) lub łagodnych zmian w przydatkach jest tak częste, że autorzy postulują uznanie takich zmian za normę [1]. Do najczęstszych łagodnych nowotworów macicy należą mięśniaki gładkokomórkowe. Ze względu na nierzadko bezobjawowy przebieg trudno jest oszacować rzeczywistą częstość ich występowania, niemniej jednak w preparatach histologicznych z usuniętych macic stwierdza się je w 27–77% [2]. Badania epidemiologiczne wskazują na wzrost częstości występowania mięśniaków macicy wraz z wiekiem, aż do menopauzy, po której dochodzi do stopniowego zmniejszenia wydzielania estradiolu przez jajnik. Wśród nowotworów jajnika gruczolakotorbielaki śluzowe łagodne stanowią ok. 15% [3], znacznie rzadziej wykrywane są postaci *borderline* i złośliwe [4]. Gruczolakotorbielaki (*cystadenoma*) dzielą się na surowicze, śluzowe i endometrioidalne i należą do nowotworów nabłonkowych. Ich przebieg kliniczny, nierzadko osiąganie dużych rozmiarów i nadprodukcja śluzu warunkują konieczność częstszych kontroli klinicznych u kobiet z tą zmianą [5].

Dostępność wielu technik diagnostycznych pozwala na wykluczenie z dużym prawdopodobieństwem zmiany złośliwej narządu rodne przed operacją, a co za tym idzie – zaplanowanie odpowiednio minimalnego i jak najmniej inwazyjnego (np. laparoscopia) zabiegu chirurgicznego. Ostateczna decyzja co do zakresu zabiegu powinna być podejmowana po konsultacji z histopatologiem i ocenie śródoperacyjnej pobranego materiału. O fakcie tym pacjentka powinna być poinformowana jeszcze przed zabiegiem i powinna wyrazić zgodę na ewentualne rozszerzenie zakresu operacji.

W diagnostyce przedoperacyjnej obok ogólnej oceny stanu zdrowia pacjentki, badania podmiotowego i przedmiotowego, w tym dwuręcznego badania ginekologicznego oraz *per rectum* powinno uwzględnić się rutynowe badania laboratoryjne oraz ocenę stężeń markerów nowotworowych (w zależności od wieku pacjentki:  $\beta$ -HCG, AFP, Ca-125, Ca15.3, Ca19-9, SCC), badanie ultrasonograficzne narządu rodne i jamy brzusznej, tomografię komputerową miednicy mniejszej (ewentualnie jamy brzusznej), fakultatywnie zaś – rezonans magnetyczny [6].

Celem pracy było przedstawienie przypadków pacjentek operowanych z powodu zmiany łagodnej narządu rodne, u których doszło do ujawnienia cech miejscowej i klinicznej złośliwości guza.

## Materiał i metody

W pracy przedstawiono 5 przypadków pacjentek hospitalizowanych i operowanych w I Klinice Ginekologii Operacyjnej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w latach 2004–2009 z powodu zmian guzowatych narządu rodne. Kryterium wyboru było stwierdzenie zmiany łagodnej w doraźnym i ostatecznym badaniu histopatologicznym, pozostawanie pacjentki pod obserwacją w przyklinicznej poradni oraz wystąpienie w przebiegu pooperacyjnym dolegliwości mogących sugerować tzw. kliniczną złośliwość zmiany. Operowane pacjentki znajdowały się w przedziale wiekowym 29–56 lat, regularnie miesiączkowały – z wyjątkiem jednej (stan po histerektomii poporodowej), poza zmianą w narządzie rodnym nie były obciążone innymi istotnymi schorzeniami. Trzy pacjentki z przedstawianej grupy operowane były z powodu guza przydatków. W śródoperacyjnym badaniu histopatologicznym we wszystkich przypadkach zmiana miała charakter łagodny, a w przedoperacyjnych badaniach laboratoryjnych stężenia Ca125 zawierały się w zakresie normy, wywiad nie wskazywał na cechy choroby złośliwej. Kolejne 2 pacjentki miały zmiany mięśniakowate. U każdej ze wspomnianych pacjentek wystąpiły trudności podczas operacji, polegające na wzmożonym krwawieniu, konieczności preparowania licznych zrostów, zmienionej topografii narządów miednicy mniejszej przez guz lub pęknięciu guza z uwolnieniem śluzowatej treści.

## Wyniki

Od pierwszej pacjentki do badania śródoperacyjnego przesłano: 1) torbielowaty guz jajnika prawego średnicy 25 cm (guz sięgał po łuki żebrowe, treść galaretowata uzyskana z tej zmiany ważyła 10 kg), torebka cienka, gładka, na przekroju wielokomorowy wypełniony treścią śluzową – rozpoznano zmianę łagodną; 2) wyrostek robaczkowy długości 3 cm i szerokości 1 cm, torbielowato poszerzony, zawierający gęstą, śluzową treść – zmiana łagodna. Badanie histopatologiczne materiału utrwalonego formaliną potwierdziło rozpoznanie śród-

operacyjne. W obrazie mikroskopowym guza jajnika stwierdzono cechy charakterystyczne dla *cystadenoma mucinosum* – komory wystane pojedynczą warstwą nabłonka śluzowego bez cech atypii, bez cech naciekania podścieliska. W wyrostku robaczkowym rozpoznano zmianę typu *mucocoele* oraz stwierdzono w ścianie obecność mas śluzowych. Przydatki lewe, trzon i szyjka macicy były typowej budowy.

U drugiej i trzeciej pacjentki operowanych z powodu guza jajnika, do badania śródoperacyjnego przesyłano cienkościennie fragmenty tkankowe, gładkie, lśniące – rozpoznawano zmiany łagodne; w jednym przypadku przesłano dodatkowo płyn z guza – stwierdzono pojedyncze komórki nabłonkowe bez cech atypii. Po utrwaleniu w formalinie materiału od obu pacjentek potwierdzono rozpoznania śródoperacyjne zmiany łagodnej – fragmenty tkankowe mogące odpowiadać utkaniu typu *cystadenoma mucinosum*.

W dalszej obserwacji dochodziło do nawrotu zmian, które u dwóch pacjentek nakłuwano od strony pochwy (u jednej wielokrotnie, bez powikłań, u drugiej doszło do wytworzenia przetoki guz–pochwa, z której stale wydobywa się mierna ilość śluzowej treści). Innym powikłaniem, jakie wystąpiło u jednej pacjentki, było wodonercze po stronie lewej, tj. po stronie odnawiającego się guza.

W jednym przypadku, u kobiety 44-letniej, u której przed paroma miesiącami wyłuszczone mięśniak macicy w innym szpitalu, doszło do nawrotu mięśniaka. Podczas operacji w klinice usunięto zmianę. Ze względu na trudności techniczne (liczne zrosty z jelitami) odstąpiono od doszczętnego zabiegu. Do badania śródoperacyjnego przesłano guz włóknistomięśniowy, lity o wymiarach 6 × 4 × 3 cm – rozpoznano zmianę łagodną. Badanie histopatologiczne materiału utrwalonego formaliną potwierdziło rozpoznanie. W obrazie mikroskopowym stwierdzono liczne naczynia krwionośne wystane normotypowym śródbłonkiem, otoczone wiązkami komórek mięśniowych gładkich, obrzęk podścieliska, brak cech atypii komórkowej – ustalono rozpoznanie *angioliomyoma*. W dalszym przebiegu klinicznym stwierdzono wznowę guza (tym razem po 3 latach), pacjentce zaproponowano radioterapię na obszar jamy brzusznej.

Najbardziej dramatyczny przebieg kliniczny choroby wystąpił u 29-letniej chorej, która w wywiadzie także podawała wyłuszczenie mięśniaka macicy w 22. roku życia. W badaniu ginekologicznym przy przyjęciu stwierdzono duży guz, zajmujący prawie całą jamę brzuszną, anemię, wodobrzusze, płyn w prawej jamie opłucnej, który nakłuto i oddano do badania cytologicznego. Stężenie Ca125 wynosiło 794,6 μ/ml. Po przygotowaniu pacjentki do operacji z cięcia podłużnego pośrodkowego otwarto jamę brzuszną i stwierdzono: całą jamę brzuszną wypełniał nieregularny, guzowaty twór mogący odpowiadać zmienionemu mięśniakowato trzonowi maci-

cy, naczynia krwionośne oplatające guz poszerzone, nieregularne, przydatki makroskopowo niezmienione, sieć większa, pętla jelita cienkiego oraz esica w masywnych zrostach z opisywanym guzem. Wykonano histerektomię oraz pobrano wycinki z sieci większej. W trakcie operacji konieczna była resekcja fragmentu jelita cienkiego i zespolenie koniec do końca. Do badania śródoperacyjnego przesłano guz jamy brzusznej o wymiarach 18 × 15 × 8 cm, lity, białawy – rozpoznano zmianę łagodną. Ze względu na olbrzymie trudności z uzyskaniem hemostazy zarówno podczas operacji, jak i na masywne krwawienie ze szczytu pochwy w okresie pooperacyjnym, chorej przetoczono łącznie 15 jednostek koncentratu krwinek czerwonych oraz 17 jednostek osocza.

Badanie histopatologiczne materiału utrwalonego formaliną potwierdziło rozpoznanie śródoperacyjne zmiany łagodnej – rozpoznano mięśniak gładkokomórkowy. Ponadto oceniono trzon macicy o średnicy 21 cm z licznymi mięśniakami gładkokomórkowymi śródścienymi i podsurowicówkowymi maksymalnej średnicy 5 cm oraz fragment sieci o wymiarach 5,5 × 2 × 1 cm. W obrębie mięśniaków gładkokomórkowych trzonu macicy były widoczne pojedyncze komórki z cechami atypii, nieliczne figury podziału 1/20 HPF i w jednym z mięśniaków ogniskowa martwica. Fragment sieci przejawiał cechy intensywnego przewlekłego, aktywnego zapalenia. Ze względu na obraz mikroskopowy i dane kliniczne (usunięcie mięśniaka trzonu macicy w 2001 r.) ustalono rozpoznanie *benign metastasizing leiomyoma*.

## Dyskusja

Mięśniaki macicy rozpoznaje się najczęściej między 30. a 40. rokiem życia [7, 8]. U jednej pacjentki szybki wzrost guza macicy po niedawnym wyłuszczeniu mięśniaka budził niepokój, każąc różnicować zmianę z mięsakiem. Uzyskane w badaniu histopatologicznym rozpoznanie – naczyniakomięśniak gładkokomórkowy (*angioliomyoma*) wskazuje na zmianę łagodną, wywodzącą się z mięśni gładkich naczyń krwionośnych. *Angioliomyoma* najczęściej wykrywa się w przedziale wieku 30–50 lat, zlokalizowane w różnych okolicach ciała. Towarzyszy im bolesność i obrzęk tkanek, przy niedoszczętnym usunięciu może dochodzić do wznowy guza [9]. Naczyniakomięśniak gładkokomórkowy macicy może objawiać się obfitymi, prowadzącymi do anemizacji pacjentki krwawieniami z dróg rodnych [10], w literaturze znajduje się także doniesienie o pęknięciu guza z objawami masywnego krwawienia do jamy otrzewnej [11]. W różnicowaniu z innymi zmianami narządu rodowego pomocna bywa tomografia komputerowa i USG z wykorzystaniem funkcji kolor doppler (możliwość uwidocznienia wzmożonego unaczynienia guza).

Druga z prezentowanych kobiet przeszła operację wyłuszczenia mięśniaka już w 22. roku życia. Podczas

aktualnej hospitalizacji z powodu olbrzymiego guza jamy brzusznej wysunięto podejrzenie zmiany złośliwej wywodzącej się z jajnika ze względu na znaczne zwiększenie stężenia markera Ca-125, stężenie  $\alpha$ -fetoproteiny powyżej normy, niedokrwistość, wodobrzusze i płyn w jamie opłucnej. Mimo tak wielu nieprawidłowości, stan ogólny pacjentki przed operacją był dobry, była adaptowana do małych stężeń hemoglobiny, a powiększenie się obwodu brzucha zauważyła od ok. 2 miesięcy. Według danych z literatury niedokrwistość częściej stwierdza się u kobiet z obfitymi miesiączkami wywołanymi mięśniakami macicy niż u kobiet z obfitymi miesiączkami spowodowanymi innymi przyczynami [2].

Badanie pooperacyjne guza wykazało zmianę łagodną *benign metastasizing leiomyoma*, charakteryzującą się zdolnością do tworzenia zmian wtórnych w różnych narządach: płucach, mózgu, kościach, jamie brzusznej i przestrzeni zaotrzewnowej. Etiologia tych zmian jest nadal niewyjaśniona, a badania utrudnia niewielka częstość występowania schorzenia [12]. Jedno z przypuszczeń zakłada, że zmiany wtórne, np. w płucach, węzłach chłonnych powstają wskutek przedostawania się komórek mięśniaka do naczyń krwionośnych podczas operacji. Przeciwnicy takiej hipotezy udowadniają, że możliwe jest jednoczesne istnienie zmian mięśniakowatych narządu rodowego i płuc [13], a także rozsianych, drobnych (< 2 cm średnicy) zmian mięśniakowatych w jamie brzusznej, którym mogą towarzyszyć ogniska endometriozy [14]. Guzy płuc mogą prowadzić do niewydolności oddechowej i niewydolności krążenia. Ze względu na istnienie receptorów estrogenowych i progesteronowych w tego typu guzach podejmowane są próby leczenia farmakologicznego raloksyfenem i tamoksyfenem [13]. W przypadku pacjentki z rozpoznaniem *benign metastasizing leiomyoma* konieczny jest ścisły, wielospecjalistyczny nadzór kliniczny.

Guzy śluzowe jajnika stanowią pewną trudność diagnostyczną dla histopatologa – 80% z nich stanowią *cytadenoma*, 20% – guzy śluzowe typu *borderline* oraz złośliwe. Niestety, łatwo może dochodzić do wznów miejscowych łagodnych guzów śluzowych, czasem towarzyszy tym guzom zmiana śluzowa w wyrostku robaczkowym (*mucocoele*), może także wystąpić powikłanie w postaci pseudośluzaka otrzewnej (*pseudomyxoma peritonei*) [15–17]. Klinicznie należy spodziewać się zaburzeń funkcjonowania przewodu pokarmowego, utrudnień w odpływie moczu i wodonercza oraz ucisku na nerwy, co może imitować objawy rwy kulszowej. Rzadziej dochodzi do pogorszenia stanu ogólnego i kacheksji wskutek zaburzeń we wchłanianiu pokarmów i elektrolitów oraz niedoborów białkowych.

## Wnioski

1. Kliniczna złośliwość histologicznie łagodnego guza narządu rodowego może polegać na nawrotach zmiany,

tworzeniu wznów w obrębie innych narządów, prowadząc do ich niewydolności, występowaniu zmian w obrębie przewodu pokarmowego i moczowego wynikających z ucisku przez guz, pogorszeniu ogólnego stanu zdrowia (anemizacja, odbiałczanie, kacheksja).

2. Pacjentki po operacjach z powodu łagodnych zmian narządu rodowego wymagają obserwacji klinicznej w celu wczesnego rozpoznania nawrotu zmiany.

## Piśmiennictwo

1. Valentin L, Skoog L, Epstein E. Frequency and type of adnexal lesions in autopsy material from postmenopausal women: ultrasound study with histological correlation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 284-9.
2. Farquhar C, Arroll B, Ekeroma A i wsp. Wytyczne dotyczące leczenia mięśniaków macicy opracowane zgodnie z zasadami EBM. Working Party of the New Zealand Guidelines Group. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2001; 41: 125-140. Opublikowano w *Med Prak Gin Pot* 2001; 6.
3. Jones DR, Vasilakis A, Pillai L, Timberlake GA. Giant, benign, mucinous cystadenoma of the ovary: case study and literature review. *Am Surg* 1992; 58: 400-3.
4. Rodriguez IM, Prat J. Mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic analysis of 75 borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 139-52.
5. Banaś T, Klimek M, Skotniczny K, et al. Olbrzymi, stanowiący 40 proc. masy ciała guz jamy brzusznej rozpoznany jako gruczolako-torbielak śluzowaty. *Gin Prakt* 2004; 12: 11-4.
6. Jędrzejczyk S, Zając A, Stachowiak G i wsp. Guzy przydatków w okresie menopauzalnym – analiza rozpoznania i weryfikacja histopatologiczna w materiale operacyjnym Kliniki Ginekologii i Chorób Menopauzy ICZMP w Łodzi. *Prz Menopauz* 2007; 1: 45-50.
7. Ross RK, Pike MC, Vessey MP, et al. Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptive. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 293: 359-62.
8. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, et al. Epidemiologic characteristics of women with uterine fibroids: a case-control study. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 853-7.
9. Ramesh P, Annapureddy SR, Khan F, Sutaria PD. Angioleiomyoma: a clinical, pathological and radiological review. *Int J Clin Pract* 2004; 58: 587-91.
10. Hsieh CH, Lui CC, Huang SC, et al. Multiple uterine angioleiomyomas in a woman presenting with severe menorrhagia. *Gynecol Oncol* 2003; 90: 348-52.
11. Culhaci N, Ozkara E, Yüksell H, et al. Spontaneously ruptured uterine angioleiomyoma. *Pathol Oncol Res* 2006; 12: 50-1.
12. Ocal P, Cepni I, Cansever I, Erkan S. Retroperitoneal leiomyoma metastases: a rare entity in the differential diagnosis of adnexal masses. *Int J Gynecol Obstetrics* 2005; 4.
13. Patton KT, Cheng L, Papavero V, et al. Benign metastasizing leiomyoma: clonality, telomere length and clinicopathologic analysis. *Mod Pathol* 2006; 19: 130-40.
14. Lubczyk V, du Bois A, Fisseler-Eckhoff A. Leiomyomatosis peritonealis disseminata and borderline lesion. *Pathologie* 2005; 26: 291-5.
15. Hart WR. Mucinous tumors of the ovary: a review. *Int J Gynecol Pathol* 2005; 24: 4-25.
16. McKenney JK, Longcare TA, Soslow RA. Ovarian mature teratomas with mucinous epithelial neoplasms: morphologic heterogeneity and associated with pseudomyxoma peritonei. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 645-55.
17. Young RH, Gilks CB, Scully KE. Mucinous tumors of the appendix associated with mucinous tumors of the ovary and pseudomyxoma peritonei. A clinicopathological analysis of 22 cases supporting an origin in the appendix. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 415-29.