

UDK: 618.11-006.6

NEUROENDOKRINI TUMORI JAJNIKA – PRIKAZ SLUČAJA

Nenad Radmanović¹, Vera Čolović¹, Aleksandar Mamontov¹, Nebojša Čolović², Slađan Petrović³

¹Opšta bolnica "Dr. Aleksa Savić", Služba za ginekologiju i akušerstvo, Prokuplje, Srbija

²Opšta bolnica "Dr. Aleksa Savić", Odeljenje neurologije, Prokuplje, Srbija

³Opšta bolnica "Dr. Aleksa Savić", Odeljenje opšte hirurgije, Prokuplje, Srbija

Neuroendokrini tumori obuhvataju skup neoplazmi koje nastaju iz heterogenog sistema neuroendokrinih ćelija. Najčešće se identifikuju u gastrointestinalnom traktu, pankreasu, plućima i timusu. Ginekološki NE tumori su retki, bilo kao primarni ili sekundarni tumori.

Pacijentkinja rođena 1960. godine, primljena je na interno odeljenje zbog neregulisane glikemije zamaranja i bolova u donjim ekstremitetima. Uz pregled literature i multidisciplinarni pristup prikazana je dijagnostika i lečenje uvidom u medicinsku dokumentaciju i pristanak pacijenta.

U navedenom slučaju se najverovatnije radi o metastatskom tumoru jajnika poreklom iz plućnog parenhima. S obzirom na patohistološki nalaz i poreklo radi se o agresivnom small cell NET TU jajnika se mogu javiti u svim životnim dobima žene od adolescencije do senijuma. Tumori jajnika predstavljaju jednu od najheterogenijih grupa neoplazmi. Rana dijagnoza i blagovremeni a multidisciplinarni pristup terapiji umnogome utiču na prognozu i preživljavanje. Hirurgija ostaje zlatni standard u lečenju, naravno ukoliko je ista izvedena u opravdanom operativnom vremenu bilo kao pojedinačna ili kombinovana metoda lečenja.

Ključne reči: neuroendokrini, karcinom jajnika, jajnik, karcinoid, ginekološki NET

OVARIAN NEUROENDOCRINE TUMORS – CASE REPORT

Neuroendocrine tumors include a set of neoplasms arising from a heterogeneous system of neuroendocrine cells. They are most often identified in the gastrointestinal tract, pancreas, lungs and thymus. Gynecological NE tumors are rare, either as primary or secondary tumors.

The patient, born in 1960, was admitted to the internal medicine department due to unregulated glycemia, fatigue and pain in the lower extremities. With a review of the literature and a multidisciplinary approach, the diagnosis and treatment are presented with an insight into the medical documentation and the patient's consent.

In the mentioned case, it is most likely a metastatic ovarian tumor originating from the pulmonary parenchyma. Considering the pathohistological findings and origin, it is an aggressive small cell NET TU of the ovary, which can occur at any age of a woman's life, from adolescence to senility. Ovarian tumors represent one of the most heterogeneous groups of neoplasms. Early diagnosis and a timely and multidisciplinary approach to therapy greatly influence the prognosis and survival. Surgery remains the gold standard in treatment, of course, if it is performed in a justified operative time, either as a single or combined method of treatment.

Key words: neuroendocrine, ovarian cancer, ovary, carcinoid, gynecology NET

Uvod

Neuroendokrini tumori obuhvataju skup neoplazmi koje nastaju iz heterogenog sistema neuroendokrinih ćelija. Najčešće se identifikuju u gastrointestinalnom traktu, pankreasu, plućima i timusu (1). Ginekološki NE tumori su retki, bilo kao primarni ili sekundarni tumori.

Kao podela je nedavno predložena pojednostavljena terminologija koja deli NE tumore u dve grupe (2):

- slabo diferencirani neuroendokrini karcinomi (NEC) i
- dobro diferencirani neuroendokrini tumori (NET)

U jajnicima, termin „neuroendokrini“ se uglavnom odnosi na karcinoide, ali se može primeniti i na retke neuroendokrine karcinome non-small-cell tipa i karcinome small-cell plućnog tipa (2). Karcinoidi jajnika se razvijaju u čistom obliku ili u kombinaciji sa drugim tumorima, uglavnom teratomima. Potiču iz endokrinih ćelija, bilo teratomatoznog porekla ili autohtonih. Neuroendokrini karcinomi jajnika pripadaju najverovatnije površinskim epitelnim neoplazmama, koje ekspiriraju endokrini put diferencijacije. Karcinom tipa non-small-cell karakteriše prisustvo ostrva, listova i trabekula sa malo strome (organoidni obrazac rasta) i ćelijske homogenosti

Histološka građa

Većina opisanih neuroendokrinih karcinoma jajnika se razvila iz komponente glandularnog milerovog tipa tkiva. Neuroendokrini diferencijacija se potvrđuje prisustvom najmanje dva specifična markera (argirofilija, hromogranin A) i prisustvo neuroendokrine diferencijacije nosi lošu prognozu. Primarni karcinom malih ćelija jajnika plućnog tipa se histološki ne razlikuje od svojih „blizanaca“ u drugim organima. Sastoje se od malih ćelija sa oskudnom citoplazmom i ovalnim do vretenastim jezgrima.

Dobro diferentovani NET odnosno karcinoidni tumori jajnika su retki sa incidencijom manjom od 5% svih karcinoidnih tumora i 0,1% svih neoplazmi jajnika. Velika većina je asimptomatska i slučajno se nalazi na CT-u ili ultrazvučnom snimku. Srednja starost pacijentkinja pri postavljanju dijagnoze je 55 godina (raspon od 17 do 83 godine), pri čemu je većina njih u peri ili postmenopauzi. Ovi tumori su obično jednostrani, sporo rastu i dijagnostikuju se u ranoj fazi (3). 66% od 113 karcinoidnih tumora jajnika bile su lokalizovane lezije, dok je 22%-31% imalo udaljeno širenje. Prezentuju se kao: solidne mase sa malim cistama, noduli unutar zrelih teratoma, mucinozni cistadenom ili Brennerov tumor

Histološki podtipovi

Insularni karcinoid je najčešći tip karcinoida jajnika, koji se obično manifestuje karličnom masom. Blizu 30% pacijentkinja će imati znakove i simptome karcinoidnog sindroma, uključujući crvenilo lica, dijareju, bronhospazam i edem

Trabekularni karcinoid je drugi najčešći karcinoidni tumor jajnika i javlja se kod 25% pacijentkinja. Mucinozni karcinoidi su retki (1,5%), mogu biti čisti ili povezani sa zrelim teratomima. Stromalni karcinoidi su tumori koji sadrže normalno tiroidno i karcinoidno tkivo (4).

Slabo diferentovani NET

Karcinom malih ćelija (small cell) i NE karcinom velikih ćelija (non small cell) jajnika su veoma maligni i agresivni, bez obzira na stadijum. Karcinom malih ćelija jajnika podseća na plućni tip i često je povezan sa uobičajenim epitelnim tumorima, tipično endometrioidnim karcinomom, što ukazuje na poreklo iz površinskog epitela jajnika. Njegov imunski profil uključuje pozitivnost za neuron-specifičnu enolazu i ređe za hromogranin. NE karcinomi velikih ćelija su povezani sa benignim i malignim površinskim epitelno-stromalnim tumorima. Imunohistohemijski markeri za hromogranin su najčešće pozitivni.

U dijagnozi NET Klinički pregled, ultrazvučna sonografija i MSCT predstavljaju inicijalni dijagnostički arsenal. Za pacijente sa metastatskom bolešću, MRI ili 68 Ga-oktrotid PET skeniranje odnosno analoge somatostatina (kao što su lanreotid i oktrotid) treba uzeti u obzir u dijagnostici i treba ih koristiti pre i tokom resekcije tumora kako bi se sprečile komplikacije karcinoidne krize. Imunohistohemija pomaže u identifikaciji tumora zbog ekspresije markera neuroendokrine diferencijacije (neuron-specifična enolaza, sinaptofizin, hromogranin CD56, vimentin i antigen epitelne membrane). Trenutno, samo je SMARCA4, 16, 17, 18 prepoznat kao biološki marker karcinoma malih ćelija hiperkalcemijskog tipa.

Lečenje predstavlja rezultat multidisciplinarnog rada u dijagnostici i uključuje:

• Hirurško lečenje:

unilateralnu salpingooforektomiju, bilateralnu salpingooforektomiju, totalnu histerektomiju + bilateralnu salpingooforektomiju + disekciju karličnih limfnih čvorova, citoreduktivnu operaciju karcinoma jajnika i pomoćne tretmane, kao što je radioterapija.

• Za pacijente sa uznapredovalom stadijumom bolesti, sveobuhvatni tretman (**hirurgija + hemo-terapija + radioterapija**) u cilju opšteg ili karcinom zavisnog preživljavanja.

Prikaz slučaja

Pacijentkinja rođena 1960. godine, primljena je na interno odeljenje zbog neregulirane glikemije zamaranja i bolova u donjim ekstremitetima. Dijabetičar na insulinu, leči HTA, redovnu uzima th. Pre 20 godina operisala žučnu kesu. Poslednja menstruacija pre 20 godina. Ranije trudnoće P2 I Ab 2.

WBC: 12.4
RBC: 4.60
HGB: 133
HCT: 0.41

GLUC: 13.9
UREA: 8,5

CREA: 102
TBIL: 9.8
CRP: 34.6

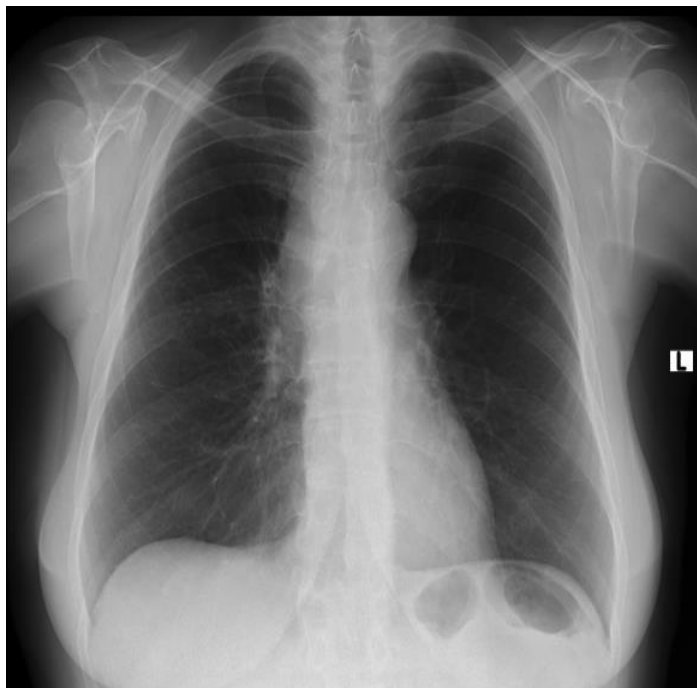
CA 19.9: 38.61 U/mL
CA 125: 20.03 U/ML,
HE4145.3,
Roma indeks 39,7

Ginekološki pregled:

Koža, sluzokoža vulve i vagine bez vidljivih patoloskih promena.

PVU bez vidljive patologije.

Uterus u indiferentnom položaju, normalne veličine, pokretan, neosetljiv. Obostrano uz uterus palpiraju se pokretne, čvrste, bezbolne formacije nepravilne forme veličine ženske pesnice.



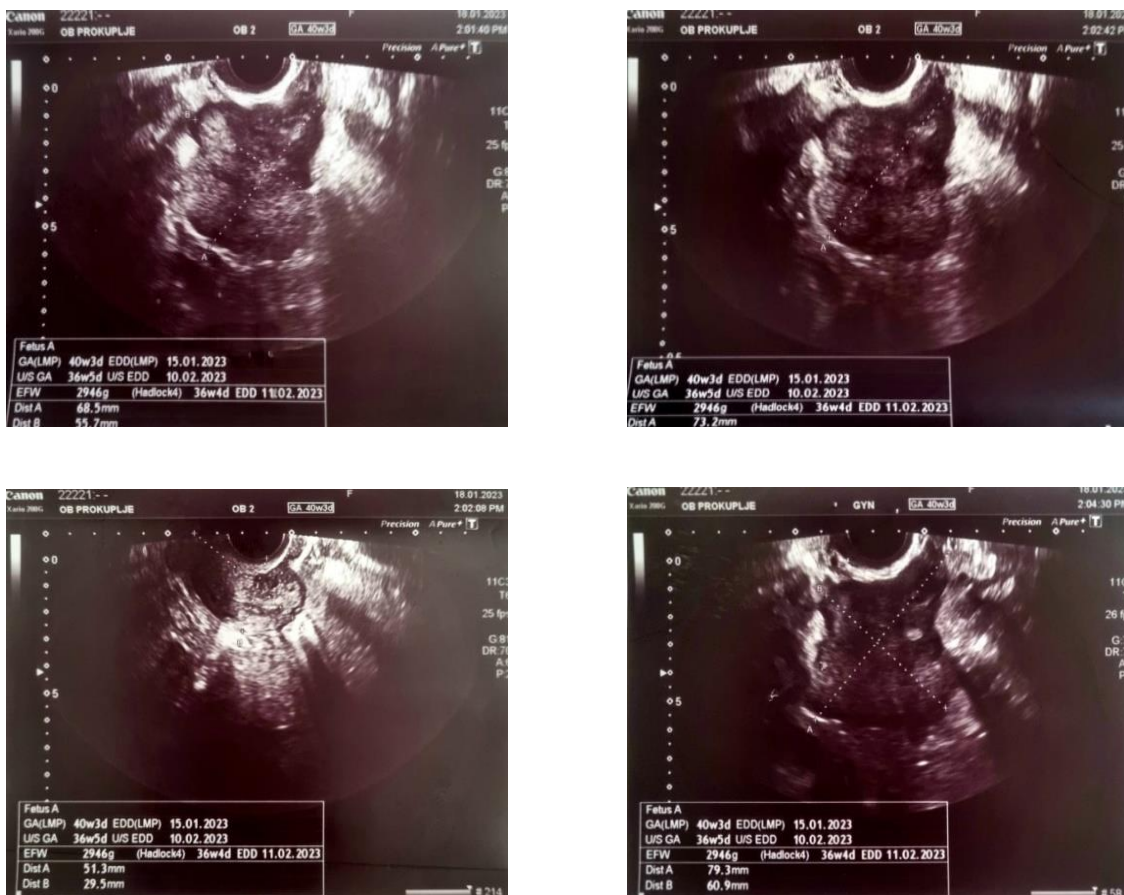
Slika 1. Nativni RTG snimak pluća uredan

Ultrazvučni pregled (Slika 2): uterus u AVF pravilnih kontura, homogene ehostrukture dimenzije 51 x 31 x 28 mm. Endometrium crtast. U regiji desnih adneksa solidna, heteroehogena formacija nepravilne forme, promera 67 x 40 mm. U regiji levih adneksa prisutna slične formacije promera 54 x 40 mm. Prisutna je vrlo mala količina slobodne tečnosti u Douglasovom prostoru.

CT abdomena i karlice (Slika 3): Uterus i jajnici u potpunosti narušene strukture prisutnom nepravilnom lobuliranom promenom, aproksimativnih dimenzija 110 x 47 mm (APxLL u aksijalnoj ravni) i KK 64 mm, denziteta mekog tkiva i gušće tečnosti (polje nekroze), koje postkontrastno pokazuje heterogeno pojačanje denziteta. Promena naleže na rektum, infiltrirše masni planum, dok

anteriorno naleže na krov m.beške, kranijalno je u kontaktu sa vijugama t.creva. Oko ove promene je

prisutna slobodna tečnost. nema limfonodomegalije u m.karlici. Nalaz u abdomenu praktično uredan



Slika 2. Ultrazvučni pregled



Slika 3. CT abdomena i karlice

Hirurška tx 31.1.2023.

Op: laparatomia med. inferior. Hysterectomy totalis cum adnex.bill. Appendectomy. Omentectomy partialis.

Operativni nalaz: Trbuh otvoren medi-janlnim rezom, adnexa obostrano slobodna, oba jajnika tumorski izmenjena, desno tumefakt promera oko 55 mm, neravne površine, tvrde konzistencije; levo tumefakt promera oko 50 mm, neravne površine, tvrde konzistencije; uterus avf, involutivan, slobodan, glatke seroze. U Duglasu prisutna oskudna količina serozne slob.tečnosti. Na dostupnom delu creva, omentumu, apendiksu i peritoneumu trb. duplje nisu uočene patološke

promene. Na uobičajen način urađena totalna histerektomija i obostrana adneksektomija. U konsultaciji sa hirurgom urađena apendektomija i parc. omentektomija. Nakon provere hemostaze i otklanjanja str. sadržaja iz trb. duplje, trbuh zatvoren po slojevima.

Na ph analizu poslati: aspirat slob. tečnosti, uterus, obe adnexe, apendiks, omentum (Slika 4).

Anestezija: Opšta endotrahealna.

Postoperativni tok uredan uz redovnu korekciju glikemije. KKS, Biohemijski parametri očekivanog toka. 3. postoperativnog dana uspostavljena pasaža creva. Opuštena na kućno lečenje uz skidanje šavova 10. postoperativnog dana.



Slika 4.

PH nalaz

• 13.2.2023. Patološko - histološka dijagnoza:
Na osnovu HE preparata bilateralnog tumora ovarijuma može se posumnjati da se radi o

CARCINOMA DEDIFFERENTATUM ili SMALL CELL CARCINOMA OVARIJ.

• Revizija, Institut za patologiju UKC Niš

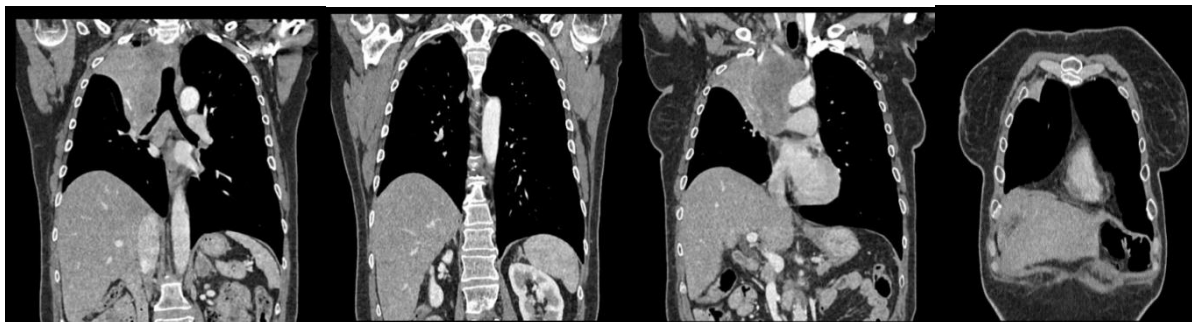
Histološka dijagnoza:

Nalaz: ph SYNOPTOPHYSIN +, CHROMOGRANIN+, CD56+/-, NSE+/-, TTF1+/-, CKAE1/AE3+/-, INHIBIN-, VIMETIN -, DESMIN-, LCA-, CALRETIN-, WT1-, GFAP-, CD10-, CD99-, KI67 80% TUMORSKI PROCES SE NALAZI U UNTRAŠNJOSTI I NA POVRŠINI OBA JAJNIKA U CITOLOŠKOM RAZMAZU ASCITNE TEČNOSTI PRISUTAN PROTEINSKI MATERIJAL, BROJNI ERITROCITI I OSTALI ELEMENTI KRVI, MEZOTELIJALNE ČELIJE KAO I GRUPA ATIPIČNIH ČELIJAKOJE MIKROMORFOLOŠKI ODGOVARAJU OPISANIM TUMORSKIM ČELIJAMA. OMENTUM INFLAMACIJA CHRONICA AKTIVA IMUNOHISTOHEMISKI PROFIL ODGOVARA HIGH GRADE NEUROENDOKRINOM KARCINOMU SMALL CELL CARCINOMA OVARI BILATERALIS T1c3 FIGO IC3 TE SE NE ISKLJUČUJE MOGUĆNOST DA E RADI O OVARIJALNOJ METASTAZI U PRVOM REDU SMALL CELL KARCINOMU (PULMONARI TYPE)

30.03 CT grudnog koša

Veći deo plućnog parenhima gornjeg i srednjeg lobusa desno, izmenjen u vidu atelktaze kao posledica opstrukcije lobarnog bronha za gornji lobus. U ostalom delu plućnog parenhimu bez detektabilnih fokalnih lezija. Medijastinalno konglo-

merat dimenzija 62 x 60 x 114 koji svojim prisustvom mufira i stenoziralobarni granu desne a.pulmonalis i komprimuje VCS. Konglomerat se ne može se jasno odvojiti od opisane atelktaze. U jetri na granici reznjeva prisutna nepravilna hipodenzna promena prečnika 18 mm.



Konzilijarna Odluka (05.04.2023.)

- C56 St post hysterectomy totalis cum adnexectomy bill. appendectomy et omentectomy partialis 31.01.2023 pp Ca ovarii bilateralis.
- FIGO IC3 Lymphonomegalia mediastinalis Tu pulmonis I.dex. Tu glandulae suprarenalis I.sin Meta in hepatis susp. MSCT toraksa 30.03.2023.
- Bolesnicu predstaviti konzilijumu za neuroendokrine tumore Klinika za endokrinologiju KC Srbije.

Zaključak

U navedenom slučaju se najverovatnije radi o metastatskom tumoru jajnika poreklom iz plućnog parenhima. S obzirom na patohistološki nalaz i

poreklo radi se o agresivnom small cell NET TU jajnika se mogu javiti u svim životnim dobima žene od adolescencije do senijuma. Mogu biti benigni, maligni i granični kao I primarni i metastatski. Veličina tumorskih procesa ne određuje njihov maligni potencijal. TU jajnika predstavljaju jednu od najheterogenijih grupa neoplazmi.

Najčešće su incidentalomi i dijagnostikuju se prilikom rupture, torkvacije ili mimikrije drugih stanja.

Rana dijagnoza i blagovremeni a multidisciplinarni pristup terpiji umnogome utiču na prognozu i preživljavanje. Hirurgija ostaje zlatni standard u lečenju, naravno ukoliko je ista izvedena u opravdanom operativnom vremenu bilo kao pojedinačna ili kombinovana metoda lečenja.

Literatura

1. Zhang, W., Chang, S., Cai, M., Feng, W., Liu, L., & Han, L. (2021). Systematic retrospective analysis of 10 cases of neuroendocrine tumors of the ovary: diagnosis, treatment and follow-up.. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-674591/v1>
2. Miglietta, S., Girolimetti, G., Marchio, L., Sollazzo, M., Laprovitera, N., Coluccelli, S., & Porcelli, A. (2022). Microma and metabolic profiling of a primary ovarian neuroendocrine carcinoma pulmonary-type reveals a high degree of similarity with small cell lung cancer. *Non-Coding Rna*, 8(5), 64. <https://doi.org/10.3390/ncrna8050064>
3. Modlin, Irvin M et al. "A nomogram to assess small-intestinal neuroendocrine tumor ('carcinoid') survival." *Neuroendocrinology* vol. 92,3 (2010): 143-57. <https://doi.org/10.1159/000319784>
4. Zhu, Y., Meng, F., Fang, H., Zhang, Z., Wang, L., & Wei, Z. (2019). Clinicopathologic characteristics and survival outcomes in neuroendocrine carcinoma of the ovary. *International Journal of Gynecological Cancer*, 30(2), 207-12. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2019-000746>