

Kazuistika – diseminovaný karcinom endometria?

Gabriel Jelenek, Josef Chovanec

Oddělení gynekologické onkologie, Klinika operační onkologie, Masarykův onkologický ústav Brno a LF MU Brno

Kazuistika diseminace nádoru neznámého původu. Původně zvažován jako recidiva primárně operovaného karcinomu endometria s aplikovanou paliativní chemoterapií s nedostatečným efektem. Následná aplikace radioterapie na progredující ložiska. V době léčby bylo opakovaným imunohistochemickým vyšetřením a také prediktivním vyšetřením zjištěno, že se nejedná o diseminaci primárního nádoru a ani o diseminaci plicního karcinomu, ale o diseminovaný proces nediferencovaného nádoru neznámého origa s rychlou progresí.

Klíčová slova: endometroidní karcinom, diseminace, imunohistochemie, prediktivní vyšetření.

Disseminated endometrial cancer?

A case report of the disseminated tumor of unknown origin. Primarily thought as relaps of the endometrial cancer with application of the palliative chemotherapy without effect. Further on application of the radiotherapy for progression sites of the tumor. During the treatment period imunohistochemistry and predictive genetics found, that disseminated proces is neither primary endometrial cancer, nor lung cancer, but it is dissemination of the undifferentiated cancer of unknown origin.

Key words: endometroid cancer, dissemination, imunohistochemistry, predictive examination.

Úvod

Karcinom endometria je jedním z nejčastěji se vyskytujících karcinomů u žen. Dle dostupných údajů ze stránky www.svod.cz bylo v roce 2018 v České republice diagnostikováno 1 883 karcinomů endometria, tedy 34,9 případů na 100 000 žen s mortalitou 8,14 na 100 000 žen za rok. Celkem 64 % je zachyceno v I. stadiu s maximem výskytu ve věku 65–69 let. Dle dat za rok 2018 je až 8,28 % případů zachyceno před menopauzou a 1,59 % před 40. rokem života (1). Rizikové faktory (grading, LVSI, hloubka invaze) mají vliv na metastatické postižení pánevních a paraaortálních lymfatických uzlin.

Většina žen s metastatickým karcinomem endometria podstoupila již v minulosti léčbu pro primární lokalizovaný endometroidní karcinom a rozvinul se u nich relaps ve formě vzdálené recidivy, nebo lokoregionální progresse. Zde nejvýznamněj-

ším prognostickým faktorem je lokalizace recidivy. Jen malá skupina žen je primárně zachycena ve stadiu primárně metastatického onemocnění. Příznaky metastatického onemocnění jsou relativně nespecifické. V případě lokoregionální recidivy mezi příznaky patří krvácení (pochva, močový měchýř, rektum), abdominální nebo pánevní bolest, otok dolní části stěny břišní, nebo dolní končetiny, ale může se projevovat taky kachexií, kašlem, dechovou nedostatečností, bolestí na hrudi a taky kostní bolestí (2).

U pacientek s podezřením na metastázu primárního onemocnění je vhodné provést zobrazovací vyšetření v podobě CT, MRI nebo PET/CT. U žen, u kterých při primárním záchytu byla elevace Ca 125, je vhodné odběr zkontrolovat. Je potřebná histologická verifikace přítomné recidivy spolu s vyšetřením dalších parametrů: histologický typ (přítomnost serózního nebo clear cell karcinomu má

horší prognózu), vyšetření na přítomnost estrogenových a progesteronových receptorů (důležité hlavně u endometroidního karcinomu), vyšetření na přítomnost HER2 receptoru u serózního karcinomu, přítomnost na defekt v mismatch repair proteinech nebo testování na mikrosatelitní instabilitu a testování na přítomnost somatické mutace s použitím next-generation sekvenace k určení vhodnosti imunoterapie cílené terapie a eventuálně možnost účastnit se v klinické studii.

Pro ženy s nově diagnostikovaným metastatickým endometroidním karcinomem je primárně doporučená chirurgická cytoredukce s následnou systémovou terapií. Kritéria k určení operability u pacientky jsou totožné s kritérii pro ovariální karcinom s nutností předoperačního posouzení možností provedení optimální cytoredukce spolu s performancí statusu pacientky. U žen s provedenou chirurgickou cytoredukcí je doporučována

Obr. 1. Primární projev diseminace nádoru neznámého origa**Obr. 2.** Nádor v kšticí před histologickou verifikací

následná aplikace chemoterapie než pouhá observace. Preferovaným chemoterapeutickým režimem je na základě výsledků studie GOG 209 režim paclitaxel s karboplatinou. U pacientek s nemožností provést chirurgickou cytoredukcí je vhodná systémová chemoterapie nebo hormonoterapie. Celková prognóza je ale špatná (5leté přežití u žen s přítomností vzdálených metastáz – stadium IVB je méně než 20%). Jedná se tedy o paliativní přístup. U žen se zjištěným metastatickým endometroidním karcinomem po tom, co již

byly léčeny pro lokální onemocnění, je preferovaná samostatná systémová chemoterapie spíše než chirurgická cytoredukce s následnou chemoterapií. Je možné ale individuálně zvažovat možnosti operační cytoredukce dle nálezu u jednotlivých pacientek (dobrý PS, platina-free interval víc než 1 rok, předpoklad kompletní cytoredukce) (3). V případě dobré odpovědi na léčbu a perzistenci solidního ložiska, je možné v individuálních případech zvažovat konzultaci chirurga k úplné cytoredukci (4).

Kazuistika

65letá pacientka 10 let bez gynekologické kontroly byla odeslána k vyšetření pro nález G2 endometroidního adenokarcinomu v histologii z provedené hysteroskopie a separované abraze pro postmenopausální spotting. Do té doby zdravá pacientka s onkologicky negativní rodinnou anamnézou, bez medikací a kouření do 20 cigaret denně, měla v rámci vyšetření provedenou onkologickou cytologii děložního čípku a mamografii prsu (BIRADS-2) s negativním nálezem. Subjektivně při vstupním vyšetření byla zcela bez potíží, s fyziologickým gynekologickým a ultrazvukovým nálezem. Všechna provedená stagingová vyšetření byla v normě (CT břicha a pánve, RTG hrudníku, odběr krve na Ca125, HE4 a HE4ren). Pacientka podstoupila plánovanou operaci v rozsahu laparoskopicky asistované vaginální hysterektomie s levostrannou adnexektomií (pravostranná adnexektomie provedena v roce 1992 tomicky). Peroperačně byl histologický nález endometroidního karcinomu děložního těla grade 1–2 s mělkou invazí (do 2–3 mm při šíři myometria 13 mm). Operační výkon byl proto ukončen a byl dostatečný. V definitivní histologii byla potvrzená mělká invaze (4/12 mm) grade 2 endometroidního adenokarcinomu, bez průkazu cévní invaze, cervix s ojedinělým čepem stromální invaze. Definitivně patologem hodnoceno jako stadium pT2. Komisi pro gynekologické malignity byla doporučena adjuvantní zevní radioterapie pánve + brachyterapie lineárním zářičem. Pacientka navrženou léčbu absolvovala (z brachyterapie souhlasila s první frakcí, druhou odmítla). Po ukončené léčbě byla pacientka dispenzarizována v onkogynekologické a radioterapeutické ambulanci po dobu 3 let bez patologického nálezu. Po 3 letech byla pro nález útvarů parietálně v kšticí o velikosti 20 × 20 mm, 10 × 10 mm a další podkožní rezistenci v oblasti pravého spánku projednaná v melanomové komisi. Provedena biopsie s předběžným výsledkem histologie s nálezem metastázy endometriálního karcinomu. Gynekologické vyšetření bylo opakovaně s negativním nálezem s Ca125 a HE4 v normě. Lymfatické uzliny na krku byly negativní. Provedené celotělové PET/CT s nálezem objemné aktivní metastázy v mozku ve falxu mezi frontálními laloky,

šířící se do postranních komor s perifokálním edémem. Metastatický infiltrát vyplňující částečně levou nosní dutinu. Vícečetné patologické lymfatické uzliny bilaterálně na krku. Paket patologických lymfatických uzlin v mediastinu vpravo paratracheálně a v hilu, s částečným útlakem truncus pulmonalis. Rozsáhlý metastatický infiltrát v pravé plicí paramediastinálně. Více než 10 drobných plicních metastáz bilaterálně. Několik metastáz v mamkách. Vícečetné metastázy jater, metastáza levé nadledviny. Vícečetné metastázy ledvin (ve větším počtu vpravo), dále ve svalch a podkoží (na hlavě, v hrudních stěnách, na levé hýždí), několik ve skeletu. Definitivní histologie z biopsie morfy na kalvě určující nález karcinomu, který je morfologicky a imunofenotypicky odlišný od primárního endometroidního adenokarcinomu, nelze však vyloučit konverzi v rámci nádorové progresie. Karcinom byl imunohistochemicky CK7, CD117, CD34, SMA, PAX8, ER, PR, p16, calretinin, CK20, vimentin a chromogranin negativní a byl beta-catenin, EMA, CKA E1/3 pozitivní. Pro doplnění byl nádor CK 5/6 fokálně slabě pozitivní, TTF-1 pozitivní v cca 50 % jader nádorových buněk, napsin A negativní, synaptofyzin fokálně limitovaně pozitivní, CK8 difúzně pozitivní, CD56 v drobných ojedinělých ložiscích pozitivní. Revidovaný závěr byl ve shodě s úvodním čtením, jednalo se tedy o níže diferencovaný karcinom G3. Imunoprofil připouští možnost plicního nemalobuněčného karcinomu, nejspíše adenokarcinomu. Vzhledem k celkově nekonkluzivnímu závěru bylo provedeno prediktivní vyšetření z biopsie nádoru se závěrem, že ve vzorku nebyla prokázána mutace genu EGFR a nádor je ALK, ROS-1 a PD-L1 negativní. Jedná se tedy o diseminovaný proces nediferencovaného nádoru nejasného origa. Z důvodu nálezu zejména mozkových metastáz a útlaku truncus pulmonalis, byla za hospitalizace zahájena antiedematózní a kortikoidní léčba s mírným zlepšením kognitiv-

ních funkcí. Radioterapeutem byla indikována paliativní radioterapie na oblast mozkovny v rozsahu 20 Gy (5 × 4 Gy) včetně kožních morf na kalvě. Komise pro gynekologické malignity doporučila s odstupem 1 týdne po ozáření mozku zahájit systémovou paliativní chemoterapii. Neurologem pak postupné snížení kortikoterapie až její vysazení. Z tumor markrů byl nález Ca 72–4 32,7 s úpravou na 4,6 (norma do 6,9), Cyfra 32,6 s elevací na 39,1 (norma do 6,0), CEA 5,8 s mírným poklesem na 5,3 (norma do 4,6), NSE 51,6 s elevací na 91,4 (norma do 15,2), ostatní markry: Ca 15,3, Ca 125, Ca 19–9 a SCC byly v normě. Byly aplikovány 3. serie chemoterapie v režimu Paclitaxel/CBDCA AUC 5, kterou tolerovala dobře. Od další aplikace vzhledem k progresi bylo upuštěno. Pro kostní metastázy byla zahájena léčba zolendronovou kyselinou. Pro systémové diseminaci (mozek, levá nosní dutina, LAP krku, mediastinum s parciálním útlakem truncus pulmonalis, plíce, mammy, játra, nadledvina vlevo, ledviny, svaly, podkoží, skelet) a odlišnosti karcinomu, který je morfologicky a imunofenotypicky odlišný od primárního endometroidního adenokarcinomu byl nádor řešen jako diseminace nádoru neznámého původu. Pro silné bolesti zad a levé dolní končetiny, oslabení – paréza L4 vlevo při progresi metastáz byla indikována paliativní radioterapie na oblast metastázy L4, 5 × 4 Gy nebo jednorázově. Dle ortopedického konzilia s ohledem na rozsah a chemorezistenci onkologického onemocnění nebylo operační řešení indikováno, pouze zevní fixace bederním pásem. Byla indikována paliativní radioterapie na oblast metastázy dutiny ústní a tumor formace pravého plíce – vše zkrácenou frakcionací (cca 2–3 frakce). Bylo požádáno o doplnění imunohistochemického vyšetření s jeho následnou revizí a potvrzením shody s úvodním čtením, že se jedná o metastázu níže diferencovaného karcinomu G3. Imunoprofil připouští možnost plicního nemalobuněčného karcin-

nomu, nejspíše adenokarcinomu. Byla proto provedena mutační analýza na chemoterapii progredujícího onemocnění z nádorové tkáně s požadovaným prediktivním vyšetřením na plicní tumory: EGFR a imunohistochemicky ALK, ROS-1 a PDL-1. Interpretací závěru patologem nebyla vyšetřením prokázána mutace genu EGFR ve vyšetřovaných oblastech. Nádory, které nemají aktivační mutace v tyrozinkinázové doméně genu EGFR, jsou v literatuře spojovány se sníženou citlivostí k tyrozinkinázovým inhibitorům. Nádor je ALK, ROS-1 i PD-L1 negativní. U pacientky postupný rozvoj suchého, dráždivého kašle, dle RTG plic velká infiltrace plicního hilu vpravo, bronchodilatační terapie bez efektu. Velmi rychle narůstající nádorová infiltrace v dutině ústní (alveolární výběžek mandibuly vpravo), která omezuje kousání a mírně také polykání stravy. Po domluvě s radioterapeutem pokus o ovlivnění symptomů způsobených metastázami plic a dutiny ústní pomocí paliativního ozáření, proto provedeno na obě lokalizace ve 2 frakcích, bez komplikací. Postupně navšována analgetická terapie. S pacientkou a rodinou podrobně probrány možnosti následné péče, pacientka dává přednost propuštění domů se sledováním v paliativní ambulanci a výhledově zajištění lůžkového hospice. Při propuštění je pacientka ve stabilizovaném stavu, afebrilní, schopna převozu domů. Tři týdny od propuštění z nemocnice došlo k zhoršení zdravotního stavu a pacientka byla přeložena do lůžkového hospice.

Závěr

Diseminovaný proces byl po provedených vyšetřeních vyloučen z podezření na recidivu endometroidního karcinomu. Plicní diseminace podrobným vyšetřením nebyla nádorovou duplicitou a nález byl uzavřen jako diseminace nádoru nejasného origa. Rychle progredující nádor i navzdory snaze o zastavení jeho růstu směřuje k nezdárnému konci s paliativní péčí.

Podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

LITERATURA

1. <https://www.svod.cz/analyse.php?modul=incmor#>
2. Del Carmen MG, Boruta DM 2nd, Schorge JO. Recurrent endometrial cancer. Clin Obstet Gynecol 2011; 54: 266.

3. SEER Stat Fact Sheets: Endometrial Cancer. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html> (Accessed on January 13, 2014)
4. Tobias CJ, Chen L, Melamed A, et al. Association of Ne-

oadjuvant Chemotherapy With Overall Survival in Women With Metastatic Endometrial Cancer. JAMA Netw Open 2020; 3: e2028612.