

Ozguc Takmaz¹, Cem Iyibozkurt²

Guz z komórek zrębu i sznurów płciowych z pierścieniowatymi kanalikami współistniejący z gruczolakiem szyjki macicy i brodawczakiem wewnątrzprzewodowym piersi u pacjentki z zespołem Peutza–Jeghersa – opis przypadku

Simultaneous sex cord stromal tumor with annular tubules, adenocarcinoma of the cervix and intraductal papilloma of the breast in a patient with Peutz–Jeghers syndrome: a case report

Опухоль из стромальных и овариальных клеток с кольцевыми каналами в сопровождении аденокарциномы шейки матки и внутрипротоковой папилломой груди у пациентки с синдромом Пейтца–Егерса – описание случая

¹ Oddział Ginekologiczno-Położniczy, Szpital Acibadem Maslak, Stambuł, Turcja

² Klinika Ginekologii Onkologicznej, Wydział Lekarski Uniwersytetu w Stambule, Stambuł, Turcja

Adres do korespondencji: Ozguc Takmaz, Acibadem Maslak Hastanesi Kadin Hastaliklari ve Dogum Bolumu, Buyukdere Caddesi, No:40, PC: 34457 Sariyer, Istanbul, tel.: +90 212 304 4497, +90 555 400 6591, e-mail: ozguctakmaz@hotmail.com

¹ Department of Gynecology and Obstetrics, Acibadem Maslak Hospital, Istanbul, Turkey

² Department of Gynecologic Oncology, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey

Correspondence: Ozguc Takmaz, Acibadem Maslak Hastanesi Kadin Hastaliklari ve Dogum Bolumu, Buyukdere Caddesi, No:40, PC: 34457 Sariyer, Istanbul, tel.: +90 212 304 4497, +90 555 400 6591, e-mail: ozguctakmaz@hotmail.com

Streszczenie Zespół Peutza–Jeghersa jako pierwszy opisał holenderski lekarz Jan Peutz w 1921 roku. Ten dziedziczny zespół charakteryzuje się obecnością polipów hamartomatycznych, które mogą powodować niedrożność jelit, oraz hiperpigmentacją skóry i błon śluzowych. To rzadkie schorzenie powoduje 15-krotny wzrost ryzyka wystąpienia guzów jelita oraz nowotworów ginekologicznych, szczególnie raka jajnika. Poniżej przedstawiamy przypadek 49-letniej pacjentki z olbrzymią zmianą w obrębie przydatków, u której wcześniej zdiagnozowano zespół Peutza–Jeghersa. Chociaż przeprowadzona przed operacją biopsja endometrium nie wykazała zmian wewnątrz macicy, po zabiegu zdiagnozowano gruczolakoraka szyjki macicy, a leczenie uzupełniono zabiegiem radykalnej trachelektomii. Podsumowując, pacjentki z zespołem Peutza–Jeghersa znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia nowotworów narządów rodnych. Należy pamiętać, że badanie kliniczne może nie być wystarczające do wykrycia wszystkich guzowych elementów tej choroby.

Słowa kluczowe: zespół Peutza–Jeghersa, guz jajnika, gruczolak złośliwy

Abstract Peutz–Jeghers syndrome was first described by a Dutch physician, Jan Peutz, in 1921. It is an inherited syndrome characterized by intestinal hamartomatous polyps, which can cause obstruction, and mucocutaneous hyperpigmentation. This rare syndrome brings a 15-fold increase in the risk of intestinal as well as gynecologic tumors, especially ovarian cancer. We present a 49-year-old women with a huge adnexal mass and already diagnosed Peutz–Jeghers syndrome. Although the sampling of the endometrium, which was done before the surgery, was normal, cervical adenocarcinoma (adenoma

malignum) was diagnosed after the operation, and complementary radical trachelectomy was conducted to complete the therapy. In conclusion, Peutz–Jeghers syndrome patients are at an increased risk of genital tract tumors. It should be kept in mind that a clinical examination could be insufficient to diagnose all the tumoral components of the disease.

Key words: Peutz–Jeghers, ovarian tumor, adenoma malignum

Содержание

Синдром Пейтца–Егерса впервые описал голландский врач Ян Пейтц в 1921 году. Этот наследственный синдром характеризуется наличием гамартомальных полипов, которые могут вызвать кишечную непроходимость и гиперпигментацию кожи и слизистых оболочек. Это редкое заболевание вызывает 15-кратное повышение риска выступления колоректальных опухолей и гинекологических новообразований, в частности рака яичников. Ниже представляем случай 49-летней пациентки с огромным изменением в придатках, у которой ранее диагностирован синдромом Пейтца–Егерса. Несмотря на то, что проведенная перед операцией биопсия эндометрия не показала никаких изменений внутри матки, после операции диагностирована аденокарцинома шейки матки, а лечение дополнили процедурой радикальной трахеэктомии. Подводя итоги, пациентки с синдромом Пейтца–Егерса входят в группу повышенного риска выступления рака репродуктивных органов. Следует обратить внимание, что клиническое исследование может быть недостаточным для обнаружения всех опухолевых элементов этого заболевания.

Ключевые слова: синдром Пейтца–Егерса, опухоли яичников, злокачественная аденома

WSTĘP

Zespół Peutza–Jeghersa (ZPJ) jest rzadką chorobą o autosomalnie dominującym sposobie dziedziczenia. Jej częstość występowania szacuje się na 1 na 120 000 urodzeń⁽¹⁾. W obrazie klinicznym obserwuje się obecność przebarwień, polipów hamartomatycznych i guzów w różnych narządach. Częstość występowania nowotworów narządów rodnych, gruczołu piersiowego oraz przewodu pokarmowego ocenia się na 20% do 50%^(2–4). Szczególnie powiązane z ZPJ są: nabłonkowy guz jajnika i guz jajnika z komórek zrębowych, minimalnie odróżniany śluzowy rak gruczołowy szyjki macicy (gruczolak złośliwy) oraz rak gruczołowy błony śluzowej trzonu macicy. Najczęstszymi guzami jajnika są guzy sznurów płciowych z pierścieniowatymi kanalikami (*sex cord tumor with annular tubules*, SCTAT) oraz guzy z komórek Sertolego. Śluzowy nabłonkowy guz jajnika, guz surowicy oraz dojrzały potworniak występują rzadko w tej grupie pacjentek⁽³⁾. Niniejsza praca przedstawia przypadek pacjentki z ZPJ, u której wykryto guza sznurów płciowych z pierścieniowatymi kanalikami (SCTAT), minimalnie odróżnianego raka gruczołowego szyjki macicy oraz brodawczaka wewnątrzprzewodowego piersi.

OPIS PRZYPADKU

Pacjentka w okresie przedmenopauzalnym w wieku 49 lat, 2 ciąży, 2 porody, została przyjęta do kliniki z postępującym rozdęciem brzucha, bólem w okolicy miednicy oraz zmianą w lewej piersi. Ze względu na obecność licznych polipów hamartomatycznych w jelicie cienkim oraz przebarwień skóry wokół ust u kobiety dwadzieścia lat wcześniej rozpoznano ZPJ. Ponadto chora przeszła dwie laparotomie z powodu niedrożności spowodowanej obecnością

INTRODUCTION

Peutz–Jeghers syndrome (PJS) is a rare autosomal dominant disorder, and it occurs in the incidence of 1 in 120,000 births⁽¹⁾. The clinical findings are associated with pigmented macules, intestinal hamartomatous polyps and various neoplasms. The incidence of genital tract, breast and gastrointestinal cancers varies from 20% to 50%^(2–4). Especially, epithelial and stromal ovarian tumors, minimal deviation mucinous adenocarcinoma of the cervix (adenoma malignum) and endometrial adenocarcinoma may be accompanied by PJS. The most common ovarian tumors are sex cord tumor with annular tubules (SCTAT) and Sertoli cell tumor. Rarely, mucinous epithelial ovarian tumor, serous tumor and ovarian mature teratoma may also be found in these patients⁽³⁾. In this study, we present a case of a patient with PJS who had a simultaneous SCTAT, minimal deviation adenocarcinoma (adenoma malignum) of the cervix and intraductal papilloma of the breast.

CASE REPORT

A 49-year-old premenopausal woman, gravida 2, para 2, was admitted to our clinic with complaints about progressive abdominal distention, pelvic pain and a mass in the left breast. The patient had PJS that had been diagnosed twenty years before because of multiple hamartomatous polyps in the small bowel and melanin pigmentation around the lips. She had also had two laparotomies for obstruction caused by polyps, one cesarean section and mass excision from the breast.

On pelvic examination, a cystic, irregular, about 30 cm mass was detected in the left pelvic region. The cervix uteri was normal and there was free space between the

polipów w przewodzie pokarmowym, cięcie cesarskie oraz zabieg wycięcia zmiany w piersi.

W badaniu ginekologicznym w lewej części miednicy stwierdzono obecność nieregularnej torbielowej zmiany o średnicy około 30 cm. Szyjka macicy była prawidłowa, a pomiędzy szyjką a ścianą miednicy obserwowano wolną przestrzeń. Badanie ultrasonograficzne przezbrzuszne wykazało obecność olbrzymiej zmiany po lewej stronie miednicy zawierającej okolice zarówno płynowe, jak i lite. Złożoną zmianę torbielowatą o średnicy 30 cm wykazano w tomografii komputerowej (TK) (ryc. 1). Markery nowotworowe (CA-125, AFP, CA-15-3 i CEA) oraz badanie cytologiczne szyjki macicy były w normie. Ze względu na zwiększone ryzyko raka piersi w związku z ZPJ wykonano mammografię. Badanie wykazało zmianę o kategorii BI-RADS 4 według klasyfikacji BI-RADS. Zabieg laparotomii zaplanowano po pobraniu próbek endometrium. Ocena histopatologiczna materiału pobranego w czasie lżeczkiwania wykazała rozrost błony śluzowej macicy.

Wykonano laparotomię, podczas której usunięto nieregularną zmianę o wymiarach 27 × 18 × 19 cm, zawierającą elementy płynowe i lite. Stwierdzono, iż zmiana wywodzi się z lewego jajnika. Macica i jajnik prawy bez zmian. Zmianę wywodzącą się z lewego jajnika usunięto, a zamrożone fragmenty odesłano do badania histopatologicznego. Analiza wykazała obecność łagodnego guza surowiczego. Przeprowadzono zabieg histerektomii przezbrzuszej z jednostronnym usunięciem jajnika i jajowodu oraz biopsję sieci. W tym samym czasie usunięto podejrzaną zmianę piersi. Zarówno zabieg, jak i okres pooperacyjny przebiegły bez powikłań. Usunięte patologiczne tkanki odesłano do zakładu patomorfologii w celu ustalenia ostatecznego rozpoznania.

Badanie wykazało guza z komórek zrębu i sznurów płciowych z pierścieniowatymi kanalikami, raka gruczołowego szyjki macicy w stopniu zaawansowania Ia₂ oraz brodawczaka wewnątrzprzewodowego piersi. Po rozpoznaniu raka gruczołowego szyjki macicy pacjentka została poddana zabiegowi usunięcia przymacicz wraz z kikutem pochwy i miedniczymi węzłami chłonnymi (ryc. 2). Ocena mikroskopowa węzłów chłonnych i przymacicz nie wykazała

cervix and pelvic side walls. Transabdominal ultrasonography revealed a huge mass, containing cystic and solid areas in the left side of the pelvis. A 30 cm complicated cystic mass was found in a computed tomography (CT) scan (Fig. 1). Tumor markers (CA-125, AFP, CA-15-3 and CEA) and cervical smear were normal. The patient underwent mammography due to an increased risk of breast cancer associated with PJS. Her mammographic findings were BI-RADS 4 according to BI-RADS assessment categories. A laparotomy was planned after endometrial sampling. Proliferative endometrium was reported in a pathologic evaluation of the curettage material.

The patient underwent a laparotomy, and it was found that the irregular mass measuring 27 × 18 × 19 cm, containing cystic and solid components, originated from the left ovary. There was no abnormality in the uterus and right ovary. The mass originating from the left ovary was removed and sent for a frozen section analysis. It revealed a benign serous tumor. Total abdominal hysterectomy, unilateral salpingo-oophorectomy and omental biopsy were performed. At the same session, the suspicious mass of the breast was excised. There were no operative or postoperative complications. The removed pathological specimens were sent to a pathology department for a final diagnosis.

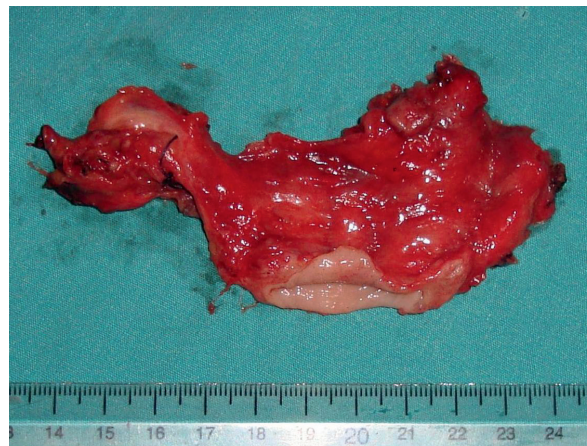
A sex cord stromal tumor with annular tubules of the left ovary, stage Ia₂ adenocarcinoma of the cervix and intraductal papilloma of the breast were found in a pathologic examination. Following the diagnosis of cervical adenocarcinoma, the patient underwent radical parametrectomy with removal of the vaginal cuff and pelvic lymph node dissection (Fig. 2). There was no evidence of malign cells in a microscopic examination of the lymph nodes and parametrium. The follow-up was unremarkable for five years and recurrence was not observed.

DISCUSSION

Women with PJS have an increased risk of developing malignancies of the gastrointestinal tract, gynecologic tumors or



Ryc. 1. Badanie TK
Fig. 1. CT scan



Ryc. 2. Preparat po zabiegu usunięcia przymacicz
Fig. 2. Parametrectomy specimen

obecności komórek nowotworowych. W ciągu pięciu lat nie zaobserwowano powikłań ani wznowy.

OMÓWIENIE

Kobiety z ZJP są w grupie zwiększonego ryzyka występowania nowotworów złośliwych w przewodzie pokarmowym, narządach rodnych oraz gruczołach piersiowych^(2–4). Choć guzy typu SCTAT nie stwierdza się zbyt często u takich pacjentek, są one najczęstszym nowotworem jajnika, a prawie 36% z nich wiąże się z ZJP^(5,6).

Guzy SCTAT charakteryzują się obrazem morfologicznym pośrednim między guzami z komórek warstwy ziarnistej a guzami z komórek Sertolego, mogą produkować zarówno estrogen, jak i progesteron^(5,7). U pacjentek z guzami typu SCTAT nieregularne miesiączkowanie, krwawienie w okresie pomenopauzalnym i przedwczesne izoseksualne dojrzewanie mogą być związane z hiperestrogenizmem⁽⁷⁾. Zmiany manifestujące się w ten sposób mają praktycznie zawsze charakter łagodny, są zwykle wielogniskowe, uwapnione, niewielkich rozmiarów i występują obustronnie⁽⁵⁾.

W ocenie mikroskopowej guzy SCTAT związane z ZJP charakteryzują się ostro odgraniczonymi, zaokrąglonymi gniazdami nabłonkowymi złożonymi z pierścieniowatych kanalików otaczających szklisty materiał przypominający błonę podstawną. Gniazda te mogą być proste lub złożone. Te pierwsze to pojedyncze kanaliki otaczające okrągłą szklistą masę. Te drugie cechują się obecnością komunikujących się ze sobą kanalików otaczających liczne szkliste masy. Z kolei guzy SCTAT niezwiązane z ZJP występują jednostronnie i są dużych rozmiarów. Czasem mogą być złośliwe. W obrazie mikroskopowym guza dominują struktury podobne do tych obserwowanych w pacjentek z ZJP, ale niewielkie fragmenty wykazują cechy różniące się od typowego obrazu.

Ponadto u pacjentek z ZJP może rozwinąć się złośliwy rak gruczołowy szyjki macicy (minimalnie odróżnicowany gruczolakorak), zwany wewnątrzszyjkowym rakiem gruczołowym. Te rzadkie nowotwory są często zlokalizowane wewnątrzkanalowo i głęboko naciekają zrąb szyjki macicy⁽⁸⁾. Rozpoznanie kliniczne złośliwego raka gruczołowego szyjki macicy nie należy do łatwych. Często wykrywa się go przypadkowo w czasie histerektomii z innych wskazań ginekologicznych.

Rokowanie u pacjentek z tego typu nowotworem związanym z ZJP z reguły nie jest dobre^(7,8). Srivatsa i wsp.⁽⁷⁾ przeanalizowali wyniki 10 pacjentek z ZJP, u których rozpoznano złośliwego raka gruczołowego szyjki macicy. Osiem pacjentek zmarło z powodu choroby, a 5-letnie przeżycie obserwowano tylko u jednej chorej. Spośród 26 przypadków opisanych przez Gilksa i wsp.⁽⁸⁾ 13 z 22 pacjentek (59%) zmarło w następstwie choroby; cztery przeżyły, ale obserwowano u nich nawrót nowotworu.

Podsumowując, kobiety z ZJP należy obserwować ze względu na ryzyko zachorowania na raka jelita grubego, piersi i narządów rodnych. Wiadomo, że ryzyko wystąpienia nowotworów jest u tych pacjentek większe niż w populacji ogólnej. Rokowanie w przypadku nowotworów narządów rodnych

breast cancer^(2–4). Although SCTATs are rarely seen in women with PJS, the most frequent ovarian neoplasms are SCTATs, and almost 36% of them are associated with PJS^(5,6).

SCTATs have intermediate morphologic features between granulose cell tumors and Sertoli cell tumors, and are capable of producing both estrogen and progesterone^(5,7). Irregular menstrual bleeding, postmenopausal bleeding and isosexual precocity can be shown in patients with SCTATs as related to hyperestrogenism⁽⁷⁾. When this manifestation happens, ovarian SCTATs are nearly always benign and, at the same time, they are typically multifocal, calcified, bilateral and very small⁽⁵⁾.

In a microscopic examination, PJS-associated SCTATs are generally characterized by sharply circumscribed rounded epithelial nests composed of ring-shaped tubules encircling hyalinized basement membrane-like material. The nests can have a simple or complex pattern. The former is that of a single tubule encircling the central rounded hyaline mass. The latter is characterized by communicating tubules encircling multiple hyaline masses. In contrast, SCTATs unassociated with PJS are unilateral and large, and they sometimes may be malignant. Microscopically, the predominant appearance of the tumor is similar to that encountered in patients with PJS, but variations from the characteristic pattern are seen in minor portions of the tumor.

Moreover, patients with PJS are at an increased risk of adenoma malignum (minimal deviation adenocarcinoma), called endocervical columnar adenocarcinoma of the cervix. These tumors are rare, often located in the endocervix and deeply invasive into the cervical stroma⁽⁸⁾. Clinically, the diagnosis of adenoma malignum is difficult. These tumors may be detected incidentally after hysterectomy for other gynecologic indications.

The prognosis of patients with PJS and adenoma malignum is generally poor^(7,8). Srivatsa *et al.*⁽⁷⁾ evaluated the outcomes of 10 patients with PJS who had cervical adenoma malignum. Eight of them died of the disease, while only one patient survived for more than 5 years. Of 26 cases reported by Gilks *et al.*⁽⁸⁾, 13 of 22 patients (59%) died of the disease and four patients survived with recurrent tumors.

In conclusion, women with PJS should be closely followed-up because of the risk of colon, breast, and genital tract tumors. The cancer risk in patients affected by PJS is known to be higher than in the general population. The prognosis for a patient with a PJS-associated genital tract tumor is poor and therefore early detection and regular surveillance of high-risk patients with PJS is crucial. Adenocarcinoma of the cervix may not be detected by pelvic examination and probe curettage.

Conflict of interest

The authors do not report any financial or personal connections with other persons or organizations, which might negatively affect the content of this publication and/or claim authorship rights to this publication.

związanych z ZPJ nie jest dobre, w związku z czym zasadniczą rolę odgrywają wczesne wykrycie choroby i regularna obserwacja pacjentek z ZPJ. Badanie ginekologiczne i łyżeczkowanie mogą nie być wystarczające do rozpoznania raka gruczołowego szyjki macicy.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo / References

1. McGarrity TJ, Kulin HE, Zaino RJ: Peutz–Jeghers syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 596–604.
2. Giardiello FM, Welsh SB, Hamilton SR *et al.*: Increased risk of cancer in the Peutz–Jeghers syndrome. *N Engl J Med* 1987; 316: 1511–1514.
3. Papageorgiou T, Stratakis CA: Ovarian tumors associated with multiple endocrine neoplasias and related syndromes (Carney complex, Peutz–Jeghers syndrome, von Hippel–Lindau disease, Cowden's disease). *Int J Gynecol Cancer* 2002; 12: 337–347.
4. Boardman LA, Thibodeau SN, Schaid DJ *et al.*: Increased risk for cancer in patients with the Peutz–Jeghers syndrome. *Ann Intern Med* 1998; 128: 896–899.
5. Young RH, Welch WR, Dickersin GR *et al.*: Ovarian sex cord tumor with annular tubules: review of 74 cases including 27 with Peutz–Jeghers syndrome and four with adenoma malignum of the cervix. *Cancer* 1982; 50: 1384–1402.
6. Scully RE: Sex cord tumor with annular tubules a distinctive ovarian tumor of the Peutz–Jeghers syndrome. *Cancer* 1970; 25: 1107–1121.
7. Srivatsa PJ, Keeney GL, Podratz KC: Disseminated cervical adenoma malignum and bilateral ovarian sex cord tumors with annular tubules associated with Peutz–Jeghers syndrome. *Gynecol Oncol* 1994; 53: 256–264.
8. Gilks CB, Young RH, Aguirre P *et al.*: Adenoma malignum (minimal deviation adenocarcinoma) of the uterine cervix. A clinicopathological and immunohistochemical analysis of 26 cases. *Am J Surg Pathol* 1989; 13: 717–729.

Zasady prenumeraty kwartalnika „Current Gynecologic Oncology”

1. Prenumeratę można rozpocząć od dowolnego numeru pisma. Prenumerujący otrzyma zamówione numery kwartalnika pocztą na podany adres.
2. Pojedynczy egzemplarz kwartalnika kosztuje 40 zł. Przy zamówieniu rocznej prenumeraty (4 kolejne numery) koszt całorocznej prenumeraty wynosi 120 zł. Koszt całorocznej prenumeraty zagranicznej wynosi 40 euro.
3. Istnieje możliwość zamówienia numerów archiwalnych (do wyczerpania nakładu). Cena numeru archiwalnego – 40 zł.
4. Zamówienie można złożyć:
 - Wypełniając załączony blankiet i dokonując wpłaty w banku lub na pocztę.
 - Dokonując przelewu z własnego konta bankowego (ROR) – wpłaty należy kierować na konto: Medical Communications Sp. z o.o., ul. Powsińska 34, 02-903 Warszawa Deutsche Bank PBC SA 42 1910 1048 2215 9954 5473 0001 Prosimy o podanie dokładnych danych imiennych i adresowych.
 - Drogą mailową: redakcja@ginekologia.com.pl.
 - Telefonicznie: 22 651 97 83.
 - Wypełniając formularz prenumeraty zamieszczony na stronie www.ginekologia.com.pl.
5. Zamawiający, którzy chcą otrzymać fakturę VAT, proszeni są o kontakt z redakcją.

Rules of subscription to the quarterly “Current Gynecologic Oncology”

1. Subscription may begin at any time. Subscribers will receive ordered volumes of the journal to the address provided.
2. A single volume of the quarterly costs 40 PLN (10 EUR). The cost of annual subscription (4 consecutive volumes) is 120 PLN. The cost of annual subscription for foreign subscribers is 40 EUR.
3. Archival volumes may be ordered at a price of 40 PLN per volume until the stock lasts.
4. Orders may be placed:
 - By filling-in attached form and making a payment by bank or post-office.
 - By making a money transfer from own bank account – payments should be made payable to: Medical Communications Sp. z o.o., ul. Powsińska 34, 02-903 Warszawa Deutsche Bank PBC SA 42 1910 1048 2215 9954 5473 0001 For foreign subscribers: Account Name: Medical Communications Sp. z o.o. Bank Name: Deutsche Bank PBC S.A. Bank Address: 02-903 Warszawa, ul. Powsińska 42/44 Account number: 15 1910 1048 2215 9954 5473 0002 SWIFT Code/IBAN: DEUTPLPK Please provide a precise address and nominative data.
 - By e-mail: redakcja@ginekologia.com.pl.
 - By phone: +48 22 651 97 83.
 - Filling-in a subscription form, which may be found on the page www.ginekologia.com.pl.
5. Customers wishing a VAT invoice, are requested to contact directly the Editor.