

Znaczenie obecności komórek endocerykalnych w profilaktyce cytologicznej jasnokomórkowego raka szyjki macicy – opis dwóch przypadków

Relevance of endocervical cells in Pap smears conducted for prevention of clear cell carcinoma of the cervix – two case presentations

Значение присутствия эндоцервикальных клеток в профилактике цитологии светлоклеточного рака шейки матки – описание двух случаев

¹ Oddział Ginekologii Onkologicznej, Gdyńskie Centrum Onkologii. Ordynator Oddziału: dr n. med. Mirosław Dudziak

² Zakład Patomorfologii, Gdyńskie Centrum Onkologii. Kierownik Zakładu: lek. med. Urszula Śmiałek

³ Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Janusz Jaśkiewicz
Correspondence to: Maciej Pawłowski, Oddział Ginekologii Onkologicznej, Gdyńskie Centrum Onkologii, ul. Powstania Styczniowego 1, 81-519 Gdynia, tel.: 58 726 04 35, 58 726 09 20, e-mail: maciejpawlowskigdynia@gmail.com

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Cytologia szyjki macicy jest badaniem ukierunkowanym na wykrywanie zmian przedrakowych lub nowotworów we wczesnym stopniu zaawansowania klinicznego. Wprowadzenie cytologii jako badania przesiewowego spowodowało zmniejszenie w ciągu 20 lat liczby nowo rozpoznawanych raków płaskonabłonkowych szyjki macicy o 42%. Jednocześnie odnotowano wzrost częstości występowania gruczolakoraków, wywodzących się z gruczolowych komórek endocerykalnych. Obecnie do oceny cytologii zaleca się wykorzystanie systemu Bethesda, który między innymi dokumentuje obecność lub brak komórek gruczolowych szyjki macicy oraz definiuje ich patologię. Większość programów profilaktycznych rekomenduje wykonywanie badań przesiewowych co 2–3 lata. Przedstawiono opis dwóch pacjentek z jasnokomórkowymi gruczolakorakami szyjki macicy – rzadkim (około 5–7%) podtypem gruczolakoraków, rozpoznanymi w stopniu zaawansowania IB2 według klasyfikacji FIGO, mimo regularnie, corocznie prowadzonej profilaktyki cytologicznej. Ostatnie badania wykonano na 12 i 13 miesięcy przed rozpoznaniem. Wyniki były prawidłowe, ale nie stwierdzono obecności komórek endocerykalnych w rozmazie. Chore poddano radykalnemu leczeniu operacyjnemu oraz leczeniu uzupełniającemu. W materiale pooperacyjnym dokonano oznaczenia DNA HPV i wykazano obecność HPV-18. Obie pacjentki pozostają pod obserwacją. W ciągu 24 i 19 miesięcy obserwacji nie wystąpiła u nich wznowa choroby.

Słowa kluczowe: gruczolakorak, rak jasnokomórkowy, rozmaz cytologiczny, komórki endocerykalne, HPV-18

Summary

A cervical smear is a test aimed at detecting precancerous lesions and cancer at an early clinical stage. The introduction of a Pap smear as a screening test has reduced the number of newly diagnosed squamous cell carcinomas of the cervix by 42% in 20 years. At the same time, an increase in the incidence of adenocarcinomas originating from glandular, endocervical cells, has been observed. The Bethesda system, which documents the presence or absence of glandular cells of the cervix and defines their pathologies, is currently recommended for evaluation of cervical cytology. Most of the prevention programs recommend to screen every 2–3 years. We report a case of two women with cervical clear cell adenocarcinoma – a rare subtype (5–7%) of adenocarcinomas, diagnosed in stage FIGO IB2 that developed despite regular (every year) cytological screening. The last Pap smears were performed 12 and 13 months before the diagnosis and no abnormalities were found. The results were

normal and no endocervical cells were found in the smear. The radical surgical treatment was implemented, followed by an adjuvant therapy. In post-surgical tissues, HPV-18 DNA was detected in both patients. During 24 and 19 months of follow-up, no recurrences were noticed.

Key words: cervical adenocarcinoma, clear cell carcinoma, Pap smear, endocervical cells, HPV-18

Содержание

Цитология шейки матки – это исследование, направленное на определение предраковых состояний или новообразований на ранней клинической стадии. Введение цитологии в качестве отсеивающего обследования привело к снижению в течении 20 лет, количества впервые диагностированного плоскоклеточного рака шейки матки на 42%. В то же время зафиксирован рост аденокарциномы, выводящейся из железистых эндоцервикальных клеток. В настоящее время для оценки цитологии рекомендуется использовать систему Бетхеста, документирующую, среди прочего, наличие или отсутствие железистых клеток шейки матки и определяющую их патологию. Большинство программ по профилактике рекомендует проходить отсеивающее обследование через каждые 2–3 года. Представлено описание двух пациенток с одноклеточной аденокарциномой шейки матки – редким (около 5–7%) подтипом аденокарциномы, диагностированным на стадии IB2 по классификации FIGO, несмотря на регулярное ежегодное проведение цитологической профилактики. Последние обследование проводилось за 12 и 13 месяцев до установления диагноза. Результаты находились в норме, но обнаружено присутствие эндоцервикальных клеток в мазке. Пациенты прошли радикальное хирургическое лечение и адьювантную терапию. В послеоперационном материале проведено обозначение ДНК HPV и обнаружено присутствие HPV-18. Обе пациентки находятся под наблюдением. На протяжении 24 и 19 месяцев наблюдения рецидив болезни не выступил.

Ключевые слова: аденокарцинома, светлоклеточный рак, цитологический мазок, эндоцервикальные клетки, HPV-18

WSTĘP

Cytologia szyjki macicy jest badaniem profilaktycznym, ukierunkowanym na wykrywanie zmian przedrakowych lub nowotworów we wczesnym stopniu klinicznego zaawansowania⁽¹⁾. Wcześniej wykryty rak szyjki macicy jest chorobą całkowicie wyleczalną. Ze względu na stosunkowo wolną dynamikę karcinogenezy w szyjce macicy (u pacjentów bez deficytów odporności) większość stosowanych programów profilaktycznych znajduje uzasadnienie dla wykonywania badań przesiewowych co 2–3 lata⁽²⁾. W rekomendacjach Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego z 2006 roku uznano, że prawidłowe wyniki rozmazów cytologicznych i brak czynników ryzyka zachorowania na raka szyjki macicy pozwalają na prowadzenie badania przesiewowego co 3 lata⁽³⁾. Obecnie do oceny cytologii zaleca się wykorzystywanie systemu Bethesda. Dokumentuje on obecność lub brak komórek endocerykalnych, definiuje patologię komórek gruczołowych szyjki macicy, włącznie z wprowadzeniem pojęcia gruczolakoraka *in situ*⁽⁴⁾.

Gruczolakoraki stanowią około 20–25% raków szyjki macicy⁽⁵⁾. Typ jasnokomórkowy (*cervical clear cell adenocarcinoma*, CCAC) jest bardzo rzadki i stanowi 2–7% gruczolakoraków⁽⁶⁾. Dotychczas wykazano silne powiązanie rozwoju CCAC z przetrwałą infekcją HPV typu 18.⁽⁶⁾ Udokumentowano, że CCAC rozwija się częściej u kobiet, u których wcześniej stwierdzano endometriozę.

INTRODUCTION

A cervical smear is a preventive examination aimed at detecting precancerous lesions and cancer at early clinical stage⁽¹⁾. When detected early, carcinoma of the cervix can be completely cured.

Due to a relatively slow dynamics of carcinogenesis in the cervix (in patients with no immune deficiencies), the majority of prevention programs recommend cervical screening every 2–3 years⁽²⁾. According to the guidelines of the Polish Gynaecological Society of 2006, a normal Pap smear and the lack of risk factors associated with cervical carcinoma enable performing screening examinations every 3 years⁽³⁾.

Currently, the Bethesda system is recommended to assess cervical cytology. It documents the presence or absence of endocervical cells, defines the pathologies of the cervical glandular cells and introduces the term of adenocarcinoma *in situ*⁽⁴⁾.

Adenocarcinomas account for 20–25% of cervical carcinomas⁽⁵⁾. Cervical clear cell adenocarcinoma (CCAC) is a very rare subtype and accounts for 2–7% of adenocarcinomas⁽⁶⁾. So far, it has been confirmed that the development of CCAC is strongly associated with a persisting infection with HPV-18⁽⁶⁾. It has also been proven that women with the history of endometriosis develop CCAC more frequently. Moreover, it is believed that concomitant immune system disorders contribute to developing CCAC⁽⁷⁾.

Wskazuje się na współlistnienie zaburzeń immunologicznych, które sprzyjają zachorowaniu na CCAC⁽⁷⁾.

Celem pracy było udokumentowanie dwóch przypadków chorych ze zdiagnozowanym, zaawansowanym miejscowo CCAC, który rozwinął się u młodych kobiet, regularnie wykonujących przesiewowe badania cytologiczne.

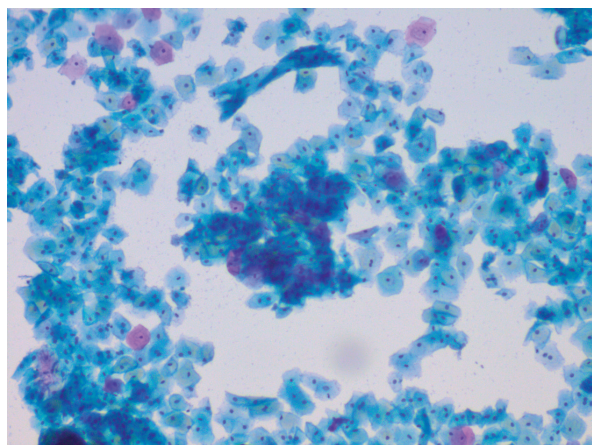
OPISY PRZYPADKÓW

W 2011 roku w Oddziale Ginekologii Onkologicznej Gdyńskiego Centrum Onkologii leczono operacyjnie z powodu inwazyjnego raka szyjki macicy 36 kobiet, wśród których odnotowano dwa przypadki CCAC (5%). Dane demograficzne i kliniczne kobiet z CCAC przedstawiono w tabeli 1.

Chora nr 1 (25 lat) nie odczuwała dolegliwości. Zgłosiła się do lekarza na wizytę kontrolną oraz po poradę antykoncepcyjną. Wygląd szyjki macicy był podejrzany onkologicznie, dlatego kobieta została skierowana na badanie kolposkopowe i biopsję szyjki macicy. Od 7 lat regularnie uczęszczała do ginekologa. Wynik cytologii sprzed 13 miesięcy, oceniony w systemie Bethesda, był prawidłowy, ale nie stwierdzono komórek endocerykalnych (rys. 1).

Pierwszym objawem u chorej nr 2 (44 lata) były przedłużające się, nawracające stany zapalne pochwy. Mniej więcej miesiąc przed rozpoznaniem pojawiło się płamienie kontaktowe – z tym objawem pacjentka zgłosiła się do lekarza. Po wizualizacji szyjki w badaniu ginekologicznym kobietę skierowano niezwłocznie na pobranie wycinków i tyżeczowanie kanału szyjki macicy.

Pacjentka w ciągu ostatnich 8 lat wykonywała regularnie badania profilaktyczne. Wynik przeprowadzonego 12 miesięcy wcześniej badania cytologicznego, oceniony w systemie Bethesda, był prawidłowy, w rozmazie nie stwierdzono komórek endocerykalnych (rys. 2).



Rys. 1. Obraz rozmazu cytologicznego chorej nr 1. W obrębie komórek płaskonabłonkowych bez cech patologii. Brak komórek gruczołowych

Fig. 1. Pap smear in patient 1. Squamous cells without pathological lesions. Absence of glandular cells

The aim of this paper was to report two cases of patients diagnosed with a locally advanced CCAC which developed in young women who regularly had Pap smears performed.

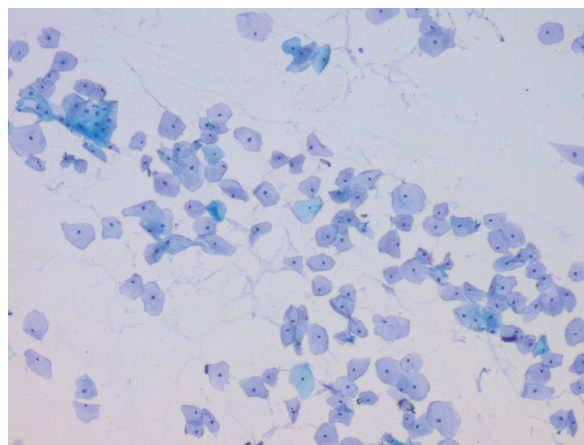
CASE PRESENTATIONS

In 2011, 36 women with cervical carcinoma were treated in the Department of Oncological Gynecology at the Oncology Centre in Gdynia. CCAC occurred in 2 cases (5%). Demographic and clinical characteristics of these patients are presented in table 1.

Patient 1 (25-year-old woman) did not experience any symptoms. She reported to the physician for a check-up examination and consultation concerning contraception. The appearance of the cervix was oncologically suspicious and therefore, the patient was referred to a colposcopy and biopsy of the cervix. The patient had seen the gynecologist regularly for the past 7 years. The Pap smear performed 13 months before the diagnosis, which was assessed on the basis of the Bethesda system, was normal, but no endocervical cells were detected (fig. 1).

The first symptom that occurred in patient 2 (44-year-old woman) was prolonged and recurrent vaginal infections. Approximately one month before the diagnosis, postcoital spotting appeared and therefore, the patient reported to the physician. Following the pelvic examination and visualization of the cervix, the patient was instantly referred to further tests: collecting samples and endocervical curettage.

For the past 8 years, the patient had regularly performed prophylactic examinations. The Pap smear performed 12 months before, assessed on the basis of the Bethesda system, was normal; no endocervical cells were detected (fig. 2).



Rys. 2. Obraz rozmazu cytologicznego chorej nr 2. W obrębie komórek płaskonabłonkowych bez cech patologii. Brak komórek gruczołowych

Fig. 2. Pap smear in patient 2. Squamous cells without pathological lesions. Absence of glandular cells

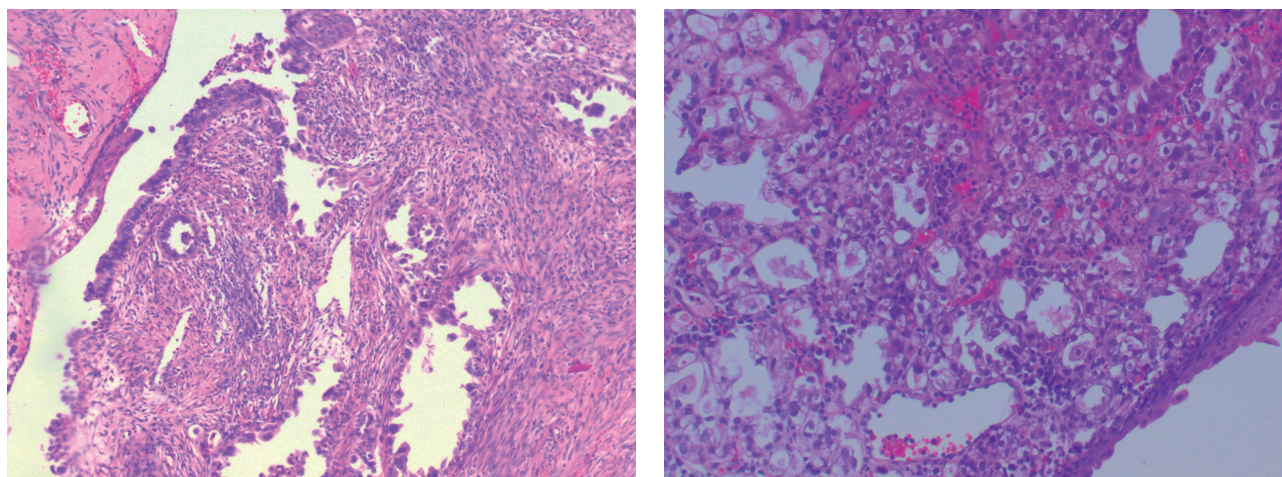
Rozpoznanie dokonano na podstawie histopatologicznej oceny wycinków z części pochwowej szyjki macicy oraz wyskrobin z kanału szyjki macicy. Mikroskopowo w obu przypadkach guzy spełniały kryteria

The diagnosis was established following the histopathological analysis of tissue samples collected from the vaginal part of the cervix and cells obtained in the curettage. Microscopically, both tumors fulfilled the criteria

Cechy demograficzne i kliniczne <i>Demographic and clinical characteristics</i>	Chora nr 1 <i>Patient 1</i>	Chora nr 2 <i>Patient 2</i>
Wiek <i>Age</i>	25	44
Endometrioza w wywiadzie <i>History of endometriosis</i>	Nie <i>No</i>	Nie <i>No</i>
Endometrioza w rodzinie <i>Family history of endometriosis</i>	Nie <i>No</i>	Nie <i>No</i>
Choroby przenoszone drogą płciową <i>Sexually transmitted diseases</i>	Nie <i>No</i>	Nie <i>No</i>
Wiek inicjacji seksualnej <i>Age of sexual initiation</i>	17	16
Deklarowana liczba partnerów seksualnych <i>Declared number of sexual partners</i>	1	7
Czas od inicjacji seksualnej do rozpoznania [w latach] <i>Time from sexual initiation to diagnosis [in years]</i>	8	28
Stosowanie doustnej tabletki antykoncepcyjnej <i>Using oral contraceptive pills</i>	Od 5 lat <i>For 5 years</i>	Od 7 lat <i>For 7 years</i>
Porody <i>Labors</i>	1	3
Poronienia <i>Miscarriages</i>	Nie <i>No</i>	Nie <i>No</i>
Inne choroby <i>Other diseases</i>	Nie podaje <i>None reported</i>	Nie podaje <i>None reported</i>
Palenie tytoniu <i>Smoking</i>	Nie <i>No</i>	Nie <i>No</i>
Typowanie DNA HPV z bloków parafinowych – real-time PCR <i>HPV DNA typing from paraffin embedded blocks – real-time PCR</i>	HPV-18 (+)	HPV-18 (+)
Stopień zaawansowania klinicznego (według FIGO 2009) <i>Clinical advancement (according to FIGO 2009)</i>	IB2	IB2
Średnica guza <i>Tumor diameter</i>	4 cm	7 cm
Leczenie operacyjne: <i>Surgical treatment:</i> Radykalna histerektomia <i>Radical hysterectomy</i> LN miedniczna <i>Pelvic LN</i> LN okołoaortalna <i>Aortic LN</i>	Typ C1 według QM <i>C1 type according to QM</i> Typu III <i>Type III</i> Do IMA <i>Up to IMA</i>	Typ C2 według QM <i>C2 type according to QM</i> Typu III <i>Type III</i> Do IMA <i>Up to IMA</i>
Węzły chłonne przerzutowe/usunięte <i>Metastatic/removed lymph nodes</i>	0/52	1/42
Adiuwantowa teleradioterapia + brachyterapia <i>Adjuvant teletherapy + brachytherapy</i>	Tak <i>Yes</i>	Tak <i>Yes</i>
Chemioterapia <i>Chemotherapy</i>	Nie <i>No</i>	Tak <i>Yes</i>
Obserwacja po leczeniu [miesiące] <i>Follow-up [months]</i>	24	19
Wznowa choroby <i>Relapse</i>	Nie <i>No</i>	Nie <i>No</i>
HPV – wirus brodawczaka ludzkiego; LN – limfadenektomia; QM – klasyfikacja radykalnego wycięcia macicy według Querleu i Morrow; IMA – tętnica kręzkowa dolna. HPV – human papillomavirus; LN – lymphadenectomy; QM – classification of radical hysterectomy according to Querleu and Morrow; IMA – inferior mesenteric artery.		

Tabela 1. Dane demograficzne i kliniczne kobiet z CCAC

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the patients with CCAC



Rys. 3 A, B. Pierwotny rak szyjki macicy o charakterze histologicznym adenocarcinoma clarocellulare
 Fig. 3 A, B. Primary carcinoma of the cervix – adenocarcinoma clarocellulare

rozpoznania CCAC (rys. 3 A, B). W chwili rozpoznania kliniczny stopień zaawansowania raka według klasyfikacji FIGO u obydwu kobiet oceniono na IB2.

U chorych wykonano tomografię komputerową jamy brzusznej i miednicy mniejszej. W badaniach klinicznych oraz obrazowych nie stwierdzano zmian patologicznych poza guzem pierwotnym szyjki macicy. Obie pacjentki zostały zakwalifikowane do leczenia operacyjnego.

W obu przypadkach wykonano limfadenektomię miedniczną typu III⁽⁸⁾ i okołoaortalną do poziomu tętnicy kręzkowej dolnej, ze śródoperacyjną oceną obecności przerzutów do układu limfatycznego (w preparatach świeżo mrożonych nie stwierdzono przerzutów: 0/52 i 0/42; inaczej w badaniu ostatecznym).

Następnie wykonano radykalne wycięcie macicy:

- chora nr 1 – histerektomia typu C1 według Querleu i Morrow⁽⁹⁾, z translokacją jajników poza miednicę mniejszą;
- chora nr 2 – histerektomia typu C2, z obustronnym wycięciem przydatków.

W ostatecznym badaniu histopatologicznym rozpoznano guzy: u chorej nr 1 o średnicy 4 cm (rys. 4), u chorej nr 2 – 7 cm (rys. 5), zajmujące ponad 2/3 grubości podścieliska. Linie cięcia, ujście wewnętrzne kanału szyjki, przymacicza, trzon macicy, przydatki oraz ściany pochwy były u obu kobiet wolne od nowotworu.

U chorej nr 1 w usuniętych 52 węzłach chłonnych nie stwierdzono przerzutów, u chorej nr 2 – wykryto jeden przerzutowy węzeł chłonny na 42 usunięte. Obie pacjentki zakwalifikowano do leczenia uzupełniającego – chora nr 1: radioterapia adiuwantowa: teleradioterapia i brachyterapia; chora nr 2: radiochemioterapia: teleradioterapia/brachyterapia oraz 4 dawki cisplatyny. W obu przypadkach nie odnotowano powikłań podczas leczenia uzupełniającego.

W guzach nowotworowych wykazano obecność DNA HPV typu 18. u obu pacjentek (wcześniej uzyskano

of CCAC (fig. 3 A, B). At diagnosis, carcinoma in both women was assessed as stage FIGO IB2.

The patients were referred to computed tomography of the abdominal cavity and pelvis minor. The clinical and imaging examinations did not reveal any pathological lesions apart from the primary tumor of the cervix. Both patients were qualified for a surgical treatment.

Both patients underwent type III⁽⁸⁾ and aortic lymphadenectomy up to the level of the inferior mesenteric artery with the intraoperative assessment of metastases to the lymphatic system (in fresh frozen specimens, no metastases were detected: 0/52 and 0/42; it was different in the final examination).

Subsequently, radical hysterectomy was performed:

- patient 1 – type C1 hysterectomy according to Querleu and Morrow⁽⁹⁾ with ovarian transposition beyond the pelvis minor;
- patient 2 – type C2 hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy.

The final histopathological examination revealed as follows: in patient 1, a tumor with the size of 4 cm (fig. 4) and in patient 2 – a tumor with the size of 7 cm, both of which occupied 2/3 of the thickness of the stroma. The lines of the incision, the internal opening of the cervical canal, the parametrium, the appendages and vaginal wall were free from cancer in both women.

In patient 1, no metastases were detected in any of the 52 lymph nodes that were removed. In patient 2, one metastatic lymph node was found out of 42 removed ones. Both patients were qualified for adjuvant treatment. Patient 1 received adjuvant radiotherapy: teleradiotherapy and brachytherapy; patient 2 received chemoradiotherapy: teleradiotherapy/brachytherapy and 4 doses of cisplatin. There were no complications of the adjuvant therapies in any of the patients.

The analysis of the tumors revealed the presence of HPV-18 DNA in both patients (the patients gave written



Rys. 4. Preparat pooperacyjny chorej nr 1: macica z przymiaczami i mankietem pochwy, bez przydatków. Endofityczny charakter guza. FIGO IB2

Fig. 4. Surgical specimen of patient 1: the uterus with parametrium and vaginal cuff without the appendages. Endophytic character of the tumor. FIGO IB2

pisemną zgodę na badanie genetyczne materiału tkankowego pobranego podczas operacji).

Obie chore są poddawane regularnej kontroli, co 3 miesiące, która obejmuje: badanie fizykalne z oględzinami okolicy pochwowo-odbytniczej oraz badanie we wzorniku i dwuręczne. Co 6 miesięcy wykonuje się badanie cytologiczne z kikuta pochwy i USG jamy brzusznej, co 12 miesięcy – RTG klatki piersiowej.

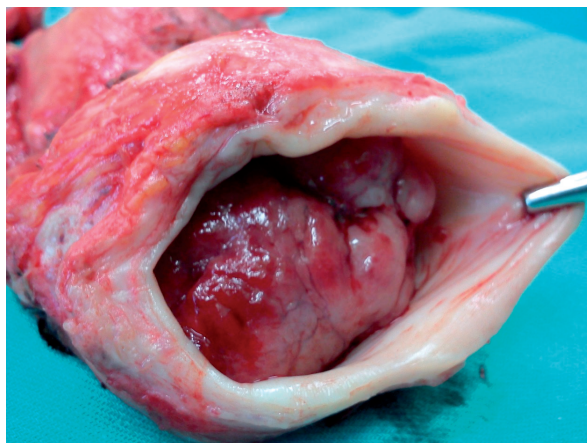
W okresie 24 i 19 miesięcy obserwacji (odpowiednio chora nr 1 i 2) po zakończonym leczeniu nie stwierdzono wznowy choroby.

OMÓWIENIE

Przedstawiamy opisy dwóch przypadków chorych z CCAC rozpoznanych w stopniu zaawansowania IB2, u których rok przed rozpoznaniem nie stwierdzano nieprawidłowości w badaniach cytologicznych. Obie kobiety młode, niepalące, z dodatnim wynikiem DNA HPV-18 i ujemnym wywiadem w kierunku endometriozy.

Pacjentki leczono operacyjnie, z następową radioterapią (chora nr 1) lub radiochemioterapią (chora nr 2). W czasie 2 lat od zakończenia leczenia nie stwierdzono wznowy choroby u żadnej z nich. Zwraca uwagę wielkość zastanych zmian na szyjce macicy. Oba guzy miały średnicę minimum 4 cm i wydaje się, że osiągnęły ten rozmiar w niespełna 13 miesięcy od przeprowadzonych badań cytologicznych.

Wprowadzenie rozmazów cytologicznych, jako metody diagnostyki nieprawidłowości komórkowych szyjki macicy, spowodowało spadek liczby nowo diagnozowanych raków płaskonabłonkowych o 42% w ciągu 2 dekad od rozpoczęcia badań przesiewowych. Równocześnie zaobserwowano wzrost o 29,1% częstości występowania gruczolakoraków^(5,10). Prawdopodobnie brak komórek endocerykalnych w rozmazach cytologicznych, zwłaszcza u kobiet miesiączkujących, a także wysoka częstość zmian endofitycznych mogą tłumaczyć stosunkowo znaczny



Rys. 5. Preparat pooperacyjny chorej nr 2: macica z przydatkami, przymiaczami i mankietem pochwy. Guz egzofityczny o średnicy około 7 cm. FIGO IB2

Fig. 5. Surgical specimen of patient 2: the uterus with the appendages and vaginal cuff. Exophytic tumor with the size of approximately 7 cm. FIGO IB2

consent to a genetic examination of the specimens obtained during the surgeries).

Both patients are being followed-up regularly every 3 months. The follow-up includes: physical examination with visual assessment of the vaginal and anal region and speculum bimanual examination. A cytological examination of the vaginal stump and an abdominal US scan are performed every 6 months; a chest X-ray is performed every 12 months.

Following 24 and 19 months of follow-up (for patient 1 and 2 respectively), no recurrences were observed.

DISCUSSION

We report two cases of patients with CCAC diagnosed in stage IB2 in whom the cervical smears performed one year prior to the diagnosis were normal. Both women were young, did not smoke, had a positive test for HPV-18 DNA and negative history of endometriosis.

The patients were treated surgically with subsequent radiotherapy (patient 1) or chemoradiotherapy (patient 2). For two years following the conclusion of the therapy, no relapse was diagnosed in any of the patients. However, the size of the lesions detected in the cervix is surprising. Both tumors had the diameter of at least 4 cm and it appears that they grew to this size in less than 13 months from the last Pap test.

The introduction of Pap smears as a method of diagnosing abnormalities of the cervix caused a 42% decrease in the number of newly diagnosed squamous cell carcinomas within 2 decades from the commencement of screening. At the same time a 29.1% increase in the incidence of adenocarcinomas was noted^(5,10). Presumably, the lack of endocervical cells in Pap smears, especially in

odsetek wyników fałszywie ujemnych w przypadku chorych z CCAC⁽¹¹⁾. Potwierdzają to opisywane przez nas przypadki, w których prawdopodobnie endofityczny charakter rozwoju guza nie zmienił makroskopowego obrazu szyjki macicy i lekarz badający rok przed rozpoznaniem nie miał podejrzeń, dlatego pobrał rutynowo cytologię. Pobrany rozmaz w obu przypadkach nie zawierał komórek endocerykalnych, co być może uniemożliwiło wcześniejsze wykrycie prawdopodobnie istniejącej już patologii w zakresie komórek gruczołowych kanału szyjki macicy. Ponieważ obie opisywane pacjentki były kobietami miesiączkującymi, w prawidłowo pobranych rozmazach cytologicznych należało oczekiwać obecności komórek endocerykalnych.

Spośród opisanych przypadków CCAC blisko 2/3 w chwili rozpoznania było – podobnie jak u naszych chorych – w stopniu zaawansowania IB⁽¹²⁾.

Rokowanie w CCAC jest podobne jak w raku płaskonabłonkowym. Odsetek przeżyć 5-letnich wynosi 75–85%^(12,13), dla stopnia IB – 76%⁽¹⁴⁾.

Najczęstszym pierwszym objawem podmiotowym jasno-komórkowego raka szyjki macicy jest krwawienie⁽¹²⁾, czego nie zaobserwowano u naszych pacjentek. Wykazano istotny związek infekcji HPV z występowaniem CCAC. Dotyczy to głównie typu 18. HPV (68%), występującego samodzielnie lub z typem 16.^(6,15) Zakażenie HPV typem 18. wiąże się z największym ryzykiem rozwoju gruczolakoraka szyjki macicy⁽¹⁶⁾. Potwierdzono to również u obu naszych pacjentek.

W 2008 roku opublikowano wyniki badań 34 chorych z CCAC. Mediana zachorowania wyniosła 53 lata, a odsetek kobiet poniżej 30. roku życia – 9%. W większości przypadków (71%) chorobę rozpoznano w I stopniu zaawansowania klinicznego według FIGO. Najczęściej wielkość guza przekraczała 4 cm⁽¹²⁾.

W leczeniu CCAC postępuje się tak jak w przypadku raka płaskonabłonkowego szyjki macicy. Według zaleceń NCCN (National Comprehensive Cancer Network) w stopniu zaawansowania IB2 optymalnym postępowaniem jest radykalna histerektomia, usunięcie węzłów chłonnych miednicy mniejszej oraz ewentualna biopsja węzłów chłonnych okołoaortalnych lub zastosowanie radioterapii miednicy mniejszej z uzupełniającą brachyterapią. Rekomenduje się równoległą chemioterapię, obejmującą cisplatinę⁽¹⁷⁾.

U młodych kobiet należy brać pod uwagę zastosowanie metody oszczędzającej płodność – trachelektomii. Jest ona możliwa tylko w przypadku guzów dobrze zróżnicowanych, o średnicy <2 cm, zlokalizowanych przynajmniej 0,8 cm od ujścia wewnętrznego^(12,18). Chora nr 1, z uwagi na wielkość guza (4 cm) oraz niski stopień zróżnicowania (G3), nie została poddana leczeniu oszczędzającemu.

Częstość wznovy po leczeniu CCAC w stopniu zaawansowania I i II wynosi 27% i dochodzi do niej u chorych, u których występowały przerzuty do węzłów chłonnych.

menstruating women, as well as a high frequency of endophytic lesions may explain a relatively large number of false negative cases in patients with CCAC⁽¹¹⁾. This finds its confirmation in the cases reported herein in which the endophytic character of the tumor did not change the macroscopic presentation of the cervix. Therefore, the physicians who examined the patients a year before the diagnosis, had no suspicions and performed a routine cervical smear. In both cases, no endocervical cells were found, which probably prevented earlier detection of the already existing pathology within the glandular cells of the endocervical canal. Since both patients were menstruating women, the smears should have revealed endocervical cells.

Out of all described cases of CCAC, approximately 2/3 were – as in our patients – in stage IB at the moment of the diagnosis⁽¹²⁾.

The prognosis in CCAC is similar to that in squamous cell carcinoma. Five-year survival is observed in 75–85%^(12,13) of women, and in stage IB, it amounts to 76%⁽¹⁴⁾.

The most common first symptom of clear cell carcinoma of the cervix is bleeding⁽¹²⁾, which was not present in our patients. It has been observed that there is a correlation between HPV infection and CCAC. This primarily refers to type 18 of the virus (68%) which occurs on its own or accompanies type 16^(6,15). Infections with HPV-18 are associated with the greatest risk of developing adenocarcinoma of the cervix⁽¹⁶⁾. This was also confirmed in our patients.

In 2008, the results of examinations performed in 34 patients with CCAC were published. The median age of developing the disease was 53 and the proportion of patients with this cancer below the age of 30 was 9%. In the majority of cases (71%), the disease was diagnosed in stage FIGO I. The size of the tumor did not usually exceed 4 cm⁽¹²⁾.

The management in CCAC is similar to that in squamous cell carcinoma. According to the guidelines of the NCCN (National Comprehensive Cancer Network), the optimal management in stage IB2 consists in radical hysterectomy, removal of the lymph nodes in the pelvis minor and possibly, a biopsy of the aortic lymph nodes or application of radiotherapy of the pelvis minor with supplemental brachytherapy. A synchronous chemotherapy with cisplatin is recommended⁽¹⁷⁾.

In young patients trachelectomy – a fertility sparing method – should be considered. It can be performed only when tumors are well-differentiated with the size of <2 cm and localized at least 0,8 cm from the internal orifice of the cervix^(12,18). Patient 1, due to the size of the tumor (4 cm) and low differentiation (G3), was not qualified for a fertility sparing procedure.

Recurrences after the treatment of grade I and II CCAC occur in 27% of patients in whom carcinoma metastasized to the lymph nodes. The median time from the

Mediana czasu od ukończenia leczenia do wystąpienia wznowy wynosi wówczas 12 miesięcy⁽¹¹⁾. Obecność przerzutów w węzłach chłonnych w przypadku raka jasnokomórkowego wiąże się z większym ryzykiem wznowy niż w przypadku raka płaskonabłonkowego. Gdy nie ma zmian przerzutowych w węzłach chłonnych, wznowę choroby obserwuje się sporadycznie⁽¹²⁾.

Radioterapię adiuwantową stosuje się u chorych z cechami podwyższonego ryzyka wznowy choroby, do których należą: nacieki nowotworowe w przymaciczach, komórki nowotworowe na linii cięcia, zajęcie przestrzeni limfatycznych, guz wielkości >4 cm oraz inwazja powyżej 1/3 grubości podścieliska szyjki macicy⁽¹⁹⁾. Obie opisywane pacjentki spełniły kryteria stosowania radioterapii uzupełniającej (chora nr 1: wielkość guza, inwazja podścieliska powyżej 1/3 grubości; chora nr 2: wielkość guza, inwazja podścieliska powyżej 1/3 grubości, przerzut w układzie limfatycznym).

W przypadku CCAC istotną jest długotrwała obserwacja po leczeniu. Do wznowy najczęściej dochodzi mniej więcej po 12 miesiącach^(10,18). Herbst opisał 8 przypadków wznowy CCAC w stopniu I i II, które wystąpiły po upływie 8 i więcej lat od pierwotnego leczenia⁽²⁰⁾.

Opisywane przez nas chore wymagają dalszej regularnej kontroli, ponieważ dotychczasowy okres obserwacji (24 i 19 miesięcy) uniemożliwia pełną ocenę skuteczności zastosowanego leczenia.

WNIOSKI

CCAC może rozwinąć się u młodych, miesiączkujących kobiet, objętych regularnym przesiewowym badaniem cytologicznym. Cytologiczne badania przesiewowe nie wykazały dostatecznej czułości w rozpoznawaniu stanów przednowotworowych w przypadku CCAC najprawdopodobniej z powodu braku w rozmazach komórek endocerykalnych. Brak komórek endocerykalnych u miesiączkujących kobiet być może powinien wymagać ponownego pobrania cytologii, w celu uzyskania materiału z kanału szyjki macicy.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Crosbie E.J., Kitchener H.C.: Human papillomavirus in cervical screening and vaccination. *Clin. Sci. (Lond.)* 2006; 110: 543–552.
2. Sawaya G.F., Kerlikowske K., Lee N.C. i wsp.: Frequency of cervical smear abnormalities within 3 years of normal cytology. *Obstet. Gynecol.* 2000; 96: 219–223.
3. Polskie Towarzystwo Ginekologiczne: Rekomendacje PTG dotyczące diagnostyki, profilaktyki i wczesnego wykrywania raka szyjki macicy. *Ginekol. Pol.* 2006; 77: 655–659.
4. Di Bonito L., Bergeron C.: Cytological screening of cervical adenocarcinoma. *Ann. Pathol.* 2012; 32: e8–e14, 394–400.
5. Smith H.O., Tiffany M.F., Qualls C.R., Key C.R.: The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States – a 24-year population-based study. *Gynecol. Oncol.* 2000; 78: 97–105.

conclusion of the therapy to a relapse is 12 months⁽¹¹⁾. The presence of metastases in the lymph nodes is associated with a greater risk of relapse in the case of clear cell adenocarcinoma than in squamous cell carcinoma. When there are no metastases in the lymph nodes, relapses are rarely observed⁽¹²⁾.

Adjuvant radiotherapy is implemented in patients at greater risk of a relapse i.e. in patients with the following features: cancerous infiltration in the parametrium, cancerous cells on the incision line, lymphatic space invasion, tumor with the size of >4 cm and stromal invasion greater than 1/3 of its thickness⁽¹⁹⁾. Both presented patients fulfilled the criteria of implementing adjuvant radiotherapy (patient 1: size of the tumor and stromal invasion greater than 1/3 of its thickness; patient 2: size of the tumor, stromal invasion greater than 1/3 of its thickness and metastases to the lymphatic system).

In CCAC, a long-term follow-up is essential. Recurrences usually happen after approximately 12 months^(10,18). Herbst reported 8 cases of relapses of grade I and II CCAC which occurred 8 years and more following the primary treatment⁽²⁰⁾.

The patients presented in this paper require further and systematic follow-up since the current observation period (24 and 19 months) does not allow a fully reliable efficacy assessment of the treatment implemented.

CONCLUSIONS

CCAC may develop in young menstruating women who regularly undergo Pap smear examinations. Cytological screening examinations do not demonstrate a sufficient level of sensitivity in diagnosing precancerous lesions in CCAC. This is probably associated with the absence of endocervical cells in Pap smears. Perhaps, the absence of endocervical cells in menstruating women should be considered an indication for a repeated Pap smear in order to obtain material from the endocervical canal.

6. Andersson S., Rylander E., Larsson B. i wsp.: The role of human papillomavirus in cervical adenocarcinoma carcinogenesis. *Eur. J. Cancer* 2001; 37: 246–250.
7. Hiromura T., Tanaka Y.O., Nishioka T. i wsp.: Clear cell adenocarcinoma of the uterine cervix arising from a background of cervical endometriosis. *Br. J. Radiol.* 2009; 82: e20–e22.
8. Cibula D., Abu-Rustum N.R.: Pelvic lymphadenectomy in cervical cancer: surgical anatomy and proposal for a new classification system. *Gynecol. Oncol.* 2010; 116: 33–37.
9. Querleu D., Morrow C.P.: Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol.* 2008; 9: 297–303.
10. Zheng T., Holford T.R., Ma Z. i wsp.: The continuing increase in adenocarcinoma of the uterine cervix: a birth cohort phenomenon. *Int. J. Epidemiol.* 1996; 25: 252–258.
11. Reich O., Tamussino K., Lahousen M. i wsp.: Clear cell carcinoma of the uterine cervix: pathology and prognosis in surgically treated stage IB–IIB disease in women not

- exposed in utero to diethylstilbestrol. *Gynecol. Oncol.* 2000; 76: 331–335.
12. Thomas M.B., Wright J.D., Leiser A.L. i wsp.: Clear cell carcinoma of the cervix: a multi-institutional review in the post-DES era. *Gynecol. Oncol.* 2008; 109: 335–339.
 13. Palmer J.R., Anderson D., Helmrich S.P. i wsp.: Risk factors for diethylstilbestrol-associated clear cell adenocarcinoma. *Obstet. Gynecol.* 2000; 95: 814–820.
 14. van der Aa M.A., Helmerhorst T.J., Siesling S. i wsp.: Vaginal and (uncommon) cervical cancers in the Netherlands, 1989–2003. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2010; 20: 638–645.
 15. Hadžisejdić I., Krašević M., Haller H., Grahovac B.: Distribution of human papillomavirus types in different histological subtypes of cervical adenocarcinoma. *Coll. Antropol.* 2007; 31 (supl. 2): 97–102.
 16. Bulk S., Berghof J., Bulkman N.W. i wsp.: Preferential risk of HPV16 for squamous cell carcinoma and of HPV18 for adenocarcinoma of the cervix compared to women with normal cytology in The Netherlands. *Br. J. Cancer* 2006; 94: 171–175. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf
 17. Matthews K.S., Numnum T.M., Conner M.G. i wsp.: Fertility sparing radical abdominal trachelectomy for clear adenocarcinoma of the upper vagina: a case report. *Gynecol. Oncol.* 2007; 105: 820–822.
 18. Peters W.A. 3rd, Liu P.Y., Barrett R.J. 2nd i wsp.: Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early stage cancer of the cervix. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 1606–1613.
 19. Herbst A.L.: Behavior of estrogen-associated female genital tract cancer and its relation to neoplasia following intrauterine exposure to diethylstilbestrol (DES). *Gynecol. Oncol.* 2000; 76: 147–156.

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 50 dolarów.
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 pocztcie.
 - 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.pl.
 - Telefonicznie lub faksem: tel.: 22 651 97 83, faks: 22 842 53 63.
 - Wypełniając formularz prenumeraty zamieszczony na stronie www.ginekologia.pl/gazeta.
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.pl.
 - By phone or by fax: phone: +48 22 651 97 83, fax: +48 22 842 53 63.
 - Filling-in a subscription form, which may be found on the page www.ginekologia.pl/gazeta.
5. Customers wishing a VAT invoice, are requested to contact directly the Editor.