

Maria Szubert¹, Paulina Kwiatkowska-Wypych¹, Martyna Sikora¹,
Jarosław Szwałski², Jacek Suzin¹, Katarzyna Kowalczyk-Amico¹

Gruczołowy rak szyjki macicy czy rak endometrium – trudności w diagnostyce Glandular cancer of the cervix or endometrial cancer – difficulties in diagnostics

Аденокарцинома шейки матки или рак эндометрия – сложности при диагностике

¹ Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologicznej, I Katedra Ginekologii i Położnictwa, Uniwersytet Medyczny w Łodzi. Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jacek Suzin

² NZOZ Diagnostyka Consilio, Łódź

Correspondence to: Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologicznej, I Katedra Ginekologii i Położnictwa, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. Pirogowa w Łodzi, ul. Wileńska 37, 94-029 Łódź, tel.: +48 42 680 47 22, e-mail: maja.szubert@interia.pl

¹ Department of Operational Gynecology and Gynecologic Oncology, I Chair of Gynecology and Obstetrics, Medical University of Lodz. Head of the Department: Professor Jacek Suzin, MD, PhD

² Non-Public Health Care Centre "Diagnostyka Consilio" in Lodz

Correspondence: Department of Operational Gynecology and Gynecologic Oncology, I Chair of Gynecology and Obstetrics, Medical University of Lodz, Mikolaj Pirogow Regional Specialist Hospital, Wileńska 37, 94-029 Lodz, Poland, tel.: +48 42 680 47 22, e-mail: maja.szubert@interia.pl

Streszczenie

Jak wynika z danych epidemiologicznych, w ostatnim czasie obserwuje się wzrost częstości występowania raka gruczołowego szyjki macicy, szczególnie u młodych kobiet. Skuteczność rutynowo stosowanych metod przesiewowych w wykrywaniu zmian prekursorowych jest w przypadku *adenocarcinoma* zdecydowanie niższa niż w przypadku zmian płaskonabłonkowych. Wielu autorów zwraca uwagę na mniej korzystne przeżycia chorych na raka gruczołowego w porównaniu z chorymi na raka płaskonabłonkowego. Rak trzonu macicy jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych u kobiet w Polsce; dotyczy głównie pacjentek w wieku około- i pomenopauzalnym. Wczesne objawy tego nowotworu to nieprawidłowy schemat krwawień z dróg rodnych u kobiet w wieku reprodukcyjnym lub krwawienie po menopauzie. Skuteczność walki z rakiem endometrium zależy od wyboru rodzaju i sposobu leczenia. W pracy przedstawiono opis przypadku 31-letniej pacjentki, u której po konizacji szyjki macicy rozpoznano raka gruczołowego szyjki macicy. Ze względu na powyższy wynik histopatologiczny pacjentkę zakwalifikowano do operacji sposobem Wertheima. Zabieg i przebieg pooperacyjny bez powikłań. Ostateczny wynik histopatologiczny wskazywał na raka gruczołowego jasnokomórkowego trzonu macicy (*adenocarcinoma clarocellulare*). Na podstawie zaprezentowanego opisu przypadku omówiono trudności diagnostyczne dotyczące różnicowania raków gruczołowych szyjki i trzonu macicy oraz prawidłowe sposoby postępowania w obu typach nowotworów. Należy mieć na uwadze, że ostateczny wynik histopatologiczny wpływa na postępowanie pooperacyjne.

Słowa kluczowe: jasnokomórkowy rak endometrium, rak gruczołowy szyjki macicy, wirus HPV, dysplazja szyjki macicy, radykalna histerektomia

Abstract

According to the epidemiological data, a tendency for rising cervical adenocarcinoma morbidity, especially among young women, has recently been observed. The efficacy of routinely used screening methods in detecting glandular precancerous lesions is significantly lower than in planoepithelial lesions. Many authors emphasize a worse outcome in cervical adenocarcinoma patients when compared with the patients with squamous cell cancer. Endometrial cancer is one of the most common gynecologic malignancies in Poland – affecting menopausal women. An early symptom of this cancer is an abnormal bleeding pattern in women of childbearing age or bleeding after menopause. The selection of the type and methods of endometrial cancer treatment are crucial factors influencing the final effectiveness of treatment. The article presents a case report – patient (age 31) who after cervical conization was diagnosed with cervical adenocarcinoma. Based on the diagnosis, the patient was qualified to Wertheim's operation (radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy with paracervical tissue). There were no complications during or after surgery. The final histopathological report proved endometrial clear-cell adenocarcinoma. We discussed diagnostic difficulties and the recommended treatment for both types of cancer. We should also remember that the final pathology report determines postoperative treatment.

Key words: endometrial clear-cell carcinoma, adenocarcinoma of cervix, HPV virus, cervical intraepithelial neoplasia, radical hysterectomy

Содержание

Как свидетельствуют эпидемиологические данные, в последнее время наблюдается рост частоты появления аденокарциномы шейки матки, в особенности у молодых женщин. Эффективность скрининга в выявлении предвещающих изменений в случае аденокарциномы значительно ниже, нежели в случае плоскоклеточных изменений. Многие авторы обращают внимание на менее благоприятные выживания больных аденокарциномой по сравнению с большими плоскоклеточным раком. Карцинома эндометрия является одним из наиболее частых злокачественных онкологий у женщин в Польше; это касается в основном пациенток в возрасте до и после менопаузы. Ранние симптомы этого рака – это несвоевременная схема кровотечений из детородных путей у женщин в репродукционном возрасте либо кровотечение после менопаузы. Эффективность борьбы с карциномой эндометрия зависит от выбора типа и способа лечения. В работе представлено описание случая 31-летней пациентки, у которой после конизации шейки матки была определена аденокарцинома матки. В связи с таким гистопатологическим результатом пациентка была квалифицирована на операцию Вертгейма. Операция и послеоперационный период прошли без осложнений. Окончательный гистопатологический результат указывал на светлоклеточную карциному тела матки (*adenocarcinoma clarocellulare*). На основании представленного описания случая были представлены диагностические сложности, связанные с различием аденокарциномы шейки и тела матки, а также соответствующие способы поведения в обоих типах онкологических заболеваний. Следует принять во внимание, что окончательный гистопатологический результат влияет на послеоперационные действия.

Ключевые слова: светлоклеточный рак эндометрия, аденокарцинома шейки матки, вирус HPV, дисплазия шейки матки, радикальная гистерэктомия

WSTĘP

Rak trzonu macicy to jeden z najczęstszych nowotworów złośliwych u kobiet na świecie. Blisko 60% zachorowań na nowotwory złośliwe trzonu macicy odnotowuje się w krajach wysoko rozwiniętych gospodarczo, o tzw. zachodnim stylu życia. W Polsce częstość zachorowań na nowotwory trzonu macicy również stale rośnie. Zachorowalność dotyczy głównie kobiet w wieku pomenopauzalnym. Średnia wieku pacjentek w chwili rozpoznania wynosi około 60 lat, odnotowuje się jednak rosnącą liczbę młodych kobiet – w okresie reprodukcyjnym – zapadających na tę chorobę⁽¹⁾.

Czynnikami ryzyka są: cukrzyca, nadciśnienie, otyłość, niepłodność, małodzieństwo, wczesna menarche, późny wiek wystąpienia menopauzy, napromieniowanie miednicy mniejszej i czynniki genetyczne. Podstawowy objaw stanowi nieprawidłowe krwawienie z dróg rodnych. Do metod diagnostycznych zalicza się głównie techniki pozwalające na uzyskanie materiału tkankowego do badania histopatologicznego, wśród nich – biopsję aspiracyjną i frakcjonowane wyłuszczenie jamy macicy⁽²⁾. Materiał do badania histopatologicznego można również pobrać w trakcie histeroskopii; dodatkowa korzyść z tego badania to wizualna ocena endometrium⁽³⁾. Przed podjęciem leczenia należy ponadto wykonać badanie ultrasonograficzne przezpochwowe macicy i przydatków (ocena rozmiarów zmiany i głębokości naciekania mięśnia macicy), tomografię komputerową lub rezonans magnetyczny miednicy mniejszej, jamy brzusznej i przestrzeni zaotrzewnowej oraz badanie radiologiczne klatki piersiowej.

Mimo coraz lepszej znajomości mechanizmów prowadzących do powstania raka endometrium nie wyodrębniono dotychczas markerów specyficznych dla tego nowotworu, które umożliwiłyby wczesne diagnozowanie, konieczne do

BACKGROUND

Endometrial cancer is one of the most common malignancies in women worldwide. Nearly 60% of cases of endometrial cancer are recorded in economically developed countries, characterized by the western lifestyle. In Poland, the incidence of uterine corpus tumors is also growing steadily. The incidence refers mainly to postmenopausal women. The average age of patients at diagnosis is approx. 60 years. However, the number of cases among young women of childbearing age seems to be growing⁽¹⁾.

The risk factors are: diabetes, hypertension, obesity, infertility, low fertility, early menarche, late age of menopause, pelvic irradiation and genetic factors. The basic symptom is abnormal vaginal bleeding. Diagnostic methods include mainly techniques to obtain tissue material for histopathological examination, and among them – fine needle aspiration and fractionated curettage of the uterus⁽²⁾. The material for histopathological examination can also be obtained during hysteroscopy; an additional benefit of this examination is a visual assessment of the endometrium⁽³⁾. Prior to treatment it is necessary to perform transvaginal ultrasound examination of the uterus and appendages (evaluation of the size of tumor and depth of uterine infiltration), computed tomography or magnetic resonance imaging of the lesser pelvis, abdominal cavity and retroperitoneal space, and chest X-ray.

Despite increasing knowledge on the mechanisms leading to the development of endometrial cancer, markers specific for this neoplasm and enabling early diagnosis, necessary to achieve healing or significantly prolonged survival, have not been identified.

Determination of tumor staging is crucial for the selection of the optimal therapeutic approach for each patient.

osiągnięcia wyleczenia lub znaczącego wydłużenia czasu przeżycia chorych.

Określenie zaawansowania nowotworu ma kluczowe znaczenie dla wyboru postępowania terapeutycznego optymalnego dla danej pacjentki. Leczenie raka endometrium opiera się przede wszystkim na chirurgii. W leczeniu uzupełniającym zastosowanie znajduje radioterapia (teleterapia i brachyterapia), a u części chorych dodatkowo hormonoterapia^(4,5).

Zapadalność na raka inwazyjnego szyjki macicy, w przeciwieństwie do raka trzonu macicy, stopniowo maleje. Epidemiologia tego nowotworu wiąże się z zakażeniem wirusem brodawczaka ludzkiego, głównie typami o wysokim potencjale onkogennym: HPV 16, 18. Bardzo często są one przyczyną powstawania stanów przedrakowych (*cervical intraepithelial neoplasia*) – CIN 2 i 3. Nielezione zmiany tego typu obecne w nabłonku płaskim paraepidermoidalnym przekształcają się w raka płaskonabłonkowego, a CGIN (*cervical glandular intraepithelial neoplasia – low grade i high grade*) przechodzą w raka gruczołowego.

Do czynników zwiększających ryzyko zachorowania należą również: wczesne rozpoczęcie współżycia płciowego, częsta zmiana partnerów seksualnych, długoletnie stosowanie doustnych hormonalnych tabletek antykoncepcyjnych, palenie papierosów, dieta z niedoborem witaminy A, karotenoidów i witaminy C, niski status socjoekonomiczny, liczne ciążę i porody – szczególnie w młodym wieku. Aż 80% zachorowań odnotowuje się w krajach Trzeciego Świata.

Histologiczna klasyfikacja zmian szyjki macicy opracowana przez Światową Organizację Zdrowia wyróżnia m.in. rozmaite typy raków płaskonabłonkowych i raków gruczołowych, nowotwory mieszane nabłonkowo-nienabłonkowe, nowotwory nienabłonkowe i nowotwory różne. Najczęściej rozpoznawane są raki płaskonabłonkowe, lecz ich udział procentowy systematycznie spada. Naciekający rak gruczołowy jest drugim co do częstości występowania rakiem szyjki macicy: stanowi 10–25% przypadków i w ostatnich latach obserwuje się relatywny wzrost liczby zachorowań na gruczolakoraka w porównaniu z rakiem płaskonabłonkowym. W porównywalnym stopniu zaawansowania klinicznego ten typ raka rokuje zdecydowanie gorzej.

Najistotniejszym czynnikiem prognostycznym jest stopień klinicznego zaawansowania choroby, określane według klasyfikacji FIGO lub TNM. U kobiet, u których stwierdza się niski stopień zaawansowania raka szyjki macicy, przeżywalność sięga niemal 100%; wraz z zaawansowaniem nowotworu maleje do około 20%.

Wykonanie operacji raka szyjki macicy wymaga dużych umiejętności w zakresie ginekologii onkologicznej. Leczenie obejmuje zarówno metody chirurgiczne (tj. konizację szyjki macicy, ale również radykalną histerektomię), jak i radioterapię, chemioterapię, leczenie skojarzone.

OPIS PRZYPADKU

Do Oddziału Ginekologii Operacyjnej i Onkologicznej zgłosiła się 31-letnia nieródka z rozpoznaniem wstępnym

Treatment of endometrial cancer is based primarily on surgery. The adjuvant treatment includes radiotherapy (teletherapy and brachytherapy), and in some patients, additional hormonal therapy^(4,5).

The incidence of invasive cervical cancer, as opposed to endometrial cancer, gradually decreases. Epidemiology of this disease is associated with human papilloma virus infection, particularly the types with a high oncogenic potential: HPV 16, 18. They frequently cause cervical intraepithelial neoplasia – CIN 2 and 3. Untreated lesions of this type present in the squamous paraepidermoidal epithelium transform into squamous cell carcinoma, and CGIN (cervical glandular intraepithelial neoplasia – low grade and high grade) transform into adenocarcinoma.

Factors increasing the risk of disease also include: early sexual initiation, frequent changes of sexual partners, long-term use of oral hormonal contraception, smoking, diet deficient in vitamin A, carotenoids and vitamin C, low socioeconomic status, numerous pregnancies and births – particularly in young age. Up to 80% of the cases are recorded in the Third World countries.

The histological classification of cervical lesions developed by the World Health Organization distinguishes various types of squamous cell carcinomas and adenocarcinomas, mixed epithelial-nonepithelial cancers, nonepithelial tumors and various neoplasms. Squamous cell cancers are most often diagnosed, but their percentage is steadily declining. Invasive adenocarcinoma is the second most common cancer of the cervix, which constitutes 10–25% of cases. In recent years there has been a relative increase in the incidence of adenocarcinoma compared with squamous cell carcinoma. At the comparable clinical staging, this type of cancer has a much worse prognosis.

The most important prognostic factor is the clinical stage of the disease, defined according to the TNM or FIGO classification. In women diagnosed with cervical cancer of low stage, the survival rate reaches almost 100%, which decreases to approximately 20% with a growing tumor stage.

Implementation of cervical cancer surgery requires great skills in the field of gynecologic oncology. Treatment includes surgical techniques (i.e. conization of the uterine cervix, and also radical hysterectomy) as well as radiation therapy, chemotherapy, and combination therapy.

CASE REPORT

A 31-year-old nullipara was admitted to the Department of Operational Gynecology and Gynecologic Oncology with a preliminary diagnosis of *ca glandulare colli uteri*, established on the basis of the sections from the vaginal portion of the cervix. The aim of hospitalization was further diagnostics and cervical conization. The anamnesis revealed that in 2009 the patient was diagnosed with a benign tumor of the pituitary gland, which did not require surgical treatment.

„nowotwór złośliwy błony zewnętrznej szyjki macicy” (*ca glandulare colli uteri*), uzyskany na podstawie wycinków z tarczy szyjki macicy. Celami hospitalizacji były przeprowadzenie dalszej diagnostyki i wykonanie konizacji szyjki macicy. W wywiadzie pacjentka zgłaszała, że w 2009 roku rozpoznano u niej niezłośliwego guza przysadki, niewymagającego zabiegu operacyjnego.

W chwili przyjęcia do szpitala ogólny stan pacjentki był dobry. Masa ciała wynosiła 61 kg, wzrost – 158 cm, RR – 120/80, HR – 86/min, temp. – 36,7°C; przedmiotowo bez odchyżeń od stanu prawidłowego. W badaniu ultrasonograficznym narządu rodnego stwierdzono: trzon macicy w przodozgięciu, o wymiarach 53 × 37 × 48 mm, endometrium o grubości 8,1 mm, jajnik prawy o wymiarach 41 × 20 mm, jajnik lewy o wymiarach 33 × 19 mm; zatoka Douglasa bez płynu. Podjęto również próbę wykonania tomografii komputerowej miednicy mniejszej z kontrastem. U pacjentki pojawiły się jednak objawy nietolerancji kontrastu, więc odstąpiono od tego badania.

Chora została zakwalifikowana do chirurgicznej konizacji szyjki macicy w celu pogłębienia diagnostyki i dokonania oceny stopnia naciekania raka. Zabieg i okres pooperacyjny przebiegły bez komplikacji i powikłań. Po tygodniu otrzymano następujący wynik badania histopatologicznego: „Stożek szyjki macicy o długości 2,5 cm z podstawą średnicy 2,5 cm. Mikroskopowo: rak gruczolowy typu szyjkowego G2. Drobne ogniska nacieku raka stwierdzono w marginesie operacyjnym kanałowym badanego stożka. W nabłonku gruczolowym pozostałej części kanału obecne mikroskopowe ognisko raka śródnałonkowego (HGCGIN/AIN). Nabłonek tarczy szyjki bez zmian histoonkologicznych. Konieczne poszerzenie zakresu operacyjnego. Prawdopodobnie główna masa guza zlokalizowana jest na poziomie ujścia wewnętrznego”.

Ze względu na powyższy wynik pacjentkę zakwalifikowano do zabiegu laparotomii z cięcia podłużnego z usunięciem macicy, obustronnym usunięciem przydatków, usunięciem wyrostka robaczkowego oraz obustronnym usunięciem węzłów chłonnych biodrowych zewnętrznych i zasłonowych. Przed zabiegiem przeprowadzono konsultację neurologiczną – ze względu na historię choroby. Neurolog nie zgłosił przeciwwskazań do wykonania zabiegu, który przebiegł bez komplikacji; okres pooperacyjny niepowikłany.

Po 14 dniach otrzymano wynik badania histopatologicznego: „1. Płyn z jamy otrzewnej bez komórek atypowych, liczne limfocyty i makrofagi. 2. Węzły chłonne obustronnie typowej budowy. 3. Wyrostek robaczkowy typowej budowy. 4. Macica z szyjką 10 × 5,5 × 4 cm, tarcza szyjki 5 × 3,5 cm. W kanale szyjki nacieki nowotworowy zajmujący przez ciągłość 1/3 dolną jamy macicy. Tarcza szyjki z obecnością owrzodzenia, u podstawy którego widoczna jest ropiejąca ziarnina zapalna. W kanale szyjki i w 1/3 dolnej jamy macicy *adenocarcinoma probabiliter endocervicale* G2. Ostateczne potwierdzenie, że rak rozwinął się z nabłonka błony śluzowej kanału szyjki, wymaga wykonania odczynów immunohistochemicznych. Wycięcie doszczętne, marginesy

On admission, the patient's general condition was good; body weight was 61 kg, height – 158 cm, BP – 120/80, HR – 86/min, body temperature – 36.7°C. The physical examination did not reveal any abnormalities. The ultrasound examination of the reproductive organ demonstrated: uterine ante flexion, dimensions 53 × 37 × 48 mm, endometrium with a thickness of 8.1 mm, the right ovary with dimensions of 41 × 20 mm, the left ovary with dimensions of 33 × 19 mm; no free fluid in the pouch of Douglas. An attempt was made to perform pelvic computed tomography with contrast. The patient, however, developed intolerance reactions to contrast media and the examination was abandoned.

The patient was qualified for surgical conization of the cervix in order to extend diagnostics and assess the degree of cancer invasion. The surgery and postoperative period were uneventful. After a week, the following results of the histopathological examination were received: “Cervical cone length of 2.5 cm and base diameter of 2.5 cm. Microscopically: cervical adenocarcinoma type G2. Small foci of cancer infiltration were found in the operative canal margin of the examined cone. The glandular epithelium of the rest of the cervical canal contains a microscopic focus of intraepithelial carcinoma (HGCGIN/AIN). The epithelium of the vaginal portion of the cervix has no histo-oncologic changes. Expanding the range of operation is necessary. The main mass of the tumor is probably located at the level of the internal orifice of the cervix uteri”.

In view of the above results, the patient was qualified for laparotomic hysterectomy (longitudinal incision) with bilateral salpingo-oophorectomy, appendectomy and bilateral resection of external iliac and obturator lymph nodes. Prior to surgery, the patient was consulted neurologically because of the medical history. The neurologist did not raise any objections to the operation, which was uncomplicated; the postoperative period was uneventful.

After 14 days, the results of histopathological examination were received: “1. Fluid from the peritoneal cavity without atypical cells; numerous lymphocytes and macrophages. 2. Lymph nodes of a typical structure bilaterally. 3. The appendix of a typical structure. 4. The uterus and cervix – 10 × 5.5 × 4 cm, the vaginal portion of the cervix – 5 × 3.5 cm. The cervical canal contains neoplastic infiltration involving by continuity the lower 1/3 of the uterine cavity. Ulceration of the vaginal portion of the cervix, at the base of which a purulent inflammatory granulation tissue is visible. In the cervical canal and in the lower 1/3 of the uterine cavity – *adenocarcinoma probabiliter endocervicale* G2. The final confirmation that the cancer originates from the mucosal epithelium of the cervical canal requires immunohistochemical assays. Radical resection; operating margins without the evidence of neoplastic infiltration. Ovaries and fallopian tubes without pathological changes.”

The consultative results demonstrated that the tumor originated from the endometrium, and immunohistochemical staining confirmed that it was a clear-cell endometrial adenocarcinoma G2 stage pT2.

operacyjne bez cech nacieku nowotworowego. Jajniki i jajowody bez zmian patologicznych”.

Wynik konsultacyjny wykazał, że pierwotnym punktem wyjścia nowotworu było endometrium, a barwienia immunohistochemiczne potwierdziły, iż jest to gruczolakorak endometrialny jasnokomórkowy G2 w stopniu zaawansowania pT2.

OMÓWIENIE

Pomyłki diagnostyczne na etapie rozpoznania histopatologicznego zdarzają się w każdym ośrodku. Często wynikają z niedostatecznego bądź niedokładnego pobrania materiału do badania histopatologicznego, jak również z morfologicznego podobieństwa nowotworów o odmiennej histogenezie.

Występowanie raka gruczołowego szyjki macicy w górnej części szyjki lub gruczolakoraka w endometrium w dolnym segmencie macicy wpływa na obecność komórek nowotworowych zarówno w materiale z żyłczkowania kanału szyjki, jak i w materiale z jamy macicy. Trudności diagnostyczne można napotkać również wtedy, gdy w analizowanym materiale nie ma ognisk przedrakowych typu CIN (dysplazji płaskonabłonkowej), CGIN (dysplazji w nabłonku gruczołowym) czy hiperplazji endometrium⁽⁶⁾. Diagnoza ze szkiełka mikroskopowego, stawiana na etapie badania histopatologicznego, w przypadkach wątpliwych powinna być uzupełniana o współcześnie dostępne techniki: immunohistochemię lub mikromacierze tkankowe⁽⁷⁾.

Esheba opublikował pracę, w której oceniał przydatność następujących markerów w różnicowaniu między gruczołowym rakiem szyjki macicy a gruczolakorakiem endometrium: ProExC, wimentyna, białko p16, receptory estrogenowe i progesteronowe⁽⁸⁾. Wykazał, że w raku gruczołowym szyjki w 80% występuje ekspresja białka ProExC ($p = 0,003$) i białka p16, nie ma natomiast ekspresji receptorów estrogenowych i progesteronowych. Han, wykorzystująca technikę mikromacierzy, udowodniła natomiast, że dodanie markera p16 do standardowych trzech markerów – ER, wimentyny i CEA (białka karcynoembrionalnego) – nie daje dodatkowych korzyści w różnicowaniu między tymi dwoma typami nowotworów⁽⁹⁾. Innym markerem, którego przydatność jest badana w różnicowaniu immunohistochemicznym między nowotworami szyjki i trzonu, jest MUC 1⁽⁶⁾, glikoproteina znajdująca się na powierzchni większości komórek gruczołowych.

Z analizy rozpoznania histopatologicznych w prezentowanym opisie przypadku dokonanej *post factum* można wnioskować, że niepełna diagnostyka – będąca wynikiem mało dokładnych opisów histopatologicznych spoza ośrodka – wpłynęła na błędne rozpoznanie. Ostateczny wynik uzyskano dopiero po barwieniach immunochemicznych. Wskazywał on na raka gruczołowego jasnokomórkowego endometrium.

Jasnokomórkowy rak gruczołowy macicy należy do nowotworów endometrium II typu, tj. niezależnych od produkcji

DISCUSSION

Diagnostic mistakes at the stage of histopathological diagnosis are made in each diagnostic center. They often result from insufficient or inaccurate collection of the material for histopathological examination as well as from morphological similarities of tumors with different histogenesis.

The occurrence of cervical adenocarcinoma in the upper part of the cervix or endometrial adenocarcinoma in the lower uterine segment influences the presence of neoplastic cells in the curettage material from the cervical canal as well as in the material from the uterine cavity. Diagnostic difficulties may be encountered even if the examined material does not contain CIN precancerous lesions (squamous dysplasia), CGIN (glandular epithelial dysplasia) and endometrial hyperplasia⁽⁶⁾. In doubtful cases, diagnosis based on a microscopic slide and made at the stage of histopathological examination should be supported with modern techniques: immunohistochemistry or tissue microarrays⁽⁷⁾.

Esheba published a study in which he evaluated the usefulness of the following markers in differentiating between glandular cervical cancer and endometrial adenocarcinoma: ProExC, vimentin, p16 protein, and estrogen and progesterone receptors⁽⁸⁾. The author demonstrated that in glandular cervical carcinoma, ProExC ($p = 0.003$) and p16 protein expression occurs in 80%, but there is no expression of estrogen and progesterone receptors. Han, using the microarray technique, demonstrated that adding p16 marker to standard three markers – ER, vimentin and CEA (carcinoembryonic protein) – provided no additional benefit in distinguishing between these two types of neoplasms⁽⁹⁾. Another marker, the usefulness of which has been examined in the immunohistochemical differentiation between cervical and endometrial tumors is MUC 1⁽⁶⁾, a glycoprotein present on the surface of most glandular cells.

The *post factum* analysis of histopathological diagnosis in the presented case report suggests that incomplete diagnostics – which was the result of inaccurate histopathological descriptions from outside of the center – contributed to misdiagnosis. The final result was obtained only after immunochemical staining. It pointed to clear-cell adenocarcinoma of the endometrium.

Uterine clear-cell adenocarcinoma belongs to type II endometrial tumors, i.e. independent of estrogen production. This group of tumours, called non-endometrioid adenocarcinomas, is characterized by a 5-year survival rate ca. 35%, which is much worse than the rate observed in type I carcinomas, i.e. endometrioid, estimated at about 80%.

Setiawan *et al.* questioned the division of endometrial tumors into estrogen-dependent and independent. The authors analyzed epidemiological studies involving 14 069 cases of endometrial cancer and a control group of over 35 thousand patients, showing that BMI was the only significant risk factor differentiating patients with type I and II cancer. Higher BMI values correlated with type I. No other risk factors potentially associated with estrogens

estrogenów. Ten typ nowotworów to grupa tzw. nieendometrioidalnych gruczolakoraków, charakteryzująca się 5-letnim przeżyciem oscylującym w granicach 35% – zdecydowanie gorszym od obserwowanego w rakach typu I, tzw. endometrioidalnych, szacowanego na około 80%.

Setiawan i wsp. podali jednak w wątpliwość podział nowotworów endometrium na estrogenozależne i niezależne. Przeprowadzona przez nich analiza badań epidemiologicznych, obejmujących 14 069 przypadków raka endometrium i grupę kontrolną złożoną z ponad 35 tys. pacjentek, wykazała, że jedynie BMI było czynnikiem ryzyka istotnie różnicującym grupy chorych z typem I i II tego nowotworu. Wyższe BMI korelowało z typem I. Żaden inny czynnik ryzyka potencjalnie związany z estrogenami (rodność, menarche, cukrzyca, palenie tytoniu, przyjmowanie tabletek hormonalnych) nie występował w istotnej przewadze w jednej z grup chorych⁽¹⁰⁾.

Młodym kobietom z pierwotnie rozpoznany rakiem gruczolakowym jasnokomórkowym narządów rodnych można zaproponować terapię oszczędzającą w postaci brachyterapii. Magné i wsp., analizując retrospektywnie przypadki zachorowań, stwierdzili 80-procentową przeżywalność w prawie 10-letnim okresie obserwacji; 10% obserwowanych kobiet urodziło zdrowe dzieci⁽¹¹⁾.

Reasumując, prawidłowa diagnoza, stanowiąca efekt współpracy klinicysty z histopatologiem, jest kluczowa dla optymalizacji leczenia młodych kobiet z tak poważnym rozpoznaniem jak nowotwór złośliwy narządu rodowego.

Piśmiennictwo/Bibliography

1. Caserta D., Bordi G., Scarani S., Moscarini M.: Endometrial adenocarcinoma in a young woman. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2013; 34: 179–182.
2. Sierecki A.R., Gudipudi D.K., Montemarano N., Del Priore G.: Comparison of endometrial aspiration biopsy techniques: specimen adequacy. *J. Reprod. Med.* 2008; 53: 760–764.
3. Korkmaz E., Solak N., Üstünyurt E.: Hysteroscopic assessment of postmenopausal endometrial thickening. *Prz. Menopauzalny* 2014; 13: 330–333.

(parity, menarche, diabetes, smoking habit, taking hormonal pills) were significantly predominant in one group of patients⁽¹⁰⁾.

Young women initially diagnosed with genital clear-cell adenocarcinoma can be offered conserving therapy in the form of brachytherapy. Magné *et al.*, who analyzed retrospectively the cases of disease, demonstrated the 80% survival rate in the nearly 10-year period of observation; 10% of the observed women gave birth to healthy babies⁽¹¹⁾.

To sum up, the correct diagnosis, which is a result of cooperation between clinicians and histopathologists, is crucial for optimizing the treatment of young women with a serious diagnosis such as a malignant tumor of the the reproductive organs.

4. Paszkowski T., Radomański T.: Rak gruczolowy szyjki macicy – rola profilaktyki pierwotnej. *Prz. Menopauzalny* 2008; 3: 144–147.
5. Sobczuk A.: Leczenie rozrostów endometrium – kiedy nie operować. *Prz. Menopauzalny* 2011; 4: 295–301.
6. Khoury T., Tan D., Wang J. i wsp.: Inclusion of MUC1 (Ma695) in a panel of immunohistochemical markers is useful for distinguishing between endocervical and endometrial mucinous adenocarcinoma. *BMC Clin. Pathol.* 2006; 6: 1.
7. Gottwald L., Sęk P., Kubiak R.: Efektywność zastosowania techniki mikromacierzy tkankowych do oceny ekspresji receptorów estrogenowych i progesteronowych w gruczolakoraku endometrioidalnym endometrium – doniesienie wstępne. *Ginekol. Pol.* 2012; 83: 342–346.
8. Esheba G.E.: ProExC is a novel marker for distinguishing between primary endometrial and endocervical adenocarcinomas. *J. Egypt. Natl. Canc. Inst.* 2013; 25: 87–93.
9. Han C.P., Lee M.Y., Kok L.F. i wsp.: Adding the p16(INK4a) marker to the traditional 3-marker (ER/Vim/CEA) panel engenders no supplemental benefit in distinguishing between primary endocervical and endometrial adenocarcinomas in a tissue microarray study. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2009; 28: 489–496.
10. Setiawan V.W., Yang H.P., Pike M.C. i wsp.: Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 2607–2618.
11. Magné N., Chargari C., Levy A. i wsp.: Clear cell adenocarcinoma of the female genital tract: long-term outcome and fertility aspects after brachytherapy aimed at a conservative treatment. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2012; 22: 1378–1382.

Szanowni Prenumeratory!

Uprzejmie przypominamy, że zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dn. 6 października 2004 roku w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentyków prenumerata czasopisma „**Current Gynecologic Oncology**”

– indeksowanego w Index Copernicus – umożliwi doliczenie 5 punktów edukacyjnych do ewidencji doskonalenia zawodowego.

Podstawą weryfikacji jest dowód opłacenia prenumeraty lub zaświadczenie wydane przez Wydawcę.