

PRIKAZ SLUČAJA – CASE REPORT

Prikaz bolesnice s glatkomišićnim tumorom nesigurnog malignog potencijala maternice

Case Report of Female Patient with Smooth Muscle Tumor of Uncertain Malignant Potential

Sandra Radović Radovčić¹, Kristina Čimić², Tomislav Kaselj³, Pavo Perković⁴, Jasna Martinčević¹, Mislav Čimić⁵

¹ Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“, Zagreb, Hrvatska

² Opća bolnica „dr. Ivo Pedišić“, Sisak, Hrvatska

³ Opća bolnica Virovitica, Virovitica, Hrvatska

⁴ Klinička bolnica „Merkur“, Zagreb, Hrvatska

⁵ Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Sažetak

Glatkomišićni tumori maternice uobičajeno se dijele na benigne lejomioime i maligne lejomiosarkome. Ukoliko nisu zadovoljeni kriteriji za postavljanje dijagnoze lejomioima niti dijagnoze lejomiosarkoma, dijagnosticira se tumor glatkomišićnih stanica nesigurnog malignog potencijala, u literaturi poznat pod kraticom STUMP (engl. smooth muscle tumor of uncertain malignant potential). Drugim riječima, radi se o podvrsti glatkomišićne uterine neoplazme, koja je rijetka i još uvijek nema standardiziranih protokola liječenja, stoga predstavlja izazov za kliničare. Razlozi zbog kojih pacijentice traže liječničku pomoć su obilna i nepravilna krvarenja iz maternice s posljedičnom anemijom, dismenoreja, disporeunija, bol u zdjelici ili donjem dijelu abdomena, distenzija trbuha, kompresivni simptomi poput mokraćnih tegoba ili konstipacije, te neplodnost. Pacijenticama koje se nisu reproduktivno ostvarile i imaju želju za očuvanjem fertiliteta preporuča se učiniti pošteniji operativni zahvat (engl. „fertility-sparing surgery“), dok se pacijenticama koje su završile reprodukciju preporuča totalna histerektomija s ili bez obostrane salpingoovarijektomije.

Cljučne reči: tumori maternice, tumor glatkomišićnih stanica nesigurnog potencijala

Summary

Smooth muscle tumors of uterus are usually categorized as benign leiomyomas or malignant leiomyosarcomas. Tumors not diagnosed unequivocally as benign or malignant should be defined as STUMP (smooth muscle tumor of uncertain malignant potential). In other words, it is a subgroup of uterine neoplasms that is rare and without standardized protocols yet, which makes it a true challenge for a physician. The reasons why patients seek medical help are heavy and irregular bleeding from the uterus with consequent anemia, dysmenorrhea, dyspareunia, pain in the pelvis or lower abdomen, abdominal distension, compressive symptoms such as urinary problems or constipation, and infertility. Fertility-sparing surgery is recommended for patients who have not given birth and wish to preserve fertility, while total hysterectomy with or without bilateral salpingo-oophorectomy is recommended for patients who do not plan further pregnancies.

Key words: uterine tumors, smooth muscle tumor of uncertain malignant potential

Uvod

Glatkomišićni tumori maternice zasad se pouzdano razlikuju tek patohistološkom analizom uzorka tkiva. Osnovne mikroskopske karakteristike u procjeni histološkog stupnja zloćudnosti glatkomišićnih tumora uključuju:

- broj mitozu (na deset vidnih polja velikog mikroskopskog povećanja (VVP))
- stupanj citološke atipije (blaga, umjerena, teška)
- prisutnost tumorske nekroze (tzv. koagulacijska nekroza)

Dijagnoza lejomioima sigurna je ako je prisutno manje od pet mitozu u deset vidnih polja velikog mikroskopskog povećanja, ne nalazi se nekroza niti atipija stanica. Suprotno tomu, prema Stanfordskim kriterijima, postavlja se dijagnoza lejomiosarkoma ukoliko su zadovoljena barem dva od tri sljedeća kriterija: deset ili više mitozu u deset vidnih polja velikog mikroskopskog povećanja, izražena atipija stanica i prisutnost zona nekroze.

Ukoliko nisu zadovoljeni ni kriteriji za postavljanje dijagnoze lejomioima niti dijagnoze lejomiosarkoma, odnosno ako je prisutan samo jedna od navedenih dijagnostičkih kriterija dijagnosticira se tumor glatkomišićnih stanica nesigurnog malignog potencijala, u literaturi poznat pod kraticom STUMP (engl. smooth muscle tumor of uncertain malignant potential). (1,2,3) Najčešće se otkrivaju kod pacijentica između 40 i 50 godina života, što je u prosjeku 10 godina ranije od postavljanja većine dijagnoza lejomiosarkoma (4) a pokazuju sklonost recidiviranju i čak metastaziranju. (5) Do recidiva dolazi prosječno nakon 5 godina od primarnog operativnog zahvata, a da se pritom radi iznova o STUMP-u ili pak lejomiosarkomu. Upravo zbog relativno dugačkog perioda recidiviranja preporuča se pacijenticama koje se nisu reproduktivno ostvarile i imaju želju za očuvanjem fertiliteta učiniti pošteniji operativni zahvat (engl. „fertility-sparing surgery“), dok se pacijenticama koje su završile reprodukciju preporuča totalna histerektomija sa ili bez

obostrane salpingoovarijektomije. (6) Bitno je spomenuti kako se rizičnim faktorom za recidiv smatra i nezaštićena morselacija tumora prilikom miomektomije. (5) Petogodišnje preživljenje pacijentica je 90-100%, što svakako daje optimizam u slučaju konzervativnijeg pristupa i praćenja nakon primarnog operativnog zahvata. (7)

Klinička slika pacijentica s glatkomišićnim tumorom nesigurnog malignog potencijala maternice slična je pacijenticama s leiomiomom ili leiomiosarkomom. Spektr simptoma i kliničkih znakova vrlo je širok. Razlozi zbog kojih pacijentice traže liječničku pomoć su obilna i nepravilna krvarenja iz maternice s posljedičnom anemijom, dismenoreja, dispareunija, bol u zdjelici ili donjem dijelu abdomena, distenzija trbuha, kompresivni simptomi poput mokraćnih tegoba ili konstipacije, te neplodnost. (7)

Također, mnogi imunohistokemijski markeri su istraživani u svrhu lakšeg dijagnosticiranja glatkomišićnih tumora maternice općenito, pa tako i STUMP-ova. Prema nekim studijama progesteronski i estrogenski receptori su češće ekspimirani kod leiomioma i STUMP-ova u odnosu na leiomiosarkome. Jednako tako proučavani su Ki-67, p16 i p53, pri čemu studije upućuju na njihovu češću ekspresiju i povezanost sa leiomiosarkomima. (2,8)

Prikaz bolesnice

Bolesnica u dobi od 43 godine dolazi u srpnju 2020. godine u ginekološku ambulantu, upućena od strane primarnog ginekologa zbog produženih i obilnih menstrualnih krvarenja, te ultrazvučno verificiranog miomatoznog čvora maternice. Ginekološki pregledi u nadležnosti primarnog ginekologa neredoviti, posljedično čemu ni PAPA test nije rađen unazad nekoliko godina. Osobna anamneza neopterećena kroničnim bolestima. Također, ne uzima nikakvu kroničnu terapiju i negira manifestaciju alergija na lijekove do sada. Ginekološko anamnestički za izdvojiti je da se radi o pacijentici koja do sada nije radala niti zanosila, sa izraženom željom za očuvanjem fertiliteta. Menstrualni ciklusi redoviti, uz izrazito produljena menstrualna krvarenja (do 12 dana) oduvijek. Od ostalih tegoba navodi „osjećaj pritiska u donjem dijelu abdomena i učestali nagon na mokrenje“. Pacijentici je 2013. godine učinjena laparoskopna parcijalna resekcija lijevog jajnika zbog endometrioze.

Nakon uzimanja anamnestičkih podataka pristupi se ginekološkom pregledu u spekulima koji je uredan. Bimanualnom palpacijom nalazi se uvećan uterus, s tumorskom tvorbom tvrde konzistencije na prednjoj stijenci, i posljedičnim pritiskom na mokraćni mjehur. Uterus slabije mobilan, bezbolan. U području lijevih adneksa palpira se tumorska tvorba veličine oko 5 centimetara, osjetljiva na palpaciju. Ostali palpatorni nalaz uredan.

Ultrazvučnim pregledom transvaginalnim putem verificiran uterus u anteverziji, potisnut prema mjehuru intramuralnim miomatoznim čvorom veličine 80mm, rubno vaskulariziran.

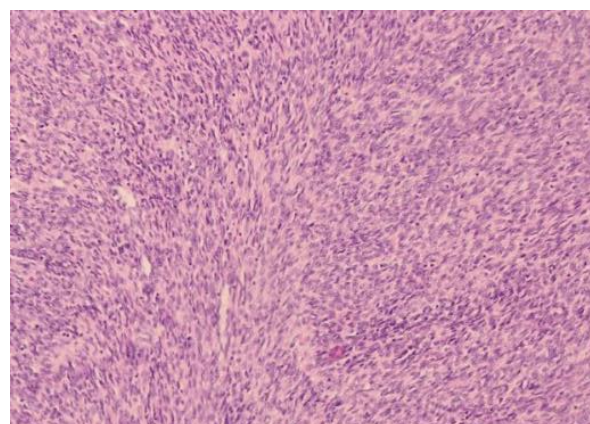
Endometrij debljine 5mm, pravilan. Desni jajnik urednog izgleda i morfologije. U području lijevog jajnika cistična tvorba gušćeg sadržaja, veličine 45mm (suspekti endometriom). U Douglasovom prostoru ne nalazi se slobodne tekućine.

Obzirom na klinički i ultrazvučni nalaz, u dogovoru s pacijenticom, indiciran je operativni zahvat odstranjenja opisanog miomatoznog čvora uterusa. Dana 01.09.2022. nakon adekvatne preoperativne obrade učini se laparoskopna enukleacija mioma i lijevostrana adneksotomija. Iz operativnog nalaza: nakon ulaska u sloj izljušti se miomatozni čvor u cijelosti. Pritom se otvori kavum uterusa koji se rekonstruira, te se potom uterus šiva po slojevima. U sklopu lijevog jajnika cistična tvorba veličine 5cm iz koje prilikom manipulacije iscure čokoladni sadržaj.

Obzirom da je lijevi jajnik uvelike konzumiran endometriozom, odlučio se učiniti lijevostrana adneksotomija. Operativni zahvat protekao uredno. Materijal poslan na patohistološku analizu. Postoperativni tijek na odjelu protiče uredno.

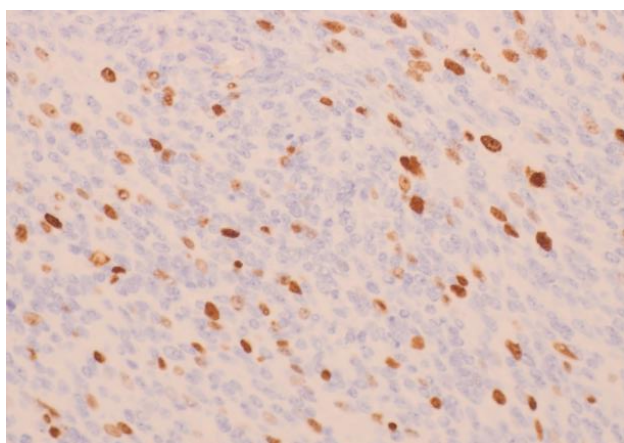
Patohistološki nalaz:

1. STUMP: uzorci tkiva bjelkaste vrtložaste rezne plohe koji su histološki dijelovi tumora građenog od gusto celularnih, isprepletenih snopića glatkomišićnih stanica (imunohistokemijski pozitivnih na SMA i dezmin) koje ne pokazuju znakove atipije, ali se na deset VVP nađe do 25 mitozu (Slika 1). Proliferacijski indeks imunohistokemijski procijenjen s Ki67 iznosi oko 25% (Slika 2.). Tumorske nekroze se ne nalaze. Prema histološkoj slici i opisanoj imunohistokemijskoj analizi (tumor je gusto celularan, sadrži pojačanu mitosku aktivnost, a proliferacijska aktivnost imunohistokemijski procijenjena s Ki67 je visoka oko 25%) ovaj tumor odgovara glatkomišićnom tumoru nesigurnog malignog potencijala (STUMP).
2. Cystis endometriotica ovarii, Cystis follicularis luteinica.



Slika 1. Histološki preparat – vidljivo do 25 mitozu na 10 VVP (uvećanje x200)

Figure 1. Histological display – up to 25 mitotic figures per 10 HPFs (magnification x200)



Slika 2. Imunohistokemijski proliferacijski indeks s Ki67 iznosi oko 25% (uvećanje x400)

Figure 2. Immunohistochemical evaluation – proliferation activity with Ki67 is about 25% (magnification x400)

Obzirom na patohistološki nalaz u kojem nema nekroze i atipija ali je broj mitozna 25 na VVP, te visok proliferacijski indeks Ki67 (oko 25%) pacijentici se prezentiraju dvije mogućnosti daljnjeg postupanja: operativni zahvat i odstranjenje maternice ili redovne učestalije ginekološke kontrole i praćenje. U dogovoru s pacijenticom odlučuje se učiniti operativni zahvat u kojem bi se odstranila maternica s desnim jajovodom, dok bi se desni jajnik sačuvao. Dana 15.10.2022. učini se planirana laparoscopska histerektomija, desnostrana salpingektomija i biopsija velikog omentuma. Materijal poslan na patohistološku analizu, u nalazu koje se makroskopski i histološki ne nalazi ostatka tumora (STUMP uteri) opisanog u prethodnom patohistološkom nalazu.

Zaključak

Glatkomišićni tumori nesigurnog malignog potencijala imaju neka obilježja leiomyosarkoma, međutim ne ispunjavaju sve dijagnostičke kriterije. Obzirom da se dijagnoza postavlja na temelju patohistološkog nalaza uglavnom nakon miomektomije ili histerektomije, trenutno nema definitivnih smjernica da li je kod pacijentica s ovom dijagnozom nakon prvotno učinjene miomektomije potrebno odstraniti maternicu. Također, nema usuglašenih kriterija u vezi očuvanja jajnika ili pak njihovog uklanjanja. Pacijentice s dijagnozom STUMP-a zahtijevaju individualan pristup. Oblik liječenja zavisi o životnoj dobi, njezinoj savjesnosti i poimanju situacije i dijagnoze, suradljivosti i želji za očuvanjem fertiliteta. U opisanom slučaju zbog nesigurnog malignog potencijala i mogućnosti recidiva učinjen je ipak i ekstenzivniji sekundarni operativni zahvat, no i nadalje se preporuča redovito ginekološko praćenje.

Literatura

1. Parker WH. Uterine fibroids. U: Berek JS. Berek & Novak's Gynecology. 16th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020. str. 223-250.
2. Dall'Asta A, Gizzo S, Musarò A, Quaranta M, Noventa M, Migliavacca C, Sozzi G, Monica M, Mautone D, Berretta R. Uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential (STUMP): pathology, follow-up and recurrence. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014 Oct 15;7(11):8136-42. PMID: 25550862; PMCID: PMC4270570.
3. Kertowidjojo EC, Bennett JA. Update on Uterine Mesenchymal Neoplasms. *Surg Pathol Clin.* 2022 Jun;15(2):315-340. doi: 10.1016/j.path.2022.02.008. Epub 2022 May 20. PMID: 35715164.
4. Devereaux KA, Schoolmeester JK. Smooth Muscle Tumors of the Female Genital Tract. *Surg Pathol Clin.* 2019 Jun;12(2):397-455. doi: 10.1016/j.path.2019.02.004. PMID: 31097110.
5. Di Giuseppe J, Grelloni C, Giuliani L, Delli Carpini G, Giannella L, Ciavattini A. Recurrence of Uterine Smooth Muscle Tumor of Uncertain Malignant Potential: A Systematic Review of the Literature. *Cancers (Basel).* 2022 May 7;14(9):2323. doi: 10.3390/cancers14092323. PMID: 35565452; PMCID: PMC9104240.
6. Angiolo Gadducci, Gian Franco Zannoni. Uterine smooth muscle tumors of unknown malignant potential: A challenging question. *Gynecologic Oncology.* Volume 154, Issue 3, 2019, Pages 631-637.
7. Liu HT, Wong CN, Wong CN, Liu FS. Uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential: A review of current knowledge. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2022 Nov;61(6):935-940. doi: 10.1016/j.tjog.2022.08.003. PMID: 36427995.
8. Delgado, Bertha M.D.; Dreiherr, Jacob M.D., M.P.H., Ph.D.; Braiman, Dana M.D.; Meirovitz, Mihai M.D.; Shaco-Levy, Ruthy M.D.. P16, Ki67, P53, and WT1 Expression in Uterine Smooth Muscle Tumors: An Adjunct in Confirming the Diagnosis of Malignancy in Ambiguous Cases. *International Journal of Gynecological Pathology* 40(3):p 257-262, May 2021.

Primljen/Received: 21.3.2023.

Prihvaćen/Accepted: 28.3.2023.

Correspondence to:

Kristina Čimić
Hrvatskog sokola 69
10000 Zagreb, Hrvatska
Mail: kristinafabijanec@yahoo.com