Metastatický primárně neresekabilní karcinom tlustého střeva manifestovaný v graviditě u 38leté pacientky pod klinickým obrazem karcinomu ovaria

Markéta Bednaříková¹, Vít Weinberger², Luboš Minář², Otakar Bednařík¹, Eva Jandáková³, Jitka Hausnerová³, Zdeněk Řehák⁴, Šárka Bohatá⁵, Dalibor Valík⁶, Lenka Ostřížková¹, Dagmar Brančíková¹

¹Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

²Gynekologicko-porodnická klinika LF MU a FN Brno

³Ústav patologie FN Brno

⁴Oddělení nukleární medicíny, Masarykův onkologický ústav Brno

⁵Radiodiagnostická klinika LF MU a FN Brno

⁶Oddělení laboratorní medicíny, Masarykův onkologický ústav Brno

Popisujeme případ 38leté pacientky, která se dostavila na plánovanou prohlídku k registrujícímu gynekologovi ve 12. týdnu gravidity s příznaky, které přičítala svému těhotenství. Ultrazvukové vyšetření odhalilo zamlklé těhotenství a současně ovariální cystu. K došetření byla odeslána na Gynekologicko-porodnickou kliniku FN Brno. Zde bylo na základě provedených vyšetření vysloveno podezření na malignitu vs ovariálního origa s ascitem, metastázami na peritoneu a v játrech. Při vyšetření onkogynekologem byla odebrána biopsie z tumorózní infiltrace v poševní klenbě, histologický nálezn byl adenokarcinom grade II, ovariální origo možné. Následně na základě doplněného imunoprofilu patolog doporučil došetřit též možné kolorektální origo, plánované zahájení systémové léčby bylo tedy odloženo. Provedená kolonoskopie potvrdila polypoidní infiltraci ve 28 cm od anu, doplněné markery CEA, CA 19–9 i CA 72–4 byly výrazně elevovány, histologický nálezn z infiltrace sigmatu byl popsán jako středně diferencovaný tubulární adenokarcinom, primární střevní origo vzhledem k imunohistochemii pravděpodobné. Diagnóza byla uzavřena jako primárně neresekabilní metastatický karcinom tlustého střeva a pacientka zahájila systémovou léčbu chemoterapií s biologickou léčbou podle platných doporučení pro tuto diagnózu.

Klíčová slova: těhotenství, ovariální karcinom, kolorektální karcinom, imunohistochemie, keratin-20.

Metastatic primary non-resectable colorectal cancer mimicking ovarian cancer in a 38-year old pregnant woman

We report a very rare case of a 38-year old woman coming in for a planned gynaecological examination in 12th week of pregnancy suffering from symptoms considered to be associated with her pregnancy. The ultrasound picture showed a missed pregnancy and a suspicious ovarian cyst and the patient was referred to University Hospital Brno. After examination there was a strong suspicion for ovarian cancer with ascites and peritoneal and liver metastases. The biopsy from a mass of posterior vaginal wall was performed and pathologist's conclusion was grade II adenocarcinoma, possibly ovarian origin. Subsequently according to the immunohistochemical analysis the pathologist recommended to examine possibility of colorectal origin of the tumour. The start of systemic therapy was postponed and colonoscopy finding was a polypoid infiltration of sigmoid colon in 28 cm. Complementary circulating tumour markers specific to colorectal cancer were highly elevated. The conclusion according to immunohistochemistry was moderately differentiated adenocarcinoma most likely of colorectal origin. A diagnosis of a metastatic primary non-resectable colorectal cancer was made and systemic chemotherapy in combination with biological therapy tailored to this type of cancer was administered.

Key words: cancer in pregnancy, ovarian cancer, colorectal cancer, immunohistochemistry, keratin-20.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Markéta Bednaříková, marketa.bednarikova@fnbrno.cz

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Onkologie 2016; 10(2): 102–106

Článek přijat redakcí: 12. 2. 2016

Článek přijat k publikaci: 14. 3. 2016

Obr. 1. CT ze dne 11. 11. 2014 s cystickým tumorem nasedajícím na dělohu o velikosti 19×15×9 cm

Obr. 2. CT ze dne 11. 11. 2014 s cystoidem v děloze

Obr. 3. CT ze dne 11. 11. 2014 s metastázami na peritoneu v pravém mesogastriu

Obr. 4. CT ze dne 11. 11. 2014 s ložisky jaterními a ascitem

Obr. 5. Expertní onkogynekologický UZ, solidní složka multilokulárního tumoru pánve a dutiny břišní (celková velikost 180×150×130 mm)

Obr. 6. Expertní onkogynekologický UZ, prokrvení solidní složky multilokulárního tumoru pánve a dutiny břišní (color scale 3–4)

Úvod

Výskyt zhoubného nádorového onemocnění v těhotenství je vzácný, v literatuře se udává četnost 1 případ na 1 000 gravidit (1, 2). Mezi nejčastější zhoubná onemocnění diagnostikovaná u těhotných patří nádor prsu (3) a gynekologické tumory (nejčastěji nádory děložního hrdla resp. vaječníků) (4). Z dalších nádorů se v graviditě mohou vyskytovat nádory trávicího traktu, maligní melanom, leukemie a lymfomy (5). Incidence nádorů tlustého střeva a konečníku je v těhotenství velmi nízká, v literatuře jsou popsány pouze ojedinělé kazuistiky (6, 7). Diagnostika je velmi

obtížná, protože mezi nejčastější příznaky patří nevolnost, zvracení, bolesti břicha a zácpa – tedy symptomy, které často provází i fyziologicky se vyvíjející těhotenství. Popisujeme případ ženy, u které bylo určení správné diagnózy i volba adekvátní léčby navíc komplikováno skutečností, že se onemocnění manifestovalo pod klinickým obrazem diseminovaného karcinomu ovaria.

Popis případu

38letá dosud bezdětná žena se dostavila dne 11. 11. 2014 na plánovanou gynekologickou prohlídku ve 12. týdnu své první gravidity. Od po-

Obr. 7. Expertní onkogynekologický UZ, cystická složka multilokulárního tumoru pánve a dutiny břišní

čátku pociťovala potíže (nevolnosti, narůstající bolesti a tlaky v podbříšku, narůstající objem dolní poloviny břicha), které přičítala těhotenství, přestože v době plánované gynekologické prohlídky měla tak velké bolesti, že ji limitovaly v běžné denní aktivitě. Lékařka při klinickém vyšetření nesdělila ženě podezření na žádnou významnější patologii, s ohledem na bolesti v podbříšku ji odeslala na ultrazvukové vyšetření v rámci téhož zařízení. Zde již vyšetřující lékař sdělil pacientce diagnózu zamlklého těhotenství a současně podezření na ovariální cystu („útvary v břiše“), s diagnózou susp. tumor pánve byla ihned převezena k došetření na Gynekologicko-porodnickou kliniku FN Brno.

Při vyšetření na příjmové a konziliární ambulanci bylo provedeno vedle gynekologického vyšetření také vaginální i abdominální ultrazvukové vyšetření, které popsalo kulovitý cystický útvar v pánvi vpravo od dělohy se solidní i tekutou složkou, celkové velikosti 170x170 mm, vs. vycházející z pravého ovaria, levé ovarium bez patologie. V den přijetí bylo provedeno také CT vyšetření břicha a pánve, při kterém byl popsán objemný cystický tumor nasedající vpravo na dělohu (obrázek 1), vyklenující se kraniálně a doprava až nad úroveň pupku, odtlačující kličky střešní kraniálně a doprava, velikosti 19x15x9 cm. Dále kromě dělohy se zamlklým těhotenstvím (obrázek 2) popsány susp. metastázy na peritoneu (obrázek 3), metastázy jaterní a ascites kolem jater (obrázek 4), parakolicky i v malé

pánvi. Dne 13. 11. 2014 byla provedena revize dutiny děložní a pacientka předána do péče Onkogynekologického centra FN Brno.

Při onkogynekologickém vyšetření dne 19. 11. 2014 byla popsána mj. hmatná fixovaná cystická rezistence vyplňující pánev a vyklenující stěnu břišní do vzdálenosti 3–4 prstů nad pupek, dále v zadní klenbě pochvy tuhá rezistence 2 cm v průměru. Na expertní onkogynekologickém ultrazvukovém vyšetření byl popsán v korelaci s předchozími nálezy multilokulární solidní tumor vel. 180x150x130 mm vyplňující téměř celou dutinu břišní pravděpodobně vycházející zprava (obrázky 5–8). Byl proveden knips odběr ze zadní klenby poševní ke statim histologickému vyšetření a ordinováno vyšetření PET/CT, kontrolní odběr CA125 (iniciálně při prvním vyšetření ve FN Brno elevace hodnoty na 523,4 kU/l).

Dne 24. 11. 2014 byla pacientka projednávána na Indikační onkogynekologické komisi s výsledkem histologie z metastázy v pochvě: adenokarcinom grade II, ovariální origo možné, imunoprofil formou dodatku. Dále byl k dispozici kontrolní výsledek markeru CA125 ze dne 19. 11. 2014 (382,4 kU/l), vyšetření PET k objasnění nálezu na játrech objednáno na 1. 12. 2014. Vzhledem k rozsahu onemocnění bylo plánováno zahájení systémové chemoterapie režimem paclitaxel/karboplatina v kombinaci s bevacizumabem. K aplikaci plánované léčby byla předána do péče Interní hematologické a onkologické

Obr. 8. PET vyšetření 1. 12. 2014, projekce MIP (maximum intensity projection)

kliniky LF MU a FN Brno, na ambulanci pro solidní tumory, kde dne 2. 12. 2014 proběhlo vyšetření a byl již k dispozici výsledek PET/CT popisující vícečetná ložiska patologické akumulace 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glukózy (FDG) v několika ložiscích jater (v počtu minimálně 9, SUVmax až 8,78), nepravidelně ve stěně cystického útvaru v pánvi a dutině břišní vycházejícího z pravého ovaria (SUVmax až 5,01) a dále mezi střevními kličkami a v okolí dělohy (SUVmax až 4,88), (obrázky 8, 9, 10).

Definitivní histologický nále z biopsie z pochvy byl k dispozici dne 4. 12. 2014 se závěrem: imunoprofil (ER negativní, CK7 a CA 125 fokálně pozitivní, CK20 výrazně pozitivní) není typický pro ovariální origo, a bylo doporučeno prověřit možnost kolorektálního origa. Dne 8. 12. 2014 byla proto ve spolupráci s Endoskopickým centrem FN Brno doplněna kolonoskopie s nálezem polypoidní infiltrace ve 28 cm od anu, byl odebrán vzorek k histologickému vyšetření, dále doplněny nádorové markery typické pro tumory gastrointestinálního traktu. V laboratoři jsme detekovali výraznou elevaci CEA (21,80 ug/l), CA 19-9 (125,6 kU/l) i CA 72-4 (181,2 kU/l), naopak hladina markeru CA 125 dále klesla (161,9 kU/l), (obrázek 11). Histologie ze sigmoidu byla uzavřena jako středně diferencovaný tubulární adenokar-

Obr. 9. PET vyšetření 1. 12. 2014, fúze PET/CT (játra) **Obr. 10.** PET vyšetření 1. 12. 2014, fúze PET/CT (pánev) **Obr. 11.** Dynamika CA125 v čase a elevace doplněných nádorových markerů

cinom, primární střevní origo vzhledem k imunohistochemii (CK7 -, CK20 +) pravděpodobné. V souladu s recentními nálezy tedy diagnosticky uzavřeno jako primární tumor tlustého střeva s diseminací do ovaria, jater a na peritonea – primárně neresekabilní onemocnění. Dne 16. 12. 2014 byla proto zahájena I. linie paliativní systémové chemoterapie kombinovaná s biologickou léčbou cílená na kolorektální karcinom – po plném informování pacientky s ohledem na její preference režim kapecitabin/oxaliplatin v kombinaci s bevacizumabem. Dále byla prokázána mutace genu *K-RAS* ve vzorku z primárního tumoru (mutace v genu *BRAF* negativní), pro výraznou toxicitu prvních dvou cyklů léčby (protrahovaná slizniční toxicita a myelotoxicita) doplněno ve spolupráci s Oddělením laboratorní

medicíny Masarykova onkologického ústavu Brno vyšetření statutu genu pro dihydropyrimidin dehydrogenázu (DPYD) z periferní krve. Byla zachycena mutace IVS14+1G>A v genu DPYD, genotyp odpovídající heterozygotnímu stavu, z léčebného schématu tedy musela být vyloučena cytostatika na bázi fluoropyrimidinů. Onemocnění mělo velmi nepříznivý průběh a progredovalo přes aplikovanou systémovou léčbu, pro zhoršení celkového stavu ukončena kauzální léčba již v průběhu I. linie terapie a dne 2. 4. 2015 pacientka umírá.

Diskuze

Těhotenství samo o sobě nezhoršuje prognózu a průběh onemocnění kolorektálním karcinomem, ale tím, že bezprostředně

předcházelo zjištění zhoubného nádorového onemocnění, přispělo podobně jako v případě popisovaném v literatuře (7) k oddálení diagnózy. Pacientka své potíže přičítala graviditě a vyhledala lékařskou pomoc až v 12. týdnu gravidity v termínu plánované gynekologické prohlídky, ačkoliv potíže měla od samotného počátku těhotenství. Třebaže zobrazovací vyšetření, klinický obraz i elevace markeru CA125 v krvi svědčily od prvopočátku pro diagnózu zhoubného nádorového onemocnění ovariální etiologie, teprve definitivní histopatologický závěr s imunohistochemickým stanovením CA125, CK7, CK20, ER pomohl určit správnou diagnózu, a sice nádor tlustého střeva s metastatickým postižením pravého ovaria, jater a peritonea. Marker CA125 v čase klesal a na jeho iniciačně vysoké hodnotě měla tedy více podíl gravidita než samotné nádorové onemocnění. To ukazuje na nutnost sledování dynamiky tumor markerů v čase a nutnost nespoléhat se jen na jejich absolutní hodnotu. Zásadní pro určení správné diagnózy a tedy i optimální léčebné strategie byl imunohistochemický profil stanovený ve vzorku odebraném z metastázy v pochvě. Role imunohistochemie v diferenciální diagnostice adenokarcinomů neznámého origa je známá a publikačně doložena (8, 9). Původní práce publikovaná v *Modern Pathology* v roce 1995 prokázala význam exprese keratinu-20 (CK20) pro odlišení adenokarcinomů gastrointestinálního origa od adenokarcinomů, jejichž původ je mimo trávicí trakt (mj. např. v ováriích) (10). Pro adenokarcinomy gastrointestinálního traktu je typická pozitivita CK20 na rozdíl adenokarcinomů např. gynekologické oblasti, kde je typickým fenotypem pozitivita CK125 a CK7 při negativitě CK20 (11). Určení správné diagnózy bylo klíčové pro volbu adekvátní systémové léčby, protože režimy chemoterapie se pro obě diagnózy zásadně odlišují a stejně tak rozdílná jsou i doporučení pro nákladnou biologickou léčbu. Možnosti systémové léčby byly výrazně limitovány biologickou povahou nádoru (mutace genu *K-RAS* znemožňující podání cílené anti-EGFR léčby) i preexistující germinální mutací v genu DPYD způsobující nadměrnou a protrahovanou toxicitu fluoropyrimidinů.

Závěr

Kazuistika dokumentuje vedle raritní medicínské situace také nutnost mezioborové

spolupráce při diagnostice a léčbě onkologických onemocnění. Přes složité okolnosti a zavádějící klinický obraz bylo kompletní došetření dokončeno v co nejkratším časovém intervalu a léčba byla zahájena 5 týdnů poté, co pacientka poprvé navštívila lékaře prvního kontaktu. Současně je kazuistika názorným pří-

kladem klíčové a nezastupitelné role histopatologa v diagnostice zhoubných nádorových onemocnění. Pro lékaře pracující v klinických oborech je připomenutím nutné uvážlivosti při zahajování léčby onkologických onemocnění. Protože je výskyt malignity v těhotenství nebo v bezprostřední návaznosti na něj vel-

mi raritní situací, diagnostika i léčba vyžadují nutně velmi individualizovaný přístup. Péče o tyto pacientky by měla být soustředěna do specializovaných center.

Podpořeno: MZ ČR – RVO (FNB 65269705) a (MOÚ 00209805) a projektem LO 1413.

LITERATURA

1. Kennedy S, et al. Cancer in pregnancy. *Eur J Surg Oncology* 1993; 19(5): 405–407.
2. Bouda J, a kol. Nádory v graviditě. In Cibula D a kol.: *Onkogynekologie*, Grada Publishing, 2009: 589–599.
3. Halaška M, a kol. Karcinom prsu v souvislosti s těhotenstvím. *Klinická onkologie* 3/2007 (20): 243–247.
4. Williams SF, et al. *Clinics in Perinatology* 1985; 12(3): 609–623.
5. Grimm D, et al. Clinical management of epithelial ovarian cancer during pregnancy. *Eur J Cancer*. 2014 Mar; 50(5): 963–971.
6. Aiyer R, et al. A colorectal carcinoma imitating a primary ovarian carcinoma in a postpartum woman. *BMJ Case Rep*. 2013 Nov 25; 2013.
7. Marko Kraljević, et al. Obstructing adenocarcinoma of the descending colon in a 31-year-old pregnant woman, *Int J Surg Case Rep*. 2014; 5(12): 958–960.
8. Legendijk JH. Tracing the origin of adenocarcinomas with unknown primary using immunohistochemistry: differential diagnosis between colonic and ovarian carcinomas as primary sites. *Hum Pathol*. 1998 May; 29(5): 491–497.
9. Tot T, et al. Cytokeratins 20 and 7 as biomarkers: usefulness in discriminating primary from metastatic adenocarcinoma. *Eur J Cancer*. 2002 Apr; 38(6): 758–763.
10. Miettinen M, et al. Keratin 20: immunohistochemical marker for gastrointestinal, urothelial, and Merkel cell carcinomas. *Mod Pathol*. 1995 May; 8(4): 384–388.
11. McCluggage WG. Immunohistochemistry as a diagnostic aid in the evaluation of ovarian tumors. *Semin Diagn Pathol*. 2005 Feb; 22(1): 3–32.