

Blažka Šturm Indihar¹, Nina Kovačević², Sebastjan Merlo³

Redka vrsta raka jajčnikov pri mladih bolnicah s slabo napovedjo izida bolezni

Rare Type of Ovarian Cancer in Young Adults with Poor Prognosis

Originally published: 2021-01-26, Am J Case Rep 2021; 22:e928959, DOI: 10.12659/AJCR.928959

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: jajčniki, rak, tumor, zdravljenje, hiperkalcemija

Drobnocelični rak jajčnikov hiperkalcemičnega tipa je izjemno redko in agresivno maligno obolenje. Najpogosteje se pojavlja pri mladih ženskah v rodni dobi, pred 40. letom starosti. Povezan je z zarodno ali somatsko mutacijo gena SMARCA4 (angl. SWitch/sucrose non-fermentable related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily a, member 4), ki nosi zapis za istoimensko beljakovino. Omenjena beljakovina je del kromatinskega skupka, ki ima pomembno vlogo pri celičnih procesih, kot sta popravljanje in prepisovanje DNA, ter pri diferenciaciji in delitvi celic. Okvarjena beljakovina naj bi tako pripomogla k nastanku in napredovanju raka. Literatura opisuje manj kot 500 primerov drobnoceličnega raka jajčnikov hiperkalcemičnega tipa in v 60 % je prisotna tudi hiperkalcemija. Napoved izida bolezni je izredno slaba zaradi neznačilnih znakov in simptomov, ki se sprva kažejo kot težave v trebušni votlini. Celokupno preživetje v začetnih stadijih je le 30 %. Patohistološki pregled tumorja mora opraviti izkušen patolog, saj lahko napačna diagnoza vodi v neustrezno zdravljenje. Predlagani so bili številni pristopi zdravljenja in sledenja, vendar glede na izjemno redkost bolezni žal še ni usklajenega pristopa. Namen članka je poudariti pomen načrtovanja zdravljenja in ohranjanja plodnosti pri omenjenem tipu raka. Predstavljen je primer mlade bolnice z drobnoceličnim rakom jajčnikov hiperkalcemičnega tipa z neznačilnimi simptomi.

ABSTRACT

KEY WORDS: ovaries, cancer, tumour, treatment, hypercalcemia

Small cell ovarian carcinoma of the hypercalcemic type is a very rare and aggressive malignant disease. It occurs more often in young women of childbearing age, before the age of 40. It is associated with a germline or a somatic mutation of the SMARCA4 (SWitch/sucrose non-fermentable related, matrix associated, actin dependent regulator

¹ Blažka Šturm Indihar, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; blazka.sturm@gmail.com

² Doc. dr. Nina Kovačević, dr. med., Oddelek za ginekološko onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za ginekologijo in porodništvo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; Katedra za zdravstveno nego, Fakulteta za zdravstvo Angele Boškin, Spodnji Plavž 3, 4270 Jesenice

³ Doc. dr. Sebastjan Merlo, dr. med., Oddelek za ginekološko onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za ginekologijo in porodništvo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

of chromatin, subfamily a, member 4) gene, which encodes the eponymous protein. The before-mentioned protein is part of the chromatin complex, which plays an important role in cellular processes such as DNA repair and transcription, as well as in cell differentiation and division. The defective protein is said to contribute to the formation and progression of cancer. The literature describes less than 500 cases of small cell ovarian cancer of the hypercalcemic type. Hypercalcemia is present in 60% of the cases. The prognosis is extremely poor due to non-characteristic signs and symptoms, which initially appear with abdominal symptoms. Overall survival in the initial stages is only 30%. The pathohistological examination of the neoplasm must be performed by an experienced pathologist, as a wrong diagnosis can lead to inadequate treatment. Many treatment and follow-up approaches have been proposed but unfortunately, given the extreme rarity of the disease, there is still no coordinated approach. The purpose of the article is to emphasize the importance of treatment planning and fertility preservation in the mentioned type of cancer. The case of a young patient with small cell ovarian cancer of the hypercalcemic type with uncharacteristic symptoms is presented.

UVOD

Drobnocelični rak jajčnikov hiperkalciemičnega tipa (angl. *small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type*, SCCOHT) je izjemno redko in agresivno maligno obolenje (1). Incidenca je 1/80 milijonov žensk (2). Dolgoročno preživetje v začetnem stadiju (stadij FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) I in II) je 30 %, celokupno preživetje pa le 10–20 % (1). V literaturi je bil prvič opisan leta 1975 in kasneje prepoznan kot samostojna entiteta (3). Najpogostejše se pojavlja med 10. in 40. letom, povprečna starost ob postavitvi diagnoze pa je 25 let (1).

Tumor je navadno enostranski. Zaradi neznačilnih simptomov je bolezen v več kot polovici primerov odkrita v napredovalnem stadiju. Najpogostejši znaki in simptomi so bolečina v trebuhu in povečanje obsega trebuha, redkeje težave zaradi hiperkalcemije, kot so utrujenost, obilno pitje tekočin, izločanje nenormalno velike količine urina in motnje srčnega ritma (4). Hiperkalcemija se pojavlja v več kot 60 % primerov bolezni, Estel in sodelavci pa so o povišani koncentraciji tumorskega označevalca (angl. *cancer antigen*, CA) 125 v krvi poročali v več kot 75 % (1, 4, 5).

Patohistološko so pri drobnoceličnem raku jajčnika rakaste celice v večini drobne, okrogle, s hiperkromatičnim jedrom in živahno mitotično aktivnostjo. Pogosto so poleg drobnih celic prisotne še celice z obilno eozinofilno citoplazmo, večjim jedrom ter prisotnostjo želatinoznih vključkov (4).

SCCOHT je enogenska bolezen, povezana s somatsko ali zarodno mutacijo gena SMARCA (angl. *SWitch/sucrose non-fermentable related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily a, member*) 4, ki kodira zapis za istoimensko beljakovino, ki je podenota SWitch/saharoza nefermentabilnega skupka za preoblikovanje kromatina (angl. *SWitch/sucrose non-fermentable, SWI/SNF*) (1). Skupek SWI/SNF ima pomembno vlogo pri številnih celičnih procesih, kot so popravljanje in prepisovanje DNA. Vpliva na rast, delitev in diferenciacijo celic, zavira razvoj tumorja in s tem preprečuje nenadzorovano rast in delitev celic (6). Inaktivirajoče mutacije SMARCA4 so bile odkrite skoraj v vseh primerih SCCOHT (7, 8). Witkowski in sodelavci so v raziskavi odkrili zarodne mutacije SMARCA4 v 43 % (1).

Ker je bolezen izjemno redka, še ni randomiziranih raziskav, ki bi opredelile

najustreznejše zdravljenje. Obseg operativnega zdravljenja je tako še neznan, saj je treba bolezen agresivno zdraviti, hkrati pa poskusiti ohraniti plodnost pri bolnicah (9). V večini do sedaj opisanih primerov so bili v sklopu kemoterapije (KT) uporabljeni pripravki platine, a najustreznejši način zdravljenja še ni jasno določen (10). Dokazi o učinkovitosti radioterapije so si nasprotujoči (1, 11).

KLINIČNI PRIMER

31-letna ničrodnica je obiskala zdravnika zaradi akutne, en dan trajajoče hude bolečine v spodnjem delu trebuha in napihnjenosti. Sicer je bila zdrava, alergije je zaničala. Pred petimi leti je imela zaradi predrakavih sprememb na materničnem vratu napravljeno konizacijo z diatermično zanko (angl. *large loop excision of the transformation zone*, LLETZ). Bolnica je bila normalno prehranjena, kadička, v dobri psihofizični pripravljenosti. V družinski anamnezi je navajala smrt mame zaradi raka jajčnikov.

V diagnostičnem postopku je bil opravljen CT trebuha, ki je pokazal zapleten tumor levega jajčnika velikosti 20 × 20 × 19 cm. Opravljena je bila laparotomija z levostransko odstranitvijo jajčnika in jajcevoda. Zmrzli rez med operacijo je pokazal malignen tumor, vendar natančnejša opredelitev ni bila možna. Medoperativno drugod v trebušni votlini ni bilo znakov bolezni.

Zaradi bolničnine želje po ohranitvi plodnosti nadaljnja radikalna operacija ni bila opravljena. Dokončen patohistološki pregled je potrdil SCCOHT. Bolnica je bila genetsko testirana, pri čemer je bila odkrita mutacija SMARCA4, in sicer c.3216-1 G > T. Določene so bile normalne vrednosti serumskega kalcija in spodaj naštetih tumorskih označevalcev:

- CA 125,
- človeške nadmodne beljakovine 4 (angl. *human epididymis protein 4*, HE4),
- CA 19-9,
- CA 15-3 in

- karcinoembrionalnega antigena (angl. *carcinoembryonic antigen*, CEA).

Glede na histološki tip in agresivnost tumorja je bila konziliarno sprejeta odločitev za izvedbo zamejitvene operacije. Opravljena je bila ponovna laparotomija z odvzemom izpirka trebušne votline za citološko preiskavo, desnostranska odstranitev jajčnika in jajcevoda, odstranitev velike peče in biopsija peritoneja. Maternica na željo bolnice ni bila odstranjena. Ob zamejitveni operaciji v trebušni votlini ni bilo s prostim očesom vidne bolezni. V pregledanih patohistoloških preparatih ni bilo rakavih celic. Dokončen patohistološki pregled je potrdil SCCOHT, stadij FIGO IA.

En mesec po zamejitveni operaciji je bolnica pričela z adjuvantno KT – šest ciklov po shemi karboplatin + paklitaksel. Pred pričetkom KT so bile določene normalne vrednosti serumskega kalcija in spodaj naštetih tumorskih označevalcev:

- CA 125, CA 15-3, CA 19-9, CA 72-4,
- HE4,
- CEA,
- α -fetoproteina (AFP),
- človeškega horionskega gonadotropina (angl. *human chorionic gonadotropin*, hCG),
- za živčne celice značilne enolaze (angl. *neuron-specific enolase*, NSE) in
- beljakovine S-100.

Bolnica je med prejetjem KT navajala utrujenost in blage bolečine v spodnjih okončinah.

Po 12 mesecih od zaključka zdravljenja je bila bolnica klinično brez znakov bolezni. Prav tako sta bila tumorska označevalca CA 125 in HE4 negativna. 15 mesecev po zaključenem zdravljenju je kontrolni UZ pokazal tumor za maternico. Bolnica sicer ni imela klinično izraženih simptomov. Vrednosti tumorskih označevalcev CA 125, HE4 in algoritem tveganja za malignost tumorja jajčnikov (angl. *risk of ovarian malignancy algorithm*, ROMA) so bili normalni,

vrednost serumskega kalcija pa je bila povišana (2,96 mmol/l; referenčna vrednost 2,15–2,55 mmol/l). CT trebuha je potrdil 8 cm velik delno cističen delno čvrst tumor na levi strani male medenice ob iliakalnem žilju. Pozitronska emisijska tomografija z računalniško tomografijo (angl. *positron emission tomography-computed tomography*, PET-CT) ni pokazala oddaljenih zasevkov. Opravljena je bila debeloigelnja biopsija spremembe v mali medenici, ki je potrdila ponovitev SCCOHT.

Tretja operacija je sledila 16 mesecev po začetku zdravljenja. Predoperativna vrednost serumskega kalcija je narasla in je znašala 4,65 mmol/l. Tumor se je nahajal retroperitonealno, bil je hitro rastoč in velikosti 24 × 14 × 4 cm. Med operacijo se je izkazalo, da tumor vrašča v levi sečevod in levo zunanjo iliakalno arterijo in veno. Opravljena je bila delna odstranitev tumorja z ostankom 5 × 3 × 2 cm v predelu vraščanja v sečevod in medenično žilje levo. Ostanek tumorja je bil označen s kovinskimi sponkami.

Pooperativni potek je bil brez posebnosti. Vrednost serumskega kalcija je bila prvi teden po operaciji nizka (1,80 mmol/l), normalno vrednost pa je dosegla dva tedna po operaciji. Dva meseca po operaciji je imela bolnica obsevano ležišče tumorja s skupno dozo 37,5 Gy, v 15 odmerkih. Vrednosti tumorskih označevalcev CA 125 in HE4 in serumskega kalcija so bile v mejah normale.

En mesec po zaključenem obsevanju je bil opravljen kontrolni CT trebuha, ki je pokazal hitro napredovanje bolezni. Retroperitonealno je bil viden čvrsto-cističen 8 cm velik tumor na levi strani male medenice ter čvrst tumor velikosti 6 cm za sramnično zrastle, pred sečnim mehurjem. Pojavil se je obstruktivski ileus. Vidni sta bili tudi dve povečani bezgavki (5 in 3,5 cm) pod levo renalno veno in karcinoma peritoneja, z največjo odlago velikosti 12 cm nad jetri. Prvič sta se pojavili tudi povišani

vrednosti tumorskih označevalcev (CA 125 60 kU/l, referenčna vrednost < 35 kU/l; HE4 151 pmol/l, referenčna vrednost < 140 pmol/l). Vrednost serumskega kalcija je bila 3,51 mmol/l.

Bolnica je umrla 27 mesecev po postavitvi diagnoze.

PREGLED LITERATURE

Najpomembnejši napovedni dejavnik je stadij bolezni ob diagnozi. Witkowski in sodelavci so v raziskavi na 293 primerih poročali, da je petletno preživetje bolnic s FIGO stadijem I 55 %, s FIGO stadijem II in III pa 40 % in 29 % (1). Nobena od bolnic s FIGO stadijem IV ni preživel več kot 13 mesecev od postavitve diagnoze. Tudi Young in sodelavci ter Estel in sodelavci opisujejo podobne rezultate (4, 5).

Sicer se izhajajoč iz do sedaj opravljenih obravnav bolnic s SCCOHT v zgodnjih stadijih priporoča radikalno operacijo, ki ji sledi pooperativna KT, v izbranih primerih pa tudi obsevanje (10, 11).

SCCOHT je zelo agresiven tumor, ki ga običajno sprva zdravimo operativno. Del operativnega zdravljenja je odstranitev maternice, obeh jajčnikov in jajcevodov, velikega omentuma in odstranitev morebitnih zasevkov drugje v trebušni votlini ali izven nje. Trenutno se za zdravljenje SCCOHT uporabljajo načela zdravljenja, ki veljajo za epiteljske rake jajčnikov, ni pa še dokazano, ali so zares učinkoviti (5). Poseben izziv predstavljajo mlajše bolnice, ki si želijo ohraniti rodnost. V teh primerih ostaja dvom glede obsega operacije (12, 13). Manj radikalno operativno zdravljenje z namenom zanositve v prihodnosti trenutno prihaja v poštev pri bolnicah s stadijem bolezni IA brez zarodne mutacije SMARCA4. Radikalno operativno zdravljenje ostaja zlati standard zdravljenja (14).

V večini opisanih primerov so bili v sklopu KT uporabljeni pripravki platine (1, 2, 10). Do sedaj opisane sheme KT so bile sestavljene iz ciklofosfamida, doksorubicin-

na in vinkristina ali pa karboplatina skupaj s paklitakselom ali topotekanom (15). Pomen pooperativne KT so v raziskavi na 293 primerih SCCOHT dokazali tudi Witkowski in sodelavci in pri tem pokazali učinkovitost dodatnega zdravljenja s KT s telesu lastnimi matičnimi celicami (angl. *high-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue*, HDC-aSCR). Najpomembnejši rezultat uporabe tega načina zdravljenja pa naj bi bilo po njihovih podatkih preprečevanje ponovitve bolezni (1). Tischowitz in sodelavci priporočajo radikalno operativno zdravljenje, ki mu sledi pooperativna KT s cisplatinom in etopozidom (14). HDC-aSCR bi prav tako lahko predstavljala primerno zdravljenje bolnic, ki so se klinično dobro odzvale na KT prve izbire. Bolnice z napredovalo boleznijo in/ali ponovitvijo bolezni bi bilo smiselno vključiti v raziskave in poskusiti z zdravljenjem, prilagojenim posamezni bolnici. V prihodnosti se glede na sodobna dognanja kaže tudi možnost uporabe imunoterapije in zaviralcev tirozin kinaze (14).

V večini primerov je SCCOHT povezan s hiperkalcemijo, a ima le majhen delež bolnic klinično izražene simptome (4). Vpliv serumskega kalcija na napoved izida bolezni je nejasen, saj raziskave opisujejo nasprotno si rezultate (1, 4). Raven serumskega kalcija bi bila lahko uporabna za spremljanje učinkovitosti zdravljenja in napredovanja bolezni, saj se v večini primerov po odstranitvi tumorja serumska vrednost povrne na normalno raven in se ob ponovitvi bolezni zopet poviša (4). V našem primeru bolnica ni imela simptomov hiperkalcemije. Raven serumskega kalcija pred operacijo ni bila izmerjena, po njej pa je bila znotraj referenčnih vrednosti. Ob ponovitvi bolezni je bila vrednost serumskega kalcija povišana, vrednosti tumorskih označevalcev CA 125 in HE4 ter indeks ROMA pa so bili normalni. Po drugi operaciji je vrednost serumskega kalcija ponovno padla v okvire normalnih vrednosti, a je z napre-

dovanjem bolezni ponovno porasla. Na podlagi naše izkušnje lahko sklepamo, da se serumska vrednost kalcija lahko uporablja kot napovedni dejavnik za napredovanje bolezni. Najverjetneje ima ustaljen odvzem krvi za določitev serumske vrednosti kalcija mesto tudi pri predoperativni pripravi mladih bolnic z velikimi enostranskimi čvrsto-cističnimi tumorji.

Estel in sodelavci so z raziskavo, opravljeno na 135 primerih, pokazali na uporabnost CA 125, saj je bil le-ta ob diagnozi SCCOHT povišan kar v 75 % primerov (5). V našem primeru se je povišana vrednost CA 125 pojavila šele ob napredovanju bolezni, a kljub temu ocenjujemo, da bi skupaj z vrednostmi serumskega kalcija lahko služila kot napovedni dejavnik za oceno uspešnosti zdravljenja in/ali napredovanja bolezni.

SCCOHT je enogenska bolezen z zarodno ali somatsko mutacijo SMARCA4 (1). Prevalenca pojavnosti SCCOHT pri ženskah z zarodno mutacijo SMARCA4 ni raziskana, a je na podlagi dosedanjih opisanih primerov velika. Le en članek do sedaj opisuje žensko z germinativno mutacijo SMARCA4, ki v starosti 60 let še ni razvila SCCOHT (16). Genetsko testiranje se priporoča vsem obolelim posameznicam, po določitvi zarodne mutacije SMARCA4 pa tudi njihovim svojcem. Smiselnost preventivne odstranitve obeh jajčnikov in jajcevodov ženskam z mutacijo SMARCA4 ostaja vprašljiva. Poleg tega pa je, glede na to, da zbolejajo mlade ženske v rodni dobi, težko določiti starost, pri kateri bi bilo smiselno opraviti preventivno operacijo z namenom preprečitve razvoja SCCOHT (14).

ZAKLJUČEK

SCCOHT je bolezen s slabo napovedjo izida bolezni, ki prizadene predvsem mlajše ženske. V literaturi je bilo do sedaj opisanih manj kot 500 primerov. Za zdaj še nimamo standardnega zdravljenja, vendar pa podatki nakazujejo pomembno vlogo pooperativne

KT in HDC-aSCR. Za uveljavitev standardnega zdravljenja bodo potrebne nadaljnje raziskave. Ključnega pomena je predvsem natančno beleženje in poročanje o novih primerih z anamnestičnimi podatki, oprav-

ljenimi diagnostičnimi postopki in pristopi zdravljenja. Najverjetneje bodo imele ključno vlogo pri izbiri najustreznejšega zdravljenja tako redkega ginekološkega obolenja skupne mednarodne podatkovne zbirke.

LITERATURA

1. Witkowski L, Goudie C, Ramos P, et al. The influence of clinical and genetic factors on patient outcome in small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type. *Gynecol Oncol.* 2016; 141 (3): 454–60.
2. Distelmaier F, Calaminus G, Harms D, et al. Ovarian small cell carcinoma of the hypercalcemic type in children and adolescents: Aprognostically unfavorable but curable disease. *Cancer.* 2006; 107 (9): 2298–306.
3. Dickersin GR, Kline IW, Scully RE. Small cell carcinoma of the ovary with hypercalcemia: A report of eleven cases. *Cancer* 1982; 49 (1): 188–97.
4. Young RH, Oliva E, Scully RE. Small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type. A clinicopathological analysis of 150 cases. *Am J Surg Pathol.* 1994; 18 (11): 1102–16.
5. Estel R, Hackethal A, Kalder M, et al. Small cell carcinoma of the ovary of the hypercalcaemic type: An analysis of clinical and prognostic aspects of a rare disease on the basis of cases published in the literature. *Arch Gynecol Obstet.* 2011; 284 (5): 1277–82.
6. Patibandla JR, Fehniger JE, Levine DA, et al. Small cell cancers of the female genital tract: Molecular and clinical aspects. *Gynecol Oncol.* 2018; 149 (2): 420–7.
7. Ramos P, Karnezis AN, Craig DW, et al. Small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type, displays frequent inactivating germline and somatic mutations in SMARCA4. *Nat Genet.* 2014; 46 (5): 427–9.
8. Jelinic P, Mueller JJ, Olvera N, et al. Recurrent SMARCA4 mutations in small cell carcinoma of the ovary. *Nat Genet.* 2014; 46 (5): 424–6.
9. Woopen H, Sehouli J, Pietzner K, et al. Clinical experience of young patients with small cell ovarian carcinoma of the hypercalcemic type (OSCCHT). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012; 165 (2): 313–7.
10. Harrison ML, Hoskins P, du Bois A, et al. Small cell of the ovary, hypercalcemic type – Analysis of combined experience and recommendation for management. A GCG study. *Gynecol Oncol.* 2006; 100 (2): 233–8.
11. Callegaro-Filho D, Gershenson DM, Nick AM, et al. Small cell carcinoma of the ovary-hypercalcemic type (SCCOHT): A review of 47 cases. *Gynecol Oncol* 2015; 140 (1): 53–7.
12. Christin A, Lhomme C, Valteau-Couanet D, et al. Successful treatment for advanced small cell carcinoma of the ovary. *Pediatr Blood Cancer.* 2008; 50 (6): 1276–7.
13. Foulkes WD, Gore M, McCluggage WG. Rare non-epithelial ovarian neoplasms: Pathology, genetics and treatment. *Gynecol Oncol.* 2016; 142 (1): 190–8.
14. Tischkowitz M, Huang S, Banerjee S, et al. Small-cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type-genetics, new treatment targets, and current management guidelines. *Clin Cancer Res.* 2020; 26 (15): 3908–17.
15. Ray-Coquard I, Morice P, Lorusso D, et al. Non-epithelial ovarian cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018; 29 (Suppl 4): iv1–18.
16. Hasselblatt M, Nagel I, Oyen F, et al. SMARCA4-mutated atypical teratoid/rhabdoid tumors are associated with inherited germline alterations and poor prognosis. *Acta Neuropathol.* 2014; 128 (3): 453–6.