

Guz Krukenberga – problem interdyscyplinarny – opis przypadku

Krukenberg tumor – a multidisciplinary approach – a case report

Arkadiusz Szarmach¹, Dominik Świętoń¹, Ewa Szydłowska-Szarmach²,
Edyta Szurowska¹, Jacek Kowalski, Tomasz Gorycki³, Maciej Piskunowicz³

¹ II Zakład Radiologii GUMed, Gdańsk, Polska

² Oddział Ginekologii i Położnictwa Copernicus Podmiot Leczniczy Sp. z o.o. w Gdańsku, Polska

³ I Zakład Radiologii GUMed, Gdańsk, Polska

⁴ Zakład Patomorfologii Szpital im. Św. Wojciecha w Gdańsku, Polska

Streszczenie

Ogniska przerzutowe w obrębie jajnika stanowią trudny interdyscyplinarny problem diagnostyczny. Część zmian wykrywana jest przypadkowo, a brak pełnych danych klinicznych może utrudnić rozpoznanie zarówno radiologowi analizującemu badania obrazowe jak również patomorfologowi oceniającemu materiał histopatologiczny.

W pracy przedstawiono kazuistyczny przypadek pacjentki z guzem Krukenberga, rozpoznany trzynaście lat po częściowej gastrektomii z powodu raka gruczołowego żołądka. Potwierdza on konieczność okresowej kontroli ginekologicznej pacjentek z przeszłością nowotworową ze względu na wysokie ryzyko wystąpienia zmian przerzutowych w obrębie jajników, niezależnie od okresu jaki upłynął od rozpoznania nowotworu pierwotnego.

Słowa kluczowe: **guz Krukenberga / diagnostyka obrazowa / rak żołądka /**

Abstract

Metastatic lesions within the ovary constitute a serious diagnostic problem in daily practice.

We present an interesting case of Krukenberg tumor in a woman 13 years after partial gastrectomy due to stomach cancer. Our case confirms that every woman with history of cancer should remain under gynecological control. It is important due to a high risk of metastatic changes localized in the ovaries, regardless of the time elapsed since the diagnosis of the primary tumor.

Key words: **Krukenberg tumor / diagnostic imaging / gastric cancer /**

Adres do korespondencji:

Arkadiusz Szarmach
II Zakład Radiologii GUMed,
Ul. Smoluchowskiego 17, 80-214 Gdańsk, Polska
tel. 58 349-36080, fax. 56 349-36-90
e-mail: a.szarmach@gumed.edu.pl

Otrzymano: 21.10.2013
Zaakceptowano do druku: 30.11.2013

Wstęp

Nieprawidłowości w zakresie układu rozrodczego często bywają manifestacją patologii toczącej się w innych narządach. Tak jest w przypadku ognisk przerzutowych w obrębie jajnika. Diagnostyka tych zmian stanowi trudny problem diagnostyczny w codziennej praktyce, nie tylko ginekologicznej i często jest powodem opóźniającym postawienie ostatecznego rozpoznania ze względu na nietypowy obraz kliniczny.

Częstość występowania zmian przerzutowych w obrębie jajników jest stosunkowo wysoka i według dostępnych danych wynosi między 5% a 27.8% [1, 2, 3]. Punktem pierwotnego wyjścia procesu rozrostowego są głównie guzy lokalizujące się w przewodzie pokarmowym (żołądek – 39%, jelito grube – 33%, wyrostek robaczkowy – 11%, pęcherzyk żółciowy – 5%) [1, 2, 3]. Poza tym do jajnika przerzutują nowotwory: sutka, trzustki, endometrium, układu chłonnego i czerniaka [3, 4, 5].

Nie zawsze udaje się ustalić źródło ogniska pierwotnego, a dopiero przypadkowo rozpoznany guz jajnika staje się przyczyną zapoczątkowania szerszej diagnostyki.

Według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia określenie guz Krukenberga odnosi się do przerzutowego raka gruczołowego śluzowego/syngnetowatokomórkowego w jajnikach, który to rak pochodzi z przewodu pokarmowego, głównie jelita grubego i żołądka [6]. Według dostępnych badań oraz obserwacji własnych znaczny stopień zaawansowania guzów Krukenberga w momencie ich rozpoznania jest złym czynnikiem prognostycznym [1, 3, 4, 5].

Opisywany przypadek jest kazuistyczny ze względu na najdłuższy odnotowany do tej pory okres jaki upłynął między przebyciem leczenia raka żołądka a wystąpieniem zmiany wtórnej w obrębie jajnika.

Opis przypadku

Kobieta lat 54 została przyjęta do Klinicznego Oddziału Ratunkowego (KOR) w sierpniu 2013 roku z powodu podejrzenia lewostronnej kolki nerkowej.

Przy przyjęciu zgłaszała dolegliwości bólowe okolicy lędźwiowej, ogólne osłabienie, męczliwość i stany podgorączkowe, które utrzymywały się od około tygodnia. W badaniu USG wykonanym przez lekarza rodzinnego dwa dni wcześniej stwierdzono cechy miernego poszerzenia układu kielichowo-miedniczkowego w zakresie obu nerek, niewidacznymi złożeń. Poza tym obraz narządów jamy brzusznej i miednicy nie budził niepokoju lekarza badającego.

Lekarz dyżurny KOR, po konsultacji urologicznej i radiologicznej zlecił wykonanie urografii metodą tomografii komputerowej (TK). W badaniu wykazano cechy poszerzenia układów kielichowo-miedniczkowych obustronnie (większe w nerce prawej) z nieprawidłowym, upośledzonym wydzielaniem zakontrastowanego moczu z nerki prawej oraz niewielką ilością wolnego płynu wewnątrztrzewnowo. Główną patologią lokalizującą się w miednicy małej, w rzucie przydatków po stronie prawej stanowiła słabo wydzielająca się struktura o niejednorodnej gęstości, wielkości 23x47 mm. Na podstawie obrazu TK wysunięto podejrzenie zmiany rozrostowej w obrębie prawego jajnika. (Rycina 1).

Dodatkowo uwidoczniło nieprawidłową strukturę krzyżującą moczowód prawy, mogącą odpowiadać niedrożnej żyły jajnikowej prawej. W obrębie kości miednicy, nasad bliższych obu kości udowych oraz objętego badaniem kręgosłupa stwierdzono



Rycina 1. Badanie TK – zmieniony prawy jajnik.



Rycina 2. Badanie TK – ogniska sklerotyczne w kościach.

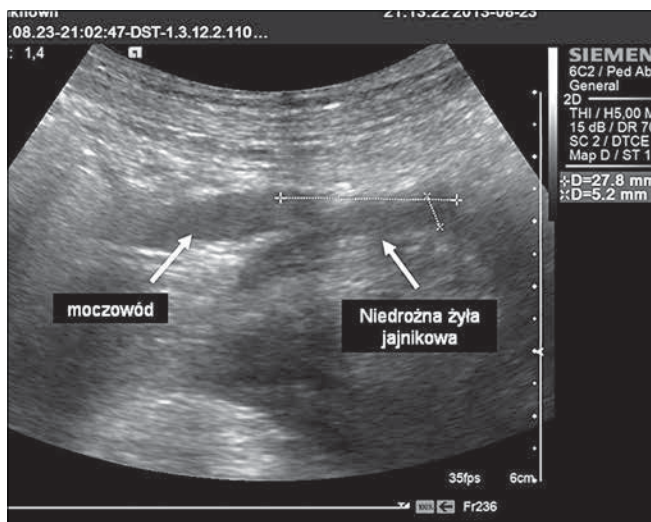
liczne, rozsiane ogniska przebudowy sklerotycznej. (Rycina 2).

Celem pełniejszej interpretacji obrazów uzyskanych w tomografii komputerowej wykonano uzupełniające badanie USG jamy brzusznej i miednicy, które wykazało obecność rozbudowanych splotów naczyniowych okołojajnikowych, z cechami ich niedrożności (Ryc. 3). W badaniu uwidoczniło także powiększony prawy jajnik o nieprawidłowej echostrukturze. (Rycina 4). W trakcie badania nie wykazano obecności wtrysków moczu z prawego moczowodu do światła pęcherza moczowego.

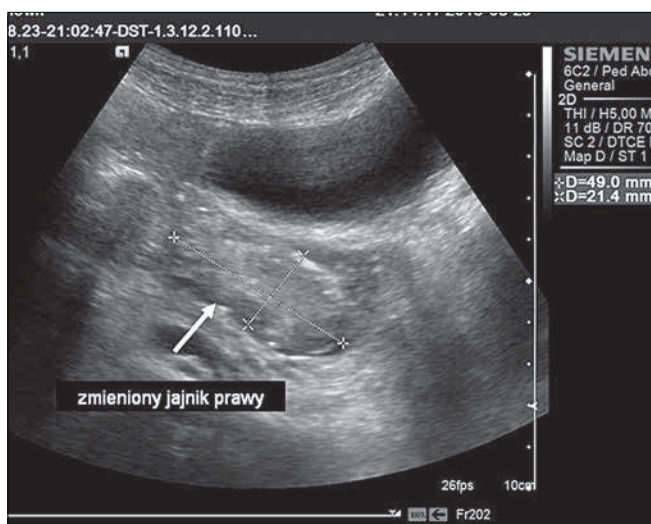
Radiolog w trakcie wykonywanego badania USG uzyskał od pacjentki informację o przebyciu w 2000 roku zabiegu częściowej resekcji żołądka z powodu raka. Na podstawie wykonanych badań obrazowych oraz pogłębionego wywiadu wysunięto podejrzenie guza Krukenberga w obrębie prawego jajnika, z naciekaniami prawego moczowodu i zmianami wtórnymi w kościach.

Chora została zakwalifikowana do zabiegu operacyjnego, który wykonano po siedmiu dniach od zgłoszenia się do KOR. Wykonano zabieg resekcji macicy oraz jajników, potwierdzając w badaniu histopatologicznym wstępne rozpoznanie guza Krukenberga (*adenocarcinoma metastaticum ad ovarii dextri et tracto digestivo – ventriculi*) z obecnością zatorów z komórek nowotworowych w zakresie naczyń okołojajnikowych.

Arkadiusz Szarmach et al. Guz Krukenberga – problem interdyscyplinarny – opis przypadku.



Rycina 3. Strzałki – niedrożna żyła jajnikowa, poszerzony prawy moczowód (badanie USG).



Rycina 4. Strzałka – zmieniony prawy jajnik (badanie USG).

Chora w stanie ogólnym dobrym została wypisana do domu w trzeciej dobie po zabiegu operacyjnym i przekazana pod opiekę centrum onkologicznego.

Dyskusja

W diagnostyce różnicowej zmian ogniskowych w obrębie jajników, u pacjentek z wywiadem onkologicznym, należy brać pod uwagę zarówno niezależnie występujący nowotwór *de novo* jak i ognisko wtórne.

Pierwotny rak jajnika nie jest częstą patologią, szacuje się, że rocznie rozpoznawanych jest około 40 nowych przypadków na 100 000. [7]. Około 30% zmian rozrostowych w obrębie jajników stanowią ogniska przerzutowe, w 80% dotyczą one obu jajników. Nawet 30-40% z nich to guzy Krukenberga z ogniskiem pierwotnym najczęściej wywodzącym się z żołądka [3, 8, 9, 10].

Podobnie jak w prezentowanym przypadku manifestacja kliniczna zmian wtórnych w zakresie jajników jest niecharakterystyczna. U chorych stwierdza się bóle brzucha, ogólne osłabienie, spadek masy ciała, czy też anemię [8, 9, 10].

Ponadto w ponad połowie przypadków obserwuje się wodobrzusze a w badaniu fizykalnym, wyczuwalny jest patologiczny opór lub nawet guz [9, 10].

Zmianie rozrostowej w obrębie jajnika często towarzyszy nacieki przylegających struktur (w prezentowanym przypadku proces obejmował dystalny odcinek prawego moczowodu) oraz rozsiarne wszczyepy otrzewnowe.

Decydującą rolę w rozpoznaniu różnicowym między guzem pierwotnym a zmianą wtórną w obrębie jajnika odgrywa prawidłowa ocena preparatu histologicznego. Różnicowanie gruczołowe nowotworu objawia się tworzeniem struktur gruczołowych (cewkowych albo brodawkowatych) i/lub wytwarzaniem śluzu, który może gromadzić się wewnątrzkomórkowo oraz pozakomórkowo. Komórki sygnetowate rzadko występują w pierwotnych guzach jajnika i ich obecność wskazuje, że guz jest niemal na pewno przerzutowy a żołądek jest najbardziej prawdopodobnym miejscem pierwotnego nowotworu.

W ustaleniu właściwego rozpoznania morfologia komórek w barwieniu HE (hematoksylina i eozyna) jest istotniejsza aniżeli wynik badań immunohistochemicznych. Pierwotne raki jajnika cechują się niezmiernie rozlanym i silnym odczynem na obecność cytokeratyny 7 (CK7), podobnie jak raki dróg żółciowych i trzustki, co wyraźnie różni je od raków odbytnicy i wyrostka robaczkowego, w których odczyn na CK7 jest znacznie słabszy i niewspółmiernie rzadszy. Raki dróg żółciowych i trzustki wykazują różny stopień i odsetek immunoekspresji CK20. Raki endometrioidalne nie barwią się CK20 ani CDX-2. Oba te markery mogą być ujawnione w pierwotnych rakach śluzowych jajnika, ale zwykle ich intensywność jest słaba i ogniskowa, co zdecydowanie różni je od przerzutów raka jelita grubego, w których odczyn CK20 i CDX-2 jest zwykle rozlany i intensywny. Niewykazanie ekspresji receptora dla estrogenu znacznie zmniejsza prawdopodobieństwo ogniska pierwotnego w narządzie rodzimym i piersi [11].

W prezentowanym przypadku rozpoznano nowotwór o strukturze drobnocewkowej z rozsiaranymi komórkami sygnetowatymi, o fenotypie: CK7+, CK20-, CDX-2+, ER-, mucykarmin+, który zajmował korę i część wnęki prawego jajnika. Komórki o powyższej charakterystyce znalezione zostały również w więzadle maciczo-jajnikowym prawym oraz w guzku pobranym z krezki jelita cienkiego. Ten immunofenotyp wraz z obrazem w barwieniu HE, odpowiada przerzutowi raka gruczołowego, tworzącego cewki i zawierającego komórki sygnetowate, który pierwotnie rozwinął się w żołądku.

Rozpoznanie zmiany wtórnej w opisywanym przypadku potwierdza również wykonane badanie TK (po doustnym i dożylnym podaniu środka kontrastującego), które nie wykazało patologii w obrębie układu pokarmowego. Ponadto 8 tygodni po leczeniu operacyjnym wykonano gastroskopię, w której nie stwierdzono zmian patologicznych w obrębie badanych struktur przewodu pokarmowego.

Rokowanie u pacjentek z guzami jajnika o typie Krukenberga jest niekorzystne. Na chwilę obecną brak jest prac gdzie odnotowano by przypadek wyleczenia chorej z takim rozpoznaniem. Związane jest to opóźnioną, niejednokrotnie przypadkową diagnozą procesu rozrostowego. Nie bez znaczenia jest także spadek czujności onkologicznej z każdym rokiem jaki upływa od wyleczenia guza pierwotnego co również miało miejsce w przedstawionym przypadku.

Wciąż trwa dyskusja dotycząca najlepszych metod leczenia zmian przerzutowych w obrębie jajników. Aktualnie najlepszym rozwiązaniem wydaje się być doszczętny zabieg chirurgiczny z wycięciem przerzutów do okolicznych tkanek z następczą chemioterapią, a najlepsze wyniki uzyskiwano u pacjentek bez współistniejącego wodobrzusza [12].

Średnie przeżycie chorych z guzem Krukenberga waha się od 7-48 miesięcy i zależy od takich czynników jak: miejsce wyjścia ogniska pierwotnego (najkrótsza przeżywalność u chorych z punktem wyjścia w obrębie żołądka), brakiem radykalności zabiegu czy też uogólnieniem procesu nowotworowego [10, 13]. Do niezależnych czynników prognostycznych należy zaliczyć także: wiek, okres menopauzy i rodzaje przebytych operacji [10, 13, 14, 15]. W pracy Jun SY i wsp. trzyletnie przeżycie u chorych po resekcji guza Krukenberga sięgało 15,8% [12]. Natomiast w innych badaniach odsetek chorych z pięcioletnim przeżyciem po radykalnej operacji oscylował wokół 5% [8, 16]. Do chwili obecnej na świecie opisano jedynie kilka przypadków przeżycia chorych z guzem Krukenberga dłuższym niż 4 lata [9, 17]. Równie rzadkie są przypadki dokumentujące wieloletnią różnicę czasu jaki upłynął od radykalnego leczenia zmian rozrostowych przewodu pokarmowego do pojawienia się zmiany przerzutowej w jajniku [8].

Przedstawiony powyżej przypadek chorej jest o tyle interesujący, iż ognisko przerzutowe w jajniku ujawniło się aż 13 lat po rozpoznaniu guza pierwotnego w żołądku. Po tak długim okresie sama chora wyparła z pamięci przebyłą chorobę nowotworową. Dopiero dokładne informacje zebrane od niej podczas badania USG umożliwiły radiologowi zaproponowanie trafnego rozpoznania.

Wnioski

Guzy przerzutowe jajnika stanowią interdyscyplinary problem diagnostyczny, ze względu na niecharakterystyczne objawy, powodujące opóźnienie postawienia ostatecznego rozpoznania. Dodatkowo analizowany przypadek wskazuje, że nie można mówić o bezpiecznym okresie, w którym istnieje możliwość wystąpienia zmian wtórnych w zakresie jajników.

Praca utwierdza postulatory podnoszone przez środowisko ginekologów onkologicznych, o konieczności systematycznej kontroli ginekologicznej pacjentek z wywiadem nowotworowym.

Oświadczenie autorów

1. Arkadiusz Szarmach – autor koncepcji i założeń pracy, przygotowanie manuskryptu i piśmiennictwa – autor zgłaszający i odpowiedzialny za manuskrypt.
2. Maciej Piskunowicz – zebranie materiału, analiza statystyczna wyników, przygotowanie manuskryptu.
3. Dominik Świętoń – współautor tekstu pracy i protokołu, korekta i aktualizacja literatury.
4. Ewa Szydłowska-Szarmach – autor założeń pracy, analizy i interpretacji wyników, przygotowanie, korekta i akceptacja ostatecznego kształtu manuskryptu.
5. Edyta Szurowska – ostateczna weryfikacja i akceptacja manuskryptu.
6. Tomasz Gorycki – opracowanie wyników badań, przechowywanie dokumentacji.
7. Jacek Kowalski – opracowanie materiału badania histopatologicznego, analiza wyników, przechowywanie dokumentacji.

Źródło finansowania:

Praca nie była finansowana przez żadną instytucję naukowo-badawczą, stowarzyszenie ani inny podmiot, autorzy nie otrzymali żadnego grantu.

Konflikt interesów:

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów oraz nie otrzymali żadnego wynagrodzenia związanego z powstawaniem pracy.

Piśmiennictwo

1. Lerwill MF, Young RH. Metastatic tumors of the ovary. In: Blaustein's pathology of the female genital tract. 6th. ed. Eds. Kurman RJ, Hedrick EL, Ronnett BM. Springer. 2011, 930-997.
2. Krulik M. Krukenberg tumors and ovarian metastases of breast cancer. *Presse Med.* 1997, 26, 452-453
3. Yamanishi Y, Koshiyama M, Ohnaka M, [et al.]. Pathways of metastases from primary organs to the ovaries. *Obstet Gynecol Int.* 2011, 61, 2817.
4. Moore RG, Chung M, Granoi CO, [et al.]. Incidence of metastasis to the ovaries. *J Surg Oncol.* 1995, 60, 268-276.
5. Skirnisdóttir I, Garmo H, Holmberg L. Non-genital tract metastases to the ovaries presented as ovarian tumors in Sweden 1990-2003: occurrence, origin and survival compared to ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2007, 105, 166-171.
6. Prat J, Morice P. Secondary tumours of the ovary. In: Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Eds. Tavassoli FA, Devilee P. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon: IARC Press. 2003, 193-196.
7. Markwitz-Nowak E, Spaczyński M. Postępy w diagnostyce raka jajnika. *Przegląd Menopauzalny.* 2006, 1, 12-16.
8. Januszewska M, Emerich J. Krukenberg tumor - 8 years after surgical treatment of gastric carcinoma. *Ginekol Pol.* 2008, 79, 564-566.
9. Sato Y, Nakajima T, Nishi M, [et al.]. 21 cases with Krukenberg tumor. *Oncologia.* 1988, 21, 122-127.
10. Jun SY, Park JK. Metachronous ovarian metastases following resection of the primary gastric cancer. *J Gastric Cancer.* 2011, 11 (1), 31-37.
11. Rabban JT, Longacre TA. Immunohistochemistry of the female genital tract. In: Diagnostic immunohistochemistry: theranostic and genomic applications. Eds. Dabbs DJ. Elsevier Saunders. 2014, 653-709.
12. Peng W, Hua R, Jiang R, [et al.]. Surgical treatment for patients with Krukenberg tumor of stomach origin: clinical outcome and prognostic factors analysis. *PLoS One.* 2013, 8 (7), e68227.
13. Jiang R, Tang J, Cheng X, Zang RY. Surgical treatment for patients with different origins of Krukenberg tumors: outcomes and prognostic factors. *Eur J Surg Oncol.* 2009, 35, 92-97.
14. Ayhan A, Guvenal T, Salman MC, [et al.]. The role of cytoreductive surgery in nongenital cancers metastatic to the ovaries. *Gynecol Oncol.* 2005, 98, 235-241.
15. Wang J, Shi YK, Wu LY, [et al.]. Prognostic factors for ovarian metastases from primary gastric cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2008, 18, 825-832.
16. Webb MJ, Decker DG, Mussey E. Cancer metastatic to the ovary: factors influencing survival. *Obstet Gynecol.* 1975, 45, 391-396.
17. Nakano T, Saeki Y, Morimoto M, [et al.]. Krukenberg tumor for the past 12 years. a review. *Sanka To Fujinka.* 1987, 54, 52-57.