



**PAPER – OPEN ACCESS**

## Mucinous Carcinoma, Gastric Type of The Cervix

Author : Betty

DOI : 10.32734/tm.v1i1.37

Paper Page : 150 - 155

*Volume 1 Issue 1 – 2018 TALENTA Conference Series: Tropical Medicine (TM)*



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

Published under licence by TALENTA Publisher, Universitas Sumatera Utara



# Mucinous Carcinoma, Gastric Type of The Cervix

Betty<sup>a\*</sup>, Adeline Leo<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Lecturer in Anatomical Pathology Department, Medical Faculty, University of Sumatera Utara, Medan 20155, Indonesia

<sup>b</sup> Resident of Anatomical Pathology Department, Medical Faculty, Universitas Sumatera Utara, Medan 20155, Indonesia

<sup>a</sup>*andbethgo@yahoo.com*

## Abstract

**Introduction:** Mucinous carcinoma, gastric type is an uncommon variant of cervical adenocarcinoma. This variant is different with most of cervical cancers due to gastric differentiation and unrelated with HPV infection. Well differentiated form of mucinous carcinoma, gastric type sometimes is called minimal deviation adenocarcinoma or adenoma malignum. The incidence is found in almost all groups of age (25- 72 years old) with mean 42 years old.

**Objective:** To present a new and uncommon variant case in Indonesia primarily in Medan.

**Case description:** We reported a case of 47-year- old woman, Mrs. M, who was clinically diagnosed with suspected carcinoma of cervix. A whitish, poorly demarcated mass in cervix was found in hysterectomy specimens. Microscopic examination showed that the cervix was lined by atypical and pleomorphic columnar cells, partially forming papillary pattern. The glands were proliferated with variable sized, some of which dilated and filled with mucin, and also the glands formed back to back appearance. In some foci were found disorganized glands. Glandular epithelium lining consisted of atypical and pleomorphic columnar cells with coarse chromatin and partially prominent nucleoli. Abnormal mitoses were easily found. In some foci, tumor cells also formed solid pattern.

**Discussion and Conclusion:** According to these histological features, a diagnosis of mucinous carcinoma, gastric type of cervix was made (ICD-0 8482/3). Despite well differentiated form of mucinous carcinoma, gastric type, this variant has aggressive behavior and worse prognosis than other cervical carcinoma variants (usual type endocervical adenocarcinoma).

**Keywords:** cervix; adenocarcinoma; mucinous carcinoma; gastric type

## 1. Pendahuluan

Kanker serviks merupakan kanker ketiga tersering pada wanita, dengan perkiraan 529.828 kasus baru dan 275.128 kematian yang dilaporkan di seluruh dunia pada tahun 2008. Di negara sedang berkembang, tingkat mortalitas adalah 10/10.000- dimana tiga kali lebih tinggi daripada di negara maju [3]. Pada negara maju, adenokarsinoma saat ini terjadi sekitar 15- 20% dari semua karsinoma serviks. Sebelum tahun 1970, karsinoma ini hanya sekitar 5% dari seluruh karsinoma serviks. Frekuensi relatif telah meningkat yang terjadi akibat penurunan *invasive squamous cell carcinoma*, yang jauh lebih mudah diidentifikasi pada stadium preinvasif dari pemeriksaan sitologi daripada adenokarsinoma. Meskipun begitu, terdapat bukti adanya peningkatan insidensi adenokarsinoma pada Amerika Serikat dan Eropa Utara, khususnya pada wanita berusia di bawah 35 tahun [3].

Adenokarsinoma serviks hampir selalu merupakan tumor yang ditemukan saat dewasa. Rerata usia berkisar mulai 47 sampai 53 tahun. Pada 80- 90% kasus, pasien mengeluh adanya perdarahan uterus abnormal. Pasien kadang- kadang mengeluh adanya sekret atau nyeri di vagina. Tumor asimtomatik hingga 20% kasus dan biasanya ditemukan karena adanya *Pap smear* yang abnormal. Klasifikasi *World Health Organization (WHO)* 2014

membagi adenokarsinoma invasif menjadi *usual type adenocarcinoma*, *mucinous adenocarcinoma* (termasuk *intestinal-type*, *signet-ring cell type*, *gastric-type* atau *minimal deviation adenocarcinoma*, dan *NOS*), *villoglandular adenocarcinoma*, *endometrioid adenocarcinoma*, *clear cell adenocarcinoma*, *serous adenocarcinoma*, dan *mesonephric adenocarcinoma* [3].

## 2. Laporan Kasus

Dilaporkan sebuah kasus seorang perempuan, Ny. M, berusia 47 tahun, datang berobat dengan diagnosa klinis sementara diduga *carcinoma of cervix*. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan histopatologi di Laboratorium Patologi Anatomi (No. Slaid: O/16.05.243). Jaringan operasi uterus (histerektomi) beserta kedua adneksa (dalam keadaan terpisah) dengan berat 220gram dan berwarna coklat keabuan (gambar 1A). Serviks (sediaan A) dengan diameter 4cm, permukaan tidak rata dan konsistensi kenyal padat. Uterus (sediaan B) dengan permukaan tidak rata dan konsistensi kenyal, dengan ukuran *cornu to cornu* 8cm, *fundus to cervix* 9cm, dan *anterior to posterior* 5cm. Pada pemotongan lamelarisasi, tampak massa berwarna putih keabuan dengan batas tidak jelas pada bagian serviks dengan ukuran 4x3,5x2cm (menempati seluruh ketebalan dari dinding serviks), konsistensi padat sebagian rapuh. Tebal dinding uterus 2,5- 3cm. Pada uterus terdapat massa coklat keabuan dengan permukaan tidak rata pada daerah endometrium (lihat gambar 1B). Jaringan kedua ovarium dengan permukaan tidak rata, konsistensi kenyal, dan masing- masing berukuran 3x2x1cm (sediaan C) dan 3x2,5x1cm (sediaan D). Kedua jaringan tuba dengan permukaan tidak rata, konsistensi kenyal, dan masing- masing memiliki panjang 4cm dan diameter 1cm.

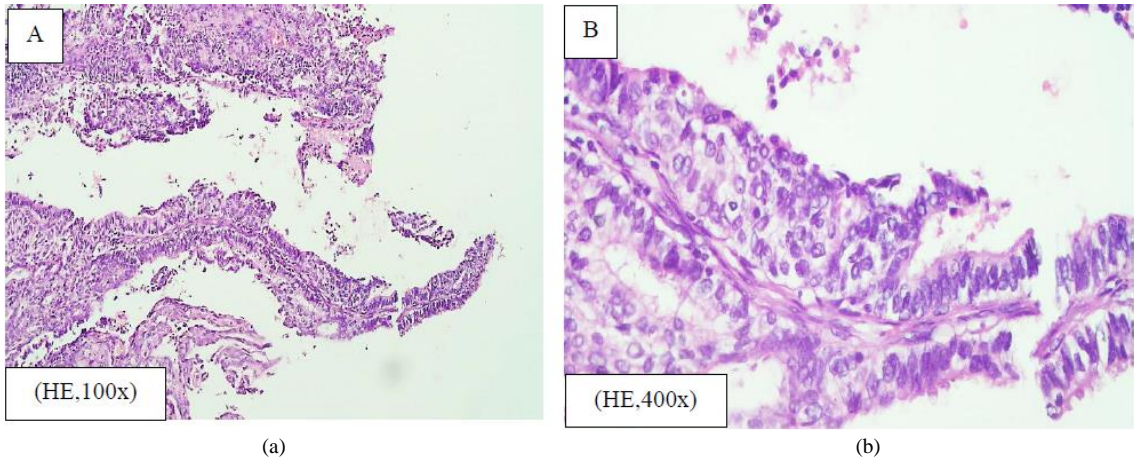


Gambar 1. (a) Gambar makroskopis jaringan uterus dan kedua adneksa, (b) Pemotongan lamelarisasi

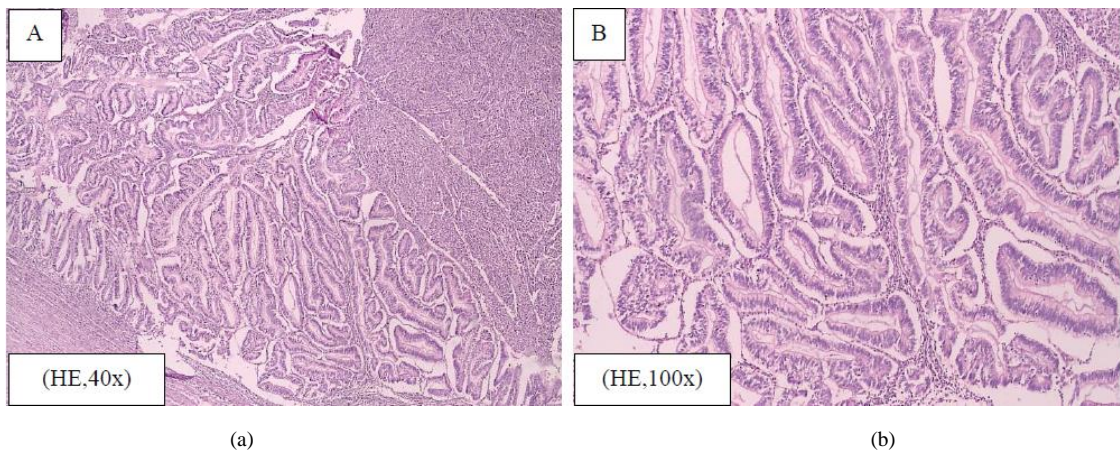
Pada pemeriksaan mikroskopis, sediaan jaringan dari serviks (sediaan A) dilapisi oleh sel kolumnar yang atipik dan pleomorfik, sebagian membentuk gambaran berpapil-papil (gambar 2A dan 2B). Pada subepitelial tampak massa tumor yang terdiri dari proliferasi kelenjar yang sebagian besar telah mengalami disorganisasi dengan ukuran yang bervariasi yang menempati keseluruhan ketebalan dinding serviks sampai lapisan serosa, sebagian lumen berdilatasi dan berisi musin, serta membentuk gambaran *back to back* (gambar 3A dan 3B). Pelapis epitel kelenjar terdiri dari sel kolumnar atipik dan pleomorfik, inti membesar (*N/C ratio* meningkat) dengan kromatin kasar, sebagian anak inti menonjol, dan sitoplasma eosinofilik. Mitosis abnormal mudah dijumpai. Pada bagian lain juga dijumpai kelompokan sel tumor yang membentuk daerah yang solid (gambar 4A dan 4B). Stroma terdiri dari jaringan ikat fibrous. Pembuluh darah tampak dilatasi dan kongesti, dengan sebaran sedang sel-sel radang mononuklear. Tampak juga perdarahan interstisial.

Dari hasil pemeriksaan histopatologi disimpulkan sebagai *mucinous carcinoma, gastric type of cervix* yang telah menyusup ke seluruh ketebalan dinding serviks (hingga lapisan serosa).

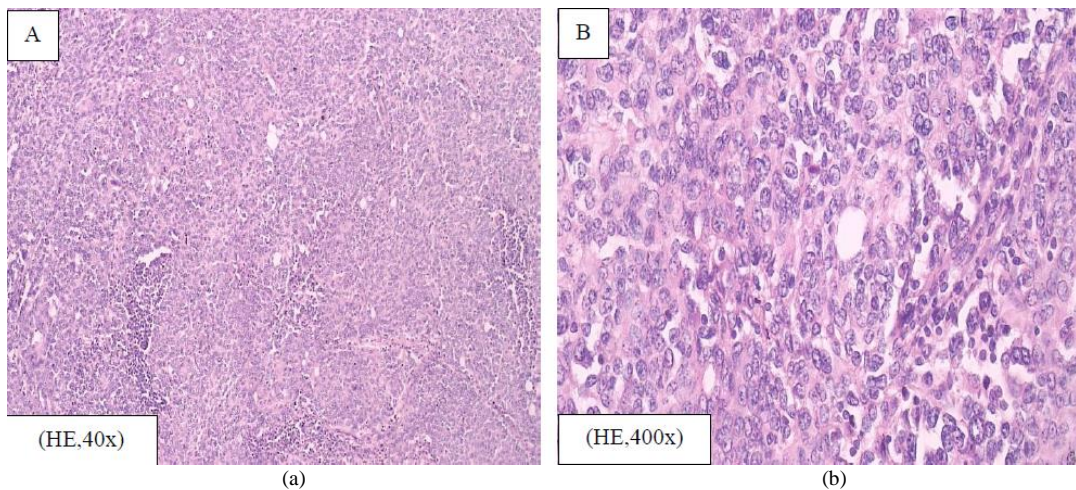




Gambar 2. *Mucinous carcinoma, gastric type* dengan tampilan papilar. Tampak sel- sel tumor membentuk gambaran berpapil- papil dengan adanya *fibrovascular stalk*.



Gambar 3. *Mucinous carcinoma, gastric type*. A. Tampak proliferasi kelenjar- kelenjar berbentuk tubuler dan membentuk gambaran *back to back*. Ukuran kelenjar- kelenjar bervariasi dengan pelapis epitel kolumnar, inti bulat dan oval, pleomorfik, kromatin kasar, sitoplasma eosinofilik, sebagian anak inti menonjol.



Gambar 4. *Mucinous carcinoma, gastric type* dengan tampilan solid. Tampak sel- sel tumor membentuk area solid dan dijumpai mitosis abnormal.

### 3. Diskusi

WHO 2014 membagi adenokarsinoma invasif menjadi *usual type adenocarcinoma*, *mucinous adenocarcinoma* (termasuk *intestinal- type*, *signet- ring cell type*, *gastric- type* atau *minimal deviation adenocarcinoma*, dan *NOS*), *villoglandular adenocarcinoma*, *endometrioid adenocarcinoma*, *clear cell adenocarcinoma*, *serous adenocarcinoma*, dan *mesonephric adenocarcinoma* [3].

*Mucinous carcinoma, gastric type* (ICD-0 8482/3) merupakan *mucinous adenocarcinoma* yang menunjukkan diferensiasi tipe gastrik. Sinonim katanya adalah *minimal deviation adenocarcinoma* (jika sangat *well differentiated*); *adenoma malignum* (jika sangat *well differentiated*) [9].

Pada penelitian di Jepang, *mucinous carcinoma, gastric type* terjadi sebanyak 25% *cervical adenocarcinoma* [9]. Menurut Wilbur et al. [9] dan Rosai [8], bentuknya yang sangat *well differentiated (minimal deviation adenocarcinoma/ adenoma malignum)* terjadi sekitar 1% dari seluruh adenokarsinoma serviks. Pasien berusia 25- 72 tahun (rerata sekitar 42 tahun) [3];[9]. Pasien kasus ini berusia 47 tahun.

Menurut Wilbur et al [8] dan Rosai [9], telah ditemukan adanya hubungan dengan *Peutz- Jeghers syndrome*. Mutasi somatik pada *STK11 tumour suppressor gene* pada kromosom 19p13.3 (terkait dengan sindrom *Peutz Jeghers syndrome*) telah ditemukan pada separuh dari *minimal deviation variant* [7];[8]. Mereka ditemukan pada 55% pasien dengan *minimal deviation adenocarcinoma* dan hanya pada 5% dari jenis *mucinous adenocarcinoma serviks* lain. Pada bentuk *sporadic adenoma malignum, putative tumor suppressor gene* terletak pada D19S216 pada kromosom 19p13.3 dan berperan penting dalam *adenoma malignum tumor genesis*. Karena itu, pada pasien dengan *Peutz- Jeghers syndrome* direkomendasi *follow up* ketat, termasuk pemeriksaan sitologi dan kuretase endoserviks periodik [3]. Moat et al [6] telah melaporkan ditemukannya *gastric type adenocarcinoma* pada serviks pada pasien dengan sindrom *Lynch*.

*Minimal deviation adenocarcinoma/ adenoma malignum* kebanyakan menunjukkan diferensiasi gastrik sehingga secara konseptual termasuk dalam bentuk yang sangat *well differentiated* dari *gastric type adenocarcinoma*. Jika tumor menunjukkan area *non- well differentiated*, seharusnya diklasifikasi sebagai *gastric type adenocarcinoma* [9].

Secara makroskopis, *adenoma malignum* menyerupai dan tidak dapat dibedakan dari jenis *endocervical adenocarcinoma* lain. Pasien dengan *mucinous carcinoma, gastric type* biasanya mengeluh perdarahan per vaginam atau sekret mukoid, berair atau purulen. Tumor khususnya ditemukan sebagai massa keras, polipoid atau ulseratif, sering dengan perluasan ke serviks berbentuk seperti tong (*barrel*), biasanya keras dan *indurated*. Pada lesi awal, serviks mungkin tampak normal. Mukosa biasanya hemoragik, rapuh, dan mukoid. Telah ditemukan adanya metastasis ke ovarium [3]. Pada pembedahan serviks biasanya menunjukkan penebalan jaringan tumor berwarna kuning atau putih kecoklatan dan kista berisi musin kadang- kadang menonjol [3];[9]. Pada pasien ini, tidak didapatkan adanya keterangan klinis pasien dan pada pembedahan lamelarisasi serviks, ditemukan adanya massa berwarna putih keabuan dengan permukaan tidak rata dan batas tidak jelas dengan ukuran 4x3,5x2cm (menempati seluruh ketebalan dari dinding serviks), konsistensi padat sebagian rapuh.

Dari pemeriksaan histopatologi, *mucinous carcinoma, gastric type* menunjukkan adanya kelenjar- kelenjar yang dilapisi oleh lapisan tunggal sel kolumnar dengan sitoplasma jernih dan/ atau eosinofilik pucat dan banyak, dengan batas sel yang jelas dan inti sel membesar, tidak beraturan, hiperkromatik, terletak di basal dengan nukleolus tidak menonjol [6];[7];[10]. Kelenjar- kelenjar tersebut berukuran bervariasi, dan sering bersudut (*angulated*), kistik, dengan sebagian area solid dan papil *infolded* [9];[10]. Kelenjar- kelenjar tersebut tidak beraturan dan mengalami dilatasi, tetapi mungkin juga menyatu atau menunjukkan pola *cribriform* [9].

Sifat yang membantu menegakkan diagnosis termasuk: (1) bentuk dan ukuran kelenjar yang beraneka ragam, sering menunjukkan cabang- cabang kelenjar yang besar, (2) stroma desmoplastik atau edema dan (3) gambar mitotik [7];[9]. Meskipun begitu, area luas tumor invasif mungkin tanpa reaksi stroma. Pada area tersebut, adanya kelenjar yang berdekatan dengan pembuluh darah ber dinding tebal merupakan temuan yang membantu dalam menentukan adanya invasi stroma. Selain itu, area kelenjar yang jelas maligna, invasi vaskular, atau invasi perineural, yang membantu mengkonfirmasi diagnosis tersebut, ditemukan pada sekitar separuh kasus [3];[9]. Kadang- kadang terdapat infiltrat inflamasi yang nyata, termasuk limfosit, neutrofil dan eosinofil [6].

Pada pemeriksaan mikroskopis jaringan serviks kasus ini, tampak proliferasi kelenjar- kelenjar berbentuk tubuler dan membentuk gambaran *back to back*. Ukuran kelenjar- kelenjar bervariasi dengan pelapis epitel

kolumnar, inti bulat dan oval, pleomorfik, kromatin kasar, sitoplasma eosinofilik, sebagian anak inti menonjol. Mitosis abnormal mudah dijumpai. Sebagian kelenjar mengalami dilatasi, disorganisasi dan berisi musin. Pada sebagian fokus tampak juga sel-sel tumor membentuk papil dan berbentuk solid. Stroma terdiri dari jaringan ikat fibrous. Pembuluh darah tampak dilatasi dan kongesti. Tampak sebukan sedang sel-sel radang mononuklear. Dari hasil pemeriksaan histopatologi ini, disimpulkan sebagai *mucinous carcinoma, gastric type of cervix*.

Secara imunofenotip, *gastric-type adenocarcinoma* pada serviks menunjukkan produksi *neutral mucin* [10]. Histokimia menggunakan kombinasi *Alcian blue (pH2.5)/ periodic acid- Schiff (PAS)* mungkin berguna. *Gastric type adenocarcinoma*, termasuk *minimal deviation adenocarcinoma/ adenoma malignum*, paling sering tidak terkait dengan *high-risk HPV* dan oleh karena itu, terpulas negatif atau hanya positif setempat untuk p16 [5][6][10]. Asal mulanya lebih mirip dengan karsinogenesis gastrik. Tumor ini mungkin terkait dengan *lobular endocervical glandular hyperplasia*, yang mungkin menunjukkan lesi prekursor. Pemeriksaan imunohistokimia positif untuk penanda *pyloric gland mucin* (MUC6 sekitar 65% dan HIK1083 sekitar 75%), CK7 (tersebar), p53, CEA, sedangkan CK20 hanya positif setempat [10][5][1]. Hampir 95% kasus positif untuk paling sedikit satu dari dua penanda MUC6 dan HIK1083. MUC6 juga dapat positif pada *intestinal-type adenocarcinoma* [3]. Mutasi TP53, yang jarang pada tumor terkait HPV, sering ditemukan pada tumor ini [8];[9]. Indeks proliferasi *Ki-67/ MIB1* sering rendah. [3]. Pewarnaan imunohistokimia untuk *estrogen* dan progesterone receptor merupakan secara seragam negatif pada *minimal deviation adenocarcinoma*, dan temuan ini membantu membedakan tumor ini dari varian kelenjar endoservikalis normal [3];[7].

*Mucinous carcinoma, gastric type* harus dibedakan dengan *mucinous carcinoma, intestinal type*. Lesi benigna yang harus dibedakan dari adenoma malignum termasuk tunnel cluster, deep nabothian cyst, diffuse laminar endocervical glandular hyperplasia, microglandular hyperplasia, dan mesonephric hyperplasia [3];[9].

Baru-baru ini, penggunaan kemoterapi dan radioterapi neoadjuvan telah menjadi pendekatan alternatif untuk pengobatan kanker serviks, dan respon terhadap terapi neoadjuvan sebelum operasi memprediksi prognosis yang baik [10]. Meskipun tampilannya sangat well differentiated, ini juga berlaku untuk *minimal deviation adenocarcinoma* (adenoma malignum), yang memiliki prognosis yang kurang baik dibandingkan usual type endocervical adenocarcinoma, kemungkinan karena terjadi pada stadium yang lebih tinggi, karena kurangnya sensitivitas skrining sitologi/ molekular [9]. *Gastric type adenocarcinoma* juga dianggap memiliki sifat yang agresif dibandingkan usual type [6];[7];[9]. Tumor ini memiliki kecenderungan untuk penyebaran ke peritoneum, omentum dan adneksa [3];[9]. Penyebaran hematogen tumor tidak biasa terjadi dan rekurensi tumor paling lazim terjadi pada area abdominopelvic [3]. Pada penelitian oleh Kojima et al [4], morfologi dan imunofenotip gastrik (positif terhadap HIK1083) ditemukan merupakan faktor prediktif independen rekurensi penyakit dan berkurangnya tingkat kelangsungan hidup pada adenokarsinoma serviks stadium I dan II.

Tingkat kelangsungan hidup bebas penyakit selama 5 tahun terjadi sekitar 30% dibandingkan 74% untuk usual type. Sekitar 20-30% pasien pada stadium manapun, dan 50% dengan penyakit stadium I dapat bertahan hidup melebihi 2 tahun [9]. Pada tinjauan literatur tumor yang secara klinis ditentukan stadium sebelum pengobatan, 50% pasien dengan tumor stadium I dan 80% pasien dengan tumor stadium II meninggal akibat tumor rekuren meskipun dilakukan pengobatan radikal pada sebagian besar kasus [3].

#### 4. Kesimpulan

Meskipun tampilan *mucinous carcinoma, gastric type* lumayan well differentiated, namun karsinoma ini memiliki sifat yang agresif dan prognosis yang kurang baik dibandingkan *usual type endocervical adenocarcinoma*. Dilaporkan sebuah kasus dari seorang perempuan, berusia 47 tahun, dengan diagnosis klinis sementara *carcinoma of cervix*. Dari hasil pemeriksaan histopatologi disimpulkan sebagai *mucinous carcinoma, gastric type of cervix*.

## Referensi

- [1] Chou, Y.Y., Lin, M.C., Huang, L.W. (2013) Abstract: Human papillomavirus- unrelated gastric type of cervical adenocarcinoma presenting with a metastatic ovarian tumor: report of a case [Internet]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23343707>. [cited 2016 June 19].
- [2] Colombo, N., Carinelli, S., Colombo, A., Marini, C., Rollo, D., Sessa, C. (2012). Cervical Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow –up. *Annals of Oncology* 23 (supplement 7), vii27-23. doi:10.1093/annonc/mds268.
- [3] D' Angelo, E., Prat, J. (2014). Chapter 12 Cervical Glandular Neoplasia. In: Mutter, G.L., Prat, J. (eds.). *Pathology of the Female Reproductive Tract*, third Edition, Churchill Livingstone, pp 257; 263-5.
- [4] Kojima, A., Mikami, Y., Sudo, T., Yamaguchi, S., Kusanagi, Y., Ito, M., Nishimura, R. (2007) Abstract: Gastric Morphology and Immunophenotype Predict Poor Outcome in Mucinous Adenocarcinoma of the Uterine Cervix [Internet]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17460448>. [cited 2016 June 20].
- [5] Kusanagi, Y., Kojima, A., Mikami, Y., Kiyokawa, T., Sudo, T., Yamaguchi, S., Nishimura, R. (2010). Absence of High- Risk Human Papillomavirus (HPV) Detection in Endocervical Adenocarcinoma with Gastric Morphology and Phenotype. *The American Journal of Pathology* 177(5), 2169-75. doi:10.2353/ajpath.2010.100323.
- [6] Moat, M., O'Donnell, R.L., McCluggage, W.G., Ralte, A., Edmondson, R.J. (2014). Gastric- Type Adenocarcinoma of the Cervix in a Patient with Lynch Syndrome: A Case Report. *Gynecologic Oncology Reports* 10, 41-3. doi:10.1016/j.gynor.2014.03.002.
- [7] Rabban, J. (2014) Endocervical Adenocarcinoma [Internet]. Available from: <http://www.ucsfmcme.com/2014/MAP14001A/slides/final/02RabbanEndocervicalAdenocarcinomaChallengesInClassificationDifferentialDiagnosisAndReporting.pdf>. [ cited 2016 June 20].
- [8] Rosai, J. (2011). Volume 2 Chapter 19 Female Reproductive System: Vulva, Vagina, Uterus- Cervix, Uterus- Corpus, Fallopian Tube (including Broad and Round Ligaments), Ovary, Placenta. In: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, 10th Edition, Elsevier, China.
- [9] Wilbur, D.C., Colgan, T.J., Ferency, A.S., Hirschowitz, L., Loening, T., McCluggage, W.G., et al. (2014). Glandular Tumours and Precursor. In: Kurman, R.J., Carcangiu, M.L., Herrington, C.S., Young, R.H. (eds.). *World Health Organization Classification of Tumours of Female Reproductive Organs*, 4th Edition Lyon, IARC, pp 185-6.
- [10] Zhang, Y., Liang, L., Euscher, E.D., Liu, J., Ramalingam, P. (2015). Case Report: Gastric- Type Mucinous Adenocarcinoma of the Uterine Cervix with Neoadjuvant Therapy Mimicking Clear Cell Carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 8 (9), 11798-803.