

ИЗОЛОВАНА МЕТАСТАЗА ГРАНУЛОЗА-ЋЕЛИЈСКОГ ТУМОРА ЈАЈНИКА У МЕЗЕНТЕРИЈУМУ ТАНКОГ ЦРЕВА 19 ГОДИНА ПОСЛЕ САЛПИНГО-ОФФОРЕКТОМИЈЕ

Радоје ЧОЛОВИЋ¹, Никица ГРУБОР¹, Марјан МИЦЕВ¹, Наташа ЧОЛОВИЋ², Владимир РАДАК¹

¹Институт за болести дигестивног система, Клинички центар Србије, Београд;

²Институт за хематологију, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Гранулоза-ћелијски тумори су ретки малигни тумори јајника који припадају групи стромалних (мезенхимних) тумора сексуалне врпце. Настају од специјализованих стромалних ћелија јајника. Гранулоза-ћелијски тумори јајника су код 95% болесница једностранни. После операције више од 90% оперисаних болесница преживи дуже од 10 година. Прогноза ових тумора је добра, али је слаба кад је тумор већи, кад је лоше диференциран и кад има висок митотски индекс. Рецидиви се могу јавити чак и 25 година после хируршког лечења.

Приказ болесника Аутори приказују болесницу стару 54 године код које је ултрасонографијом откривен а операцијом одстрањен лоптаст, добро ограничен тумор корена мезентеријума, уз саму четврту порцију дуоденума и почетни део јејунума, за који је хистолошким и имунохистохемијским испитивањем доказано да је реч о метастази гранулоза-ћелијског тумора јајника, од којег је болесница хируршки лечена 19 година раније. Постооперациони опоравак је био нормалан. Двадесет шест месеци касније јавио се рецидив тумора у лимфној жлезди на исходишту доње мезентеричне артерије, пречника од око 4 *cm*, који је без тешкоћа идеално одстрањен заједно с околним масним ткивом и лимфним жлездама. После нормалног постоперационог тока код болеснице више нема симптома обољења.

Закључак Колико ми знамо, ово је први случај изоловане метастазе гранулоза-ћелијског тумора у мезентеријум танког црева који се јавио тако касно, 19 година после салпинго-офоректомије.

Кључне речи: јајник; гранулоза-ћелијски тумор; метастаза; мезентеријум

УВОД

Гранулоза-ћелијски тумори (ГЋТ) јајника су ретки тумори који се обично откривају у раној фази болести, а код којих се хируршком ексцизијом постижу врло добри резултати. Тумори, међутим, могу рецидивирати чак и много година после хируршког лечења, те је потребно дуготрајно, практично доживотно, надгледање оперисаних болесница. Метастазе су најчешће у јетри и плућима, али се могу јавити и на врло неуобичајеним местима. Током 2004. године лечили смо болесницу с изолованом метастазом ГЋТ на необичном месту – у мезентеријуму танког црева, и то 19 година после примарне операције.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Болесница стара 54 године примљена је на хируршко лечење средином јула 2004. године због бола у левој половини трбуха и без икаквих других симптома. Деветнаест година раније одстрањен јој је тумор десног јајника, за који је хистопатолошки доказано да је био ГЋТ. Параумбиликално лево палпирао се лоптаст тумор, равне површине, мало осетљив и ограничено покретан. Стандардни лабораторијски налази били су у границама нормалних вредности. Туморски показатељи нису одређивани. Ултрасонографски, између репа панкреаса и доњег пола левог бубрега уочен је ретроперитонеумски тумор саћастиг изгледа, промера 95×100 *mm*. Радиографски налаз плућа је био нормалан. На налазу компјутеризоване томографије (CT) такође је уочен добро ограни-

чен, лоптаст тумор хетеродензне структуре, промера 98×93 *mm*, без увећаних околних лимфних жлезда.

Болесница је оперисана крајем јула 2004. године. Десни јајник и јајовод су недостајали, а остали налази у карлици, као и леви јајник, били су нормални. Цео налаз у абдомену био је нормалан, осим што је у корену мезентеријума, близу четврте порције дуоденума и почетног дела јејунума, утврђен добро ограничен, лоптаст тумор (Слика 1), који је, без већег кривања, у потпуности одстрањен. Увећаних жлезда није било. Леви јајник је био потпуно нормалан. Постооперациони ток је такође протекао нормално, а бол на који се болесница пре операције жалила се из-

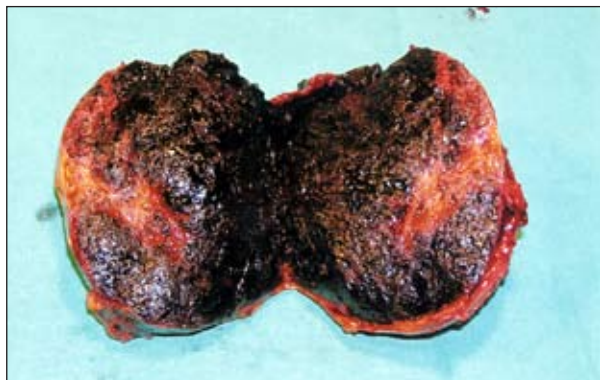


СЛИКА 1. Тумор у мезентеријуму танког црева, близу четврте порције дуоденума.

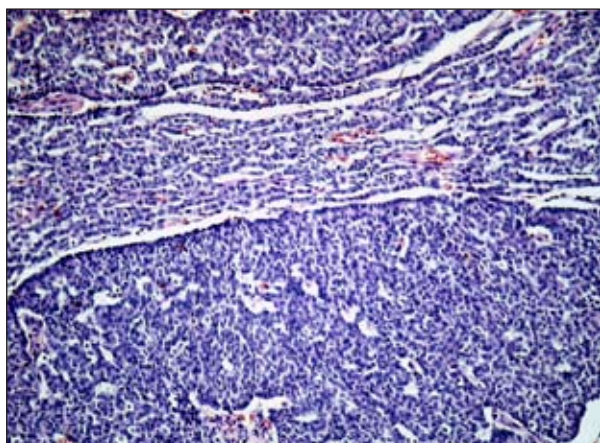
FIGURE 1. Granulosa cell tumour in the mesentery, close to the 4th portion of duodenum.

губио. Двадесет шест месеци после хирушког лечења јавио се рецидив пречника од око 4 *cm*, који се налазио лево од дуоденума, у близини исходишта доње мезентеричне артерије, који је без тешкоћа идеално одстрањен заједно с околним масним ткивом и лимфним жлездама.

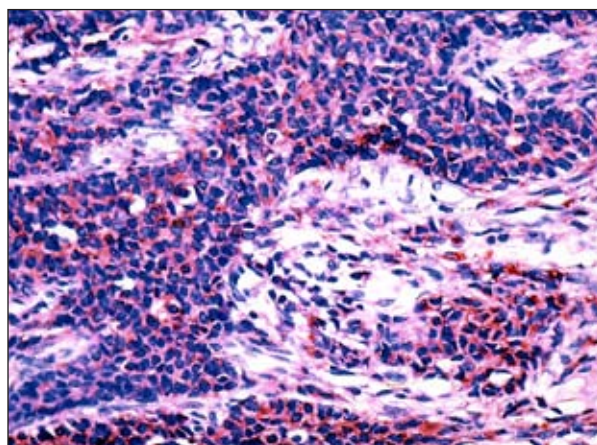
Опис препарата: Макроскопски, овоидни, нодозни тумор, димензија 120×85×80 *mm*, прекривен глатком смеђом серозном овојницом, на пресецима највећим делом био је прожет крвављењима и коагулумима крви (Слика 2). Само местимично учавале су се зоне светлосмеђег до светлоружичастог меканог туморског ткива. Микроскопски, уочене су солидне плаже релативно униформних туморских ћелија, угластих и зарезаних једара, који инфилтришу масно ткиво, а прожете су већим зонама крвављења. Туморска инфилтрација састављена од полиједричних ћелија интермедијарне величине, често са кубичном или цилиндричном морфологијом светлеозинофилне цитоплазме. Цилиндричне ћелије нису показивале базалну позицију једара, ни светлу апексну цитоплазму према луменима или средишњим деловима затворених тубула. Друге ћелије биле су организоване у нејасне широке тубуло-трабекуларне структуре, окружене фиброматозном стромом (Слика 3). Једра су најчешће била униформна, светла и засићена, што и одговара гранулоза-ћелијском типу стромалних ћелија. Митотски индекс и нуклеар-



СЛИКА 2. Тумор на пресеку.
FIGURE 2. The tumor on cross section.



СЛИКА 3. Туморска организација је претежно трабекуларна, описује се у виду „водене свиле“, а делом микрофоликулска (H&E, ×56).
FIGURE 3. Histological organization is mostly trabecular of so-called watered silk pattern and rarely microfollicular pattern (H&E, ×56).



СЛИКА 4. Имунохистохемијска реактивност туморских ћелија на анти-алфа-инхибин је конзистентна с морфолошком сликом гранулоза-ћелијског тумора јајника (LSAB+ техника, AEC визуелизација, ×56).

FIGURE 4. Anti-alpha-inhibin immunostaining of tumor cells was consistent with the suggestive histomorphology (LSAB+ technique, AEC visualization, ×56).

на анаплазија били су ниски и није било туморске некрозе. Како се на основу морфолошке слике није са сигурношћу могла утврдити хистогенеза тумора, тј. да ли је у питању примаран тумор или метастаза, урађено је имунохистохемијско испитивање. Евидентна је била антивиметин и антиинхибин имунореактивност у највећем броју туморских ћелија и слабије фокалне и антимелан А реактивности (Слика 4). Дефинитивна дијагноза била је: *Granulosa cell tumor ovarii, metastaticum radices mesenterii*.

ДИСКУСИЈА

Гранулоза-ћелијски тумори (ГЋТ) јајника чине око 5% малигних тумора јајника, а најчешће се јављају око 50. године и у пубертету [1]. Код 95% болесница ови тумори су једностранни [2]. Они обично луче естрогене хормоне, највише естрадиол, ретко андрогене. Гранулоза-ћелије и тека-ћелије на имунохистохемијском испитивању производе и широк спектар стероидних хормона [2]. Најчешће се испољавају вагиналним крвављењем, које је обично изазвано хиперплазијом ендометријума, а понекад диференцираним аденокарциномом, за који се сматра да је последица дуготрајне експозиције епитела утеруса естрогенима из тумора [3]. Код руптуре тумора јављају се бол у трбуху и хематоперитонеум, праћен хипотензијом, што код младих жена наводи на дијагнозу ектопијске трудноће [3]. Објективно посматрано, обично се налази пелвисни тумор који се лако доказује ултрасонографским прегледом [3].

Дијагноза ГЋТ поставља се класичном хистологијом и имунохистохемијским испитивањима на одабрана антитела [1, 4]. Сматра се да је инхибин кључни показатељ гранулоза-ћелијских тумора, како у примарном тумору, тако и у њиховим метастазама [5, 6]. Инхибин се може мерити и квантитативно у крви и типично је око седам пута већи у односу на ниво у пременопаузној фази [7]. И после одстрањења тумора повећане вредности инхибина могу се задр-

жати наредне две године, те их као такве не треба узимати као сигуран знак рецидива болести и на основу тога постављати индикацију за поновно хируршко лечење. Тек после две године од операције повећане вредности инхибина треба узети као озбиљну индикацију за постојање рецидива болести и евентуалну поновну операцију. Према томе, инхибин је вредан туморски показатељ за постављање дијагнозе не само примарног, већ и рецидивног ГЋТ [7]. ГЋТ метастазирају у јетру [8] и плућа [9], али и на неуобичајена места, као што су надбубрег [10], зид абдомена [11], мозак [12]. Метастаза у мезентеријум танког црева, као код наше болеснице, врло је неуобичајена јер се налази изван анатомски уобичајених хематогених и лимфогених путева метастазирања. Ми нисмо нашли опис метастазе овог тумора у мезентеријуму танког црева.

Лечење ГЋТ је хируршко. Код жена које нису у генеративном периоду уобичајене су хистеректомија и салпинго-оофоректомија, док се код жена у генеративном периоду препоручује конзервативна операција, једнострана салпинго-оофоректомија [3], и то пре свега код жена у првом и другом стадијуму болести које желе да сачувају плодност. Чак и до 50% ових жена касније је имало зачеће [13].

Вредност постоперационе адјувантне хемиотерапије, која се иначе најчешће примењује код макроскопски резидуалне болести, тешко је проценити. Нема доказа који би потврдили корист од системске хемиотерапије код ове групе болесница [14], па се сматра да је она резервисана за високоризичне случајеве [3]. У одмаклој фази болести хемиотерапија комбинацијом цисплатина или винбластина са блеомицином, даје највећи проценат клиничког одговора [15]. Радиотерапија може довести до клиничког одговора с појединачним трајним ремисијама код жена с перзистентним или рецидивним ГЋТ [16]. Код болесница с рецидивном или метастатском болешћу лечење је често палијативно [15], али ипак, кад год је то могуће, хируршко. Овим начином лечења се могу постићи врло добри резултати, што је било и код наше болеснице. Према томе, лечење ГЋТ треба прилагодити конкретной болесници [15].

Прогноза код већине жена са ГЋТ је веома добра, јер се дијагноза обично поставља у раном стадијуму болести, а знатно је боља у првом стадијуму него у другом, трећем и четвртном. Агресивно понашање ГЋТ бележи се кад у време хируршког лечења постоје метастазе или инвазија околних структура. Прогноза је мање повољна и кад је тумор велики, кад је болесница стара, кад постоје абдоменски симптоми, кад је тумор руптурирао, кад је лоше диферентован и кад има висок митотски индекс [2, 3]. Прогноза у првом стадијуму је лоша кад је митотски индекс већи и ако је дошло до руптуре тумора [3]. Насупрот томе, врло ниска пролиферациона активност и изостанак прејаке експресије *p53* протеина иду са беничним клиничким понашањем већине ГЋТ [4].

Више од 90% болесница са ГЋТ преживи десет година после хируршког лечења [2]. Рецидиви се могу јавити и врло касно, чак после 25 година од операције [2]. Локални рецидив се јавља чешће код стадијума II-IV, када постоји туморска инвазија крвних су-

дова капсуле тумора и код старих болесница [17]. Како се рецидиви могу јавити и после много година, неопходно је ове болеснице дуготрајно надгледати [3], практично доживотно [18]. Поновним операцијама се често могу постићи добри резултати, што је учињено и код наше болеснице.

ЗАКЉУЧАК

Гранулоза-хелијски тумори су ретки малигни тумори јајника који припадају групи стромалних (мезенхимних) тумора сексуалне врпце, а настају од специјализованих стромалних хелија јајника и најчешће су једностранни. Хируршко одстрањење тумора је код већине болесница могуће. Прогноза код успешно оперисаних болесница је врло добра, чак 90% њих преживи више од 10 година. Велики тумори, лоша диференцијација и висок митотски индекс су фактори слабије прогнозе. Оперисане болеснице се морају доживотно надгледати јер се рецидиви болести могу јавити и 25 година после хируршког лечења.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bompas E, Freyer G, Vitrey D, Trillet-Lenoir V. Granulosa cell tumour: review of the literature. *Bull Cancer* 2000; 87(10):709-14.
2. Kraus FT. Female genitalia. In: Kissane JM, editor. *Anderson's Pathology*. 9th ed. St Louis: Mosby Comp; 1990. p.1620-725.
3. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol* 2003; 21(6):1180-9.
4. Horny HP, Marx L, Krober S, Luttes J, Kaiserling E, Dietl J. Granulosa cell tumor of the ovary. Immunohistochemical evidence of low proliferative activity and virtual absence of mutation of the p53 tumor-suppressor gene. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 47(2):133-8.
5. Flemming P, Wellmann A, Maschek H, Lang H, Georgii A. Monoclonal antibodies against inhibin represent key markers of adult granulosa cell tumors of the ovary even in their metastases. A report of three cases with late metastasis, being previously misinterpreted as hemangiopericytoma. *Am J Surg Pathol* 1995; 19(8):927-33.
6. Costa MJ, Ames PF, Walls J, Roth LM. Inhibin immunohistochemistry applied to ovarian neoplasms: a novel, effective, diagnostic tool. *Hum Pathol* 1997; 28(11):1247-54.
7. Jobling T, Marners P, Healy DL, et al. A prospective study of inhibin in granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 1994; 55(2):285-9.
8. Jacobs IA, Chang CK, Salti G. Hepatic radiofrequency ablation of metastatic ovarian granulosa cell tumors. *Am Surg* 2003; 69(5):416-8.
9. Sasano S, Yamamoto H, Otsuka T, Imura Y, Nishii N, Nitta S. Pulmonary multiple metastases of ovarian granulosa cell tumor 15 years after initial diagnosis. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 48(10):655-8.
10. Ziarkiewicz-Wroblewska B, Gornicka B, Pawlak J, et al. Granulosa cell tumor of the ovary metastasizing to adrenal gland 13 years after initial diagnosis--diagnostic difficulties and immunohistochemical study. *Wiad Lek* 2003; 56(11-12):594-7.
11. Drachenberg CB, Mendenhall S, Papadimitriou JC. Adult-type granulosa cell tumor, presenting as extraovarian metastases: ultrastructural diagnosis. *Ultrastruct Pathol* 1996; 20(3):231-9.
12. Ebel H, Villagrán R, Conzen M, Schnabel R, Opiel F. Solitary intracranial late metastasis of a granulosa cell tumor of the ovary. Case report and review of the literature. *Neurochirurgia (Stuttg)* 1993; 36(4):131-4.
13. Demeter A, Csapo Z, Szantho A, Balega J, Sipos N, Papp Z. A retrospective study of 27 ovarian tumors of low malignant potential. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002; 23(5):415-8.
14. Al-Badawi IA, Brasher PM, Ghatage P, Nation JG, Schepansky A, Stuart GC. Postoperative chemotherapy in advanced ovarian gran-

- ulosa cell tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2002; 12(1):119-23.
15. Segal R, DePetrillo AD, Thomas G. Clinical review of adult granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 1995; 56(3):338-44.
 16. Wolf JK, Mullen J, Eifel PJ, Burke TW, Levenback C, Gershenson DM. Radiation treatment of advanced or recurrent granulosa cell tumor of the ovary. *Gynecol Oncol* 1999; 73(1):35-41.
 17. Costa MJ, Walls J, Ames P, Roth LM. Transformation in recurrent ovarian granulosa cell tumors: Ki67 (MIB-1) and p53 immunohistochemistry demonstrates a possible molecular basis for the poor histopathologic prediction of clinical behavior. *Hum Pathol* 1996; 27(3):274-81.
 18. Belz J, Wakker R, Hoepffner J, Caselitz J. Metastasis surgery in granulosa cell tumor--determining indications and tumor after care. *Langenbecks Arch Chir* 1992; 377(1):25-7.

ISOLATED METASTASIS OF THE GRANULOSA CELL TUMOR OF THE OVARY IN THE SMALL INTESTINE MESENTERY 19 YEARS AFTER SALPINGO-OOPHORECTOMY

Radoje ČOLOVIĆ¹, Nikica GRUBOR¹, Marjan MICEV¹, Nataša ČOLOVIĆ², Vladimir RADAK¹

¹Institute of Digestive System Diseases, Clinical Center of Serbia, Belgrade;

²Institute of Hematology, Clinical Center of Serbia, Belgrade

INTRODUCTION Granulosa cell tumour is uncommon malignant tumor which belongs to the sexual cord-stromal tumors of the ovary. It arises from the specialized stromal cells of the ovary. These tumors are unilateral in 95%. Over 90% of patients survive more than 10 years after surgery, but the recurrence may appear even 25 years after surgery.

CASE REPORT The authors present a 54-year old woman who was admitted for abdominal pain and ultrasonography revealed tumor in the abdomen. During the surgery, a spheric, well circumscribed tumor of the mesentery, close to the fourth portion of duodenum, was excised. Histological and immunohistochemical examinations verified that it was the metastasis of the granulosa cell tumor of the ovary that had been removed 19 years ago when salpingo-oophorectomy had been performed. Postoperative recovery was uneventful. Twenty six months later, the tumor 4 cm in diameter recurred, and was localized to the left of duodenum, close to the inferior mesen-

teric artery, which was perfectly ideally, together with fat tissue and surrounding lymph nodes. She has remained symptom free so far.

CONCLUSION To the best of our knowledge, this is the first case of the isolated metastasis of the granulosa cell tumor in the mesentery, that appeared 19 years after original surgery.

Key words: ovary; granulosa cell tumor; metastasis; mesentery

Radoje ČOLOVIĆ
 Institut za bolesti digestivnog sistema
 Klinički centar Srbije
 Dr Koste Todorovića 6, 11000 Beograd
 Tel.: 011 361 0715 / lokal 133
 Faks: 011 361 8669
 E-mail: marcolov@eunet.yu