

REKURENTNI MIKROSKOPSKI GRANULOZOCELULARNI TUMOR OVARIJUMA 21 GODINU NAKON PRVE OPERACIJE

Mileva Milosavljević, Predrag Vukomanović, Ranko Kutlešić, Milan Stefanović i Dragana Vučetić

Granulozocelularni tumori ovarijuma su retke, hormonski aktivne neoplazme koje se karakterišu endokrinim manifestacijama, indolentnim tokom i kasnim relapsom. Ovi tumori imaju sposobnost lokalnog širenja, ekstremno kasnog ponovnog javljanja uz visoku stopu preživljavanja. Kasna ponovna javljanja mogu biti ekstenzivna i nekada sa početnim, klinički nedetektabilnim, mikroskopskim granulozocelularnim tumorom ovarijuma. Samo mali procenat ovih tumora metastazira.

Opisujemo slučaj 71-godišnje bolesnice sa ekstenzivnim, rekurentnim granulozocelularnim tumorom jajnika 21 godinu nakon abdominalne hysterktomije sa obostranom adneksektomijom zbog atipične endometrijalne hiperplazije. 20 godina nakon inicijalnog tretmana, bolesnica je bez evidentnih dokaza bolesti. Godinu dana kasnije, osetila je jak abdominalni bol koji je bio praćen nestabilnošću vitalnih parametara. Pod utiskom da se radi o abdominalnom krvarenju i akutnom abdomenu, urađena je urgentna laparotomija. Intraoperativno, makroskopskim pregledom otkrivena je predominantno cistična masa veličine 20x18x15 cm, ispunjena koagulisanom krvlju i odvojena od solidnog tkiva koje je okružuje. Učinjene biopsije ukazale su da se radi o granulozocelularnom tumoru ovarijuma. Hirurško stadiranje, sem opisanog tumora, uključilo je uzorke limfnih žlezda, deo omentuma i sve ekscidirane suspektne lezije unutar abdominalne šupljine. Finalna patohistološka ekspertiza potvrdila je da se radi o malignom granulozocelularnom tumoru ovarijuma. Na patohistološkoj reekspertizi materijala iz prve operacije, dijagnostikovan je inicijalni, mikroskopski granulozocelularni tumor ovarijuma. Patohistološkom analizom materijala iz druge operacije dijagnostikovan je maligni granulozocelularni tumor ovarijuma.

Autori opisuju slučaj mikroskopskog granulozocelularnog tumora jajnika, koji se ponovo javlja 21 godinu nakon primarne operacije. Kasne rekurencije mogu biti ekstenzivne i sa inicijalnim, klinički nedetektabilnim, mikroskopskim granulozocelularnim tumorom jajnika. Bolesnik mora biti praćen nakon dijagnoze ovarijalnog granulozocelularnog tumora, posebno ako je tumor okultan. Ovaj slučaj ukazuje na neophodnost doživotnog praćenja bolesnika kod kojih su ovakvi tumori uklonjeni. *Acta Medica Medianae* 2007;46(3):62-65.

Ključne reči: granulozocelularni tumor jajnika, mikroskopski, kasne rekurencije, akutni abdomen

Ginekološko-akušerska klinika Kliničkog centra u Nišu

Kontakt: Mileva Milosavljević
Ginekološko-akušerska klinika Kliničkog centra
Bulevar dr Zorana Đinđića 48
18000 Niš
Tel.:064-17-20-511
E-mail:anelej@bankerinter.net

Uvod

Granulozocelularni tumori (GCT) su retki ovarijalni tumori sa incidencijom od 5% do 10% svih ovarijalnih tumora (1). GCT se smatra niskogradusnim malignitetom sa povoljnom prognozom i ekstraovarijalnim širenjem koje se može dogoditi i dvadeset godina nakon inicijalne dijagnoze. GCT su hormonalno aktivni tumori koji se mogu javiti u svakom životnom dobu, sa pikom incidence u petoj i šestoj deceniji. Zbog čestih endokrinih manifestacija mnogi GCT su dijagnostikovani u ranom stadijumu bolesti. Više od po-

lovine GCT se razvija kod žena u postmenopauzi (2). Petogodišnje preživljavanje iznosi 55-97% (3). Ipak, kliničko ponašanje se ne može sigurno predvideti na bazi konvencionalnih kliničko-patoloških parametara. Ovi tumori se karakterišu niskim malignim potencijalom i tendencijom da se lokalno šire, kao i visokom stopom ponovnog javljanja, nekada mnogo godina nakon primarne dijagnoze. Stadijum bolesti u vreme dijagnoze je jedini prognostički faktor koji je nedvosmisleno povezan sa opstankom. Granulozocelularni tumori retko su veoma agresivni. Njihov rast se najčešće označava kao trom (4).

Sklonost ka lokalnom širenju čini granulozocelularne tumore jedinstvenim među malignim ovarijalnim tumorima. Misli se da rekurentni tumori počinju iz peritoneuma, na mestu kontakta primarnog tumora i donjeg abdomena ili pelvičnih struktura (5). Mnogi radovi dokumentuju ovu sklonost ka lokalnom širenju, koja često zahteva multipne operacije (6). Ponovno javljanje može da bude veoma dugo odloženo (7).

Tabela 1. Recidivantni granulocelularni tumor ovarijuma

Godina rođenja, zanimanje	1934, domaćica
Paritet	2
Menarha	13 g
Menopauza	50 g
Prve tegobe-starost	45 g (neregularno krvarenje)
Prva eksplorativna kiretaža	1984: hyperplasio glandularis cystica endometrii polyposa
Prva operacija 1984.	HTC+AB
PH DG (1.op.)	Leiomyoma uteri. Cervicitis chronica limfocitaria partim egzulcerans. Cystis follicularis ovarii
Revizija PH DG(1.op.) 1984.	Na istom uzorku prisutni multipni fokusi granulocelularnog porekla Dg: Tu granulocelulare billateralis (mešovita forma)
Druga operacija 2005.	Tu abdominis. Relaparotomia explorativa. Tumorectomia PH:1.Tu granulocelulare redivans maligna 2. Infiltratio peritonei 3.nod.ly. 0

HTC (Hysterectomy); AB(Adnexectomy bill); PH (Patohistological diagnosis)

Prikaz slučaja

Naša bolesnica je rođena 1934. godine. Prvu menstruaciju je dobila u 13. godini, poslednju u 50. godini. U reproduktivnoj anamnezi 2 porođaja. Pobačaje nije imala. Menstrualni ciklus je regularan do 45. godine, a zatim postaje neregularan. Neregularnost je tipa meno-metroragije. Eksplorativna kiretaža je urađena 2005. godine. Patohistološki nalaz: Hyperplasia glandularis cystica endometrii polyposa. Zbog ponavljanih, neregularnih, preobilnih materičnih krvarenja i hronične anemije, bolesnici je u 50. godini života predložena histerektomija sa obostranom adnektomijom, kao moguće rešenje zdravstvenih problema. Operisana je. Intervencija je protekla bez incidenata, a postoperativni tok je protekao uredno. Otpuštena je iz bolnice u dobrom opštem stanju. PH nalaz: Leiomyoma uteri. Cervicitis chronica limfocitaria partim egzulcerans. Cystis follicularis ovarii. Bolesnici nije predložena postoperativna terapija, ali su joj preporučene redovne ginekološke kontrole. Nakon operacije, pacijentkinja se osećala dobro. U prvoj postoperativnoj godini redovno se javljala svom ginekologu. Narednih godina njene posete su se proredile. Nije imala zdravstvene probleme i bila je fizički aktivna narednih 20 godina.

Prve tegobe počinju 21 godinu nakon operacije, u vidu nelagodnosti, nadimanja i bolova u maloj karlici i trbušnoj duplji. Bolesnica se obraća lekaru koji ordinira simptomatsku terapiju. Dolazi do kratkotrajnog poboljšanja, a zatim pogoršanja opšteg stanja, sa gubitkom apetita i telesne težine. Tegobe se intenziviraju. Fizički pregled kompatibilan je sa akutnim abdomenom. Urgentni ultrazvuk pokazuje da se radi o tumorskoj masi ili abscesu. Simptomi i znaci akutnog abdomena razlog su za hospitalizaciju i urgentnu operaciju. Eksplorativna laparotomija prikazuje pelvično-abdominalni tumor, solidno-cistične građe, veličine glave novorođenčeta i težine 1150 g. Tumor je fiksiran u maloj karlici. Urađena je tumorektomija, sa limfadenektomijom i parcijalnom omentektomijom. Sem tumora, na patohistološku ekspertizu upućeni su uzorci sa omentuma, peritoneuma i limfonodusa oko regionalnih krvnih sudo-

va. Patohistološkom ekspertizom dijagnostikovana je maligni granulocelularni tumor ovarijuma. Nakon prve operacije, 1984. godine, histerektomije sa obostranom adnektomijom, patohistološki nije dijagnostikovana granulocelularni tumor ovarijuma, ali su dijagnostikovane folikularne ciste na oba ovarijuma. Zatražena je PH reekspertiza. Reekspertizom je uočeno prisustvo multipnih fokusa granulocelularnog porekla. Retrogradno, sa zakašnjenjem od 21 godine, postavljena je dijagnoza granulocelularnog tumora ovarijuma. Bolesnica je bila bez ikakvih tegoba 21 godinu, odnosno od prve do druge operacije.

Diskusija

Prikazana je 71-godišnja žena sa istorijom totalne abdominalne histerektomije sa bilateralnom salpingo-forektomijom zbog protrahovane menometroragije i hiperplazije endometrijuma. Iz okultnog granulocelularnog tumora nedijagnostikovano 21 godinu ranije, u toku prve operacije, razvio se maligni granulocelularni tumor ovarijuma. Ovi tumori iako su najčešće indolentni, mogu i da se vraćaju (7). Međutim, veoma je teško determinisati koji će tumor, odnosno hirurški slučaj u budućnosti biti problematičan. Naš slučaj naglašava potrebu za dugotrajnim, doživotnim praćenjem pacijenata sa ranim stadijumom bolesti, čak i kada izgleda da je granulocelularni tumor kompletno uklonjen.

Primarni tretman hirurškom resekcijom može biti praćen postoperativnim tretmanom za bolesnice sa ekstraovarijalnom bolešću. Iako su mnoge bolesnice sa ovom bolešću ograničene vremenom zbog jajnika i lečene samo hirurški, gotovo 25% svih bolesnica će razviti rekurenciju posle dugog intervala i zahtevati dalji tretman. Međutim, optimalni tretman za žene sa velikom rezidualnom bolešću posle operacije ili rekurencije nije poznat (8). Jedini klinički faktor nedvosmisleno povezan sa rekurencijom je stadijum bolesti, mada i drugi faktori, kao što je starost bolesnica, veličina tumora i opseg operacije takođe mogu biti od prognostičkog značaja. Histološki prognostički faktor uključuje atipiju i mitozu (9). Naša bolesnica razvija rekurenciju

posle dugog intervala i zahteva dalji tretman. Od inicijalne operacije, 1984. godine, do rekurencije, 2005. godine, bolesnica je bez tegoba. Iako ne postoji standardni tretman za rekurentnu bolest, ponavljanje operacije kao uspešne metode za kontrolu simptoma i prolongiranja opstanka koristi se još uvek kao uobičajena praksa. Da li je operacija efektivnija od drugih formi terapije, kao što su hemoterapija, radioterapija ili hormonalna terapija, nije poznato jer su rezultati kontradiktorni (10). Naša bolesnica je imala do sada 2 operacije, inicijalnu 1984. godine i relaparotomiju 2005. godine. Bolesnice sa lokalnim, rekurentnim i metastatskim tumorima zahtevaju hemoterapiju, iako optimalni režim ostaje da bude determinisan (11).

Zaključak

Ovarijalni adultni granulozocelularni tumori nisu benigne varijante ovarijalnih neoplazmi, jer mogu da metastaziraju, ponovo se javljaju i uzrokuju smrt.

Nakon inicijalnog okultnog granulozocelularnog tumora ovarijuma, kasne rekurentne lezije mogu biti dijagnostički izazov, posebno kada ne postoji dokumentacija o primarnom tumoru, kao u našem slučaju. Kasne rekurentne lezije privukle su našu pažnju i omogućile retrogradnu dijagnozu primarnog mikroskopskog granulozocelu-

larnog tumora, koji je tokom 20 godina pretrpeo malignu alteraciju i postao maligni granulozocelularni tumor ovarijuma.

Opisali smo 71-godišnju ženu sa ekstenzivnim, rekurentnim, malignim granulozocelularnim tumorom ovarijuma 21 godinu nakon abdominalne histerektomije sa obostranom salpingooforektomijom. Reekspertiza patohistološkog materijala iz primarne operacije ukazala je na postojanje mikroskopskog granulozocelularnog tumora ovarijuma koji nije detektovan 21 godinu ranije. Iz ove činjenice može se izvesti zaključak da kasne rekurencije mogu biti ekstenzivne čak i sa inicijalnim, klinički nedetektabilnim, mikroskopskim granulozocelularnim tumorom ovarijuma.

Detekcija ekstraovarijalnih metastaza na inicijalnoj dijagnozi zavisi od mnogih faktora uključujući kompletnu hiruršku eksploraciju i stadiranje. Kompletno hirurško stadiranje je limitirano kod žena sa ovarijalnim granulozocelularnim tumorom (11). Slično je i sa žlezdanim metastazama koje se retko pominju u inicijalnoj dijagnozi. Moguće je da postoje skrivene nodalne metastaze nedetektovane u momentu inicijalne dijagnoze. Veruje se da granulozocelularni tumor može da nastane u retroperitonealnim limfnim nodusima (12). Dugotrajno praćenje neophodno je u ovim slučajevima jer se rekurencije mogu dogoditi decenijama posle inicijalne dijagnoze, što smo pokazali na našem slučaju.

Literatura

1. East N, Alobaid A, Goffin F, Ouallouche K, Gauthier P. Granulosa cell tumour: a recurrence 40 years after initial diagnosis. *J Obstet Gynecol Can* 2005;27(4):363-4.
2. Lappohn RE, Burger HG, Bouma J, Bangah M, Inhibin as a marker for granulosa-cell tumors. *NEJM* 1989;12:790-3321.
3. Zanagnolo V, Pasinetti B, Sartory E. Clinical review of 63 cases of sex cord stromal tumors. *Eur J Gynecol Oncol* 2004;25(4):431-8.
4. Chan JK, Zhang M, Kaleb V, Loizzi V.: Prognostic factors responsible for survival in sex cord stromal tumors of the ovary-A multivariate analysis. *Gynecologic Oncology* 2005;96(1):2004-9.
5. Kimberly KV, Carney ME. Granulosa cell tumor of the ovary; extensive late recurrence after initial occult microscopic disease. *Obstetrics & Gynecology* 2002;99(5):888-91.
6. Frausto S, Geisler J, Fletcher M. Late recurrence of juvenile granulosa cell tumor of the ovary. *American Journal Obstetrics and Gynecology* 2004;191(1):366-7.
7. Givalos N, Liakakos T, Machairas A et.al. Sequential recurrences of ovarian granulosa cell tumour 10 and 11 years after initial diagnosis as haemoperitoneum and subhepatic mass: a case report and review of literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005;26(5):572-6.
8. Hardy R, Bell J, Nicely C, Reid G. Hormonal treatment of the recurrent granulosa cell tumor of the ovary: case report and review of the literature. *Gynecologic Oncology* 2005;96(3):865-9.
9. Uygun K, Audiner A, Saip P, Kocak Z. Clinical parameters and treatment results in recurrent granulosa cell tumor of the ovary. *Gynecologic Oncology* 2003;88(3):400-3.
10. Miller E, Barron A, Wan Y. Prognostic factors in adult granulosa cell tumor of the ovary. *Cancer* 1997;79:151-5.
11. Abu-Rustum N, Restivo A, Ivy J, Soslow R. Retroperitoneal nodal metastasis in primary and recurrent granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecologic Oncology* 2006;103(1):31-4.
12. Vesco K, Carney M. Granulosa cell tumor of the ovary: extensive late recurrence after occult microscopic disease. *Obstet Gynecol* 2002;99:888-91.

RECURRENT MICROSCOPIC GRANULOSA CELL TUMOR OF THE OVARY 21 YEARS AFTER INITIAL OPERATION

Mileva Milosavljevic, Predrag Vukomanovic, Ranko Kutlesic, Milan Stefanovic and Dragana Vucetic

Granulosa cell tumors of the ovary are rare hormonally active neoplasms characterized by endocrine manifestations, an indolent course, and late relapse. These tumors have preponderance for local spread and extremely late recurrence and high survival rates. Late recurrence can be extensive with initial, clinically undetectable, microscopic granulosa cell tumor of the ovary. Only a small percentage of such tumors metastasize.

We report a case of a 71-year-old woman with extensive recurrent granulosa cell tumor of the ovary 21 years after undergoing abdominal hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy for atypical endometrial hyperplasia. 20 years after the initial treatment, she was well without evidence of the disease. 21 years after the initial treatment, abdominal pain was abrupt followed by unstable vital signs. Under the impression of internal bleeding, immediate laparotomy was performed. Macroscopic examination revealed predominantly cystic mass filled with clotted blood and separated by solid tissue. Biopsy showed granulosa cell tumor of the ovary. A thorough staging surgery included lymph node sampling, partial omentectomy and excision of any suspicion lesions within the abdominal cavity. The final pathologic expertise confirmed malignant granulosa cell tumor of the ovary. At the pathohistological re-expertise of the first operation material, the diagnosis of the initial, microscopic granulosa cell tumor of the ovary was confirmed. By pathological analysis of the second operation material, the diagnosis of malignant granulosa cell tumor of the ovary was confirmed.

Autors describe a case of microscopic granulosa cell tumor of the ovary, which recurred 21 years after the original surgery. Late recurrence can be extensive with initial, clinically undetectable, microscopic granulosa cell tumor of the ovary. Patients must be monitored closely after a diagnosis of ovarian granulosa cell tumor, even if the tumor is occult. This case report emphasises the need for long-term follow-up in patients with granulosa cell tumors of the ovary and considers the possibility of recurrence when presented with acute abdomen after conservative treatment. *Acta Medica Medianae 2007;46(3): 62-65.*

Key words: *granulosa cell tumor of the ovary, microscopic, late recurrence, acute abdomen*