

# Neskorá rekurencia granulózobunkového tumoru ovária – kazuistika

MUDr. Katarína Macháleková<sup>1</sup>, doc. MUDr. Karol Kajo, PhD.<sup>1</sup>, doc. MUDr. Pavol Žúbor<sup>2</sup>, PhD.,  
MUDr. Silvester Galo<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ústav patologickej anatómie JLF UK a MFN, Martin

<sup>2</sup> Pôrodnícko-gynekologická klinika JLF UK a MFN, Martin

Granulózobunkové tumory predstavujú relatívne malú skupinu ovariálnych neoplaziem v porovnaní s omnoho častejšie sa vyskytujúcimi epitelovými nádormi. Autori opisujú prípad 72-ročnej ženy s CT nálezom tumoru retroperitonea a s anamnézou nádoru ľavého ovária, ktorý bol diagnostikovaný pred 25 rokmi ako adultný typ granulózobunkového tumoru. Histologickým vyšetrením materiálu z retroperitonea bola potvrdená neskorá rekurencia totožného nádoru. Granulózobunkové tumory ovária sú v súčasnosti považované za potenciálne maligne a sú charakterizované nepredvídateľným biologickým správaním s možným výskytom rekurencií aj po niekoľkých desaťročiach. Preto by mali byť pacientky s týmto typom nádoru dlhodobo sledované.

**Kľúčové slová:** granulózobunkový, tumor, ovárium, rekurencia.

## Late recurrence of granulosa cell tumor of the ovary – case report

Granulosa cell tumors represent a relatively minor group of the ovarian neoplasms in contrast to more frequent epithelial tumors. Authors describe a case of a 72-year-old woman with a finding of a retroperitoneal mass on CT examination and with a left ovarian tumor in gynecological anamnesis 25 years ago. In the ovary a diagnosis of adult granulosa cell tumor was established. Histological examination of the present retroperitoneal mass confirmed the late recurrence of identical type of tumor. Granulosa cell tumors are considered as potentially malignant neoplasms. They are characterized by unpredictable biologic behavior with possible development of the late recurrences several decades after initial diagnosis. Consequently patients with this type of tumor require a long-term follow-up.

**Key words:** granulosa cell, tumor, ovary, recurrence.

Onkológia (Bratisl.), 2009; roč. 4 (5): 304–306

## Úvod

Granulózobunkové nádory (GBT) patria medzi relatívne zriedkavé neoplazmy ovária, ktoré predstavujú 2 – 5 % všetkých ovariálnych tumorov (1). Vyskytujú sa u žien v rôznych vekových kategóriách, pričom približne 60 % týchto nádorov sa objavuje v postmenopauze (2). Tento typ nádorov sa vyznačuje neurčitým biologickým chovaním a predstavuje neoplazmy, pre ktoré sú aj v súčasnosti relatívne nejasne stanovené prognostické ukazovatele definujúce riziko rekurencie ochorenia.

## Klinický nález

Išlo o 72-ročnú ženu prijatú pre postmenopauzálnu metrorágiu, ktorej bol v rámci hospitalizácie CT vyšetrením verifikovaný nádorový proces v oblasti retroperitonea, spôsobujúci útlak aorty a ľavej obličky. Pacientka podstúpila laparotomickú tumorektómiu a kyretáž dutiny maternice. Oba materiály boli zaslané na biop- tické vyšetrenie.

## Makroskopický nález

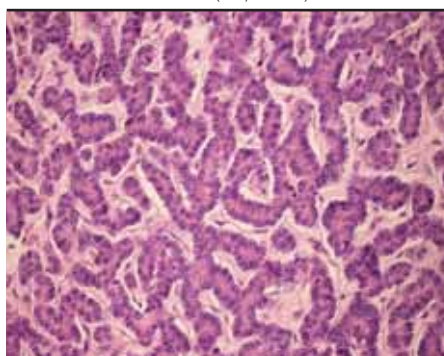
Tumorózna masa z retroperitonea bola zaslaná na histologické vyšetrenie v podobe fragmen-

tov, ktoré boli prekrvácane a ložiskovo nekroticky zmenené. V niektorých útržkoch tkaniva bolo zreteľné ohraničenie nádorových hmôt voči okolitému spojivu. Celkovo išlo o tumor do maximálneho rozmeru 20 cm. Materiál z kyretáže dutiny maternice bol makroskopicky značne limitovaný a prevažovali v ňom krvné koaguló.

## Mikroskopický nález

Nádor z retroperitonea pozostával prevažne z trabekulárnych formácií, ktoré miestami pre-

**Obrázok 1.** Prehľadné zobrazenie adultného granulózobunkového tumoru z retroperitonea, so zastúpením trabekulárnych a retikulárnych formácií nádorových buniek a s jemnou fibrovaskulárnou strómou (HE, x 200).

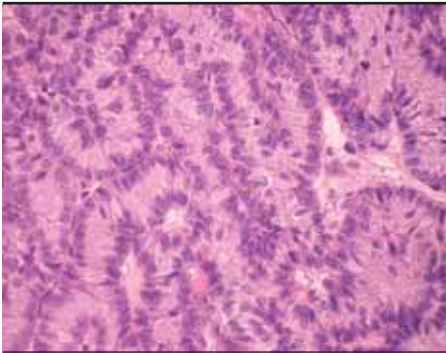


chádzali do retikulárnych a solidizovaných partií (obrázok 1). Ložiskovo dochádzalo v nádore k formovaniu mikrofolikulárnych štruktúr s centrálnymi luminami, v ktorých bol prítomný eozinofilný obsah s časťami bunkových jadier, pripomínajúci patognomické Call-Exnerove telieska (obrázok 2). Cytologicky išlo o uniformnú populáciu nádorových buniek s objemnou eozinofilnou cytoplazmou a excentricky lokalizovanými podlhovastými jadrami s charakteristickými pozdĺžnymi zárezmi, ktoré dodávali jadram vzhľad

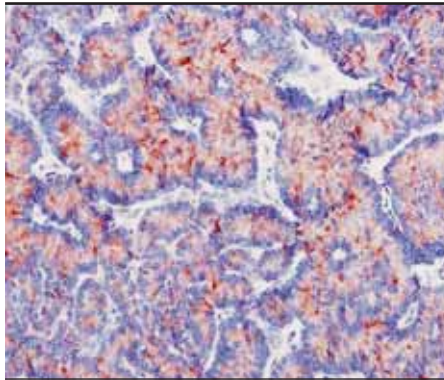
**Obrázok 2.** Detailné zobrazenie mikrofolikulárnych štruktúr nádoru s patognomickými Call-Exnerovými telieskami s centrálnym eozinofilným obsahom (HE, x 600).



**Obrázok 3.** Uniformná populácia nádorových buniek granulózobunkového tumoru. Bunky majú podlhovasté jadrá s pozdĺžnymi zárezmi pripomínajúcimi vzhľad kávového zrna (HE, x 400).



**Obrázok 4.** Pozitívny imunohistochemický dôkaz alfa-inhibínu v časti buniek adultného granulózobunkového tumoru (x 400).



kávového zrna (obrázok 3). Mitotická aktivita bola nízka a nepresahovala počet 5 mitotických figúr na 10 veľkých zorných polí. Fibrovaskulárna stróma nádoru bola jemná a fokálne prestúpená lymfoidnými bunkami. V niektorých partiách nádoru dominovali pomerne výrazné regresívne zmeny v podobe fibrózy, hyalinizácie, známok čerstvých aj starších krvácaní a ložiskových nekróz. Imunohistochemicky nádorové bunky vykazovali difúznú pozitivitu vimentínu, fokálne alfa-inhibínu (obrázok 4) a bola zachytená typická bodkovitá pozitivita cytokeratínov. Nádorové bunky boli negatívne na epiteliálny membránový antigén, chromogranín a a synaptofyzín.

Kyretážou získaný materiál z dutiny maternice predstavoval len mikrofragменты atrofického endometria v krvných koagulách. Na základe opísanej morfológie podporené výsledkom imunohistochemických vyšetrení bolo v retroperitoneálnej lézii vyslovené podozrenie na sekundárny nádor typu adultného GBT.

### Dodatočné zistenia

Fakt, že tento typ nádoru sa vyskytuje takmer vždy len v pohlavných žľazách a primárne extraovariálne GBT sú extrémne zriedkavé (3), viedol k pátraniu po gynekologickej anamnéze pacientky. Následne bolo zistené, že pacientka pred 25 rokmi podstúpila kyretáž endometria a bilaterálnu adnexotómiu pre nádor ľavého vaječníka, ktorý bol vyhodnotený ako „dobře diferencovaný adultný GBT so stredným stupňom mitotickej aktivity“. V materiáli z dutiny maternice bol vtedy diagnostikovaný obraz atypickej hyperplázie endometria. Pacientka po opísaných zákrokoch v minulosti nedostávala žiadnu následnú adjuvantnú liečbu. Až na základe uvedených zistení bolo možné jednoznačne potvrdiť, že v nami prezentovanom prípade išlo o neskorú rekurenciu adultného GBT v lokalite mimo malej panvy (v retroperitoneum).

### Následný priebeh ochorenia

Po operačnom odstránení retroperitoneálneho tumoru pacientka podstúpila 5 cyklov paliatívnej chemoterapie (CBDCA a paclitaxel) a bola bez známok progresie ochorenia. Šesť mesiacov od operácie exitovala na embóliu do pľúcnej artérie. Pitva nebola realizovaná.

### Diskusia

Granulózobunkové tumory ovária tvoria špecifickú podskupinu stromálnych neoplaziem, ktoré vykazujú ovariálny typ diferenciácie a pozostávajú z granulózových buniek, thékalných buniek a fibroblastov. GBT sú podľa modifikovanej WHO klasifikácie zaraďované medzi tzv. sex cord-stromálne nádory, kde okrem nich patria Sertolihho stromálne nádory, sex cord-stromálne nádory zmiešaného, resp. neklasifikovaného typu a steroidné tumory (4).

Granulózobunkové tumory môžu byť funkčné s typickými prejavmi v klinickom obraze pri produkcii rôznych steroidných hormónov. Najčastejšie sú estrogenické, čím môžu spôsobovať zmeny závislé od veku pacientky. Pred pubertou navodzujú izosexuálnu predčasnú pubertu, v reprodukčnom veku rôzne poruchy cyklu a v postmenopauze hyperpláziu či dokonca adenokarcinóm endometria. Pri produkcii androgénov nastáva virilizácia alebo hirsutizmus (2). O hormonálnej aktivite pôvodného ovariálneho GBT v našom prípade svedčí aj fakt, že v čase jeho diagnózy mala pacientka 47 rokov a v kyretáži z dutiny maternice mala potvrdenú atypickú endometriálnu hyperpláziu. Preto u pacientok všetkých vekových kategórií s hyperestrogenizmom by mala byť zvážená aj možnosť hormonálne aktívneho nádoru v ovárii.

Na základe histomorfologického vzhľadu sa GBT delia na adultný GBT a juvenilný podtyp GBT. Adultné typy tvoria viac ako 95 % všetkých GBT (2), vyskytujú sa u starších žien v období pe-

rimenopauzy a skorej menopauzy s mediánom 50 – 54 rokov (1) a odlišujú sa od juvenilných GBT aj klinickým priebehom. Pokiaľ prognóza pacientok s juvenilným GBT je dobrá a len 5 % týchto nádorov sa chová agresívne s rekurenciami do 3 rokov od stanovenia diagnózy, biologické správanie adultných typov je nevyspytateľné (2). V súčasnosti sa za najdôležitejší prognostický faktor pri adultnom GBT považuje štádium ochorenia (5) a prítomnosť reziduálneho nádoru (4). Medzi faktory asociované s horšou prognózou patria vek nad 40 rokov v čase diagnózy, veľkosť nádoru nad 5 cm, bilaterálna, výraznejšie atypie v nádore a najmä vyššia mitotická aktivita, ktoré by mali vyselektovať skupinu pacientok na následnú adjuvantnú terapiu (6, 7, 8). Zároveň sa za ďalší významný faktor, ktorý je asociovaný so zvýšeným rizikom rekurencie, považuje podľa niektorých prác ruptúra nádoru (8). Pacientka v nami opísanom prípade spĺňala viacero rizikových bodov z uvedených kritérií, najmä vyšší vek, akcentovanú mitotickú aktivitu a nápadnejšie atypie v nádore. Údaj o veľkosti nádoru po rokoch nebol k dispozícii.

Diferenciálne diagnosticky je potrebné v histológii adultné GBT odlišiť najmä od neuroendokrinných nádorov, endometroidných karcinómov s rozetovitým usporiadaním jadier, nediferencovaných karcinómov, steroidných tumorov, benígnych tekómov a fibrómov, nakoľko sa biologické chovanie adultných GBT od nich diametrálne odlišuje (2). Charakteristická morfológia GBT podporená imunohistochemickým vyšetrením by mali byť dostatočné na odlíšenie uvedených entít (3, 9).

Dnes sú všetky GBT, adultné aj juvenilné, považované za potenciálne malígne. Vo WHO klasifikácii sú kódované ako nádory s neurčitým biologickým potenciálom, pretože približne 10 až 50 % pacientok vyvinie lokálne či vzdialené rekurencie ochorenia. Tieto sa môžu objaviť aj niekoľko desiatok rokov po iniciálnej diagnóze (2), pričom medzi najčastejšie extrapelvicke lokality rekurujúceho adultného GBT patria pečeň, črevo a retroperitoneum (10, 11). Z tohto dôvodu by mali byť pacientky so stanovenou diagnózou GBT dlhodobo dispenzarizované (8).

Jednou z najdôležitejších liečebných modalít tak v primárnom ako aj v rekurujúcom GBT je kompletne odstránenie nádoru (10).

### Záver

Dôležitým krokom k správnej diagnóze neskoro rekurujúcich nádorov je možnosť ich korelácie s primárnym nádorom aj po mnohých rokoch. Dlhodobá archivácia výsledkov

bioptických vyšetrení, ako aj vzoriek z nádorov, je v týchto prípadoch nenahraditeľným prvkom v diagnostickom procese. V nami prezentovanom prípade histologický typ ovariálneho nádoru v čase bioptického vyhodnocovania retroperitoneálnej lézie ešte nebol známy, preto sa jeho diagnostický záver opiera o morfológiu a o výsledky imunohistochemických vyšetrení. Tieto viedli k podozreniu na sekundárny nádor typu adultného GBT a až dodatočným vypátraním výsledku bioptického vyšetrenia ovariálneho nádoru spred 25 rokov bolo možné stanoviť definitívny a spoľahlivý diagnostický záver.

Podakovanie patrí MUDr. Kataríne Beráčkovej za získanie a poskytnutie cenných informácií o gynekologickej anamnéze pacientky.

## Literatúra

- Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumour of the ovary. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1180–1189.
- Tavassoli FA, Mooney E, Gersell DJ et al. Sex cord-stromal tumours. In: Tavassoli FA, Devilee P. (Eds.): *World Health Organization of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. IARC Press Lyon 2003: 146–161.
- Paul PC, Chakraborty J, Chakrabarti S et al. Extraovarian granulosa cell tumor. *Indian J Pathol Microbiol* 2009; 52: 231–233.
- Roth LM. Recent Advances in the Pathology and Classification of Ovarian Sex Cord-Stromal Tumors. *Int J Gynecol Pathol* 2006; 25: 199–215.
- McCluggage WG, Maxwell P. Immunohistochemical staining for calretinin is useful in the diagnosis of ovarian sex cord-stromal tumours. *Histopathology* 2001; 38: 403–408.
- Miller BE, Barron BA, Dockter ME et al. Parameters of differentiation and proliferation in adult granulosa cell tumors of the ovary. *Cancer Detect Prev* 2001; 25: 48–54.
- Sehoul J, Drescher FS, Mustea A et al. Granulosa cell tumor of the ovary: 10 years follow-up data of 65 patients. *Anticancer Res* 2004; 24: 1223–1229.

- Li W, Wu X, Fang C et al. Prognostic factors in adult granulosa cell tumor of the ovary. *Saudi Med J* 2009; 30: 247–252.
- McCluggage WG, Young RH. Immunohistochemistry as a diagnostic aid in the evaluation of ovarian tumors. *Semin Diagn Pathol* 2005; 22: 3–32.
- Lee YK, Park NH, Kim JW et al. Characteristics of recurrence in adult-type granulosa cell tumor. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18: 642–647.
- Abu-Rustum NR, Restivo A, Ivy J et al. Retroperitoneal nodal metastasis in primary and recurrent granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 31–34.

**MUDr. Katarína Machálek**

Ústav patologickej anatómie JLF UK a MFN  
Kollárova 2, 036 59 Martin  
machalekova1@post.sk

**Chýbajú vám v časopise niektoré témy?**

**Máte za sebou zaujímavý prípad vhodný na kazuistiku?**

**Chceli by ste napísať odborný článok a nevíete ako na to?**

**Kontaktujte redakciu Solenu pre ďalšie informácie.**

**SOLEN**  
MEDICAL EDUCATION

SOLEN, s. r. o., Lovinského 16, 811 04 Bratislava, tel.: 02/5465 1386, e-mail: redakcia@solen.sk

**Zdeněk Kala, Igor Kiss, Vlastimil Válek a kol.:**

## NÁDORY PODJATERNÍ OBLASTI

### DIAGNOSTIKA A LÉČBA

Kniha obsahuje najmodernejší poznatky o diagnostice a léčbě maligních procesů podjaterní oblasti a je do určité míry „návodem“ jak postupovat v diagnostice a racionální léčbě těchto zdánlivě různorodých patologických procesů, a to nejen pro lékaře prvního kontaktu - praktické lékaře, ale především pro klinické specialisty (gastroenterology, onkology, chirurgy intervenční radiology aj.). V našem písemnictví dosud chyběla souhrnná práce, která by se detailně zabývala nejen onemocněním pankreatu, ale i problematikou dalších malignit subhepatální oblasti, jmenovitě tumorů duodena, ampulopapilárního komplexu, žlučníku a extrahepatálních žlučových cest. Ve speciální části, v kapitolách věnovaných jednotlivým patologiím, jsou zachyceny nejen hlavní klinické aspekty a obecné charakteristiky, ale i specifika diagnostických a léčebných postupů tak, aby nezapadla v celkovém množství přinášejících informací o nejčastějších případech. Publikace je určena zejména studentům nelékařských zdravotnických oborů.

Grada 2009; ISBN: 978-80-247-2867-4, kat. číslo 1563, 340 s.



**OBJEDNÁVAJTE NA:** Grada Slovakia s r.o., Moskovská 29, 811 08 Bratislava, fax: 02/ 5564 5289, e-mail: grada@grada.sk

**www.grada.sk**