Ziarniszcak jajnika u 15-letniej pacjentki wcześniej leczonej z powodu guza mózgu

Juvenile granulosa cell tumor of the ovary in 15-year-old patient

¹Katarzyna Jabłońska, ¹Elżbieta Moszczyńska, ^{2,3}Artur Mazur, ⁴Monika Drogosiewicz, ⁵Elżbieta Jurkiewicz, ⁶Michał Pyzlak, ¹Maria Szarras-Czapnik, ⁷Małgorzata Walewska-Wolf, ^{1,8}Mieczysław Szalecki

¹Klinika Endokrynologii i Diabetologii, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa, ²II Klinika Pediatrii, Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej, Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 2 w Rzeszowie, ³Wydział Medycyny Uniwersytetu Rzeszowskiego, Rzeszów, ⁴Klinika Onkologii, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa, ⁵Zakład Diagnostyki Obrazowej, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa, ⁶Zakład Patologii, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa, ⁷Poradnia Ginekologii Dziecięcej, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa, ⁸Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu UJK, Kielce

¹The Clinic of Endocrinology and Diabetology, The Children's Memorial Health Institute, Warsaw, ²The 2nd Clinic of Pediatrics, Endocrinology and Diabetology, The University Hospital nr 2, Rzeszów, ³Faculty of Medicine, University of Rzeszów, ⁴The Clinic of Oncology, The Children's Memorial Health Institute, Warsaw, ⁵Diagnostic Imaging Department, The Children's Memorial Health Institute, Warsaw, ⁶Pathology Department, The Children's Memorial Health Institute, Warsaw, ⁷The Outpatient Clinic of Children's Gynecology, The Children's Memorial Health Institute, Warsaw, ⁸The Faculty of Medicine and Health Sciences UJK, Kielce

Słowa kluczowe

ziarniszcak jajnika, testosteron, zmiana barwy głosu

Key words

granulosa cell tumor, testosteron, timbre changing

Streszczenie

Wstęp. Ziarniszcak jajnika jest nowotworem, który wywodzi się z komórek ziarnistych zrębu jajnika. Ze względu na często występujące późne wznovy powinien być traktowany jako potencjalnie złośliwy. Należy do nowotworów hormonalnie czynnych. Najczęściej wydziela estradiol, rzadziej androgeny, progesteron, prolaktynę i in. Rokowanie jest bardzo dobre, a 5-letnie przeżycia w stopniu I sięgają 75–95%. **Cel.** Przedstawiamy przypadek 15-letniej pacjentki z *juvenile granulosa cell tumor* jajnika prawego jako przykład występowania nietypowego przebiegu choroby oraz trudności w ustaleniu optymalnej strategii leczenia. Głównym objawem była zmiana barwy głosu na niższy, obserwowana od ok. 6 miesięcy. Stwierdzono podwyższone stężenia androgenów we krwi, w MRI miednicy mniejszej zmianę guzową jajnika prawego. Z uwagi na stwierdzoną śródoperacyjnie hipoplazję jajnika lewego wykonano zabieg laparoskopowego wyluszczenia zmiany guzowej z zachowaniem reszty miąższu jajnika prawego. Następnie, ze względu na obecność komórek nowotworowych

Abstract

Introduction. Granulosa cell tumor (GCT) is a kind of neoplasma which rise up from granulosa cells, a part of ovarian's stroma. Because of possibility of late relapse this tumor should be regarded as potential malignant. GCT is a hormonally active neoplasma. Tumor's cells secrete estradiol the most frequently, androgen, progesterone and prolactin rarely. Prognosis is very good, 5-years survival rates in stage I range 75–95%. **Aim.** We're presenting a case of 15 years old girl with juvenile granulosa cell tumor (JGCT) of a right ovary as an example of atypical medical history and difficulty in establishing optimal way of treatment. Leading symptoms was timbre changing which has been observed from 6 months. Ascertained high level of androgen in blood sample, in MRI revealed a tumor of a right ovary. Because of suspicion that a left ovary could be hypoplastic a surgeon decided to shell the tumor and left rest of the healthy right ovary. Because of attendance of neoplasma cells in the place of coagulation and a character of the tumor decided about a next operation (remove

w linii koagulacji oraz charakter nowotworu, zdecydowano o reoperacji i całkowitym usunięciu jajnika wraz z jajowodem po stronie prawej oraz podaniu uzupełniającej chemioterapii. Kontrolne badania hormonalne były prawidłowe. **Wnioski.** Konieczne jest ustalenie optymalnej strategii leczenia JGCT, aby uchronić pacjentki przed zbędnymi procedurami i zapewnić maksymalnie dobrą jakość życia.

Endokrynol. Ped. 2017.16.1.58.55-64.
© Copyright by PTEIDD 2017

Wstęp

Pierwotne guzy jajnika u dzieci i nastoletnich dziewcząt są bardzo rzadkie i stanowią ok. 1% wszystkich nowotworów w tej grupie wiekowej [1]. Wśród nich zmiany złośliwe obejmują 10–30% i są to głównie guzy germinalne [1]. Według klasyfikacji WHO *granulosa cell tumor* należy do nowotworów wywodzących się ze sznurów płciowych i zrębu jajnika (*sex cord stromal tumors*) [2]. Stanowi on, według różnych autorów, od 2 do 7% wszystkich nowotworów jajnika, niezależnie od wieku [3–6]. Charakteryzuje się małą dynamiką, ale ze względu na często występujące późne wznowy [5,7] powinien być traktowany jako potencjalnie złośliwy [7]. Niemniej zaliczany jest do nowotworów o niskim stopniu złośliwości (*low-grade*) [4].

Według różnych doniesień 70–90% *granulosa cell tumors* (GCTs) rozpoznawanych jest w stopniu I zaawansowania według klasyfikacji FIGO [4,5,8]. Jest to spowodowane wczesnym występowaniem objawów endokrynologicznych, ponieważ są to guzy czynne hormonalnie. Najczęściej wydzielają estradiol (40–60%) [4,6,9], rzadziej: testosteron, DHEAs, 17-OHP, a także progesteron, prolaktynę oraz insulinę [4,6,10]. Niski stopień zaawansowania choroby w momencie diagnozy umożliwia osiągnięcie bardzo dobrych efektów leczenia, 5-letnie przeżycia w stopniu I sięgają 75–95% [4,6-8,10]. Podstawowym sposobem leczenia GCTs jest zabieg operacyjny [6,7,10]. W bardziej zaawansowanych stadiach choroby konieczne jest uzupełnienie leczenia chemioterapią opartą na cisplatynie [6–8,10,11].

Przedstawiamy przypadek 15-letniej pacjentki z typem młodzieńczym *granulosa cell tumor*, wydzielającym testosteron, u której objawem maskulinizacji była głównie zmiana barwy głosu.

rest of the right ovary and a right fallopian tube) and chemotherapy. **Conclusion.** We need to determine an optimal treatment way of JGCT due to protect girl and women from unnecessary procedures and to assure the best quality of life.

Pediatr. Endocrinol. 2017.16.1.58.55-64.
© Copyright by PTEIDD 2017

Prezentacja przypadku

15-letnia pacjentka została przyjęta do Kliniki Endokrynologii i Diabetologii IP-CZD w Warszawie z powodu podwyższonego stężenia testosteronu oraz stwierdzonej, w MRI miednicy mniejszej, zmiany guzowatej jajnika prawego. Od ok. 6 miesięcy, w wieku 14,5 lat, zauważono u niej zmianę barwy głosu na niższą. Ponadto w wywiadzie: 2 lata wcześniej, w wieku 13 lat, pojawiło się bardzo skąpe, trwające 2 dni, plamienie z dróg rodnych.

Pacjentka pozostaje pod opieką Poradni Onkologicznej IP-CZD z powodu leczonego w latach 2010–2012 guza mózgu okolicy wzgórza lewego – Pleomorfic Xantoastrocytoma WHO II/III. Otrzymała chemioterapię według Protokołu II Polskiej Grupy Neuroonkologii Dziecięcej, schemat dla gliomów o wysokim stopniu złośliwości. W związku z progresją choroby wprowadzono do leczenia temodal z cisplatyną. Następnie zastosowano radioterapię na obszar guza do łącznej dawki 6000cGy/t z jednoczasowym podawaniem temodalu. Po uzyskaniu stabilizacji choroby wykonano zabieg operacyjny subtotalnego usunięcia guza, a następnie podano chemioterapię uzupełniającą (łącznie 38 kursów vinblastyny). Uzyskano stabilizację resztki guza. Leczenie zakończono w grudniu 2012 r.

Przy przyjęciu do Kliniki w badaniu przedmiotowym stwierdzono: wzrost 149,5cm (<3c, -2,3SD), masę ciała 44,5kg (50 c do wzrostu), BMI 19,9kg/m², niską barwę głosu, bez innych cech wirylicacji, Ax II, PII/III, Th II/III, nie miesiączkuje, 2 punkty w skali Ferrimana-Gallweya.

W badaniach laboratoryjnych wykazano znacząco podwyższone stężenie testosteronu 2,920ng/ml; 3,410ng/ml (norma <0,950ng/ml), podwyższone były także stężenia androstendionu 410ng/dl (norma 90–300ng/dl) oraz 17-OHP 2,79ng/ml (norma 0,11–1,14ng/ml). Stężenie gonadotropin oraz estradiolu było w normie wiekowej (LH 14,12mIU/

ml, FSH 4,85mIU/ml, E2 21pg/ml). W profilu steroidowym moczu stwierdzono znacznie podwyższone wydalanie jednego z metabolitów $\Delta 4$ androgenów i metabolitów 17-OHP. Pozostałe wyniki badań laboratoryjnych, oceniające stężenia hormonów we krwi, były prawidłowe. Markery nowotworowe ujemne.

W badaniu USG jamy brzusznej uwidoczniono powiększony jajnik prawy o wym. 43x30x41 mm, objętości 11,48 ml, struktury lito-torbielowej, o gładkiej ścianie, lewego jajnika nie uwidoczniono, macica miała wymiary: ap 12 mm, dł. 18,5 mm, dł. szyjki 27 mm, endometrium linijne. W toku dalszej diagnostyki wykonano badanie MRI jamy brzusznej i miednicy mniejszej, w którym stwierdzono jajnik prawy w całości guzowato zmieniony, w jego lokalizacji widoczny lito-torbielowaty guz z przegrodami i przyściennymi małymi guzkami w niektórych z przestrzeni płynowych, o łącznych wymiarach ax. 39x31 mm, długości ok. 43 mm, części lite guza i przegrody ulegały wyraźnemu wzmocnieniu po podaniu środka kontrastowego.

Guz był dobrze odgraniczony od otoczenia, bez ewidentnej zawartości tkanki tłuszczowej, jajnik lewy o wym. 14x6x12 mm, macica prawidłowa, węzły chłonne niepowiększone.

Odbyła się konsultacja foniatryczna, wykluczono laryngologiczne przyczyny zmiany barwy głosu.

Z uwagi na całość obrazu klinicznego zdecydowano o wykonaniu zabiegu laparoskopii w celu usunięcia zmiany guzowatej jajnika prawego. Śródoperacyjnie stwierdzono hipoplazję jajnika lewego. Z tego powodu podjęto decyzję o wyłuszczeniu guza i zaoszczędzeniu części mięszu jajnika prawego z myślą o późniejszych możliwościach prokreacyjnych pacjentki.

W badaniu histopatologicznym rozpoznano *juvenile granulosa cell tumor* (JGCT). Makroskopowo: guz o wymiarach 4x2,5x2,5 cm, pokryty cienkościnną torebką, przekrwioną na obszarze o długości 2,0 cm. Na przekrojach guz torbielowaty koloru beżowo-brunatnego. Mikroskopowo: stopień zaawansowania min. T1a Nx Mx, nowotwór

Tabela I. Wyniki badań hormonalnych przed i po leczeniu operacyjnym guza

Table I. Hormons' level in blood before and after operation

Hormony	Stężenia przed zabiegiem operacyjnym	Stężenia po zabiegu operacyjnym	Wartości referencyjne
Testosteron	2,920ng/ml; 3,294ng/ml	0,464ng/ml	<0,950ng/ml
Androstendion	410ng/dl	99ng/dl	90-300ng/dl
17-OHP	2,79ng/ml	1,98ng/ml	0,11-1,14ng/ml
DHEAS	1648ng/ml	750ng/ml	378-2645ng/ml
Estradiol	21pg/ml	21,9pg/ml	10-90pg/ml

Tabela II. Wartości markerów nowotworowych przed leczeniem operacyjnym guza

Table II. Level of tumor's markers before operation

Marker nowotworowy	Wartość przed zabiegiem	Wartość referencyjna
Beta HCG	0,16mIU/ml	<0,03mIU/ml
Alfafetoproteina	1,26IU/ml	<5,8IU/ml
CEA	0,763ng/ml	<4,7ng/ml
CA 125	10,10U/ml	<5U/ml
CA 19-9	16U/ml	<27U/ml
HE-4	20pmol/l	<70pmol/l

Ryc. 1. Badanie MRI miednicy, płaszczyzna poprzeczna – guz jajnika prawego w obrazach T-1 zależnych po kontraście

Fig. 1. Pelvis MRI scan, axial plane – the tumor of the right ovary, T-1weighted image after contrast (fot. E. Jurkowska)

Ryc. 2. Badanie MRI miednicy, płaszczyzna czołowa – guz jajnika prawego w obrazach T-1 zależnych po kontraście

Fig. 2. Pelvis MRI scan, frontal plane – the tumor of the right ovary, T-1weighted image after contrast (fot. E. Jurkowska)

zbudowany z pól torbielowatych i litych, widoczne ogniska obrzęku i liczne komórki z cechami luteinizacji. Utkanie nowotworu widoczne w linii koagulacji. Aktywność mitotyczna 6 figur podzia-

ły/ 10hpf, indeks profilefacji Ki-67: do 30%, inhibicja alfa-reakcja dodatnia, CK7 – ujemny, Melan-A – reakcja ogniskowo dodatnia, EMA – ujemny.

Po zabiegu operacyjnym uzyskano normalizację poziomu testosteronu (464pg/ml), androstendionu (99ng/ml) oraz 17-OHP 1,98ng/ml. W profilu steroidowym moczu stwierdzono prawidłowe wydzielanie metabolitów $\Delta 4$ androgenów i 17-OHP. Pozostałe wyniki badań hormonalnych także pozostawały w normie (tabela I). Z uwagi na stwierdzoną w trakcie zabiegu operacyjnego hipoplazję jajnika lewego wykonano kariotyp. Uzyskano wynik prawidłowy, żeński 46XX, badanie FISH potwierdziło brak chromosomu Y (zastosowano sondę satelitarną oraz malującą Y).

W USG miednicy mniejszej, wykonanym po 7 dniach od zabiegu, uwidoczniono jajnik prawy o wymiarach 31x15x19 mm, objętości 5ml, z pęcherzykami o średnicy 9mm; jajnik lewy o wymiarach 28x13x17 mm, objętości 3,24 ml, z hiperechogenną zmianą o średnicy 12 mm i pęcherzykiem o średnicy 12 mm. 23 dni po zabiegu operacyjnym u pacjentki pojawiło się krwawienie miesięczne, które trwało 5 dni.

Biorąc pod uwagę rozpoznanie histopatologiczne oraz obecność komórek nowotworowych w linii koagulacji, zdecydowano o reoperacji oraz o podaniu uzupełniającej chemioterapii. Metodą laparoskopii usunięto pozostałości jajnika prawego oraz jajowód po stronie prawej. W badaniu histopatologicznym nie wykazano obecności komórek nowotworowych. Pobrano do badania płyn z miednicy mniejszej, w którym również nie stwierdzono obecności komórek nowotworowych. Wykonano także biopsję torbieli jajnika lewego, rozpoznając fragment kory jajnika bez nieprawidłowości. Pacjentkę zakwalifikowano do leczenia uzupełniającego. Otrzymała łącznie trzy cykle chemioterapii PVB (cisplatyna, winblastyna, bleomycyna) w interwałach co 21 dni.

Dyskusja

Przedstawiamy przypadek 15-letniej pacjentki z *juvenile granulosa cell tumor* jajnika prawego wydzielającym testosteron, co klinicznie przełożyło się na obniżenie barwy głosu.

Nowotwory ze sznurów płciowych i zrębu jajnika (*sex cord stromal tumors*) podzielono na cztery grupy: 1. *Granulosa – stromal cell tumors* (A. *Granulosa cell tumor*, B. *Tumor in the thecoma – fibroma group*), 2. *Androblastomas – Sertoli-Leydig cell*

Ryc. 3. Część lita guza, widoczne figury podziału (barwienie H+E)

Fig. 3. Solid part of the tumor, mitotic figures (H+E reaction) (fot. Michał Pyzlak)

Ryc. 4. Reakcja immunohistochemiczna przy użyciu przeciwciał skierowanych przeciw inhibinie alfa dodatnia

Fig. 4. Immunohistochemic reaction using antibodies against inhibin alpha positive (fot. Michał Pyzlak)

Ryc. 5. Torbielowate przestrzenie w obrębie guza (barwienie H+E)
Fig. 5. Cystic space within the tumor (H+E reaction) (fot. Michał Pyzlak)

tumors, 3. Gynandroblastoma 4. Nowotwory niesklasyfikowane [12]. *Granulosa cell tumor* (GCT) opisał po raz pierwszy Rokitansky w 1855 r. [3,4]. Nowotwór ten powstaje z komórek ziarnistych, które są aktywną hormonalnie częścią zrębu [3,4]. Jedynie 0,1% wszystkich nowotworów jajnika występuje u dzieci, z czego 4–5% stanowią GCTs [3].

Wiek występowania tego nowotworu jest bardzo zróżnicowany. Głównie rozpoznawany jest w wieku okołomenopauzalnym, ale może dotyczyć także niemowląt [4]. Ze względu na wiek występowania jak również charakter histopatologiczny i kliniczny GCTs zostały podzielone na dwie podgrupy: *juvenile granulosa cell tumor* (JGCT) – typ młodzieńczy oraz *adult granulosa cell tumor* (AGCT) – typ dorosły [4]. Częściej występuje typ dorosły GCT, który stanowi 95% wszystkich GCTs. Opisano przypadki występowania tego typu nowotworu u dzieci, jednak jest to bardzo rzadkie zjawisko (<1% występuje w okresie przedpokwitaniowym) [4]. Typ młodzieńczy GCT jest dużo rzadszy, stanowi 5% wszystkich GCTs [4,6]. Dotyczy głównie osób młodych, takich jak nasza pacjentka, przed 30 rż. [4,8,10]. Ziarniszczaکی występują przede wszystkim u płci żeńskiej, ale mogą występować

także u mężczyzn. W tej grupie stanowią ok. 4% guzów jądra i głównie jest to typ *juvenile granulosa cell tumor*. 50% JGCTs występujących w jądrach rozpoznawanych jest w pierwszym miesiącu życia i aż 95% w pierwszym roku życia [4].

Etiologia GCTs nadal pozostaje nie do końca poznana, co pociąga za sobą brak możliwości ustalenia czynników ryzyka [4]. W literaturze niewiele jest informacji dotyczących zmian molekularnych oraz genetycznych związanych z GCT [4,9]. Sugeruje się związek z wieloma nieprawidłowościami genetycznymi, jak: trisomia 12/14, monosomia 22, mutacja niesynonimiczna C134W w genie FOXL2 (>90% przypadków AGCTs) [4,9]. Trudno więc stwierdzić, czy kolejna choroba nowotworowa, która wystąpiła u naszej pacjentki, ma wspólne podłoże genetyczne z wcześniej leczonym guzem mózgu, jest zmianą niezależną, czy też stanowi powikłanie wcześniejszego leczenia przeciwnowotworowego.

GCTs są guzami czynnymi hormonalnie. Dzięki stosunkowo wcześnie występującym objawom endokrynologicznym znaczna większość rozpoznawana jest w stopniu I zaawansowania wg FIGO [4,5,8]. Zmiana guzowata rozpoznana u naszej pa-

cientki również została zakwalifikowana do stopnia I. Objawem wirylizacji była zmiana barwy głosu, obserwowana od ok. 6 miesięcy.

Komórki nowotworowe produkujące hormony występują w 70% przypadków JGCTs [4]. Najczęściej produkowany jest estradiol (40–60%) [4,6,9]. Odpowiada on za najczęstszy objaw – występowanie cech przedwczesnego pokwitania [10]. U pacjentek tych pojawia się powiększenia gruczołów piersiowych, owłosienie pachowe oraz łonowe, wydzielina z pochwy, nieregularne krwawienia z macicy oraz awansowanie wieku kostnego i rozwój drugorzędowych cech płciowych [3,4]. W przypadku naszej pacjentki stężenia estradiolu we krwi było w normie, a stadium dojrzewania oceniono na AxII, PII/III, Th II/III.

Pacjentki po okresie pokwitania zgłaszają najczęściej ból oraz powiększenie obwodu brzucha, zaburzenia miesiączkowania [4,10] oraz cechy wirylizacji [11]. W związku z występującym często hiperestrogenizmem może dochodzić u nich do rozrostu endometrium, a nawet współwystępowania raka endometrium (ok. 5%) [5,13]. W pracy przedstawionej przez Young i wsp., w której przeanalizowano 125 przypadków JGCTs, przedwczesne pokwitanie dotyczyło 82% pacjentek, nieregularne miesiączki oraz brak miesiączki 15%, dwie pacjentki miały chorobę Olliera, a dwie zespół Maffucci [14].

Choć hiperestrogenizm występuje najczęściej u pacjentek z JGCTs, warto podkreślić, że, tak jak w przypadku naszej pacjentki, komórki guza mogą także produkować testosteron, DHEAS, 17-OHP oraz progesteron, prolaktynę, insulinę [4,6,10].

Przypadki wirylizacji częściej dotyczą pacjentek z typem adult GCT, natomiast w przypadku naszej pacjentki mamy do czynienia z typem młodzieńczym [4]. Kobiety te prezentują: hirsutyzm, powiększenie łechtaczki, powiększenie obwodu brzucha, brak miesiączki oraz zmianę barwy głosu [4].

Larizza i wsp. przedstawili przypadek 16-letniej pacjentki z JGCT, wtórnym brakiem miesiączki, bez cech wirylizacji. W badaniach przed zabiegiem stwierdzono podwyższone wartości DHEA, 17-OHP, insuliny, prolaktyny oraz podwyższone DHEA po stymulacji ACTH. Po zabiegu parametry wróciły do normy, pojawiło się krwawienie miesięczne [19].

Castro i wsp. przedstawili przypadek 13-letniej pacjentki z AGCT oraz rocznym wywiadem hirsutyizmu. W badaniach stwierdzono podwyższone wartości testosteronu oraz 17-OHP, które wróciły

do normy 6 dni po zabiegu. Po 9 miesiącach od operacji usunięcia guza w badaniu fizykalnym nie było cech hirsutyizmu [20].

Nakashima i wsp. opublikowali dużą pracę, w której opisują 17 przypadków GCTs (11 AGCTs, 6 JGCTs). Czternaście pacjentek prezentowało cechy maskulinizacji, w tym m.in. obniżoną barwę głosu, pięć pacjentek brak miesiączki, a trzy wyłącznie hirsutyzm. Podwyższone wartości testosteronu stwierdzono u dziewięciu pacjentek, w tym u wszystkich z hirsutyzmem. U czterech wystąpił hiperestrogenizm z cechami przedwczesnego pokwitania. Jedynie jeden przypadek AGCT wykazywał kliniczne cechy złośliwości ze wznową po 18 miesiącach po operacji i zgonem po czterech latach [18].

U naszej pacjentki głównym objawem była zmiana barwy głosu. Biorąc pod uwagę słabo zaawansowane cechy dojrzewania oraz obraz macicy w USG (macica mała typu dziecięcego), trudno jednoznacznie ocenić skąpe, dwudniowe plamienie, które wystąpiło dwa lata wcześniej. Natomiast nie stwierdzono hirsutyizmu ani innych cech maskulinizacji.

W literaturze opisywane są także przypadki rzadszych prezentacji klinicznych *granulosa cell tumors*. Iqbal i wsp. przedstawili przypadek 16-letniej pacjentki z JGCT z mlekoktokiem i wtórnym brakiem miesiączki jako wynikiem hiperprolaktynemii powodowanej przez estrogeny wydzielane przez guz [6]. Nikumbh i wsp. przedstawili 2-letnią pacjentkę z JGCT, która prezentowała jedynie powiększenie obwodu brzucha z towarzyszącym bólem od około miesiąca, bez innych nieprawidłowości [3]. Opisano również bardzo rzadkie przypadki zespołu paraneoplastycznego z hiperkalcemią u 15-letniej pacjentki z JGCT [4,16].

Komórki ziarniste mogą produkować nie tylko estrogeny, ale również inhibinę, aktywinę, folistatynę oraz hormon antymullerowski (AMH) [4,6,9,15]. W związku z tym, że większość *granulosa cell tumors* wydziela inhibinę, przez niektórych autorów jest ona uważana za marker tego nowotworu [4,6,15].

Kabaca i wsp. opisali trzy przypadki AGCT u pacjentek poniżej 15 roku życia z wtórnym brakiem miesiączki, hirsutyzmem, podwyższonymi wartościami testosteronu, współczynnika wolnych androgenów, DHEAS i inhibiny A. Autorzy sugerują, że inhibina A mogłaby być najważniejszym markerem guza u pacjentów z cechami androgenizmu lub hiperestrogenizmu, szczególnie w przypadkach, gdy przeważają słabe kryteria rozpozna-

nia, takie jak młody wiek, prawidłowy poziom klasycznych markerów oraz obraz w USG bez cech złośliwości [15].

Niski stopień zaawansowania choroby w momencie diagnozy umożliwia osiągnięcie bardzo dobrych efektów leczenia GCT. Według różnych źródeł 5-letnie przeżycia w stopniu I sięgają 75–95% [4,6–8,10]. Jednak późne wznovy mogą występować nawet w stopniu I JGCT, dlatego też konieczna jest wieloletnia kontrola tych pacjentek [10]. Bardziej zaawansowane JGCTs mogą być agresywne i dawać wczesne wznovy [4,8].

Podstawowym sposobem leczenia JGCT jest zabieg operacyjny [6,7,10]. Jednak z uwagi na rzadkie występowanie JGCTs brakuje dużych, prospektywnych randomizowanych badań oraz niepokoju ze strony rodziców, zatem podjęcie decyzji o strategii leczenia jest bardzo trudne. Dodatkowo sytuację komplikuje chęć zachowania płodności, gdyż JGCTs dotyczy głównie dziewcząt, które nie posiadają jeszcze potomstwa. Problem ten dotyczył także naszej pacjentki. W związku ze stwierdzoną śródoperacyjnie hipoplazją jajnika lewego zdecydowano jedynie o wyłuszczeniu guza, oszczędzając tym samym część miąższu jajnika prawego. Jednak po uzyskaniu wyniku histopatologicznego zdecydowano o reoperacji i usunięciu przydatków po stronie prawej.

W bardziej zaawansowanych stadiach choroby prognoza przeżycia jest gorsza (5-letnie przeżycia 25–50%) i konieczne jest uzupełnienie leczenia chemioterapią opartą na cisplatynie [6–8,10,11]. Według Colombo i wsp. również w stopniu I z dużym guzem, wysokim indeksem mitotycznym i przedoperacyjnym pęknięciem guza należy zastosować leczenie uzupełniające [17]. W związku z dwuetapowym leczeniem chirurgicznym naszej pacjentki oraz obecnością komórek nowotworowych w linii koagulacji zdecydowano o uzupełnieniu leczenia chemioterapią PVB.

Wnioski

Granulosa cell tumor jest nowotworem bardzo rzadko występującym u dzieci i młodych kobiet. W związku z tym ustalenie optymalnej strategii leczenia jest zadaniem bardzo trudnym. Niemniej jest to konieczne, aby uchronić kolejne pacjentki przed zbędnymi procedurami, zminimalizować skutki uboczne terapii, zapewnić maksymalną jakość życia, w tym możliwości prokreacyjne, nie zmniejszając równocześnie skuteczności leczenia.

Piśmiennictwo / References

1. Bhattacharyya N.K., Anuradha De, Bera P. et al.: Ovarian tumors in pediatric age group – A clinicopathologic study of 10 years' cases in West Bengal. *Indian J. Med. Paediatr. Oncol.*, 2010;31(2), 54-57.
2. Tumors of ovary and peritoneum: p. 116 [in:] WHO Classification of Tumours, Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs, Tavassoli F.A., Deville P. (red.), IARC Press, Lyon 2003.
3. Scully R.E.: Ovarian tumors. A review. *Am. J. Path.*, 1977;87(3), 688-689.
4. Nikumbh D.B., Suryawanshi K.H., Chitale A.M. et al.: Ovarian Juvenile Granulosa Cell Tumour in Childhood: Uncommon Gynecological Malignancy. *J. Clin. Diagn. Res.*, 2014;8(10), FLO1-FL02.
5. Kanthan R., Senger J.-L., Kanthan S.: The Multifaceted Granulosa Cell Tumours – Myths and Realities: A Review. *ISRN Obstet. Gynecol.*, 2012;878635.
6. Jamieson S., Fuller P.J.: Molecular pathogenesis of granulosa cell tumors of the ovary. *Endocr. Rev.*, 2012;33(1), 109-44.
7. Pecorelli S., Wagenaar H.C., Vergote I.B. et al.: Cisplatin (P), vinblastine (V) and bleomycin (B) combination chemotherapy in recurrent or advanced granulosa (-theca) cell tumours of the ovary. An EORTC Gynaecological Cancer Cooperative Group study. *Eur. J. Cancer.*, 1999;35(9), 1331-1337.
8. Rzepka J., Kuc-Rajca M., Zalewski K. et al.: Retrospektywna analiza wyników leczenia ziarniszcza jajnika. *Ginek. Pol.*, 2012;83, 505-510.
9. Calaminus G., Wessalowski R., Harms D. et al.: Juvenile granulosa cell tumors of the ovary in children and adolescents: results from 33 patients registered in a prospective cooperative study. *Gynecol. Oncol.*, 1997;65(3), 447-452.
10. Iqbal A., Novodvorsky P., Lubina-Solomon A. et al.: Juvenile granulosa cell tumour of the ovary presenting with hyperprolactinaemic amenorrhoea and galactorrhoea. *Endocrinol. Diabetes. Metab. Case Rep.*, 2016;16, 16-0006.
11. Haroon N.N., Agarwal G., Pandey R. et al.: Juvenile granulosa cell tumor presenting as isosexual precocious puberty: A case report and review of literature. *Indian J. Endocrinol. Metab.*, 2013;17(1), 157-159.
12. Schneider D.T., Calaminus G., Wessalowski R. et al.: Therapy of advanced ovarian juvenile granulosa cell tumors. *Klin. Padiatr.*, 2002;214(4), 173-178.
13. Anandpara K.M., Aswani, Y., Thakkar H. et al.: Juvenile Granulosa Cell Tumour of the Ovary with Unilocular Pure Cystic Presentation: A Case Report and Review of Literature. *Pol. J. Radiol.*, 2016;81, 120-124.
14. Young R.H., Dickersin G.R., Scully R.E.: Juvenile granulosa cell tumor of the ovary. A clinicopathological analysis of 125 cases. *Am. J. Surg. Pathol.*, 1984;8(8), 575-596.

15. Kabaca C., Karateke A., Gurbuz A. et al.: Androgenic adult granulosa cell tumor in a teenager: a case report and review of the literature. *Int. J. Gynecol. Cancer.*, 2006;16 Suppl 1, 368-374.
16. Rod J., Renard C., Lacreuse I. et al.: Hypercalcemia in a child with juvenile granulosa cell tumor of ovary: Report of an unusual paraneoplastic syndrome and review of the literature. *Gynecol. Oncol. Case Rep.*, 2013;5, 10-12.
17. Colombo N., Parma G., Zanagnolo V. et al.: Management of Ovarian Stromal Cell Tumors. *JCO*, 2007, 2944-2951.
18. Nakashima N., Young R.H., Scully R.E.: Androgenic granulosa cell tumors of the ovary. A clinicopathologic analysis of 17 cases and review of the literature. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1984;108(10), 786-791.
19. Larizza D., Calcaterra V., Sampaolo P. et al.: Unusual presentation of juvenile granulosa cell tumor of the ovary. *J. Endocrinol. Invest.*, 2006;29(7), 653-656.
20. Castro C.Y., Malpica A., Hearne R.H. et al.: Androgenic adult granulosa cell tumor in a 13-year-old prepubertal patient: a case report and review of the literature. *Int. J. Gynecol. Pathol.*, 2000;19(3), 266-271.