

# **PRIKAZ BOLNICE S TUMORJEM SERTOLIJEVIH IN LEYDIGOVIH CELIC Z NADRASTJO RABDOMIOSARKOMSKE HETEROLOGNE KOMPONENTE**

Tanja Burnik Papler<sup>1</sup>, Borut Kobal<sup>1</sup>, Snježana Frković Grazio<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Klinični oddelek za ginekologijo

<sup>2</sup> Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Laboratorij za patologijo

## **Povzetek**

Sertoli-Leydigovi tumorji jajčnika predstavljajo < 0,5 % primarnih tumorjev jajčnika. Pojavljajo se pri ženskah v reproduktivni dobi in so večinoma benigni. Različice tumorjev, ki vsebujejo heterologne mezenhimske elemente, so izjemno redke. Predstavili bomo klinični primer tumorja Sertolijevih in Leydigovih celic pri 70-letni bolnici. Tumor je bil zdravljen operativno, pri posegu smo dosegli popolno citoredukcijo. Histopatološki pregled tumorja je pokazal zmerno diferenciran tumor Sertolijevih in Leydigovih celic z retiformnimi področji in nadržastjo rabdomiosarkomske komponente. Po 7 mesecih se je bolnica vrnila z veliko tumorsko formacijo v trebuhu, ascitesom, desnostransko hidronefrozo in masivno pljučno embolijo. Zaradi slabega splošnega stanja je bilo indicirano le paliativno zdravljenje. Umrta je 15 dni po sprejemu v bolnišnico. Zaradi redkega pojavljanja tumorjev Sertolijevih in Leydigovih celic, še zlasti tistih z retiformnimi področji in malignimi mezenhimijskimi heterolognimi elementi, predstavlja njihovo zdravljenje velik izziv. Ker so ti tumorji redki, trenutno ni konsenza glede optimalnega načina zdravljenja teh bolnic. Potrebne so nadaljnje raziskave, ki bi vključile večje število kliničnih primerov z daljšim obdobjem spremljanja bolnic, s pomočjo katerih bi lahko opredelili, kakšno je optimalno zdravljenje bolnic s to vrsto tumorja.

## **Uvod**

Tumorji Sertolijevih in Leydigovih celic so izredno redki in predstavljajo približno 0,5 % vseh primarnih tumorjev jajčnika. Večinoma so benigni in se v 90 % pojavljajo pri ženskah v reproduktivnem obdobju. Običajno so unilaterálni ter v 80 % hormonsko aktivni. Proizvajajo androgene, zato v serumu bolnic s tem tumorjem lahko najdemo povišane vrednosti testosterona in androstene-

diona. Eno tretjino odkrijemo zaradi kliničnih simptomov in znakov povečane proizvodnje androgenov (virilizacija, poglobitev glasu, plešavost po moškem tipu). Pri približno polovici bolnikov se klinična slika kaže s tumorsko maso v trebuhu, bolečino in povečanim obsegom trebuha. Po klasifikaciji WHO te tumorje delimo v dobro, zmerno in slabo diferencirane glede na stopnjo tubularne diferenciacije Sertolijeve komponente - pri dobro diferenciranih tumorjih Sertolijeve celice ne kažejo mitotske aktivnosti ali signifikantnih atipij in tvorijo odprte tubule, pri zmerno diferenciranih so običajno prisotni celularni lobuli Sertolijevih celic s pičlo citoplazmo, pri slabo diferenciranih prevladuje sarkomatoidna stroma, ki spominja na primitivno gonadalno stromo, zmerno diferencirana Sertoli-Leydigova komponenta pa je le minimalno prisotna, mitotska aktivnost je visoka. Ko so v tumorju področja podobna rete testis (v približno 15 %), tumor imenujemo retiformni (7). Heterologni mezenhimski ali epitelijski elementi so prisotni v do 20 % zmerno in slabo diferenciranih tumorjih Sertolijevih in Leydigovih celic ter pri tumorjih z retiformnim vzorcem. Heterologni elementi so lahko epitelijsko, heterologno mezenhimsko tkivo in tumorji, ki iz teh tkiv izhajajo (mucinozni gastrointestinalni epitel, hepatociti, skeletna mišica, rabdomiosarkom, nevroblastom). Mutacije gena DICER1 naj bi bile povezane s patogenezo teh tumorjev.

Prognoza tumorja je odvisna od starosti bolnice, stadija tumorja in stopnje diferenciacije. Petletno preživetje pri teh tumorjih je 95-% za stadij I in skoraj 0-% za stadija III in IV. Maligno se v 11 % obnašajo zmerno diferencirani, v 19 % tisti s heterolognimi elementi in v 59 % slabo diferencirani. Maligni potencial retiformne komponente ni znan, vendar je videti, da slabo vpliva na prognozo. Prav tako kaže, da prisotnost heterolognih mezenhimskih elementov poslabša prognozo.

## **Prikaz primera**

Predstavljamo izjemno redek primer zmerno diferenciranega tumorja Sertolijevih in Leydigovih celic z obsežno nadržtjo heterologne rabdomiosarkomske komponente pri pomenopavzalni bolnici.

70-letna bolnica je bila poslana na našo kliniko zaradi nekaj dni trajajočih hudih bolečin v spodnjem delu trebuha desno. Pred sprejemom je opazila povečanje obsega trebuha, občasne bolečine v spodnjem delu trebuha desno in povečanje telesne teže za 4 kilograme. Sicer je bila zdrava, brez rednega zdravljenja, ginekoloških obolenj v preteklosti ni imela. Pri ginekološkem pregledu smo našli normalno nožnico in maternični vrat. Ob palpaciji je bila tipna gladka, premakljiva tumorska formacija, ki je segala iznad normalno velike maternice do popka. Na vaginalnem ultrazvoku je bila nad maternico vidna dobro prekrvljena, delno cistična, delno solidna tumorska formacija in majhna količina proste tekočine v Douglasovem prostoru. Računalniška tomografija (CT) je pokazala dobro omejeno, multilokularno, kompleksno tumorsko for-

macijo velikosti 19 x 12 x 21 cm, ki je izvirala iz področja desnih adneksov in zadebeljen (15 mm) endometriji. Rentgen prsnega koša ni pokazal metastaz. Serumska vrednost Ca 125 je znašala 135,5 U/ml, Ca 15-3, Ca 19-9, CEA so bili v mejah normale. Vrednost testosterona ni bila določena, saj je rutinsko ne določamo in ni bilo znakov androgenizacije. Napravili smo eksplorativno laparotomijo. Desni jajčnik s tumorsko formacijo je bil poslan na zmrzli rez, izvid je kazal na karcinom. Napravili smo histerektomijo s preostalimi levimi adneksi, apendektomijo, omentektomijo, pelvično in paraaortno limfadenektomijo ter biopsije peritoneja. Ob koncu posega ni bilo makroskopsko vidnih ostankov bolezni. Makroskopsko je bil tumor cističen in soliden z obsežnimi področji nekroze in krvavitev. Mikroskopsko je v tumorju močno prevladovala visoko maligna vretenastocelična, sarkomska komponenta tumorja, z visoko proliferacijsko aktivnostjo, znotraj katere je bilo morfološko videti celice z videzom rabdomioblastov – ta komponenta tumorja je bila tudi imunohistokemično pozitivna za dezmin in miogenin, kar je potrdilo diagnozo rabdomiosarkomske komponente tumorja. Na redkih mestih je bilo znotraj tumorja nekaj tračkov in gnezdec celic s svetlo citoplamo (videz Sertolijevih celic) in tesno ob njih celice z obilno eozinofilno citoplazmo (videz Leydigovih celic) - te celice so mestoma tvorile cistično dilatirane strukture. Imunohistokemično so bile oboje celice (svetle in bolj eozinofilne) pozitivne na inhibin in kalretinin, kar ustreza imunofenotipu Sertoli-Leydigovih celic. Postavljena je bila diagnoza zmerne diferenciranega tumorja Sertolijevih in Leydigovih celic z retiformnimi področji in nadržtjo heterologne rabdomiosarkomske komponente. Stadij tumorja je bil IA, zato je bil multidisciplinarni konzilij mnenja, da adjuvantno zdravljenje pri bolnici ni potrebno. Na prvem pregledu, 8 tednov po posegu, klinično in ultrazvočno ni bilo znakov ponovitve bolezni. Po 7 mesecih se je bolnica vrnila na kliniko z bolečinami v trebuhu, ascitesom in tipno tumorsko formacijo v trebuhu. Na CT je bila vidna 21 x 16 x 29 cm velika tumorska formacija, ki je izvirala iz medenice, ter poleg nje 10 x 15 x 15 cm velika tumorska formacija, ki se je širila izpod leve hemidiafragme proti vranici, in 3 x 4 x 5,6 cm velika tumorska formacija v hilusu vranice. Vidno je bilo še približno 2 litra ascitesa in masivno pljučno embolijo z desnostranskim srčnim popuščanjem. Serumski testosteron je bil zvišan (1,7 nmol/L). Bolnico smo zdravili s terapevtskimi odmerki nizkomolekularnega heparina, zaradi hidronefroze desno smo ji vstavili perkutano nefrostomo. Zaradi slabega splošnega stanja in razširjenosti bolezni je bila le v paliativni oskrbi. Umrla je 15. dan po sprejemu. Svojci so odstopili od obdukcije.

## Zaključek

Tumorji Sertolijevih in Leydigovih celic so redki tumorji jajčnika, ki lahko vsebujejo primitivno gonadalno stromo in včasih heterologne elemente. Ker so ti tumorji zelo redki, ni standardnega pristopa k obravnavi teh bolnic. Enostranska adneksektomija naj bi zadoščala pri dobro diferenciranem tumorju. Pri

zmerno in slabo diferenciranem tumorju in prisotnosti heteroloških elementov pa je treba napraviti histerektomijo, obojestransko adnektomijo in staging. Adjuvantna kemoterapija je bila predlagana pri stadijih IB do IV, rekurentnem tumorju in tumorju s heterološkimi elementi, vendar ocena vpliva kemoterapije na prognozo še ni bila narejena. Grove s sodelavci je predlagal, da naj bi se pri tumorju, ki vsebuje sarkomsko komponento za dodatno zdravljenje odločali glede na odstotek le-te. Opisali so primer bolnice, ki je imela zmer-no diferenciran tumor Sertolijevih in Leydigovih celic z rabdomiosarkomsko komponento in ni prejela kemoterapije, kljub temu je bila štiri leta po posegu živa. Po drugi strani Prat s sodelavci pravi, da je ob prisotnosti mezenhim-ske komponente vedno potrebna kemoterapija, ne glede na stadij bolezni. V literaturi sta opisana dva primera tumorja Sertolijevih in Leydigovih celic z majhnimi področji rabdomiosarkomske komponente, ki sta imela benigni potek, in primer, ko je rabdomiosarkomska komponenta skoraj prerasla tumor in je prišlo do recidiva 6 in 10 mesecev po operaciji. Glede na navedeno kaže, da se tumor Sertolijevih in Leydigovih celic z obsežno rabdomiosarkomsko komponento obnaša agresivno in napoveduje slabo prognozo, ker pa je števi-lo opisanih primerov majhno, ne obstajajo smernice za zdravljenje in se kliniki o morebitnem adjuvantnem zdravljenju odločajo individualno.

## Viri in literatura

1. Bhat RA, Lim YK, Chia YN, Yam KL. Sertoli- Leydig cell tumor of the ovary: analysis of a single institution database. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013;39:305–10.
2. Grove A, Vestergaard V. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumor of intermediate grade with heterologous elements of rhabdomyosarcoma. A case report and a review of the literature. *Ann Diagn Pathol.* 2006;10:288–93.
3. Gui T, Cao D, Shen K, et al. A clinicopathological analysis of 40 cases of ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. *Gynecol Oncol.* 2012;127:384–9.
4. Kostopoulou E, Talerman A. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumor of intermediate differentiation with immature skeletal muscle heterologous elements. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003;82:197–8.
5. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington S, Zoung RH. WHO classification of tumors of female reproductive organs. Lyon: IARC; 2014.
6. Lou W, Cao D, Yang J, Guo L, Shen K. Retiform Sertoli-Leydig cell tumor of ovary in a 9-year-old girl: case report and review of the literature. *Int J Clin Oncol.* 2011;16:705–8.
7. McCluggage WG, McKenna M, McBride HA. CD56 is a sensitive and diagnostically useful immunohistochemical marker of ovarian sex cord-stromal tumors. *Int J Gynecol Pathol.* 2007;26:322–7.
8. Mooney EE, Nogales FF, Bergeron C, Tavassoli FA. Retiform Sertoli-Leydig cell tumours: clinical, morphological and immunohistochemical findings. *Histopathology.* 2002;41:110–7.

9. Osborn RH, Yannone ME. Plasma androgens in the normal and androgenic female: A review. *Obstet Gynecol Surv.* 1971;26:195–228.
10. Prat J, Young RH, Scully RE. Ovarian Sertoli- Leydig cell tumors with heterologous elements. II. Cartilage and skeletal muscle: a clinicopathologic analysis of twelve cases. *Cancer.* 1982;50:465–75.
11. Roth LM, Anderson MC, Govan AD, Langley FA, Gowing NF, Woodcock AS. Sertoli - Leydig cell tumors a clinicopathologic study of 34 cases. *Cancer.* 1981;48:187–97.
12. Roth LM. Recent advances in the pathology and classification of ovarian sex cord-stromal tumors. *Int J Gynecol Pathol.* 2006;25:199–215.
13. Schwartz PE, Price FV, Snyder MK. Management of ovarian stromal tumors. In: Rubin SC, Sutton GR, editors. *Ovarian Cancer 2001.* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001. p. 383–98.
14. Wilkinson N, Osborn S, Young RH. Sex cord-stromal tumours of the ovary: a review highlighting recent advances. *Diagn Histopathol.* 2008;14:388–400.
15. Young RH, Scully RE. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. A clinicopathological analysis of 207 cases. *Am J Surg Pathol.* 1985;9:543–69.
16. Zanotti KM. The clinical manifestations and diagnosis of Sertoli-Leydig cell tumors of the ovary. *CME J Gynecol Oncol.* 2002;7:129–33.