

Małgorzata Klimek

Klinika Ginekologii Onkologicznej Centrum Onkologii, Oddział w Krakowie

***Gliomatosis peritonei* — opis przypadku i przegląd piśmiennictwa**

Gliomatosis peritonei — a case report and literature review

Adres do korespondencji:

dr med. Małgorzata Klimek
 Centrum Onkologii, Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie
 ul. Garncarska 11, 31-115 Kraków
 Tel./faks: (+ 48 12) 422 99 00/423 10 46
 e-mail: klimekmag@poczta.onet.pl

STRESZCZENIE

Gliomatosis peritonei to bardzo rzadka jednostka chorobowa występująca głównie u kobiet operowanych z powodu potworniaków jajnika. Charakteryzuje się występowaniem w obrębie otrzewnej implantów dojrzałej tkanki glejowej. Skupiska tkanki glejowej diagnozuje się najczęściej w trakcie powtórnego otwarcia jamy brzusznej, rzadziej podczas pierwszego zabiegu. Implanty tkanki glejowej rozwijają się w drodze dojrzewania tkanek potwornika lub w drodze różnicowania się komórek multipotencjalnych wyściółki otrzewnowej. Prezentowany przypadek dotyczy 24-letniej chorej, u której rozpoznano *gliomatosis peritonei* podczas 2. zabiegu, wykonanego 5 miesięcy po pierwszej operacji wycięcia niedojrzałego potwornika jajnika. Przedstawiono również przegląd piśmiennictwa.

Słowa kluczowe: *gliomatosis peritonei*, potworniak jajnika, leczenie operacyjne

ABSTRACT

Gliomatosis peritonei a very rare entity that occurs almost exclusively in patients with ovarian teratoma is characterized by benign glial implants on the peritoneal surface of the abdomen. The implants have been diagnosed at second-look laparotomy, or in rare case during first surgery. Glial tissues are derived from maturation of teratoma tissue that has implanted in the peritoneum or glial differentiation of peritoneal stem cells. In this study the case of 24-years-old women, in whom gliomatosis peritonei was diagnosed 5 months after initial surgery for ovary immature teratoma and literature review have been presented.

Key words: *gliomatosis peritonei*, teratoma of ovary, surgery

Onkol. Prak. Klin. 2008; 5: 198–201

Onkologia w Praktyce Klinicznej
 Tom 4, nr 5, 198–201
 Copyright © 2008 Via Medica
 ISSN 1734-3542
 www.opk.viamedica.pl

Wstęp

Glejakowatość otrzewnej (GP, *gliomatosis peritonei*) charakteryzuje się występowaniem w obrębie otrzewnej mnogich implantów tkanki glejowej. Jest to rzadko występujący, łagodny rozrost związany z przebiegiem operacji wycięcia guzów jajników o charakterze potworniaków o różnym stopniu dojrzałości [1–3]. W pojedynczych doniesieniach opisano obecność implantów tkanki glejowej w otrzewnej także u chorych z potwornikiem żołądka i z niedojrzałym potwornikiem trzonu macicy współistniejącym z rakiem błony śluzowej macicy [4, 5]. Autorzy doniesień na temat GP proponują dwie hipotezy tłumaczące patogenezę

tego schorzenia. Według pierwszej implanty tkanki glejowej rozwijają się w następstwie pęknięcia torebki jajnika w czasie pierwszego zabiegu wycięcia potwornika lub jako skutek rozsiewu naczyniami limfatycznymi i krwionośnymi z towarzyszącym dojrzewaniem w kierunku tkanki glejowej [6]. Druga hipoteza sugeruje rozwój ognisk komórek glejowych na drodze metaplazji z *Müllerian stem cells* jako odpowiedzi na stymulację o nieznanym charakterze [7, 8]. Po raz pierwszy opisano GP w 1906 roku. Dotychczas w piśmiennictwie odnotowano około 100 przypadków tej choroby. Celem pracy jest przedstawienie przypadku *gliomatosis peritonei* u 24-letniej chorej oraz przegląd piśmiennictwa.

Opis przypadku

Kobietę w wieku 24 lat skierowano w lutym 2008 roku do ambulatorium Kliniki Ginekologii Onkologicznej Instytutu Onkologii w Krakowie z następującym rozpoznaniem: *teratoma immaturum ovarii sinistri. Status post adnexectomiam sinistri, appendectomiam et resectionem omenti partialis*. Zabieg wykonano w Maimonides Cancer Center w Nowym Jorku 6 miesięcy wcześniej. Do szpitala w Nowym Jorku chora zgłosiła się z powodu powiększającego się obwodu brzucha i dolegliwości bólowych w podbrzuszu. W badaniu przez pochwę i odbytnicę stwierdzono guz wypełniający miednicę mniejszą. W badaniu ultrasonograficznym stwierdzono: — zmianę w okolicy miednicy mniejszej o przeważającym litym utkaniu i wymiarach $17,6 \times 10,7 \times 15,4$ cm odpowiadającą powiększonemu trzonowi macicy lub guzowi lewego jajnika; — cystę o wymiarach $26 \times 24 \times 17$ mm na prawym jajniku o wymiarach $49 \times 47 \times 40,5$ mm; — niewielką ilość płynu w otoczeniu opisywanej wyżej litej zmiany.

W tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) potwierdzono obecność w miednicy mniejszej zmiany o częściowo torbielowatym charakterze i wymiarach $12 \times 12 \times 20$ cm. W pozostałych narządach jamy brzusznej i klatki piersiowej nie zaobserwowano zmian w obrazie tomografii komputerowej. W trakcie zabiegu operacyjnego wykonanego 15 września 2007 roku stwierdzono guz lewych przydatków o wymiarach 15×20 cm oraz niewielką ilość płynu w jamie otrzewnej. Wykonano lewostronną adnektomię, częściową resekcję sieci, wycięto wyrostek robaczkowy, wykonano biopsję otrzewnej, biopsję węzłów chłonnych miednicy mniejszej po lewej stronie, lewego przymacicza, lewego dołu zasłonowego, sprawdzono węzły około aortalne, pobrano płyn z jamy otrzewnej do badania cytologicznego. Wynik badania histopatologicznego wyciętego lewego jajnika brzmiał następująco: *teratoma immature, high grade, capsular rupture*. Lewy jajowód i pozostały materiał operacyjny przedstawiały prawidłowy obraz histologiczny. Chora otrzymała 4 serie chemioterapii BEP (bleomycyna + etopozyd + cisplatyna) ze względu na typ histologiczny guza lewego jajnika, niski stopień dojrzałości histologicznej, pękniętą w trakcie zabiegu torebkę, a także obecność guza o wymiarach $2 \times 2 \times 3$ cm w łożu po usuniętych lewych przydatkach, który stwierdzono w badaniu CT wykonanym po powrocie do Polski. Po czwartej serii chemioterapii w badaniu ginekologicznym oraz CT stwierdzono powiększenie się guza do średnicy około 4 cm. Zmieniono schemat chemioterapii na VIP (vinkrystyna + ifosfamid + cisplatyna). Z powodu reakcji uczuleniowej na ifosfamid odstąpiono od dalszej chemioterapii. Stężenie wskaźników nowotworowych: alfafeto-

proteiny (AFP, *alphafetoprotein*), antygenu karcinoembrionalnego (CEA, *carcinoembryonic antigen*), beta-gonadotropiny kosmówkowej (HCG, *human chorionic gonadotropin*) było w granicach normy. W ambulatorium Kliniki Ginekologii Onkologicznej Instytutu Onkologii w Krakowie pod kontrolą USG wykonano punkcję cienkoigłową zmiany opisywanej w łożu po wyciętych lewych przydatkach. W badaniu histopatologicznym pobranego materiału (nr 402.779) stwierdzono obraz odpowiadający potworniakowi — drobne fragmenty tkanek wywodzących się z trzech listków zarodkowych (tkanki tłuszczowej, włóknistej, chrząstki tkanki nerwowej oraz nabłonka gruczołowego). Ostatecznie stopień złośliwości guza rozpoznano na podstawie badania histologicznego zmiany usuniętej w całości. W trakcie relaparotomii wykonanej 20 lutego 2008 roku stwierdzono liczne zrosty płaszczynowe jelita cienkiego z otrzewną ścienną oraz rozległy zrost esicy z otrzewną ścienną w okolicy nadpęcherzowej. Po rozpreparowaniu zrostów, uwolnieniu jelit i wycięciu lewych przydatków stwierdzono, iż macica jest drobna, zaś na prawym jajniku znajduje się gładkościenna cysta, którą nakłuto, a pobrany płyn przesłano do badania cytologicznego. Po lewej stronie, częściowo w zatoce Douglasa, stwierdzono guz o nierównej powierzchni i średnicy około 4 cm w ścisłych zrostach z prostnicą i otrzewną ścienną. Po uwolnieniu zrostów i zmobilizowaniu guza wycięto go w całości i przekazano do doraźnego badania histopatologicznego. Wycięto fragment prawego jajnika, pobrano kilka zrostów międzypętlowych i guzków z powierzchni jelit oraz fragment pozostałej sieci do badania histopatologicznego. W badaniu śródoperacyjnym stwierdzono, iż badany fragment tkanki łącznej lub pochodzenia nerwowego nie zawiera cech atypii (*teratoma probabiliter immaturum*).

Ostateczny wynik histopatologiczny wznowy guza w miejscu wyciętych lewych przydatków (nr 404 183–188) brzmiał następująco: „*teratoma ovarii*. Utkanie potworniaka zbudowane z elementów wszystkich trzech listków zarodkowych, dominują składniki pochodzące z ektodermy: głównie dojrzała tkanka glejowa z ogniskami różnicowania zwojowego oraz nabłonek wielowarstwowy płaski (jak w torbieli skórzastej). Komponentę endodermalną tworzą dojrzałe gruczoły. Na komponentę mezenchymalną składa się niedojrzała tkanka tłuszczowa oraz ogniska chrząstka także niewielkie ogniska niedojrzałego osteoidu”. Dostarczony materiał zbadano w całości, w badanych wycinkach nie stwierdzono elementów zarodkowego podścieliska ani utkania neuroepitelium. Na podstawie obrazu histologicznego nie można dokonać ostatecznej oceny biologii guza. Zgodnie z obowiązującymi kryteriami diagnostycznymi brakuje podstaw do rozpoznania złośliwej, niedojrzałej postaci potworniaka. Wynik badania histopatologicznego fragmentu prawego jajnika

(nr 404 179) brzmiał następująco: „Fragment jajnika o zachowanej budowie histologicznej z obecnością pęcherzyków pierwotnych i ciałek białawych. Na powierzchni jajnika widoczny jest wszczep tkanki glejowej. Popłuczyny z jamy otrzewnej oraz płyn z torbieli jajnika prawego (nr 404 166 i 404 167) bez komórek atypowych”. W pozostałym materiale stwierdzono „zrost między pętlami jelita cienkiego (nr 404 173–174), fragment zrostu otrzewnej (nr 404 175), fragment sieci (nr 404 176–178), fragment sieci (nr 404 180–181), guzek z powierzchni jelita (nr 404 182)” oraz zmiany o typie *gliomatosis peritonei*. Chorą objęto obserwacją.

Dyskusja

Glejakowość otrzewnej po raz pierwszy opisano w 1906 roku [9]. Dotychczas w piśmiennictwie odnotowano około 100 przypadków tej choroby. Harms i wsp. przedstawili największą liczbę przypadków (13) w jednym opracowaniu [3]. Choroba ta dotyczy młodych pacjentek z guzami jajników o typie potworniaków o różnym stopniu dojrzałości, najczęściej niedojrzałych, i charakteryzuje się występowaniem na otrzewnej guzkowatych implantów dojrzałej tkanki glejowej najczęściej o średnicy do 3 mm, rzadziej większych, do średnicy 3,5 cm. Guzkowate struktury tkanki glejowej stwierdzano w trakcie powtórnego otwarcia jamy brzusznej, na ogół kilka lat po wycięciu potworniaka jajnika, choć opisywano je również w trakcie pierwszego zabiegu usuwania niedojrzałego potworniaka. W przedstawianym przypadku był to okres około 5 miesięcy. Tendencja do szerzenia się zmian guzkowatych w obrębie otrzewnej ściennej, sieci i miednicy może przy makroskopowej ocenie powodować błędne podejrzenie złośliwego nowotworu lub zmian gruczolanych. Można dokonać ostatecznego rozpoznania na podstawie immunohistochemicznej oceny usuniętych zmian [3, 10–13].

Patogenezę GP tłumaczą dwie teorie. Według pierwszej skupiska tkanki glejowej pojawiają się jako skutek spontanicznego lub chirurgicznego przerwania ciągłości torebki jajnika w czasie pierwszego zabiegu wycięcia potworniaka albo jako skutek rozsiewu naczyń limfatycznymi i krwionośnymi z towarzyszącym dojrzwaniem w kierunku tkanki glejowej [2, 3, 14, 15]. Według drugiej teorii guzki tkanki glejowej pochodzą od prawidłowych komórek multipotencjalnych (*stem cells*) i są następstwem metaplastji w odpowiedzi na stymulację o nieznanym charakterze [1, 7]. Według Fergusona i wsp. [8] obecność homozygotycznych implantów tkanki glejowej najprawdopodobniej ma związek z potworniakiem jajnika, natomiast implanty heterozygotyczne pochodzą od prawidłowych komórek. System stopniowania histologicznej dojrzałości potworniaków jajnika [16] zmodyfikowany przez Norri-

sa i wsp. [17] można zastosować również do oceny skupisk tkanki glejowej. Ogniskom tkanki glejowej może towarzyszyć tkanka łączna oraz cechy przewlekłego zapalenia [6, 11, 18]. Prawdopodobna jest też obecność zwapnienia oraz ciał piaszczakowatych [14, 19, 20], co może być wyrazem przetrwałej aktywności proliferacyjnej.

Z początkiem lat 80. opisano przypadek łagodnej, przerzutowej formy guza z komórek germinalnych pod nazwą *growing teratoma syndrom* (GTS) [21, 22], w którym podczas pierwszego zabiegu guzowi jajnika o charakterze niedojrzałego potworniaka towarzyszyły rozsiane zmiany o typie *gliomatosis peritonei*. Chora otrzymała 5 cykli chemioterapii wielolekowej, uzyskano normalizację wyjściowo podwyższonych wartości wskaźników nowotworowych i zakończono chemioterapię. W trakcie ponownego zabiegu wykonanego pół roku później stwierdzono jedynie implanty dojrzałego potworniaka. Chorą objęto jedynie obserwacją z powodu wysokiej histologicznej dojrzałości implantów i niemożności usunięcia wszystkich ognisk.

Aby rozpoznać GTS, należy stwierdzić obecność 3 czynników:

- klinicznych lub radiologicznych objawów przerzutów w trakcie chemioterapii lub po niej;
- normalizację stężenia podwyższonych wyjściowo wskaźników nowotworowych;
- przebiecie powtórnego zabiegu wykazującego jedynie ogniska dojrzałego potworniaka.

Growing teratoma syndrom odpowiada innemu opisanemu zjawisku, które nazwano „chemioterapeutyczną retrokonwersją” [23, 24], objawiającemu się konwersją przerzutowych ognisk niedojrzałego potworniaka w postać dojrzałą pod wpływem chemioterapii. Przypadek kliniczny opisany przez autorkę niniejszej pracy może być przykładem takiej konwersji — podczas drugiego zabiegu stwierdzono jedynie dojrzałą postać potworniaka, równocześnie jednak chemioterapia zastosowana u chorej mogła być czynnikiem stymulującym, o jakim wspomina się w drugiej teorii, pod wpływem którego punktem wyjścia implantów tkanki glejowej w obrębie otrzewnej stwierdzonych podczas drugiego zabiegu mogły być prawidłowe komórki.

Pod względem klinicznym opisane w piśmiennictwie przypadki glejakowości otrzewnej przebiegały na ogół bez tendencji do progresji. W tym przypadku wystarczyło podjąć postępowanie zachowawcze. Jednak konieczna jest długotrwała ścisła kontrola chorych na tę rzadką formę nowotworu [6]. Opisano w piśmiennictwie przypadki zgonów. Ogniska tkanki glejowej mogą pozostać bez zmian morfologicznych przez okres nawet do 26 lat [11], mogą też ulec transformacji fibroblastycznej i zaniknąć [16, 25]. Stwierdzano także ich transformację do złośliwych komórek nowotworowych [26].

Na podstawie klinicznego przebiegu prezentowanego przypadku, a także przeglądu piśmiennictwa można wysnuć wniosek, iż GTS może być częścią *gliomatosis peritonei*. Długotrwała obserwacja chorych jest w pełni uzasadniona z powodu prawdopodobieństwa wystąpienia złośliwej transformacji w obrębie implantów na otrzewnej nawet po wielu latach.

Piśmiennictwo

1. Goht A., Lohler J., Scheidel P. i wsp. *Gliomatosis peritonei* combined with mature ovarian teratoma. Immunohistochemical observations. *Path. Res. Pract.* 1995; 191: 1029–1035.
2. Calder C.J., Light A.M., Rollason T.P. Immature ovarian teratoma with mature peritoneal metastatic deposits showing glial, epithelial and endometrioid differentiation. A case report and review of the literature. *Int. J. Gynecol. Path.* 1994; 13: 279–288.
3. Harms D., Janig U., Gobel U. *Gliomatosis peritonei* in childhood and adolescence. Clinicopathological study of 13 cases including immunohistochemical findings. *Path. Res. Pract.* 1989; 184: 422–430.
4. Coulson WF. Peritoneal gliomatosis from gastric teratoma. *Am. J. Clin. Pathol.* 1990; 94: 87–89.
5. Ansah-Boateng Y., Wells M., Poole D.R. Coexistent immature teratoma of the uterus and endometrial adenocarcinoma complicated by gliomatosis peritonei. *Gynecol. Oncol.* 1985; 21: 106–110.
6. Robboy S.L., Scully R.E. Ovarian teratoma with glial implants on the peritoneum. An analysis of 12 cases. *Hum. Pathol.* 1970; 1: 643–653.
7. Dallenbach-Hellweg G. Critical commentary to *Gliomatosis peritonei* combined with mature ovarian teratoma. *Pathol. Res. Pract.* 1995; 191: 1073.
8. Ferguson A.W., Katabuchi H., Ronnet B.M. i wsp. Glial Implants in *Gliomatosis Peritonei* Arise from Normal Tissue, Not from the Associated Teratoma. *Am. J. Pathol.* 2001; 159: 51–55.
9. Neuhauser H. Ueber die teratoiden geschwulste des eierstocks. *Arch. Gynaek.* 1906; 79: 696–719.
10. Favara B.E., Franciosi RA. Ovarian teratoma and neuroglial implants on the peritoneum. *Cancer* 1973; 31: 678–681.
11. Nielsen S.N.J., Scheithauer B.W., Gaffey T.A. *Gliomatosis peritonei*. *Cancer* 1985; 56: 2499–2503.
12. Hamada Y., Tanano A., Sato M. i wsp. Ovarian teratoma with *gliomatosis peritonei*: Report of two casus. *Surg. Today* 1998; 28: 223–226.
13. Chaung J.H., Chen L. Ovarian teratoma with gliomatosis peritonei. *J. Pediatr. Surg.* 1992; 27: 662064.
14. Muller A.M., Sondgenb D., Strunzb R. i wsp. *Gliomatosis peritonei*. A report of two cases and review of the literature. *Eur. J. Obst. Gynecol. Reprod. Biol.* 2002; 100: 213–222.
15. El Shafie M., Furay R.W., Chablani L.V. Ovarian teratoma with peritoneal and lymph node metastases of mature glial tissue. A benign condition. *J. Surg. Oncol.* 1984; 27: 18–21.
16. Thulbeck W.M., Scully R.E. Solid teratoma of the ovary: a clinicopathological analysis of 9 cases. *Cancer* 1960; 13: 804–811.
17. Norris H.J., Zirkin H.J., Benson W.L. Immature (malignant) teratoma of the ovary: a clinical and pathologic study of of 58 cases. *Cancer* 1976; 37: 2359–2372.
18. Truong L.D., Jurco Ills., McGavran M.H. *Gliomatosis peritonei*. Report of two cases and review of the literature. *Am. J. Surg. Pathol.* 1982; 6: 443–449.
19. Bassler R., Theele C., Labach H. Nodular and tumorlike gliomatosis peritonei with endometriosis caused by a mature ovarian teratoma. *Pathol. Res. Pract.* 1982; 175: 392–403.
20. Kwan M.Y., Kalle W., Lau G.T. i wsp. Is *gliomatosis peritonei* derived from the associated ovarian teratoma? *Hum. Pathol.* 2004; 35: 685–688.
21. Umekawa T., Tabata T., Tanida K. i wsp. Growing teratoma syndrome as a unusual causa of *gliomatosis peritonei*. A case report. *Gynecol. Oncol.* 2005; 99: 761–763.
22. Logothetis C.J., Samuels M.L., Trindade A. i wsp. The growing teratoma syndrome. *Cancer* 1982; 50: 1629–1635.
23. Amsalem H., Nadjari M., Prus D. i wsp. A growing teratoma syndrome vs. chemotherapeutic retroconversion: case report and review of the literature. *Gynecol. Oncol.* 2004; 92: 357–360.
24. Di Saia P.J., Saltz A., Kagan A.R. i wsp. Chemotherapeutic retroconversion if immature teratoma of the ovary. *Obstet. Gynecol.* 1977; 49: 346–350.
25. Fortt R.W., Mathie I.K. *Gliomatosis peritonei* caused by ovarian teratoma. *J. Clin. Pathol.* 1969; 22: 348–353.
26. Dadmanesh F., Miller D.M., Swenerton K.D. i wsp. *Gliomatosis peritonei* with malignant transformation. *Mod. Pathol.* 1997; 10: 597–601.