

МУЛТИФОКАЛНИ АБРИКОСОВЉЕВ ГРАНУЛАРНИ ЋЕЛИЈСКИ ТУМОР ЈЕДЊАКА – ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Томислав Д. РАНЂЕЛОВИЋ, Зорица М. СТОЈШИЋ, Јасна М. ГАЧИЋ,
Дарко Н. БАБИЋ, Миодраг Т. СТОЈИЉКОВИЋ, Иванка М. БАРАЛИЋ,
Мирослав К. ГРАНИЋ, Небојша С. ИВАНОВИЋ, Драган М. ГАЧИЋ

Клиничко-болнички центар „Бежанијска коса”, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Грануларни ћелијски тумор (енгл. *granular cell tumour – GCT*) је ретка врста тумора меких ткива који је дуго био предмет расправе међу патолозима у погледу хистогенезе. Најређе се локализују на аеродигестивном тракту, укључујући и једњак.

Приказ болесника Приказан је 37-годишњи мушкарац који је болнички лечен због болова при гутању и повремене фаринго-назалне регургитације праћене благим губитком телесне масе. Стандардно клиничко испитивање, које је обухватило радиолошко снимање плућа и грудног коша, ЕКГ и лабораторијску анализу крви, није показало патолошки налаз. Налаз контрастне езофагогастрографије је открио вишеструка овоидна расветљења у зиду једњака. Снимак компјутеризоване томографије (СТ) грудног коша потврдио је туморску стенозу лумена проксималног једњака. Флексибилном горњом панендоскопијом је потврђен налаз мултифокалних жућкастих нодула дуж једњака, који су били покривени глатком слузницом. Биопсија узорка с највећег нодула потврдила је хистолошку слику ретког *GCT*. Изведене су суптотална езофагектомија и реконструкција дугим сегментом колоне. Ток после операције протекао је без компликација. Оперативни препарат се састојао од четири овоидна тумора, хистолошки састављених од округлих и полигоналних ћелија са централним једрима попуњеним ситним или крупним гранулама. Већина туморских ћелија је показала јаку позитивност на имунохистохемијско бојење са протеином *S-100* и делимичну позитивност на *p-53* и *Ki-67*. Метастазе у лимфним чворовима нису забележене.

Закључак *GCT* једњака има ниску инциденцију и ретко изазива симптоме. Синхрона мултифокалност, величина и патолошке одлике указују на могућу малигну предиспозицију, што захтева хируршку ресекцију једњака.

Кључне речи: мултифокални грануларни ћелијски тумор; једњак; езофагектомија

УВОД

Грануларни ћелијски тумор (енгл. *granular cell tumour – GCT*) је ретка врста тумора који захвата једњак и као ентитет је познатији патолозима него гастроентеролозима и хирурзима. Обично се случајно открије током рутинског ендоскопског прегледа једњака код пацијената без симптома обољења, а испољава се у виду жућкастих нодула испод провидног интактнoг епитела [1-4]. Може се јавити код особа било које старосне доби, а најчешће између четврте и пете декаде.

Тумори се приказују у виду солитарних, безболних нодула с највећим пречником до 3 *cm*. Најчешће место на којем се уочавају је кожа и поткожа грудног коша и екстремитета. Језик је примарна локализација, с инциденцијом већом од 40% случајева *GCT* [4-6]. Инциденција у гастроинтестиналном тракту је 6%, с најчешћом презентацијом солитарних лезија на једњаку, дистално од карине. У 5% случајева *GCT* се испољава мултицентрично, када захвата неколико органа, углавном ларинкс, трахеју, перикард, перианалну регију, вулву и кожу. Описано је неколико случајева мултипле синхроне мултицентричне презентације *GCT*, а међу њима и случај са 16 синхроних *GCT* код исте особе [5, 6]. Симултана мултифокална локализација на једњаку је веома ретка.

Иако синдромска или генетичка веза није описана, наведени су случајеви *GCT* са малигним својствима,

учесталим рецидивима и фаталним исходима. У клиничкој пракси је тешко предвидети који ће тумор метастазирати, јер некада и *GCT* једњака с хистолошки бенигним одликама може испољити малигно биолошко понашање [2, 7-9]. У другој ситуацији хистолошка обележја *GCT* имају предиктиван значај за малигно понашање тумора, те је и налаз метастаза у регионалним лимфним чворовима могућ [10]. Због дилема у погледу биолошког понашања, клиничко лечење *GCT* једњака првенствено зависи од локализације, величине и броја тумора, па може подразумевати поступке од локалне нехируршке аблације до примене хируршке ресекције једњака.

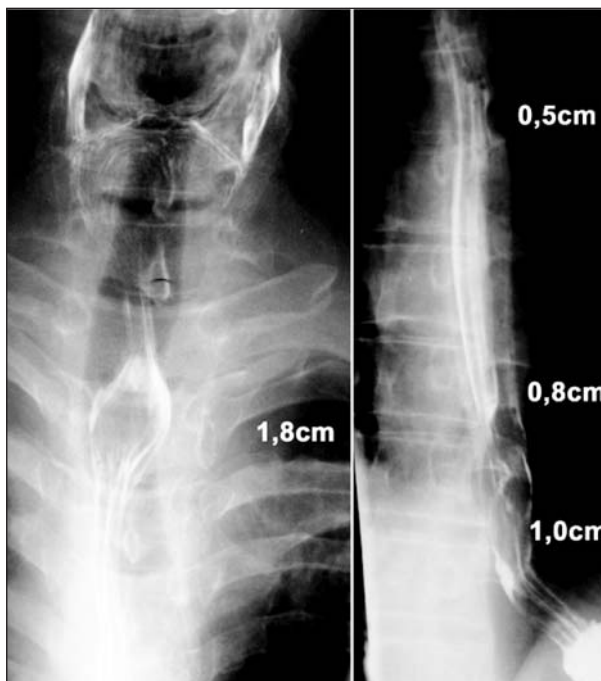
Приказујемо болесника са дијагностикованим симултаним мултифокалним *GCT* локализованим на једњаку.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Код мушкараца старог 37 година откривене су четири нодуларне промене (0,5 и 1,0 *cm*) у субкариналном сегменту торакалног једњака, пречника 0,8 *cm* у проксималном торакалном сегменту и 1,8 *cm* у цервиксној регији. Нодуларне промене биле су распоређене у субмукозном слоју у зиду једњака, у истој сагиталној осовини. Болесник је имао повремене потешкоће с гутањем и изгубио је на тежини око 5 *kg* у последњих година дана. Три месеца пре болничког лечења дисфа-

гија и бол у грудима су били свакодневни симптоми, нарочито при гутању чврсте хране.

Клинички преглед болесника је обухватио ЕКГ, постеро-антериорни и латерални рендгенски преглед плућа и грудног коша, али су сви налази били нормални. Налаз контрастне езофагогастрографије је открио дефекте у сенци на четири нивоа једњака (Слика 1). Езофагогастродуоденоскопском експлорацијом су уочене жућкасте нодуларне промене испод интактне, прозирне, али фиксирание мукозе на 19 cm, 23 cm, 36 cm и 39 cm од секутића. Хистолошка анализа ендоскопског узорка с нодуларне промене у цервикоторакалном сегменту једњака открила је неубичајену слику. У поновљеној ендоскопској биопсији патолошки преглед узорка је указао на то да је субмукозни тумор једњака GCT, при чему се малигна својства тумора нису могла искључити. На налазу компјутеризоване томографије (СТ) грудног коша и трбуха уочени су ужи лумен једњака и хемисферично туморско задебљање зида једњака између карине трахеје и езофагогастричног прелаза. Није било тумора у јетри, нити увећаних лимфних чворова у медијастинуму. На ендоскопском ултрасонограму запажена је субмукозна туморозна промена само у проксималном сегменту једњака. На основу ових налаза дијагностиковани су вишеструки езофагусни GCT, али се није могло одредити да ли су бенигне или малигне природе.



СЛИКА 1. Овоидна оштећење пуњена са значајним сужењем лумена горњих делова езофагуса са дискретном проксималном дилатацијом (десно) и мањим муралним туморима у проксималном и дисталном грудном делу езофагуса с интактном и глатком мукозом (лево).

FIGURE 1. A barium meal study shows ovoid defects of barium column shadow with considerable luminal narrowing in the upper oesophagus, with discrete proximal dilatation (right) and smaller mural tumours in the proximal and distal thoracic oesophagus, strictly delineated and smooth mucosa (left).

Због очигледне дилеме у погледу биолошког понашања тумора, планирано је извођење езофагектомије којом би све туморске промене биле обухваћене, за чије извођење је болесник дао сагласност.

Приступом кроз деснострану торакотомију, кроз шести међуребарни простор, после делимичне мобилизације једњака, урађена је миотомија и покушана субмукозна ексцизија тумора. Услед немогућности да се тумори ексцидирају на безбедан начин због изражене перитуморске фиброзе, изведена је мобилизација торакалног једњака. Потом је промењен положај болесника у дорзални декубитус како би се извео абдоминоцервиксни приступ. Кроз леву цервикотомију се приступило једњаку и урадила трансекција изнад најпроксималнијег тумора. Биопсијом *ex tempore* потврђен је изостанак туморских ћелија на линији пресека. Ослобођени једњак је мобилисан у трбух, а затим је мобилисан и желуцац, уз очување гастропилоичне васкуларне аркаде. Током припреме желуца за супституцију једњака утврђена је недовољна васкуларна анастомоза између десних и левих гастро-



СЛИКА 2. Интраоперациони изглед реконструкције једњака дугачким сегментом колона и креирањем кологастро анастомозе (лево) и постоперациони контролни контрастни езофагограм (десно).

FIGURE 2. Intraoperative aspect of a long transversosplenic colon segment used for reconstruction with created colo-gastro anastomosis in two layers (left) and postoperative control contrast oesophagography (right).

ДИСКУСИЈА

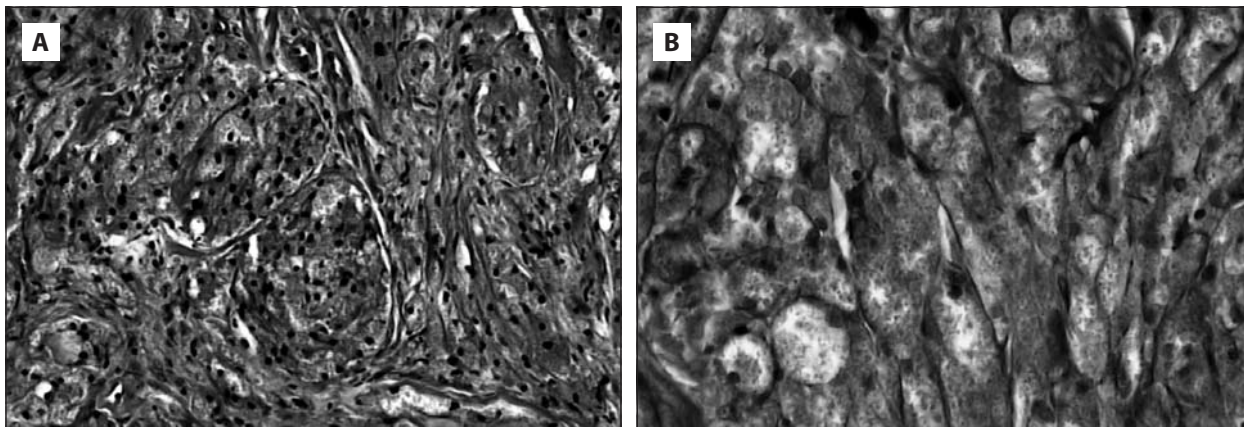
епиплоичних судова на великој кривини желуца, типу *long gap*, због чега је желудац остао *in situ*. За реконструкцију једњака је искоришћен дуги сегмент левог колона, који је транспониран кроз задњи медијастинум, и формирана езофагоколична анастомоза на врату појединачним дворедним сутурама (Слика 2).

Ток после операције је протекао без компликација. Болесник је пуштен шеснаестог дана од операције, уз могућност узимања меке хране, чију количину је дозирао сам. Ранијих симптома ни једанаест месеци после операције није било.

Препарат који је послат на патолошко-лабораторијско испитивање садржао је сегмент од 15 cm ретрахованог једњака. У субмукози дисталног једњака, близу гастроэзофагусног споја, била су два добро ограничена жућкаста нодула с хистолошким одликама *GCT* (пречника 1,0 и 0,5 cm). Мали, жути тумор пречника од 0,8 cm уочен је изнад мукозне површине проксималног торакалног једњака и имао је претходно наведене хистолошке особине *GCT*. Ћелије су биле аранжирани у малим гроздовима и подељене фибровезивним ткивним септама. Доминирале су округле или полигоналне ћелије с малим периферно локализованим униформним једрима и тачкастим еозинofilним цитоплазматским гранулама с местимично широким еозинofilним глобулама (Слика 3А). Већина туморских ћелија је после имунохистохемијског бојења била позитивна на протеин *S-100*, што потврђује да су у питању *GCT*. Плеоморфизам је био веома слабо изражен и није било митотске активности. Ћелије су означене као бенигне, будући да нису откривена малигна обележја, као што су некроза, везикуларна једра са широким нуклеолусима и повећани митотски индекс. Туморске ћелије су биле делом позитивне на *p53* и *Ki-67* имунохистохемијско бојење. Непосредно испод проксималне маргине ресекције откривен је четврти тумор, који је описан као слабо дефинисана кружна лезија састављена од густих жутих трака које померају мукозу и пробијају у мишићни слој, веома слабо израженог плеоморфизма и без митотске активности (Слика 3В).

GCT су тумори који израстају на субмукози једњака и чине око 0,5% свих муралних бенигнух тумора. Радиолошки и ендоскопски их је тешко разликовати од бенигнух стромалних тумора, посебно лејомиома једњака [4]. Хистогенеза *GCT* је контроверзна [9]. Први случај објављен на енглеском језику био је опис грануларног ћелијског миобластома (енгл. *granular cell myoblastoma*), а приказао га је 1926. године руски патолог Алексеј Иванович Абрикосов (*Abrikosoff*, 1875-1955) [11], који је веровао да су цитолошке особине и топографска веза тумора за мишиће у функцији заједничког порекла. Према наводу Фрида (*Fried*) и сарадника [12], нешто касније аустријски патолог Фејртер (*Feyrter*) је први приметио да идентични тумори расту на много различитих места и лоцирају се уз периферне нерве. Он је схватио да то утиче на перинеурално порекло, те им је стога променио име и назвао их грануларним ћелијским неуромима (енгл. *granular cell neuroma*). На основу налаза електронске микроскопије, Фишер (*Fisher*) и Векслер (*Wechsler*) [13] су сугерисали актуелно шваномско порекло *GCT*, засновано на налазима бројних цитоплазматских вакуола које садрже мијелин, при чему је цитоплазматски део окружен базалном ламином у слоју од шваномских ћелија.

Клиничко лечење *GCT* је обично проблематично због дилеме у погледу биолошког понашања тумора, па може обухватити поступке од трансендоскопске локалне ексцизије, уз вишегодишње надгледање болесника, до хируршке ресекције једњака. Оба метода доводе до излечења ако је у питању тумор бенигне природе. Ипак, локални рецидив је могућ и његова инциденција је, према подацима из литературе, 5-10% упркос изостанку хистолошких обележја малигнитета. Сваки случај локалног рецидива побуђује сумњу на малигну природу *GCT*. Он се обично документује пре појаве метастаза, које се шире лимфним и хематогеним путевима, најчешће у плућа, јетру и кости. Подаци из литературе указују на учесталост ма-



СЛИКА 3. Микроскопски изглед бенигнух грануларних ћелија које расту инфилтративно у мањим групама кроз везивно ткиво субмукозе и мишићна влакна мускуларис проприје горњег езофагуса (А: увеличање $\times 200$; В: увеличање $\times 400$).

FIGURE 3. Photomicrograph shows benign appearing granular cells infiltrating in small clusters between the connective submucosa tissue and muscle fibers of the submucosa and muscularis propria layer of the upper oesophagus (A: magnification $\times 200$; B: magnification $\times 400$).

лигног понашања *GCT* код 1-3 % испитаника [1, 3-5]. Постоји мање од 30 описаних случајева малигног *GCT* [14]. Обележја тумора која указују на малигнитет су: локални рецидив, брз раст, пречник већи од 4 *cm*, некроза тумора, наглашена целуларност, ћелијска атипичност и митотска активност више од два у пољу с увећањем [1, 3, 5, 12, 13]. Иако цитолошка атипичност корелира с малигнитетом, тешко је на основу хистолошког испитивања предвидети који ће тумор метастазирати, мада има доказа о метастатским туморима с хистолошки бенигним особинама [11, 14, 15]. Од приближно 200 случајева који захватају једнак описаних у литератури, само су три малигна [5, 6, 10, 13]. Ефекат радикалне операције, зрачења и цитостатске хемиотерапије још није доказан у лечењу малигну *GCT* [7, 10, 14, 16]. Опште петогодишње преживљавање болесника мање је од 35% [1, 3, 13, 17, 18].

Болесници од симптома најчешће наводе потешкоће при гутању (дисфагију) и бол у грудима [1, 15, 19]. После иницијалне биопсије тумора и хистолошке потврде, неопходан је вишегодишњи ендоскопски надзор, иако се величина нодула не мења [3, 12, 16]. Тумори мање величине могу бити уклоњени ендоскопски, док је туморске промене широке основе потребно хируршки одстранити [12, 13, 18]. У литератури је описано 29 случајева мултифокалних *GCT* једњака и готово сви су бенигни [5, 6, 8, 17, 19]. Мултифокалност изгледа да не носи повећан ризик од малигног понашања [20]. Постоје три описана случаја малигног *GCT* једњака, од којих су два била метастатска, али ниједан од њих није био мултифокалан [14, 15, 17].

Вајат (*Wyatt*) и сарадници [8] су приказали 78-годишњу жену код које је дијагностикован тумор пречника 4,5 *cm* у проксималном једњаку. Био је грађен од инфилтративних вретенастих ћелија с нуклеарним плеоморфизмом, повременим митотским фигурама и ћелија са гранулираном цитоплазмом, а испољавао је васкуларну инвазију [1, 2, 5, 13]. Овај случај је сличан овом који је приказан у нашем раду, како по локализацији, тако и по обележјима *GCT*, али не и по малигним цитолошким одликама.

Омори (*Ohmori*) и сарадници [10] су приказали 70-годишњу жену код које је дијагностикован малигни *GCT* пречника 5 *cm* у проксималном једњаку, који је имао екстензивну мишићну инфилтрацију плеоморфним вретенастим ћелијама с израженом атипичношћу једра и ретким митозама. Иако је овај тумор био клинички и хистолошки бениган, као и код нашег болесника показивао је инфилтративне особине. Према наводима истих аутора, Обидиче-Мајер (*Obiditsche-Mayer*) и сарадници су приказали 23-годишњу жену са *GCT* једњака, пречника око 10 *cm*, који је рецидивирао месец дана после ресекције у регионалне лимфне чворове, а шест месеци касније болесница је преминула.

Болесник приказан у нашем раду је лечен радикалном операцијом и био доброг општег стања једанаест месеци после операције, без доказа рецидива или метастаза. Ипак сматрамо да је неопходан дужи период надгледања болесника због непредвидљиве природе ових тумора. Мада ниједна од поменутих хистолошких одлика не означава сигурно малигна својства тумора, наглашена инфилтративна обележја и мултифокалност би требало уврстити у листу критеријума предиктивних за малигну природу *GCT*.

ЛИТЕРАТУРА

- David O, Jakate S. Multifocal granular cell tumor of the esophagus and proximal stomach with infiltrative pattern. A case report and review of the literature. Arch Pathol Lab Med 1999; 123:967-73.
- Jardines L, Cheung L, Livolsi V, et al. Malignant granular cell tumors: report of a case and review of the literature. Surgery 1994; 116:49-54.
- Rubens S, Herlinger H, Sigal H. Granular cell tumors of the esophagus. Gastrointest Radiol 1985; 10:11-5.
- Brady PG, Juergen Nord H, Connar RG. Granular cell tumor of the esophagus: natural history, diagnosis and therapy. Dig Dis Sci 1988; 33:1329-33.
- Johnson J, Holwig EB. Granular cell tumor of the gastrointestinal tract and perianal region. A study of 74 cases. Dig Dis Sci 1981; 26:807-16.
- Robertson AJ, McIntosh W, Lamont P, et al. Malignant granular cell tumour (myoblastoma) of the vulva: report of a case and review of the literature. Histopathology 1981; 5:69-79.
- Sarma DP, Rodriguez FH, Deiparine EM, et al. Symptomatic granular cell tumor of the esophagus. J Surg Oncol 1986; 33:246-9.
- Wyatt MG, O Donoghue DS, Clarke TJ, et al. Malignant granular cell tumour of the oesophagus. Eur J Surg Oncol 1991; 17:388-91.
- Goldblum JR, Rice TW, Zuccaro G, et al. Granular cell tumors of the esophagus: a clinical and pathologic study of 13 cases. Ann Thorac Surg 1996; 62:860-5.
- Ohmori T, Arita N, Uruga N, Tabei R, Tani M, Okamura H. Malignant granular cell tumor of the esophagus. A case report with light and electron microscopic, histochemical, and immunohistochemical study. Acta Pathol Jpn 1987; 37:775-83.
- Abrikosoff A. Über Myome. Auehend von der Quergeistreifen willkürlichen Muskulatur. Virchows Arch (Pathol Anat) 1926; 260:215-35.
- Fried KS, Arden JL, Gouge TH, et al. Multifocal granular cell tumors of the gastrointestinal tract. Am J Gastroenterol. 1984; 79:751-5.
- Fisher ER, Wechsler H. Granular cell myoblastoma – a misnomer: electron microscopic and histochemical evidence concerning its Schwann cell derivation and nature (granular cell schwannoma). Cancer 1962; 15:936-64.
- Tune JM, et al. Granular cell myoblastoma of the esophagus. Am J Gastroenterol 1981; 75:426-30.
- Cavalliere A, Sidoni A, Ferri I, et al. Granular cell tumor: an immunohistochemical study. Tumori 1994; 224-8.
- Mazur M, Shultz JJ, Myers JL. Granular cell tumor: immunohistochemical analysis of 21 benign tumors and one malignant tumor. Arch Pathol Lab Med 1990; 114:692-6.
- Paolaggi JA, et al. What is the association between granular cell tumors of the esophagus and cancer? In: Sauerbrich F. Presentation in the Field of Thoracic Surgery. Arch Klin Chir 1932; 173:457-63.
- Nabeya K, Nakadsa Y. Benign tumors of the esophagus in Japan along with personal experience. Dis Esophagus 1991; 4:21-9.
- Lewin KJ, Appelman HD. Tumors of the esophagus and stomach. In: Atlas of Tumor Pathology. 3rd ed. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1996. p.154-155.
- Maekawa H, Maekawa T, Yabuki K, et al. Multiple esophagogastric granular cell tumors. J Gastroenterol 2003; 38:776-80.

MULTIFOCAL ABRIKOSSOFF'S GRANULAR CELL TUMOUR OF THE OESOPHAGUS – CASE REPORT

Tomislav D. RANDJELOVIĆ, Zorica M. STOJŠIĆ, Jasna M. GAČIĆ, Darko N. BABIĆ, Miodrag T. STOJILJKOVIĆ,
Ivanka M. BARALIĆ, Miroslav K. GRANIĆ, Nebojša S. IVANOVIĆ, Dragan M. GAČIĆ
Clinical Hospital Centre "Bezanijska kosa", Belgrade

INTRODUCTION Granular cell tumours, relatively uncommon soft tissue tumours, have been a matter of debate among pathologists regarding histogenesis for a long time. Less common locations are in the aerodigestive tract including the oesophagus.

CASE OUTLINE We have recently treated a rare case, a 37-year old male, who was admitted due to dysphagia and a painful swallow with occasional pharyngo-nasal regurgitation followed with a mild loss of weight. Standard clinical examination including X-ray chest, ECG and laboratory tests did not show pathological findings. Barium contrast oesophagography demonstrated multiple ovoid defects in the wall of the oesophagus. CT scan of the chest confirmed luminal narrowing owing to the tumour of the upper oesophagus. Upper endoscopy showed unusual multifocal nodular lesions alongside the oesophageal axis covered by smooth mucosa. A primary biopsy specimen taken from the largest nodules confirmed an unusual pathological finding of the granular cell tumour. Subtotal, transpleural oesophagectomy was performed and reconstruction was derived by long colon segment interposition through the posterior mediastinum. The postoperative course was uneventful. The operative specimen consisted of four ovoid tumours alongside the oesophagus

(the greatest diameter 0.5-1.8, average 1.25). All verified tumours histologically consisted of a spindle-shaped or polygonal cells containing small and large eosinophilic granules and central nuclei. Most tumour cells showed strongly positive immunohistochemical staining for S-100 protein. These tumour cells were partially positive for p-53 and Ki-67. No lymph node metastases were detected histologically.

CONCLUSION Multifocal granular cell tumour of the oesophagus is an unusual finding with low incidence, and rarely caused symptoms. Pathological features and multiplicity of such tumours emphasized malignant predisposition requiring surgical resection of the oesophagus.

Key words: multifocal granular cell tumour; oesophagus; oesophagectomy

Tomislav RANDJELOVIĆ
Kliničko-bolnički centar „Bežanijska kosa“
Autoput bb, 11000 Beograd
Tel.: 011 3247 888
E-mail: rantom@bvcom.net