

OVER GRANÜLOSA HÜCRELİ TÜMÖRLERİN PROGNOZU VE KLİNİĞİ

Turgut YARDIM¹

Güren Y. DELLALOĞLU²

Metin MUTLU³

ÖZET

1985-1987 yıllarında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Doğum kliniğine başvuran iki hastada retrospektif olarak granulosa hücreli over tümörlerinin klinik semptomlarıyla tümör morfolojisi arasındaki ilişkiler ve hastalık seyri araştırıldı.

SUMMARY

CLINICAL FINDINGS AND PROGNOSIS OF GRANULOSA CELL TUMORS OF OVARIUM

A retrospective study of relationship between clinical symptoms and tumor morphology and prognosis of granulosa cell tumors of ovary in two patients who applied to Obstetrics and Gynecology Department in Trakya University Hospital during 1985-87 is made.

GENEL BİLGİ

Kadın gonadal stromal tümörleri (seks kordonları tümörleri) sıkılıkla feminizan tümörler olarak adlandırılır. Bunlar granulosa ve theka hücreli tümörlerdir (1, 11, 15, 23). Granulosa hücreli tümörler daha sıklır (15, 23).

Granulosa hücreli tümörler bütün over neoplazilerinin % 2'ini oluşturlar. Daha çok lokal infiltre olan bir gelişme gösterirler, çok nadir olarak extra abdominal metaztasları vardır (21, 23).

Granulosa hücreli tümörlerin % 5'i genç kızlarda menarşdan önce ortaya çıkmakta, fakat genellikle tümör, hasta 30 yaşını aşlığında tespit edile-

1 Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Öğretim Üyesi (Doç. Dr.) —EDİRNE.

2 Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Öğretim Üyesi (Yrd. Doç. Dr.)—EDİRNE.

3 Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi—EDİRNE.

bilmektedir. Sık olarak menopozdan önce görülürler. Ortalama hastalık yaşı 50-55 arasındadır. Tümör gebelikle birlikte de görülebilir. Yaşlı kadınlarda ve post-menopozal dönemde prognoz gençlere göre daha ağırdır.

Bu tür tümörlerin büyük kısmı östrojen salgılamaktadır. Östrojen hormon produksionuna bağlı olarak pseudo pubertas praecox, irregüler kanamalar, menometroraji, post menopozal kanamalar sık görülen belirtileridir (2, 9, 11, 15, 23). Bazı hastalarda amenore görülebilir. Yine östrojen produksiyonu'na bağlı olarak vajinal smearlarda yüksek proliferasyon gözlenebilir. Endometrium için tipik bulgu glandüler kistik hiperplazinin yada prekanseröz atipilerin ilerleyen devreleri olarak görülebilir (2, 9, 11, 15, 23). Hastalığa eşlik edebilen endometrium kanseri iyi differeansiye tiptedir. % 5-15 vakada meme karsinomu bildirilmiştir. Literatürde androjen yapımı ile birlikte olan granulosa hücreli tümörlerde bildirilmiştir.

Düzen semptomlar nonspesifik abdomunil şikayetler, ağrılar, hazırlı bozuklukları, batın çevresinin büyümesi, kilo kaybı olarak görülür.

Hastalık genellikle ilerlemiş tümör aşamalarında tespit edilir, vajinal kanama kötü prognozun işaretidir. Jinekolojik muayenelerde ekseriyetle batında tümör palpe edilir. Normal büyüklükte over nadirdir. Tümörün bilateral oluşu kötü prognozu işaret eder. Tümör 5 cm'den küçükse seyir daha iyidir. Büyük tümörlerin % 50inde rezidirler görülür.

Granulosa hücreli tümörler genellikle uzun bir hastalık seyri gösterirler, 10-20 yıl gibi uzun bir süre sonunda rezidiv ortaya çıkabilir. 5 yıllık survi % 60-90, 10-15 yıllık survi % 55-80 olarak bildirilmektedir (1, 2, 8, 11, 15, 17, 19, 23).

Mikroskopik olarak geniş bir spektrum ve farklı gelişme şekilleri gösterirler. Histolojik tümör yapısıyla prognoz genellikle birbirine bağlıdır. Polimorfi ve mitoz bakımından zenginlik prognozu kötü yönde etkiler (2, 23). Tümör histolojisi şu şekillerde olabilir.

- mikro follicüler
- makro follicüler
- trabeculer
- ünsilen
- diffüz gelişme
- mixt form

Granulosa hücreli tümörlerden ölenlerde extra abdominal, retroperitoneal lenf bezleri ve diğer uzak organ metastazları tespit edilmiştir.

35 yaşını geçmiş olanlarda tedavi; total histerektomi-bilateral salpingo ooferektomi, appendektomi ve omentektomidir. Daha genç hastalarda eğer hastanın çocuk sahibi olmak arzusu varsa ve tümör tek taraflı düzgün kapsüllü, mobil ise unilateral salpingo ooferektomi ve diğer overden biopsi almak yeterli olabilir (1, 11, 15, 23). Granülosa hücreli tümörler radyo-sensitiftir (1) kombinasyon şeklinde kemoterapiye cevap alındığına dair yayılarda vardır. Bu nedenle operasyon sonrası radyoterapi ve kemoterapi prognosu olumlu yönde etkiler.

MATERIAL VE METOD

1985-1987 yılları arasında kliniğimize başvuran iki hastaya granülosa hücreli over tümörü tanı konulmuş ve tedavileri yapılmıştır.

Klinik olarak hastaların yaşı, paritesi, semptomları, tümörün büyüğlüğü ve yayılması, tedavisi retrospektif olarak incelendi. Vakalar FIGO'nun overyel karsinom evrelemesine göre değerlendirildi. Patolojik anatomi raporları, ultrasound ve radyolojik bulguları, histolojik preparatlari ve histolojik tipi incelendi.

OLGULAR

Vaka 1: 60 yaşında 40 yıllık evli, yirmi yıllık menapozda idi. 6 doğum yapmıştı. Tümör sol overdeydi. FIGO evrelemesine göre III. evredeydi. Polikliniğe 7-8 aydır devam eden postmenapozal kanama ve akıntı şikayeti ile gelmişti.

Vajinal tuşede uterus yumruk cesametinde, sol adnex ve çevresinde yapışıklıklar mevcut. Sağ adnex sola oranla serbest, uterus mobil, hareketleri ağrılı, douglas serbest olarak bulundu. Collum yanlamasına yırtık, hiperprofik, vulvada II. derece perine yırtığı, vajende sisto-rektosel tespit edildi.

Rutin laboratuvar tetkiklerinde özellik yoktu, sedim 30/50/64

Preoperatif olarak yapılan fraksione küretajda kronik servisit ve adenomatöz hiperplazi saptandı. Hysterometri 10 cm idi.

Hastada ikinci bir tümör yoktu.

Adenomatöz hiperplazi ve sol over tümörü nedeniyle operasyona karar verildi. Operasyonda sol overden kaynaklanan 10x10 cm büyüklükte, yü-

zeyi düzgün, uterus ve barsaklarla yapışıklık yapmış kist tespit edildi. Sağ ve sol adnex extirpasyonu kist extirpasyonu ve total abdominal histerektomi yapıldı. Materyal patolojiye gönderildi.

Çıkarılan operasyon piyesinin patolojik incelenmesinde;

Over: Granülosa hücreli tümör

Tuba: Kronik salpenjit

Endometrium: Adenomatöz hiperplazi

Myometrium: Myomatöz hiperplazi

Servix: Kronik servisit olarak saptandı.

Postop komplikasyon olmayan hasta radyoterapi için İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Radyoterapi polikliniğine yollandı.

Vaka 2: 32 yaşında, düzenli adetler gören (29 günde bir 2 gün süreli ve 1 ped/günlük) 14 yıllık evli, 3 normal spontan doğum yapmış bir hastaydı. Postop evrelemede FIGO evrelemesine göre evre IV olduğu tespit edildi.

Polikliniğe 4–5 aydır karnında şişlik, 1 aydır sık idrar yapma ve idrar tutamama şikayeti ile müracaat etmişti.

Yapılan vajinal tuşede batında göbek hizasına kadar çıkan solid, mobil, yüzeyi düzgün kitle tespit edildi.

Vajinal smearda kanama bulguları ve iltihap tablosu, probe küretajda kistik glandüler hiperplazi tespit edildi.

Bu hastamızda ikinci bir tümör lokalizasyonu yoktu. İki taraflı pretibial ödemi (++) mevcuttu.

Sağ ovarial kitle nedeniyle operasyona karar verildi. Operasyonda 35–40 cm çapında, 6–7 litre hacminde sağ ovarial kitle görüldü. Uterus normalden büyüktü. Total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo ooforektomi yapıldı. Postop komplikasyon olmadı. Hasta postop radyoterapi için İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi radyoterapi polikliniğine sevk edildi. Tümörün morfolojik ve histolojik yapısı Makroskopik: 20 cm çapında, dış yüzü düzgün görünümde, kesiti gevrek kıvamlı gri–beyaz renkli, kistik alanları gösteren kitle. Mikroskopik: geniş alanlarda nekrotik tümör dokusu görülüyor. Tümör hücreleri yuvarlak kromatinden orta derecede zengin nüveli, granülosa hücrelerini andırır hücreler olup, bağ dokusuyla ayrılmış, kitle yapıları yapmaktadır.

Tanı: Granülosa hücreli over tümörü

TARTIŞMA

İki olgumuzun özelliklerinin literatür bilgilerine uygunluğunu araştırdık.

1- Yaş ve doğurganlık:

1. olgumuz 60 yaşında olup, en sık görülen 51–60 yaş grubuna dahil olmakla birlikte, II. olgumuz 32 yaşında olup tümörün ilk görüldüğü 51–60 yaş grubu dışındadır (2, 23). 1. olgumuz partus 6, II. olgumuz partus 3 ile literatür ortalamalarının dışındadır. (2, 3, 23).

2- Menstruasyon durumu ve semptomlar literatürdeki vakalarda postmenapozal kanamalar, menometrorajiler şeklinde menses anomalileri olarak bildirilmiştir (2, 9, 11, 15, 23). I. olgumuz postmenapozal kanama bulgusuyla literatüre uymakta, fakat 2. olgumuz 29 gündे bir 2 gün süreli ve 1 ped / günlük menstruasyon tablosuyla literatüre uymamaktadır.

3- Preop yapılan probe küretaj raporları: Literatürdeki vakaların büyük çoğunuğunda endometriumda kistik glandüler hiperplazi veya adenocarcinoma bildirilmiştir (2, 9, 11, 15, 23). 2. olgumuzda endometriumda kistik glandüler hiperplazi 1. olgumuzda adenomatöz hiperplazi hali mevcuttu ve bu yönden literatüre uymaktaydilar.

4- Preop tanı: Literatürde adnex tümörleri, over karsinomu, uterus myomatosus, servix ca gibi ön tanılar bildirilmektedir (2, 23). 1. olgumuz uterus myomatosus 2. olgumuz sağ ovarian kitle ön tanısıyla opere edilmiştir ve bu yönden literatüre uygunluk göstermektediler.

5- Op. ve post op tedavi: Genel görüş TAH+BSO, eğer şiddetli çocuk arzusu varsa sağlam adnexin in situ bırakabileceği şeklinde dir (1, 2, 11, 15, 23). Biz her iki olgumuzda da TAH+BSO, postop olarak radyoterapi uyguladık.

6- Klinik Stage: Literatürde olguların en çok stage I ve II de yakalandıkları bildirilmektedir (2, 23). Bizim olgularımızda 1. vaka III, 2. vaka stage IV idi.

7- Prognos: Literatürde 5 yıllık survide % 11 olan ölüm oranı 10 yıllık survide % 24–44'e yükselmektedir. En sağlıklı sonuçların % 53–67'lik ölüm oranı ile 15 yıllık survilerde ortaya çıktıgı belirtilmektedir (1, 2, 8, 11, 15, 17, 19, 23). Bizim olgularımız henüz takip altındadır.

8- Eşlik eden 2. tümör: Literatürde % 5-15 vakada meme karsinomu gibi ayrı bir habis gelişme bildirilmektedir. Bizim her iki olgumuzda da böyle bir ikinci tümör mevcut değildir.

9- Histolojik parametreler ve прогноз: Morfolojik parametrelerle hastanın прогнозu arasında korelasyon vardır.

10- Otopsi: Rezidivler, rekto-vesiko-vaginal fistüller, massif intropitoneal metastazlar (perietal ve visceral peritonda) barsaklarda lenf bezlerinde, dalak ve plevrade metaztaslar tespit edildiği literatürde bildirilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Barber, Hugh. K.M.D.: *Manual of Gynecologic Oncology*. J.B. Lippincott Company, 1980.
2. Bartly, W., Spernol, R. und Breitenecker, G.: *Zur Bedeutung klinischer und morphologischer Parameter für die Prognose von Granulosazell tumoren des Ovars*. Geburts. u. Frauenheilk. 44: 295-299, 1984.
3. Bosse, L.: *Bevölkerung Österreichs*. Herausgegeben vom Österreichischen Statistischen Zentralamt Wien, Heft 463, 1977.
4. Breitenecker, G., Bartl, W., Scheiber, V.: *Die prognostische Bedeutung morphologischer Parameter bei malignen epithelialen Ovarial tumoren*. Der Pathologe, in Druck, 1982.
5. Çanga, Ş., Escendal, A., Yavuz, H.: *Over Tümörleri*, Ankara Üniversitesi Basımevi, 1976.
6. Diddle, A.W. and o'Connor, K.A.: *Feminizing ovarian tumors and pregnancy*. Am. J. Obstet. Gynecol. 62: 1072, 19651.
7. Diddle, A.W.: *Granulosa and theca-cell ovarian tumors*. Prognosis. Cancer 5: 215-228, 1952.
8. Fox, H., Agrawal, K. and Langley, F.A.: *A clinicopathologic study of 92 cases of granulosa cell tumor of the ovary with special reference to the factors influencing prognosis*, Cancer, 35: 231, 1975.
9. Fox, H. and Langley, F.A.: *Tumors of the ovary*. Chicago Yearbook Medical Publisher, 1976.
10. Francis, H.H.: *Granulosa cell tumor of the ovary at the age of 85 years*. J. Obstet. Gynecol. Br. Commonw., 64: 274, 1957.
11. Jones, Jr., Howard, W.M.D., Jones, G.S. MD.: *Novak's Textbook of Gynecology*. The Williams and Wilkins Company, 1981.
12. Kottmeier, H.L.: *The classification and treatment of ovarian tumors*. Acta Obstet. Gynec. Scand. 31: 313-363, 1952.
13. Malkasian, G.D., Docherty, M.B., Wilson, R.B., Faber, J.E.: *Functioning tumors of ovary in women under 40*. Obstet. Gynec. 26: 669, 1965.
14. Malkasian, G.D., Webb, F.M., Facog, E.J.: *Observations on Chemotherapy of Granulosa Cell Carcinoma and Malignant Ovarian Teratomas*. Am. J. Obstet. Gynec. 44: 885-888, 1974.
15. Mattingly, R.F.: *Te Linde's Operative Gynecology*, J.B. Lippincott Company, 1977.

16. Nakashima, N., Young, H.R. Scully, R.E.: Arch. Pathol. Las. Med. 108: 786-791, 1984.
17. Norris, H.J., Taylor, H.B.: Prognosis of Granulosa-Theca tumors of the ovary. Cancer, 21: 255-263, 1967.
18. Novak, E.: *Granulosa cell ovarian tumors as cause of Precocious Puberty*, with report of 3 cases. Am. J. Obstet. Gynecol. 26: 505, 1933.
19. Novak, E.R., Kutchineshgi, J., Mupas, R.S.: Feminizing Gonadal Stromal Tumors. Am. J. Obstet. Gynec. 38: 701-713, 1971.
20. Pankratz, E., Boyes, D.A., White, G.A., Galliford, B.W., Fairey, R.N., Benedet, J.L.: *Granulosa Cell Tumors*, Am. J. Obstet. Gynec. 52: 718-723, 1978.
21. Scully, R.E.: *Sex cord-Stromal Tumors*. In: Pathology of the Female Genital Tract. Editor. A. Blaustein, Springer-Verlag. New York-Berlin-Heidelberg. 1982.
22. Scully, R.E.: *Tumors of the Ovary and Maldeveloped Gonads*, Atlas of Tumor Pathology. Fasc. 16, AFIP, Washington, 1979.
23. Yardım, T., Kıraklıoğlu, L.: *Over granulosa hücreli tümörlerinin prognozunda klinik ve morfolojik parametrelerin değerlendirilmesi*.