

Over Granulosa Hücreli Tümörlerinin Prognosunda Klinik ve Morfolojik Parametrelerin Değerlendirilmesi?

T. YARDIM^a, L. KIVRIKOĞLU^b, S. KARAHASAN^c

^a Trakya Üniversitesi Tıp Fak. Kadın Hast. ve Doğum Anabilim dalı Öğretim Üyesi (Doç. Dr.) EDİRNE

^b Trakya Üniversitesi Tıp Fak. Kadın Hast. ve Doğum Anabilim dalı (Araş. Gör.) EDİRNE

^c Trakya Üniversitesi Tıp Fak. Kadın Hast. ve Doğum Anabilim dalı (Araş. Gör.) EDİRNE

ÖZET :

Bu yazında bir granulosa hücreli tümör olgusu nedeniyle literatür araştırılması yapılmış, klinik ve morfolojik parametreler, прогноз ve tedavi ile ilgili bilgiler derlenmiştir.

EVALUATION OF CLINICAL AND MORPHOLOGIC PARAMETERS AND PROGNOSIS IN GRANULOSA CELL TUMORS OF THE OVARIUM

SUMMARY :

This report consists of a case of granulosa cell tumor in a post — menopausal woman and review of clinical and morphological parameters, prognosis and latest therapeutical trends of the disease.

GİRİŞ :

Kadın gonadal stromal tümörleri (eski adı seks kordonları tümörleri) sıkılıkla feminizan tümörler olarak adlandırılırlar. Bunlar granulosa ve theka hücreli tümörlerdir^{1, 11, 15}. Bulardan granulosa hücreli tümörler daha sıktır¹⁵. Burada bir olgu nedeniyle literatürü gözden geçirdik.

Granulosa hücreli tümörler genel olarak lokal infiltrasyon gösteren, yavaş gelişen ve nadir olarak da ekstra abdominal metastaz yapabilen bir neoplazm potansiyeli gösterirler²¹.

Literatürde öngörülen 5 yıllık survi oranı bütün stage'ler için % 45-90'dır^{8, 17, 19, 20}. Over karsinomundan % 12-54 oranında daha iyi bir prognos gösterir⁴. 10 yıllık survilerde % 10 bir düşme görülür^{8, 17, 20}. Tüm stage'lerde % 7-25 oranında intraperitoneal, retroperitoneal lenf bezlerinde veya hatta diğer organlarda metastatik yayılma görülür^{14, 20}. Stage I ve II de operasyonda bel bir süre sonra residiv ve metastazlar ortaya çıkar^{8, 17, 20}.

OVER GRANULOSA HÜCKİMLİ TÖMÖRLEKİNİN PROGNOZUNDА KLINIK VE MORFOLOJİK PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

19-10-06 presented at the 2010 meeting of the International Society for Traumatic Stress Studies.

Son zamanlarda morfolojik ve klinik parametrelerle, hedeflenen prognosu arasında korelasyon kurulmuştur. Literatür araştırmasında residiv ve metastazların öngörülen parametrelerde прогноз için değerlendirmelerinde farklı sonuçların ortaya çıktığını görmekteyiz^{7, 8, 14, 17, 20, 21}.

Otgüzarılı değerlendirme'sinde kullanılan histolojik parametreleri söyle sıralayabiliriz^{2, 3, 11, 15, 22}:

1. **Histolojik tip**
 - a) Diffüz sarkomatoid,
 - b) Mikst (Sarkomatoid ve mikrofolliküler yapadır),
 - c) Mikrofolliküler,
 - d) Makrofolliküler.
 - e) Trabeküler,- insüler,
 2. Mitotik indeks,
 3. Sitolojik differansiyasyon derecesine göre tümörlerin ünimorf veya limorf şeklinde ayırmı.

MATERYAL VE METOD :

Kendi olgumuzu klinik ve morfolojik parametrelerle bir değerlendirmeye tabi tutarak hastalığın прогнозu hakkında literatür bilgi vermeyi uygun gördük.

Olgumuz; F.K, 60 yaşında, 40 yıllık evli,

Menars: 11 yaşında, 40 yaşında menopoza girmis.

Partus: 6 Abortus: Ø Küretaj: Ø

26.2.1985 tarihinde, postmenopozal kanama nedeni ile polikliniğimize başvurdu (Prot. no. 19926).

Jinekolojik bulgular: RVV-II^o. Perine yırtığı, cystorectocele, Serviks + Hipertrofik, yanlamasına, yarıtk, Corpus - 14-16 haftalık gebelik büyüklüğünde, mobilitesi kısıtlı.

Adneksler; Serbest.

Frektsiyette / Kütetaj: yapıldı; Histerometri 10 cm.

Patoloji: Hipofizi Kronik servisit ve Adenomatöz Hiperplazi (Prot. 532/85 Doç. Dr. K. Kutlu).

T. YARDIM ve ARKADAŞLARI

Laboratuar tetkikleri normal sınırlar içinde. Sedimentasyon 30-50-64.

Sistemik incelemeye bir özellik yok.

Kolposkopi: Atrofik çok katlı yassı epitel, transformasyon bölgesi görülmüyor.

Anestezi altında muayene: Uterus 14-16 haftalık gebelik büyüklüğünde, sol adneks ve çevresi adherent, sağ adneks serbest.

Op. Sitosu: Sol overden kaynaklanan 10 cm çapında, yüzeyi düzgün, uterus ve barsaklara yapışıklığı olan içi kanamalı bir kist. Sağ lig. latum ve lig rotundumda metastatik nodüller.

FİGO sınıflamasına göre stage III.

Hastaya Total Abdominal Histerektomi ve Bilateral Salpingooforektomi uygulandı. Pat. raporu (No: 2436/85, Doç. Dr. K. Kutlu) :

Over: Granulosa hücreli tümör,

Tuba: Kr. Salpenjit;

Endometrium: Adenomatöz hiperplazi,

Myometrium: Myomatöz Hiperplazi,

Serviks: Kr. servisit.

Post-op komplikasyonu olmayan hasta radyoterapi için İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fak. Radyoterapi Polikliniği sevkedildi.

SONUÇ :

Olgumuzun özelliklerinin literatüre uyguluğunu araştırdık.

1) **Yaş - Doğurganlık:** Olgumuz 60 yaşında olup, en sık görülen 51-60 yaş grubuna dahildir². Doğurganlık açısından partus 6 ile literatüre uyuyamaktadır. Literatürde ortalama 1,4-1,8 doğum/kadın bulunmuştur^{2,3}.

2) **Menstruasyon durumu ve semptomlar:** Olgumuz postmenopozal kanama ile başvurmuş ve adenomatöz hiperplazi saptanmıştır. Literatürde postmenopozal kanamalar, menometrorajiler ile birlikte glanduler kistik hiperplazi veya adenokarsinomalar beraber görülmektedir^{2,9,11,15}. Olgumuz literatüre uygun bir tablo göstermektedir.

OVER GRANULOSA HÜCRELİ TÜMÖRLERİNİN PROGNOZUNDA KLINİK VE MORFOLOJİK PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

(Literatürdeki en sık görülen malign tümörlerin en kötü прогнозlu olanıdır.)

3) Pre-op tanı : Literatürde adneks tümörleri, over karsinomu, uterus myomatous, serviks ca gibi tanılar saptanmışlardır². Olgumuzda ön tanı uterus myomatous idi.

4) Operasyon ve post-op tedavi : TAH-BSO veya şiddetle çocuk isteniyorsa sağlam adneks in-situ bırakılabilir^{3, 4, 16}. Biz olgumuzda TAH-BSO ve radyoterapi uyguladık.

5) Klinik Stage : Literatürde en çok olgu Stage I-II de yakalanmaktadır². Bizim olgumuz Stage III idi.

6) Prognos : Literatürde 5 yıllık survide % 11 olan ölüm oranı, 10 yıllık survide % 24-44'e yükselmektedir. En sağlıklı sonuçların % 53-67 lik bir ölüm oranı ile 15 yıllık survilerde ortaya çıktığı belirtilmektedir^{1, 2, 8, 11, 15, 17, 19}. Bizim olgumuz henüz takip altındadır.

7) Histolojik parametreler ve prognos : Tümörün çapı ile prognos arasında bir ilişkiye literatürde rastlanmamıştır. Ancak mitotik indeks ve polimorfizm ile bir ilişki vardır. Mitozdan zengin ve polimorf yapıda granulosa hücreli tümörlerde ölüm sayısı artmakta ve prognos kötüleşmektedir². Bizim olgumuzda mitotik indeks çok düşük (her sahada 1-2 mitoz) ve unimorf bir yapı bulunmaktadır.

8) Otropsi : Rezidivler, rekto-vesiko-vaginal fistüller, massif intraperitoneal metastazlar (parietal visceral periton), barsaklar, lenf bezleri, dalak ve plevrade metastazlar tesbit edildiği literatürde saptanmıştır^{8, 17, 20}.

TARTIŞMA :

Her ne kadar kadın gonadal stromal tümörlerine femininan tümörler denirse de bunların yaklaşık % 25'i hormon salgıları¹.

Literatürde, 29 hastada androjen yapımı ile birlikte granulosa hücreli tümör bildirilmiştir¹⁶.

Granulosa hücreli tümörler tüm over tümörlerinin % 1-2'ini kapsarlar, over malign tümörlerinin ise % 5-10'u oluştururlar¹².

Tümörlerin % 5-10'u puberte öncesinde görülür ve izoseksüel pubertas yapar^{1, 10}. Literatürde 225 dişi pubertas prekoks olgusundan ancak 6'sı ovarian tümörlerle bağlıdır¹. Tümör çatallarda semptomlar hızla geriler¹¹.

Olgular genellikle 30 yaşının üzerindedir ve % 23 evli kadınlarda ve nulliparlarda görülür^{8, 17, 20, 21}. Literatürdeki en yaşlı hasta 85 yaşındadır¹⁰.

Hastaların büyük bir kısmında alt karın ağruları ve düzensiz kanamalar vardır^{8, 20}. Bütün semptomların bir arada olması prognозun kötü olduğunu gösterir⁸. Alt karın ağruları daha çok Stage III de görülür. Stage I de ise 2/3 olguda düzensiz kanamalar olur²⁰. Ancak bazı yazarlar bu semptomların Stage I de görülmeyeğini iddia ediyor².

Menstruasyon gören ve postmenopozdaki kadınlarda fazla estrojen salgısı ile proliferatif hiperplazi görülür, ancak atipik glanduler yapılara dönüşebilir^{11, 15}. Bu estrojenik hiperaktivitenin endometrium kanserine yol açabileceğine dair bulgular elde edilmiştir⁸.

Granulosa hücreli tümör gebelikle birlikte de görülebilir⁸.

Femininan over tümörlerinin hepsi malign olarak kabul edilmelidir. Ancak granulosa hücreli tümörün diğerlerine nazaran daha yüksek bir malign rekürrans oranı vardır^{1, 11, 15}. Bu geç rekürranslardan dolayı 5 yıllık survi oranı yanlıltıcıdır. Ancak 20 yıllık survi oranı % 50 civarındadır⁸. W. Bartl'a göre bütün Stage'lerde 5 yıllık survi % 88,9 dur, ancak bu, diğer yazarların üzerinde bir orandır^{8, 17, 19, 20}. Fox'a göre 5 yıllık survi tümör 5 cm den küçükse % 64 dür⁸. Bununla birlikte Bartl ve ark. tümörün büyüklüğü ile prognоз arasında bir ilişki kuramadıklarını bildirmiştir. Histolojik kriterlerin prognозu etkilediğini, mitoz indeksinin yüksek, sitolojik olarak da ileri derecede differansiyasyon gösteren olgularda prognозun kötü olduğunu ileri sürmektedirler⁸.

Granulosa hücreli tümörlerden ölenlerde ekstra abdominal, retroperitoneal lenf bezleri ve diğer organlarda metastaz mevcuttur. Tümörde diskontinü yılanmanın % 25 oranında olduğu gösterilmiştir^{8, 17, 20}.

Granulosa hücreli tümörlerin büyük bir yüzdesi Stage I ve II de teşhis edilirler².

35 yaşını geçkin olanlarda tedavi; Total Histerektomi - Bilateral Salpingo-ooforektomi, appendektomi ve omentektomidir. Sitolojik inceleme için sıvı alınmalıdır¹. Daha genç hastalarda, tek taraflı, düzgün, kapsülü, mobil tümörlerde, şiddetle çökük arzulayanlarda unilateral salpingo - ooforektomi ve diğer overden biopsi almak yeterli olabilir^{1, 11, 15}. Prognозun karanlık olması ve geç metastazları nedeniyle ovarian kanserler için öngörülen bütün tedavilerden faydalанılır. Granulosa hücreli tümör radyosensitiftir¹. Kombinasyon şeklinde kemoterapiye cevap alındığına dair yayınlar da vardır^{1, 11}.

OVER GRANULOSA HOCRELI TUMORLERININ PROGNOZUNDA KLINIK VE MORFOLOJİK PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

KAYNAKLAR :

1. Barber, Hugh R. K. MD.: **Manual of Gynecologic Oncology.** J. B. Lippincott Company, 1980.
 2. Bartl, 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.: Die 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., Esençalı, A., Yavuz, H.: Over Tümörleri, Ankara Üniversitesi Basımevi, 1976.
 6. Diddle, A. W., and o'Connor, K. A.: Feminizing ovarian tumors and pregnan cy. Am. J. Obstet. Gynecol. 62 : 1072, 1951.
 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., Docherty, M. B., Wilson, R. B., Faber, J. E.: Functioning tumors of ovary in women under 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. Lab. Med. 108 : 786 — 791, 1984.

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., Kutchinesgji, 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.