

Over Granulosa Hücreli Tümörlerinin Prognozunda Klinik ve Morfolojik Parametrelerin Değerlendirilmesi

T. YARDIM^a, L. KIVRIKOĞLU^b, Ş. 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 yazıda bir granulosa hücreli tümör olgusu nedeniyle literatür araştırılması yapılmış, klinik ve morfolojik parametreler, prognoz ve tedavi ile ilgili bilgiler derlenmiştir.

EVLUATION 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) sıklıkla feminizan tümörler olarak adlandırılırlar. Bunlar granulosa ve theka hücreli tümörlerdir^{1, 11, 15}. Bunlardan granulosa hücreli tümörler daha siktir¹⁵. Bi 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 sürvi oranı bütün stage'ler için % 45-90'dır^{8, 17, 19, 20}. Over karsinomundan % 12-54 oranında daha iyi bir prognoz gösterir⁴. 10 yıllık sürvilerde % 10 bir düşme görülür^{8, 17, 20}. Tüm stage'lerde % 7-25 oranında intraperitoneal, retroperitoneal lenf bezlerinde veyahut diğ. organlarda metastatik yayılma görülür^{14, 20}. Stage I ve II de operasyonda belli bir süre sonra residiv ve metastazlar ortaya çıkar^{8, 17, 20}.

OVER GRANULOSA HÜCRELİ TÜMÖRLERİNİN PROGNOZUNDA KLİNİK VE MORFOLOJİK PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZETİ: Bu çalışmada 26 adet over granulosa hücreli tümörü değerlendirilmiştir.

Son zamanlarda morfolojik ve klinik parametrelerle hastalığın prognozu arasında korelasyon kurulmuştur. Literatür araştırmasında residiv ve metastazların öngörülen parametrelerle prognoz için değerlendirilmelerinde farklı sonuçların ortaya çıktığını görmekteyiz^{7, 8, 14, 17, 20, 21}.

Olguların değerlendirilmesinde kullanılan histolojik parametreleri şöyle sıralayabiliriz^{2, 3, 11, 15, 22}:

1. Histolojik tip — a) Diffüz sarkomatoid,
b) Mikst (Sarkomatoid ve mikrofolliküler yapıda),
c) Mikrofolliküler,
d) Makrofolliküler,
e) Trabeküler - insüler.

2. Mitotik indeks,

3. Sitolojik differansiyasyon derecesine göre tümörlerin üniform veya polimorf şeklinde ayırımı.

MATERYAL VE METOD :

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

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

Menarş: 11 yaşında, 40 yaşında menopoza girmiş.

Partus: 6 Abortus: Ø Küretaj: Ø

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

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

Adneksler: Serbest.

Fraksiyone Küretaj yapıldı; Histerometri 10 cm.

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

T. YARDIM ve ARKADAŞLARI

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

Sistemik muayenede bir özellik yok.

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

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

Op. Situsü : 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.

FIGO sınıflamasına göre stage III.

Hastaya Total Abdominal Histerektomi ve Bilateral Salpingooferektomi 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 Polikliniğine sevk edildi.

SONUÇ :

Olgumuzun özelliklerinin literatüre uygulugunu araştırdık.

1) Yaş - Doğurganlık : Olgumuz 60 yaşında olup, en sık görülen 51-60 yaş grubuna dahildir². Doğurganlık açısından partus 6 ile literatüre uymamaktadır. 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 KLİNİK VE MORFOLOJİK PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

3) *Pre-op tanı*: Literatürde adneks tümörleri, over karsinomu, uterus myomatosis, serviks ca gibi ön tanıları saptanmıştır². Olgumuzda ön tanı uterus myomatosis idi.

4) *Operasyon ve post-op tedavi*: TAH-BSO veya şiddetle çocuk isteniyorsa sağlam adneks in-situ bırakılabilir^{2, 14, 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) *Prognoz*: Literatürde 5 yıllık sürvide % 11 olan ölüm oranı, 10 yıllık sürvide % 24-44'e yükselmektedir. En sağlıklı sonuçların % 53-67 lik bir ölüm oranı ile 15 yıllık sürvilerde ortaya çıktığı belirtilmektedir^{1, 2, 8, 11, 15, 17, 19}. Bizim olgumuz henüz takip altındadır.

7) *Histolojik parametreler ve prognoz*: Tümörün çapı ile prognoz 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 prognoz kötüleşmektedir². Bizim olgumuzda mitotik indeks çok düşük (her sahada 1-2 mitoz) ve unimorf bir yapı bulunmuştur.

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

TARTIŞMA :

Her ne kadar kadın gonadal stromal tümörlerine feminizan tümörler denirse de bunların yaklaşık % 25'i hormon salgılar¹.

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

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

Tümörlerin % 5-10'u puberte öncesinde görülür ve izoseksüel pubertasyapar^{1, 10}. Literatürde 225 dişi pubertasya prekoks olgusundan ancak 6 sı ovarial tümörlere bağlıdır¹. Tümör çıkarılınca 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 ağrıları ve düzensiz kanamalar vardır^{8, 20}. Bütün semptomların bir arada olması prognozun kötü olduğunu gösterir⁸. Alt karın ağrıları daha çok Stage III de görülür. Stage I de ise 2/3 olguda düzensiz kanamalar olur²⁰. Ancak bazı yazarlar bu semptomların Stage I de görülmediğini iddia ediyor².

Menstruasyon gören ve postmenopozdaki kadınlarda fazla estrojen salgısı ile proliferatif hiperplazi görülür, ancak atipik glanduler yapılar dönüşebilir^{11, 15}. Bu estrojenik hiperaktivitenin endometrium kanserine yol açabileceğine dair bulgular elde edilmiştir⁹.

Granulosa hücreli tümör gebelikle birlikte de görülebilir⁸.

Feminizan over tümörlerinin hepsi malign olarak kabul edilmelidir. Ancak granulosa hücreli tümörün diğerlerine nazaran daha yüksek bir malign rekürrens oranı vardır^{1, 11, 15}. Bu geç rekürrenslardan dolayı 5 yıllık sürvi oranı yanıltıcıdır. Ancak 20 yıllık sürvi oranı % 50 civarındadır⁸. W. Bartl'a göre bütün Stage'lerde 5 yıllık sürvi % 88,9 dur, ancak bu, diğer yazarların üzerinde bir orandır^{8, 17, 19, 20}. Fox'a göre 5 yıllık sürvi tümör 5 cm den küçükse % 64 dür⁸. Bununla birlikte Bartl ve ark. tümörün büyüklüğü ile prognoz arasında bir ilişki kuramadıklarını bildirmiştir. Histolojik kriterlerin prognozu etkilediğini, mitoz indeksinin yüksek, sitolojik olarak da ileri derecede differansiyasyon gösteren olgularda prognozun kötü olduğunu ileri sürmektedirler².

Granulosa hücreli tümörlerden ölenlerde ekstra abdominal, retroperitoneal lenf bezleri ve diğer organlarda metastaz mevcuttur. Tümörde diskontinü yayılmanın % 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-ooferektomi, appendektomi ve omentektomidir, Sitolojik inceleme için sıvı alınmalıdır¹. Daha genç hastalarda, tek taraflı, düzgün, kapsüllü, mobil tümörlerde, şiddetle çocuk arzulayanlarda unilateral salpingo - ooferektomi ve diğer overden biopsi almak yeterli olabilir^{1, 11, 15}. Prognozun karanlık olması ve geç metastazları nedeniyle ovarial kanserler için öngörülen bütün tedavilerden faydalanılır. Granulosa hücreli tümör radyosensitiftir¹. Kombinasyon şeklinde kemoterapiye cevap alındığına dair yayınlar da vardır^{1, 11}.

OVER GRANULOSA HÜCRELİ TÜMÖRLERİNİN PROGNOZUNDA KLİNİK VE MORFOLOJİK PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

KAYNAKLAR :

1. **Barber, Hugh R. K. MD. :** Manual of Gynecologic Oncology. J. B. Lippincott Company, 1980.
2. **Bartl, W., Spornol, 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. , Esendal, 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, 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 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.

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., Gallford, 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.